

Les polysaccharides amphiphiles auto-associatifs

De la chimie à l'encapsulation de principes actifs

Leila N. Hassani, Frédéric Hendra et Kawthar Bouchemal

Résumé Les polysaccharides sont très largement utilisés pour encapsuler des principes actifs en raison de leurs nombreux avantages. Sur les chaînes polysaccharidiques hydrophiles, il est possible de fixer des groupements hydrophobes afin de les rendre amphiphiles. Ces groupements hydrophobes permettent à ces systèmes de s'auto-associer en milieu aqueux sous forme de nano-agrégats, de micelles polymères ou d'hydrogels. Particulièrement, le chitosane amphiphile a fait l'objet de plusieurs travaux et les modifications chimiques apportées sur son squelette polysaccharidique ont permis d'élargir ses domaines d'applications, contribuant à l'amélioration de sa solubilité en milieu aqueux. Cet article expose les principaux travaux de recherche concernant la chimie des polysaccharides amphiphiles et leur intérêt dans l'encapsulation de principes actifs.

Mots-clés Polymères amphiphiles, polysaccharides, chitosane, encapsulation, principe actif.

Abstract **Self-assembled amphiphilic polysaccharides: from chemistry to drug encapsulation** Polysaccharides are largely used as drug delivery system due to their numerous advantages. Interestingly, it was possible to synthesize amphiphilic polysaccharides by grafting hydrophobic groups on their polysaccharidic chains. The hydrophobic groups allow these polymeric systems to self-associate in aqueous media to form nano-aggregates, polymeric micelles, or hydrogels. Particularly, amphiphilic chitosan was the subject of many research works.

Keywords Amphiphilic polymers, polysaccharides, chitosan, encapsulation, active ingredient.

À l'heure actuelle, les systèmes vecteurs à base de polysaccharides sont largement utilisés pour des applications biomédicales [1]. Cependant, la nécessité dans certains cas de faire appel à des solvants organiques (pour la nano-précipitation) et/ou à des variations de pH très acides (pour les techniques de polymérisation en émulsion des alkylcyanoacrylates par exemple) représente un obstacle d'un point de vue formulation. Pour palier à ces inconvénients, les polysaccharides peuvent être modifiés chimiquement par le greffage de groupements hydrophobes. Ces polysaccharides, rendus amphiphiles, sont capables de s'auto-associer en milieu aqueux sous forme de micelles polymères de type cœur-couronne, de nanoparticules, de microparticules [2], de liposomes [3-5] et d'hydrogels. Le cœur hydrophobe de ces structures peut alors être utilisé pour solubiliser et encapsuler des principes actifs ayant une faible solubilité en milieu aqueux alors que la couronne hydrophile permet l'adsorption de molécules hydrophiles.

Les polysaccharides amphiphiles auto-associatifs

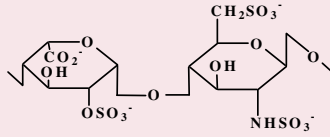
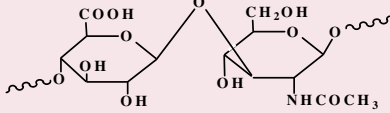
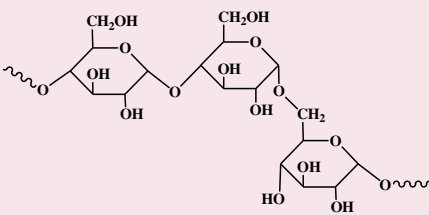
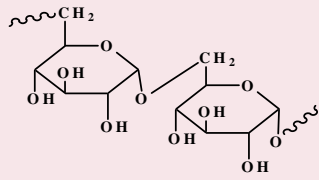
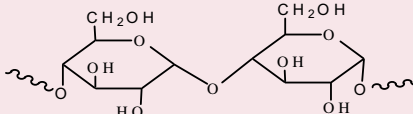
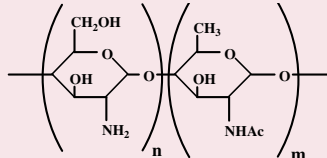
Les polysaccharides sont des macromolécules glucidiques formées par l'enchaînement d'un grand nombre de sucres élémentaires hydrophiles. Sur les chaînes hydrophiles des polysaccharides, il existe plusieurs groupements de différentes masses molaires et compositions chimiques. La nature de ces groupements permet de différencier les

polysaccharides d'un point de vue structural et entraîne une différence au niveau de leurs propriétés physico-chimiques et biologiques [6]. Certains polysaccharides tels que le dextrane et les cyclodextrines ont une charge neutre ; d'autres tels que le chitosane sont chargés positivement grâce à la présence des fonctions amines facilement protonables. Enfin, des polysaccharides tels que l'alginate, l'héparine, l'acide hyaluronique et la pectine sont chargés négativement (tableau 1). Les polysaccharides peuvent être linéaires tels que le dextrane, le chitosane, l'acide hyaluronique, etc., ou cycliques telles les cyclodextrines. Nous nous intéresserons ici plus particulièrement aux polysaccharides linéaires.

Les différents groupements chimiques qui ornent le squelette des polysaccharides ont permis de les rendre plus réactifs d'un point de vue chimique. Ainsi, ils ont fait l'objet de différentes modifications chimiques qui ont principalement porté sur les groupements de types hydroxyle, carboxyle et amine. Plusieurs études ont montré que les polysaccharides rendus amphiphiles par le greffage de chaînes hydrophobes s'auto-associent spontanément en milieux aqueux pour former des structures de type cœur-couronne. Cette association survient au-delà d'une concentration appelée « concentration d'agrégation critique » (CAC). Il est utile de rappeler que les micelles polymères ont une taille inférieure à 100 nm et les nano-agrégats, une taille supérieure à 100 nm. Les CAC des polysaccharides amphiphiles peuvent être mesurées par différentes méthodes telles que la mesure de tension superficielle [7] ou la spectroscopie de fluorescence du pyrène [8].

Tableau I - Structures chimiques des polysaccharides usuels utilisés pour former des systèmes vecteurs, et molécules hydrophobes utilisées pour modifier ces polysaccharides.

PA : principes actifs (- : pas de principe actif encapsulé décrit dans la littérature).

Polysaccharides	Structures chimiques	Molécules hydrophobes utilisées	Particules formées	PA
Héparine		Acide désoxycholique	Nanoparticules (120-200 nm) [20]	-
Acide hyaluronique		DOPE	Lipoplexes [11]	ADN
Pullulane		Cholestérol	Micelles (8,4-13,7 nm) [13]	-
Dextrane		Acide cholique Acide désoxycholique	Agrégats (130 nm) [9]	BSA
Amylose		Acide linoléique	Agrégats ayant une structure allongée (150 nm) ou ronde (43-150 nm) [19]	-
Chitosane		Acide linoléique	Nanoparticules [33]	-

Glossaire

Les termes suivis d'un astérisque* dans le texte sont définis ci-dessous.

Lipoplexe : complexe ADN-liposome cationique utilisé comme vecteur en thérapie génique.

Potentiel zêta : correspond au potentiel situé entre la couche d'ions adhérents au colloïde et la couche dite diffuse ; il se mesure par électrophorèse. La présence de charges à la surface des particules attire les ions en solution dans l'eau, ceux-ci attirant à leur tour d'autres ions. Il existe alors entre cette double couche ionique formée un potentiel électrostatique mesurable appelé potentiel zêta reflétant en quelque sorte la stabilité des particules.

Réticulation : opération qui consiste à former des liaisons entre des chaînes polymères.

Superparamagnétisme : le superparamagnétisme apparaît lorsque des matériaux ferromagnétiques existent sous forme suffisamment petite et en dessous de la température de Curie. En effet, au-dessus de cette température, le matériau existe sous forme désordonnée dite paramagnétique, alors qu'en dessous de celle-ci, le corps s'organise en domaine ferromagnétique. Quand ces derniers sont petits, ils se comportent alors comme un macrospin réagissant au champ extérieur et à la température comme une substance paramagnétique, bien qu'ici cela soit un corps ferromagnétique.

Le cœur de ces micelles polymères ou nano-agrégats est hydrophobe, alors que leur couronne est hydrophile. Dans certaines conditions de concentration du polysaccharide amphiphile et de degré de substitution par des groupements hydrophobes, des hydrogels peuvent être formés, offrant ainsi un intérêt majeur d'un point de vue formulation.

Les différents polysaccharides amphiphiles synthétisés et les structures formées lorsqu'ils s'auto-associent en milieu aqueux sont détaillés ci-après.

Le dextrane amphiphile et ses dérivés

Dans l'étude présentée par Nichifor *et coll.* [9], le dextrane de masse molaire avoisinant 30 000 g/mol a été greffé avec les acides biliaires (acide cholique ou désoxycholique) à des degrés de substitution (DS) allant de 2 à 6 % (moles d'acide biliaire/100 unités de glucopyranose), en présence d'un agent de couplage, le *N,N*-dicyclohexylcarbodiimide, et de pyridine comme agent catalyseur.

À l'issue de cette réaction, le dextrane amphiphile s'auto-associe à partir d'une concentration de 0,2 mg/mL et forme

des agrégats de 130 nm de taille moyenne pour le dextrane greffé avec 4 % d'acide cholique et de 150 nm de taille moyenne pour le dextrane greffé avec 3,6 % d'acide désoxycholique. Ces agrégats résulteraient des interactions hydrophobes entre les résidus d'acides biliaires d'une même molécule de dextrane.

Cependant, au-delà d'une concentration de 6 mg/mL, le dextrane amphiphile ne se structure plus sous forme d'agrégats. En effet dans ces conditions de concentration, des domaines hydrophobes compacts se forment grâce à des interactions intra- et intermoléculaires regroupant deux à trois molécules de dextrane amphiphile [9].

L'acide hyaluronique amphiphile et ses dérivés

L'acide hyaluronique a été lié chimiquement au dioléoylphosphatidyléthanolamine (DOPE) (*figure 1*) en présence d'un agent de couplage, le chlorure du 1-éthyl-3-(3-diméthylaminopropyl) carbodiimide (EDC), pendant 24 heures à 37 °C. Une étape d'ultrafiltration permet d'éliminer l'agent de couplage et le DOPE qui n'ont pas réagi [10]. Le composé obtenu a permis de préparer des liposomes cationiques qui sont des vésicules sphériques constituées d'au moins une couche lipidique. Ce type de liposomes a été utilisé afin de former des complexes avec l'acide désoxyribonucléique (ADN). Ces complexes ADN-liposomes, encore appelés lipoplexes*, sont utilisés en thérapie génique [11-12].

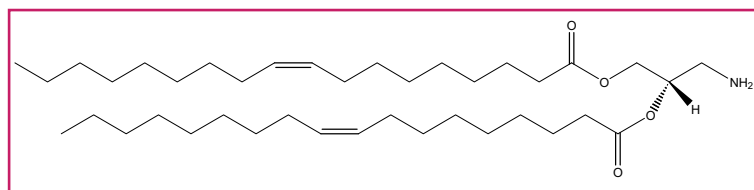


Figure 1 - Structure de la dioléoylphosphatidyléthanolamine (DOPE).

Le pullulane amphiphile et ses dérivés

Le pullulane de masse molaire avoisinant 50 000 g/mol a été greffé chimiquement avec le cholestérol. La réaction se fait en deux étapes [13] :

- La première consiste à préparer un dérivé du cholestérol appelé cholestéryl *N*-(6-isocynatoxy) carbamate en faisant réagir le cholestérol avec le 1,6-hexyldiisocyanate. Le solvant utilisé est le toluène anhydre contenant de la pyridine. La réaction se fait à une température de 80 °C pendant 48 heures, et est suivie de plusieurs étapes de précipitation et de purification du produit.
- La deuxième étape consiste à faire réagir le cholestéryl *N*-(6-isocynatoxy) carbamate avec le pullulane à 80 °C pendant 8 heures. Le solvant utilisé est le diméthylsulfoxyde (DMSO) contenant de la pyridine. La réaction est suivie de plusieurs étapes de précipitation et de purification du produit. Le pullulane amphiphile obtenu est faiblement soluble dans l'eau, nécessitant un chauffage à 50-60 °C pendant 12-24 heures. La caractérisation physico-chimique de la suspension laiteuse obtenue a permis de démontrer qu'il s'auto-associe sous forme de micelles polymères dont le diamètre hydrodynamique varie de 8,4 à 13,7 nm à partir d'une concentration de 1 mg/mL déterminée par spectroscopie de fluorescence. Il a été démontré que la taille de ces micelles polymères diminuait lorsque le degré de substitution augmente.

Par ailleurs, le pullulane greffé par des groupements carboxyméthyles a conduit à la formation d'un dérivé pouvant s'auto-associer en milieu aqueux. Ce dérivé est capable d'augmenter la solubilité de principes actifs hydrophobes tels que la benzophénone et le docétaxel [14].

Des hydrogels ont été obtenus par la réticulation du carboxyméthyle pullulane présentant des propriétés thermosensibles [15-16]. La réticulation a été réalisée avec différents types de Jeffamines® (polyétheramines), des monoamines (M-600 et M-2005) [15] ou des diamines (ED-600, ED-2003) [16]. L'addition de Jeffamines® est également à l'origine des propriétés thermogélifiantes. De plus, des microparticules ont été obtenues à partir du carboxyméthyle pullulane [17] ou de sulfopropyle pullulane [18].

L'amylose amphiphile et ses dérivés

L'amylose a été greffé chimiquement avec de l'acide linoléique en utilisant deux méthodes [19] :

- La première consiste à faire réagir l'amylose avec l'acide linoléique préalablement dissous dans le DMSO à différentes températures : 30, 60 et 90 °C. L'amylose greffé avec l'acide linoléique ainsi formé s'auto-associe sous forme de particules sphériques de 150 nm de taille moyenne.
 - Dans la deuxième méthode, l'amylose est mis en réaction avec l'acide linoléique en présence de KOH à différentes températures (30, 60 et 90 °C) avant d'être neutralisé par une solution d'HCl. Le produit formé s'auto-associe sous forme de structures nanoparticulaires allongées dont le diamètre varie de 43 à 160 nm.
- Les particules obtenues par la première méthode présentent une meilleure stabilité à la température, à l'oxydation et aux variations de pH.

L'héparine amphiphile et ses dérivés

L'héparine a été greffée chimiquement avec l'acide désoxycholique en présence de l'EDC [20]. Le produit obtenu s'auto-associe spontanément dans l'eau et forme des particules d'un diamètre allant de 120 à 200 nm et possédant un potentiel zêta* négatif de - 56 mV. Cette étude a montré que l'augmentation du degré de substitution de 6,2 à 9,6 % diminuait la valeur de la CAC de 0,02 à 0,003 mg/mL et réduisait considérablement la taille des particules.

Le chitosane amphiphile et ses dérivés

Le chitosane est un hétéropolymère linéaire de *N*-acétyl-D-glucosamine et de D-glucosamine liés en β (1-4). Il est biocompatible et peut être biodégradé par des enzymes : lysozymes, certaines lipases et protéases [21]. Ce polysaccharide est obtenu par la désacétylation d'un polysaccharide naturel, la chitine. Aujourd'hui, la chitine est le deuxième polysaccharide le plus important et le plus abondant dans le monde après la cellulose. Elle est principalement extraite de la carapace de crustacés tels que le homard ou le crabe, mais elle est aussi présente dans les champignons et chez les insectes.

Le degré d'acétylation (DA) est une caractéristique essentielle de la chitine et du chitosane. Il représente la fraction d'unités *N*-acétyl-D-glucosamine par rapport au nombre total d'unités sucrées. Selon la valeur du degré d'acétylation du composé, on parlera soit de la chitine (DA > 50 %), soit du chitosane (DA < 50 %). La présence de groupements hydroxyyles (OH) et amines (NH₂) facilement fonctionnalisables permet de modifier les propriétés de la molécule et

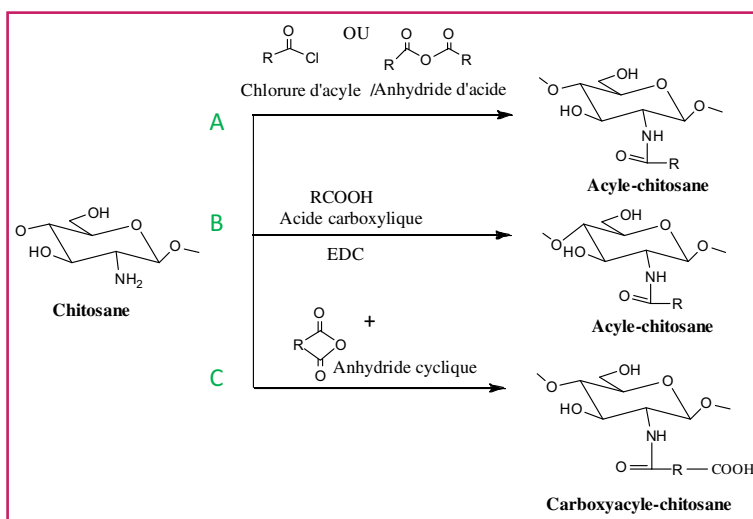


Figure 2 - Différentes voies chimiques pour la N-acylation du chitosane faisant appel à (A) des chlorures d'acyles ou des anhydrides d'acides linéaires, (B) des acides carboxyliques, et (C) des anhydrides d'acides cycliques.

donc son comportement en solution. En effet, contrairement à la chitine qui est insoluble en milieu aqueux et dans de nombreux solvants organiques, le chitosane est hydrophile, soluble dans les solutions acides par protonation des fonctions amines présentes sur le polymère. La solubilité du chitosane est d'autant plus élevée que son DA et sa masse molaire sont faibles.

Le chitosane présente la caractéristique d'être mucoadhésif grâce à l'interaction entre les charges positives portées par les fonctions amines et les charges négatives portées par les membranes biologiques [22-23]. La propriété mucoadhésive des formulations à base de chitosane entraîne un meilleur contact avec les muqueuses et surtout un ralentissement de la demi-vie des principes actifs et, en conséquence, une augmentation de la durée de leur exposition aux muqueuses. Pour des hydrogels de viscosités comparables, une formulation contenant un polymère mucoadhésif permet d'obtenir un temps de rémanence supérieur à un simple agent viscosifiant tel que la carboxyméthylcellulose ou le dextrane [24]. Il faut noter qu'en plus de ses propriétés mucoadhésives, le chitosane, connu pour son excellente biocompatibilité, sa faible toxicité et sa biodégradabilité, possède des activités antibactériennes et antiparasitaires.

Grâce à ses propriétés, il est largement utilisé dans des applications biomédicales aussi bien sous forme d'hydrogels que de systèmes vecteurs. Après son administration par voie orale, le chitosane subit une dégradation chimique au niveau de l'estomac. Il peut également être dégradé par les lysozymes et les enzymes bactériennes au niveau du colon. Le DA faible du chitosane réduit sa cinétique de dégradation [25-26]. Cependant, à ce jour, son mécanisme de dégradation après administration intraveineuse n'est pas clairement établi [27]. Certaines études ont tout de même montré que la distribution, la dégradation et les processus d'élimination du chitosane dépendent fortement de sa masse

molaire. Après administration, sa présence dans le foie et dans les reins peut permettre de suggérer que ces organes seraient les sites de dégradation.

Le chitosane peut être modifié chimiquement par le greffage de groupements hydrophobes. Grâce à la présence de groupements hydroxyle et amine, il peut être fonctionnalisé afin d'obtenir des systèmes amphiphiles de structure et architecture diverses. Cependant, sa fonction amine étant plus réactive que les deux fonctions hydroxyles (figure 2), tous les travaux qui décrivent la formation du chitosane amphiphile concernent le greffage de groupements hydrophobes sur la fonction amine par des réactions de N-acylation.

Tout comme les autres polysaccharides, le greffage de groupements hydrophobes sur le chitosane lui confère de nouvelles propriétés physico-chimiques, notamment sa capacité à s'auto-associer spontanément en formant des structures et des formes variées :

- Les micelles polymères formées par auto-association permettent d'obtenir des nanoparticules par réticulation*. Le tableau II résume les différentes molécules hydrophobes qui peuvent être greffées sur le chitosane, les conditions réactionnelles, ainsi que les principes actifs encapsulés décrits dans la littérature.
- Dans certaines conditions de concentration et de degré de substitution du chitosane, des hydrogels peuvent être formés. C'est le cas par exemple du glycol-chitosane lié

Tableau II - Les différents systèmes vecteurs formés et les principes actifs encapsulés par le chitosane rendu amphiphile selon le procédé de N-acylation.

BSA : albumine de sérum bovin ; CAC : concentration micellaire critique ; EDC : chlorhydrate de 1-éthyle-3-(3-diméthylaminopropyle) carbodiimide ; EE : efficacité d'encapsulation ; STPP : tripolyphosphate de sodium.

Molécule hydrophobe utilisée	Système formé et conditions réactionnelles	Principe actif
Acide stéarique [32]	Agent de couplage EDC - Nanoparticules (28-75 nm) après réticulation par le glutaraldéhyde - Micelles ($27,4 \pm 2,4$ nm) CAC = 0,02 mg/mL	- Paclitaxel (EE = 94 %), solubilité dans les micelles : 122,6 µg/mL - Doxorubicine (EE = 50-56 %)
Acide linoléique [33]	Nanoparticules *210 nm après réticulation par le STPP *210,8 nm EDC	- BSA (EE = 19-37 %)
Acide désoxycholique [38]	Agent de couplage EDC - Agrégats (162 nm) CAC = 0,017 mg/mL - Agrégats (159 nm) CAC = 0,026 mg/mL	- ADN (plasmide) - Adriamycine
Acide oléique [5, 36]	- Chlorure d'acyle oléique Nanoparticules (255 nm) - EDC Nanoparticules (60-100 nm) CAC = 0,056-0,028 mg/mL	- Doxorubicine (EE = 52,6 %)
Acide linoléique [34]	- Nanoparticules 210 nm EDC/glutaraldéhyde	- Trypsine
Acide palmitique [39]	- Micelles CAC = $(2-37) \times 10^{-3}$ mg/mL	- Ibuprofène (EE = 10 %)

chimiquement à l'acide palmitique. En effet, ce produit est obtenu en faisant réagir le *N*-hydroxysuccinimide de l'acide palmitique avec le chitosane, pendant 72 heures à l'abri de la lumière. Les hydrogels obtenus sont bioadhésifs et peuvent encapsuler jusqu'à 27,5 % de dextrane fluorescéinylé, utilisé comme molécule modèle [28].

– Des microsphères peuvent être obtenues par *N*-acylation du chitosane en présence d'anhydrides d'acide tels que les anhydrides d'acides acétique, propionique ou *n*-butyrique, dans une émulsion eau dans l'huile (E/H). Des dérivés amides du chitosane sont ainsi obtenus dans le but de former des microsphères à libération contrôlée [2].

– Enfin, d'autres structures ont été obtenues telles que des vésicules polymères [3] et des membranes [29] qui ne sont pas traitées dans cet article.

Les micelles polymères formées par auto-association du chitosane amphiphile ainsi que les nanoparticules qui résultent de leur réticulation restent les formes les plus décrites dans la littérature. Ces micelles peuvent être formées en faisant réagir les fonctions amines du chitosane avec des molécules comportant des fonctions chlorures d'acyles, acides ou anhydrides d'acides, linéaires ou cycliques (figure 2).

La *N*-acylation du chitosane a été réalisée dans le mélange pyridine/chloroforme, en présence de chlorure d'acyle décanoïque, hexanoïque ou laurique, en faisant varier les degrés de substitution et les longueurs des chaînes carbonées. Les produits obtenus sont solubles dans les solvants organiques tels que le chloroforme, le benzène, la pyridine et le tétrahydrofurane (THF) [30] (figure 2A).

Cependant, la *N*-acylation du chitosane par un acide (beaucoup moins réactif que le chlorure d'acyle) a nécessité l'utilisation d'agents de couplage tels que les dérivés du carbodiimide [31] (figure 2B). L'EDC réagit avec les fonctions carboxyliques de l'acide gras (stéarique [32], linoléique [34], oléique [35]...) (tableau II), pour conduire à un ester intermédiaire réactif permettant l'acylation de la fonction amine primaire du chitosane. Ainsi, le chitosane a pu être modifié par une réaction entre ses fonctions amines et le groupement carboxylique de l'acide linoléique, en présence d'EDC comme agent de couplage. Le chitosane modifié s'auto-associe sous forme de micelles polymères, qui peuvent être réticulées pour former des nanoparticules utilisées pour l'encapsulation de différents principes actifs. Par exemple, dans l'étude réalisée par Lee *et coll.* [37], des fluides superparamagnétiques* composés de nanocristaux d'oxyde de fer également appelés SPION (« superparamagnetic iron oxide nanocrystals »), des agents de contraste utilisés dans l'imagerie par résonance magnétique (IRM) du foie, ont été incorporés dans des nanoparticules de chitosane greffé avec l'acide linoléique. Il a été démontré que le greffage de l'acide désoxycholique sur le chitosane pouvait être obtenu en présence d'EDC selon le mécanisme décrit dans la figure 3 [31, 38]. Il a été observé que les agrégats formés étaient capables d'encapsuler jusqu'à 49,6 % de doxorubicine (un agent anticancéreux inhibiteur de la topoisomérase II) et que la taille des agrégats augmentait avec la quantité de principe actif encapsulé. Nous rappelons que les acides biliaires tels que l'acide désoxycholique et l'acide β -cholanique, ayant eux-mêmes des propriétés amphiphiles, forment dans l'eau des micelles ou des agrégats, selon la taille des objets obtenus, pour faciliter l'émulsification, la solubilisation et l'absorption du cholestérol, des acides gras et des vitamines lipophiles dans l'organisme.

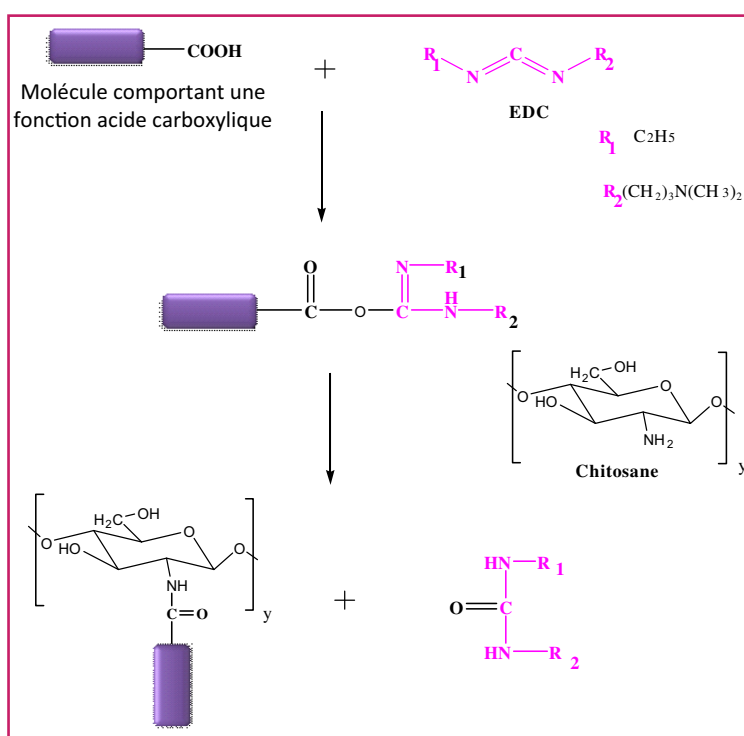


Figure 3 - Mécanisme de couplage de molécule comportant une fonction acide carboxylique au chitosane en présence de chlorhydrate de 1-éthyle-3-(3-diméthylaminopropyle) carbodiimide (EDC).

Enfin, les anhydrides cycliques d'acide (acétique, propionique, *n*-butyrique, hexanoïque, octanoïque, laurique, palmitique, stéarique...) donnent des dérivés de *N*-carboxyacyle chitosane, par ouverture du cycle anhydride [40-42] (figure 2C). En plus des acides gras linéaires, d'autres groupements acyles insaturés peuvent être greffés sur le chitosane, avec des longueurs de chaîne carbonée allant de C₂ à C₁₈, mais aussi des groupements aromatiques (phthaloyle, nitrobenzène, cinnamoyle) [43-44]. Parmi les molécules hydrophobes cycliques, on retrouve le cholestérol qui a été greffé au chitosane ou au carboxyméthyle chitosane. Les produits résultants s'auto-associent pour former des micelles qui, après réticulation, permettent d'obtenir des nanoparticules sphériques et monodisperses utilisées pour encapsuler l'épirubicine comme agent anticancéreux et l'albumine sérique bovine [45-46].

Conclusion

Cet article dresse un ensemble de travaux de recherche sur les polysaccharides amphiphiles et leur intérêt dans l'encapsulation de médicaments. À l'issue de cette étude, il apparaît clairement que les dérivés amphiphiles du chitosane ont fait l'objet de nombreux travaux en comparaison avec les autres polysaccharides. Les dérivés amphiphiles du chitosane sont obtenus par *N*-acylation, en fixant des molécules hydrophobes cycliques (cholestérol, acide désoxycholique...) ou linéaires (acide linoléique, oléique...) sur son squelette hydrophile. Une fois modifié, le chitosane amphiphile présente la capacité de s'auto-organiser au contact de milieux aqueux pour former des micelles polymères, des nano-agrégats... De telles structures peuvent être employées pour l'encapsulation et la libération de molécules actives.

Références

- [1] Vauthier C., Bouchemal K., Methods for the preparation and manufacturing of polymeric nanoparticles, *Pharm. Res.*, **2009**, *26*, p. 1025.
- [2] Mi F.-L., Peng C.-K., Huang M.-F., Lo S.-H., Yang C.-C., Preparation and characterization of *N*-acetylchitosan, *N*-propionylchitosan and *N*-butyrylchitosan microspheres for controlled release of 6-mercaptopurine, *Carbohydr. Polym.*, **2005**, *60*, p. 219.
- [3] Wang W., McConaghy A.M., Tetley L., Uchegbu I.F., Controls on polymer molecular weight may be used to control the size of palmitoyl glycol chitosan polymeric vesicles, *Langmuir*, **2001**, *17*, p. 631.
- [4] Liang G., Jia-Bi Z., Fei X., Bin N., Preparation, characterization and pharmacokinetics of *N*-palmitoyl chitosan anchored docetaxel liposomes, *J. Pharm. Pharmacol.*, **2007**, *59*, p. 661.
- [5] Dufes C., Schätzlein A.G., Tetley L., Gray A.I., Watson D.G., Olivier J.-C., Couet W., Uchegbu I.F., Niosomes and polymeric chitosan based vesicles bearing transferrin and glucose ligands for drug targeting, *Pharm. Res.*, **2000**, *17*, p. 1250.
- [6] Liu Z., Jiao Y., Wang Y., Zhou C., Zhang Z., Polysaccharides-based nanoparticles as drug delivery systems, *Adv. Drug Deliv. Rev.*, **2008**, *60*, p. 1650.
- [7] Daoud-Mahammed S., Ringard-Lefebvre C., Razzouq N., Rosilio V., Gillet B., Couvreur P., Amiel C., Gref R., Spontaneous association of hydrophobized dextran and poly- β -cyclodextrin into nanoassemblies: Formation and interaction with a hydrophobic drug, *J. Colloid. Interf. Sci.*, **2007**, *307*, p. 83.
- [8] Othman M., Bouchemal K., Couvreur P., Gref R., Microcalorimetric investigation on the formation of supramolecular nanoassemblies of associative polymers loaded with gadolinium chelate derivatives, *Int. J. Pharm.*, **2009**, *379*, p. 218.
- [9] Nichifor M., Lopes A., Carпов A., Melo E., Aggregation in water of dextran hydrophobically modified with bile acids, *Macromolecules*, **1999**, *32*, p. 7078.
- [10] Yerushalmi N., Margalit R., Hyaluronic acid-modified bioadhesive liposomes as local drug depots: Effects of cellular and fluid dynamics on liposome retention at target sites, *Arch. Biochem. Biophys.*, **1998**, *349*, p. 21.
- [11] Surace C., Arpicco S., Dufay-Wojcicki A., Marsaud V., Bouclier C., Clay D., Cattel L., Renoir J.-M., Fattal E., Lipoplexes targeting the CD44 hyaluronic acid receptor for efficient transfection of breast cancer cells, *Mol. Pharmaceut.*, **2009**, *6*, p. 1062.
- [12] Eliaz R.E., Szoka F.C., Liposome-encapsulated doxorubicin targeted to CD44: A strategy to kill CD44-overexpressing tumor cells, *Cancer Res.*, **2001**, *61*, p. 2592.
- [13] Akiyoshi K., Deguchi S., Moriguchi N., Yamaguchi S., Sunamoto J., Self-aggregates of hydrophobized polysaccharides in water: Formation and characteristics of nanoparticles, *Macromolecules*, **1993**, *26*, p. 3062.
- [14] Henni-Silhadi W., Deyme M., Boissonnade M.-M., Appel M., Le Cerf D., Picton L., Rosilio V., Enhancement of the solubility and efficacy of poorly water-soluble drugs by hydrophobically-modified polysaccharide derivatives, *Pharm. Res.*, **2007**, *24*, p. 2317.
- [15] Mocanu G., Mihai D., Dulong V., Picton L., Le Cerf D., New anionic amphiphilic thermosensitive pullulan derivatives, *Carbohydr. Polym.*, **2011**, *84*, p. 276.
- [16] Mocanu G., Mihai D., Dulong V., Picton L., Le Cerf D., New anionic crosslinked multi-responsive pullulan hydrogels, *Carbohydr. Polym.*, **2012**, *87*, p. 1440.
- [17] Mocanu G., Mihai D., Dulong V., Picton L., Le Cerf D., Moscovici M., Anionic polysaccharide hydrogels with thermosensitive properties, *Carbohydr. Polym.*, **2011**, *83*, p. 52.
- [18] Mocanu G., Mihai D., Le Cerf D., Picton L., Moscovici M., Cyclodextrin anionic polysaccharide hydrogels: Synthesis, characterization, and interaction with some organic molecules (water, pollutants, drugs, proteins), *J. Appl. Polym. Sci.*, **2009**, *112*, p. 1175.
- [19] Lalush I., Bar H., Zakaria I., Eichler S., Shimoni E., Utilization of amylase-lipid complexes as molecular nanocapsules for conjugated linoleic acid, *Biomacromolecules*, **2005**, *6*, p. 121.
- [20] Park K., Kim K., Kwon I.C., Kim S.K., Lee S., Lee D.Y., Byun Y., Preparation and characterization of self-assembled nanoparticles of heparin-deoxycholic acid conjugates, *Langmuir*, **2004**, *20*, p. 11726.
- [21] Bardot P.-M., Crini G., Guibal E., Chitine et chitosane - Du biopolymère à l'application, *Presses universitaires de Franche-Comté*, **2009**.
- [22] Sajeesh S., Bouchemal K., Sharma C.P., Vauthier C., Surface functionalized polymethacrylate acid based hydrogel microparticles for oral drug delivery, *Eur. J. Pharm. Biopharm.*, **2010**, *74*(2), p. 209.
- [23] Petit B., Bouchemal K., Vauthier C., Djabourov M., Ponchel G., The counterbalanced effect of size and surface properties of chitosan-coated poly(isobutylcyanoacrylate) nanoparticles on mucoadhesion due to pluronic F68 addition, *Pharm. Res.*, **2012**, *29*(4), p. 943.
- [24] Davies N.M., Fair S. J., Hadgraft J., Kellaway I.W., Evaluation of mucoadhesive polymers in ocular drug delivery. I. Viscous solutions, *Pharm. Res.*, **1991**, *8*, p. 1039.
- [25] Yang Y.M., Hu W., Wang X.D., Gu X.S., The controlling biodegradation of chitosan fibers by *N*-acetylation *in vitro* and *in vivo*, *J. Mater. Sci. Mater. Med.*, **2007**, *18*, p. 2117.
- [26] Xu J., McCarthy S.P., Gross R.A., Kaplan D.L., Chitosan film acylation and effects on biodegradability, *Macromolecules*, **1996**, *29*, p. 3436.
- [27] Kean T., Thanou M., Biodegradation, biodistribution and toxicity of chitosan, *Adv. Drug. Deliv. Rev.*, **2010**, *62*, p. 3.
- [28] Martin L., Wilson C.G., Koosha F., Tetley L., Gray A.I., Senel S., Uchegbu I.F., The release of model macromolecules may be controlled by the hydrophobicity of palmitoyl glycol chitosan hydrogels, *J. Control. Release*, **2002**, *80*, p. 87.
- [29] Seo T., Ohtake H., Unishi T., Iijima T., Permeation of solutes through chemically modified chitosan membranes, *J. Appl. Polym. Sci.*, **1995**, *58*, p. 633.
- [30] Zong Z., Kimura Y., Takahashi M., Yamane H., Characterization of chemical and solid state structures of acylated chitosans, *Polymer*, **2000**, *41*, p. 899.
- [31] Lee K.Y., Kwon I.C., Kim Y.H., Jo W.H., Jeong S.Y., Preparation of chitosan self-aggregates as a gene delivery system, *J. Control. Release*, **1998**, *51*, p. 213.
- [32] Hu F.-Q., Ren G.-F., Yuan H., Du Y.-Z., Zeng S., Shell cross-linked stearic acid grafted chitosan oligosaccharide self-aggregated micelles for controlled release of paclitaxel, *Colloid. Surface B*, **2006**, *50*, p. 97.
- [33] Liu C.-G., Desai Kashappa G., Chen X.-G., Park H.-J., Preparation and characterization of self-assembled nanoparticles based on linolenic-acid modified chitosan, *Journal of Ocean University of China*, **2005**, *4*(3), p. 234.
- [34] Liu C.-G., Chen X.-G., Park H.-J., Self-assembled nanoparticles based on linolenic-acid modified chitosan: Stability and adsorption of trypsin, *Carbohydr. Polym.*, **2005**, *62*, p. 293.
- [35] Zhang J., Chen X.G., Li Y.Y., Liu C.S., Self-assembled nanoparticles based on hydrophobically modified chitosan as carriers for doxorubicin, *Nanomedicine: Nanotechnology, Biology and Medicine*, **2007**, *3*(4), p. 258.
- [36] Huang L., Liu X.C.C., Xing K., Zhang J., Sun G., Li X., Chen X., Preparation, characterization, and antibacterial activity of oleic acid-grafted chitosan oligosaccharide nanoparticles, *Frontiers of Biology in China*, **2009**, *4*, p. 321.
- [37] Lee C.-M., Jeong H.-J., Kim S.-L., Kim E.-M., Kim D.W., Lim S.T., Jang K.Y., Jeong Y.Y., Nah J.-W., Sohn M.-H., SPION-loaded chitosan-linolenic acid nanoparticles to target hepatocytes, *Int. J. Pharm.*, **2009**, *371*, p. 163.
- [38] Lee K.Y., Jo W.H., Kwon I.C., Kim Y.-H., Jeong S.Y., Structural determination and interior polarity of self-aggregates prepared from deoxycholic acid-modified chitosan in water, *Macromolecules*, **1998**, *31*, p. 378.
- [39] Jiang G.-B., Quan D., Liao K., Wang H., Novel polymer micelles prepared from chitosan grafted hydrophobic palmitoyl groups for drug delivery, *Molecular Pharmaceutics*, **2006**, *3*(2), p. 152.
- [40] Lee K.Y., Ha W.S., Park W.H., Blood compatibility and biodegradability of partially *N*-acylated chitosan derivatives, *Biomaterials*, **1995**, *16*, p. 1211.
- [41] Lee M.Y., Hong K.-J., Kajiuchi T., Yang J.-W., Synthesis of chitosan-based polymeric surfactants and their adsorption properties for heavy metals and fatty acids, *Int. J. Biol. Macromol.*, **2005**, *36*, p. 152.
- [42] Mourya V.K., Inamdar N.N., Chitosan-modifications and applications: Opportunities galore, *React. Funct. Polym.*, **2008**, *68*, p. 1013.
- [43] Hirano S., Ohe Y., Ono H., Selective *N*-acylation of chitosan, *Carbohydr. Res.*, **1976**, *47*, p. 315.
- [44] Hirano S., Moriyasu T., *N*-(carboxyacyl)chitosans, *Carbohydr. Res.*, **1981**, *92*, p. 323.
- [45] Wang Y., Jiang Q., Liu L.R., Zhang Q., The interaction between bovine serum albumin and the self-aggregated nanoparticles of cholesterol-modified *O*-carboxymethyl chitosan, *Polymer*, **2007**, *48*, p. 4135.
- [46] Wang Y.-S., Liu L.-R., Jiang Q., Zhang Q.-Q., Self-aggregated nanoparticles of cholesterol-modified chitosan conjugate as a novel carrier of epirubicin, *Eur. Polym. J.*, **2007**, *43*, p. 43.



L.N. Hassani



K. Bouchemal



F. Hendra

Leila Narimen Hassani est docteur en pharmacie et **Kawthar Bouchemal** (auteur correspondant), maître de conférences, UMR CNRS 8612 « Institut Galien Paris Sud », à la Faculté de pharmacie de Châtenay-Malabry*.

Frédéric Hendra est maître de conférences, UMR CNRS 8076 « Biomolécules : conception, isolement, synthèse », Groupe Chimiothérapie antiparasitaire, à la Faculté de pharmacie de Châtenay-Malabry**.

* UMR CNRS 8612 « Institut Galien Paris Sud », Faculté de pharmacie, 5 rue Jean-Baptiste Clément, F-92296 Châtenay-Malabry Cedex. Courriels : leila.hassani@gmail.com ; kawthar.bouchemal@u-psud.fr

** UMR CNRS 8076 « Biomolécules : conception, isolement, synthèse », Groupe Chimiothérapie antiparasitaire, 5 rue Jean-Baptiste Clément, F-92296 Châtenay-Malabry Cedex. Courriel : frederic.hendra@u-psud.fr