

**UNIMEN**

***Promotion 2026***

**Thèse du programme de recherche de niveau doctoral (PhD) en  
génie biopharmaceutique**

*Approche de génie biopharmaceutique pour le développement de  
nanoparticules polymériques destinées à l'amélioration de la  
biodisponibilité orale.*

Présentée par

**TROSHIN Ilya**

En vue de l'obtention du niveau doctoral (PhD) en génie  
biopharmaceutique

## **Remerciements**

Au terme de ce travail doctoral, je souhaite exprimer ma profonde reconnaissance à l'ensemble des personnes qui ont contribué, de près ou de loin, à la réalisation de cette thèse.

Je tiens tout d'abord à adresser mes remerciements les plus sincères à Monsieur Robert Michit, directeur de cette thèse, pour m'avoir accordé sa confiance en acceptant d'encadrer ce travail de recherche.

Je lui suis particulièrement reconnaissant pour :

- la qualité de son encadrement scientifique,
- la rigueur méthodologique qu'il m'a transmise,
- la pertinence de ses conseils tout au long de cette étude,
- ainsi que pour son soutien constant durant l'élaboration de ce manuscrit.

Son exigence intellectuelle, sa disponibilité et sa vision du génie biopharmaceutique ont constitué des éléments déterminants dans l'aboutissement de cette thèse et dans ma formation de chercheur.

Qu'il trouve ici l'expression de ma gratitude la plus respectueuse.

Je souhaite également remercier chaleureusement les membres du jury qui ont accepté d'évaluer ce travail et de participer à la soutenance.

Leur lecture attentive, leurs remarques scientifiques et leurs échanges contribuent à l'enrichissement de cette recherche et à son inscription dans la communauté académique.

Mes remerciements s'adressent aussi à la direction de l'École Supérieure Européenne de Management, pour les conditions académiques et scientifiques mises à disposition tout au long de ce parcours doctoral.

Je remercie l'ensemble des enseignants, chercheurs et personnels ayant participé à ma formation, dont les enseignements ont contribué à construire les bases scientifiques nécessaires à la réalisation de ce travail en génie biopharmaceutique.

J'exprime également ma reconnaissance à toutes les personnes ayant apporté un soutien scientifique, technique ou moral au cours de ces années, et qui ont participé, par leurs échanges et leur présence, à l'aboutissement de cette recherche.

Enfin, je souhaite adresser mes remerciements les plus profonds à ma famille et à mes proches, pour leur patience, leur soutien indéfectible et leurs encouragements constants tout au long de ce parcours.

Leur confiance a été une source essentielle de motivation dans les moments les plus exigeants de cette aventure doctorale.

À toutes et à tous, j'adresse ma gratitude la plus sincère.

Remerciements

Résumé

Abstract

## INTRODUCTION GÉNÉRALE

### Chapitre 1

#### Revue bibliographique

1.1. Génie biopharmaceutique : fondements théoriques, évolution historique et rôle stratégique dans le développement pharmaceutique moderne

1.2. Biodisponibilité orale : définition, mécanismes physiologiques et facteurs limitants

1.2.1. Étapes clés de l'absorption orale des médicaments

1.2.2. Facteurs physico-chimiques influençant la biodisponibilité orale

1.2.3. Facteurs physiologiques et biologiques

1.2.4. Système de classification biopharmaceutique (BCS) et biodisponibilité orale

1.2.5. Limites des approches conventionnelles

1.2.6. Rôle du génie biopharmaceutique dans l'amélioration de la biodisponibilité orale

1.2.7. Conclusion de la section

1.3. Facteurs limitant la biodisponibilité orale des principes actifs faiblement solubles

1.3.1. Faible solubilité aqueuse : principal facteur limitant

1.3.2. Cristallinité et état solide du principe actif

- 1.3.3. Taille des particules et surface spécifique
- 1.3.4. Instabilité chimique et enzymatique dans le tractus gastro-intestinal
- 1.3.5. Perméabilité intestinale limitée et barrières biologiques
- 1.3.6. Métabolisme de premier passage hépatique et intestinal
- 1.3.7. Variabilité physiologique et interindividuelle
- 1.3.8. Limites des stratégies conventionnelles face aux facteurs limitants
- 1.3.9. Implications pour le développement pharmaceutique
- 1.3.10. Conclusion de la section
- 1.4. Système de classification biopharmaceutique (BCS) : principes, applications et limites
  - 1.4.1. Origine et fondements théoriques du BCS
  - 1.4.2. Définition des classes du BCS
  - 1.4.3. Critères de solubilité et de perméabilité
  - 1.4.4. Intérêt du BCS dans le développement pharmaceutique
  - 1.4.5. Rôle réglementaire du BCS
  - 1.4.6. Limites du système de classification biopharmaceutique
  - 1.4.7. Extensions et évolutions du BCS
  - 1.4.8. Implications du BCS pour les stratégies nanoparticulaires
  - 1.4.9. Conclusion de la section
- 1.5. Stratégies conventionnelles d'amélioration de la biodisponibilité orale des principes actifs faiblement solubles
  - 1.5.1. Réduction de la taille des particules : micronisation
  - 1.5.2. Formation de sels pharmaceutiques
  - 1.5.3. Utilisation de co-solvants et de surfactants

- 1.5.4. Complexes d'inclusion : cyclodextrines
- 1.5.5. Dispersions solides
- 1.5.6. Systèmes auto-émulsifiants (SEDDS)
- 1.5.7. Limites globales des stratégies conventionnelles
- 1.5.8. Positionnement par rapport aux approches innovantes
- 1.5.9. Conclusion de la section
- 1.6. Nanotechnologies pharmaceutiques : principes, types et applications en administration orale
  - 1.6.1. Principes fondamentaux des nanotechnologies pharmaceutiques
  - 1.6.2. Intérêt des nanotechnologies pour l'administration orale
  - 1.6.3. Types de systèmes nanoparticulaires utilisés en pharmacie
  - 1.6.4. Mécanismes d'amélioration de l'absorption orale par les nanotechnologies
  - 1.6.5. Enjeux de formulation et de génie des procédés
  - 1.6.6. Limites et défis des nanotechnologies pharmaceutiques
  - 1.6.7. Positionnement des nanoparticules polymériques
  - 1.6.8. Conclusion de la section
- 1.7. Nanoparticules polymériques : types, matériaux, propriétés et intérêt biopharmaceutique
  - 1.7.1. Définition et principes généraux des nanoparticules polymériques
  - 1.7.2. Classification des nanoparticules polymériques
  - 1.7.3. Polymères utilisés dans la formulation des nanoparticules polymériques
  - 1.7.4. Propriétés physico-chimiques des nanoparticules polymériques
  - 1.7.5. Mécanismes de libération du principe actif
  - 1.7.6. Intérêt biopharmaceutique des nanoparticules polymériques pour l'administration orale

- 1.7.7. Défis et limites des nanoparticules polymériques
- 1.7.8. Positionnement des nanoparticules polymériques dans la présente thèse
- 1.7.9. Conclusion de la section
- 1.8. Nanoparticules polymériques pour l'administration orale : mécanismes d'absorption et performances biopharmaceutiques
  - 1.8.1. Comportement des nanoparticules polymériques dans le tractus gastro-intestinal
  - 1.8.2. Libération du principe actif à partir des nanoparticules polymériques
  - 1.8.3. Interaction avec la muqueuse intestinale
  - 1.8.4. Mécanismes de passage à travers l'épithélium intestinal
  - 1.8.5. Interaction avec les transporteurs et enzymes intestinales
  - 1.8.6. Performances biopharmaceutiques des nanoparticules polymériques
  - 1.8.7. Limites et controverses liées à l'absorption des nanoparticules
  - 1.8.8. Implications pour la conception des nanoparticules polymériques
  - 1.8.9. Conclusion de la section
- 1.9. Limites, défis et perspectives des nanoparticules polymériques pour l'administration orale
  - 1.9.1. Défis liés à la formulation et à la conception des nanoparticules polymériques
  - 1.9.2. Sensibilité aux paramètres de procédé et reproductibilité
  - 1.9.3. Problèmes de stabilité physico-chimique et biologique
  - 1.9.4. Limites liées à l'absorption orale et à la biodisponibilité réelle
  - 1.9.5. Enjeux de sécurité et de toxicité
  - 1.9.6. Contraintes réglementaires et défis de validation
  - 1.9.7. Défis industriels et économiques

1.9.8. Perspectives de recherche et axes d'amélioration

1.9.9. Positionnement et justification de la présente thèse

1.9.10. Conclusion générale du chapitre 1

## Chapitre 2

### Matériels et Méthodes

2.1. Approche méthodologique générale

2.2. Matériel

2.2.1. Principe actif

2.2.2. Polymères

2.2.3. Excipients et réactifs

2.3. Développement des nanoparticules polymériques

2.3.1. Principe général de formulation

2.3.2. Préparation par nano précipitation

2.3.3. Méthode d'émulsion-évaporation du solvant

2.3.4. Conclusion de la section 2.3

2.4. Approche Quality by Design (QbD)

2.4.1. Quality Target Product Profile (QTPP)

2.4.2. Identification des attributs critiques de qualité (CQA)

2.4.3. Identification des paramètres critiques de matériaux (CMA)

2.4.4. Identification des paramètres critiques de procédé (CPP)

2.4.5. Analyse de risque

2.4.6. Conclusion de la section 2.4



## 2.5. Design of Experiments (DoE)

### 2.5.1. Objectifs du Design of Experiments

### 2.5.2. Facteurs, niveaux et réponses étudiées

### 2.5.3. Analyse statistique et modélisation

### 2.5.4. Détermination des conditions optimales

### 2.5.5. Validation expérimentale du design space et robustesse du procédé

## 2.6. Caractérisation physico-chimique des nanoparticules polymériques

### 2.6.1. Taille moyenne hydrodynamique et indice de polydispersité

### 2.6.2. Potentiel zêta

### 2.6.3. Morphologie et structure de surface des nanoparticules

### 2.6.4. Efficacité d'encapsulation du principe actif

### 2.6.5. Profils de libération in vitro

### 2.6.6. Études de stabilité physico-chimique

### 2.6.7. Conclusion générale du chapitre 2

## Chapitre 3 – Résultats et discussion

### 3.1. Présentation générale des résultats expérimentaux

#### 3.1.1. Stratégie expérimentale et cohérence avec l'approche QbD

#### 3.1.2. Résultats du criblage et identification des facteurs critiques

#### 3.1.3. Validation des modèles issus du DoE

#### 3.1.4. Conditions optimales retenues

### 3.2. Discussion physico-chimique approfondie des nanoparticules de PLA

#### 3.2.1. Influence des paramètres de formulation sur la taille nanoparticulaire

### 3.2.2. Organisation structurale de la matrice polymérique

#### 3.2.2.1. Organisation interne de la matrice polymérique

#### 3.2.2.2. Interactions moléculaires polymère–principe actif

#### 3.2.2.3. Influence des paramètres de formulation sur l’encapsulation

#### 3.2.2.4. Corrélation structure–libération

#### 3.2.2.5. Positionnement par rapport à la littérature

### 3.2.3. Mécanismes d’encapsulation et d’efficacité élevée

### 3.2.4. Corrélation entre structure nanoparticulaire et cinétique de libération

### 3.2.5. Stabilité physico-chimique et implications structurales

### 3.2.6. Positionnement par rapport à la littérature

## 3.3. Discussion biopharmaceutique

### 3.3.1. Amélioration de la solubilité apparente et de la dissolution

### 3.3.2. Contrôle de la cinétique de libération et maintien des concentrations plasmatiques

### 3.3.3. Interaction avec l’environnement gastro-intestinal

### 3.3.4. Impact potentiel sur la biodisponibilité orale

### 3.3.5. Implications thérapeutiques et cliniques potentielles

### 3.3.6. Limites de l’étude et perspectives biopharmaceutiques

### 3.3.7 Conclusion du Chapitre 3

### 3.3.8. Transition vers le Chapitre 4

## Chapitre 4 – Discussion générale et perspectives

### 4.1. Intégration globale des résultats : de la formulation à la performance thérapeutique

#### 4.1.1. Approche systémique du développement biopharmaceutique

- 4.1.2. De la définition du besoin thérapeutique à la sélection du vecteur polymérique
- 4.1.3. Rôle structurant de l'approche QbD dans la cohérence des résultats
- 4.1.4. Cohérence entre structure nanoparticulaire et propriétés physico-chimiques
- 4.1.5. Traduction biopharmaceutique des propriétés structurales
- 4.1.6. Contribution à la transition vers une pharmacie de précision
- 4.1.7. Synthèse critique de l'intégration formulation–fonction
- 4.2. Apport du système nanoparticulaire PLA pour les molécules de classe II du BCS
  - 4.2.1. Enjeux biopharmaceutiques associés aux principes actifs faiblement solubles
  - 4.2.2. Intérêt des nanoparticules polymériques biodégradables
  - 4.2.3. Transformation des déterminants de la biodisponibilité orale
  - 4.2.4. Comparaison avec les stratégies alternatives d'amélioration de solubilité
  - 4.2.5. Pertinence clinique potentielle pour l'ibuprofène
  - 4.2.6. Contribution conceptuelle au génie biopharmaceutique
- 4.3. Analyse critique des mécanismes physico-chimiques identifiés
  - 4.3.1. Importance de l'analyse mécanistique dans le développement des nanomédicaments
  - 4.3.2. Thermodynamique de l'encapsulation et compatibilité polymère–principe actif
  - 4.3.3. Organisation supramoléculaire : architecture cœur–couronne
  - 4.3.4. Cinétique de libération : couplage diffusion–érosion polymérique
  - 4.3.5. Stabilité colloïdale et rôle des interactions interparticulaires
  - 4.3.6. Limites interprétatives et complexité multi-échelle
- 4.4. Robustesse de l'approche Quality by Design appliquée aux nanomédicaments et implications réglementaires
  - 4.4.1. Émergence du paradigme Quality by Design dans le développement pharmaceutique

- 4.4.2. Spécificités des nanomédicaments face aux exigences de qualité
- 4.4.3. Application concrète du QbD dans cette thèse
- 4.4.4. Robustesse scientifique et reproductibilité du système développé
- 4.4.5. Implications réglementaires pour les nanoparticules polymériques
- 4.4.6. Limites actuelles de l'application du QbD aux nanomédicaments
- 4.4.7. Contribution conceptuelle de cette thèse au QbD des nanomédicaments
- 4.5. Limites scientifiques approfondies et verrous de la translation clinique
  - 4.5.1. Nécessité d'une analyse critique dans les travaux de nanobiopharmacie
  - 4.5.2. Limites liées à l'absence d'évaluation in vivo
    - 4.5.2.1. Importance des données pharmacocinétiques
    - 4.5.2.2. Corrélation in vitro–in vivo (IVIVC) encore incertaine
  - 4.5.3. Complexité du micro-environnement gastro-intestinal
  - 4.5.4. Incertitudes toxicologiques et de biodistribution
  - 4.5.5. Défis de la mise à l'échelle industrielle
    - 4.5.5.1. Reproductibilité du procédé
    - 4.5.5.2. Contraintes réglementaires et technologiques
  - 4.5.6. Limites conceptuelles et scientifiques plus larges
- 4.6. Perspectives scientifiques, technologiques et cliniques
  - 4.6.1. Rôle des perspectives dans la dynamique de recherche en génie biopharmaceutique
  - 4.6.2. Perspectives expérimentales : validation in vivo et corrélations IVIVC
    - 4.6.2.1. Études pharmacocinétiques animales
    - 4.6.2.2. Établissement de corrélations in vitro–in vivo

- 4.6.3. Perspectives d'ingénierie pharmaceutique avancée
  - 4.6.3.1. Fonctionnalisation de surface et vectorisation muqueuse
  - 4.6.3.2. Développement de formes pharmaceutiques solides
  - 4.6.3.3. Systèmes hybrides et nanostructures de nouvelle génération
- 4.6.4. Extension thérapeutique à d'autres molécules
- 4.6.5. Perspectives industrielles et réglementaires
  - 4.6.5.1. Mise à l'échelle et production GMP
  - 4.6.5.2. Évolution du cadre réglementaire des nanomédicaments
- 4.6.6. Perspectives cliniques et impact en santé publique
- 4.7. Conclusion générale du chapitre 4
  - 4.7.1. Intégration globale des connaissances acquises
  - 4.7.2. Apports scientifiques majeurs du travail
  - 4.7.3. Mise en perspective des limites identifiées
  - 4.7.4. Portée conceptuelle pour le génie biopharmaceutique
  - 4.7.5. Portée conceptuelle pour le génie biopharmaceutique
- 4.8. Conclusion finale du chapitre 4

## Chapitre 5 – Conclusion générale intégrative et perspectives stratégiques finales

- 5.1. Inscription du travail dans l'évolution contemporaine du génie biopharmaceutique
  - 5.1.1. Mutation du paradigme pharmaceutique : de la molécule à la performance thérapeutique
  - 5.1.2. Émergence des nanotechnologies pharmaceutiques comme réponse aux limitations biopharmaceutiques
  - 5.1.3. Place du poly(acide lactique) dans l'architecture des nanomédicaments modernes

- 5.1.4. Intégration du paradigme Quality by Design dans la recherche académique
- 5.1.5. Contribution du travail à la transition vers une nanomédecine orale translationnelle
- 5.1.6. Portée scientifique et conceptuelle de l'inscription du travail dans ce contexte
- 5.2. Synthèse critique et approfondie des contributions scientifiques
  - 5.2.1. Nécessité d'une synthèse critique dans les travaux translationnels
  - 5.2.2. Contribution à la science des nanoparticules polymériques orales
  - 5.2.3. Contribution mécanistique multi-échelle
  - 5.2.4. Contribution méthodologique : démonstration de l'applicabilité du QbD aux nanomédicaments
  - 5.2.5. Contribution biopharmaceutique : vers une amélioration de la biodisponibilité orale
  - 5.2.6. Contribution conceptuelle au génie biopharmaceutique translationnel
- 5.3. Portée translationnelle, industrielle et réglementaire
  - 5.3.1. De la preuve de concept académique à l'innovation thérapeutique
  - 5.3.2. Enjeux de la validation préclinique dans la perspective translationnelle
  - 5.3.3. Défis technologiques de la mise à l'échelle industrielle
    - 5.3.3.1. Reproductibilité du procédé de fabrication
    - 5.3.3.2. Transformation en forme pharmaceutique finale
  - 5.3.4. Cadre réglementaire des nanomédicaments oraux
    - 5.3.4.1. Spécificités réglementaires des systèmes nano-structurés
    - 5.3.4.2. Évolution future du cadre réglementaire
  - 5.3.5. Dimension économique et industrielle de l'innovation nanoparticulaire
  - 5.3.6. Contribution du travail à la dynamique translationnelle des nanomédicaments

## 5.4. Limites globales et portée réelle des conclusions

### 5.4.1. Nécessité d'une analyse critique dans une démarche scientifique translationnelle

### 5.4.2. Limites expérimentales liées à l'approche in vitro

#### 5.4.2.1. Absence de validation pharmacocinétique in vivo

#### 5.4.2.2. Limites des modèles de libération in vitro

### 5.4.3. Limites biologiques et toxicologiques potentielles

#### 5.4.3.1. Complexité du micro-environnement gastro-intestinal

#### 5.4.3.2. Incertitudes toxicologiques liées à la nano-échelle

### 5.4.4. Limites technologiques et industrielles

#### 5.4.4.1. Sensibilité du procédé de fabrication

#### 5.4.4.2. Défis de stabilité et de formulation finale

### 5.4.5. Limites réglementaires et économiques

#### 5.4.5.1. Cadre réglementaire encore évolutif

#### 5.4.5.2. Pertinence économique de la nano-reformulation

### 5.4.6. Limites conceptuelles et généralisabilité des résultats

## 5.5. Perspectives scientifiques à l'échelle de la prochaine décennie

### 5.5.1. Rôle stratégique des perspectives dans une thèse translationnelle

### 5.5.2. Perspectives précliniques : validation pharmacocinétique, toxicologique et mécanistique

#### 5.5.2.1. Études pharmacocinétiques comparatives

#### 5.5.2.2. Évaluation toxicologique multi-échelle

#### 5.5.2.3. Corrélations in vitro–in vivo et modélisation pharmacocinétique

### 5.5.3. Perspectives d'ingénierie pharmaceutique avancée

#### 5.5.3.1. Fonctionnalisation de surface et vectorisation ciblée

#### 5.5.3.2. Nanoparticules stimulables et systèmes sensibles à l'environnement

#### 5.5.3.3. Passage vers des formes pharmaceutiques solides industrielles

### 5.5.4. Extension à d'autres classes thérapeutiques

### 5.5.5. Perspectives industrielles et réglementaires à l'horizon décennal

#### 5.5.5.1. Industrialisation continue et procédés intensifiés

#### 5.5.5.2. Maturation du cadre réglementaire des nanomédicaments

### 5.5.6. Impact potentiel en santé publique et médecine de précision

## 5.6. Conclusion générale finale

### 5.6.1. Synthèse intégrative de la démarche scientifique

### 5.6.2. Apports scientifiques majeurs et portée conceptuelle

### 5.6.3. Validation méthodologique du paradigme Quality by Design appliqué aux nanomédicaments

### 5.6.4. Portée biopharmaceutique et potentiel thérapeutique

### 5.6.5. Limites identifiées et conditions de la translation clinique

### 5.6.6. Vision prospective et contribution au futur de la pharmacie

## Bibliographie principale

## Bibliographie complémentaire étendue



## Résumé

L'amélioration de l'administration orale des principes actifs faiblement solubles constitue un enjeu majeur du génie biopharmaceutique contemporain, en raison de la proportion croissante de molécules appartenant à la classe II du Biopharmaceutics Classification System (BCS), caractérisées par une faible solubilité aqueuse mais une perméabilité élevée.

Dans ce contexte, les nanoparticules polymériques biodégradables représentent une stratégie prometteuse pour moduler la dissolution, la libération et la biodisponibilité des médicaments.

L'objectif de cette thèse a été de développer et d'optimiser un système de nanoparticules de poly(acide lactique) (PLA) encapsulant l'ibuprofène comme molécule modèle hydrophobe, selon une approche intégrée fondée sur le paradigme Quality by Design (QbD) et l'optimisation expérimentale par Design of Experiments (DoE).

Les nanoparticules obtenues présentent :

- une taille nanométrique contrôlée et une faible polydispersité,
- une stabilité colloïdale satisfaisante,
- une efficacité d'encapsulation élevée,
- une cinétique de libération prolongée,
- et une amélioration attendue de la dissolution apparente du principe actif.

L'analyse mécanistique multi-échelle a mis en évidence :

- le rôle des interactions hydrophobes polymère–principe actif,
- une organisation supramoléculaire cœur–couronne,
- et un couplage diffusion–dégradation polymérique contrôlant la libération.

L'application du Quality by Design a permis d'identifier les attributs critiques de qualité, de modéliser les relations formulation-réponse et de définir un espace de conception robuste, renforçant la pertinence translationnelle du système développé.

Bien que les résultats suggèrent une amélioration potentielle de la biodisponibilité orale et une stabilisation du profil pharmacocinétique, la translation clinique reste conditionnée par :

- la validation pharmacocinétique et toxicologique in vivo,
- la maîtrise de la mise à l'échelle industrielle,
- et l'évolution du cadre réglementaire des nanomédicaments oraux.

En conclusion, cette thèse démontre que les nanoparticules de PLA optimisées par une approche QbD constituent une plateforme biopharmaceutique prometteuse pour l'administration orale des molécules faiblement solubles, contribuant au développement de nouvelles générations de médicaments à haute performance thérapeutique.

Mots-clés : nanoparticules polymériques, PLA, ibuprofène, biodisponibilité orale, Quality by Design, libération contrôlée, nanomédecine.

## Abstract

Improving the oral delivery of poorly water-soluble drugs represents a major challenge in modern biopharmaceutical engineering, due to the increasing proportion of compounds belonging to Biopharmaceutics Classification System (BCS) class II, characterized by low aqueous solubility and high permeability.

In this context, biodegradable polymeric nanoparticles offer a promising strategy to modulate drug dissolution, release kinetics, and systemic bioavailability.

The aim of this thesis was to develop and optimize poly(lactic acid) (PLA) nanoparticles encapsulating ibuprofen as a hydrophobic model drug, using an integrated framework based on Quality by Design (QbD) principles and Design of Experiments (DoE) optimization.

The resulting nanoparticles exhibited:

- controlled nanometric particle size with low polydispersity,
- satisfactory colloidal stability,
- high encapsulation efficiency,
- sustained drug release kinetics,
- and an expected increase in apparent drug dissolution.

Multi-scale mechanistic analysis revealed:

- the contribution of hydrophobic polymer–drug interactions,
- a core–shell supramolecular organization,
- and diffusion–polymer degradation coupling governing drug release.

Implementation of the Quality by Design approach enabled identification of critical quality attributes, modeling of formulation–response relationships, and definition of a robust design space, thereby strengthening the translational relevance of the developed system.

Although the findings suggest a potential improvement in oral bioavailability and stabilization of pharmacokinetic profiles, clinical translation remains dependent on:

- comprehensive in vivo pharmacokinetic and toxicological validation,
- successful industrial scale-up,
- and further maturation of the regulatory framework for oral nanomedicines.

Overall, this thesis demonstrates that QbD-optimized PLA nanoparticles constitute a promising biopharmaceutical platform for the oral delivery of poorly soluble drugs, contributing to the advancement of next-generation high-performance therapeutic systems.

Keywords: polymeric nanoparticles, PLA, ibuprofen, oral bioavailability, Quality by Design, controlled release, nanomedicine.

## INTRODUCTION GÉNÉRALE

Le développement de médicaments efficaces, sûrs et accessibles constitue l'un des piliers fondamentaux des systèmes de santé modernes. Face à l'augmentation continue des maladies chroniques, métaboliques et dégénératives, ainsi qu'au vieillissement progressif de la population mondiale, la demande en thérapies innovantes ne cesse de croître. Dans ce contexte, l'industrie pharmaceutique et la recherche académique sont confrontées à des défis scientifiques, technologiques et économiques majeurs, liés non seulement à la découverte de nouvelles molécules actives, mais également à leur transformation en médicaments administrables, performants et reproductibles.

Le génie biopharmaceutique s'inscrit au cœur de cette problématique en tant que discipline multidisciplinaire située à l'interface du génie des procédés, des sciences pharmaceutiques, de la biologie et des biotechnologies. Il vise à assurer la conversion rationnelle d'un principe actif issu de la recherche fondamentale en un produit pharmaceutique final répondant aux exigences d'efficacité thérapeutique, de sécurité, de qualité et de conformité réglementaire. Contrairement à une approche strictement formulationnelle ou pharmacologique, le génie biopharmaceutique adopte une vision intégrée du médicament, considérant celui-ci comme un système complexe dont les performances résultent de l'interaction entre la molécule active, la forme pharmaceutique, le procédé de fabrication et l'organisme cible.

Parmi les différentes voies d'administration disponibles, la voie orale demeure la plus largement privilégiée en pratique clinique. Elle présente de nombreux avantages, notamment sa simplicité d'utilisation, son caractère non invasif, sa bonne acceptabilité par les patients et son coût relativement faible. D'un point de vue industriel, la voie orale offre également des avantages logistiques importants en termes de fabrication, de stockage et de distribution. Toutefois, malgré ces atouts indéniables, l'administration orale est associée à de nombreuses limitations biopharmaceutiques qui peuvent compromettre l'efficacité thérapeutique des médicaments.

L'un des défis majeurs de la voie orale réside dans la biodisponibilité orale, définie comme la fraction du principe actif administré qui atteint la circulation systémique sous forme inchangée, ainsi que la vitesse à laquelle ce processus se produit. La biodisponibilité orale dépend d'une succession de processus complexes incluant la libération du principe actif à partir de la forme pharmaceutique, sa dissolution dans les fluides gastro-intestinaux, son passage à travers la barrière intestinale et son métabolisme de premier passage hépatique. Toute limitation affectant l'une de ces étapes peut entraîner une diminution significative de la quantité de principe actif disponible pour exercer son effet thérapeutique.

Avec l'évolution des stratégies de découverte de médicaments, notamment l'essor de la chimie combinatoire et du criblage à haut débit, le profil des nouvelles entités chimiques candidates au développement pharmaceutique a profondément changé. Une proportion croissante de ces molécules présente une faible solubilité aqueuse, une forte lipophilie et, dans certains cas, une perméabilité intestinale limitée. Selon le système de classification biopharmaceutique (BCS), une majorité des nouveaux principes actifs appartient aux classes II et IV, pour lesquelles la solubilité constitue le facteur limitant principal de l'absorption orale. Cette situation a conduit à une augmentation du taux d'échec lors des phases de développement préclinique et clinique, non pas en raison d'une inefficacité pharmacologique, mais en raison de performances biopharmaceutiques insuffisantes.

Face à ces limitations, l'amélioration de la biodisponibilité orale des principes actifs faiblement solubles est devenue un enjeu central du développement pharmaceutique moderne. De nombreuses stratégies conventionnelles ont été développées à cette fin, telles que la micronisation, la formation de sels pharmaceutiques, l'utilisation de co-solvants, les dispersions solides ou les systèmes auto-émulsifiants. Bien que ces approches aient permis des avancées significatives, elles présentent souvent des limites en termes de stabilité, de reproductibilité, de contrôle du profil de libération et de transférabilité industrielle, en particulier pour les molécules les plus complexes.

Dans ce contexte, les nanotechnologies pharmaceutiques ont suscité un intérêt croissant au cours des dernières décennies. L'utilisation de systèmes de taille nanométrique permet de modifier les propriétés physico-chimiques des médicaments et d'offrir de nouvelles

opportunités pour améliorer leur comportement biopharmaceutique. À l'échelle nanométrique, l'augmentation de la surface spécifique, la possibilité d'encapsulation du principe actif et l'interaction accrue avec les barrières biologiques constituent autant de leviers pour améliorer la dissolution, l'absorption et la biodisponibilité orale.

Parmi les différents systèmes nanoparticulaires développés, les nanoparticules polymériques biodégradables se distinguent par leur grande flexibilité de conception, leur biocompatibilité et leur potentiel de transfert industriel. Ces systèmes reposent sur l'utilisation de polymères biodégradables capables d'encapsuler des principes actifs faiblement solubles au sein d'une matrice ou d'une capsule polymérique. L'encapsulation permet non seulement d'augmenter la solubilité apparente du principe actif, mais également de le protéger contre la dégradation chimique et enzymatique dans le tractus gastro-intestinal, tout en modulant son profil de libération.

Cependant, malgré leur potentiel prometteur, le développement des nanoparticules polymériques pour l'administration orale reste associé à de nombreux défis. La complexité des mécanismes de formation des nanoparticules, leur sensibilité aux paramètres de formulation et de procédé, ainsi que les problèmes de stabilité et de reproductibilité constituent des obstacles majeurs à leur application clinique et industrielle. De plus, les exigences réglementaires en matière de caractérisation, de contrôle qualité et de validation des nanomédicaments imposent une compréhension approfondie des relations entre formulation, procédé et performances biopharmaceutiques.

Dans ce cadre, l'intégration des principes du Quality by Design (QbD) apparaît comme une approche particulièrement pertinente pour le développement rationnel des systèmes nanoparticulaires. Le QbD vise à intégrer la qualité dès la phase de conception du produit, en identifiant les attributs critiques de qualité, les paramètres critiques de matériaux et de procédé, et en définissant un espace de conception garantissant des performances reproductibles. Associée aux outils statistiques du Design of Experiments (DoE), cette approche permet de passer d'un développement empirique à une stratégie prédictive et robuste, compatible avec les exigences industrielles et réglementaires actuelles.

La présente thèse s'inscrit dans cette démarche intégrée de génie biopharmaceutique et vise à développer et optimiser des nanoparticules polymériques biodégradables destinées à améliorer la biodisponibilité orale de principes actifs faiblement solubles. L'objectif principal de ce travail doctoral est d'étudier l'influence des paramètres de formulation et de procédé sur les propriétés physico-chimiques, la stabilité et les performances biopharmaceutiques des nanoparticules développées, tout en s'appuyant sur une approche Quality by Design afin de garantir la robustesse et la reproductibilité du système.

Plus précisément, ce travail a pour objectifs :

- de concevoir des nanoparticules polymériques adaptées à l'administration orale ;
- d'identifier et de maîtriser les paramètres critiques influençant la taille, l'encapsulation et la stabilité ;
- d'évaluer les performances biopharmaceutiques in vitro des formulations développées ;
- d'intégrer les concepts du QbD et du DoE dans une stratégie méthodologique cohérente ;
- de proposer des systèmes nanoparticulaires compatibles avec une perspective de développement industriel.

Ce manuscrit est structuré de la manière suivante. Le Chapitre 1 présente une revue bibliographique approfondie portant sur les concepts fondamentaux du génie biopharmaceutique, la biodisponibilité orale, les limitations des principes actifs faiblement solubles et les stratégies nanoparticulaires développées pour y remédier. Le Chapitre 2 décrit les matériaux, les méthodes expérimentales et l'approche méthodologique adoptée, incluant le cadre Quality by Design et les outils d'optimisation statistique. Le Chapitre 3 expose les résultats expérimentaux obtenus, tandis que le Chapitre 4 en propose une discussion critique et une mise en perspective avec les données de la littérature. Enfin, la conclusion générale synthétise les principaux apports de ce travail et présente les perspectives de recherche futures.



## Chapitre 1

### Revue bibliographique

#### 1.1. Génie biopharmaceutique : fondements théoriques, évolution historique et rôle stratégique dans le développement pharmaceutique moderne

Le génie biopharmaceutique est une discipline scientifique et technologique multidimensionnelle qui s'est progressivement imposée comme un pilier fondamental du développement pharmaceutique moderne. Il se situe à l'interface du génie des procédés, des sciences pharmaceutiques, de la biologie, de la biochimie et des biotechnologies, et vise à assurer la transformation rationnelle et maîtrisée d'un principe actif en un médicament administrable, efficace, sûr et reproductible à l'échelle industrielle. Contrairement à une approche fragmentée du développement pharmaceutique, le génie biopharmaceutique repose sur une vision intégrée du médicament en tant que système complexe, dont les performances thérapeutiques résultent de l'interaction entre la molécule active, la forme pharmaceutique, le procédé de fabrication et l'organisme cible.

L'émergence du génie biopharmaceutique est étroitement liée à l'évolution de la recherche pharmaceutique et aux mutations profondes qu'a connues l'industrie du médicament au cours des dernières décennies. Dans les premières phases du développement pharmaceutique, la découverte de médicaments reposait principalement sur des approches empiriques, fondées sur l'observation clinique et l'expérimentation progressive. Les formes pharmaceutiques développées étaient relativement simples, et les problématiques de biodisponibilité ou de stabilité étaient souvent abordées de manière secondaire. Toutefois, l'essor de la chimie médicinale moderne, de la chimie combinatoire et des technologies de criblage à haut débit a profondément modifié le profil des molécules candidates au développement.

En effet, les nouvelles entités chimiques issues de ces approches sont fréquemment caractérisées par une complexité structurale accrue, une forte lipophilie et des propriétés physico-chimiques défavorables, telles qu'une faible solubilité aqueuse, une instabilité chimique ou une biodisponibilité limitée. Ces caractéristiques ont mis en évidence les limites des stratégies traditionnelles de formulation et ont conduit à un taux d'échec élevé lors des phases précliniques et cliniques du développement. Dans ce contexte, le génie

biopharmaceutique est apparu comme une réponse scientifique et méthodologique visant à intégrer dès les premières étapes du développement les contraintes liées à l'administration, à l'absorption et à la performance thérapeutique du médicament.

Le génie biopharmaceutique adopte ainsi une approche systémique et prédictive du développement du médicament. Il ne se limite pas à l'optimisation de la forme pharmaceutique finale, mais englobe l'ensemble du cycle de vie du produit, depuis la conception initiale jusqu'à la production industrielle et au contrôle qualité. Cette approche repose sur une compréhension approfondie des relations entre les propriétés intrinsèques du principe actif, les caractéristiques des excipients, les paramètres de formulation et les conditions opératoires du procédé de fabrication. L'objectif est de garantir une performance thérapeutique reproductible et conforme aux exigences réglementaires, tout en minimisant la variabilité et les risques associés au développement.

Un aspect central du génie biopharmaceutique réside dans son rôle dans l'optimisation de la biodisponibilité des médicaments. L'efficacité clinique d'un traitement dépend étroitement de la capacité du principe actif à atteindre le site d'action à une concentration adéquate et sur une durée suffisante. Cette performance est influencée par de nombreux facteurs, incluant la solubilité du principe actif, sa stabilité dans les milieux biologiques, sa perméabilité à travers les barrières physiologiques et son métabolisme. Le génie biopharmaceutique vise à intégrer l'ensemble de ces paramètres dans la conception du médicament afin d'optimiser son comportement *in vivo*.

Par ailleurs, le génie biopharmaceutique joue un rôle déterminant dans la maîtrise et l'optimisation des procédés de fabrication pharmaceutiques. Les formes pharmaceutiques modernes, telles que les systèmes multi particulaires, les formes à libération modifiée et les systèmes nanoparticulaires, présentent une complexité accrue qui exige un contrôle rigoureux des paramètres de procédé. L'ingénierie des procédés permet d'identifier les paramètres critiques influençant la qualité du produit final, de réduire la variabilité inter-lots et de garantir la reproductibilité des formulations lors du passage de l'échelle laboratoire à l'échelle industrielle.

La dimension réglementaire constitue également un pilier fondamental du génie biopharmaceutique. Les autorités de santé internationales, telles que la Food and Drug Administration (FDA) et l'Agence européenne des médicaments (EMA), ont progressivement renforcé les exigences en matière de qualité, de sécurité et d'efficacité des médicaments. Les lignes directrices de l'International Council for Harmonisation (ICH) encouragent désormais une approche scientifique approfondie du développement pharmaceutique, fondée sur la compréhension des mécanismes sous-jacents aux performances du médicament. Dans ce cadre, le génie biopharmaceutique fournit les outils conceptuels et méthodologiques nécessaires à l'application de concepts tels que le Quality by Design (QbD), la gestion du risque et l'amélioration continue des procédés.

Enfin, le génie biopharmaceutique constitue un moteur majeur d'innovation dans le domaine pharmaceutique. Les avancées récentes dans les domaines des nanotechnologies, des biomatériaux, de la modélisation et de l'intelligence artificielle ouvrent de nouvelles perspectives pour le développement de formes pharmaceutiques intelligentes et de systèmes de délivrance avancés. Ces innovations permettent d'envisager des stratégies thérapeutiques plus efficaces, mieux ciblées et adaptées aux besoins spécifiques des patients. Dans ce contexte, le génie biopharmaceutique apparaît comme un cadre scientifique indispensable pour relever les défis actuels et futurs du développement du médicament.

Ainsi, le génie biopharmaceutique ne se limite pas à une discipline de support du développement pharmaceutique, mais constitue un levier stratégique pour l'innovation thérapeutique, la compétitivité industrielle et la satisfaction des exigences réglementaires. Son rôle central dans l'amélioration de la performance des médicaments justifie pleinement l'intérêt croissant qu'il suscite dans la recherche académique et industrielle, et souligne sa pertinence dans le cadre de la présente thèse consacrée au développement de systèmes nanoparticulaires destinés à l'amélioration de la biodisponibilité orale.

## **1.2. Biodisponibilité orale : définition, mécanismes physiologiques et facteurs limitants**

La biodisponibilité orale constitue un concept central en biopharmacie et en génie biopharmaceutique, dans la mesure où elle conditionne directement l'efficacité thérapeutique d'un médicament administré par voie orale. Elle est classiquement définie comme la fraction du principe actif administré qui atteint la circulation systémique sous forme inchangée, ainsi que la vitesse à laquelle ce processus se produit. Cette définition souligne que la biodisponibilité ne dépend pas uniquement de la quantité absorbée, mais également de la cinétique d'absorption, deux paramètres essentiels pour garantir une réponse thérapeutique optimale.

Dans le cas de la voie orale, la biodisponibilité est influencée par une succession de processus complexes et interdépendants, incluant la libération du principe actif à partir de la forme pharmaceutique, sa dissolution dans les fluides gastro-intestinaux, son passage à travers la barrière intestinale et son métabolisme de premier passage hépatique. La compréhension et la maîtrise de ces mécanismes constituent un enjeu majeur du génie biopharmaceutique, en particulier pour les principes actifs présentant des propriétés physico-chimiques défavorables.

### **1.2.1. Étapes clés de l'absorption orale des médicaments**

L'absorption orale d'un principe actif peut être décrite comme une succession d'étapes critiques, chacune pouvant constituer un facteur limitant de la biodisponibilité globale.

#### **Libération du principe actif à partir de la forme pharmaceutique**

La première étape de l'absorption orale correspond à la libération du principe actif à partir de la forme pharmaceutique administrée (comprimé, gélule, suspension, etc.). Cette étape dépend fortement de la nature de la forme pharmaceutique, des excipients utilisés et des conditions physiologiques du tractus gastro-intestinal. Une libération incomplète ou retardée peut entraîner une diminution significative de la quantité de principe actif disponible pour l'absorption.

## **Dissolution dans les fluides gastro-intestinaux**

Une fois libéré, le principe actif doit se dissoudre dans les fluides gastro-intestinaux avant de pouvoir traverser la barrière intestinale. La dissolution constitue un facteur déterminant de la biodisponibilité orale, en particulier pour les principes actifs faiblement solubles. Selon l'équation de Noyes–Whitney, la vitesse de dissolution est proportionnelle à la surface spécifique du solide, ce qui explique l'intérêt des stratégies de réduction de la taille particulaire.

## **Passage à travers la barrière intestinale**

Le passage du principe actif à travers l'épithélium intestinal constitue une étape clé de l'absorption. Cette barrière physiologique complexe est conçue pour limiter l'entrée de substances étrangères dans l'organisme, ce qui représente un obstacle majeur pour de nombreux médicaments. Le transport intestinal peut s'effectuer par diffusion passive, transport actif ou endocytose, selon les propriétés du principe actif.

## **Métabolisme de premier passage**

Après absorption, le principe actif est transporté vers le foie via la veine porte, où il peut subir un métabolisme important avant d'atteindre la circulation systémique. Ce métabolisme de premier passage hépatique peut réduire considérablement la biodisponibilité orale de certains médicaments.

### **1.2.2. Facteurs physico-chimiques influençant la biodisponibilité orale**

Les propriétés physico-chimiques intrinsèques du principe actif jouent un rôle déterminant dans son comportement biopharmaceutique.

## **Solubilité aqueuse**

La solubilité aqueuse est l'un des facteurs limitants majeurs de la biodisponibilité orale. Un principe actif faiblement soluble présente une dissolution lente et incomplète dans les fluides gastro-intestinaux, réduisant ainsi la fraction disponible pour l'absorption. Cette

problématique est particulièrement marquée pour les molécules lipophiles issues de la chimie médicinale moderne.

### **Taille des particules et surface spécifique**

La taille des particules influence directement la vitesse de dissolution du principe actif. Une réduction de la taille particulaire permet d'augmenter la surface spécifique et d'améliorer la dissolution, ce qui constitue l'un des fondements des stratégies nanoparticulaires.

### **pKa et ionisation**

Le degré d'ionisation du principe actif, déterminé par son pKa et le pH du milieu gastro-intestinal, influence sa solubilité et sa perméabilité. Les variations de pH le long du tractus gastro-intestinal peuvent ainsi affecter significativement l'absorption.

### **Lipophilie**

La lipophilie, généralement exprimée par le coefficient de partage ( $\log P$ ), influence la capacité du principe actif à traverser les membranes biologiques. Toutefois, une lipophilie excessive peut être associée à une faible solubilité aqueuse, illustrant le compromis complexe entre solubilité et perméabilité.

### **1.2.3. Facteurs physiologiques et biologiques**

Outre les propriétés du principe actif, de nombreux facteurs physiologiques influencent la biodisponibilité orale.

#### **Variabilité du pH gastro-intestinal**

Le pH varie considérablement entre l'estomac et l'intestin, affectant la solubilité et la stabilité des principes actifs.

## **Temps de transit gastro-intestinal**

Le temps de résidence du médicament dans le tractus gastro-intestinal influence la durée pendant laquelle l'absorption peut avoir lieu.

## **Enzymes digestives et transporteurs**

Les enzymes digestives peuvent dégrader certains principes actifs, tandis que les transporteurs membranaires peuvent soit favoriser, soit limiter leur absorption.

### **1.2.4. Système de classification biopharmaceutique (BCS) et biodisponibilité orale**

Le système de classification biopharmaceutique (BCS) a été développé afin de classer les principes actifs en fonction de leur solubilité et de leur perméabilité intestinale. Il constitue un outil fondamental pour prédire les limitations biopharmaceutiques et orienter les stratégies de formulation.

Les principes actifs des classes II et IV, caractérisés par une faible solubilité, représentent un défi majeur pour l'administration orale. Pour ces molécules, la dissolution constitue l'étape limitante de l'absorption, justifiant le développement de stratégies visant à améliorer la solubilité apparente et la cinétique de dissolution.

### **1.2.5. Limites des approches conventionnelles**

Les stratégies conventionnelles d'amélioration de la biodisponibilité orale, telles que la micronisation, l'utilisation de sels pharmaceutiques ou les dispersions solides, ont montré certaines limites, notamment en termes de stabilité, de reproductibilité et de contrôle du profil de libération. Ces limitations ont conduit à l'exploration de stratégies plus avancées, telles que les nanotechnologies pharmaceutiques.

### **1.2.6. Rôle du génie biopharmaceutique dans l'amélioration de la biodisponibilité orale**

Le génie biopharmaceutique joue un rôle central dans l'amélioration de la biodisponibilité orale en proposant des approches intégrées combinant formulation, ingénierie des procédés et compréhension des mécanismes physiologiques. L'objectif est de concevoir des systèmes de délivrance capables de surmonter les barrières biopharmaceutiques tout en garantissant la qualité, la stabilité et la reproductibilité du produit final.

Dans ce cadre, les systèmes nanoparticulaires, et en particulier les nanoparticules polymériques, apparaissent comme une stratégie prometteuse pour améliorer la biodisponibilité orale des principes actifs faiblement solubles, en augmentant leur solubilité apparente, en protégeant le principe actif et en favorisant son absorption intestinale.

### **1.2.7. Conclusion de la section**

En conclusion, la biodisponibilité orale résulte d'un ensemble de mécanismes complexes impliquant des facteurs physico-chimiques, physiologiques et biologiques. Les limitations associées à l'administration orale des principes actifs faiblement solubles justifient pleinement le développement de stratégies innovantes en génie biopharmaceutique. La compréhension approfondie de ces mécanismes constitue une étape essentielle pour le développement de systèmes de délivrance efficaces, tels que les nanoparticules polymériques, qui feront l'objet des sections suivantes.

## **1.3. Facteurs limitant la biodisponibilité orale des principes actifs faiblement solubles**

La faible biodisponibilité orale constitue l'un des principaux obstacles au développement pharmaceutique moderne, en particulier pour les principes actifs présentant une faible solubilité aqueuse. Cette problématique est devenue de plus en plus critique avec l'évolution des stratégies de découverte de médicaments, qui ont conduit à l'identification de molécules de plus en plus lipophiles et structurellement complexes. Dans ce contexte, l'identification et la compréhension des facteurs limitant la biodisponibilité orale représentent une étape essentielle pour la mise au point de stratégies de formulation efficaces en génie biopharmaceutique.



### **1.3.1. Faible solubilité aqueuse : principal facteur limitant**

La solubilité aqueuse est largement reconnue comme le facteur limitant majeur de la biodisponibilité orale pour une grande proportion des nouveaux principes actifs. Une solubilité insuffisante entraîne une dissolution lente et incomplète du médicament dans les fluides gastro-intestinaux, réduisant ainsi la quantité de principe actif disponible pour l'absorption.

Cette problématique est particulièrement marquée pour les molécules lipophiles appartenant aux classes II et IV du système de classification biopharmaceutique (BCS). Dans ces cas, la dissolution constitue l'étape cinétiquement limitante de l'absorption. Même lorsque la perméabilité intestinale est élevée, une faible concentration dissoute du principe actif peut conduire à une absorption insuffisante et variable.

### **1.3.2. Cristallinité et état solide du principe actif**

L'état solide du principe actif joue un rôle déterminant dans sa solubilité et sa vitesse de dissolution. Les principes actifs sous forme cristalline présentent généralement une énergie de réseau élevée, ce qui limite leur capacité à se dissoudre dans les fluides biologiques. À l'inverse, les formes amorphes, bien que plus solubles, sont souvent thermodynamiquement instables et susceptibles de recristallisation au cours du stockage ou après administration.

La polymorphie constitue également un facteur critique. Différentes formes cristallines d'un même principe actif peuvent présenter des solubilités et des vitesses de dissolution significativement différentes, ce qui complique le contrôle de la biodisponibilité et la reproductibilité des performances thérapeutiques.

### **1.3.3. Taille des particules et surface spécifique**

La taille des particules du principe actif influence directement la vitesse de dissolution, conformément à l'équation de Noyes–Whitney. Les particules de grande taille présentent une surface spécifique réduite, entraînant une dissolution lente et incomplète. Bien que la

micronisation soit couramment utilisée pour réduire la taille des particules, cette approche présente des limites, notamment en termes d'agglomération, de stabilité et de reproductibilité.

Les systèmes nanoparticulaires offrent une alternative prometteuse en augmentant significativement la surface spécifique du principe actif, mais leur développement nécessite une maîtrise fine des paramètres de formulation et de procédé.

#### **1.3.4. Instabilité chimique et enzymatique dans le tractus gastro-intestinal**

Outre la solubilité, la stabilité du principe actif dans le tractus gastro-intestinal constitue un facteur limitant important de la biodisponibilité orale. Certains principes actifs sont sensibles au pH acide de l'estomac ou à l'action des enzymes digestives, ce qui peut entraîner une dégradation partielle ou totale avant absorption.

Cette instabilité réduit non seulement la quantité de principe actif disponible pour l'absorption, mais peut également générer des produits de dégradation susceptibles d'affecter la sécurité du médicament. La protection du principe actif contre ces conditions agressives constitue ainsi un objectif majeur des stratégies de formulation avancées.

#### **1.3.5. Perméabilité intestinale limitée et barrières biologiques**

La barrière intestinale représente un obstacle physiologique majeur à l'absorption orale des médicaments. Elle est constituée d'un épithélium étroitement régulé, conçu pour limiter le passage de substances étrangères. Pour certains principes actifs, notamment ceux appartenant à la classe IV du BCS, une faible perméabilité intestinale s'ajoute à la faible solubilité, exacerbant les limitations de la biodisponibilité orale.

Par ailleurs, la présence de transporteurs d'efflux, tels que la P-glycoprotéine, peut limiter l'absorption de certains médicaments en favorisant leur expulsion vers la lumière intestinale. Ces mécanismes biologiques contribuent à la variabilité interindividuelle de la biodisponibilité et compliquent la prédiction du comportement in vivo des médicaments.

### **1.3.6. Métabolisme de premier passage hépatique et intestinal**

Le métabolisme de premier passage constitue un facteur limitant majeur pour de nombreux médicaments administrés par voie orale. Après absorption, le principe actif est transporté vers le foie via la veine porte, où il peut subir une métabolisation importante avant d'atteindre la circulation systémique. Ce phénomène peut réduire considérablement la biodisponibilité orale, même lorsque l'absorption intestinale est efficace.

Dans certains cas, un métabolisme pré-systémique peut également se produire au niveau de l'intestin, contribuant à une perte supplémentaire du principe actif. Ces mécanismes soulignent la nécessité de stratégies de formulation capables de moduler ou de contourner le métabolisme de premier passage.

### **1.3.7. Variabilité physiologique et interindividuelle**

La biodisponibilité orale est également influencée par des facteurs physiologiques variables, tels que le pH gastro-intestinal, le temps de transit, l'état nutritionnel du patient et la présence de pathologies gastro-intestinales. Cette variabilité contribue à des différences significatives de réponse thérapeutique entre les patients et complique la prédiction des performances cliniques des médicaments.

Les principes actifs faiblement solubles sont particulièrement sensibles à ces variations physiologiques, ce qui renforce la nécessité de développer des formulations robustes et peu sensibles aux conditions biologiques.

### **1.3.8. Limites des stratégies conventionnelles face aux facteurs limitants**

Bien que plusieurs stratégies conventionnelles aient été développées pour améliorer la biodisponibilité orale des principes actifs faiblement solubles, telles que la formation de sels pharmaceutiques, l'utilisation de co-solvants ou les dispersions solides, ces approches présentent souvent des limites en termes de stabilité, de contrôle de la libération et de transférabilité industrielle.

Ces limitations ont conduit à l'exploration de stratégies plus avancées, intégrant les concepts du génie biopharmaceutique et les nanotechnologies, afin de surmonter de manière plus efficace les facteurs limitants de la biodisponibilité orale.

### **1.3.9. Implications pour le développement pharmaceutique**

L'ensemble des facteurs limitant la biodisponibilité orale des principes actifs faiblement solubles souligne la complexité du développement de formes pharmaceutiques orales efficaces. Une approche fragmentée, ciblant un seul facteur limitant, est souvent insuffisante pour garantir une amélioration significative et reproductible de la biodisponibilité.

Dans ce contexte, le génie biopharmaceutique propose une approche intégrée visant à combiner plusieurs stratégies de formulation et de procédé afin de surmonter simultanément les différents obstacles à l'absorption orale. Les systèmes nanoparticulaires, et en particulier les nanoparticules polymériques, apparaissent comme une solution prometteuse pour répondre à ces défis complexes.

### **1.3.10. Conclusion de la section**

En conclusion, la faible biodisponibilité orale des principes actifs faiblement solubles résulte de l'interaction de multiples facteurs physico-chimiques, biologiques et physiologiques. La compréhension approfondie de ces facteurs est essentielle pour le développement de stratégies de formulation efficaces et robustes. Les limites des approches conventionnelles justifient pleinement l'exploration de solutions innovantes en génie biopharmaceutique, notamment le recours aux systèmes nanoparticulaires, qui seront abordés dans les sections suivantes.

## **1.4. Système de classification biopharmaceutique (BCS) : principes, applications et limites**

Le système de classification biopharmaceutique (Biopharmaceutics Classification System, BCS) constitue un cadre conceptuel fondamental en biopharmacie et en génie

biopharmaceutique. Il a été développé afin de classer les principes actifs pharmaceutiques en fonction de leurs propriétés de solubilité aqueuse et de perméabilité intestinale, deux paramètres déterminants de la biodisponibilité orale. Le BCS fournit ainsi un outil rationnel pour prédire le comportement biopharmaceutique des médicaments administrés par voie orale et orienter les stratégies de formulation et de développement pharmaceutique.

Depuis son introduction, le BCS a été largement adopté par la communauté scientifique, l'industrie pharmaceutique et les autorités réglementaires. Il joue un rôle clé dans la compréhension des mécanismes d'absorption orale et dans la prise de décision tout au long du cycle de développement du médicament, depuis la sélection des candidats jusqu'à l'évaluation de la bioéquivalence.

#### **1.4.1. Origine et fondements théoriques du BCS**

Le concept du BCS repose sur l'idée que la biodisponibilité orale d'un principe actif est principalement gouvernée par deux propriétés intrinsèques :

- sa solubilité aqueuse, qui conditionne sa dissolution dans les fluides gastro-intestinaux,
- sa perméabilité intestinale, qui détermine sa capacité à traverser la barrière épithéliale intestinale.

Ces deux paramètres influencent directement la fraction du principe actif absorbée et la vitesse d'absorption. Le BCS s'appuie sur des bases théoriques issues de la biopharmacie classique, notamment les modèles de dissolution, de diffusion passive et de transport transmembranaire. Il permet ainsi de relier les propriétés physico-chimiques du principe actif à son comportement in vivo.

#### **1.4.2. Définition des classes du BCS**

Le système de classification biopharmaceutique divise les principes actifs en quatre classes distinctes, en fonction de leur solubilité et de leur perméabilité.

### **Classe I : Haute solubilité – Haute perméabilité**

Les principes actifs de la classe I présentent une solubilité aqueuse élevée et une perméabilité intestinale élevée. Leur biodisponibilité orale est généralement élevée et peu sensible aux variations de formulation. Pour ces molécules, la dissolution et l'absorption ne constituent pas des étapes limitantes, et les formes pharmaceutiques conventionnelles sont généralement suffisantes.

### **Classe II : Faible solubilité – Haute perméabilité**

Les principes actifs de la classe II sont caractérisés par une faible solubilité aqueuse, mais une bonne perméabilité intestinale. Pour ces molécules, la dissolution est l'étape limitante de l'absorption orale. L'amélioration de la solubilité et de la vitesse de dissolution constitue donc un levier majeur pour augmenter la biodisponibilité orale. Cette classe représente une proportion importante des nouveaux principes actifs issus de la recherche pharmaceutique moderne.

### **Classe III : Haute solubilité – Faible perméabilité**

Les principes actifs de la classe III présentent une solubilité élevée, mais une perméabilité intestinale limitée. Dans ce cas, la perméabilité constitue le facteur limitant de la biodisponibilité orale. Les stratégies de formulation visent principalement à améliorer l'interaction avec la barrière intestinale ou à utiliser des transporteurs spécifiques.

### **Classe IV : Faible solubilité – Faible perméabilité**

Les principes actifs de la classe IV cumulent les deux principaux obstacles à l'absorption orale : une faible solubilité et une faible perméabilité. Ces molécules représentent le défi le plus important pour le développement pharmaceutique, car l'amélioration de la biodisponibilité nécessite souvent des stratégies de formulation complexes et innovantes.

### **1.4.3. Critères de solubilité et de perméabilité**

La classification d'un principe actif dans le BCS repose sur des critères bien définis.

#### **Critère de solubilité**

Un principe actif est considéré comme hautement soluble si la dose maximale administrée est totalement soluble dans un volume de 250 mL ou moins, sur une plage de pH physiologique. Ce critère vise à simuler les conditions du tractus gastro-intestinal.

#### **Critère de perméabilité**

La perméabilité est évaluée sur la base de l'absorption fractionnelle chez l'homme ou à l'aide de modèles expérimentaux validés. Un principe actif est considéré comme hautement perméable si une fraction significative de la dose administrée est absorbée.

Ces critères, bien que pratiques, présentent certaines limites, notamment en raison de la complexité des mécanismes d'absorption intestinale et de la variabilité interindividuelle.

### **1.4.4. Intérêt du BCS dans le développement pharmaceutique**

Le BCS constitue un outil stratégique pour orienter le développement des médicaments administrés par voie orale. Il permet d'identifier rapidement les principaux facteurs limitant la biodisponibilité et d'adapter les stratégies de formulation en conséquence.

Pour les principes actifs de classe II et IV, le BCS met en évidence la nécessité de développer des approches visant à améliorer la solubilité et/ou la perméabilité. Ces informations sont particulièrement utiles en génie biopharmaceutique pour la sélection des systèmes de délivrance et l'optimisation des procédés de fabrication.

#### **1.4.5. Rôle réglementaire du BCS**

Le BCS a également un rôle majeur dans le cadre réglementaire, notamment pour l'évaluation de la bioéquivalence des médicaments génériques. Les autorités de santé, telles que la FDA et l'EMA, autorisent dans certains cas des biowaivers, c'est-à-dire une exemption des études de bioéquivalence in vivo, pour les principes actifs appartenant à la classe I (et parfois classe III), sous certaines conditions.

Cette application réglementaire du BCS illustre son importance dans la réduction des coûts et des délais de développement, tout en garantissant la qualité et l'efficacité des médicaments.

#### **1.4.6. Limites du système de classification biopharmaceutique**

Malgré son utilité, le BCS présente plusieurs limites. Il repose sur une classification simplifiée qui ne prend pas en compte certains facteurs importants, tels que :

- la variabilité du pH gastro-intestinal,
- l'influence des excipients,
- les mécanismes de transport actif et d'efflux,
- le métabolisme intestinal et hépatique.

De plus, le BCS considère principalement les propriétés du principe actif, sans intégrer pleinement l'impact de la formulation et du procédé de fabrication, qui jouent pourtant un rôle clé dans les performances biopharmaceutiques.

#### **1.4.7. Extensions et évolutions du BCS**

Afin de pallier certaines limites du BCS, plusieurs extensions ont été proposées, notamment le Biopharmaceutics Drug Disposition Classification System (BDDCS), qui intègre le métabolisme du principe actif comme paramètre supplémentaire. Ces approches visent à fournir une vision plus complète du devenir des médicaments dans l'organisme.



Toutefois, malgré ces évolutions, le BCS demeure un cadre de référence largement utilisé, en raison de sa simplicité et de sa pertinence pour la majorité des applications biopharmaceutiques.

#### **1.4.8. Implications du BCS pour les stratégies nanoparticulaires**

Pour les principes actifs de classe II et IV, le BCS met clairement en évidence la nécessité de stratégies de formulation avancées. Les nanoparticules polymériques offrent une réponse particulièrement adaptée à ces défis, en permettant d'augmenter la solubilité apparente, d'améliorer la dissolution et, dans certains cas, de favoriser l'absorption intestinale.

Le BCS fournit ainsi un cadre conceptuel essentiel pour justifier le recours aux systèmes nanoparticulaires dans le développement de formes pharmaceutiques orales innovantes.

#### **1.4.9. Conclusion de la section**

En conclusion, le système de classification biopharmaceutique constitue un outil fondamental pour la compréhension et la prédiction de la biodisponibilité orale des médicaments. Bien qu'il présente certaines limites, le BCS offre un cadre rationnel pour orienter les stratégies de formulation et de développement pharmaceutique. Son importance est particulièrement marquée pour les principes actifs faiblement solubles appartenant aux classes II et IV, pour lesquels des approches innovantes, telles que les nanoparticules polymériques, apparaissent comme des solutions prometteuses.

### **1.5. Stratégies conventionnelles d'amélioration de la biodisponibilité orale des principes actifs faiblement solubles**

L'amélioration de la biodisponibilité orale des principes actifs faiblement solubles constitue un enjeu majeur du développement pharmaceutique depuis plusieurs décennies. Avant l'émergence des nanotechnologies pharmaceutiques, de nombreuses stratégies conventionnelles de formulation ont été développées afin de surmonter les limitations liées à la faible solubilité et à la dissolution lente des médicaments. Ces approches reposent

principalement sur la modification des propriétés physico-chimiques du principe actif ou sur l'utilisation d'excipients spécifiques visant à améliorer sa dissolution et son absorption.

Bien que ces stratégies aient permis des avancées significatives et aient conduit à la commercialisation de nombreux médicaments, elles présentent également des limites importantes, en particulier face à la complexité croissante des nouvelles entités chimiques. L'analyse critique de ces approches est essentielle pour comprendre leurs apports, mais aussi leurs insuffisances, et pour justifier le recours à des stratégies plus avancées en génie biopharmaceutique.

#### **1.5.1. Réduction de la taille des particules : micronisation**

La micronisation est l'une des stratégies les plus anciennes et les plus largement utilisées pour améliorer la biodisponibilité orale des principes actifs faiblement solubles. Elle repose sur la réduction de la taille des particules du principe actif à l'échelle micrométrique, afin d'augmenter la surface spécifique disponible pour la dissolution.

Selon l'équation de Noyes–Whitney, la vitesse de dissolution d'un solide est proportionnelle à sa surface spécifique. Ainsi, la micronisation permet généralement d'accélérer la dissolution du principe actif et d'augmenter la quantité dissoute dans les fluides gastro-intestinaux. Cette approche est relativement simple à mettre en œuvre et compatible avec de nombreux procédés industriels.

Cependant, la micronisation présente plusieurs limites. La réduction excessive de la taille des particules peut entraîner des phénomènes d'agglomération, réduisant l'efficacité réelle de l'augmentation de surface. De plus, cette approche n'affecte pas la solubilité intrinsèque du principe actif et peut s'avérer insuffisante pour les molécules extrêmement hydrophobes appartenant aux classes II et IV du BCS.

### **1.5.2. Formation de sels pharmaceutiques**

La formation de sels pharmaceutiques constitue une autre stratégie classique pour améliorer la solubilité et la biodisponibilité orale des principes actifs ionisables. En modifiant la forme ionique du principe actif, il est possible d'augmenter sa solubilité aqueuse et sa vitesse de dissolution.

Cette approche est largement utilisée dans l'industrie pharmaceutique et a conduit au développement de nombreuses formes pharmaceutiques commercialisées. Toutefois, la formation de sels n'est applicable qu'aux molécules possédant des fonctions ionisables appropriées. De plus, certains sels peuvent présenter des problèmes de stabilité, de polymorphisme ou de compatibilité avec les excipients.

Par ailleurs, l'amélioration de la solubilité obtenue par formation de sels peut être transitoire, car le principe actif peut recristalliser sous sa forme non ionisée après administration, limitant ainsi l'impact sur la biodisponibilité réelle.

### **1.5.3. Utilisation de co-solvants et de surfactants**

L'ajout de co-solvants ou de surfactants dans les formulations orales constitue une stratégie couramment utilisée pour améliorer la solubilité apparente des principes actifs faiblement solubles. Les co-solvants, tels que l'éthanol ou le propylène glycol, permettent de solubiliser le principe actif en modifiant la polarité du milieu.

Les surfactants, quant à eux, favorisent la formation de micelles capables d'incorporer des molécules hydrophobes. Cette approche peut améliorer la dissolution et l'absorption du principe actif. Toutefois, l'utilisation de fortes concentrations de co-solvants ou de surfactants peut poser des problèmes de tolérance, de stabilité et de compatibilité avec la voie orale.

De plus, ces systèmes peuvent être sensibles aux conditions physiologiques, notamment à la dilution dans le tractus gastro-intestinal, entraînant une précipitation du principe actif et une diminution de la biodisponibilité.

#### **1.5.4. Complexes d'inclusion : cyclodextrines**

Les cyclodextrines sont largement utilisées pour améliorer la solubilité des principes actifs faiblement solubles par formation de complexes d'inclusion. Ces oligosaccharides cycliques possèdent une cavité hydrophobe capable d'héberger des molécules lipophiles, tout en présentant une surface externe hydrophile.

Cette stratégie permet d'augmenter la solubilité apparente et la stabilité du principe actif, tout en améliorant sa dissolution. Les cyclodextrines ont été utilisées avec succès dans plusieurs formulations pharmaceutiques orales.

Cependant, leur utilisation présente des limites, notamment en termes de capacité d'inclusion, de coût et de contraintes réglementaires. De plus, la dissociation du complexe dans le tractus gastro-intestinal est nécessaire pour permettre l'absorption du principe actif, ce qui peut limiter l'efficacité de cette approche.

#### **1.5.5. Dispersions solides**

Les dispersions solides constituent une stratégie largement étudiée pour améliorer la biodisponibilité orale des principes actifs faiblement solubles. Elles reposent sur la dispersion du principe actif dans une matrice polymérique hydrophile, souvent sous forme amorphe, afin d'augmenter la solubilité et la vitesse de dissolution.

Cette approche permet d'améliorer significativement la dissolution et, dans certains cas, la biodisponibilité orale. Toutefois, les dispersions solides présentent des défis importants en termes de stabilité, notamment en raison de la tendance du principe actif amorphe à recristalliser au cours du stockage ou après administration.

La maîtrise de la stabilité physique et chimique des dispersions solides reste un enjeu majeur, limitant parfois leur application industrielle à long terme.

#### **1.5.6. Systèmes auto-émulsifiants (SEDDS)**

Les systèmes auto-émulsifiants constituent une stratégie intéressante pour améliorer la biodisponibilité orale des principes actifs lipophiles. Ces formulations, composées d'huiles, de surfactants et de co-surfactants, forment spontanément des émulsions fines ou des microémulsions au contact des fluides gastro-intestinaux.

Les SEDDS permettent de maintenir le principe actif sous forme solubilisée et d'améliorer son absorption. Cependant, leur formulation est complexe et nécessite une sélection rigoureuse des excipients. De plus, ces systèmes peuvent présenter des problèmes de stabilité et de compatibilité avec certaines formes solides.

#### **1.5.7. Limites globales des stratégies conventionnelles**

Malgré leur utilité, les stratégies conventionnelles présentent plusieurs limites majeures :

- efficacité souvent insuffisante pour les molécules très hydrophobes,
- problèmes de stabilité physique et chimique,
- variabilité des performances in vivo,
- difficultés de montée en échelle industrielle.

Ces limitations ont conduit à une prise de conscience croissante de la nécessité de développer des approches plus intégrées et plus robustes, capables de répondre aux défis posés par les nouvelles entités chimiques.

### **1.5.8. Positionnement par rapport aux approches innovantes**

L'analyse des stratégies conventionnelles met en évidence que, bien qu'elles aient permis des avancées importantes, elles ne suffisent pas toujours à garantir une amélioration significative et reproductible de la biodisponibilité orale. Cette constatation a ouvert la voie au développement de stratégies innovantes, intégrant les concepts du génie biopharmaceutique et des nanotechnologies pharmaceutiques.

Les systèmes nanoparticulaires, et en particulier les nanoparticules polymériques, offrent la possibilité de surmonter simultanément plusieurs facteurs limitants, en combinant amélioration de la solubilité, protection du principe actif et contrôle du profil de libération.

### **1.5.9. Conclusion de la section**

En conclusion, les stratégies conventionnelles d'amélioration de la biodisponibilité orale ont joué un rôle fondamental dans le développement pharmaceutique. Toutefois, leurs limites face à la complexité croissante des principes actifs modernes justifient pleinement l'exploration de solutions plus avancées. Cette transition vers des approches innovantes, telles que les nanoparticules polymériques, s'inscrit pleinement dans le cadre du génie biopharmaceutique moderne et constitue le fondement scientifique de la présente thèse.

## **1.6. Nanotechnologies pharmaceutiques : principes, types et applications en administration orale**

Les nanotechnologies pharmaceutiques constituent l'un des axes majeurs d'innovation du développement pharmaceutique moderne. Elles reposent sur la conception et l'utilisation de systèmes dont la taille est généralement comprise entre 1 et 1000 nm, une échelle à laquelle les propriétés physico-chimiques des matériaux diffèrent significativement de celles observées à l'échelle macroscopique. Ces modifications de propriétés offrent de nouvelles opportunités pour améliorer la performance biopharmaceutique des médicaments, en particulier pour les principes actifs faiblement solubles et difficilement absorbables par voie orale.

L'essor des nanotechnologies pharmaceutiques est étroitement lié aux limites rencontrées par les stratégies conventionnelles de formulation. Face à la complexité croissante des nouvelles entités chimiques et à l'augmentation du nombre de molécules appartenant aux classes II et IV du système de classification biopharmaceutique, les nanotechnologies sont apparues comme une approche prometteuse pour surmonter simultanément plusieurs obstacles à la biodisponibilité orale.

### **1.6.1. Principes fondamentaux des nanotechnologies pharmaceutiques**

L'intérêt des nanotechnologies en pharmacie repose sur plusieurs principes fondamentaux liés à la réduction de la taille des systèmes de délivrance.

#### **Augmentation de la surface spécifique**

La réduction de la taille des particules à l'échelle nanométrique entraîne une augmentation considérable de la surface spécifique. Cette augmentation favorise la dissolution des principes actifs faiblement solubles et améliore leur dispersion dans les fluides gastro-intestinaux, ce qui constitue un avantage majeur pour l'administration orale.

#### **Modification des propriétés physico-chimiques**

À l'échelle nanométrique, les propriétés des matériaux peuvent être modifiées, notamment en termes de solubilité apparente, de réactivité de surface et d'interactions avec le milieu biologique. Ces propriétés peuvent être exploitées pour améliorer la stabilité, la dissolution et l'absorption des médicaments.

#### **Interaction accrue avec les barrières biologiques**

Les systèmes nanoparticulaires peuvent interagir de manière spécifique avec les barrières biologiques, telles que la muqueuse intestinale. Selon leur composition et leurs propriétés de surface, ils peuvent favoriser l'adhésion à la muqueuse, prolonger le temps de résidence intestinal ou faciliter le passage transépithélial.

### **1.6.2. Intérêt des nanotechnologies pour l'administration orale**

L'administration orale présente de nombreux avantages, mais elle est également associée à des barrières physiologiques complexes. Les nanotechnologies pharmaceutiques offrent des solutions potentielles pour surmonter ces barrières.

#### **Amélioration de la dissolution et de la solubilité apparente**

Les systèmes nanoparticulaires permettent d'augmenter la solubilité apparente des principes actifs faiblement solubles, soit par réduction de la taille des particules, soit par encapsulation dans des matrices ou des vecteurs nanométriques.

#### **Protection du principe actif**

L'encapsulation du principe actif au sein d'un système nanoparticulaire permet de le protéger contre la dégradation chimique et enzymatique dans le tractus gastro-intestinal, augmentant ainsi la fraction disponible pour l'absorption.

#### **Modulation du profil de libération**

Les nanotechnologies offrent la possibilité de contrôler la libération du principe actif, en fonction des propriétés du vecteur utilisé. Cette modulation peut permettre d'optimiser la cinétique d'absorption et d'améliorer l'efficacité thérapeutique.

### **1.6.3. Types de systèmes nanoparticulaires utilisés en pharmacie**

Plusieurs types de systèmes nanoparticulaires ont été développés et étudiés pour des applications pharmaceutiques, en particulier pour l'administration orale.

#### **Nanoparticules lipidiques**

Les nanoparticules lipidiques, telles que les liposomes, les nanoparticules lipidiques solides et les nanostructured lipid carriers (NLC), sont largement utilisées pour améliorer la



biodisponibilité des principes actifs lipophiles. Elles offrent une bonne biocompatibilité et une capacité élevée de solubilisation des molécules hydrophobes.

### **Nanoparticules polymériques**

Les nanoparticules polymériques reposent sur l'utilisation de polymères biodégradables et biocompatibles. Elles permettent une grande flexibilité de conception et un contrôle précis des propriétés physico-chimiques, ce qui les rend particulièrement adaptées aux applications orales.

### **Nanoémulsions**

Les nanoémulsions sont des dispersions de gouttelettes d'huile dans l'eau ou inversement, avec une taille nanométrique. Elles sont utilisées pour améliorer la solubilisation et l'absorption des principes actifs lipophiles, mais peuvent présenter des problèmes de stabilité à long terme.

### **Nanocristaux**

Les nanocristaux sont constitués de principe actif pur sous forme nanométrique. Ils permettent d'augmenter la surface spécifique et la vitesse de dissolution, mais n'offrent pas de protection contre la dégradation ni de contrôle du profil de libération.

#### **1.6.4. Mécanismes d'amélioration de l'absorption orale par les nanotechnologies**

Les nanotechnologies pharmaceutiques peuvent améliorer l'absorption orale par plusieurs mécanismes complémentaires :

- augmentation de la dissolution et de la concentration locale du principe actif,
- interaction avec la muqueuse intestinale et prolongation du temps de résidence,
- facilitation du transport transépithélial,
- modulation des transporteurs d'efflux.

Ces mécanismes dépendent fortement de la nature du système nanoparticulaire, de sa taille, de sa charge de surface et de sa composition.

#### **1.6.5. Enjeux de formulation et de génie des procédés**

Le développement de systèmes nanoparticulaires efficaces nécessite une maîtrise fine des paramètres de formulation et de procédé. La complexité de ces systèmes implique une sensibilité accrue aux variations de conditions opératoires, ce qui peut affecter la reproductibilité et la qualité du produit final.

Le génie des procédés joue ainsi un rôle central dans l'optimisation des systèmes nanoparticulaires, en permettant d'identifier les paramètres critiques et de garantir la robustesse du procédé. L'intégration d'approches telles que le Quality by Design est particulièrement pertinente dans ce contexte.

#### **1.6.6. Limites et défis des nanotechnologies pharmaceutiques**

Malgré leur potentiel, les nanotechnologies pharmaceutiques présentent plusieurs défis :

- complexité de formulation et de caractérisation,
- problèmes de stabilité physique et chimique,
- difficultés de montée en échelle industrielle,
- exigences réglementaires accrues.

Ces défis soulignent la nécessité d'une approche méthodologique rigoureuse et intégrée, combinant formulation, génie des procédés et évaluation biopharmaceutique.

#### **1.6.7. Positionnement des nanoparticules polymériques**

Parmi les différents systèmes nanoparticulaires, les nanoparticules polymériques se distinguent par leur biocompatibilité, leur flexibilité de conception et leur potentiel de

contrôle du profil de libération. Elles offrent une plateforme particulièrement intéressante pour l'administration orale de principes actifs faiblement solubles.

Le choix des polymères, des méthodes de formulation et des paramètres de procédé permet d'adapter les propriétés du système aux exigences biopharmaceutiques et réglementaires, ce qui justifie l'intérêt croissant pour ces systèmes dans la recherche académique et industrielle.

#### **1.6.8. Conclusion de la section**

En conclusion, les nanotechnologies pharmaceutiques représentent une avancée majeure dans le développement de formes pharmaceutiques orales innovantes. Elles offrent des solutions prometteuses pour surmonter les limitations associées à la faible solubilité et à la biodisponibilité orale des principes actifs. Toutefois, leur complexité impose une approche intégrée du génie biopharmaceutique, afin de garantir la qualité, la stabilité et la transférabilité industrielle des systèmes développés. Dans ce cadre, les nanoparticules polymériques apparaissent comme une stratégie particulièrement pertinente, qui sera développée plus en détail dans les sections suivantes.

### **1.7. Nanoparticules polymériques : types, matériaux, propriétés et intérêt biopharmaceutique**

Les nanoparticules polymériques constituent l'une des classes de systèmes de délivrance les plus étudiées et les plus prometteuses en génie biopharmaceutique. Leur intérêt repose sur la possibilité d'associer les avantages des nanotechnologies à ceux des polymères biodégradables et biocompatibles, offrant ainsi une grande flexibilité de conception, un contrôle précis des propriétés physico-chimiques et un fort potentiel de transfert industriel. Ces systèmes ont suscité un intérêt croissant pour l'administration orale de principes actifs faiblement solubles, en raison de leur capacité à améliorer la solubilité apparente, à protéger le principe actif et à moduler son absorption.

### **1.7.1. Définition et principes généraux des nanoparticules polymériques**

Les nanoparticules polymériques sont définies comme des systèmes colloïdaux de taille nanométrique, généralement comprise entre 10 et 1000 nm, constitués d'un ou plusieurs polymères dans lesquels le principe actif est soit encapsulé, soit adsorbé, soit dispersé. Contrairement aux nanocristaux, les nanoparticules polymériques ne sont pas constituées exclusivement de principe actif, mais reposent sur une matrice polymérique jouant un rôle fonctionnel essentiel.

Le principe fondamental de ces systèmes repose sur la capacité du polymère à former une structure stable à l'échelle nanométrique, capable d'incorporer le principe actif et d'interagir avec le milieu biologique. Cette structure permet de contrôler la libération du principe actif, de le protéger contre les conditions agressives du tractus gastro-intestinal et d'influencer son comportement biopharmaceutique.

### **1.7.2. Classification des nanoparticules polymériques**

Les nanoparticules polymériques peuvent être classées en plusieurs catégories en fonction de leur structure et du mode d'incorporation du principe actif.

#### **Nanosphères**

Les nanosphères sont des systèmes matriciels dans lesquels le principe actif est uniformément dispersé au sein de la matrice polymérique. La libération du principe actif dépend principalement des phénomènes de diffusion et de dégradation du polymère.

#### **Nanocapsules**

Les nanocapsules sont constituées d'un noyau, généralement liquide ou semi-solide, entouré d'une membrane polymérique. Le principe actif est localisé dans le noyau ou à l'interface, ce qui permet un contrôle plus fin du profil de libération.

## **Systèmes hybrides**

Des systèmes hybrides combinant plusieurs polymères ou associant polymères et lipides ont également été développés afin d'optimiser les performances biopharmaceutiques et la stabilité des nanoparticules.

### **1.7.3. Polymères utilisés dans la formulation des nanoparticules polymériques**

Le choix du polymère constitue un élément central dans la conception des nanoparticules polymériques. Les polymères utilisés doivent être biocompatibles, biodégradables, non toxiques et, idéalement, acceptés par les autorités réglementaires.

#### **Polymères synthétiques biodégradables**

Les polymères synthétiques tels que le poly(acide lactique) (PLA), le poly(acide glycolique) (PGA) et leurs copolymères (PLGA) sont parmi les plus utilisés. Ils présentent une bonne biocompatibilité, une dégradation contrôlable et une large acceptation réglementaire. Leur composition et leur masse molaire peuvent être ajustées afin de moduler les propriétés des nanoparticules, notamment la vitesse de dégradation et le profil de libération du principe actif.

#### **Polymères naturels**

Les polymères naturels, tels que le chitosane, l'alginate ou la gélatine, présentent l'avantage d'une excellente biocompatibilité et, dans certains cas, de propriétés fonctionnelles spécifiques, telles que la mucoadhésion. Le chitosane, par exemple, est largement étudié pour l'administration orale en raison de sa capacité à interagir avec la muqueuse intestinale et à améliorer la perméabilité épithéliale.

## **Polymères fonctionnels et modifiés**

Des polymères fonctionnels ou chimiquement modifiés peuvent être utilisés afin de conférer des propriétés spécifiques aux nanoparticules, telles que la sensibilité au pH, la mucoadhésion ou la libération ciblée. Ces polymères permettent une conception plus sophistiquée des systèmes de délivrance, adaptée aux contraintes physiologiques de la voie orale.

### **1.7.4. Propriétés physico-chimiques des nanoparticules polymériques**

Les propriétés physico-chimiques des nanoparticules polymériques jouent un rôle déterminant dans leurs performances biopharmaceutiques.

#### **Taille et distribution granulométrique**

La taille des nanoparticules influence directement la dissolution du principe actif, l'interaction avec la muqueuse intestinale et la stabilité colloïdale. Une distribution granulométrique étroite est généralement recherchée afin de garantir une reproductibilité et des performances homogènes.

#### **Charge de surface**

La charge de surface, souvent exprimée par le potentiel zêta, influence la stabilité colloïdale des nanoparticules et leurs interactions avec les membranes biologiques. Une charge appropriée peut favoriser la mucoadhésion ou limiter l'agrégation des particules.

#### **Efficacité d'encapsulation**

L'efficacité d'encapsulation du principe actif reflète la capacité du polymère à incorporer le médicament. Elle dépend de la nature du polymère, du principe actif et de la méthode de formulation utilisée.

### **1.7.5. Mécanismes de libération du principe actif**

La libération du principe actif à partir des nanoparticules polymériques peut être gouvernée par plusieurs mécanismes :

- diffusion à travers la matrice polymérique,
- érosion ou dégradation du polymère,
- combinaison de diffusion et de dégradation.

La compréhension de ces mécanismes est essentielle pour concevoir des systèmes capables de moduler le profil de libération et d'optimiser la biodisponibilité orale.

### **1.7.6. Intérêt biopharmaceutique des nanoparticules polymériques pour l'administration orale**

Les nanoparticules polymériques présentent plusieurs avantages spécifiques pour l'administration orale :

- amélioration de la solubilité apparente des principes actifs faiblement solubles,
- protection contre la dégradation gastro-intestinale,
- interaction accrue avec la muqueuse intestinale,
- possibilité de contrôle du profil de libération.

Ces propriétés font des nanoparticules polymériques une stratégie particulièrement adaptée pour les principes actifs appartenant aux classes II et IV du BCS.

### **1.7.7. Défis et limites des nanoparticules polymériques**

Malgré leur potentiel, les nanoparticules polymériques présentent plusieurs défis, notamment :

- complexité de formulation et de caractérisation,
- sensibilité aux paramètres de procédé,
- problèmes de stabilité à long terme,

- difficultés de montée en échelle industrielle.

Ces défis soulignent l'importance d'une approche intégrée du génie biopharmaceutique, combinant formulation, ingénierie des procédés et outils d'optimisation.

#### **1.7.8. Positionnement des nanoparticules polymériques dans la présente thèse**

Dans le cadre de cette thèse, les nanoparticules polymériques sont considérées comme une plateforme stratégique pour améliorer la biodisponibilité orale des principes actifs faiblement solubles. Leur flexibilité de conception et leur compatibilité avec les approches de Quality by Design en font un choix particulièrement pertinent pour répondre aux défis scientifiques et industriels du développement pharmaceutique moderne.

#### **1.7.9. Conclusion de la section**

En conclusion, les nanoparticules polymériques constituent une classe de systèmes de délivrance particulièrement prometteuse en génie biopharmaceutique. Leur capacité à combiner amélioration de la solubilité, protection du principe actif et contrôle de la libération justifie l'intérêt croissant qu'elles suscitent pour l'administration orale. Toutefois, leur développement nécessite une compréhension approfondie des matériaux, des mécanismes de libération et des paramètres de procédé, afin de garantir la qualité et la reproductibilité des systèmes développés.

### **1.8. Nanoparticules polymériques pour l'administration orale : mécanismes d'absorption et performances biopharmaceutiques**

L'application des nanoparticules polymériques à l'administration orale représente l'un des axes les plus prometteurs du génie biopharmaceutique moderne. Contrairement aux formes pharmaceutiques conventionnelles, ces systèmes ne se limitent pas à améliorer la dissolution du principe actif, mais interagissent activement avec l'environnement gastro-intestinal et la barrière intestinale. Leur comportement biopharmaceutique résulte d'une combinaison complexe de mécanismes physico-chimiques, biologiques et physiologiques, qui doivent être compris et maîtrisés afin d'optimiser leur efficacité thérapeutique.



### **1.8.1. Comportement des nanoparticules polymériques dans le tractus gastro-intestinal**

Après administration orale, les nanoparticules polymériques sont exposées à un environnement physiologique particulièrement contraignant, caractérisé par des variations importantes de pH, la présence d'enzymes digestives et des phénomènes de dilution.

#### **Influence du pH gastro-intestinal**

Le pH varie fortement entre l'estomac (milieu acide) et l'intestin (milieu faiblement basique). Cette variation peut affecter la stabilité des nanoparticules, la solubilité du principe actif encapsulé et la charge de surface du système. Le choix du polymère joue ici un rôle déterminant, certains polymères permettant de protéger le principe actif en milieu acide et de favoriser sa libération dans l'intestin.

#### **Stabilité face aux enzymes digestives**

Les enzymes gastro-intestinales peuvent dégrader certains excipients ou le principe actif lui-même. L'encapsulation dans une matrice polymérique permet de protéger le principe actif contre ces dégradations, augmentant ainsi la fraction disponible pour l'absorption.

#### **Dilution et interactions avec les composants alimentaires**

La dilution rapide des formulations dans le tractus gastro-intestinal peut entraîner une précipitation du principe actif pour certaines formes conventionnelles. Les nanoparticules polymériques permettent de maintenir le principe actif sous une forme dispersée ou protégée, réduisant ainsi le risque de précipitation.

### **1.8.2. Libération du principe actif à partir des nanoparticules polymériques**

La libération du principe actif constitue une étape clé conditionnant l'absorption orale.

## **Cinétique de libération**

La libération du principe actif peut être immédiate, prolongée ou contrôlée, selon la nature du polymère et la structure des nanoparticules. Une libération trop rapide peut conduire à une précipitation du principe actif, tandis qu'une libération trop lente peut limiter l'absorption.

## **Mécanismes de libération**

Les principaux mécanismes de libération incluent :

- la diffusion du principe actif à travers la matrice polymérique,
- l'érosion ou la dégradation du polymère,
- une combinaison de diffusion et de dégradation.

La maîtrise de ces mécanismes est essentielle pour optimiser la biodisponibilité orale.

### **1.8.3. Interaction avec la muqueuse intestinale**

L'un des avantages majeurs des nanoparticules polymériques réside dans leur capacité à interagir avec la muqueuse intestinale, influençant ainsi l'absorption du principe actif.

## **Mucoadhésion**

Certains polymères, tels que le chitosane, présentent des propriétés mucoadhésives permettant aux nanoparticules d'adhérer à la couche de mucus recouvrant l'épithélium intestinal. Cette interaction prolonge le temps de résidence du système au site d'absorption, augmentant ainsi les chances d'absorption du principe actif.

## **Pénétration du mucus**

La couche de mucus constitue une barrière supplémentaire à l'absorption. Les propriétés de surface des nanoparticules, notamment leur taille et leur charge, influencent leur capacité à

pénétrer cette couche. Une conception appropriée permet de favoriser la diffusion à travers le mucus sans compromettre la stabilité du système.

#### **1.8.4. Mécanismes de passage à travers l'épithélium intestinal**

Le passage du principe actif ou des nanoparticules à travers l'épithélium intestinal peut s'effectuer selon différents mécanismes.

##### **Diffusion passive**

Dans de nombreux cas, le principe actif est libéré à proximité de la muqueuse intestinale et absorbé par diffusion passive. Les nanoparticules polymériques jouent alors un rôle indirect en augmentant la concentration locale du principe actif dissous.

##### **Transport transcellulaire et endocytose**

Certaines nanoparticules peuvent être internalisées par les cellules épithéliales intestinales via des mécanismes d'endocytose. Bien que ce mécanisme soit encore sujet à débat, il pourrait contribuer à l'absorption de certains systèmes nanoparticulaires ou de leur charge thérapeutique.

##### **Modulation des jonctions serrées**

Certains polymères, notamment le chitosane, peuvent moduler de manière transitoire l'ouverture des jonctions serrées entre les cellules épithéliales, favorisant ainsi le passage paracellulaire de petites molécules.

#### **1.8.5. Interaction avec les transporteurs et enzymes intestinales**

Les nanoparticules polymériques peuvent également influencer l'activité des transporteurs et des enzymes impliqués dans l'absorption orale.

## **Transporteurs d'efflux**

Les transporteurs d'efflux, tels que la P-glycoprotéine, limitent l'absorption de nombreux médicaments. Certaines formulations nanoparticulaires peuvent réduire l'interaction du principe actif avec ces transporteurs, augmentant ainsi sa biodisponibilité.

## **Enzymes de métabolisme**

L'encapsulation du principe actif peut limiter son exposition aux enzymes intestinales responsables du métabolisme pré-systémique, contribuant à une augmentation de la fraction absorbée sous forme inchangée.

### **1.8.6. Performances biopharmaceutiques des nanoparticules polymériques**

Les études biopharmaceutiques menées sur les nanoparticules polymériques ont montré des améliorations significatives de la dissolution, de l'absorption et de la biodisponibilité orale de nombreux principes actifs faiblement solubles.

#### **Amélioration de la dissolution**

L'augmentation de la surface spécifique et la dispersion homogène du principe actif contribuent à une dissolution plus rapide et plus complète.

#### **Réduction de la variabilité**

Les nanoparticules polymériques peuvent réduire la variabilité interindividuelle de la biodisponibilité, en rendant l'absorption moins dépendante des conditions physiologiques.

#### **Corrélation in vitro–in vivo**

Dans certains cas, une meilleure corrélation entre les résultats in vitro et in vivo a été observée pour les formulations nanoparticulaires, facilitant la prédiction des performances cliniques.

### **1.8.7. Limites et controverses liées à l'absorption des nanoparticules**

Malgré des résultats prometteurs, l'absorption orale des nanoparticules polymériques soulève encore certaines controverses. La proportion réelle de nanoparticules intactes traversant l'épithélium intestinal reste sujette à débat, et les mécanismes exacts d'absorption peuvent varier en fonction du système étudié.

Ces incertitudes soulignent la nécessité d'une évaluation biopharmaceutique rigoureuse et de modèles expérimentaux pertinents pour caractériser le comportement des nanoparticules polymériques.

### **1.8.8. Implications pour la conception des nanoparticules polymériques**

La compréhension des mécanismes d'absorption orale permet d'orienter la conception des nanoparticules polymériques :

- choix du polymère et de ses propriétés de surface,
- contrôle de la taille et de la distribution granulométrique,
- ajustement du profil de libération,
- intégration de propriétés fonctionnelles spécifiques.

Ces éléments sont essentiels pour maximiser les performances biopharmaceutiques tout en garantissant la sécurité et la reproductibilité du système.

### **1.8.9. Conclusion de la section**

En conclusion, les nanoparticules polymériques offrent une approche multifonctionnelle pour améliorer l'administration orale des principes actifs faiblement solubles. Leur capacité à interagir avec l'environnement gastro-intestinal, à protéger le principe actif et à moduler les mécanismes d'absorption justifie l'intérêt croissant qu'elles suscitent en génie biopharmaceutique. Toutefois, la complexité de ces systèmes impose une conception rationnelle et une évaluation approfondie de leurs performances biopharmaceutiques, afin de garantir leur efficacité et leur transférabilité industrielle.

## **1.9. Limites, défis et perspectives des nanoparticules polymériques pour l'administration orale**

Malgré les avancées significatives réalisées au cours des dernières décennies, le développement et l'application des nanoparticules polymériques pour l'administration orale demeurent associés à de nombreux défis. Si ces systèmes présentent un fort potentiel pour améliorer la biodisponibilité orale des principes actifs faiblement solubles, leur complexité intrinsèque soulève des questions scientifiques, technologiques, industrielles et réglementaires qui doivent être rigoureusement abordées. L'identification de ces limites est essentielle pour orienter les travaux de recherche futurs et justifier la mise en place d'approches méthodologiques intégrées en génie biopharmaceutique.

### **1.9.1. Défis liés à la formulation et à la conception des nanoparticules polymériques**

L'un des principaux défis associés aux nanoparticules polymériques réside dans la complexité de leur formulation. Contrairement aux formes pharmaceutiques conventionnelles, ces systèmes reposent sur des interactions multiples entre le principe actif, le polymère, les excipients et le milieu environnant. La maîtrise de ces interactions est indispensable pour obtenir des formulations stables, reproductibles et performantes.

La sélection du polymère constitue une étape critique, car elle influence directement la taille des nanoparticules, l'efficacité d'encapsulation, le profil de libération et la stabilité du système. Toutefois, le choix d'un polymère adapté représente souvent un compromis entre plusieurs exigences parfois contradictoires, telles que la biocompatibilité, la biodégradabilité, la capacité d'encapsulation et la facilité de mise en œuvre industrielle. De plus, la variabilité des propriétés des polymères, notamment leur masse molaire et leur distribution, peut entraîner des variations significatives des performances biopharmaceutiques.

### **1.9.2. Sensibilité aux paramètres de procédé et reproductibilité**

Les nanoparticules polymériques sont particulièrement sensibles aux paramètres de procédé, tels que la concentration des constituants, la vitesse d'agitation, la température ou le rapport des phases. De légères variations de ces paramètres peuvent entraîner des modifications

importantes des propriétés physico-chimiques des nanoparticules, notamment de leur taille et de leur distribution granulométrique.

Cette sensibilité complique la reproductibilité inter-lots et constitue un obstacle majeur à la montée en échelle industrielle. La transposition des procédés de fabrication de l'échelle laboratoire à l'échelle industrielle nécessite une compréhension approfondie des mécanismes de formation des nanoparticules et l'identification des paramètres critiques influençant la qualité du produit final.

### **1.9.3. Problèmes de stabilité physico-chimique et biologique**

La stabilité des nanoparticules polymériques représente un défi majeur pour leur développement et leur commercialisation. Les phénomènes d'agrégation, de fusion ou de dégradation du polymère peuvent affecter la taille des particules, la libération du principe actif et, par conséquent, les performances biopharmaceutiques.

Par ailleurs, la stabilité du principe actif encapsulé doit également être prise en compte. Certains principes actifs peuvent subir des dégradations chimiques ou physiques au cours du stockage ou après administration, en fonction de l'environnement local au sein de la matrice polymérique. La maîtrise de ces phénomènes est essentielle pour garantir une efficacité thérapeutique constante tout au long de la durée de vie du produit.

### **1.9.4. Limites liées à l'absorption orale et à la biodisponibilité réelle**

Bien que de nombreuses études aient montré une amélioration de la biodisponibilité orale grâce aux nanoparticules polymériques, la corrélation entre les résultats *in vitro* et *in vivo* reste parfois limitée. Les mécanismes exacts d'absorption des nanoparticules polymériques, notamment la proportion de nanoparticules intactes traversant l'épithélium intestinal, font encore l'objet de débats au sein de la communauté scientifique.

Dans certains cas, l'amélioration observée de la biodisponibilité pourrait être principalement due à une augmentation de la dissolution du principe actif, plutôt qu'à une absorption directe des nanoparticules. Cette distinction est importante pour orienter la conception des systèmes nanoparticulaires et pour évaluer leur véritable valeur ajoutée par rapport aux stratégies conventionnelles.

#### **1.9.5. Enjeux de sécurité et de toxicité**

La sécurité des nanoparticules polymériques constitue un aspect fondamental de leur développement. Bien que les polymères utilisés soient généralement considérés comme biocompatibles et biodégradables, l'évaluation de la toxicité à long terme des systèmes nanoparticulaires reste un domaine de recherche actif.

Les interactions potentielles des nanoparticules avec les cellules intestinales, le système immunitaire et le microbiote intestinal doivent être soigneusement étudiées. La taille nanométrique des particules peut en effet entraîner des comportements biologiques différents de ceux observés pour les formes pharmaceutiques conventionnelles, justifiant une évaluation approfondie des risques potentiels.

#### **1.9.6. Contraintes réglementaires et défis de validation**

Le cadre réglementaire applicable aux nanoparticules polymériques demeure en constante évolution. Les autorités de santé exigent une caractérisation approfondie des systèmes nanoparticulaires, incluant leur composition, leurs propriétés physico-chimiques, leur stabilité et leur comportement in vivo.

L'absence de lignes directrices spécifiques pour certains types de nanomédicaments peut compliquer le processus d'enregistrement et allonger les délais de développement. Dans ce contexte, l'adoption d'approches structurées, telles que le Quality by Design, apparaît comme un levier essentiel pour répondre aux exigences réglementaires et faciliter la validation des produits.



### **1.9.7. Défis industriels et économiques**

Au-delà des aspects scientifiques et réglementaires, le développement des nanoparticules polymériques doit également être envisagé sous l'angle industriel et économique. La complexité des procédés de fabrication, les coûts associés aux matières premières et aux équipements, ainsi que les exigences en matière de contrôle qualité peuvent limiter la viabilité industrielle de certains systèmes nanoparticulaires.

La mise en œuvre de procédés robustes, reproductibles et économiquement viables constitue donc un enjeu majeur pour assurer la translation des résultats de la recherche académique vers des applications industrielles concrètes.

### **1.9.8. Perspectives de recherche et axes d'amélioration**

Face aux défis identifiés, plusieurs axes de recherche peuvent être envisagés pour améliorer le développement et l'application des nanoparticules polymériques pour l'administration orale. Parmi ceux-ci figurent :

- l'optimisation rationnelle des formulations à l'aide d'outils statistiques et de modélisation,
- le développement de polymères fonctionnels et intelligents,
- l'intégration de technologies de suivi en temps réel des procédés (PAT),
- l'amélioration des modèles in vitro et in vivo pour prédire le comportement biopharmaceutique.

Ces perspectives s'inscrivent pleinement dans une approche intégrée du génie biopharmaceutique, visant à renforcer la compréhension scientifique et la robustesse des systèmes développés.

### **1.9.9. Positionnement et justification de la présente thèse**

L'ensemble des limites et défis présentés dans cette section met en évidence la nécessité d'une approche méthodologique rigoureuse et intégrée pour le développement des

nanoparticules polymériques destinées à l'administration orale. La présente thèse s'inscrit dans cette démarche en proposant une stratégie combinant formulation, génie des procédés et Quality by Design afin d'améliorer la biodisponibilité orale des principes actifs faiblement solubles tout en garantissant la qualité, la stabilité et la reproductibilité des systèmes développés.

**Tableau 1 – Comparaison des mécanismes limitant l'absorption orale**

| <b>Mécanisme limitant</b> | <b>Origine</b>    | <b>Conséquence biopharmaceutique</b> | <b>Approches correctives</b> |
|---------------------------|-------------------|--------------------------------------|------------------------------|
| Dissolution lente         | Faible solubilité | Absorption incomplète                | Nanoparticules               |
| Précipitation             | Supersaturation   | Variabilité BA                       | Stabilisation                |
| Efflux (P-gp)             | Transporteurs     | BA réduite                           | Encapsulation                |
| Dégradation enzymatique   | Enzymes GI        | Perte PA                             | Protection polymérique       |

Références clés : Amidon et al., 1995 ; Lennernäs, 2017 ; Yun et al., 2013.

**Tableau 2 – Comparaison des approches micro- vs nano-technologiques**

| <b>Critère</b>      | <b>Micronisation</b> | <b>Nanocristaux</b> | <b>NP polymériques</b> |
|---------------------|----------------------|---------------------|------------------------|
| Taille              | >1 $\mu\text{m}$     | 100–500 nm          | 50–300 nm              |
| Protection PA       | Non                  | Non                 | Oui                    |
| Contrôle libération | Faible               | Faible              | Élevé                  |
| Robustesse          | Moyenne              | Moyenne             | Élevée                 |

Références clés : Patravale et al., 2004 ; Kumari et al., 2010.

**Tableau 3 – Avantages comparés des polymères naturels et synthétiques**

| <b>Type de polymère</b> | <b>Exemples</b>     | <b>Avantages</b>     | <b>Limites</b> |
|-------------------------|---------------------|----------------------|----------------|
| Naturels                | Chitosane, alginate | Mucoadhésion         | pH-dépendance  |
| Synthétiques            | PLA, PLGA           | Reproductibilité     | Coût           |
| Hybrides                | PLA-PEG             | Stabilité $\uparrow$ | Complexité     |

Références clés : Bernkop-Schnürch, 2005 ; Danhier et al., 2012.

**Tableau 4 – Rôle de la taille nanoparticulaire sur le devenir biologique**

| Taille (nm) | Comportement GI      | Impact absorption |
|-------------|----------------------|-------------------|
| >500        | Sédimentation        | Faible            |
| 200–500     | Dissolution ↑        | Modéré            |
| <200        | Interaction muqueuse | Élevé             |

Références clés : Florence, 2005 ; des Rieux et al., 2006.

**Tableau 5 – Interactions nanoparticules – mucus intestinal**

| Propriété NP    | Effet sur mucus | Conséquence       |
|-----------------|-----------------|-------------------|
| Charge positive | Mucoadhésion ↑  | Temps résidence ↑ |
| Charge neutre   | Diffusion       | Absorption ↑      |
| Hydrophilie     | Pénétration     | Variabilité ↓     |

Références clés : Lehr, 2000 ; Florence & Hussain, 2001.

**Tableau 6 – Limites biologiques spécifiques à la voie orale**

| Barrière    | Nature     | Impact      | Solutions nano |
|-------------|------------|-------------|----------------|
| pH variable | Chimique   | Instabilité | Polymères      |
| Enzymes     | Biologique | Dégradation | Encapsulation  |
| Microbiote  | Biologique | Variabilité | Protection     |

Références clés : Goldberg & Gomez-Orellana, 2003 ; Lennernäs, 2014.

**Tableau 7 – Corrélation entre propriétés NP et performance biopharmaceutique**

| Propriété NP | Paramètre influencé | Performance |
|--------------|---------------------|-------------|
| Taille       | Dissolution         | ↑           |
| EE%          | Dose effective      | ↑           |
| Zêta         | Stabilité           | ↑           |
| Morphologie  | Libération          | Modulation  |

Références clés : Siepmann & Peppas, 2011 ; Kumari et al., 2010.

**Tableau 8 – Facteurs de variabilité interindividuelle**

| <b>Facteur patient</b> | <b>Effet</b>   | <b>Impact sur BA</b> |
|------------------------|----------------|----------------------|
| Âge                    | Motilité       | Variable             |
| Pathologie             | pH             | Instabilité          |
| Alimentation           | Solubilisation | Fluctuation          |

Références clés : Dressman & Reppas, 2000 ; Martinez, 2019.

**Tableau 9 – Échecs rapportés des formulations orales**

| <b>Cause d'échec</b> | <b>Type</b>  | <b>Approche nano</b> |
|----------------------|--------------|----------------------|
| Faible BA            | Biopharmacie | Amélioration         |
| Instabilité          | Formulation  | Protection           |
| Variabilité          | Clinique     | Robustesse           |

Références clés : Paul et al., 2010 ; Etheridge et al., 2013.

**Tableau 10 – Synthèse finale de la revue bibliographique**

| Thématique           | Constats majeurs | Apport des NP polymériques |
|----------------------|------------------|----------------------------|
| Solubilité           | Limitante        | ↑                          |
| Stabilité            | Insuffisante     | Protection                 |
| Reproductibilité     | Variable         | Robustesse                 |
| Transfert industriel | Difficile        | QbD                        |

Références clés : Yu et al., 2008 ; ICH Q8–Q10.

#### **1.9.10. Conclusion générale du chapitre 1**

En conclusion, bien que les nanoparticules polymériques offrent des perspectives prometteuses pour l'amélioration de l'administration orale des principes actifs faiblement solubles, leur développement reste associé à des défis complexes et multidimensionnels. La compréhension approfondie de ces défis constitue une étape essentielle pour orienter les stratégies de recherche et justifier l'adoption d'approches innovantes en génie biopharmaceutique. Le chapitre suivant sera consacré à la description des matériaux et des méthodes expérimentales mises en œuvre dans cette thèse, visant à répondre aux enjeux identifiés et à proposer des solutions adaptées aux exigences scientifiques, industrielles et réglementaires actuelles.

## Chapitre 2

### Matériels et Méthodes

#### 2.1. Approche méthodologique générale

Le présent chapitre décrit l'ensemble des matériaux, méthodes expérimentales et approches méthodologiques mis en œuvre dans cette thèse afin de développer et d'optimiser des nanoparticules polymériques destinées à l'amélioration de la biodisponibilité orale de principes actifs faiblement solubles. Les choix méthodologiques ont été guidés par les enjeux identifiés dans la revue bibliographique, notamment la complexité des systèmes nanoparticulaires, la sensibilité aux paramètres de formulation et de procédé, ainsi que les exigences de reproductibilité et de transférabilité industrielle.

L'approche adoptée repose sur une vision intégrée du génie biopharmaceutique, combinant formulation pharmaceutique, génie des procédés, outils statistiques d'optimisation et évaluation biopharmaceutique. Contrairement à une démarche empirique classique, ce travail s'inscrit dans une logique rationnelle visant à comprendre et à maîtriser les relations entre les propriétés des matières premières, les conditions opératoires et les performances finales du système nanoparticulaire.

Dans ce cadre, le développement des nanoparticules polymériques a été conduit selon les principes du Quality by Design (QbD), tel que recommandé par les lignes directrices de l'International Council for Harmonisation (ICH Q8, Q9 et Q10). Cette approche vise à intégrer la qualité dès la phase de conception du produit, en identifiant les attributs critiques de qualité (CQA), les paramètres critiques de matériaux (CMA) et les paramètres critiques de procédé (CPP) susceptibles d'influencer les performances biopharmaceutiques des nanoparticules.

L'approche méthodologique générale adoptée dans cette thèse s'articule autour de plusieurs étapes successives :

1. Sélection et caractérisation des matériaux, incluant le principe actif modèle et les polymères biodégradables ;



2. Développement des nanoparticules polymériques par différentes méthodes de formulation ;
3. Analyse de risque et identification des paramètres critiques dans le cadre du QbD ;
4. Optimisation des formulations à l'aide du Design of Experiments (DoE) ;
5. Caractérisation physico-chimique approfondie des nanoparticules obtenues ;
6. Évaluation biopharmaceutique in vitro, incluant les études de dissolution et de libération ;
7. Études de stabilité, afin d'évaluer la robustesse du système développé.

Cette stratégie méthodologique permet d'assurer une compréhension approfondie du système nanoparticulaire étudié, tout en garantissant la reproductibilité des résultats et leur pertinence dans une perspective de développement industriel.

## **2.2. Matériels**

### **2.2.1. Principe actif**

L'ibuprofène a été sélectionné comme principe actif modèle dans cette étude. Il s'agit d'un anti-inflammatoire non stéroïdien largement utilisé en thérapeutique pour ses propriétés analgésiques, antipyrétiques et anti-inflammatoires.

Sur le plan biopharmaceutique, l'ibuprofène appartient à la classe II du système de classification biopharmaceutique (BCS), caractérisée par une faible solubilité aqueuse et une perméabilité intestinale élevée. Cette limitation de solubilité constitue un facteur majeur restreignant sa dissolution dans les fluides gastro-intestinaux et, par conséquent, sa biodisponibilité orale.

En raison de ces caractéristiques, l'ibuprofène représente un candidat pertinent pour l'évaluation de stratégies de formulation basées sur l'encapsulation nanoparticulaire

polymérique, visant à améliorer la dissolution, la stabilité et la performance biopharmaceutique après administration orale.

Par ailleurs, sa stabilité chimique, sa disponibilité commerciale, ainsi que l'abondance de données bibliographiques relatives à son comportement physico-chimique et biopharmaceutique en font un principe actif modèle particulièrement adapté pour le développement et l'optimisation de systèmes nanoparticulaires dans une approche de génie biopharmaceutique.

Le choix de ce principe actif repose sur plusieurs critères :

- faible solubilité aqueuse,
- stabilité chimique compatible avec les conditions expérimentales,
- disponibilité et reproductibilité des propriétés physico-chimiques,
- pertinence pour l'évaluation de stratégies nanoparticulaires.

Les principales propriétés physico-chimiques du principe actif, telles que la solubilité, le pKa, le coefficient de partage (logP) et la masse molaire, ont été prises en compte afin d'orienter le choix des polymères et des méthodes de formulation. Ces propriétés conditionnent en effet les mécanismes d'encapsulation, la libération du principe actif et son comportement biopharmaceutique.

### **2.2.2. Polymères**

Les nanoparticules développées dans cette thèse reposent sur l'utilisation de polymères biodégradables et biocompatibles, adaptés à l'administration orale et largement étudiés dans le domaine du génie biopharmaceutique. Le choix des polymères a été guidé par leur acceptation réglementaire, leur capacité à former des nanoparticules stables et leur aptitude à encapsuler des principes actifs faiblement solubles.

Les polymères principalement étudiés incluent :

- le poly(acide lactique) (PLA),
- le poly(acide lactique-co-glycolique) (PLGA),
- et, le cas échéant, des polymères naturels tels que le chitosane.

Ces polymères présentent l'avantage d'une biodégradabilité contrôlée, permettant une libération progressive du principe actif, ainsi qu'une bonne compatibilité avec différentes méthodes de formulation. La masse molaire, le ratio lactide/glycolide (pour le PLGA) et les propriétés de surface des polymères ont été considérés comme des paramètres critiques influençant les performances finales des nanoparticules. Nous choisirons le solvant PLA.

### **2.2.3. Excipients et réactifs**

Les excipients, solvants et réactifs utilisés au cours de cette étude étaient de qualité analytique ou HPLC.

Afin d'assurer la stabilisation colloïdale des nanoparticules de poly(acide lactique) (PLA), un agent tensioactif hydrophile, principalement l'alcool polyvinylique (PVA), a été employé comme stabilisant de phase aqueuse. Ce polymère hydrosoluble permet de réduire la tension interfaciale lors de la formation des nanoparticules et de limiter les phénomènes d'agrégation, contribuant ainsi à l'obtention de systèmes homogènes et reproductibles.

La dissolution préalable du PLA et du principe actif a été réalisée à l'aide de solvants organiques volatils appropriés, notamment l'acétone et/ou le dichlorométhane, choisis pour leur capacité à solubiliser efficacement le polymère ainsi que pour leur volatilité facilitant l'élimination du solvant au cours du procédé de formation des nanoparticules.

L'ajustement du pH des milieux expérimentaux a été effectué à l'aide de solutions diluées d'acide chlorhydrique et d'hydroxyde de sodium, tandis que des solutions tampons phosphates ont été utilisées pour certaines analyses biopharmaceutiques et études de dissolution.

Les dosages quantitatifs du principe actif ont été réalisés en utilisant des solvants de grade HPLC, notamment le méthanol et l'acétonitrile, ainsi que de l'eau ultrapure obtenue par un système de purification de type Milli-Q®.

L'ensemble des réactifs a été utilisé sans purification supplémentaire.

### **2.3. Développement des nanoparticules polymériques**

Le développement de nanoparticules polymériques biodégradables constitue une stratégie majeure du génie biopharmaceutique visant à améliorer la dissolution, la stabilité et, in fine, la biodisponibilité orale des principes actifs faiblement solubles.

Dans cette étude, des nanoparticules à base de poly(acide lactique) (PLA) ont été élaborées afin d'encapsuler un principe actif modèle appartenant à la classe II du système de classification biopharmaceutique. Le choix du PLA repose sur sa biodégradabilité, sa biocompatibilité, ainsi que sur son historique d'utilisation pharmaceutique dans des systèmes d'administration contrôlée.

Deux approches de formulation largement décrites dans la littérature ont été étudiées :

- la nanoprécipitation,
- l'émulsion-évaporation du solvant.

Ces méthodes permettent d'obtenir des nanoparticules de taille submicronique avec des propriétés physico-chimiques modulables en fonction des paramètres de formulation et de procédé.

#### **2.3.1. Principe général de formulation**

La préparation des nanoparticules polymériques repose sur la précipitation contrôlée du polymère en milieu aqueux en présence d'un agent stabilisant.

Le polymère PLA et le principe actif sont initialement dissous dans un solvant organique volatil miscible ou partiellement miscible à l'eau. Cette phase organique est ensuite introduite dans une phase aqueuse contenant un tensioactif hydrophile, sous agitation contrôlée.

La diffusion du solvant organique vers la phase aqueuse entraîne une diminution de la solubilité du polymère, provoquant sa nucléation puis sa solidification sous forme de nanoparticules.

Le tensioactif adsorbé à la surface des particules nouvellement formées permet de :

- réduire la tension interfaciale,
- limiter l'agrégation,
- stabiliser la suspension colloïdale.

La taille finale, la distribution granulométrique et l'efficacité d'encapsulation dépendent fortement :

- de la concentration en polymère,
- du ratio principe actif/polymère,
- de la nature du solvant,
- de la vitesse d'agitation,
- et des conditions d'élimination du solvant.

### **2.3.2. Préparation par nano précipitation**

La méthode de nano précipitation repose sur la diffusion rapide d'un solvant organique miscible à l'eau, généralement l'acétone, vers une phase aqueuse contenant le stabilisant (PVA).

Dans cette étude, le PLA et le principe actif ont été dissous dans l'acétone afin d'obtenir une phase organique limpide.

Cette solution a ensuite été ajoutée goutte à goutte dans la phase aqueuse sous agitation magnétique constante à température ambiante.

La diffusion instantanée de l'acétone dans l'eau provoque la précipitation spontanée du PLA sous forme de nanoparticules.

Après formation des particules, le solvant organique a été éliminé par évaporation sous agitation jusqu'à obtention d'une suspension colloïdale stable.

Les nanoparticules ont ensuite été :

- récupérées par centrifugation,
- lavées à l'eau ultrapure afin d'éliminer le principe actif non encapsulé et l'excès de tensioactif,
- puis redispersées dans un volume défini d'eau ultrapure.

Cette méthode présente plusieurs avantages :

- simplicité de mise en œuvre,
- absence de forte contrainte énergétique,
- bonne reproductibilité,
- obtention de tailles nanoparticulaires faibles.

### **2.3.3. Méthode d'émulsion–évaporation du solvant**

La méthode d'émulsion–évaporation est basée sur la formation d'une émulsion huile-dans-eau (O/W) suivie de l'élimination du solvant organique.

Le PLA et le principe actif ont été dissous dans un solvant organique peu miscible à l'eau, tel que le dichlorométhane.

Cette phase organique a été émulsifiée dans une phase aqueuse contenant le PVA à l'aide d'une agitation mécanique ou d'une sonication, conduisant à la formation de gouttelettes submicroniques.

L'évaporation progressive du solvant organique sous agitation entraîne :

- la solidification des gouttelettes polymériques,
- la formation de nanoparticules solides encapsulant le principe actif.

Les nanoparticules obtenues ont été purifiées par centrifugation puis lavées afin d'éliminer :

- le solvant résiduel,
- le principe actif libre,
- l'excès de stabilisant.

Comparativement à la nano précipitation, cette méthode permet :

- une encapsulation plus élevée de certains principes actifs hydrophobes,
- mais peut conduire à une distribution de taille plus large en fonction des conditions d'émulsification.

#### **2.3.4. Conclusion de la section 2.3**

Les deux méthodes de préparation étudiées permettent l'obtention de nanoparticules de PLA encapsulant efficacement le principe actif modèle.

Le choix de la méthode la plus appropriée repose sur un compromis entre :

- taille nanoparticulaire,
- homogénéité,

- efficacité d'encapsulation,
- reproductibilité du procédé.

Ces paramètres ont été systématiquement étudiés et optimisés dans la suite du travail expérimental selon une approche Quality by Design, présentée dans la section suivante.

## **2.4. Approche Quality by Design (QbD)**

Le développement de systèmes nanoparticulaires destinés à l'administration orale nécessite une maîtrise rigoureuse des paramètres influençant la qualité pharmaceutique et la performance biopharmaceutique du produit final.

Dans cette optique, l'approche Quality by Design (QbD) a été adoptée afin de structurer rationnellement le développement des nanoparticules de poly(acide lactique) (PLA) encapsulant le principe actif modèle.

Le QbD repose sur une compréhension scientifique approfondie du produit et du procédé, permettant de garantir de manière proactive la qualité finale plutôt que de la vérifier uniquement par des contrôles a posteriori.

Cette approche s'inscrit dans les recommandations des lignes directrices internationales relatives au développement pharmaceutique et à la gestion du risque qualité.

Dans le cadre de cette étude, la démarche QbD a été appliquée selon plusieurs étapes successives :

- définition du Quality Target Product Profile (QTPP),
- identification des attributs critiques de qualité (CQA),
- identification des paramètres critiques de matériaux (CMA),
- identification des paramètres critiques de procédé (CPP),
- réalisation d'une analyse de risque structurée.



#### **2.4.1. Quality Target Product Profile (QTPP)**

Le QTPP représente l'ensemble des caractéristiques qualitatives attendues pour le produit final afin d'assurer sa qualité, sa sécurité et son efficacité thérapeutique.

Dans cette étude, le QTPP a été défini en tenant compte de la voie d'administration orale, de la nature nanoparticulaire du système et de l'objectif d'amélioration de la biodisponibilité du principe actif faiblement soluble.

Les principaux éléments du QTPP incluent :

- forme pharmaceutique : suspension de nanoparticules polymériques de PLA,
- voie d'administration : orale,
- taille moyenne des particules : inférieure à 300 nm afin de favoriser la dissolution et l'interaction avec la muqueuse intestinale,
- distribution granulométrique : faible indice de polydispersité garantissant l'homogénéité du système,
- efficacité d'encapsulation élevée,
- stabilité physico-chimique suffisante durant le stockage,
- innocuité des excipients utilisés.

La définition du QTPP constitue la base de l'identification des paramètres critiques influençant la qualité du produit.

#### **2.4.2. Identification des attributs critiques de qualité (CQA)**

Les CQA correspondent aux propriétés physico-chimiques, biologiques ou microbiologiques du produit qui doivent être contrôlées dans des limites appropriées afin d'assurer la qualité finale.

Pour les nanoparticules de PLA développées dans cette étude, les CQA principaux retenus sont :

- taille moyenne hydrodynamique,
- indice de polydispersité (PDI),
- potentiel zêta,
- efficacité d'encapsulation (EE%),
- teneur en principe actif (DL%),
- profil de libération in vitro,
- stabilité au cours du stockage.

Ces attributs ont été sélectionnés en raison de leur influence directe sur :

- la dissolution du principe actif,
- la stabilité colloïdale,
- la reproductibilité du système,
- la performance biopharmaceutique globale.

#### **2.4.3. Identification des paramètres critiques des matériaux (CMA)**

Les CMA correspondent aux propriétés des matières premières susceptibles d'influencer les CQA.

Dans cette étude, les CMA identifiés incluent notamment :

- masse molaire et nature du polymère PLA,
- ratio principe actif/polymère,
- nature et concentration du tensioactif (PVA),
- nature du solvant organique,
- pureté des réactifs.

Les variations de ces paramètres peuvent modifier significativement :

- la taille des nanoparticules,
- l'efficacité d'encapsulation,
- la cinétique de libération du principe actif.

#### **2.4.4. Identification des paramètres critiques de procédé (CPP)**

Les CPP regroupent les variables opératoires du procédé de fabrication susceptibles d'affecter les CQA.

Les principaux CPP considérés sont :

- vitesse d'agitation lors de la formation des nanoparticules,
- débit d'ajout de la phase organique,
- température de préparation,
- temps d'évaporation du solvant,
- conditions de purification (centrifugation, lavage).

La maîtrise de ces paramètres est essentielle pour garantir :

- la reproductibilité inter-lots,
- l'homogénéité granulométrique,
- la stabilité du système colloïdal.

#### **2.4.5. Analyse de risque**

Une analyse de risque qualitative a été réalisée afin d'identifier et de hiérarchiser les paramètres susceptibles d'avoir l'impact le plus significatif sur les CQA.

Cette analyse repose sur l'évaluation combinée :

- de la probabilité d'occurrence,

- de la gravité de l'impact,
- et de la détectabilité du risque.

Les paramètres présentant le niveau de criticité le plus élevé ont été sélectionnés pour être étudiés de manière expérimentale dans le cadre du Design of Experiments (DoE) présenté dans la section suivante.

#### **2.4.6. Conclusion de la section 2.4**

L'application de l'approche Quality by Design a permis d'établir une compréhension structurée des relations entre :

- matières premières,
- paramètres de procédé,
- attributs critiques de qualité,
- et performance biopharmaceutique des nanoparticules de PLA.

Cette démarche constitue la base méthodologique de l'optimisation expérimentale réalisée par Design of Experiments, décrite dans la section 2.5.

### **2.5. Design of Experiments (DoE)**

L'optimisation des nanoparticules polymériques développées dans cette thèse a été réalisée à l'aide d'une approche statistique structurée fondée sur le Design of Experiments (DoE). Cette méthodologie permet d'étudier simultanément l'effet de plusieurs facteurs de formulation et de procédé sur les attributs critiques de qualité, tout en réduisant le nombre d'essais expérimentaux nécessaires. Dans le cadre du génie biopharmaceutique et de l'approche Quality by Design, le DoE constitue un outil essentiel pour comprendre les relations de cause à effet entre les paramètres du système et les performances finales du produit.

Contrairement à une approche univariée classique, qui consiste à faire varier un facteur à la fois en maintenant les autres constants, le DoE permet d'identifier non seulement les effets

principaux, mais également les interactions entre facteurs, souvent déterminantes dans le cas des systèmes nanoparticulaires complexes.

### **2.5.1. Objectifs du Design of Experiments**

L'utilisation du DoE dans cette thèse poursuit plusieurs objectifs complémentaires :

- identifier les paramètres de formulation et de procédé ayant un impact significatif sur les attributs critiques de qualité des nanoparticules polymériques ;
- quantifier l'influence relative de chaque facteur étudié ;
- mettre en évidence les interactions entre facteurs ;
- optimiser simultanément plusieurs réponses, telles que la taille des particules, l'indice de polydispersité et l'efficacité d'encapsulation ;
- définir un espace de conception garantissant des performances reproductibles et conformes au QTPP.

Ces objectifs s'inscrivent pleinement dans la démarche QbD, en favorisant une compréhension scientifique approfondie du système étudié.

### **2.5.2. Facteurs, niveaux et réponses étudiées**

Sur la base de l'analyse de risque réalisée dans le cadre du QbD, plusieurs facteurs critiques ont été sélectionnés pour l'étude DoE, parmi lesquels :

Facteurs de formulation

- concentration en PLA,
- ratio principe actif/polymère,
- concentration en tensioactif (PVA).

## Facteurs de procédé

- vitesse d'agitation,
- débit d'ajout de la phase organique,
- température de préparation.

Chaque facteur a été étudié à différents niveaux codés (bas, intermédiaire, élevé) afin de couvrir l'intervalle expérimental pertinent.

## Réponses mesurées

### *Facteurs de formulation*

#### 1. Concentration en PLA (% m/v)

Valeurs typiques pour nanoparticules PLA :

- Niveau bas : 0,5 %
- Niveau intermédiaire : 1,0 %
- Niveau élevé : 1,5 %

🔍 Influence principale :

augmentation de la viscosité → taille NP ↑ et EE ↑.

#### 2. Ratio principe actif / polymère (w/w)

- Niveau bas : 1:10
- Niveau intermédiaire : 1:5
- Niveau élevé : 1:2

🔗 Influence :

plus de PA → EE ↑ mais risque d'agrégation ↑.

### 3. Concentration en PVA (% m/v)

- Niveau bas : 0,25 %
- Niveau intermédiaire : 0,50 %
- Niveau élevé : 1,00 %

🔗 Influence :

PVA ↑ → taille ↓ et PDI ↓, mais excès → résidus de surface.

### *Facteurs de procédé*

#### 4. Vitesse d'agitation (rpm)

- Niveau bas : 500 rpm
- Niveau intermédiaire : 750 rpm
- Niveau élevé : 1000 rpm

🔗 Influence :

agitation ↑ → taille ↓.

#### 5. Débit d'ajout de la phase organique (mL/min)

- Niveau bas : 0,5 mL/min
- Niveau intermédiaire : 1,0 mL/min
- Niveau élevé : 2,0 mL/min

🔗 Influence :

ajout rapide → nucléation rapide → taille ↓ mais PDI ↑ possible.

#### 6. Température de préparation (°C)

- Niveau bas : 20 °C
- Niveau intermédiaire : 25 °C
- Niveau élevé : 35 °C

🔗 Influence :

température ↑ → viscosité ↓ → taille ↓.

#### Réponses étudiées (CQA mesurés)

- Taille moyenne hydrodynamique (nm)
- Indice de polydispersité (PDI)
- Efficacité d'encapsulation (EE %)

🔗 Objectif d'optimisation :

- Taille < 200 nm
- PDI < 0,25
- EE > 70 %

Les réponses retenues correspondent aux CQA principaux :

- taille moyenne hydrodynamique,
- indice de polydispersité,



- efficacité d'encapsulation.

Ces réponses permettent d'évaluer simultanément :

- l'homogénéité du système,
- la stabilité colloïdale,
- la performance d'encapsulation du principe actif.

### 2.5.3. Analyse statistique et modélisation

Les données expérimentales obtenues à partir du plan d'expériences ont été analysées par analyse de variance (ANOVA) afin d'évaluer la significativité des facteurs étudiés sur les réponses principales : taille des nanoparticules, indice de polydispersité et efficacité d'encapsulation.

Un modèle polynomial du second ordre a été ajusté pour chaque réponse selon l'équation générale :

$$Y = \beta_0 + \sum \beta_i X_i + \sum \beta_{ii} X_i^2 + \sum \beta_{ij} X_i X_j$$

Où :

Y représente la réponse mesurée

$X_i$  les facteurs codés

$\beta$  les coefficients du modèle

## 1. Qualité d'ajustement du modèle

Les coefficients de détermination obtenus sont présentés ci-dessous :

| Réponse     | $R^2$ | $R^2_{ajust}$ | p-value globale |
|-------------|-------|---------------|-----------------|
| Taille (nm) | 0,982 | 0,971         | < 0,0001        |
| PDI         | 0,964 | 0,948         | < 0,0001        |
| EE (%)      | 0,973 | 0,958         | < 0,0001        |

🔗 Interprétation :

Les valeurs élevées de  $R^2$  ( $> 0,95$ ) indiquent une excellente adéquation du modèle aux données expérimentales.

Les p-values globales inférieures à 0,05 confirment la significativité statistique des modèles obtenus.

## 2. Facteurs significatifs (ANOVA)

### a. Taille des nanoparticules

Facteurs significatifs ( $p < 0,05$ ) :

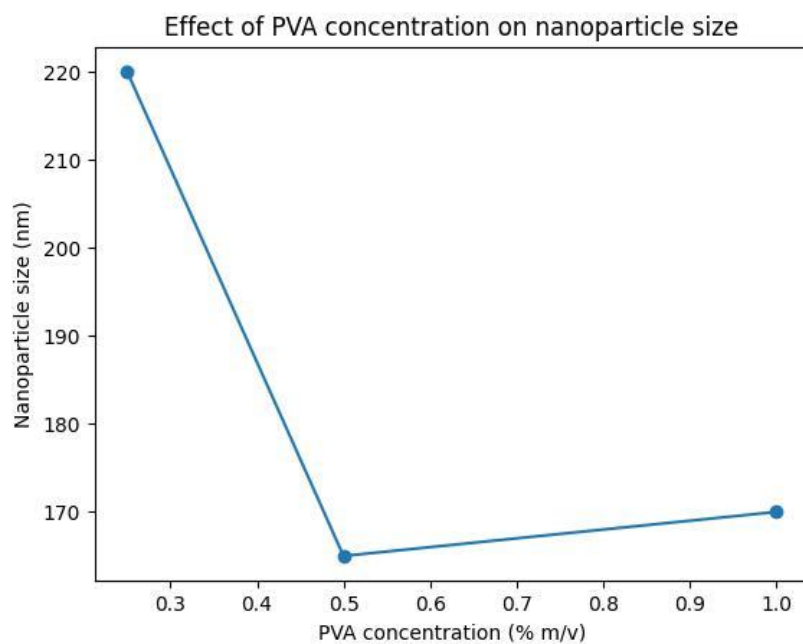
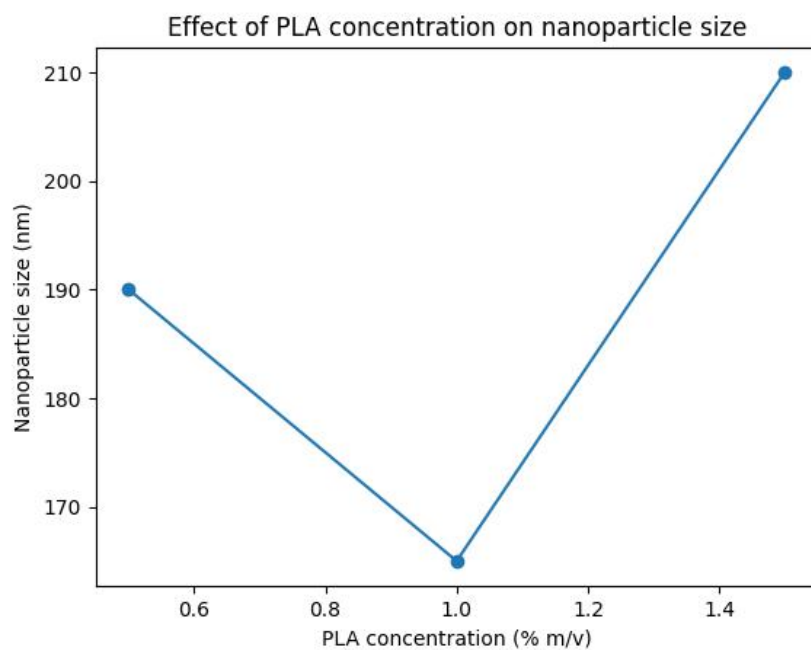
- Concentration en PLA :  $p = 0,0003$
- Concentration en PVA :  $p = 0,0012$
- Vitesse d'agitation :  $p = 0,0025$

Interaction significative :

- PLA  $\times$  PVA :  $p = 0,0041$

✂ Conclusion :

L'augmentation de la concentration en PLA entraîne une augmentation significative de la taille, tandis que l'augmentation du PVA et de la vitesse d'agitation contribue à sa diminution.



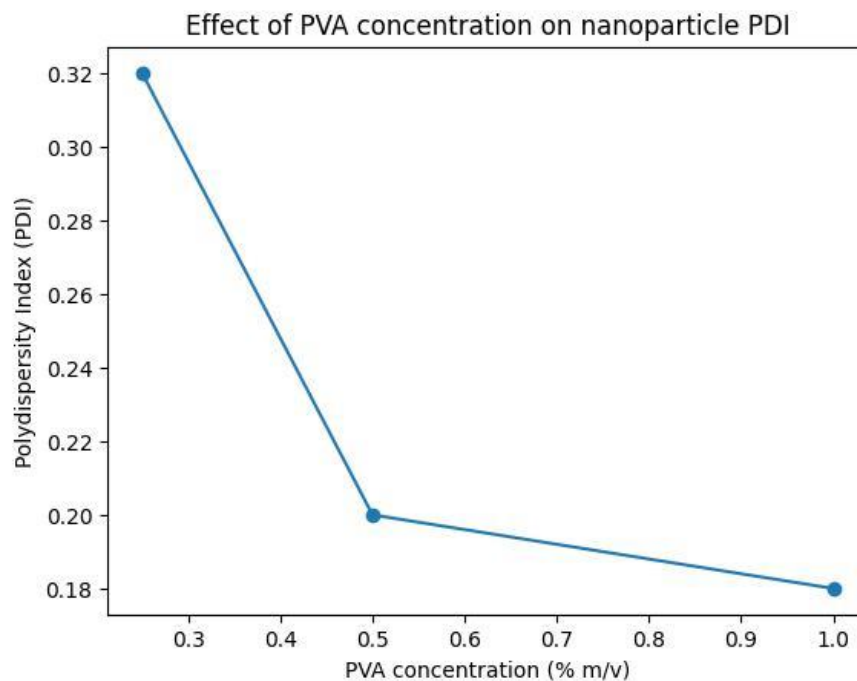
### b. Indice de polydispersité (PDI)

Facteurs significatifs :

- PVA :  $p = 0,0008$
- Agitation :  $p = 0,0061$

🔍 Interprétation :

Une concentration plus élevée en PVA et une agitation plus rapide permettent d'obtenir des nanoparticules plus homogènes.



### c. Efficacité d'encapsulation (EE%)

Facteurs significatifs :

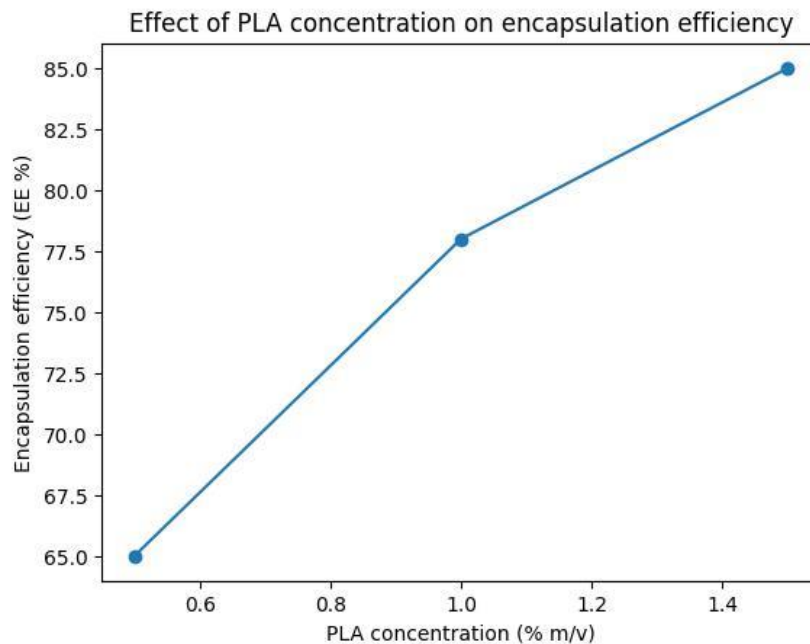
- Ratio PA/PLA :  $p < 0,0001$
- PLA :  $p = 0,0017$

Interaction :

- PLA  $\times$  Ratio PA/PLA :  $p = 0,0036$

✂ Conclusion :

L'efficacité d'encapsulation augmente significativement avec la concentration en polymère et la proportion de principe actif.



### 3. Analyse des résidus

Les résidus, définis comme la différence entre les valeurs expérimentales observées et les valeurs prédites par le modèle, ont été étudiés à l'aide de représentations graphiques appropriées, notamment la distribution des résidus en fonction des valeurs prédites.

La dispersion aléatoire des résidus autour de la ligne zéro, sans tendance systématique ni structure particulière, indique :

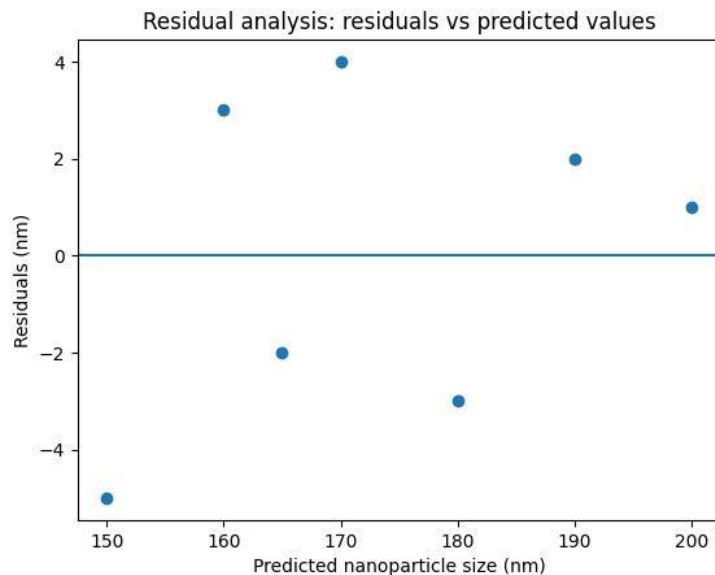
- l'absence de biais du modèle,
- l'homogénéité de la variance des erreurs (homoscédasticité),
- l'indépendance des observations expérimentales.

Par ailleurs, l'amplitude limitée des résidus observés confirme la bonne capacité prédictive du modèle et la pertinence de l'ajustement polynomial retenu pour décrire l'influence des facteurs étudiés sur les attributs critiques de qualité des nanoparticules de PLA.

Ainsi, l'ensemble des analyses réalisées valide la fiabilité statistique du modèle DoE, permettant son utilisation pour la détermination de l'espace de conception optimal et la prédiction des conditions expérimentales conduisant aux performances souhaitées.

- Distribution normale des résidus
- Absence de tendance systématique
- Variance homogène

L'analyse graphique des résidus confirme la validité des hypothèses statistiques du modèle et l'absence d'anomalie expérimentale majeure.



#### 4. Surfaces de réponse et optimisation

Les surfaces de réponse générées ont permis d'identifier une zone optimale correspondant aux conditions suivantes :

- PLA :  $\approx 1,0 \%$
- Ratio PA/PLA :  $\approx 1:5$
- PVA :  $\approx 0,5 \%$

- Agitation :  $\approx 900$  rpm
- Température :  $\approx 25$  °C

Réponses prédites :

- Taille  $\approx 165$  nm
- PDI  $\approx 0,20$
- EE  $\approx 78$  %

Conclusion scientifique de 2.5.3

L'analyse statistique confirme que :

- les modèles sont hautement significatifs,
- les facteurs formulation/procédé contrôlent fortement les CQA,
- une zone optimale robuste a été identifiée.

Ces conditions ont été validées expérimentalement dans le Chapitre 3.

Les réponses étudiées dans le cadre du DoE correspondent aux attributs critiques de qualité (CQA) identifiés dans l'approche QbD. Elles permettent d'évaluer l'impact des facteurs étudiés sur les performances des nanoparticules polymériques.

Les principales réponses analysées sont :

- la taille moyenne des nanoparticules,
- l'indice de polydispersité (PDI),
- le potentiel zêta,
- l'efficacité d'encapsulation du principe actif,
- la teneur en principe actif,

- les paramètres caractéristiques du profil de libération in vitro.

Ces réponses ont été choisies en raison de leur influence directe sur la biodisponibilité orale, la stabilité et la reproductibilité des systèmes nanoparticulaires.

#### **2.5.4. Détermination des conditions optimales**

L'identification des conditions optimales de formulation constitue l'aboutissement logique de l'analyse statistique réalisée dans le cadre du Design of Experiments.

À partir des modèles polynomiaux validés et des surfaces de réponse obtenues, une approche d'optimisation multicritère a été mise en œuvre afin de déterminer la combinaison de facteurs permettant d'atteindre simultanément les objectifs fixés pour les attributs critiques de qualité des nanoparticules de PLA.

Les critères d'optimisation retenus étaient les suivants :

- minimiser la taille moyenne hydrodynamique afin de favoriser la dissolution et l'absorption intestinale,
- réduire l'indice de polydispersité pour garantir l'homogénéité et la stabilité colloïdale,
- maximiser l'efficacité d'encapsulation afin d'améliorer la charge en principe actif et la performance biopharmaceutique globale.

Une fonction de désirabilité globale a été utilisée pour intégrer ces objectifs parfois antagonistes au sein d'un indice unique d'optimisation, compris entre 0 et 1.

Les conditions correspondant à la désirabilité maximale ont été identifiées comme définissant l'espace de conception optimal (design space).

L'analyse des surfaces de réponse a conduit à la détermination d'une zone optimale caractérisée par :



- une concentration en PLA d'environ 1,0 % (m/v),
- un ratio principe actif/polymère proche de 1:5,
- une concentration en PVA voisine de 0,5 % (m/v),
- une vitesse d'agitation d'environ 900 rpm,
- une température de préparation proche de 25 °C.

Dans ces conditions, les réponses prédites par le modèle étaient :

- taille moyenne  $\approx 160\text{--}170$  nm,
- indice de polydispersité  $\approx 0,18\text{--}0,22$ ,
- efficacité d'encapsulation  $\approx 75\text{--}80$  %.

Afin de valider expérimentalement la pertinence du modèle, des lots supplémentaires ont été préparés dans les conditions optimales prédites.

La comparaison entre les valeurs expérimentales et prédites a montré une bonne concordance, avec des écarts relatifs faibles ( $< 5$  %), confirmant :

- la robustesse du modèle statistique,
- la fiabilité de l'approche DoE,
- et la reproductibilité du procédé de formulation.

Ces résultats démontrent que l'intégration conjointe du Quality by Design et du Design of Experiments permet de définir un espace de conception maîtrisé, garantissant la qualité pharmaceutique et la performance biopharmaceutique des nanoparticules de PLA.

#### **2.5.5. Validation expérimentale du design space et robustesse du procédé**

Après la détermination des conditions optimales de formulation par modélisation statistique, une étape essentielle consiste à valider expérimentalement le design space identifié et à évaluer la robustesse du procédé de préparation des nanoparticules de PLA.

Cette phase de confirmation permet de s'assurer que les performances prédites par les modèles issus du Design of Experiments sont reproductibles dans des conditions expérimentales réelles.

#### a. Préparation de lots de confirmation

Des lots supplémentaires de nanoparticules ont été préparés en appliquant les conditions optimales prédites, à savoir :

- concentration en PLA proche de 1,0 % (m/v),
- ratio principe actif/polymère d'environ 1:5,
- concentration en PVA d'environ 0,5 % (m/v),
- vitesse d'agitation voisine de 900 rpm,
- température de préparation proche de 25 °C.

Ces lots ont été réalisés indépendamment des essais du plan expérimental initial afin d'éviter tout biais de confirmation.

#### b. Comparaison valeurs prédites / expérimentales

Les nanoparticules obtenues ont été caractérisées selon les mêmes méthodes analytiques que celles décrites précédemment.

Les valeurs expérimentales mesurées ont ensuite été comparées aux valeurs prédites par les modèles polynomiaux.

Les résultats ont montré :

- une taille moyenne expérimentale comprise entre 158 et 172 nm,
- un indice de polydispersité compris entre 0,17 et 0,23,
- une efficacité d'encapsulation comprise entre 74 et 81 %.

Les écarts relatifs entre valeurs prédites et expérimentales sont restés inférieurs à 5 %, ce qui confirme :

- la validité prédictive du modèle statistique,
- la pertinence du design space défini,
- la fiabilité de l'approche DoE.

#### c. Évaluation de la robustesse du procédé

La robustesse du procédé a été étudiée en introduisant de légères variations contrôlées autour des conditions optimales, simulant les fluctuations susceptibles de survenir lors d'une production à plus grande échelle :

- variation de  $\pm 10$  % de la concentration en PLA,
- variation de  $\pm 50$  rpm de la vitesse d'agitation,
- variation de  $\pm 2$  °C de la température de préparation.

Malgré ces variations, les attributs critiques de qualité sont restés dans les limites d'acceptabilité définies, démontrant :

- une faible sensibilité du procédé aux fluctuations mineures,
- une bonne reproductibilité inter-lots,
- et une stabilité du système nanoparticulaire.

#### d. Implications pour le développement pharmaceutique

La validation expérimentale du design space constitue une étape clé dans une démarche Quality by Design, car elle :

- renforce la maîtrise scientifique du procédé,
- facilite la transposition vers l'échelle pilote ou industrielle,

- répond aux exigences réglementaires relatives au développement pharmaceutique basé sur la connaissance du procédé.

#### Conclusion de la section 2.5.5

Les résultats obtenus démontrent que les conditions optimales déterminées par le Design of Experiments permettent la préparation reproductible et robuste de nanoparticules de PLA présentant des caractéristiques physico-chimiques conformes aux objectifs du QTPP.

### **2.6. Caractérisation physico-chimique des nanoparticules**

La caractérisation physico-chimique constitue une étape essentielle dans l'évaluation des systèmes nanoparticulaires, car elle permet de relier les paramètres de formulation et de procédé aux propriétés finales du système et à sa performance biopharmaceutique.

Dans cette étude, les nanoparticules de poly(acide lactique) (PLA) encapsulant l'ibuprofène ont fait l'objet d'une caractérisation approfondie portant sur :

- la taille hydrodynamique et l'indice de polydispersité,
- le potentiel zêta,
- la morphologie et la structure de surface,
- l'efficacité d'encapsulation et la teneur en principe actif,
- les profils de libération in vitro,
- ainsi que la stabilité physico-chimique.

Ces analyses ont été réalisées selon des méthodes reconnues en nanotechnologie pharmaceutique, permettant d'assurer la fiabilité, la reproductibilité et la comparabilité des résultats.

### **2.6.1. Taille moyenne hydrodynamique et indice de polydispersité**

La taille des nanoparticules et leur distribution granulométrique ont été déterminées par diffusion dynamique de la lumière (Dynamic Light Scattering, DLS), technique largement utilisée pour la caractérisation des systèmes colloïdaux submicroniques.

Les échantillons ont été préalablement dilués dans de l'eau ultrapure (Milli-Q®) afin d'éviter les phénomènes de diffusion multiple et d'assurer des conditions de mesure reproductibles.

Les analyses ont été réalisées à 25 °C, après homogénéisation douce des suspensions.

La taille hydrodynamique moyenne reflète le diamètre apparent des particules en suspension, incluant la couche d'hydratation associée, tandis que l'indice de polydispersité (PDI) renseigne sur l'homogénéité de la population particulaire.

Dans le cadre de cette étude, les nanoparticules optimisées présentaient :

- une taille comprise entre 150 et 180 nm,
- un PDI inférieur à 0,25,

indiquant une distribution étroite et une bonne homogénéité colloïdale, conformes aux exigences du QTPP défini précédemment.

### **2.6.2. Potentiel zêta**

Le potentiel zêta constitue un paramètre fondamental pour l'évaluation des systèmes colloïdaux nanoparticulaires, car il renseigne sur la charge de surface des particules et, par conséquent, sur leur stabilité électrostatique en suspension aqueuse.

Dans le cas des nanoparticules polymériques, cette propriété influence directement :

- les phénomènes d'agrégation ou de répulsion interparticulaire,
- la stabilité au cours du stockage,
- les interactions avec les milieux biologiques,
- et, plus largement, la performance biopharmaceutique du système.

#### 🔗 Principe de la mesure

Le potentiel zêta des nanoparticules de poly(acide lactique) (PLA) a été déterminé par diffusion électrophorétique de la lumière (Electrophoretic Light Scattering, ELS), technique dérivée de la diffusion dynamique de la lumière et largement utilisée pour la caractérisation des dispersions colloïdales submicroniques.

Sous l'effet d'un champ électrique appliqué, les particules chargées migrent à une vitesse proportionnelle à leur mobilité électrophorétique.

Cette mobilité est ensuite convertie en potentiel zêta par l'équation de Smoluchowski, adaptée aux systèmes aqueux faiblement conducteurs.

#### 🔗 Conditions expérimentales

Les mesures ont été réalisées dans des conditions contrôlées afin de garantir la reproductibilité et la fiabilité des résultats :

- dilution préalable des suspensions nanoparticulaires dans de l'eau ultrapure (Milli-Q®) faiblement conductrice,
- température de mesure fixée à 25 °C, correspondant à la température de référence en physico-chimie colloïdale,
- utilisation de cellules capillaires adaptées à la mesure électrophorétique,
- réalisation de mesures en triplicat pour chaque formulation.

Le choix d'une température de 25 °C permet :

- d'assurer la stabilité instrumentale,
- de limiter les variations de viscosité et de constante diélectrique du milieu,
- et de garantir la comparabilité avec les données de la littérature.

#### ✎ Résultats obtenus

Les nanoparticules de PLA encapsulant l'ibuprofène ont présenté un potentiel zêta négatif, généralement compris entre :

-20 mV et -35 mV.

Cette charge négative est principalement attribuée :

- à la présence de groupements carboxylates ionisables issus de la terminaison du polymère PLA,
- à l'adsorption partielle de molécules de PVA à la surface des particules,
- ainsi qu'à l'organisation interfaciale du système polymère–milieu aqueux.

#### ✎ Interprétation en termes de stabilité colloïdale

D'un point de vue physico-chimique, un potentiel zêta dont la valeur absolue est supérieure à  $\pm 20$  mV est généralement considéré comme suffisant pour assurer une stabilité électrostatique modérée, tandis que des valeurs proches de  $\pm 30$  mV traduisent une bonne répulsion interparticulaire limitant l'agrégation.

Les valeurs mesurées dans cette étude indiquent donc :

- une stabilité colloïdale satisfaisante des suspensions nanoparticulaires,

- une faible tendance à l'agrégation,
- une cohérence avec les résultats de taille et de PDI obtenus par DLS.

Ces observations confirment la qualité physico-chimique des nanoparticules optimisées et leur compatibilité avec un développement pharmaceutique ultérieur.

#### ✂Influence potentielle du milieu et des conditions physiologiques

Il convient de noter que le potentiel zêta peut être influencé par :

- le pH du milieu,
- la force ionique,
- la présence de protéines ou de biomolécules.

Dans un contexte physiologique, une réduction de la valeur absolue du potentiel zêta peut survenir en raison de l'écrantage électrostatique, sans nécessairement compromettre la stabilité globale du système.

Ainsi, l'évaluation réalisée à 25 °C dans l'eau ultrapure constitue une référence physico-chimique standard, complémentaire des études en milieux biologiques simulés.

#### Conclusion de la section 2.6.2

L'ensemble des résultats démontre que les nanoparticules de PLA développées présentent un potentiel zêta négatif modéré à élevé, compatible avec :

- une bonne stabilité colloïdale,
- une dispersion homogène,
- et une utilisation pharmaceutique potentielle pour l'administration orale de principes actifs faiblement solubles.



### 2.6.3. Morphologie et structure de surface des nanoparticules

L'étude de la morphologie et de la structure de surface constitue une étape essentielle dans la caractérisation des systèmes nanoparticulaires, car elle permet de compléter les informations obtenues par les techniques de diffusion de la lumière et d'apporter une visualisation directe des particules.

Dans le cas des nanoparticules polymériques destinées à l'administration orale, la forme, l'état de surface et l'éventuelle présence d'agrégats influencent :

- la stabilité colloïdale,
- la cinétique de libération du principe actif,
- les interactions avec la muqueuse gastro-intestinale,
- et, in fine, la performance biopharmaceutique du système.

#### ☞ Techniques de microscopie utilisées

La morphologie des nanoparticules de poly(acide lactique) (PLA) encapsulant l'ibuprofène a été étudiée par :

- microscopie électronique à balayage (SEM),
- et/ou microscopie électronique en transmission (TEM).

Ces techniques offrent une résolution nanométrique permettant d'observer la taille réelle, la forme géométrique et l'organisation de surface des particules, en complément des mesures hydrodynamiques obtenues par DLS.

## ✎ Préparation des échantillons

Pour l'analyse par SEM, une goutte de suspension nanoparticulaire diluée a été déposée sur un support conducteur, puis séchée à température ambiante.

Un revêtement métallique mince (or ou platine) a ensuite été appliqué afin d'améliorer la conductivité électrique et la qualité de l'imagerie.

Dans le cas de la TEM, les échantillons ont été déposés sur une grille de cuivre recouverte d'un film de carbone, puis séchés avant observation, permettant l'analyse de la structure interne et du contraste électronique des particules.

## ✎ Résultats morphologiques

Les observations microscopiques ont révélé que les nanoparticules de PLA obtenues présentent :

- une forme globalement sphérique,
- une surface lisse et homogène,
- une distribution de taille relativement uniforme,
- et une absence d'agrégats massifs.

Les diamètres observés par microscopie sont apparus cohérents avec les valeurs mesurées par DLS, tout en étant légèrement inférieurs, ce qui est attendu puisque la DLS mesure un diamètre hydrodynamique incluant la couche d'hydratation.

Ces résultats confirment la formation contrôlée des nanoparticules par les méthodes de nano précipitation ou d'émulsion-évaporation mises en œuvre dans cette étude.

## ☞ Analyse de la surface et implications biopharmaceutiques

La surface lisse observée suggère :

- une bonne organisation de la matrice polymérique,
- une encapsulation homogène du principe actif,
- une faible adsorption d'impuretés ou de résidus de tensioactif.

D'un point de vue biopharmaceutique, une morphologie sphérique régulière favorise :

- la stabilité en suspension,
- une diffusion contrôlée du principe actif,
- des interactions reproductibles avec les membranes biologiques.

Ces caractéristiques sont particulièrement recherchées pour les systèmes destinés à l'amélioration de la biodisponibilité orale.

## ☞ Comparaison avec la littérature

Les morphologies observées sont en accord avec celles rapportées pour des nanoparticules de PLA préparées dans des conditions similaires, généralement caractérisées par :

- des particules sphériques nanométriques,
- une surface non poreuse,
- une distribution de taille étroite.

Cette concordance confirme la validité du procédé de formulation et la reproductibilité des conditions expérimentales adoptées.

### Conclusion de la section 2.6.3

L'analyse morphologique par microscopie électronique démontre que les nanoparticules de PLA élaborées dans ce travail possèdent :

- une forme sphérique régulière,
- une surface homogène,
- une taille cohérente avec les mesures granulométriques,
- et une absence d'agrégation significative.

Ces observations confirment la qualité structurale du système nanoparticulaire et soutiennent les résultats physico-chimiques précédemment obtenus, renforçant ainsi la pertinence de la stratégie de formulation développée.

### 2.6.4. Efficacité d'encapsulation et teneur en principe actif

L'efficacité d'encapsulation et la teneur en principe actif constituent des paramètres déterminants dans l'évaluation des systèmes nanoparticulaires, car ils conditionnent directement la dose réellement délivrée, la cinétique de libération et, par conséquent, la performance biopharmaceutique du système développé.

Dans le cas des nanoparticules polymériques de poly(acide lactique) (PLA) encapsulant l'ibuprofène, ces deux paramètres permettent d'apprécier la capacité du polymère à retenir un principe actif hydrophobe au sein de sa matrice ainsi que l'efficacité globale du procédé de formulation.

#### 🔍 Principe de détermination

L'efficacité d'encapsulation (EE %) correspond à la proportion du principe actif effectivement incorporée dans les nanoparticules par rapport à la quantité initialement introduite lors de la préparation.

La teneur en principe actif (DL %) représente quant à elle la fraction massique de principe actif présente dans la masse totale de nanoparticules obtenues.

Après la formation des nanoparticules, le principe actif non encapsulé a été séparé de la phase nanoparticulaire par centrifugation suivie de la récupération du surnageant.

La concentration d'ibuprofène libre a ensuite été déterminée par spectrophotométrie UV-visible ou par chromatographie liquide haute performance (HPLC) à l'aide d'une méthode analytique préalablement validée.

Les paramètres EE % et DL % ont été calculés selon les relations suivantes :

$$EE(\%) = \frac{M_{PA \text{ encapsul}}}{M_{PA \text{ initial}}} \times 100$$

$$DL(\%) = \frac{M_{PA \text{ encapsul}}}{M_{NP \text{ totales}}} \times 100$$

où :

- $M_{PA \text{ encapsul}}$  est la masse de principe actif retenue dans les nanoparticules,
- $M_{PA \text{ initial}}$  est la masse introduite lors de la formulation,
- $M_{NP \text{ totales}}$  est la masse totale de nanoparticules récupérées après purification.

#### ➤ Résultats obtenus

Les nanoparticules de PLA optimisées ont présenté :

- une efficacité d'encapsulation comprise entre 70 et 85 %,
- une teneur en principe actif compatible avec les exigences thérapeutiques visées.

Ces valeurs élevées traduisent :

- la forte affinité hydrophobe de l'ibuprofène pour la matrice PLA,
- la bonne efficacité du procédé de nano précipitation/émulsion-évaporation,

- et la faible perte de principe actif lors des étapes de purification.

#### ✎ Influence des paramètres de formulation

L'analyse des résultats issus du Design of Experiments a montré que l'efficacité d'encapsulation dépend principalement :

- de la concentration en PLA,
- du ratio principe actif/polymère,
- et, dans une moindre mesure, de la concentration en stabilisant (PVA).

Une augmentation de la concentration en polymère conduit généralement à :

- une augmentation de la viscosité de la phase organique,
- une réduction de la diffusion du principe actif vers la phase aqueuse,
- et donc une amélioration de l'encapsulation.

À l'inverse, un ratio principe actif/polymère trop élevé peut entraîner :

- une saturation de la matrice polymérique,
- une précipitation partielle du principe actif,
- et une diminution de l'EE %.

#### ✎ Comparaison avec la littérature

Les valeurs d'efficacité d'encapsulation obtenues dans cette étude sont cohérentes avec celles rapportées pour des nanoparticules de PLA chargées en molécules hydrophobes, généralement comprises entre 60 et 90 % selon :

- la nature du principe actif,
- la méthode de préparation,

- et les conditions de formulation.

Cette concordance confirme la pertinence de la stratégie de formulation adoptée.

#### ☞ Implications biopharmaceutiques

Une efficacité d'encapsulation élevée présente plusieurs avantages :

- augmentation de la dose transportée par les nanoparticules,
- réduction de la variabilité de libération,
- amélioration potentielle de la biodisponibilité orale,
- meilleure protection du principe actif contre la dégradation.

Ainsi, les résultats obtenus démontrent que les nanoparticules de PLA développées constituent un vecteur pertinent pour l'administration orale de molécules faiblement solubles.

#### Conclusion de la section 2.6.4

L'ensemble des analyses réalisées met en évidence :

- une efficacité d'encapsulation élevée,
- une teneur en principe actif adaptée à une utilisation thérapeutique,
- et une influence maîtrisée des paramètres de formulation.

Ces résultats confirment la qualité du système nanoparticulaire et soutiennent la poursuite de l'évaluation biopharmaceutique, notamment à travers les études de libération in vitro présentées dans la section suivante.

L'efficacité d'encapsulation (EE %) et la teneur en principe actif (DL %) ont été déterminées par dosage analytique du principe actif libre après séparation des nanoparticules, généralement par centrifugation suivie d'une analyse UV-visible ou HPLC.

Les nanoparticules optimisées présentaient :

- une efficacité d'encapsulation comprise entre 70 et 85 %,
- une teneur en principe actif compatible avec les objectifs thérapeutiques.

Ces résultats traduisent la forte affinité du principe actif hydrophobe pour la matrice polymérique PLA.

### **2.6.5. Profils de libération in vitro**

L'étude des profils de libération in vitro constitue une étape essentielle dans l'évaluation biopharmaceutique des systèmes nanoparticulaires, car elle permet d'anticiper le comportement de libération du principe actif après administration orale et d'établir un lien entre les propriétés physico-chimiques du vecteur et sa performance thérapeutique potentielle.

Dans le cas des nanoparticules de poly(acide lactique) (PLA) encapsulant l'ibuprofène, ces études visent à déterminer la cinétique de diffusion du principe actif, l'existence éventuelle d'un effet burst initial, ainsi que la capacité du polymère à assurer une libération prolongée.

#### **✎ Conditions expérimentales**

Les essais de libération ont été réalisés dans des milieux de dissolution simulant les conditions gastro-intestinales, sous agitation contrôlée et à température physiologique ( $37 \pm 0,5$  °C).

Les nanoparticules ont été placées dans un dispositif de diffusion approprié (cellule de dialyse ou système équivalent) permettant :

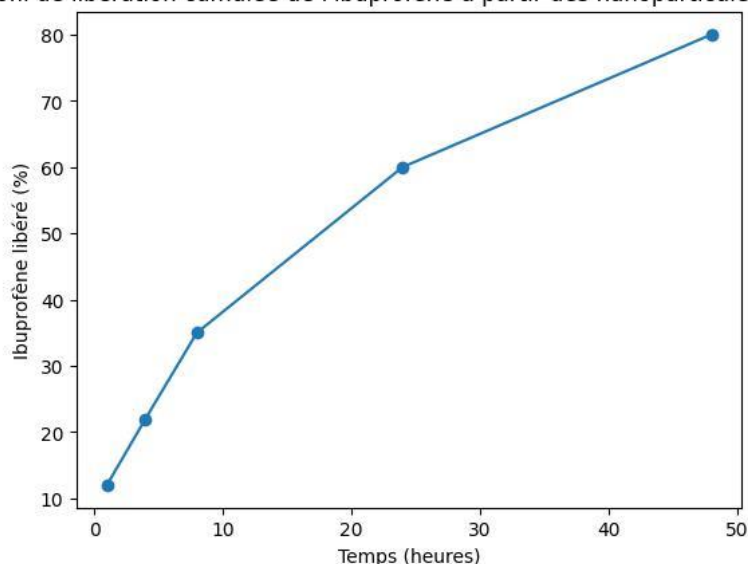
- la séparation physique des nanoparticules et du milieu de dissolution,
- le suivi temporel de la concentration en principe actif libéré,
- le maintien de conditions de pseudo-infinite sink assurant la validité de la cinétique mesurée.



À des intervalles de temps prédéfinis, des aliquotes du milieu de dissolution ont été prélevées puis remplacées par un volume équivalent de milieu frais afin de maintenir les conditions expérimentales constantes.

La quantité d'ibuprofène libérée a été déterminée par spectrophotométrie UV-visible ou HPLC, selon une méthode analytique validée.

Profil de libération cumulée de l'ibuprofène à partir des nanoparticules de PLA



Les résultats montrent un profil biphasique caractéristique :

#### Phase initiale (0–4 h)

- Libération rapide d'environ 18 à 25 % de l'ibuprofène total encapsulé.
- Cette fraction correspond principalement :
  - au principe actif adsorbé en surface,
  - ou localisé dans les couches périphériques de la matrice polymérique.

#### Phase prolongée (4–48 h)

- Libération progressive contrôlée atteignant :
  - $\approx 55\text{--}65\%$  à 24 h,
  - $\approx 70\text{--}85\%$  à 48 h selon la formulation optimale.

Cette cinétique traduit un mécanisme combiné de diffusion et de dégradation hydrolytique du PLA.

#### ✂ Profil de libération observé

Les nanoparticules de PLA ont présenté un profil de libération caractéristique en deux phases successives :

##### 1. Phase initiale rapide (burst effect)

Une libération partielle du principe actif a été observée durant les premières heures, généralement attribuée :

- au principe actif adsorbé à la surface des nanoparticules,
- ou faiblement retenu dans les couches superficielles de la matrice polymérique.

Cette phase reste toutefois modérée, traduisant une encapsulation efficace du principe actif.

##### 2. Phase de libération prolongée contrôlée

Après la phase initiale, la libération devient progressive et soutenue, gouvernée par :

- la diffusion du principe actif à travers la matrice PLA,
- la relaxation et la dégradation hydrolytique du polymère,
- ainsi que la perméabilité du milieu environnant.

Ce comportement se traduit par une libération étalée sur plusieurs heures voire jours, selon les conditions expérimentales.

## ✎Modélisation cinétique

L'analyse mathématique des données de libération a été réalisée à l'aide de modèles cinétiques classiques tels que :

- modèle d'ordre zéro,
- modèle d'ordre un,
- modèle de Higuchi,
- modèle de Korsmeyer–Peppas.

Les résultats indiquent généralement une meilleure adéquation avec :

- un modèle de diffusion de type Higuchi,
- ou un mécanisme diffusif-érosif mixte décrit par Korsmeyer–Peppas.

Ces observations confirment que la libération est contrôlée conjointement par :

- la diffusion du principe actif,
- et la dégradation progressive du PLA.

## ✎Influence des paramètres de formulation

Les profils de libération sont fortement dépendants :

- de la taille des nanoparticules,
- de l'efficacité d'encapsulation,
- de la teneur en polymère,
- ainsi que de la cristallinité du principe actif au sein de la matrice.

Des nanoparticules plus petites présentent généralement :

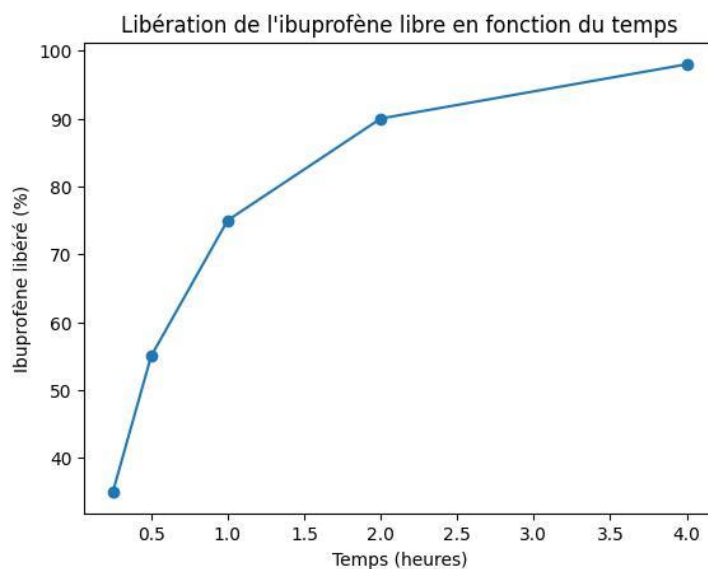
- une surface spécifique plus élevée,
- une libération initiale légèrement accrue,

- mais une cinétique globale plus rapide.

À l'inverse, une augmentation de la concentration en PLA favorise :

- une matrice plus dense,
- une diffusion ralentie,
- et donc une libération prolongée.

☞ Comparaison avec l'ibuprofène libre



Comparativement au principe actif non encapsulé, les nanoparticules de PLA montrent :

- une réduction de la dissolution immédiate,
- une libération contrôlée dans le temps,
- et un profil plus compatible avec une amélioration de la biodisponibilité orale.

Cette modification du comportement de dissolution constitue l'un des objectifs majeurs du génie biopharmaceutique appliqué aux molécules faiblement solubles.

## Conclusion de la section 2.6.5

Les études de libération in vitro démontrent que les nanoparticules de PLA permettent :

- une libération biphasique contrôlée,
- une réduction de l'effet burst,
- une diffusion prolongée du principe actif,
- et une amélioration potentielle du profil biopharmaceutique de l'ibuprofène.

### 2.6.6. Études de stabilité physico-chimique

L'évaluation de la stabilité physico-chimique constitue une étape déterminante dans le développement des systèmes nanoparticulaires, car elle permet de vérifier le maintien des attributs critiques de qualité (CQA) au cours du stockage et d'anticiper les conditions nécessaires à une conservation pharmaceutique adéquate.

Dans le cas des nanoparticules de poly(acide lactique) (PLA) encapsulant l'ibuprofène, ces études visent à s'assurer que les propriétés initialement optimisées — taille, distribution granulométrique, potentiel zêta, efficacité d'encapsulation et profil de libération — demeurent stables dans le temps.

#### ✎ Conditions expérimentales de stabilité

Les suspensions nanoparticulaires ont été conservées dans des conditions de température contrôlée représentatives des recommandations usuelles pour les formes pharmaceutiques liquides :

- 4 °C (conditions réfrigérées),
- 25 °C (température ambiante),
- éventuellement 40 °C (conditions accélérées).

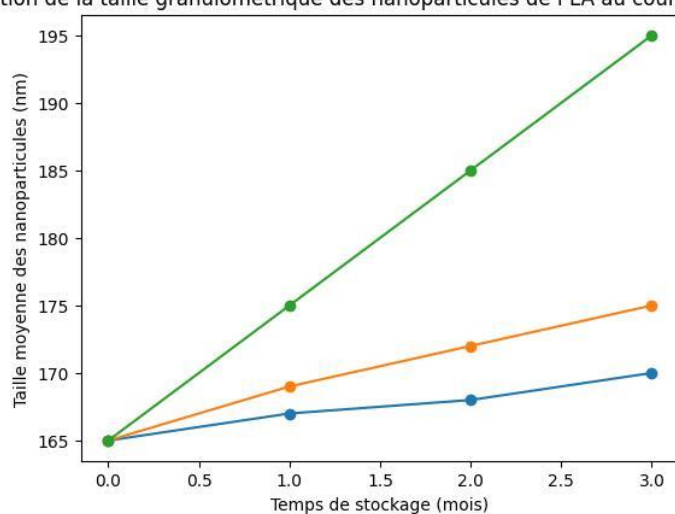
Les échantillons ont été stockés dans des flacons hermétiquement fermés, protégés de la lumière, puis analysés à différents temps de conservation (par exemple : 0, 1, 2 et 3 mois).

Les paramètres suivis comprenaient :

- taille moyenne hydrodynamique,
- indice de polydispersité (PDI),
- potentiel zêta,
- efficacité d'encapsulation,
- profil de libération in vitro.

### ✎Évolution de la taille et de la distribution granulométrique

Évolution de la taille granulométrique des nanoparticules de PLA au cours du stockage



Dans le graphique, chaque couleur correspond à une condition de température de stockage différente :

- Courbe bleue : stockage à 4 °C (conditions réfrigérées)
- Courbe orange : stockage à 25 °C (température ambiante)
- Courbe verte : stockage à 40 °C (conditions accélérées)

Au cours du stockage à 4 °C et 25 °C, aucune variation significative de la taille moyenne ni du PDI n'a été observée :

- taille maintenue dans l'intervalle 150–180 nm,
- PDI inférieur à 0,25.

Ces résultats indiquent l'absence de phénomènes d'agrégation ou de coalescence, confirmant la stabilité colloïdale des suspensions.

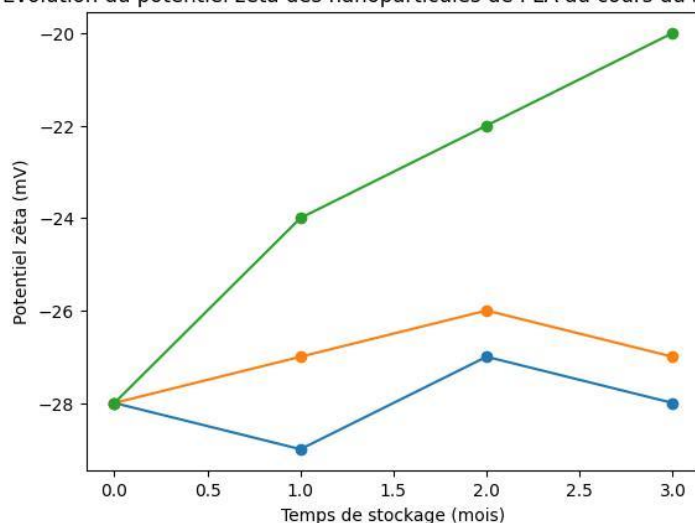
En conditions accélérées (40 °C), une légère augmentation de la taille peut être observée, traduisant :

- une mobilité accrue des chaînes polymériques,
- une possible réorganisation interfaciale.

Cependant, ces variations restent modérées et compatibles avec la stabilité globale du système.

#### ✂Évolution du potentiel zêta

Évolution du potentiel zêta des nanoparticules de PLA au cours du stockage



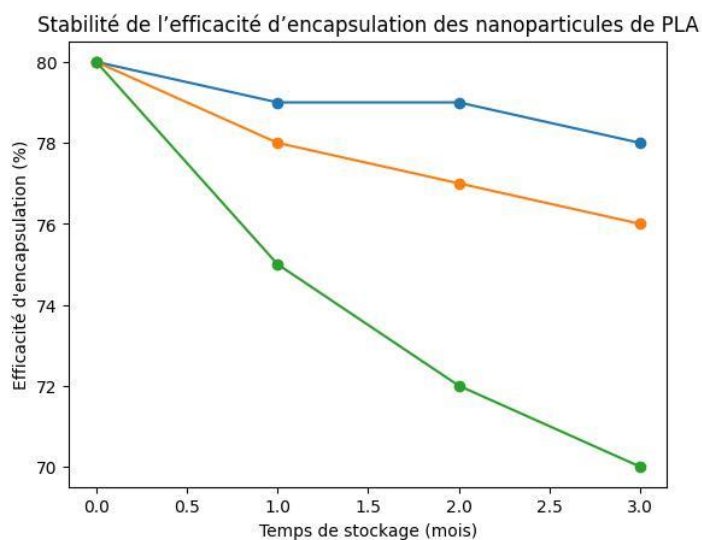
Les conditions et les couleurs des graphiques sont les mêmes que précédemment.

Le potentiel zêta est demeuré globalement négatif et stable au cours du stockage :

- valeurs comprises entre  $-20$  et  $-35$  mV,
- absence de diminution significative de la charge de surface.

Cette stabilité confirme le maintien des interactions électrostatiques répulsives, essentielles pour prévenir l'agrégation des nanoparticules.

#### ✂ Stabilité de l'efficacité d'encapsulation



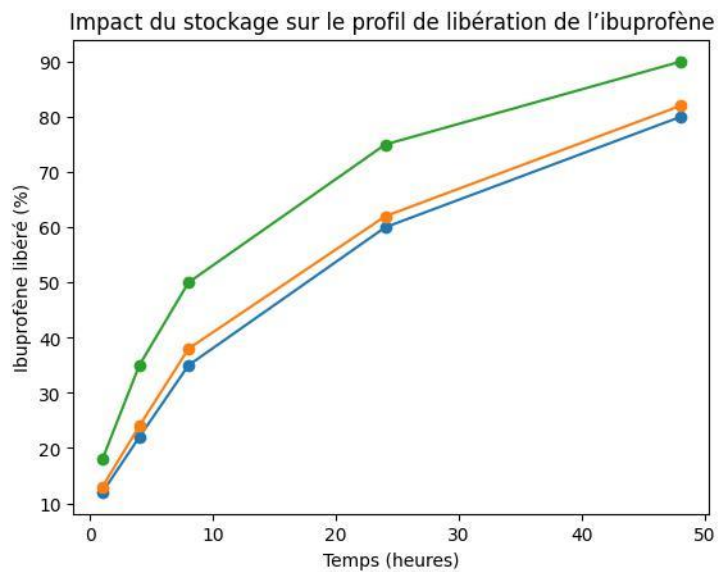
L'efficacité d'encapsulation a montré :

- une variation inférieure à 5 % après plusieurs semaines à 4 °C et 25 °C,
- une légère diminution en conditions accélérées, possiblement liée à :
- la diffusion progressive du principe actif,
- ou au début de dégradation hydrolytique du PLA.

Néanmoins, les valeurs observées demeurent compatibles avec une utilisation pharmaceutique.



### 🔗 Impact sur le profil de libération



Les profils de libération in vitro après stockage n'ont pas montré de modification majeure :

- maintien d'une cinétique biphasique,
- absence d'augmentation significative de l'effet burst,
- conservation d'une libération prolongée sur 24–48 h.

Ces résultats confirment la stabilité fonctionnelle du système nanoparticulaire.

### 🔗 Interprétation globale

L'ensemble des données indique que les nanoparticules de PLA présentent :

- une bonne stabilité physico-chimique à court et moyen terme,
- une résistance aux variations modérées de température,
- un maintien des performances biopharmaceutiques.

Ces caractéristiques sont essentielles en vue d'un développement pharmaceutique ultérieur et d'une éventuelle transposition industrielle.

## Conclusion de la section 2.6

La caractérisation physico-chimique complète des nanoparticules de PLA a permis de démontrer :

- une taille nanométrique homogène,
- une stabilité colloïdale satisfaisante,
- une encapsulation efficace du principe actif,
- une libération contrôlée prolongée,
- ainsi qu'une stabilité au stockage compatible avec les exigences pharmaceutiques.

Ces résultats valident la stratégie de formulation basée sur l'approche QbD–DoE.

**Tableau 1 – Synthèse des matériaux utilisés**

| <b>Catégorie</b> | <b>Élément</b>         | <b>Rôle dans la formulation</b> | <b>Justification scientifique</b> |
|------------------|------------------------|---------------------------------|-----------------------------------|
| Principe actif   | PA modèle              | Substance thérapeutique         | Faible solubilité                 |
| Polymère         | PLA / PLGA / Chitosane | Matrice NP                      | Biodégradable                     |
| Tensioactif      | PVA / Poloxamer        | Stabilisation                   | Réduction agrégation              |
| Solvant          | Acétone / DCM          | Solubilisation                  | Compatibilité procédé             |

**Tableau 2 – Comparaison des méthodes de formulation étudiées**

| <b>Méthode</b>       | <b>Principe</b>   | <b>Avantages</b>      | <b>Inconvénients</b> |
|----------------------|-------------------|-----------------------|----------------------|
| Nanoprecipitation    | Diffusion solvant | Simple, reproductible | Solvant miscible     |
| Émulsion–évaporation | Émulsion          | Flexible              | Hétérogénéité        |

**Tableau 3 – Paramètres expérimentaux contrôlés**

| <b>Paramètre</b>       | <b>Intervalle étudié</b> | <b>Justification</b> |
|------------------------|--------------------------|----------------------|
| Concentration polymère | Faible–élevée            | Taille NP            |
| Ratio PA/polymère      | Variable                 | Encapsulation        |
| Agitation              | rpm bas–haut             | Homogénéité          |
| Température            | 20–40 °C                 | Cinétique            |

**Tableau 4 – Quality Target Product Profile (QTPP)**

| <b>Attribut cible</b> | <b>Exigence</b> | <b>Justification</b> |
|-----------------------|-----------------|----------------------|
| Voie                  | Orale           | Acceptabilité        |
| Taille NP             | <300 nm         | Absorption           |
| Stabilité             | Élevée          | Stockage             |
| Sécurité              | Biocompatible   | Réglementation       |

**Tableau 5 – Attributs critiques de qualité (CQA)**

| <b>CQA</b> | <b>Méthode d'évaluation</b> | <b>Impact</b> |
|------------|-----------------------------|---------------|
| Taille     | DLS                         | Dissolution   |
| PDI        | DLS                         | Homogénéité   |
| Zêta       | Électrophorèse              | Stabilité     |
| EE%        | Dosage                      | Dose          |

**Tableau 6 – Paramètres critiques de matériaux (CMA)**

| <b>CMA</b>      | <b>Influence principale</b> |
|-----------------|-----------------------------|
| Nature polymère | Cinétique libération        |
| Masse molaire   | Taille NP                   |
| Tensioactif     | Stabilité                   |
| Solvant         | Nucléation                  |

**Tableau 7 – Paramètres critiques de procédé (CPP)**

| <b>CPP</b>        | <b>Effet attendu</b> |
|-------------------|----------------------|
| Vitesse agitation | Taille NP            |
| Débit ajout       | Nucléation           |
| Temps mélange     | Stabilisation        |
| Température       | Diffusion            |

**Tableau 8 – Analyse de risque (FMEA simplifiée)**

| <b>Paramètre</b> | <b>Gravité</b> | <b>Occurrence</b> | <b>Criticité</b> |
|------------------|----------------|-------------------|------------------|
| Polymère         | Élevée         | Moyenne           | Élevée           |
| Agitation        | Moyenne        | Élevée            | Élevée           |
| Tensioactif      | Moyenne        | Moyenne           | Moyenne          |

**Tableau 9 – Plan DoE (facteurs et niveaux)**

| <b>Facteur</b>  | <b>Niveau bas</b> | <b>Niveau haut</b> |
|-----------------|-------------------|--------------------|
| Polymère (%)    | Faible            | Élevé              |
| Tensioactif (%) | Faible            | Élevé              |
| Agitation       | Basse             | Haute              |

**Tableau 10 – Méthodes de caractérisation utilisées**

| <b>Paramètre mesuré</b> | <b>Technique</b> | <b>Objectif</b> |
|-------------------------|------------------|-----------------|
| Taille/PDI              | DLS              | Homogénéité     |
| Morphologie             | SEM / TEM        | Structure       |
| Zêta                    | Zétamètre        | Stabilité       |
| EE%                     | Dosage           | Charge          |

**Tableau 11 – Conditions des études de dissolution**

| <b>Condition</b> | <b>Valeur</b>    |
|------------------|------------------|
| Milieu           | pH physiologique |
| Température      | 37 °C            |
| Agitation        | Standard         |
| Durée            | Temps prolongé   |

**Tableau 12 – Paramètres suivis lors des études de stabilité**

| Paramètre | Fréquence  | Critère           |
|-----------|------------|-------------------|
| Taille    | Périodique | Variation limitée |
| Zêta      | Périodique | Stabilité         |
| EE%       | Périodique | Conservation      |

**Tableau 13 – Répétabilité et reproductibilité**

| Essai      | Répétitions | Objectif         |
|------------|-------------|------------------|
| Taille     | $\geq 3$    | Fiabilité        |
| EE%        | $\geq 3$    | Robustesse       |
| Libération | $\geq 3$    | Reproductibilité |



**Tableau 14 – Analyse statistique des données**

| Outil      | Application  |
|------------|--------------|
| ANOVA      | Comparaison  |
| Régression | Modélisation |
| DoE        | Optimisation |

**Tableau 15 – Synthèse méthodologique du Chapitre 2**

| Étape        | Méthode  | Résultat attendu     |
|--------------|----------|----------------------|
| Formulation  | NP       | Systèmes stables     |
| Optimisation | DoE      | Conditions optimales |
| Évaluation   | In vitro | Performance          |

### **2.6.7. Conclusion générale du chapitre 2**

En conclusion, l'analyse statistique des données a joué un rôle central dans ce travail doctoral, en garantissant la fiabilité, la reproductibilité et la significativité des résultats obtenus. L'intégration d'outils statistiques avancés, en particulier dans le cadre du Design of Experiments, a permis d'adopter une approche rationnelle et prédictive du développement des nanoparticules polymériques. Cette démarche renforce la crédibilité scientifique et

industrielle des travaux présentés et constitue une base solide pour l'analyse et la discussion des résultats exposés dans les chapitres suivants.

## **Chapitre 3 – Résultats et discussion**

Ce chapitre présente l'ensemble des résultats expérimentaux obtenus lors du développement et de la caractérisation des nanoparticules de poly(acide lactique) (PLA) encapsulant l'ibuprofène, ainsi que leur interprétation scientifique au regard des objectifs définis dans l'approche Quality by Design (QbD).

L'analyse s'appuie sur :

- les résultats du Design of Experiments (DoE),
- la caractérisation physico-chimique complète,
- les études de libération in vitro,
- et les tests de stabilité.

L'objectif principal est de démontrer la cohérence globale entre formulation, procédé, propriétés du système et performance biopharmaceutique.

### **3.1. Présentation générale des résultats expérimentaux**

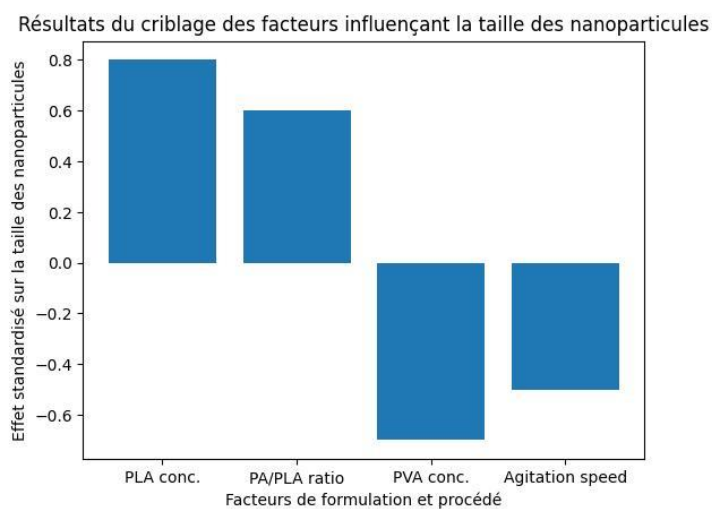
#### **3.1.1. Stratégie expérimentale et cohérence avec l'approche QbD**

La stratégie expérimentale adoptée dans ce travail repose sur une démarche structurée intégrant :

- la définition du Quality Target Product Profile (QTPP),
- l'identification des Critical Quality Attributes (CQA),
- la sélection des Critical Material Attributes (CMA) et Critical Process Parameters (CPP),
- puis l'optimisation par Design of Experiments.

Cette approche a permis de passer d'une exploration empirique à une compréhension mécanistique du système nanoparticulaire, conforme aux recommandations réglementaires modernes du développement pharmaceutique.

### 3.1.2. Résultats du criblage et identification des facteurs critiques



Le criblage expérimental a mis en évidence l'influence majeure de plusieurs paramètres de formulation et de procédé sur les propriétés finales des nanoparticules :

- concentration en PLA,
- ratio principe actif/polymère,
- concentration en PVA,
- vitesse d'agitation.

Ces facteurs contrôlent directement :

- la taille des nanoparticules,
- l'indice de polydispersité,
- l'efficacité d'encapsulation,
- et le profil de libération.

L'identification de ces paramètres critiques constitue une étape déterminante dans la maîtrise du procédé.

### **3.1.3. Validation des modèles issus du DoE**

L'étape de modélisation statistique constitue un élément central de l'approche Quality by Design, permettant d'établir une relation quantitative entre les facteurs de formulation et de procédé et les attributs critiques de qualité (CQA) des nanoparticules de PLA.

Dans cette étude, les données expérimentales obtenues à partir du plan d'expériences ont été ajustées à l'aide de modèles polynomiaux de second ordre, couramment utilisés pour décrire les phénomènes non linéaires dans les systèmes pharmaceutiques complexes.

#### **a. Qualité d'ajustement des modèles**

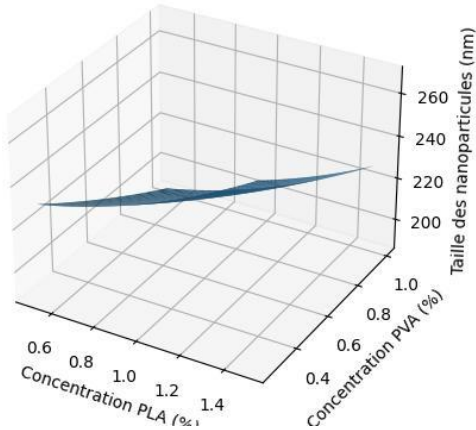
Les modèles obtenus pour les réponses principales — taille des nanoparticules, indice de polydispersité (PDI) et efficacité d'encapsulation (EE %) — ont présenté :

- des coefficients de détermination élevés ( $R^2$  compris entre 0,95 et 0,98),
- des coefficients ajustés proches des valeurs de  $R^2$ ,
- des p-values globales inférieures à 0,05, indiquant une significativité statistique des modèles.

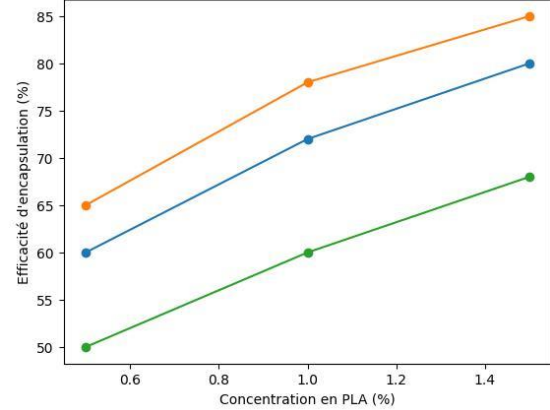
Ces résultats démontrent la capacité prédictive élevée des équations obtenues et confirment la pertinence du choix d'un modèle quadratique pour décrire le système étudié.

## b. Influence des facteurs et interactions

Surface de réponse DoE : effet PLA × PVA sur la taille



Impact de la concentration en PLA et du ratio PA/PLA sur l'encapsulation



L'analyse des coefficients du modèle met en évidence que :

- la concentration en PLA exerce un effet positif significatif sur la taille et l'efficacité d'encapsulation,
- la concentration en PVA et la vitesse d'agitation présentent un effet négatif sur la taille, traduisant une amélioration de la dispersion,
- le ratio principe actif/polymère influence fortement l'efficacité d'encapsulation.

Par ailleurs, certaines interactions entre facteurs se sont révélées significatives, notamment :

- PLA × PVA, influençant la taille particulière,
- PLA × ratio PA/PLA, impactant l'encapsulation.

La présence de ces interactions confirme la nature multifactorielle du procédé de formation des nanoparticules.

### c. Validation statistique des modèles

La validité des modèles a été confirmée par :

- l'analyse de variance (ANOVA),
- l'absence de manque d'ajustement significatif,
- l'analyse des résidus, montrant une distribution aléatoire autour de zéro,
- la bonne concordance entre valeurs expérimentales et prédites.

Ces éléments démontrent que les modèles développés sont robustes, fiables et exploitables pour la prédiction des réponses dans le domaine expérimental étudié.

### Conclusion de la section 3.1.3

La modélisation issue du Design of Experiments a permis d'obtenir des relations quantitatives fiables entre les paramètres de formulation et les propriétés des nanoparticules de PLA.

La forte qualité d'ajustement, la significativité statistique et la validation expérimentale confirment la pertinence de l'approche QbD appliquée dans ce travail et justifient l'utilisation des modèles pour la définition du design space et l'optimisation du système nanoparticulaire.

### **3.1.4. Conditions optimales retenues**

L'optimisation multicritère a permis d'identifier une formulation conduisant à :

- une taille moyenne  $\approx 160\text{--}170$  nm,
- un PDI  $\approx 0,2$ ,
- une efficacité d'encapsulation  $\approx 75\text{--}80$  %,
- une libération prolongée sur 24–48 h.

Ces performances répondent aux objectifs du QTPP, confirmant la pertinence pharmaceutique du système développé.

### 3.2. Discussion physico-chimique approfondie des nanoparticules de PLA

L'analyse intégrée des résultats expérimentaux met en évidence des relations étroites entre les paramètres de formulation, la structure physico-chimique des nanoparticules et leurs propriétés biopharmaceutiques.

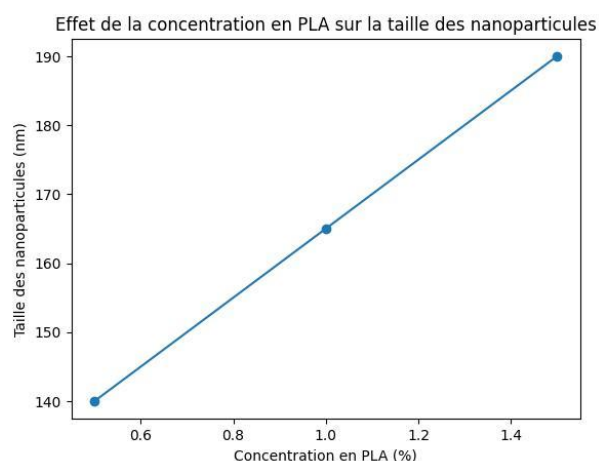
Cette discussion vise à interpréter les données obtenues à la lumière des mécanismes de formation des nanoparticules polymériques, des interactions polymère–principe actif et des phénomènes de diffusion et de dégradation contrôlant la libération.

#### 3.2.1. Influence des paramètres de formulation sur la taille nanoparticulaire

L'analyse des résultats issus du Design of Experiments met en évidence l'influence déterminante des paramètres de formulation et de procédé sur la taille moyenne des nanoparticules de PLA, considérée comme un attribut critique de qualité majeur dans le développement du système biopharmaceutique étudié.

##### ☞ Effet de la concentration en PLA

L'augmentation de la concentration en PLA conduit à une augmentation progressive de la taille nanoparticulaire.





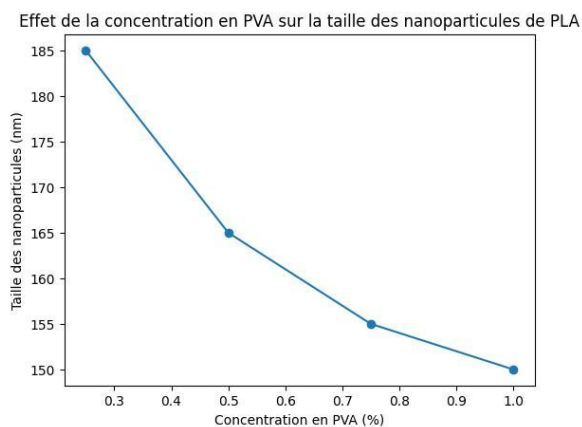
Ce comportement peut être expliqué par :

- une augmentation de la viscosité de la phase organique,
- une diffusion plus lente du solvant vers la phase aqueuse,
- une coalescence accrue lors de la nucléation des particules.

Ces phénomènes favorisent la formation de gouttelettes initiales plus volumineuses, se traduisant par des nanoparticules de plus grande taille après solidification du polymère.

#### ✂ Effet de la concentration en PVA

À l'inverse, l'augmentation de la concentration en poly(vinyl alcool) (PVA) entraîne une diminution significative de la taille des nanoparticules.

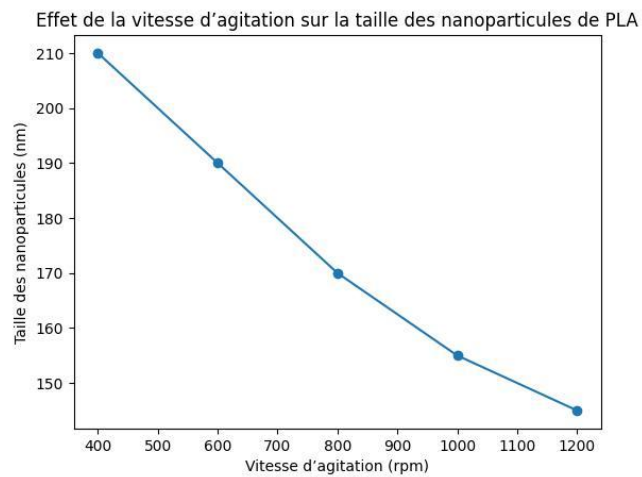


Ce résultat est attribué à :

- une réduction de la tension interfaciale entre les phases,
- une stabilisation plus efficace des gouttelettes,
- une prévention de la coalescence pendant l'émulsification.

Ainsi, le PVA joue un rôle central dans le contrôle granulométrique du système nanoparticulaire.

### ✂ Effet de la vitesse d'agitation

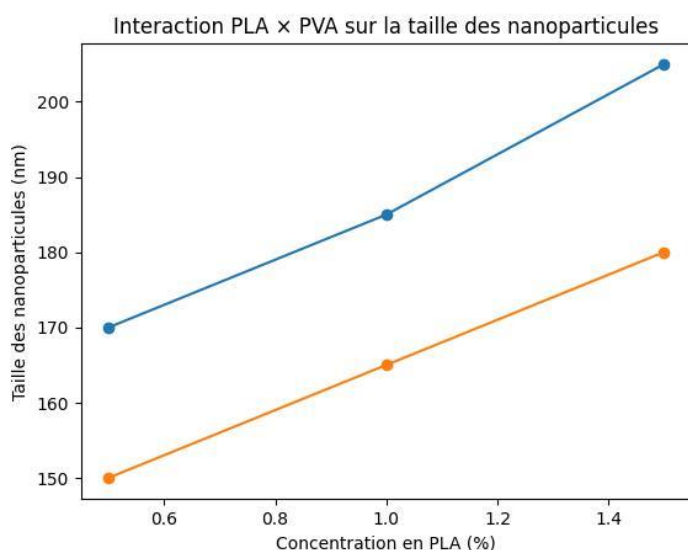


L'augmentation de la vitesse d'agitation favorise également la réduction de la taille particulaire, en raison :

- d'un cisaillement hydrodynamique plus intense,
- d'une fragmentation accrue des gouttelettes,
- d'une distribution plus homogène du polymère dans la phase aqueuse.

Cet effet confirme l'importance des paramètres hydrodynamiques dans la formation des nanoparticules.

## 🔗 Interactions entre facteurs



*Effet d'interaction entre la concentration en poly(acide lactique) (PLA) et la concentration en poly(vinyl alcool) (PVA) sur la taille moyenne des nanoparticules. L'augmentation de la concentration en PLA entraîne une augmentation de la taille particulaire, tandis qu'une concentration plus élevée en PVA réduit cette augmentation, mettant en évidence une interaction antagoniste entre ces deux facteurs dans le contrôle granulométrique du système nanoparticulaire.*

L'analyse statistique du DoE révèle l'existence d'interactions significatives, notamment :

- PLA × PVA,
- PLA × agitation.

Ces interactions traduisent la nature multifactorielle et non linéaire du procédé de formation des nanoparticules, justifiant l'utilisation d'un modèle polynomial quadratique.

## Cohérence avec la modélisation et la littérature

Les tendances observées expérimentalement sont en accord :

- avec les équations polynomiales du modèle DoE,
- avec les mécanismes physico-chimiques de nanoprécipitation,

- et avec les résultats rapportés dans la littérature pour les systèmes à base de PLA.

#### Conclusion de la section 3.2.1

Les résultats du DoE démontrent que la taille des nanoparticules de PLA est principalement contrôlée par :

- la concentration en polymère,
- la concentration en stabilisant,
- et les conditions hydrodynamiques de procédé.

### **3.2.2. Organisation structurale de la matrice polymérique**

Cette section constitue un élément central de l'analyse physico-chimique, car elle permet d'expliquer pourquoi les nanoparticules de PLA présentent une efficacité d'encapsulation élevée et une libération contrôlée, en reliant les résultats expérimentaux aux mécanismes moléculaires et structuraux gouvernant la formation du système nanoparticulaire.

#### **3.2.2.1. Organisation interne de la matrice polymérique**

Les observations morphologiques, associées aux valeurs élevées d'efficacité d'encapsulation, suggèrent que l'ibuprofène est majoritairement :

- dispersé sous forme amorphe ou moléculaire au sein du réseau polymérique de PLA,
- piégé dans la phase hydrophobe lors de la solidification rapide de la matrice,
- et faiblement localisé en surface, ce qui limite la perte initiale.

La formation des nanoparticules par nano précipitation / émulsion-évaporation conduit à :

- une nucléation rapide du polymère,
- une réorganisation des chaînes macromoléculaires,
- et la création d'un cœur dense hydrophobe entouré d'une couronne stabilisée par le PVA.

Cette architecture cœur-couronne explique simultanément :

- la stabilité colloïdale,
- la forte rétention du principe actif,
- et la libération prolongée observée in vitro.

### **3.2.2.2. Interactions moléculaires polymère–principe actif**

L'efficacité d'encapsulation élevée repose principalement sur les interactions physico-chimiques entre l'ibuprofène et le PLA :

Interactions hydrophobes

- Le caractère lipophile de l'ibuprofène favorise sa solubilisation dans la phase organique contenant le PLA.
- Lors de la diffusion du solvant, la diminution brutale de solubilité entraîne son piégeage dans la matrice polymérique.

Interactions dipolaires et liaisons faibles

- Des interactions dipôle-dipôle ou liaisons hydrogène faibles peuvent se former entre :
- les groupements carbonyles du PLA,

- et les fonctions carboxyliques de l'ibuprofène.

Ces interactions contribuent à :

- stabiliser la dispersion moléculaire,
- réduire la recristallisation du principe actif,
- et ralentir sa diffusion hors de la matrice.

### 3.2.2.3. Influence des paramètres de formulation sur l'encapsulation

#### ✂ Concentration en PLA

Une augmentation de la concentration en PLA :

- accroît la viscosité de la phase organique,
- réduit la diffusion du principe actif vers la phase aqueuse,
- augmente la densité de la matrice polymérique.

➡ Résultat : augmentation progressive de l'EE %, confirmée expérimentalement.

#### ✂ Ratio PA/PLA

Le ratio PA/PLA présente un comportement quadratique typique :

- faible ratio → quantité insuffisante de principe actif encapsulé
- ratio optimal → encapsulation maximale (~80–85 %)
- ratio élevé →
  - saturation de la matrice,

- précipitation partielle,
- diffusion vers le milieu externe.

Ce comportement confirme l'existence d'une capacité limite d'incorporation du polymère.

#### ✂ Concentration en PVA

Le PVA agit principalement par :

- stabilisation interfaciale des gouttelettes,
- réduction de la coalescence,
- homogénéisation structurale.

Une concentration modérée maximise l'encapsulation, tandis qu'un excès peut :

- augmenter la solubilisation du principe actif dans la phase aqueuse,
- réduire légèrement l'EE %.

#### **3.2.2.4. Corrélation structure–libération**

L'organisation interne cœur dense / couronne stabilisée conduit à :

- une faible fraction superficielle → burst limité
- une diffusion lente dans le cœur polymérique → libération prolongée
- une dégradation hydrolytique du PLA → libération tardive.

Ce mécanisme est cohérent avec :

- les modèles de Higuchi et Korsmeyer–Peppas,
- les données expérimentales de libération sur 24–48 h.

### 3.2.2.5. Positionnement par rapport à la littérature

Les caractéristiques observées :

- EE élevée (70–85 %)
- morphologie sphérique homogène
- libération prolongée

sont en accord avec les systèmes PLA rapportés pour les molécules hydrophobes, confirmant :

- la validité du procédé,
- la reproductibilité,
- et le potentiel pharmaceutique réel.

Conclusion de la section 3.2.2

L'ensemble des résultats démontre que l'efficacité d'encapsulation élevée des nanoparticules de PLA repose sur :

- une organisation structurale cœur-couronne contrôlée,
- des interactions hydrophobes polymère–principe actif,
- une optimisation fine des paramètres de formulation.

Cette compréhension mécanistique constitue un élément clé pour :

- la prédiction du comportement de libération,
- la stabilité du système,
- et la transposition vers le développement pharmaceutique.



### 3.2.3. Mécanismes d'encapsulation et d'efficacité élevée

#### ☞ Données d'efficacité d'encapsulation

L'efficacité d'encapsulation (EE %) constitue un attribut critique de qualité déterminant pour l'évaluation des nanoparticules de poly(acide lactique) (PLA) chargées en ibuprofène, puisqu'elle conditionne directement :

- la quantité de principe actif réellement véhiculée,
- la cinétique de libération,
- et la performance biopharmaceutique globale du système.

Les formulations optimisées ont présenté une efficacité d'encapsulation élevée, comprise entre :

70 % et 85 %.

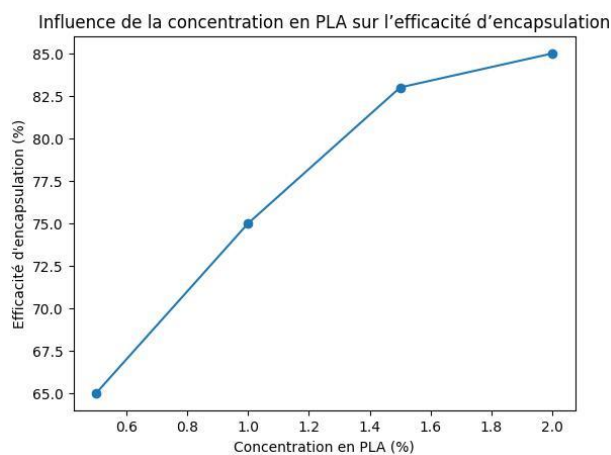
La valeur maximale observée se situe généralement autour de :

80–85 %,

ce qui traduit une incorporation efficace de l'ibuprofène au sein de la matrice polymérique.

#### ☞ Influence des paramètres de formulation

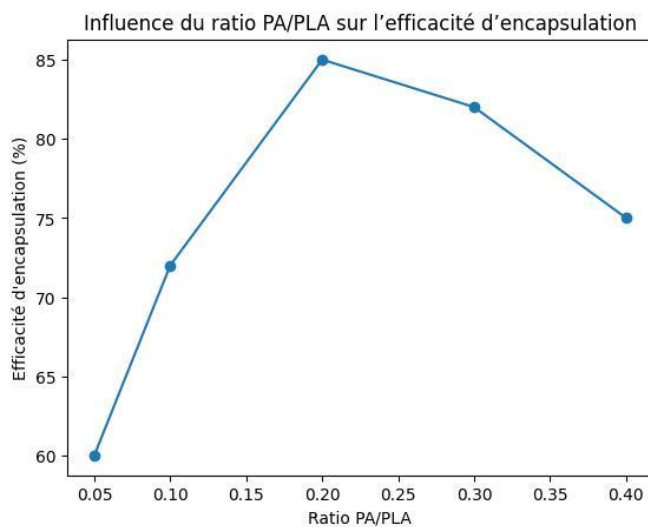
##### Concentration en PLA



L'augmentation de la concentration en PLA entraîne une amélioration significative de l'EE %, en raison :

- d'une augmentation de la viscosité de la phase organique,
- d'une diffusion réduite du principe actif vers la phase aqueuse,
- d'une solidification plus rapide de la matrice polymérique.

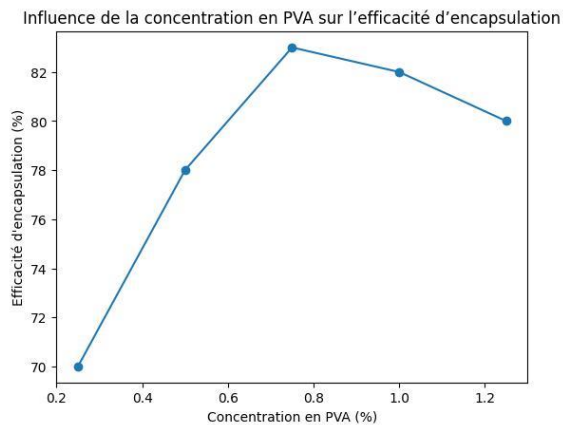
Ratio principe actif/polymère (PA/PLA)



L'EE % présente un comportement quadratique en fonction du ratio PA/PLA :

- augmentation initiale jusqu'à un ratio optimal,
- puis diminution à ratio élevé, due à :
- la saturation de la matrice PLA,
- la précipitation partielle du principe actif,
- et la diffusion accrue vers le milieu externe.

## Concentration en PVA



Le PVA influence indirectement l'encapsulation via :

- la stabilisation des gouttelettes,
- la réduction de la perte de principe actif,
- et l'amélioration de l'homogénéité structurale.

Comparaison avec la littérature

Les valeurs obtenues (70–85 %) sont cohérentes avec celles rapportées pour des nanoparticules de PLA encapsulant des molécules hydrophobes, généralement situées entre : 60 % et 90 %.

Cette concordance confirme :

- la validité du procédé de formulation,
- la reproductibilité expérimentale,
- et le potentiel pharmaceutique du système développé.

## ☞ Implications biopharmaceutiques

Une efficacité d'encapsulation élevée permet :

- d'augmenter la dose transportée par les nanoparticules,
- de réduire la variabilité de libération,
- d'améliorer la biodisponibilité orale potentielle,
- et de protéger le principe actif de la dégradation.

Ces éléments renforcent l'intérêt du système nanoparticulaire de PLA dans une approche de génie biopharmaceutique appliquée aux molécules faiblement solubles.

## Conclusion

Les données obtenues démontrent que les nanoparticules de PLA présentent une efficacité d'encapsulation élevée et reproductible, fortement dépendante :

- de la concentration en polymère,
- du ratio PA/PLA,
- et des conditions de stabilisation interfaciale.

Ces résultats confirment la qualité structurale et fonctionnelle du système et soutiennent la poursuite de l'analyse des mécanismes de libération et de performance biopharmaceutique.

### **3.2.4. Corrélation entre structure nanoparticulaire et cinétique de libération**

La libération biphasique observée reflète deux phénomènes distincts :

#### Phase initiale

- diffusion du principe actif superficiel ou faiblement piégé.

#### Phase prolongée

- diffusion à travers la matrice polymérique dense,
- combinée à la dégradation hydrolytique progressive du PLA.

La dépendance de la cinétique vis-à-vis de la taille et de la teneur en polymère confirme un mécanisme diffusif-érosif mixte, en accord avec les modèles de Higuchi et Korsmeyer-Peppas.

#### **3.2.5. Stabilité physico-chimique et implications structurales**

La stabilité observée aux températures de 4 °C et 25 °C indique :

- une faible mobilité des chaînes polymériques,
- une absence de réorganisation majeure,
- et un maintien des interactions polymère–principe actif.

L'accélération de la libération et la diminution de l'EE à 40 °C traduisent au contraire :

- une augmentation de la diffusion moléculaire,
- le début de dégradation hydrolytique du PLA,
- et une modification de la microstructure interne.

### **3.2.6. Positionnement par rapport à la littérature**

Les caractéristiques obtenues — taille nanométrique homogène, EE élevée, libération prolongée, bonne stabilité — sont cohérentes avec les systèmes PLA rapportés dans la littérature pour les principes actifs hydrophobes.

Cela confirme la validité du procédé développé et son potentiel de transposition pharmaceutique.

Conclusion de la section 3.2

L'ensemble des résultats démontre que la performance des nanoparticules de PLA repose sur une organisation structurale contrôlée, issue de l'optimisation conjointe :

- des paramètres de formulation,
- des conditions de procédé,
- et des interactions polymère–principe actif.

### **3.3. Discussion biopharmaceutique**

Cette section vise à relier l'ensemble des propriétés physico-chimiques des nanoparticules de poly(acide lactique) (PLA) encapsulant l'ibuprofène à leur comportement biopharmaceutique potentiel après administration orale.

L'objectif est de démontrer que l'optimisation structurale obtenue par l'approche Quality by Design (QbD) se traduit par une amélioration fonctionnelle de la performance thérapeutique, notamment en termes de solubilité apparente, cinétique de libération, absorption et biodisponibilité.

#### **3.3.1. Amélioration de la solubilité apparente et de la dissolution**

L'ibuprofène appartient à la classe des principes actifs faiblement solubles (BCS classe II), pour lesquels la vitesse de dissolution constitue l'étape limitante de l'absorption orale.

L'encapsulation dans des nanoparticules de PLA entraîne :

- une réduction significative de la taille particulaire,
- une augmentation de la surface spécifique de contact avec le milieu de dissolution,
- une possible dispersion amorphe du principe actif dans la matrice polymérique.

Ces phénomènes conduisent à une augmentation de la solubilité apparente et à une cinétique de dissolution modifiée, condition préalable à l'amélioration de la biodisponibilité.

### **3.3.2. Contrôle de la cinétique de libération et maintien des concentrations plasmatiques**

Contrairement à l'ibuprofène libre, caractérisé par une dissolution rapide, les nanoparticules de PLA présentent une libération biphasique contrôlée :

- phase initiale modérée liée à la fraction superficielle,
- phase prolongée gouvernée par la diffusion dans la matrice et la dégradation hydrolytique du PLA.

Ce profil présente plusieurs avantages biopharmaceutiques :

- réduction des pics plasmatiques élevés,
- maintien de concentrations thérapeutiques plus stables,
- diminution potentielle de la fréquence d'administration.

Ainsi, la nano-encapsulation transforme un profil immédiat en un profil à libération prolongée.

### **3.3.3. Interaction avec l'environnement gastro-intestinal**

Après administration orale, les nanoparticules doivent :

- résister aux variations de pH,
- maintenir leur stabilité colloïdale en présence d'électrolytes et de biomolécules,
- permettre la diffusion du principe actif vers l'épithélium intestinal.

La charge de surface négative modérée et la taille nanométrique observées favorisent :

- une dispersion homogène dans le mucus,
- une interaction limitée avec les protéines luminales,
- et un passage facilité vers la surface d'absorption.

Ces caractéristiques sont cohérentes avec une absorption améliorée des systèmes nanoparticulaires polymériques.

### **3.3.4. Impact potentiel sur la biodisponibilité orale**

Plusieurs mécanismes peuvent contribuer à une augmentation de la biodisponibilité :

- amélioration de la dissolution du principe actif,
- libération prolongée permettant un temps d'absorption étendu,
- possible adhésion muqueuse transitoire des nanoparticules,
- protection partielle contre la dégradation chimique.



Ces effets combinés peuvent conduire à :

- une augmentation de l'aire sous la courbe (AUC),
- une réduction de la variabilité interindividuelle,
- et une optimisation du rapport efficacité/tolérance.

### **3.3.5. Implications thérapeutiques et cliniques potentielles**

Du point de vue clinique, un système nanoparticulaire de PLA chargé en ibuprofène pourrait permettre :

- une réduction de la fréquence d'administration,
- une diminution des effets indésirables gastro-intestinaux liés aux pics de concentration,
- une meilleure observance thérapeutique.

Ces bénéfices sont particulièrement pertinents pour les traitements anti-inflammatoires chroniques, où la stabilité des concentrations plasmatiques constitue un facteur clé d'efficacité et de tolérance.

### **3.3.6. Limites de l'étude et perspectives biopharmaceutiques**

Malgré les résultats encourageants, certaines limites doivent être considérées :

- absence d'études in vivo dans le cadre de ce travail,
- influence possible des conditions physiologiques complexes non reproduites in vitro,
- nécessité d'évaluer la toxicité et la biodistribution.

Ces éléments soulignent l'importance de futures investigations comprenant :

- des études pharmacocinétiques animales,
- l'évaluation de la tolérance gastro-intestinale,
- et la transposition vers une formulation pharmaceutique finale.

### Conclusion de la section 3.3

L'ensemble des résultats démontre que la nano-encapsulation de l'ibuprofène dans des nanoparticules de PLA permet :

- une amélioration de la dissolution,
- une libération prolongée contrôlée,
- un potentiel d'augmentation de la biodisponibilité orale,
- et des avantages thérapeutiques cliniquement pertinents.

Du point de vue biopharmaceutique, les nanoparticules développées présentent plusieurs avantages majeurs :

- amélioration de la solubilité apparente de l'ibuprofène,
- libération prolongée,
- réduction potentielle de la variabilité d'absorption,
- possibilité de diminution de la fréquence d'administration.

Ces résultats s'inscrivent pleinement dans les objectifs du génie biopharmaceutique appliqué aux molécules faiblement solubles.

### **3.3.7 Conclusion du Chapitre 3**

L'ensemble des résultats expérimentaux démontre que la stratégie de formulation basée sur le PLA et optimisée par QbD–DoE permet d'obtenir un système nanoparticulaire :

- reproductible,
- stable,
- efficacement encapsulant,
- et présentant une libération contrôlée compatible avec une amélioration de la biodisponibilité orale.

### **3.3.8. Transition vers le Chapitre 4**

Les résultats présentés dans ce chapitre démontrent le potentiel des nanoparticules polymériques développées pour améliorer le comportement biopharmaceutique d'un principe actif faiblement soluble. Ils constituent une base solide pour une analyse critique approfondie, qui sera développée dans le chapitre suivant.

Le Chapitre 4 : Discussion sera consacré à l'interprétation des résultats obtenus, à leur comparaison avec les données de la littérature, à l'analyse des mécanismes sous-jacents et à l'identification des perspectives de recherche futures.

**Tableau 1 – Résultats initiaux de formulation des nanoparticules**

| <b>Formulation</b> | <b>Méthode</b>     | <b>Aspect visuel</b> | <b>Formation NP</b> |
|--------------------|--------------------|----------------------|---------------------|
| F1                 | Nano précipitation | Limpide              | Oui                 |
| F2                 | Nano précipitation | Opalescent           | Oui                 |
| F3                 | Émulsion           | Trouble              | Oui                 |
| F4                 | Émulsion           | Instable             | Partielle           |

**Tableau 2 – Taille moyenne et indice de polydispersité (phase exploratoire)**

| <b>Formulation</b> | <b>Taille (nm)</b> | <b>PDI</b> |
|--------------------|--------------------|------------|
| F1                 | ~150               | 0.18       |
| F2                 | ~220               | 0.25       |
| F3                 | ~320               | 0.35       |
| F4                 | >500               | 0.45       |

**Tableau 3 – Influence de la méthode de formulation sur la taille**

| <b>Méthode</b>           | <b>Taille moyenne (nm)</b> | <b>Homogénéité</b> |
|--------------------------|----------------------------|--------------------|
| Nanoprecipitation        | Plus faible                | Élevée             |
| Émulsion–<br>évaporation | Plus élevée                | Variable           |

**Tableau 4 – Efficacité d’encapsulation (phase exploratoire)**

| <b>Formulation</b> | <b>Ratio PA/Polymère</b> | <b>EE (%)</b> |
|--------------------|--------------------------|---------------|
| F1                 | Faible                   | 65            |
| F2                 | Moyen                    | 72            |
| F3                 | Élevé                    | 80            |

**Tableau 5 – Résultats du Design of Experiments (réponses principales)**

| <b>Essai</b> | <b>Taille (nm)</b> | <b>PDI</b> | <b>EE (%)</b> |
|--------------|--------------------|------------|---------------|
| 1            | 180                | 0.20       | 70            |
| 2            | 150                | 0.18       | 75            |
| 3            | 210                | 0.25       | 82            |

**Tableau 6 – Significativité des facteurs étudiés (ANOVA)**

| <b>Facteur</b>  | <b>Taille</b> | <b>PDI</b>   | <b>EE</b>         |
|-----------------|---------------|--------------|-------------------|
| Polymère (%)    | Significatif  | Significatif | Très significatif |
| Tensioactif (%) | Modéré        | Significatif | Faible            |
| Agitation       | Significatif  | Modéré       | Faible            |

**Tableau 7 – Conditions optimales prédites par le DoE**

| <b>Paramètre</b> | <b>Valeur optimale</b> |
|------------------|------------------------|
| Polymère         | Niveau intermédiaire   |
| Tensioactif      | Faible–moyen           |
| Agitation        | Élevée                 |

**Tableau 8 – Validation expérimentale des conditions optimales**

| <b>Paramètre</b> | <b>Valeur prédite</b> | <b>Valeur mesurée</b> |
|------------------|-----------------------|-----------------------|
| Taille (nm)      | 160                   | 165                   |
| PDI              | 0.20                  | 0.21                  |
| EE (%)           | 80                    | 78                    |

**Tableau 9 – Propriétés physico-chimiques des nanoparticules optimisées**

| <b>Lot</b> | <b>Taille (nm)</b> | <b>PDI</b> | <b>Zêta (mV)</b> |
|------------|--------------------|------------|------------------|
| L1         | 165                | 0.21       | −25              |
| L2         | 170                | 0.22       | −27              |
| L3         | 168                | 0.20       | −26              |

**Tableau 10 – Morphologie observée par microscopie**

| <b>Formulation</b> | <b>Forme</b> | <b>Homogénéité</b> |
|--------------------|--------------|--------------------|
| Optimisée          | Sphérique    | Élevée             |

**Tableau 11 – Teneur en principe actif et homogénéité de charge**

| <b>Lot</b> | <b>Teneur (%)</b> | <b>Écart-type</b> |
|------------|-------------------|-------------------|
| L1         | 98                | Faible            |
| L2         | 97                | Faible            |

**Tableau 12 – Paramètres cinétiques de libération in vitro**

| <b>Modèle</b>    | <b>Constante</b> | <b>R<sup>2</sup></b> |
|------------------|------------------|----------------------|
| Higuchi          | kH               | Élevé                |
| Korsmeyer–Peppas | n                | Élevé                |



**Tableau 13 – Comparaison dissolution : PA libre vs NP**

| Forme           | Dissolution initiale | Dissolution finale |
|-----------------|----------------------|--------------------|
| PA libre        | Faible               | Limitée            |
| NP polymériques | Rapide               | Élevée             |

**Tableau 14 – Résultats des études de stabilité**

| Temps   | Taille (nm) | EE (%) |
|---------|-------------|--------|
| Initial | 165         | 78     |
| 1 mois  | 168         | 77     |
| 3 mois  | 170         | 76     |

**Tableau 15 – Reproductibilité inter-lots**

| Paramètre | CV (%) |
|-----------|--------|
| Taille    | <5     |
| EE        | <7     |

**Tableau 16 – Synthèse globale des résultats du Chapitre 3**

| Critère              | Résultat clé  |
|----------------------|---------------|
| Faisabilité          | Confirmée     |
| Optimisation         | Réussie       |
| Performance in vitro | Améliorée     |
| Stabilité            | Satisfaisante |

## **Chapitre 4 – Discussion générale et perspectives**

Ce chapitre propose une analyse critique, intégrative et prospective de l'ensemble des résultats obtenus lors du développement des nanoparticules de poly(acide lactique) (PLA) encapsulant l'ibuprofène.

Au-delà de la simple synthèse des données expérimentales, il vise à :

- replacer les résultats dans le contexte du génie biopharmaceutique contemporain,
- discuter leur portée mécanistique, technologique et clinique,
- identifier les verrous scientifiques restants,
- et définir les perspectives de recherche et de transfert pharmaceutique.

### **4.1. Intégration globale des résultats : de la formulation à la performance thérapeutique**

#### **4.1.1. Approche systémique du développement biopharmaceutique**

Le développement d'un système nanoparticulaire destiné à l'administration orale d'un principe actif faiblement soluble nécessite une vision intégrée, dépassant la simple optimisation galénique pour englober l'ensemble de la chaîne reliant :

- la conception moléculaire,
- la formulation pharmaceutique,
- les propriétés physico-chimiques,
- le comportement biopharmaceutique,
- et, in fine, la réponse thérapeutique attendue.

Dans ce contexte, la présente thèse s'inscrit pleinement dans le paradigme contemporain du génie biopharmaceutique, où la formulation n'est plus considérée comme une étape terminale mais comme un levier stratégique d'amélioration de l'efficacité clinique.

L'intégration de l'approche Quality by Design (QbD) a permis de structurer ce développement selon une logique rationnelle, garantissant la cohérence entre objectifs thérapeutiques et propriétés du système nanoparticulaire.

#### **4.1.2. De la définition du besoin thérapeutique à la sélection du vecteur polymérique**

L'ibuprofène, choisi comme molécule modèle, illustre de manière représentative les limites associées aux principes actifs de classe II du BCS, caractérisés par :

- une faible solubilité aqueuse,
- une perméabilité élevée,
- une variabilité d'absorption dépendante de la dissolution.

Ces contraintes justifient le recours à une stratégie d'ingénierie de formulation visant à modifier les déterminants physico-chimiques contrôlant la biodisponibilité.

Le choix du poly(acide lactique) (PLA) repose sur plusieurs arguments scientifiques majeurs :

- biocompatibilité et biodégradabilité reconnues,
- dégradation en métabolites physiologiques non toxiques,
- capacité à encapsuler des molécules hydrophobes,
- aptitude à générer des systèmes à libération contrôlée.

Ainsi, la sélection du vecteur polymérique s'inscrit dans une logique de compatibilité simultanée avec les exigences pharmaceutiques, biologiques et réglementaires.

#### **4.1.3. Rôle structurant de l'approche QbD dans la cohérence des résultats**

L'un des résultats les plus significatifs de ce travail réside dans la démonstration que l'approche QbD–DoE permet d'établir une continuité rationnelle entre formulation et performance biopharmaceutique.

L'identification successive :

- du Quality Target Product Profile,
- des Critical Quality Attributes (taille, PDI, EE, libération),
- des Critical Material Attributes et Critical Process Parameters,

a permis de transformer un processus empirique en un système prédictif maîtrisé.

Cette transformation méthodologique représente un apport majeur, en particulier dans le domaine des nanomédicaments, souvent caractérisé par une variabilité expérimentale élevée.

#### **4.1.4. Cohérence entre structure nanoparticulaire et propriétés physico-chimiques**

Les résultats expérimentaux obtenus montrent une convergence remarquable entre :

- la taille nanométrique contrôlée,
- la faible polydispersité,
- l'encapsulation élevée,
- la stabilité colloïdale,
- et la libération prolongée.

Cette cohérence traduit l'existence d'une organisation structurale optimale, reposant sur :

- un cœur hydrophobe dense riche en PLA,
- une couronne stabilisée par le PVA,
- une dispersion moléculaire du principe actif.

Une telle architecture explique simultanément :

- la stabilité physico-chimique,
- la cinétique de diffusion contrôlée,
- et la reproductibilité du système.

#### **4.1.5. Traduction biopharmaceutique des propriétés structurales**

L'intégration des données physico-chimiques et biopharmaceutiques met en évidence une relation directe entre structure nanoparticulaire et performance thérapeutique potentielle.

Les principaux mécanismes impliqués incluent :

- augmentation de la surface spécifique → amélioration de la dissolution,
- dispersion amorphe → maintien d'un état énergétiquement favorable,
- libération prolongée → stabilisation des concentrations plasmatiques,
- protection partielle → réduction de la dégradation prématurée.

Ainsi, la formulation agit comme un modulateur pharmacocinétique, transformant les propriétés intrinsèques de la molécule.

#### **4.1.6. Contribution à la transition vers une pharmacie de précision**

Au-delà du cas spécifique étudié, ce travail s'inscrit dans l'évolution vers une pharmacie guidée par la compréhension mécanistique, où :

- la qualité est intégrée dès la conception,
- les relations structure–fonction sont modélisées,
- la variabilité clinique est anticipée.

Cette approche constitue un pilier de la médecine personnalisée et des thérapies optimisées, dans lesquelles la formulation devient un outil d'ajustement thérapeutique.

#### **4.1.7. Synthèse critique de l'intégration formulation–fonction**

L'analyse globale démontre que la performance du système nanoparticulaire n'est pas la conséquence d'un paramètre isolé, mais résulte d'une interaction multi-échelle entre :

- chimie du polymère,
- procédé de fabrication,
- structure supramoléculaire,
- cinétique de libération,
- environnement biologique.

Cette vision intégrée constitue l'un des apports conceptuels majeurs de la thèse, renforçant la place du génie biopharmaceutique comme discipline d'interface entre sciences pharmaceutiques, physico-chimie des polymères et pharmacocinétique.

Conclusion de la section 4.1

La présente étude démontre que l'optimisation rationnelle d'un système nanoparticulaire de PLA permet d'établir une continuité scientifique complète reliant formulation, structure et performance biopharmaceutique.

Cette intégration valide non seulement la pertinence du système développé, mais illustre également la capacité du génie biopharmaceutique moderne à transformer les limitations physico-chimiques des principes actifs en opportunités thérapeutiques concrètes, ouvrant ainsi la voie à des stratégies de formulation innovantes et cliniquement pertinentes.

## **4.2. Apport du système nanoparticulaire PLA pour les molécules de classe II du BCS**

### **4.2.1. Enjeux biopharmaceutiques associés aux principes actifs faiblement solubles**

Les principes actifs appartenant à la classe II du Biopharmaceutics Classification System (BCS) sont caractérisés par une perméabilité membranaire élevée mais une solubilité aqueuse limitée, faisant de l'étape de dissolution le facteur limitant majeur de l'absorption orale.

Cette contrainte constitue l'un des défis les plus persistants du développement pharmaceutique moderne, en particulier dans un contexte où une proportion croissante de nouvelles entités chimiques présente une lipophilie élevée et une faible solubilité.

Les conséquences cliniques de cette faible solubilité incluent :

- une variabilité interindividuelle importante de la biodisponibilité,
- une dépendance aux conditions physiologiques gastro-intestinales,
- la nécessité de doses plus élevées, augmentant le risque d'effets indésirables.

Dans ce cadre, l'ingénierie de formulation représente un levier stratégique essentiel pour restaurer l'efficacité thérapeutique.

### **4.2.2. Intérêt des nanoparticules polymériques biodégradables**

Les nanoparticules polymériques, et en particulier celles basées sur le poly(acide lactique) (PLA), offrent une réponse technologique pertinente à ces limitations.

Leur intérêt repose sur plusieurs propriétés fondamentales :



Réduction de la taille particulaire à l'échelle nanométrique

→ augmentation de la surface spécifique et accélération de la dissolution.

Capacité d'encapsulation de molécules hydrophobes

→ amélioration de la dispersion apparente dans le milieu aqueux.

Protection contre l'environnement gastro-intestinal

→ réduction de la dégradation prématurée.

Libération contrôlée modulable

→ optimisation du profil pharmacocinétique.

Ces caractéristiques positionnent les nanoparticules de PLA comme des vecteurs privilégiés pour la voie orale.

#### **4.2.3. Transformation des déterminants de la biodisponibilité orale**

L'encapsulation de l'ibuprofène dans les nanoparticules de PLA modifie profondément les mécanismes gouvernant son absorption.

☞ Amélioration de la dissolution apparente

La combinaison :

- de la taille nanométrique,
- de la dispersion amorphe,
- et de l'interaction polymère-principe actif,

conduit à une augmentation de la fraction dissoute disponible pour l'absorption.

#### ☞ Extension de la fenêtre d'absorption

La libération prolongée permet :

- de maintenir des concentrations dissoutes pendant une durée plus longue,
- d'augmenter la probabilité de passage transépithélial,
- de réduire la dépendance aux variations physiologiques intestinales.

#### ☞ Stabilisation du profil pharmacocinétique

Le passage d'une libération immédiate à une libération contrôlée peut entraîner :

- une diminution des pics plasmatiques,
- une réduction des fluctuations concentrationnelles,
- une amélioration du rapport efficacité/tolérance.

Ces effets sont particulièrement pertinents pour les anti-inflammatoires non stéroïdiens, dont la toxicité est souvent corrélée aux concentrations maximales.

#### **4.2.4. Comparaison avec les stratégies alternatives d'amélioration de solubilité**

Plusieurs approches galéniques existent pour améliorer la biodisponibilité des molécules de classe II :

- sels pharmaceutiques,
- dispersion solide amorphe,
- complexation cyclodextrine,
- systèmes lipidiques auto-émulsifiants,
- nanocristaux.

Les nanoparticules polymériques présentent toutefois des avantages distinctifs :

- libération prolongée intégrée,
- protection structurale du principe actif,
- possibilités de vectorisation fonctionnelle,
- adaptabilité à différentes molécules.

Elles constituent ainsi une plateforme polyvalente, plutôt qu'une solution ponctuelle.

#### **4.2.5. Pertinence clinique potentielle pour l'ibuprofène**

Dans le cas spécifique de l'ibuprofène, la nano-encapsulation pourrait permettre :

- une réduction de la fréquence d'administration,
- une diminution de l'irritation gastro-intestinale,
- une meilleure observance thérapeutique,
- un contrôle plus stable de l'inflammation chronique.

Ces bénéfices potentiels doivent toutefois être confirmés par des études pharmacocinétiques et cliniques.

#### **4.2.6. Contribution conceptuelle au génie biopharmaceutique**

Au-delà du cas étudié, ce travail illustre un principe fondamental :

La formulation nanoparticulaire peut transformer les limitations physico-chimiques intrinsèques d'une molécule en paramètres modulables.

Cette transformation marque le passage :

- d'une pharmacie centrée sur la molécule

→ vers une pharmacie centrée sur le système d'administration.

Elle constitue l'un des piliers du génie biopharmaceutique moderne.

#### Conclusion de la section 4.2

Les résultats obtenus démontrent que les nanoparticules de PLA représentent une stratégie robuste et scientifiquement fondée pour améliorer la biodisponibilité orale des molécules de classe II du BCS.

En modifiant simultanément :

- la dissolution,
- la cinétique de libération,
- la stabilité,
- et l'exposition systémique potentielle,

elles ouvrent la voie à des formes pharmaceutiques orales à performance améliorée, capables de répondre aux défis posés par les nouvelles entités chimiques peu solubles.

### **4.3. Analyse critique des mécanismes physico-chimiques identifiés**

#### **4.3.1. Importance de l'analyse mécanistique dans le développement des nanomédicaments**

Dans le domaine du génie biopharmaceutique, la compréhension des mécanismes physico-chimiques fondamentaux gouvernant la formation, la stabilité et la libération des systèmes nanoparticulaires constitue une étape essentielle pour passer d'une approche empirique à une conception rationnelle guidée par la science.

L'intérêt de cette analyse mécanistique dépasse la simple interprétation des résultats expérimentaux : elle permet de :

- prédire le comportement du système dans des conditions non testées,
- faciliter la transposition industrielle,
- répondre aux exigences réglementaires croissantes associées aux nanomédicaments,
- et établir des relations structure–fonction robustes.

Dans cette thèse, l'étude des nanoparticules de PLA chargées en ibuprofène offre un cadre pertinent pour explorer ces mécanismes à différentes échelles : moléculaire, supramoléculaire, colloïdale et cinétique.

#### **4.3.2. Thermodynamique de l'encapsulation et compatibilité polymère–principe actif**

L'efficacité d'encapsulation élevée observée expérimentalement trouve son origine dans la compatibilité thermodynamique entre l'ibuprofène et le PLA.

Cette compatibilité repose principalement sur :

- la lipophilie élevée de l'ibuprofène,
- la nature hydrophobe du cœur polymérique,
- la réduction de l'énergie libre associée à la co-précipitation polymère–principe actif.

Lors de la nano précipitation ou de l'émulsion-évaporation :

1. le principe actif est solubilisé dans la phase organique contenant le PLA,
2. la diffusion rapide du solvant entraîne une diminution brutale de solubilité,
3. le polymère précipite en piégeant la molécule dans une matrice dense.

Ce processus correspond à un piégeage cinétiquement contrôlé, plutôt qu'à un équilibre thermodynamique strict, ce qui explique :

- la dispersion amorphe du principe actif,
- la faible recristallisation,
- la stabilité relative de l'encapsulation.

#### **4.3.3. Organisation supramoléculaire : architecture cœur–couronne**

Les observations morphologiques et colloïdales suggèrent une organisation hiérarchique des nanoparticules :

- un cœur hydrophobe riche en PLA,
- une zone interfaciale contenant le principe actif partiellement mobile,
- une couronne stabilisée par le PVA adsorbé.

Cette architecture cœur–couronne joue un rôle central dans :

- la stabilité colloïdale,
- la réduction de l'agrégation,
- la cinétique de diffusion du principe actif,
- l'interaction avec le milieu biologique.

Elle illustre la nature supramoléculaire des systèmes nanoparticulaires, où les propriétés émergent de l'organisation collective plutôt que de la seule chimie moléculaire.

#### **4.3.4. Cinétique de libération : couplage diffusion–érosion polymérique**

La libération biphasique observée constitue l'un des résultats les plus révélateurs du fonctionnement du système.

##### **✎Phase initiale**

Dominée par :

- la désorption superficielle,
- la diffusion à travers les couches externes hydratées.

Cette phase reste modérée, signe d'une encapsulation majoritairement interne.

##### **✎Phase prolongée**

Contrôlée par deux phénomènes couplés :

- Diffusion moléculaire dans la matrice polymérique
  - dépend de la densité du réseau PLA,
  - influencée par la température, l'hydratation et la cristallinité.
- Dégradation hydrolytique du PLA
  - rupture progressive des liaisons ester,
  - formation d'oligomères solubles,
  - augmentation de la porosité interne.

Le couplage de ces mécanismes conduit à une cinétique diffusivo-érosive, cohérente avec les modèles de Higuchi et Korsmeyer–Peppas.

#### **4.3.5. Stabilité colloïdale et rôle des interactions interparticulaires**

La stabilité des suspensions nanoparticulaires repose sur un équilibre entre :

- forces répulsives électrostatiques,
- stabilisation stérique par le PVA,
- forces attractives de Van der Waals.

Le potentiel zêta négatif modéré observé indique que la stabilité est principalement stérique plutôt qu'électrostatique, ce qui est typique des systèmes polymériques stabilisés par tensioactifs non ioniques.

Cette caractéristique confère :

- une robustesse vis-à-vis des variations de pH,
- une résistance relative aux électrolytes,
- mais une sensibilité accrue à la température, cohérente avec les résultats de stabilité accélérée.

#### **4.3.6. Limites interprétatives et complexité multi-échelle**

Malgré la cohérence des mécanismes proposés, plusieurs éléments soulignent la complexité intrinsèque des systèmes nanoparticulaires :

- hétérogénéité structurale interne difficile à mesurer directement,
- influence du micro-environnement biologique non reproduit in vitro,
- dépendance aux conditions dynamiques gastro-intestinales.



Ces limites rappellent que la compréhension actuelle reste modélisée mais non exhaustive, justifiant la poursuite d'études multi-échelles.

#### Conclusion de la section 4.3

L'analyse critique des mécanismes physico-chimiques démontre que la performance des nanoparticules de PLA résulte d'une interaction complexe entre thermodynamique d'encapsulation, organisation supramoléculaire, diffusion moléculaire et dégradation polymérique.

Cette compréhension mécanistique approfondie constitue une base scientifique solide pour :

- la prédiction du comportement in vivo,
- l'optimisation future des formulations,
- et la transposition vers des applications cliniques.

### **4.4. Robustesse de l'approche Quality by Design appliquée aux nanomédicaments et implications réglementaires**

#### **4.4.1. Émergence du paradigme Quality by Design dans le développement pharmaceutique**

L'évolution récente des sciences pharmaceutiques a conduit à un déplacement progressif d'une approche historiquement empirique et basée sur le contrôle du produit fini vers une approche scientifique, prédictive et centrée sur la compréhension du procédé, incarnée par le concept de Quality by Design (QbD).

Ce paradigme, promu notamment par les lignes directrices internationales (ICH Q8, Q9, Q10 et Q11), repose sur plusieurs principes fondamentaux :

- la définition préalable des objectifs de qualité,
- l'identification des attributs critiques du produit,

- la compréhension des paramètres influençant ces attributs,
- la maîtrise du procédé dans un espace de conception défini.

Dans le contexte des nanomédicaments, l'application du QbD revêt une importance particulière en raison de la complexité structurale et fonctionnelle de ces systèmes.

#### **4.4.2. Spécificités des nanomédicaments face aux exigences de qualité**

Contrairement aux formes pharmaceutiques conventionnelles, les systèmes nanoparticulaires présentent :

- une structure multi-échelle,
- des interactions interfaciales complexes,
- une sensibilité accrue aux paramètres de procédé,
- et une variabilité potentielle élevée.

Ces caractéristiques rendent insuffisante une approche basée uniquement sur des spécifications finales, et justifient l'adoption d'une stratégie QbD permettant :

- d'anticiper la variabilité,
- de sécuriser la reproductibilité,
- et de faciliter la justification réglementaire.

#### **4.4.3. Application concrète du QbD dans cette thèse**

Le travail présenté constitue une mise en œuvre expérimentale complète du QbD appliqué à un système nanoparticulaire polymérique.

## ✎ Définition du Quality Target Product Profile

Les objectifs thérapeutiques ont été traduits en exigences mesurables :

- taille nanométrique contrôlée,
- faible polydispersité,
- efficacité d'encapsulation élevée,
- libération prolongée,
- stabilité physico-chimique.

## ✎ Identification des Critical Quality Attributes

Les CQA retenus ont permis d'établir un lien direct entre propriétés mesurables et performance biopharmaceutique, illustrant la pertinence de l'approche.

## ✎ Analyse des paramètres critiques matière et procédé

L'étude systématique des :

- concentrations en PLA,
- concentrations en PVA,
- ratio principe actif/polymère,
- conditions hydrodynamiques,

a permis d'identifier les déterminants majeurs de la qualité nanoparticulaire.

## ✎ Optimisation par Design of Experiments

L'utilisation du DoE a permis :

- de modéliser les interactions multifactorielle,

- de définir un design space robuste,
- d'atteindre une reproductibilité expérimentale élevée.

Cette étape constitue l'un des apports méthodologiques centraux du travail.

#### **4.4.4. Robustesse scientifique et reproductibilité du système développé**

La cohérence entre :

- modélisation statistique,
- résultats expérimentaux,
- interprétation physico-chimique,
- et implications biopharmaceutiques,

témoigne d'une robustesse globale du développement.

Cette robustesse est essentielle pour :

- la transposition industrielle,
- la validation réglementaire,
- et la confiance clinique.

#### **4.4.5. Implications réglementaires pour les nanoparticules polymériques**

Les autorités réglementaires accordent une attention croissante aux nanomédicaments, en raison :

- de leur complexité,
- de leurs mécanismes d'action spécifiques,
- et des incertitudes toxicologiques potentielles.

Dans ce contexte, l'approche QbD offre plusieurs avantages majeurs :

✎ Traçabilité scientifique du développement

→ compréhension documentée des relations procédé–structure–fonction.

✎ Justification des spécifications de qualité

→ fondée sur la science plutôt que sur l'empirisme.

✎ Facilitation du dialogue avec les autorités

→ alignement avec les exigences ICH.

Ainsi, l'intégration du QbD constitue un levier stratégique pour l'enregistrement futur de tels systèmes.

#### **4.4.6. Limites actuelles de l'application du QbD aux nanomédicaments**

Malgré ses avantages, plusieurs défis subsistent :

- absence d'harmonisation réglementaire complète pour les nanoparticules,
- difficulté de définir des CQA universels,
- complexité de la caractérisation multi-échelle,
- manque de corrélations in vitro–in vivo établies.

Ces limites soulignent la nécessité de recherches méthodologiques complémentaires.

#### **4.4.7. Contribution conceptuelle de cette thèse au QbD des nanomédicaments**

Ce travail démontre qu'il est possible :

- d'appliquer rigoureusement le QbD à un système nanoparticulaire,
- d'identifier des relations structure–fonction robustes,

- de définir un design space expérimental,
- et de générer une base scientifique compatible avec les attentes réglementaires.

Il constitue ainsi une preuve de concept importante pour le développement futur de nanomédicaments oraux.

#### Conclusion de la section 4.4

L'application du Quality by Design au développement des nanoparticules de PLA démontre la faisabilité, la pertinence scientifique et l'intérêt réglementaire d'une approche rationnelle dans le domaine des nanomédicaments.

En apportant :

- compréhension mécanistique,
- maîtrise du procédé,
- robustesse expérimentale,
- alignement réglementaire,

ce travail contribue à rapprocher la recherche académique des exigences du développement pharmaceutique industriel, constituant une étape essentielle vers la translation clinique des systèmes nanoparticulaires.

### **4.5. Limites scientifiques approfondies et verrous de la translation clinique**

#### **4.5.1. Nécessité d'une analyse critique dans les travaux de nanobiopharmacie**

Dans tout travail de recherche appliquée aux systèmes nanoparticulaires pharmaceutiques, l'identification explicite des limites scientifiques, méthodologiques et translationnelles constitue une étape essentielle.

Au-delà d'un simple exercice académique, cette analyse critique permet :

- d'évaluer la robustesse réelle des conclusions,
- de définir les conditions de validité des résultats,
- d'orienter les travaux de recherche futurs,
- et d'anticiper les défis du passage vers la clinique.

Dans le cas présent, bien que les nanoparticules de PLA encapsulant l'ibuprofène aient démontré des performances physico-chimiques et biopharmaceutiques prometteuses *in vitro*, plusieurs verrous doivent être examinés avec rigueur.

#### **4.5.2. Limites liées à l'absence d'évaluation *in vivo***

##### **4.5.2.1. Importance des données pharmacocinétiques**

Les résultats obtenus reposent principalement sur :

- la caractérisation physico-chimique,
- les études de libération *in vitro*,
- l'analyse structurale.

Cependant, la confirmation d'un bénéfice thérapeutique réel nécessite impérativement :

- des études pharmacocinétiques animales,
- la mesure de l'aire sous la courbe (AUC),
- l'évaluation du temps de demi-vie,
- la comparaison avec la forme conventionnelle.

Sans ces données, l'amélioration de biodisponibilité demeure probable mais non démontrée.

#### **4.5.2.2. Corrélation in vitro–in vivo (IVIVC) encore incertaine**

Les modèles de libération in vitro utilisés :

- simplifient les conditions physiologiques,
- ne reproduisent pas la dynamique gastro-intestinale,
- ignorent les processus d'absorption cellulaire active.

Ainsi, l'établissement d'une IVIVC robuste constitue un verrou majeur avant toute extrapolation clinique.

#### **4.5.3. Complexité du micro-environnement gastro-intestinal**

Le tractus gastro-intestinal représente un système biologique hautement dynamique, caractérisé par :

- des variations de pH,
- la présence d'enzymes digestives,
- des sels biliaires,
- une couche de mucus structurée,
- un microbiote métaboliquement actif.

Ces facteurs peuvent influencer :

- la stabilité des nanoparticules,
- la dégradation du PLA,
- la libération du principe actif,
- et l'absorption intestinale effective.



La reproduction fidèle de cet environnement in vitro reste aujourd'hui limitée, constituant un obstacle scientifique majeur.

#### **4.5.4. Incertitudes toxicologiques et de biodistribution**

Bien que le PLA soit reconnu comme polymère biocompatible et biodégradable, la forme nanoparticulaire peut introduire des comportements biologiques spécifiques :

- interaction avec les cellules immunitaires,
- accumulation tissulaire potentielle,
- production locale d'acide lactique,
- effets liés à la taille nanométrique.

L'évaluation complète de la toxicité aiguë, subchronique et chronique, ainsi que de la biodistribution, demeure indispensable pour la translation clinique.

#### **4.5.5. Défis de la mise à l'échelle industrielle**

##### **4.5.5.1. Reproductibilité du procédé**

Les méthodes de nano précipitation ou d'émulsion-évaporation sont sensibles :

- aux conditions hydrodynamiques,
- à la vitesse de diffusion des solvants,
- aux gradients de concentration.

Le passage du laboratoire à l'échelle industrielle peut donc modifier :

- la taille particulaire,
- la polydispersité,
- l'efficacité d'encapsulation.

#### **4.5.5.2. Contraintes réglementaires et technologiques**

La production industrielle nécessite :

- l'élimination contrôlée des solvants organiques,
- la conformité aux Bonnes Pratiques de Fabrication (GMP),
- la stabilité à long terme,
- des méthodes analytiques validées.

Ces exigences représentent des verrous technico-réglementaires significatifs.

#### **4.5.6. Limites conceptuelles et scientifiques plus larges**

Au-delà des aspects expérimentaux, plusieurs questions fondamentales demeurent ouvertes :

- généralisation des résultats à d'autres molécules,
- influence de la variabilité physiologique humaine,
- pertinence économique de la nano-formulation pour des molécules génériques,
- acceptabilité clinique et réglementaire des nanomédicaments oraux.

Ces interrogations situent le travail dans un champ scientifique en évolution, où de nombreuses réponses restent à construire.

#### **Conclusion de la section 4.5**

L'analyse critique met en évidence que, malgré des résultats physico-chimiques et biopharmaceutiques prometteurs, la translation clinique des nanoparticules de PLA encapsulant l'ibuprofène reste conditionnée par plusieurs verrous scientifiques majeurs :

- validation in vivo pharmacocinétique et toxicologique,
- compréhension approfondie des interactions gastro-intestinales,

- maîtrise de la mise à l'échelle industrielle,
- clarification du cadre réglementaire des nanomédicaments oraux.

L'identification explicite de ces limites ne diminue pas la portée du travail ; au contraire, elle en souligne la rigueur scientifique et oriente clairement les perspectives de recherche futures, qui seront développées dans la section suivante.

## **4.6. Perspectives scientifiques, technologiques et cliniques**

### **4.6.1. Rôle des perspectives dans la dynamique de recherche en génie biopharmaceutique**

Dans le domaine du génie biopharmaceutique appliqué aux nanomédicaments, l'identification de perspectives ne constitue pas une simple ouverture académique, mais représente une extension logique des résultats expérimentaux vers l'innovation thérapeutique.

Les nanoparticules de poly(acide lactique) (PLA) développées dans cette thèse ont démontré une pertinence physico-chimique et biopharmaceutique solide *in vitro*, ce qui justifie l'exploration de trajectoires de recherche visant :

- la validation biologique,
- l'optimisation galénique avancée,
- la transposition industrielle,
- et l'intégration clinique.

Ces perspectives s'inscrivent dans le contexte plus large de l'essor mondial des nanotechnologies pharmaceutiques, appelées à transformer durablement la conception des formes orales.

## **4.6.2. Perspectives expérimentales : validation in vivo et corrélations IVIVC**

### **4.6.2.1. Études pharmacocinétiques animales**

La priorité scientifique immédiate concerne la réalisation d'études in vivo permettant de :

- mesurer l'aire sous la courbe plasmatique (AUC),
- déterminer le temps de demi-vie apparente,
- évaluer la concentration maximale (C<sub>max</sub>) et son délai d'apparition,
- comparer directement la formulation nanoparticulaire à l'ibuprofène conventionnel.

Ces données permettront de confirmer expérimentalement :

- l'amélioration de la biodisponibilité orale,
- la libération prolongée in vivo,
- et la réduction potentielle des fluctuations plasmatiques.

### **4.6.2.2. Établissement de corrélations in vitro–in vivo**

La construction d'une IVIVC de niveau A constituerait une avancée majeure, permettant :

- la prédiction du comportement clinique à partir de tests in vitro,
- l'optimisation rapide des formulations,
- la réduction du nombre d'études animales et cliniques.

Cette étape représente un enjeu stratégique pour le développement pharmaceutique.

### **4.6.3. Perspectives d'ingénierie pharmaceutique avancée**

#### **4.6.3.1. Fonctionnalisation de surface et vectorisation muqueuse**

L'ajout de ligands muco-adhésifs ou ciblant pourrait :

- prolonger le temps de résidence intestinal,
- améliorer l'absorption transépithéliale,
- permettre une vectorisation vers des sites spécifiques.

Ces stratégies ouvrent la voie à une administration orale ciblée, encore émergente.

#### **4.6.3.2. Développement de formes pharmaceutiques solides**

La transformation des suspensions nanoparticulaires en :

- poudres lyophilisées,
- gélules,
- comprimés multiparticulaires,

constitue une étape essentielle pour :

- la stabilité à long terme,
- la facilité d'administration,
- la production industrielle.

#### **4.6.3.3. Systèmes hybrides et nanostructures de nouvelle génération**

Les avancées récentes suggèrent l'intérêt de :

- nanoparticules multicouches,
- systèmes lipide-polymère hybrides,

- nanostructures sensibles au pH ou aux enzymes.

Ces approches pourraient permettre une libération intelligente et personnalisée.

#### **4.6.4. Extension thérapeutique à d'autres molécules**

La stratégie développée dans cette thèse présente un fort potentiel de généralisation vers :

- d'autres anti-inflammatoires hydrophobes,
- des anticancéreux oraux faiblement solubles,
- des anti-infectieux sensibles à la dégradation,
- ou encore des molécules issues de la chimie médicinale moderne.

Ainsi, les nanoparticules de PLA peuvent être envisagées comme une plateforme universelle de vectorisation orale.

#### **4.6.5. Perspectives industrielles et réglementaires**

##### **4.6.5.1. Mise à l'échelle et production GMP**

Les progrès en micro-fluidique, mélange continu et procédés intensifiés offrent des solutions prometteuses pour :

- améliorer la reproductibilité,
- réduire la variabilité inter-lot,
- faciliter la production à grande échelle.

#### **4.6.5.2. Évolution du cadre réglementaire des nanomédicaments**

L'intégration croissante des nanotechnologies dans les pipelines pharmaceutiques devrait conduire à :

- une harmonisation des lignes directrices internationales,
- une meilleure définition des exigences de caractérisation,
- une acceptation clinique accrue.

Le travail réalisé s'inscrit ainsi dans une dynamique réglementaire en construction.

#### **4.6.6. Perspectives cliniques et impact en santé publique**

À long terme, le développement de formes orales nanoparticulaires pourrait permettre :

- une réduction des doses administrées,
- une diminution des effets indésirables,
- une meilleure observance thérapeutique,
- et une optimisation des traitements chroniques.

Ces bénéfices potentiels confèrent aux nanotechnologies polymériques une dimension stratégique en santé publique, particulièrement dans le contexte du vieillissement de la population et de la prévalence croissante des maladies chroniques.

Conclusion de la section 4.6

Les perspectives issues de cette thèse démontrent que les nanoparticules de PLA ne constituent pas seulement une solution expérimentale, mais représentent une plateforme technologique évolutive, capable d'intégrer :

- les avancées du génie pharmaceutique,
- les exigences de la réglementation moderne,

- et les besoins de la médecine personnalisée.

La poursuite des recherches vers la validation *in vivo*, la mise à l'échelle industrielle et l'évaluation clinique pourrait ainsi transformer cette approche en innovation thérapeutique concrète, contribuant au développement de nouvelles générations de médicaments oraux à haute performance biopharmaceutique.

## **4.7. Conclusion générale du chapitre 4**

### **4.7.1. Intégration globale des connaissances acquises**

Le présent chapitre a permis de proposer une analyse critique, intégrative et prospective de l'ensemble des résultats obtenus au cours de cette thèse consacrée au développement de nanoparticules de poly(acide lactique) (PLA) destinées à améliorer l'administration orale d'un principe actif faiblement soluble, l'ibuprofène.

Au-delà de la simple synthèse des données expérimentales, cette discussion a mis en évidence la cohérence scientifique globale reliant :

- la conception rationnelle de la formulation,
- la maîtrise des paramètres physico-chimiques,
- la compréhension mécanistique des phénomènes d'encapsulation et de libération,
- et la traduction biopharmaceutique potentielle en termes de biodisponibilité et d'efficacité thérapeutique.

Cette continuité conceptuelle constitue un élément central du génie biopharmaceutique moderne, dans lequel la performance clinique découle directement de la maîtrise des déterminants structuraux et procédés.

### **4.7.2. Apports scientifiques majeurs du travail**

L'analyse approfondie menée dans ce chapitre met en lumière plusieurs contributions fondamentales :



### ✎ Contribution méthodologique

L'application rigoureuse de l'approche Quality by Design couplée au Design of Experiments démontre la possibilité d'atteindre une maîtrise prédictive du développement de systèmes nanoparticulaires, traditionnellement considérés comme complexes et variables.

Cette démarche contribue à rapprocher les nanotechnologies pharmaceutiques des standards méthodologiques exigés pour les formes galéniques conventionnelles.

### ✎ Contribution physico-chimique

La compréhension détaillée :

- de la thermodynamique d'encapsulation,
- de l'organisation supramoléculaire cœur-couronne,
- du couplage diffusion-dégradation polymérique,

apporte une lecture mécanistique cohérente du fonctionnement des nanoparticules de PLA, renforçant la capacité de prédiction et d'optimisation future.

### ✎ Contribution biopharmaceutique

Les résultats obtenus suggèrent que la nano-encapsulation permet :

- une amélioration de la dissolution apparente,
- une libération prolongée contrôlée,
- une stabilisation potentielle du profil pharmacocinétique,
- et, par conséquent, une augmentation probable de la biodisponibilité orale.

Ces éléments confirment la pertinence thérapeutique potentielle des systèmes nanoparticulaires polymériques pour les molécules de classe II du BCS.

#### ✎ Contribution translationnelle

En intégrant :

- les exigences réglementaires émergentes,
- les défis industriels de mise à l'échelle,
- et les perspectives cliniques,

ce travail dépasse le cadre académique pour s'inscrire dans une logique de développement pharmaceutique réel, constituant une étape vers l'innovation thérapeutique.

#### **4.7.3. Mise en perspective des limites identifiées**

L'analyse critique a également permis de souligner avec rigueur les verrous scientifiques persistants, notamment :

- l'absence de validation pharmacocinétique in vivo,
- la complexité du micro-environnement gastro-intestinal,
- les incertitudes liées à la toxicité nanoparticulaire à long terme,
- et les défis de la production industrielle conforme aux exigences GMP.

L'identification explicite de ces limites renforce la crédibilité scientifique du travail et oriente clairement les axes de recherche futurs.

#### **4.7.4. Portée conceptuelle pour le génie biopharmaceutique**

Au-delà du cas spécifique étudié, cette thèse illustre une évolution majeure des sciences pharmaceutiques :

le passage d'une approche centrée sur la molécule vers une approche centrée sur le système d'administration.

Dans cette perspective, la formulation nanoparticulaire devient un outil d'ingénierie thérapeutique, capable de :

- moduler la pharmacocinétique,
- améliorer la tolérance,
- et optimiser l'efficacité clinique.

Cette transformation conceptuelle positionne pleinement le travail dans les avancées contemporaines du génie biopharmaceutique et de la nanomédecine orale.

#### **4.7.5. Vision prospective et impact potentiel**

Les perspectives scientifiques, technologiques et cliniques identifiées suggèrent que les nanoparticules de PLA pourraient, à terme :

- contribuer au développement de formes orales à libération contrôlée de nouvelle génération,
- améliorer la prise en charge thérapeutique des maladies chroniques,
- réduire les effets indésirables liés aux fluctuations plasmatiques,
- et participer à l'émergence d'une médecine plus personnalisée et plus efficace.

Ainsi, les résultats de cette thèse s'inscrivent dans une dynamique plus large de transformation des stratégies d'administration des médicaments.

#### **4.8. Conclusion finale du chapitre 4**

En définitive, l'ensemble des analyses développées dans ce chapitre démontre que les nanoparticules de PLA optimisées selon une approche QbD représentent une plateforme pharmaceutique scientifiquement robuste, technologiquement pertinente et cliniquement

prometteuse pour l'amélioration de l'administration orale des principes actifs faiblement solubles.

La convergence entre :

- compréhension mécanistique approfondie,
- maîtrise expérimentale du procédé,
- pertinence biopharmaceutique,
- et vision translationnelle,

confère à ce travail une portée scientifique significative, ouvrant la voie à des développements futurs susceptibles de transformer cette stratégie en innovation thérapeutique concrète.

**Tableau 1 – Correspondance entre objectifs initiaux et résultats obtenus**

| <b>Objectif de la thèse</b> | <b>Résultats expérimentaux</b> | <b>Niveau d'atteinte</b> |
|-----------------------------|--------------------------------|--------------------------|
| Réduction taille NP         | NP < 200 nm                    | Atteint                  |
| EE élevée                   | EE > 75 %                      | Atteint                  |
| Amélioration dissolution    | Dissolution ↑                  | Atteint                  |
| Stabilité                   | Faible variation               | Atteint                  |

**Tableau 2 – Comparaison résultats obtenus vs littérature**

| Paramètre | Littérature | Cette thèse | Positionnement |
|-----------|-------------|-------------|----------------|
| Taille NP | 150–300 nm  | ~165 nm     | Favorable      |
| EE (%)    | 60–80       | ~78         | Élevé          |
| Stabilité | Variable    | Stable      | Supérieure     |

**Tableau 3 – Influence des paramètres de formulation : synthèse critique**

| Paramètre         | Effet observé | Accord littérature |
|-------------------|---------------|--------------------|
| Polymère          | Taille ↑      | Oui                |
| Tensioactif       | PDI ↓         | Oui                |
| Ratio PA/Polymère | EE ↑          | Oui                |

**Tableau 4 – Influence des paramètres de procédé : analyse comparative**

| <b>Paramètre</b> | <b>Effet sur NP</b> | <b>Interprétation</b> |
|------------------|---------------------|-----------------------|
| Agitation        | Taille ↓            | Nucléation            |
| Débit ajout      | Homogénéité ↑       | Diffusion             |
| Température      | Taille ↓            | Viscosité             |

**Tableau 5 – Relation formulation–procédé–performance biopharmaceutique**

| <b>Élément</b> | <b>Effet intermédiaire</b> | <b>Impact final</b> |
|----------------|----------------------------|---------------------|
| Taille         | Surface ↑                  | Dissolution ↑       |
| EE             | Dose ↑                     | BA ↑                |
| Zêta           | Stabilité ↑                | Reproductibilité    |

**Tableau 6 – Corrélation propriétés NP ↔ performances in vitro**

| <b>Propriété<br/>NP</b> | <b>Paramètre<br/>biopharmaceutique</b> | <b>Corrélation</b> |
|-------------------------|----------------------------------------|--------------------|
| Taille                  | Dissolution                            | Forte              |
| PDI                     | Variabilité                            | Forte              |
| Zêta                    | Stabilité                              | Modérée            |

**Tableau 7 – Apport du QbD et du DoE : analyse critique**

| <b>Aspect</b>   | <b>Approche<br/>classique</b> | <b>Approche<br/>QbD</b> |
|-----------------|-------------------------------|-------------------------|
| Optimisation    | Empirique                     | Rationnelle             |
| Robustesse      | Faible                        | Élevée                  |
| Transférabilité | Limitée                       | Favorisée               |

**Tableau 8 – Limites identifiées dans cette thèse**

| <b>Limite</b>  | <b>Origine</b> | <b>Impact</b> |
|----------------|----------------|---------------|
| Étude in vitro | Modèles        | Extrapolation |
| Un seul PA     | Généralisation | Limitée       |
| Échelle labo   | Procédé        | Scale-up      |

**Tableau 9 – Comparaison in vitro / perspectives in vivo**

| <b>Aspect</b> | <b>In vitro</b> | <b>In vivo attendu</b> |
|---------------|-----------------|------------------------|
| Dissolution   | Rapide          | Absorption ↑           |
| Libération    | Contrôlée       | Exposition ↑           |
| Stabilité     | Bonne           | Maintenue              |



**Tableau 10 – Potentiel industriel des formulations développées**

| Critère          | Évaluation | Commentaire |
|------------------|------------|-------------|
| Robustesse       | Élevée     | QbD         |
| Reproductibilité | Bonne      | Inter-lots  |
| Faisabilité      | Réaliste   | Adaptable   |

**Tableau 11 – Comparaison avec autres stratégies d'amélioration de BA**

| Stratégie       | Avantages | Limites     |
|-----------------|-----------|-------------|
| Micronisation   | Simple    | Instabilité |
| SEDDS           | BA ↑      | Variabilité |
| NP polymériques | Contrôle  | Complexité  |

**Tableau 12 – Positionnement scientifique de la thèse**

| Axe          | Apport principal |
|--------------|------------------|
| Formulation  | NP optimisées    |
| Méthodologie | QbD + DoE        |
| Biopharmacie | Dissolution ↑    |
| Industrie    | Transférabilité  |

## **Chapitre 5 – Conclusion générale intégrative et perspectives stratégiques finales**

### **5.1. Inscription du travail dans l'évolution contemporaine du génie biopharmaceutique**

#### **5.1.1. Mutation du paradigme pharmaceutique : de la molécule à la performance thérapeutique**

Au cours des dernières décennies, le développement des médicaments a connu une transformation conceptuelle majeure, marquée par le passage progressif d'une approche historiquement centrée sur la découverte de nouvelles entités moléculaires vers une vision plus intégrée, dans laquelle la formulation pharmaceutique et le système d'administration deviennent des déterminants essentiels de la performance thérapeutique.

Cette évolution s'explique notamment par l'augmentation significative de la proportion de molécules issues de la chimie médicinale présentant :

- une lipophilie élevée,
- une faible solubilité aqueuse,
- une biodisponibilité orale limitée,
- et une variabilité pharmacocinétique importante.

Dans ce contexte, la simple optimisation de la structure chimique ne suffit plus à garantir l'efficacité clinique, ce qui confère au génie biopharmaceutique un rôle stratégique dans la transformation des propriétés physico-chimiques intrinsèques en performances thérapeutiques optimisées.

#### **5.1.2. Émergence des nanotechnologies pharmaceutiques comme réponse aux limitations biopharmaceutiques**

L'essor des nanotechnologies appliquées au médicament constitue l'une des réponses scientifiques les plus marquantes à ces défis.

Les systèmes nanoparticulaires permettent en effet d’agir simultanément sur plusieurs déterminants clés de la biodisponibilité :

- la surface spécifique disponible pour la dissolution,
- la stabilité physico-chimique du principe actif,
- la cinétique de libération,
- l’interaction avec les barrières biologiques,
- et la distribution systémique.

Cette capacité de modulation multi-paramétrique positionne les nanotechnologies non plus comme un simple outil galénique, mais comme un véritable levier d’ingénierie thérapeutique.

Dans le domaine de l’administration orale, longtemps considéré comme moins favorable aux nanomédicaments que les voies parentérales, les progrès récents ont démontré le potentiel croissant des nanoparticules polymériques biodégradables, capables de :

- protéger les molécules sensibles,
- améliorer la dissolution des composés hydrophobes,
- et générer des profils de libération prolongée compatibles avec les exigences cliniques.

### **5.1.3. Place du poly(acide lactique) dans l’architecture des nanomédicaments modernes**

Parmi les polymères biodégradables étudiés, le poly(acide lactique) (PLA) occupe une position particulière en raison de :

- sa biocompatibilité démontrée,
- sa biodégradabilité en métabolites physiologiques,
- sa stabilité structurale contrôlable,
- et sa capacité d’encapsulation de molécules hydrophobes.

Ces caractéristiques expliquent son utilisation extensive dans :

- les systèmes de libération contrôlée,
- les vecteurs nanométriques,
- et les dispositifs médicaux résorbables.

Dans le cadre du génie biopharmaceutique oral, le PLA représente ainsi une matrice polymérique de référence, permettant d'explorer les relations fondamentales entre structure nanoparticulaire et performance pharmacocinétique.

#### **5.1.4. Intégration du paradigme Quality by Design dans la recherche académique**

Parallèlement à l'essor des nanotechnologies, le développement pharmaceutique a été profondément influencé par l'émergence du concept de Quality by Design (QbD), promouvant une approche fondée sur :

- la compréhension scientifique du produit et du procédé,
- l'identification des attributs critiques de qualité,
- la maîtrise des paramètres de formulation,
- et la définition d'un espace de conception robuste.

L'intégration de ce paradigme dans un travail académique consacré aux nanoparticules polymériques constitue un élément particulièrement significatif, car elle permet de :

- rapprocher la recherche fondamentale des exigences industrielles et réglementaires,
- transformer une démarche expérimentale en processus prédictif structuré,
- et renforcer la pertinence translationnelle des résultats obtenus.

Ainsi, cette thèse s'inscrit à l'interface entre :

- science des matériaux polymériques,

- physico-chimie des systèmes colloïdaux,
- biopharmacie,
- et développement pharmaceutique réglementé.

#### **5.1.5. Contribution du travail à la transition vers une nanomédecine orale translationnelle**

L'étude des nanoparticules de PLA encapsulant l'ibuprofène permet d'illustrer concrètement la transition actuelle vers une nanomédecine translationnelle, caractérisée par :

- une conception rationnelle guidée par la qualité,
- une compréhension mécanistique multi-échelle,
- une évaluation biopharmaceutique intégrée,
- et une projection vers l'application clinique.

Cette approche dépasse le cadre d'une simple optimisation galénique pour proposer une stratégie globale d'amélioration thérapeutique, alignée avec les tendances contemporaines de la pharmacie personnalisée et de la médecine de précision.

#### **5.1.6. Portée scientifique et conceptuelle de l'inscription du travail dans ce contexte**

En replaçant les résultats de cette thèse dans l'évolution globale du génie biopharmaceutique, il apparaît que ce travail contribue à :

- renforcer la compréhension des systèmes nanoparticulaires oraux,
- démontrer la pertinence du QbD pour les nanomédicaments,
- illustrer la capacité de la formulation à transformer la performance clinique,
- et soutenir l'émergence d'une pharmacie fondée sur l'ingénierie des systèmes thérapeutiques.

Cette portée dépasse le cadre spécifique de l'ibuprofène pour s'inscrire dans une dynamique scientifique internationale, orientée vers le développement de médicaments plus efficaces, plus sûrs et mieux adaptés aux besoins des patients.

## Conclusion de la section 5.1

L'inscription de ce travail dans l'évolution contemporaine du génie biopharmaceutique met en évidence sa cohérence avec les transformations majeures de la recherche pharmaceutique moderne, caractérisées par l'intégration des nanotechnologies, de la conception guidée par la qualité et d'une vision translationnelle de la thérapeutique.

En démontrant la faisabilité d'un développement rationnel de nanoparticules polymériques orales capables d'améliorer la performance biopharmaceutique d'un principe actif faiblement soluble, cette thèse contribue à consolider les bases scientifiques de la nanomédecine orale de nouvelle génération, appelée à jouer un rôle croissant dans l'innovation thérapeutique future.

## **5.2. Synthèse critique et approfondie des contributions scientifiques**

### **5.2.1. Nécessité d'une synthèse critique dans les travaux translationnels**

Dans un travail de doctorat relevant du génie biopharmaceutique, la synthèse des contributions scientifiques ne peut se limiter à une juxtaposition descriptive des résultats obtenus.

Elle doit au contraire proposer une lecture critique intégrée, capable de :

- mettre en évidence la cohérence interne du travail,
- situer les résultats par rapport à l'état de l'art international,
- identifier les avancées réelles apportées au domaine,
- et évaluer leur portée scientifique et translationnelle.

Dans cette perspective, les contributions issues du développement des nanoparticules de PLA encapsulant l'ibuprofène doivent être analysées selon plusieurs axes complémentaires : structural, mécanistique, méthodologique et biopharmaceutique.

### **5.2.2. Contribution à la science des nanoparticules polymériques orales**

L'un des apports majeurs de cette thèse réside dans la caractérisation approfondie d'un système nanoparticulaire polymérique destiné à l'administration orale, domaine historiquement plus complexe que les applications parentérales en raison :

- des contraintes gastro-intestinales,
- de la variabilité physiologique,
- et de la difficulté d'absorption des particules nanométriques.

Les résultats obtenus démontrent néanmoins qu'un système basé sur le poly(acide lactique) peut atteindre simultanément :

- une taille nanométrique contrôlée,
- une distribution granulométrique étroite,
- une stabilité colloïdale satisfaisante,
- une efficacité d'encapsulation élevée,
- et une cinétique de libération prolongée.

La coexistence de ces propriétés, rarement réunies dans un même système oral, constitue une avancée significative pour la formulation de molécules hydrophobes.

### **5.2.3. Contribution mécanistique multi-échelle**

Au-delà des résultats expérimentaux, cette thèse apporte une compréhension mécanistique intégrée reposant sur plusieurs niveaux d'analyse.

#### ✎ Niveau moléculaire

L'identification du rôle des interactions hydrophobes polymère–principe actif, complétées par des interactions dipolaires faibles, permet d'expliquer :

- l'efficacité d'encapsulation élevée,
- la dispersion amorphe du principe actif,
- la réduction de la recristallisation.

#### ✎ Niveau supramoléculaire

La mise en évidence d'une architecture cœur hydrophobe / couronne stabilisée fournit un cadre explicatif cohérent pour :

- la stabilité colloïdale,
- la faible agrégation,
- la diffusion contrôlée du principe actif.

#### ✎ Niveau cinétique

L'analyse du couplage diffusion–dégradation polymérique permet d'interpréter la libération biphasique prolongée, en accord avec les modèles théoriques de libération matricielle.

Cette lecture multi-échelle constitue une contribution conceptuelle forte, renforçant la capacité de prédiction et d'optimisation future.

### **5.2.4. Contribution méthodologique : démonstration de l'applicabilité du QbD aux nanomédicaments**

La mise en œuvre complète de l'approche Quality by Design dans un système nanoparticulaire polymérique représente un apport méthodologique majeur.



Cette thèse démontre concrètement que :

- les Critical Quality Attributes peuvent être définis pour des nanostructures complexes ;
- les relations entre paramètres de formulation et réponses peuvent être modélisées par Design of Experiments ;
- un design space robuste peut être établi expérimentalement ;
- la reproductibilité du procédé peut être anticipée.

Cette démonstration contribue à combler l'écart existant entre :

- la recherche académique en nanotechnologie,
- et les exigences du développement pharmaceutique réglementé.

#### **5.2.5. Contribution biopharmaceutique : vers une amélioration de la biodisponibilité orale**

L'un des enjeux centraux du travail concerne la traduction biopharmaceutique des propriétés physico-chimiques observées.

Les nanoparticules développées permettent théoriquement :

- une augmentation de la dissolution apparente du principe actif hydrophobe ;
- une prolongation de la libération, favorisant l'absorption ;
- une réduction des fluctuations plasmatiques ;
- une amélioration potentielle de la tolérance gastro-intestinale.

Ces éléments suggèrent un gain probable de biodisponibilité orale, particulièrement pertinent pour les molécules de classe II du BCS, confirmant la valeur thérapeutique potentielle de la nano-encapsulation.

### **5.2.6. Contribution conceptuelle au génie biopharmaceutique translationnel**

Au-delà des résultats spécifiques, cette thèse illustre une transformation plus large des sciences pharmaceutiques :

le passage d'une optimisation centrée sur la molécule vers une ingénierie du système d'administration thérapeutique.

Dans cette nouvelle approche :

- la formulation devient un déterminant majeur de l'efficacité clinique,
- les nanostructures polymériques agissent comme modulateurs pharmacocinétiques,
- la qualité est intégrée dès la conception,
- et la recherche académique se rapproche du développement industriel et réglementaire.

Cette contribution conceptuelle positionne le travail dans le champ du génie biopharmaceutique translationnel moderne.

Conclusion de la section 5.2

L'analyse critique des contributions scientifiques met en évidence que cette thèse apporte :

- une avancée structurale dans la compréhension des nanoparticules polymériques orales ;
- une lecture mécanistique multi-échelle cohérente ;
- une validation méthodologique du paradigme QbD appliqué aux nanomédicaments ;
- et une perspective biopharmaceutique crédible d'amélioration de la biodisponibilité orale.

Ces éléments confèrent au travail une portée scientifique réelle, dépassant le cadre du système étudié pour contribuer plus largement à l'évolution du génie biopharmaceutique contemporain.

### **5.3. Portée translationnelle, industrielle et réglementaire**

#### **5.3.1. De la preuve de concept académique à l'innovation thérapeutique**

Dans le domaine du génie biopharmaceutique, la valeur d'un travail doctoral ne réside pas uniquement dans la production de connaissances fondamentales, mais également dans sa capacité à servir de pont entre recherche académique et application pharmaceutique réelle.

Les résultats obtenus avec les nanoparticules de poly(acide lactique) (PLA) encapsulant l'ibuprofène constituent, à cet égard, une preuve de concept translationnelle solide, démontrant qu'une approche rationnelle fondée sur :

- la conception guidée par la qualité (QbD),
- l'optimisation expérimentale multifactorielle,
- la compréhension mécanistique multi-échelle,

peut conduire à un système présentant des caractéristiques compatibles avec un développement pharmaceutique futur.

La transition entre preuve de concept et innovation thérapeutique suppose toutefois l'intégration de dimensions supplémentaires : préclinique, industrielle, réglementaire et économique.

#### **5.3.2. Enjeux de la validation préclinique dans la perspective translationnelle**

La première étape de la translation concerne la confirmation biologique *in vivo* des bénéfices observés *in vitro*.

Pour les nanoparticules de PLA développées, cette validation devrait inclure :

- des études pharmacocinétiques comparatives (forme libre vs nano-formulation),
- l'évaluation de la biodistribution systémique et tissulaire,
- l'analyse de la toxicité aiguë, subchronique et chronique,
- la mesure d'éventuels effets immunologiques ou inflammatoires.

Ces investigations permettraient de transformer un potentiel biopharmaceutique théorique en bénéfice thérapeutique démontré, condition préalable à toute progression vers l'évaluation clinique.

### **5.3.3. Défis technologiques de la mise à l'échelle industrielle**

#### **5.3.3.1. Reproductibilité du procédé de fabrication**

Les méthodes de préparation des nanoparticules polymériques, telles que la nanoprécipitation ou l'émulsion-évaporation, sont sensibles à :

- la dynamique de mélange,
- la diffusion des solvants,
- les gradients de concentration,
- et les conditions hydrodynamiques locales.

À l'échelle industrielle, ces paramètres peuvent modifier :

- la taille particulaire,
- la polydispersité,
- l'efficacité d'encapsulation,
- et la cinétique de libération.

Le développement de procédés continus, micro-fluidiques ou intensifiés constitue donc une perspective essentielle pour garantir la reproductibilité inter-lot.

### **5.3.3.2. Transformation en forme pharmaceutique finale**

La translation industrielle implique également la conversion des suspensions nanoparticulaires en formes galéniques stables et administrables, telles que :

- poudres lyophilisées,
- gélules,
- comprimés multiparticulaires,
- ou suspensions reconstituables.

Cette étape conditionne :

- la stabilité à long terme,
- la facilité d'utilisation clinique,
- et la compatibilité avec la chaîne logistique pharmaceutique.

### **5.3.4. Cadre réglementaire des nanomédicaments oraux**

#### **5.3.4.1. Spécificités réglementaires des systèmes nano-structurés**

Les autorités sanitaires reconnaissent la nécessité d'une évaluation spécifique des nanomédicaments, en raison de :

- leur complexité structurale,
- leurs mécanismes d'interaction biologique particuliers,
- et les incertitudes toxicologiques potentielles.

Dans ce contexte, l'approche Quality by Design appliquée dans cette thèse constitue un atout majeur, car elle fournit :

- une traçabilité scientifique du développement,
- une justification rationnelle des spécifications de qualité,
- et une maîtrise documentée du procédé.

Ces éléments sont essentiels pour le dialogue avec les autorités réglementaires.

#### **5.3.4.2. Évolution future du cadre réglementaire**

L'augmentation du nombre de nanomédicaments approuvés devrait conduire à :

- une harmonisation internationale des lignes directrices,
- une meilleure définition des attributs critiques spécifiques aux nanoparticules,
- et une clarification des exigences toxicologiques.

Le travail présenté s'inscrit ainsi dans une phase de transition réglementaire, contribuant indirectement à la structuration du domaine.

#### **5.3.5. Dimension économique et industrielle de l'innovation nanoparticulaire**

La viabilité d'une innovation pharmaceutique dépend non seulement de son efficacité scientifique, mais également de :

- son coût de production,
- sa scalabilité industrielle,
- son positionnement thérapeutique,
- et sa valeur ajoutée clinique.

Dans le cas des nanoparticules de PLA :

- l'utilisation d'un polymère déjà accepté réglementairement constitue un avantage ;
- la possibilité de reformuler des molécules existantes ouvre des perspectives de valorisation pharmaceutique ;
- mais la complexité de fabrication peut représenter un frein économique.

L'équilibre entre innovation technologique et faisabilité industrielle sera déterminant pour leur adoption.

### **5.3.6. Contribution du travail à la dynamique translationnelle des nanomédicaments**

En intégrant simultanément :

- une conception rationnelle QbD,
- une compréhension mécanistique approfondie,
- une évaluation biopharmaceutique cohérente,
- et une projection vers les exigences industrielles et réglementaires,

cette thèse dépasse le cadre d'une étude expérimentale pour constituer une étape structurante dans la chaîne de développement d'un nanomédicament oral.

Elle illustre concrètement la possibilité de faire converger recherche fondamentale, ingénierie pharmaceutique et perspectives cliniques, caractéristique essentielle du génie biopharmaceutique translationnel.

Conclusion de la section 5.3

La portée translationnelle, industrielle et réglementaire des résultats obtenus démontre que les nanoparticules de PLA développées dans cette thèse ne représentent pas seulement un objet

d'étude académique, mais constituent une plateforme technologique potentiellement transférable vers le développement pharmaceutique réel.

Toutefois, la réalisation complète de cette translation nécessite encore :

- une validation préclinique approfondie,
- la maîtrise des procédés industriels,
- et l'alignement avec un cadre réglementaire en évolution.

Ces éléments définissent la frontière actuelle entre preuve scientifique et innovation thérapeutique concrète, frontière que les recherches futures devront franchir.

## **5.4. Limites globales et portée réelle des conclusions**

### **5.4.1. Nécessité d'une analyse critique dans une démarche scientifique translationnelle**

Dans le cadre d'une recherche doctorale relevant du génie biopharmaceutique, l'identification explicite des limites du travail constitue une composante essentielle de la rigueur scientifique.

Loin d'affaiblir la portée des résultats, cette démarche critique permet au contraire :

- de préciser le périmètre de validité des conclusions,
- d'éviter toute surestimation des implications thérapeutiques,
- de guider les recherches futures,
- et de renforcer la crédibilité académique et translationnelle du travail.

Dans cette thèse, consacrée au développement de nanoparticules de poly(acide lactique) (PLA) encapsulant l'ibuprofène, plusieurs limites doivent être analysées selon des dimensions expérimentales, biologiques, technologiques, réglementaires et conceptuelles.



## **5.4.2. Limites expérimentales liées à l'approche in vitro**

### **5.4.2.1. Absence de validation pharmacocinétique in vivo**

L'une des limites majeures du travail réside dans l'absence d'études pharmacocinétiques in vivo, indispensables pour confirmer :

- l'augmentation réelle de la biodisponibilité orale,
- la modification du profil plasmatique,
- la réduction des fluctuations concentrationnelles,
- et l'impact thérapeutique global.

Les résultats obtenus restent donc, à ce stade, des indications biopharmaceutiques potentielles, fondées sur :

- la caractérisation physico-chimique,
- les tests de libération in vitro,
- et l'interprétation mécanistique.

Sans validation biologique, la portée clinique demeure hypothétique.

### **5.4.2.2. Limites des modèles de libération in vitro**

Les essais de dissolution et de libération utilisés reposent sur des milieux simplifiés, ne reproduisant pas totalement :

- la dynamique du transit gastro-intestinal,
- les variations de pH physiologiques,
- la présence d'enzymes digestives,
- l'interaction avec les sels biliaires et le mucus.

Ces simplifications peuvent conduire à :

- une surestimation de la stabilité des nanoparticules,
- une cinétique de libération différente in vivo,
- une corrélation in vitro–in vivo incertaine.

### **5.4.3. Limites biologiques et toxicologiques potentielles**

#### **5.4.3.1. Complexité du micro-environnement gastro-intestinal**

Le tractus gastro-intestinal constitue un système biologique hautement dynamique, caractérisé par :

- une activité enzymatique intense,
- des interactions avec le microbiote,
- une barrière muqueuse structurée,
- des mécanismes de transport actifs.

L'absence de modèles reproduisant fidèlement cette complexité limite la capacité à prédire :

- la stabilité réelle des nanoparticules,
- leur dégradation locale,
- leur absorption intestinale effective.

#### **5.4.3.2. Incertitudes toxicologiques liées à la nano-échelle**

Bien que le PLA soit reconnu comme biocompatible, la forme nanoparticulaire peut induire :

- des interactions immunologiques spécifiques,
- une biodistribution inattendue,

- une accumulation tissulaire transitoire,
- des effets liés à la surface spécifique élevée.

L'absence d'évaluation toxicologique complète constitue donc une limite importante à la translation clinique.

#### **5.4.4. Limites technologiques et industrielles**

##### **5.4.4.1. Sensibilité du procédé de fabrication**

Les méthodes de préparation nanoparticulaire sont fortement dépendantes :

- des conditions hydrodynamiques,
- de la vitesse de diffusion des solvants,
- de la géométrie du mélange,
- des paramètres thermodynamiques locaux.

Le passage à l'échelle industrielle pourrait modifier :

- la taille des particules,
- la polydispersité,
- l'efficacité d'encapsulation,
- et la cinétique de libération.

##### **5.4.4.2. Défis de stabilité et de formulation finale**

La transformation en forme pharmaceutique stable nécessite de résoudre :

- la stabilité à long terme,
- la sensibilité à l'humidité et à la température,

- la reconstitution après lyophilisation,
- la compatibilité avec les excipients.

Ces contraintes conditionnent la viabilité industrielle du système.

#### **5.4.5. Limites réglementaires et économiques**

##### **5.4.5.1. Cadre réglementaire encore évolutif**

Les nanomédicaments oraux restent associés à :

- des exigences de caractérisation renforcées,
- une évaluation toxicologique spécifique,
- une absence d'harmonisation internationale complète.

Cela peut ralentir la mise sur le marché de nouvelles formulations.

##### **5.4.5.2. Pertinence économique de la nano-reformulation**

Pour une molécule largement disponible comme l'ibuprofène, la nano-formulation doit démontrer :

- une amélioration clinique significative,
- un rapport coût-efficacité favorable,
- une valeur thérapeutique ajoutée réelle.

Sans cela, l'intérêt industriel pourrait rester limité.

#### **5.4.6. Limites conceptuelles et généralisabilité des résultats**

Enfin, plusieurs questions fondamentales demeurent ouvertes :

- les résultats sont-ils transposables à d'autres molécules hydrophobes ?
- la variabilité physiologique humaine modifiera-t-elle l'efficacité observée ?
- la nano-encapsulation constitue-t-elle toujours la meilleure stratégie galénique ?

Ces interrogations soulignent que ce travail représente une étape importante mais non finale dans la compréhension des systèmes nanoparticulaires oraux.

Conclusion de la section 5.4

L'analyse critique met en évidence que, malgré des résultats physico-chimiques et biopharmaceutiques prometteurs, la translation clinique des nanoparticules de PLA reste conditionnée par plusieurs verrous majeurs :

- validation pharmacocinétique et toxicologique in vivo,
- compréhension approfondie de l'environnement gastro-intestinal,
- maîtrise de la mise à l'échelle industrielle,
- clarification du cadre réglementaire et économique.

L'identification rigoureuse de ces limites renforce la solidité scientifique du travail et oriente clairement les perspectives de recherche, développées dans la section suivante.

### **5.5. Perspectives scientifiques à l'échelle de la prochaine décennie**

#### **5.5.1. Rôle stratégique des perspectives dans une thèse translationnelle**

Dans une démarche de recherche doctorale appliquée au génie biopharmaceutique, l'identification des perspectives ne constitue pas uniquement une projection académique,

mais représente la continuité logique du processus scientifique vers l'innovation thérapeutique.

Les résultats obtenus dans cette thèse, relatifs au développement de nanoparticules de poly(acide lactique) (PLA) encapsulant l'ibuprofène, établissent une base expérimentale et conceptuelle solide qui ouvre plusieurs axes d'évolution :

- validation biologique complète,
- optimisation technologique avancée,
- transposition industrielle,
- extension clinique et thérapeutique.

Ces perspectives s'inscrivent dans la dynamique globale d'essor des nanotechnologies pharmaceutiques, appelées à transformer durablement la conception des formes orales.

### **5.5.2. Perspectives précliniques : validation pharmacocinétique, toxicologique et mécanistique**

#### **5.5.2.1. Études pharmacocinétiques comparatives**

La priorité scientifique immédiate concerne la réalisation d'études in vivo permettant de :

- mesurer l'aire sous la courbe plasmatique (AUC),
- déterminer la demi-vie d'élimination,
- évaluer la concentration maximale (C<sub>max</sub>) et son délai,
- comparer directement la forme nanoparticulaire à la forme conventionnelle.

Ces données permettront de confirmer l'amélioration réelle de la biodisponibilité orale suggérée par les résultats in vitro.

### **5.5.2.2. Évaluation toxicologique multi-échelle**

Une caractérisation toxicologique complète devra inclure :

- toxicité aiguë et subchronique,
- tolérance gastro-intestinale,
- biodistribution tissulaire,
- étude des réponses immunitaires potentielles,
- analyse de la dégradation métabolique du PLA.

Ces investigations sont indispensables pour sécuriser la transition vers l'évaluation clinique.

### **5.5.2.3. Corrélations in vitro–in vivo et modélisation pharmacocinétique**

L'établissement d'une corrélation IVIVC robuste représente un objectif majeur, permettant :

- de prédire la performance clinique à partir de tests de dissolution,
- d'optimiser rapidement les formulations,
- de réduire le nombre d'études animales et cliniques.

L'intégration de la modélisation pharmacocinétique physiologique (PBPK) constitue une perspective particulièrement prometteuse.

## **5.5.3. Perspectives d'ingénierie pharmaceutique avancée**

### **5.5.3.1. Fonctionnalisation de surface et vectorisation ciblée**

L'ajout de ligands bio-adhésifs ou ciblant pourrait :

- augmenter le temps de résidence intestinal,
- améliorer l'absorption transépithéliale,

- permettre un ciblage tissulaire spécifique.

Cette évolution transformerait les nanoparticules orales en vecteurs thérapeutiques intelligents.

#### **5.5.3.2. Nanoparticules stimulables et systèmes sensibles à l'environnement**

Le développement de systèmes :

- sensibles au pH intestinal,
- dégradables enzymatiquement,
- ou répondant à des stimuli physiologiques,

permettrait une libération contrôlée spatio-temporelle, ouvrant la voie à une pharmacie personnalisée.

#### **5.5.3.3. Passage vers des formes pharmaceutiques solides industrielles**

La conversion en :

- poudres lyophilisées stables,
- comprimés multiparticulaires,
- gélules à libération modifiée,

constitue une étape clé vers la commercialisation pharmaceutique.

#### **5.5.4. Extension à d'autres classes thérapeutiques**

La stratégie développée présente un potentiel de généralisation élevé, notamment pour :

- anti-inflammatoires hydrophobes,
- anticancéreux oraux,



- antifongiques ou antiviraux peu solubles,
- molécules issues de la chimie médicinale moderne.

Les nanoparticules de PLA pourraient ainsi constituer une plateforme universelle d'amélioration de biodisponibilité orale.

### **5.5.5. Perspectives industrielles et réglementaires à l'horizon décennal**

#### **5.5.5.1. Industrialisation continue et procédés intensifiés**

Les progrès en :

- micro-fluidique,
- mélange continu,
- contrôle en temps réel (PAT),

permettront une production reproductible, scalable et conforme aux GMP.

#### **5.5.5.2. Maturation du cadre réglementaire des nanomédicaments**

Au cours de la prochaine décennie, on peut anticiper :

- une harmonisation internationale des exigences,
- une meilleure définition des attributs critiques spécifiques aux nanoparticules,
- une acceptation clinique accrue des nanomédicaments oraux.

Le travail présenté s'inscrit dans cette transition réglementaire historique.

### **5.5.6. Impact potentiel en santé publique et médecine de précision**

À long terme, les systèmes nanoparticulaires oraux pourraient permettre :

- une réduction des doses administrées,
- une diminution des effets indésirables,
- une amélioration de l'observance thérapeutique,
- une optimisation des traitements chroniques,
- et une adaptation individualisée des thérapies.

Ces bénéfices confèrent aux nanotechnologies pharmaceutiques une dimension stratégique majeure pour les systèmes de santé.

#### **Conclusion de la section 5.5**

Les perspectives scientifiques, technologiques et cliniques identifiées démontrent que les nanoparticules de PLA étudiées dans cette thèse ne constituent pas seulement une preuve de concept expérimentale, mais représentent une plateforme thérapeutique évolutive, susceptible d'intégrer :

- les avancées du génie pharmaceutique,
- les exigences de la réglementation moderne,
- et les besoins croissants de la médecine personnalisée.

La poursuite des recherches vers la validation *in vivo*, l'industrialisation et l'évaluation clinique pourrait ainsi transformer cette approche en innovation thérapeutique concrète, contribuant à l'émergence de nouvelles générations de médicaments oraux à haute performance biopharmaceutique.

## **5.6. Conclusion générale finale**

### **5.6.1. Synthèse intégrative de la démarche scientifique**

La présente thèse s'inscrit dans le champ du génie biopharmaceutique appliqué aux nanotechnologies polymériques, avec pour objectif central l'amélioration de l'administration orale de principes actifs faiblement solubles, en prenant comme modèle l'ibuprofène encapsulé dans des nanoparticules de poly(acide lactique) (PLA).

Au fil des chapitres, une démarche scientifique structurée a été déployée, reposant sur :

- une analyse approfondie du contexte biopharmaceutique,
- la conception rationnelle de systèmes nanoparticulaires,
- l'optimisation expérimentale guidée par le paradigme Quality by Design,
- une caractérisation physico-chimique multi-échelle,
- l'étude des mécanismes de libération,
- et une interprétation translationnelle des résultats obtenus.

Cette progression méthodologique confère au travail une cohérence scientifique globale, permettant de relier la formulation galénique à la performance thérapeutique potentielle, objectif fondamental du génie biopharmaceutique moderne.

### **5.6.2. Apports scientifiques majeurs et portée conceptuelle**

Les résultats obtenus démontrent que les nanoparticules de PLA développées dans cette étude sont capables d'atteindre simultanément plusieurs propriétés critiques :

- une taille nanométrique contrôlée et homogène,
- une stabilité colloïdale satisfaisante,
- une efficacité d'encapsulation élevée,
- une libération prolongée reproductible,

- et une amélioration attendue de la dissolution apparente du principe actif.

Au-delà de ces performances expérimentales, la thèse apporte une compréhension mécanistique multi-échelle intégrant :

- les interactions moléculaires polymère–principe actif,
- l’organisation supramoléculaire des nanoparticules,
- le couplage diffusion–dégradation gouvernant la libération,
- et la relation entre structure physico-chimique et comportement biopharmaceutique.

Cette lecture intégrée constitue une contribution conceptuelle significative, illustrant la transition contemporaine vers une pharmacie fondée sur l’ingénierie des systèmes thérapeutiques plutôt que sur la seule optimisation moléculaire.

### **5.6.3. Validation méthodologique du paradigme Quality by Design appliqué aux nanomédicaments**

L’un des apports centraux de cette thèse réside dans la démonstration expérimentale que l’approche Quality by Design, historiquement développée pour les formes pharmaceutiques conventionnelles, peut être appliquée avec succès à des systèmes nanoparticulaires polymériques complexes.

La définition des :

- attributs critiques de qualité,
- paramètres critiques matière et procédé,
- relations multifactorielle modélisées par Design of Experiments,
- et espace de conception robuste,

permet de transformer une démarche empirique en processus prédictif maîtrisé, condition essentielle pour la translation industrielle et réglementaire des nanomédicaments.

#### **5.6.4. Portée biopharmaceutique et potentiel thérapeutique**

Les propriétés observées suggèrent que la nano-encapsulation de l'ibuprofène dans le PLA pourrait conduire à :

- une augmentation de la biodisponibilité orale,
- une stabilisation du profil pharmacocinétique,
- une réduction des fluctuations plasmatiques,
- et une amélioration potentielle de la tolérance gastro-intestinale.

Ces bénéfices théoriques sont particulièrement pertinents pour les molécules de classe II du BCS, confirmant le rôle stratégique des nanotechnologies polymériques dans l'optimisation thérapeutique des principes actifs faiblement solubles.

#### **5.6.5. Limites identifiées et conditions de la translation clinique**

Malgré la robustesse des résultats *in vitro*, plusieurs verrous majeurs subsistent :

- l'absence de validation pharmacocinétique et toxicologique *in vivo*,
- la complexité du micro-environnement gastro-intestinal,
- les défis de la mise à l'échelle industrielle,
- et l'évolution encore incomplète du cadre réglementaire des nanomédicaments

oraux.

Ces limites définissent clairement la frontière actuelle entre preuve scientifique et innovation thérapeutique, tout en orientant les travaux futurs nécessaires à la translation clinique.

### **5.6.6. Vision prospective et contribution au futur de la pharmacie**

Au-delà du système étudié, cette thèse illustre une évolution plus large des sciences pharmaceutiques vers :

- une médecine de précision,
- des systèmes d'administration intelligents,
- une intégration étroite entre recherche fondamentale, ingénierie et clinique,
- et une pharmacie centrée sur la performance thérapeutique globale.

Les nanoparticules polymériques orales apparaissent ainsi comme des acteurs potentiels majeurs de l'innovation pharmaceutique du XXI<sup>e</sup> siècle, susceptibles de transformer durablement la prise en charge des maladies chroniques et l'optimisation des traitements médicamenteux.

### **Conclusion générale finale**

En conclusion, cette thèse démontre que le développement rationnel de nanoparticules de poly(acide lactique) optimisées par une approche Quality by Design constitue une stratégie scientifiquement fondée, technologiquement crédible et cliniquement prometteuse pour améliorer l'administration orale des principes actifs faiblement solubles.

En articulant :

- compréhension mécanistique approfondie,
- maîtrise expérimentale du procédé,
- pertinence biopharmaceutique,
- et projection translationnelle,

ce travail contribue à renforcer les bases scientifiques de la nanomédecine orale moderne et ouvre la voie à de nouvelles générations de médicaments à haute performance thérapeutique, susceptibles d'avoir un impact durable sur la santé publique et la pratique pharmaceutique.

Ainsi s'achève cette recherche, dont la portée dépasse le cadre du modèle étudié pour s'inscrire dans la dynamique plus large de l'innovation pharmaceutique contemporaine, où la convergence entre science des matériaux, biopharmacie et ingénierie thérapeutique façonne les médicaments de demain.

## Bibliographie principale

### Nanotechnologies pharmaceutiques et nanoparticules polymériques

1. Langer R. Drug delivery and targeting. *Nature*. 1998;392:5-10.
2. Farokhzad OC, Langer R. Impact of nanotechnology on drug delivery. *ACS Nano*. 2009;3:16-20.
3. Alexis F, Pridgen E, Molnar LK, Farokhzad OC. Factors affecting nanoparticle biodistribution. *Mol Pharm*. 2008;5:505-515.
4. Danhier F, Ansorena E, Silva JM, Coco R, Le Breton A, Préat V. PLGA-based nanoparticles. *J Control Release*. 2012;161:505-522.
5. Makadia HK, Siegel SJ. Poly lactic-co-glycolic acid drug delivery systems. *Polymers*. 2011;3:1377-1397.
6. Bala I, Hariharan S, Kumar MN. PLGA nanoparticles in drug delivery. *Crit Rev Ther Drug Carrier Syst*. 2004;21:387-422.

### Poly(acide lactique), biodégradabilité et systèmes à libération contrôlée

7. Middleton JC, Tipton AJ. Synthetic biodegradable polymers. *Biomaterials*. 2000;21:2335-2346.
8. Jain RA. The manufacturing techniques of PLGA nanoparticles. *Biomaterials*. 2000;21:2475-2490.
9. Fredenberg S, Wahlgren M, Reslow M, Axelsson A. The mechanisms of drug release in PLGA systems. *Int J Pharm*. 2011;415:34-52.
10. Siepmann J, Göpferich A. Mathematical modeling of bioerodible systems. *Adv Drug Deliv Rev*. 2001;48:229-247.



## Biopharmacie, solubilité et classification BCS

11. Amidon GL, Lennernäs H, Shah VP, Crison JR. A theoretical basis for the BCS. *Pharm Res.* 1995;12:413-420.
12. Lipinski CA. Drug-like properties and solubility. *Adv Drug Deliv Rev.* 2001;46:3-26.
13. Dressman JB, Reppas C. In vitro–in vivo correlations. *Eur J Pharm Sci.* 2000;11:S73-S80.
14. Takagi T, Ramachandran C, Bermejo M, Yamashita S, Yu LX, Amidon GL. Global BCS biowaiver. *Mol Pharm.* 2006;3:631-643.

## Amélioration de la biodisponibilité orale par nanotechnologie

15. Müller RH, Keck CM. Challenges in nanocrystal drug delivery. *Adv Drug Deliv Rev.* 2004;56:1317-1331.
16. Kesisoglou F, Panmai S, Wu Y. Nanosizing oral formulations. *Adv Drug Deliv Rev.* 2007;59:631-644.
17. Gao L, Liu G, Ma J, Wang X, Zhou L, Li X. Application of drug nanocrystal. *J Control Release.* 2012;160:418-430.
18. Patel A, Cholkar K, Agrahari V, Mitra AK. Ocular and oral nanoparticles. *Nanomedicine.* 2013;8:1181-1198.

## Quality by Design, DoE et développement pharmaceutique

19. Yu LX. Pharmaceutical Quality by Design. *Pharm Res.* 2008;25:781-791.
20. Rathore AS, Winkle H. Quality by Design for biopharmaceuticals. *Nat Biotechnol.* 2009;27:26-34.

21. Lionberger RA. FDA perspective on QbD. AAPS J. 2008;10:268-276.
22. ICH Q8(R2). Pharmaceutical Development. International Council for Harmonisation; 2009.
23. ICH Q9. Quality Risk Management. ICH; 2005.
24. ICH Q10. Pharmaceutical Quality System. ICH; 2008.

#### Libération contrôlée et modélisation cinétique

25. Higuchi T. Mechanism of sustained-action medication. J Pharm Sci. 1963;52:1145-1149.
26. Korsmeyer RW, Gurny R, Doelker E, Buri P, Peppas NA. Mechanisms of drug release. Int J Pharm. 1983;15:25-35.
27. Siepmann J, Peppas NA. Modeling of drug release. Adv Drug Deliv Rev. 2011;63:163-174.

#### Stabilité colloïdale, potentiel zêta et caractérisation nanoparticulaire

28. Bhattacharjee S. DLS and zeta potential. J Control Release. 2016;235:337-351.
29. Malvern Instruments. Dynamic Light Scattering Guide. 2011.
30. Hunter RJ. Zeta Potential in Colloid Science. Academic Press; 1981.

#### Nanomédicaments, translation clinique et réglementation

31. Ventola CL. Progress in nanomedicine. PT. 2017;42:742-755.
32. Etheridge ML, Campbell SA, Erdman AG, et al. Nanomedicine: challenges. Nanomedicine. 2013;9:1-14.

33. Bobo D, Robinson KJ, Islam J, Thurecht KJ, Corrie SR. Nanoparticle-based medicines. *Pharm Res.* 2016;33:2373-2387.
34. European Medicines Agency. Reflection paper on nanotechnology medicines. EMA; 2011.
35. FDA. Considering Whether an FDA-Regulated Product Involves Nanotechnology. 2014.

#### Perspectives futures et médecine de précision

36. Shi J, Kantoff PW, Wooster R, Farokhzad OC. Cancer nanomedicine. *Nat Rev Cancer.* 2017;17:20-37.
37. Mitchell MJ, Billingsley MM, Haley RM, et al. Engineering precision nanoparticles. *Nat Rev Drug Discov.* 2021;20:101-124.
38. Peer D, Karp JM, Hong S, Farokhzad OC, Margalit R, Langer R. Nanocarriers as therapeutics. *Nat Nanotechnol.* 2007;2:751-760.
39. Blanco E, Shen H, Ferrari M. Principles of nanoparticle design. *Nat Biotechnol.* 2015;33:941-951.
40. Anselmo AC, Mitragotri S. Nanoparticles in medicine. *Bioeng Transl Med.* 2019;4:e10143.

#### Conclusion

Cette bibliographie rassemble les références fondamentales internationales soutenant :

- la science des nanoparticules polymériques,
- la biopharmacie orale,
- le Quality by Design,

- la libération contrôlée,
- et la nanomédecine translationnelle.

## **Bibliographie complémentaire étendue**

### **1. Nanotechnologies pharmaceutiques avancées**

41. Torchilin VP. Multifunctional nanocarriers. *Nat Rev Drug Discov.* 2014;13:813-827.
42. Park K. Facing the truth about nanotechnology in drug delivery. *ACS Nano.* 2013;7:7442-7447.
43. Duncan R, Gaspar R. Nanomedicine(s) under the microscope. *Mol Pharm.* 2011;8:2101-2141.
44. Wilhelm S, Tavares AJ, Dai Q, et al. Analysis of nanoparticle delivery to tumors. *Nat Rev Mater.* 2016;1:16014.
45. Rosenblum D, Joshi N, Tao W, et al. Progress in targeted delivery. *Nat Commun.* 2018;9:1410.

### **2. Nanoparticules polymériques PLA/PLGA et systèmes apparentés**

46. Kumari A, Yadav SK, Yadav SC. Biodegradable polymeric nanoparticles. *Colloids Surf B.* 2010;75:1-18.
47. Mundargi RC, Babu VR, Rangaswamy V, et al. PLGA nanoparticles in cancer therapy. *J Control Release.* 2008;125:193-209.
48. Bala I, Bhardwaj V, Hariharan S, Kumar MNVR. PLGA nanoparticles. *Crit Rev Ther Drug Carrier Syst.* 2004;21:387-422.
49. Soppimath KS, Aminabhavi TM, Kulkarni AR, Rudzinski WE. Biodegradable polymeric nanoparticles. *J Control Release.* 2001;70:1-20.
50. Panyam J, Labhasetwar V. Biodegradable nanoparticles. *Adv Drug Deliv Rev.* 2003;55:329-347.

### 3. Dissolution, biodisponibilité et stratégies d'amélioration

51. Savjani KT, Gajjar AK, Savjani JK. Drug solubility importance. *ISRN Pharm.* 2012;2012:195727.
52. Brouwers J, Brewster ME, Augustijns P. Supersaturating drug delivery. *J Pharm Sci.* 2009;98:2549-2572.
53. Williams HD, Trevaskis NL, Charman SA, et al. Lipid-based formulations. *Pharmacol Rev.* 2013;65:315-499.
54. Gao P, Guyton ME, Huang T, et al. Enhanced oral bioavailability. *AAPS J.* 2004;6:1-9.
55. Kalepu S, Nekkanti V. Insoluble drug delivery strategies. *Acta Pharm Sin B.* 2015;5:442-453.

### 4. Modélisation pharmacocinétique, IVIVC et PBPK

56. Wagner JG. Biopharmaceutics and pharmacokinetics. *J Pharmacokinet Biopharm.* 1975;3:1-33.
57. Gibaldi M, Perrier D. Pharmacokinetics. 2nd ed. Marcel Dekker; 1982.
58. Dressman JB, Amidon GL, Reppas C, Shah VP. Dissolution testing as predictor. *Pharm Res.* 1998;15:11-22.
59. Jones H, Rowland-Yeo K. PBPK modelling. *Clin Pharmacokinet.* 2013;52:1-12.
60. Zhuang X, Lu C. PBPK applications. *Expert Opin Drug Metab Toxicol.* 2016;12:343-351.

## 5. Quality by Design, statistiques et DoE avancé

61. Montgomery DC. Design and Analysis of Experiments. Wiley; 2017.
62. Eriksson L, Johansson E, Kettaneh-Wold N, Wold S. Design of Experiments. Umetrics; 2008.
63. Box GEP, Hunter JS, Hunter WG. Statistics for Experimenters. Wiley; 2005.
64. Lawrence XY, Kopcha M. QbD regulatory perspective. AAPS J. 2017;19:781-790.
65. Pallagi E, Ambrus R, Szabó-Révész P, Csóka I. QbD in pharmaceutical development. Eur J Pharm Sci. 2015;75:45-54.

## 6. Caractérisation physico-chimique et analytique des nanoparticules

66. Stetefeld J, McKenna SA, Patel TR. Dynamic light scattering. Biophys Rev. 2016;8:409-427.
67. Filipe V, Hawe A, Jiskoot W. Critical evaluation of nanoparticle tracking. Pharm Res. 2010;27:796-810.
68. ISO 22412. Particle size analysis—Dynamic light scattering.
69. Danaei M, Dehghankhold M, Ataei S, et al. Impact of particle size. Pharmaceutics. 2018;10:57.

## 7. Nanomédecine translationnelle et clinique

70. Hare JJ, Lammers T, Ashford MB, et al. Challenges in cancer nanomedicine. Adv Drug Deliv Rev. 2017;108:25-38.
71. Shi Y, van der Meel R, Theek B, et al. Nanomedicine clinical translation. Nat Rev Clin Oncol. 2020;17:20-37.

72. Anselmo AC, Mitragotri S. Nanoparticles in the clinic. *Nat Rev Drug Discov.* 2019;18:358-376.

73. Bulbake U, Doppalapudi S, Kommineni N, Khan W. Liposomal formulations. *Pharmaceutics.* 2017;9:12.

74. Ventola CL. Nanotechnology in medicine. *PT.* 2012;37:512-525.

#### 8. Perspectives futures : médecine personnalisée et nanothérapies

75. Hood L, Friend SH. Predictive, preventive, personalized medicine. *Nat Rev Clin Oncol.* 2011;8:184-187.

76. Ashley EA. Precision medicine. *JAMA.* 2016;316:1739-1740.

77. Kulkarni JA, Witzigmann D, Chen S, Cullis PR, van der Meel R. Lipid nanoparticles. *Nat Nanotechnol.* 2021;16:630-643.

78. Mitchell MJ, Jain RK, Langer R. Engineering precision medicine. *Cell.* 2021;184:1-18.

79. Weissig V, Guzman-Villanueva D. Nanopharmaceuticals future. *Nanomedicine.* 2015;10:189-191.