

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

THESE

Présentée à

L'UNIVERSITE FERHAT ABBAS DE SETIF

Par

BARTIL TAHAR

**Pour obtenir le grade de
DOCTEUR D'ETAT
OPTION : Génie des polymères**

Thème

**Systemes de Libération d'un agent anti-inflammatoire à base de
Poly (éthylène glycol) et de Poly (méthacrylique acide):
Synthèse, Caractérisation, et Libération.**

Soutenue le : / /2007

Devant le Jury Composé de :

Pr D. Benachour	Président	Université FERHAT ABBAS	de SETIF
Dr M. Bounekhel	Rapporteur	Université FERHAT ABBAS	de SETIF
Pr M.T. Bendaikha	Examineur	Université HADJ LAKHDER	de BATNA
Pr W. Dehimi	Examineur	Université MOHAMED BOUDHIAF	de M'SILA
Dr M. El-Kolli	Examineur	Université FERHAT ABBAS	de SETIF
Pr S. Chafaa	Invité	Université FERHAT ABBAS	de SETIF

REMERCIEMENTS

Ce travail a été réalisé dans le Laboratoire des Composés Polymériques et Multiphasiques (LCPMP) de l'université de SETIF, dirigé par le professeur Monsieur Djafer Benachour, et au centre d'études et de la recherche sur les macromolécules (C.E.R.M) de l'université de LIEGE, dirigé par le Professeur Monsieur Robert Jérôme à qui je leur adresse l'expression de ma respectueuse reconnaissance qu'ils m'ont fait en m'acceptant dans leurs laboratoires.

Je remercie Monsieur le professeur Djafer Benachour pour l'intérêt qu'il a accordé à ce travail en acceptant de le juger et de présider le jury,

Je remercie profondément Monsieur Mahmoud Bounekhel, Maître de conférences de l'Université FERHAT ABBAS pour l'intérêt constant qu'il a porté à ce travail en acceptant de diriger cette étude, pour sa disponibilité, ses orientations et ses remarques fructueuses. Qu'il trouve ici ma profonde gratitude.

Je suis très sensible à l'honneur que m'ont fait, Monsieur Salah Chafaa, Professeur, à l'université FERHAT ABBAS de Sétif, et Madame Merbah El-Kolli, Maître de Conférences à l'université FERHAT ABBAS de Sétif, pour m'avoir honoré de leurs présences en acceptant d'être rapporteurs de ce travail et de le juger.

Mes remerciements s'adressent également à Monsieur Tahar Bendeikha, Professeur à l'Université de Batna, Monsieur Walli Dehimi, Professeur de l'Université de M'Sila, pour l'intérêt qu'ils ont accordé à ce travail en acceptant de le juger.

Je n'oublie pas dans mes remerciements tout le personnel des Laboratoires de département de génie des procédés (Enseignants, Chercheurs, Techniciens, Secrétaires) que j'ai côtoyé.

Je ne pourrai terminer ces remerciements sans y associer ma famille, mes amis et tant d'autres sans le soutien desquels je n'aurai pu entreprendre ces études. A toutes et à tous je leur dis merci.

DEDICACES

↪ A La mémoire de mon frère Said

↪ A mes Parents

↪ A ma femme

↪ A mes enfants

↪ A mon Frère Arres et A mes sœurs

↪ A tous ceux qui me sont chers

RÉSUMÉ

Les formes galéniques à libération contrôlée constituent une nouvelle conception du médicament de plus en plus utilisée. Grâce à ces formes galéniques, l'organisme est imprégné de façon plus durable et régulière par la substance médicamenteuse ; la posologie est ainsi plus facile, pour une protection thérapeutique meilleure. Ainsi dans le but d'obtenir une libération contrôlée d'un agent anti-inflammatoire, diverses formes galéniques ont été élaborées et étudiées.

Nous avons tout d'abord essayé dans la partie théorique de faire une synthèse bibliographique qui engendre tous les systèmes de libération de principe actif à base des polymères que ce soit d'origine naturel ou synthétique ; les hydrogels, les systèmes transdermiques, les polymères vecteurs, et les micro sphères.

Dans le but de diminuer la toxicité hépatique de l'agent anti-inflammatoire et d'obtenir une libération prolongée et ciblée de ce principe actif dans les liquides gastriques et intestinaux synthétiques, des formes galéniques dans les deux cas suivants sont considérés:

1 * Le principe actif est incorporé physiquement dans un hydrogel à base :

- de poly(éthylène glycol), un diisocyanate, et le glycérol (agent de réticulation).
- de poly(éthylène glycol), méthacrylique acide polymérisé en présence du éthylène glycol diméthacrylate comme agent de réticulation.

2 * Le principe actif est lié par des liaisons covalente à la chaîne polymérique de l'acide méthacrylique:

- sous forme d'un copolymère avec des groupements acides libres.
- sous forme d'un terpolymère à caractère hydrogel en présence du poly (éthylène glycol) à différentes poids moléculaires.

Nous avons utilisé la DSC, FTIR, GPC, et RMN pour caractériser les produits synthétisés. Les dimensions des pores sont en relation directe avec les caractéristiques mécaniques en compression par l'utilisation de la spectroscopie électronique à balayage SEM. La libération du principe actif a été suivie par la spectroscopie UV/Visible.

Mots clés : Agent anti-inflammatoire, hydrogels, polymère vecteur, coefficients de diffusion, libération contrôlée, poly (éthylène glycol), poly (méthacrylique acide).

Liste des abréviations

ADN	Acide D ésoxyribo N ucléique
AINS	Agent A nti- I nflammatoire N on S téroïdien
AR	A mylose R éticulé
BMA	B utyl M éthacrylate
CF	C ompression F orce
CLA	C ross-linked A mylose
CGMP	C urrent G ood M anufactunng P ractice
CMCNa	C arboxy m éthylcellulose sodique
C_{max}	C oncentration m aximale
C_s	C oncentration de saturation
DR	D egré de réticulation
DS	D egré de substitution
DSC	C alorimétrie d ifférentielle à b alayage.
E/H/E	Emulsion : E au / H uile / E au
FDA	F ood and D rug A dministration
FTIR	S pectroscopie I nfrarouge à T ransformée de F ourier.
G	T aux de gonflement m assique
Gly	G lycine
GPC	G el P ermeation C hromatography.
IT	I ndice t hérapeutique
ID	I ndice de d osage
IPN	I nterpenetrating P olymer N etwork.
K	C onstante
LD₅₀	D ose m ortel
LH-RH	L uteizing H ormone R eleasing H ormone
MH	M atrice H ydrophile
M₀	M asse du PA dans le dispositif à temps zéro
M_t	N iveau de PA dans l'environnement voisin au temps t
M_e	N iveau minimal effectif du PA
MAA	M éthacrylique a cide
MMA	M éthyl m éthacrylate
MHPM	3-m éthoxy- 2-h ydroxypropyl m éthacrylate
NVP	N -vinylpyrrolidone
PA	P incipe a ctif
pH	P otentiel d' h ydrogène.
PGLA	P oly (glycolique lactique a cide)
PVA	P oly (vinyl a lcool)
PAAm	P oly (A cryl A mide)
PNVP	P oly (N -vinylpyrrolidone)
PHEMA	P oly (H ydroxyéthyl m éthacrylate)
POE	P oly (o xyde d'éthylène)
PEG	P oly (éthylène g lycol)
PEGME	P oly (éthylène g lycol) m onométhyl éther
PHEMA	P oly (H ydroxyéthyl m éthacrylate)

PET	Poly (éthylène téréphtalate)
P(HEMA-co-MMA)	Poly (Hydroxyéthylméthacrylate -co-Méthylméthacrylate)
P(HEMA-b-Si)	Poly (Hydroxyéthylméthacrylate- b-Siloxane)
PAA	Poly (acrylique acide)
PGM	Poly (glycérine méthacrylate)
PGA	Poly (glycolique acide)
PLA	Poly (lactique acide)
PCA	Poly (cyanoacrylates)
PEVAc	Poly (ethylene-co-vinylacetate)
PAAm	Poly(acrylamide)
PAAc	Poly(acrylique acide)
PMAA	Poly(méthacrylique acide)
PDEAEMA.	Poly(diéthylaminoéthylméthacrylate)
P(AAc-g-EG)	Poly(acrylique acide-g-poly(éthylène glycol))
PNIPAAm	Poly(N-isopropylacrylamide)
Q ou G	Taux de gonflement massique (%)
q	Taux de gonflement massique dynamique
RMN- 13C	Spectrométrie de résonance magnétique linéaire spécifique au carbone ¹³
RMN	Résonance magnétique nucléaire.
SIF	Simulated Intestinal Fluide.
SGF	Simulated Gastric Fluide.
Tm	Révolutions par minute
T/ c m 2	Tonne métrique par centimètre carré
t	Temps
t_e	Fenêtre thérapeutique,
t_{1/2}	Temps de demie de vie
TDS	Systèmes de libération Transdermiques
TTS	Systèmes Thérapeutiques Transdermiques
UI	Unité Internationale
USP	United States Pharmacopoeia
UV/Vis	Spectroscopie Ultraviolet-Visible.

Liste des Figures

- Figure I.1. Applications exemplaires de biomatériaux**
- Figure I.2. Profil typique dans l'environnement de la concentration en fonction du temps pour un PA libéré à partir d'une formulation conventionnelle**
- Figure I.3. Comparaison de la dose effective de PA en fonction du temps de demi-vie entre un système à libération contrôlée et une formulation conventionnelle**
- Figure I.4. Diagramme schématique de la conformation des chaînes d'un poly électrolyte contenant des groupes ioniques ionisables et qui dépend des stimulants.**
- Figure I.5. Degré de gonflement à l'équilibre en fonction du pH pour les hydrogels ioniques**
- Figure I.6. Segments de la chaîne du polymère dans le liquide**
- Figure I.7. Cinétique du médicament dans le corps humain**
- Figure I.8. Modèle d'un polymère pharmacologiquement actif**
- Figure I.9. Système de solubilité pour les polymères pharmacologiquement Active.**
- Figure I.10. Fixation et libération du principe actif**
- Figure I.11. Partie du transport du principe actif**
- Figure I.12. Système de libération de la Méthotrexate**
- Figure I.13. Système de libération de la Norfloxacin**
- Figure I.14. Représentation schématique d'une prodrogue polymérique composée d'un oligomère en block**
- Figure I.15. Barrière de diffusion hydrophobique dans les microsphères de PLA et PLGA contenant des peptides**
- Figure I.16. Préparation de micros sphères par la méthode d'émulsion par évaporation de solvant**
- Figure I.17. Différents types des systèmes transdermiques**
- Figure III.1. Variation du gonflement des hydrogels de PEG 1000 en fonction de la proportion de l'étendeur de chaînes HMDI dans l'eau à 25⁰C.**

Figure III.2. Variation du gonflement des hydrogels de PEG 1000 en fonction de la proportion de l'étendeur de chaînes dans l'eau à 25⁰C

Figure.III.3. la sensibilité de la dépendance du gonflement au temps des Hydrogels de PEG1000/TDI aux changements répétés de température entre 25⁰ C et 60⁰ C

Figure III.4. Variation des valeurs de MES des Hydrogels de PEG en fonction de la température et la masse molaire de HMDI.

Figure III.5. Variation des valeurs de MES des hydrogels de PEG 1000 en fonction de la température et la masse molaire de HMDI.

Figure III.6. Courbe d'étalonnage de PA.

Figure III.7. Interprétation Fickienne de la libération de l'agent anti-inflammatoire chargé à 25⁰ C (■ : PEG 4000 HMDI(1/2) ● : PEG 2000 HMDI(1/2)).

Figure III.8. Coefficient de diffusion en fonction de nombre de mole de l'agent de réticulation.■ : PEG 1000 loaded at 25⁰C, ● : PEG 2000 loaded at 25⁰C, ▲ : PEG 4000 loaded at 25⁰C ▼ : PEG 4000 loaded at 15⁰C, ◆ : PEG 6000 loaded at 25⁰C(M.Iza et al ref.15).

Figure III.9. Effet de la température sur les propriétés de libération

● : PEG 4000 HMDI (1/4) chargé et libéré à 25⁰C

■ : PEG 4000 HMDI (1/4) chargé à 15⁰C et libéré à 25⁰C.

Figure III.10. Interprétation Fickienne de la libération de l'agent anti-inflammatoire chargé à 25⁰ C

Figure III.11. Coefficient de diffusion en fonction de nombre de mole de l'agent de réticulation.

Figure III.12. Effet de la température sur les propriétés de libération

Figure III.13. Module de Young en fonction de nombre de mole du glycérol.

Figure III.14. Photos de SEM montrant la Morphologie des hydrogels à base de PEG.

Figure III.15. Variation du taux de gonflement dans le méthanol en fonction du temps.

Figure III.16. Variation du taux de gonflement maximum en fonction de la masse moléculaire du PEG

Figure III.17. Effet du taux de l'agent de réticulation sur le taux de gonflement maximum.

Figure III.18. Sensibilité du taux de gonflement à la température en fonction du temps.

Figure III.19. Sensibilité au pH des hydrogels

Figure III.20. Variation de la masse libérée du PA en fonction du temps.

Figure III.21. Evolution de la fraction massique libérée en fonction du temps.

Figure III.22. Variation du temps de gonflement en fonction de la racine carrée du temps.

Figure III.23. Variation de la fraction libérée en fonction de la racine carrée du temps.

Figure III.24. Variation du taux du gonflement en fonction du temps à (A) pH=1.2 , (B) pH=7.0

Figure III.25. Variation du taux du gonflement en fonction du taux des unités de méthacrylique acide. à (A) pH=1.2 , (B) pH=7.0

Figure.III.26. Libération du 5-ASA à partir du poly(MOES-co-MAA) en fonction du temps et du pH.

Figure.III.27. Variation de la fraction libérée de PA en fonction du temps des systèmes : M_1/M_2 : (●) 0/100 , (■) 50/50, et (▲) 50/50 en présence d'AR dans (A) un fluide gastrique simulé (SGF, pH 1.2) et (B) un fluide intestinal simulé (SIF, pH 7.0) à 37°C.

Figure.III.28. Variation de la fraction libérée de PA en fonction du temps des systèmes : M_1/M_2 : (►) 20/80, (▼) 40/60, (▲) 50/50, (●)60/40, et (■)70/30 dans (A) un fluide gastrique simulé (SGF, pH 1.2) et (B) un fluide intestinal simulé (SIF, pH 7.0) à 37°C.

FigureIII.29. Spectre FTIR de AA.

FigureIII.30. Spectre FTIR de PV.

FigureIII.31. Spectre FTIR de COPV.

Figure III.32. Spectre FTIR de MOPA.

Figure III.33. Spectre FTIR de PEGMA.

Figure III.34. Spectres de résonance magnétique nucléaire du : (A) principe actif, (B) Monomère vecteur (MOPA), et du (C) Poly (éthylène glycol) mono méthacrylate (PEGMA)

Figure III.35. Thermogrammes de DSC de : 4-MPAAc, AP, AA, et MOPA.

Figure III.36. Thermogrammes de DSC de : PMAA, P(MOPA), et de P(MAA-co-MOPA).

Figure III.37. GPC du Copolymère Vecteur

- Figure.III.38.** Gonflement dynamique des échantillons: ▲ A, ▼ B, ● C, ■ D gonflés dans des solutions tamponnées avec –a– pH 7.2 et –b– pH 1.2 (Moyenne \pm DS, n = 3).
- Figure.III.39.** Gonflement dynamique des échantillons: ● F, ▲ E, ▼ D, ■ C gonflés dans des solutions tamponnées avec –a– pH 7.2 et –b– pH 1.2 (moyenne \pm DS, n = 3).
- Figure.III.40.** Gonflement des hydrogels en fonction du pH du tract gastro-intestinal
- Figure.III.41.** Dépendance du gonflement des hydrogels au temps (▲) A et (●) C en réponse à des changements répétés et brusques de pH entre 1.2 et 7.2.
- Figure.III.42.** M_t/M_∞ des échantillons A –a– et C –b– gonflés dans des solutions tamponnées avec pH 7.2 à 37°C: (■) Données expérimentales, (---) eq. (2), and (... ..) eq. (4) (Moyenne, DS, $n \pm 3$).
- Figure III.43.** GPC du Polymère Vecteur
- Figure.III.44.** Libération de l'AA des hydrogels PEG 600 avec différents rapports MMA/PEGMA : (■) 3.5 , (●) 2 , (▲) 1.25 et (▼) 0.8 dans (A) un fluide gastrique simulé (SGF, pH 1.2) et (B) un fluide intestinal simulé (SIF, pH 7.0) à 37°C.
- Figure.III.45.** Libération de l'AA des hydrogels avec un rapport MAA/PEGMA : 1.25 et pour différentes masses moléculaires de : (●) 3000, (▲) 1500 et (▼) 1000 dans (A) un fluide gastrique simulé (SGF, pH 1.2) et (B) un fluide intestinal simulé (SIF, pH 7.0) à 37°C.
- Figure.III.46.** Processus de la cinétique de la rupture et la libération de l'agent anti-inflammatoire des hydrogels à base de poly(méthacrylique acide –g– éthylène glycol)

Liste des Tableaux

Tableau I.1 : Facteurs et mécanismes de la sensibilité des hydrogels

Tableau I. 2. Polymères utilisée dans la synthèse des hydrogels et leurs applications médicales.

Tableau I. 3. Quelques monomères utilisés dans la synthèse des hydrogels sensibles au pH

Tableau I.4. Quelques applications pharmaceutiques de quelques polymères vecteurs.

Tableau I.5. Exemples de systèmes transdermiques commercialisés en Suisse.

Tableau II.1. Conditions de synthèse et codes des systèmes de la libération contrôlée.

Tableau II.2. Code, structure, et pureté des produits utilisés.

Tableau II.3. Code et formulation des hydrogels à base de PEG Pour le HMDI ou le TDI.

Tableau II.4. Codes et rapport molaires du monomère vecteur par rapport au méthacrylique acide.

Tableau II.5. Codes, masse moléculaires, et taux d'agent de réticulation pour une mole d'acide méthacrylique

Tableau II.6. Codes des hydrogels et rapports molaires des monomères utilisés

Tableau II.7. Composition du milieu de dissolution pour les tests de dissolution in vitro.

Tableau III.1. Absorbances ($\lambda_{\max}=294\text{nm}$) des solutions de l'agent anti-inflammatoire à différentes concentrations.

Tableau III.2. Coefficients de diffusion ($D \cdot 10^6 \text{ cm}^2/\text{s}$) et $k \cdot 10^3$ de l'agent anti-inflammatoire chargé à 25°C dans les Hydrogels de PEG.

Tableau III.3. Variation du module de Young E (Mpa), masse moléculaire entre les enchevêtrements M_c (g/mole), densité d'enchevêtrement (q) et le nombre effective des chaînes élastiques (γ_e) des hydrogels de PEG avec la masse molaire de of PEG et le nombre de mole de (HMDI).

Tableau III.4 : Les coefficients de diffusion du méthanol dans les hydrogels.

Tableau.III.5. Nombres d'onde et types des vibrations des différents groupements du polymère et copolymère vecteur.

Tableau.III.6. Nombres d'onde et types des vibrations des différents groupements du monomère vecteur et du monomère 2.

Tableau.III.7. Déplacements Chimiques des groupements des produits synthétisés.

Tableau III.8. Mécanisme de transport de l'agent diffusion à travers une couche polymérique.

Tableau III.9. Valeurs des températures de fusion de : 4-MPAAc, AP, AA, et de MOPA.

Tableau III.10. Valeurs des températures de transition Vitreuse, de fusion de : PMAA, P(MOPA), et de P(MAA-co-MOPA).

Tableau III.11. Paramètres n et k_1 de l'équation (2), A et K_2 de l'équation (4).

Tableau.III.12. Valeurs de gonflement massique maximum (q_{max}) et du taux de PA libéré après 20h d'hydrolyse.

Tableau III.13. Comparaison entre les différents systèmes de libération préparés.

Liste des Schémas

Schéma I.1. Polymères utilisés dans la synthèse des microsphères.

Schéma II.1. Etapes de synthèse de l'agent anti-inflammatoire.

Schéma II.2. Méthode de synthèse de l'agent anti-inflammatoire.

Schéma II.3. Réaction basée sur les carbodiimides pour la synthèse du Poly (éthylène glycol) monométhylmethacrylate.

**Schéma II.4. Synthèse du N-(4-méthacryloyloxyphényl),2-(4-méthoxyphényl)
acétamide :MOPA**

Schéma II.5. Structures moléculaires des monomères et des copolymères

Sommaire

Remerciements.....	I
Dédicaces.....	II
Résumé.....	III
Abréviations.....	IV
Liste des figures, des tableaux et des schémas.....	V
Introduction.....	<u>1</u>

CHAPITRE I LIBERATION CONTROLEE DES MEDICAMENTS

I. BIOMATERIAUX

I.1. Définition.....	<u>1</u>
I.2. Applications	<u>4</u>
I.3. Revue Bibliographique	<u>5</u>

II. LIBERATION CONTROLEE

II.1. Historique	<u>8</u>
II.2. Niveau plus constant de PA	<u>8</u>
II.3. Niveau plus constant de PA.....	<u>10</u>
II.4. Désavantages de la libération contrôlée	<u>11</u>

III. SYSTEMES DE LA LIBERATION CONTROLEE DES MEDICAMENTS

III.1. Classification selon le mécanisme de libération	<u>12</u>
III.2. Hydrogels	<u>13</u>
III.2.1. Sensibilité des hydrogels à l'environnement	<u>16</u>
III.2.2. Hydrogels sensibles aux variations de pH	<u>17</u>

III.2.3. Hydrogels synthétiques vs. Naturels	<u>17</u>
III.2.4. Type des hydrogels	<u>17</u>
III.2.5. Préparation des réseaux poly électrolytes (gels).....	<u>24</u>
A. Monomères.....	<u>21</u>
B. Synthèse des polymères à partir des monomères.....	<u>22</u>
C. Réticulation/co-polymérisation en solution.....	<u>22</u>
D. Polymérisation en suspension.....	<u>23</u>
E. Réticulation des macromonomères/polymères.....	<u>23</u>
F. Autres structures réticulés.....	<u>23</u>
III.2.6. Théories des polyelectrolytes et leurs applications au gonflement des hydrogels.....	<u>23</u>
III.2.7. Diffusion d'eau dans les matériaux polymériques.....	<u>24</u>
III.2.8. Gonflement à l'équilibre des polymères hydrophiles.....	<u>24</u>
A. Théorie de gonflement à l'équilibre pour les polymères hydrophiles neutres réticulés.....	<u>25</u>
B. Théorie de gonflement a l'équilibre pour les gels physiques.....	<u>28</u>
III.2. 9. Méthodes de caractérisation du transport d'eau dans les polymères Hydrophiles.....	<u>29</u>
III.3. Prodrogues Macromoléculaires (Polymères vecteurs)	
III.3.1. Problèmes durant la fabrication des médicament.....	<u>30</u>
III.3.2. Modèle d'un polymère pharmacologiquement active.....	<u>31</u>
A. Partie de la solubilité.....	<u>32</u>
B. Partie de la libération.....	<u>33</u>
C. Partie du transport.....	<u>34</u>
III.3.3. Exemples des polymères vecteurs.....	<u>37</u>
A. Exemple 1. Libération de la <i>Testostérone</i>	<u>37</u>
B. Exemple 2. Libération de la <i>Norflaxasine</i>	<u>39</u>
III.4. Microsphères et Nanosphères (Systèmes biodégradables).....	<u>40</u>
III.4.1. Introduction.....	<u>40</u>
III.4.2. Polymères biodégradables.....	<u>42</u>
III.4.3. Préparation.....	<u>44</u>
III.4.4. Libération.....	<u>45</u>

III.5. Systèmes transdermiques (Systèmes osmotiques).....	46
III.5.1. Introduction.....	46
III.5.2. Additives polymériques dans les onguents et les formulations topiques..	47
III.5.3. Systèmes matriciels avec adhésives Sensibles à la pression (PSA).....	47
III.5.4. Polymères pour la régularisation de la perméabilité de la peau	47
A. Systèmes membranaires.....	47
B. Systèmes membranaires adhésives.....	47
C. Systèmes micro réservoir.....	47
D. Matrices polymériques.....	47
III.5.5. La Libération	48

CHAPITRE II.

Synthèse, Caractérisation et Libération

II.1. Produits utilisés.....	59
II.2. Conditions de synthèse des systèmes de la libération Contrôlée et leurs codes.....	58
II.3. Synthèses de l'agent anti-inflammatoire et systèmes de libération.....	60
II.3.1. Agent Anti-inflammatoire.....	60
II.3.2. Hydrogels à base de PEG.....	62
II.3.3. Polymères Vecteurs à base d'acide méthacrylique.....	63
II.3.4. Hydrogels à base de PEG et de MAA.....	64
II.3.5. Polymères Vecteurs Réticulés.....	64
II.3.5.1. Monomère M₂ : PEGME.....	64
II.3.5.2. Monomère M₃ : POMA.....	65
II.3.5.3. Réticulation.....	67
II.4. Etude de gonflement.....	67
II.5. Propriétés Thermiques.....	68
II.6. Spectroscopie.....	69
II.6.1. Infrarouge à transformé de Fourier.....	69

III.1.2.2.B Détermination des coefficients de diffusion.....	<u>95</u>
III.1.2.2.B ₁ Coefficient de diffusion du solvant.....	<u>95</u>
III.1.2.2.B ₂ Coefficient de diffusion du Principe actif.....	<u>97</u>

PARTIE 2

III.2. Systèmes avec principe actif incorporé chimiquement	<u>99</u>
III.2.1. Polymères et copolymères Vecteurs à base de MAA.....	<u>99</u>
III.2.1.1. Polymères Vecteurs à base de MMA.....	<u>99</u>
III.2.1.1.A Variation du gonflement.....	<u>100</u>
III.2.1.1.B Libération du Principe actif.....	<u>101</u>
III.2.2. Hydrogels à base de Polymères Vecteurs.....	<u>105</u>
III.2.2.1. Caractérisation Spectroscopiques.....	<u>105</u>
III.2.2.1.A Infrarouge a transformée de Fourier.....	<u>105</u>
III.2.2.1.B Résonance nucléaire magnétique.....	<u>111</u>
III.2.2.2. Propriétés Thermiques (DSC Température de Fusion).....	<u>113</u>
III.2.2.3. Masses Moléculaires (GPC).....	<u>116</u>
III.2.2.4. Etude du Gonflement.....	<u>117</u>
III.2.2.4.A Effet de la composition de l'hydrogel et du pH sur le gonflement.....	<u>120</u>
III.2.2.4.B Sensibilité des hydrogels au pH.....	<u>122</u>
III.2.2.4.C Mécanisme du transport diffusionnel.....	<u>123</u>
III.2.2.5. Libération de l'agent anti-inflammatoire.....	<u>127</u>
III.3. Etude Comparative et Structures Proposées.....	<u>131</u>
Conclusions	<u>134</u>
Bibliographie.....	<u>138</u>
Annexes.....	<u>155</u>
Annexe I : Bioadhesion (mucoadhesion).....	<u>155</u>
Annexe 2 :Nomenclature	<u>158</u>
Annexe 3 : Résultats.....	<u>164</u>

INTRODUCTION

Dans certaines formes galéniques conventionnelles, la période de temps où le principe actif possède tout son potentiel, est très restreinte, ce qui implique des prises de médicaments très fréquents et à des intervalles réguliers pouvant entraîner, dans certains cas des risques d'intoxication.

Parfois, la concentration de drogue est très haute, contribuant aux effets secondaires défavorables. A d'autres fois, la concentration est trop basse pour fournir l'avantage thérapeutique. Il est souhaitable de libérer des drogues à un taux constant, de ce fait une concentration de drogue de maintenu dans la marge thérapeutique et élimination du besoin de dosages fréquents [1].

Aucun médicament ne peut exercer une activité thérapeutique si la molécule biologiquement active qu'il renferme n'est pas capable de franchir les barrières biologiques qui séparent le site d'administration du site d'action. Les barrières à traverser sont des systèmes très complexes faisant intervenir plusieurs éléments (épithélium, endothélium, membrane cellulaire) et plusieurs composantes (barrières mécaniques ou physico-chimiques et barrières enzymatiques). Certaines molécules sont inefficaces car elles ne diffusent pas spontanément à l'intérieur de la cellule alors que leur cible thérapeutique est à localisation intracellulaire. La vectorisation des médicaments correspond au transport des molécules biologiquement actives jusqu'à leur cible biologique [2].

Ainsi pour éviter ces inconvénients, les auteurs sont orientés vers les systèmes de libération des médicaments tels que, les hydrogels, les prodrogues macromoléculaires, les micro sphères et les systèmes transdermiques et qui sont tous à base de polymères [3].

Plusieurs acides tels que le phénoxypropionique, phénylacétique ont montré une activité thérapeutique envers les arthrites rhumatologiques qui ont été répertorié dans la famille des agents anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) [4]. Dans ce sens, les dérivés de l'acide phényle acétique ont été utilisés pour le traitement de l'œdème, d'erythéma et l'endommagement des tissus [5]. Cependant ils présentent une certains toxicité hépatique, comme il a été signalé par le FDA (Food and drugs administration), particulièrement le 4-méthoxyphényl acétique acide ($LD_{50} = 1550 \text{ mg / Kg}$) [6].

Pour diminuer cette toxicité hépatique, nous allons introduire le 4-aminophénoxy comme un groupement intermédiaire entre le polymère et le principe actif à travers une liaison ester qui a une stabilité limitée dans les milieux biologiques. L'introduction de ce groupement à deux

résultats : l'hydrolyse des fonctions amides et esters est facile, et le composé libéré dans les conditions physiologiques (le sel de sodium du 4-aminophénol) est un métabolite active du médicament très connu qui est paracétamol (N-acétyl 4-amino-phénol). Aussi tous les maladies rhumatismales arthritiques et les processus inflammatoires sont accompagnés par des douleurs très intenses, il est très intéressant de développer des formulations avec des réponses anti-inflammatoires et des activités antipyrétiques et analgésiques améliorées.

Le but de ce travail est de préparer quatre systèmes de libération du principe actif à base d'acide méthacrylique et de poly(éthylène glycol) ou l'agent anti-inflammatoire est dispersé ou lié chimiquement à la chaîne polymérique et ceci en présence ou l'absence d'un agent de réticulation.

La partie bibliographique fait le point des connaissances sur les systèmes de libération des principes actifs (hydrogels , polymères vecteurs , micro sphères et systèmes transdermiques) et les différentes classes des agents anti-inflammatoires.

Le travail expérimental concerne la synthèse du principe actif à action anti-inflammatoire et sa fixation sur un monomère méthacrylique ou sa dispersion dans un système de libération, ces derniers sont caractérisés par spectroscopie infrarouge à transformée de fourrier (FTIR), par calorimétrie différentielle à balayage (DSC), par résonance magnétique nucléaire (RMN), et par chromatographie à perméation de gel (GPC). La relation entre les propriétés mécaniques en compression des systèmes à base de poly(éthylène glycol) et le taux de gonflement nous a permis de calculer les dimensions des pores des réseaux obtenus est mise en évidence.

La libération du principe actif à action anti-inflammatoire est suivie par spectroscopie Ultra Violet / Visible (UV/ Vis).

Dans la dernière partie, nous allons comparer les différents systèmes synthétisés du point de vue libération, ainsi que la voie d'application de chaque système.

Chapitre I

Systemes de libération des médicaments

CHAPITRE I
LIBERATION CONTROLEE DES MEDICAMENTS

I.1. BIOMATERIAUX

I.1.1. Définition.....	<u>1</u>
I.1.2. Applications	<u>4</u>
I.1.3. Revue Bibliographique	<u>5</u>

I.2. LIBERATION CONTROLEE

I.2.1. Historique	<u>8</u>
I.2.2. Niveau plus constant de PA	<u>8</u>
I.2.3. Niveau plus constant de PA.....	<u>10</u>
I.2.4. Désavantages de la libération contrôlée	<u>11</u>

I.3. SYSTEMES DE LA LIBERATION CONTROLEE

I.3.1. Classification selon le mécanisme de libération	<u>12</u>
I.3.2. Hydrogels	<u>13</u>
I.3.3. Prodrogues Macromoléculaires (Polymères vecteurs).....	<u>32</u>
I.3.4. Microsphères et Nanosphères (Systèmes biodégradables)	<u>40</u>
I.3.5. Systèmes transdermiques (Systèmes osmotiques).....	<u>46</u>

I.1. BIOMATERIAUX

Le biomatériau est défini comme toute substance (autre qu'une drogue) ou combinaison de substance synthétique naturelle, qui peut être utilisée pour toute période de temps dans son ensemble ou comme une partie d'un système qui traite, augmente, ou remplace tout tissu, organe, ou fonction du corps.[7]

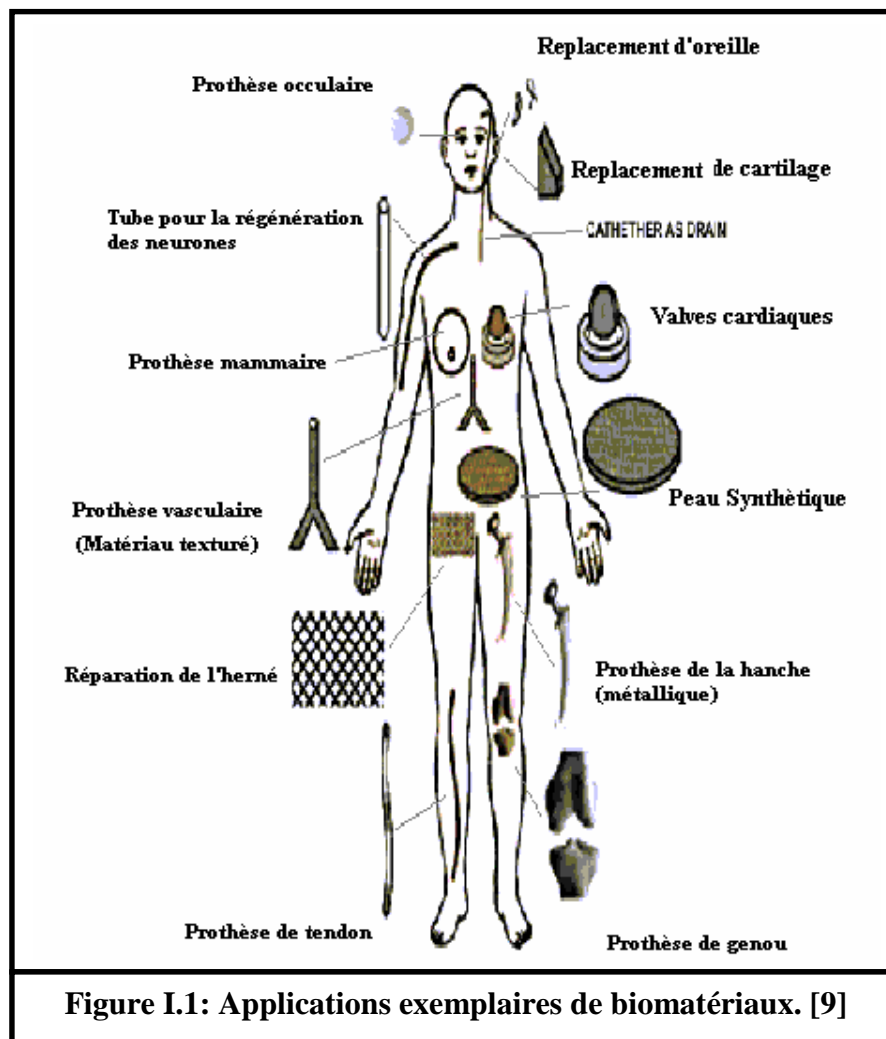
I.1.1. Applications :

Virtuellement chaque individu aura contact avec les biomatériaux à quelque temps pendant sa vie. Ce contact peut se produire de plusieurs façons : Implantation permanente, par exemple valve du cœur, remplacement commun total, restauration dentale, lentilles de l'intraoculaire ;

- Application à long terme, par exemple appareils de la fixation de la fracture, lentilles de contact, prothèses dentales amovibles, systèmes de l'hémodialyse.
- Application transitoire : par exemple aiguilles pour vaccination ou phlébotomie, traitement curatif des blessures, déviation cardio-pulmonaire.

Les trois situations générales dans lesquelles les biomatériaux sont utilisées:

- Soutenir de la vie ou de la viabilité du membre.
- Restaurer ou améliorer la fonction.
- Restaurer ou améliorer le contour. [8]



I.1.2. Revue bibliographique :

Les " matériaux polymères stimulables, " parfois appelés " adaptatifs " et quelquefois qualifiés d'"intelligents", font aujourd'hui l'objet d'une littérature abondante, principalement en provenance d'équipes universitaires japonaises ou américaines [10].

- C. Pichot a utilisé les polymères thermosensibles, qui présentent une température de transition de type LCST au voisinage de la température ambiante qui ont le plus retenu l'intérêt ; le Poly N-isopropylacrylamide (NIPAM) et ses co-polymères [11].
- S. Hoffman a utilisé des associations de polymères hydrosolubles pour la libération des enzymes [12].
- N. Peppas et coll. ont synthétisé des hydrogels, à des fins de séparations (porosité ajustable), pour la réalisation de bio réacteurs " intelligents "(une enzyme réagit au sein du gel, lorsqu'il est à l'état gonflé et les produits de la réaction sont éjectés après réaction, par dégonflement du polymère), ou pour le relargage contrôlé de peptides et divers autres principes actifs [13].
- des colloïdes :La polymérisation radicalaire permet d'obtenir des particules de taille contrôlée dont les propriétés de surfaces et notamment l'hydrophilie peuvent être modifiées considérablement par action de stimuli tels que la température, le pH ou la force ionique. L'incorporation de nano particules d'oxydes de fer dans ces particules permet en outre de les manipuler et de les véhiculer par des champs magnétiques. Ces colloïdes à base de NIPAM sont très étudiés, en France (C.Pichot et coll.) et au Japon (Kawaguchi), pour des applications diagnostic, tri cellulaire, concentration de virus ou séparation/concentration de molécules biologiques (protéines, ADN...) [10, 14].
- C.Pichot [15] a attiré l'attention sur des études récentes visant des dispositifs stimulables par le glucose, pour le relargage de l'insuline. Une voie prometteuse consiste à réaliser des membranes de polyvinyle pyrrolidone modifiées avec de l'acide phényle borique ; en présence d'une concentration élevée de glucose, ces membranes deviennent perméables et laissent diffuser l'insuline.
- M. Vert a fait une analyse des applications thérapeutiques des polymères stimulables. Ils sont à priori intéressants pour des traitements chirurgicaux temporaires (sutures, consolidation osseuse, cultures de tissus), pour la réalisation d'implants, comme véhicules de principes actifs sous divers formes injectables : microparticules, nanoparticules, nanocapsules, prodrogues macromoléculaires, "(Protection, ciblage et gestion des effets dans le temps). Dans la plupart de ces applications il faut pouvoir éliminer le polymère par les voies naturelles, ce qui implique un contrôle des processus de dégradation.

Un premier exemple de travaux réalisés dans ses équipes concerne les copolymères d'acides lactiques et glycoliques qui ont donné lieu à des applications pratiques (prothèses de Phusis).

Ces polyesters à l'état solide sont stables en milieu sec. Par contre ils s'hydrolysent en milieu humide, selon un processus auto catalytique maintenant bien connu. La vitesse de dégradation peut être contrôlée par les caractéristiques moléculaires et la taille des objets.

Un deuxième exemple concerne des macromolécules pH-sensibles. Ce sont des polybases qui, en solution, peuvent adopter des conformations globulaires ou étirées selon leur degré de protonation.

Dans certaines conditions de pH, on peut réaliser des micro domaines de l'ordre de 80 nm, dispersés dans l'eau et pouvant jouer le rôle de réservoir pour des principes actifs très insolubles. La formation ou la disparition (libération du principe actif) est sensible à une très faible variation de pH et est instantané [10].

- J. Zhu spécialiste des biopolymères, soit des composés capables de disparaître dans l'organisme ou d'être évacués par les voies naturelles après avoir libéré les molécules actives d'un médicament. Ils peuvent être très utiles pour transporter le médicament exactement là où on veut qu'il agisse. Ou encore pour des dispositifs de libération contrôlée.

J. Zhu travaille sur une classe de polymères dérivés des acides biliaires, sécrétés par la vésicule biliaire afin de permettre la digestion des graisses et lipides. Ce sont des hydrogels (solubles ou gonflables dans l'eau) et des polymères biodégradables (qui se décomposent dans un milieu biologique).

Comme les acides biliaires agissent dans l'intestin, c'est là que le médicament doit être libéré. J. Zhu a donc mis au point un hydrogel sensible au milieu basique. Le pH de l'estomac ne dépassant pas 4 et celui de l'intestin étant de 6 et plus, le composé qu'il a créé s'active dans un milieu qui a un pH de 5. « Prenons l'exemple de l'aspirine, qui cause souvent des problèmes à l'estomac, explique le chimiste. Avec un problème comme le notre, le produit reste intact jusqu'à l'intestin. Ce n'est que dans ce milieu au pH élevé que le comprimé se dissoudrait. » [16].

I.2. LIBERATION CONTROLEE

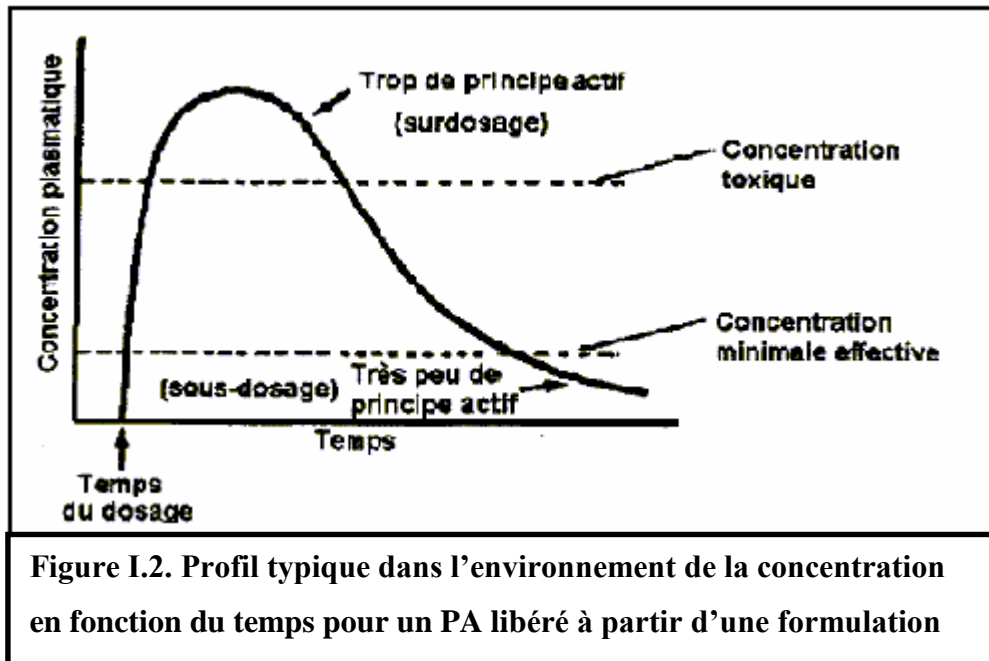
I.2.1. Historique

Dans son sens le plus général, le concept de libération soutenue ou contrôlée de principes actifs existe depuis des décennies. Les premières applications commerciales de cette technologie dans le domaine pharmaceutique ont débuté dans les années cinquante; il y a près de 30 ans que l'"US. Food and Drug Administration (FDA)" a publié des réglementations sur les produits à libération contrôlée [17, 18]. Le terme "libération soutenue" a été constamment utilisé pour décrire les formes pharmaceutiques formulées pour prolonger la libération d'un agent thérapeutique. D'autre part, le terme "libération contrôlée" implique une prédiction et reproductibilité de la cinétique de libération d'un principe actif (PA) [17]. Le terme "libération contrôlée" a, cependant, été souvent utilisé pour référer à une libération soutenue. Pour cette raison les deux expressions, "libération soutenue" et "libération contrôlée" seront utilisées dans un contexte général tout au long de ce manuscrit.

La fondation d' "Alza Corporation" par Alex Zaffaroni dans la fin des années 60 a donné à la technologie un dynamisme décisif. En effet, Alza se consacre essentiellement au développement de nouveaux systèmes pour la libération contrôlée de médicaments [19]. Les produits qu'Alza a développés dans les quinze années consécutives ont stimulé toute l'industrie pharmaceutique.

I.2.2. Niveau plus constant de PA

Un avantage de l'administration contrôlée peut être apprécié en examinant la Figure I.2. Dans cette figure, les taux plasmatiques d'un PA sont décrits en fonction du temps, suite à l'administration d'une formulation conventionnelle. Typiquement, suite à l'administration du PA, la concentration augmente rapidement au début jusqu'à un maximum. Le niveau diminue ensuite lentement à cause du métabolisme, de l'excrétion ou de la distribution tissulaire du PA.



Dans la Figure I.2. deux importants niveaux de concentration sont illustrés: la concentration minimale effective et la concentration toxique, au delà de laquelle des effets secondaires indésirables se produisent. Par conséquent, il est très important de garder la concentration du PA entre le minimum effectif et le niveau toxique. Un tel contrôle est difficile avec les formulations conventionnelles à cause des problèmes de surdosage et sous dosage qui y sont associés. Le rapport entre les niveaux effectif et toxique est connu sous le nom d'index thérapeutique (IT), défini par

$$IT = \frac{\text{concentration toxique minimale}}{\text{concentration effective minimale}} \quad \text{Eq I.1}$$

Les systèmes à libération contrôlée offrent la possibilité de contourner les problèmes de surdosage et sous dosage. Ces systèmes peuvent être conçus pour que la vitesse de libération du médicament suive de près sa vitesse d'élimination. Theeuwes et Bayne ont quantifié ce concept à

l'aide de l'index de dosage (ID), défini par le rapport de la concentration maximale à la concentration minimale durant un cycle de dosage [15].

Un système à libération contrôlée bien conçu doit alors avoir le plus faible ID possible, certainement plus faible que l'index thérapeutique du PA. Une comparaison de la fluctuation du niveau de médicament et de ses effets secondaires sur la vision, entre un système à libération contrôlée et une médication conventionnelle à gouttes oculaires est illustrée à la Figure I.3. Une diminution significative de l'incidence des effets secondaires est clairement observée avec le système à libération contrôlée.

I.2.3. Utilisation plus efficace du PA

Un système à libération contrôlée libère généralement le PA à des niveaux approximativement constants. Considérons, par exemple, le cas d'un PA contenu dans une forme conventionnelle à libération immédiate qui s'élimine selon une cinétique de premier ordre:

$$\ln (M_0/M_t)=k.t \quad \text{eq I.2}$$

où M_t , est le niveau de PA dans l'environnement voisin au temps t , et M_0 est la masse du PA dans le dispositif à temps zéro. Si M_e est le niveau minimal effectif du PA, alors le temps durant lequel le PA est dans la fenêtre thérapeutique, t_e , est exprimé par :

$$\ln (M_0/M_e)=k.t_e \quad \text{eq I.3}$$

La vitesse d'élimination est mieux exprimée en fonction du temps de demi-vie ($t_{1/2}$) du PA, qui est le temps nécessaire pour que la moitié de la matière soit éliminée:

$$\ln 2=k.t_{1/2} \quad \text{eq I.4}$$

Ceci implique que l'eq I. 3 peut être redéfinie par:

$$\ln (M_0/M_e)=t_e \ln 2/ t_{1/2} \quad \text{eq I.5}$$

Ainsi, une augmentation linéaire de la durée du niveau effectif nécessite des quantités exponentiellement plus grandes de PA. Cependant, si la masse de PA est administrée dans une formulation à libération contrôlée d'ordre zéro, la vitesse de libération de PA nécessaire pour maintenir le niveau effectif est alors:

$$dM_t/dt = -k \cdot M_e = M_e \cdot \ln 2 / t_{1/2} \quad \text{eq I.6}$$

Les Eqs. 1.9 et 1.11 sont représentées dans la Figure 1.3. Ce graphe montre qu'un système à libération contrôlée est toujours plus efficace qu'une dose simple, particulièrement si la demi-vie du PA est courte par rapport à la période désirée de traitement [21].

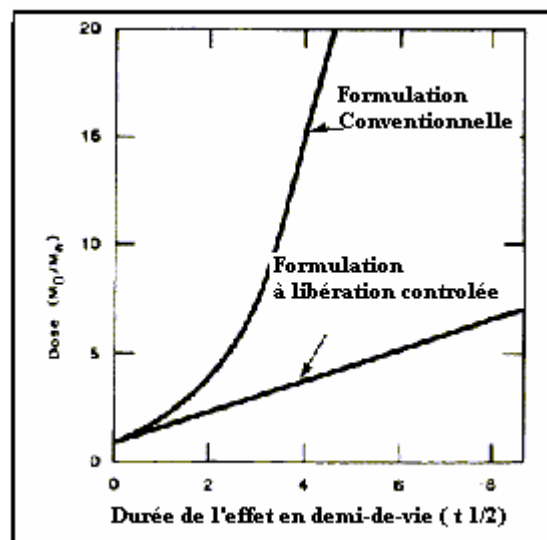


Figure I.3. Comparaison de la dose effective de PA en fonction du temps de demi-vie entre un système à libération contrôlée et une formulation conventionnelle [20].

Une diminution de la fréquence d'administration mène en général à une amélioration du confort du patient comme, par exemple, lors de traitements préventifs de longue durée contre la récurrence de maladies [22].

I.2.4. Désavantages de la libération contrôlée

L'utilisation des formes à action prolongée comporte certains inconvénients tels que la difficulté d'interrompre instantanément le traitement en cas d'intolérance ou d'intoxication, le risque de

surdosage du à un mauvais usage (mastication, broyage, etc.) ou à un défaut de fabrication (par exemple, systèmes réservoirs), les coûts élevés de fabrication, et la possibilité réduite d'un ajustement des doses. De plus, pour l'administration par voie orale de PA, la variation du temps de résidence gastro-intestinale de la forme pharmaceutique pourrait raccourcir la période effective de libération de PA [23].

I.3. SYSTEMES DE LIBERATION CONTROLEE DES MEDICAMENTS

I.3.1. Classification selon le mécanisme de libération :

La libération contrôlée des médicaments est utilisée pour:

- (1) maintenir une concentration constante du composé thérapeutiquement active dans le sang avec minimum de fluctuations;
- (2) des taux de libération prédictibles et reproductibles sur une longue période de temps;
- (3) protection des composés bioactives ayant un temps de demi-vie très court;
- (4) élimination des effets indésirables, dosage fréquent;
- (5) thérapie optimisée et bon consentement du patient; et
- (6) solution pour la stabilité des médicaments.

Un système de libération des médicaments typique consiste en un support polymérique dans lequel le médicament est uniformément distribué ou dispersé.

La compréhension de la cinétique de libération des drogues est une phase critique dans la préparation des systèmes de libération [24].

Les systèmes de libération des médicaments peuvent être classés en se basant sur le mécanisme de la libération comme suit [25]:

1. Systèmes contrôlés par la diffusion : **Microsphères et Nanosphères**
 - a. Réservoir (systèmes membranaires)
 - b. Matrice (systèmes monolithiques)
2. Systèmes contrôlés chimiquement
 - a. Systèmes bioérodibles et biodégradables: **Microsphères et Nanosphères**
 - b. Systèmes à chaînes liées : **Polymères Vecteurs**
3. Systèmes activés par le solvant
 - a. Systèmes contrôlés par l'osmose: **Transdermiques**
 - b. Systèmes contrôlés par le gonflement: **Polymères vecteurs à caractère d'hydrogel**
4. Systèmes de libération modelée : **Hydrogels**

I.3.2. Systèmes de libération:

I.3.2.1. Hydrogels :

L'hydrogel est un réseau tridimensionnel de polymères hydrophiles dans lequel une grande quantité d'eau est présente. En général, la quantité d'eau est comprise entre 20% et 95% du poids total [26]. La principale caractéristique de l'hydrogel est sa capacité à gonfler en présence d'eau et à se contracter en l'absence d'eau. Cette propriété est conditionnée par la nature des chaînes du polymère et par leur densité d'enchevêtrement.

I.3.2.1.A. Hydrogels Physiques et chimiques :

Dépendant des interactions mises en jeu, les hydrogels peuvent être soit chimique soit physique. Les hydrogels sont dits "chimiques" lorsqu'ils sont maintenus par des liaisons covalentes. Les hydrogels chimiques atteignent un niveau de gonflement d'équilibre dans des solutions aqueuses qui dépendent principalement de la densité de liaisons (estimée par l'augmentation du poids moléculaire M_w de la chaîne moléculaire). Ces gels ne sont pas homogènes et contiennent habituellement des zones d'enchevêtrement élevé contenant peu d'eau, dispersées parmi des zones de bas enchevêtrement qui présentent un gonflement élevé [27]. Dans certains cas, dépendamment de la composition du solvant, de la température et de la concentration des solides durant la formation du gel, une phase de séparation peut se produire, et des pores peuvent se former. De plus, les bouts de chaînes libres et les boucles représentent des zones défectueuses qui ne peuvent contribuer à l'élasticité du réseau. Les hydrogels sont dits "physiques" quand ils sont maintenus par des liaisons notamment de faible énergie incluant les forces ioniques, les liaisons hydrogène ou hydrophobes [28]. Les hydrogels physiques sont moins homogènes que les hydrogels chimiques, car ils présentent de nombreuses régions d'enchevêtrements élevés. Les bouts de chaîne libre et les boucles représentent aussi des réseaux défectueux transitoires dans les gels physiques. Quand un polyélectrolyte est combiné avec un ion multivalent de charge opposée, il peut former un hydrogel physique connu sous le nom d'hydrogel "ionotropique". L'alginate de calcium est un exemple de ce type d'hydrogel. De plus, quand les polyélectrolytes de charges opposées sont mélangés, ils peuvent se gélifier ou précipiter suivant leur concentration, la force ionique ou le pH de la solution. Les produits d'un tel système ionique interrelié sont connus comme complexes "coacervats", polyions complexes ou polyélectrolytes

complexes. Quelquefois, les gels physiques peuvent former une sorte de reconnaissance biospécifique. Toutes ces interactions sont réversibles, et peuvent être perturbées par de simples changements des conditions du milieu tels que la force ionique, le pH, la température ou l'application d'un stress.

Un autre aspect important à prendre en considération est la relation entre le réseau formé et l'eau. Le caractère de l'eau dans un hydrogel peut déterminer la rétention des molécules piégées dans des produits de type gel. Quand un hydrogel sec commence à absorber de l'eau, les premières molécules d'eau entrant dans la matrice vont hydrater les régions les plus "polaires" des groupes hydrophiles menant à de "l'eau primaire liée". Dès que le groupe polaire est hydraté, le réseau gonfle, et expose les groupes hydrophobes, qui interagissent alors à leur tour avec les molécules d'eau, menant à une organisation particulière de l'eau de solvation des régions hydrophobes ou une "eau secondaire liée". Les eaux liées primaire et secondaire sont souvent combinées et simplement appelées "total d'eau liée". Quand les zones polaires et hydrophobes auront interagi avec les molécules d'eau liée, le réseau va imbiber de l'eau additionnelle, en raison de sa force d'énergie d'osmose. Ce gonflement additionnel est opposé aux forces de liaisons parmi les molécules du réseau, menant à une élasticité de la force de rétraction du réseau. Ainsi, l'hydrogel va atteindre un niveau de gonflement d'équilibre. L'eau de gonflement additionnel est appelée "eau libre" et est présumée remplir l'espace entre les chaînes du réseau, et/ou le centre des pores plus larges. Quand le réseau est gonflé, si les interactions parmi les constituants du réseau sont dégradées, le gel commencera à se désagréger et à se dissoudre, à un taux dépendant de sa composition et des conditions environnementales.

I.3.2.1.B. Sensibilité des hydrogels à l'environnement:

Les hydrogels sont tout d'abord utilisés pour protéger les molécules bioactives d'un environnement hostile, i.e. présence d'enzymes ou variation de pH de l'organisme. De plus, ils peuvent libérer ces molécules par simple réponse à des stimuli physiques ou chimiques [29-31]. Les stimuli physiques incluent principalement la température, mais également les champs électriques, la lumière, la pression, le son ou les champs magnétiques. Les stimuli chimiques ou biochimiques comprennent le pH, les ions et la reconnaissance d'événements moléculaires spécifiques [32]. (Tableau I. 2).

Tableau.I.1 : Facteurs et mécanismes de la sensibilité des hydrogels [46-58]

Agent stimulant	Hydrogel	Mécanisme
pH	Hydrogel acide ou basique	Changement dans pH → Gonflement → Libération du principe actif (PA)
Ionic strength	Hydrogel ionique	Changement de la concentration des ions à l'intérieur du gel → Changement du gonflement → Libération du PA
Espèces chimiques	Hydrogel contenant des groupements accepteurs d'électron	Groupements accepteurs d'électron → Formation d'un complexe de transfert de charges → Changement dans le gonflement → Libération du PA
Substrat d'enzymes	Hydrogel contenant des enzymes immobilisés	Présence du substrat → Conversion enzymatique → Changement du gonflement → Libération du PA
Magnétique	Particules magnétiques dispersées dans des microsphères d'alginate	Champs magnétique appliqué → Changement des pores dans le gel Changement du gonflement → Libération du PA
Thermique	hydrogel Thermosensibles poly(N-isopro-pylacrylamide)	Changement de la température → Changement des interactions polym-polym et eau-polym → Changement du gonflement → Libération du PA
Electrique	Hydrogel polyelectrolyte	Champs électrique appliqué → Membrane chargée → Electrophoresis du principe actif chargé → Changement dans le gonflement → Libération du PA
Irradiation ultrasons	Hydrogel à base d'éthylène-vinyl alcool	Irradiation ultrasons → Augmentation de la température, Libération du PA

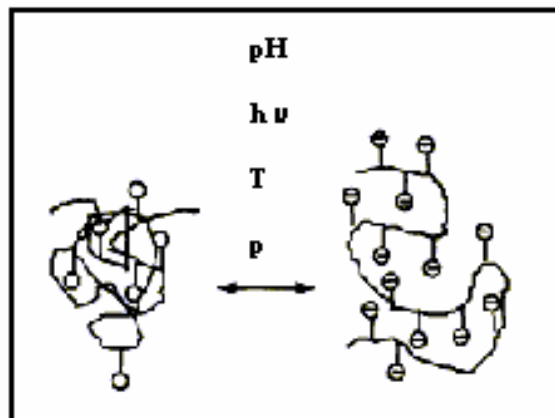


Figure I.4. Diagramme schématique de la conformation des chaînes d'un poly électrolyte contenant des groupes ioniques et qui dépend des

I.3.2.1.B₁. Les hydrogels sensibles aux variations de pH :

Les hydrogels sensibles aux variations de pH contiennent des groupements acides -i.e. acides carboxyliques - ou des groupements basiques -i.e. amines- qui acceptent ou libèrent des protons en fonction du pH de l'environnement, générant des polymères ionisés connus sous le nom de polyélectrolytes. C'est le cas, notamment des protéines. Les hydrogels constitués de polyélectrolytes présentent de grandes différences dans leurs propriétés de gonflement en fonction du pH de l'environnement. Les groupes acides ou basiques des polyélectrolytes subissent une ionisation de la même façon que les groupes acides ou basiques des monoacides ou monobases. Cependant, l'ionisation des polyélectrolytes est plus difficile en raison des effets électrostatiques exercés par d'autres groupes ionisés adjacents. Cela tend à produire une constante apparente de dissociation (K_a) différente de celle du monoacide ou de la monobase correspondant. Ces groupements ionisés entraînent le gonflement des hydrogels bien au-delà de ce qui peut être obtenu par les polymères non-chargés. Puisque le gonflement des hydrogels polyélectrolytes est principalement dû à la répulsion électrostatique entre les charges présentes sur la chaîne de polymère, l'extension du gonflement est influencée par toute condition qui module la répulsion électrostatique, tel que le pH, la force ionique, et le type de zwitterion. Les hydrogels sensibles aux variations de pH sont très fréquemment utilisés dans le développement de formulations administrées par voie orale. Le pH de l'estomac est très différent du pH neutre-

alcalin des intestins, et une telle différence est suffisamment importante pour entraîner des comportements

très différents en milieu gastro-intestinal. Ces hydrogels sont particulièrement utilisés dans diverses applications, tel que la fabrication de muscles artificiels, les valves chimiques, l'immobilisation d'enzymes et de cellules, etc.[33]. (Tableau I. 2).

I.3.2.1.B₂. Les hydrogels Thermosensibles :

Ils sont une classe d'hydrogels d'un grand intérêt dans le domaine pharmaceutique et biomédical [34]. Plusieurs polymères sont inclus dans ces produits, comme l'acrylamide N substitué, le poly(oxyde d'éthylène), etc.

Récemment les hydrogels à base de poly (éthylène glycol) (PEG) ont considérablement attiré l'attention dans la technologie de libération contrôlée en raison de leur bonne bio compatibilité et leur excellence propriétés physico-chimiques [35] :

- Hydrophilicité.
- Solubilité thermosensible.
- Haute mobilité.
- Manque de toxicité.
- Existence des sites réactifs pour les modifications chimiques.

Graham et Mc Neill ont rapportés sur la libération prolongée de matériaux bioactifs variés, tel que la prostaglandine, la caféine et la mélatonine de ces hydrogels [36.37]. Meril et al ont étudié la diffusion des antidépresseurs tricycliques des cyanocobalamines et des protéines à travers des hydrogels de PEG préparé par irradiation électronique de solutions aqueuses, et ont mis en évidence la relation entre le coefficient de diffusion et les poids moléculaires des enchevêtrements[38]. En plus de leurs intérêts scientifiques fondamentaux, les hydrogels ont été utilisés dans des applications nombreuses tels que, les membranes de séparation, absorbant et matériaux pour les systèmes de libération de médicaments[36, 39-41]. (Tableau I. 2).

I.3.2.1.C. Classification des hydrogels selon la structure chimique:

Un hydrogel est un matériau qui montre une grande habilité à se gonfler dans l'eau et de retenir une fraction significative d'eau à l'intérieur de sa structure. Il existe une large variété d'hydrogels synthétiques et naturels. Leur abilité d'absorber l'eau est due à la présence des groupes hydrophiliques tels que - OH, - CONH-, - CONH₂, - COOH, et -SO₃H [42]. Les hydrogels peuvent être de nature ionique ou neutre. Dans les hydrogels neutre, la force de déplacement pour le gonflement se produit grâce à la contribution de la thermodynamique des mélanges polymériques à l'énergie libre qui est couplée avec une contribution élastique des polymères [43]. Dans les hydrogels ioniques, le processus de gonflement est du au deux contributions précédentes aussi bien que les interactions ioniques entre le polymère chargé et les ions libres [44]. L'ionisation des groupements attachés telles que l'acide carboxylique, acide sulfonique et les amines rendent le polymère plus hydrophilique et ainsi une grande fraction d'eau dans l'hydrogel. Les protéines, polypeptides, poly (acide acrylique), poly (styrène sulfonâtes) et polyamines sont des exemples des Hydrogels polyelectrolytes.

Les propriétés du gonflement des hydrogels ioniques sont dues à l'ionisation des groupes fonctionnels attachés. Les paramètres physiologiques tels que le pH, la force ionique (contrôlés par la concentration externe de l'électrolyte), la température et la pression peuvent changer énormément le degré de gonflement à l'équilibre en différents grandeurs de magnitude comme il est indiqué par la Fig. I.5 ce changement dans le degré de gonflement à l'équilibre se produit proche du pKa de l'hydrogel [45]. L'intervalle de transition du pH (Δ pH) dépend de la morphologie du polymère et des interactions caractéristiques polymère-solvant.

Les hydrogels ioniques peuvent être utilisés comme des supports équipements de libération des médicaments contrôlée par le gonflement. Le changement du pH dans le fluide gastro-intestinal agit comme un stimulant pour l'hydrogel. Les hydrogels anioniques peuvent être utilisés comme des supports de médicaments pour les formes de dosage orales pour libérer le médicaments sélectivement à l'intestin [46, 47, 57]. Les hydrogels ioniques ont été utilisés pour la fabrication des systèmes de libération de l'insuline et qui sont sensible au glucose. Un réservoir d'insuline est couvert d'un hydrogel cationique contenant des groupes amines; l'oxydase glucose est immobilisé sur l'hydrogel. Quand l'ensemble sera en contact avec le glucose, l'oxydase glucose couvert ce dernier en acide gluconique et le pH local démunie progressivement. Ceci conduit à la protonation des groupes amines, qui à leurs tours conduisent au gonflement d'hydrogel et en fin

la libération de l'insuline [58]. Autres types d'hydrogels utilisés dans la libération de médicaments sont des supports hydrophobiques/hydrophiliques basés sur les réseaux interpénétrés polymériques [59].

Les polyelectrolytes contiennent des chaînes macromoléculaires ionisées avec plus d'un groupement ionisant sur leurs chaînes. Quand ils sont réticulés, ils forment un réseau tridimensionnel qui montre un degré de gonflement très élevé du à l'ionisation et à l'hydratation ionique. Dans ces hydrogels, en plus de l'effet du mélangeage polymère-solvant et les contributions élastiques des polymères, l'ionisation des charges fixées de la chaîne principale contribue aussi au gonflement ; la répulsion électrostatique entre les charges adjacentes fixe l'orientation des chaînes polymériques. La diffusion en sens inverse à l'intérieur du gel crée une différence de pression osmotique additionnelle à travers le gel. Ceci conduit à un contenu d'eau très élevé [60].

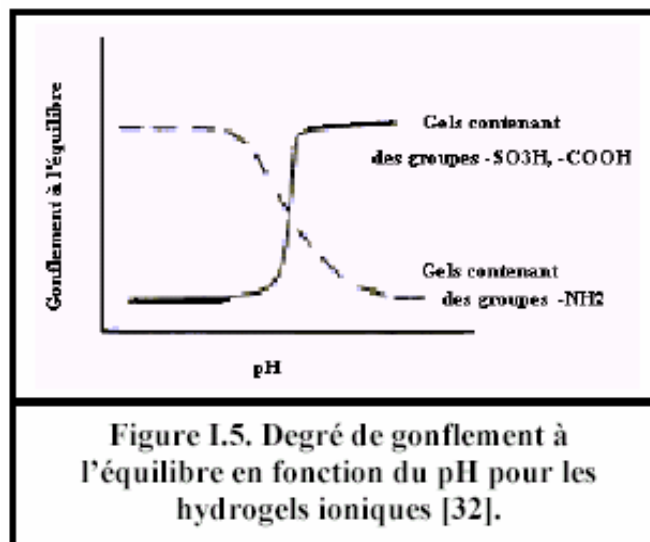


Tableau I. 2. Polymères utilisés dans la synthèse des hydrogels et leurs applications médicales. [61]

Polymères	Applications médicales
<ul style="list-style-type: none"> • Poly(vinyl alcool) PVA • Poly(acrylamide) PAAm • Poly(N-vinylpyrrolidone) PNVP • Poly(Hydroxyéthyl méthacrylate) PHEMA • Poly(oxyde d'éthylène) POE • Poly(ethylene glycol) PEG • Poly(éthylène glycol)monométhyl éther PEGME • Cellulose 	Hydrogels compatible avec le sang
Poly (Hydroxyéthyl méthacrylate) PHEMA Copolymérisé avec : <ul style="list-style-type: none"> • N-vinylpyrrolidone NVP • Méthacrylique acide MAA • Butyl méthacrylate BMA • Méthyl méthacrylate MMA • 3-méthoxy-2-hydroxypropylméthacrylate MHPM • PHEMA/poly(éthylène téréphtalate) PET 	Lentilles de contact
Autres applications médicales	
Cellulose acétate PVA et Cellulose acétate PNVP, PHEMA, Cellulose acétate PVA et PHEMA Terpolymère de HEMA, MMA, et NVP PHEMA, P(HEMA-co-MMA) PVA P(HEMA-b-siloxane) PVA, Poly(acrylique acide) PAA, Poly(glycérine méthacrylate) PVA, HEMA, MMA	Reins artificiels. Membranes pour plasmaphérèses. Foie artificielle. Peau artificielle. Mammoplastie. Reconstruction maxillo-faciale. Reconstruction de la corde vocale. Reconstruction des organes sexuels. Applications ophtalmiques. Cartilage articulaire.
Libération contrôlée des principes actifs	
Poly(glycolique acide) PGA , Poly(lactique acide) PLA , PLA-PGA, PLA-PEG, Chitosane, Dextran, Dextran-PEG, Poly(cyanoacrylates), Acide fumarique-PEG. PHEMA, PVA, PNVP, Poly(ethylene-co-vinylacetate) PEVAc Poly(acrylamide) PAAm Poly(acrylique acide) PAAc PMAA, Poly(diéthylaminoethylméthacrylate) PDEAEMA Poly(acrylique acide-g-poly(éthylène glycol)) P(AAc-g-EG) Poly(N-isopropylacrylamide) PNIPAAm PNIPAAm /PAAc	<i>Hydrogels biodégradables</i> <i>Hydrogels non biodégradables</i> * Neutres * Sensibles au pH * Sensibles à la T °C * Sensibles à la T °C et au pH

I.3.2.1.D. Préparation des hydrogels :**I.3.2.1.D₁. Monomères :**

Les hydrogels ioniques sont synthétisés par la polymérisation des monomères ioniques ou par copolymérisation des monomères ioniques avec des monomères neutres. Il existe différentes techniques de polymérisation utilisées pour synthétiser les polymères réticulés et les hydrogels. La première approche est la méthode de co-polymérisation/réticulation qui nécessite la réaction des co-monomères avec un comonomère multifonctionnel qui agit comme un agent de réticulation en présence d'un initiateur et souvent d'un solvant. La deuxième technique consiste à la réticulation des polymères linéaires par l'irradiation ou par des composés chimiques [62].

Tableau I. 3. Quelques monomères utilisés dans la synthèse des hydrogels sensibles au pH.

Nom	Structure
Monomères anioniques <ul style="list-style-type: none"> Acides acryliques Ac. p-sulfonique acide Acide itaconique Acide crotonique 	CH_2CRCOOH $\text{CH}_2\text{CHC}_6\text{H}_4\text{SO}_3\text{H}$ $\text{CH}_2\text{C}(\text{COOH})\text{CH}_2\text{COOH}$ $\text{CH}_3\text{CHCHCOOH}$
Monomères cationiques <ul style="list-style-type: none"> Vinyl pyridine Aminoethylméthacrylate 4-vinyl pyridine 	$\text{CH}_2\text{CHNC}_5\text{H}_5$ $\text{CH}_2\text{C}(\text{R})\text{COO}(\text{NH}_2)_2\text{NR}_1(\text{R}_2)$ $\text{CH}_2\text{CHC}_5\text{H}_4\text{N}$
Monomères ampholytiques N-vinyl glycine	$\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)\text{NHCH}_2\text{COOH}$
Monomères neutres <ul style="list-style-type: none"> 2-hydroxyethylméthacrylate Vinylacétate Monomères acryliques Acrylamide 	$\text{CH}_2\text{CCH}_3\text{COOCH}_2\text{CH}_2\text{OH}$ $\text{CH}_2\text{COOCHCH}_2$ $\text{CH}_2\text{C}(\text{R})\text{COOR}_1$ $\text{CH}_2\text{CHCONH}_2$

Les monomères utilisés dans la synthèse des réseaux polymériques ioniques contiennent un groupe ionisable, ou un groupe qui peut être hydrolysé ou un groupe qui peut subir une réaction de substitution. Les hydrogels résultants peuvent contenir des groupes faiblement acide ou basique tel que les acides carboxyliques, les amines primaires ou secondaires substituées, ou des groupes très acides et basiques tel que les acides sulfoniques et les sels d'ammonium quaternaires [63]. Tableau I.3 montre quelques monomères utilisés dans la synthèse des hydrogels sensibles au pH. L'agent de réticulation le

plus utilisé est l'éthylène glycol diméthacrylate, N,N'-méthylène bisacrylamide, et le divinyl benzène.

I.3.2.1.D₂. Synthèse des polymères à partir des monomères

Il y a deux techniques utilisés pour la polymérisation: radicalaire libre (polymérisation) en chaîne et polymérisation de condensation (à étapes). La plus part des hydrogels biomédicales sont synthétisés par la polymérisation radicalaire. La réaction de polymérisation se produit en solution ou suspension. Les monomères mono- et multifonctionelles sont mélangés ensemble et la polymérisation est initiée par addition de faible quantité d'initiateur. La réaction de polymérisation peut être initiée par les radicaux libres générés par les moyens thermiques, les radiations d'ionisations ou les systèmes redox. Une large variété d'initiateurs peut être utilisé, y compris composé Azo, les peroxydes, et les initiateurs redox. L'irradiation Gamma peut être aussi utilisés pour initier la réaction de polymérisation dont l'avantage majeur autre que l'initiation chimique est la production des hydrogels sans résidus et de pureté relative.

I.3.2.1.D₃. Réticulation/co-polymérisation en solution :

Dans les réactions de la réticulation/co-polymérisation en solution, les monomères ioniques ou neutres sont mélangés avec un agent de réticulation multifonctionelle approprié. Si les monomères et l'agent de la réticulation sont immiscibles, il est nécessaire d'introduire un solvant commun. La réaction de polymérisation est initiée thermiquement, par rayonnement UV, ou par le système redox. Ce type de polymérisation donne des copolymères statiques. Le choix du solvant peut ajouter une meilleure flexibilité d'hydrogel. Le réseau synthétisé doit être lavé pour éliminer les monomères non réagis, les oligomères et les impuretés [64].

Si la quantité d'eau présente durant la polymérisation en solution est supérieure à la quantité d'eau contenu correspondante au degré de gonflement à l'équilibre, une séparation de phase se produit durant la co-polymérisation/réticulation et un réseau polymérique (hydrogel) hétérogène est formé, consistant en des domaines de microgels hautement réticulés qui sont connectés par des chaînes faiblement réticulés

[62]. Comme par exemple, durant la polymérisation de 2-hydroxyethyl méthacrylate (HEMA), si la quantité d'eau présente dans le mélange réactionnel est supérieur à 43 % en poids, un gel de PHEMA pré gonflé turbide ou opaque est formé [62]. Les larges pores formés peuvent agir comme un microréservoir de soluté de poids moléculaire élevé tels que les protéines et les

peptides, ce qui conduit à un nouveau système de libération de médicament intéressant. Si la quantité d'eau présente durant la polymérisation est inférieure à la quantité d'eau correspondante au degré de gonflement à l'équilibre, le gel résultant n'est pas poreux.

I.3.2.1.D4. La polymérisation en suspension :

La polymérisation en suspension ou en émulsion est la méthode préférée pour synthétiser un hydrogel de micro particules sphériques de diamètres π 1 mm. Dans la polymérisation en suspension, la solution du monomère est dispersée mécaniquement dans un non-solvant en formant des gouttelettes et la suspension est stabilisée par addition d'un stabilisant. La polymérisation est initiée par la décomposition thermique des radicaux libres. La phase suspendue du non-solvant assure un bon contrôle de la température. Les particules sphériques formées peuvent être facilement extraites de la suspension avec un bon solvant pour éliminer les monomères résiduels. Les dimensions des particules, la forme, et la distribution des dimensions dépendent de l'agent de suspension, vitesse d'agitation. Le poly(vinyle alcool) réticulé ou le PHEMA sont des exemples des polymères hydrophiliques [65].

I.3.2.1.D5. Réticulation des macromonomères/polymères

La réticulation des polymères pour aboutir à des hydrogels peut se produire aussi par le rayonnement UV. La réticulation prend place à l'intérieur de la réaction entre les chaînes voisines produisant les radicaux libres. Les polyacrylamides, les polyacrylates, et le poly (vinyle alcool) sont des polymères hydrophiliques qui peuvent être réticulés par le rayonnement. L'autre méthode est l'utilisation d'un agent de réticulation bifonctionnel qui peut agir avec les groupements attachés du polymère [66].

I.3.2.1.D6. Autres structures réticulés

Les hydrogels peuvent être préparés par d'autres méthodes. Par exemple, la réticulation physique y compris les enchevêtrements, les complexes chargés, les jonctions due aux interactions hydrophobiques ou spécifiques, peut conduire à la formation des hydrogels. Certains polymères tels que le poly (vinyle alcool) peuvent former des cristallites. Ces cristallites peuvent agir comme un réticulât physique et prévient la dissolution du gel formé. Les polymères linéaires peuvent former des complexes du à la liaison d'hydrogène ou les interactions ioniques.

Par exemple, Les complexes à liaisons d'hydrogène sont formés entre les groupements hydroxyles du poly (éthylène glycol) et les groupements de l'acide carboxyliques du poly(acrylique acide). Le gel résultant est un réseau physique réticulé. Ces réticulations sont temporaire en nature et peuvent être faible ou rupturés en changeant le pH et/ou la concentration ionique du milieu de gonflement externe [65].

Les réseaux polymériques interpénétrés (IPN) sont produits par la synthèse d'un polymère linéaire, le gonfler dans un monomère, et en polymérisant ce dernier pour former un réseau de ces deux polymères différents. Le rapport hydrophilicité/hydrophobicité de ces IPNs peut être contrôlé par une sélection propre des deux polymères et en variant leurs compositions. L'exemple classique de l'IPN sensible au pH est le système basé sur poly (acrylique acide)-poly(éthylène glycol). Les IPNs peuvent être aussi préparés par la synthèse simultanée de deux polymères par différentes techniques de polymérisation tels que la condensation et la polymérisation radicalaire libre [67]. Les semi-IPNs sont synthétisés en traitant la surface du polymère avec un monomère ou un prépolymère et ensuite on forme un polymère ou un système réticulé sur la surface. L'application majeure de ces systèmes c'est dans le cas où on change les caractéristiques de la surface du polymère: i.e, la surface polymérique devient biocompatible avec le caractère antithrombogénique.

Différentes réactions de polymérisation peuvent être utilisés pour contrôler les propriétés du réseau polyélectrolyte. La balance hydrophilicité/hydrophobicité peut être manipulée par un choix propre de la combinaison des deux monomères. Le degré de réticulation et la morphologie du réseau polymérique peuvent être altérés ou fixés par une méthode de réaction appropriée. Une autre caractéristique importante peut être contrôlée telle que la tacticité c'est-à-dire l'arrangement des groupements attachés et ionisés qui est fonction du solvant, de la concentration et de la température.

I.3.2.1.E. Diffusion d'eau dans les matériaux polymériques

la diffusion de l'eau dans des systèmes polymériques peut être accompagnée par divers processus tels que gonflement, changement d'état, développement et relaxation de contraintes élastiques macroscopiques.

Dans certaines situations, la quantité finale (à l'équilibre) de solvant prise par le polymère est si faible que les molécules diffusantes n'affectent pas significativement l'organisation locale

(moléculaire) du polymère. Un exemple typique est celui du polyéthylène immergé dans l'eau dont la sorption à l'équilibre à température ambiante est de l'ordre de seulement 20 ppm.

A l'opposé, la présence d'eau peut substantiellement changer les propriétés du polymère de telle façon que le mélange final polymère-solvant soit tout à fait différent du polymère initial sec. Les systèmes de ce type incluent les polymères vitreux dans lesquels la pénétration d'eau induit la plastification, notamment une transition de l'état vitreux à l'état caoutchouteux, ainsi que les polymères hydrophiles faiblement réticulés qui peuvent gonfler de plusieurs fois leur volume dans un milieu aqueux.

Les polymères hydrophiles sont largement utilisés dans le domaine pharmaceutique et biomédical. Lorsque les molécules d'un polymère hydrophile sont réticulées par des liens chimiques ou physiques (ex: ionique, pont hydrogène ...) un réseau tridimensionnel se forme, avec la capacité de gonfler dans l'eau sans se dissoudre. De telles structures aqueuses gélifiées sont aussi appelées hydrogels [68]. Pour pouvoir concevoir des applications particulières utilisant de tels systèmes, il est essentiel d'analyser la relation entre la structure et les propriétés des hydrogels. Une propriété très importante est le degré de gonflement à l'équilibre d'un réseau hydrophile q , en milieu aqueux [69].

I.3.2.1.F. Gonflement à l'équilibre des polymères hydrophiles :

I.3.2.1.F₁. Théorie de gonflement à l'équilibre pour les polymères hydrophiles neutres réticulés

Théorie originale développée par Flory et Rehner pour les réseaux réticulés solides et caoutchoutiques exposés à un solvant [70,71]. Un modèle théorique qui relie q , à la structure d'un réseau hydrophile neutre ayant des liens chimiques. Cette théorie adaptée pour décrire les applications médicales des hydrogels par Bray et Merrill [72].

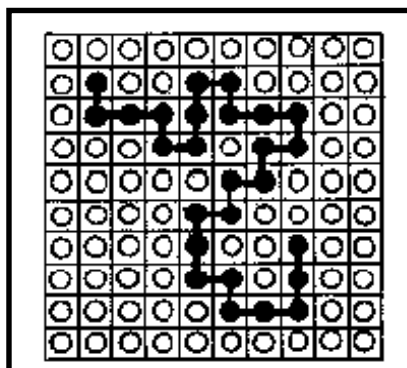


Figure I.6. Segments des chaînes polymériques dans le liquide

Un réseau tridimensionnel d'un polymère hydrophile se gonfle au contact de l'eau, de même que l'eau se mélange spontanément avec un polymère analogue pour former une solution polymérique ordinaire. Le gel gonflé a des propriétés élastiques. Au fur et à mesure que l'eau est absorbée par le polymère, la structure se détend progressivement. Les chaînes entre les réticulations sont ainsi poussées à adopter des configurations allongées. Une force élastique se développe alors en opposition au processus de gonflement. Au fur et à mesure que le polymère gonfle, cette force augmente et la force thermodynamique de mélange diminue.

A un certain point, les deux forces opposées deviennent égales et un état de gonflement à l'équilibre est alors atteint. A l'équilibre, le changement total de l'énergie libre (ΔG_T est nul [70,71]. Ainsi, en exprimant ΔG par la combinaison de l'énergie libre de mélange ($\Delta G_{mél}$) et de l'énergie libre d'élasticité ($\Delta G_{él}$), on aura à l'équilibre

$$\Delta G_{mél} + \Delta G_{él} = 0 \quad \text{Eq I. 6}$$

L'énergie libre de mélange peut être exprimée par la contribution de l'enthalpie de mélange et l'entropie de mélange ($\Delta S_{mél}$),

$$\Delta G_{mél} = \Delta H_{mél} - T\Delta S_{mél} \quad \text{Eq I. 7}$$

L'enthalpie de mélange peut être exprimée par,

$$\Delta H_{mél} = RT\chi_1 n_1 v_2 \quad \text{Eq I. 8}$$

où R est la constante des gaz parfaits, T est la température, χ_1 est le paramètre d'interaction polymère-solvant de Flory, n_1 , est le nombre de moles d'eau et v_2 est la fraction volumique du polymère.

L'entropie de mélange peut être déterminée par,

$$\Delta S_{mél} = -R(n_1 \ln v_1 + n_2 \ln v_2) \quad \text{Eq I. 9}$$

où n_1 , et n_2 sont le nombre de moles d'eau et de chaînes polymériques, respectivement. v_1 et v_2 , sont les fractions volumiques correspondantes. Dans le cas d'un polymère réticulé sans chaînes polymériques individuelles, n_2 est égal à zéro. L'Eq.I.9 peut ainsi être écrite en remplaçant v_1 , par $(1 - v_2)$,

$$\Delta S_{\text{mél}} = -Rn_1 \ln(1 - v_2) \quad \text{Eq I. 10}$$

L'énergie Libre de mélange peut être maintenant obtenue en regroupant les Eqs. I.7, I.8 et I.10,

$$\Delta G_{\text{mél}} = RT(\chi_1 n_1 v_2 + n_1 \ln(1 - v_2)) \quad \text{Eq I. 11}$$

D'autre part, l'énergie libre d'élasticité $\Delta G_{\text{él}}$ peut être exprimée par :

$$\Delta G_{\text{él}} = \Delta H_{\text{él}} - T\Delta S_{\text{él}} \quad \text{Eq I. 12}$$

où $\Delta H_{\text{él}}$ et $\Delta S_{\text{él}}$ correspondent respectivement au changement d'enthalpie et d'entropie durant la déformation des chaînes.

Dans le cas d'un réseau polymérique idéal, $\Delta H_{\text{él}}$, résultant de l'étirement ou de la courbure des liens est considérée comme négligeable. La seule contribution provient alors de la diminution de l'entropie de configuration des chaînes liée à une expansion du réseau polymérique. Ainsi, l'Eq.I.12 se réduit à :

$$\Delta G_{\text{él}} = -T\Delta S_{\text{él}} \quad \text{Eq I. 13}$$

Pour la condition d'un gonflement isotrope ($ax = ay = az$), l'énergie libre d'élasticité peut être exprimée par :

$$\Delta G_{\text{él}} = (kTv_c/2)(3\alpha_s^2 - 3 - \ln \alpha_s^3) \quad \text{Eq I. 14}$$

où v_e , est le nombre effectif de chaînes dans le réseau, k est la constante de Boltzmann ($k=WN$, où N est le nombre d'Avogadro) et α_s est le facteur de déformation linéaire du réseau polymérique due à un gonflement isotrope. $\alpha_s^3 = q$ où q , la capacité de gonflement, est égale au rapport V_I/V_0 des volumes des structures gonflées et non-gonflées, respectivement.

Le potentiel chimique de l'eau dans un gel gonflé peut être obtenu en additionnant les Eqs. I.11 et I.14 et en différenciant par rapport à n_i . En supposant que la réticulation se produit en absence de diluant, et pour des degrés de réticulation faibles ($M_c \ll 210.000$, où M_c est la masse moléculaire par unité réticulée), le gonflement à l'équilibre du gel peut ainsi être approximé par,

$$q_m^{5/3} \cong (V_0/v_e)(1/2 - \chi_1)/v_1 \quad \text{Eq I. 15}$$

où q , est la capacité de gonflement du polymère à l'équilibre, V_0 , est le volume du réseau non gonflé, v_e , est le nombre effectif de chaînes dans le réseau et χ_1 est le paramètre d'interaction polymère-solvant de Flory.

Cette relation simplifiée nous donne une idée assez claire de la dépendance de q , de l'énergie d'interaction d'un polymère hydrophile donné avec le milieu aqueux (exprimée par χ_1) ainsi que du degré de réticulation du polymère.

Il faut noter, cependant, que la théorie de Flory du gonflement à l'équilibre des polymères hydrophiles par l'eau a plusieurs limitations. En fait, le développement du modèle est basé sur deux suppositions très importantes.

Premièrement, la distance entre les extrémités des chaînes polymériques est beaucoup plus petite que la longueur totale de ces chaînes. Cependant, pour des degrés de réticulation très élevés, cette supposition n'est pas toujours valide à cause de l'extensibilité limitée des chaînes [69].

Deuxièmement, Flory considère dans son modèle que la réticulation a lieu en l'absence de diluant et que toutes les chaînes vont être incorporées au réseau. Il considère que les points de réticulation sont en moyenne tétrafonctionnels (les bouts de quatre chaînes se rencontrent à chacun de ces points) [70]. Ainsi, les réticulations intramoléculaires ne sont pas considérées. Un calcul statistique approximatif a montré que le nombre relatif de ce genre de liens est comparativement faible quand la réticulation se produit en absence de solvant, mais qu'il augmente rapidement avec la dilution [70].

I.3.2.1.F₂. Théorie de gonflement à l'équilibre pour les gels physiques

Le modèle de Flory et Rehner s'applique seulement au gonflement à l'équilibre de gels neutres réticulés chimiquement. Dans le cas de gels physiques, alors qu'ils n'ont pas de liens de réticulation permanents et bien définis, le nombre d'interactions intermoléculaires (par exemple, des ponts d'hydrogène) responsables de la formation de gels peut tout de même être estimé en se basant sur la théorie d'élasticité du caoutchouc [68]. Cette théorie suppose que les chaînes polymériques gardent assez de flexibilité pour que le réseau gélifié et la formation de jonctions puissent être traités comme un processus à l'équilibre (Oakenfull, 1984; Henderson et al., 1985; Rodriguez, 1982; Arridge and Barharn, 1982; Munk, 1989). [73-77].

De plus, la méthode du gonflement à l'équilibre ne s'applique pas à un grand nombre de gels physiques à cause de la dissolution de la majorité de ces gels dans l'eau.

I.3.2.1.G. Méthodes de caractérisation du transport d'eau dans les polymères hydrophiles

Plusieurs approches ont été utilisées jusqu'à présent pour quantifier le gonflement et le mouvement des fronts de pénétration du solvant lors de l'hydratation de matrices polymériques vitreuses. Parmi ces nombreuses techniques, on peut citer l'utilisation de l'imagerie à résonance magnétique nucléaire pour caractériser les changements dimensionnels se produisant dans la couche gélifiée et le centre de comprimés à base d'hydroxypropylméthylcellulose [78]. D'autre part, la sorption d'eau a été souvent mesurée par gravimétrie [79]. De plus, la sorption d'eau et la force de gonflement ont été simultanément analysées mécaniquement à l'aide d'un appareil Enslin modifié [80] intégré à un système adapté aux mesures de la force [81] (Caramella et al. 1988). Des techniques d'enregistrement vidéo ou photographiques ont été utilisées pour analyser les caractéristiques de gonflement de comprimés [82].

Ces méthodes se basent souvent sur la présence d'un PA coloré dans la matrice qui permet d'établir le contraste nécessaire pour localiser l'évolution des fronts [83].

Les gradients de concentration de solvant (méthanol-iode) dans des matrices polymériques ont été mesurés sur des films de poly (méthylméthacrylate) à l'aide d'un microdensitomètre [84]. D'autres techniques plus sophistiquées, telles que l'imagerie à RMN ont été adaptées pour permettre de suivre les gradients de concentration de solvant dans des matrices polymériques [85-88].

L'analyse d'image a été largement appliquée au domaine biomédical [89,90]. Dans le domaine de la technologie pharmaceutique, elle est souvent utilisée pour une analyse de distribution de la taille et de la forme des particules [91]. Cependant les avantages qu'offre cette technique, tels que la précision, la rapidité des temps d'acquisition, la manipulation simple et reproductible, n'ont pas été exploités pour tenter de caractériser les gradients de concentration de solvant et les phénomènes de relaxation se produisant lors de la pénétration de solvant dans des matrices polymériques vitreuses.

I.3.2.2. Prodrogues Macromoléculaires : (Polymères Vecteurs)

Ces systèmes concernent la fixation de principes actifs sur des chaînes macromoléculaires présentant la particularité d'être chimiquement façonnés pour être biocompatibles et bio dégradables.

I.3.2.2.A. Problèmes durant la fabrication des médicaments :

Après l'application d'un médicament, une série d'évènements prend place avant que le médicament atteigne son site d'action. Entre l'application et l'excrétion d'un médicament, celui-ci est sujet des systèmes physiologiques qui peuvent influencer sa concentration thérapeutique et ses réactions dans le corps. En entrant le plasma du sang, les molécules du médicament peuvent être libres ou attachées aux protéines de transport. Eventuellement, quand le médicament entre dans le site d'action, p. exp. par des interactions médicament-récepteur, des évènements biologiques prennent place. A cause de ces différentes voies métaboliques, le médicament n'est pas uniquement distribué au site d'action mais dans tout le corps et ainsi sa concentration thérapeutique peut être largement dépassée pour les médicaments à faible poids moléculaire. Il est extrêmement important de synthétiser des médicaments qui peuvent agir spécifiquement sur la cellule et uniquement au site désiré.

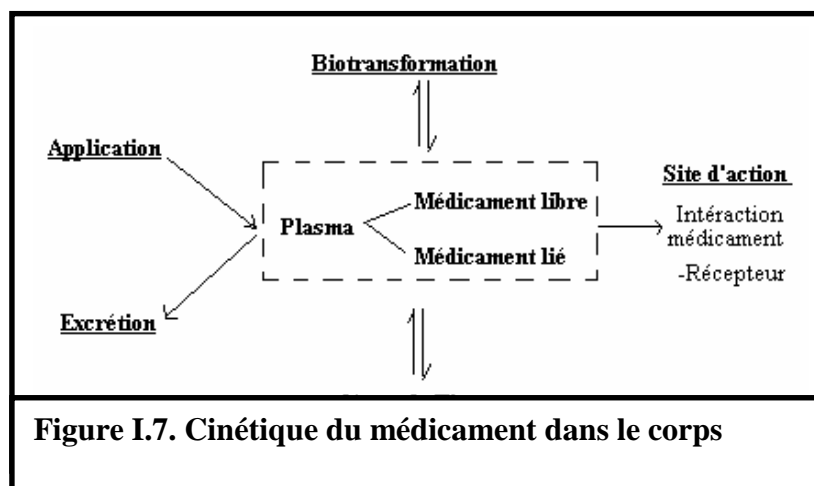


Figure I.7. Cinétique du médicament dans le corps

I.3.2.2.B. Modèle d'un polymère vecteur :

On peut considérer la possibilité de diviser la drogue polymérique pour accomplir les effets spécifiques. Le modèle est schématisé dans la figure I.8. Dans cette représentation schématique du polymère pharmacologiquement active, une chaîne biodégradable et biostable est utilisée comme un vecteur pour au moins trois différentes unités. Certaines caractéristiques structurales spécifique au polymères utilisé tel que le poids moléculaire, la composition du copolymère, existence de sites réactifs, des charges polyelectrolytes variables, et la tacticité peuvent influencé les propriétés du système de libération. Toutes les trois phases de l'action du médicament peuvent être influencé par la structure de la bio macromolécule: (a) la phase pharmaceutique ; par la désintégration des formes de dosage, (b) la phase pharmacocinétique ; l'absorption et la distribution, variation dans le métabolisme, (c) la phase pharmacodynamique ; par les variations des interactions drogue-récepteur et les effets spécifique à la cellule [92].

A partir de ce modèle et de ses considérations, on peut citer quelques propriétés importantes des drogues polymériques par rapport à leurs analogues de faible poids moléculaire :

1. Effets de dépôt.

{	Absorption retardée.
	Excrétion retardée.
2. Toxicité et solubilité largement variables.
3. Variation pharmacocinétique :
 - a. Libération variable de la composante active.
 - b. Différents métabolismes.
 - c. Influence de la structure du polymère, le poids moléculaire et des unités de co monomères incorporés.
4. Distribution différente dans le corps à l'égard de :
 - a. Libération variable de la composante active.
 - b. Différents métabolismes.
 - c. Interactions spécifiques à la cellule et
5. Effets spécifiques du polymère.

6. Combinaisons du médicament le long de la chaîne polymérique.

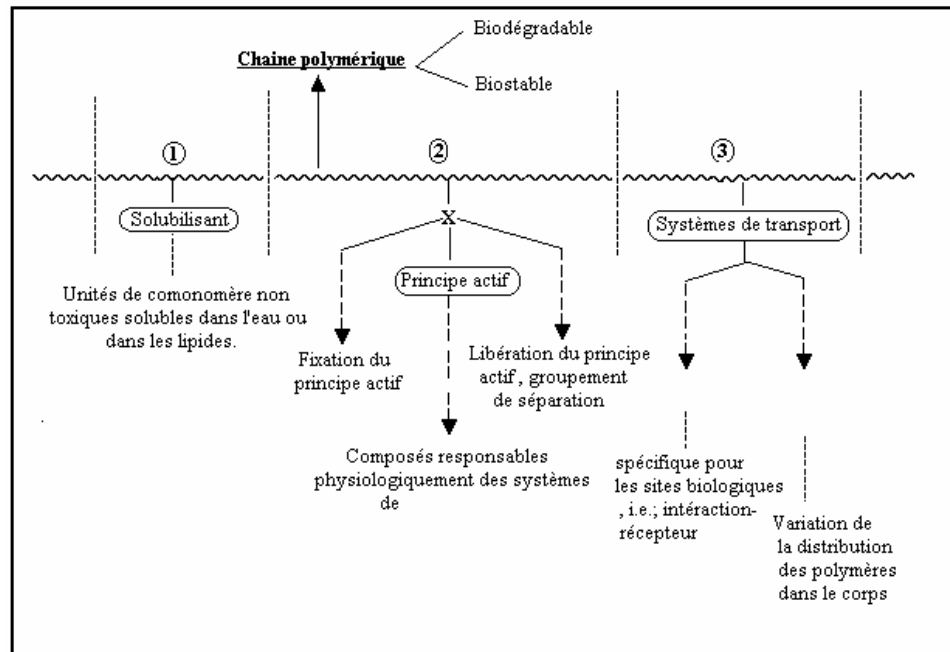
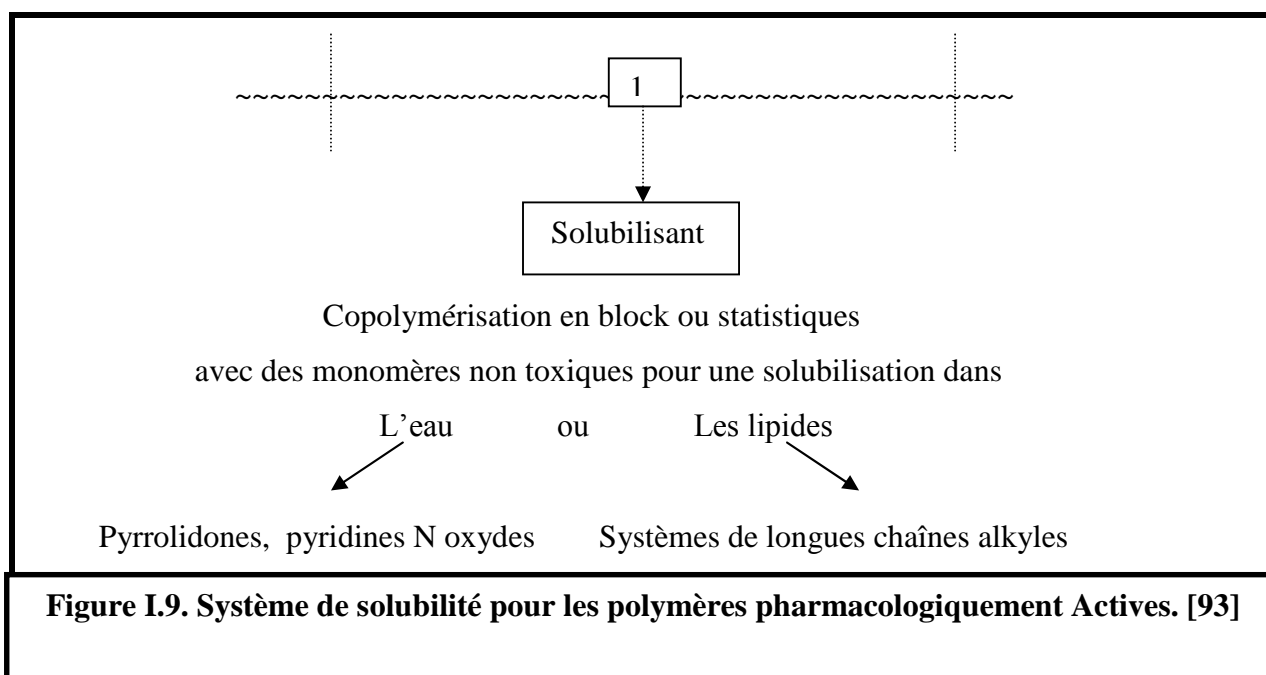


Figure I.8. Modèle d'un polymère pharmacologiquement actif. [93]

I.3.2.2.B₁. Modèle d'un polymère vecteur : Partie de la solubilisation:

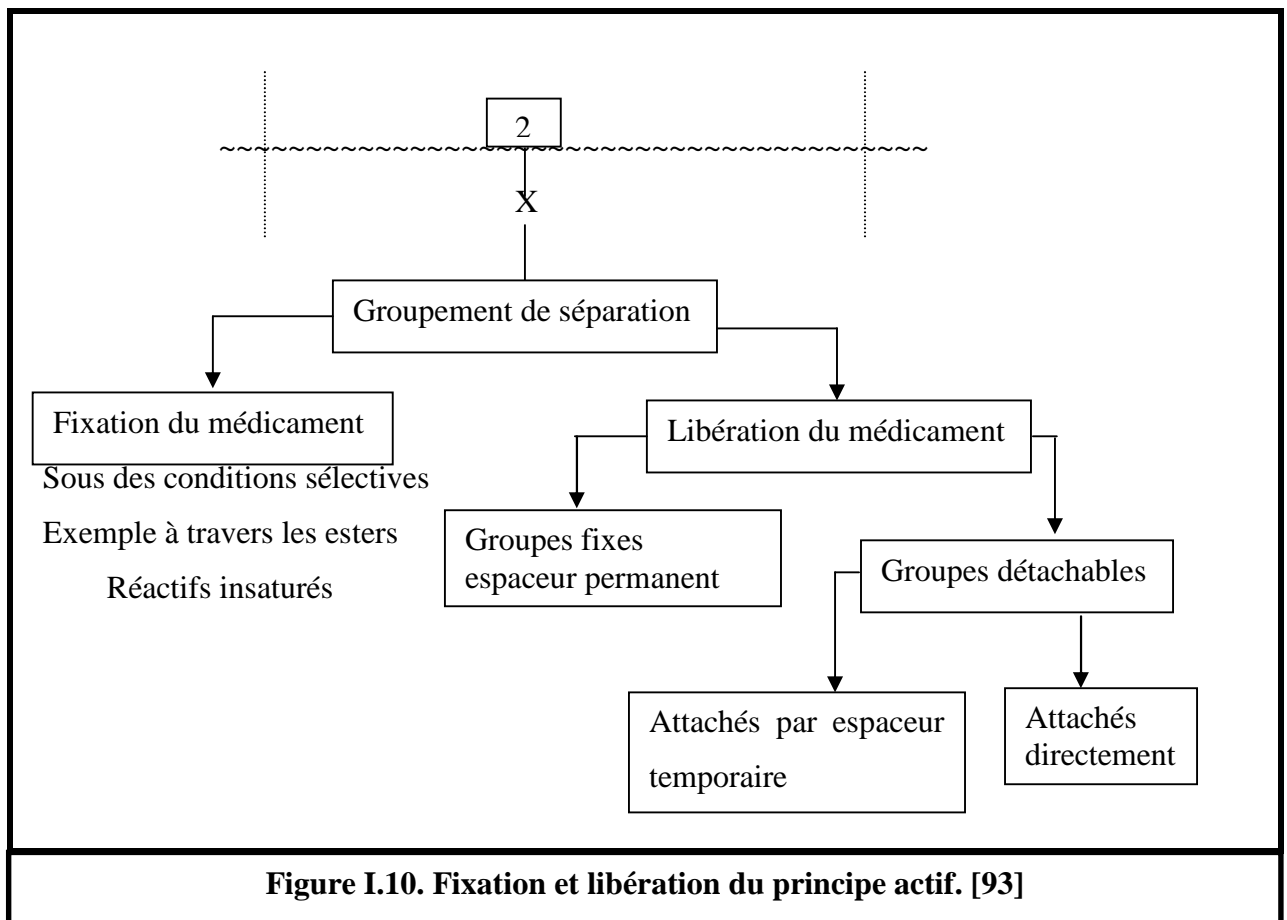
Les unités des co-monomères introduites pour rendre le polymère vecteur résultant soluble dans l'eau doivent satisfaire des conditions fondamentales telles que, la toxicité faible et l'immunogénicité. Dans le cas d'une drogue polymérique soluble dans les lipides, on peut utiliser des unités de comonomère ayant de longues chaînes alkyles qui servent à augmenter l'absorption dans les phases lipidiques et les membranes des cellules.



I.3.2.2.B₂. Partie de Fixation et de Libération:

La deuxième partie représentée dans le modèle générale montre comment le principe actif est attaché à la chaîne polymérique (figure I.8). Trois points intéressants dans cette connexion : (a) La fixation le principe actif sous des conditions modérées sans influencer son activité biologique, (b) la nature du groupement utilisé pour fixer le médicament à la chaîne, (c) la nature du principe actif lui même .

Les conditions de fixation du principe actif sur la chaîne du polymère doivent être assez modérées pour permettre un rattachement sans aucun effet adverse sur l'activité biologique de la biomolécule. Dans ce but, différentes méthodes de couplage qui sont très connues dans le domaine de la synthèse des peptides peuvent être appliquées. Les différents esters et amides actives et polymérisables couvrent un large spectre de réactivité ont été utilisés pour permettre une sélectivité qui dépend de la nature des centres nucléophiles qui seront utilisés pour fixer le principe actif à la chaîne polymérique. [94]



I.3.2.2.B₃. Partie de Transport:

Le système de transport est très important dans la résorption spécifique et non spécifique et il est capable de fixer la drogue polymérique dans le site d'attachement (d'action) par l'intermédiaire des réactions qui nécessitent des chaînes latérales à ester active avec les cellules nucléophiles ou les composantes des tissus, i.e., des groupes amines ou sulfohydyles.

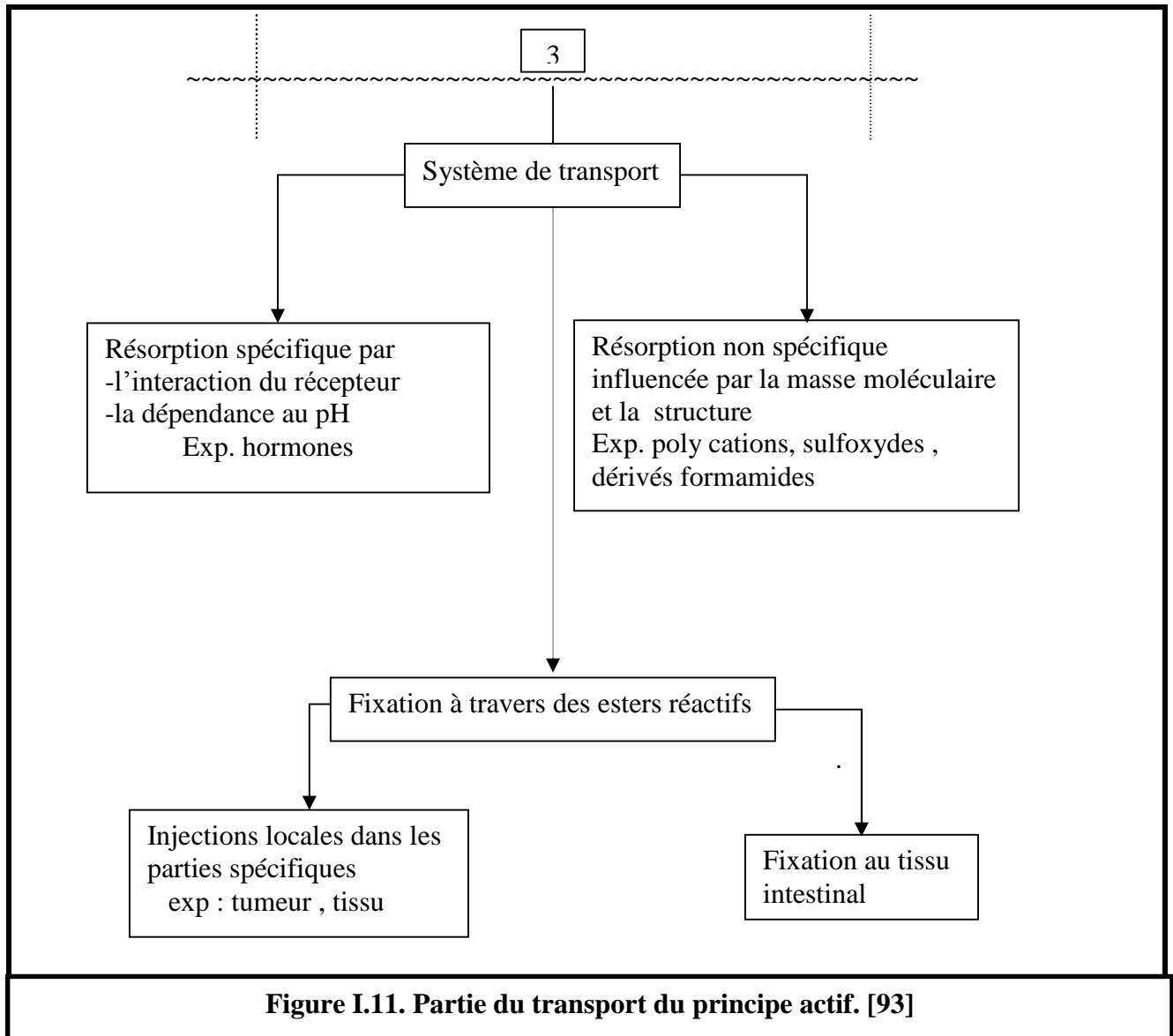


Figure I.11. Partie du transport du principe actif. [93]

Le tableau I-4 montre les applications pharmaceutiques et la nature des polymères vecteurs (conjugués) :

Tableau I.4. Quelques applications pharmaceutiques des polymères vecteurs .

Auteur	V.SUBR	H. RINGSDORF	Z.DING	T.INOUE
La chaîne polymérique	Poly(N-2 hydroxypropyl méthacrylamide)	Poly(méthacrylique acide)	Poly(N-isopropyl amide)	Poly(acrylique acide-co-méthyl méthacrylate)
principe actif	Méthotrexate	Testostérone	Trypsine	Doxorubicine
Groupement de séparation	X ₁	X ₂	X ₃	-
L'effet thérapeutique	Anti-cancérogène	Androgénique	Enzyme	Anti-cancérogène
Référence	95	93	96	97

Avec : X₁: Boc-NH-(CH₂)₆-NH₂

X₂: [HO-CH₂-CH₂-N⁺ (CH₃)₂CH₂-COOH] Cl⁻

X₃: Oligomère méthyle méthacrylate

Boc : butoxycarbonyl

I.3.2.2.C. Libération :

Les cinétiques de rupture et de libération de l'agent thérapeutique des matrices solides du polymère sont déterminées par un nombre de processus interdépendant :

a) Diffusion du milieu externe (eau, protons ou ions des hydroxydes), à l'intérieur de la matrice du polymère.

b) Relaxation de la matrice du polymère dans le milieu externe pour provoquer un gonflement ou une plastification.

c) Rupture hydraulique ou enzymatique des liaisons Polym-PA.

d) Diffusion de l'agent de rupture de la matrice polymérique.

e) Nouvelle relaxation du polymère [98].

Dans la cinétique de libération des médicaments et dans certains cas, l'un de ces processus sera prédominant [99].

Le cas b) est peut recommandé pour les systèmes de libération à longs termes qui sont désignés pour durer des semaines ou des mois, dans ce cas la pénétration de l'eau sera généralement complétée avant qu'une coupure signifiante des liaisons covalentes se passe.

Dans d'autres systèmes, la cinétique de libération a été attribuée au taux de diffusion limité ou à des coupures de liaisons conjuguées. Pratiquement, plusieurs processus contribuent à la cinétique observée.

EXEMPLE 1: Libération de la Méthotrexate

La synthèse d'un système de libération de la Méthotrexate qui est un anti-cancérigène a été développé par (V. Suber and al.). Le support polymère est le

poly(N-2 hydroxypropyl méthacrylamide) , le groupement de séparation est le butoxycarbonyl 1,6 hexaméthylène diamine couplé à un oligopeptide Gly Gly [95] .

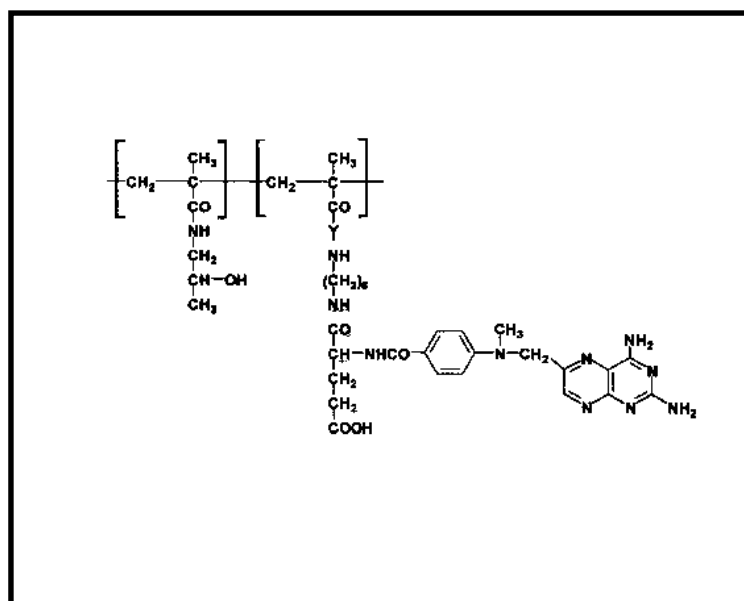
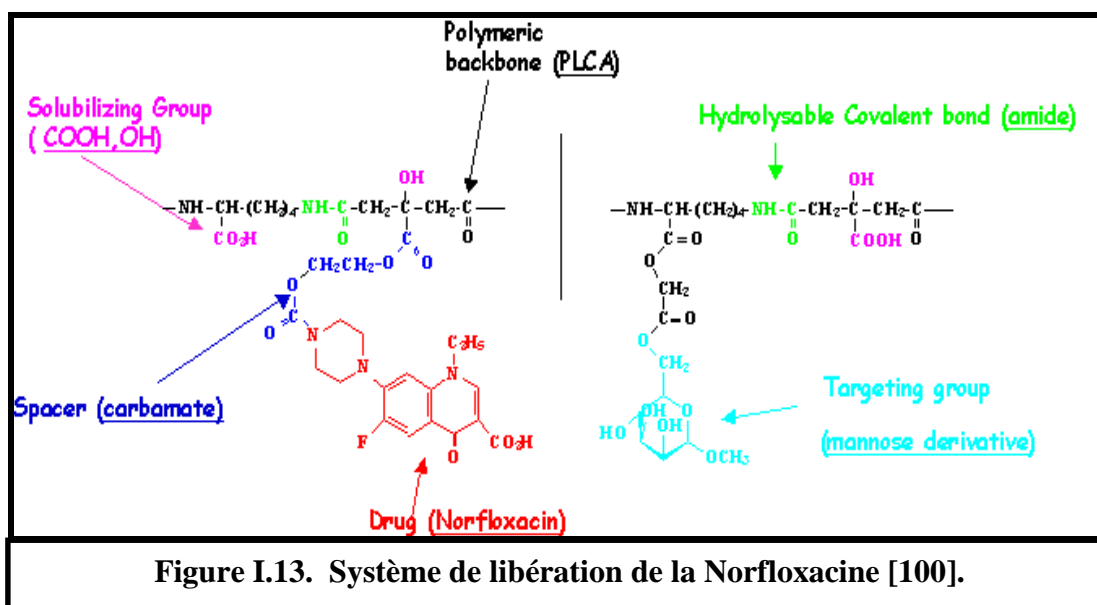


Figure I.12 : Système de libération de la Méthotrexate [95].

EXEMPLE 2 : Libération de la Norfloxacin

La synthèse et la caractérisation d'un équipage principe actif / vecteur macromoléculaire totalement dégradable a été effectuée par (E. Roseeuw and al.) . Le support polymère est un polyamide (PLCA), le principe actif un antibiotique (norfloxacin), le bras espaceur est une unité hydrolysable du type lysine ou carbamate, et un dérivé du mannose est utilisé pour cibler les macrophages [100].

**EXEMPLE 3 : Système basé sur un monomère trifonctionnel**

Les chaînes PEG sont attachées aux groupements α - et ϵ -amino groups de la lysine à travers des groupements d'uréthanes. Un tel copolymère retient les propriétés désirables du PEG, ainsi que les groupements attachés réactifs (groupements d'acide carboxylique de la lysine) libèrent à des intervalles strictement contrôlés et prédéterminés le long de la chaîne polymérique. [101]

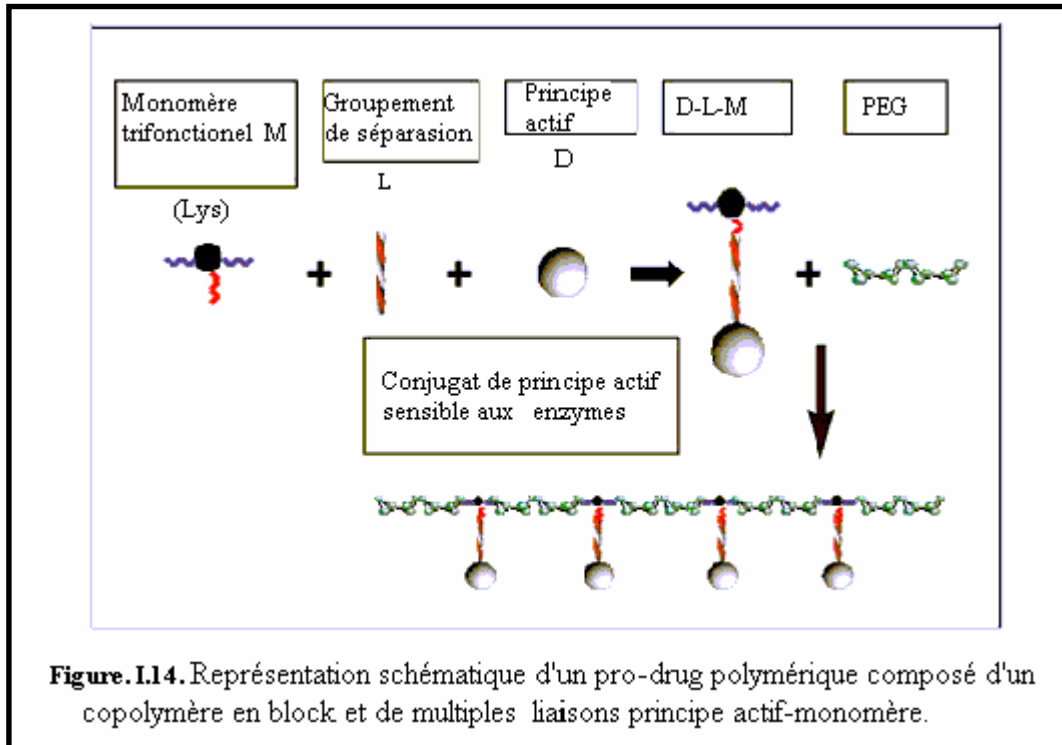


Figure. I.14. Représentation schématique d'un pro-drug polymérique composé d'un copolymère en bloc et de multiples liaisons principe actif-monomère.

I.3.2.3. Microsphères et Nanosphères (Systèmes biodégradables)

I.3.2.3.A. Introduction :

Les systèmes de libération à base de microsphères (msp) à base de différents types de polymères biodégradables ont été largement étudiés. Dans les années 70 du vingtième siècle, on a développé des systèmes pour la libération contrôlée à long terme des contraceptives stéroïdiens, des narcotiques antagonistes, des anesthésiques locales, des antimalariaux, et des agents anticancéreux sont développés pour augmenter l'activité pharmacologique et l'élimination des inconvénients des injections répétées. Au milieu de cette décennie, Des progrès innovateurs et rapides dans la technologie génétique, font possibilité des découvertes successives et la production massive des peptides et protéines thérapeutiques telles que les hormones, les cytosines, monoclonales anticorps, et les facteurs de croissance.

Ensuite, en 1980, les systèmes de libération des médicaments (DDS) à base de polymères biodégradables ce sont développés intensivement pour la libération des peptides et des protéines dans le but d'atteindre une meilleure efficacité et améliorer le consentement des patients. Les microsphères (msp) injectables et biodégradables sont des systèmes particuliers et idéaux pour la libération du à l'absence d'insertion de larges implants avec une anesthésie locale et il n'est pas nécessaire d'enlever le système après l'épuisement de l'administration du médicament.

I.3.2.3.B. Définition :

Les microsphères sont de fines particules sphériques de diamètre inférieur à mille micromètres (1-1000 μ m), qui contiennent un principe actif ; elles peuvent être divisées en deux catégories:

a) Microsphères (msp) homogènes ou hétérogènes dans lesquelles le principe actif est dissout ou dispersé dans la matrice du polymère (dispersion solide).

b) Microcapsules (mcp) dans lesquelles le principe actif est entouré par la matrice du polymère dans un état mononucléaire ou polynucléaire. Le principe actif est enrobé à l'état moléculaire, bien assemblé à d'autres molécules, cristalline ou liquide.

Dans d'autres systèmes, le principe actif est adsorbé ou conjugué chimiquement à la surface du polymère, ou même emprisonné à l'intérieur des pores ou les canaux de la matrice. Ces structures morphologiques sont parfois utilisées simultanément (mixte), par exemple, la plupart des principes actifs sont entourés par le polymère ; de sorte qu'ils soient dispersés séparément ou adsorbés à la surface du polymère.

Dans la plupart des cas de poly (lactique acide) (PLA) et de poly (lactique/glycolique acide) (PLGA) les micro sphères de principes actifs lipophyliques, comme l'hydrocortisone ou la cisplatine, le principe actif est dissout dans le polymère mais la plus grande partie est cristallisée hors de la solution du polymère et du solvant organique puis elle est dispersée comme solide dans la matrice ou extrudée à la surface durant le processus.

Les msp monolithiques dans lesquelles le principe actif est dispersé ne peuvent pas être aisément distinguées morphologiquement des mcp polynucléaires contenant le principe actif en noyaux fins. [98, 99].

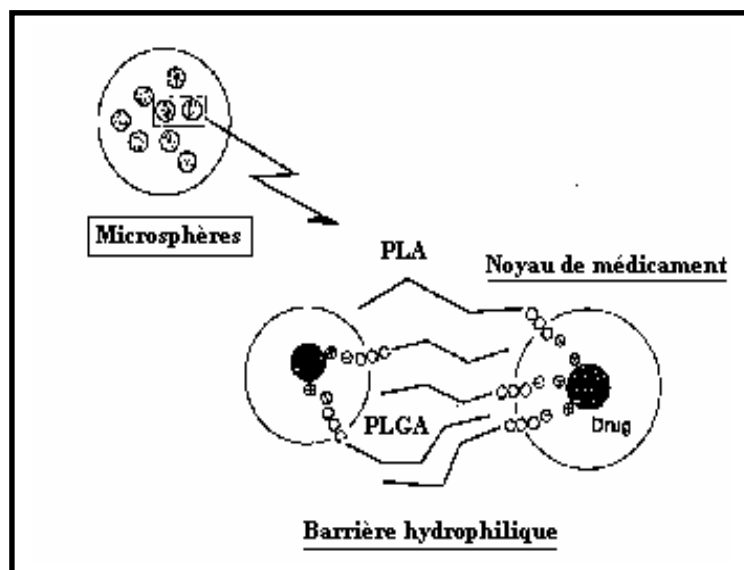


Figure I.15. Barrière de diffusion hydrophobique dans les microsphères de PLA et PLGA contenant des peptides [102]

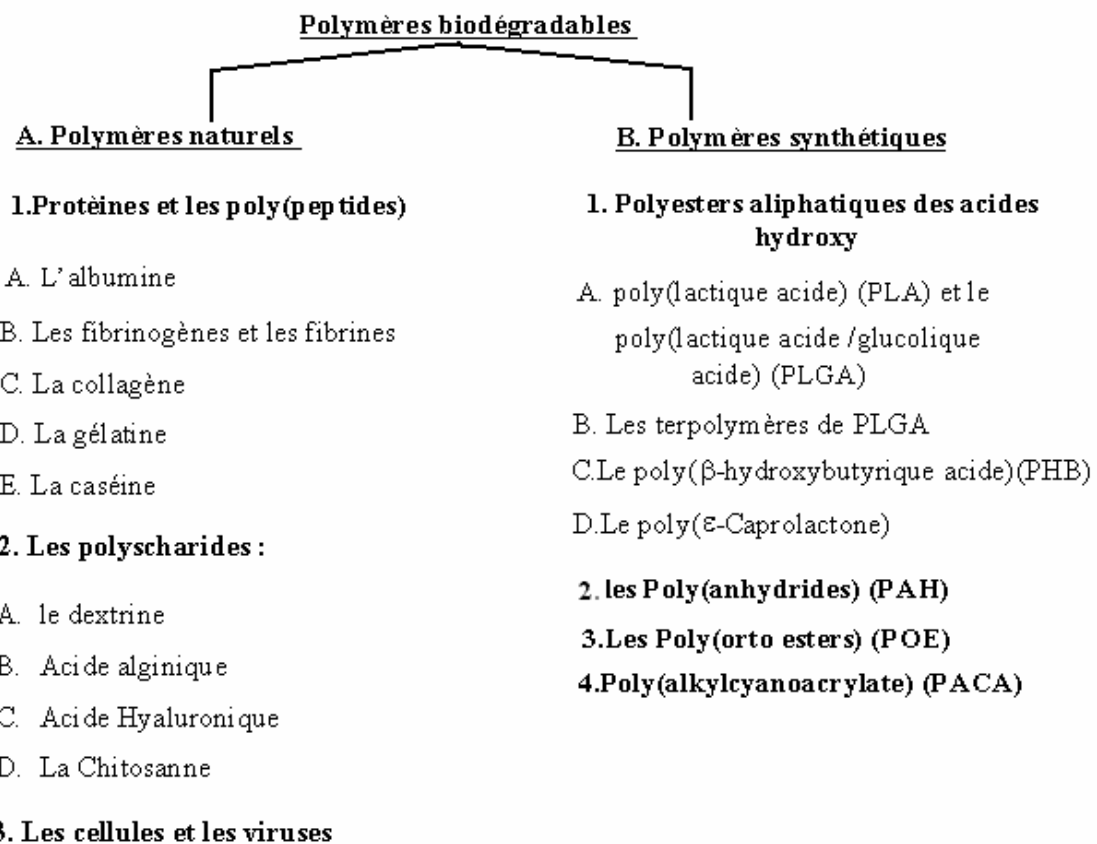
I.3.2.3.C. Polymères biodégradables utilisés :

Peuvent être classés en matériaux naturels et synthétiques.

- a) Matériaux naturels : les polypeptides et les protéines (albumine , fibrinogène , gélatine , collagène ...) , les polysaccharides (amidon , chitosane , acide hyaluronique ...) , les enveloppes de virus et les cellules vivantes (érythrocytes , fibroblastes , myoblastes ...) .
- b) Matériaux synthétiques : les hydroxy d'acides des polyesters aliphatiques [(poly glycolique acide (PGA) , poly lactique / poly glycolique acide (PLGA) , poly hydroxy butyrique acide.

c) (PHBA), poly ϵ -caprolactone, les poly anhydrides, les poly acrylamides et les poly (alkyl - α -cyanoacrylates).

Les polymères naturels comme les protéines et les polysaccharides sont connus pour leur variance en pureté puisqu'ils sont de sources naturelles et ils ont souvent besoin d'être réticulés dans le processus de la micro encapsulation, et peuvent provoquer la dénaturalisation du polymère et du médicament encapsulé.



Ces changements dans la qualité du msp et des réactions immunogénétique «immunogénétique» dans le corps, c'est pour cette raison que les polymères synthétiques sont préférables pour le développement de produits commercialisables.

Une commercialisation réussite peut-être observée dans le développement des injections de msp de LH-RH (*Luteizing Hormone Releasing Hormone*) antagonistes à base de PLGA, pour le traitement des cancers avancés de la prostate et de l'endométriose par Schally et al qui ont reçus en 1977 le prix Nobel de la médecine pour ce travail [103].

Les msp biodégradables ont été étudié non seulement pour la libération contrôlée , mais aussi pour la libération ciblée sur le site de l'action , ce qui est très important pour augmenter l'effet thérapeutique et réduire les effets secondaires .

Dans la libération contrôlée la libération à long terme n'est pas adaptée pour tous les médicaments parce qu'une stimulation continue du médicament cause une régulation basse des récepteurs de l'organe ciblé, le résultat est une diminution de l'activité pharmacologique.

Spécifiquement pour les peptides et les protéines thérapeutiques, une bonne régulation de la libération du principe actif, durant la période où le principe actif est à l'intérieur du corps ou sur les sites de l'action, est nécessaire pour atteindre l'activité pharmacologique voulue. D'autre part les systèmes à déclenchement contrôlé de libération de principe actif sont très importants pour un design plus rationnel de futurs agents thérapeutiques, qui sont en cours d'élaboration et d'étude [102].

Les micros sphères sont les plus choisies pour la libération locale car elles présentent plusieurs avantages:

- Les msp permettent la libération locale des ingrédients actifs.
- Les msp présentent une bonne stabilité, lorsqu'elles sont appliquées localement.
- Les principes actifs enveloppés dans les msp ont une protection contre la dégradation pendant la formulation et contre une bio-inactivation prématuré sur la surface de la peau.
- Les msp peuvent être préparées avec une facilité relative.
- Les msp permette le ciblage de site spécifique [104].

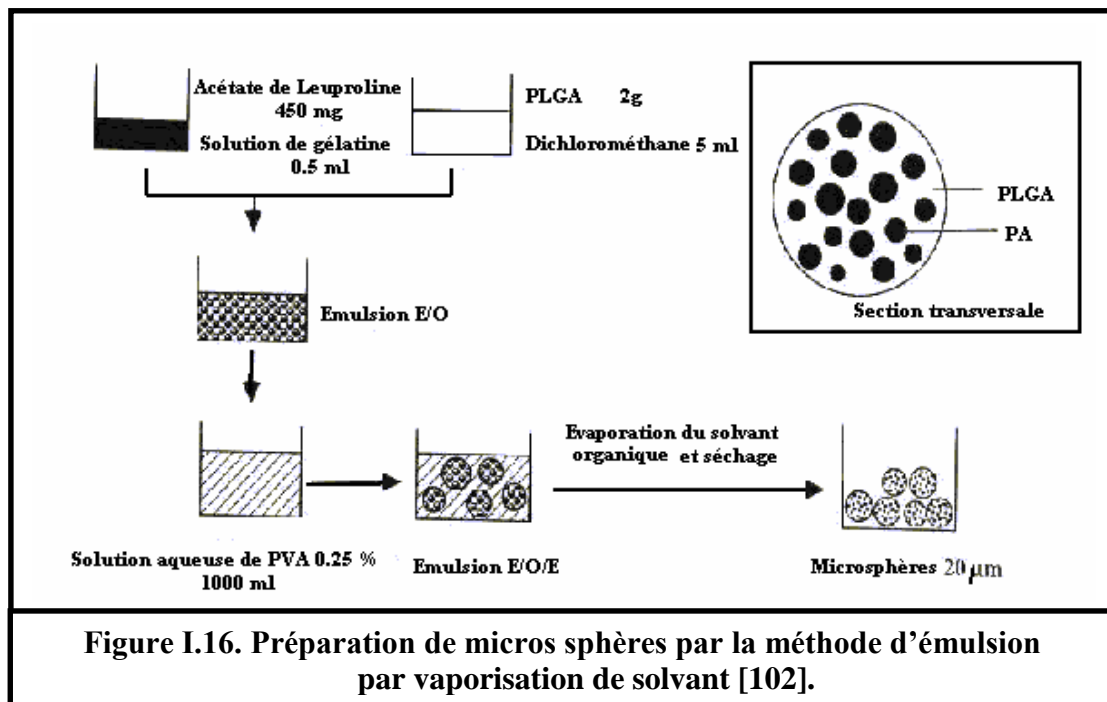
I.3.2.3.D. Préparation des micros sphères :

Ils existent plusieurs méthodes de préparation pour la microencapsulation de composé soluble dans l'eau. La majorité des méthodes peuvent être divisées en deux catégories :

- 1) Méthode d'émulsion par évaporation de solvant.
- 2) Méthode de séparation de phase.

Okada et al., Yamamoto et al. ont inventé la méthode d'émulsion par vaporisation de solvant (E/H/E) utilisable pour les substances solubles dans l'eau , c'est une méthode simple, matériel disponible et solvant organique avec faible point d'ébullition est utilisé pour éliminer le problème de solvant résiduel [105, 106] .

La procédure de préparation par cette méthode est montrée dans la figure I.16 .



I.3.2.3.E. Libération:

Les systèmes biodégradables utilisent le plus souvent une technologie matricielle, mais il existe aussi des systèmes réservoirs biodégradables comme les microcapsules, par exemple. Dans le cas de matrices biodégradables, l'érosion a lieu au cours du temps, libérant au fur et à mesure le PA incorporé. Dans le cas des systèmes réservoirs, la membrane polymérique peut se dégrader avant ou après la libération complète du PA du réservoir. à titre d'exemple, une variété de polymères polysaccharidiques tels que le dextran et les dérivés d'amidon sont utilisés comme film protecteur dégradé par les enzymes, pour la libération de médicaments activée au niveau du colon.

Une libération d'ordre zéro peut théoriquement être atteinte à partir de systèmes biodégradables si la géométrie de la matrice est telle que la surface d'érosion reste quasiment constante dans le temps et si la dissolution est une fonction linéaire de la surface (érosion hétérogène, polymères hydrophobes). Une situation dans laquelle l'érosion est le processus limitant de la libération reste assez difficile à obtenir en pratique. Souvent l'érosion survient par

fragments successifs non constants et n'est pas limitée à la surface de la matrice (érosion homogène). De plus, la diffusion du PA se rajoute fréquemment au processus d'érosion rendant ainsi difficile la modélisation de la libération de PA à partir de tels systèmes. [102, 107].

I.3.2.4. Systèmes transdermiques :

La peau est l'organe le plus exposé et le plus accessible du corps humain. Elle est choisie comme un site d'administration pour les drogues pharmaceutiques à action locale. Les formulations topiques contenant les drogues montrant une action systématiques sont dites systèmes de libération transdermiques (TDS) ou systèmes thérapeutiques transdermiques (TTS) . La libération transdermique peut être définie par la libération d'une drogue à travers la peau pour atteindre la circulation systématique avec une quantité suffisante pour être bénéfique après administration de la dose thérapeutique. Les TDS fournissent une variété d'avantages pour la voie transdermique, y compris l'élimination des problèmes de l'absorption gastro-intestinal et l'effet du premier passage hépatique, réduction du dosage et son intervalle, durée de l'activité, amélioration du consentement du malade, arrêt du traitement par un simple détachement du système de la surface de la peau, et une possible auto administration. Les drogues avec lesquelles la thérapie transdermique a été débutée sont la scopolamine, la nitroglycérine, le dinitrate isosorbide, la clonidine , l'estradiol, la nicotine et le testostérone.

En 1985 sont apparus les premiers systèmes thérapeutiques qui, maintenus sur la peau par un adhésif, permettent d'administrer un principe actif sur une surface délimitée, continu pendant plusieurs jours, à une vitesse constante, ce qui assure des concentrations plasmatiques efficaces et stables sur la durée d'utilisation.

Ce mode d'administration est intéressant pour toute médication de longue durée nécessitant de faibles taux plasmatiques.

Les systèmes transdermiques actuellement dispensés concernant les traitements de prévention cardiovasculaire (nitroglycérine pour l'angor), de substitution hormonale (estradiol, progestatifs, testostérone), de la douleur (fentanyl, buprénorphine), de sevrage tabagique (nicotine) et d'actions anticholinergique (scopolamine) [108, 109].

I.3.2.4.A. Structure et fonctionnement des systèmes transdermiques :

Tous les systèmes transdermiques actuels sont constitués d'un support externe imperméable, d'un compartiment comprenant le principe actif et un élément de contrôle de libération, d'un élément adhésif permettant le maintien au site d'application et d'un support protecteur amovible à retirer au moment de l'emploi.

L'élément de contrôle, généralement de nature polymérique, constitue un frein à la diffusion passive d'un principe actif vers la peau ; en régulant sa vitesse de transfert, il doit contrôler sa résorption cutanée et sanguine.

Selon le positionnement de l'élément de contrôle, on distingue plusieurs types des systèmes transdermiques (figure I-9).

I.3.2.4.B. Types des systèmes transdermiques

Ils existent trois types :

- **Le type réservoir associé à une membrane polymère** : le réservoir est constitué d'une solution ou d'une suspension de principe actif dans un véhicule liquide (figure I.17.b). La vitesse de transfert de principe actif dans la membrane semi-perméable régule sa libération, qui suit une cinétique d'ordre zéro, c'est-à-dire que le principe actif est libéré de façon constante au cours du temps. Il s'agit véritablement d'un système à libération contrôlée.

- **Le type matriciel** : il est constitué d'une masse polymérique dans laquelle est dissous (figure I.17.a) ou dispersé (figure I.17.e) le principe actif associé à un excipient liquide. Le pouvoir de diffusion du principe actif entre les chaînes polymères contrôle sa libération qui ne suit généralement pas une cinétique linéaire, sauf si l'on crée un gradient de concentration au sein de la matrice (systèmes multicouches avec concentration différente en principe actif). Ce type de patch est un système à libération modifiée et c'est la peau elle-même qui est le facteur limitant la pénétration puis la résorption du principe actif.

- **Système adhésive membranaires** : L'adhésif peut être situé sur le pourtour du système (cas des systèmes réservoirs), il peut aussi recouvrir la totalité de la surface de libération et faire partie intégrante de la matrice ; ce dernier cas correspond à des systèmes dits **adhésifs actifs** qui

ont l'avantage de présenter une technologie simplifiée, une faible épaisseur et une grande souplesse le rendant confortable pour le patient (figure I.17.c).

- **Système microréservoir :** les microcapsules et les macrocapsules préparés pour les membranes polymériques peuvent être utilisés dans ce type de système que l'on peut considérer comme un système matriciel monolithique, c'est un hybride d'un réservoir et d'une matrice à dispersion. Dans cette approche, le réservoir du médicament est formé d'une drogue solide suspendue dans une solution aqueuse d'un polymère liquide soluble dans l'eau. La suspension de la drogue est ensuite dispersée dans un polymère lipophile par des forces mécaniques pour former des milliers de microsphères réservoirs de drogues (figure I.17.d). [110]

I.3.2.4.C. Libération :

La voie transdermique permet d'éviter le passage gastro-intestinal et le métabolisme de premier passage hépatique qui lui est associé. Dans le cas des patchs de type réservoir, la quantité de médicament passant dans la circulation est contrôlée par une membrane.

La concentration plasmatique est proportionnelle à la dimension du patch. A l'application du premier patch, le taux de principe actif s'élève graduellement pour se stabiliser après 12 à 24 heures : en effet, un " dépôt cutané " de principe actif se forme lentement sous la peau, et c'est de ce dépôt que le principe actif passe dans le sang pour aboutir à son site d'action.

L'effet du médicament reste stable après changement du patch, pour autant que le délai mentionné par le fabricant soit respecté. En effet, lorsque l'ancien patch est retiré, le dépôt cutané qu'il a créé assure encore une diffusion continue de principe actif dans le sang, et cela jusqu'à ce qu'un autre dépôt cutané se crée sous le nouveau patch et prenne la relève [111].

Plus de 240 brevets décrivant des systèmes osmotiques ont déjà été publiés [112]. Tous ont en commun le fait d'utiliser la pression osmotique comme source d'énergie pour la libération contrôlée de PA.

Dans le cas le plus simple, un système réservoir est constitué d'un noyau solide comportant le PA souvent mélangé à un agent osmotique (NaCl ou KCl). Une membrane polymérique semi-perméable entourant le noyau permet une diffusion sélective de l'eau vers l'intérieur du système par simple appel osmotique. Cet apport d'eau augmente la pression dans le compartiment interne, entraînant alors la libération d'un volume égal de solution saturée de PA par un ou

plusieurs orifices percés connectant le compartiment interne au milieu externe. La vitesse de libération est influencée par les propriétés osmotiques du noyau, la surface et l'épaisseur de la membrane ainsi que sa perméabilité à l'eau [112]

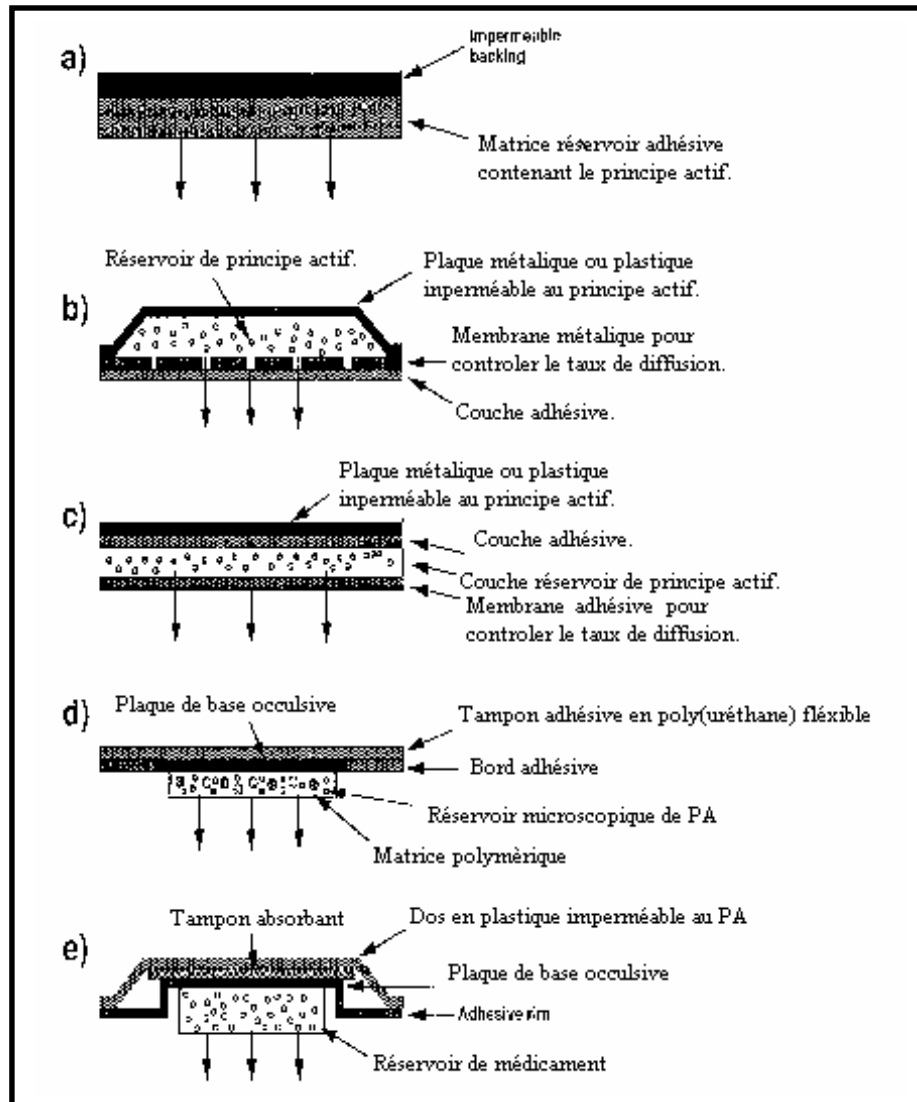


Figure I.17. Vues de la section transversal de différents types des systèmes transdermiques : (a) Système matriciel sensible à la pression ; (b) TDS à membrane modérée ; (c) TDS à adhésive contrôlé ; (d) TDS de type microréservoir ; (e) TDS de type matriciel à dispersion [110].

Le tableau I.5. Montre des exemples de systèmes transdermiques commercialisés en Suisse (avril 2002) [113].

Tableau I.5. Exemples de systèmes transdermiques commercialisés en Suisse.

<i>Nom de marque</i>	<i>Substance active</i>	<i>Type</i>	Peut-il être découpé ?
ANDRODERM	testostérone	réservoir	NON
NITRODERM TTS	nitroglycérine	réservoir	NON
NITRO-DUR TTS	nitroglycérine	matriciel	OUI
TESTODERM	testostérone	matriciel	OUI

CHAPITRE II

Synthèse, Caractérisation et Libération

CHAPITRE II. Synthèse, Caractérisation et Libération

II.1. Produits utilisés et leurs purification.....	<u>59</u>
II.2. Conditions de synthèse des systèmes de la libération et leurs codes.....	<u>58</u>
II.3. Synthèse de l'agent anti-inflammatoire et des systèmes de libération	<u>60</u>
II.3.1. Agent Anti-inflammatoire.....	<u>60</u>
II.3.2. Hydrogels à base de PEG.....	<u>62</u>
II.3.3. Polymères Vecteurs à base d'acide méthacrylique.....	<u>63</u>
II.3.4. Hydrogels à base de PEG et de MAA.....	<u>64</u>
II.3.5. Polymères Vecteurs Réticulés.....	<u>64</u>
II.3.5.1. Monomère M₂ : PEGME.....	<u>64</u>
II.3.5.2. Monomère M₃ : POMA.....	<u>65</u>
II.3.5.3. Réticulation.....	<u>67</u>
II.4. Etude de gonflement.....	<u>67</u>
II.5. Propriétés Thermiques.....	<u>68</u>
II.6. Etude Spectroscopique.....	<u>69</u>
II.6.1. Infrarouge à transformé de Fourier.....	<u>69</u>
II.6.2. Résonance magnétique nucléaire.....	<u>70</u>
II.7. Etude de la morphologie : SEM.....	<u>70</u>
II.8. Propriétés mécaniques : Compression.....	<u>70</u>
II.9. Chargement du principe actif et libération.....	<u>70</u>

Plan de travail expérimental

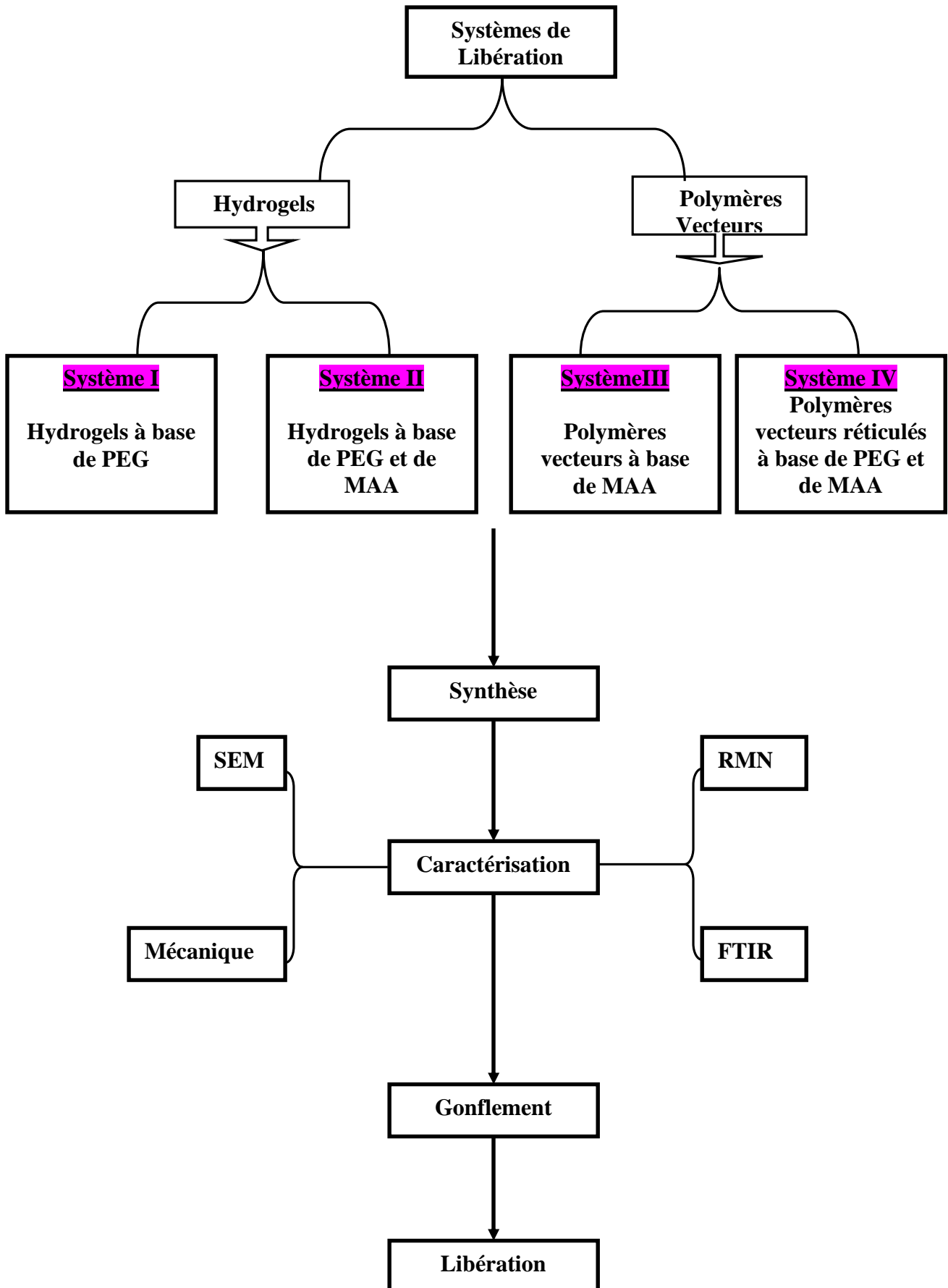



Tableau II.1. Conditions de synthèse des systèmes de la libération contrôlée et leurs codes.

Systèmes de la libération contrôlée de l'agent anti-inflammatoire														
I. Hydrogels à base de poly(éthylène glycol)														
M _n (PEG)	1000					2000					4000			
Code	Hyd 11	Hyd 12	Hyd 3	Hyd 14	Hyd 15	Hyd 21	Hyd 22	Hyd 23	Hyd 24	Hyd 25	Hyd 31	Hyd 32	Hyd 34	Hyd 34
PEG/ α	1/0.5	1/0.75	1/1	1/1.5	1/2	1/1	1/2	1/2.5	1/3	1/4	1/3	1/4	1/5	1/6
β	1.75	2.12	2.5	3.25	4	2.5	4	4.75	5.5	7	5.5	7	8.5	10
AA : 0.30g , 1.2 mmol					EC: HMDI et TDI					T ⁰ C : 40				
II. Polymères vecteurs à base d'acide méthacrylique														
Code	PV1	PV2	PV3	PV4	PV5	PV6	PV7							
M ₁ /M ₂	0/100	20/80	40/60	50/50	50/50	60/40	70/30							
% AR	0	10	10	0	10	10	10							
AA : 0.30g, 1.2 mmol				T ⁰ C : 40				Solvant : 40ml						
III. Hydrogels à base de Poly(éthylène glycol) et d'acide méthacrylique														
Code	Hyd1	Hyd2	Hyd3	Hyd4	Hyd5	Hyd6	Hyd7	Hyd8	Hyd9	Hyd10				
M _n (PEG)	600	1000	1500	1500	1500	1500	1500	1500	3000	6000				
% AR	10	10	2	4	8	10	10	12	10	10				
Solv (ml)	20	20	20	20	20	20	40	20	20	20				
T ⁰ C : 40					Init : 0.5%									
IV. Ter-polymères vecteurs réticulés														
Code	HydPV1	HydPV2	HydPV3	HydPV4	HydPV5	HydPV6	HydPV7							
M _n (PEG)	600	600	600	600	1000	1500	3000							
PEG (mol)	2.4	3.5	4.8	6	6	6	6							
M ₁ /M ₂ /M ₃ (%mol)	70/20/10	60/30/10	50/40/10	40/50/10	40/50/10	40/50/10	40/50/10							
AA : 0.30g , 1.2 mmol			T ⁰ C : 40			Solvant:40ml		Monom/Solv/Init/AR :10/6/0.0025/0.2						

2. Produits utilisés :

Le tableau suivant regroupe le code et la pureté des produits utilisés.

Tableau II.2. Code, structure, et pureté des produits utilisés.

Code	Nom selon UPAC	Structure chimique	Pureté (%)	Fournisseur
PEG	Poly (éthylène glycol) $M_n=600,1000, 1500,3000, 6000$	$H(OCH_2CH_2)_nOH$	99	FLUKA et MERK
PEGME	Poly (éthylène glycol) mono méthyle éther $M_n=600,1000,1500,3000$	$H(OCH_2CH_2)_nOCH_3$	99	FLUKA
MAA	Acide Méthacrylique	$H_2C=CH(CH_3)CO_2H$	99	FLUKA
EGD MMA	Ethylène glycol diméthacrylate	$[H_2C=C(CH_3)CO_2CH_2-]_2$	97	FLUKA
THF	Tetrahydrofuran		99	FLUKA
AIBN	2,2 Azobisisobutyronitrile	$(CH_3)_2C(CN)N=NC(CH_3)_2$ CN	98	PROLABO
MeOH	Méthanol	CH_3OH	98	PROLABO
EtOH	Ethanol	CH_3CH_2OH	95	PROLABO
AP	4-Aminophénol	$NH_2-C_6H_4-OH$	98	FLUKA
MPAA	4-méthoxy phényl Acétique acide	$CH_3O-C_6H_4-COOH$	97	FLUKA
CT	Chlorure de thionyle	$SOCl_2$	99	FLUKA
DCC	Dicyclohexylcabodiimide	$C_6H_{11}-N=C=N-C_6H_{11}$	98	FLUKA
DMPA	4-(diméthylamino)pyridine	$C_6H_5-N(CH_3)_2$	98	FLUKA
TDI	Toluene diisocyanate	$OCN-C_6H_4-NCO$	99	MERK Schuardt
HMDI.	Héxaméthylène diisocyanate	$OCN-C_6H_6-NCO$	99	MERK Schuardt
G	Glycérol	$C_3H_8O_3$	98	PROLABO
BC	Chlorure de Benzoyle	C_6H_5COCl	99	PACKEDIN

II.2. Purification des Produits utilisés :

- 4-méthoxyphényle acétique acide est recristallisé du mélange acétone/heptane.
- 4-aminophénol a subi une double recristallisation du mélange éthanol/heptane.
- Dicyclohexylcarbodiimide, 4-diméthylaminopyridine, Hexaméthylène diisocyanate, chlorure de thionyle sont utilisés sans purification.
- N, N-diméthylformamide est séché par le sulfate de magnésium pendant 02 jours.
- 2,2'-Azobisisobutyronitrile est purifié par une cristallisation fractionnelle du méthanol.
- Poly(éthylène glycol) utilisés sont séchés sous vide à 110-120 °C pendant 6 h.
- Glycérol est séché par addition de la chaux chauffée à 200°C.
- Méthacrylique acide est distillé sous vide pour éliminer les traces de l'inhibiteur (hydroquinone).
- Chlorure de méthacryloyle est purifié par distillation sous vide au moment de la réaction.

II.3. Synthèse :

II.3.1. Agent Anti-inflammatoire :

Nom : N-(4-hydroxyphényle), 2-(4-méthoxy phényle) acétamide

Code : AA

L'agent anti-inflammatoire est préparé par la réaction d'amidation du 4-méthoxyphényle acétique acide (0.05 mol, 8.3g) (MPAA) avec le 4-aminophénol (0.05 mol, 8.3g) (AP), en présence du dicyclohexylcarbodiimide DCC (0.05 mol), 4-(diméthyl amino)pyridine (DMAP) (0.005 mol) et le p-toluène sulfonique acide (PTS) (0.005 mol) utilisé comme un catalyseur dans un mélange de dichlorométhane/acétone (50 ml, 1:1) sous atmosphère inerte (N₂) avec agitation à la température ambiante pendant 24 heures. Après filtration, le filtrat est concentré et le sérum formé est cristallisé dans le chloroforme, filtré et lavé avec le chloroforme (**Schéma II.1 et II.2**).

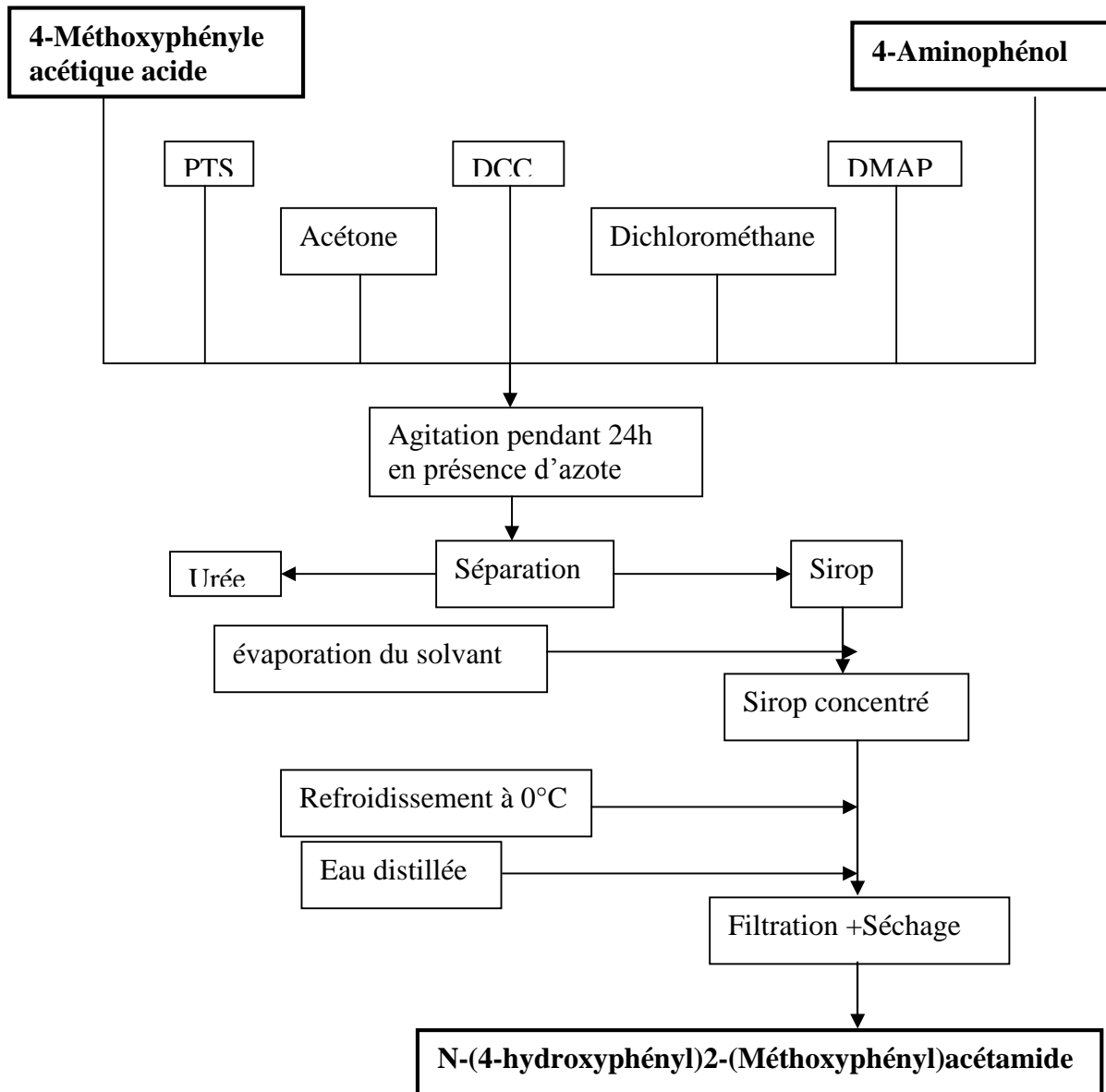
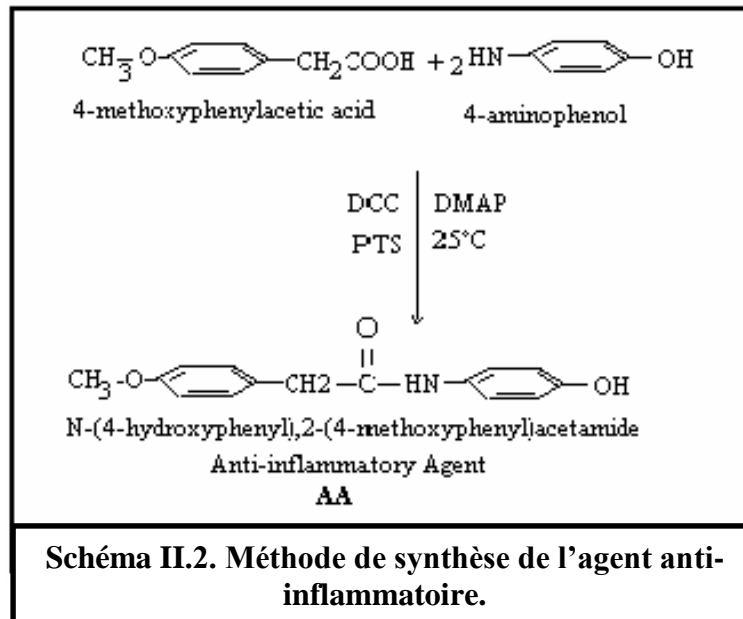


Schéma II.1. Etapes de synthèse de l'agent anti-inflammatoire.



II.3.2. Hydrogels à base de PEG :

Le PEG et le glycérol sont mélangés et chauffés à 75°C, sous agitation lente, on ajoute le chlorure de benzoyle goutte à goutte (pour retarder les réaction possibles de gélification). Le bras espaceur (HMDI) ou (TDI) est ensuite ajouté rapidement avec agitation pendant encore 5-10 min et le liquide résultant est versé dans des boîtes de pétri recouvertes, suivi d'un séchage à 100°C pendant 24h.

Pour obtenir différents degrés de réticulation dans le réseau du PEG à des rapport stœchiométriques ($[\text{NCO}]/[\text{OH}]$), différents pourcentages de glycérol ont été employés .

Par exemple, l'hydrogel noté PEG 2000(1/2.5) est un hydrogel basé sur 1mole de PEG 2000, et 2.5 mole(α) de l'agent de réticulation (glycérol).La proportion de l' HMDI ou TDI (β) peut être calculé à partir de l'équation suivante :

$$\beta = 1 + 1.5 \alpha$$

eq. II.1

Le PEG de masses moléculaires 1000, 2000, et 4000 réticulé synthétisés avec le TDI comme agent d'extension nous donne des hydrogels de couleur jaunâtre qui disparaît avec les cycles de gonflement et de dégonflement. Ils ont aussi un aspect caoutchouteux due à la réticulation des chaînes de PEG. Dans le cas de l'HMDI, les hydrogels formés ont un aspect blanchâtre et plus opaque.

Pour le PEG 1000 et le PEG 2000, il ne faut pas que le taux de l'agent de réticulation (le glycérol) diminue au-dessous de $\alpha = 0.75$ sinon, on aura un problème de malléabilité au cours des mesures de

gonflement. Pour le PEG 4000, ce dernier ne doit pas être au-dessous de $\alpha = 3$, sinon les hydrogels deviennent collants et solubles dans l'eau. Au-dessus de $\alpha = 6$, pour le PEG 4000, le gonflement provoque une dégradation mécanique des hydrogels.

Tableau II.3. Code et formulation des hydrogels à base de PEG Pour le HMDI ou le TDI.

M_n (PEG)	1000					2000					4000			
Code	Hyd1 1	Hyd 12	Hyd1 3	Hyd 14	Hyd 15	Hyd 21	Hyd 22	Hyd 23	Hyd 24	Hyd 25	Hyd 31	Hyd 32	Hyd 34	Hyd 34
PEG/ α	1/0.5	1/0.75	1/1	1/1.5	1/2	1/1	1/2	1/2.5	1/3	1/4	1/3	1/4	1/5	1/6
β	1.75	2.12	2.5	3.25	4	2.5	4	4.75	5.5	7	5.5	7	8.5	10

II.3.2. Polymères Vecteurs à base d'acide méthacrylique :

Tableau II.4. Codes et rapport molaire du monomère vecteur par rapport à l'acide méthacrylique.

Code	PV1	PV2	PV3	PV4	PV5	PV6	PV7
M_1/M_2	0/100	20/80	40/60	50/50	50/50	60/40	70/30
% AR	0	10	10	0	10	10	10

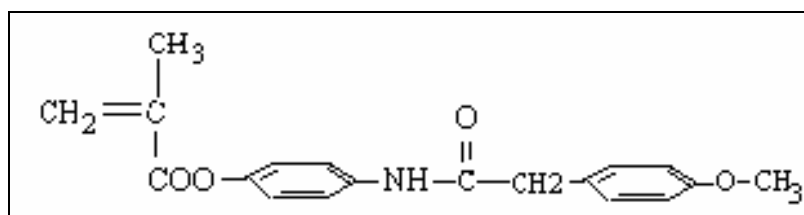
II.3.2.1. Préparation du polymère vecteur1 :

PV1

Généralement, la méthode utilisée pour préparer ce type de polymère est la polyaddition radicalaire libre en présence d'un solvant et d'un catalyseur. [115].

Dans notre cas, le catalyseur utilisé est le 2.2'-Azo-bis-isobutyronitrile (AIBN) en quantité de 0.1% en masse (13 mg), le solvant est le THF (40 ml). La concentration du monomère est 1 mol/l (13 g). On élimine tous les gaz par injection d'azote et on laisse le mélange sous agitation pendant 6h à la température 60 °C.

Après la polymérisation, le mélange est versé dans un excès de méthanol et le polymère précipité est filtré, lavé avec le méthanol et séché.



II.3.2.2. Préparation du copolymère vecteur 1 :

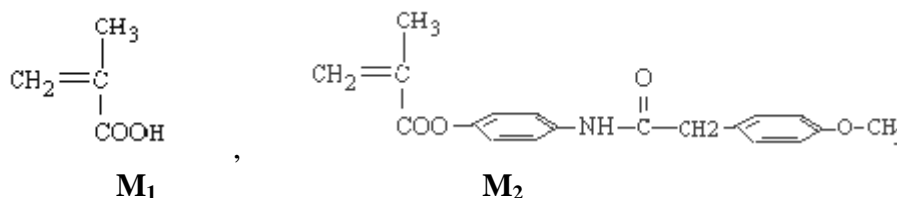
PV2-PV7

La copolymérisation est réalisée entre les deux monomères par introduction de $5.7.10^{-3}$ moles de chaque monomère dans un ballon de 250 ml et 4 mg d'AIBN (0.1% de la masse du mélange).

Dans un milieu inerte, on laisse le mélange sous agitation pendant 6 h à la température de 60°C .

La précipitation de ce copolymère se fait par de l'eau distillée, suivie d'un séchage.

Le Tableau II.4 regroupe toutes les formulations préparées en présence et en absence de l'agent de réticulation (Diéthylène glycol méthacrylate).



3.D. Hydrogels à base de PEG et de MAA.

Tableau II. . Codes, masse moléculaires, et taux d'agent de réticulation pour une mole d'acide méthacrylique

Code	Hyd1	Hyd2	Hyd3	Hyd4	Hyd5	Hyd6	Hyd7	Hyd8	Hyd9	Hyd10
M_n (PEG)	600	1000	1500	1500	1500	1500	1500	1500	3000	6000
% AR	10	10	2	4	8	10	10	12	10	10
Solv (ml)	20	20	20	20	20	20	40	20	20	20

Dans un bêcher, on met **8,47ml** de méthacrylique acide, **8,6g** dissoute dans **10ml** de l'eau et **0,82 ml (10%)** de l'agent de réticulation. Dans un autre bêcher on dissout le PEG dans **20 ml** de méthanol. Ensuite, après la fixation de la température à **70°C**, on fait mélanger les deux solutions dans un ballon et on réalise l'agitation jusqu'à la formation de l'hydrogel.

Pour la fixation des principes actifs à la chaîne polymérique, il est nécessaire d'utiliser des conditions modérées qui permettent un attachement sans aucun effet sur l'activité physiologique de la drogue. Pour cela, on a synthétisé le polymère vecteur selon deux étapes. La première étape consiste en un couplage de l'agent pharmacologiquement active avec le 4-aminophénol, en se basant sur la réaction de condensation de du groupement carboxylique du 4-méthoxyphényl acétique acide avec le groupement amine de l'élément de séparation, en présence du PTS, DMPA comme un catalyseur, et activée par le DCC à 25 °C.

Les carbodiimides ont été largement utilisés comme des agents de déshydratation pour les réactions organiques et ainsi employés comme des agents de condensation pour l'estérification et l'amidation des groupements d'acide carboxylique, particulièrement pour la synthèse des peptides. [116]

On choisit cette méthode de synthèse du principe actif, pour contrôler sélectivement la réaction d'amidation.

La deuxième étape est la réaction de modification très connue de Schotten Bauman, qui permet de préparer les dérivés acryliques dans des conditions très modérées.

Les polymères obtenus sont solubles dans les solvants polaires tels que le DMSO, le DMF, et le THF ou les mélanges d'acétone/eau, dioxane /eau ou DMSO/eau.

Les copolymères synthétisés montrent un faible taux de gonflement. La copolymérisation en présence d'agent de réticulation a donné des hydrogels collants.

II.3.3. Polymères Vecteurs Réticulés.

II.3.3.1. Monomère M₂

Nom: Poly (éthylène glycol) monométhyl éther monométhacrylate

Code: PEGMA

L'acide méthacrylique MAA(0.172g , 2 mmol) , le poly(éthylène glycol) monométhyl éther PEGME 2000 (2g , 1mmol) , le diméthylaminopyrrolidone DMAP (0.061g , 0.5 mmol) , et le dicyclohexyl carbodiimide DCC (0.413g , 2 mmol) sont dissout dans 40ml de dichlorométhane . La réaction se déroule pendant 24 heures sous agitation. Le précipité, dicyclohexylurée, est filtré, ensuite le solvant est évaporé (**Schéma II.3**).Le produits synthétisé est purifié par dissolution dans

de l'eau distillée. Cette solution est extraite avec l'heptane suivi par un mélange d'hexane et de dichlorométhane. Finalement, la phase organique est évaporée et séchée.

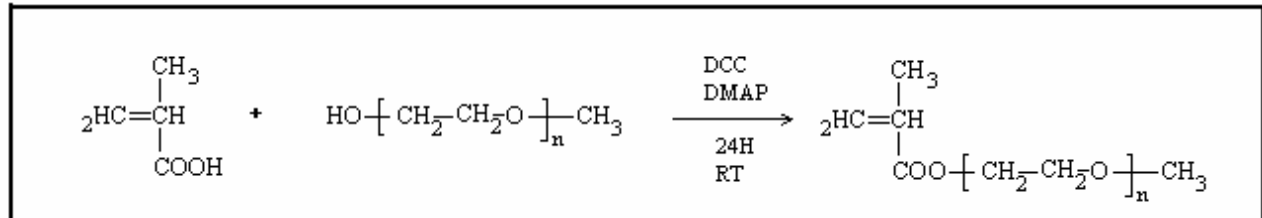


Schéma II.3. Réaction basée sur les carbodiimides pour la synthèse du Poly(éthylène glycol) monométhylether monométhacrylate [116].

II.3.3.2. Monomère M₃

Nom : N-(4-méthacryloyloxyphényle),2-(4méthoxyphényle) acétamide **Code :** MOPA

Selon la réaction de Schotten Bauman le monomère méthacrylique est préparé par la réaction de l'agent anti-inflammatoire avec le méthacryloylchlorure. Premièrement l'agent anti-inflammatoire (0.075mol) est dissout dans un mélange de 1:1 dioxane /eau (100ml) et d'hydroxide de sodium (5g). Le méthacryloylchlorure (0.1 mol) fraîchement distillé est ajouté par goutte au moyen d'une syringe sous agitation à 0° C pendant 3 heures. Après précipitation du MOPA, celui-ci est filtré et subit une double cristallisation avec le mélange méthanol/eau, filtré et séché (**Schéma 3**).

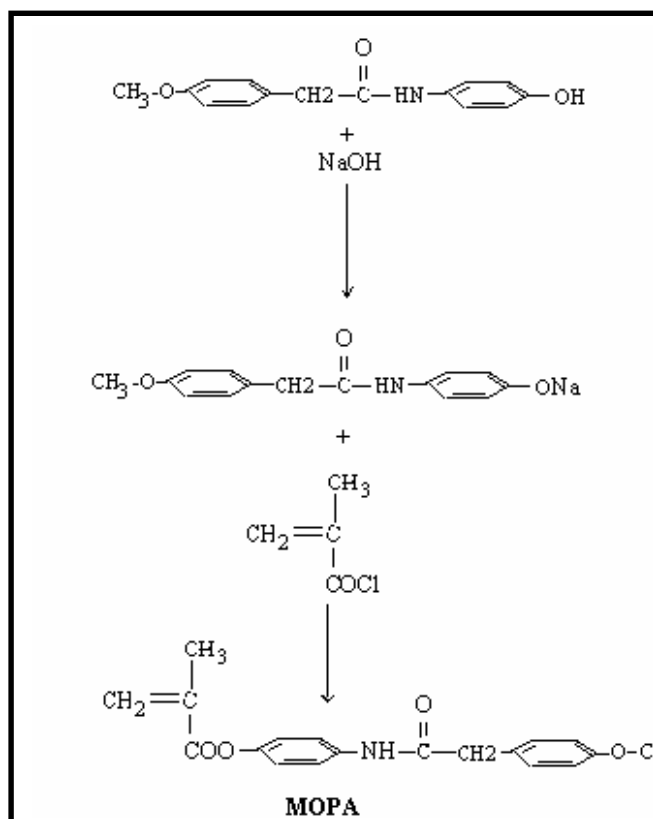


Schéma II.4. Synthèse du N-(4-méthacryloyloxyphényl),2-(4-méthoxyphényl) acétamide

Tableau II.6. Composition des monomères utilisés pour la préparation des hydrogels préparés par polymérisation dans un mélange d'éthanol et d'eau à 40°C pendant for 24 heures sous d'atmosphère d'azote en utilisant AIBN comme initiateur et l'éthylène glycol diméthacrylate comme agent de réticulation.

Hydrogel ID	PEG		Feed composition (wt %) ^a		Feed composition (mol %) ^a	
	M _n	mg	mmol	MAA/PEGMA/POMA	MAA/PEGMA/POMA	AA _{hyd} /AA ₀ (%) ^b
HydPV1	600	1.44	2.40	26/60/14	70/20/10	42.25
HydPV2	600	2.16	3.60	18/71/11	60/30/10	39.18
HydPV3	600	2.88	4.80	13/78/09	50/40/10	25.05
HydPV4	600	3.60	6.00	09/83/08	40/50/10	31.66
HydPV5	1000	6.00	6.00	06/89/05	40/50/10	22.85
HydPV6	1500	9.00	6.00	04/92/04	40/50/10	10.45
HydPV7	3000	18.00	6.00	02/96/02	40/50/10	15.11

^a Rapports massiques du monomères au solvant, initiateur et l'agent de réticulation est 10/6/0.0025/0.2.

^b Résultats obtenus par UV, AA_{hyd} et AA₀ sont la quantité du médicament dans l'hydrogel et dans le monomère respectivement POMA.

Les copolymères greffés de poly (acide méthacrylique) et le poly (éthylène glycol) sont synthétisés par la méthode de polymérisation radicalaire en solution. Les monomères avant utilisation sont distillés sous vide l'acide méthacrylique (MAA), le poly(éthylène glycol) monométhacrylate (PEGMA) de masse moléculaire du PEG est de 600 , 1000 , 1500 , et 3000, et le N-(4-méthacryloyloxyphenyl) , 2-(4-méthoxyphenyl) acétamide (MOPA). Les Copolymères avec différentes compositions de A à G (rapports massiques) (Tableau I) sont préparées. L'éthylène glycol diméthacrylate est ajouté comme un agent de réticulation avec un taux massique de 2 % en poids des monomères totales. Le mélange réactionnel est dilué par un mélange de 50: 50 éthanol : eau pour retarder l'autoaccélération durant la réaction de polymérisation. L'AIBN joue le rôle d'initiateur radicalaire en quantité de 0.025 % en poids de la somme des monomères. Le passage de la nitrogène dans le mélange réactionnel pendant 20min pour éliminer l'oxygène, qui peut jouer le rôle d'un piège pour les radicaux libres [117].

Les disques des hydrogels préparés en coulant le mélange réactionnel dans des fioles en poly (propylène), la polymérisation se déroule pendant 24 h à 40°C. Après une copolymérisation complète, des échantillons polymériques de formes cylindriques sont prélevés, séchés à l'air libre et coupés avec une épaisseur de 2 mm. Tous les échantillons sont lavés par de l'eau distillée et déionisé pendant une semaine pour éliminer les monomères non réagis, l'agent de réticulation, ou l'initiateur. Après lavage, les échantillons sont séchés à l'air et stockés dans un dessiccateur pour l'utilisation.

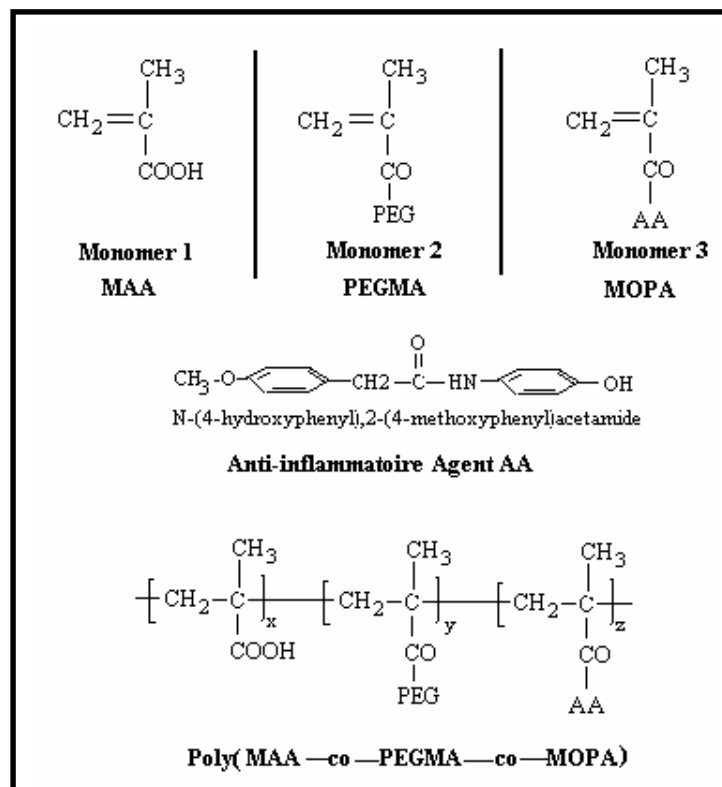


Schéma II.5. Structures moléculaires des monomères et des copolymères

Dans ce cas, le principe actif est lié chimiquement au monomère ou incorporé physiquement dans l'hydrogel.

Dans le but de déterminer les meilleures conditions de préparation des hydrogels préparés par polymérisation de l'acide méthacrylique en présence des oligomères de PEG et un agent de réticulation avec des taux de gonflement important, nous avons utilisé différents paramètres pour le contrôle de la réticulation : un taux de 8% d'éthylène glycol diméthacrylate et un volume bien déterminé du solvant, nous donne des hydrogels transparents, adhésives et de nature caoutchoutique ceci nous confirme la réaction de réticulation.

Des taux d'éthylène glycol diméthacrylate supérieur à 8% nous donnent des hydrogels opaques, et des masses moléculaires élevées de poly (éthylène glycol) ne permettent pas la réticulation de ce système.

La ter polymérisation en présence d'un agent de réticulation en présence d'initiateur peut conduire à des hydrogels avec un taux de gonflement très important (le plus élevé est vers 1400%). Ces hydrogels sont de couleurs blanchâtres et adhésives.

II.4. Etude du gonflement :

Les xérogels sont émergés dans de l'eau distillée et ionisées à température ambiante et leurs poids est déterminés à différents intervalles de temps jusqu'à saturation. L'équation suivante à été utilisée pour le calcul du rapport de gonflement (G%):

$$G(\%) = (W_s - W_d) / W_d \quad \text{eq. II.2}$$

Où W_s et W_d sont le poids de l'hydrogel gonflé et séché respectivement [118]. Quelques hydrogels se gonflent à un point qu'ils deviennent fragiles à la main. Ceux -ci sont placés sur des récipients pour le calcul du poids munis d'un tamis. Le récipient contenant l'hydrogel est immergé dans l'eau pour les mesures du gonflement. Ce récipient est ensuite tiré de l'eau pour être séché et on élimine l'eau de surface par un papier de serviette. Ensuite le poids de l'hydrogel gonflé est mesuré par la soustraction le poids du récipient du poids total (**figure II.1**).

Pour les hydrogels du système 4 (réticulation de MAA avec le PEG), des disques des hydrogels séchés sont séchés dans 50 mL de fluide gastrique simulé sans enzymes SGF (pH 1.2) ou dans un fluide intestinal simulé sans enzymes SIF (pH 7.2) at 37°C (Tableau II). SIF et SGF sont préparés selon la méthode décrite dans le *US Pharmacopeia* [119] . A un temps spécifique, les disques sont retirés des solutions tonponées, souillés de l'eau de surface, et pesés à des intervalles de temps spécifiques.

Pour les hydrogels super poreux, le gonflement des réseaux peut être exprimé par le rapport de gonflement massique q [120]:

Tableau II.7 : Nature, Forme et Dimensions des systèmes utilisés pour le gonflement et la libération

Système	Nature du système	Mode d'incorporation du PA	Forme	Dimensions
Sys 1 : PEG	Hydrogel	Physique	Carré	e x C 1 cm x 2 mm
Sys 2 : PMAA	Polymère Vecteur	Chimique	Disque	r x e 1 cm x 1 mm
Sys 3 : PEG+PMAA	Hydrogel	Physique	Carré	e x C 1 cm x 2 mm
Sys 4 : PEG+PM-AA	Hydrogel à base de Polymère Vecteur	Chimique	Cylindre	r x e 1 cm x 2 mm

$$q = W_s / W_d$$

eq II.3

Où W_s est le poids de l'hydrogel gonflé et W_d est le poids de l'hydrogel initialement séché. Les poids sont calculés comme une déviation standard de 3 expériences indépendantes.

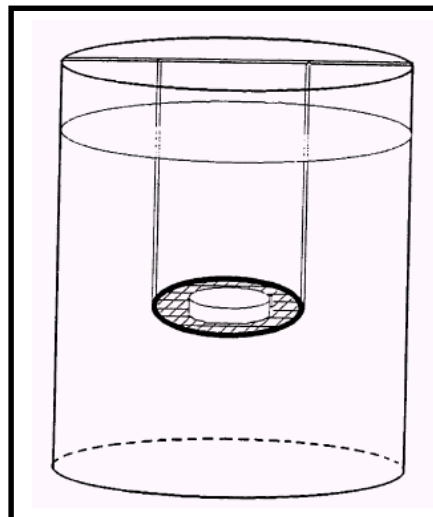


Figure II.1. Dispositif permettant les essais du gonflement des échantillons sensibles

II.5. Propriétés Thermiques : Calorimétrie différentielle à balayage (DSC)

C'est une méthode d'analyse thermique des transitions en terme énergétique. On mesure le gradient de puissance électrique nécessaire pour maintenir l'échantillon et la référence à une température identique. Cette technique permet de déterminer les températures de fusion T_f , température de vitrification (transition vitreuse) T_g et les températures de décomposition des matériaux.

Pour la détermination des températures de fusion T_f et de transition vitreuse T_g des produits et des polymères synthétisés ; des échantillons de masse ($m=10\text{mg}$) ont été testés dans des creusés en Aluminium sous environnement inerte (Azote), à une vitesse de balayage $10^{\circ}\text{C}/\text{mn}$, dans un intervalle de température allant de 25 à 250°C en deux passage.

L'appareillage est une calorimétrie différentielle à balayage (DSC) de marque DSC 7 de PERKIN ELMER.

II.6. Etude Spectroscopique :

II.6.1. Infrarouge à transformateur de Fourier :

La spectroscopie d'infrarouge est une méthode basée sur l'absorption, ou la réflexion par l'échantillon des radiations électromagnétiques.

Elle permet d'analyser la matière sous ses trois états (solide, liquide et gazeux) en donnant des informations pour :

- La caractérisation ou l'identification d'un produit inconnu.
- Le suivi d'une purification ou l'évolution d'une réaction.
- Eventuellement, le dosage d'un composé.

Le domaine de nombre d'onde utilisé en pratique est de 4000 à 625 cm^{-1} .

Les échantillons analysés sont à l'état solide en pastille, avec le KBr à 3 % en concentration massique.

L'appareillage utilisé est un spectrophotomètre à transformateur de Fourier (FTIR) de PERKIN ELMER

II.6.2. Spectroscopie d'Ultraviolet et du visible :

La spectroscopie d'absorption UV/Vis est fondée sur le phénomène d'absorption d'énergie lumineuse par une substance et la radiation électromagnétique. Une molécule absorbe une partie de la radiation électromagnétique, cette absorption d'énergie est automatiquement accompagnée d'une transition électrique d'un niveau fondamental à un niveau d'énergie supérieure.

Les spectromètres UV/Vis permettent d'obtenir le spectre des composés examinés sous la forme de la transmittance ou de l'absorption en fonction des longueurs d'onde en nanomètres.

Cette technique permet le suivie de la libération des principes actifs.

L'appareillage utilisé est un spectrophotomètre UV/Vis (UNICAM 3000).

C. Résonance magnétique nucléaire :

La méthode consiste à mesurer la vibration du proton ^1H . L'appareil utilisé est de type ' BRUKER 400 MHz 'le solvant utilisé est le CDCl_3 à une concentration de 2% massique.

II.7. Chromatographie à perméation de gel GPC :

La masse moléculaire est déterminée par GPC avec un appareil à quatre colonnes dans le THF (0.2 % massique) à 25°C pour les deux polymères. Pour la référence de calibrage universelle avec des PS standards.

II.8. Microscopie électronique à balayage (SEM) :

La morphologie de la structure poreuse a été examiné avec un microscope électronique à balayage SEM (JSM-840, JEOL).Les hydrogels séchés sont coupés pour exposer leurs structure intérieures , fracturés dans l'azote liquide et les surfaces sont recouvertes ensuite par des couches fines de plomb pour des observations ultérieures .

II.9. Propriétés mécaniques : Compression.

Dans le but d'obtenir les valeurs du module de Young, des échantillons de l'hydrogel sont soumis à 10 % de compression et décompression en utilisant une machine universelle instron de type L Y ADAMEL LHOMARGY couplée avec un computer .Les tests de compression sont réalisés sur des disques cylindriques de 2.8 cm de diamètre et 1 cm d'épaisseur sous une vitesse de 10 mm/min.

II.10. Chargement du principe actif et libération :

Des fragments des hydrogels sont gonflés jusqu'à saturation pendant 5 jours dans une solution saturée de l'agent anti-inflammatoire, ils seront ensuite transférés dans des flacons contenant du méthanol. Les flacons sont maintenus à 25°C . La libération du principe actifs est suivie continuellement par le suivit de l'absorbance en fonction du temps par la spectroscopie UV-

visible (DU-70 spectromètre Becknom), l'échantillon montre une bande d'absorption caractéristique à 294 nm.

II.11. Méthode de l'hydrolyse:

Des échantillons des hydrogels séchés sont gonflés dans 10mL du SGF (pH 1.2) ou SIF (pH 7.2). le mélange est introduit dans un flacon de 25 mL maintenu à 37°C. 3 mL d'échantillon sont prélevé à des intervalles choisis. Le volume prélevé est place avec le SGF or SIF (Trois essais).

La libération et la concentration du N-(4-hydroxyphenyl), 2-(4-methoxy phenyl) acetamide AA est suivie continuellement par enregistrement du variation de l'absorbance avec le temps par l'analyse UV (DU-70 spectrometer Becknom), l'échantillon montre une d'absorption caractéristique UV à 294 nm pour le pH 1.2 et 314nm pour pH 7.0

Tableau II.7. Composition du milieu de dissolution pour les tests de dissolution in vitro. [119]

Milieu	Composition	
Fluide simulé Intestinal (SIF), pH 7.0	KH ₂ PO ₄	68.05 g
	NaOH	08.96 g
	Pepsine A	3.2 g
	Eau déionisée	1 L
Fluide simulé Gastrique (SGF), pH 1.2	HCl	7 ml
	NaCl	0.20 g
	Pancréatine	1.0 w/v
	Eau déionisée	10.0 L

CHAPITRE III. Résultats et discussions

PARTIE 1

III.1. Systèmes avec principe actif incorporé physiquement75

Publiée dans la revue Annales de Chimie Sciences des Matériaux
Ann Chem Sc Mat, 32(5), 2007, pp 431-446

<i>III.1.1. Hydrogels à base de PEG</i>	75
III.1.1.1. Etude du gonflement.....	75
III.1.1.1.A Taux de gonflement.....	75
III.1.1.1.B Effets de la température sur le taux de gonflement.....	76
III.1.1.1.B ₁ Thermo sensibilité des hydrogels.....	76
III.1.1.1.B ₂ Variation thermique du taux de gonflement.....	77
III.1.1.2. Propriétés diffusionnelles des hydrogels.....	79
III.1.1.2.A. Coefficients de diffusion.....	79
III.1.1.2.B. Effets de la température sur la libération.....	83
III.1.1.3. Propriétés thermiques en relation avec celles du réseau ..	84
III.1.1.4. Structures microscopiques des hydrogels.....	87
<i>III.1.2. Hydrogels à base PEG et de MAA</i>	89
III.1.2.1. Etude du gonflement.....	89
III.1.2.1.A Influence du poids moléculaire du PEG.....	89
III.1.2.2.B Influence du taux d'agent de réticulation.....	91
III.1.2.3.C Sensibilité à la température.....	92
III.1.2.4.D Sensibilité au pH.....	93
III.1.2.2. Libération du principe actif.....	94
III.1.2.2.A Evolution de la masse libérée.....	95
III.1.2.2.B Détermination des coefficients de diffusion.....	95
III.1.2.2.B ₁ Coefficient de diffusion du solvant.....	95
III.1.2.2.B ₂ Coefficient de diffusion du Principe actif.....	97

PARTIE 2

III.2. Systèmes avec principe actif incorporé chimiquement99

Publiée dans la revue Acta Pharmaceutica
Acta Pharmaceutica 3 (2007) 301-314

<i>III.2.1. Polymères et copolymères Vecteurs à base de MAA</i>	99
III.2.1.1. Polymères Vecteurs à base de MMA.....	99
III.2.1.1.A Variation du gonflement.....	100
III.2.1.1.B Libération du Principe actif.....	101
<i>III.2.2. Hydrogels à base de Polymères Vecteurs</i>	105
III.2.2.1. Caractérisation Spectroscopiques.....	105
III.2.2.1.A Infrarouge a transformée de Fourier.....	105
III.2.2.1.B Résonance nucléaire magnétique.....	111
III.2.2.2. Propriétés Thermiques (DSC Température de Fusion).....	113
III.2.2.3. Masses Moléculaires (GPC).....	116
III.2.2.4. Etude du Gonflement.....	117
III.2.2.4.A Effet de la composition de l'hydrogel et du pH sur le gonflement	120
III.2.2.4.B Sensibilité des hydrogels au pH.....	122
III.2.2.4.C Mécanisme du transport diffusionnel.....	123
III.2.2.5. Libération de l'agent anti-inflammatoire.....	127
III.3. Etude Comparative et Structures Proposées.....	131

Résultats et Discussions

PARTIE 1

III.1. Systèmes avec principe actif incorporé physiquement

III.1.1. Hydrogels à base de PEG :

III.1.1.1. Etude du gonflement

III.1.1.1.A Taux de gonflement

Les courbes de gonflement des hydrogels sont schématisées par les figures (III.1) et (III.2a, 2b).

Ces figures montrent que l'évolution du gonflement passe par deux étapes avec 2 différentes vitesses d'absorption : La première est rapide et la seconde est nulle ou le gonflement devient constant et maximum qu'on appelle le gonflement en masse maximum (MES). à la température ambiante, on observe que le temps nécessaire pour atteindre la valeur du gonflement en masse maximum de l'hydrogel diminue avec l'augmentation de la proportion molaire de l'agent de réticulation et ce dernier est au minimum 15 h.

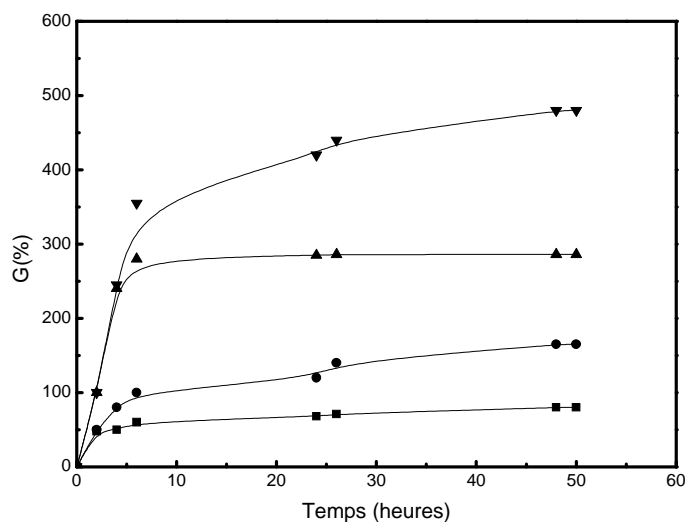
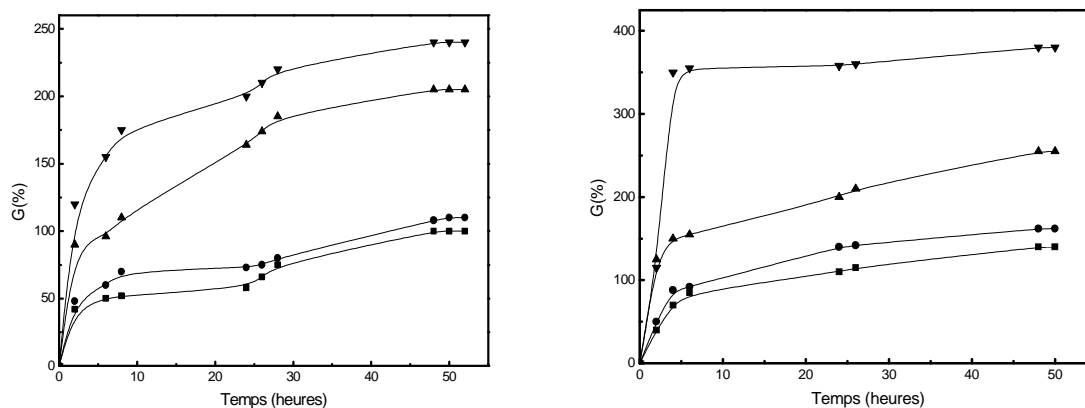


Figure III.1. Variation du gonflement des hydrogels de PEG 1000 en fonction de la proportion de l'étendeur de chaînes HMDI dans l'eau à 25°C

(▼ : PEG1000(1/0.5), ▲ : PEG1000(1/1)
◆ : PEG1000 (1/1.5), ■ : PEG1000 (1/2)).



-A- TDI édteur de chaînes

-B- HMDI édteur de chaînes

Figure III.2. Variation du gonflement des hydrogels de PEG 1000 en fonction de la proportion de l'édteur de chaînes dans l'eau à 25⁰C

▼ : PEG2000 (1/2), ▲ : PEG2000 (1/2.5) ◆: PEG2000 (1/3), ■:PEG2000 (1/4).

III.1.1.1.B Effets de la température sur le taux de gonflement

III.1.1.1.B₁ Thermo sensibilité des hydrogels

Nous avons aussi étudié la thermo-reversibilité de l'hydrogel qui schématisée par la figure III.3.

Un échantillon du xérogel de forme carré de 1 cm est immergé dans de l'eau distillée à 25 °C jusqu'à un gonflement maximum. La largeur de l'échantillon PEG 1000 /TDI (1/1) est augmenté à 3.85 mm en 24 heures, montrant une valeur de gonflement maximum de 110 %. L'hydrogel est ensuite transféré dans le bain d'eau maintenu à 60 °C pour un dégonflement .l'hydrogel se dégonfle en 15 heures indiquant un rapport de gonflement de 44.8 %(1.568 mm), ensuite il atteint un deuxième regonflement à la valeur précédente de 105%, ceci indique la nature thermoréversible du gel (la cinétique gonflement-dégonflement réversible de l'hydrogel) tel est montré dans la Figure III.3.

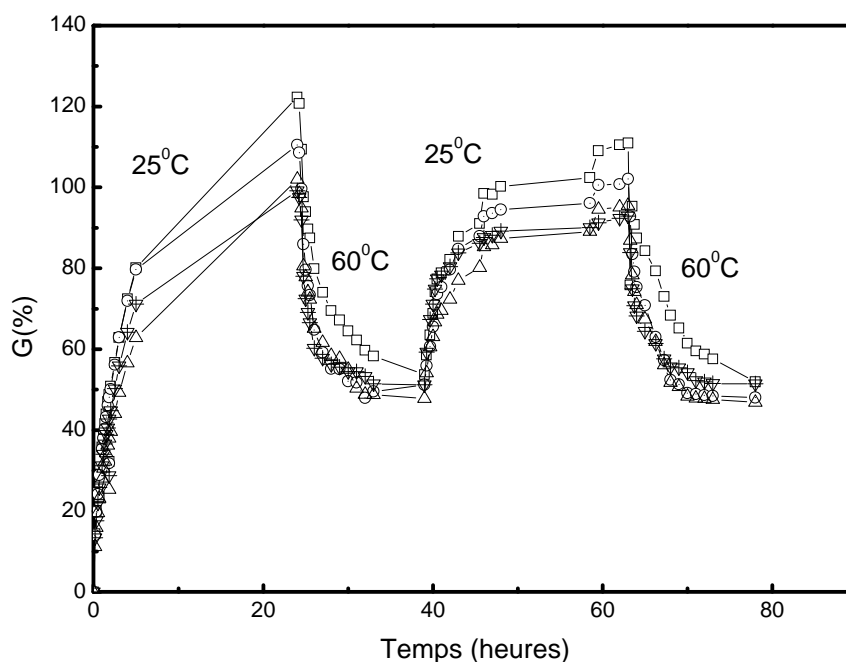


Figure.III.3 la sensibilité de la dépendance du gonflement au temps des Hydrogels de PEG1000/TDI aux changements répétés de température entre 25⁰ C et 60⁰ C. □ 1/0.5 ○1/1 △ 1/1.5 ▽ 1/2

III.1.1.1.B₂ Variation thermique du taux de gonflement

Les figures (III.4a, III.4b) et III.5 montrent l'effet de la température sur le rapport maximum du gonflement massique de l'hydrogel. On peut déduire de ces résultats que l'augmentation de la température provoque une diminution du rapport de gonflement maximum. Le PEG est un polymère soluble dans l'eau avec une température inférieure critique de solution (LCST) de 95⁰C [121] et à des températures proche de la LCST les valeurs de MES deviennent indépendante de la proportion du glycérol.

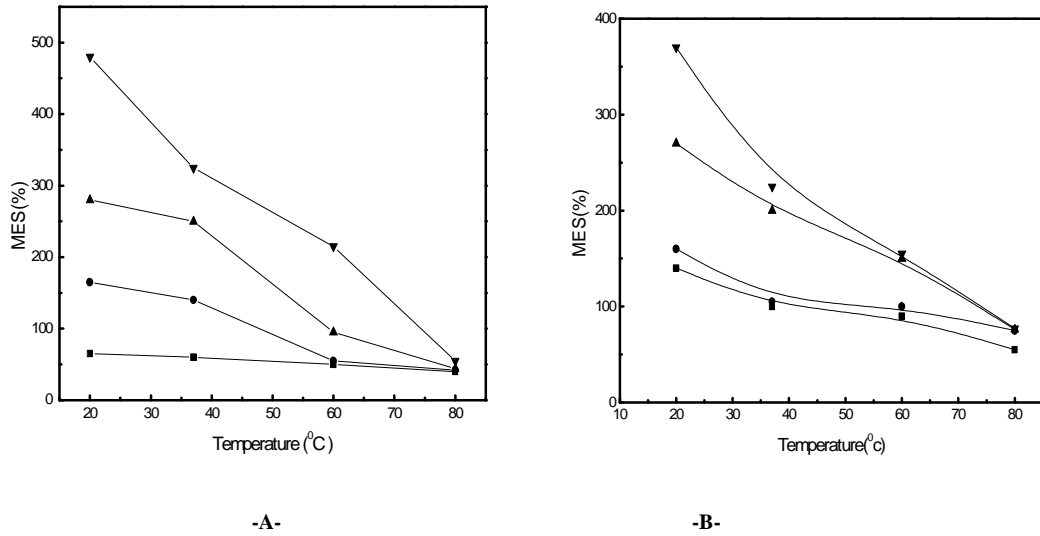


Figure III.4. Variation des valeurs de MES des Hydrogels de PEG en fonction de température et la masse molaire de HMDI.

-A- ▼ : PEG1000 (1/0.5), ▲ : PEG1000 (1/1) -B- ▼ : PEG2000 (1/2), ▲ : PEG2000(1/2.5)
 ◆ : PEG1000 (1/1.5), ■ : PEG1000 (1/2). ◆ : PEG2000 (1/3), ■ : PEG2000 (1/4)

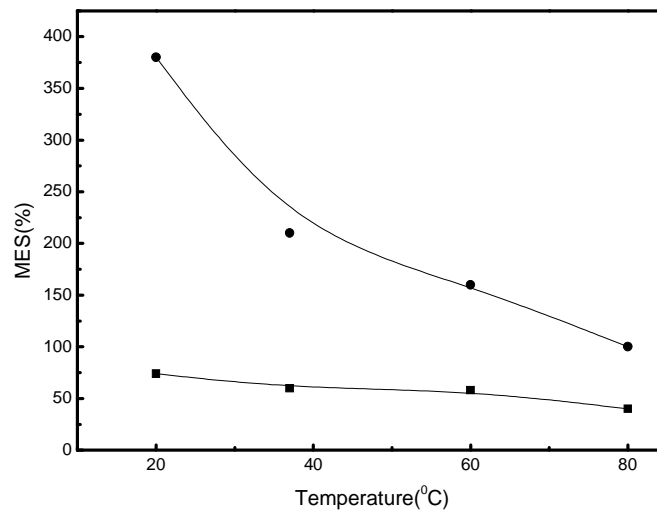


Figure III.5. Variation des valeurs de MES des hydrogels de PEG 1000 en fonction de la température et la masse molaire de HMDI .

● : PEG 2000 (1/2), ■ : PEG 1000 (1/2)

Ces résultats sont en accord avec celles reportés par N.B.Graham [122] .Le gel du PEG se gonfle dans l'eau et forme des hydrates spécifiques à travers de la formation des

liaisons hydrogène intermoléculaires entre l'atome de l'oxygène du PEG et l'atome d'hydrogène de l'eau (H₂O et PEG) qui peut facilement se rompre quand la température augmente au dessus de la LCST, pendant que les interactions hydrophobiques augmente .Le gonflement peut être aussi augmenté par l'augmentation de la longueur des segments du PEG ou par diminution du degré de réticulation comme il est montré par les figures 4 et 5 respectivement .

III.1.1.2. Propriétés de diffusion des hydrogels

III.1.1.2.A. Coefficients de diffusion

Détermination de la courbe d'étalonnage :

Tableau III.1 : Absorbances ($\lambda_{max}=294nm$) des solutions de l'agent anti-inflammatoire à différentes concentrations.

Concentration (10 ⁴ M).	Absorbance $\lambda_{max}=294nm$
0	0
1	0.153
3	0.472
5	0.783
7	1.071
10	1.557

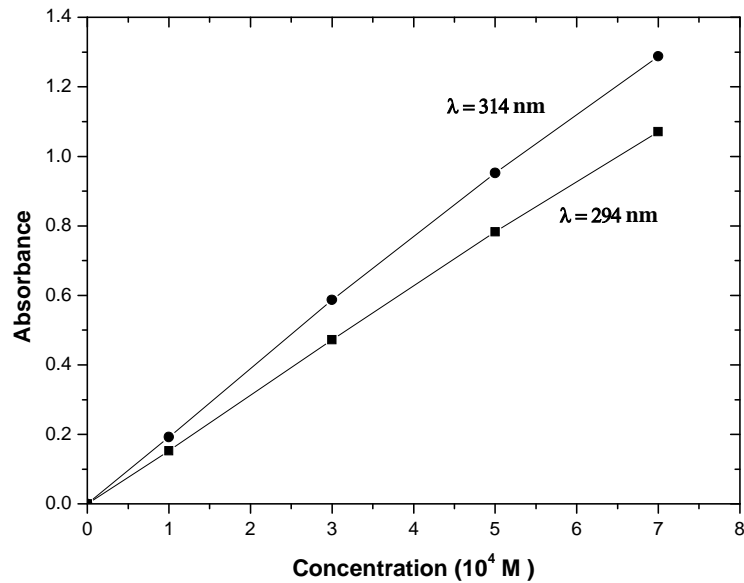


Figure III.6. Courbe d'étalonnage de PA.

L'analyse du mécanisme de diffusion de l'eau dans les systèmes polymériques gonflables a attiré une attention considérable durant les années récentes, à cause des applications importantes des polymères gonflables.

Selon la théorie de diffusion, la pénétration du solvant dans le réseau polymérique peut être classé en trois cas: (Cas I) Diffusion fickienne, (Case II) diffusion non-fickienne et diffusion anormal, originellement proposée par Alfrey et al [123]. Une tel classification peut être jugée par F, la quantité du solvant absorbée par unité de surface de l'hydrogel reliée à t, par la relation suivante :

$$F = k.t^n \tag{eq.III.1}$$

F est la fraction absorbée au temps t, k est une constante d'incorporation caractéristique du système du réseau macromoléculaire et le pénétrant n est l'exposant diffusional qui indique le mécanisme de transport :

$$\left\{ \begin{array}{l} n=1/2 \text{ pour la diffusion selon fick.} \\ n=1 \text{ pour le Cas II.} \\ 0.5 < n < 1 \text{ diffusion anormale [14].} \end{array} \right.$$

Dans les Hydrogels il y a un flux d'eau dans la matrice, résultant des couches extérieurs gonflées et un flux de contre courant du soluté à travers cette couche hydratée et gonflée. Ces systèmes stipule une approche pour atteindre des vitesses désirables d'ordre zéro (indépendantes du temps) de libération des biomolécules [123]. Les coefficients de diffusion sont calculés par les relations suivantes:

$$F = Q_t/Q_{\infty} = 4[D.t/\pi h^2]^{1/2} - \pi [D.t/\pi h^2] - \pi/3[D.t/\pi h^2]^{3/2} + \dots \quad \text{Eq III.2}$$

Où D en cm^2s^{-1} , t en secondes et h est l'épaisseur de l'échantillon du polymère en cm. Pour des fractions absorbées inférieures à 60%, l'équation suivante est valable :

$$F = 4(D.t/\pi h^2)^{1/2} \quad \text{Eq III.3}$$

En traçant F en fonction de $t^{1/2}$ comme il est indiqué dans la (figure III.7), qui indique que le temps de libération est au moins 8 heures pour PEG 4000 HMDI (1/2). D'un autre coté, l'augmentation de la vitesse de libération pour l'hydrogel contenant les segments de PEG 2000 est élevée par rapport à celui qui contiennent PEG 4000.

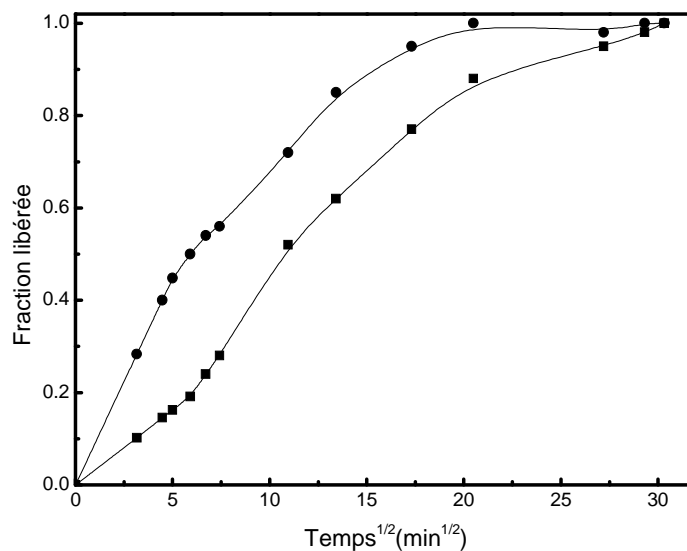


Figure III.7. Interprétation Fickienne de la libération de l'agent anti-inflammatoire chargé à 25 °C (■ : PEG 4000 HMDI (1/2) ● : PEG 2000 HMDI (1/2)).

Ceci est du à l'augmentation du contenu en eau qui augmente le volume libre de l'hydrogel.

En utilisant le logarithme naturel de l'équation .5,

$$\ln F = n \ln(t) + \ln(k) \tag{Eq III.4}$$

où,

$$k = 4(D/\pi h^2)^{1/2} \tag{Eq III.5}$$

n et k sont calculés à partir de la pente et l'intersection de la courbe de ln (f) en fonction de ln (t) (3). On peut déduire que la diffusion est fickienne dans le cas ou on a une droite jusqu'à 60% de la quantité totale libérée dans la courbe de la fraction libérée en fonction de $t^{0.5}$ pour chaque composition. Le coefficient de diffusion et le paramètre K sont calculée à partir de l'équation (6) et regroupés dans le tableau III.2.

Tableau III.2. Coefficients de diffusion ($D \cdot 10^6 \text{ cm}^2/\text{s}$) et $k \cdot 10^3$ de l'agent anti-inflammatoire chargé à 25 °C dans les Hydrogels de PEG.

PEG 1000			PEG 2000			PEG 4000		
Systeme	D	K	Systeme	D	K	Systeme	D	K
1/0.5	2.21	9.85	1/1	4.15	13.13	1/3	9.93	20.32
1/0.75	1.58	8.10	1/2	3.22	11.57	1/4	7.64	17.82
1/1	1.24	7.18	1/2.5	3.00	11.17	1/5	6.05	15.86
1/1.5	0.93	6.22	1/3	1.75	8.53	1/6	3.17	11.48
1/2	0.42	4.18	1/4	0.85	5.94	/	/	/

(Figure III.8) montre que les valeurs de D augmente par réduction de la proportion de la masse molaire de l'agent de réticulation (glycérol) ou en utilisant des longue chaînes de PEG. Ces résultats indiquent que la diffusion des médicaments à travers de l'hydrogel gonflé dépend de la structure poreuse de l'hydrogel: Des valeurs élevées du rapport de gonflement correspondent à des valeurs faibles du coefficient de diffusion. Des petites valeurs de D sont obtenues dans le cas des hydrogels basés sur le PEG1000 (1/2) (1/1.5) et de ces systèmes peuvent être utilisés comme des systèmes de libération retardée.

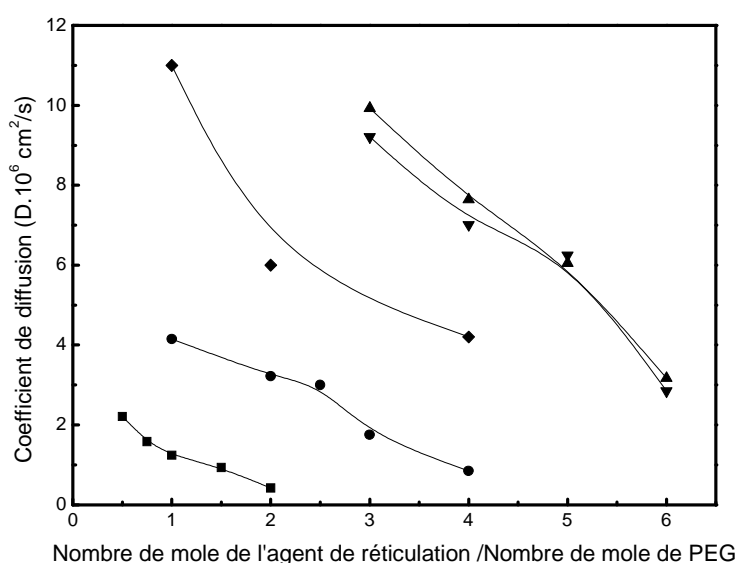


Figure III.8. Coefficient de diffusion en fonction de nombre de mole de l'agent de réticulation.

■ : PEG 1000 loaded at 25⁰C, ● : PEG 2000 loaded at 25⁰C, ▲ : PEG 4000 loaded at 25⁰C
▼ : PEG 4000 loaded at 15⁰C, ◆ : PEG 6000 loaded at 25⁰C(M.Iza et al [35]).

III.1.1.2.B. Effets de la température sur la libération

On peut déduire des propriétés des hydrogels de PEG, la diffusion de l'agent anti-inflammatoire du réseau PEG4000 (1/4) devienne rapide quand la température de chargement est diminuée comme il est schématisé par la figure 8 qui indique que la fraction libérée de l'agent anti-inflammatoire à 25⁰C de PEG 4000, chargée à 15⁰C et 25⁰C. M.Iza [35] à utilise le PEG 6000 et 1,2,6-hexanetriol comme un agent de réticulation) pour la libération de

l'acébutolol et les valeurs de D sont entre 3.8 et 11.10^{-6} cm^2/s (figure III.9). Ceci est du au tendeur de chaîne utilise et à la structure chimique de la bio molécule libérée.

La nette différence entre les temps caractéristiques des deux processus (gonflement et libération) permette de modifier la cinétique de libération du médicament dans ce sens.

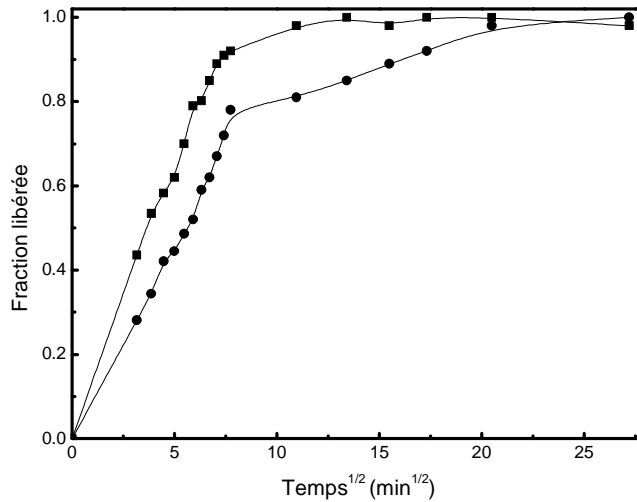


Figure III.9. Effet de la température sur les propriétés de libération

● : PEG 4000 HMDI (1/4) chargé et libéré à 25°C

■ : PEG 4000 HMDI (1/4) chargé à 15°C et libéré à 25°C.

III.1.1.3. Propriétés thermiques en relation avec celles du réseau

Le paramètre structural le plus important caractérisant les polymères réticulés est M_c , la masse molaire moyenne entre les points de réticulation liée à la densité de réticulation.

La grandeur de M_c affecte largement les propriétés physiques et mécaniques des polymères réticulés et sa détermination a une grande signification pratique. Le gonflement à l'équilibre est largement utilisé pour la détermination de M_c . Le poids moléculaire entre les enchevêtrements est calculé à partir des mesures du module de young. Dans le cas des déformations affines des hydrogels on a [124] :

$$M_c = (3 \cdot R \cdot T \cdot V_s \cdot \rho) / E$$

eq III.6

Où R est la constante des gaz parfaits, T la température absolue (298^0K), ρ la densité du polymère ($\rho=1.20\text{g}/\text{cm}^3$), V_s Fraction volumique à l'équilibre du polymère dans le gel gonflé.

$$V_s = m_0 / m \quad \text{eq III.7}$$

Le rapport de gonflement (G) est égale à $1/V_s$ [125]. Ici, la densité de réticulation (q) est définie par la fraction molaire des unités réticulées :

$$q = M_{RU} / M_c \quad \text{eq III.8}$$

Où, M_{RU} est la masse molaire des unités répétitives qui peuvent se calculer à partir de l'équation suivante :

$$M_{RU} = (n_{TDI} \cdot M_{TDI} + n_{PEG} \cdot M_{PEG}) / (n_{TDI} + n_{PEG}) \quad \text{eq III.9}$$

Où n_i et M_i sont le nombre de moles et la masse molaire du tendeur de chaînes (TDI) et Poly (éthylène glycol) respectivement.

Autres auteurs [125] définie la densité de réticulation, γ_e , comme le nombre de chaînes élastiques effectives, totalement inclus dans le réseau, par unité de volume. γ_e est simplement reliée à q :

$$\gamma_e = \rho \cdot N_A / M_c \quad \text{eq III.10}$$

Il est reporté que l'influence de l'enchevêtrement du polymère sur la densité de réticulation est déterminée par les mesures mécaniques.

Pour chaque série d'hydrogel (figure III.10), l'augmentation du taux molaire de l'agent de réticulation réduit le poids moléculaire entre les enchevêtrements et augmente le module de Young. On remarque que toutes les valeurs de M_c des systèmes sont toutes au-dessus de la masse molaire du PEG. Le degré de gonflement élevé est associé aux faibles modules donc aux vides de grandes dimensions.

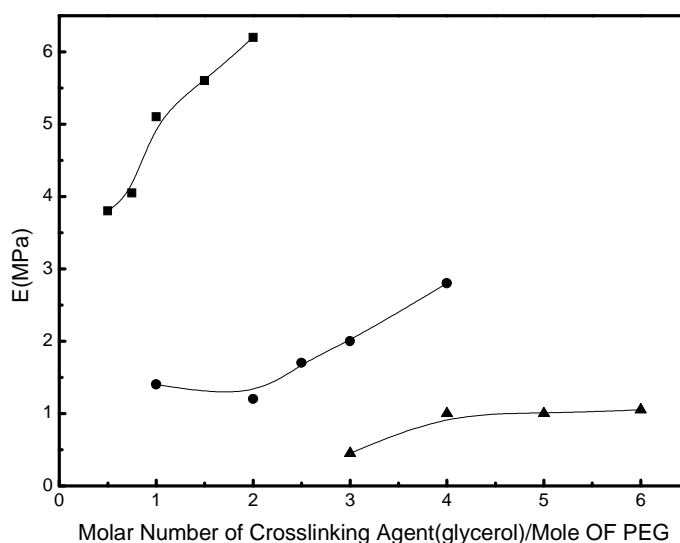


Figure III.10. Module de Young en fonction de nombre de mole du glycérol.
(■ : PEG 1000 , ● : PEG 2000 , ▲ : PEG 4000).

Tableau III.3. Variation du module de Young E (Mpa), masse moléculaire entre les enchevêtrements M_c (g/mole), densité d'enchevêtrement (q) et le nombre effective des chaines élastiques(γ_e) des hydrogels de PEG avec la masse molaire de of PEG et le nombre de mole de (HMDI).

Hydrogel	PEG1000		PEG2000		PEG4000	
	1/0.5	1/2	1/2	1/3	1/3	1/6
E	3.8	6.2	1.2	2	0.45	1.02
Mc	1283	1140	4320	3190	10608	6960
q.10²	56	39	18	19	11	10
$\gamma_e \cdot 10^{-19}$	56.33	63.40	16.73	22.66	6.81	10.38

Tableau III.3 montre que la masse moyenne en nombre entre les réticulés des Hydrogels augmentent avec la masse molaire du PEG et diminue avec l'augmentation du taux de l'agent de réticulation ceci est du à l'augmentation des dimensions des pores .La densité de réticulation et

le nombre des chaînes effectives et élastiques sont inverse du aux valeurs de la masse molaire en nombre entre les enchevêtrements.

III.1.1.4. Structures microscopiques des hydrogels

La structure de l'hydrogel est examinée sous SEM Figure III.11. Les photos de SEM montrent la morphologie de : (A) PEG 4000 HMDI (1/6) Longitudinale, (B) PEG 4000 HMDI (1/4) Longitudinale, (C) PEG 4000 TDI (1/6) Longitudinale, (D) PEG 2000 TDI (1/3) Longitudinal, (E) PEG 2000 TDI (1/3) transversale, (F) PEG 2000 TDI (1/2) transversale. Ces figures indiquent une structure poreuse avec un diamètre moyen de 10 μm (PEG 4000) qui diminue avec l'augmentation du taux de l'agent de réticulation (figure 11.A et 11.B), et augmente avec l'augmentation de la masse molaire de PEG (figure 11.B et 11.E) et avec la nature du tendeur de chaîne (figure 11.A et 11.B), et contient quelques imperfections (liaisons d'hydrogène, hétérogénéité de la densité de réticulation,.). Une structure poreuse formée par des cylindres parallèles interconnectés, est obtenue à faible et à un grand agrandissements (figure 11.D, E, et F), respectivement. Chen.j et Park.k [126, 127] ont synthétisés un hydrogel super poreux avec un réseau de fibres formées longitudinalement avec des pores ouvertes, mais ce réseau de fibres n'est pas en blocs et ayant la structure des pores ouvertes, ceux-ci forment des structures de types *scaffold* connectant les pores ensemble.

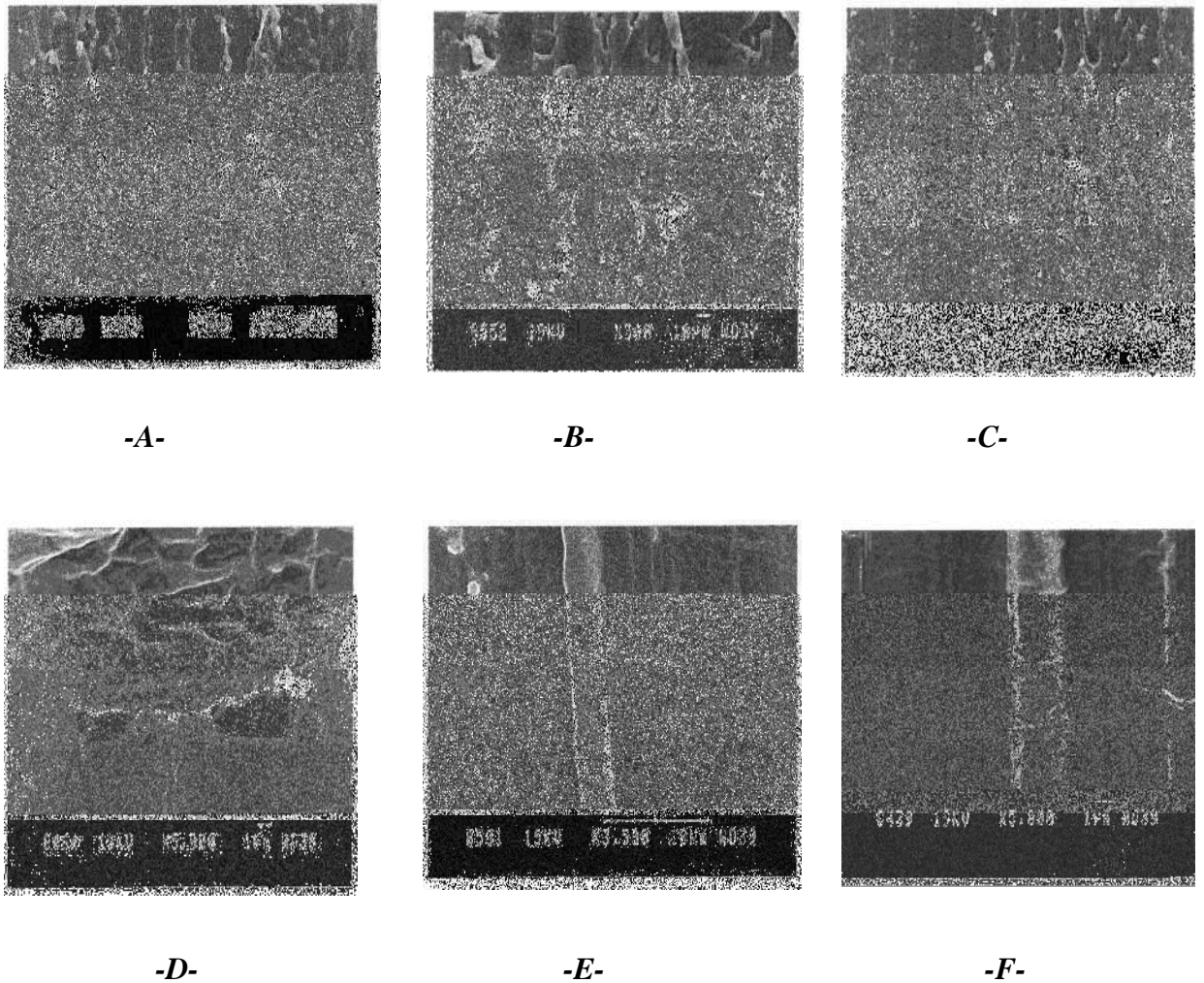


Figure III.20. Photos de SEM montrant la Morphologie des hydrogels à base de:
(A) PEG 4000 HMDI (1/6) Longitudinal, (B) PEG 4000 HMDI (1/4) Longitudinal,
(C) PEG 4000 TDI (1/6) Longitudinal, (D) PEG 2000 TDI (1/3) Longitudinal,
(E) PEG 2000 TDI (1/3) Transversal, (F) PEG 2000 TDI (1/2) Transversal.

III.1.2. Hydrogels à base PEG et de MAA

III.1.2.1. Etude du gonflement

III.1.2.1.A Influence du poids moléculaire du PEG

Dans le cas d'un polymère tridimensionnel (réticulé), on observe une dilatation importante de la phase solide correspondant à un gonflement limité, sans dispersion des chaînes dans la phase liquide.

Dans la figure III.12 qui représente les variations du taux de gonflement en fonction du temps pour des poly (éthylène glycol) s à différentes poids moléculaires, nous observons l'existence de trois étapes de gonflement ou de diffusion de solvant :

- **1^{ère} étape :** La première zone correspond à une augmentation rapide du taux de gonflement qui atteint une valeur moyenne de 607% pendant un intervalle de temps de 20h.

Cette augmentation est expliquée par le fait que le solvant diffuse facilement dans l'hydrogel à cause de l'existence d'un grand volume libre (pores ouvertes) et du fait de la différence de la pression (loi de fick).

- **2^{ème} étape :** La vitesse de diffusion du solvant dans cette étape est inférieure à la première d'où une augmentation faible du taux de gonflement.

Dans cette étape, les pores commencent à se remplir ce qui diminue l'espace libre entre les chaînes, dans ce cas le solvant passe difficilement, le taux de gonflement maximum est 671% durant 33h.

- **3^{ème} étape :** Dans la dernière étape on a une stabilisation du taux de gonflement à une valeur de 671%, cette valeur est la limite de saturation de l'hydrogel en solvant.

La figure III.2, schématise l'effet du poids moléculaire du poly (éthylène glycol) sur le taux de gonflement maximal. D'après cette figure, on remarque que le degré de gonflement maximum de l'hydrogel préparé par un PEG 600 est nettement supérieur par rapport aux autres hydrogels.

La proportionnalité décroissante du taux de gonflement maximum avec le poids moléculaire du PEG, nous donne une idée sur les dimensions des pores formés durant la

réticulation. Ceci peut être expliqué aussi par le nombre des pores formés qui est augmenté avec la diminution de leurs volumes. Donc l'utilisation des chaînes plus petites de PEG permette des taux de gonflement élevés.

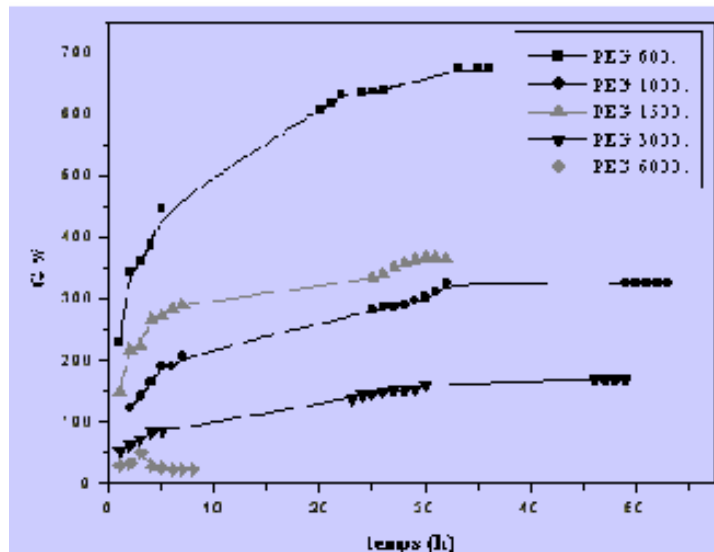


Figure III.12. Variation du taux de gonflement dans le méthanol en fonction du temps.

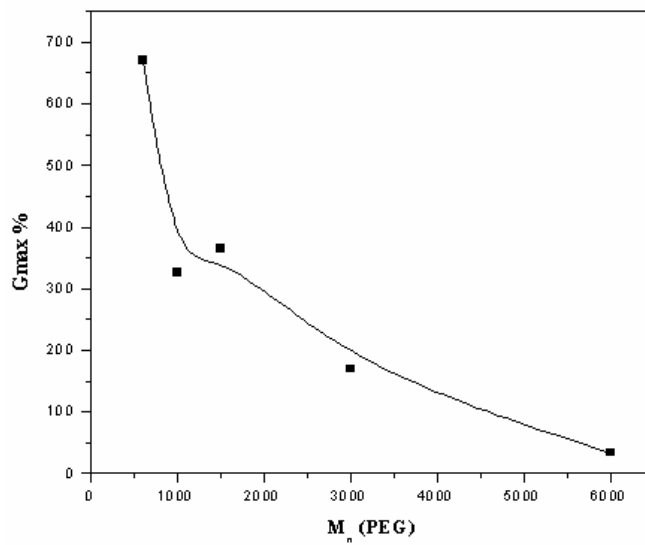


Figure III.13. Variation du taux de gonflement maximum en fonction de la masse moléculaire du PEG

III.1.2.2.B Influence du taux d'agent de réticulation

La figure III.14 nous montre l'influence du taux de réticulation sur le gonflement donc sur la réticulation.

D'après cette figure, on observe que le taux de 8% en agent de réticulation permet d'avoir le taux de gonflement élevé.

Pour des valeurs inférieure à 8%, la réticulation des polymères ne peut se produire et à des valeurs au-dessus de 8%, le gonflement diminue, ceci est du à l'augmentation des liaisons (jonctions) responsables de réticulation de notre système, ce qui conduit à des réseaux interpénètres (IPN ou semi -IPN) dont la capacité au gonflement est faible ou nulle.

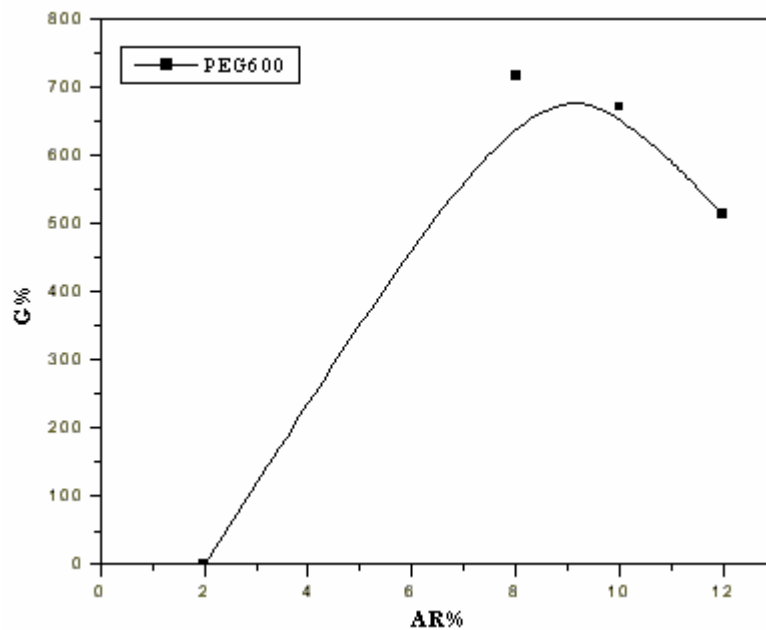


Figure III.14. Effet du taux de l'agent de réticulation sur le taux de gonflement maximum.

III.1.2.3.C Sensibilité à la température

La figure III.15 illustre la thermosensibilité des hydrogels synthétisés.

Le changement de température cyclique entre 25°C et 37°C entraîne une diminution du taux de gonflement, et que tous les hydrogels à 25°C (900% pour le PEG 600) et un minimum à 37°C (700% pour le PEG 600), cette différence de 100% est importante et très utile pour la libération surtout pour un changement de température de 12°C.

La thermosensibilité de ces hydrogels peut être expliquer d'une part par le fait qu'une élévation de la température augmente généralement la solubilité des polymères et d'autre part par la température critique supérieure de solubilité du poly (éthylène glycol), LCST =90°C.

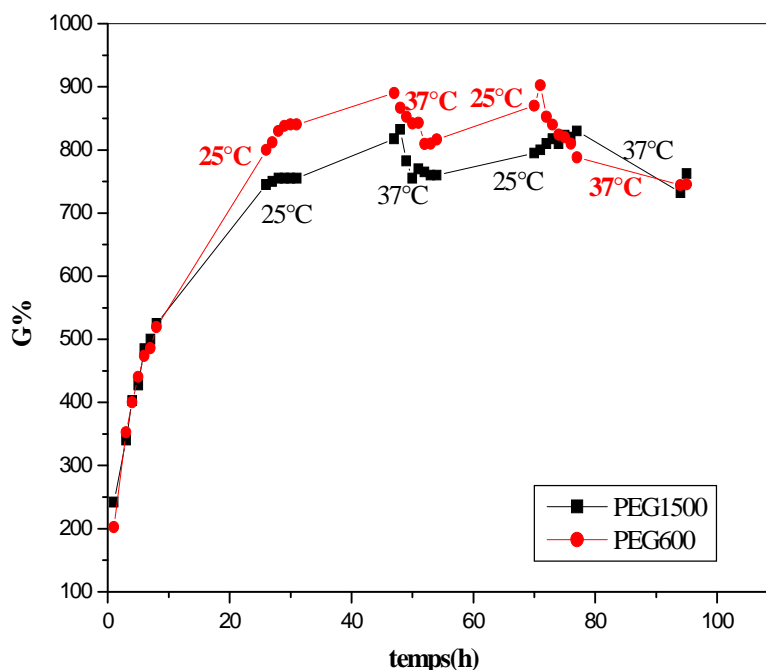


Figure III.15. Sensibilité du taux de gonflement à la température en fonction du temps.

III.1.2.4.D Sensibilité au pH

La figure III.16 représente l'influence du pH sur le taux de gonflement de deux hydrogels (PEG 600,1500) ayant des taux de gonflement maximal, elle nous permis de remarquer que l'augmentation du pH entraîne une augmentation du taux de gonflement. On peut dire que le taux de gonflement de l'hydrogel est principalement influence par l'ionisation de la fonction (-COOH) dans le solvant, dans des milieu à pH =7.0 les fonctions (-COOH) peuvent être ionisées facilement par réaction avec OH⁻.



Mais dans le pH =1.2 le (-COOH) peut être ionisé à peine donc peut être se reformé des hydrogènes liée parmi les groupes carbonyle, ce qui provoque une augmentation de degré de réticulation donc diminution du taux de gonflement.

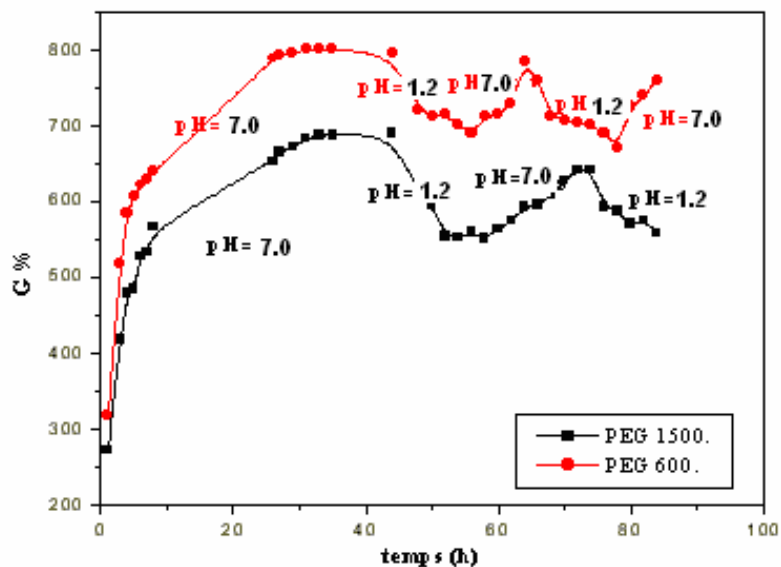


Figure III.16. Sensibilité au pH des hydrogels (à refaire les pH)

III.1.2.2. Libération du principe actif

III.1.2.2.A Evolution de la masse libérée

Tableau III.4: Evolution de la concentration, la masse et la fraction libérée en fonction du temps.

Temps (min)	Concentration ($10^4 \cdot M$)	Masse libérée m (mg)	Fraction libérée F
2	8,851	1,613	0,5271
4	9,384	1,713	0,5598
6	9,563	1,742	0,5692
8	9,878	1,8	0,5882
10	10,1	1,847	0,6035
15	11	2	0,6535
30	13,3	2,425	0,7924
45	14,7	2,681	0,8761
60	15,4	2,811	0,9186
120	16	2,918	0,9535
325	16	3,06	1
385	16	3,06	1
445	16	3,06	1
1525	16,8	3,06	1

Pour suivre la quantité de l'agent anti-inflammatoire libérée, on doit tracer les courbes suivantes :

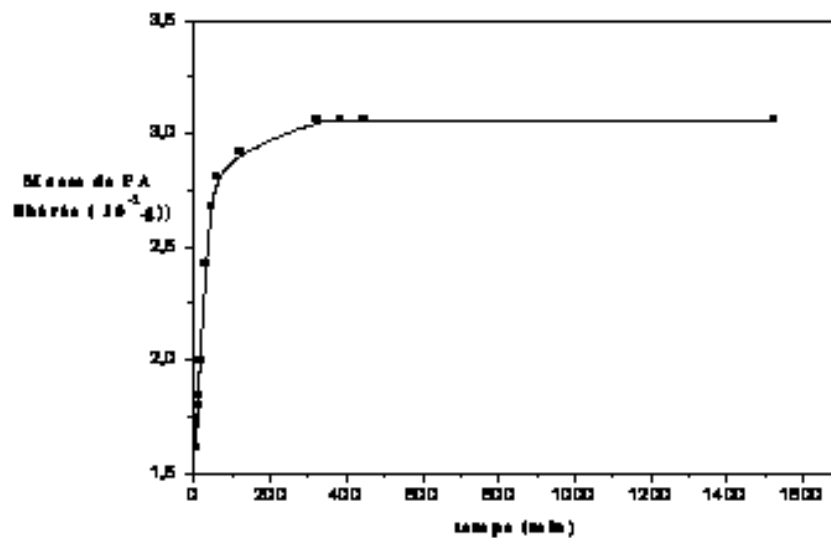


Figure III.17. Variation de la masse libérée du PA en fonction du temps.

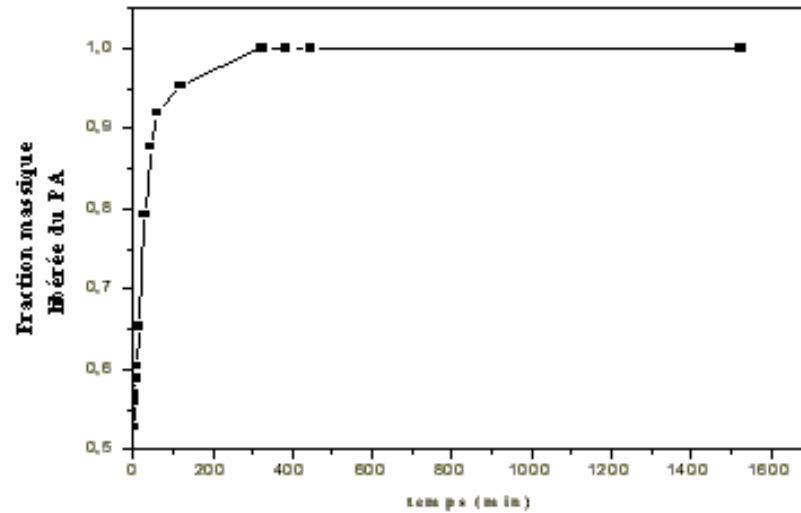


Figure III.18. Evolution de la fraction massique libérée en fonction du temps.

III.1.2.2.B Détermination des coefficients de diffusion

III.1.2.2.B₁ Coefficient de diffusion du solvant

- Pour déterminer les coefficients de diffusion du méthanol, il faut tracer les variations du taux de gonflement en fonction de la racine carrée du temps. La figure suivante schématise ces variations :

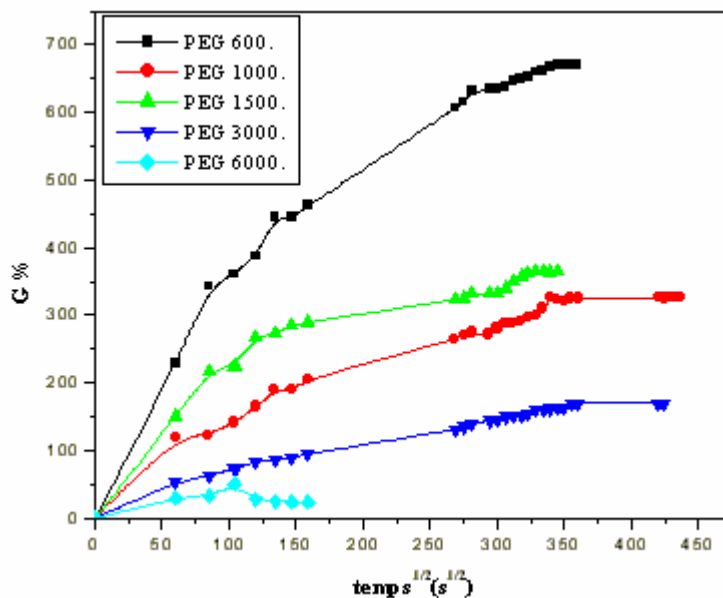


Figure III.19. Variation du temps de gonflement en fonction de la racine carrée du temps.

Pour déterminer les coefficients de diffusion du solvant dans les hydrogels, on utilise l'équation suivante :

$$G = \frac{Q_1}{Q_\infty} = 4 \sqrt{\frac{D t}{\pi h^2}} \tag{eq.III.11}$$

$$\Rightarrow G = k \cdot \sqrt{t} \cdot \sqrt{D}. \quad \text{Avec:} \quad K = \sqrt{\frac{16}{\pi \cdot h^2}}$$

Pour un hydrogel d'épaisseur de 0.5cm et à 60%, on a :

Tableau III.5 : Les coefficients de diffusion du méthanol dans les hydrogels.

PEG	600	1000	1500	3000	6000
D (cm ² /s)	5,11.10 ⁻⁵	8,74.10 ⁻⁶	2,46.10 ⁻⁵	1,48.10 ⁻⁶	0,922.10 ⁻⁶

Les valeurs du coefficient de diffusion répertoriées dans le tableau III.3 , nous montrent que la diffusion du méthanol est très liée à la masse moléculaire du PEG .

Les hydrogels préparés à partir d'un poly (éthylène glycol) à longes chaînes présentent des valeurs du D comparables à celles de la littérature. C'est-à-dire de l'ordre

de 10^{-6} cm²/s, par contre l'utilisation des PEG à faible masse contribuent à une diffusion plus rapide du solvant de 10 fois des autres valeurs ($5,11 \cdot 10^{-5}$). Ceci peut être attribué :

- aux dimensions des pores qui augmentent avec la diminution du poids moléculaire du PEG, ou l'épaisseur des échantillons choisis pour les tests de gonflement qui varie entre eux. (à cause de l'aspect caoutchoucs des hydrogels)

III.1.2.2.B₂ Coefficient de diffusion du Principe actif

Il faut tracer la courbe représentative des variations de la masse du principe actif libérée en fonction de la racine carrée du temps pour déterminer le coefficient de diffusion du PA.

Tableau III.6 : Evolution de la fraction massique libérée du PA en fonction de la racine carrée du temps.

Temps ^{1/2} (min ^{1/2})	Fraction massique libérée du PA
0	0
1,41	0,5271
2	0,5598
2,45	0,5692
2,82	0,5882
3,16	0,6035
3,87	0,6535
5,47	0,7924
6,7	0,8761
7,74	0,9186
10,95	0,9535
18,02	1
19,62	1
21,09	1
39,05	1

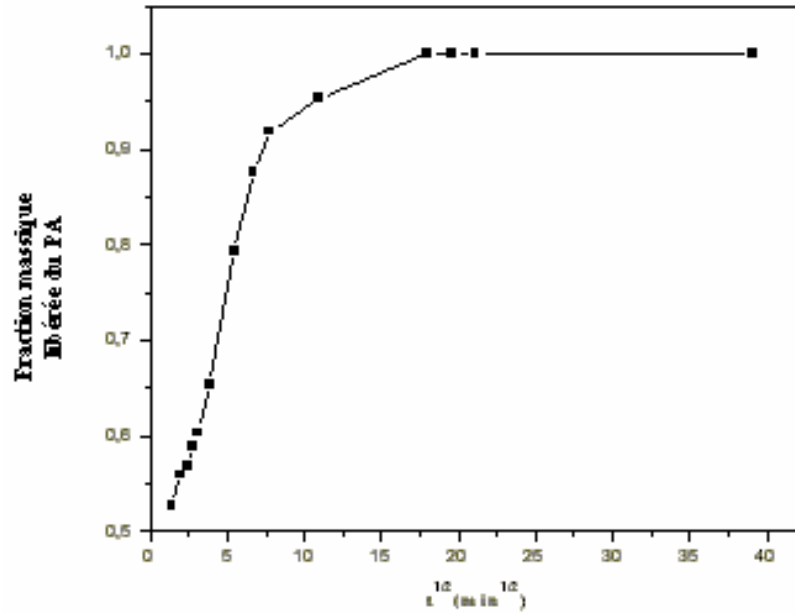


Figure III.20. Variation de la fraction libérée en fonction de la racine carrée du temps.

On utilisant la même équation précédente, on trouve que :

Le coefficient de diffusion de l'agent anti-inflammatoire $D = 21,1 \cdot 10^{-6} \text{ cm}^2/\text{s}$.

On remarque que le coefficient de diffusion du principe actif inférieure au coefficient de diffusion du méthanol pour l'hydrogel préparé à partir du PEG 600, on peut dire que la taille des particules du PA est supérieure à la taille des particules du méthanol qui provoque une diffusion rapide du méthanol.

Résultats et Discussions

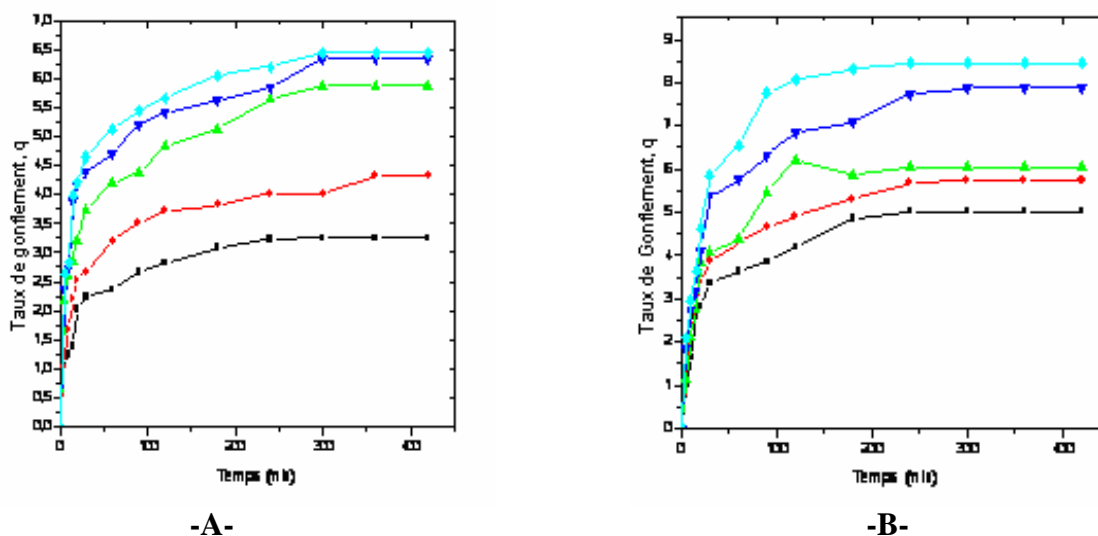
PARTIE 2

III.1. Systèmes avec principe actif incorporé chimiquement

III.2.1. Polymères et copolymères Vecteurs à base de MAA

III.2.1.1. Polymères Vecteurs à base de MMA

III.2.1.1.A Variation du gonflement



-A- **-B-**
Figure III.21. Variation du taux du gonflement en fonction du temps à (A) pH=1.2, (B) pH=7.0 et en présence d'agent de réticulation M_1/M_2 : (■)20/80, (●) 40/60, (▲) 50/50, (▼) 60/40, et (◆)70/30.

Durant l'étude de la variation du taux de gonflement du polymère et copolymère vecteurs, nous avons remarqué que ces derniers ne progressent pas en poids au cours du temps puisque ils deviennent soluble dans l'eau. Ceci peut être expliqué par l'absence de la réticulation dans la structure.

La variation du taux de gonflement dynamique des hydrogels préparés en présence de l'agent de réticulation en fonction du temps et du pH est schématisé par la figure III.21 (A et B).

A pH constant, le taux de gonflement maximum augmente avec l'augmentation du taux des groupements de COOH dans la composition des hydrogels.

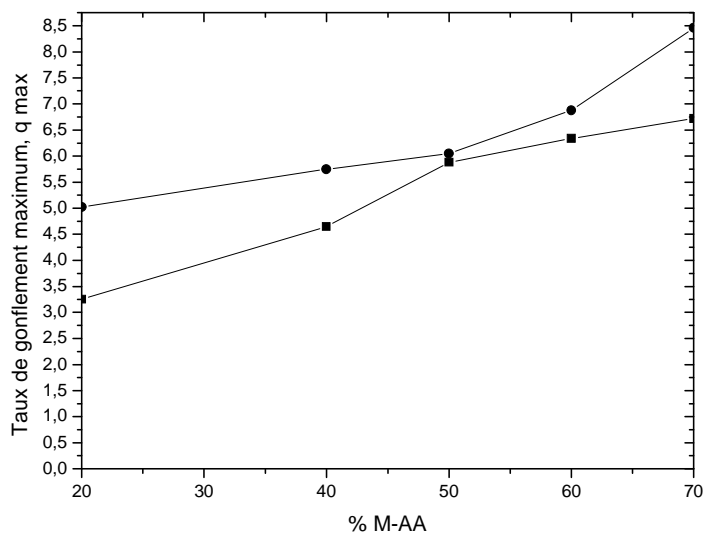


Figure III.22. Variation du taux du gonflement en fonction du taux des unités de MAA à (●) pH=1.2, (■) pH=7.0

Pour les gels contenant des groupes faiblement acides ou basiques, l'état d'ionisation du gel dépend de la composition ionique du milieu de gonflement. Dans ce cas, la diffusion des ions mobiles de milieu de gonflement dans le polymère est couplée avec l'ionisation des charges fixes. Ce couplage est nécessaire pour maintenir l'électroneutralité dans la phase du gel gonflé. Dans le cas du polymère initialement vitreux, les processus de relaxation du polymère peuvent aussi contribuer au gonflement dynamique.

Les résultats obtenus concernant l'effet du pH du milieu de gonflement sur le taux de ce dernier (Figure III.27) sont en accord avec ceux trouvés par Grimshaw et al. [128] qui ont proposé un modèle macroscopique continu pour prédire la cinétique de gonflement des gels membranaires polyelectrolytes résultant de l'augmentation des forces électrostatiques du gonflement dues aux groupements chargés et fixes. Ce modèle tient compte du transport ionique à l'intérieur des membranes, le phénomène de l'électrodifusion, la dissociation des groupes chargés, et de l'écoulement du fluide intra-membranaire. Les modèles sont comparés avec les mesures expérimentales du gonflement des membranes réticulées de poly (méthacrylique acide). Un changement réversible et large du gonflement des membranes de PMAA est observé après le changement du pH du milieu de gonflement. Le modèle indique que le retard

du gonflement des membranes est dominé par la diffusion des H^+ réagit à l'intérieur de la membrane avec les groupes charges.

Siegel et al [129-131] reportent les études cinétiques du gonflement des copolymères de n-alkyl méthacrylates avec le N,N-diméthylaminoethyl méthacrylate en fonction du pH, concentration ionique, et de la composition de la solution. La cinétique de la sorption dépend de la nature des ions dans la solution. La vitesse de sorption est plus rapide en présence des électrolytes faibles que dans les forts. Ils montrent que la vitesse du transport des ions détermine la cinétique de la sorption. Gehrke et Cussler [133] ont étudiés la cinétique de gonflement des copolymères acides d'acrylamide et sodium méthacrylate. Ils reportent que la cinétique du gonflement est contrôlée par le processus de la diffusion-ionisation. Le taux de gonflement augmente avec l'augmentation du pH du milieu de gonflement ou de la concentration de la solution tamponnée. La vitesse du dégonflement est plus rapide que celle du gonflement, ceci est due à la convection durant le dégonflement.

III.2.1.1.B Libération du Principe actif

La préparation des formulations méthacrylique pour la libération des agents anti-inflammatoires non stéroïdiens (NSAIDs), dans lesquelles la drogue est liée par des liaisons covalentes à la chaîne polymérique par l'intermédiaire des liaisons hydrolysables [134, 135]. On a trouvé que l'hydrolyse de ces pros drogues polymériques est fortement liée à l'hydrophilie du polymère et du pH des solutions d'hydrolyse.

Figures III.23 (A, B) montrent la libération du principe actif en fonction du temps. Deux hydrolysables sites sont présents dans toutes les formulations ; les groupements ester et amide. On a trouvé que la fixation directe du médicament à la chaîne polymérique ne peut donner un hydrolyse facile dans les conditions modérées [136].

Comme il est indiqué dans les figures le taux de médicament libéré après 24 h à partir des hydrogels est très élevée par rapport à celle libérée par les copolymères. Dans ces derniers la diffusion de l'agent hydrolysant est très lente. En plus la différence entre les solutions tamponnées acides et neutres est large.

La libération du médicament à faible pH peut être minimisé par l'existence des liaisons esters qui sont très accessibles à l'hydrolyse à pH élevé.

La figure III.23 montre le taux de l'agent anti-inflammatoire libéré par ces systèmes en l'absence des enzymes à deux différents pH degré de gonflement des systèmes préparés en fonction du pH. La présence des groupements ionisables dans les copolymères utilisés explique la dépendance de ce comportement de la libération dans ces copolymères la

libération commence presque après 8 h d'hydrolyse, ce temps correspond au temps nécessaire à la diffusion de l'agent hydrolysant.

Figures III.24 a et b montre la différence entre le taux libéré de PA à partir des hydrogels en fonction du temps et du pH. Le taux libéré est 26 % après 24 h d'hydrolyse à pH 1.2 et 30 % à pH 7.0 pour l'hydrogel qui a un taux de groupement de COOH le plus élevé (80%).

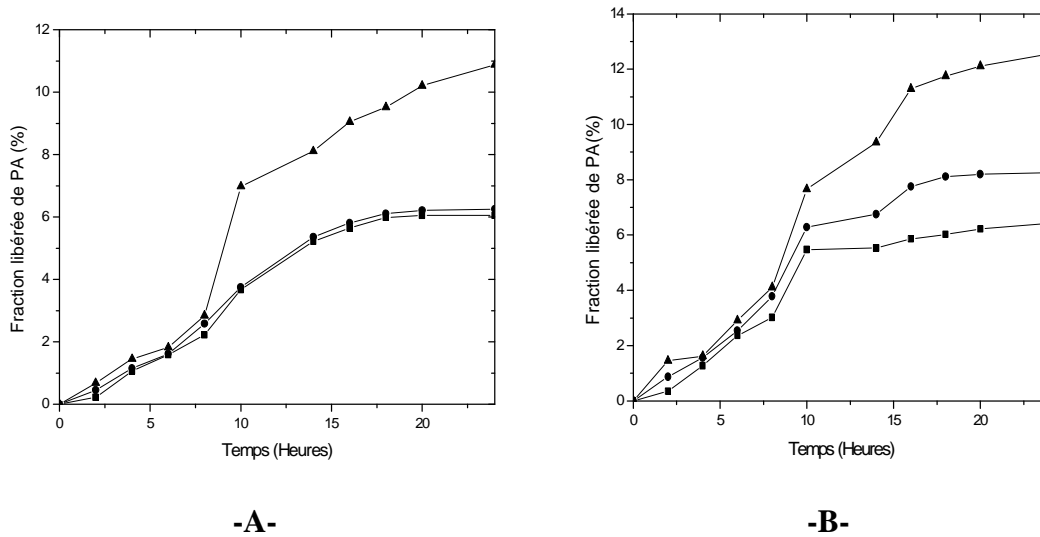


Figure.III.23. Variation de la fraction libérée durant 24h de PA en fonction du temps des systèmes : M_1/M_2 : (●) 0/100 , (■) 50/50, et (▲) 50/50 en présence d'AR dans (A) un fluide gastrique simulé (SGF, pH 1.2) et (B) un fluide intestinal simulé (SIF, pH 7.0) à 37°C.

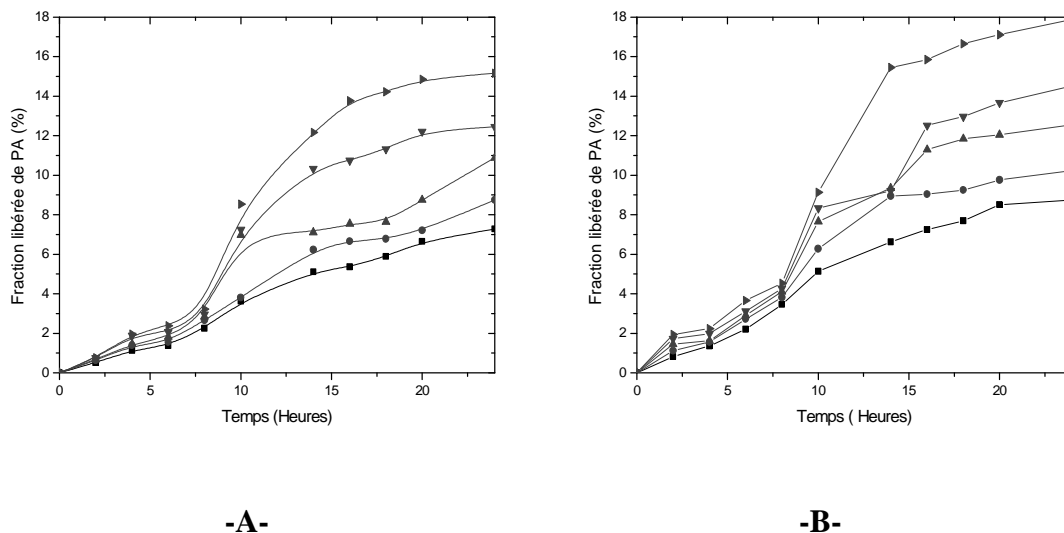


Figure.III.24. Variation de la fraction libérée durant 24h de PA en fonction du temps des systèmes : M_1/M_2 : (►) 20/80, (▼) 40/60, (▲) 50/50, (●) 60/40, et (■) 70/30 dans (A) un fluide gastrique simulé (SGF, pH 1.2) et (B) un fluide intestinal simulé (SIF, pH 7.0) à 37°C et en présence d'agent de réticulation.

Ces résultats sont similaires à ceux trouvés par S. Davaran [136] et illustrés par la figure III.25 qui montre l'effet de la pancréatine sur la libération de 5-ASA à partir du poly (MAES-co-MAA), 51% est libéré après 24 h de résistance dans les milieux de libération tandis que 11% est libéré en l'absence de la pancréatine.

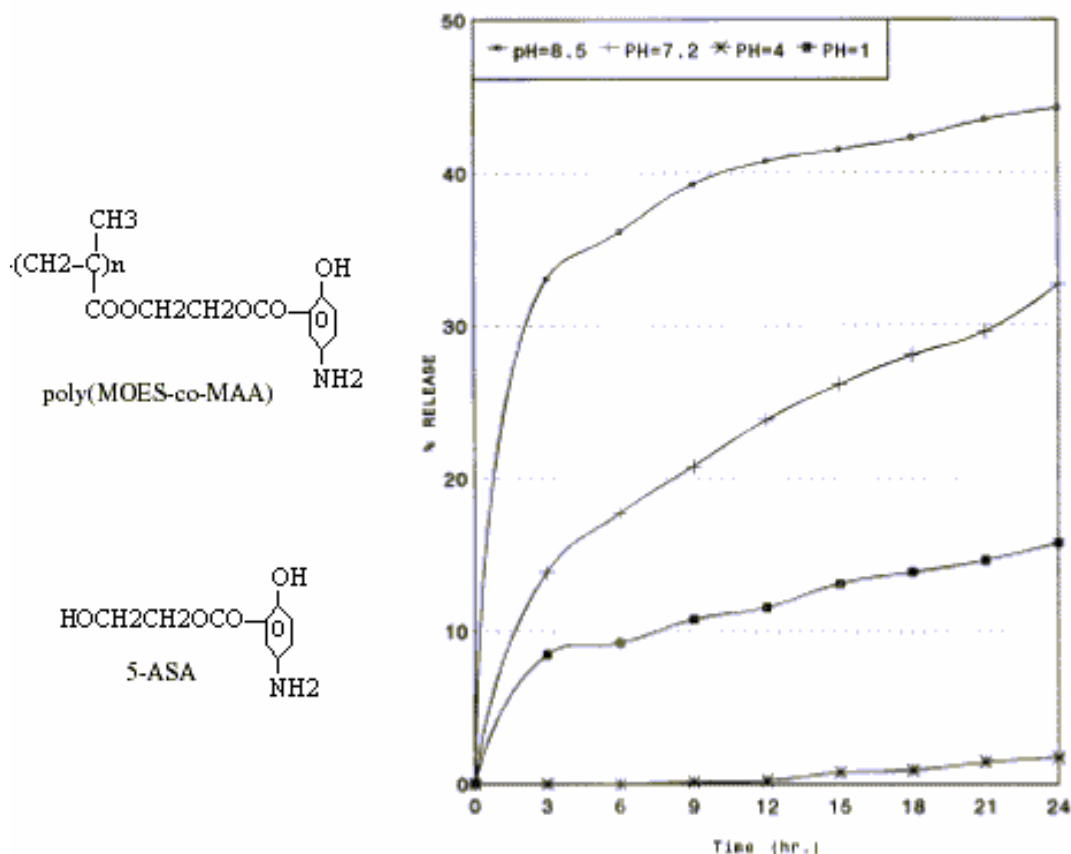


Figure.III.25. Libération du 5-ASA à partir du poly (MOES-co-MAA) en fonction du temps et du pH [146].

Nos systèmes ont les avantages suivants par rapport à ceux qui contiennent les groupements esters préparés par S. Davaran [136] : (1) des unités de comonomères convenable pour la solubilité dans l'eau ; (2) groupement alkyl pour assurer un bon groupe de séparation entre le PA et la chaîne polymérique ; (3) stabilité hydrolytique comparée aux esters, résistance chimique à l'hydrolyse et un potentiel hydrolyse enzymatique que plusieurs chercheurs ont exploité [138-140].

Due aux différents degrés de gonflement des copolymères sensibles au pH, un certain taux de médicament peut être libéré dans le trajet gastro-intestinal du à l'augmentation du pH, Dans l'intervalle des pH faible le polymères a un degré faible de gonflement. A pH élevé, le polymère a atteint un degré de gonflement qui lui rend accessible à l'hydrolyse. Cependant, en

prenant en considération qu'il n'y a pas un gradient de pH suffisant entre le petit intestin et le gros intestin (Ileum et Cecum), une certaine quantité de principe actif peut être libéré par hydrolyse du polymère gonflé dans le petit intestin. Cependant, il apparaît que le taux de médicament libéré avant qu'il atteigne le colon peut être faible. De plus, il y a quelques possibilités pour l'hydrolyse ou la dégradation durant le passage dans la voie gastro-intestinale :

Hydrolyse normale, dégradation enzymatique dans le petit intestin et l'influence des enzymes des bactéries du colon.

III.2.2. Hydrogels à base de Polymères Vecteurs

III.2.2.1. Caractérisation Spectroscopiques

III.2.2.1.A Infrarouge a transformée de Fourier : À partir des spectres des figures III.26-III.28, on a regroupé les résultats dans le tableau suivant :

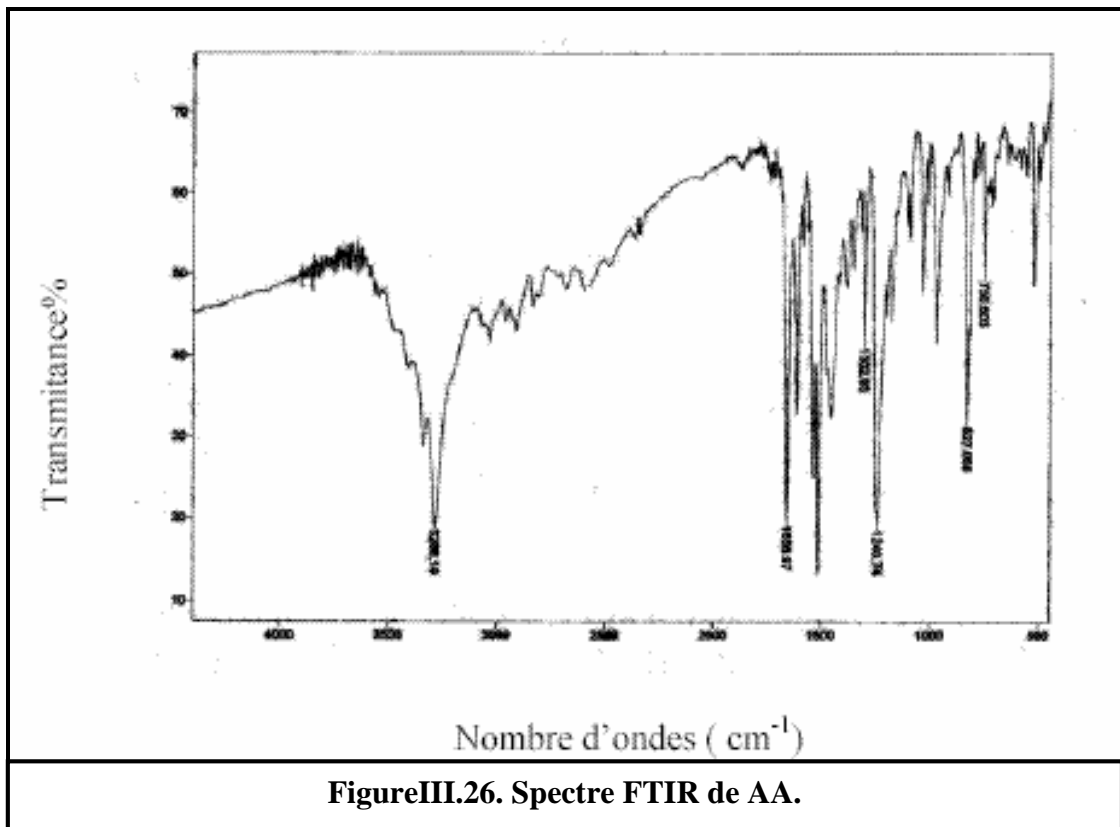
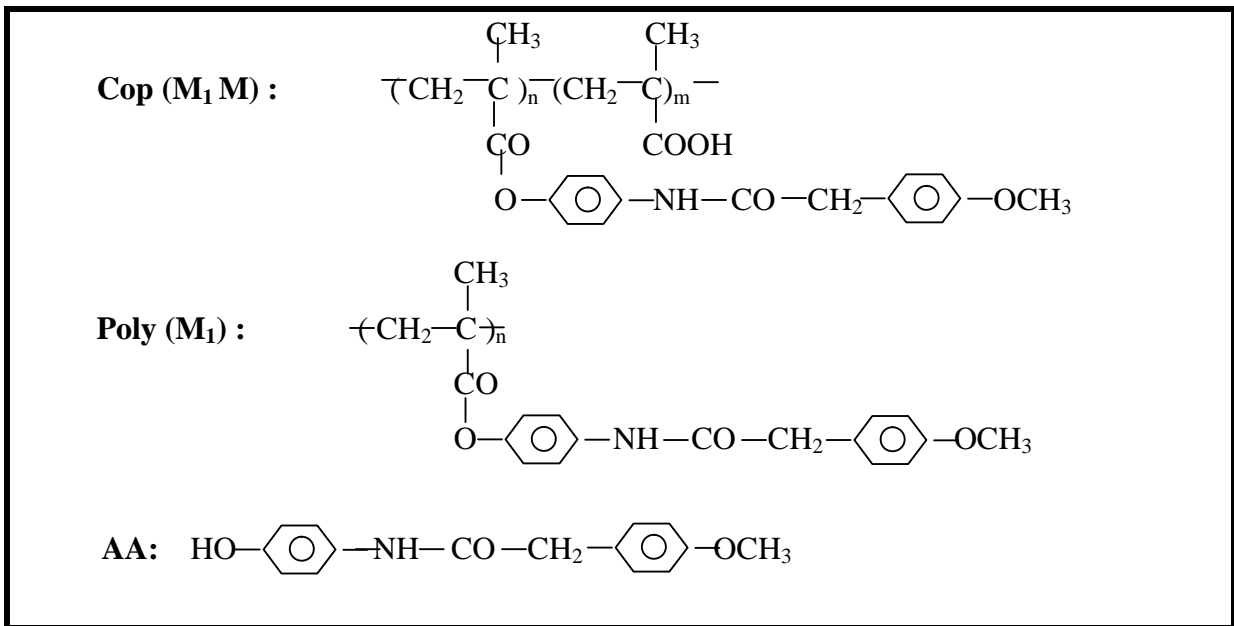
Tableau.III.7. Nombres d'onde et types des vibrations des différents groupements du polymère et copolymère vecteur.

Groupement	Nombre d'onde (cm ⁻¹)			Type de Vibration
	AA	PAA	CPAA	
Ar-H	750 827 968	788 813 921	650 790 892	γ_{C-H} aromatique
-O-CH ₃ -O-CO	1241	1151 1248	1200 1244	ν_{C-O}
-CO-NH	1625	1624	1615	δ_{NH}
-CO-NH	1656	1660	1657	$\nu_{C=O}$ amide
-CO-O	-	1747	1732	$\nu_{C=O}$ ester
-CH ₂ - -CH ₃ -O-CH ₃	2844 2966	2890 2927	2928 2850	ν_{CH} aliphatique
-OH (phénolique)	3300	-		ν_{OH}
-CO-NH-	3286		3284	ν_{NH}
-CO-NH-	-	1099		ν_{C-O}
-CH ₂ - -CH ₃	-	1522	1383	δ C-H aromatique
Ar-H	-	1413 1348	1455 1514	δ C-H aliphatique
Ar	-	-	1590	ν C=C aromatique
-CO-O	-	1747	1733	$\nu_{C=O}$
-COOH	-	-	3327	ν_{OH} bande hydrogène

ν : Vibration d'élongation

δ : Vibration de déformation dans le plan

γ : Vibration de déformation hors du plan



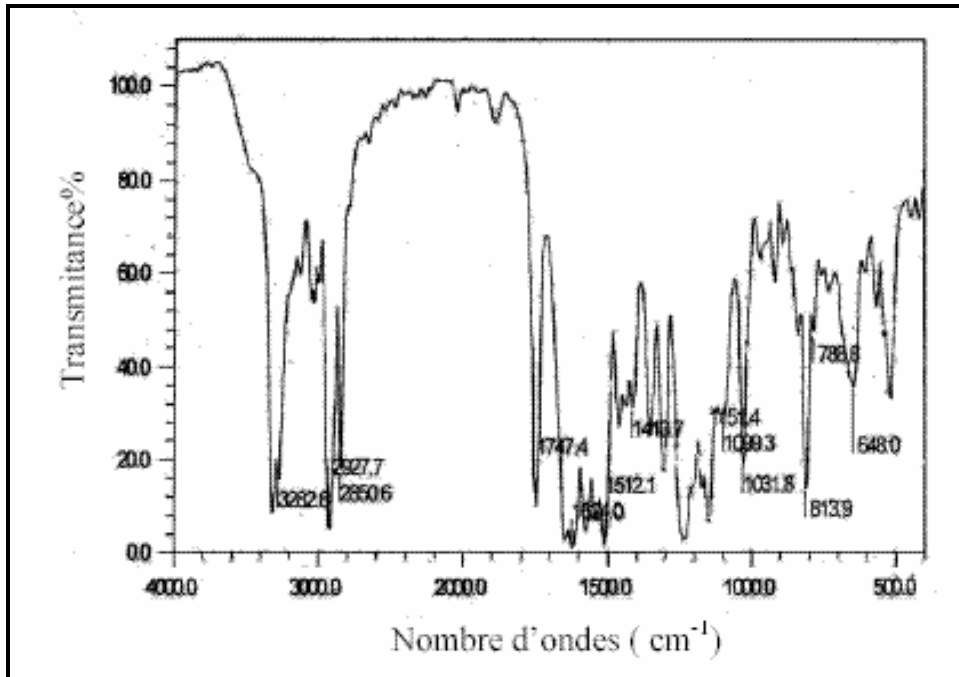


Figure III.27. Spectre FTIR de PV .

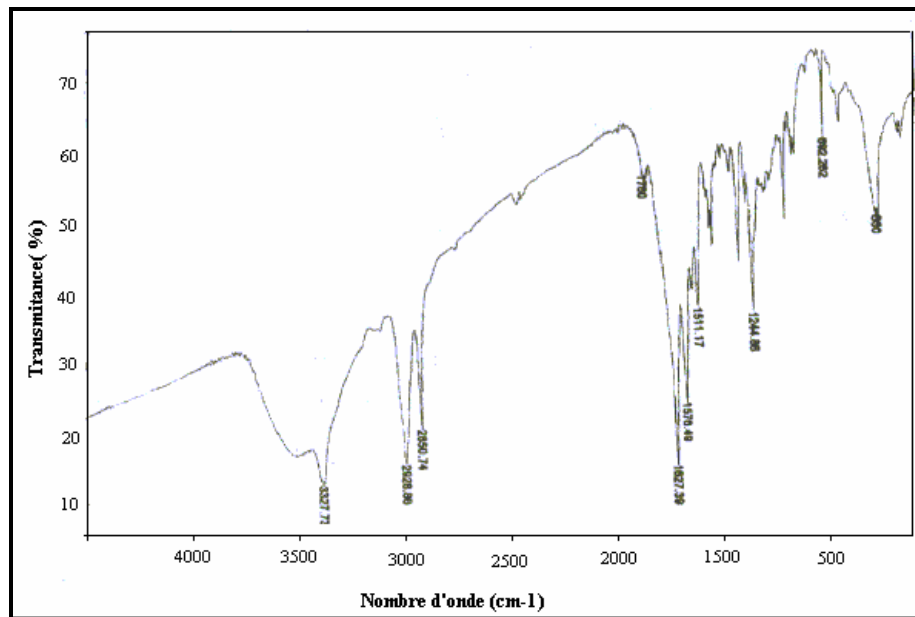


Figure III.28. Spectre FTIR de COPV.

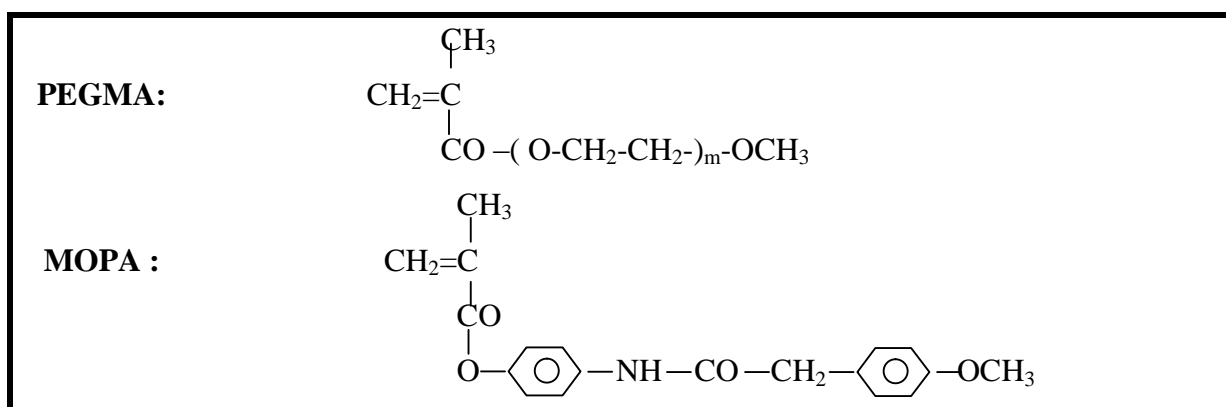
D'après le spectre FTIR de l'agent anti-inflammatoire (Figure III.26) on remarque l'absence de bande correspondante au groupement OH d'acide ($3000 - 2500 \text{ cm}^{-1}$), alors que la bande OH phénolique (3300 cm^{-1}) est observée.

Ainsi que, l'apparition des bandes correspondantes aux groupements amide C=O et N-H à 1656 cm^{-1} et 3286 cm^{-1} confirme la formation du produit AA.

D'après les spectres IR du polymère et du copolymère vecteurs (Figure III.26 et Figure III.27), on remarque l'absence des vibrations (ν) caractéristiques des groupements C-H de l'alcène (monomère 1) ce qui confirme la conversion du monomère en polymère PV. D'autre part on remarque l'apparition d'une nouvelle bande d'absorption à 1733 cm^{-1} pour ce polymère vecteur, cette valeur de bande d'absorption est caractéristique de la fonction ester. Dans le cas du copolymère vecteur, la présence d'une bande d'absorption liée à 1732 cm^{-1} sous forme de shoulder (Figure III.29), l'apparition de deux bandes de faible absorption à 2640 cm^{-1} et 2520 cm^{-1} caractéristique de la vibration de la liaison C=O de la fonction acide, nous confirme la présence des unités du méthacrylique acide dans la chaîne polymérique, ceci est due au rapport de réactivité : amide/acide.

Tableau.III.8. Nombres d'onde et types des vibrations des différents groupements du monomère vecteur et du monomère 2.

Groupement	Nombre d'onde (cm ⁻¹)		Type de Vibration
	PEGMA	MOPA	
Ar-H	-	775 794	γ C-H aromatique
-O-CO	1717	1735	$\nu_{C=O}$ ester
-CH ₂ - -CH ₃ -O-CH ₃	1320 1390 1210	1353 1384 1250	δ_{CH} aliphatique
-CO-NH-	-	3286	ν_{NH}
-CO-NH-	-	1656 1540	$\nu_{C=O}$ (amide I et II)
Ar-H	-	775 794	δ C-H aromatique
-CH ₂ - -CH ₃	2810 3010	2838 2963	ν C-H aliphatique
Ar	-	1585	ν C=C aromatique
-C=C-	1630	1613	$\nu_{C=C}$



Les spectres FTIR des monomères utilisés dans la préparation des hydrogels à caractère vecteurs sont représentés par la figure III.5. (Monomère vecteur : MOPA), et la Figure III.6. (Le Poly(éthylène glycol monométhyl éther : PEGMA).

La vibration de la liaison C=C est à 1630 cm⁻¹ pour le PEGMA, et à 1613 cm⁻¹ pour le monomère vecteur MOPA, la fonction ester C=O est caractérisée par une absorption à 1717 et 1735 cm⁻¹ pour le PEGMA et MOPA respectivement. Ce décalage de position de la longueur d'onde est lié à la flexibilité de la chaîne du poly (éthylène glycol).

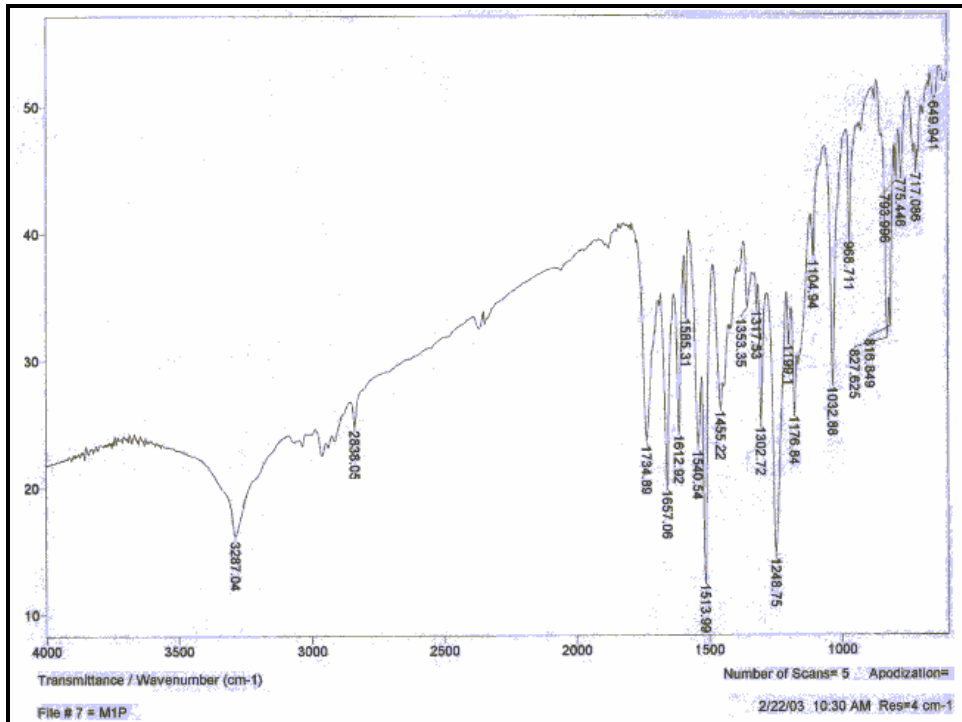


Figure III.29. Spectre FTIR de MOPA.

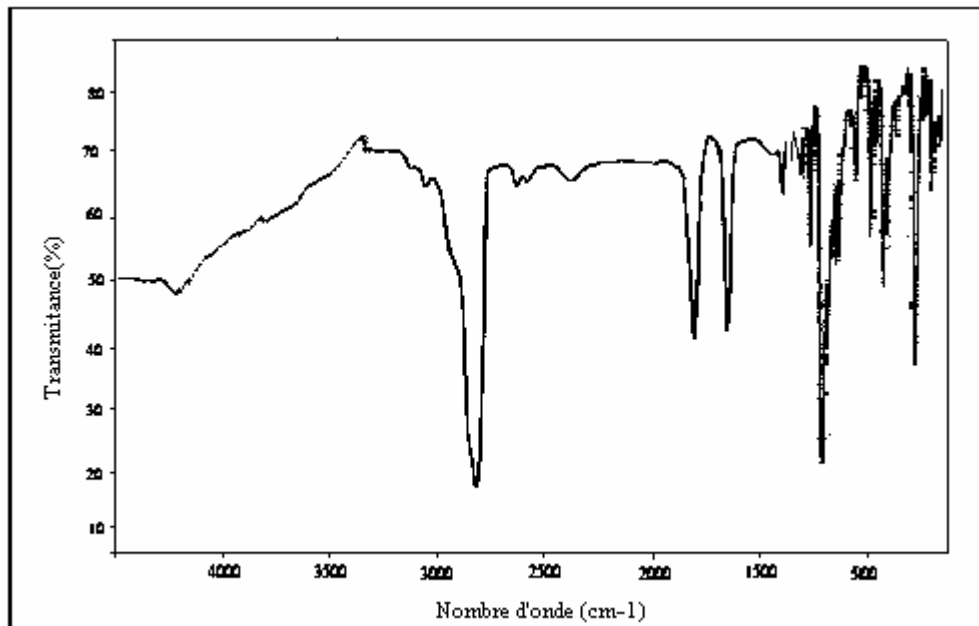


Figure III.30. Spectre FTIR de PEGMA.

III.2.2.1.B Résonance nucléaire magnétique

Figure III.31 a. Spectres de résonance magnétique nucléaire du principe actif (A)

**Figure III.31 b. Spectres de résonance magnétique nucléaire du Monomère vecteur (B)
(MOPA)**

Figure III.31 c. Spectres de résonance magnétique nucléaire du Poly (éthylène glycol) mono méthacrylate (PEGMA) (C)

Tableau.III.9. Déplacements Chimiques des groupements des produits synthésés.

Produit	Groupement	Nature	Déplacement (ppm)
Principe Actif	-Ar-	m	6.7-7.4
	-CH ₃ O-	S	3.77
	Ar-CH ₂ -CO—NH-	S	3.50
	-CONH-	S	9.85
Monomère Vecteur	Ar-CH ₂ -CO-NH-	S	3.56
	CH ₃ O-	S	3.8
	CH ₂ =C	S	6.36-5.70
Monomère 2	-CO-OCH ₂	T	4.2
	-OCH ₃	S	3.3
	CH ₂ =	S	6.10-5.60
	-(OCH ₂ CH ₂) _n -	S	3.6

La spectroscopie de résonance magnétique nucléaire nous confirme encore une fois la réaction d'amidation, la fixation du principe actif et poly (éthylène glycol) monométhyl éther sur le méthacrylique acide. La majorité des pics sont des singuliers à part celui de l'aromatique et d'ester.

III.2.2.2. Propriétés Thermiques (DSC Température de Fusion)

La présence des groupements flexibles telle que les éthers rend la chaîne principale très flexible et diminue la température de transition vitreuse (T_g) tandis que l'introduction des groupes rigides telle que les groupements téréphtaliques augmente la T_g . L'introduction des chaînes latérales rigides et volumineuses réduit la T_g , celle-ci augmente aussi avec la polarité de la chaîne principale ceci est dû aux forces intermoléculaires.

L'enchevêtrement augmente aussi la T_g , c'est pour cela que les polymères hautement réticulés ne présentent pas de T_g ; puisque ils se dégradent avant qu'ils atteignent la transition vitreuse [141].

La valeur de la température de fusion (T_f) du 4-méthoxy phényle acétique acide est de 87°C , tandis que celle du 4-aminophénol est de 184°C . La valeur élevée de T_f de 4-aminophénol est due aux interactions intermoléculaires (groupements $-\text{OH}$) du phénol (Figure III.32. A et B).

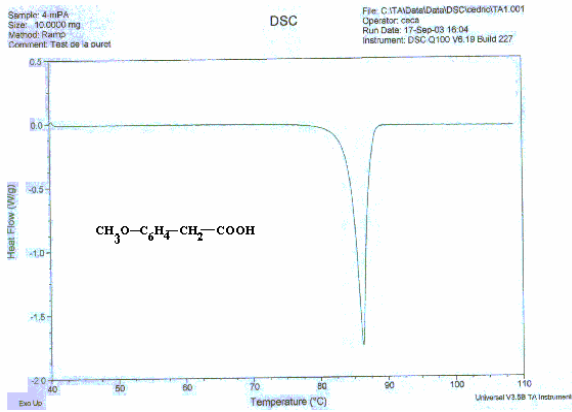
L'agent anti-inflammatoire synthétisé présente une température de fusion de 164°C , cette dernière diminue dans le cas du monomère vecteur 153°C (absence des interactions intermoléculaires).

Durant l'étape de purification du polymère vecteur, nous avons éliminé le poly(méthacrylique acide) dont le thermogramme de DSC est schématisé dans la figure III.32.A, ceci présente une température de transition vitreuse égale à 150°C . Cette valeur est supérieure à celle du PMMA (théorique : 120°C) due à la présence des groupes de COOH qui vont augmenter les interactions entre les chaînes et ensuite diminuer le volume libre entre ceux-ci qui a une relation directe avec la température de transition.

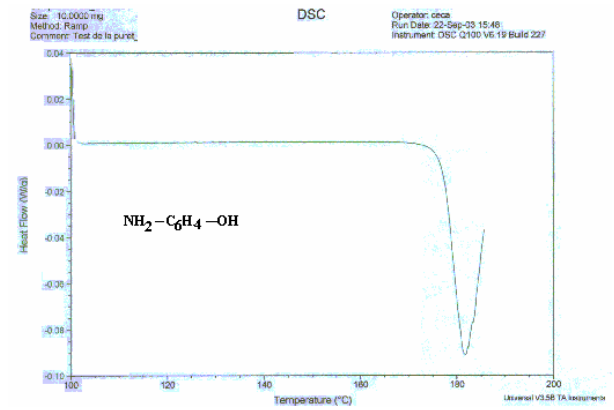
En fixant le principe actif sur le monomère on va diminuer la T_g du polymère vecteur car la chaîne devient plus flexible.

La valeur de la transition vitreuse du copolymère vecteur (137°C) se trouve entre ceux des monomères utilisés pour la copolymérisation, ceci nous confirme encore une fois la réaction de copolymérisation.

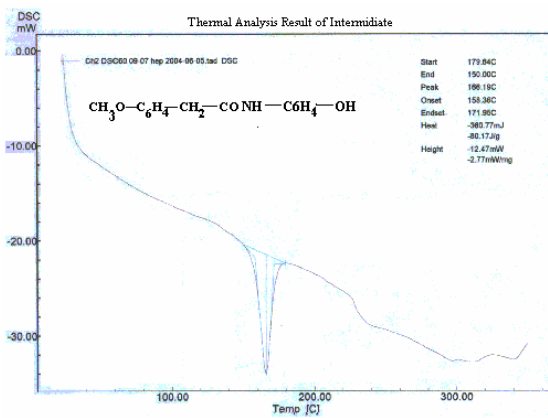
Le polymère et le copolymère vecteurs présentent des températures de début de décomposition de 260°C et 247°C respectivement.



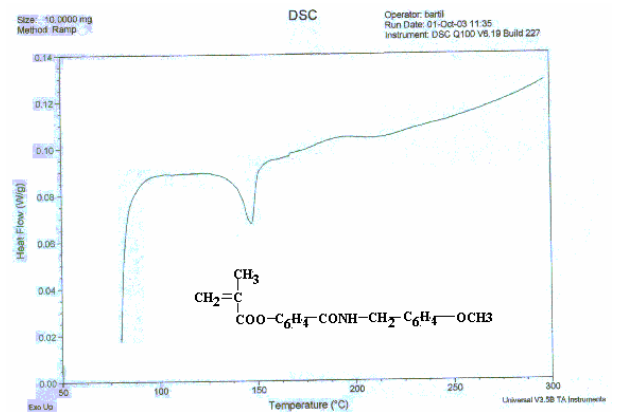
-A-



-B-

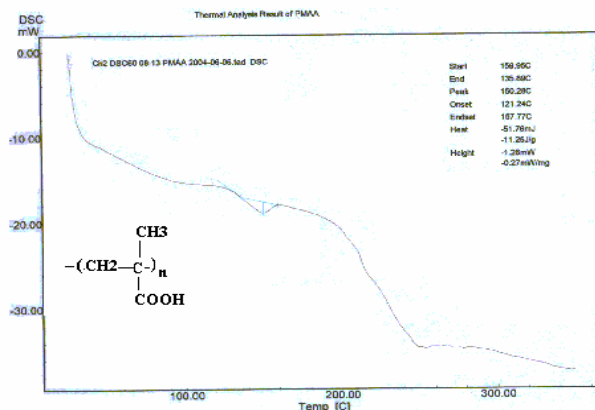


-C-

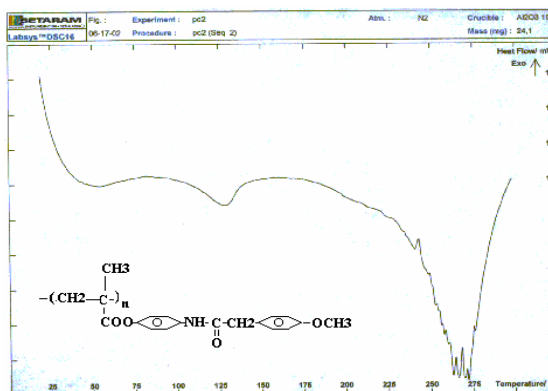


-D-

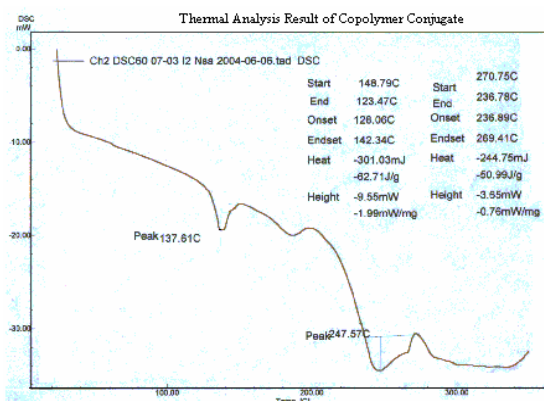
Figure III.32. Thermogrammes de DSC à 20 °C/min, sous N₂, de :
 -A- 4-Méthoxy phényle acétique acide : 4MPAAc
 -B- 4-Aminophénol : AP,
 -C- Principe Actif : AA, et de
 -D- Monomère Vecteur : MOPA



-A-



-B-



-C-

Figure III.33. Thermogrammes de DSC de :
-A- Poly (méthacrylique acide) : **PMAA**,
-B- Poly (N-(4-méthacryloyl oxyphényl),2-(4-méthoxyphényl) acétamide) : **P(MOPA)** -Polymère Vecteur, et de
-C- Copolymère Vecteur : **P (MAA-co-MOPA)**

III.2.2.3. Masses Moléculaires (GPC)

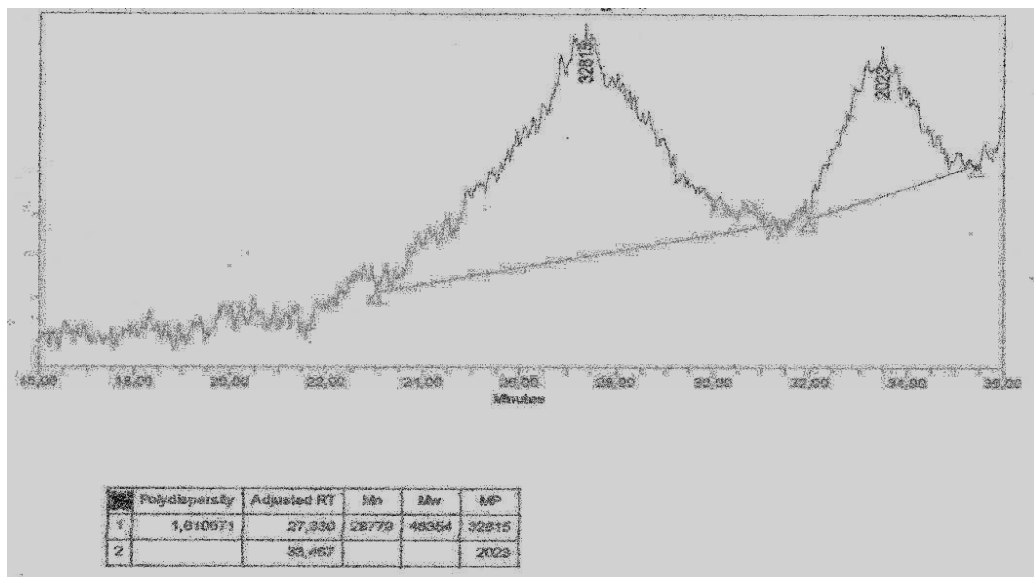
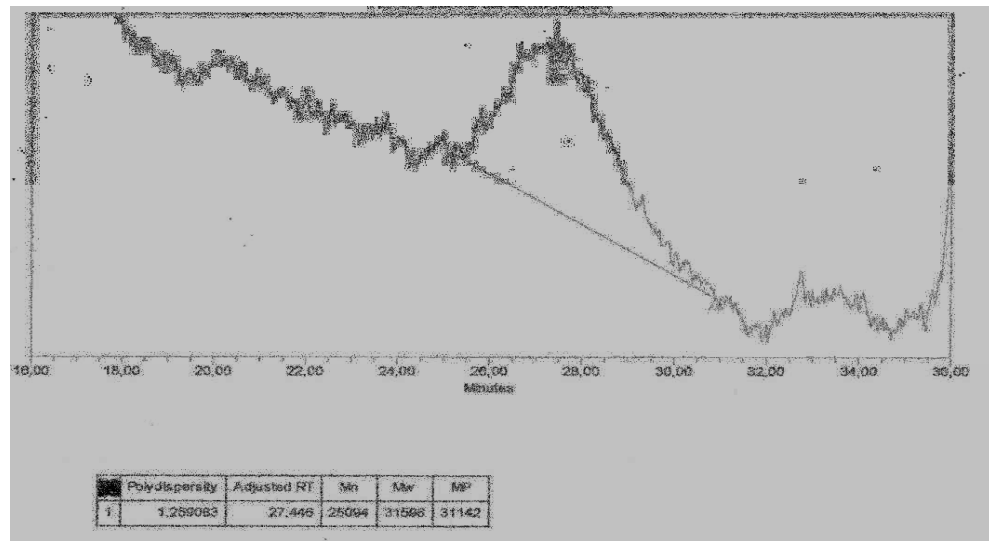


Figure III.34. GPC du Copolymère Vecteur

La GPC nous a donné les valeurs des différentes masses moléculaires en nombre 25000 et 29000 du polymère et du copolymère vecteurs respectivement, avec une polydispersité de 1.61 et 1.26

III.2.2.4. Etude du Gonflement

Dynamique de gonflement des hydrogels :

Selon la dynamique de gonflement des polymères et de la mobilité relative du médicament et de l'eau, on observe le transport fickien et non-fickien. L'importance relative de la diffusion de l'eau et de la relaxation du polymère peuvent être décrite par le nombre de Deborah (De) [142], définie par le rapport du temps de relaxation caractéristique (τ) au temps de diffusion caractéristique (θ).

$$De = \tau / \theta \quad \text{eq III.12}$$

Avec,

$$\theta = L^2 / D_{wp}, \quad \text{eq III.13}$$

Où ;

L est la longueur caractéristique du système de la libération contrôlée,

D_{wp} est le coefficient de diffusion de l'eau.

De $\ll 1$, la relaxation est plus dominante que la diffusion, et la diffusion Fickienne est observée. Ceci se produit au dessus de T_g , où l'hydrogel est caoutchoutique et le coefficient de diffusion du principe actif est généralement fonction de la concentration.

La diffusion Fickienne est observée pour $De \gg 1$, correspondant à une diffusion dans les polymères vitreux au-dessous de T_g , quand la relaxation du polymère est lente et sa structure est inchangée par le processus de diffusion.

Si $De \sim 1$, la relaxation et la diffusion sont couplées, ce qui entraîne un comportement de transport complexe [143].

Dans la diffusion Fickienne, la vitesse d'absorption de l'eau montre une augmentation linéaire en fonction de la racine carrée du temps. la diffusion Fickienne est observée quand l'échelle du temps de la relaxation macromoléculaire est infinie ou d'ordre Zéro comparé au temps nécessaire pour établir le profile de concentration dans l'échantillon polymérique. Ces deux limites signifient les limites de la diffusion élastique et visqueuse, respectivement. Dans le cas

de la diffusion non-fickienne où chacune des deux échelles du temps de la diffusion et de la relaxation macromoléculaire sont similaires et chacune contrôle la vitesse d'absorption du pénétrant. Le transport du type est une limite quand la relaxation est prédominante.

La cinétique d'ordre zéro du cas II indépendante du temps, est caractérisée par une variation linéaire de la masse contenue en fonction du temps.

La mobilité relative du principe actif est décrite par le nombre d'interface de gonflement (S_w) et il est défini par :

$$S_w = \tilde{v}\delta(t) / D_{ip} \quad \text{eq III.14}$$

Où $\tilde{v}\delta(t)$ est l'épaisseur dépendant du temps de la couche caoutchoutique et D_{ip} est le coefficient de diffusion du principe actif diffusant en dehors de la matrice.

$S_w \sim 1$, la libération du médicament non fickienne est observée.

$S_w \gg 1$, la diffusion Fickienne du médicament est prédominante,

$S_w \ll 1$, la cinétique de libération d'ordre Zéro est observée [143].

La quantité du médicament libérée par une couche au temps t (M_t) par rapport de la quantité totale libérée (M_∞) sera exprimée en terme d'une expression exponentiel par [142, 144].

$$M_t / M_\infty = k.t^n \quad \text{pour } M_t / M_\infty < 0.6 \quad \text{eq III.15}$$

La valeur de n détermine la dépendance de la vitesse de libération avec le temps. La relation entre n et le mécanisme de transport du médicament à travers d'une couche polymérique est donné par le Tableau III.6.

La libération du principe actif indépendante du temps est décrit par la valeur de $n = 1.00$.

La constante caractéristique d'incorporation du système réseau macromoléculaire /principe actif et le milieu de dissolution. L'équation précédente est applicable à un transport d'eau isothermique, isotropique, et à une seule dimension dans une couche polymérique sous des conditions parfaites.

Un modèle alternative a été suggéré par Berens et Hopfenberg [145]:

$$M_t / M_\infty = k_1.t + k_2.t^{0.5} \quad \text{eq III.16}$$

Tableau III.10. Mécanisme de transport de l'agent diffusion à travers une couche polymérique.

Exposant n	Type de transport	Dépendance avec le temps
0.5	Diffusion selon Fick	$f(t^{-0.5})$
$0.5 < n < 1.0$	Non-Fockienne	$f(t^{-0.5})$
1.0	Cas II	indépendante du temps
$n \neq 1.0$	Super Cas II	$f(t^{n-1})$

Ces expressions peuvent être utilisée pour analyser le transport Fickien, non-Fickien ou de type Cas II.

Avec chaque modèle, ces expressions exponentielles sont valables pour un taux de libération de 60%.

La loi de Fick peut avec succès décrire le phénomène de transport des solutés dans les polymères et ceci audessus et audessous de Tg. Elle décrit aussi la désorption à l'égard du mécanisme de sorption. Dans une seule dimension, la forme de la loi de fick sera : [123]

$$\frac{\partial c}{\partial t} = \frac{\partial (D(c) \frac{\partial c}{\partial x})}{\partial x} \tag{eq III.17}$$

Les conditions aux limites sont :

$$c = c_1 \text{ à } x=0 \text{ et } t \geq 0$$

$$c = c_2 \text{ à } x=L \text{ et } t \geq 0$$

$$c = f(x) \text{ pour } 0 < x < L \text{ et } t=0$$

Pour modeler la diffusion non-fickienne, différentes approches ont été proposées [123,125] et publiées par Fan et Singh [146]. Tous les modèles introduisent un terme qui décrit la relaxation moléculaire du réseau polymérique. Une des approches les plus simples est l'incorporation d'un terme pseudo convective, résultant des contraintes partiales de l'eau:

$$\frac{\partial c}{\partial t} = \frac{\partial (D(c) \frac{\partial c}{\partial x} - v.c)}{\partial x} \tag{eq III.18}$$

La vitesse de la couche (front) du gonflement et le coefficient de diffusion sont supposes fonction des paramètres physiques tels que le paramètre d'interactions polymère-solvant, pH, et la concentration ionique.

III.2.2.4.A Effet de la composition de l'hydrogel et du pH sur le gonflement

Figures (III.35a, 35b) et (III.36a, 36b) présentent les courbes de gonflement des échantillons A-G dans des solutions tamponnées à pH 1.2 et 7.2 à 37°C en fonction du temps. Ces figures montrent que le taux de gonflement augmente avec le temps avec deux taux d'absorption différentes: le premier est rapide et le second est lent, pour atteindre un taux de gonflement maximum constant et qui peut être nommé le gonflement massique à l'équilibre (MES). On observe que le temps nécessaire pour atteindre le temps de gonflement à l'équilibre des hydrogels est au moins 6-7.5 heures à pH 7.2 et 5-6 heures à pH 1.2. Les valeurs de MES augmentent par l'augmentation de la proportion molaire des unités de méthacrylique acide MAA, ou par la diminution de la proportion molaire des unités de PEGMA (Figures (35a, 35b)), ou du poids moléculaire du poly (éthylène glycol) (Figures (29a, 29b)).

A pH 7.2, la quantité de l'eau absorbé dans le réseau du polymère est supérieure à celle du pH 1.2 à la même point du temps. Dans le cas où le pH du milieu de gonflement est supérieur à 5 dans les hydrogels de Poly (MAA-*co*-MEG), l'ionisation des groupements d'acide carboxylique du poly (méthacrylique acide) (PMAA) se produit [133]. Ceci résulte dans les réseaux polymériques plus hydrophiliques et contribue à une absorption plus élevée d'eau (**Schéma 1**).

En comparant l'hydrogel de poly (POMA-g-MAA) qui a le taux massique des unités de MAA est similaire à celui de l'échantillon A. La valeur de q est 12.05 pour le poly (POMA-g-MAA) et 11.38 pour l'échantillon A à pH 1.2 dans le SIF (pH 7.2), le rapport de gonflement à l'équilibre du poly(POMA-g-MAA) est 12.50 comparé avec le rapport de gonflement de 14.84 pour l'échantillon A. Ces résultats indiquent que l'incorporation des unités hydrophiliques de PEG augmentent le rapport de gonflement dans le SIF (pH 7.2) mais a un effet inverse dans le SGF (pH 1.2).

On peut noter que les complexes à liaison hydrogène peuvent se former entre les unités de PEG et de MAA de l'hydrogel dans les conditions acides. Par conséquent, les hydrogels montrent un degré de gonflement relativement faible dans le SGF (Figure III.37). L'incorporation des chaînes de PEG greffés dans le réseau polymérique du PMAA contribue à la formation des liaisons d'hydrogène, et la présence des chaînes de MEG détruit la formation

des liaisons d'hydrogène à travers les groupes d'acides carboxyliques du PMAA dans le gel gonflé à des valeurs de pH faibles [147].

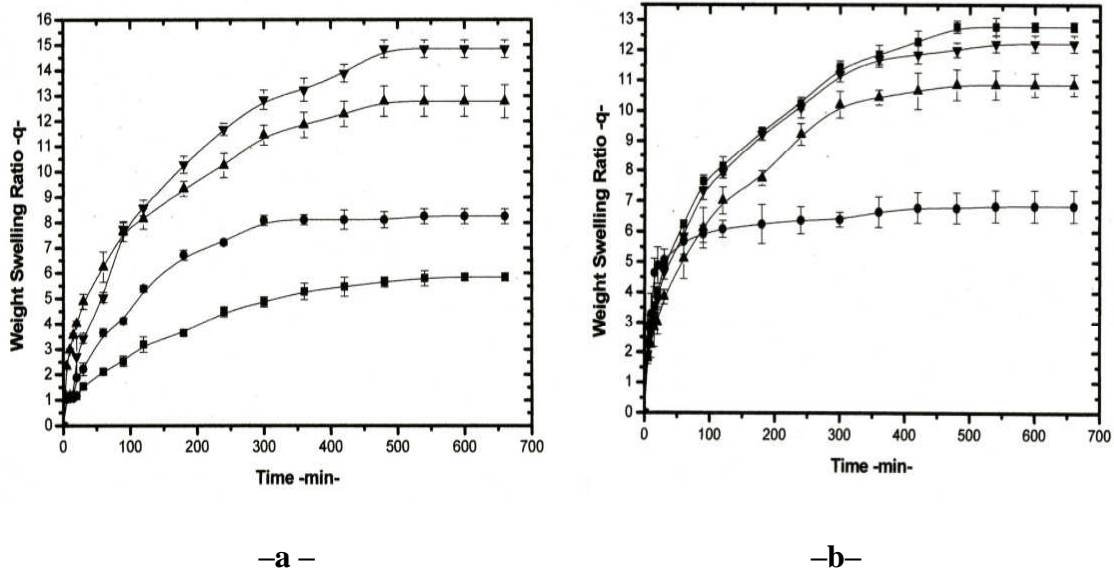


Figure.III.35. Gonflement dynamique des échantillons:
▲ A, ▼ B, • C, ■ D gonflés dans des solutions tamponnées
–a– pH 7.2 et –b– pH 1.2 (moyenne ± DS, n = 3).

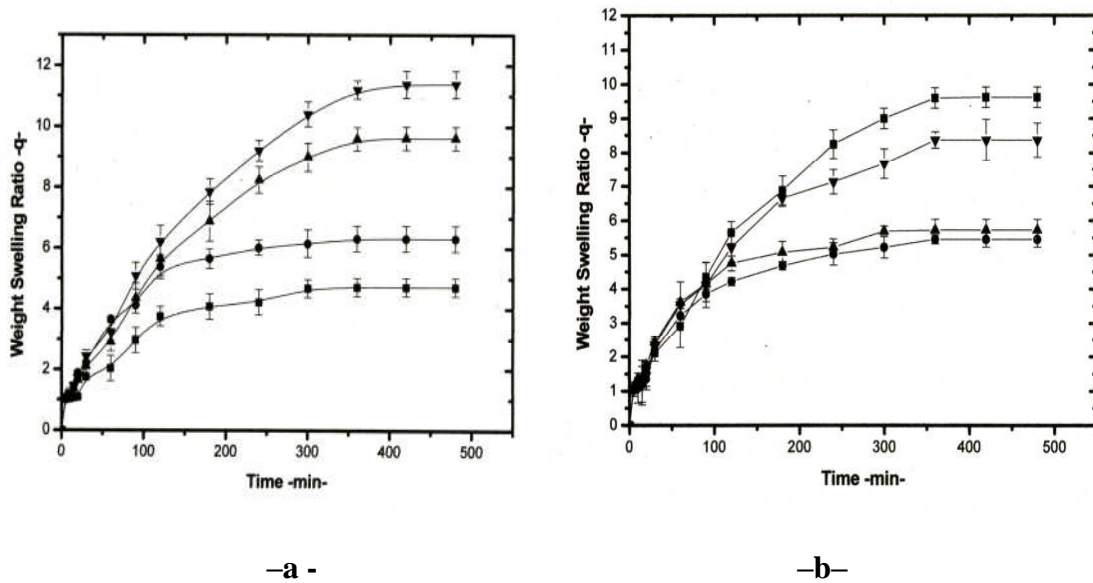


Figure.III.36. Gonflement dynamique des échantillons:
• F, ▲ E, ▼ D, ■ C gonflés dans des solutions tamponnées
–a– pH 7.2 et –b– pH 1.2 (moyenne ± DS, n = 3).

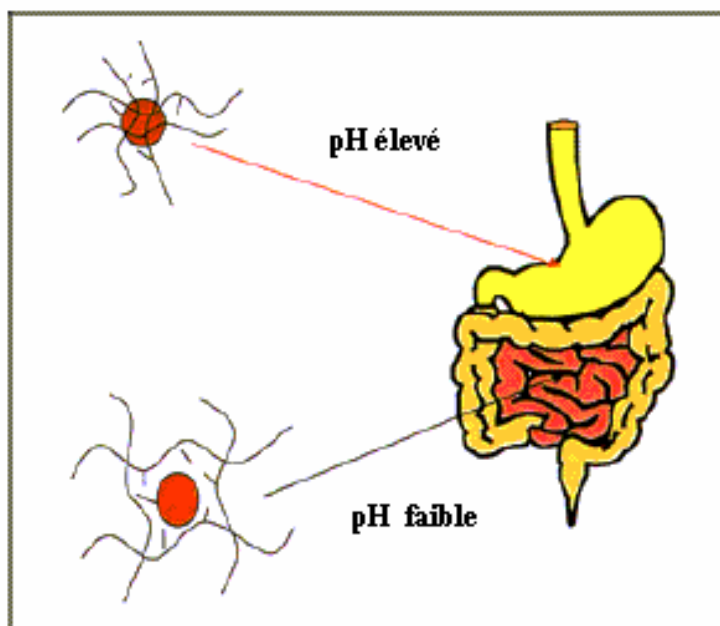


Figure.III.37. Gonflement des hydrogels en fonction du pH du tract gastro-intestinal

III.2.2.4.B Sensibilité des hydrogels au pH

Il est nécessaire que le processus du gonflement soit réversible pour assurer que la libération du soluté soit initiée et stoppée automatiquement. Nous avons aussi étudié la réversibilité au pH des hydrogels (La cinétique réversible du Gonflement-dégonflement des hydrogels), qui est illustrée dans la Figure.III.38 qui montre la nature du gonflement réversible des réseaux polymériques, qui dépend du changement du pH externe, on fait gonfler des échantillons sélectionnés d'hydrogels (A, C) dans des solutions tamponnées à pH 7.0, lorsque le gonflement à l'équilibre est atteint ($q=14.78$, en 6 heures), on les place ensuite dans les solutions tamponnées à pH 1.2, l'hydrogel se retrécit en 4 heures en montrant un rapport de gonflement dynamique de $q= 9.47$, ensuite on les plonge ensuite dans des solutions tamponnées à pH 7.2, et finalement seront dégonflés dans les solutions à pH 1.2. Il est évident que la courbe qui reflètent les réseaux gonflés It is evident from the plot that the swollen networks reverted to relatively collapsed networks whenever the pH decreased of and that the swelling time was relatively (in the first cycle) faster then the deswelling time. N.A. Peppas et al [148] ont observe que les réseaux de P (MAA-g-MEG) montrant un comportement de gonflement sensible au pH et que les groupes carboxyliques du MAA seront ionisées à pH plus élevé que le pK_a du polymère ($pH \geq 5$).

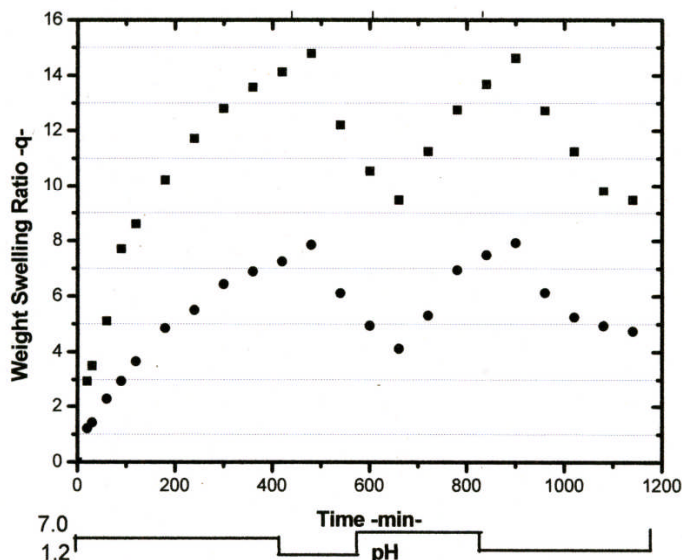


Figure.III.38. Dépendance du gonflement des hydrogels au temps (▲) A et (●) C en réponse à des changements répétés et brusques de pH entre 1.2 et 7.2.

III.2.2.4.C Mécanisme du transport diffusif

La partie de la courbe d'absorption de l'eau avec une fraction d'eau retenue (M_t/M_∞) inférieure à 0.60 est analysée par l'équation suivante [116]:

$$M_t / M_\infty = k_1 \cdot t^n \tag{eq III.19}$$

où M_t est la quantité d'eau absorbée au temps t , M_∞ est la quantité d'eau absorbée à l'équilibre, k_1 est une constante caractéristique d'hydrogel, et n est l'exposant caractéristique décrivant le mécanisme du transport. Dans le cas d'un film, $n = 0.5$ indique une diffusion selon Fick, $n < 0.5$ indique un transport non-Fickien ou anormal, et $n = 1$ pour le cas II Transport contrôlé par la relaxation.

Les constantes n et k_1 sont calculés à partir de la pente et l'intersection des courbes de

$\ln(M_t / M_\infty)$ en fonction du $\ln t$ représentant les données expérimentales montrés dans les Figures (4a, 4b), et ils sont donnés dans le tableau III 11.

Les même figures indiquent une bonne simulation des résultants par le modèle de l'équation 1 (indiqué par une ligne continue). Les valeurs de n à pH 7.2 sont aux alentours de 1, ceci indique que le mécanisme de transport est le cas II (contrôlé par la relaxation), Tandis que pH 1.2, le

mécanisme est un transport de type non-Fickien. Le comportement du gonflement dynamique des polymères réticulés dépend de la contribution relative de la diffusion du pénétrant et de la relaxation du polymère. Dans les réseaux polymériques ioniques, la relaxation du polymère est affectée de façon significative de l'ionisation des groupes fonctionnels du polymère. Une augmentation du degré d'ionisation contribue à une répulsion électrostatique entre les groupements adjacents ionisés, ce qui conduit à l'expansion des chaînes, qui à son tour affecte la relaxation des chaînes polymériques. Ainsi, le mécanisme du gonflement devient très contrôlé par la relaxation

Ceci explique pourquoi à pH 7.2, le réseau du (MAA-g-MEG-g-POMA) se gonfle par un mécanisme contrôlé par la relaxation. D'un autre côté, à pH 1.2, l'ionisation n'est pas significative, et il n'y a pas d'interaction entre les groupes fonctionnelles ionisés. Cependant, le mécanisme de transport n'est pas affecté fortement par la relaxation, et le résultat est une combinaison du transport non-Fickien avec des valeurs de n proche du comportement Fickien (contrôlé par la diffusion).

Cependant, le mécanisme du gonflement de ces hydrogels montre une faible au rapport MAA/PEGMA au même pH. Le modèle précédent ne peut pas décrire le gonflement des hydrogels au-dessus de $M_t / M_\infty = 0.60$. Pour obtenir une simulation après 60%, on suppose que pour les longues périodes, la sorption du pénétrant est principalement dominée par la relaxation du réseau polymérique et que le processus de sorption du polymère par la relaxation est du premier ordre. Ensuite, l'équation différentielle de Berens– Hopfenberg [149] pour les processus de relaxation peut être écrit par:

$$dM_t / dt = k_2(M_\infty - M_t) \tag{eqIII.20}$$

Où k_2 est la constante du taux de relaxation. L'intégration de l'eq III.20 conduit à:

$$M_t / M_\infty = (1 - A e^{-k_2 t}) \tag{eqIII.21}$$

Où A est une constante. Dans cette étude, les constants A et k_2 sont calculés à partir de la pente et l'intersection de la courbe de $\ln(1 - M_t / M_\infty)$ en fonction du temps à des intervalles de temps qui correspondent à $M_t / M_\infty = 0.60$.

Les valeurs calculés de A et k_2 sont regroupés dans le tableau III.11. Les données expérimentaux et calculés avec l'équation III.19 (indiquées par des lignes en pointillés) sont représentés par les Figures (III.32.a, III.32.b). La fraction de sorption calculée avec l'eq.III.19 pour le gonflement à pH 7.2, Figure III.32 montre presque le même profile à celui qui est enregistré expérimentalement à $Mt/M_\infty \leq 60\%$ qui fournit des informations pour distinguer les mécanismes du transport Fickian et du cas ceci est due aux courbes de diffusion qui montrent une inflexion monotonique qui converge vers un équilibre, tandis que les courbes du cas II sont clairement sigmoïdales.

Les valeurs de n , k_1 , A , and k_2 sont donnés par le tableau. III.11

Tableau III.11. Paramètres n et k_1 (min^{-n}) de Eq. (III.19), A et k_2 (min^{-1}) de l'Eq (III.21) pour les Hydrogels gonflés dans le SGF et le SIF à 37° C (moyenne \pm DS, $n=3$).

Hydrogel ID	n ($\pm \Delta n$)		$K_1 \cdot 10^2$ (min^{-n}) ($\pm \Delta K_1$)		$K_2 \cdot 10^2$ (min^{-1}) ($\pm \Delta K_2$)		A ($\pm \Delta A$)	
	pH 1.2	pH 7.0	pH 1.2	pH 7.0	pH 1.2	pH 7.0	pH 1.2	pH 7.0
A	0.730 (± 0.120)	0.850 (± 0.125)	9.42 (± 0.105)	4.42 (± 0.124)	1.07 (± 0.22)	1.46 (± 0.12)	0.75 (± 0.08)	1.03 (± 0.04)
B	0.567 (± 0.085)	0.888 (± 1.320)	8.87 (± 0.95)	6.26 (± 0.65)	1.70 (± 0.05)	0.52 (± 0.66)	0.65 (± 0.05)	1.03 (± 0.04)
C	0.676 (± 0.105)	0.750 (± 0.088)	7.07 (± 0.102)	5.89 (± 0.75)	1.25 (± 0.75)	1.66 (± 0.08)	0.59 (± 0.06)	1.06 (± 0.08)
D	0.890 (± 0.125)	1.083 (± 0.095)	9.82 (± 1.25)	4.99 (± 1.02)	1.15 (± 0.260)	1.66 (± 0.02)	0.61 (± 0.05)	1.06 (± 0.06)
E	0.711 (± 0.110)	0.901 (± 0.112)	10.12 (± 1.05)	5.17 (± 0.75)	0.62 (± 0.04)	2.83 (± 0.65)	0.66 (± 0.08)	0.22 (± 0.08)
F	0.521 (± 0.055)	1.083 (± 0.095)	11.89 (± 2.05)	7.08 (± 1.25)	0.84 (± 0.04)	2.56 (± 0.14)	0.62 (± 0.05)	0.20 (± 0.00)
G	0.510 (± 0.085)	1.265 (± 0.092)	8.07 (± 1.55)	5.82 (± 1.08)	1.09 (± 0.15)	1.95 (± 0.18)	0.42 (± 0.05)	0.09 (± 0.06)

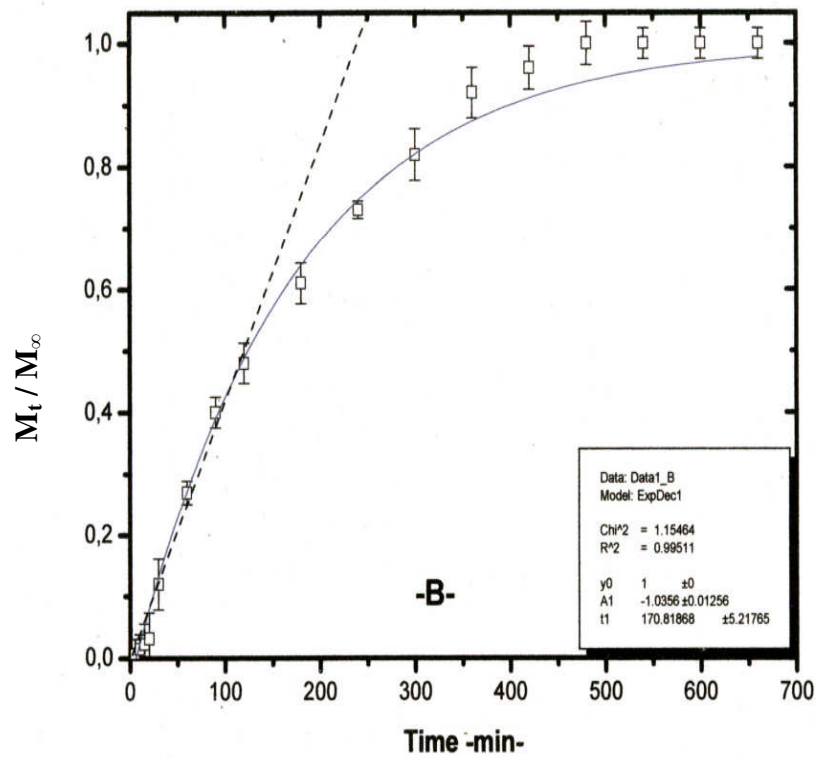
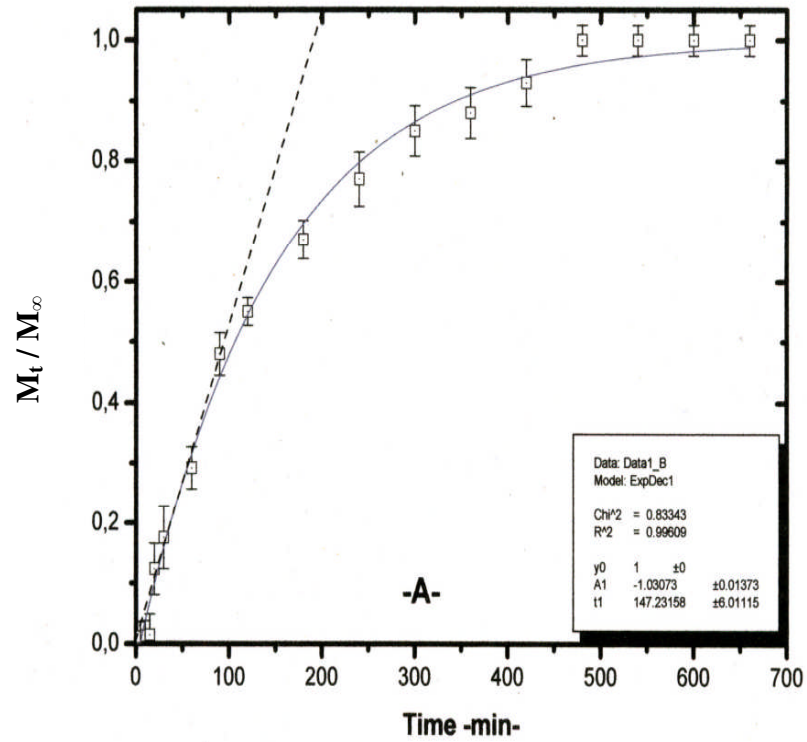


Figure.III.32. M_t/M_∞ des échantillons A –a– et C –b– gonflés dans des solutions tamponnées avec pH 7.2 à 37°C:

(■) Données expérimentales, (-·-·-) eq. (19), and (.. ..) eq. (21) (Moyenne , DS, $n \pm 3$).

III.2.2.5. Libération de l'agent anti-inflammatoire

Figures (40a, 40b) et (41a, 41b) montrent les profiles de la libération des hydrogels à 37°C dans le SGF (Figure 40a, 41a) et le SIF (Figure 40b, 41b)) en fonction du temps. Comme on le remarque dans ces figures, le taux de libération du principe actif sera plus important à pH élevé (SIF). Cependant, l'augmentation du taux des unités de MAA dans la composition des hydrogels améliore la vitesse de la libération du médicament dans le SIF mais n'a aucun effet dans le SGF. Le pourcentage de N-(4-hydroxyphenyl), 2-(4-methoxyphenyl) acetamide AA libéré à partir de l'échantillon A est environ 38%, et il est seulement 8% à partir de l'échantillon D après 24 h d'hydrolyse dans le SIF (Figure 41b). En comparaison, seulement 23% et 6% du principe actif sont libéré après 24 heures dans le SGF à partir des échantillons A et D, respectivement.

Comme il est montré dans la Figure 41b, l'échantillon A montre une libération de 11% après 6 h dans le SIF. Cette initiale libération lente est reliée à la période de relaxation de l'hydrogel après 6h dans SIF. L'échantillon A contient la composition élevée des groupes ionisables de MAA. L'hydrolyse des bondes esters est catalysée par les acides et les bases, et l'ionisation des groupes de MAA groups augmente dans les conditions basiques. Tout les facteurs qui augmentent le gonflement vont ainsi améliorer la vitesse et le taux de la libération du principe actif dans le SIF.

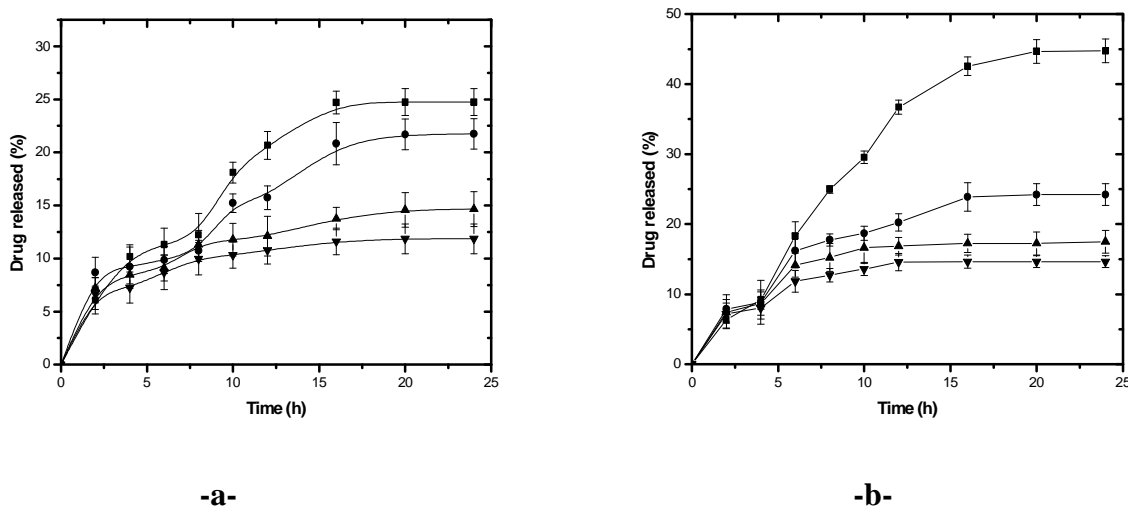


Figure.III.40. Libération de l'AA des hydrogels PEG 600 avec différents rapports MMA/PEGMA :(■) A, (●) B, (▲) C et (▼) D à 37°C dans :
(a) un fluide gastrique simulé (SGF, pH 1.2)
(b) un fluide intestinal simulé (SIF, pH 7.0).

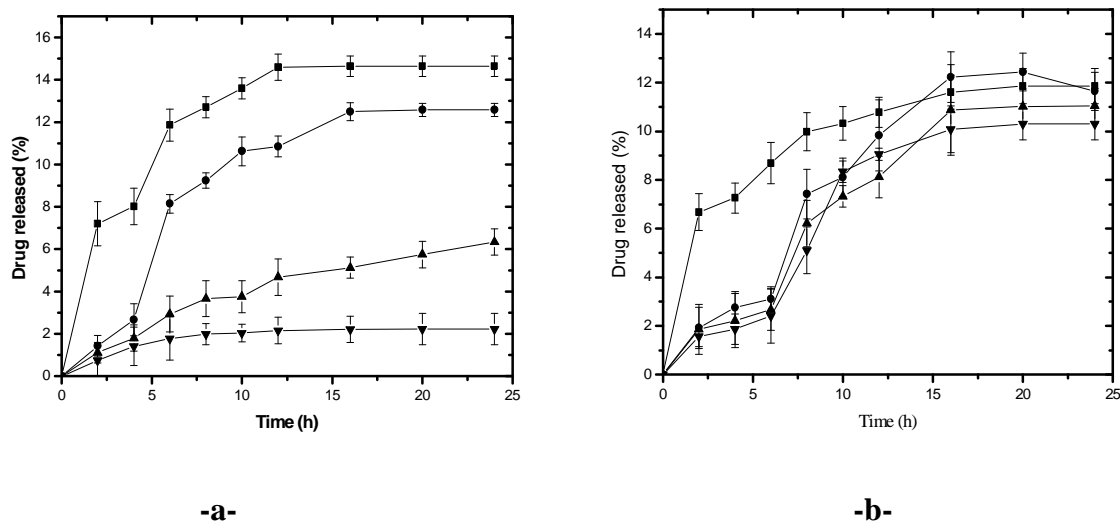


Figure.III.41. Libération de l'AA des hydrogels avec un rapport MAA/PEGMA : 1.25 et pour différentes masses moléculaires de : (■) D, (●) G, (▲) F et (▼) E à 37°C dans : (a) un fluide gastrique simulé (SGF, pH 1.2). (b) un fluide intestinal simulé (SIF, pH 7.0).

Le profil de la libération de l'échantillon A est comparée avec celui de poly (POMA-g-MAA). Le taux de principe actif libéré par l'hydrogel (POMA-g-MAA) est environ 25% à pH 1.2 et presque 28% à pH 7.2 après 24 heures d'hydrolyse dans les solutions tamponnées. Il est a noter que l'incorporation des macro monomères solubles dans l'eau telle que PEGMA peut améliorer la quantité et la vitesse de libération du principe actif, mais un effet inverse est observé (23% de libération de l'échantillon A après 24 heures dans le SGF) à pH 1.2, comparé avec celui du poly (POMA-g-MAA) avec la même taux des unités de MAA. Cette observation confirme la formation un complexe des liaisons d'hydrogène entre les MAA et le PEG dans les copolymères en block, qui conduisent à une protection relative du médicament de la dégradation hydrolytique dans les environnements acides (telle que le SGF).

La libération de l'agent anti-inflammatoire de ces hydrogels suit deux étapes avec des taux différents: le premier est lent et l'autre est rapide, pour atteindre un pourcentage de libération maximum après 24h Figures (41 a, 41b)

Figure 6 A montre que les échantillons E et G présentent des fractions libérées de AA qui diminuent après 20 heures d'hydrolyse ceci est due à la décomposition de l'agent anti-inflammatoire en ces deux composés de départ (aminophénol et le 4-methoxyphenyl acétique acide).

En variant la balance entre la vitesse du gonflement et le taux de rupture des liaisons Polymère-AA réduit le tracé exponentiel des vitesses de libération qui sont normalement associé à une hydrolyse du premier ordre ou à un processus de diffusion Fickien. La cinétique de la libération du médicament par la manipulation des vitesses de diffusion et de réaction peut atteindre un ordre zéro et être très utile que par les systèmes qui sont contrôlés par un de ces deux processus. Quelques publications reportent sur l'effet de la rupture de liaison Polym-PA sur la libération des médicaments [150-153]. Pitt et co-workers [152] ont analysé mathématiquement la libération des médicaments à partir d'un système polymérique en combinant la rupture et la diffusion.

La cinétique de la rupture et de libération des agents thérapeutiques à partir des matrices polymériques solides sont déterminés par un nombre interdépendant de processus telle que: diffusion du milieu externe, i.e., l'eau, ions hydroxydes ou protons dans l'hydrogel, la relaxation des chaînes polymériques dans le milieu y compris le gonflement ou la plastification (environ 6h dans notre cas), rupture hydrolytique ou enzymatique du conjuguât et diffusion de l'agent hydrolysant de la matrice polymérique (about 18h).

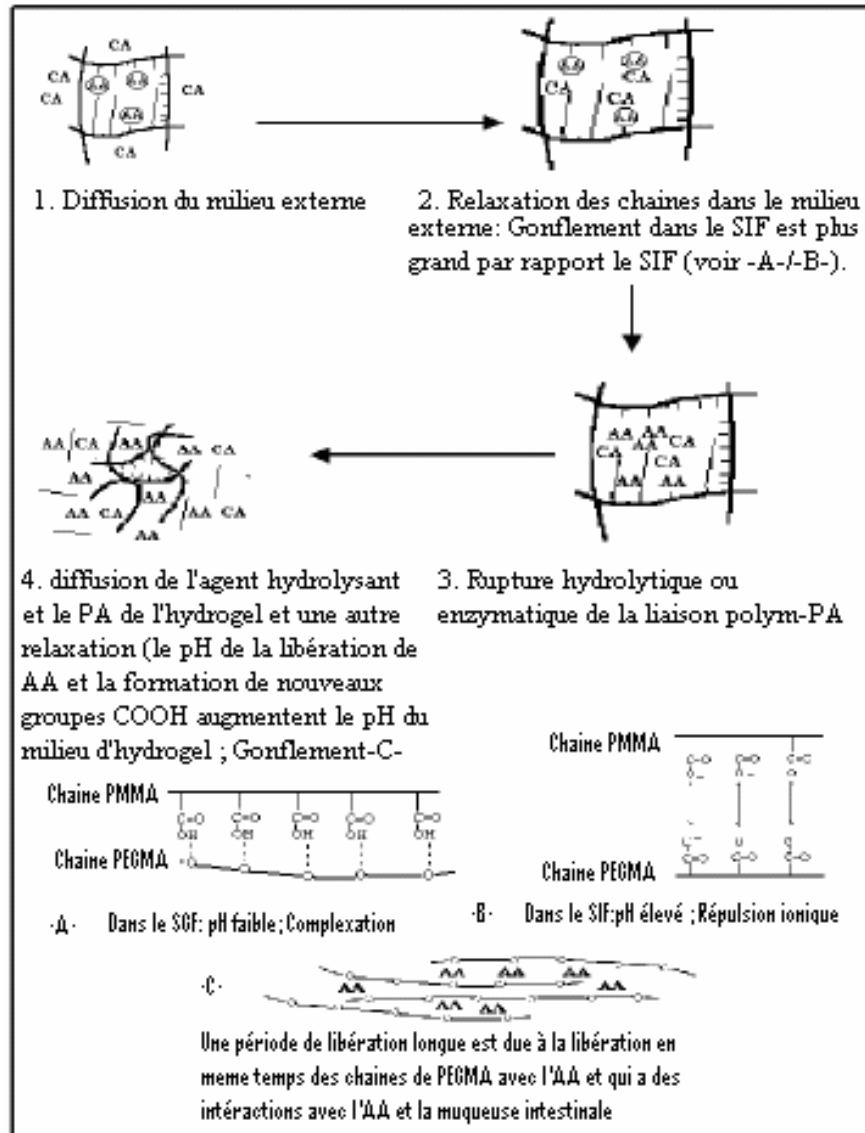


Figure.III.42. Processus de la cinétique de la rupture et la libération de l'agent anti-inflammatoire des hydrogels à base de poly (méthacrylique acide -g- éthylène glycol)

III.5. Etude comparative et structures proposées :

D'après le Tableau III.12, on remarque que quelque soit le système de libération, le taux de gonflement maximum augmente avec l'augmentation du pH, mais les hydrogels à base du polymère vecteur (système 4) présentent des valeurs plus élevées de Q_{max} , ceux-ci sont caractérisés aussi par la protection du médicament jusqu'à le fluide intestinal dans lequel le taux du PA libéré atteint presque 40% après 24h pour l'hydrogel 70/20/10 avec le PEG600 (Tableau III.12). Dans le cas où le PA est incorporé physiquement dans l'hydrogel (système 1 et 3), les dimensions des pores du système 1 influencent largement le taux du gonflement et celui de la libération (Tableau III.12) par contre les produits du système 3 présentent un degré de gonflement faible.

Une fois que l'agent active est libéré dans le milieu externe, on peut supposé qu'aucun contrôle structural de la libération des médicaments a été remarquable. Cependant, ce n'est pas toujours le cas. Pour les systèmes transdermiques, la pénétration du médicament à l'intérieur de la peau constitue une série additionnelle des étapes de diffusion et de transport activées, comme il est montré par la Figure III.43.

La différence entre ces différents systèmes est illustrée par le Tableau III.14 qui montre surtout la sensibilité, la forme, et le site d'application proposes pour chaque système. Pour le système 1, l'application est topicale sous forme de patch ou le temps de libération est fonction des dimensions et de la forme du patch, l'avantage de ce système est sa sensibilité à la température et au pH. Pour le système 2, le médicament sera le polymère vecteur sans ou avec l'excipient sous forme solide (poudre).

Tableau.III.12. Valeurs du taux de gonflement maximum Q max et de PA libéré après 20h d'hydrolyse % PA.

Système 2		% PA		Q max	
		pH 1.2 (SGF)	pH 7.0 (SIF)	pH 1.2 (SGF)	pH 7.0 (SIF)
MAA/MOPA					
	20/80	7.28	8.75	3.25	5.02
	40/60	8.75	10.23	4.65	5.75
	50/50	10.88	12.56	5.88	6.05
	60/40	12.45	14.52	6.34	6.88
	70/30	15.16	17.88	6.72	8.46
Système 4					
MAA/MOPA/PEGMA(600)					
Mn=600	40/50/10	5.86	8.05	2.93	7.85
	50/40/10	8.69	11.25	4.72	8.96
	60/30/10	15.75	18.22	9.54	14.78
	70/20/10	22.75	38.75	10.86	16.84
Mn					
(50/40/10)	1000	12.44	9.20	8.11	9.85
	1500	12.73	6.34	9.62	14.40
	3000	10.30	2.23	11.38	15.35

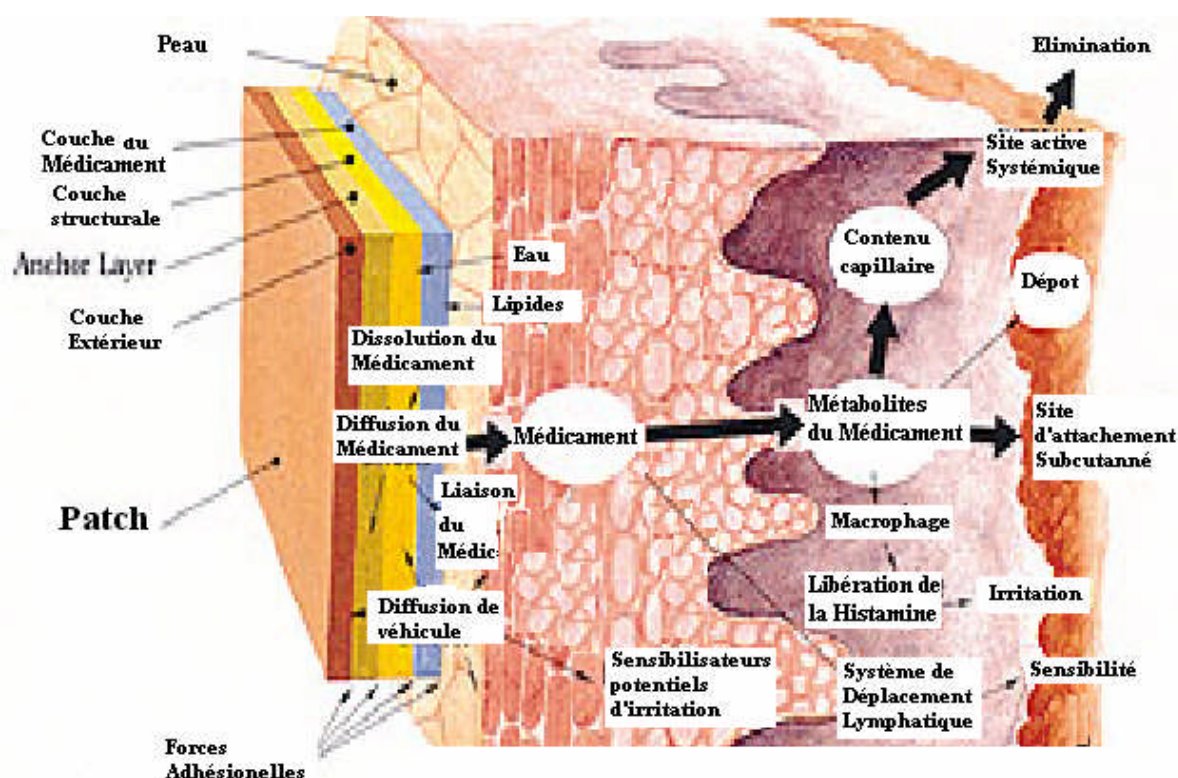


Figure III.43. Processus du transport dans la libération transdermique [154].

La méthode proposée pour fixer les principes actifs aux sites spécifiques est l'utilisation des hydrogels bios adhésives et mucoadhésives. Tel système consiste en une structure à liaison hydrogène tel que les hydrogels à base de (méth) acrylique acides qui adhèrent à la muqueuse due à la pénétration des chaînes polymériques dans la muqueuse ou dans les tissus. N.A. Peppas [155] a indiqué que les chaînes linéaires du PEG peuvent être ajoutées aux systèmes mucoadhésives basés sur le PAA comme des chaînes libres ou réticulées pour augmenter la mucoadhésivité.

Le degré de gonflement des hydrogels à base de PEG et de PMAA augmente avec l'augmentation du taux des groupements carboxyliques et du pH du milieu de gonflement. Il est possible de former un complexe avec une stœchiométrie entre les chaînes du Poly (méthacrylique acide) et de poly (éthylène glycol) pour former une structure d'hélice avec les chaînes de PMAA et de PEG (Figure III.44 et III.45).

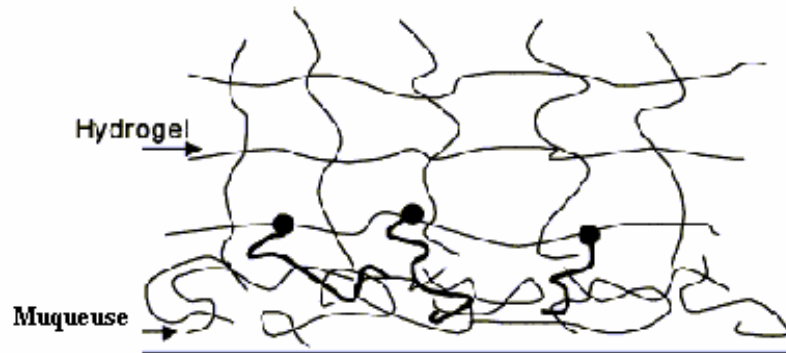


Figure III.44. Hydrogel contenant de longues chaînes de PEG pour améliorer la bio adhésivité. [155]

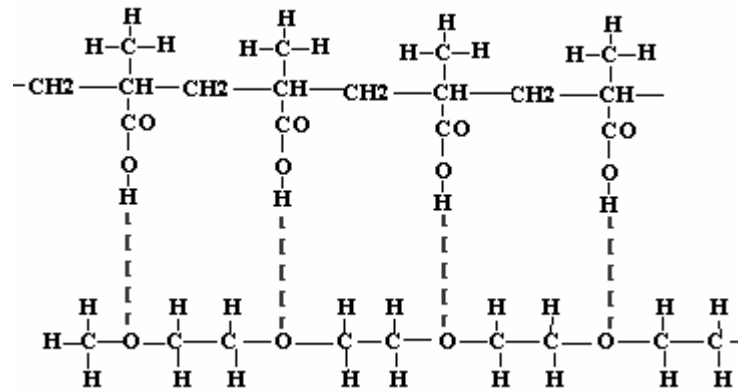
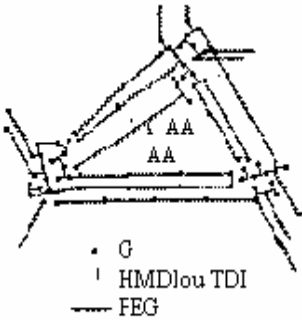
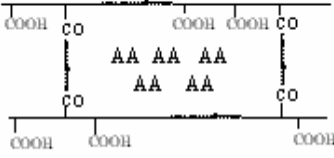


Figure III.45. Représentation moléculaire des segments de PMAA avec 4 unités répétitives complexés avec les segments de PEG de même longueur montrant des bandes d'hydrogène 1/1.

Tableau III.13. Comparaison entre les différents systèmes de libération préparés.

<i>Systemes de libération de l'agent anti-inflammatoire</i>				
Systeme	Reactifs	Structure	Application	Conditions G _{max} , % libéré après 24h
Hydrogel à base de PEG Sensible à la température	PEG + G + HMDI ou TDI		PATCH Dermique	G _{max} = 500% PEG 1000 G=1mole HMDI=0.5moles 100% fraction libérée à pH=7.0 après 3.75 h
Polymère Vecteur à base de PMMA Sensible au pH	PMMA + AA + PMMCI	$\left[\text{CH}_2 - \underset{\text{COOH}}{\overset{\text{CH}_3}{\text{C}}} \right]_n \left[\text{CH}_2 - \underset{\text{COAA}}{\overset{\text{CH}_3}{\text{C}}} \right]_m$ $n \geq 0$	Poudre ou comprimés Gastrique	q _{max} =12 18 % fraction libérée 24 h
Hydrogel à base de PEG et PMMA Sensible à la T°C et au pH	PMMA + PEG avec ou sans AR		Sans AR, Gastrique Avec AR Dermique	G _{max} =240% PEG=1500 MAA/PEG=1/1 8 % agent de réticulation 100% fraction libérée après 5.5 h
Polymère Vecteur à caractère hydrogel Sensible au pH	PMMA+ PMAA+ PMMEG avec ou sans AR	$\left[\text{CH}_2 - \underset{\text{COOH}}{\overset{\text{CH}_3}{\text{C}}} \right]_x \left[\text{CH}_2 - \underset{\text{COAA}}{\overset{\text{CH}_3}{\text{C}}} \right]_y$ $\left[\text{CH}_2 - \underset{\text{CO}-(\text{OCH}_2\text{CH}_2)_n-\text{OCH}_3}{\overset{\text{CH}_3}{\text{C}}} \right]_z$ $z \geq 0$	Intestinal	MAA/PEGMA/POMA 70 / 20 / 10 PEG 600 G _{max} =1400% 38% fraction libérée à pH=7.0 après 24 h

Conclusions

Le facteur majeur contribuant au gonflement des réseaux polymériques est l'ionisation. Cependant, le degré d'ionisation, la concentration des groupements ionisables dans le réseau polymérique, Le pH et la concentration du milieu de gonflement, la valence et la nature des contre ions, les autres propriétés du matériau polymérique tel que le degré de réticulation, la tacticité et la balance hydrophilique /hydrophobique, peuvent contrôler le gonflement des hydrogels.

Le gonflement massique à l'équilibre des hydrogels à base de PEG (MES), glycérol et le diisocyanate (aliphatique ou aromatique) a été étudié. Les valeurs de MES peuvent être amélioré en utilisant des PEG's à faible poids moléculaires (chaînes courtes), des taux faibles de l'agent de réticulation (triol) ou l'utilisation des chaînes flexibles de l'étendeur de chaînes HMDI, et quand la température augmente proche de 95⁰C (LCST), les valeurs de MES deviennent indépendantes. Dans le but de contrôler et modeler la cinétique de libération du médicament cād, la valeur du coefficient de diffusion D, il est possible d'envisager deux méthodes principales : Soit en variant la densité de réticulation ou en changeant la température de chargement. Les structures microscopiques des échantillons synthétisés peuvent expliquer les propriétés macroscopiques, tel que les valeurs du gonflement, et l'amélioration des propriétés mécaniques. Un gonflement élevé et de bonnes propriétés mécaniques des hydrogels de PEG rendent ceux ci très utiles dans des différentes applications pharmaceutiques tels que la libération des médicaments

Le mécanisme du transport de l'eau dans les hydrogels ioniques dépend significativement du pH du milieu de gonflement. A pH élevé, le transport de l'eau est plus contrôlé par la relaxation du polymère (Cas II) que par la diffusion du pénétrant, ceci résulte de l'ionisation des groupements COOH du PMAA de l'hydrogel. Une augmentation dans le degré d'ionisation contribue à une répulsion électrostatique entre les groupes ionisés adjacents, ce qui conduit à une expansion des chaînes, qui à son tour affecte la relaxation des chaînes macromoléculaires

Du à la variation du degré de gonflement des copolymères sensibles au pH, une certain quantité de médicament peut être libérée quand l'hydrogel passe le trajet gastro-intestinal du à l'augmentation du pH.

Cependant, il est à noter que le taux du principe actif libéré avant d'atteindre le colon peut être faible. De plus, il y a quelques possibilités pour l'hydrolyse ou la dégradation durant le passage dans la voie gastro-intestinale : Hydrolyse normale, dégradation enzymatique dans le petit intestin et l'influence des enzymes des bactéries du colon. Pour évaluer complètement cette nouvelle pro-drogue, un travail supplémentaire est nécessaire avec les bactéries.

Dans le cas, des hydrogels vecteurs à base de PMAA, une balance peut être déduite à partir du rapport de la composante hydrophobe qui contient le médicament (MOPA), qui conduit à un taux approprié de médicament chargé, et la composante hydrophile, qui assure un bon gonflement. Les résultats publiés concernant les gels de PEG-PMAA montrent que ce dernier adhère plus fortement à la muqueuse de l'intestin qu'à celle de l'estomac, et ceci peut localiser le système de libération d'une manière spécifique au site. Cependant, il est important de synthétiser un hydrogel avec un rapport qui présente une résistance au suc gastrique et le fluide du petit intestin pour les formulations destinées au colon, et ceci peut être un travail de future.

BIBLIOGRAPHIE

- | |
|---|
| [1] Swarbrick, J. S., Boylan. J.,
Controlled and Modulated Release Drug-Delivery Systems,
Encyclopedia of Pharmaceutical Technology, Marcel Dekker, Inc, (1990). |
| [2] Collin de Verdière. A,
Reversion of Multidrug Resistance with Polyalkylcyanoacrylate Nanoparticules:
Mechanism of Action,
British Journal of Cancer, Vol 76, pp 198-205, (1997).
DOI: Non disponible |
| [3] Graham. N.B., Neill. Mc,
Macromol. Chem. Symp., Vol 19, pp 225-273, (1998).
DOI: Non disponible |
| [4] Nickander, R., McMahon, F.G., and Ridolfo, A.S.;
« Nonsteroidal anti-inflammatory agents »
Ann. Rev . Pharmacol. Toxicol., Vol 19, pp 469-490 (1979).
PMID: 378107 |
| [5] Adams, S.S. and Buckler, J. W. ,
«Antirheumatic Drugs »,
(Ed. E. C. Huskisson), Rastbourne, Praeger, (1983). |
| [6] The Merck-Schuchardt Catalogue,
« Manual 89 », Merck,
Darmstadt, (1989). |
| [7] M. Szycher,
Technomic Lancaster
« High performance biomaterials » (1991). |
| [8] B. R. Ratner, A. S. Hoffman, F. J. Schoen, J. E. Lemons,
Scheon. Academic Press; 1st edition
« Biomaterials science » (1996). |
| [9] F.H.Silver, CH.Doillon,
« Biocompatibility, interaction of biological and implantable materials »
New York (1989). |
| [10] J. C. Daniel,
Réflexion Prospective sur les Matériaux Polymères Stimulables,
Compte rendu de l'atelier organisé à Grenoble les 12-13 novembre (2001).
http://www.gfp.asso.fr/BO/upload/up/gelsstimulables.pdf
Consulté le 12/10/2005. |

- [11] **D. Duracher, F. Sauzedde, A. Elaïssari, C. Pichot and L. Nabzar.**
Cationic amino-containing *N*-isopropyl- acrylamide-styrene copolymer particles: 2-surface and colloidal characteristics.
Colloid. Polym. Sci., N° 276, pp 920-929, (1998).
DOI : [10.1007/s003960050329](https://doi.org/10.1007/s003960050329)
- [12] **A.S. Hoffman.**
Hydrogels for Biomedical Applications,
Advanced Drug Delivery Reviews, N° 43, pp3-12, (2002).
DOI : [10.1016/S0169-409X\(01\)00239-3](https://doi.org/10.1016/S0169-409X(01)00239-3)
- [13] **N.A. Peppas, P. Bures, W. Leobandung an, H. Ichikawa,**
Hydrogels in Pharmaceutical Formulations,
European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics, N° 50, pp 27-46, (2000b).
DOI : [10.1016/S0939-6411\(00\)00090-4](https://doi.org/10.1016/S0939-6411(00)00090-4)
- [14] **K. Fujimoto, Y. Mizuhara, N. Tamura, and H. Kawaguchi**
Interactions between Thermosensitive Hydrogel Microspheres and Proteins
Journal of Intelligent Material Systems and Structures, N° 4, p 184, (1993).
DOI : [10.1177/1045389X9300400207](https://doi.org/10.1177/1045389X9300400207)
- [15] **C. Pichot,**
J. Biomater. Sci. Polym.Ed, N° 10, p403, (1999).
DOI: Non disponible
- [16] **J. Zhu**
Des polymères Intelligents pour de Meilleurs Médicaments,
Forum Express, édition du 21 octobre 2002, Volume 37, N° 8, Université de Montréal,
(2002).
<http://www.iforum.umontreal.ca/Forum/ArchivesForum/2002/021021/article1564.htm>
Consulté le 05/11/2004.
- [17] **Chien Y.W.,**
«Fundamentals of Rate-Controlled Drug Delivery»,
in: Y.W. Chien (Ed.), Novel drug delivery systems, Marcel Dekker, New York pp.43-138, (1992).
- [18] **Baker R. W. and Lonsdale H.K.,**
«Controlled Release: Mechanisms and Rates, in Controlled Release of Biologically Active Agents: Advances in experimental medicine and biology»,
Tanquary A.C. and Lacey R.E., Eds., Plenum Press, New York, pp. 15-7 1, (1974).
- [19] **Zaffaroni A.,**
Applications of Polymers in Rate-Controlled Drug Delivery,
Polym. Sci. Technol., N°14, p293, (1981).
DOI: Non disponible

- [20] **Baker R.W.**,
«Controlled Release of Biologically Active Agents»,
John Wiley & Sons, New York, (1987).
- [21] **Theewes F. and Bayne W.**,
Dosage Form Index: An Objective Criterion for Evaluation of Controlled Release
Drug Delivery Systems,
J. Pharm. Sci., N^o 66, p 1388-1392, (1977).
[DOI: 10.1002/jps.2600661009](https://doi.org/10.1002/jps.2600661009)
- [22] **Wintemitz C.I., Jackson J.K., Oktaba A.M. and Burt H.M.**,
Development of a Polymeric Surgical Paste Formulation for Taxol,
Pharm. Res., N^o13, p 368-375, (1996).
[DOI: 10.1023/A:1016032207246](https://doi.org/10.1023/A:1016032207246)
- [23] **Welhg P.G. and Dobrinska M.R.**,
«Dosing Considerations and Bioavailability Assessment of Controlled Drug Delivery
Systems, in Controlled Drug Delivery»,
Robinson J.R. and Lee V.H.L (Eds.), Marcel Dekker Inc., New York, pp.253-371,
(1987).
- [24] **Kuy, W.-Y., Wood, R.W. and Roseman, T.J.**
« Factors Influencing the Kinetics of Solute Release»,
In: A. Kydonieus (Ed.), Treatise on Controlled Drug Delivery, Marcel Dekker, New
York, pp. 37-154, (1991).
- [25] **Langer, R. and Peppas, N.A.**,
Chemical and Physical Structure of Polymers as Carriers for Controlled Release of
Bioactive Agents: Review,
J. Macrom. Sci. Macrom. Chem. Phys. C23, 61 126, (1983).
DOI: Non disponible
- [26] **Chen. J., Park. H, Park. K.**,
Synthesis of superporous hydrogels: Hydrogels with fast swelling and super absorbent
properties,
J. Biomed. Mater.Res., N^o 44, pp53-62, (1999).
[DOI:10.1002/\(SICI\)1097-4636\(199901\)](https://doi.org/10.1002/(SICI)1097-4636(199901)44:1<53::AID-JBM1097-4636(199901)44:1<53::AID-JBM1097-4636(199901)44:1<53::AID-JBM1097-4636(199901)44:1>3.0.CO;2-1)
- [27] **Hoffman. A. S.**,
«A Commentary on the Advantages and Limitations of Synthetic Polymer
Biomolecules Conjugates, Biorelated Polymers and Gels»,
Academic Press, New York, pp 231-248, (1998).
- [28] **Peppas, N.A., Huang. Y., Torres-Lugo. M., Ward. J., Zhang. J.**,
Physicochemical Foundations and Structural Design of Hydrogels in Medecine and
Biology,
Annual Review of Biomedical Engineering, N^o 2, pp 9-29, (2000).
[DOI:10.1088/0967-3334/22/3/702](https://doi.org/10.1088/0967-3334/22/3/702)

- [29] **Peppas. N. A.**,
Hydrogels and Drug Delivery,
Current Opinion in Colloid and Interface Science, N^o 2, pp 531-537, (1997).
[DOI : 35400/006986039.0110](https://doi.org/10.1016/S0169-409X(97)00239-3)
- [30] **Philion. P.**,
Des Médicaments Libérés sur Commande,
Biofutur, N^o 171, pp 25-27, (1997).
DOI : Non disponible
- [31] **Hoffman. A. S.**,
Hydrogels for Biomedical Applications,
Advanced Drug Delivery Reviews, N^o 54, pp 3-12, (2002).
[DOI:10.1016/S0169-409X\(01\)00239-3](https://doi.org/10.1016/S0169-409X(01)00239-3)
- [32] **Peppas. N. A. and Khare. A. R.**,
Preparation, Structure and Diffusional Behavior of Hydrogels in Controlled Release,
Advanced Drug Delivery Reviews, 11, pp1-35 (1993).
[DOI:10.1016/0169-409X\(93\)90025-Y](https://doi.org/10.1016/0169-409X(93)90025-Y)
- [33] **Chen. G. H., Hoffman. A. S.**,
Temperature-induced phase transition behaviors of random vs. graft copolymers of *N*-isopropylacrylamide and acrylic acid
Makromol.Rapid. Comm., N^o 16, pp175-182, (1995).
[DOI: 10.1002/marc.1995.030160304](https://doi.org/10.1002/marc.1995.030160304)
- [34] **Kim. S. W, Bae.Y. H. and Okano. T.**,
Hydrogels: Swelling, Drug loading and Release,
Pharm. Res., N^o 9, p283-290, (1992).
[DOI: 10.1023/A:1015887213431](https://doi.org/10.1023/A:1015887213431)
- [35] **Iza. M.**,
Hydrogels, Mechanical Characterisation and Release of Model Drug,
J. Controlled Release., N^o 52, p41-51, (1998).
[DOI:10.1016/S0168-3659\(97\)00191-0](https://doi.org/10.1016/S0168-3659(97)00191-0)
- [36] **Graham. N.B., Mc Neill. M.E.**,
Morphology of Poly (ethylene oxide)-Based Hydrogels in Relation to Controlled Drug Delivery ,
Makromol.Chem.Macromol. Symp. N^o19, 255-73, (1988).
[DOI : 10.1002/app.23953](https://doi.org/10.1002/app.23953)
- [37] **Graham. N.B., Mc Neill. M.E.**,
Hydrogels for Controlled Drug Delivery,
Biomaterials. N^o 5, pp 27-36, (1984).
[DOI : 10.1016/0142-9612\(84\)90063-2](https://doi.org/10.1016/0142-9612(84)90063-2)

- [38] **Merrill. E. W., Dennison. K. A., and Sung. C.,**
Parttioning and Diffusion of Solutes in Hydrogels of Poly(ethylene oxide),
Biomat., N^o 14, pp1117-1126, (1993).
[DOI:10.1016/0142-9612\(93\)90154-T](https://doi.org/10.1016/0142-9612(93)90154-T)
- [39] **Andreopoulos. A. G., and Plytaria. M.,**
Release of Drugs from Polymeric Hydrogels,
J. biomaterials .App., N^o 12, pp 291-299. (1998).
DOI: Non disponible
- [40] **Kurisawa. M., Terano. M., and Yui. N.,**
Double-Stimuli-Responsive of Hydrogels Consisting of Oligopeptide-Terminated Poly
(ethylene glycol) and Dextran with an Interpenetrating Polymer Network,
J. Biomater. Edn. N^o 8, pp 691-708, (1997).
DOI: Non disponible
- [41] **Saraydin. D., Karadg. E., and Guven. O.,**
Super Water Retainer Hydrogel; Crosslinked Acrylic/ Succinic acid,
Polym. J. N^o8, pp 631-636, (1997).
[DOI:10.1295/polymj.29.631](https://doi.org/10.1295/polymj.29.631)
- [42] **Flory, P.J.**
«Principles of Polymer Chemistry»,
Cornell University Press, Ithaca, NY, pp. 57-590. (1953).
- [43] **Kudela, V.**
«Hydrogels». In: H.F. Mark and J.I. Kroschwitz (Eds.),
Encyclopedia of Polymer Science and Technology, Vol. 7, Wiley, New York, pp. 783-
807. (1985).
- [44] **Katchalsky, A., Lifson, S. and Eisenberg, H.**
Equation of Swelling for Polyelectrolyte Gels,
J. Polym. Sci. N^o 7, pp 571 574. (1951).
DOI: Non disponible
- [45] **Tanaka, T.**
« Phase Transitions of Gels. » In: R.S. Harland and R.K. Prud'homme (Eds.),
Polyelectrolyte Gels, ACS Symposium Series, Vol. 480, American Chemical Society,
Washington, DC, pp. 1-21. (1992).
- [46] **Brannon, M.L.**
Structural Characteristics and Swelling Behavior of pH-Sensitive Hydrogels,
Ph.D. Thesis, School of Chemical Engineering, Purdue University, West Lafayette, IN.
(1988).
- [47] **Siegel, R.A. and Firestone, B.A.**
pH Dependent Equilibrium Swelling Properties of Hydrophobic Polyelectrolyte
Copolymer Gels,
Macromolecules N^o 21, pp3254-3259. (1988).

[DOI: 10.1021/ma00189a001](https://doi.org/10.1021/ma00189a001)

[48] Hoffman, A.S.

Applications of Thermally Reversible Polymers and Hydrogels in Therapeutics and Diagnostics,

J. Control. Release N° 6, pp 297-305. (1987).

[DOI:10.1016/0168-3659\(87\)90083-6](https://doi.org/10.1016/0168-3659(87)90083-6)

[49] Tanaka, T.

«Gels. » In: H.F. Mark and J.I. Kroschwitz (Eds.), Encyclopedia of Polymer Science and Technology, Vol. 7, Wiley, New York, pp. 514-531. (1985).

[50] Irie, M.

Photoresponsive Polymers,

Adv. Polym. Sci. N° 94, pp 28-57. (1990).

DOI: Non disponible

[51] Peppas, N.A.

«Other Biomedical Applications of Hydrogels. » In: N.A. Peppas (Ed.), Hydrogels in Medicine and Pharmacy, Vol. 3, CRC Press, Boca Raton, FL, pp. 177-186. (1987).

[52] Passl, W.J.

Synthetic Polymers in Modern Pharmacy,

Prog. Polym. Sci. N°14, pp 629-677. (1989).

DOI: Non disponible

[53] Ratner, B.D. and Hoffman, A.S.

Synthetic Hydrogels for Biomedical Applications. In: J.D. Andrade (Ed.), Hydrogels for Medical and Related Applications,

ACS Symposium Series, Vol. 31, American Chemical Society, Washington, DC, pp. 1-36. (1976).

[54] Buchholz, F.L.

«Preparation and Structure of Polyacrylates. »In: L. Brannon-Peppas and R.S. Harland (Eds.), Absorbent Polymer Technology, Elsevier, Amsterdam, pp. 23-44. (1990).

[55] Helfferich, F.

«Ion Exchange»,

McGraw-Hill, New York, pp. 10-25. (1962).

[56] Gehrke, S.H., Andrews, G.P. and Cussler, E.L.

Chemical Aspects of Gel Extraction,

Chem. Eng. Sci. N° 41, pp 2153-2160. (1986).

DOI: Non disponible

[57] Kuo, J.H., Amidon, G.L. and Lee, P.I.

pH-Dependent Swelling and Solute Diffusion

Characteristics of Poly(hydroxyethyl methacrylate-co-methacrylic acid) Hydrogels,

Pharm. Res. N^o 5, pp 592-597. (1988).
DOI: Non disponible

[58] **Ishihara, K., Kobayashi, M., Ishimaru, N. and Shinohara, I.**
Glucose Induced Permeation Control of Insulin Through a Complex Membrane
Consisting of Immobilized Oxidase Polyamine,
Polym. J. N^o 16, pp 625-631. (1984).
[DOI:10.1295/polymj.16.625](https://doi.org/10.1295/polymj.16.625)

[59] **Bae, Y.H., Okano, T., Ebert, C., Heiber, S., Dave, S. and Kim, S.W.**
Heterogeneous Interpenetrating Polymer Networks for Drug Delivery,
J. Control. Release. N^o16, pp189-196. (1991).
[DOI:10.1016/0168-3659\(91\)90042-C](https://doi.org/10.1016/0168-3659(91)90042-C)

[60] **Mandel, M.**
« Polyelectrolytes. » In: H. Mark and J.I. Kroschwitz (Eds.),
Encyclopedia of Polymer Science and Technology, Vol. 11, Wiley, New York, pp. 739
829. (1985).

[61] **Peppas. A. et al.,**

Physicochemical Foundations and Structural Design of Hydrogels in Medicine and
Biology, 'Annu. Rev. Biomed. Eng., 2, 9-29, (2000).

DOI: Non disponible

[62] **Peppas, N.A. and Mikos, A.G.,**
«Preparation Methods and Structure of Hydrogels. » In: N.A. Peppas (Ed.),
Hydrogels in Medicine and Pharmacy, Vol. 1, CRC Press, Boca Raton, FL, pp. 1-27.
(1987).

[63] **Salamone, J.C. and Rice, W.C.**
«Polyampholytes. » In: H.F. Mark and J.I. Kroschwitz (Eds.),
Encyclopedia of Polymer Science and Technology, Vol. 11, Wiley, New York, pp. 514
530. (1985).

[64] **Odian, G.,**
«Principles of Polymerization. »
John Wiley & Sons, New York, pp. 17-318. (1981).

[65] **Phillipp, B., Dautzenberg, H., Linow, K.-J., Kotz, J. and Dawydoff, W.**
Polyelectrolyte Complexes - Recent Developments and Open Problems,
Prog. Polym. Sci. N^o14, pp 91-172. (1989).
DOI: Non disponible

[66] **Wilson, J.E.**
«Radiation Chemistry of Monomers, Polymers and Plastics. »
Marcel Dekker, New York, pp. 253 319. (1974).

[67] Sperling, L.H.

«Interpenetrating Polymer Networks and Related Materials»,
Plenum Press, New York. (1981).

[68] Park K., Shalaby S.W. and Park H.,

«Biodegradable Hydrogel for Drug Delivery»,
Technomic publication, Pennsylvania pp. 1- 140. (1993).

[69] Peppas N.A. and Barr-Howell B.D.,

«Characterization of the Cross-linked Structure of Hydrogels»,
in: Hydrogels in medicine and pharmacy, Peppas N.A. (Ed.), CRC Press, Boca
Raton, Fla pp.27-56. (1987).

[70] Flory P.J. and Rehner J. Jr.,

Statistical Mechanics of Cross-linked Polymer Networks, fl. Swelling,
J. Chem. Phys., N^o11, pp 521-526. (1943b).
DOI: Non disponible

[71] Flory P.J.,

«Principles of Polymer Chemistry»,
Cornell University Press, Ithaca, N.Y. (1953) pp.432-540. (1953).

[72] N. A. & Merrill, E. W.

Poly(vinyl-Alcohol) Hydrogels - Reinforcement of Radiation-Crosslinked Networks
by Crystallization.
Journal of Polymer Science Part A-Polymer Chemistry N^o14, pp 441-457 (1976).
[DOI: 10.1002/pol.1976.180140306](https://doi.org/10.1002/pol.1976.180140306)

[73] Oakenful F.,

A Method for Using Measurements of Shear Modulus to Estimate the Size and
Thermodynamic Stability of Junction Zones in Noncovalently Cross-linked Gels,
J. Food Sci., N^o49, pp1103-1110. (1984).
DOI: Non disponible

[74] Henderson G.V.S. Jr., Campbell D.O., Kuzmich V. and Sperling L.H.,

Gelatin as a Physically Crosslinked Elastomer,
J. Chemical Education, N^o62, pp 269-270. (1985).
DOI: Non disponible

[75] Rodriguez F.,

«Principles of Polymer Systems»,
2nd Ed., McGraw-Hill Book Company, N.Y., p. 221. (1982).

[76] Arridge R.G.C. and Barharn P.J.,

Polymer Elasticity . Discrete and Continuum Models,
Adv. Polymer Sci., N^o46, pp 67-117. (1982).

DOI: Non disponible

[77] **Munk P.,**

«Introduction to Macromolecular Science»,
John Wiley & Sons, N.Y., pp.423-431. (1989).

[78] **Rajabi-Siahboomi A.R. , Bowtell R.W., Mansfield P., Davies M.C. and Melia C.D.,**

Structure and Behaviour in Hydrophilic Matrix Sustained Release Dosage Forms: 4. Studies of water mobility and diffusion coefficients in the gel layer of HPMC tablets using NMR imaging,
Pharm. Res. N°13, pp 376-380. (1996).

DOI: Non disponible

[79] **Ofner III C.M. and Schott H.,**

Swelling Studies of Gelatin. 1: gelatin without additives.
J. Pharm. Sci., N° 75, pp 790-796. (1986).

DOI: 10.1002/jps.2600750814

[80] **van Kamp H.V., Bolhuis G. K., de Boer, A.H. C.F. Lerk and Huen L.A.,**

The role of Water Uptake on Tablet Disintegration. Design of an Improved Method for Penetration Measurements,
Pharm. Acta Helv. N° 6, pp 22-29. (1986).

DOI: Non disponible

[81] **Caramella C., Ferrari F., Gazzaniga A., Conte U. and La Manna A.,**

A New Computer-aided Apparatus for Simultaneous Measurements of Water Uptake and Swelling Force in Tablets,
Drug Dev. Ind. Pharm. N°14, pp 2167-2177. (1988).

DOI: Non disponible

[82] **Wan L.S.C. and Prasad K.P.P.,**

A Study of the Swelling of Tablet Excipients Using Video Recording,
Drug Dev. Ind. Pharm. N°16, pp 921-933. (1990).

DOI: Non disponible

[83] **Colombo P., Bettini R., Massino G., Catellani P.L., Santi P. and Peppas NA.,**

Drug Diffusion Front Movement is Important in Drug Release Control from Swellable Matrix Tablets,
J. Pharm. Sci. N° 84, pp 991-997. (1995).

DOI: Non disponible

[84] **Thomas N.L. and Windle A.H.**

Transport of Methanol in Poly(methylmethacrylate),
Polymer, N°19, pp 255-265. (1978).

DOI: Non disponible

- [85] **Rothwell W.P., Holecek D.K. and Kershaw J.A.,**
NMR Imaging: Study of Fluid Absorption by Polymer Composites,
J. Polym. Sci. Polym. Lett. Edn. N^o 22, pp 241-247. (1984).
DOI: Non disponible
- [86] **Weisenberger L.A. and Koenig J.L.,**
An NMR Imaging Study of Methanol Desorption From Partially Swollen PMMA
Rods,
Macromolecules N^o 23, pp 2454-2459. (1990).
DOI: 10.1021/ma00211a008
- [87] **Shapiro M., Jarema M.A. and Gravina S.,**
Magnetic Resonance Imaging of Oral Gastrointestinal-Therapeutic-System (GITS)
Tablet,
J. Control. Rel. N^o 38, pp123-127. (1996).
DOI:10.1016/0168-3659(95)00186-7
- [88] **Rajabi-Siahboomi A.R. , Bowtell R.W., Mansfield P., Davies M.C. and Melia C.D.,**
Structure and Behaviour Hmatrix Sustained Release Dosage Forms: 4.Studies of water
mobility and diffusion coefficients in the gel layer of HPMC tablets using NMR
imaging,
Pharm. Res. N^o 13, pp 376-380. (1996).
DOI: Non disponible
- [89] **Kyriacos S., Buczkowski S., Nekka F. and Cartilier L.,**
A Modified Box-Counting Method,
Fractals, N^o 2, pp 321-324. (1994)
DOI: Non disponible
- [90] **Davidson R. and Ragnarsson G.,**
Determination of the Expansion Characteristics of Porous Cellulose Matrices by Image
Analysis,
Int. J. Pharm. N^o 112, pp 153-163, (1994).
DOI:10.1016/0378-5173(94)90425-1
- [91] **Ramadan M.A. and Tawashi R.,**
Effect of Surface Geometry and Morphic Features on the Flow Characteristics of
Microsphere Suspensions,
J. Pharm. Sci., N^o 79, pp 929-933. (1990).
DOI : 10.1002/jps.2600791018
- [92] **Ariens E. J.,**
«Drug Design»,
Vol.IV: Medicinal Chemistry, (1973).
- [93] **Ringsdorf H,**
Structure and Properties of Pharmacologically Active Polymers,
J. Polymer Sci.: Symposium N^o 51, pp 135-153, (1975).
DOI: Non disponible

<p>[94] Batz H. G., Franzmann Gi., and Ringsdorf H., Makromol. Chem., N^o 172, pp 27, (1973). DOI: Non disponible</p>
<p>[95] Subr V, Strohalm J, Hirano T, Ito Y and Ulbrich K, Poly(N-(2-hydroxypropyl)methacrylamide) conjugates of metotrexate: Synthesis and in Vitro Drug Release, Journal of Controlled Release, N^o 49, pp 123-132, (1997). DOI:10.1016/S0168-3659(97)00063-1</p>
<p>[96] Ding Z, J. Biomed. Mat. Research., V39, N^o 3, pp 498-505, (1998). DOI: Non disponible</p>
<p>[97] Inoue. T, Chen. G, Nakamae. K and Hoffman. A. S., A hydrophobically-modified bioadhesive polyelectrolyte hydrogel for drug delivery Journal of Controlled Release, V 49, pp 221-229, (1998). DOI:10.1016/S0168-3659(97)00072-2</p>
<p>[98] Ogawa Y, In Vitro Release Profiles of Leuprolide Acetate from Microcapsules Prepared with Poly(lactic acids) or copoly(lactic/glucolic) acids and in vitro degradation of these polymers, Chem. Pharm. Bull., N^o 36, pp 2576-2581, (1988). DOI: Non disponible</p>
<p>[99] Heya T, Controlled Release of Thyrotropin Releasing Hormone From microspheres: Evaluation of Release Profile and Pharmacokinetics after Subcutaneous Administration, J. Pharm. Sci., N^o 83, pp 798-801, (1994). DOI : 10.1002/jps.2600830608</p>
<p>[100] Roseeuw. E, Coessens. V, Balazuc. A, Lagranderie. M, Chavarot .P, Pessina. A, Neri. G, Schacht. E, Marchal. G, and Domurado. D, Synthesis, Degradation, and Antimicrobial Properties of Targeted Macromolecular Prodrugs of Norfloxacin, Antimicrobial Agents and Chemotherapy, N^o 47, pp 3435-3441, (2003). DOI: 10.1128/AAC.47.11.3435-3441.2003</p>
<p>[101] Greenwald, RB, Conover CD, Choe YH. Poly(ethylene glycol) Conjugated Drugs and Prodrugs: A Comprehensive Review. Crit Rev Therap Drug Carrier Syst.; N^o 17, pp101-161, (2000). DOI: 10.1615/CritRevTherDrugCarrierSyst.v22.i2.20</p>
<p>[102] Sinha. V. R. and Trehan. A., Biodegradable Microspheres for Parenteral Delivery -</p>

Crit Rev Therap Drug Carrier Syst, N^o 22, pp 535-602, (2005).
[DOI: 10.1615/CritRevTherDrugCarrierSyst.v22.i2.10](https://doi.org/10.1615/CritRevTherDrugCarrierSyst.v22.i2.10)

[103] **Schally A.V., Kastin A.G., Arimura A.,**
Hypothalamine Follicle Stimulating Hormone (FSH) and Luteinizing Hormone (LH) Regulating Hormone: Structure, Physiology, and Clinical Studies,
Fertil. Steril., N^o 22, pp 703-721, (1971).
DOI: Non disponible

[104] **Rolland A,**
Site Specific Drug Delivery to Pilosebaceous Structures Using Polymeric Microspheres ,
Pharm. Res., N^o 10, pp 1738-1744, (1993).
DOI: Non disponible

[105] **Okada H,**
Prolonged Release Microcapsule and its Production,
U.S. Patent, 4, 652, 441, (1987).

[106] **Yamamoto T,**
Method for Producing Microcapsules,
Jpn. Patent. Appl., 22978 (1985).

[107] **Cummings. H, Milojevic. S, Harding. M, Coward. W. A., Gibson. G. R., Louise R. Botham. S. G., Ring, E. P. Wraight, M. A. Stockham, M. C. Allwood and Newton J. M**
In Vivo Studies of Amylose- and Ethylcellulose-Coated Glucose Microspheres as a Model for Drug Delivery to the Colon,
J. Control. Rel., N^o 40, pp 123-131. (1996).
[DOI:10.1016/0168-3659\(95\)00186-7](https://doi.org/10.1016/0168-3659(95)00186-7)

[108] **Ségot-Chicq S, Rieg-Falson F,**
Les Systèmes Transdermiques,
S.T.P Pharm, N^o 3, Université de Paris, pp 319-325, (1987).
DOI: Non disponible

[109] **Transdermal Systemic Drug Delivery,**
Recent Development and Future: Prospects,
Revue STP PHARMA , Sciencez, Janvier-Février, (1991).
DOI: Non disponible

[110] **Sugibayashi K and Morimoto Y,**
Polymers for Transdermal Drug Delivery Systems,
Journal of Controlled Release, 29, pp 177-185, (1994).
[DOI:10.1016/0168-3659\(94\)90134-1](https://doi.org/10.1016/0168-3659(94)90134-1)

- [111] **Systèmes Transdermiques**,
Bulletin d'information du CAPP(Contact Avis Pharmacologique et pharmaceutique),
N^o 18, Avril, (2002).
www.hcuge.ch/Pharmacie/infomedic/cappinfo/cappinfo18.pdf
Site Consulté le 25/04/2003
- [112] **Santus G. and Baker R.W.**,
Osmotic drug delivery: a review of the patent literature,
J. Control. Release, N^o35, pp1-21, (1995).
DOI:10.1016/0168-3659(95)00013-X
- [113] **Compendium Suisse des Médicaments**,
Documed, Bale, Suisse, éd (2002).
- [114] **Schück S, Allain H**,
La douleur : moyens et stratégies thérapeutiques.
La Revue du Praticien; N^o 47, pp555-69, (1997).
- [115] **Kim. B and Peppas. N. A.**,
Synthesis and Characterization of pH-sensitive Glycopolymers for Oral Drug
Delivery Systems.
J. Biomater. Sci. Polymer Edn, No. 11, pp. 1271–1281, (2002).
DOI: 10.1163/15685620232026
- [116] **Kim B. and Peppas N.A. ;**
Poly(ethylene glycol)-Containing Hydrogels for Oral Protein Delivery
Application.
Biomed Microdevices., No. 3:4, pp 333-341, (2003).
DOI:10.1023/A:1027313931273
- [117] **Kim. B., La Flamme. K., Peppas. N. A.**,
Dynamic Swelling Behavior of pH-Sensitive Anionic Hydrogels Used for Protein
Delivery
Journal of Applied Polymer Science, Vol. 89, pp 1606–1613, (2003).
DOI: Non disponible
- [118] **D. Saraydin, E. Karadg, and O. Guven**,
Super Water Retainer Hydrogel; Crosslinked Acrylic/ Succinic acid,
Polym. J. No. 8(29), pp 631-636, (1997).
DOI:10.1295/polymj.29.631
- [119] **US Pharmacopeial Convention**,
Inc. The United States Pharmacopeia, 24th ed. Rockville, MD: US Pharmacopeial
Convention, Inc.; (1999).
- [120] **Ritger, P. L.; Peppas, N. A;**
J Controlled Release, No. 5, pp 37-42. (1987).
DOI:10.1016/0168-3659(87)90035-6

- [121] **T. Alfrey, E.F. Gurnee, and W.G. Liou,**
J. Polym. Sci. C, No. 12, pp 249-256, (1966).
DOI: Non disponible
- [122] **Y. Zheng, M. Andreopoulos, M. Micic, K. Qum, S.M. Pan, and R.M. Leblanc,**
A Novel Photocrosslinked Poly (ethylene glycol)-Based Hydrogel,
Adv.Funct. Mater., No. 11, pp 37-40, (2001).
DOI: Non disponible
- [123] **S. Davaran, A.A. Entezami, J. Bioact.**
Compat. Polym., No. 12, pp 47-58, (1997).
DOI: Non disponible
- [124] **S. Davaran, A.A. Entezami,**
Eur. Polym. J., No. 34, pp 187-192, (1998).
DOI: Non disponible
- [125] **M. Kuzuya, S. Kondo,**
Chem. Pharm. Bull. No. 39, pp 3018-3022, (1991).
DOI: Non disponible
- [126] **S. Davaran, J. Hanaee, A. Khosravi.,**
Release of 5-amino salicylic acid from acrylic type polymeric prodrugs designed for
colon-specific drug delivery
Journal of Controlled Release, 58, pp 279-287, (1999).
[DOI:10.1016/S0168-3659\(98\)00167-9](https://doi.org/10.1016/S0168-3659(98)00167-9)
- [127] **Peppas. N. A. and Khare. A. R.,**
Preparation, structure and diffusional behavior of hydrogels in controlled release
Advanced Drug Delivery Reviews, No. 11, pp 1-35, (1993).
[DOI:10.1016/0169-409X\(93\)90025-Y](https://doi.org/10.1016/0169-409X(93)90025-Y)
- [128] **Ritger, P.L. and Peppas, N.A.**
A simple equation for description of solute release. I. Fickian and anomalous release
from swellable devices,
J. Control. Release., No. 5, pp37-42. (1987).
[DOI:10.1016/0168-3659\(87\)90035-6](https://doi.org/10.1016/0168-3659(87)90035-6)
- [129] **Lee, P.I.**
Synthetic hydrogels for drug delivery: preparation, characterization, and release
kinetics. In: D.S.T. Hsieh (Ed.), Controlled Release Systems: Fabrication
Technology, Vol. 2, CRC Press, Boca Raton, FL, pp. 61-82. (1988)
- [130] **Frisch, H.L.**
Sorption and transport in glassy polymers-a review,
Polym. Eng. Sci. 20, 1-13. (1980).
DOI: Non disponible

- [131] **Berens, A.R. and Hopfenberg, H.B.**
Diffusion and relaxation in glassy polymer powders. II. Separation of diffusion and relaxation parameters,
Polymer, No.19, pp 489-496. (1978).
[DOI:10.1016/0032-3861\(78\)90269-0](https://doi.org/10.1016/0032-3861(78)90269-0)
- [132] **Fan, L.T. and Singh, S.K.**
Controlled Release, A Quantitative Treatment,
Springer-Verlag, New York. (1989).
- [133] **V.S.Bhalerao, S. Varghese, A.K. Lele, and M.V. Badiger,**
Thermoreversible Hydrogel Based on Radiation Induced Copolymerisation of Poly(N-isopropylacrylamide) and Poly(ethylene oxide) ,
Polymer, No.39, pp 2255-2260. (1998).
[DOI:10.1016/S0032-3861\(97\)00502-8](https://doi.org/10.1016/S0032-3861(97)00502-8)
- [134] **Graham. N.B.,**
Poly (Ethylene Glycol) Gels and Drug Delivery .In Poly (Ethylene Glycol) Chemistry.Biotechnical and Biomedical Applications;
Harris J.M, Ed., and Plenum: New York, 263-281, (1992).
- [135] **Lee W.-F.; Chen C.-F.**
Poly(2-hydroxyethyl methacrylate-co-sulfobetaine)s hydrogels: 3. Synthesis and swelling behaviors of the [2-hydroxyethyl methacrylate-co-N,N'-dimethyl (acrylamido propyl) ammonium propane sulfonate] hydrogels
Polymer Gels and Networks. No 6, pp 493-511. (1998).
[DOI: 10.1016/S0966-7822\(99\)00002-7](https://doi.org/10.1016/S0966-7822(99)00002-7)
- [136] **Y.Gnanou, , G.Hild, , J. Bastide, P.J. Remmp,**
Hydrophilic Polyurethane Networks Exhibiting Anisotropic Swelling Behaviour ,
J. Polym. Mater, No.4, pp 13-30. (1987).
DOI: Non disponible
- [137] **J.Chen, K.Park,**
Synthesis and Characterization of superporous hydrogel composites,
J. Controlled Release. No. 65, pp 73-82. (2000).
[DOI:10.1016/S0168-3659\(99\)00238-2](https://doi.org/10.1016/S0168-3659(99)00238-2)
- [138] **K. Park, J. Chen,**
«Superporous hydrogel composite: a new generation of hydrogels with fast swelling kinetics, high swelling ratio and high mechanical strength ». In: ottembrite RM, Kim, S W, Eds. Polymeric drugs and drug delivery system. ; Lancaster, P A: Technomic Publishing Company: 145-155. (2001).
- [139] **Grimshaw, P.E., Nussbaum, J.H., Grodzinsky, A.J. and Yarmush, M.L.**
Kinetics of electrically and chemically induced swelling in polyelectrolyte gels, J. Chem. Phys. No. 93, pp 4462-4472. (1990).
DOI: Non disponible

- [140] **T.S.T. Pierre, E. Chiellini,**
J. Bioact. Compat. Polym. No. 2, pp 238, (1987).
DOI: Non disponible
- [141] **J. Pato, M. Azori, F. Fehervari, G.P. Aleksiuik, F. Tudos,**
Makromol. Chem. 9 (Suppl.), 159, (1985).
DOI: Non disponible
- [142] **J. Hoes, W. Potman, W.A.R. Van Heeswijk, J. Mud, B.G. de. Grooth, J. Greve, J. Feijen,**
Optimization of macromolecular prodrugs of the antitumor antibiotic adriamycin
J. Control. Release, No. 2, pp 205, (1985).
[DOI:10.1016/0168-3659\(85\)90046-X](https://doi.org/10.1016/0168-3659(85)90046-X)
- [143] **Siegel, R.A.**
«pH-Sensitive gels: swelling equilibria, kinetics, and applications for drug delivery».
In: J. Kost (Ed.), Pulsed and Self-Regulated Drug Delivery, CRC Press, Boca Raton, FL, pp. 129-157. (1990).
- [144] **Firestone, B.A. and Siegel, R.A.**
Kinetics and mechanisms of water sorption in hydrophobic, ionizable copolymer gels,
J. Appl. Polym. Sci. No. 43, pp901-914. (1991).
DOI: Non disponible
- [145] **Siegel, R.A., Johannes, I., Hunt, C.A. and Firestone, B.A.**
Buffer effects on swelling kinetics in polybasic gels,
Pharm. Res. No. 9, pp 76-81. (1992).
[DOI : 10.1023/A:1018983828027](https://doi.org/10.1023/A:1018983828027)
- [146] **Gehrke, S.H. and Cussler, E.L.**
Mass transfer in pH-sensitive hydrogels,
Chem. Eng. Sci. No. 44, pp 559-566. (1989).
[DOI:10.1016/0009-2509\(89\)85032-8](https://doi.org/10.1016/0009-2509(89)85032-8)
- [147] **Kim, B.; Peppas, N. A;**
J Biomater Sci Polym Ed, No. 13, pp 1.(2002).
DOI: Non disponible
- [148] **Holappa , S.;**
Complexation of Poly(ethylene oxide)-*block*-poly(methacrylic acid) in Aqueous medium ,
ACADEMIC DISSERTATION, University of Helsinki, Finland, Yliopistopaino, (Helsinki), (2005).

[149] **Kim, B.; Peppas, N. A;**
Complexation Phenomena in pH-Responsive Copolymer Networks with Pendent Saccharides,
Macromolecules, N^o 35, pp 9545-9550, (2002).
DOI : 10.1021/ma025663a S0024-9297(02)05663-2

[150] **Shah , S. S.; Kulkarni, M. G.; Mashelkar, R;**
J. Appl. Polym. Sci., 41, 2437. (1991)
DOI: Non disponible

[151] **Torres-Lugo, M.; Garc'a, M.; Record, R.; Peppas, NA;**
Physicochemical behavior and cytotoxic effects of poly (methacrylic acid) nanospheres for oral delivery of proteins
J Control Release. No 80, pp 197. (2002)
DOI:10.1016/S0168-3659(02)00027-5

[152] **Pitt, C. G.; Shah, S. S,**
The kinetics of drug cleavage and release from matrices containing covalent polymer-drug conjugates
J. Controlled Release, No 33, pp 391. (1995)
DOI:10.1016/0168-3659(94)00113-9

[153] **Kim B. and Peppas N.A,**
Analysis of molecular interactions in poly (methacrylic acid) hydrogels
Polymer, No 44, pp 3701-3707. (2003).
DOI:10.1016/S0032-3861(03)00307-0

[154] **Peppas. L. B.,**

BIOMATERIALS : Polymers in Controlled Drug Delivery

<http://www.devicelink.com/mpb/archive/97/11/003.html>

Site consulté le 02/09/2005

[155] **N. A. Peppas and R. Langer,**
Advances in Biomaterials, Drug Delivery, and Bionanotechnology,
AIChE Journal, Vol. 49, No. 12, pp 2990- 3006 December (2003).
DOI: Non disponible

ANNEXES

ANNEXE I

Nomenclature

Nomenclature

- **Ac Alginate** : Polysaccharide hydrophilique (poids moléculaire : 240.000), contient des proportions différentes de l'acide D-mannosyluronic et L-gulosyluronic attaché en positions 1-4. Soluble dans les solutions alcalines et il devient insoluble en solution acide et en présence des ions métalliques cationiques polyvalents (Ca^{++} , Mg^{++}) et les poly cations (poly lysine).
- **Ac Hyaluronique** : Un mucopolysaccharide non branché composé de sous-unités dissaccharides de l'acide D-glucuronic attachés par des liaisons de β -1,3-glucosidique au N-acétyl-D-glucosamine. Un polymère biocompatible, biodégradable, non immunogénétique, et disparaît par un hydrolyse enzymatique. On le trouve dans la substance fondamentale des tissus de connections, la peau, cartilage, et dans les fluides synoviales des joints (régulateur de viscosité).
- **Agents Anti-inflammatoire** :

Niveau 1 : Analgésiques non morphiniques, appelés aussi, à tort, analgésiques périphériques ou mineurs. Ils sont représentés par le paracétamol, l'aspirine et les anti inflammatoires non stéroïdiens (A.I.N.S.). *Niveau 2* : Agonistes morphiniques faibles. Le niveau 2 est constitué par des associations entre analgésiques de niveau 1 et analgésiques morphiniques *faibles* : dextropropoxyphène et codéine. *Niveau 3* : Regroupement des agonistes morphiniques forts (morphine, péthidine, dextromoramide) et des agonistes antagonistes (pentazocine et nalbuphine). On distingue le niveau 3a quand les agonistes morphiniques *forts* sont administrés par voie orale et le niveau 3b quand ils le sont par voie parentérale ou centrale.

- **Albumine** : Protéine soluble dans l'eau, contient 580 d'acide aminé (poids moléculaire 66.500, pI=4.7).
- **Anticholinergique** : Un agent **anticholinergique** est une substance appartenant à une classe pharmacologique composés qui servent à réduire les

effets où l'acétylcholine joue le rôle de médiateur dans le médiateur dans le système nerveux central et le système nerveux périphérique. L'ipratropium est l'étalon de cette classe. Il est particulièrement utilisé dans les maladies pulmonaires obstructives chroniques. Les principaux médicaments sont le bromure d'oxitropium, le bromure d'itraprium.

- **Anti-inflammatoire non stéroïdien :** Les anti-inflammatoires non stéroïdiens comprennent les pyrazolés et les salicylés qui vont avoir une action sur la phase initiale de l'inflammation, l'indométacine et ses dérivés qui ont un effet sur la phase initiale et les phases tardives de l'inflammation. Les AINS sont utilisés dans le traitement des douleurs articulaires ou osseuses, comme antipyrétiques, et comme antalgiques ou comme antiagrégants. Ils ne doivent pas être utilisés lorsqu'un antalgique peut suffire, et la prolongation d'un traitement doit être réévaluer souvent. Il s'agit essentiellement L'aspirine des dérivés anthraniliques (acide méfénamique, Ponstyl) et des dérivés propioniques (ibuprofène, Advil; fénoprofène, Nalgésic...).
- **Bioadhésion (mucoadhésion) :** La bioadhésion a été définie comme un attachement des macromolécules synthétiques ou biologiques aux tissus biologiques. Le terme mucoadhésion est relié à des cas spéciaux d'adhésion où le tissu biologique est un epithelium couverte par la muqueuse. La muqueuse est une couverture mince de toutes les epithelia qui sont en contact avec l'environnement externe dans la voie gastro-intestinale, respiratoire, et urogénitale. La fonction de la muqueuse est principalement la protection et la lubrification des sous couches de l'epithelium, mais il peut y avoir des fonctions additionnelles qui dépendent du type de l'epithelia couverte.
- **Caséine :** Mélange de phosphoprotéines, li existe plusieurs formes α , β , γ , et κ . La caséine β a un poids moléculaire de 23.600, soluble dans les solutions aqueuse (pI 4.7).
- **Cellules nucléophiles :** En chimie, un **nucléophile** (littéralement *qui aime les noyaux*, donc qui aime les charges positives) est un composé chimique attiré par les espèces chargées positivement, par opposition à un composé

électrophile. Un nucléophile réagit en donnant des électrons à des composés électrophiles, pour former une liaison chimique. Parce que les nucléophiles donnent des électrons, ils sont par définition des bases de Lewis. Cependant il convient de bien différencier ces deux caractères : l'un intervient uniquement dans les réaction sous contrôle thermodynamique (basicité), l'autre dans les réaction sous contrôle chimique.

- **Chitossane** : Mucopolysaccharide constitué des chaînes non branchés de β -1,4-N-acétyl-D-glucosamine, polymère biodégradable et biocompatible, utilisé dans les traitements par l'eau, de poids moléculaire 200.000 est soluble dans les solutions acides et précipitées dans les solutions alcalines.
- **Collagène** : Protéine majeure dans les tissus de connections, environ le un tiers de ces protéines est de vertèbres animales, on la trouve en grande proportion dans la peau, et les tendons. Poids moléculaire de 300.000, est un fibre aligné (300-1.52 nm), constitué de trois chaînes polypeptides dans lesquelles les acides aminés varient par type : hydroxyproline , hydroxylysine, concentration en glycine (30%).
- **Dextrine** : Produite par les cultures de bactéries sur un support de sucrase, contient une chaîne des unités de D-glucose attachées en α -D(1,6). La dextrine négative a un poids moléculaire de 4,000,000.
- **Drogue** : Un principe actif dont l'origine est naturel (plantes).
- **Emulsion**: Dispersion fine de petites gouttelettes d'un liquide dans un autre liquide dans lequel il est non soluble ou miscible.
- **Endométriose**: C'est la présence de muqueuse utérine (endomètre) en dehors de la cavité utérine qui est sa localisation normale : sur le col utérin, les trompes, les ligaments, les ovaires, le péritoine, le vagin, la vulve etc... Parfois, cette muqueuse se voit sur des organes non génitaux : vessie, caecum, appendice, côlon, sigmoïde...Ces segments de muqueuse utérine suivent le rythme hormonal et produisent du sang tous les 28 jours...

- **Endothélium:** L'endothélium est un tissu de type épithélial qui se différencie des autres épithéliums car il dérive du mésoderme embryonnaire (la plupart des autres dérivant de l'ectoderme ou de l'endoderme). C'est une cellule plate et polarisée ; la face apicale est en contact avec la lumière du vaisseau, la face basale étant quant à elle fixée sur une lame basale constituée de collagène.
- **Epithélium:** Tissu recouvrant le corps, les organes.
- **Erythème:** Rougeur de la peau.
- **Erythrocytes:** L'**hématie** ou **érythrocyte** (du grec erythro : rouge et kutos : cellule) plus communément appelé **globule rouge** est un élément figuré dont le cytoplasme est riche en hémoglobine et qui assure le transport du dioxygène. Chez les mammifères, ces éléments ne peuvent être qualifiés de cellule car ils sont dépourvus de noyau.
- **Excipient :** Véhicule qui reçoit le principe actif, le transporter jusqu'à lieu de l'absorption (diffusion, transport), un adjuvant qui aide le principe actif à jouer son rôle. La principale caractéristique de l'excipient est l'inertie vis à vis du : Principe actif, conditionnement, et de l'organisme.
- **Fibrinogène :** Protéine plasmatique soluble de poids moléculaire de 340.000 (7% de protéines plasmatiques) et un précurseur de fibrines, transformant en monomères fibrineuses avec l'enzyme de thrombine. Les monomères sont spontanément polymérisés en formant une matrice insoluble de fibrine.
- **Fibroblastes :** Nous mobilisons à chaque seconde des dizaines de petits muscles sous-cutanés qui se contractent, s'étirent, se resserrent sans cesse. Conséquence : cette gymnastique inconsciente crée inévitablement des tensions au niveau du matelas du soutien de la peau. Ses cellules, les fibroblastes, subissent à leur tour le contrecoup de cette mobilité incessante et engendrent des micro-tensions qui se forment dans le derme. Sachant que le derme se trouve en-dessous de l'épiderme, on sait au départ que les tensions sont profondes et non pas en surface. Scientifiquement, les fibroblastes sont des

cellules qui produisent des composantes du derme comme le collagène et l'élastine. Ils sont formés d'un cytosquelette, sorte de " mini-musculature " cellulaire dotée de pouvoir contractile.

- **Gélatine** :est obtenue par extraction suivie d'un hydrolyse partial des tissus collagénoses et purification après un traitement acide ou alcalin. Il existe deux type selon la méthode de pré traitement. : type acide (pI= 8-9) et type alcalin (pI= 5). La gélatine a un poids moléculaire de 20.000-200.000, et la constitution en aminoacide est similaire a celle du collagène, dissous très facilement dans l'eau. La solution aqueuse change réversiblement entre gel et sol. Elle est biocompatible avec une faible toxicité, utilisé dans les formes parentérales.
- **Homolithique** : Une rupture de liaison est homolytique si il en résulte la formation hypothétique de deux espèces radicalaires.
- **In vivo** : Qui se fait dans l'organisme.
- **In vitro** : Qui se fait en dehors de l'organisme (dans les tubes, des éprouvettes,etc.).
- **Dose Létal** : Une dose mortelle (LD) est une indication de la létalité d'une substance donnée ou de type de rayonnement. Puisque la résistance change d'un individu à l'autre, « la dose mortelle » représente une dose (habituellement enregistrée comme dose par kilogramme de poids corporel soumis) à laquelle un pourcentage indiqué des sujets mourra. L'indicateur de létalité le plus utilisé généralement est le LD50 (ou LD50), une dose auquel 50% de sujets mourront. Les mesures de LD sont employées souvent pour décrire la puissance des venins chez les animaux tels que des serpents. les mesures Animal-basées de LD sont une technique utilisée généralement dans la recherche de drogue, bien que beaucoup de chercheurs décalent maintenant loin de telles méthodes. Les chiffres de LD dépendent non seulement des espèces de l'animal, mais également du mode de l'administration. Par exemple,

une substance toxique inhalée ou injectée dans la circulation sanguine peut exiger un dosage beaucoup plus petit que si la même substance est avalée. Des valeurs de LD pour des humains sont généralement estimées en extrapolant des résultats de l'essai sur des animaux ou sur les cultures humaines de cellules. Une forme commune d'extrapolation implique de mesurer le LD sur des animaux comme des souris ou des chiens, de convertir en dosage par kilogramme de biomasse, et d'extrapoler aux normes humaines. Tandis que des valeurs animal-extrapolées de LD sont corrélées avec la létalité chez l'homme, le degré d'erreur est parfois très grand. La biologie des animaux d'essai, tandis que semblable à cela des humains à bien des égards, diffère parfois dans des aspects importants. Par exemple, le tissu de souris est approximativement cinquante fois moins sensible que le tissu humain au venin du funnelweb de Sydney. La loi de place-cube peut également compliquer les rapports de graduation impliqués.

- **Médicament** : La définition européenne du médicament est précise dans la directive 65/65/CEE du 26 janvier 1965.
« On entend par médicament, toute substance ou composition présentée comme possédant des propriétés curatives ou préventives à l'égard des maladies humaines ou animales, ainsi que tout produit pouvant être administré à l'homme ou à l'animal, en vue d'établir un diagnostic médical ou de corriger, modifier ou restaurer les fonctions organiques »
- **Monolithique** : est un mot issu de la langue grecque signifiant **d'un seul tenant**. Le mot vient du grec *monos* (unique) et *lithos* (pierre). Un monolithe est une pierre d'un seul tenant. Un circuit intégré électronique est dit **monolithique** quand il est fait d'une seule pièce de semi-conducteur. Un système d'exploitation **monolithique** (exemple : le noyau Linux) utilise des procédures qui, en principe, peuvent appeler toutes les autres. Il est constitué d'une seule couche formant un tout contrairement à un système modulaire.
- **Myoblastes** : Le muscle squelettique est un tissu particulier ayant le pouvoir de se régénérer après lésion, à la différence du muscle cardiaque. Cette propriété est due à un type particulier de cellules immatures, les myoblastes,

qui ont la capacité de fusionner avec les fibres musculaires endommagées. Ce phénomène est bien visible *in vitro*, où les myoblastes en culture fusionnent entre eux pour former des cellules multinucléées contractiles, exprimant des protéines propres aux myocytes, comme la myogénine. Le muscle cardiaque adulte ne contient pas de myoblaste et ne peut donc pas se régénérer après une lésion. C'est pourquoi un infarctus du myocarde étendu entraîne souvent une insuffisance cardiaque congestive. Les essais de régénération artificielle du tissu cardiaque, après lésion ischémique par transplantation de cellules myogéniques d'origines diverses, n'avaient pas donné, jusque-là, de résultats concluants *in vivo*. Récemment, une équipe américaine a réussi la greffe autologue de myoblastes sur des lapins atteints de lésions myocardiques, ce qui a contribué à améliorer significativement la fonctionnalité du myocarde.

- **œdème** : Gonflement pathologique de certains tissus ou organes.
- **Phlébotomie** : Application des différentes techniques relatives aux prélèvements sanguins. Correspondance des tubes et tests. Identification des spécimens.
- **Principe actif** : Le principal constituant d'un médicament et qui a le véritable effet thérapeutique.
- **Protéine** : un groupe des macromolécules organiques complexes qui contient du carbone, hydrogène, oxygène, nitrogène, et soufre et sont composées d'un ou plusieurs chaînes.
- **Prothèses de Phusis** : PHUSIS dispose de 15 ans d'expérience et de recul clinique dans la chirurgie avec les implants biorésorbables. Le matériau utilisé, appelé PHUSILINE®, fabriqué selon un procédé unique, est totalement résorbable et parfaitement biocompatible jusqu'à résorption complète. À partir des matériaux PHUSILINE®, PHUSIS propose une large gamme d'implants biorésorbables dont la fonction est temporaire : une fois la consolidation obtenue, la résorption complète restitue l'intégrité du site opéré tout en évitant une seconde intervention chirurgicale souvent nécessaire pour retirer le

dispositif. Les principales applications des implants biorésorbables concernent les ligamentoplasties, l'ostéosynthèse et la chirurgie de la colonne vertébrale.

- **Voie d'administration :** les médicaments doivent être introduits dans l'organisme par une voie appropriée .Ils sont ensuite véhiculés par voie sanguine. Le choix de la voie d'administration est déterminé par l'action que l'on désire obtenir et par les propriétés des médicaments administrés. La voie digestive : orale (cachets, gélules, pilules, granulés, comprimés, solutés et ampoules buvables) et la voie rectale (suppositoires, lavements). La voie parentérale comprend les suspensions et solutés injectables. La voie dermique : pommades, pates, et crèmes.

ANNEXE II

Résultats

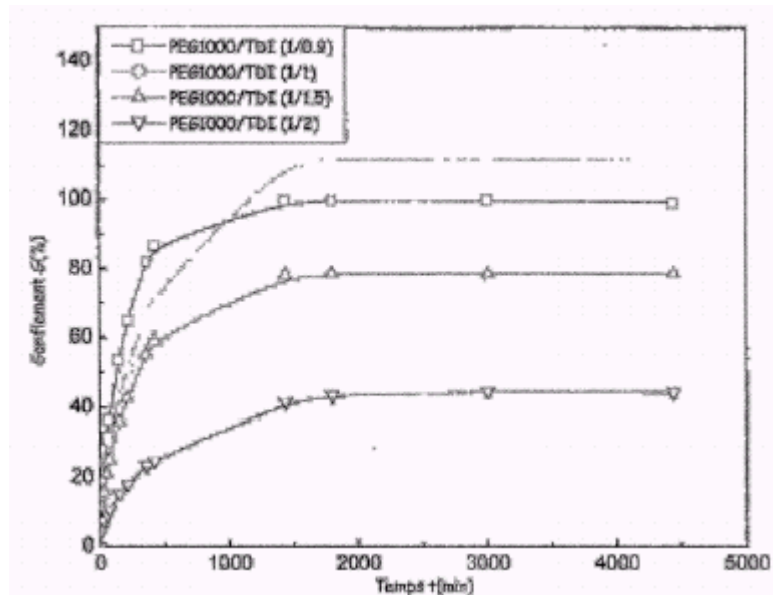


Figure A1 : Evolution du temps de gonflement G(%) en fonction du temps des hydrogels à base de PEG 1000/TDI pour différents taux d'agent de réticulation.

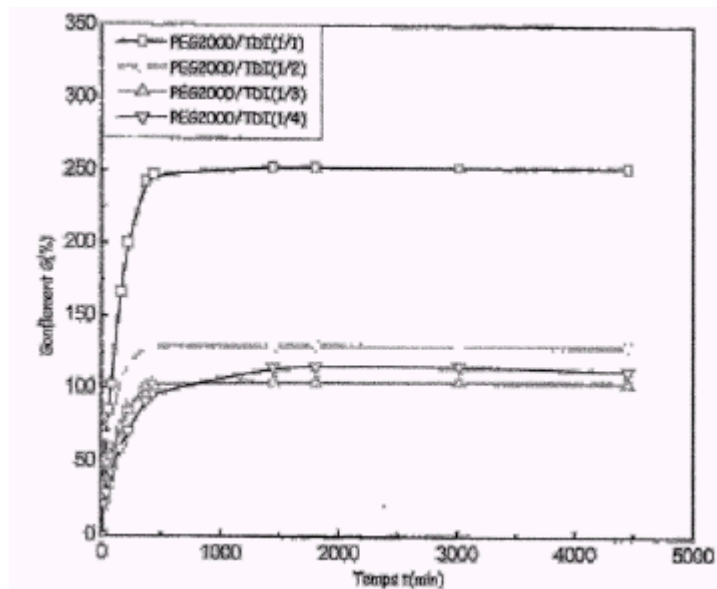


Figure A2 : Evolution du temps de gonflement G(%) en fonction du temps des hydrogels à base de PEG 2000/TDI pour différents taux d'agent de réticulation.

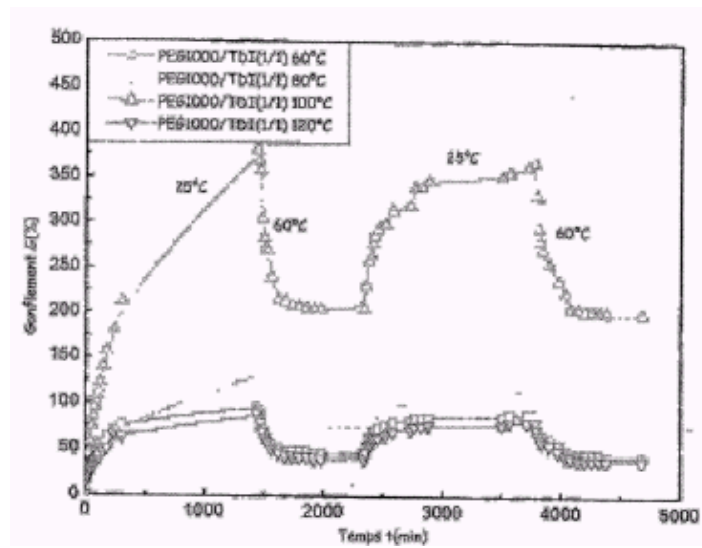


Figure A3 : Sensibilité des hydrogels à base de PEG 1000/TDI pour des changement répétées de températures entre 25⁰C et 60⁰C.

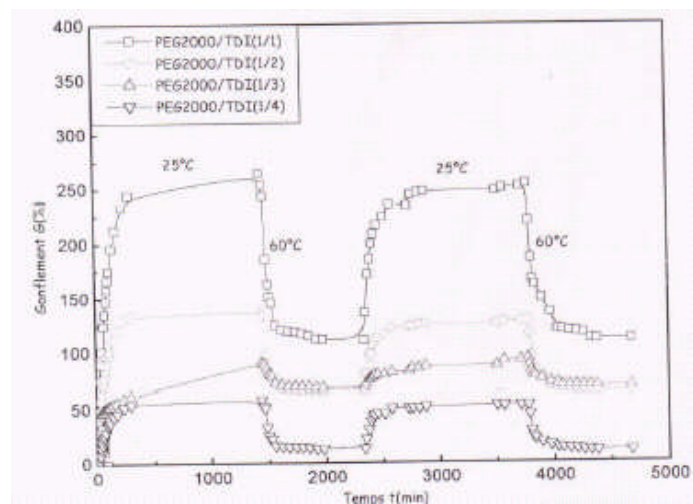


Figure A4 : Sensibilité des hydrogels à base de PEG 2000/TDI pour des changement répétées de températures entre 25⁰C et 60⁰C.

Tableau A1 : Valeurs du taux de gonflement des hydrogels à base de PEG 1000 /HMDI à différents taux d'agent de réticulation en fonction du temps.

Temps(Heure)	Taux de Gonflement Massique G(%)			
	PEG 1000(1/0.5)	PEG 1000(1/1)	PEG 1000(1/1.5)	PEG 1000(1/2)
0	0	0	0	0
2	100	100	50	48
4	245	240	80	50
6	355	280	100	60
24	420	285	120	68
26	440	286	140	71
48	480	286	165	80
50	480	286	165	80

Tableau A2 : Valeurs du taux de gonflement des hydrogels à base de PEG 2000 /TDI à différents taux d'agent de réticulation en fonction du temps.

Temps(Heure)	Taux de Gonflement Massique G(%)			
	PEG 2000(1/2)	PEG 1000(1/2.5)	PEG 1000(1/3)	PEG 1000(1/4)
0	0	0	0	0
2	42	48	90	120
6	50	60	96	155
8	52	70	110	175
24	58	73	164	200
26	66	75	174	210
28	75	80	185	220
48	100	108	205	240
50	100	110	205	240
52	100	110	205	240

Tableau A3 : Valeurs du taux de gonflement des hydrogels à base de PEG 2000 /HMDI à différents taux d'agent de réticulation en fonction du temps.

Temps(Heure)	Taux de Gonflement Massique G(%)			
	PEG 2000(1/0.5)	PEG 2000(1/1)	PEG 2000(1/1.5)	PEG 2000(1/2)
0	0	0	0	0
2	40	50	125	115
4	70	88	150	350
6	85	92	155	355
24	110	140	200	358
26	115	142	210	360
48	140	162	255	380
50	140	162	255	380

Tableau A4 : Sensibilité des hydrogels o base de PEG /TDI 1000 à des changements de températures répétés entre 25⁰C et 60⁰C.

Temps (Heure)	Taux de gonflement massique G(%)			
	PEG 1000 (1/0.5)	PEG 1000 (1/1)	PEG 1000 (1/1.5)	PEG 1000 (1/2)
0	0	0	0	0
0.166	14.39	13.98	11.16	13.39
0.333	20.11	19.8	15.9	17.58
0.5	24.77	24.14	19.56	21.98
0.666	23.57	28.88	23.09	25.77
1.833	32.21	31.79	25.31	28.72
1	35.8	35.28	28.08	31.21
1.166	38.58	37.99	30.54	34.06
1.333	41.58	40.28	32.25	36.58
1.5	43.98	43.25	34.33	38.99
1.666	47.03	46.09	36.27	40.54
1.833	48.8	48.15	37.96	42.75
2	50.87	50.15	39.69	44.8
2.5	56.67	56.16	44.06	50.23
3	62.89	62.92	49.33	55.87
4	72.48	71.94	56.61	64.16
5	80.14	79.68	62.81	71.14
24	122.28	110.48	101.96	99.13
24.25	120.73	108.59	98.4	97.52
24.5	109.4	99.61	94.87	91.98
24.75	97.66	85.95	80.56	78.02
25	94.01	79.61	77.88	72.45
25.25	89.7	75.64	74.11	69.09
25.5	87.52	73.37	72.31	66.54
26	79.89	64.78	65.14	60.23
27	74.03	59.23	61.63	57.78
28	69.54	55.11	58.37	56.24
29	67.19	55.08	57.65	55.57
30	64.49	52.07	55.02	54.49
31	62.26	51.78	50.35	54.43
32	54.73	47.99	48.84	53.25
33	58.26	49.53	48.75	51.44
39	51.19	51.19	47.76	51.21
39.25	55.93	55.93	54.14	59.29
39.66	60.67	60.67	60.52	67.38
40	65.53	65.53	63.08	71.17
40.25	70.66	70.96	66.74	74.86
40.50	73.57	73.57	68.65	77.42
41	75.33	75.33	69.58	78.35
42	79.65	79.65	72.35	80.4
43	84.87	84.78	76.98	83.82
45.5	87.94	87.94	80.21	86.17
46	92.84	92.84	85.34	87.58
47	93.63	93.63	85.74	88.19
48	94.51	94.51	87.33	89.16
58.5	96.11	96.11	89.09	90.07
59.5	100.58	100.58	94.57	91.27
62	100.78	100.78	95.14	92.35
63	102.04	102.09	95.51	92.88
63.25	92.78	92.78	86.92	83.89

63.50	83.5	83.5	78.34	74.93
63.75	79.16	79.16	74.22	70.79
64	75.35	75.35	71.01	68.25
65	70.83	70.83	67.45	64.39
66.25	62.98	62.98	61.93	61.44
67.25	57.33	57.33	56.15	57.65
68	52.43	52.43	51.73	55.67
69	51.32	51.32	50.72	55.44
70	49.13	49.13	48.31	54.19
71	48.9	48.9	47.9	52.21
72	48.64	48.64	47.83	51.95
73	48.45	48.45	47.59	51.51
78	48.02	48.02	46.86	51.41

Tableau A5 : Variation du taux de gonflement maximum en fonction de la température des hydrogels de PEG 1000/HMDI.

Température (°C)	Taux de gonflement en saturation (MES) %			
	PEG 1000 (1/0.5)	PEG 1000 (1/1)	PEG 1000 (1/1.5)	PEG 1000 (1/2)
20	65	165	280	480
37	62	140	250	325
60	50	55	95	215
80	40	42	44	55

Tableau A6 : Variation du taux de gonflement maximum en fonction de la température des hydrogels de PEG 2000/HMDI.

Température (°C)	Taux de gonflement en saturation (MES) %			
	PEG 2000 (1/2)	PEG 2000 (1/2.5)	PEG 2000 (1/3)	PEG 2000 (1/4)
20	140	160	270	370
37	100	105	200	225
60	90	100	150	155
80	55	75	76	77

Tableau A7 : Fraction libérée de PA en fonction de la racine carrée du temps des hydrogels PEG 4000 et 2000 HMDI 25 °C.

Racine carrée du temps (min ^{1/2})	Fraction libérée f(%)	
	PEG 4000 (1/3)	PEG 2000 (1/3)
0	0	0
3.16	0.102	0.283
4.47	0.145	0.4
5	0.162	0.448
5.91	0.191	0.5
6.71	0.24	0.54
7.42	0.28	0.56
10.95	0.52	0.72
13.41	0.62	0.85
17.32	0.77	0.95
20.49	0.88	1
27.2	0.95	0.98
29.32	0.98	1
30.33	1	1

Tableau A8 : Coefficients de Diffusion en fonction du rapport molaire Agent de réticulation et de PEG.

Nombre de moles de l'AR/ moles de PEG	Coefficient de diffusion D 10 ⁻⁶ cm ² /s			
	PEG 4000 (25°C)	PEG 4000 (15°C)	PEG 2000 (25°C)	PEG 1000 (25°C)
0.5	2.21			
0.75	1.58			
1	1.24	4.15		
1.5	0.93			
2	0.42	3.22		
2.5		3		
3		1.75	9.93	9.21
4		0.85	7.64	7.01
5			6.05	6.25
6			3.17	2.85

Tableau A9 : Fraction libérée de PA en fonction de la racine carrée du temps des hydrogels PEG 4000 HMDI à 25 °C et à 15 °C.

Racine carrée du temps (min ^{1/2})	Fraction de PA libérée f(%)	
	PEG 4000 (1/4) chargé à 25 ⁰ C	PEG 4000 (1/4) chargé à 15 ⁰ C
0	0	0
3.16	0.436	0.281
3.87	0.534	0.344
4.47	0.583	0.420
5	0.62	0.445
5.47	0.7	0.486
5.91	0.79	0.52
6.32	0.802	0.59
6.71	0.85	0.62
7.07	0.89	0.67
7.42	0.91	0.72
7.74	0.92	0.78
10.92	0.98	0.89
13.41	1	0.85
15.49	0.98	0.89
17.32	1	0.92
20.49	1	0.98
27.2	0.98	1

Tableau A10 : Valeurs du module de Young des hydrogels à base de PEG en fonction du nombre de moles d'AR.

Nombre de moles de l'AR/ moles de PEG	Module de Young MPa		
	PEG 1000	PEG 2000	PEG 4000
0.5	3.8	-	--
0.75	4.05	-	-
1	5.1	-	-
1.5	5.6	1.4	-
2	6.2	1.2	-
2.5	-	1.7	-
3	-	2	0.45
4	-	2.8	1
5	-	-	1
6	-	-	1.05

Tableau A 11: Valeurs du taux de gonflement maximales pour différent pourcentage d'agent de réticulation .

Mn(PEG)	G _{max} %
600	671
1000	326
1500	365
3000	170
6000	33

Tableau A 12: Valeurs du taux de gonflement maximales pour différents masse Moléculaire du PEG.

Temps (h)	G %
1	13
2	15
3	18
4	19
5	12
6	12
7	12
8	12
9	12
10	12

Tableau A13 : Mesure du taux de gonflement de l'hydrogel dans l'eau.

Temps(h)	G % (600)	G %(1500)
1	202,2	242
3	352,3	340
4	400	402,5
5	440,4	427,5
6	473,8	485
7	485,7	500
8	519,4	525
26	800	745
27	812	750
28	830	755
29	838,1	755
30	840,4	755
31	840,4	755
47	890	817,5
48	866,6	832,5
49	852,4	782,5
50	842	755
51	843	770
52	809,5	765
53	810	760
54	816,6	760
70	870	795

71	902,4	800
72	852,4	810
73	840	817,5
74	824	810
75	820	823
76	810	820
77	788	830
94	744,2	732,5
95	745,2	762,5

Figure A 14: Mesure de gonflement de l'hydrogel dans le méthanol à deux températures T=25°C et T=37°C

Temps (h)	PEG600 G %	PEG1000 G %	PEG1500 G %	PEG3000 G %	PEG6000 G %
1	228	120	150	54	30
2	343	123	218	63	33
3	361	142	225	73	50
4	387	165	268	84	28,3
5	446	190	273	86	25,4
6	444.2	190	285	89	24,5
7	462.5	206	290	96	24,5
20	607	265	323.5	131	-
21	615	270	325.5	135	-
22	631	274.5	332	139	-
24	634	272	333	145	-
25	635	281	333	146	-
26	638	287	340	150	-
27	646	287	350	152	-
28	650	290	358	152	-
29	652	297	363	155	-
30	660	300	365	161	-
31	662	310	365	161	-
32	667	326	364	162.5	-
33	671	323	365	163	-
34	671	321	-	163	-
35	671	325	-	170	-
36	671	325.5	-	170	-
49	-	326	-	170	-
50	-	325	-	170	-
51	-	326	-	-	-
52	-	326	-	-	-
53	-	325,8	-	-	-

Tableau A 15 : Mesure de gonflement des hydrogels dans le méthanol en fonction du temps.

Temps (h)	G %(600)	G %(1500)
1	318	272
3	518	418
4	585	479
5	607	484
6	621,4	528
7	628,5	533
8	639,3	566
26	788	653
27	793	665
29	796	672
31	800	682
33	800	687
35	800	687
44	796	690
48	721,5	608
50	710,7	595
52	714,3	554
54	700	552
56	689	559
58	710,7	551
60	714,5	564
62	728,3	574
64	785	592
66	760	595
68	710,7	608
70	707,1	628
72	703,5	641
74	700	641
76	690	592
78	670	587
80	725	570
82	739,3	575
84	760	558

Tableau A 16 : Mesure de gonflement à différent masses moléculaires.

Temps ^{1/2} (s ^{1/2})	PEG600 G %	PEG1000 G %	PEG1500 G %	PEG3000 G %	PEG6000 G %
60	228	120	150	54	30
84.85	343	123	218	63	33
103.92	361	142	225	73	50
120	387	165	268	84	28,3
134.16	446	190	273	86	25,4
146.96	444.2	190	285	89	24,5
158.74	462.5	206	290	96	24,5
268.32	607	265	323.5	131	-
274.95	615	270	325.5	135	-
281.42	631	274.5	332	139	-
293.93	634	272	333	145	-
300	635	281	333	146	-
305.94	638	287	340	150	-
311.76	646	287	350	152	-
317.49	650	290	358	152	-
323.10	652	297	363	155	-
328.63	660	300	365	161	-
334.06	662	310	365	161	-
339.41	667	326	364	162.5	-
344.67	671	323	365	163	-
349.85	671	321	-	163	-
354.96	671	325	-	170	-
360	671	325.5	-	170	-
420	-	326	-	170	-
424.26	-	325	-	170	-
428.48	-	326	-	-	-
432.66	-	326	-	-	-
436.80	-	325,8	-	-	-

Tableau A 17. Variation du taux du gonflement en fonction du temps à pH=1.2, (B) et en présence d'agent de réticulation à différents rapports M₁/M₂

t(min)	20/80	40/60	50/50	60/40	70/30
0	0	0	0	0	0
5	1,04	1,04	2,16	2,38	2,64
10	1,25	1,66	2,61	2,71	2,83
15	1,38	2,21	2,85	3,91	3,99
20	2,02	2,53	3,22	4,18	4,21
30	2,24	2,67	3,74	4,38	4,65
60	2,36	3,21	4,21	4,71	5,12
90	2,67	3,51	4,38	5,21	5,46
120	2,82	3,72	4,84	5,43	5,67
180	3,08	3,82	5,12	5,63	6,05
240	3,24	4,02	5,66	5,85	6,21
300	3,25	4,02	5,88	6,34	6,45
360	3,25	4,33	5,88	6,34	6,45
420	3,255	4,33	5,88	6,34	6,45

Tableau A18 . Variation du taux du gonflement maximum en fonction du taux des unités de MAA pH=1.2 et à pH=7.0

% MAA	pH=1.2	pH=7.0
20	3,25	5,02
40	4,65	5,75
50	5,88	6,05
60	6,34	6,88
70	6,72	8,46

Tableau A19 Variation de la fraction libérée durant 24h de PA en fonction du temps à différents rapports M_1/M_2 à 37°C.

pH 1.2				pH 7.0			
t (Hrs)	0/100	50/50	50/50 +AR	t (Hrs)	0/100	50/50	50/50 +AR
0	0	0	0	0	0	0	0
2	0,22	0,45	0,68	2	0,35	0,87	1,45
4	1,06	1,15	1,45	4	1,27	1,56	1,62
6	1,58	1,61	1,82	6	2,36	2,54	2,91
8	2,22	2,58	2,84	8	3,02	3,78	4,11
10	3,67	3,75	6,98	10	5,47	6,28	7,66
14	5,22	5,36	8,11	14	5,53	6,75	9,35
16	5,65	5,81	9,05	16	5,86	7,75	11,29
18	5,98	6,11	9,52	18	6,02	8,11	11,75
20	6,05	6,21	10,21	20	6,22	8,2	12,11
24	6,05	6,25	10,88	24	6,42	8,25	12,56

Tableau A 20 . Variation de la fraction libérée durant 24h de PA en fonction du temps des systèmes : à différents rapports M_1/M_2

pH 1.2						pH 7.0					
t (Hrs)	20/80	40/60	50/50	60/40	70/30	t (Hrs)	20/80	40/60	50/50	60/40	70/30
0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
2	0,52	0,63	0,68	0,75	0,76	2	0,82	1,12	1,45	1,73	1,94
4	1,14	1,39	1,45	1,88	1,95	4	1,36	1,56	1,62	1,98	2,24
6	1,38	1,56	1,82	2,06	2,38	6	2,21	2,72	2,91	3,12	3,66
8	2,25	2,67	2,84	2,95	3,22	8	3,46	3,82	4,11	4,26	4,54
10	3,62	3,81	6,98	7,25	8,54	10	5,13	6,28	7,66	8,33	9,13
14	5,11	6,23	7,11	10,33	12,16	14	6,63	8,94	9,35	9,21	15,45
16	5,36	6,66	7,54	10,75	13,77	16	7,25	9,04	11,29	12,52	15,85
18	5,89	6,78	7,64	11,32	14,22	18	7,69	9,25	11,84	12,96	16,65
20	6,65	7,21	8,75	12,21	14,85	20	8,51	9,76	12,05	13,67	17,11
24	7,28	8,75	10,88	12,45	15,16	24	8,75	10,23	12,56	14,52	17,88

Tableau A 21 : Taux du gonflement massique des hydrogels à base PEG 600 avec différents rapports MMA/PEGMA dans un fluide gastrique simulé (SGF, pH 1.2) et un fluide intestinal simulé (SIF, pH 7.0) à 37°C.

Temps (min)	G(%)							
	3.5		2		1.25		0.8	
	PH=1.2	PH=7.0	PH=1.2	PH=7.0	PH=1.2	PH=7.0	PH=1.2	PH=7.0
0	0	0	0	0	0	0	0	0
2	2.61	2.85	3.75	4.25	4.05	4.37	5.21	5.95
4	3.27	3.34	4.08	5.38	6.22	6.21	7.43	7.38
6	4.35	3.75	5.45	6.28	7.11	7.63	8.67	8.46
8	5.11	4.28	6.83	7.75	7.66	8.38	9.33	9.65
10	6.45	5.11	7.08	8.67	8.21	9.51	9.82	11.22
12	7.21	6.72	7.65	9.15	8.87	10.38	10.67	12.54
16	7.73	7.29	8.57	9.73	9.11	10.82	11.78	13.66
20	8.66	8.33	9.42	10.83	9.61	11.07	12.08	14.28
24	9.25	9.50	10.58	11.65	10.33	11.65	12.75	15.50

Tableau A 22 : Taux du gonflement massique des hydrogels avec un rapport MAA/PEGMA : 1.25 dans un fluide gastrique simulé (SGF, pH 1.2) et (B) un fluide intestinal simulé (SIF, pH 7.0) à 37°C.

Temps (min)	G(%)							
	PEG 600		PEG 1000		PEG 1500		PEG 3000	
	PH=1.2	PH=7.0	PH=1.2	PH=7.0	PH=1.2	PH=7.0	PH=1.2	PH=7.0
0	0	0	0	0	0	0	0	0
5	0.68	1.25	0.22	0.80	0.75	0.31	1.50	0.11
10	1.50	1.85	0.99	1.21	1.86	0.66	2.87	0.36
15	2.41	2.08	1.78	1.45	2.75	1.02	3.22	0.71
20	3.16	0.88	2.09	1.72	3.38	1.32	4.72	0.98
30	3.24	1.31	3.42	2.44	4.45	1.88	5.44	1.76
60	4.12	2.91	4.31	3.24	6.21	2.22	7.05	2.04
90	4.97	4.35	4.91	5.09	7.72	3.66	9.75	2.97
120	5.19	5.65	5.70	6.22	8.65	4.12	10.58	3.75
180	5.65	6.88	6.83	7.86	10.20	5.39	11.29	4.08
240	6.13	8.25	7.17	9.21	11.60	6.71	12.68	4.22
300	6.67	9.00	7.72	10.40	112.72	7.22	14.05	4.68
360	7.08	9.60	8.17	11.20	13.85	8.08	14.75	4.72
420	7.37	9.62	8.88	11.38	14.28	8.11	15.54	4.72
480	7.65	9.62	8.96	11.38	14.78	8.11	16.25	4.72
540	7.70		8.96		14.78		16.84	
600	7.85		8.96		14.78		16.84	
660	7.85		8.96		14.78		16.84	

Tableau A 23 : Taux du gonflement massique des hydrogels avec différents rapport MAA/PEGMA dans un fluide gastrique simulé (SGF, pH 1.2) et (B) un fluide intestinal simulé (SIF, pH 7.0) à 37°C.

Temps (min)	G(%)							
	3.5		2		1.25		0.8	
	pH=1.2	pH=7.0	pH=1.2	pH=7.0	pH=1.2	pH=7.0	pH=1.2	pH=7.0
0	0	0	0	0	0	0	0	0
5	1.68	0.11	1.58	0.53	2.65	0.87	1.88	0.32
10	2.50	0.36	2.30	0.61	3.01	1.25	2.29	0.54
15	3.41	0.71	4.65	0.92	4.88	1.83	3.64	0.66
20	4.16	0.98	5.16	1.12	5.71	2.01	3.89	0.74
30	5.24	1.42	6.19	1.20	6.94	3.20	4.06	0.88
60	6.12	1.99	7.61	2.88	7.05	4.35	4.68	1.17
90	6.97	2.98	8.39	4.72	8.91	5.49	4.92	1.66
120	7.19	3.75	9.18	5.28	9.67	6.38	5.09	1.92
180	7.65	4.08	10.69	6.31	10.36	7.75	5.25	2.02
240	8.13	4.22	11.66	7.18	11.60	8.81	5.38	2.25
300	8.67	4.68	12.67	8.01	12.28	10.21	5.40	2.56
360	9.08	4.72	13.29	9.28	13.69	10.71	5.65	2.85
420	9.34	4.72	13.88	9.54	14.28	10.86	5.79	2.93
480	9.65	4.72	14.35	9.54	15.35	10.86	5.78	2.93
540	9.70		14.40		15.35		5.84	
600	9.85		14.40		15.35		5.84	
660	9.85						5.84	

Tableau A 24 : Sensibilité du Gonflement au pH des systèmes A et C

Temps		
0	0	0
20	7.03	3.80
30	7.50	4.18
60	9.00	5.24
90	11.59	6.88
120	11.80	7.01
180	13.30	7.60
240	14.60	8.18
300	16.00	8.61
360	17.05	9.15
420	13.12	7.22
480	14.22	6.05
540	11.88	5.66
600	11.54	4.80
660	13.12	6.69
720	14.72	7.31
780	15.78	8.05
840	16.54	8.71
900	17.12	9.11
960	13.66	7.51
1020	12.21	6.61
1080	11.68	5.23
1140	11.50	4.76

Tableau A 25 : Simulation de la libération pour les deux systèmes A et C

Temps		
0	0	0
5	0.17	0.164
10	0.253	0.23
15	0.346	0.283
20	0.422	0.32
30	0.532	0.384
60	0.621	0.489
90	0.707	0.579
120	0.722	0.634
180	0.776	0.73
240	0.825	0.81
300	0.889	0.877
360	0.922	0.944
420	0.948	0.97
480	0.979	1
540	1.000	1
600	1.000	1

Tableau A 26 : Fraction libérée de l'agent anti-inflammatoire PEG 600 avec différents rapports MMA/PEGMA dans un fluide gastrique simulé (SGF, pH 1.2) et un fluide intestinal simulé (SIF, pH 7.0) à 37°C.

Temps (min)	Fraction libérée de l'agent anti-inflammatoire (%)							
	3.5		2		1.25		0.8	
	pH=1.2	pH=7.0	pH=1.2	pH=7.0	pH=1.2	pH=7.0	pH=1.2	pH=7.0
0	0	0	0	0	0	0	0	0
2	3.08	2.33	2.67	1.89	1.22	1.42	0.68	1.20
4	4.18	3.24	3.24	2.86	2.46	2.67	1.26	2.015
6	5.31	12.31	3.86	10.25	3.11	8.15	2.69	5.86
8	6.22	18.97	4.72	11.75	5.33	9.24	3.98	6.71
10	12.11	23.54	9.22	12.68	5.79	10.63	4.33	7.60
12	14.67	30.96	9.73	14.25	6.11	10.86	4.78	8.60
16	21.62	36.54	14.82	17.88	7.76	11.25	5.61	8.65
20	22.75	38.66	15.70	18.22	8.59	11.25	5.86	8.65
24	22.75	38.74	15.75	18.22	8.65	11.25	5.86	8.65

Tableau A 27 : Fraction libérée de l'agent anti-inflammatoire des hydrogels avec un rapport MAA/PEGMA : 1.25 dans un fluide gastrique simulé (SGF, pH 1.2) et (B) un fluide intestinal simulé (SIF, pH 7.0) à 37°C.

Temps (min)	Fraction libérée de l'agent anti-inflammatoire (%)							
	PEG 600		PEG 1000		PEG 1500		PEG 3000	
	PH=1.2	PH=7.0	PH=1.2	PH=7.0	PH=1.2	PH=7.0	PH=1.2	PH=7.0
0	0	0	0	0	0	0	0	0
2	1.86	1.42	1.92	1.26	2.05	1.11	1.57	0.75
4	2.22	2.67	2.76	2.22	3.18	1.80	1.87	1.41
6	2.76	8.15	3.11	2.74	6.11	2.94	2.41	1.78
8	6.21	9.24	7.42	5.88	8.12	3.66	5.11	1.99
10	7.33	10.63	8.11	6.33	11.24	3.76	8.34	4.04
12	8.12	10.86	9.84	7.52	11.99	4.68	9.05	2.16
16	10.88	12.50	12.22	9.09	12.72	5.13	10.08	2.21
20	11.02	12.58	12.44	9.18	12.73	5.75	10.30	2.33
24	11.05	14.58	11.64	9.20	11.50	6.34	10.30	2.23

RÉSUMÉ: Les formes galéniques à libération contrôlée constituent une nouvelle conception du médicament de plus en plus utilisée. Grâce à ces formes galéniques, l'organisme est imprégné de façon plus durable et régulière par la substance médicamenteuse ; la posologie est ainsi plus facile, pour une protection thérapeutique meilleure. Ainsi dans le but d'obtenir une libération contrôlée d'un agent anti-inflammatoire, diverses formes galéniques ont été élaborées et étudiées. Nous avons tout d'abord essayé dans la partie théorique de faire une synthèse bibliographique qui engendre tous les systèmes de libération de principe actif à base de polymères que ce soit d'origine naturelle ou synthétique ; les hydrogels, les systèmes transdermiques, les polymères vecteurs, et les micro sphères. Dans le but de diminuer la toxicité hépatique de l'agent anti-inflammatoire et d'obtenir une libération prolongée et ciblée de ce principe actif dans les liquides gastriques et intestinaux synthétiques, des formes galéniques dans les deux cas suivants sont considérés:

- 1- Le principe actif est incorporé physiquement dans un hydrogel à base : de * poly(éthylène glycol), un diisocyanate, et le glycérol (agent de réticulation) et * de poly(éthylène glycol), méthacrylique acide polymérisé en présence du éthylène glycol diméthacrylate comme agent de réticulation.
- 2- Le principe actif est lié par des liaisons covalente à la chaîne polymérique de l'acide méthacrylique: sous forme d'un copolymère avec des groupements acides libres. et sous forme d'un ter polymère à caractère hydrogel en présence du poly (éthylène glycol) à différentes poids moléculaires.

Nous avons utilisé la DSC, FTIR, GPC, et RMN pour caractériser les produits synthétisés. Les dimensions des pores sont en relation directe avec les caractéristiques mécaniques en compression par l'utilisation de la spectroscopie électronique à balayage SEM. La libération du principe actif a été suivie par la spectroscopie UV/Visible.

Mots clés : Agent anti-inflammatoire, hydrogels, polymère vecteur, coefficients de diffusion, libération contrôlée, poly (éthylène glycol), poly (méthacrylique acide).

* * * * *

**الأنظمة المحررة لمضادات الالتهاب أساسها متعدد (الإيثيلين غليكول)
و متعدد (حمض الميثاكريليك): تحضير، دراسة الخواص و تحرير .**

المُلخَص: تعتبر أشكال الأدوية المتحكم في تحرير عنصرها الفعال صيغة جديدة من الدواء الذي بدأ يستعمل بشكل واسع . بفضل هذا النموذج من الأدوية، بدأ الجسم يخضع لمفعول هذا الأخير بشكل منتظم و لمدة أطول و كيفية استعمال أسهل من أجل حماية طبية أفضل. من أجل التحكم في تحرير مضاد للالتهاب ، تم تحضير و دراسة عدة أشكال من الأدوية. تمت دراسة لبحث بيولوجي جغرافي شامل حول أنظمة تحرير العنصر الفعال أساسها البلمرات الطبيعية و المحضرة كالهلامات المائية، الأنظمة الجلدية، البلمرات الموجهة و الميكروكريات. من أجل إنقاص درجة التسمم الكبدية لمضادات الالتهاب و توجيه التحرير بشكل دائم و على المدى الطويل لهذه العناصر الفعالة في السوائل المعدية و المعوية الاضطناعية، تم تحضير نوعين من أشكال الأدوية حسب الحالة التي يكون فيها العنصر الفعال:

- 1- متوزع فيزيائيا داخل الهلام المائي أساسه : متعدد (إيثيلين غليكول) ، ثنائي الإيزوسيانات العطري و الأليفاتي و الغليسيرول (عامل التشابك) وكذلك متعدد (إيثيلين غليكول) ، حمض الميثاكريليك بلمر في وجود الإيثيلين غليكول ثنائي الميثاكريلات كعامل التشابك .
 - 2- مرتبط كيميائيا بسلسلة البلمرية لحمض الميثاكريليك على شكل : بلمر إنتهامي مع وجود مجموعة حمض الكربوكسيل حررة و بلمر إسهمي ثلاثي له خاصية الهلام و هذا في وجود متعدد الإيثيلين غليكول بأوزان مختلفة .
- تمت دراسة المواد المحضرة حراريا و طيفيا باستعمال FTIR, DSC, GPC, و RMN. تم تحديد أبعاد الفراغات للهلامات المائية من خلال الخواص الميكانيكية للضغط و باستعمال الميكروسكوب الإلكتروني للمسح SEM, تمت متابعة كمية تحرير العنصر الفعال بواسطة مطيافة الأشعة فوق البنفسجية .
العلامات الحالة : عامل محاد للالتهاب , العلامات المائية , البلمر الموجه , عامل الانتظار , تحرير موجه , متعدد إيثيلين غليكول , متعدد حمض الميثاكريليك

* * * * *

Anti-inflammatory agent release systems based on Poly (ethylene glycol) and Poly (methacrylic acid): Synthesis, characterisation and release

Abstract : The controlled release of galenic forms is considered as a new design of drug which increasingly used. Due to these galenic forms the impregnation of drugs into the body, have a regular and a more durable release and a easier posology. Also, for a better therapeutic protection. In order to control the release of anti-inflammatory agent, various galenic forms have been prepared and investigated. A bibliographical research has been focused on the drug release systems based on natural and synthesized polymers such as: hydrogels, transdermal systems, conjugated polymers and microspheres. To reduce the toxicity hepatic of anti-inflammatory agent and to get a target and durable release of the active substance in synthesized gastric and intestinal liquids, tow different galenic forms have been prepared where the active substance is:

- 1- Physically dispersed in hydrogel matrix based on: * Poly (ethylene glycol), a diisocyanate, and glycerol (crosslinking agent). And Poly (ethylene glycol), methacrylic acid polymerized in the presence of the poly(ethylene glycol) dimethacrylate as a crosslinking agent.
- 2- Chemically fixed to the polymeric chains via covalent bond:* in the form of copolymer with free acid groups and in the form of terpolymer with character of hydrogel in the presence of the poly (ethylene glycol) with different molecular weights.

Different thermal and spectroscopical techniques have been used to characterize by means of DSC, FTIR, GPC and NMR. A compression of hydrogel has a direct relationship with pores dimensions which can be determined by SEM.

Key words: Anti-inflammatory Agent, hydrogels, Conjugated polymer, diffusion coefficients, Controlled release, poly (ethylene glycol), poly (methacrylic acid).