

الجمهورية الجزائرية الديمقراطية الشعبية

République Algérienne Démocratique et Populaire

Ministère de L'Enseignement Supérieur et de la Recherche Scientifique



UNIVERSITÉ FERHAT ABBAS - SETIF1

FACULTÉ DE TECHNOLOGIE

THESE

Présentée au Département de Génie des Procédés.

Pour l'obtention du diplôme de

DOCTORAT EN SCIENCES

Filière : Génie des Procédés

Option : Génie Chimique

Par

DILMI Abdelkader

THÈME

**Préparations, Caractérisations et Applications
Pharmaceutiques des Hydrogels à base de 2-
Hydroxyethyl methacrylate
et des biopolymères**

Soutenue le 05/03/2020 devant le Jury :

Nacef saci	Professeur	Univ. Ferhat Abbas Sétif 1	Président
Bounekhel Mahmoud	Professeur	Univ. Ferhat Abbas Sétif 1	Directeur de thèse
El kolli Meriem	Professeur	Univ. Ferhat Abbas Sétif 1	Examineur
Bahloul Ahmed	Professeur	Univ. Bordj Bou Arreridj	Examineur
Hellati Abdelhak	M.C.A	Univ. Bordj Bou Arreridj	Examineur
Tabti Salima	M.C.A	Univ. Bordj Bou Arreridj	Examineur
Mekhalif Tahar	M.CA	Univ.20 Aout Skikda	Invité

REMERCIEMENTS

Ce travail a été réalisé dans le Laboratoire des Composés Polymériques et Multiphasiques (LPMP) de l'université de SETIF, dirigé par le professeur Monsieur Djaafer Benachour,

Je remercie Monsieur le professeur saci Nacef 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, professeur à 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.

Mes remerciements s'adressent également à Mme Meriem el Kolli professeur à l'Université FERHAT ABBAS, pour l'intérêt qu'elle a accordé à ce travail en acceptant de le juger.

Je suis très sensible à l'honneur que m'ont fait, Messieurs Abdelhak Hellati, Salima Tabti Maitres de conférence(A), à l'université de Bordj Bou Arreridj et Ahmed Bahloul professeur à l'université de Bordj Bou Arreridj pour m'avoir honoré de leurs présences en acceptant d'être examinateurs de ce travail et de le juger.

Je tiens à remercier également Monsieur Tahar Mekhalif Maitre de conférence (A), à l'université du 20 Aout de Skikda pour m'avoir Honoré de sa présence en tant que membre invité.

Je tiens a remercier vivement Mr Nadjib Chafai pour sa disponibilité, et pour l'intérêt énorme qu'il à accordé a ce travail, qu'il trouve ici mes profond respects.

Je n'oublie pas dans mes remerciements tout le personnel des Laboratoires des départements de génie des procédés de l'université de Sétif et en particulier Mr Benmekideche Hakim.

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

À la mémoire de mon très cher ami,

Taher Bartis.

Que dieu l'accueille dans son immense paradis.

À La mémoire de mon Père

À m' à mère

À ma femme

*À mes enfants: Nour el Illah- Chemseddine-
Manar*

À mes Frère et sœurs

À tous ceux qui me sont chers

Liste des abréviations

Unités

°C	Degrés Celsius
g	Gramme
l	Litre
M	Mol par litre
mg	Milligramme
Mmol	Millimole
M_0	Masse du PA dans le dispositif à temps zéro
M_t	Niveau de PA dans l'environnement voisin au temps t
M_e	Niveau minimal effectif du PA
t	Temps
t_e	Fenêtre thérapeutique
$t_{1/2}$	Temps de demie de vie
μ	Micro
PA	Principe actif
K	Constante
pH	Potentiel d'hydrogène
M_w	Poids moléculaire
NC	Nanocomposites
TP	Topologiques
DR	Double réseau
D_{eau}	Coefficient de diffusion du soluté dans l'eau pure
D_{gel}	Coefficient de diffusion du soluté dans l'hydrogel
a	Taille du soluté
Φ	Fraction volumique en polymère dans le gel
ξ	Taille de la maille
$\Delta G_{mél}$	I 'énergie libre de mélange
ΔG_{el}	I 'énergie libre d'élasticité
DD	Degré de Désacétylation
DA	Degré d'Acétylation
LCST	Température de transition vitreuse
AIS	Anti Inflammatoires Stéroïdien
AINS	Agent Anti-Inflammatoire Non Stéroïdien
PG	Prosta Glandine
Cox	Cyclo Oxygénase
OMS	Organisation Mondiale de la Santé
η	Viscosité
AIBN	Azobisisobutyronitrile
TTS	Systèmes thérapeutiques transdermiques
Q ou G	Taux de gonflement massique (%)
ADN	Acide DésoxyriboNucléique
AR	Amylose Réticulé
PET	Poly (éthylène téréphtalate)
P(HEMA-co-MMA)	Poly (Hydroxyéthylméthacrylate -co-Méthylméthacrylate)
P(HEMA-b-Si)	Poly (Hydroxyéthylméthacrylate-b-Siloxane)
PAA	Poly (acide acrylique)

HEMA	Hydroxyethyl methacrylate
EDMA	Ethylene dimethacrylate
PNIPAAm	Poly (N-isopropylacrylamide)
PVA	Alcool polyvinylique
MAA	Acide méthacrylique
PEG	Polyéthylène glycol
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(diéthylaminoethylméthacrylate)
P(AAc-g-EG)	Poly(acrylique acide-g-poly(éthylène glycol))
FTIR	Infrarouge a transformée de fourrier
UV-Vis	Ultraviolet Visible
MEB	Microscope à balayage électronique
AFM	Microscope à Force Atomique
DRX	Diffraction Rayon X
ATG	Analyse thermogravimétrique
DSC	Calorimétrie différentielle à balayage
AN	Alfa naturel
ANM	Alfa naturel mercerisé
ANMF	Alfa naturel mercerisée fonctionnalisée
HP	Hydrogel polymere

Liste des figures

Figure 1.1: Profil de relargage de différents systèmes thérapeutiques

Figure 1.2 Représentation des différents profils de libération : immédiate, et contrôlée d'un principe actif

Figure I.3 : Classification des hydrogels

Figure I.4 : Représentation schématique des chaînes d'un réseau d'hydrogels dans l'eau

Figure I.5 : Schéma de formation d'un hydrogel chimique par différents types de polymérisation ou réticulation de polymères hydrosolubles

Figure I.6: Schéma de structure d'un gel chimique réticulé

Figure 1.7: Schéma de formation et de structure d'un gel physique

Figure I.8: Schéma d'un soluté dans un hydrogel

Figure.1.9: Classification des hydrogels "intelligents"

Figure I.10: Hydrogels sensibles aux variations de pH

Figure I.11. Illustration du changement de configuration réversible du PNIPA à des températures au-dessous et au-dessus du LCST

Figure I.12: Illustration du changement d'état de gonflement d'un hydrogel fonctionnalisé par le glucose oxydase sous addition du glucose

Figure I.13. Mécanisme de gonflement suggéré après addition d'antigène libre.

Figure I.14. Différents types d'hydrogels

Figure I.15 : Degré de gonflement à l'équilibre en fonction du pH pour les hydrogels Ioniques.

Figure I.16. Exemples d'architecture d'hydrogels destinés à des applications thérapeutiques

Figure I.17. Synthèse des hydrogels par polymérisation radicalaire

Figure I.18. Synthèse des hydrogels par réticulations chimiques.

Figure I.19. Segments des chaînes polymériques dans le liquide

Figure I.20. Schéma de principe du gonflement et dégonflement d'un réseau de polymère

Figure 1.21. Cinétique du médicament dans le corps

Figure I.22. Modèle d'un polymère pharmacologiquement actif

Figure I.23: Système de solubilité pour les polymères pharmacologiquement Actives

Figure I.24 : Fixation et libération du principe actif

Figure I.25: Partie du transport du principe actif

Figure I. 26: Structures chimiques de la chitine (a) et du chitosane (b)

Figure I.27. Procédé d'extraction de la chitine et chitosane

Figure. I.28: Spectres de RX d'un chitosane commercial

Figure. I.29. Schémas de distribution des groupes acétyles le long de la chaîne carbonée du chitosane

Figure I.30. Illustration de la protonation du chitosane lors de sa dissolution, montrant son caractère cationique

Figure I.31. Fonctionnalisations possibles des polysaccharides par réaction sur les groupements amino $-NH_2$ (ou hydroxyliques).

Figure. I.32. Mécanisme de réticulation du chitosane par formation de liaisons chimiques avec un aldéhyde

Figure 1.33 : Structure d'une chaîne de cellulose

Figure 1.34 : Liaisons hydrogène inter- et intramoléculaires au sein de la cellulose

Figure 1.35 : Alternance des régions cristallines et amorphes dans les microfibrilles de cellulose

Figure I.36 : Conditions de conversion des différentes morphologies de cellulose

Figure 1.37 : Position des liaisons hydrogène dans : a) la cellulose I ; b) la cellulose II

Figure 1.38 : Modifications chimiques classiques de la cellulose

Figure 1.39 : Complexation de la cellulose dans le système LiCl/DMAc

Figure 1.40 : Hydrogel super-absorbant

Figure 1.41 : Hydrogel distributeur de substances bioactives (exemple avec un diglycidyle)

Figure 1.42: Mousse super-absorbante

Figure I.43. (a) Lors du mélange du sol avec un gel à granules fines, le débit d'air est limité et une couche mélange gel / substrat pourrait se former, ce qui limite

encore les flux d'air et d'eau à l'intérieur le sol. (b) Avec un gel à gros granules, on obtient un meilleur écoulement d'air à travers le sol, ce qui entraîne dans l'oxygénation plus élevée des racines des plantes. Les images (a) et (b) ne représentent qu'un des possibles distributions spatiales d'hydrogel et de particules de sol

Figure I.44. Structure schématique d'un réseau de polymères tétra fonctionnels transitions gonflement / déshydratation. Ce qui change est la taille du maillage du réseau, qui détermine l'espace libre disponible pour la diffusion et régule ainsi la diffusion de molécules (médicaments, par exemple) via le réseau lui-même.

Figure II.1: Viscosimètre d'ubbelhode

Figure II.2 : Dispositif permettant les essais du gonflement des échantillons sensibles

Figure II.3: Structure chimique de l'ibuprofène

Figure.11.4 : Courbe d'étalonnage par spectrophotométrie UV-visible de l'ibuprofène

Figure II.5 : Pastilles de : 1. Alfa naturel mercerisé (HNM), 2. Alfa naturel mercerisé fonctionnalisé (HNMF), 3. Hydrogel polymère (HP)

Figure. II.6 : Réaction de fonctionnalisation de la cellulose par l'anhydride maléique

Figure II.7 : Courbe d'étalonnage de l'ibuprofène

Figure II.8 : Montage de dissolu test.

Figure. III.1: Spectre IR de (A) Chitine, (B) chitosane

Figure III.2: spectre IR du chitosane (Chit 3, Chit 7, et Chit 11)

Figure. III.3 : diffractogramme XRD du Chit 3 (DDA=75%)

Figure. III.4 : Image MEB de Chitosane (Chit 3)

Figure III.5: Image AFM de Chitosane (Chit 3)

Figure. III.9. Influence du temps sur la déminéralisation des exosquelettes de crevettes à température ambiante (25 °C) par HCl 1,5 M.

Figure III.10. Influence de la concentration d'acide HCl sur le temps de la déminéralisation des exosquelettes de crevettes à température ambiante (25 °C) et à 50 °C.

Figure III.11. Influence de la température sur le degré de désacétylation après

une heure pour différentes concentrations de NaOH.

Figure. III.12. Influence de la concentration de NaOH et du temps de réaction sur le degré de désacétylation à 110 °C

Figure.III.13 : Influence de la température de chauffe sur le de rendement chitosane au cours de la désacétylation.

Figure.III.14 : Influence du temps de chauffe sur le de rendement chitosane au cours de la désacétylation

Figure.III.15.spectre infra rouge de monomère HEMA

Figure III.16. Spectre FTIR de l'hydrogel-1-3.

Figure .III.18.Variation du taux de Gonflement (G) (%) en fonction du temps d'hydrogels à base de 2-Hydroxyethylmethacrylate et de Chitosane à différents rapports massiques de méthacrylate / chitosane: (▼) 20/80, (▲) 40/60, (◄) 50/50, (◻) 60/40, et (●) 80/20. M_v chitosane = $115.64 \times 10^{-4} \text{ g mol}^{-1}$.

Figure. III.19. Variation du taux de Gonflement (G) (%) en fonction du temps à différents poids moléculaires de chitosane (M_v , à $10^{-4} \text{ g mol}^{-1}$): (▲) 4.67, (◻) 32.90, et (●) 115.64 .Rapport massique de méthacrylate: chitosane = 50/50.

Figure. III.20 : Effet du taux de l'agent de réticulation sur le taux de gonflement maximum d'hydrogels à base de 2-Hydroxyethylmethacrylate et de Chitosane dont le rapports massiques de: 50/50, M_v chitosane = $115.64 \times 10^4 \text{ g mol}^{-1}$.

Figure III.A.20. Variation du taux de gonflement massique en fonction du temps. Influence du milieu de gonflement pour l' hydrogel dont le rapport massique de méthacrylate / chitosane: 20/40, M_v chitosane = $115.64 \times 10^{-4} \text{ g mol}^{-1}$.

Figure III.21.Variation du taux de gonflement massique en fonction du temps. Influence du milieu de gonflement pour l' hydrogel dont le rapport massique de méthacrylate / chitosane: 40/40, M_v chitosane = $115.64 \times 10^{-4} \text{ g mol}^{-1}$.

Figure. III.22. Thermosensibilité des hydrogels (Hydrogel C dans le méthanol)

Figure. III.23. Courbe d'étalonnage par spectrophotométrie UV-visible de l'ibuprofène

Figure. III.24. Evolution de la masse libérée de l'ibuprofène (en mg) pour leshydrogels à base de 2-Hydroxyethylmethacrylate et de Chitosane à différents rapports massiques de méthacrylate / chitosane: (◻) 20/80, (▲) 50/50, (●) 80/20. $T = 37 \text{ }^\circ \text{C}$, $\text{pH} = 7$, M_v chitosane = $115.64 \times 10^{-4} \text{ g mol}^{-1}$

Figure .III.25. Evolution de la fraction libérée du principe actif pour les hydrogels à base de 2-Hydroxyethylmethacrylate et de Chitosane à différents rapports massiques de méthacrylate / chitosane: (▪) 20/80, (▲) 50/50, (•) 80/20. T = 37 ° C, pH = 7, $M_v \text{ chitosane} = 115.64 \times 10^{-4} \text{ g mol}^{-1}$.

Figure.III.26 : Evolution de la fraction libéré de l'ibuprofène en fonction du temps dans deux milieux simulés physiologiquement (pH=1,2 et pH=7) à 37°C pour les hydrogels (8.4, 4.3, 2.3, et 1.3)

Figure. III.27 photos MEB de l' hydrogel à base de 2-hydroxyethyl methacrylate chitosane. Rapport massique de méthacrylate: chitosane = 50/50: (A) poids moléculaires de chitosane ($M_v = 32,90.10^4 \text{ g mol}^{-1}$), (B) poids moléculaires de chitosane ($M_v = 115,64.10^4 \text{ mol}^{-1}$).

Figure III.28. photos AFM de l'hydrogel à base de 2-hydroxyethyl methacrylate chitosane. Rapport massique de méthacrylate: chitosane = 50/50: (A) poids moléculaires de chitosane ($M_v = 32,90.10^4 \text{ g mol}^{-1}$), (B) poids moléculaires de chitosane ($M_v = 115,64.10^4 \text{ g mol}^{-1}$).

Figure III.29 : Thermogrammes DSC obtenus lors du premier balayage des Hydrogels -1-3, 8-4, et 9-11.

Figure III.30. DRX d'AN, ANM, ANMF et HP

Figure .III.31. Courbe ATG de AN ; ANM, ANMF et HP

Figure.III.32. Courbe infra rouge de AN, ANM, ANMF, et HP

Figure III.33.1.et 2. Fibre de Alfa naturel

Figure III.33.3.et 4. Alfa naturel mercerisé (ANM)

Figures.III.33.5.5.et 6. Alfa naturel mercerisé fonctionnalisé (HNMF)

Figure III.34: représentation des points isoélectriques de la poudre d'Alfa mercerisé (ANM, Alfa fonctionnalisé (ANMF) et Alfa polymère (HP))
($V_{\text{agit}} = 200 \text{ tr/min}$, $m = 25 \text{ mg}$, $V = 25 \text{ ml}$, $T = 298 \text{ K}$)

Figure.III.35. Cinétique de libération de l'ibuprofène pour les différentes formulations à pH=1.2

Figure.III.36 Cinétique de libération de l'ibuprofène pour les différentes formulations à pH=6.8

Figure. III.37. Effet de la concentration en PA sur la libération à pH=1.2

Figure. III.38. Effet de la concentration en PA sur la libération à pH=6.8

Figure.III.39. effet de la température sur la cinétique de libération du PA pour

les trois formulations à pH=1.2

Figure.III.40. effet de la température sur la cinétique de libération du PA pour les trois formulations à pH=6.8

Figure III.41 : Structure moléculaire optimisée, MEP, distribution des densités des orbitales moléculaires frontières HOMO et LUMO de l'*IBUPROFÈNE*

Figure. III.45. schéma de diffusion du Principe actif (PA) à travers une matrice polymérique (hydrogel)

Figure. III.46. Schéma d'une coupe transversale d'une matrice de surface plane à partir de laquelle le médicament est libéré

Figure. III.47. Évolution de la quantité du principe libéré en fonction temps a travers une matrice polymérique de forme plane pour un coefficient de diffusion du principe actif égal à $12.6.10^{-6} \text{ cm}^2/\text{s}$

Figure. III.48 Évolution de la quantité du principe libéré en fonction temps à travers une matrice polymérique de forme plane pour un coefficient de diffusion du principe actif égal $8.10^{-6} \text{ cm}^2/\text{s}$.

Liste des Tableaux

Tableau I.1. Polymères utilisés dans la synthèse des hydrogels et leurs applications médicales

Tableau I. 2. Quelques monomères utilisés dans la synthèse des hydrogels sensibles au pH.

Tableau I. 3. Quelques applications pharmaceutiques des polymères vecteurs.

Tableau I.4 : Degré de polymérisation de cellulose provenant de différentes espèces végétales

Tableau II.1. Structure, et pureté des produits utilisés

Tableau II.2: Conditions d'extraction de chitosane

Tableau II.3 : Conditions de synthèse d'hydrogels

Tableau II.4. Absorbances ($\lambda_{\max} = 276\text{nm}$) des solutions de l'agent anti-inflammatoire (Ibuprofène) à différentes concentrations

Tableau II.5: Composition des formulations préparées

Tableau II.6 : Concentrations en IB utilisées pour l'établissement de la courbe d'étalonnage

Tableau.III.1.1 : Poids moléculaires des différents échantillons de chitosane

Tableau III.1.2. Degrés de déacétylation des échantillons de chitosane déterminés par spectroscopie infrarouge

Tableau III.1.4 : Nombres d'ondes et type des vibrations des différents groupements du chitosane

Tableau. III.1.5. Valeurs déterminées pour la constante du taux de gonflement k , les paramètres k_1 et n , ainsi que les coefficients de diffusion de l'ibuprofène à différentes concentrations de chitosane (Wt% en poids) ($M_v = 115,64 \times 10^{-4} \text{ g mol}^{-1}$)

Tableau III.2.3: Les caractéristiques de surface des différents les **poudres d'alfa**

Tableau III.3.1: Charges atomiques de Mulliken de l'IBUPROFÈNE

Tableau III.3.2 : Paramètres de chimie quantique calculés pour l'IBUPROFÈNE en utilisant la méthode DFT/B3LYP 6-31G (d,p).

Tableau III.4.1. Les modèles mathématiques régissant les mécanismes de libération.

Tableau III.4.2: Exposant de diffusion, et le mécanisme de dégagement de corps dissous pour les différentes formes de matrices non gonflables

SOMMAIRE

Remerciement	I
Dédicace	II
Résumé.....	III
Abréviations.....	IV
Liste des figures	V
Liste des Tableaux.....	VI
Introduction Générale.....	1

CHAPITRE I

LIBERATION CONTROLEE DES MEDICAMENTS

I.1. LIBERATION CONTROLEE.....	4
I.1.2. Niveau plus constant de PA.....	4
I.1.3.Libération contrôlée du principe actif.....	6
I.2.4. Désavantages de la libération contrôlée.....	7
I.2. SYSTÈMES POLYMÈRE-MÉDICAMENT A LIBÉRATION. CONTROLEE	8
I.2.1.Considérations générales sur les hydrogels.....	8
I.2.2. Hydrogels Physiques et chimiques.....	9
I.2.3. Propriétés notables des hydrogels	10
I.2.3.1.Dégradabilité	12
I.2.3.2.Propriétés mécaniques	13
I.2.3.3.Porosité	13
I.2.4. Sensibilité des hydrogels à l'environnement : Hydrogels «intelligents"	14
I.2.4.1. Hydrogels sensibles aux variations de pH	16
I.2.4.2. Hydrogels sensibles à la température	17
I.2.4.3. Hydrogels sensibles au glucose.....	18
I.2.4.4. Hydrogels sensibles à un antigène.....	19
I.2.5. Classification des hydrogels selon leurs charges ioniques	20

I.2.6. Formulation des hydrogels.....	20
I.2.7. Structure des hydrogels	22
I.2.8. Préparation des hydrogels	24
I.2.8.1. Monomères.....	25
I.2.8.2. Synthèse des polymères à partir des monomères.....	25
I.2.8.3. Réticulation/copolymérisation en solution.....	26
I.2.8.4. Polymérisation en suspension	27
I.2.8.5. Réticulation des macromonomères/polymères	28
I.2.9. Diffusion d'eau dans les matériaux polymériques	28
I.2.9.1. Gonflement à l'équilibre des polymères hydrophiles.....	29
I.2.10. Prodrogues Macromoléculaires : (Polymères Vecteurs).....	29
I.2.10.1. Problèmes durant la fabrication des médicaments.....	34
I.2.10.2. Modèle d'un polymère vecteur	34
I.2.10.2.1. Modèle d'un polymère vecteur : Partie de la solubilisation.....	35
I.2.10.2.2. Partie de Fixation et de Libération	36
I.2.10.2.3. Partie de Transport	37
I.2.10.2.4.. Libération	38
	39

1.3. UTILISATION DU CHITOSANE COMME BIOMATERIAU POUR L'OBTENTION DES HYDROGELS.....

1.3.1.Introduction.....	41
1.3.2. Présentation du chitosane.....	41
1.3.2.1. Extraction du chitosane à partir de la chitine (Processus de désacétylation).....	42
1.3.2.2. Caractéristiques physico-chimiques du chitosane.....	43
1.3.2.2.1. Le degré de désacétylation (DD) ou degré d'acetylation(DA).....	45
1.3.2.2.2. Cristallinité.....	45
1.3.2.2.3. La viscosité.....	45
1.3.2.2.4. Le poids moléculaire (PM) du chitosane.....	47
1.3.2.2.5. La solubilité du chitosane	47
1.3.3. Dérivés du chitosane.....	48
1.3.3.1. Applications du chitosane.....	49

1.3.3.2. Hydrogels de chitosane.....	51
	53
I. 'UTILISATION DE LA CELLULOSE COMME BIOMATERIAU POUR L'OBTENTION DES HYDROGELS.....	
1.4.1. Introduction.....	54
1.4.2. Structure de la cellulose.....	54
1.4.3. Modification chimique de la cellulose.....	55
1.4.4. Dissolution de la cellulose	58
1.4.5. Hydrogels à base de cellulose et stratégies de réticulation.....	59
I.4.6.Applications des hydrogels à base de cellulose.....	61
I.4.6.1.Superabsorbants pour produits d'hygiène personnelle.....	65
I.4.6.2.Hydrogel comme réservoirs d'eau en agriculture.....	65
I.4.7.Hydrogel pour la libération contrôlée de médicaments.....	66
	67

Chapitre II

PARTIE EXPERIMENTALE

II. Synthèse d'un hydrogel a base de HEMA et de chitosane.....	70
II.1. Produits utilisé et leurs Purifications.....	70
II.2. Extraction de la chitine et chitosane à partir des carapaces de crevettes.....	70
	71
II.2.1.Collecte des carapaces de crevettes.....	71
II.2.2.Prétraitement des carapaces.....	71
II.2.3.Déprotéinisation.....	71
II.2.4.Déminéralisation.....	71
II.2.5.Décoloration et blanchiment de la chitine.....	72
II.2.6.Désacétylation	73
II.3.Traitement des fibres d'alfa nature.....	72
II.3.1.Collecte des fibres d'Alfa naturel.....	73
II.3.2. Traitement alcalin ou Mercerisation.....	73

II .3.4. Fonctionnalisation du biopolymère.....	74
II.4.Synthèse d'un hydrogel a base de l'HEMA et de Chitosane	74
II.4.1. Etape d'initiation.....	74
II.4.2. Etape de propagation.....	75
II.4.3. Etape de terminaison.....	75
II.5. Synthèse d'un Hydrogel a base de l'HEMA et de la fibre d'ALFA mercerisé.....	75
II.6.Techniques utilisés.....	76
II .6 .1. Détermination du Degré de désacétylation (DD) du Chitosane.....	78
II.6.2.Détermination de la viscosité et du poids moléculaire du chitosane.....	79
II .6.3.Etude de gonflement de l'hydrogel à base de l'HEMA et deChitosane.....	79
II.6.4.Libération de principe actif (Ibuprofène) pour l'hydrogel à base d'HEMA et du Chitosane.....	82
II.6.5.Préparation des formulations polymère/principe actif par évaporation du solvant.....	82
II.6.5.2.Protocole expérimental.....	85
II.B.6.3.Etude de dissolution in vitro des formulations à base d'Alfa naturel.....	85
II.B.6.4.Suivie de la libération du Principe actif par UV-visible.....	86
II.7. Caracterisation.....	87
II.7.1.. Infrarouge à transformer deFourier	90
II.7.2. Spectroscopie d'Ultraviolet et du visible.....	90
II.7.3. Microscopie électronique à balayage (MEB).....	90
II.7.4. Microscope à force atomique AFM.....	90
II7.5. Diffraction rayon X DRX.....	90
II.7.6. Propriétés Thermiques (DSC Température de Fusion).....	90

CHAPITRE III

RESULTATS ET DISCUSSIONS

III.1. Synthèse d'un Hydrogel à base de HEMA et de chitosane	91
II.1.1.Caractérisation spectroscopique (FTIR) de Chitine et de Chitosane	91
III.1.2.Caractérisation spectroscopique (DRX) du Chitosane	93
III.1.3.Analyse du Chitosane par microscope électronique à balayage (MEB) et microscope à Force Atomique (AFM).....	94
III.1.5.Détermination de la viscosité et du poids moléculaire du chitosane	94

III.1.6.Détermination du degré désacétylation de Chitosane par spectroscopie (FTIR)	97
III.1.7. Influences des différents paramètres influençant le procédé chimique.....	98
d'extraction de chitosane.....	98
III.1.7.1.Influence du temps sur le procédé de déminéralisation en fonction de la concentration d'acide digestive.....	
III.1.7.2.Influence de la concentration de NaOH et de la température sur la désacétylation.....	98
III.1.7.3.Influence de la concentration de NaOH et du temps.....	100
III.1.8. L'hydrogel à base de chitosane et le HEMA.....	101
III.1.8.1. Caractérisation spectroscopique FTIR.....	102
III.1.8.2.1 Etude du gonflement	102
III.1.8.2.2.Influence du rapport massique sur le taux de gonflement.....	105
III.1.8.2.3.Influence de la masse moléculaire du chitosane sur le taux de gonflement	107
III.1.8.2.4.Influence du taux d'agent de réticulation sur le Taux gonflement...	107
III.1.8.2.5.Influence du milieu de gonflement.....	108
III.1.8. 3.Etude de la sensibilité des hydrogels a la température.....	109
III.1.8.4. Propriétés de diffusion des hydrogels.....	111
III.1.8.4.1.Evolution de la masse libérée du principe actif.....	111
III.1.8.4.2. Influence du milieu sur la libération du principe actif	112
III.1.8.4.3.Influence du milieu sur la libération du principe actif	112
III.1.8.5.Structures microscopiques des hydrogels.....	115
III.1.8.6.Stabilité Thermiques des hydrogels synthétisés.....	116
	118
III.2. SYNTHESE D'UN HYDROGEL A BASE DE HEMA ET DE LA FIBRE	
III.2 .1.CHOIX DES MATERIAUX.....	
III.2.2. Résultat et discussions.....	119
III.2.2.1. Etude par DRX.....	119
III.2.2.2. Analyse thermogravimétrique (ATG).....	119
III.2.2.3. La spectroscopie Infrarouge à Transformation de Fourier (FTIR).....	122
III.2.2.4.Etude de la morphologie par Microscopie à balayage électronique (MEB)...	124
III.2.2.5. Déterminations des points isoélectriques	129
III.2.2.6.Détermination des fonctions des surfaces : Acidité et basicité de surface...	130
III.2.2.7. Propriétés de diffusion des hydrogels synthétisés.....	131
III.2.2.7.1. Effet de la cinétique de libération du principe actif pour les trois	

formulations à pH=2 (gastrique) et pH= 7 (intestinale).....	
III.2.2.7.2.Effet de la concentration de l'ibuprofène sur la cinétique de libération	131
pour les trois formulations à pH intestinale (pH=6.8) et pH gastrique (pH=1.2).....	
III.2.2.7.3.Effet de la température sur la cinétique de libération du PA pour les trois	133
formulations à pH intestinale (pH=6.8) et pH gastrique (pH=1.2).....	
	135
III.3. OPTIMISATION DE LA STRUCTURE GEOMETRIQUE DE L'IBUPROFENE	
PAR MODELISATION MOLECULAIRE	
III.3.2. Les calculs de chimie quantique.....	138
III.3.2 .1. Détails computationnels.....	139
III.3.3. Résultats et discussions des calculs de chimie quantique.....	139
III.3.4. Conclusion	139
	143
III.4. MODELISATION DE LA CINETIQUE DE LIBERATION D'UN PRINCIPE.....	
ACTIF	144
III.4.1. Introduction.....	
III.4.2. Modèles théoriques décrivant les mécanismes de relargage de PA.....	141
III.4.3. Elaboration de Notre modèle décrivant le mécanisme de relargage de PA.....	145
III.4.4. Résolution analytique de notre modèle.....	155
Conclusion Générale.....	159
Bibliographie.....	164
Annexes.....	167
	186

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 les médicaments à un taux constant, de ce fait une concentration de drogue sera maintenue dans la marge thérapeutique pour l'élimination du besoin des 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 micros sphères et les systèmes transdermiques et qui sont tous à base de polymères [3].

Le rôle du polymère n'est pas seulement celui de support pour l'inclusion du médicament, il assure dans le même temps la libération contrôlée/soutenue du principe actif comme réponse aux stimuli externes [4], le maintien constant de sa concentration dans l'organisme à un niveau thérapeutique pour une durée plus longue et dans la majorité des cas il réalise le transport et la protection du principe actif jusqu'à la "cible". Parce que la pharmacocinétique et la pharmacodynamie des médicaments sont influencées significativement par la nature du "transporteur", le choix du système transporteur est d'une importance capitale pour l'efficacité du traitement.

Les polymères biocompatibles qui entrent dans la composition des hydrogels représentent un segment important du domaine de la libération des médicaments. La libération de médicaments se fait, dans une proportion plus réduite, par d'autres mécanismes aussi,

comme le gonflement ou l'érosion, en fonction des caractéristiques de la matrice polymère ou des propriétés physico-chimiques du principe actif.

L'objectif principal de la thèse de doctorat constitue, évidemment, en l'obtention des hydrogels à base de chitosane et de cellulose respectivement, qui permettent la modélisation et un meilleur contrôle de la cinétique de libération du principe actif. Le chitosane présente un intérêt dans le domaine de la libération des médicaments à cause de ces excellentes qualités de biocompatibilité, biodégradabilité et non toxicité.

Le chitosane présente une capacité de fonctionnalisation très variée ce qui l'amène à être utilisé dans une grande gamme d'applications (libérations de gènes [5], libération contrôlée de médicaments [6], ingénierie tissulaire [7], des applications ophtalmiques ou des lentilles de contact [8], hygiène orale [9], agent anticoagulant [10], adjuvant anti tumoral [11] ou d'autres applications qui existent grâce aux propriétés bénéfiques qu'il présente [5].

La biodégradation et l'excellente biocompatibilité de la cellulose qui est un polymère naturel le plus abondant, qui se trouve être le principal constituant de plantes et de fibres naturelles telles que le coton et l'Alfa, a conduit à une large utilisation des matrices polymériques à base de ce bio polymère dans des applications biomédicales. En ce qui concerne dans les applications in vivo, il convient de rappeler que la cellulose est un matériau biodurable. En effet, la résorption de la cellulose dans les tissus animaux et humains ne se produit pas, car les cellules ne sont pas capables de synthétiser des cellulases.

Dans ce travail on a essayé de synthétiser deux systèmes de libération d'un principe actif à base de 2-hydroxyéthyl méthacrylate et de chitosane et de 2-hydroxyéthyl méthacrylate et de la cellulose. L'agent anti-inflammatoire est dispersé dans la chaîne polymérique en présence d'un agent de réticulation.

La partie bibliographique fait le point des connaissances sur les systèmes de libération des principes actifs, sur le chitosane et la cellulose : nature, obtention, propriétés, applications et les différentes classes des agents anti-inflammatoires.

Le travail expérimental concerne, en première lieu en la préparation de chitosane par désacétylation de la chitine extraite des carapaces de crevettes, et en second lieu, le traitement des fibres de la biomasse cellulosique à savoir mercerisation et fonctionnalisation et de la synthèse des hydrogels à base de chitosane et à base de la biomasse cellulosique respectivement obtenus par une copolymérisation radicalaire de 2-hydroxyéthyl méthacrylate en présence d'un agent de réticulation et 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). La structure des hydrogels est examinée par spectroscopie à balayage électronique. La libération du principe actif à action anti-inflammatoire est suivie par spectroscopie Ultra Violet / Visible (UV/ Vis).

La partie résultats et discussions illustre les résultats obtenus, suivi des interprétations et discussions. L'Optimisation de la structure géométrique de l'ibuprofène par modélisation moléculaire nous a permis de faire une étude sur la molécule du principe actif Ibuprofène en faisons recours à la modélisation moléculaire en utilisant principalement le logiciel de modélisation et de simulation moléculaire Gaussian 09 W, en se basant sur la méthode DFT (théorie de la densité fonctionnelle). L'étude nous a donné une lumière sur la structure géométrique optimale de l'ibuprofène. La modélisation de la cinétique de libération d'un principe actif (PA) nous à permis d'élaborer un modèle mathématique qui a bien exprimé le mécanisme de relargage de PA à travers une matrice polymérique (de surface plane). Enfin, une conclusion générale sera présentée, elle résumera les principaux résultats obtenus lors de ce travail de mémoire et donnera différentes perspectives pour les études futures.

CHAPITRE I
LIBERATION ET CONTROLE DES
MEDICAMENTS

I.1. LIBERATION CONTROLEE

La libération contrôlée d'un médicament se produit quand un polymère (naturel ou synthétique) est judicieusement combiné à un principe actif de façon que ce dernier soit libéré, par le polymère, dans des conditions préétablies. Cette libération peut être constante, cyclique ou déclenchée par l'environnement ou par des événements externes. Dans tous les cas, le but de la libération contrôlée est double, elle doit permettre :

- D'augmenter la durée d'action du principe actif en maintenant sa concentration dans l'organisme supérieure à la concentration minimale efficace le plus longtemps possible.
- De diminuer la toxicité du produit en réduisant la hauteur du pic de concentration dans l'organisme.

Le système idéal de libération contrôlée doit être de plus biocompatible, simple à stériliser, facile à utiliser pour le patient ; il doit en outre permettre d'incorporer une grande quantité de principe actif qu'il doit protéger des enzymes du corps humain et doit se dégrader ou être éliminé sans problème. Enfin, il doit présenter un profil de cinétique de libération du principe actif correspondant à l'objectif recherché

I.1.1. Niveau plus constant de PA

Le véhicule de molécules d'intérêt thérapeutique vers un tissu cible est un défi majeur à relever dans le domaine de la « *Drug Delivery* ». Considérons une formulation médicamenteuse conventionnelle de principe actif sous sa forme native et son administration dans le sang, la Figure 1.1 - A présente les profils de dissolution de ce principe actif dans le sang en fonction du temps dans le cas d'une administration par voie orale ou intraveineuse.

Pour de telles situations, il est difficile de maintenir la concentration nécessaire à la thérapie (dose thérapeutique) sur de longues périodes. Les possibilités offertes sont alors soit d'augmenter la concentration administrée ou de multiplier le nombre d'administrations (Figure 1.1-B).

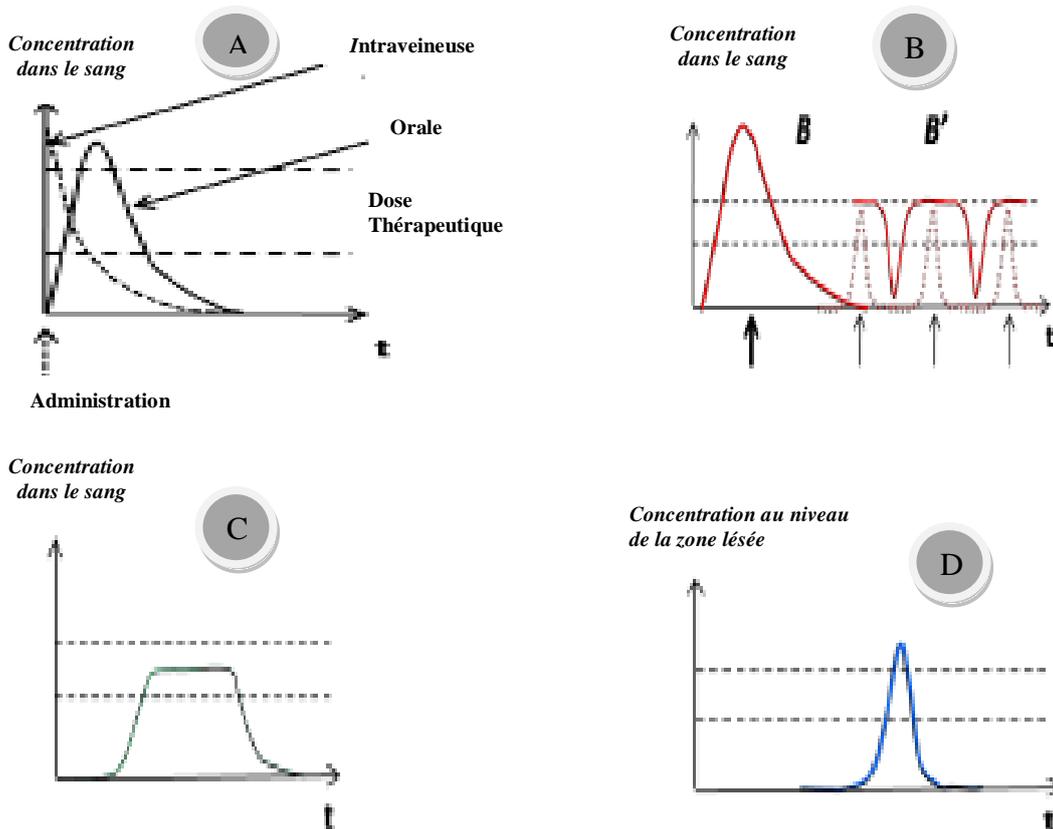


Figure 1.1: Profil de relargage de différents systèmes thérapeutiques : (A) relargage de formulations conventionnelles, (B) multiplication des doses administrées via des formulations conventionnelles, (C) systèmes à relargage prolongé dans le temps et (D) systèmes à relargage ciblé [12].

La plupart du temps, ces techniques sont contraignantes pour le patient : injections répétitives, concentrations élevées de principe actif capables d'entraîner des effets secondaires... De plus l'action thérapeutique est non ciblée et s'adresse aussi bien aux zones lésées qu'aux tissus sains.

Afin de pallier aux limites des formulations conventionnelles, le vingtième siècle a vu naître un intérêt grandissant pour le développement de médicaments à relargage contrôlé.

Parmi ceux-ci, on peut citer les systèmes à relargage prolongé de principe actif (*sustained release delivery*) qui parviennent à maintenir sur un laps de temps contrôlé une concentration thérapeutique de principe actif dans le plasma sanguin (Figure 1.1-C). Bien que plus confortable pour le patient, ce type de système ne permet toujours pas de cibler l'action du principe actif et, de ce fait, ne limite pas les effets secondaires possibles.

Les efforts de la recherche se tournent alors de plus en plus vers des stratégies de ciblage ou encore « on-site release » thérapie (Figure 1.1-D). Le but ici est d'administrer un médicament pouvant vivre suffisamment longtemps dans l'organisme pour atteindre l'organe cible et de contrôler sa délivrance par un stimulus au niveau de la zone lésée. De tels systèmes permettraient alors de maximiser l'efficacité thérapeutique et de minimiser l'attaque de cellules saines situées

dans des zones non malades. Ainsi, les efforts de la recherche dans le domaine de la « *Drug Delivery* » se concentrent de plus en plus sur le développement de nano-objets stimuli-sensibles. Différents stimuli sont envisageables parmi lesquels les principaux sont le pH, l'application d'un champ magnétique, les ultrasons ou encore la température [4].

I.1.2. LIBERATION CONTROLEE DU PRINCIPE ACTIF "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 :

$$\ln (M_0/M_t)=k.t \quad \text{Eq I.1}$$

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 :

$$\ln (M_0/M_e)=k.t_e \quad \text{Eq I.2}$$

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 :

$$\ln 2=k.t_{1/2} \quad \text{Eq I.3}$$

Ceci implique que l'eq I. 2 peut être redéfinie par :

$$\ln (M_0/M_e)=t_e \ln 2 / t_{1/2} \quad \text{Eq I.4}$$

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 :

$$dM_t/dt =-k.M_e=M_e.\ln 2/t_{1/2} \quad \text{Eq I.5}$$

Les Eqs. I.3 et I.5 sont représentées dans la Figure I.2. 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 [13].

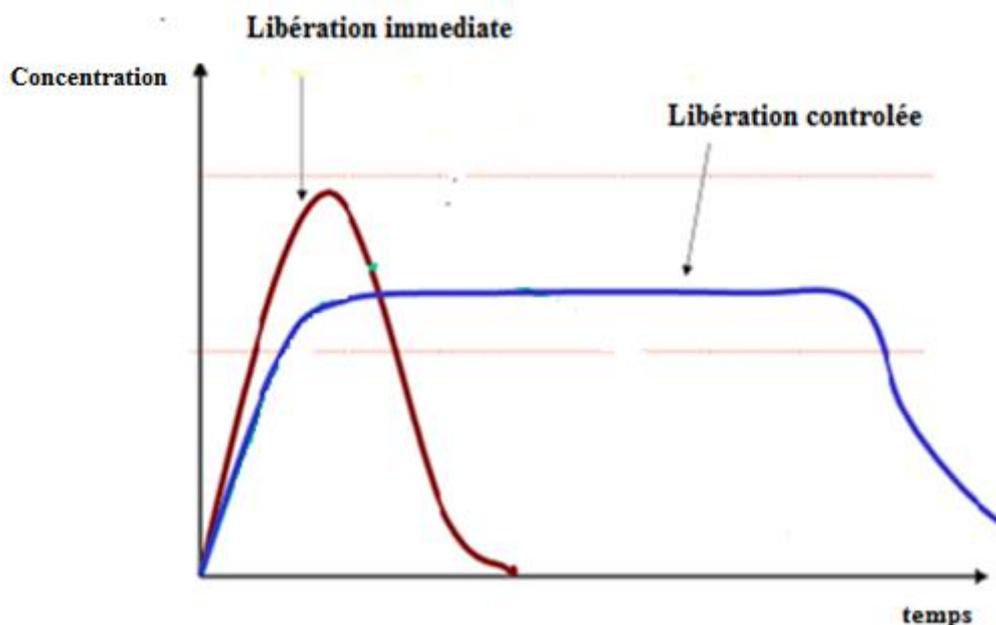


Figure I.2 : Représentation des différents profils de libération : immédiate, et contrôlée d'un principe actif [13].

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 [14].

I.1.3. 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 dû 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 [15].

I.2. Systèmes polymère-médicament a libération contrôlée

I.2.1.Considérations générales sur les hydrogels

Un hydrogel est un réseau à trois dimensions de polymère gonflé par une grande quantité d'eau. Leur classification se fait selon différents critères, représentés dans le diagramme de la figure I.3 :

- La source du polymère : hydrogel naturel ou synthétique.
- La nature de la réticulation : hydrogel chimique ou physique.
- La nature du réseau polymérique : réseau homopolymérique ou copolymérique, réseau de polymères enchevêtrés.
- La charge de l'hydrogel.
- Leur durée de vie dans l'organisme : hydrogel dégradable ou non-dégradable.
- Les propriétés physiques : hydrogel conventionnel ou "intelligent".

Wichterle et al [16], ont élaboré pour la première fois des hydrogels par copolymérisation du 2-hydroxyethyl methacrylate (HEMA) avec l'éthylène diméthacrylate (EDMA) en les utilisant comme lentilles de contact dans les années 1960. Depuis là, ces matériaux ont connu une ascension particulière dans le domaine biomédical à cause des possibilités de combiner les polymères naturels avec ceux qui sont synthétiques mais aussi à cause de l'existence d'une gamme variée d'agents de réticulation qui peuvent être utilisés pour obtenir des propriétés adéquates à l'application désirée.

Pour le contrôle des propriétés physiques de ces hydrogels on a recours à la réticulation des polymères par des méthodes chimiques et/ou physiques [17,18]. La nature du réseau, de la structure physique, de la réticulation, la source ou le type d'interaction avec les tissus vivants sont des critères qui classifient les hydrogels dans diverses catégories.

Malgré la modification substantielle du volume lors du gonflement, les hydrogels gardent l'intégrité, en outre ils sont biocompatibles et cytocompatibles [19]. En réponse aux sollicitations mécaniques, les hydrogels ont un comportement élastique prononcé et lors de la compression une contraction du volume et la croissance de la densité sont observées [20]. Les hydrogels ont une forme propre, sont des milieux transparents, en général, et sous l'action de la chaleur une perte accentuée de masse accompagnée d'une forte contraction du volume a lieu [21]. Les propriétés des hydrogels ont été utilisées pour l'élaboration de systèmes transdermiques par plusieurs groupes de chercheurs [22,23]. Kim et al. [24], ont élaboré des micro-aiguilles destinées à la perforation de la peau. Les auteurs de l'étude précisent qu'ils ont utilisé le copolymère d'acide lactique et d'acide glycolique à cause des propriétés de gonflement et des propriétés mécaniques requises. L'expansion

du volume des microparticules d'hydrogel au contact de milieu aqueux, sous la peau, détermine la désintégration des aiguilles et la libération du principe actif.

La morphologie des membranes des hydrogels est très fine et homogène ; elles sont ainsi appropriées aux applications en bio-ingénierie [25] et aussi dans le domaine de la libération contrôlée des médicaments comme les hydrogels sensibles aux stimuli [26]. L'un des avantages de l'utilisation des hydrogels comme matrices pour la libération contrôlée des médicaments est leur capacité à présenter une transition de **phase d'ordre I** sous l'influence des paramètres externes : pH, température, la force ionique, champ magnétique et champ électrique

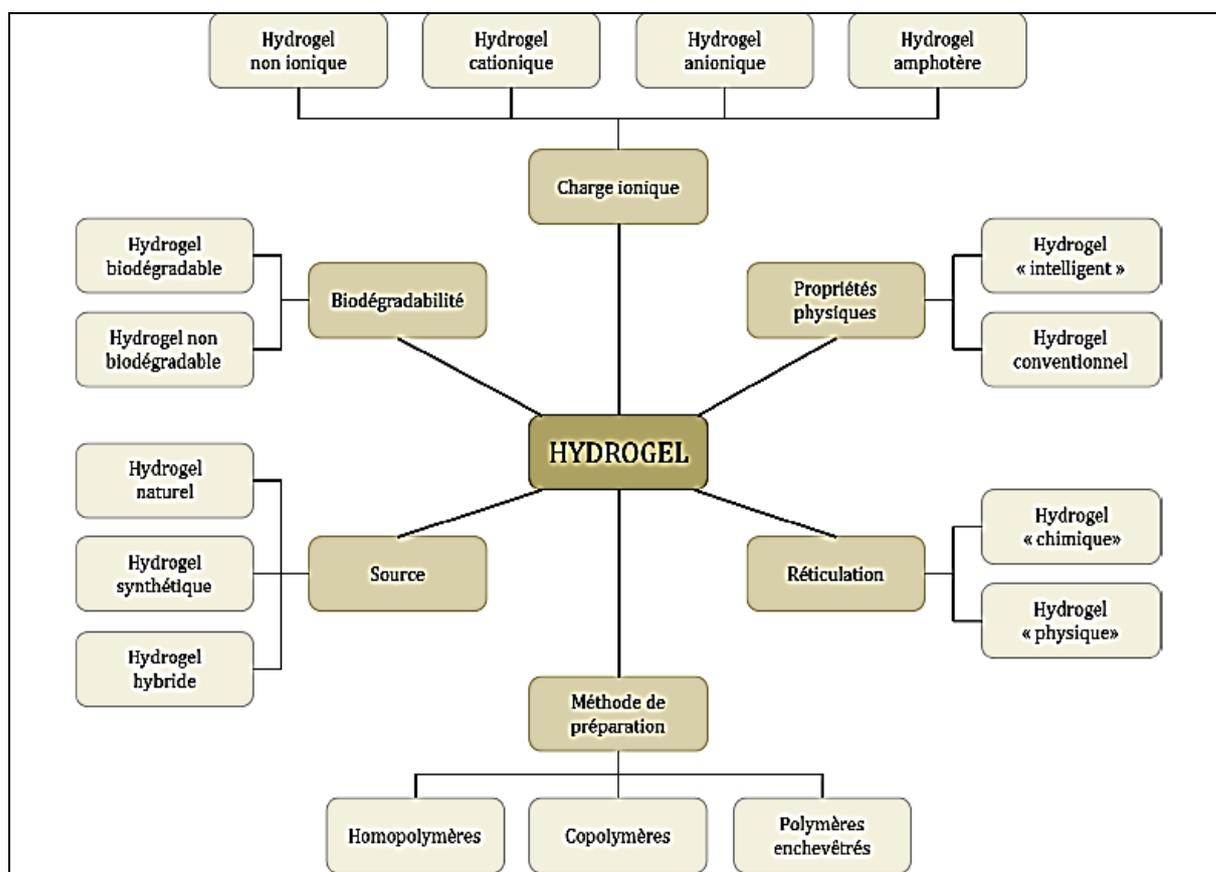


Figure I.3 : Classification des hydrogels. *Inspiré par Patel and Mequanint, [27]*

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 [28]. 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 [29] (Voir fig.I.4).

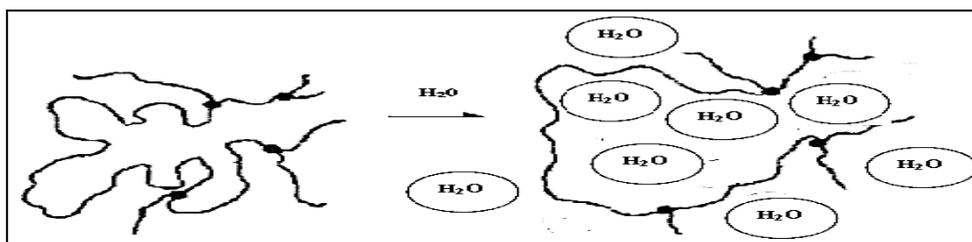


Figure I.4 : Représentation schématique des chaînes d'un réseau d'hydrogels dans l'eau.

Les hydrogels se divisent en deux grandes familles : les gels chimiques et les gels physiques, aussi désignés sous les termes de gels irréversibles et gels réversibles.

I.2.2. 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 (**Fig.I.5**). 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 [30].

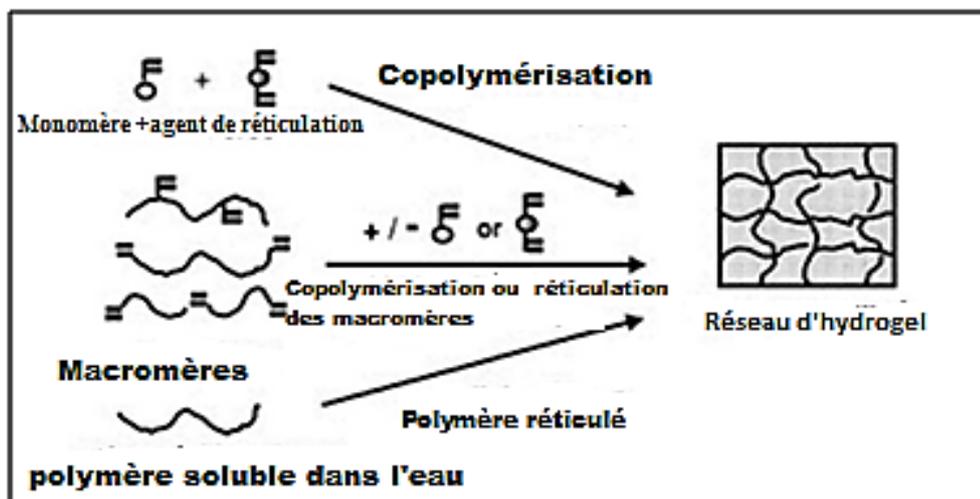


Figure I.5 : Schéma de formation d'un hydrogel chimique par différents types de polymérisation ou réticulation de polymères hydrosolubles. [31].

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 (**Fig.I.6**).

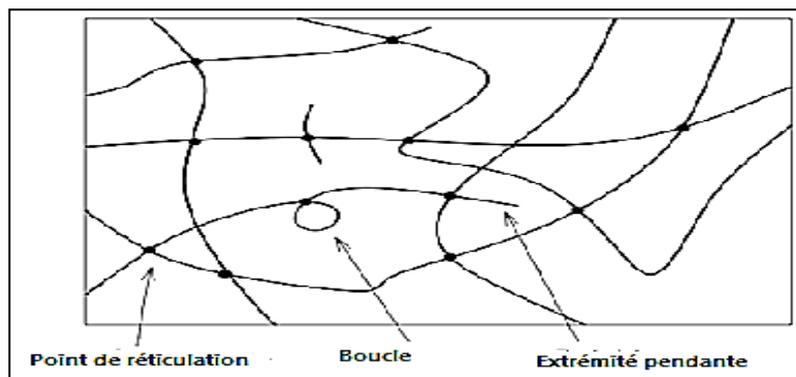


Figure I.6 : Schéma de structure d'un gel chimique réticulé [32].

Les hydrogels sont dits "physiques" quand ils sont maintenus par des liaisons notamment de faible énergie incluant les forces ioniques (Fig. I.7), les liaisons hydrogène ou hydrophobes [31]. 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 tel que la force ionique, le pH, la température ou l'application d'un stress.

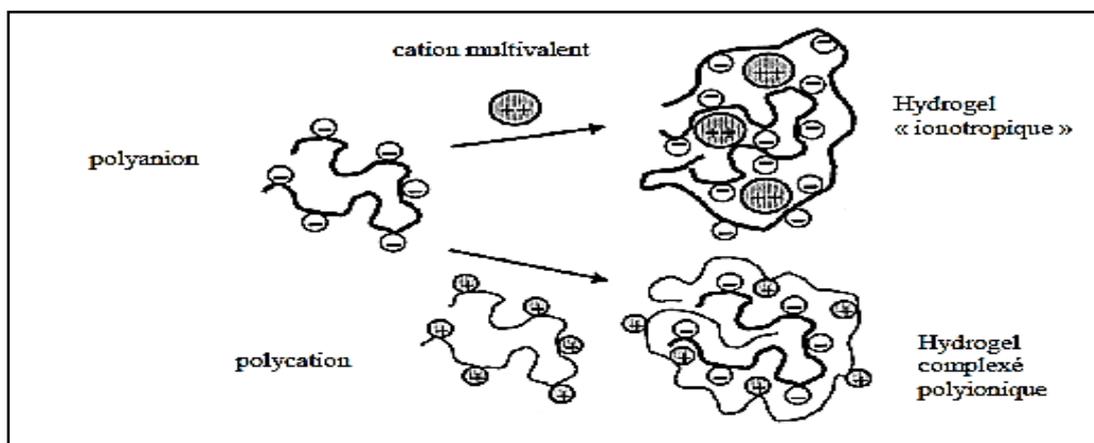


Figure I.7 : Schéma de formation et de structure d'un gel physique [31].

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 liée primaire ". 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 liée secondaire ". Les eaux liées primaire et secondaire sont souvent combinées et simplement appelées "eau liée total". 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.2.3. Propriétés notables des hydrogels

Les hydrogels utilisés comme biomatériaux dans les biotechnologies nécessitent certaines propriétés physico-chimiques que l'on doit pouvoir caractériser et contrôler. Deux caractéristiques importantes sont la biocompatibilité [33] et les propriétés mécaniques [34]. La perméabilité dans les hydrogels est également un paramètre nécessaire à étudier aux vues des applications potentielles d'encapsulation et de relargage [31,35]. Enfin, certains hydrogels dits "intelligents" voient leurs caractéristiques modifiées en réponse à un stimulus extérieur [27].

I.2.3.1. Dégradabilité :

Le contrôle de la dégradation d'un biomatériau est souvent un facteur clé dans les applications biomédicales. En se dégradant, le matériau laisse de l'espace pour la croissance d'un nouveau tissu, ou laisse diffuser les molécules bioactives. La dégradation du gel peut être contrôlée par des méthodes physiques et/ou chimiques : il est possible de jouer sur la masse molaire des

polymères ou leur composition pour contrôler la cinétique de dégradation in vivo. Par exemple, en irradiant un alginat de haute masse molaire, on peut couper sélectivement certains types de liaisons, et ainsi former un gel qui se dégrade plus rapidement. L'utilisation d'enzymes est un exemple de méthode biologique permettant la dégradation des hydrogels [33].

I.2.3.2. Propriétés mécaniques :

Les propriétés mécaniques d'un hydrogel sont très importantes pour le choix du matériau à utiliser au regard d'une application spécifique : les propriétés attendues ne sont pas les mêmes en ingénierie tissulaire ou pour des lentilles de contact (gel mou), pour un épaississant en agroalimentaire (gel très mou), ou encore dans la fabrication de microbilles absorbant l'humidité (gel dur). Pour mieux comprendre le comportement mécanique des hydrogels, on utilise les théories d'élasticité et viscoélasticité basées sur la réponse temporelle du gel soumis à une contrainte. On peut distinguer les gels mous, comme les élastomères, qui sont viscoélastiques et possèdent un faible module d'Young. Ils possèdent une contrainte seuil de plasticité à partir de laquelle la déformation est irréversible : c'est le régime de viscoplasticité.

Les gels plus rigides possèdent des modules d'Young supérieurs : ils sont moins déformables et peuvent casser lorsque la contrainte dépasse une contrainte seuil de rupture.

La rigidité d'un polymère réticulé provient essentiellement de la densité de réticulation et de l'énergie des liaisons. On peut par exemple, lorsqu'un hydrogel n'est pas homopolymérique, améliorer la rigidité finale du matériau en augmentant la proportion de monomères plus "solides" et en augmentant ainsi la raideur du squelette de polymères (en remplaçant par exemple des acrylates par des méthacrylates). On peut également augmenter la densité de réticulation d'un gel en augmentant la quantité d'agent réticulant ou la concentration en polymère [34].

Les conditions de formation de l'hydrogel telles que le temps de réaction, la température, la quantité et le type de solvant influent sur la structure finale du gel et peuvent également affecter les propriétés mécaniques du gel. Par exemple, lorsque le temps de réaction avec l'agent réticulant est court, la densité de points de réticulation sera faible et le gel sera moins rigide.

Le post-traitement d'un gel (addition d'un composé réagissant avec le(s) polymère(s)) peut changer la structure du réseau polymérique et modifier ses propriétés mécaniques. Enfin, le degré de gonflement d'un réseau d'hydrogel est intimement lié à sa résistance mécanique : plus il est gonflé d'eau, plus la densité de réticulation est faible [34].

L'énergie de fracture d'un hydrogel est typiquement comprise entre 0,1 et 1 J/m², ce qui est beaucoup plus faible que celle des caoutchoucs usuels ($\approx 10^3$ J/m²). De nombreux chercheurs ont

pense que cette caractéristique des gels était due a un comportement de type liquide, lie a la faible densité de chaines de polymères et leur faible friction. Néanmoins, il existe des exemples d'hydrogels biologiques possédant d'excellentes performances mécaniques : c'est le cas du cartilage. Le challenge a donc été de développer des hydrogels qui rivalisent avec ces gels naturels.

Récemment, trois nouveaux types d'hydrogels ayant de bonnes caractéristiques mécaniques ont été développés : les hydrogels "topologiques" (TP), les hydrogels "nanocomposites" (NC) et les hydrogels "a double réseau" (DR). Les gels TP possèdent des points de réticulation en forme de 8 qui peuvent glisser autour de la chaine de polymère. Cette réticulation flexible leur permet d'être extrêmement étirables. Dans les gels NC, les chaines de polymères sont réticulées par des blocs inorganiques de quelques dizaines de nanomètres. Ils sont également très étirables et possèdent d'autres propriétés physiques intéressantes comme une excellente transparence optique.

Enfin, les hydrogels DR sont constitués de deux réseaux de polymères interpénétrés : l'un est fait d'un polymère rigide hautement réticulé, et l'autre est un polymère flexible faiblement réticulé. Ils possèdent a la fois un module d'Young élevé (environ 0,3 MPa) et une grande résistance a la rupture (contrainte de rupture d'environ 10 MPa). L'invention de ces trois types d'hydrogels a permis d'étendre encore plus les champs d'applications des gels dans l'industrie [36].

I.2.3.3.Porosité :

De nombreuses applications sont basées sur la diffusion de soluté dans un hydrogel. La porosité du gel (taille des pores du réseau) et les paramètres qui affectent la diffusion d'un soluté dans le gel sont donc des caractéristiques importantes à déterminer. Il existe différents modèles mathématiques qui modélisent les phénomènes de transports dans un gel. Les chaines de polymères bloquent ou retardent le mouvement des solutés en réduisant le volume libre moyen disponible : elles agissent comme une barrière physique et augmentent la longueur du chemin à parcourir [37]. La structure du réseau (taille des pores), la composition du polymère, la nature et la taille des solutés sont autant de paramètres à prendre en compte dans le phénomène de diffusion. Dans le cas de gels à larges pores (supérieurs à la taille des solutés) la diffusion est limitée par la tortuosité du réseau. Lorsque la taille des solutés est de l'ordre de la taille des pores de l'hydrogel, on peut déterminer leur coefficient de diffusion par diverses modélisations dont la forme générale est la suivante :

$$\frac{D_{gel}}{D_{eau}} = f(a, \Phi, \xi) \quad \text{Eq.1.6}$$

Avec D_{eau} (respectivement D_{gel}) le coefficient de diffusion du soluté dans l'eau pure (respectivement dans l'hydrogel), a la taille du soluté, Φ la fraction volumique en polymère dans le gel et ξ la taille caractéristique de la maille du réseau de l'hydrogel [38]. La taille de la maille ξ peut

être affectée par plusieurs facteurs incluant : le degré de réticulation du gel, la structure chimique du polymère et l'environnement extérieur (pH, température, force ionique) (voir la Fig. I.8). La taille caractéristique des mailles du réseau d'un hydrogel est typiquement comprise entre 5 et 100 nm. Ces tailles sont bien supérieures à la taille d'une molécule organique (médicament par exemple), et leur diffusion n'est pas retardée par la matrice du réseau de l'hydrogel. Par contre, la diffusion d'une protéine ou d'un polymère est gênée par la présence de l'hydrogel. L'interaction d'un soluté avec les chaînes du réseau peut éventuellement gêner sa diffusion, dans le cas par exemple d'un soluté chargé positivement dans un réseau anionique. En conclusion, il est nécessaire d'adapter la composition du polymère et la densité de réticulation à la taille et la composition du soluté présent dans l'hydrogel [31,35].

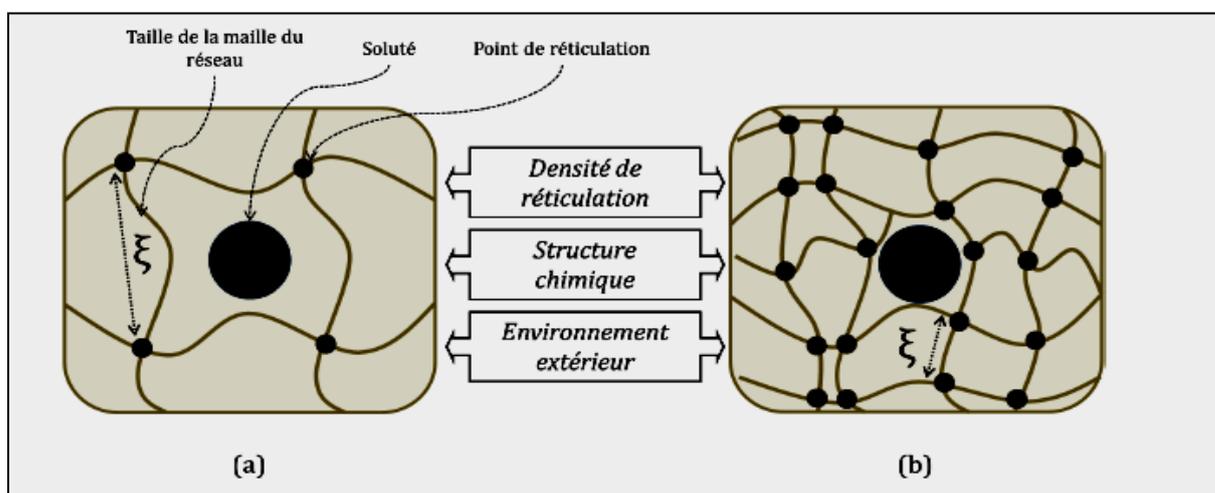


Figure .I.8: Schéma d'un soluté dans un hydrogel : (a) La taille du soluté est petite par rapport à la maille du réseau, il peut diffuser librement. (b) Le soluté a une taille de l'ordre de la taille de maille du réseau, il est piégé par les polymères. La porosité du gel peut être "réglée" en jouant sur différents paramètres tels que la densité de réticulation, la structure chimique du polymère et l'environnement extérieur (pH, température, force ionique etc...) [31,35].

I.2.4. Sensibilité des hydrogels à l'environnement : Hydrogels "intelligents"

Certains hydrogels peuvent réagir à des stimuli extérieurs et subir des modifications relativement importantes de leur structure et de leurs propriétés telles que le gonflement, la perméabilité ou encore la résistance mécanique. Ces hydrogels sont appelés hydrogels "intelligents". Ils peuvent être classés selon les différents types de stimuli (chimiques ou physiques) auxquels ils sont sensibles (voir Fig. I.9)[27].

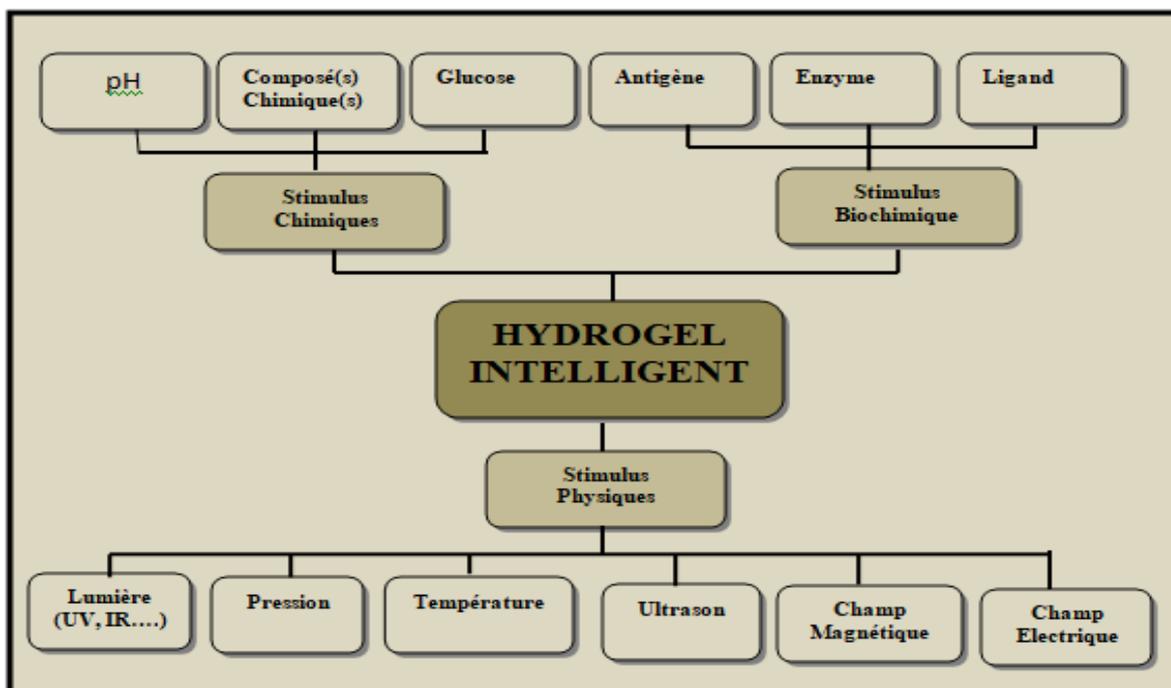


Figure I.9 : Classification des hydrogels "intelligents"[27].

Les stimuli chimiques, tels que le pH ou l'ajout d'un compos chimique, peuvent changer les interactions entre les chaines de polymère ou entre le polymère et le solvant a l'échelle moléculaire. Les stimuli d'origine physique, tels que la température, un champ électrique ou magnétique ou encore une contrainte mécanique, peuvent affecter les interactions moléculaires. Certains hydrogels ont été développés pour combiner deux mécanismes de réponse à deux stimuli. On les appelle des réseaux polymères à réponse double. Plus récemment, les stimuli biochimiques sont considérés comme une nouvelle catégorie à part entière. Elle comprend la réponse des hydrogels à des antigènes, des enzymes, des ligands ou d'autres agents biochimiques et présente un grand intérêt pour certaines applications biomédicales [27].

I.2.4.1. 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 (voir Fig.1.10). 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. [39].

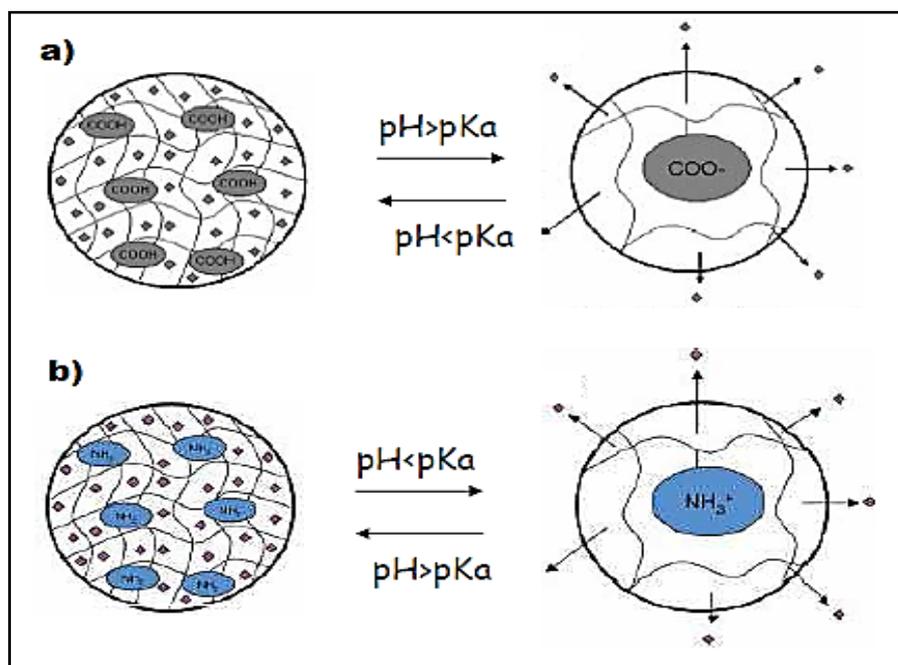


Figure 1.10 : Hydrogels sensibles aux variations de pH: (a). Cas d'un hydrogel contenant des groupements acides carboxyliques. (b). Cas d'un hydrogel contenant des groupements amines [39].

I.2.4.2. hydrogels sensibles à la température :

Les hydrogels sensibles à la température sont des systèmes répondant à une diminution ou à une augmentation de la température. Les hydrogels physiques thermosensibles subissent une transition sol-gel à une température critique. La gélatine est liquide pour des températures typiquement supérieures à 35°C (cette température de transition varie en fonction du grade et de la concentration en polymère). Les hydrogels chimiques thermosensibles répondent quant à eux par un changement de volume plutôt que par une transition sol-gel. Certaines interactions moléculaires, comme les interactions hydrophobes ou les liaisons hydrogènes, jouent un rôle essentiel dans le changement de volume des gels à la température critique : les liaisons hydrogènes entre le polymère et l'eau deviennent défavorables par rapport aux interactions polymère-polymère. Cela entraîne la déshydratation du système (évacuation de l'eau du réseau) et une rétraction de la structure polymérique. Le poly (N-isopropylacrylamide) (PNIPAAm) est le polymère sensible à la température le plus utilisé puisqu'il présente une transition de phase dans l'eau à 34°C, proche de la température corporelle (voir Fig.I.11) [38].

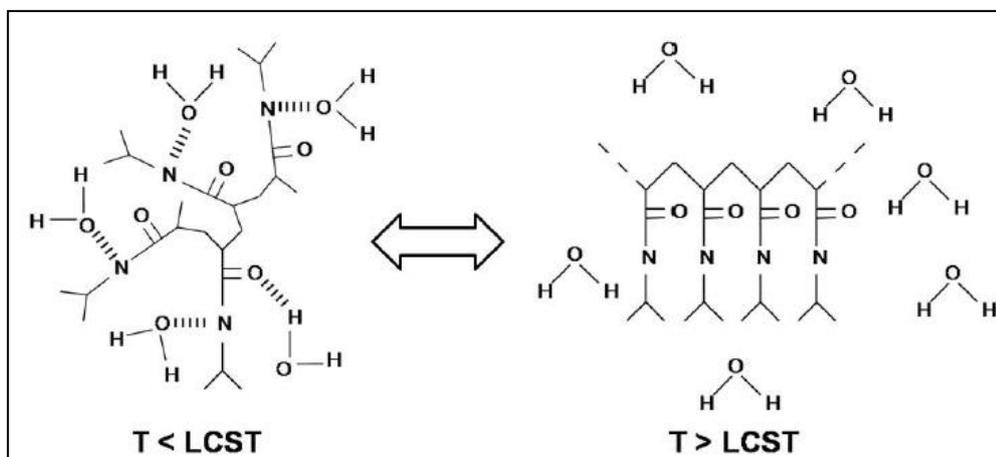


Figure I.11 : Illustration du changement de configuration réversible du PNIPAAm à des températures au-dessous et au-dessus du LCST [38]

Sous forme de gel, le PNIPAAm démontre un changement de volume discontinu autour d'une température de transition appelée LCST (*Lower Critical Solution Temperature*). Il passe ainsi d'un état gonflé, c'est-à-dire avec une forte concentration en eau, à un état dégonflé, où les molécules d'eau sont éjectées hors de la structure. Cette transition s'explique par la composition du matériau. Le PNIPAAm est formé d'un mélange de composants hydrophiles et hydrophobes, soit le groupement amide (hydrophile) et le groupement isopropyle (hydrophobe). Lorsque la température se situe sous

la température de transition, il y a domination des liens hydrogène se trouvant entre les segments hydrophiles de l'hydrogel et les molécules d'eau. Celles-ci se lient donc aux groupes polaires des molécules d'hydrogel, et l'organisation se fait autour des groupes hydrophobes. La situation se renverse lorsque la température s'élève au dessus du LCST. Les liens hydrogène s'affaiblissent au profit des liens hydrophobes. Les molécules se replient sur elles-mêmes et en conséquence, les molécules d'eau sont éjectées hors de la structure [27].

I.2.4.3. hydrogels sensibles au glucose

Les hydrogels sensibles au glucose ont été développés pour le traitement du diabète. Ils permettent de libérer une quantité spécifique d'insuline en réponse au taux de glucose présent.

Ces hydrogels sont fabriqués avec un mélange de polymères cationique et de glucose oxydase emprisonnant dans son réseau de l'insuline. En présence d'oxygène, le glucose oxydase convertit le glucose en acide gluconique, ce qui a pour effet de réduire le pH dans le gel et donc d'augmenter le gonflement de l'hydrogel (par répulsion des polymères cationiques). Ceci a pour conséquence le relargage de l'insuline (voir Fig.I.12) [27].

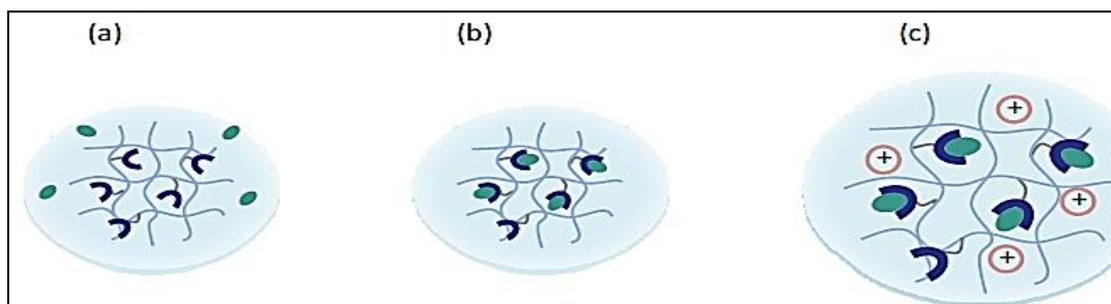


Figure I.12 : Illustration du changement d'état de gonflement d'un hydrogel fonctionnalisé par le glucose oxydase sous addition du glucose. L'ajout de glucose (a) conduit à sa conversion en acide gluconique par le glucose oxydase (b), ce qui provoque une chute du pH, à l'origine d'un changement d'état d'ionisation du gel pH-sensible, qui gonfle (c) [27].

I.2.4.4. hydrogels sensibles à un antigène

Les hydrogels sensibles à un antigène ont été développés pour le relargage de molécules bioactives à un endroit cible. Des antigènes et leurs anticorps spécifiques sont greffés au squelette polymérique hydrophile de l'hydrogel. En absence d'antigène libre dans l'environnement extérieur, la structure du gel est rétractée par interactions entre les antigènes et les anticorps greffés aux squelettes. En présence d'antigènes libres, les interactions anticorps-antigènes dans le gel sont affaiblies par échange avec les antigènes libres : l'hydrogel est alors gonflé et peut relarguer la molécule active à l'endroit visé (Voir Fig.1.13) [40].

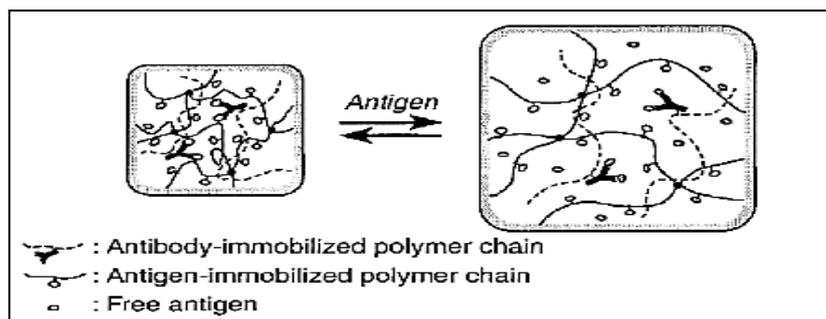


Figure.I.13 : Mécanisme de gonflement suggéré après addition d'antigène libre, d'après Miyata et coll [40].

I.2.5. Classification des hydrogels selon leurs charges ioniques :

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 habilité d'absorber l'eau est due à la présence des groupes hydrophiliques tels que - OH, - CONH-, - CONH₂, - COOH, et -SO₃H [41]. Les hydrogels peuvent être de nature ionique ou neutre (**figure.I.14**). Dans les hydrogels neutres, 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 [42]. Dans les hydrogels ioniques, le processus de gonflement est du aux deux contributions précédentes aussi bien que les interactions ioniques entre le polymère chargé et les ions libres [43]. 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 (**voir figure.I.15**).

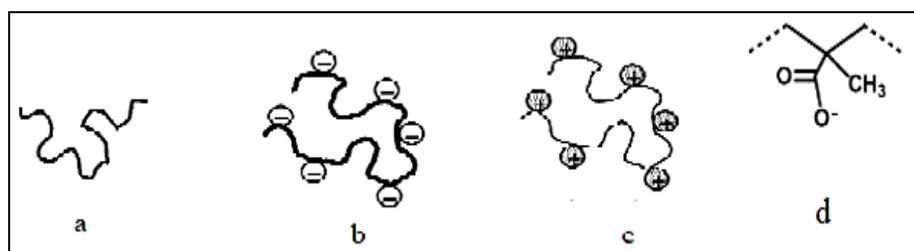


Figure. I.14. Différents types d'hydrogels: (a) neutre, (b) anionique, (c) cationique et (d) avec des groupements pendants ioniques [43].

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 changé énormément

le degré de gonflement à l'équilibre en différentes grandeurs de magnitude comme il est indiqué par la Fig. I.14 ce changement dans le degré de gonflement à l'équilibre se produit proche du pKa de l'hydrogel [44]. L'intervalle de transition du pH (ΔpH) dépend de la morphologie du polymère et des interactions caractéristiques polymère-solvant.

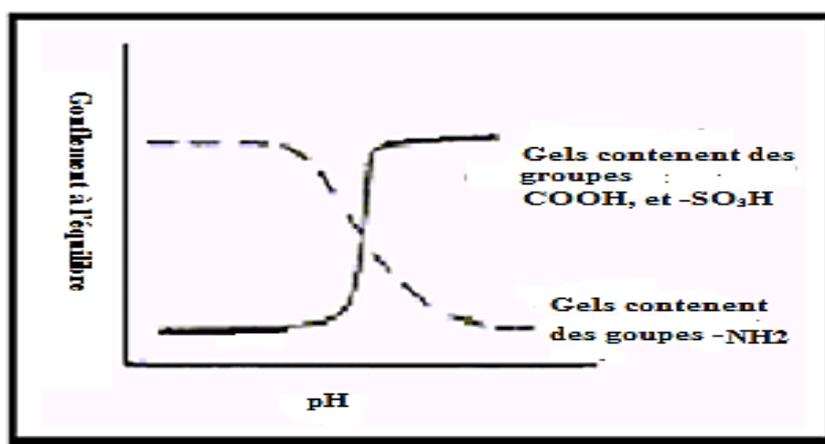


Figure I.15. Degré de gonflement à l'équilibre en fonction du pH pour les hydrogels Ioniques [45]

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 les médicaments sélectivement à l'intestin [46, 47, 48]. Autres types d'hydrogels utilisés dans la libération de médicaments sont des supports hydrophobiques/hydrophiliques basés sur les réseaux polymériques interpénétrés [49].

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 [50].

Une façon commode de classifier les hydrogels est basée sur la nature des groupements latéraux ; ils peuvent être neutres ou ioniques. La nature chimique et le nombre de ces groupes

peuvent être précisément contrôlés par le choix des entités chimiques utilisées dans la synthèse de polymères.

I.2.6. Formulation des hydrogels

Une façon commode de classer les hydrogels est basée sur la nature des groupements latéraux ; ils peuvent être neutres ou ioniques. La nature chimique et le nombre de ces groupes peuvent être précisément contrôlés par le choix des entités chimiques utilisées dans la synthèse de polymères. Le tableau I.1 donne un résumé des monomères les plus généralement utilisés pour la fabrication des polymères entrant dans la structure des hydrogels et leurs applications médicales. [51].

Les recherches sur la synthèse de nouvelles matières polymériques ont éclaté depuis la première utilisation médicale du Poly Hydroxyéthyl Méthacrylate, plus connu sous le nom de PHEMA.

Au lieu d'utiliser des polymères conçus pour une utilisation « grand public » et les adapter à des applications médicales, les chercheurs essaient de concevoir de nouveaux polymères qui résoudre des problèmes spécifiques de libération des principes actifs des médicaments.

Tableau I. 1. Polymères utilisés dans la synthèse des hydrogels et leurs applications médicales. [52]

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
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(diéthylaminoéthylméthacrylate) PDEAEMA Polyacrylique acide-g-polyéthylène glycol PAA.g-PEG Poly(N-isopropylacrylamide) PNIPAAm PNIPAAm /PAA	<p>Hydrogels biodégradables</p> <p><u>Hydrogels non biodégradables</u></p> <ul style="list-style-type: none"> * Neutres * Sensibles au pH * Sensibles à la T °C * Sensibles à la T °C et au pH

Donc, tandis que de nouveaux hydrogels composés de polymères comme PHEMA, l'alcool polyvinylique (PVA), le poly-N- isopropylacrylamide (PNIPAAm), sont synthétisés principalement par des techniques de préparation nouvelles et innovatrices, un certain nombre de nouveau monomères a été synthétisé pour la production de polymères ayant des propriétés spécifiques [52].

Les hydrogels sont également utilisés en tant que transporteurs qui peuvent interagir réciproquement avec la muqueuse tapissant la paroi gastro-intestinale, le côlon, le nez ainsi que d'autres parties du corps en raison de leur capacité à prolonger leur temps de résidence au niveau du site ciblé. L'interaction entre de tels transporteurs et les glycoprotéines de la muqueuse s'effectue principalement via des liaisons hydrogènes. De ce fait, les hydrogels contenant une forte proportion de groupements carboxyle et hydroxyle semblent être adéquats pour ce type d'application médicale.

Les monomères les plus souvent utilisés pour la synthèse de polymères mucoadhésifs incluent les acides acrylique et méthacrylique (MAA). Le Polyéthylène glycol (PEG), polymère très sollicité dans les hydrogels, va être utilisé pour réduire la dégradation des particules d'hydrogel par le système réticuloendothélial. Il a également été démontré que ce PEG permet d'allonger la demi-vie biologique et de réduire l'immunogénicité de protéines de haut poids moléculaire, comme l'adénosine désaminase et l'asparaginase [53].

I.2.7. Structure des hydrogels

La pertinence de l'utilisation d'un hydrogel en tant que dispositif de libération de principe actif et sa performance dans une application thérapeutique particulière dépend en grande partie du réseau tridimensionnel formé par les hydrogels. Les paramètres les plus importants permettant de caractériser la structure de ce réseau sont : le volume du polymère à l'état gonflé, le poids moléculaire de la chaîne polymérique entre deux nœuds (ou points de réticulation) du réseau macromoléculaire (M_c) et la taille de la maille (ξ) correspondante [53].

Le volume du polymère à l'état gonflé est une mesure de la quantité de liquide absorbé et retenue par l'hydrogel. Le poids moléculaire entre deux nœuds du réseau tridimensionnel formé par un hydrogel est une mesure du degré de réticulation du polymère. Il est important de noter qu'en raison de la nature aléatoire du processus de polymérisation, seule la moyenne des valeurs de M_c peut être calculée.

La distance entre points de réticulation adjacents, ξ , fournit une mesure de l'espace disponible entre les chaînes macromoléculaires pour la diffusion de médicament; tout comme ci-dessus, cette distance ne peut être établie qu'en tant que valeur moyenne.

Il faut également ajouter que l'architecture polymérique va décrire la forme d'une molécule polymérique simple, ce qui va être l'élément essentiel pour déterminer les propriétés physicochimiques d'un hydrogel. On peut citer l'exemple d'un hydrogel très largement étudié: cet hydrogel est composé de copolymères linéaires obtenus de façon aléatoire à partir de monomères sensibles à la température, les PNIPAAm, et de monomères sensibles au pH, l'acide méthacrylique (MAA). On a pu démontrer que la sensibilité de cet hydrogel à la température disparaissait avec une quantité appréciable de MAA.

Cela donne une idée de la signification que peuvent avoir l'architecture et le choix des monomères lors de la manipulation des propriétés polymériques.

Pareillement à la formulation d'un hydrogel, lorsqu'on parle de structures polymériques pour la fabrication de nouveaux systèmes d'administration de molécules thérapeutiques via des hydrogels, on fait généralement appel à une classification des polymères selon leur nature chimique, leur stabilité structurale (biodégradable ou non) et leur comportement en milieu aqueux (hydrophile, hydrophobe).

Des exemples d'architecture polymérique que l'on retrouve au sein hydrogels destinés à des applications thérapeutiques sont représentés en figure .I.16

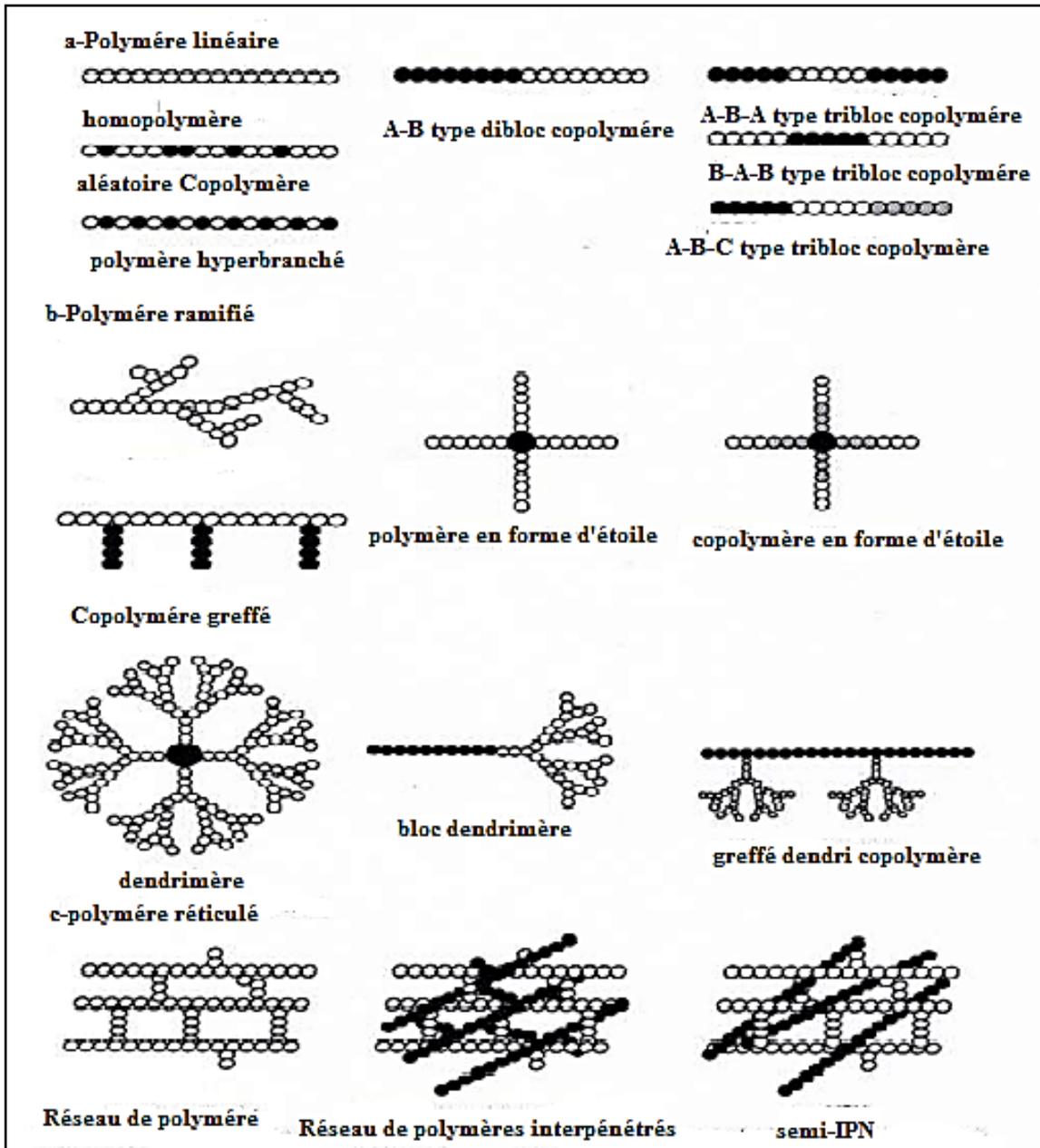


Figure.I.16:Exemples d'architecture d'hydrogels destinés à des applications thérapeutiques [53]

I.2.8. Préparation des hydrogels :

I.2.8.1. 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 utilisée 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 [54].

Tableau I. 2. Quelques monomères utilisés dans la synthèse des hydrogels sensibles au pH [55].

Nom		Structure
Monomères anioniques	Acides acryliques	CH_2CRCOOH
	Ac. p-sulfonique acide	$\text{CH}_2\text{CHC}_6\text{H}_4\text{SO}_3\text{H}$
	Acide itaconique	$\text{CH}_2\text{C}(\text{COOH})\text{CH}_2\text{COOH}$
	Acide crotonique	$\text{CH}_3\text{CHCHCOOH}$
Monomères cationiques	Vinyl pyridine	$\text{CH}_2\text{CHNC}_5\text{H}_5$
	Aminoethylméthacrylate	$\text{CH}_2\text{C}(\text{R})\text{COO}(\text{NH}_2)_2\text{NR}_1(\text{R}_2)$
	4-vinyl pyridine	$\text{CH}_2\text{CHC}_5\text{H}_4\text{N}$
Monomères ampholytiques	N-vinyl glycine	$\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)\text{NHCH}_2\text{COOH}$
Monomères neutres	2-hydroxyethylméthacrylate	$\text{CH}_2\text{CCH}_3\text{COOCH}_2\text{CH}_2\text{OH}$
	Vinylacétate	$\text{CH}_2\text{COOCHCH}_3$
	Monomères acryliques	$\text{CH}_2\text{C}(\text{R})\text{COOR}_1$
	Acrylamide	$\text{CH}_2\text{CHCONH}_2$

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 [55]. Tableau I.2 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.2.8.2. Synthèse des polymères à partir des monomères

Il y a deux techniques utilisées 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 multifonctionnelles 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 (Fig.I.17), 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 rédox. L'irradiation Gamma peut être aussi utilisée 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.

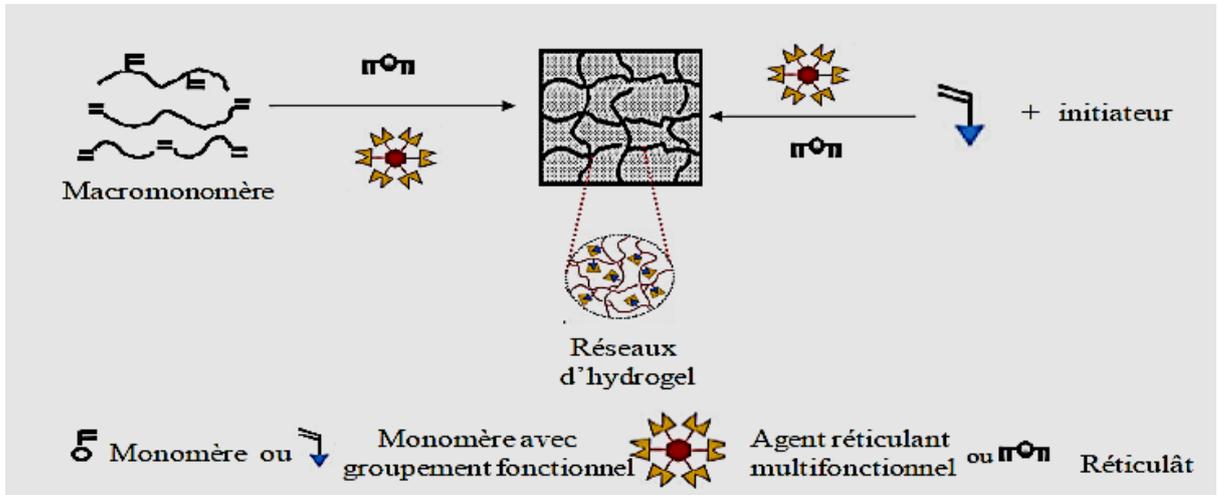


Figure.I.17 : Synthèse des hydrogels par polymérisation radicalaire [56,57]

Un exemple de la polymérisation radicalaire concerne la réticulation d'acide acrylique avec bis-a-acrylamide méthylène (Voir Fig.I.18) [58].

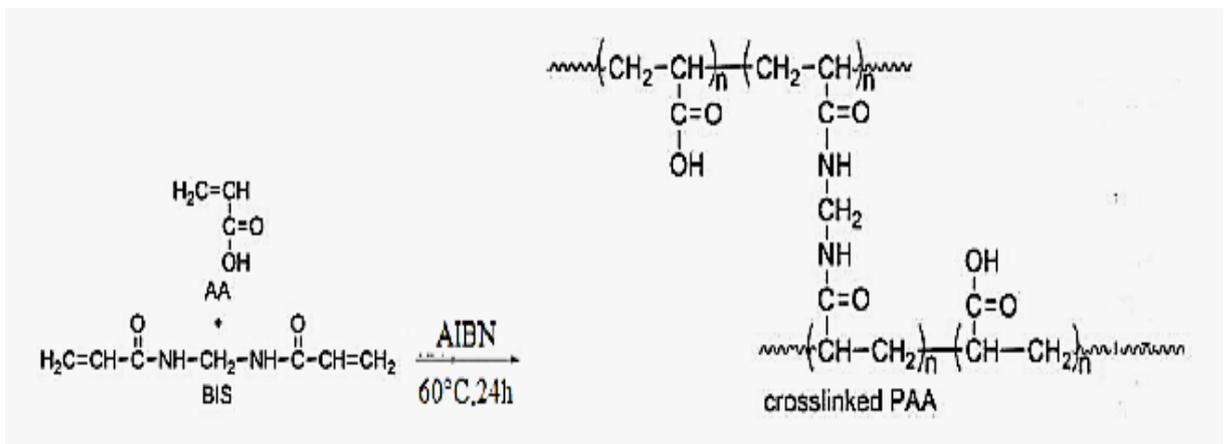


Figure .I.18 : Synthèse des hydrogels par réticulations chimiques [58]

I.2.8.3. 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 multifonctionnelle 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 rédox. 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 [59].

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 [54]. Comme par exemple, durant la polymérisation de 2-hydroxyethyl méthacrylate (HEMA), si la quantité d'eau présente dans le mélange réactionnel est supérieure à 43 % en poids, un gel de PHEMA pré gonflé turbide ou opaque est formé [54]. 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.2.8.4 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 inférieur à 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 hydrophyliques [60].

I.2.8.5. 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 hydrophyliques 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 [61].

I.2.9. Diffusion d'eau dans les matériaux polymériques

La diffusion de l'eau dans des systèmes polymériques peut être accompagnée par divers processus tels que, le 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 [62]. 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 [63].

I.2.9.1. Gonflement à l'équilibre des polymères hydrophiles :

I.2.9.1.1. 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 [64,41]. 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 Peppas et Merrill (figure.I.19) [65].

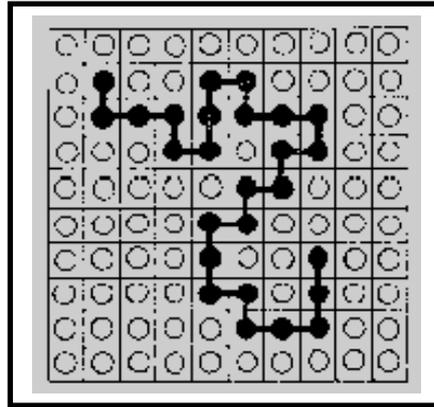


Figure I.19. Segments des chaînes polymériques dans le liquide [65]

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 (**Fig.I.20**).

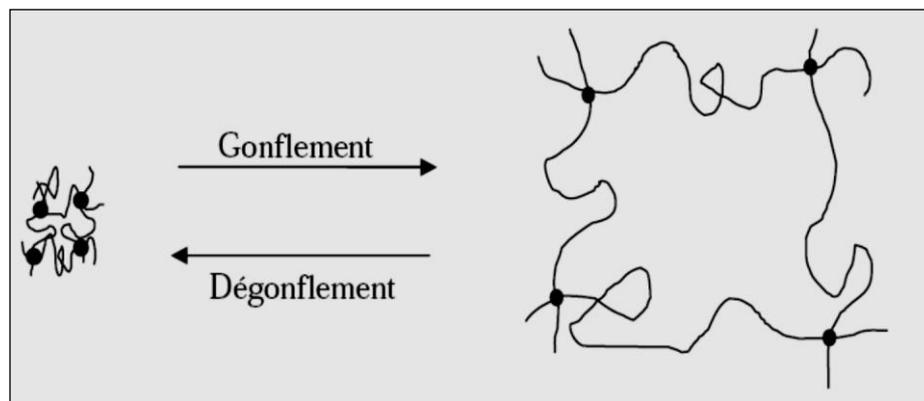


Figure.I.20: Schéma de principe du gonflement et dégonflement d'un réseau de polymère.

A l'équilibre, le changement total de l'énergie libre (ΔG_T est nul [64,66]. 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

$$\Delta G_{mél} + \Delta G_{él} = 0 \quad \text{EqI.7}$$

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

$$\Delta G_{mél} = \Delta H_{mél} - T\Delta S_{mél} \quad \text{EqI.8}$$

L'enthalpie de mélange peut être exprimée par,

$$\Delta H_{mél} = RT\chi_1 n_1 v_2 \quad \text{EqI.9}$$

où **R** est la constante des gaz parfaits, **T** est la température, χ_1 est le paramètre d'interaction polymère-solvent 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,

$$\Delta S_{mél} = -R(n_1 \ln v_1 + n_2 \ln v_2) \quad \text{Eq I. 10}$$

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.10 peut ainsi être écrite en remplaçant v_1 , par $(1 - v_2)$,

$$\Delta S_{mél} = -R(n_1 \ln(1 - v_2)) \quad \text{Eq I. 11}$$

L'énergie Libre de mélange peut être maintenant obtenue en regroupant les Eqs. I.8, I.9 et I.11,

$$\Delta G_{mél} = RT(\chi_1 n_1 v_2 + n_1 \ln(1 - v_2)) \quad \text{Eq1.12}$$

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

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

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

Dans le cas d'un réseau polymérique idéal, $\Delta H_{él}$, 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.14 se réduit à :

$$\Delta G_{él} = -T\Delta S_{él} \quad \text{Eq I. 14}$$

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

$$\Delta G_{él} = \left(\frac{KTv_e}{2}\right) (3\alpha_s^2 - 3 - \ln\alpha_s^3) \quad \text{Eq I. 15}$$

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_1/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.12 et I.15 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 ($Mc < 210.000$, où Mc est la masse moléculaire par unité réticulée), le gonflement à l'équilibre du gel peut ainsi être approximé par,

$$q_m^{5/3} \cong \left(\frac{V_0}{v_e}\right) \left(\frac{1}{2} - \chi_1\right) / V_1 \quad \text{Eq I. 16}$$

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 [63].

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) [64]. 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 [64].

I.2.9.1.2. 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 [62]. 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. [66-70].

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.2.9.1.3. 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 [71]. D'autre part, la sorption d'eau a été souvent mesurée par gravimétrie [72]. De plus, la sorption d'eau et la force de gonflement ont été simultanément analysées mécaniquement à l'aide d'un appareil Enslin modifié [73] intégré à un système adapté aux mesures de la force [74]. Des techniques d'enregistrement vidéo ou photographiques ont été utilisées pour analyser les caractéristiques de gonflement de comprimés [75].

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 [76].

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 [77]. 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 [78-81].

L'analyse d'image a été largement appliquée au domaine biomédical [82,83]. 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 [84]. Cependant les avantages qu'offre cette technique, tels que la précision, la rapidité des temps d'acquisition, la manipulation simple et

Systèmes de Libération des Médicaments

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.2.10. Pro-drogues 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.2.10.1. 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, par exemple, 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.21).

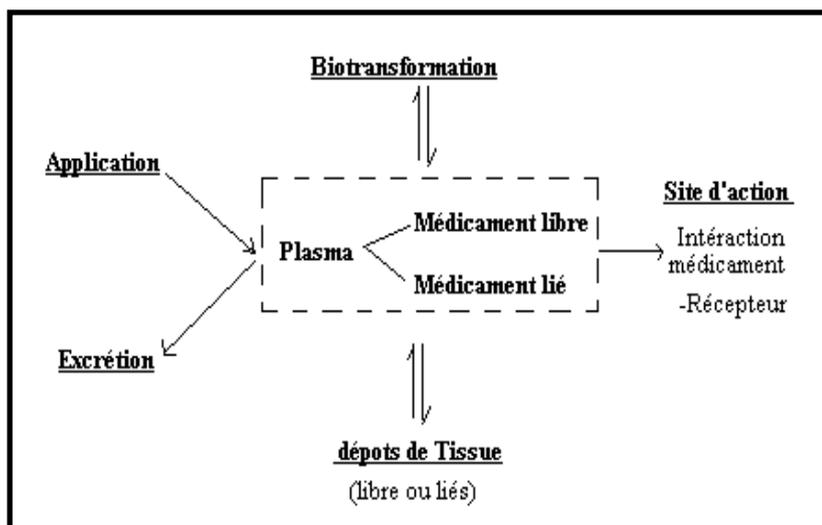


Figure I.21. Cinétique du médicament dans le corps [85].

I.2.10.2. 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.22**. 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 aux polymères utilisé tel que le poids moléculaire, la composition du copolymère, existence de sites réactifs, des charges polyelectrolytes variables, et la tacticité peuvent influencer 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 [85].

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

1. Effets de $\left\{ \begin{array}{l} \text{Absorption retardée.} \\ \text{dépôt.} \\ \text{Excrétion retardée.} \end{array} \right.$
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.
5. Effets spécifiques du polymère.
6. Combinaisons du médicament le long de la chaîne polymérique.

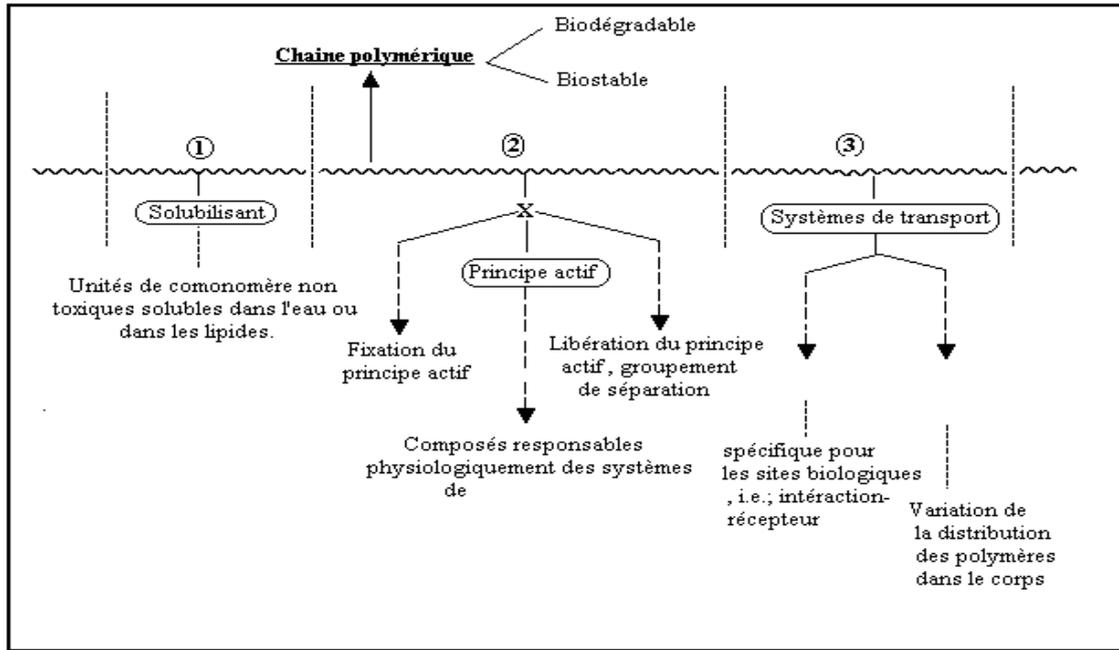


Figure I.22:Modèle d'un polymère pharmacologiquement actif. [86]

I.2.10.2.1. 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(figure.I.23) .

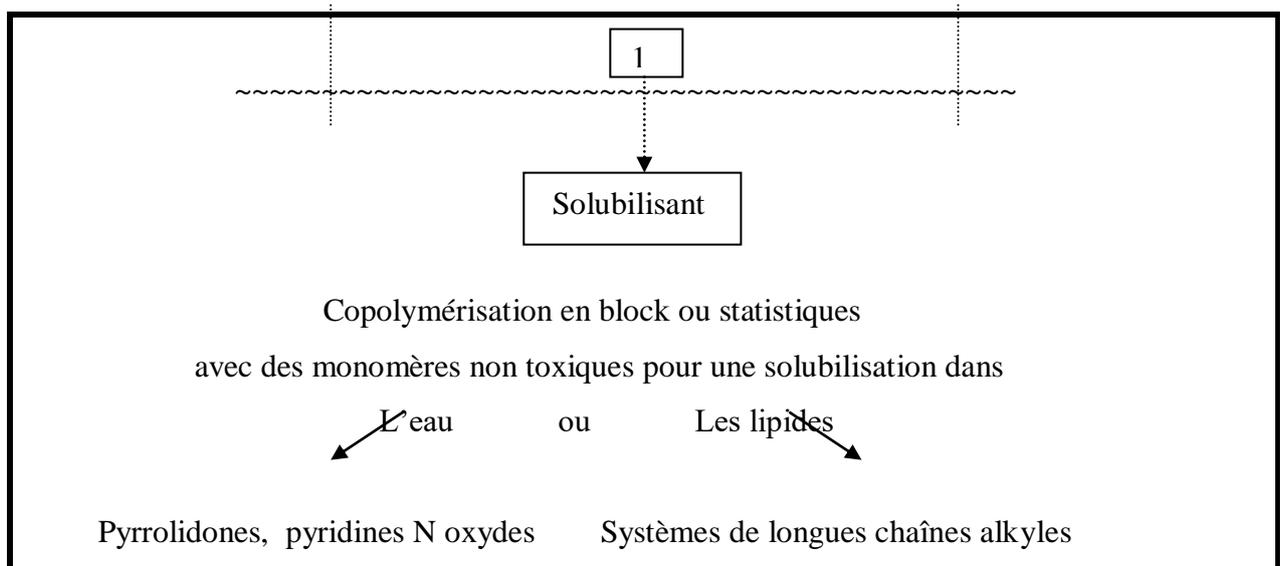


Figure I.23:Système de solubilité pour les polymères pharmacologiquement Actives. [86]

I.2.10.2.2. 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.24**). Trois points intéressants dans cette connexion : (a) La fixation du 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 (figure.I.23) [87].

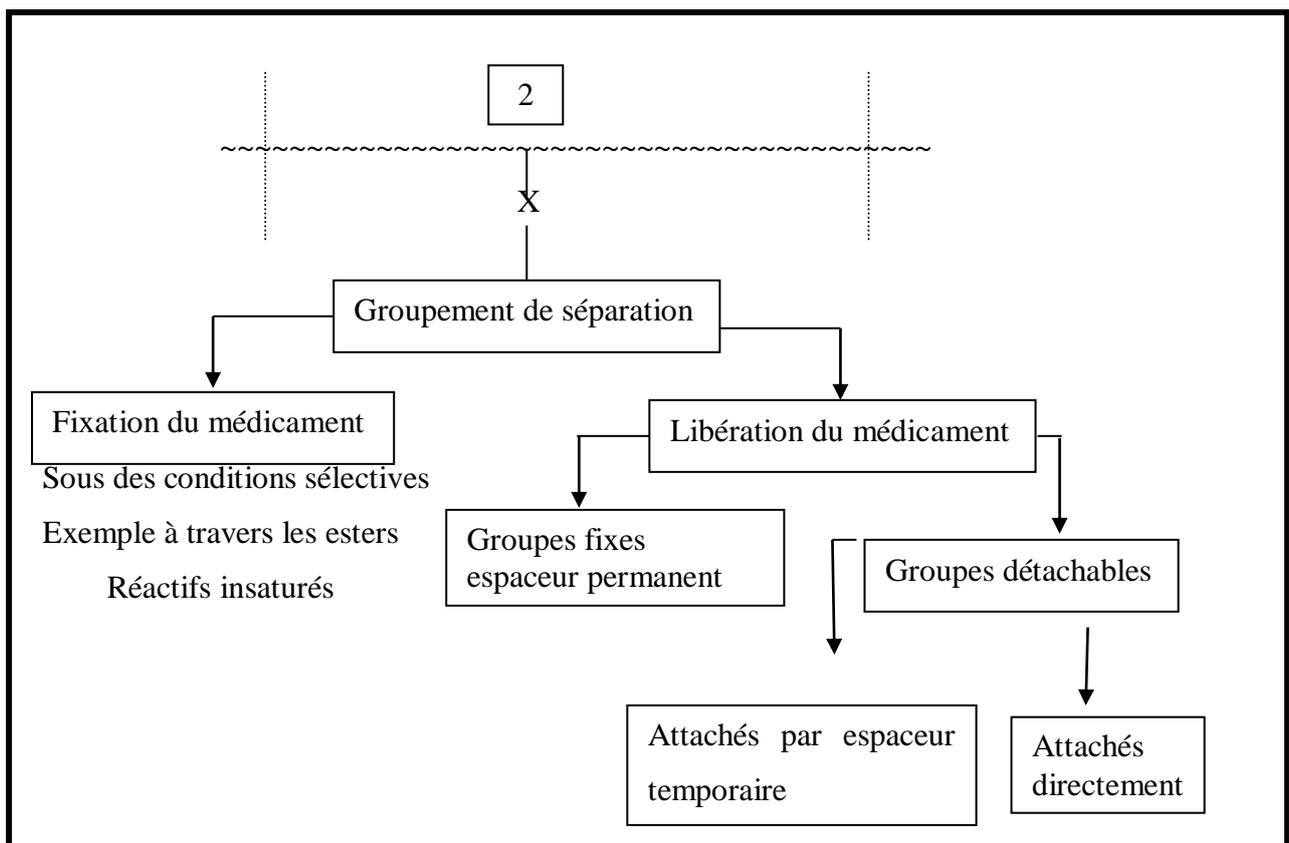


Figure I.24: Fixation et libération du principe actif. [86]

I.2.10.2.3. 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 sulfhydryles (figure.I.25).

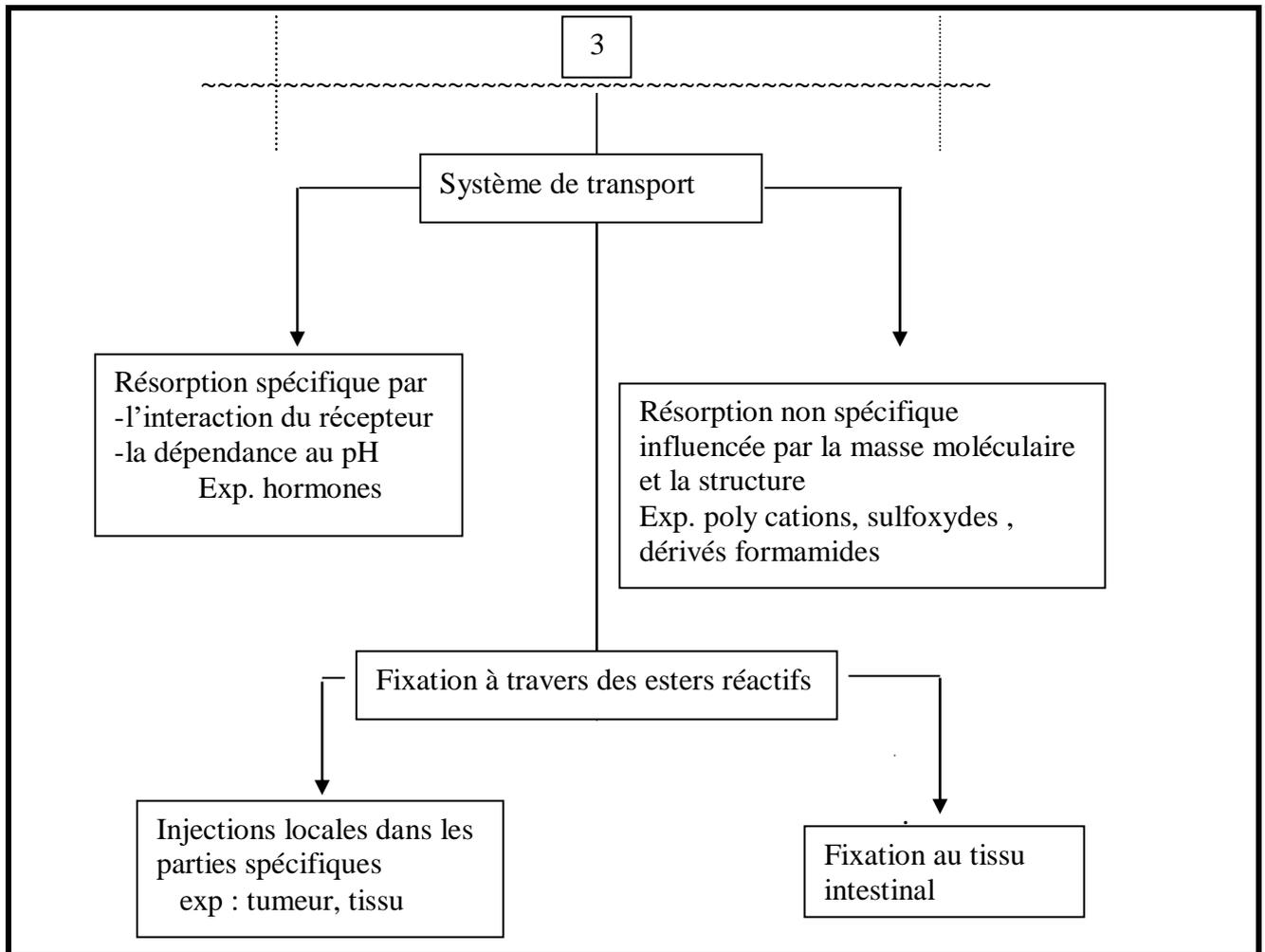


Figure I.25. Partie du transport du principe actif. [86]

Le tableau I-3 montre les applications pharmaceutiques et la nature des polymères vecteurs (conjugués)

Tableau I.3. Quelques applications pharmaceutiques des polymères vecteurs.

Auteur	V.SUBR	H. RINGS DORF	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	X1	X2	X3	-
L'effet thérapeutique	Anti-cancérogène	Androgénique	Enzyme	Anti-cancérogène
Référence	[88]	[86]	[89]	[90]

Avec : X₁ : Boc-NH-(CH₂)₆-NH₂

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

X₃: Oligomère méthyle méthacrylate

Boc : butoxycarbonyl

I.2.10. 2.4.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 [91].

Dans la cinétique de libération des médicaments et dans certains cas, l'un de ces processus sera prédominant [92].

Le cas b) est peut recommander 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.

Systemes de Liberation des Medicaments

Dans d'autres systemes, la cinetique de liberation a ete attribuee au taux de diffusion limite ou a des coupures de liaisons conjuguees. Pratiquement, plusieurs processus contribuent a la cinetique observee.

1.3. Utilisation du chitosane comme biomatériau pour l'obtention des hydrogels

1.3.1. Introduction

L'élaboration des systèmes complexes de libération nécessitent l'utilisation de matériaux avec des propriétés favorables au contact avec le tissu humain. De nombreuses études dans le domaine montrent l'importance et l'utilité des polymères, mettant en évidence leurs propriétés de biocompatibilité et d'antigénicité, qui font des composés macromoléculaires des candidats idéaux à l'élaboration des matrices pour l'inclusion et la libération des médicaments. Le rôle du polymère n'est pas seulement celui de support pour l'inclusion du médicament, il assure dans le même temps la libération contrôlée/soutenue du principe actif, le maintien constant de sa concentration dans l'organisme à un niveau thérapeutique pour une durée plus longue et dans la majorité des cas il réalise le transport et la protection du principe actif jusqu'à la "cible". Parce que la pharmacocinétique et la pharmacodynamie des médicaments sont influencées significativement par la nature du "transporteur", le choix du système transporteur est d'une importance capitale pour l'efficacité du traitement.

Outre les exigences essentielles en ce qui concerne l'interaction avec l'organisme, la toxicité réduite ou nulle, la biocompatibilité, la formation de produits non toxiques par biodégradation etc, l'utilisation de ces matériaux polymères est limitée par le rapport prix/qualité.

En 1811, le Pr. Henri Braconnot, directeur du jardin biologique à Nancy (France) a isolé une substance fibreuse d'un certain type de champignon. De plus, il a observé que cette substance n'est pas soluble dans les solutions aqueuses d'acides. Une décennie plus tard, en 1823, la même substance a été trouvée dans certains insectes (coléoptère) et a été ensuite nommée chitine (provient du mot grec "kitos" qui signifie l'enveloppe). En 1859, le Pr. C. Rouget a soumis la chitine à un traitement alcalin et a observé les différentes solubilités de la chitine. La substance, résultat du traitement alcalin, a pu être dissoute dans les acides. Cependant, seulement en 1894 cette substance a été nommée chitosane par Hoppe-Seyler

[93]. Entre 1930 et 1940, ces biopolymères ont suscité beaucoup d'intérêt dans le monde oriental, principalement pour l'application dans le domaine médical et la purification de l'eau [94].

Les polymères naturels, comme le chitosane est parmi les plus abondants dans la nature, et le prix pour son obtention est réduit. En outre, le chitosane présente des propriétés mucoadhésives et une activité hémostatique, avec des possibilités variées en ce qui concerne les

modifications chimiques qui peuvent avoir lieu sur ce biopolymère, en générant ainsi de nouvelles propriétés, fonctions et applications, exploitées en particulier dans le domaine biomédical[31].

Le présent travail consiste à modifier un polysaccharide tel que le chitosane, capable de protéger et contrôler la vitesse de libération d'agents bioactifs. Ce polymère d'origine naturelle est généralement non-toxique et facile à obtenir sous différentes formes (comprimés, billes ou microbilles ou films) permettant d'élargir le champ d'application. Le chitosane est un dérivé de la chitine (sous-produit abondant dans la nature) provenant des carapaces de crustacés marines. La méthodologie consistait à greffer sur la chaîne latérale de ces polymères un groupe fonctionnel capable de stabiliser la matrice dans les conditions dénaturantes. Par ailleurs, ces polymères modifiés peuvent générer un caractère muco-adhésive permettant de protéger des molécules sensibles à l'attaque des enzymes intestinales et de favoriser l'absorption au site actif.

1.3.2. PRESENTATION DU CHITOSANE

Le chitosane est obtenu par N-désacétylation partielle de la molécule de chitine. Leur structure chimique, représentée sur la figure.I.26, résulte de l'enchaînement d'unités de répétition N-acétyl-D-glucosamine et D-glucosamine liées en $\beta,(1\rightarrow4)$. La chitine et le chitosane se différencient par la proportion des unités acétylées présentes dans le copolymère, appelée aussi le degré d'acétylation (noté DA). Bien que le terme « chitosane » soit habituellement limité à toute chitine suffisamment N-déacétylée pour être soluble en milieu acide dilué, il n'existe pas de nomenclature officielle proposant la limite précise entre les deux termes. En conséquence, nous appellerons chitosane tout échantillon avec des degrés d'acétylation résiduels (DA) $\leq 30\%$ [95].

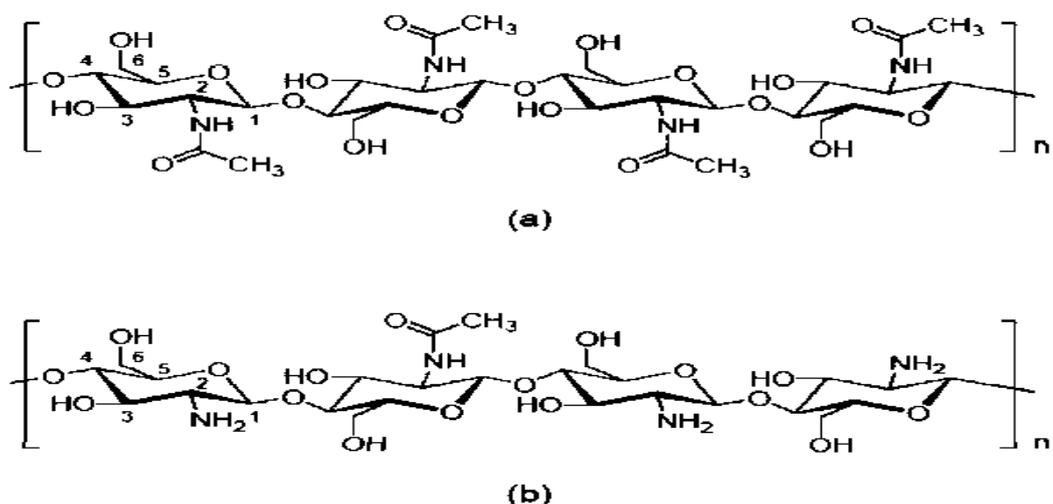


Figure I.26 : Structures chimiques de la chitine (a) et du chitosane (b) [95]

Le chitosane a trois types de groupes fonctionnels, un groupement amine et deux groupements hydroxyles en positions C₂, C₃ et C₆ respectivement (figure I.25(b)). Grâce à ses groupements amines libres, ce composé possède des propriétés très intéressantes. Le chitosane, soluble dans les acides faibles, possède une charge positive alors que la plupart des polysaccharides sont chargés négativement [96].

Le degré de désacétylation (DD) représente la proportion d'unités amine-Dglucosami par rapport au nombre total d'unités glycosidiques. Dans le cas du chitosane, le DD est supérieur à 60% pour les produits commerciaux. Cette valeur détermine également la limite de solubilité de ce polymère dans les solutions acides diluées ($2 < \text{pH} < 6$). Le DD est un paramètre structural qui influence les propriétés physico-chimiques telles que la solubilité, la charge globale et la réactivité, les propriétés mécaniques comme l'élongation à la rupture, la résistance à la traction et les propriétés barrière. Il influence également les propriétés biologiques [97] comme la biocompatibilité, la biodégradabilité et l'activité biostimulante et anticholestémiant.

1.3.2.1. Extraction du chitosane à partir de la chitine (Processus de désacétylation)

Les techniques actuelles permettent, à partir des déchets, d'aboutir à une déminéralisation et à une déprotéinisation convenables de la carapace et donc à une chitine partiellement purifiée (figure.I.27). On peut ensuite, en fonction des exigences, procéder à des purifications supplémentaires afin d'obtenir un produit ultra-pur débarrassé de toute protéine. En partant de la chitine, on peut également moduler à souhait le degré d'acétylation et la masse molaire du polymère, pour obtenir des chitosanes variés grâce à des hydrolyses basiques contrôlées.

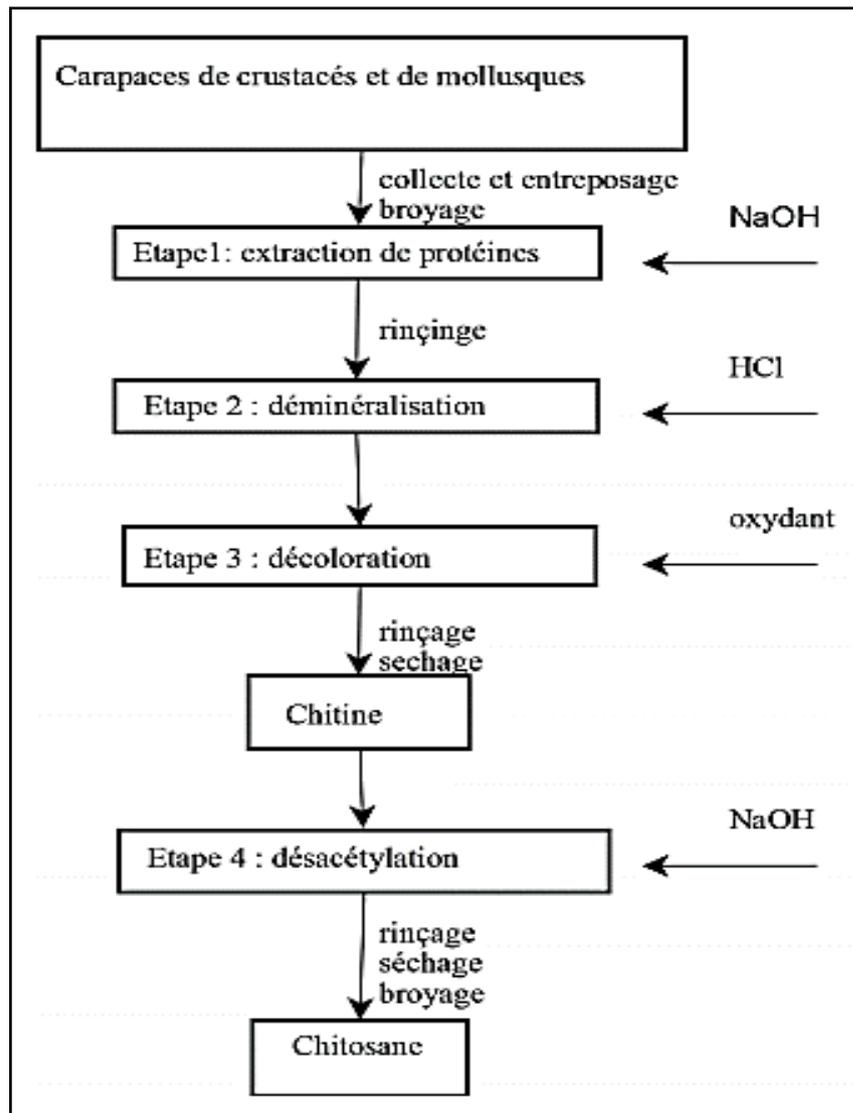


Figure I.27: Procédé d'extraction de la chitine et chitosane [98,99].

Si l'extraction de la chitine est aujourd'hui facilement réalisable, l'étape la plus délicate reste la désacétylation qui nécessite de substituer suffisamment les groupements acétyles pour aboutir au chitosane, ce qui peut entraîner une réduction excessive de longueur de chaîne du polymère. En jouant sur la durée du traitement alcalin et sur l'élévation de température, il est donc possible d'obtenir différents chitosanes à partir d'une même chitine. Un DA inférieur à 10 % est rarement atteint par un procédé simple, la désacétylation totale nécessite plusieurs étapes. L'échantillon étant soit lavé, soit dissous et reprecipité entre deux cycles.

La désacétylation est généralement effectuée par le traitement avec la soude ou la potasse concentrée (40-50 %) à une température ≥ 100 °C, pendant au moins 30 minutes pour enlever certains ou tous les groupements acétyles de la chitine [100].

La désacétylation ne peut pas être réalisée avec un réactif acide. [94] Il y a plusieurs facteurs essentiels qui affectent le rendement de désacétylation comme la température, la durée, la concentration d'alcalin, les traitements préalables pour l'obtention de la chitine, l'atmosphère (air ou azote), la quantité de chitine par rapport à la solution alcaline, densité de la chitine et la taille des particules. Compte tenu de ces paramètres, l'objectif idéal de désacétylation est de préparer un chitosane qui est non dégradé et parfaitement soluble dans l'acide dilué (acides acétique, lactique, citrique,...).

1.3.2.2. Caractéristiques physico-chimiques du chitosane :

Le chitosane est caractérisé par son degré de désacétylation, sa viscosité, son poids moléculaire, sa solubilité et sa cristallinité.

1.3.2.2.1. Le degré de désacétylation (DD) ou degré d'acetylation(DA) :

C'est le pourcentage moléculaire de l'élimination des groupements N-acétyl. Ce paramètre (DD) est influé sur tout les propriétés physico-chimiques (masse moléculaire en poids, viscosité, solubilité,...) du chitosane et apparaît donc comme le plus important. De nombreuses méthodes sont proposées afin de déterminer le DA sur des échantillons solides: la spectroscopie IR [101], l'analyse élémentaire [102], la RMN solide [103], ou sur des échantillons en solution : dosage UV [104], titrage colloïdal [105], RMN liquide [106].

1.3.2.2.2. Cristallinité :

Comme la chitine, le chitosane est une substance semi cristalline et son état cristallin dépend de son origine. Des études DRX ont permis de distinguer les structures cristallines du chitosane : les cristaux hydratés sont marqués par un grand pic de diffraction à $2\Theta=10,4^\circ$ ($d=8,51 \text{ \AA}$) alors que les cristaux anhydres provoquent un pic important à $2 \Theta = 15^\circ$ ($5,38 \text{ \AA}$) (**Figure. I.28**). De plus, un halo vers 20° est observé pour la structure amorphe (figure. I.28) [107].

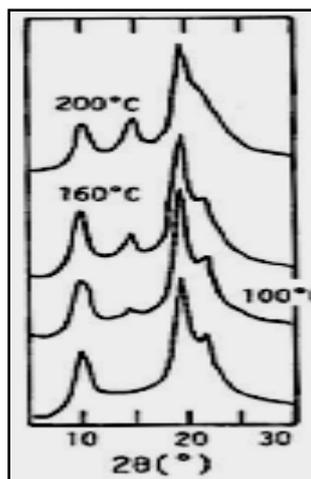


Figure.I.28: Spectres de RX d'un chitosane commercial montrant l'apparition des pics des cristaux anhydres et hydratés après chauffage de la suspension aqueuse du chitosane [107]

La cristallinité et l'agencement moléculaire sont deux paramètres importants car ils contrôlent un certain nombre de propriétés comme la solubilité, la sorption et l'accessibilité des sites internes des macromolécules, les propriétés de gonflement et de diffusion, ... Par exemple, des recherches [108] ont montrées qu'un chitosane très riche en cristaux anhydres est très difficilement dissous dans les solvants du chitosane, cependant, il possède une forte résistance mécanique ; d'un autre côté, la structure amorphe, étant perméable à la vapeur d'eau et l'éthanol et soluble dans les solutions acides, leur semble être la plus adéquate pour la mise en œuvre du chitosane.

Par conséquent, lors de son utilisation, il faut prendre en compte l'influence inévitable de l'origine du chitosane sur ses propriétés [109]. De plus, des études ont montré la dépendance de la cristallinité du degré d'acétylation : le taux de cristallinité ainsi que la taille cristalline augmentent avec le DA [109,110]. Selon Jaworska et *al.* (2003), la chitine complètement acétylée (DA=100 %) a été trouvée plus cristallisée que la chitine partiellement désacétylée [109]. D'un autre côté, Ogawa et Yui [108] ont observé qu'un chitosane pur (DA=0) est plus cristallin qu'un chitosane modifié (DA>0) obtenu par acétylation partielle du chitosane pur ou par désacétylation partielle de la chitine [108].

L'état cristallin du chitosane dépend aussi des procédés d'obtention. Ainsi, Ogawa et Yui (1993) [108] ont constaté que, pour un même DA final (DA=30 %) et pour une même origine de matériau, l'acétylation d'un chitosane pur permettait d'obtenir un matériau moins cristallin que celui obtenu par désacétylation de la chitine : en effet, lors de la désacétylation de la chitine, les groupements acétyles ont une distribution en « bloc », ce qui conserve une certaine cristallinité,

alors que l'acétylation du chitosane pur provoque une répartition aléatoire des groupements acétylés réduisant ainsi sa cristallinité et en particulier, les cristaux anhydres (figure. I.29).

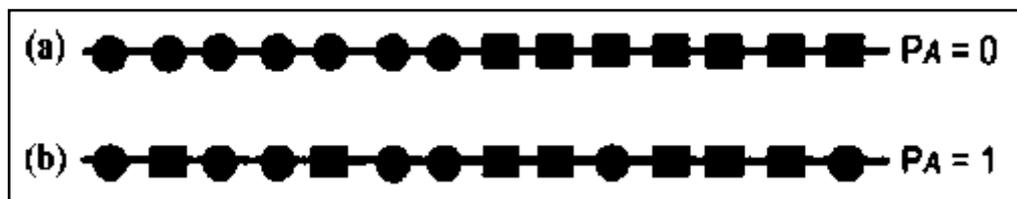


Fig.I.29: Schémas de distribution des groupes acétylés le long de la chaîne carbonée du chitosane, a) PA (répartition des glucosamines acétylées ou non) =0: répartition par blocs uniformes, b) PA=1: répartition aléatoire [111].

1.3.2.2.3. La viscosité :

La viscosité du chitosane dépend : De degré d'acétylation (plus il est désacétylé, plus il ya des groupements amines libres, plus le chitosane est soluble et par voie de conséquence plus sa viscosité est importante [112]. La viscosité dépend également : de la concentration du polymère (elle augmente avec la concentration), de la température (elle chute lorsque la température augmente) [113], du poids moléculaire (la viscosité intrinsèque augmente avec l'augmentation du poids moléculaire) [114] et enfin du pH (plus il est bas plus la viscosité est élevée). [115].

1.3.2.2.4. Le poids moléculaire (PM) du chitosane :

La masse moléculaire (MM) est un paramètre important : elle dépend du procédé d'obtention qui peut induire une dépolymérisation ou une dégradation des chaînes macromoléculaires par effet mécanique ou chimique. Les chaînes de chitosane ont souvent des masses très élevées (de l'ordre de 100 à 1500 kg.mol⁻¹), mais le choix de la MM doit être adapté à l'application pour avoir un résultat optimal [116,117] : en effet, la MM affecte la solubilité du chitosane et ses propriétés rhéologiques, notamment sa viscosité ; les solutions très visqueuses sont difficiles à manipuler : il s'agit alors de réaliser un compromis entre la rigidité du chitosane solide (favorisée par des chitosanes de haute MM) et les propriétés rhéologiques de la solution (mise en œuvre / forme plus aisée pour des polymères de MM plus faibles).

La masse moléculaire (MM) peut être déterminée par HPLC. Toute fois, le viscosimètre demeure une méthode simple et rapide pour connaître le poids moléculaire en utilisant la formule de Mark-Houwink et Sakurada. [118]

$$[\eta] = kM^a$$

Eq.I.17

Où $[\eta]$ est la viscosité intrinsèque, M est la masse molaire, k et a sont les coefficients de Mark-Houwink dont les valeurs sont respectivement $1,81 \cdot 10^{-3}$ ml/g et 0,93 pour des solutions de chitosane préparées dans l'acide acétique à 0,1M / NaCl 0,2M.

Dans des conditions bien définies, il est possible de déterminer la masse moléculaire moyenne du chitosane par calcul de M absolu dans l'équation de Mark-Houwink et Sakurada. [119,120]

1.3.2.5. La solubilité du chitosane

Les propriétés du chitosane sont dépendantes principalement de la masse molaire (qui est souvent très élevée comme pour tous les polysaccharides) et du degré de déacétylation (DDA) défini comme le pourcentage d'unités 2-acétamido-2-déoxy-glucopyranose de la chitine de départ qui sont, après déacétylation, des unités 2-amino-2-déoxy-glucopyranose. Le DDA varie considérablement selon le procédé de fabrication et sa valeur influence fortement la solubilité du chitosane.

Le chitosane est un polyélectrolyte cationique (figure. I.30), une caractéristique qui le distingue des autres polymères naturels qui sont souvent polyanioniques[121].

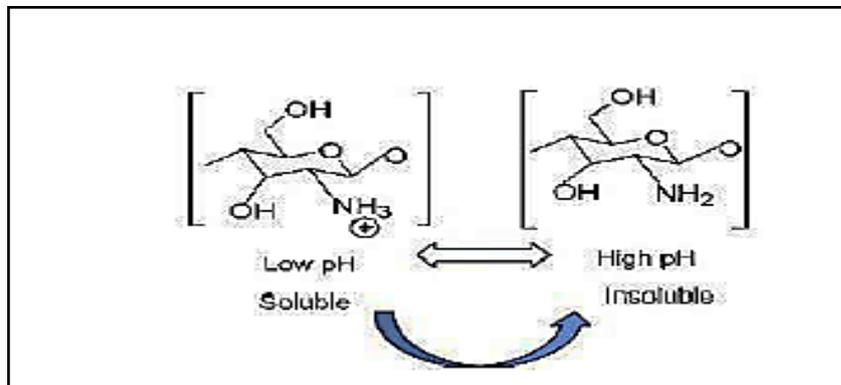


Figure. I.30: Illustration de la protonation du chitosane lors de sa dissolution, montrant son caractère cationique [121].

En effet, le chitosane se dissout uniquement en milieu acide par protonation des groupes amine présents sur la macromolécule. L'équilibre suivant décrit l'état d'ionisation du polyélectrolyte en solution :



Le pKa du chitosane est approximativement 6,3. Ainsi, lorsque le DDA est peu élevé c'est-à-dire lorsque les groupements amine sont en petite quantité, le chitosane est peu soluble. En

général, on utilise du chitosane avec un DDA supérieur à 70 % pour avoir une grande partie soluble.

De même, la conformation des chaînes du polymère en solution et donc la viscosité de ces solutions dépendent du pH et du DDA. En effet, ces deux paramètres déterminent la densité de charge sur la chaîne de polymère. Lorsque celle-ci est élevée, les chaînes de polymères sont très étendues et la viscosité est importante. En revanche, lorsque le polymère est peu chargé, les chaînes sont sous forme de pelotes statistiques caractérisées par une faible viscosité. Un certain nombre d'auteurs ont étudié l'effet du pH et du DDA sur la viscosité du chitosane en solution [122].

D'après Pa et al,[123], les chaînes de chitosane, dont le DDA vaut 85%, sont flexibles pour des pH supérieurs à 3.

1.3.3. Dérivés du chitosane

Il est possible d'agrandir le champ des applications du chitosane par divers types de modifications (fonctionnalisation et/ou réticulation). De façon générale, l'utilisation du chitosane est restreinte par ses propriétés mécaniques insuffisantes à l'état natif pour des applications plus larges dans divers domaines tels que pharmaceutique ou biomédical. On peut ainsi utiliser les propriétés biocompatibles du chitosane tout en le modifiant chimiquement et l'exploiter sous différentes formes tels que des comprimés, des hydrogels, des films, des billes ou encore sous forme de nanoparticules. Différents types de modifications sont possibles dépendamment des propriétés désirées. On peut stabiliser un biomatériau par réticulation, réaction consistant à intercroiser les chaînes polymériques par l'intermédiaire de liens covalents ou ioniques. Ce processus permet notamment d'améliorer les résistances thermiques, mécaniques et liées à l'hydrolyse (acide, basique ou enzymatique) du polymère. De la réticulation résulte un réseau tridimensionnel plus ou moins dense, permettant un contrôle des facteurs modulant la libération contrôlée de substances actives et contribue à la stabilité physique et morphologique du support (culture cellulaire, libération thérapeutique, etc). Certains domaines d'applications nécessitent, à l'inverse, que le matériau utilisé possède des propriétés mécaniques suffisantes afin de ne pas affecter la libération de substances thérapeutiques, de facteurs de croissance, d'hormones ou autres.

La réticulation peut être effectuée à l'aide d'agents chimiques tels que les dialdéhydes, l'épichlorhydrine, le sodium trimétaphosphate ou encore l'oxychlorure de phosphore. Tous ces agents réticulant sont réglementés et certains ne peuvent pas être utilisés dans le secteur pharmaceutique ou alimentaire. C'est le cas des phosgènes, de divers aldéhydes ou encore de

l'éthylchloroformate qui ne sont pas autorisés par la FDA (Food and Drug Administration) et pour d'autres, de moins en moins utilisés dans l'industrie car ils montrent une forte toxicité. Le chitosane peut être réticulé avec lui-même ou avec d'autres polymères formant ainsi divers composites aux multiples propriétés. Le chitosane a été co-réticulé avec du polyamide 6, de la cellulose, de l'alcool polyvinylique ainsi qu'avec de l'alginate. Selon les conditions, ces biomatériaux ont montré de bonnes propriétés mécaniques et/ou biologiques [124-127].

La fonctionnalisation des polymères consiste à introduire des fonctions déterminées par couplage covalent de certains composés chargés positivement ou négativement ou hydrophobiques (figure. I.31). Ces modifications amènent fréquemment à un changement conformationnel du polymère, offrant ainsi de nouvelles propriétés biologiques et physiques. Elles permettent notamment d'augmenter la solubilité et la miscibilité du chitosane permettant la stabilisation de divers systèmes. L'utilisation du chitosane N-acylé par différentes chaînes d'acides gras (C6-C I6) a montré un bon potentiel dans la formulation orale et subdermale à libération contrôlée de médicaments [128]. Le carboxyméthyl chitosane (CM-chitosane) est l'un des dérivés anioniques les plus étudiés [129,130]. Selon la technique employée, il est possible d'obtenir sélectivement de la Ncarboxyméthylation en présence d'acide glyoxylique et d'un agent réducteur.

D'autres dérivés anioniques sulfatés ont été développés [131,132]. À l'inverse, des dérivés polycationiques ont été développés par quaternisation du chitosane (triméthylammonium chitosane) utilisant l'iodure de méthyle en conditions basiques [133].

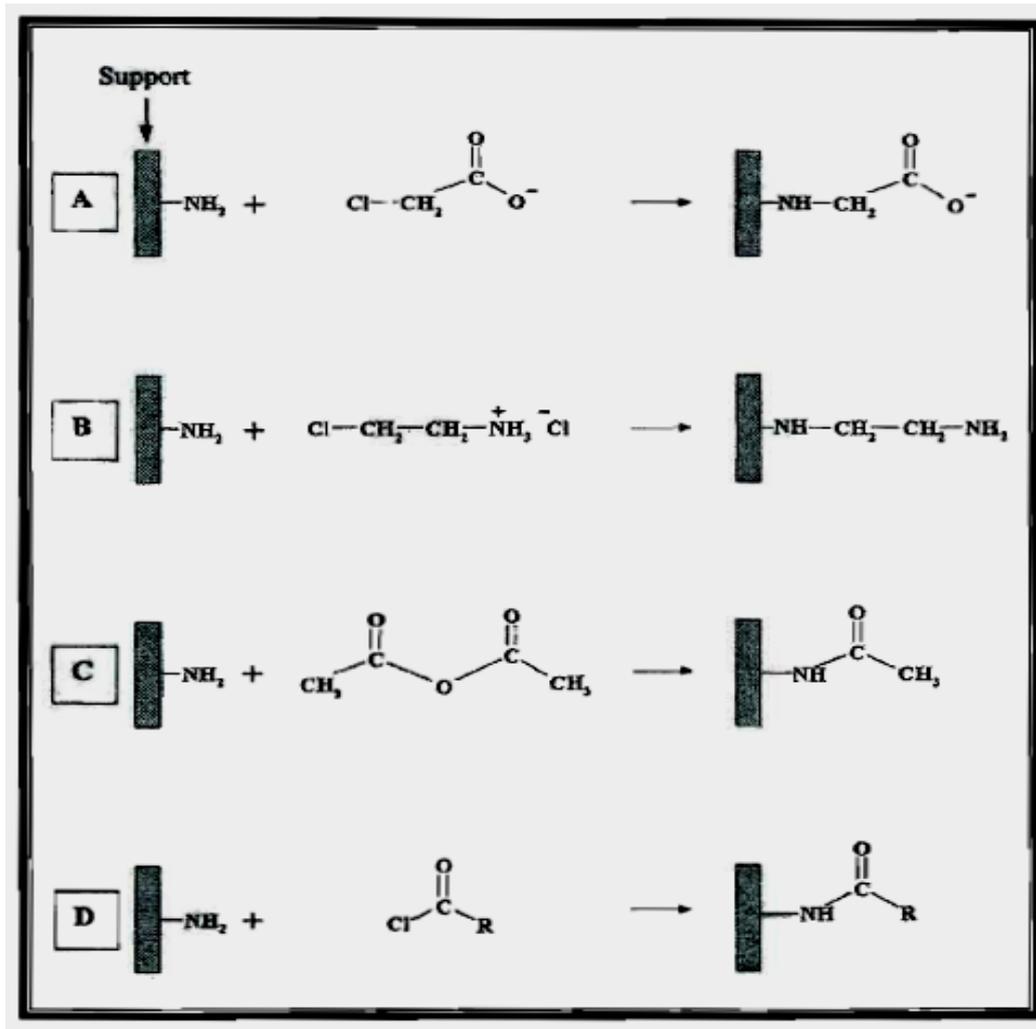


Figure. I.31 : Fonctionnalisations possibles des polysaccharides par réaction sur les groupements amino -NH₂ (ou hydroxyliques). (A) l'acide monochloroacétique, (B) la chloroéthylamine, (C) l'anhydride acétique, (D) chlorure d'acyle [134].

1.3.3.1. Applications du chitosane et de ses dérivés dans le domaine de la libération des médicaments

Dépendamment du secteur d'application, la libération d'agents bioactifs vise différentes voies d'administration. On retrouve généralement la voie orale, parentérale, transdermique, les systèmes d'implant et plus récemment l'administration transmucoale. À l'état natif, le chitosane se comporte comme un agent désintégrant et par conséquent, il n'est pas employé seul dans les formulations biomédicales et pharmaceutiques. *Mi et al*, [135] ont rapporté que les comprimés à base de chitosane natif avaient peu de propriétés cohésives et leur passage en milieu de dissolution montrait une érosion en moins de 4 heures. Cependant, le mélange de chitosane avec des polymères anioniques comme l'alginate améliore la stabilité du support et augmente le temps de libération contrôlée au-dessus de 12 heures. D'autres types de polymères sont associés au

chitosane tels que la pectine, l'hyaluronate ou le Carbomer® (polymère acrylique). L'utilisation d'agents réticulants permet une augmentation de la stabilité et une diminution de l'érosion du support. Ces modifications peuvent générer des systèmes d'hydrogels, formés de réseaux interpénétrés permettant de prolonger davantage le temps de libération du principe actif [136]. De plus, de nombreux dérivés du chitosane obtenus par fonctionnalisation tels que les dérivés N-modifiés, le chitosane N-acylé ou encore carboxyméthylé et N-acylé sont également utilisés sous forme de systèmes contrôlés permettant d'amener le temps de libération de divers substances thérapeutiques à un moment précis ou plus retardé [137,128]. L'ajout d'autres polymères permet l'obtention d'hydrogels stables et cohésifs pouvant être utilisés comme matrice pour des systèmes de libération ou comme supports pour cultures cellulaires [138].

La plupart des utilisations du chitosane dans le domaine médical sont liées à ses propriétés cicatrisantes, hypocholestérolémiantes et immunologiques. Les modifications augmentent le potentiel d'applications au niveau cellulaire. Les dérivés amphiphiles peuvent former des systèmes micellaires permettant la solubilisation d'agents thérapeutiques, augmentant ainsi leur efficacité et diminuant la toxicité au niveau membranaire. L'association de macromolécules (protéines ou ADN) avec les dérivés de chitosane forme des nanostructures favorisant la libération de l'agent bioactif au niveau cellulaire. Ces dérivés peuvent être utilisés dans la transfection de gènes ou la livraison de médicaments hydrophobes à l'aide de dérivés N-acylés [139]. La transfection dans ces conditions augmente en fonction de la longueur de chaîne greffée [139]. Les dérivés quaternisés triméthylés montrent de fortes interactions avec la charge globale de la membrane cellulaire [140]. Ces propriétés physiques sont d'intérêt dans le domaine génique et pourraient devenir une nouvelle stratégie dans la modification d'organismes ou toute autre application médicale comme la vaccination.

Dans de nombreuses applications, le chitosane est utilisé sous forme d'hydrogels et plus précisément d'hydrogels chargés, le chitosane étant un polyélectrolyte en milieu acide. Les gels de chitosane se sont avérés très intéressants pour immobiliser des médicaments [141] ou des enzymes [142] et permettre une libération contrôlée de ces molécules selon le pH du milieu environnant.

Récemment, Ramanathan *et al.* [143] ont montré que le chitosane est aussi intéressant pour produire des matrices à libération contrôlée sous l'effet d'un champ électrique. Elles pourraient être utilisées pour des libérations transdermales de médicaments.

1.3.3.2. Hydrogels de chitosane

Les hydrogels de chitosane peuvent se former par liaisons permanentes ou non permanentes.

Les différentes réticulations possibles et les applications associées ont été résumées par Berger *et al.* [144]. Le chitosane peut être réticulé par exemple en augmentant la concentration du polymère. Il y a alors formation de liaisons hydrophobes dues aux groupements acetamide conduisant à la formation d'un gel réversible. En fait, le chitosane est le plus souvent réticulé par liaisons covalentes en présence d'aldéhyde, tel le formol (CH₂O), le glyoxal (C₂H₂O₂) et le glutaraldéhyde (C₅H₈O₂) en milieu acide ou basique. La réaction régissant la réticulation consiste à former une base de Schiff (imine). En milieu acide, le mécanisme de la réaction est le suivant (figure.I.32) [145] :

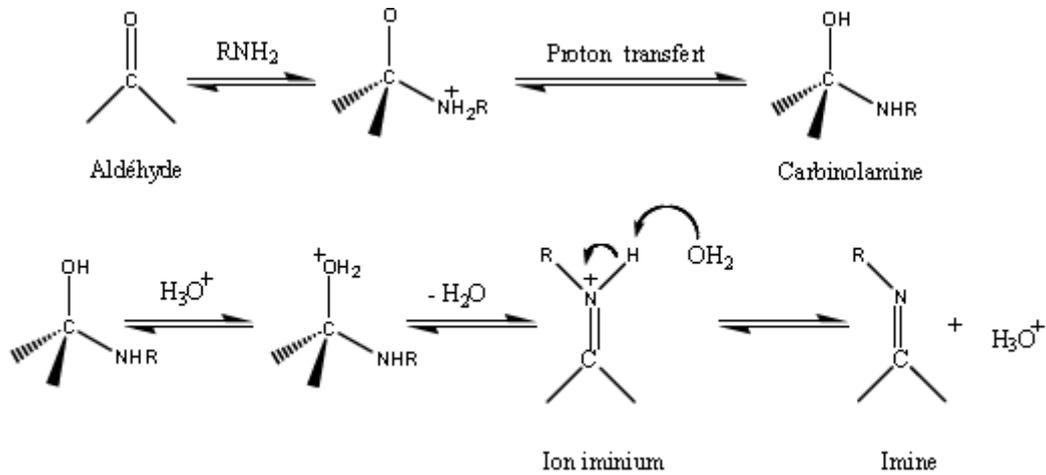


Figure. I.32 : Mécanisme réactionnel de la réticulation du chitosane par la formation des imines.

1.4. Utilisation de la cellulose comme biomatériau pour l'obtention des hydrogels

1.4.1. Introduction

La cellulose est le polymère de glucose naturel le plus abondant, qui se trouve être le principal constituant de plantes et de fibres naturelles telles que le coton et le lin. Certaines bactéries (par exemple, *Acetobacterxylinum*) sont également capables de synthétiser de la cellulose [146].

La cellulose et ses dérivés sont écologiques, car ils sont dégradables par plusieurs facteurs, bactéries et champignons présents dans l'air, l'eau et le sol [147], capables de synthétiser des protéines spécifiques de la cellulose, des enzymes (c'est-à-dire des cellulases).

La biodégradation de la cellulose a fait l'objet de nombreuses recherches et conduit progressivement à une diminution du poids moléculaire, à une diminution de la résistance mécanique et à une augmentation de la solubilité. De plus, les taux de biodégradation plus élevés de la cellulose sont probablement dus à des degrés de cristallinité plus bas qui conduisent à l'amélioration de sa solubilité dans l'eau [148].

L'excellente biocompatibilité de la cellulose, des celluloses et de la dégradation induite par la cellulase [148,149] a conduit à une large utilisation des matrices polymériques à base de cellulose dans des applications biomédicales. En ce qui concerne dans les applications in vivo, il convient de rappeler que la cellulose est un matériau biodurable. En effet, la résorption de la cellulose dans les tissus animale et humain ne se produit pas, car les cellules ne sont pas capables de synthétiser des cellulases.

Une telle considération souligne la distinction fondamentale entre biodégradabilité et biorésorbabilité : le premier fait référence à la capacité du matériau à être dégradé par des micro-organismes, ce dernier indique la capacité du matériau à être digéré ou métabolisé lorsqu'il est implanté dans vivo, ainsi que la faible dégradation observée et le manque de connaissances sur le mécanisme de résorption in vivo possible, suggèrent que les implants à base de cellulose soient considérés comme biodurable. Néanmoins, la modification chimique et / ou la réticulation de celluloses solubles dans l'eau avec des fractions biorésorbables peut donner des dispositifs résorbables à base de cellulose [150-153].

1.4.2. Structure de la cellulose

La cellulose est un homopolymère linéaire, composé uniquement de D-glucopyranose reliés par des liaisons β -1,4. L'unité répétitive, composée de deux glucoses, est appelée cellobiose (Figure 1.33). [154].

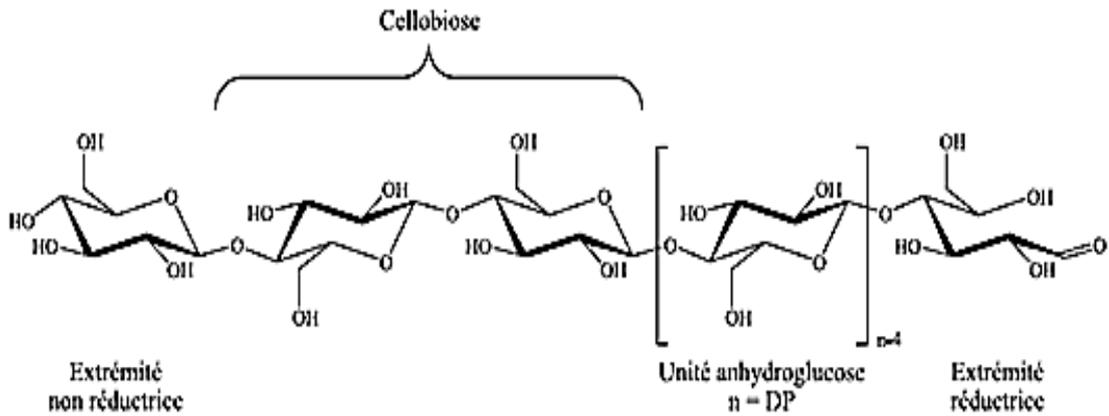


Figure 1.33 : La structure chimique d'une chaîne de cellulose [154].

Les deux extrémités d'une chaîne sont chimiquement différentes. L'une est appelée extrémité réductrice et correspond à l'extrémité dont la fonction alcool anomérique de l'unité anhydroglucose est libre. De ce fait, la forme hémiacétal est en équilibre avec la forme aldéhyde minoritaire. L'autre extrémité est appelée extrémité non réductrice, car le groupement hydroxyle anomérique est engagé dans une liaison osidique empêchant l'équilibre avec la forme aldéhyde. La cellulose est caractérisée par son degré de polymérisation (D.P.), autrement dit le nombre d'unités anhydroglucose qui composent la chaîne. Le D.P. varie en fonction de l'espèce végétale fournissant la cellulose et la méthode de son extraction (tableau 1.4).

Tableau 1.4 : Degré de polymérisation de cellulose provenant de différentes espèces végétales. [155]

Espèces végétales	DP
Epicéa épinette	8000
Bouleau	10000
Chanvre, lin	9000
Coton	20000
Algue valonia	26500

Le D.P. peut être déterminé de différentes manières, par dosage en réduisant la fonction aldéhyde de la chaîne, par diffusion de la lumière, par chromatographie d'exclusion stérique ou encore par mesure de la viscosité intrinsèque $[\eta]$ d'un couple polymère/solvant en utilisant la loi de Mark-Houwink-Sakurada (MHS) : [156].

$$[\eta] = KM^a$$

K et **a** sont des constantes variant en fonction du couple solvant/polymère et de la température, **M** désigne la masse moléculaire moyenne du polymère. Cette méthode donne un résultat inférieur au D.P. réel de la cellulose, principalement à cause de la dégradation entraînée par les solvants utilisés. [157]

La cellulose forme de nombreuses liaisons hydrogènes intra- et intermoléculaires (**Figure I.34**), de la même manière, des molécules d'eau vont se lier intimement à celle-ci par des liaisons hydrogène.

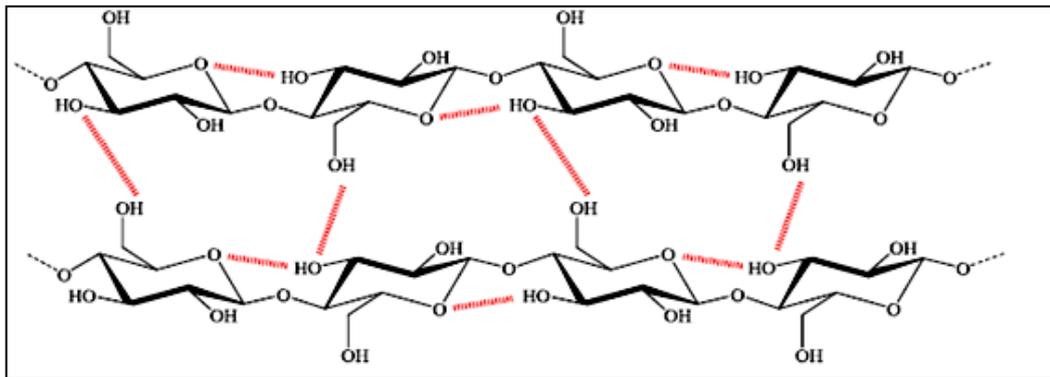


Figure 1.34 : Liaisons hydrogène inter- et intramoléculaires au sein de la cellulose.

Ce sont toutes ces liaisons hydrogènes qui confèrent à la cellulose ses principales propriétés, la rendant notamment insoluble dans l'eau et lui conférant sa structure fibrillaire et partiellement cristalline. Les micro fibrilles de cellulose possèdent des parties cristallines parfaitement ordonnées ainsi que des zones amorphes, au contraire, désordonnées (**Figure I.35**).

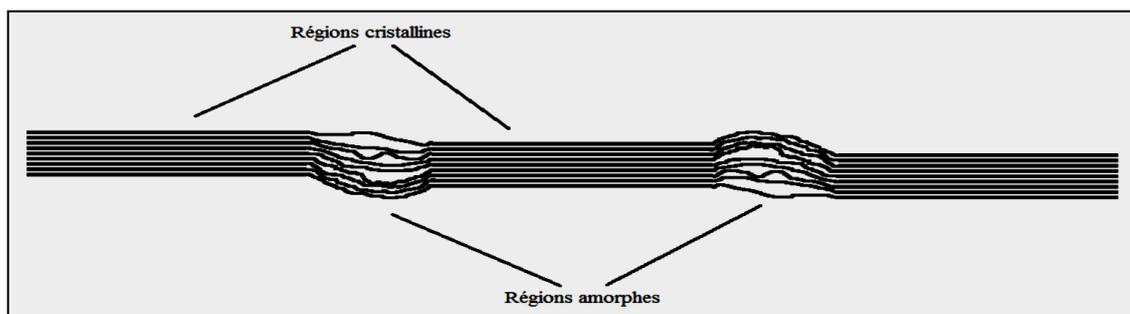


Figure 1.35 : Alternance des régions cristallines et amorphes dans les micro fibrilles de cellulose [158].

Les régions cristallines sont les plus stables chimiquement car l'empilement cristallin ne permet d'accéder qu'aux chaînes externes lors des réactions, au contraire des régions amorphes où la majorité des chaînes va être accessible aux composés chimiques.

La cellulose possède un polymorphisme important, l'existence de sept morphologies a été démontrée par des études de RMN, FTIR et de diffraction des rayons X : I α , I β , II, III, IIII, IVI, IVII. La **Figure I.36** présente les conditions nécessaires pour passer d'une forme à une autre [158] :

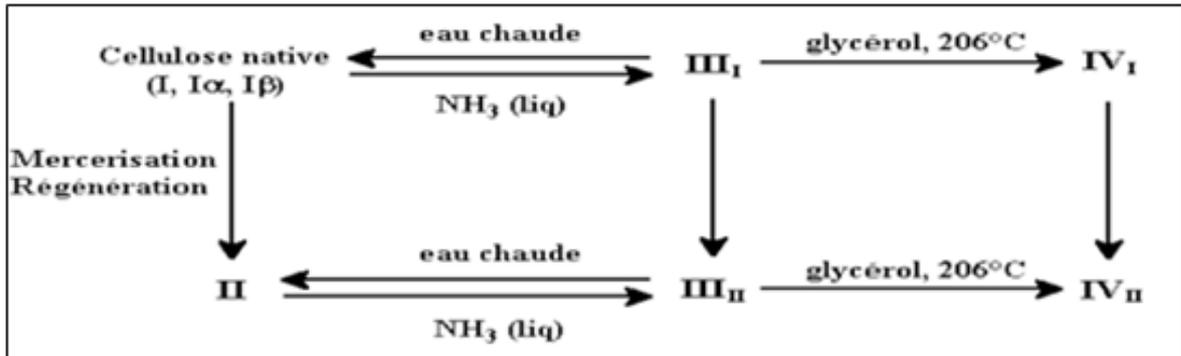


Figure I.36 : Conditions de conversion des différentes morphologies de cellulose [158].

Les formes les plus courantes sont les morphologies I et II. La cellulose I est la cellulose native, la cellulose II est obtenue irrémédiablement par mercérification de la cellulose I en la plongeant dans une solution de soude à 18 % ou par régénération de la viscose (reformation de la cellulose à partir de la cellulose substituée par du sulfure de carbone). Les celluloses III et IV sont obtenues respectivement par un traitement à l'ammoniac et par chauffage dans le glycérol. Les chaînes de la cellulose I sont toutes orientées de façons identiques alors que celles de la cellulose II sont orientées antiparallèlement (**Figure 1.37**) [158].

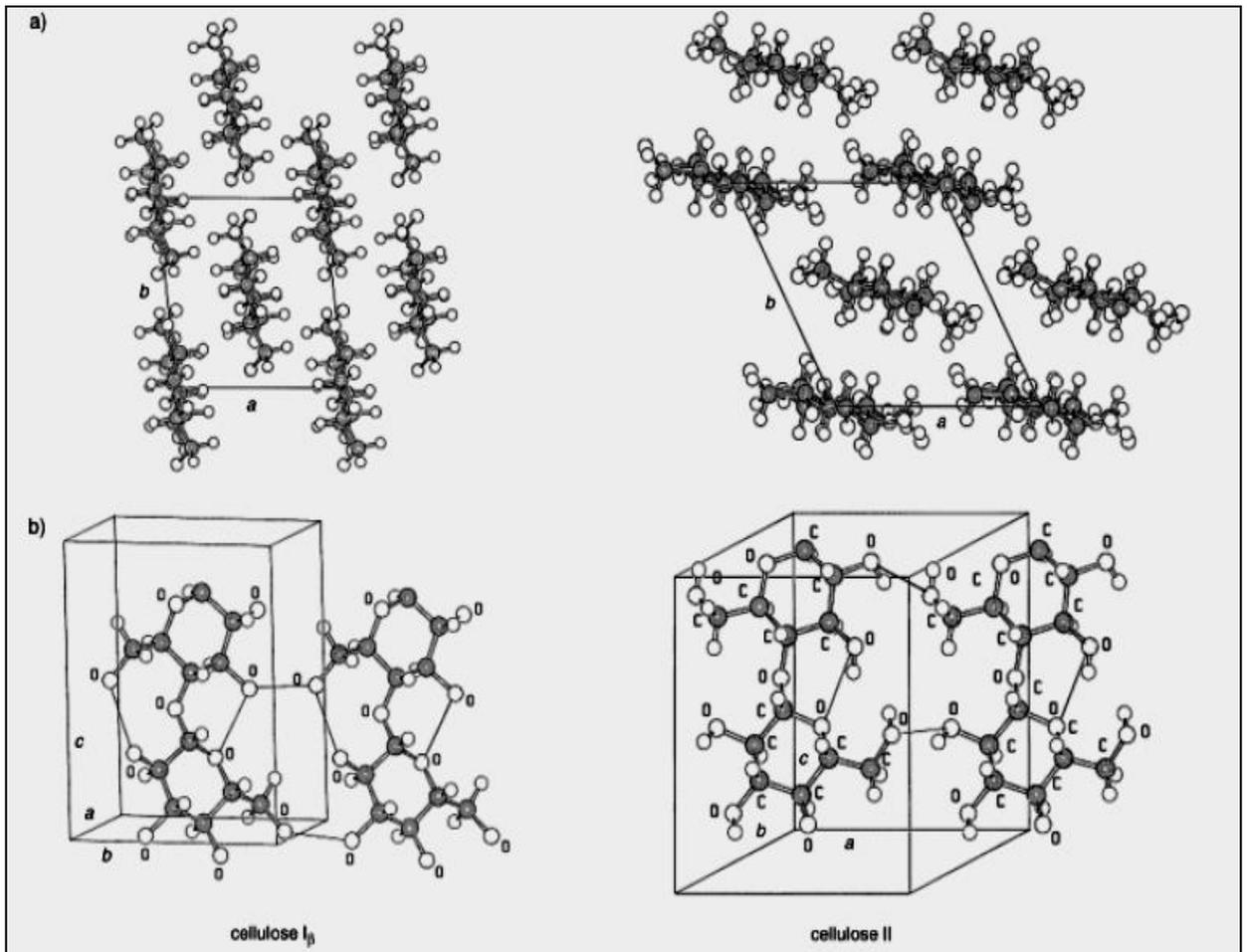


Figure 1.37 : Position des liaisons hydrogène dans : a) la cellulose I ; b) la cellulose II

Ce changement d'orientation des chaînes entraîne une modification des liaisons hydrogène intermoléculaires, une modification de l'angle interfeuillet et donc la formation d'un plus grand nombre de liaisons hydrogène lui conférant une stabilité thermodynamique accrue.

Chimiquement parlant la cellulose peut être considérée comme un polyol dont bon nombre de groupements hydroxyle sont engagés dans des liaisons hydrogène.

1.4.3. Modification chimique de la cellulose

La modification chimique de la cellulose peut s'avérer ardue compte tenu de ses caractéristiques structurales particulières. Les différents types de modifications possibles sur la cellulose [160] (Figure 1.38) peuvent être classés en deux catégories : les réactions modifiant le squelette cellulosique et celles touchant les groupements hydroxyles des unités anhydroglucose.

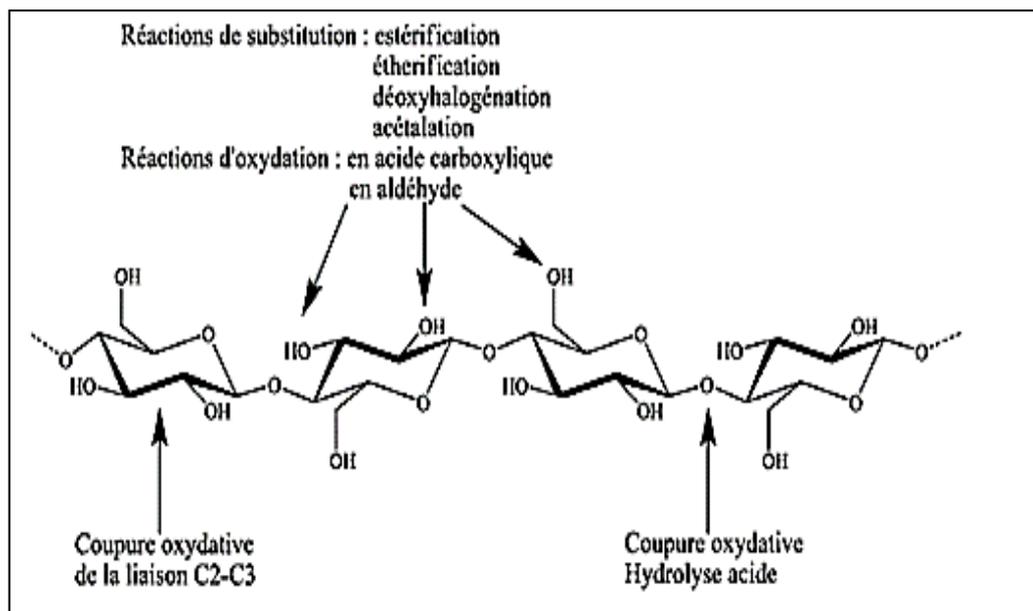


Figure 1.38 : Modifications chimiques classiques de la cellulose [160].

En raison du grand nombre de liaisons hydrogène qu'elle contient, la cellulose doit la plupart du temps subir un traitement préalable permettant son activation afin de faciliter les réactions chimiques.

La cellulose peut être activée soit pour permettre la dissolution ou une modification chimique. Plusieurs procédés existent, certains sont connus depuis longtemps, comme la mercerisation, inventée en 1844 (traitement de la cellulose dans une solution de soude à 18 %) [161] ou la préparation de l'hydrocellulose de Girard [162] (traitement acide rapide de la cellulose conduisant à une hydrolyse partielle), ces deux traitements permettent de rompre les liaisons hydrogène et entraînent donc un gonflement des fibres. Tous sont suivis par des lavages successifs avec des solvants déshydratants, tels que le méthanol, l'acétone et l'hexane, puis le stockage au dessiccateur. Ces opérations permettent d'éviter la réhydratation de l'échantillon et la formation de nouvelles liaisons hydrogène. Cependant, la structure finale de la cellulose après activation reste floue.

1.4.4. Dissolution de la cellulose

Un autre moyen de faciliter les réactions chimiques consiste à travailler dans un milieu homogène. Par ailleurs, il est impossible de réaliser des modifications à la température de fusion de la cellulose, car celle-ci se dégrade avant de fondre. Reste la solution de dissoudre la cellulose dans un solvant, mais les liaisons hydrogène rendent la cellulose native insoluble dans la plupart des solvants organiques et dans l'eau. Les solvants capables de dissoudre la cellulose peuvent

être classés en deux familles : les solvants dérivatisants et les non dérivatisants. Dans la première famille, le solvant réagit avec la cellulose pour former des intermédiaires cellulosiques organo-solubles et hydrolytiquement instables, on peut citer les couples DMF/ N_2O_4 ou DMSO/formaldéhyde. Les inconvénients de ces solvants résident dans leur toxicité importante et dans le fait qu'ils entraînent parfois des réactions parasites débouchant sur des incertitudes structurales.

Ces difficultés de dissolution ont conduit au développement de la deuxième famille de solvants, « les solvants non dérivatisants ». Ces derniers ne modifient pas chimiquement la cellulose. Parmi les solvants aqueux, on trouve les solutions d'hydroxyde de cuprammonium (Cuam) et d'hydroxyde de cupriéthylénediamine (Cuen). Le système chlorure de lithium/*N,N*-diméthylacétamide est le plus utilisé des solvants organiques non dérivatisants. McCormick et coll. [163] ont développé le système LiCl/DMAc en 1979, en formant un complexe avec les groupements hydroxyle de la cellulose (**Figure 1.39**), le lithium permet de rompre les liaisons hydrogène et d'obtenir une solution de cellulose homogène et limpide. Ce système est d'autant plus intéressant qu'il ne dégrade presque pas la cellulose [164]. Cette dernière a néanmoins besoin d'un traitement préalable pour être dissoute. Une série d'échange de solvants $H_2O/MeOH$ et $MeOH/DMAc$ est nécessaire pour pouvoir effectuer la dissolution dans le LiCl/DMAc à une température de 70 °C. Le chlorure de lithium peut être remplacé par le bromure de lithium et le DMAc par la *N*-méthyl-2-pyrrolidinone (NMP), le *N,N*-diméthylformamide (DMF), le diméthylsulfoxyde (DMSO), la 1,3-diméthyl-2-imidazolidinone (DMI) ou encore la *N*-méthylpyridine. Enfin, Heinze et coll. [165] ont récemment montré que l'on peut dissoudre la cellulose en utilisant le mélange de solvant fluorure de tétrabutylammonium trihydrate/DMSO. Néanmoins, le système DMAc/LiCl précédemment évoqué reste le plus utilisé aussi bien pour la modification chimique que pour sa dissolution dans un but analytique.

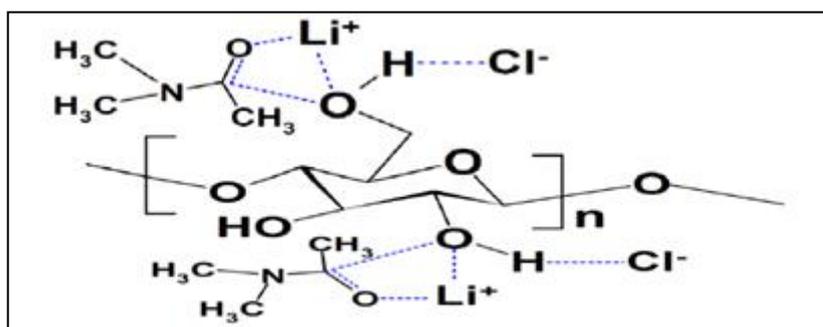


Figure 1.39 : Complexation de la cellulose dans le système LiCl/DMAc.

Dans le cas de la cellulose de faible D.P., Isogai et Atalla [166] ont obtenu une solution aqueuse limpide à 5 % de soude contenant 2 % cellulose après une congélation et une décongélation de la solution. De même, Zhang [167] ainsi que ses collaborateurs ont élaboré une méthode utilisant une solution aqueuse d'urée contenant également soit de l'hydroxyde de lithium ou de sodium et l'ont utilisée pour réaliser plusieurs réactions de modification de la cellulose. De la même manière que pour le système LiCl/DMAc et ses analogues, la congélation de la solution aqueuse de cellulose va permettre de briser les liaisons hydrogènes interchaînes et ainsi les ions sodium ou lithium vont pouvoir former les complexes cellulosiques solubles en milieu aqueux.

Depuis 2002, un nouveau type de solvants non dérivatisants est utilisé pour dissoudre la cellulose : les liquides ioniques. [168] Ces sels, possédant une température de fusion inférieure à 100 °C et souvent même inférieur à la température ambiante, présentent des propriétés particulièrement intéressantes pour la solubilisation de composés organiques et même inorganiques. De bons résultats ont été obtenus en utilisant le chlorure de 1-butyl-3-méthylimidazolium. En effet ce liquide ionique permet une dissolution plus rapide de la cellulose de D.P. faible et moyen, il permet également l'obtention de solutions de concentrations supérieures, en comparaison avec le système DMAc/LiCl. Plusieurs modifications de la cellulose ont été réalisées avec succès dans ces solvants, [169] montrant ainsi que les liquides ioniques peuvent être considérés comme des solvants efficaces pour la dissolution de la cellulose.

Les modifications chimiques de la cellulose, et plus généralement des polysaccharides, ont commencé au 19^{ème} siècle. Celles-ci ont été réalisées dans le but de créer de nouveaux matériaux lignocellulosiques comme la viscose, la nitrocellulose et bien d'autres.

1.4.5. Hydrogels à base de cellulose et stratégies de réticulation

Une étude bibliographique a montré qu'une des principales applications de la réticulation des matériaux lignocellulosiques est la préparation d'hydrogels servant dans de nombreux domaines d'applications comme l'agroalimentaire ou les biomatériaux. Ces hydrogels sont constitués d'un réseau tridimensionnel qui piège une grande quantité d'eau.

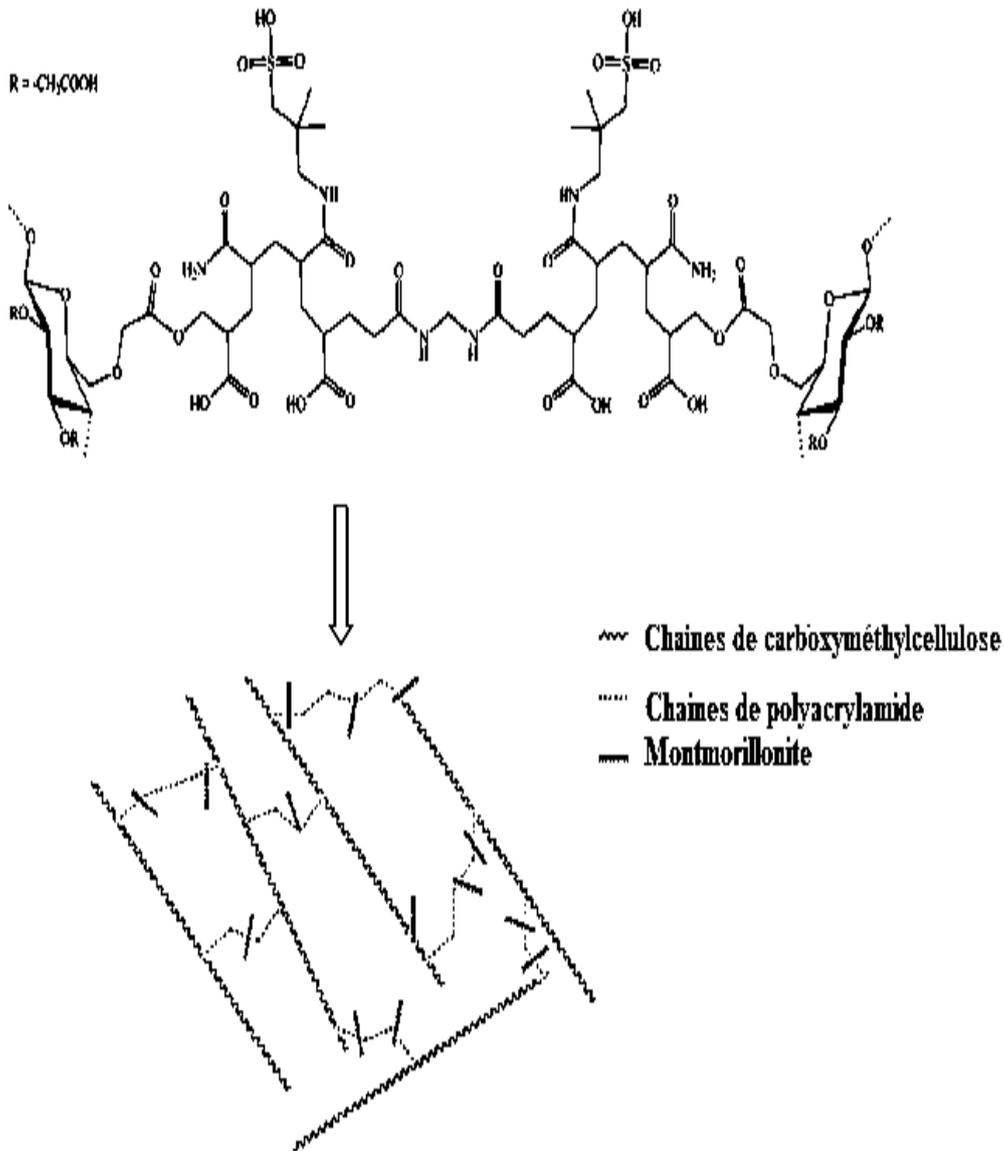


Figure 1.40 : Hydrogel super-absorbant [171].

Les gels peuvent être divisés en deux catégories [170] basées sur le type des liens formant le réseau : les gels physiques, formés par liaisons ioniques ou hydrogène, et les gels chimiques formés par **création de liaisons covalentes**. Parmi tous les exemples de préparation d'hydrogels covalents à partir de matériaux lignocellulosiques on peut citer le travail de Ma et coll. [171] qui utilisent une méthode de polymérisation radicalaire. Ils développent un hydrogel super-absorbant (Figure I.40) en incluant des particules de montmorillonite (MMT) dans un réseau créé par copolymérisation de carboxyméthylcellulose (CMC), d'acide acrylique (AA), d'acrylamide (AM), d'acide 2-acrylamido-2-méthyl-1-propanesulfonique (AMPS) et de *N,N'*-méthylène-*bis*-acrylamide (MBA).

Lawal et coll. [172] ont choisi d'utiliser des di- ou des polyglycidyles de longueurs différentes pour transformer en esters les groupements carboxylate de la carboxyméthylcellulose afin de préparer un hydrogel dans le but de l'utiliser pour la distribution de substances bioactives (**Figure 1.41**). Il est possible de faire varier les propriétés d'absorption du gel obtenu en faisant varier la longueur de la chaîne et le nombre de fonctions époxyde dans le cas des polyglycidyles. En effet une chaîne plus longue et une plus faible quantité d'époxydes conduisent à une plus grande capacité d'absorption et à l'inverse une diminution de la capacité de relargage des composés absorbés.

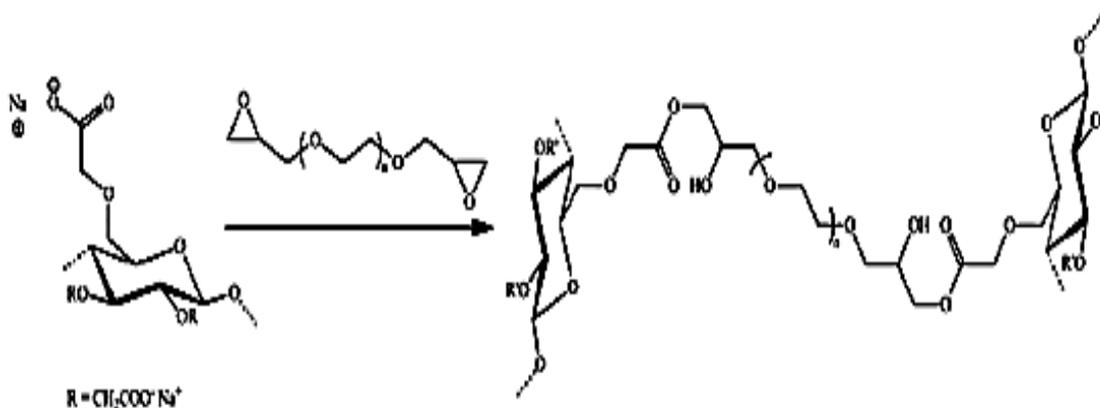


Figure 1.41 : Hydrogel distributeur de substances bioactives (exemple avec un diglycidyle) [172].

Zhang et coll. [173] décrivent quant à eux la préparation d'un hydrogel combinant deux réseaux tridimensionnels similaires aux exemples précédents. Le premier formé par réaction de poudre de cellulose avec l'épichlorhydrine (ECH), puis le deuxième par polymérisation radicalaire des monomères de *N*-isopropylacrylamide (NIPAAm) après leur absorption par le gel de cellulose conduisant à une réticulation croisée. L'hydrogel résultant de ce processus montre une structure homogène et une bonne propriété d'absorption.

La réticulation a également été utilisée à d'autres fins. Venditti et coll. [174] ont par exemple obtenu une mousse superabsorbante en réticulant les hémicelluloses et le chitosan par l'intermédiaire de l'acide citrique (**Figure 1.42**). Cette mousse possède notamment des propriétés supérieures à celles de les hémicelluloses réticulées par de l'acide citrique, comme une augmentation du pouvoir absorbant ou la diminution de la perte de matière en milieu aqueux.

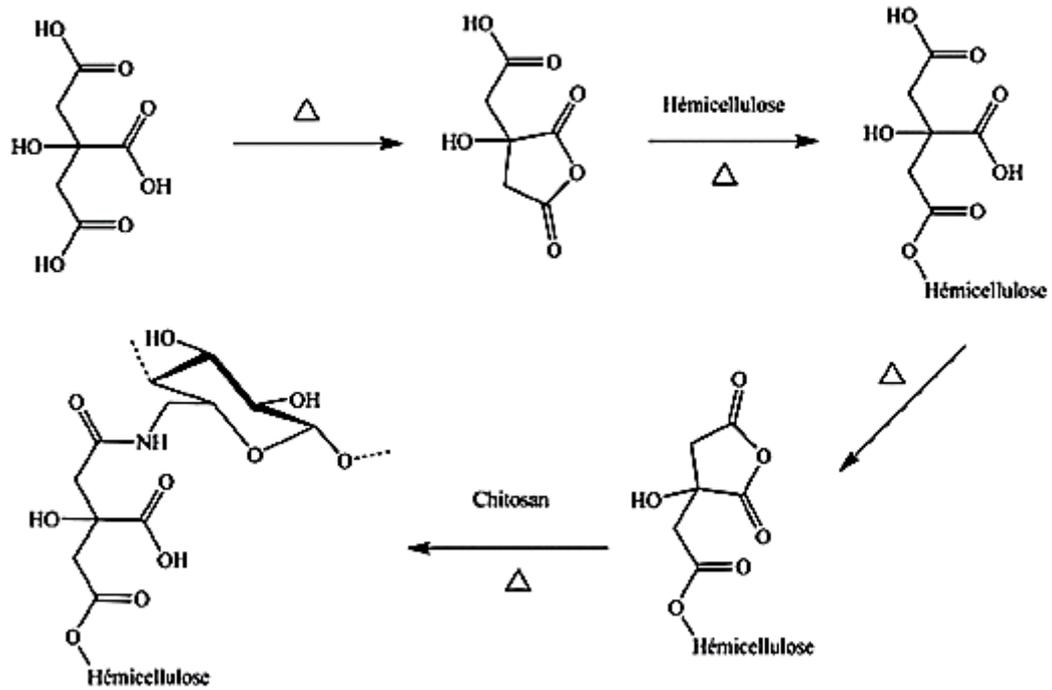


Figure 1.42: Mousse super-absorbante [174].

Toujours en utilisant l'acide citrique comme agent de réticulation, Yang et coll. [175] ont obtenu des films d'amidon avec une meilleure résistance à la tension, à la dissolution dans l'eau ou dans l'acide formique, et une stabilité thermique accrue.

Bordély et coll. [176] se sont quant à eux intéressés à la synthèse de nanoparticules à partir d'acide hyaluronique réticulé par l'intermédiaire de la 2,2'-(éthylènedioxy)bis(éthylamine). L'étude réalisée a permis de montrer que les propriétés structurales des particules d'échelle nanométrique obtenues ont pu être contrôlées en variant les quantités de diamine, d'acide hyaluronique ainsi que les paramètres du milieu réactionnel.

Le dernier exemple [177] concerne l'augmentation de la force humide du papier. La réticulation est réalisée par l'intermédiaire d'une diamine (dihydraside d'acide adipique) qui réagit avec les groupements carboxylates de la carboxyméthylcellulose adsorbée à la surface des fibres de pâte Kraft. Tejado et coll. constatent une augmentation allant jusqu'à 500 % de la force humide des feuilles de papier formées en laboratoire.

Le développement de nouveaux matériaux à partir de polysaccharides est donc un sujet de recherche contemporain comme le montrent les exemples précédents et les domaines d'applications possibles sont très vastes.

I.4.6.Applications des hydrogels à base de cellulose

Dans les cas où la biodégradabilité d'un hydrogel est requise ou recommandée, les composés cellulosiques sont des précurseurs d'hydrogel attrayants, en raison de leur faible coût, de leurs grande disponibilités et de la biocompatibilité de la cellulose et que leurs réponse aux variations de stimuli externes. Les applications possibles des hydrogels à base de cellulose, qui vont de l'utilisation traditionnelle d'hydrogels en tant qu'absorbants d'eau pour des applications biomédicales plus innovantes.

I.4.6.1.Superabsorbants pour produits d'hygiène personnelle

Les hydrogels superabsorbants à base d'acrylate sont couramment utilisés dans les produits de soins personnels pour absorber les fluides. Ils retiennent l'humidité de la peau, ce qui favorise la santé de la peau et un confort au consommateur. On estime que la majorité des parents dans les pays industrialisés, ainsi que avec des milliers d'hôpitaux et de centres de groupe dans le monde, utilisent des couches jetables contenant un polymère superabsorbant (SAP) [178,179]. En plus de garder la peau sèche et de prévenir l'érythème fessier, le SAP aide à contrôler la propagation des germes dans les établissements de soins de groupe. La première utilisation des superabsorbants dans l'industrie des couches n'a été introduite qu'en 1982 par Unicharm en Japon, après son utilisation dans les serviettes hygiéniques. Avec les matériaux superabsorbants, une nouvelle génération de couches de haute performance ont été créées. Non seulement les couches sont devenues plus minces, mais ils ont permet l'amélioration des performances de rétention, ce qui a permis de réduire les fuites et l'érythème fessier [180]. Le poids moyen d'une couche typique de taille moyenne a été réduit d'environ 50%. C'était un avantage en termes d'environnement, mais cela a également permis de bon sens économique en raison du coût d'emballage réduit. Tous ces articles contenant de la cellulose ont une même structure: une enveloppe de tissu non tissé, un matériau de couverture en plastique et un duvet absorbant de cellulose, mélangée dans la plupart des cas avec du SAP. L'idée de base est le recyclage des couches est de récupérer séparément la cellulose, biodégradable, le matériau de recouvrement en plastique et le SAP, qui ne sont pas biodégradables mais peuvent être recyclés pour d'autres utilisations. La complexité d'un tel processus a conduit au développement parallèle de couches biodégradables, c'est-à-dire possédant un couvercle en plastique biodégradable, qui contient cependant encore le SAP non dégradable à base d'acrylate. Une solution alternative au problème du recyclage SAP a récemment été suggérée et a été mise au point par l'utilisation d'hydrogels à base de cellulose, totalement biodégradables. Nouveaux hydrogels, à base de carboxyméthylcellulose de sodium (NaCMC) et d'hydroxyéthylcellulose

(HEC), possèdent des capacités de gonflement comparables à celles affichées par SAP. Ces résultats significatifs ont été obtenus en induisant une structure microporeuse dans l'hydrogel. Le principal avantage des hydrogels à base de cellulose par rapport au SAP actuel réside dans leur biodégradabilité et respect de l'environnement. Dans ce contexte, les innovations récentes concernant les hydrogels à base de cellulose décrits ci-dessus concernent la mise en œuvre d'un environnement de production durable [181], et l'utilisation d'agents de réticulation non toxiques [152,181]. La réticulation de la cellulose par radiations, qui ne nécessite pas l'utilisation de produits chimiques supplémentaires, pourrait être utile dans le cas présent.

I.4.6.2. Hydrogel comme réservoirs d'eau en agriculture

L'utilisation d'hydrogels superabsorbants en agriculture suscite un intérêt croissant. Ceci est principalement dû à la nécessité de réduire la consommation d'eau et d'optimiser les ressources en eau dans l'agriculture et l'horticulture, et joue un rôle dans la promotion d'une nouvelle approche des habitudes et de la culture humaines à l'égard de l'eau, à traité comme un avantage à économiser et non comme un excès à gaspiller.

Au cours du gonflement d'un hydrogel, il est bien connu que le matériau passe d'un état vitreuse à un état gélatineuse semblable à du caoutchouc, capable de stocker de l'eau même sous forte compression. Cependant, l'hydrogel gonflé peut libérer lentement de l'eau par un mécanisme dirigé par la diffusion, s'il existe un gradient d'humidité entre l'intérieur et l'extérieur du matériau. Dans le but de rendre possible les cultures dans les zones arides et les régions désertiques du monde, où la rareté des ressources en eau est un problème important, l'hydrogel, sous forme de poudre ou de granulés, devrait être mélangé au sol, dans la zone proche de la plante (les racines). L'Hydrogel peut également être chargé d'éléments nutritifs et / ou de produits pharmaceutiques à base de plantes, ensuite peut libérer de l'eau et des nutriments dans le sol toute en le gardant ainsi le sol humide sur de longues périodes. Un autre avantage que peut offrir l'utilisation d'hydrogels à base de cellulose dans cette application est lié à l'effet du gonflement de ces derniers sur le sol. En effet les granules d'hydrogel, sous forme sèche, ont presque les mêmes dimensions que les granules de substrat, après le processus de gonflement leur dimension qui conduit à l'augmentation de la porosité du sol en offrant une meilleure oxygénation des racines de la plante (**figure I.43**). Cela suggère également que les hydrogels à gros granules sont susceptibles de donner de meilleurs résultats que les granules fines, s'ils sont correctement mélangés au sol.

Les hydrogels à base de cellulose s'inscrivent parfaitement dans la tendance actuelle alternative et écologique par rapport aux hydrogels superabsorbants à base d'acrylate. Sannino et ses collègues ont récemment développés une nouvelle classe d'hydrogels superabsorbants à base de cellulose [182, 183, 184, 185] microporeux totalement biodégradables et biocompatibles. De tels hydrogels sont capables d'absorber jusqu'à un litre d'eau par gramme de matière sèche, sans le relâcher sous compression.

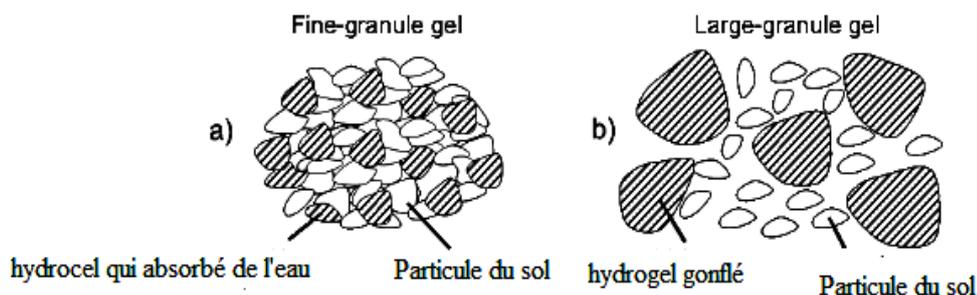


Figure I.43. Hydrogel réservoir

(a) Lors du mélange du sol avec un gel à granules fines, le débit d'air est limité et une couche mélange gel / substrat pourrait se former, ce qui limite encore les flux d'air et d'eau à l'intérieur le sol. (b) Avec un gel à gros granules, on obtient un meilleur écoulement d'air à travers le sol, ce qui entraîne dans l'oxygénation plus élevée des racines des plantes. Les images (a) et (b) ne représentent qu'un des possibles distributions spatiales d'hydrogel et de particules de sol [182].

I.4.6.3. Hydrogel pour la libération contrôlée de médicaments

Les éthers de cellulose ont longtemps été utilisés dans l'industrie pharmaceutique comme système de libération des médicaments [187]. Leur utilisation dans des comprimés solides permet une libération du médicament entraînée par le gonflement. Les liquides physiologiques entrent en contact avec le comprimé lui-même. L'éther de cellulose sur la surface de la tablette (par exemple, HPMC) commence à gonfler, formant des enchevêtrements de chaîne (hydrogel physique), le médicament se dissout progressivement dans l'eau et se diffuse hors du réseau de polymère. Le taux de libération du médicament dépend de la teneur de l'hydrogel gonflé, ainsi que sur ses paramètres de réseau, c'est-à-dire le degré de réticulation et la taille du maillage [188, 189]. Selon la structure de l'éther de cellulose utilisé, la dissolution de la chaîne peut se faire avec le gonflement dû à la nature physique du réseau d'hydrogel, ainsi la libération de médicament résulte de la combinaison complexe des mécanismes de gonflement, de diffusion et d'érosion.

Des dispositifs plus sophistiqués à base d'hydrogel, autres que les comprimés gonflants, ont été développés pour la libération contrôlée de principe actif. Les avancées les plus récentes ne visent pas seulement la libération prolongée d'un produit bioactif avec le temps, mais aussi à une libération contrôlée dans l'espace, directement sur le site voulu. La nécessité d'encapsuler des molécules bioactives dans une matrice d'hydrogel ou autres dispositifs d'administration (par exemple, des microsphères) est également liée à la courte demi-vie affichée par de nombreux biomolécules *in vivo*. Lorsqu'on utilise des hydrogels pour moduler la libération du médicament, la charge du médicament est effectuée soit après la réticulation, soit simultanément, pendant la formation du réseau [190]. De plus, la molécule bioactive peut être liée de manière covalente ou physique au réseau de polymères, afin d'optimiser davantage le taux de libération. Les hydrogels intelligents sont particulièrement utiles pour contrôler le profil de libération dans le temps et dans l'espace.

Le médicament, en tant que transitions gonflement-dégonflement, qui modifient la taille du maillage du réseau d'hydrogel (**Figure I.44**), surviennent lors de changements de variables physiologiquement pertinentes, telles que le pH, la température et force ionique [188].

La libération contrôlée par administration orale de médicaments est généralement basée sur les fortes variations de pH rencontrés lors du passage de l'estomac à l'intestin. Polyélectrolyte à base de cellulose (par exemple, les hydrogels contenant NaCMC) conviennent particulièrement à cette application. Pour des hydrogels anioniques à base de carboxyméthylcellulose ont été étudiés récemment pour administration de médicaments ciblée sur le colon [191].

Les dernières avancées en matière de libération contrôlée via une matrice d'hydrogel concernent la délivrance des protéines, facteurs de croissance et des gènes à des sites spécifiques, ce qui a été demandé par les tissus stratégies d'ingénierie. Les formulations d'hydrogel pour l'administration orale et transdermique peuvent être non dégradables.

La délivrance directe de médicaments ou de protéines à différents sites du corps nécessite un hydrogel biodégradable, afin d'éviter les réactions des corps étrangers et ensuite un retrait chirurgical ultérieur.

Les formulations d'hydrogels sont particulièrement attrayantes. La réaction de réticulation doit être effectuée dans des conditions douces afin de ne pas dénaturer la molécule chargée.

Le micro environnement résultant de la dégradation du polymère doit être doux. En ce qui concerne plus particulièrement les hydrogels à base de cellulose, les formulations injectables à base de HPMC, ont été développés pour délivrer *in vivo* des biomolécules et des cellules exogènes.

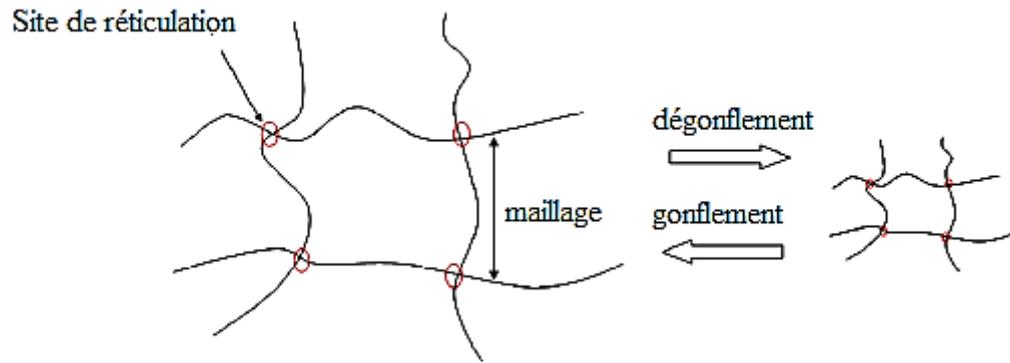


Figure I.44. Structure schématique d'un réseau de polymères tétra fonctionnels transitions gonflement / déshydratation. Ce qui change est la taille du maillage du réseau, qui détermine l'espace libre disponible pour la diffusion et régule ainsi la diffusion de molécules (médicaments, par exemple) via le réseau lui-même.

PARTIE II

PARTIE EXPERIMENTALE

Partie Expérimentale

II. Synthèse d'un hydrogel à base de l'HEMA et de chitosane et à base d'HEMA et de la Fibre d'Alfa naturel.

Dans ce travail on a essayé de synthétiser deux systèmes de libération d'un principe actif à base de 2-hydroxyéthyl méthacrylate et de chitosane et de 2-hydroxyéthyl méthacrylate et de la Fibre d'Alfa naturel. L'agent anti-inflammatoire est dispersé dans la chaîne polymérique.

II.1. Produits utilisés et leurs Purifications:

- L'initiateur de 2,2'-azobisisobutyronitrile (AIBN, Aldrich) a été purifié par recristallisation à partir d'acétone / heptane.
- L'HEMA a été recristallisé à partir d'éthanol/heptane et de méthanol, respectivement.

Le tableau suivant regroupe la nomenclature et la pureté des produits utilisés.

Tableau II.1. Les Structures chimiques, fournisseurs et pureté des produits utilisés.

Nomenclature	Structure chimique	fournisseur	Pureté(%)
Azobisisobutyronitrile (AIBN)	$(\text{CH}_3)_2\text{C}(\text{CN})\text{N}=\text{N}(\text{CN})\text{C}(\text{CH}_3)_2$	Aldrich	99
Hydroxyéthylméthacrylate	$\text{H}_2\text{C}=\text{C}(\text{CH}_3)\text{CO}-\text{OCH}_2-\text{CH}_2-\text{OH}$	Fluka	52-55
Méthanol	CH_3OH	Merck	98.5
Acétone	$\text{CH}_3\text{CO}-\text{CH}_3$	Chiminova	99
Acide acétique	CH_3COOH	Prolabo	99,8
N,N'-Méthylènebisacrylamide	$\text{CH}_2=\text{CH}-\text{CO}-\text{NH}-\text{CH}_2-\text{NH}-\text{CO}-\text{CH}=\text{CH}_2$	Aldrich	99
Acide chlorhydrique	HCl aq.	Merck	36
Hydroxyde de Sodium	NaOH	Riedel-de Haen	98
Eau oxygénée	H_2O_2	Merck	33
Acide sulfurique	H_2SO_4	Merck	98
Anhydride maléique	$\text{C}_4\text{H}_2\text{O}_3$	Biochem	99
Ethylène glycol diacrylate	$\text{C}_{10}\text{H}_{14}\text{O}_4$	Aldrich	90
Acide acrylique	$\text{CH}_2=\text{CHCOOH}$	Arkema	99

Partie Expérimentale

II.2. Extraction de la chitine et du Chitosane à partir des carapaces de crevettes

Dans sa forme originale, la chitine n'est d'aucune utilité. Toutefois, après transformation, elle trouve des applications intéressantes dans divers domaines tels la pharmacologie et l'environnement.

Pour y parvenir, les déchets de carapaces sont nettoyés, séchés et broyés. La poudre obtenue est alors déminéralisée par de l'acide chlorhydrique, déprotéinisée par de l'hydroxyde de sodium puis décolorée avec de l'hypochlorite de sodium. Le produit issu de ces réactions contient essentiellement de la chitine. Afin de faciliter les réactions subséquentes, cette dernière est déacétylée par de l'hydroxyde de sodium, ce qui permet d'obtenir le chitosane. Lors des procédures d'extraction du chitosane, différentes concentrations de solutions digestives HCl (2 à 4 N) et de NaOH (2 à 14 N), ont été utilisées.

II.2.1. Collecte des carapaces de crevettes:

Les carapaces de crevettes (nom scientifique : *Solenocera melantho*) provenant des pêcheries de la ville côtière ANNABA (Crevettes pêchées de la mer méditerranéenne). Ont été utilisées uniquement pour l'extraction du chitosane.

II.2.2. Prétraitement des carapaces

Avant leurs utilisations, les déchets de carapaces de crevettes sont d'abord débarrassés de leurs antennes et autres pattes. Ils subissent ensuite un prétraitement qui consiste en un lavage énergique afin d'éliminer les résidus organiques (tissus) et bouillis à 70°C pendant 2 heures.

Afin de casser la structure cristalline, les carapaces, ont été plongées immédiatement (après bouillage) dans un bain froid d'acétone contenant de la glace (c'est le **Quenching**).

Après séchage à l'aire libre pendant 24h, les carapaces subissent un broyage de telle sorte à obtenir une poudre fine qui sera traitée par la suite.

II.2.3. Déprotéinisation :

Les carapaces issues de l'étape du prétraitement, ont été minutieusement mélangées dans des solutions aqueuses d'hydroxyde de sodium (NaOH) pour éliminer les protéines. Le rapport de solide-liquide est de 1:10 p/v (poids de carapace sec/volume de solution NaOH dilue). La concentration de NaOH varie de 2 à 5 N et sous agitation à 70 ° C pendant (2 h à 8h). Le solide récupéré est finalement, lavée abondamment avec de l'eau distillée, filtré et séché à température ambiante.

Partie Expérimentale

II.2.4. Déminéralisation

La déminéralisation a été réalisée, par traitement de la poudre déprotéinée avec de l'acide chlorhydrique pour éliminer CaCO_3 . Le rapport de solide-liquide est de 1:20 p/v (poids de carapace sec/volume de solution de HCl dilue). Les échantillons ont été mélangés dans une gamme de concentration d'acide allant de 2 à 4 N et sous agitation à 75°C pendant (4 h à 20 h). Au cours de cette étape les CaCO_3 sont converti en CaCl_2 soluble. Finalement le mélange est filtré sous vide pour séparer le solide de la phase liquide. La phase solide est lavée avec de l'eau distillé jusqu'au pH neutre et séché à $90-100^\circ\text{C}$ pendant 2 h pour donner de la chitine.

II.2.5. Blanchiment de la chitine :

La décoloration (blanchiment) de la chitine extraite, consiste à mélanger la chitine avec une solution d'hypochlorite de sodium à 0.5%, pendant 10 minutes avec un rapport masse/ volume de (1/10) à température ambiante. La chitine dépigmentée (de couleur blanche) est finalement récupérée, lavée abondamment avec de l'eau distillée et séchée à l'étuve à 40°C pendant 24 heures.

II.2.6. Désacétylation (obtention du chitosane)

La désacétylation est une étape délicate, Elle nécessite la substitution des groupements acétyls pour aboutir au chitosane, ce qui peut réduire la longueur de la chaîne du polymère. En jouant sur la durée du traitement alcalin et sur la température, il est possible d'obtenir différents chitosanes à partir d'une même chitine.

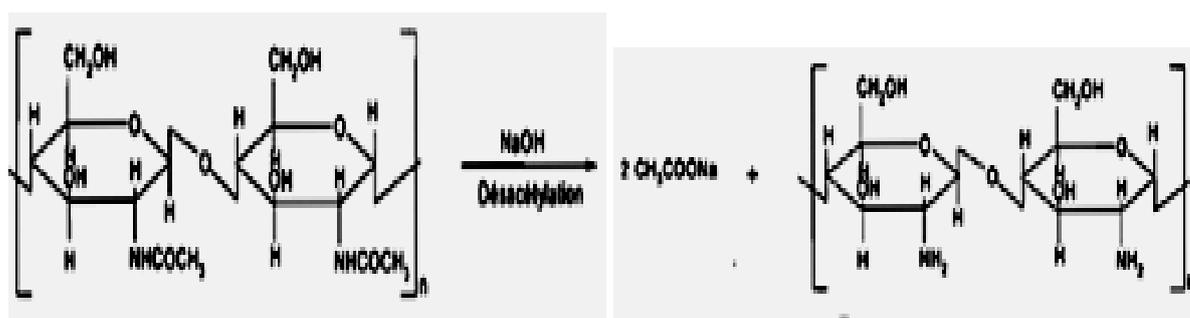


Figure.II.1. Réaction de Désacétylation pour l'obtention du Chitosane

La désacétylation est effectuée par un traitement basique avec l'hydroxyde de sodium concentré (4- 14 N) [100]; à une température supérieur ou égale à 60°C , avec un rapport masse/volume de (1/10) pendant au moins 5 heures.

Afin d'étudier les facteurs qui influent sur l'extraction de chitosane, des modifications des conditions de l'extraction de ce dernier ont été apportés, à savoir la concentration de HCl et de

Partie Expérimentale

NaOH, et la température, le temps, le rapport m/v et le (%) de NaOH au cours de la désacétylation. Le tableau II.2, résume les conditions d'extraction de chitosane.

Tableau II.2: Conditions d'extraction de chitosane.

Etape	Déprotéinisation				démérialisation				Désacétylation				Code chitosane
	[NaOH]	t(h)	T(°C)	m/v	[HCL]	t(h)	T(°C)	m/v	% NaOH (M)	t(h)	T(°C)	m/v	
	2	2			2	8			4		60		Chit 1
	3	2			2	8			4		60		Chit 2
	5	2			2	8			4		60		Chit 3
	5	4			2	4			4		60		Chit 4
	2	4	70	1/10	4	4	75	1/20	4	5	60	1/10	Chit 5
	3	8			4	20			4		60		Chit 6
	5	8			4	20			4		60		Chit 7
	2	4			2	4			4		60		Chit 8
	2	4			2	4			4		80		Chit 9
	5	4			2	4			14		80		Chit 10
	5	4			2	20			14		80		Chit 11

II.3. Traitement des fibres d'Alfa naturel:

II.3.1. Collecte fibres d'Alfa naturel:

Nous précisons que les fibres de l'alfa naturel « nom scientifique: *stipa Tinnacissima* L » utilisées dans notre étude sont récoltées dans la région du Hodna (l'ouest de l'Algérie). Elles sont une touffe d'herbe, constituée de tiges de forme cylindrique d'une hauteur maximale d'environ 1m avec une surface spécifique de 3 m²/g [193]. Les fibres Alfa sont principalement composées de 45% de cellulose, 24% d'hémicellulose, 24% de lignine, 2% de cendres et de 5% de cire [194]. Les faisceaux de fibres Alfa sont caractérisés par un diamètre moyen de 0.1 mm et une densité de 0,89 g.cm⁻³ [195].

II.3. 2. Prétraitement des fibres d'Alfa naturel:

Le prétraitement consiste à lavées les fibres abondamment a l'eau distillé afin d'éliminer le sable et les sels retenues à la surface. Par la suite, elles sont séchées dans une étuve à 60⁰C pendant 48h jusqu'à ce que le poids des fibres soit constant. Puis ces fibres sont broyées afin d'obtenir une poudre fine.

II.3.3. Traitement alcalin ou Mercerisation

Le traitement alcalin (aussi appelé traitement de mercerisation) est pour la plupart effectué avec de la soude caustique (NaOH). Le traitement alcalin a pour effet premier de gonfler la fibre. La cellulose prend alors une forme plus cristalline (cellulose-I devient cellulose-II). De plus, le traitement alcalin a comme effet de défaire les liens hydrogènes de la fibre en augmentant ainsi sa rugosité de surface. Il a aussi un impact direct sur la fibrillation ainsi que le degré de polymérisation de la cellulose.

Le traitement alcalin des fibres consiste à traité 10 g de fibres Alfa bio-polymère cellulosique avec une solution de 2M NaOH à 25 °C sous agitation constante pendant 3 h. Après traitement, les fibres a été séparé par filtration à travers un filtre fritté, lavé successivement avec de l'eau distillée et à l'acétone jusqu'à pH= 7. Les traces de NaOH sont neutralisées par une solution d'eau distillée à 2% d'acide sulfurique durant 10 min. Par la suite, les fibres sont séchées à 70°C pendant 6 heures.

En fin de traitement, on peut calculer le pourcentage de perte de masse de la biomasse:

$$P_m(\%) = \frac{M_1 - M_2}{M_1} \cdot 100 \quad \text{Eq.II.1}$$

II.3.4. Fonctionnalisation du bio-polymère

Un échantillon de 10 g de cellulose, préalablement séché à 383 °K pendant 2 h sous vide, a été ajouté à 60 g d'anhydride fondu pour maintenir un rapport cellulose / anhydride maléique de 1:10 dans un ballon à réaction immergé dans un bain de sable à 388 °K, sous agitation magnétique. Le ballon est équipé d'un piège en silice séchée pour maintenir une pression constante et éliminer l'humidité de l'air. Après 6 h le mélange est filtré à chaud. Le mélange de bio-polymères tels que modifiés est lavé intensément avec de l'eau jusqu'à un pH neutre et le solide est séché sous vide à 383K pendant 24 h. Le nouveau bio-polymère est enfin échangé proton / sodium on le traitant par une solution de NaOH à 2 M sous agitation pendant 1 heures.

II.4. Synthèse d'un hydrogel à base de l'HEMA et de chitosane :

Les hydrogels ont été synthétisés en utilisant différents rapports massiques de chitosane/HEMA (20/80, 40/60, 50/50, 60/40, et 80/20), voir Tableau II.3. Ces hydrogels ont été synthétisés par une polymérisation radicalaire en solution. [59]

Comme initiateur en a utilisé L'azobisisobutyronitrile (AIBN) et comme agent de réticulation le N, N'-Méthylènebisacrylamide.

Partie Expérimentale

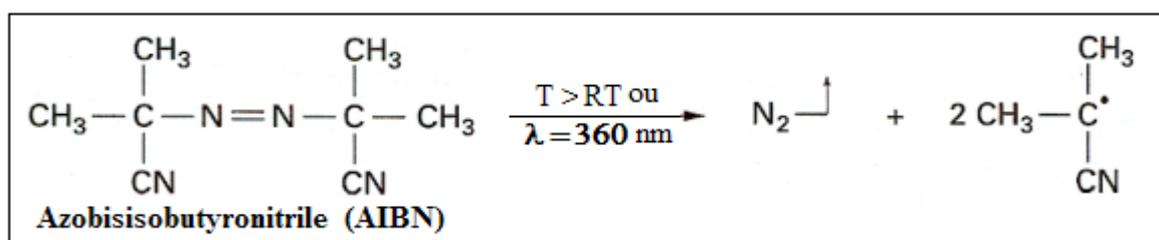
Le mélange (chitosane/HEMA) a été dilué avec 10 ml d'acétone, placé dans un flacon tri-cols de 500 ml, monté sur un bain d'huile équipé d'une arrivée d'azote et porté à reflux sous agitation à 85°C pendant 15-40 minutes.

L'hydrogel obtenu a été séché à l'air et découpés sous forme de disques de 1mm d'épaisseur. Les échantillons ont été placés dans de l'eau distillée pendant une semaine pour éliminer tout monomère, agent de réticulation, ou initiateur n'ayant pas réagi. Après lavage, les échantillons ont été séchés à l'air et placé dans un dessiccateur.

La polymérisation débute par un centre actif initié par une source de polymérisation, et se termine par perte de la réactivité des radicaux. L'initiation peut être effectuée soit par des centres actifs de nature ionique ou par des radicaux libres.

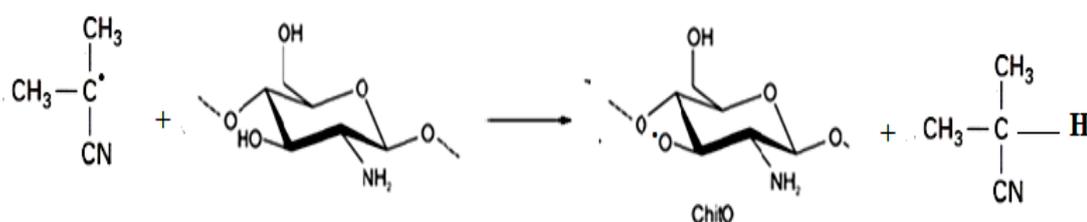
II.4.1. Etape d'initiation:

L'initiateur est facilement fragmenté en radical libre sous l'influence d'une source appliquée, qui peut être la lumière U.V:



II.4.2. Etape de propagation:

La propagation est une étape qui implique la croissance rapide des chaînes polymériques par l'addition séquentielle des monomères sur centre actif, comme montre la Réaction 3:



II.4.3. Etape de terminaison:

Les radicaux libres sont aussi réactifs, possible de se combiner entre eux d'une manière à prendre leurs activités.

Partie Expérimentale

La terminaison des chaînes, se fait soit par disproportion, soit par combinaison :

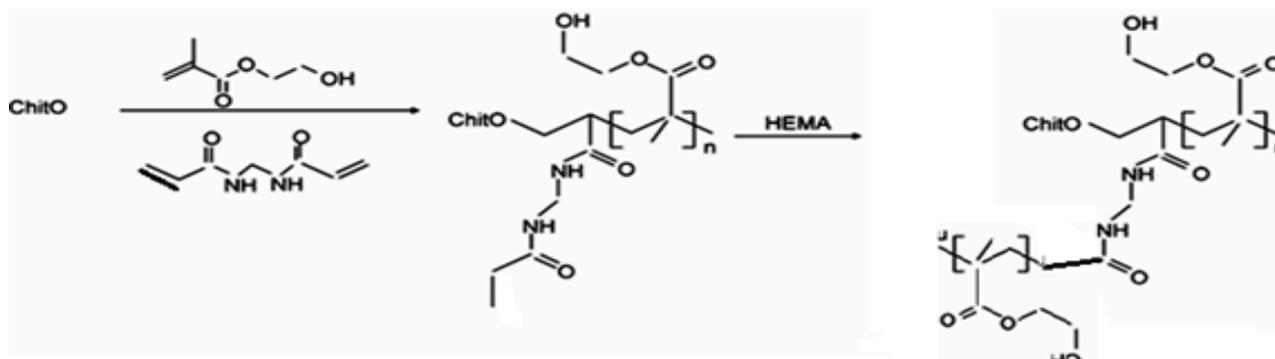


Tableau II.3 : Conditions de synthèse d'hydrogels.

Code	Concentration de Chitosane(Wt %)	Chit Mv (10^4 g mol^{-1})	HEMA(mL)
Hyd-1-3	80	11,56	10
Hyd-2-3	40	11.56	10
Hyd-3-3	60	11,56	10
Hyd-4-3	40	11,56	10
Hyd-5-3	50	11,56	10
Hyd-6-3	40	11,56	10
Hyd-7-3	20	11.56	10
Hyd-8-4	50	4,67	16
Hyd-9-11	50	32.90	04

NB: Hyd-1-3 : Pour la synthèse de l'hydrogel 1, on a utilisé le Chitosane 3

II.5.Synthèse de l'hydrogel à base a de HEMA et de la Fibre d'Alfa mercerisé

Pour réaliser la synthèse de notre hydrogel on a procédé comme suit :

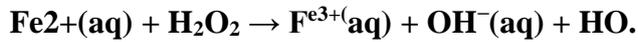
Dans un ballon tricol, 100 ml, (0,2 M, 65 ml) d'eau oxygéné (H_2O_2) est mélangée avec une solution de $\text{H}_8\text{N}_2\text{S}_2\text{Fe}, 6\text{H}_2\text{O}$ (amorceur), monté sur un bain d'huile équipé d'une arrivée d'azote et porté a reflux sous agitation à 70°C pendant 10 minute, puis on ajoute 8 g de la fibre d'Alfa mercerisé, préparées précédemment, 0.5 ml de l'agent de réticulation l'éthylène glycol, 20 ml du monomère 2-hydroxyéthylméthacrylate (HEMA), 12.5 ml de l'acide acrylique et enfin 12.5 ml d'acrylamide. . La polymérisation a été poursuivie pendant 4 heures. L'hydrogel formé est ensuite récupérées lavées plusieurs fois avec des (H_2O puis avec de l'éthanol), Filtré, le produit obtenue et finalement séché à une température de 60°C dans une étuve pendant 24 h.

Ces hydrogels ont été synthétisés par une polymérisation radicalaire en solution [59]

Partie Expérimentale

II.5.1. Etape d'initiation:

La réaction de Fenton est une réaction d'oxydation avancée qui consiste à amorcer des réactions de décomposition du peroxyde d'hydrogène (H₂O₂) par des sels métalliques afin de générer des espèces radicalaires HO•

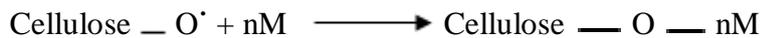


II.5.2. Etape de propagation:

La propagation est effectuée par un radical libre (HO•) avec la Cellulose, comme le montre la Réaction ci-dessous:



II.5.3. Etape de terminaison:



Ou nM: représente les monomères (2-hydroxyéthylméthacrylate (HEMA), de l'acide acrylique et enfin l'acrylamide)

En générale la réaction qui conduit à la formation de l'Hydrogel à base de l'HEMA et de la Fibre d'Alfa:

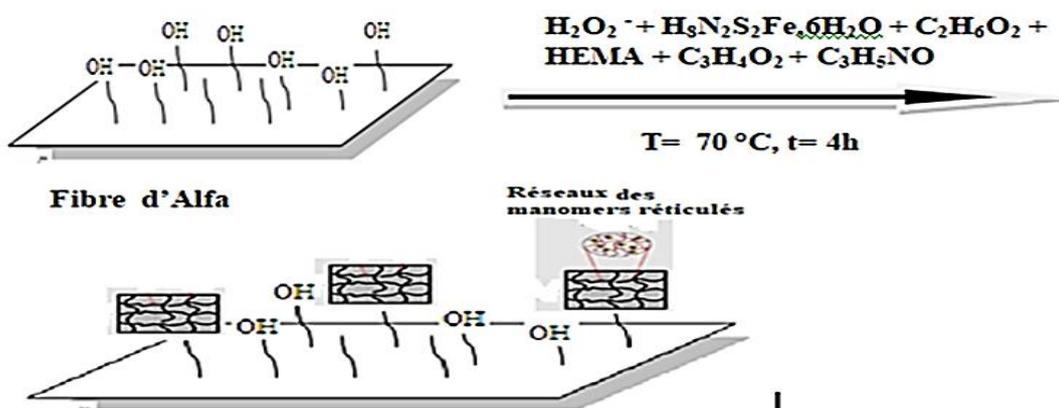


Figure.II.3. Reactions d'obtentions d'hydrogels à base de l'HEMA et de la Fibre d'Alfa

Partie Expérimentale

II.6. Techniques utilisés:

II .6.1. Détermination du Degré de désacétylation (DD) du Chitosane :

Le degré de désacétylation (DD) est déterminé en utilisant la formule de Ng and Swami.[192].

$$DD= 100-[(A_{1660\text{cm}^{-1}}/A_{3450\text{cm}^{-1}}).100/1.33] \quad \text{Eq.II.3}$$

$A_{1660\text{ cm}^{-1}}$ = absorbance à 1660 cm^{-1} de la bande d'amide primaire.

$A_{3450\text{ cm}^{-1}}$ = absorbance à 3450 cm^{-1} de la bande hydroxyle.

Avec : $A_{1660\text{cm}^{-1}}= \log (DF/DE).$ Eq.II.4

$A_{3450\text{cm}^{-1}}= \log (AC/AB).$ Eq.II.5

Par exemple le spectre infrarouge pour Chit 01 (Figure II.4). Pour analyser les spectres (tel celui de la Figure III.1), nous nous sommes basés sur la méthode des tangentes [192] qui calcule le degré de désacétylation de chitosane en déterminant le rapport des bandes d'absorption respectivement à 1654 et 3450 cm^{-1} , respectivement. Le pic à 1665 cm^{-1} est caractéristique de la fonction amine acétylée ou amide tandis que celui qui est à 3450 cm^{-1} est caractéristique de la fonction hydroxyle.

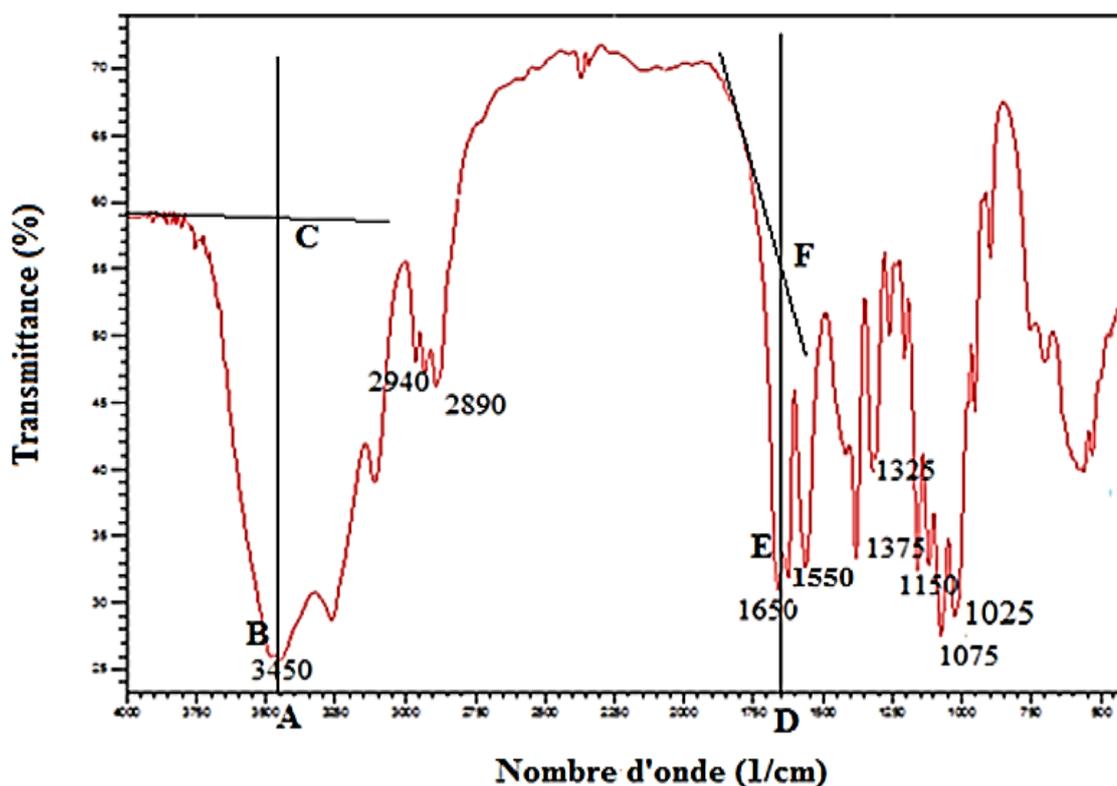


Figure.II.4: Détermination degré désacétylation a partir d'un spectre de IR du chit 01.

II.6.2. Détermination de la masse moléculaire du Chitosane par la viscosimétrie

La viscosimétrie est une méthode très répandue et la plus ancienne, pour déterminer rapidement la masse molaire d'un polymère. Elle donne aussi des informations quantitatives sur la géométrie des molécules, le taux de réticulation des polymères ramifiés. Elle est facile à mettre en œuvre et peut servir à un contrôle de fabrication industrielle. Elle permet la mesure des masses molaires moyennes comprises entre 10^3 et 10^6 g. mol⁻¹.

Pour caractériser le comportement viscosimétrique d'une solution de polymère, il existe différentes méthodes. La plus employée consiste à déterminer la viscosité intrinsèque du polymère qui nécessite de connaître les paramètres K et a de la relation de Mark D. Houwink et Sakurada.

$$[\eta] = k.M^a \quad \text{Eq.II.6}$$

Selon les solvants, et le système polymère à une température donnée, les paramètres K et a ont différentes valeurs et on se réfère en général à la loi de Roberts pour laquelle les valeurs des constantes K et a sont les suivantes:

$$k = 0.078 \text{ cm}^3 \text{ g}^{-1} \quad \text{et} \quad a = 0.76 \quad \text{[119]}$$

Les mesures ont été effectuées pour des solutions de chitosane dissous sous agitation magnétique dans des solutions aqueuses d'acide acétique (0.1M) et NaCl (0.2M) à (pH 3-4). Les concentrations des solutions varient entre 0,1 et 1 mg/ml. Les solutions sont ensuite filtrées sous vide sur un support (Buchner) équipé d'un papier filtre. La température de mesure est fixée à 20 °C.

Pour mesurer la viscosité des solutions de chitosane, un viscosimètre capillaire de type Ubbelohde a été utilisé (voir **Fig.II.5**). La mesure consiste à déterminer le temps d'écoulement, t, d'un volume déterminé de solution dans un tube capillaire vertical à une température donnée. L'écoulement laminaire s'établit sous l'effet de la pesanteur.

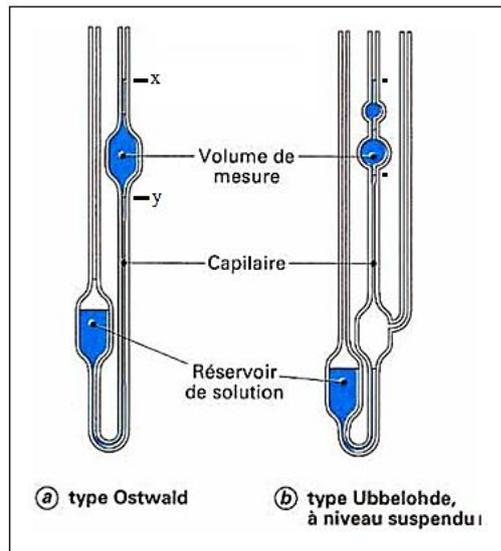


Figure II.5:Viscosimètre d'ubbelhode.

La détermination de la viscosité intrinsèque du Chitosane s'effectue selon les étapes suivantes :

$$(\eta - \eta_s / \eta_s \times C) = (t - t_s / t_s \times C)$$

(eq II.7)

Où η_s est la viscosité du solvant ;

C : la concentration en polymère ;

t : est le temps d'écoulement de la solution de chitosane ;

t_s : représente le temps d'écoulement du solvant.

➤ **Détermination de la viscosité réduite :**

La viscosité réduite est définie par la relation suivante :

$$\eta_r = (t - t_s / t_s \times C)$$

(eq II.8)

➤ **Détermination de la viscosité relative :**

La viscosité relative est définie par la relation suivante :

$$\eta_{rel} = t/t_s$$

(eq II.9)

Partie Expérimentale

➤ Détermination de la viscosité spécifique :

Les valeurs de la viscosité relative ont été converties en viscosité spécifique en utilisant l'équation suivante :

$$\eta_{sp} = \eta_{rel} - 1$$

(eq II.10)

➤ Détermination de la viscosité inhérente :

$$\eta_{inh} = \lim_{C \rightarrow 0} (\eta_{rel}) / C$$

(eq II.11)

➤ Détermination de la viscosité intrinsèque :

Dans la pratique la viscosité intrinsèque des solutions macromoléculaire est définie comme étant la limite de la viscosité réduite (η_r) lorsque la concentration tend vers zéro.

$$\eta_{ij} = \lim_{C \rightarrow 0} \eta_r$$

(eq II.12)

Comme exemple, nous avons représenté sur la Figure.II.6 les variations de la viscosité réduite $[\eta_{red}]$ en fonction de la concentration en chitosane pour l'échantillon Chit 10.

L'extrapolation à concentration zéro de la variation de $[\eta_{red}]$ en fonction de C permet de déterminer $[\eta]$ égale à 0.2811L/g. À partir de l'équation de Mark-Houwink (Eq .II.6), on peut calculer le Poids moléculaire du chaque chitosane correspondant.

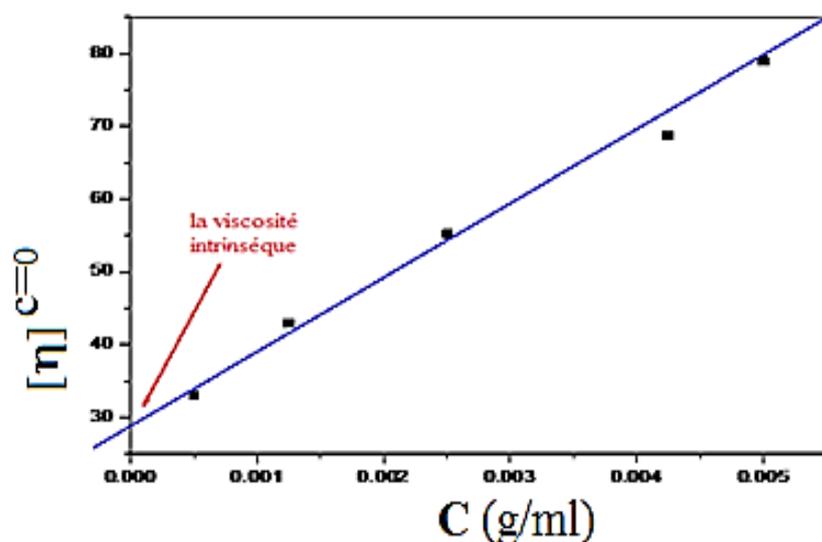


Figure II.6 : viscosité intrinsèque du chitosane 10.

Partie Expérimentale

II .6.3. Etude de gonflement de l'hydrogel à base de l'HEMA et de chitosane

L'hydrogel est immergé dans de l'eau distillée à température ambiante et son poids est déterminé à différent intervalle de temps jusqu'à saturation. On retire l'échantillon et on élimine le reste de l'eau qui se trouve à la surface par papier joseph

Nous avons étudiés le gonflement aussi dans le méthanol et l'acétone

L'équation suivante a été utilisée pour le calcul du taux de gonflement (G%)

$$G\% = (m_t - m_0) / m_0 \cdot 100\% \quad \text{Eq.II.7}$$

m_t : Le poids de l'hydrogel gonflé.

m_0 : Le poids de l'hydrogel séché.

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 (Figure II.7).

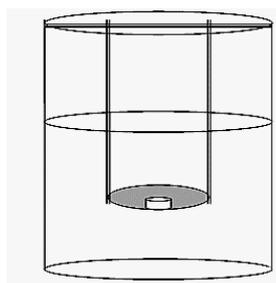


Figure II.7 : Dispositif permettant les essais du gonflement des échantillons sensibles.

II. 6.4. Libération de principe actif (Ibuprofène) pour l'hydrogel à base D'HEMA et du Chitosane:

On a utilisé l' α -méthyl-4-(2-méthylpropyl) benzèneacétique comme agent anti-inflammatoire. Pour cet essai, on choisi l'hydrogel qui présente le taux de gonflement élevé.

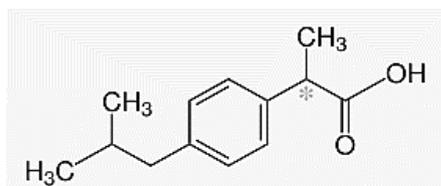


Figure II.8: Structure chimique d l'ibuprofène

Partie Expérimentale

On met un morceau régulier ($l = 0,7$ cm de côté) d'hydrogel dans 100 ml d'une solution saturée de PA qui est préparée par la dissolution d'une masse 0,7g (puis 0,3g, 0,1g) de l'agent anti inflammatoire dans 100 ml de méthanol.

Après 48h, on enlève l'hydrogel chargé par l'ibuprofène et on le met dans l'eau et ceci pour effectuer la libération de l'agent au cours du temps.

➤ Détermination de la longueur d'onde maximale de l'ibuprofène

Pour déterminer la longueur d'onde maximale d'absorption de l'ibuprofène, nous avons préparé une solution étalon d'IB d'une concentration de 20 mg/900 ml que nous avons dosé à l'aide d'un spectrophotomètre UV-Visible en faisant un balayage de longueur d'onde entre 190 nm et 700 nm avec un pas de 5 nm, nous avons obtenu une courbe représentant l'absorbance en fonction de la longueur d'onde dont le pic maximal correspond à la longueur d'onde maximale de l'ibuprofène (λ_{\max}) qui est égale à 264 nm.

➤ Etablissement de la courbe d'étalonnage :

Les absorbances de solution analysée à la longueur d'onde $\lambda_{\max} = 264$ nm regroupés dans le tableau suivant :

Tableau II.4 : Absorbances ($\lambda_{\max} = 276$ nm) des solutions de l'agent anti inflammatoire (Ibuprofène) à différentes concentrations

Concentration (10^{-4} M)	10	20	30	50
Absorbance	0,5	1	1,5	2,4

Le tracé $A = f(C)$ nous a permis d'établir la courbe d'étalonnage, illustrée dans la figure ci-dessous.

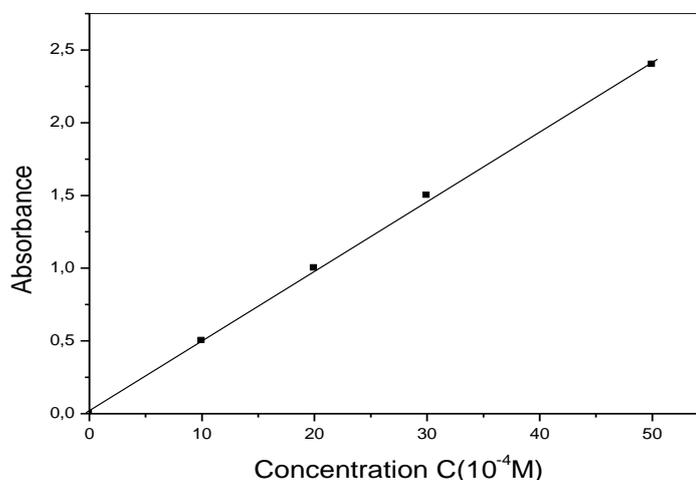


Figure.11.9. Courbe d'étalonnage par spectrophotométrie UV-visible de l'ibuprofène

Partie Expérimentale

II.6.4.1. Contrôle de libération par UV-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 spectres UV/Vis permettent d'obtenir le spectre des composés examinés sous la forme d'un tracé de la transmittance ou de l'absorbance en fonction des longueurs d'onde en nanomètre. Cette technique permet le suivi de la libération des principes actifs.

❖ Diffusion selon Fick :

L'analyse du mécanisme de diffusion de solvant dans les systèmes polymériques gonflables a attiré une attention particulière durant les dernières années, à cause des applications importantes des polymères gonflables.

Les coefficients de diffusion sont calculés par les relations suivantes :

$$F = Q_t/Q_\infty = 4[Dt/\pi h^2]^{1/2} - \pi [Dt/\pi h^2] - \pi/3 [Dt/\pi h^2]^{3/2} + \dots \quad \text{Eq.II.8}$$

D : Coefficient de diffusion ($\text{cm}^2 \cdot \text{s}^{-1}$).

t: Temps de diffusion (s).

h : Epaisseur de l'échantillon du polymère (cm).

Pour des fractions absorbées inférieures à 60%, l'équation devient sous la forme suivante :

$$F = [Dt/\pi h^2]^{1/2} \quad \text{Eq.II.9}$$

II.6.4.2. 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 suivi de l'absorbance en fonction du temps par la spectroscopie UV-visible Unicam 2000, l'échantillon montre une bande d'absorption caractéristique à 264 nm.

II.6.5. Préparation des formulations à base de la Fibre d'Alfa naturel et principe actif par évaporation du solvant

II.6.5.1. Introduction

La libération du principe actif est une étape principale et déterminante pour la biodisponibilité orale du principe actif, spécialement pour ceux de faible solubilité et de haute perméabilité gastro-intestinale. Par l'amélioration du profil de libération de ces principes actifs, il est possible d'augmenter leur biodisponibilité et de réduire les effets secondaires [196]. De nombreuses formulations à base de polymères ont été proposées. Cependant, les formulations préparées par la technique de dispersion solide ont été les plus utilisées. La structure des particules polymères chargées en principe actif dépend du procédé de fabrication utilisé, de la nature des matériaux polymères et du caractère lipo- ou hydrosoluble (solubles dans les graisses) du principe actif [197]. Dans notre travail, les formulations ont été préparées à l'aide de mélange par évaporation de solvant.

II.6.5.2. Protocole expérimental :

a. Systèmes binaires :

Pour toutes les préparations, une quantité de 2.5 mg d'ibuprofène (IB) a été mélangée avec les matrices d'Alfa naturel mercerisé (ANM), Alfa naturel mercerisé fonctionnalisé (ANMF) et l'hydrogel à base de L'HEMA et d'Alfa naturel mercerisé et fonctionnalisé (HP). Le tableau suivant résume le contenu des formulations préparées.

Tableau II.5: Composition des formulations préparées.

Formulations F1	F2	F3	Quantités (mg)
Ibuprofène	Ibuprofène	Ibuprofène	2.5
ANM	ANMFH	HP	100

La méthode d'évaporation de solvant consiste à solubiliser le principe actif contenu dans chaque formulation dans un solvant volatil approprié suivi par une évaporation de ce dernier [198]. Dans un flacon, nous avons fait dissoudre l'ibuprofène contenu dans chaque formulation dans le méthanol. Ensuite, une procédure d'extraction de solvant sous vide, à une température de 65 °C, a été effectuée à l'aide d'un rota vapeur. Nous avons obtenu un résidu au fond de ballon

Partie Expérimentale

que nous avons réduit en poudre après séchage. A l'aide d'un appareillage approprié, nous avons réalisé des pastilles pour chaque échantillon (Figure. II.10),



Figure. II.10 : Pastilles de : 1. Alfa naturel mercerisé (ANM), 2. Alfa naturel mercerisé fonctionnalisé (ANMF), 3. Hydrogel polymère (HP)

Dans tous les essais réalisés pour la préparation des pastilles, les dérivés cellulosiques n'ont pas montrés un caractère plastique, une discontinuité de surface a été observée. L'aspect de ce dernier varie suivant le système avec le quel on procède la préparation. L'échantillon obtenu par précipitation de système polymère/Méthanol avec le ratio 60/40 dans le bain de coagulation méthanol/eau, a montré une surface peu discontinue.

II.6.6. Etude de dissolution in vitro des formulations à base d'Alfa naturel :

- **Principe de la méthode**

L'essai de dissolution se fait à l'aide d'un appareil approprié appelé « dissolu-test », composé de six à huit récipients cylindriques à fond hémisphérique d'une capacité nominale de 1000 ml, dans lesquels est introduit le milieu de dissolution. Ces récipients sont placés dans un bain d'eau thermostaté à 37°C et chacun d'eux est muni d'un agitateur à palettes ou à panier. La partie supérieure de la tige de l'agitateur est reliée à un moteur muni d'un régulateur de vitesse. Les prélèvements des échantillons sont effectués en mode manuel à l'aide d'une seringue [199].

- **Préparation de milieu tampon**

Dans un récipient en verre, nous avons mélangé une masse de 2,04 g de KH_2PO_4 avec 3 litres d'eau distillée, sous agitation magnétique. Nous avons mesuré le pH de la solution à l'aide d'un pH-mètre, une valeur de $\text{pH} = 4,10$ est obtenue. Ensuite, nous avons ajusté la valeur de pH par l'ajout d'une solution de NaOH (2g/l) jusqu'à l'obtention d'une valeur de $\text{pH} = 6,8$ pour le milieu physiologique intestinal est d'une solution 0.1M de HCl jusqu'à l'obtention d'une valeur de $\text{pH} = 1,2$ pour le milieu physiologique de l'estomac.

II.6.7. Détermination du point isoélectrique des formulations à base d'Alfa naturel:

Le point de charges nulles pH_{pzc} est le paramètre correspond au pH pour lequel la surface du solide présente une charge nulle. la présence des ions OH^- et H^+ dans la solution peut changer le potentiel de charges de surface des adsorbants :

Partie Expérimentale

-Si le pH de la solution est inférieur à son pH_{pzc} , les groupes fonctionnels de surface des adsorbants seront protonés par excès de protons H^+ et l'adsorbant est attracteur d'entité négative.

-Si le pH de la solution est supérieur à pH_{pzc} , les groupes fonctionnels de surface seront déprotonés par la présence des ions OH^- de la solution et l'adsorbant est attracteur d'entité positif.

Pour déterminer expérimentalement le point isoélectrique des adsorbants, on met dans sept (7) erlens différents 25ml de NaCl avec 25mg d'adsorbant. Les différentes suspensions (NaCl+adsorbant), sont ajustées à des pH allant de 2 à 12 en ajoutant à la suspension soit HCl 0.1M ou du NaOH 0.1M. Ces différents pH sont les pH initiaux (pH_i) des suspensions. Les sept suspensions sont agitées pendant 24 heures. Ce temps écoulé, le pH final de chaque solution est mesuré (pH_f). Les expériences ont été reconduites jusqu'à trois fois pour la reproductibilité des résultats. On porte sur un graphe $\Delta pH = f(pH_i)$ ou $\Delta pH = pH_i - pH_f$.

II.6.8. Détermination des fonctions de surface des formulations à base d'Alfa naturel

- **Acidité de surface** : L'acidité de surface est estimée en mixant 0.05g d'adsorbant avec 100 ml de solution de NaOH 0.01M dans un erlen fermer. La suspension est agitée pendant 1 heure, filtrée et le reste de NaOH est titré avec une solution de HCl 0.01M
- **Basicité de surface** : La Basicité de surface est déterminée en mixant 0.05g d'adsorbant avec 100 ml de solution de HCl 0.01M dans un erlen fermer. La suspension est agitée pendant 1 heure, filtrée et le reste de HCl est titré avec une solution de NaOH 0.01M.

II.6.9. Détermination du degré de fonctionnalisation de la biomasse cellulosique

Le degré des groupements fonctionnels introduits par la Réaction de fonctionnalisation de la cellulose par l'anhydride maléique a conduit à l'apparition des fonctions carboxyliques dans la biomasse cellulosique, comme le montre également (Fig II.11).

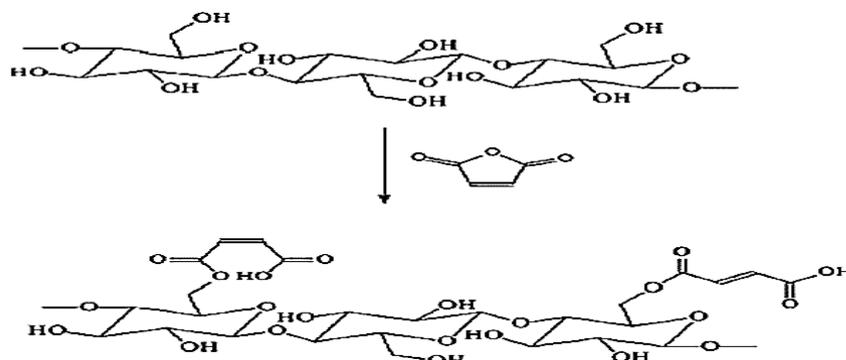


Fig. II.11. Réaction de fonctionnalisation de la cellulose par l'anhydride maléique

Partie Expérimentale

La concentration des groupements carboxyliques introduits dans la biomasse peut être déterminée par la méthode du dosage indirect (de la solution obtenu après filtration) par une solution de HCL de concentration 2M en utilisant la phénolphtaléine comme indicateur. La solution passe du rose pâle à l'incolore. La concentration de fonctions carboxyliques est calculée selon la méthode décrite dans la littérature [200].

$$C_{COOH} = \frac{C_{NaOH} \times V_{NaOH} - C_{HCl} \times V_{HCl}}{M}$$

Eq.II.10

Où C_{NaOH} et C_{HCl} sont les concentrations des solutions NaOH et HCl (mmol/L), respectivement. V_{NaOH} est le volume de solution de NaOH (L), V_{HCl} est le volume de HCl utilisé dans titration de la base non réagie en excès (L) et M est la masse de la biomasse modifiée en (g).

II.6.9.Suivie de la libération du Principe actif par UV-visible

- **Etablissement de la courbe d'étalonnage**

Les absorbances de solution analysée à la longueur d'onde $\lambda_{max} = 264$ nm regroupés dans le tableau suivante :

Tableau. II.6: Concentrations en IB utilisées pour l'établissement de la courbe d'étalonnage

La concentration $10^{-4}M$	5	10	15	20
Absorbance	0.33	0.60	1	1.32

La courbe d'étalonnage de l'ibuprofène est illustrée dans la figure ci-dessus.

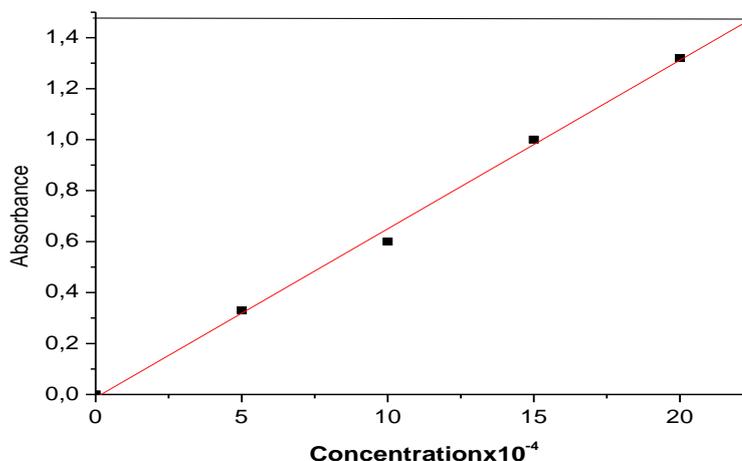


Figure II.12. Courbe d'étalonnage de l'ibuprofène.

Partie Expérimentale

- **Test de dissolution :**

Les essais de dissolution du principe actif ont été réalisés à l'aide d'un appareil à palettes tournantes (Copley, England) (figure. II.13). Les échantillons sont soumis à une agitation constante dans 900 ml de milieu de dissolution préparé précédemment, à une température constante de 37 °C ($\pm 0,5$ °C). La vitesse de rotation des palettes est fixée à 50 tr/min. Aux temps prédéterminés, des échantillons de 4 ml du milieu ont été prélevés et une quantité équivalente du milieu tampon fraîchement préparé a été ajoutée de nouveau au milieu de dissolution pour maintenir le volume constant. Le contenu en ibuprofène de chaque échantillon a été dosé par spectrophotométrie UV-Visible à 264 nm.



Figure II.13. Montage de dissolu test.

- **Étude de dissolution in vitro des formulations :**

Dans cette partie, notre objectif est d'étudier les profils de libération de l'ibuprofène à partir des 3 formulations

Dans un premier temps on a établi la cinétique de libération du principe actif pour les trois formulations à pH=1.2 (gastrique) et pH= 6.8 (intestinale).

Dans un deuxième lieu nous avons étudié l'effet de la température sur la cinétique de libération de l'ibuprofène à (T=20°C, T=37°C, T=40°C et T=47°C) pour les différentes formulations pour les deux pH.

Est enfin nous avons étudié l'effet de la concentration de l'ibuprofène (IB) sur la cinétique de libération pour les trois formulations pour les deux pH.

Les profils de libération de l'ibuprofène à partir Des trois formulations ont été mesurés en utilisant la spectroscopie UV-visible. Une courbe d'étalonnage de la concentration de l'IB en fonction de l'absorbance (A) a été utilisée pour calculer la concentration (en mole) de l'IB qui a été libérée à partir des formulations. Le pourcentage de l'IB libéré à partir des formulations à un

Partie Expérimentale

temps donné (t) a été calculé par le rapport entre la masse libérée au temps t (Mt) et la masse de l'IB utilisée initialement (Mi) que multiplier par 100 :

$$X (\%) = M_t / M_i * 100 \quad \text{Eq.II.11}$$

II.7 .Caractérisation

II.7.1. Infrarouge à transformateur de Fourier : L'appareillage utilisé est un spectrophotomètre à transformateur de Fourier FTIR de type Shimadzu. Les échantillons analysés sont à l'état solide en pastille, avec le KBr à 3 % en concentration massique.

II.7.2. Spectroscopie d'Ultraviolet et du visible : Cette technique permet le suivi de la libération des principes actifs. L'appareillage utilisé est un spectrophotomètre UV/Vis (UNICAM 3000).

II.7.3. Diffraction rayon X (DRX) : Un diffractomètre à rayons X (Philips X'Pert, Pays-Bas), équipé d'un rayonnement CuK α , $\lambda = 1,78 \text{ \AA}$, 40 kV, 30 mA, une vitesse: $1,2^\circ / \text{min}$ et une plage d'angle de diffraction de $2\theta = 2$ à 12° a été utiliser.

II.7.4. Analyse thermogravimétrique (TGA) L'analyse thermique des composés préparés a été réalisée à l'aide d'un analyseur thermogravimétrique. L'analyse thermogravimétrique a été utilisée pour étudier le comportement de décomposition thermique de ces composés. Les tests ont été effectués dans une atmosphère riche en azote, à une vitesse de balayage de $10^\circ \text{C} / \text{min}$ et dans une plage de températures programmée de 30°C à 600°C . Un échantillon de $12,0 \pm 1,0 \text{ mg}$ a été utilisé pour chaque test. Le changement de poids a été enregistré en fonction de la température.

II.7.5. Propriétés Thermiques (DSC Température de Fusion)

La stabilité thermique des échantillons hydrogels synthétisés à été réalisée à l'aide d'un calorimètre différentielle à balayage DSC (NETZSCH DSC 214)

II.7.6. Microscopie électronique à balayage (MEB) et à force atomique AFM:

La morphologie de la structure poreuse des échantillons de chitosanes et des fibres de celluloses ainsi que les hydrogels synthétisés correspondants ont été examinés respectivement avec un microscope électronique à balayage MEB (JSM-7001F, JEOL) et avec un microscope à forces Atomiques AFM (MFP 30 Classic Asylum). Les échantillons analysés sont à l'état solide en pastille pour exposer leurs structures ultérieurement.

CHAPITRE III
RESULTATS ET DISCUSSION

RESULTATS ET DISCUSSIONS

III. 1.Synthèse d'un hydrogel a base de HEMA et de chitosane

III.1. Caractérisation de chitosane

III.1.1.Caractérisation spectroscopique (FTIR) du Chitine et de Chitosane :

On rappelle que la spectrophotométrie dans le domaine de l'infrarouge moyen (400- 4000 cm^{-1}) est la plus utilisée car la plupart des fréquences caractéristiques des groupements fonctionnels y sont situées [101]. Elle présente un intérêt considérable pour l'étude de la structure du chitosane extrait.

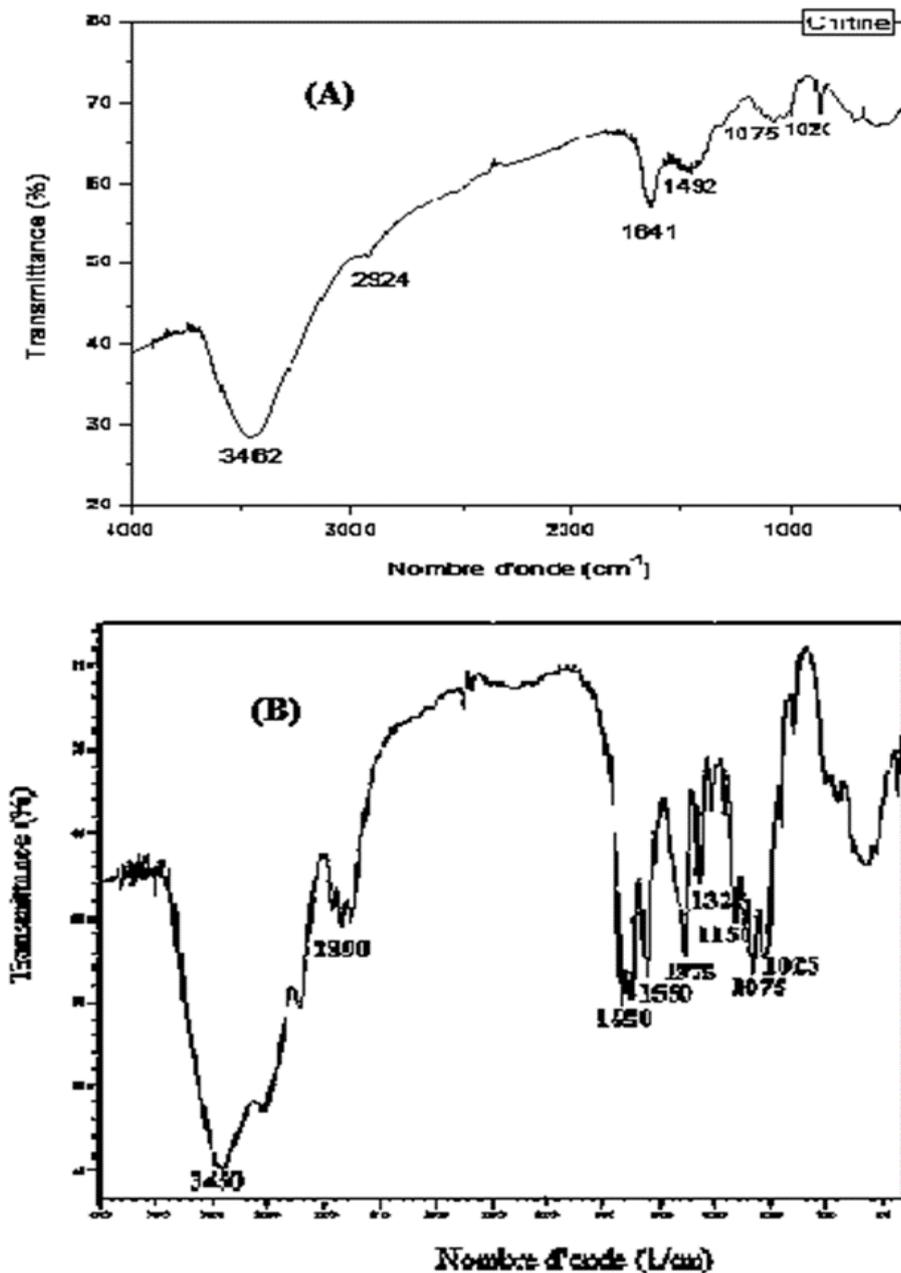


Figure .III.1. : Spectre IR de :(A) Chitine et (B) chitosane (7)

Résultats et Discussions

D'après le spectre IR de la Chitine (Figure III.1.A), on remarque : L'apparition d'une bande à 3462 cm^{-1} qui signifie une vibration d'élongation de la liaison ($-\text{OH}$), et une vibration d'une élongation symétrique à 2924 cm^{-1} qui caractérise la liaison(C-H).

La bande à 1641 cm^{-1} correspond à l'amide I et une élongation de la liaison (C=O). On peut observer aussi des bandes à 1075 cm^{-1} et 1020 cm^{-1} qui correspondent aux vibrations d'élongation des liaisons (C-O-C) et (C-N), respectivement [201].

L'ensemble des bandes d'absorptions qui apparaissent, relatives à des échantillons de chitosane. Sont résumées dans le tableau III.1.1 (voir Annexe)

D'après le spectre FTIR d'un échantillon de chitosane (Figure III.1.B), on remarque l'apparition d'une large bande à 3450 cm^{-1} correspondant aux vibrations d'élongation des groupements hydroxyles ($-\text{OH}$) et vibration d'étirement de ($-\text{NH}$) incluant les liaisons d'hydrogène. L'absorbance de cette bande dans le spectre du chitosane diminue en intensité et se déplace vers une fréquence plus élevée. Ceci est un signe de diminution des liaisons d'hydrogène en raison de l'état amorphe du chitosane.

Selon Kassai[202], l'intensité des pics entre 3000 et 3250cm^{-1} (caractérisant les liaisons d'hydrogène intermoléculaire), qui diminue avec l'augmentation du degré de désacétylation, ainsi leurs apparition dans le spectre de chitosane, nous laisse suggérer que ce dernier est très désacétylé [203] (Voir figure III.2).

Ainsi, on trouve deux pics d'absorption caractérisant la liaison (C-H) de groupe ($-\text{CH}_2-$) ; où on observe un pic à 2940 cm^{-1} qui désigne une élongation asymétrique et l'autre à 2890cm^{-1} une élongation symétrique (Voir figure III.1.B).

D'autre part, les bandes observées à 1650 cm^{-1} et 1550 cm^{-1} désignent des fortes vibrations dues à l'étirement de la liaison (N-H) d'amine primaire et secondaire [204].

Les bandes d'absorption de la structure saccharidique apparaissent à :

- Une bande d'absorption à 1150 attribué aux vibrations de (C-O).
- Une bande d'adsorption à 1075 cm^{-1} caractéristique du groupement (C-O-C).
- Une bande d'adsorption à 1025 cm^{-1} attribué aux vibrations de (C-N) [201].

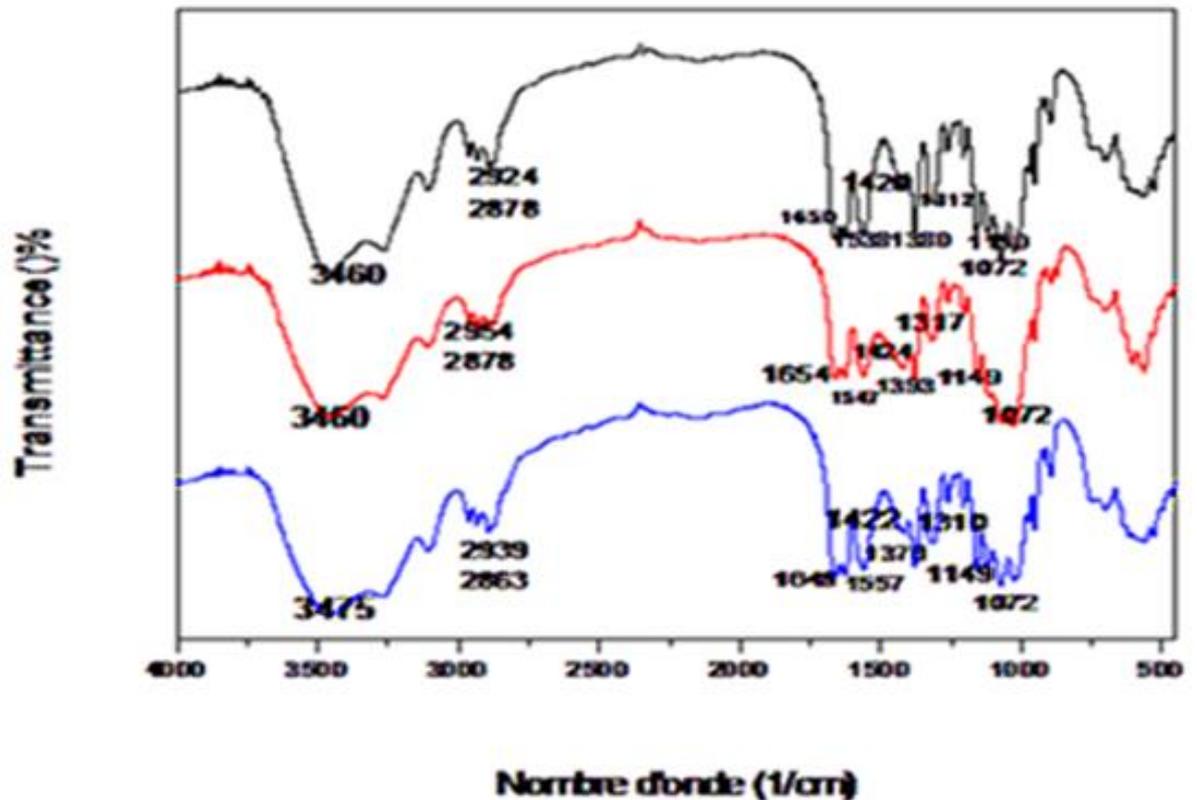


Figure.III.2: Spectre IR du chitosane (Chit 3(-), Chit 7(-),et Chit 11(-))

III.1.2. .Caractérisation Spectroscopique (DRX) du Chitosane

La diffraction Rayon X a été réalisé dans le but de confirmé la formation de chitosane et pour distinguer la structure cristalline de ce dernier. Le spectre DRX du chitosane Fig. III.3 présente deux larges pics de diffraction à $2\theta = 10^\circ$ et 20° , qui sont typiques des empreintes digitales de chitosane semi-cristallin [107], ainsi les cristaux hydratés sont marqués par un petit pic de diffraction à $2\theta=10,4^\circ$ ($d=8,51 \text{ \AA}$), de plus, un halo vers 20° est observé pour la structure amorphe). La cristallinité et l'agencement moléculaire sont deux paramètres importants car ils contrôlent un certain nombre de propriétés comme la solubilité, la sorption et l'accessibilité des sites internes des macromolécules, les propriétés de gonflement et de diffusion Par exemple [108].

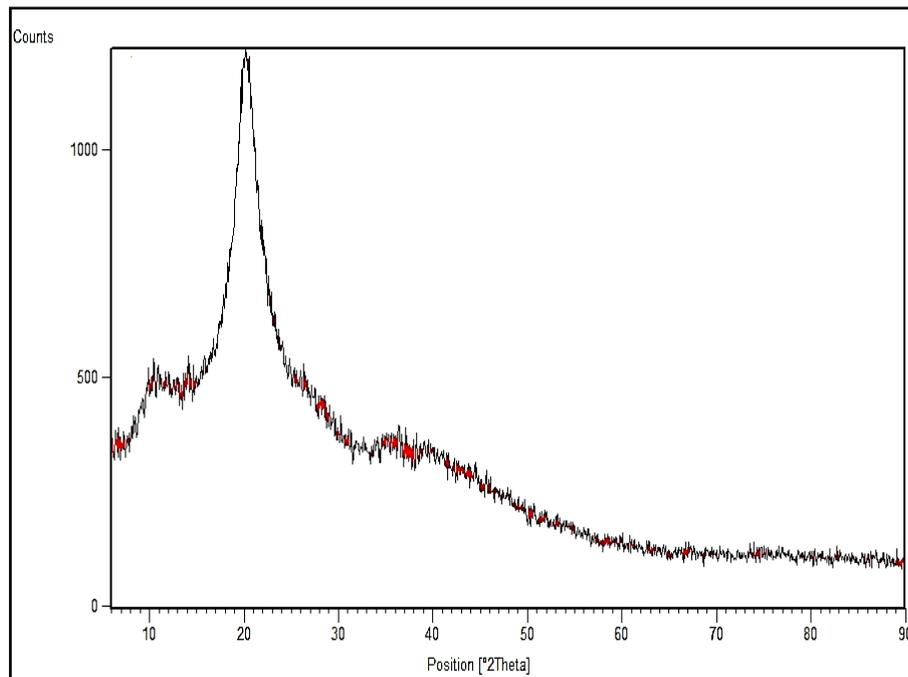


Figure. III.3 :diffractogramme XRD du Chit 3 (DD=75%)

III.1.3. Microscope électronique à balayage (MEB) et microscope à Force Atomique (AFM)

L'image obtenue par microscope électronique à balayage de l'échantillon du chitosane 3 ($M_v = 11,56 \cdot 10^4$ g/mole), est présentée sur la figure. **III.4**. Elle révèle que le Chit.3 est composé de plusieurs fibres liées entre elles par des liaisons, dont leurs forces dépendent du DD. ce qui justifier la solubilité ou non de ce dernier [205].

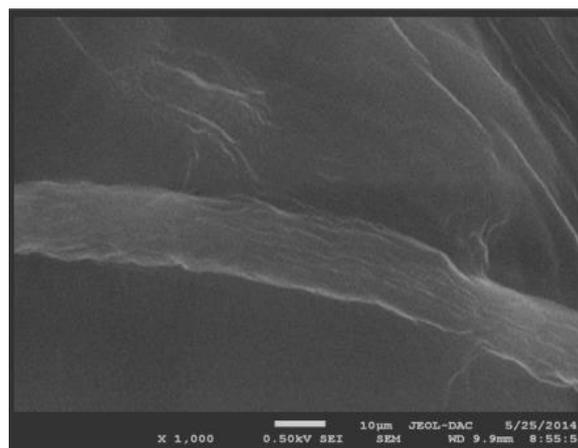


Figure III.4: Image MEB de Chit.3

L'image obtenue par AFM de la **Figure III.5** de l'échantillon du chit.3 confirme l'état fibreux de ce dernier. Elle révèle que le Chit.3 est constitué de nanofibres superposés formant ainsi un réseau interpénétré [205].

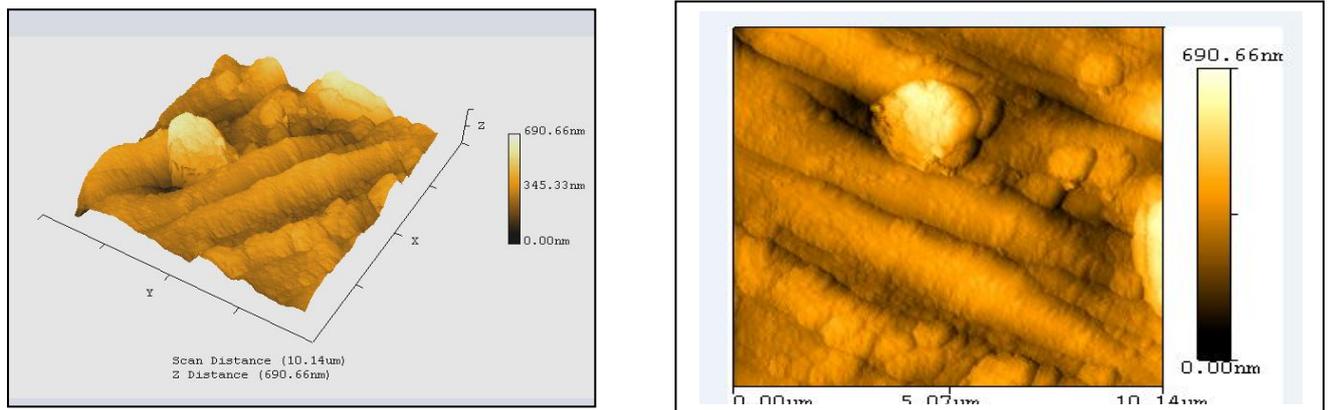


Figure III.5 : Image AFM de Chitosane (Chit.3).

III.1.4 Dépendance du degré désacétylation DD avec le taux de cristallisation du chitosane

Les figures III.6-8, illustrent les thermogrammes de DSC du Chit.7, Chit.10 et du Chit.11. On remarque l'apparition d'un large pic endothermique obtenu par le premier chauffage dans la région de température (50°C - 150°C), cela est lié à la mobilité des segments amorphes des chaînes de chitosane. Des études ont montré la dépendance de la cristallinité du degré désacétylation DD, le taux de cristallinité ainsi que la taille cristalline diminue avec l'augmentation du DD [102,103]. D'un autre côté, Ogawa et Yui [108] ont observé qu'un chitosane pur (DD =100%) est moins cristallin qu'un chitosane modifié obtenu par désacétylation partielle de la chitine [108]. Cela confirme les résultats trouvés, c'est-à-dire pour le Chitosane 7 dont le DD =58,75% est plus cristallin que le chitosane 10 (DD=62,1%) et le chitosane 11 (DD =75%), lui faut une température plus haute pour chasser l'eau lié.

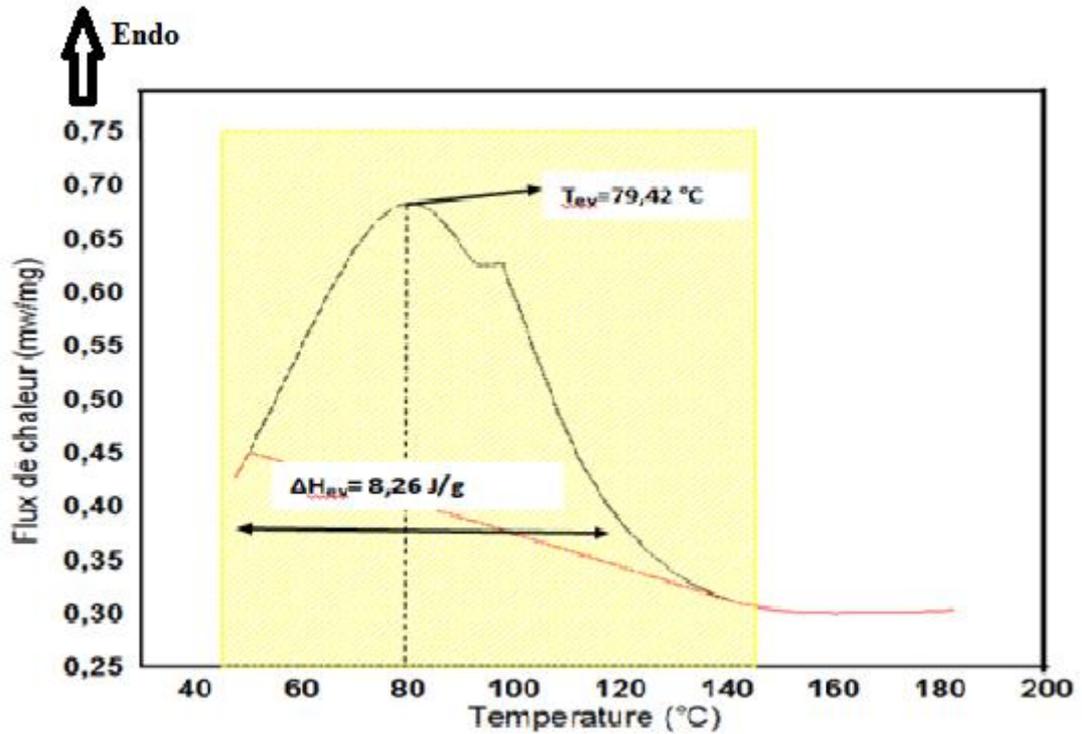


Figure.III.6. Thermogramme DSC obtenus lors du premier balayage du Chitosane 11 (DD=75%).

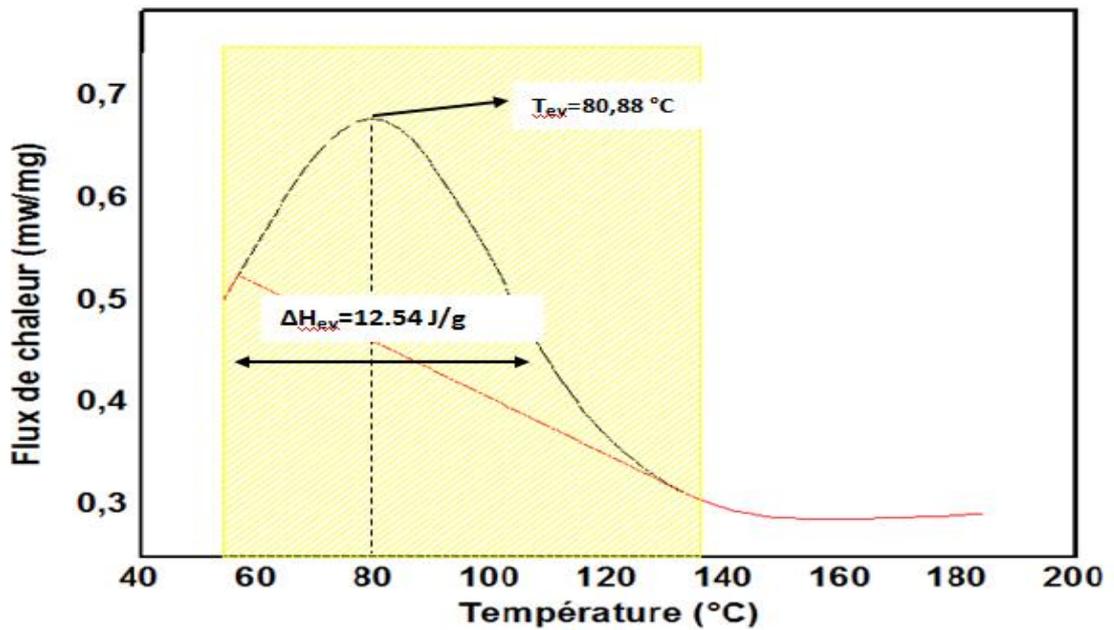


Figure.III.7. Thermogramme DSC obtenus lors du premier balayage du Chitosane 10 (DD=62,10%)

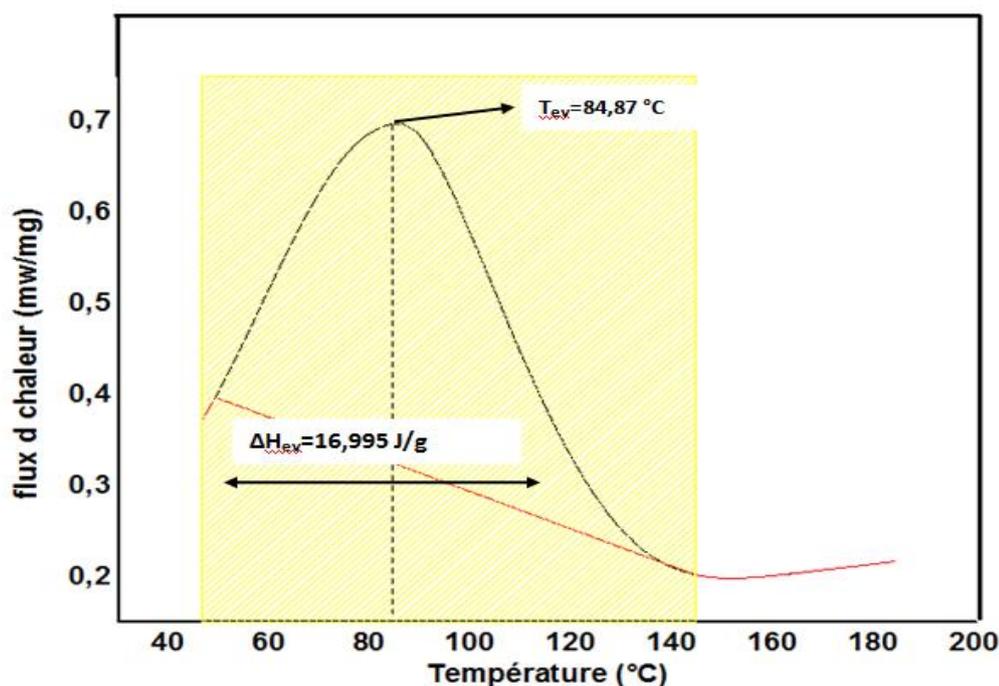


Figure.III.8. : Thermogrammes DSC obtenus lors du premier balayage du Chit 7 (DD=58,75%)

III.1.5.Détermination de la viscosité et du poids moléculaire du chitosane

Les Poids moléculaires des différents échantillons de chitosane sont rassemblés dans le tableau.III.1.1

Tableau.III.1.1:Poids moléculaires M_v des différents échantillons de chitosane.

Chitosane	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11
Viscosité (l/g). 10^{-2}	19.52	24.95	08.11	02.44	09.52	11.41	08.72	16.23	19.68	28.11	32.24
M_v (g/mol). 10^{-4}	22.54	27.12	11,56	04.67	13.56	14.95	12.25	19.54	22.63	29.71	32.90

Les valeurs du poids moléculaires du chitosane dépendent intimement du procédé de préparation, car ce dernier peut induire une dégradation des chaînes macromoléculaires lors de sa production. Les chaînes macromoléculaires du chitosane ont généralement un M_v de l'ordre de 100 à 1900 KDa [116,117].

Comparé à d'autres échantillons cités dans la littérature [116], ces échantillons ont des poids moléculaires relativement élevés. Ceci est dû probablement au traitement alcalin en NaOH lors de la désacétylation de la chitine, les paramètres température et concentration en NaOH ont une forte action sur le poids moléculaire de chitosane.

III.1.6. Détermination du degré de désacétylation de Chitosane par spectroscopie FT-IR

Il existe plusieurs méthodes pour déterminer le DD du chitosane, les plus utilisées sont les méthodes basées sur l'électrochimie, la RMN ^1H , la spectrophotométrie UV [101-106]. La limite de ces techniques est la solubilité des matériaux en milieu aqueux. Pour pallier à cet inconvénient, on peut utiliser la RMN du solide qui ne permet de déterminer le DD que dans un domaine limité, d'où notre choix s'est porté sur la spectroscopie infrarouge qui permet la caractérisation des échantillons quel que soit leur DD. C'est cette dernière technique que nous avons utilisé pour caractériser les échantillons de chitosane.

Nous avons donc déterminé les degrés de désacétylation des différents échantillons en utilisant un spectrophotomètre FTIR Shimadzu. Les spectres ont été enregistrés pour des nombres d'onde compris entre 400 et 4000 cm^{-1} .

Les degrés de désacétylation obtenus à partir des absorbances des bandes à 1654 et 3450 cm^{-1} de chaque spectre et de l'équation Éq II.3 (voir partie expérimentale) sont donnés dans le Tableau III.1.2.

Tableau III.1.2. Degrés de désacétylation des échantillons de chitosane déterminés par spectroscopie infrarouge.

Chitosane	01	02	03	04	05	06	07	08	09	10	11
DD (%)	55.12	54.51	55.42	51.45	51.70	58.17	58.75	52.47	59,17	62,10	75,00

L'analyse des résultats de la mesure du degré de désacétylation montre que celui-ci augmente approximativement pour des concentrations élevées de NaOH (de l'ordre de 14 M).

Ainsi, la variation de la concentration de NaOH influence significativement sur la vitesse de réaction de désacétylation que la température. La température, dans cette étape, est un facteur qui affaiblit la liaison des groupes acétyle et accélère la réaction de désacétylation.

III.1.7. Influences des différents paramétrés sur le procédé chimique d'extraction de chitosane

III.1.7.1. Influence du temps sur le procédé de déminéralisation en fonction de la concentration d'acide digestive

La figure. III.9 présente une étude de l'influence du temps sur le procédé de déminéralisation en fonction de la concentration d'acide digestive. A 25 °C pour une concentration de 1,5 M d'HCl, la déminéralisation est complétée à environ 6 h.

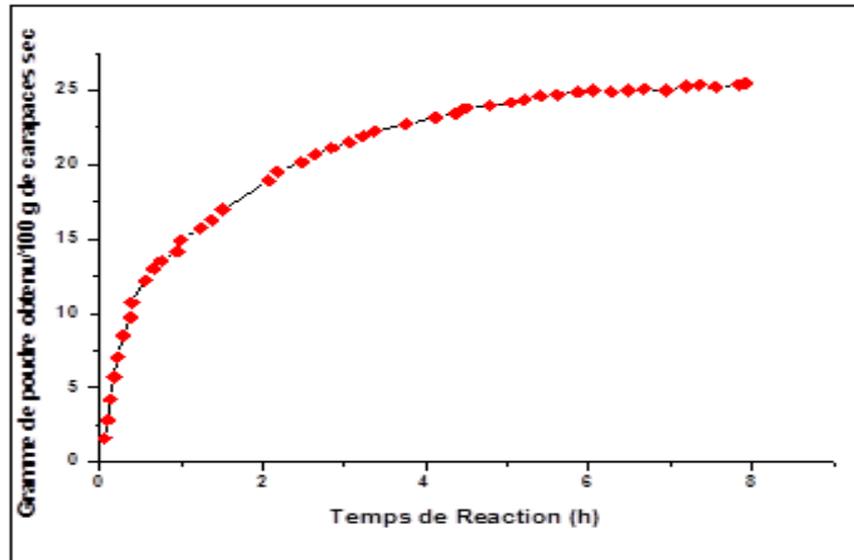


Figure III.9: Influence du temps sur la déminéralisation des exosquelettes de crevettes à 25 °C par HCl 1,5 M.

Ainsi, plus la concentration d'acide est élevée, plus les couches carbonatées des exosquelettes sont attaquées rapidement par l'absorption de l'acide [206]. D'autre part, l'augmentation de la température accélère non seulement la réaction de déminéralisation proprement dite, mais elle semble permettre également de ramollir la carapace, facilitant du même coup l'absorption de l'acide.

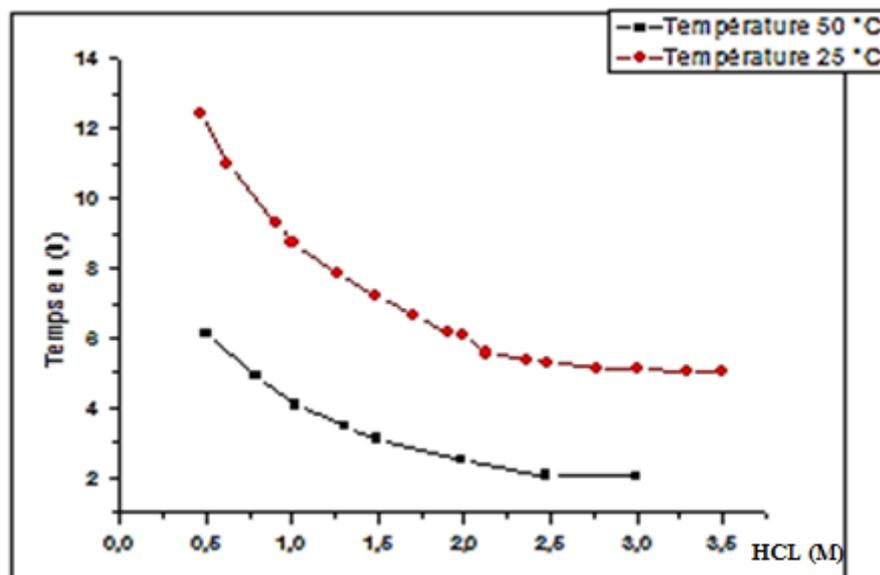


Figure.III.10:Influence de la concentration de HCl sur le temps de la déminéralisation des exosquelettes de crevettes à température ambiante 25 °C et à 50 °C.

La figure.III.10 permet de comparer les résultats de la déminéralisation réalisée sous différentes concentrations de HCl et à deux températures (25 et 50 °C). d'après ,cette figure l'élévation de température permet a la fois de réduire de 2 a 3 fois le temps de réaction (infrastructure plus petite) et la quantité d'acide d'environ 2 fois par rapport a 25 °C (réduction de produits chimiques), les conditions préconisées pour la déminéralisation sont : une température de 50 °C et une concentration d'acide de 2 M. Toutefois, la température de déminéralisation plus élevée (> 50 °C) n'est pas avantageuse du point de vue environnemental. Cette élévation thermique augmenterait le taux d'évaporation. Cela pourrait causer des impacts environnementaux [207].

III.1.7.2. Influence de la concentration de NaOH et de la température sur la désacétylation

Dans le cadre des essais expérimentaux, l'interaction de la concentration de la solution alcaline et de la température a été étudiée pour un temps de réaction constant d'une heure.

La réaction de desacétylation en milieu basique est résumée par l'équation Eq.III.1.6 :



Ou CS: Représente la chaine de chitosane.

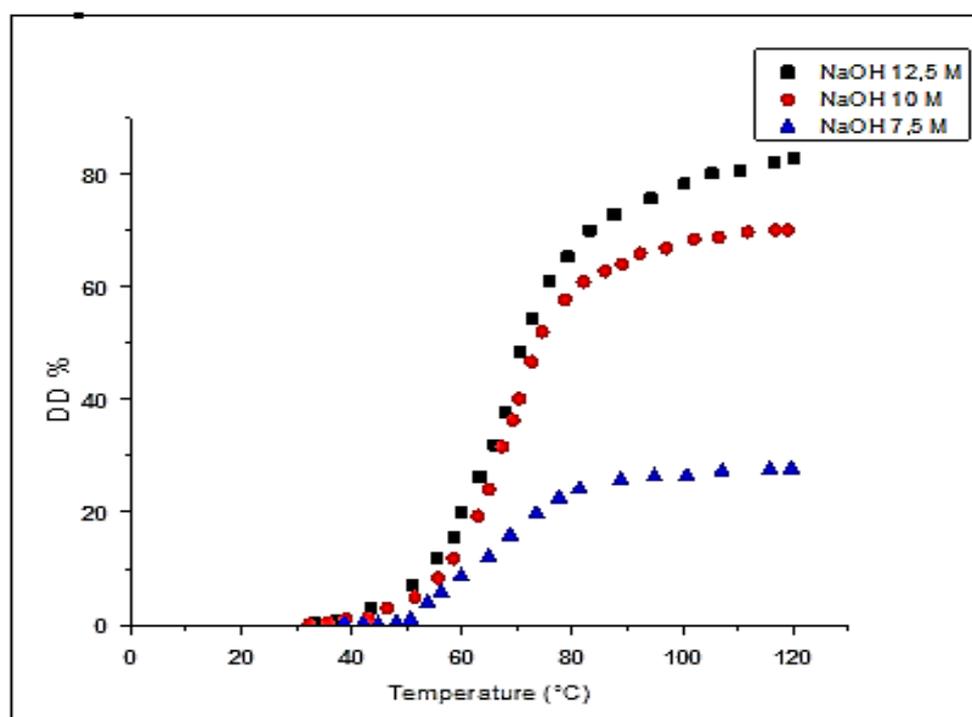


Figure III.11. Influence de la température sur le degré de désacétylation
Après une heure pour différentes concentrations de NaOH.

D'après la figure.III.11, l'analyse des résultats de la mesure du degré de desacétylation montrent que celui-ci augmente avec l'augmentation de la concentration de NaOH et de la température. Ainsi, la variation de la concentration de NaOH influence plus significativement la vitesse de réaction du DD que la température. La température, dans cette étape, est un facteur qui affaiblit la liaison des groupes acétyle et accélère la réaction de desacétylation.

III.1.7.3. Influence de la concentration de NaOH et du temps sur la désacétylation

La de acétylation en fonction de la concentration de NaOH étudiées (de 4 à 14 M) et du temps de réaction a une température constante de 80°C est présentée a la figure (III.12). Cette réaction de desacétylation semble être complétée après une période variant de 90 à 120 min selon la concentration en NaOH. Par ailleurs, pour une concentration de NaOH plus faible (8,75 M), cette réaction est incomplète même après 3 h. Pour différents auteurs [207,208], cette limite peut être expliquée par la cinétique E_a de la réaction de desacétylation.

Les liaisons entre les groupes d'amine et d'acétyle n'ont pas été complètement coupées en raison de l'énergie d'activation qui n'est pas suffisante dans ce cas. Par conséquent, dans le cas d'une faible concentration de NaOH (inférieure à 10 M), la desacétylation ne se produit pas complètement. Les produits de desacétylation, dans ces conditions expérimentales, sont représentatifs de la composition mixte chitine/chitosane. Ainsi, pour obtenir un chitosane de bonne qualité, il faut reprendre le traitement plusieurs fois à l'aide de solution NaOH [207]. Ce régime de retraitement n'est techniquement pas facile et économiquement peu rentable à grande échelle.

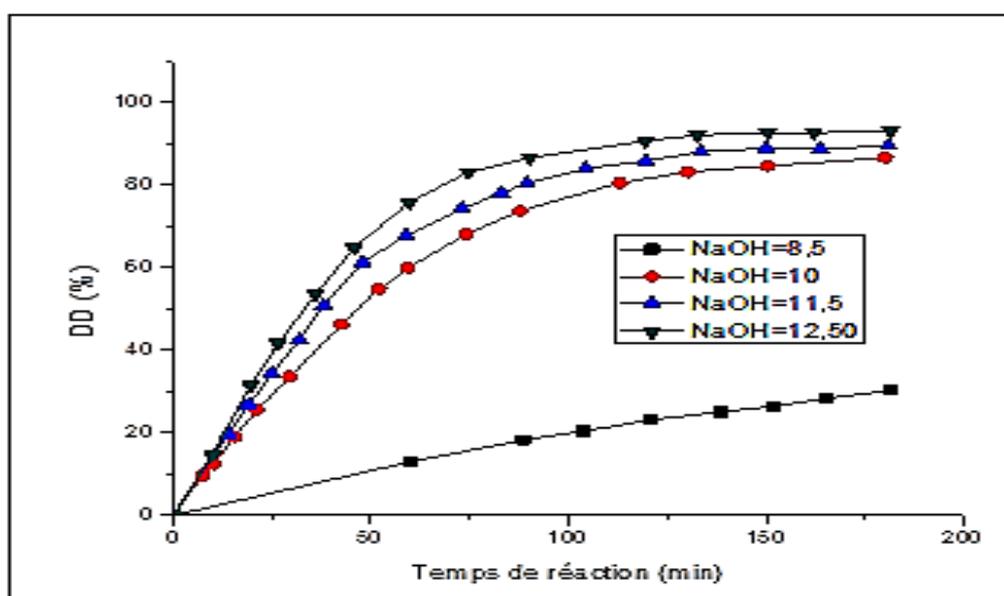


Figure. III.12. Influence de la concentration de NaOH et du temps de réaction sur le degré de désacétylation à 110 °C.

Résultats et Discussions

L'analyse des résultats (Figure.III.12) montre que la meilleure desacétylation a commencé après 60 min, pour les trois concentrations de NaOH étudiées. A ce moment, l'énergie d'activation pour la desacétylation peut être atteinte et la rupture de liaisons chimiques a lieu. Toutefois, cette rupture des groupements d'acétyle n'est significative qu'au niveau de la concentration alcaline élevée (> 10 M). La diffusion de la solution alcaline sur le substrat de carapaces augmente en fonction de temps. Ces résultats obtenus (Figure.III.12) confirment l'hypothèse qu'il existe une interaction entre la concentration de NaOH et le temps de réactions sur le DD.

III.1.7.4. Influence de la température et du temps de chauffe sur le rendement de chitosane au cours de la désacétylation

D'après les figures III.13 le rendement de chitosane diminué avec l'augmentation de la température et du temps de chauffe, cela est due probablement, à la dégradation partielle des chaînes moléculaires du chitosane qui va entrainer une diminution de son poids moléculaire.

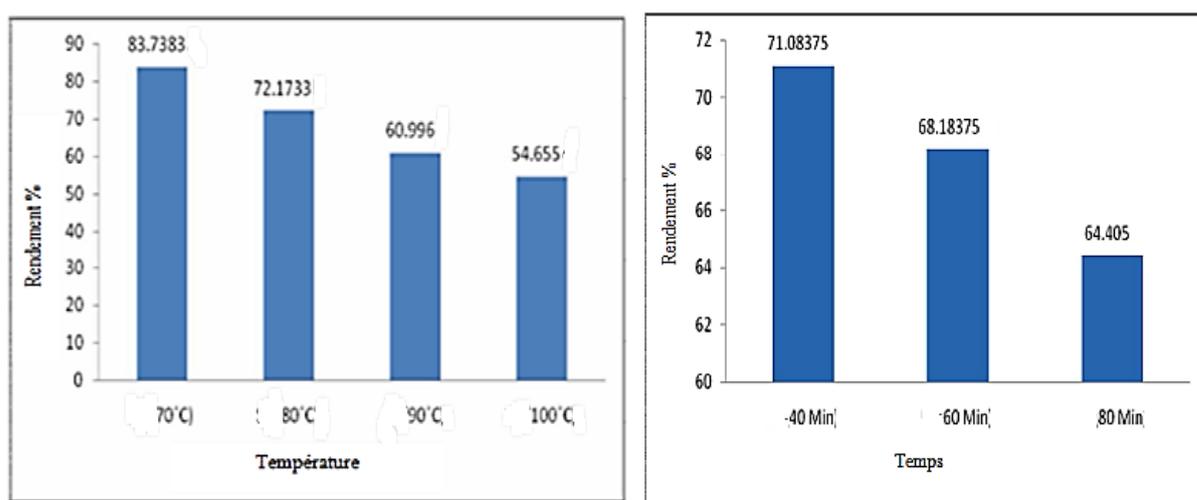


Fig.III. 13. Influence de la température de chauffe et du temps de chauffe sur le rendement de chitosane au cours de la désacétylation.

III.1.8. L'hydrogel à base de chitosane et HEMA:

III.1.8.1. Caractérisation spectroscopique FTIR :

Les figures III.14-16 montrent les spectres infrarouges de monomère HEMA, Chitosane (l'hydrogel préparé (Hyd.1-3)) et les bandes d'absorptions sont mentionnées dans le tableau III.1.3

Tableau III.1.4: Nombres d'ondes et type des vibrations des différents groupements de L'hydrogel 1-3 à base de HEMA-Chitosane.

Groupement	Nombre d'onde (cm ⁻¹)	Type de vibration
-OH	3450	Elongation
CH ₃ -CH ₂ , CH	2910	Elongation asymétrique
C=O	1730	Elongation
-CH ₃	1450	Déformation
-OH	1400	Déformation dans le plan
C-O (ester)	1275	Elongation
C-OH	1150	Elongation
C-O-	1080	Elongation
C-H	750-950	Déformation (balancement)

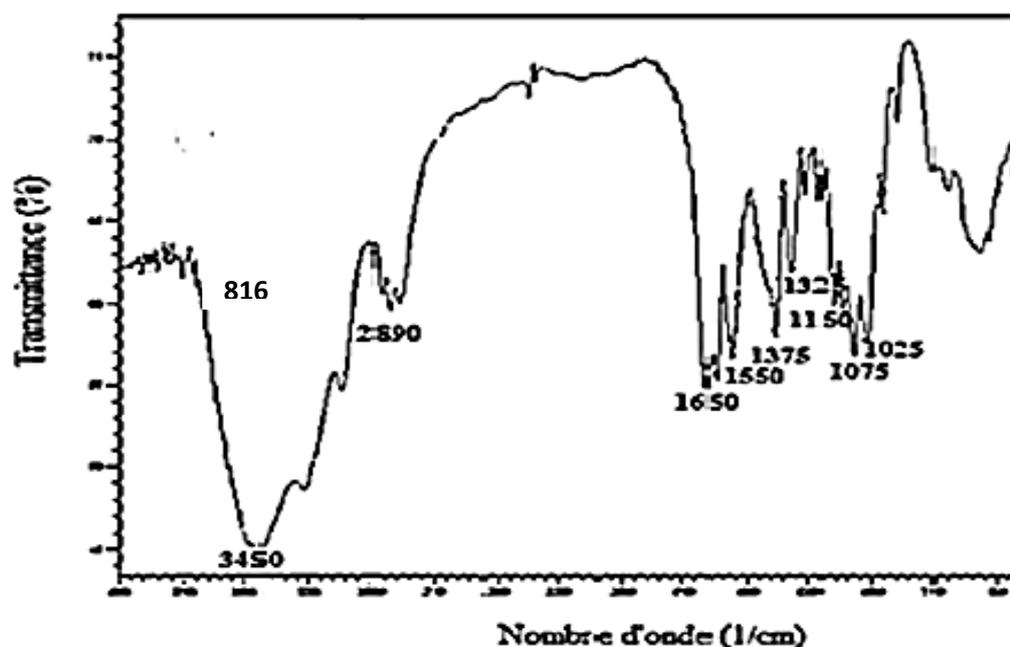


Figure .III. 14: Spectre IR de chitosane

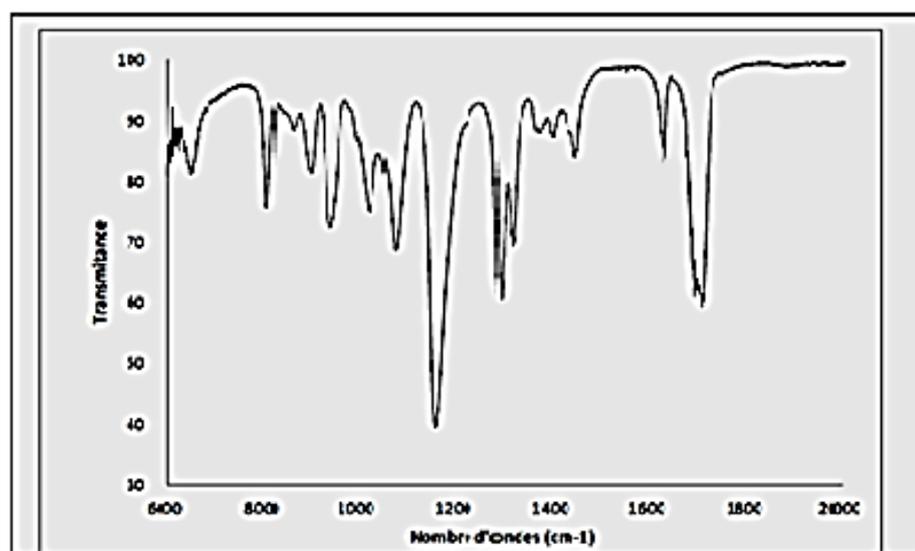


Figure.III.15spectre infra rouge de monomère HEMA

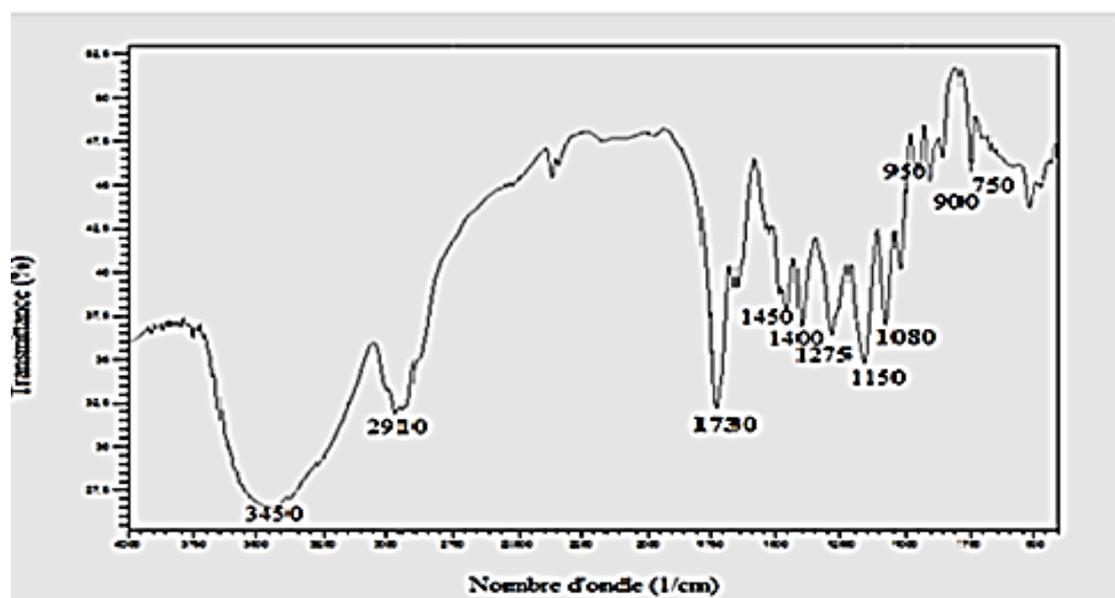


Figure III.16 Spectre FTIR de l'hydrogel 1-3.

L'analyse du spectre IR Figure.III.17 a été menée dont le but de savoir s'il y a eu vraiment un greffage entre le copolymère HEMA et le chitosane. A partir du spectre FTIR d'hydrogel **Figure.III.17**, on observe une diminution de l'intensité des bandes à 1075-1080 cm^{-1} et une augmentation de l'intensité des bandes à 1275 cm^{-1} qui correspondent à la formation de la liaison C-O-C de l'éther, cette observation confirme la réaction de réticulation entre l'HEMA et le Chitosane.

D'autre par la disparition de la bande à 1640 cm^{-1} de la double liaison C=C de l'agent de réticulation (N, N'-Méthylènebisacrylamide) dans le spectre de l'hydrogel synthétisé figure.III.17 confirme le greffage du copolymère HEMA avec le chitosane.

L'apparition des bandes à 3450 cm^{-1} , 750-950 cm^{-1} , et 1275 cm^{-1} dans le spectre IR de la figure.III.17, peuvent être attribuées respectivement aux groupements (-OH), (-CH) et (C-O) appartenant à la fois à la chaîne de Chitosane et au copolymère HEMA. D'autre part, on remarque la présence d'une bande à 1730 cm^{-1} et une autre à 2910 cm^{-1} caractérisant les groupements carbonyle et (-CH₂) de méthacrylate HEMA.

III.8.2. Etude du gonflement de l'hydrogel synthétisé (HEMA/Chitosane)

III.8.2. 1. Influence du rapport massique sur le taux de gonflement:

Pour la polymérisation du système HEMA – chitosane, on a utilisé des faibles concentrations de l'agent de réticulation (NMBA) et de l'acide acétique pour dissoudre le chitosane, on obtient ainsi un polymère à réseau hybride [209]. Pour déterminer l'influence du rapport massique de HEMA/chitosan sur le Gonflement du Réseau polymérique, On a fait varier, la concentration du chitosane (% en poids). En outre, l'absorption de l'eau par l'hydrogel à l'équilibre (gonflement à l'équilibre) a été ainsi atteinte. La cinétique de gonflement des hydrogels ($M_v=11,56 \times 10^4 \text{ g mol}^{-1}$) avec différents rapports massique de HEMA/chitosane est représenté sur la Figure.III.18.

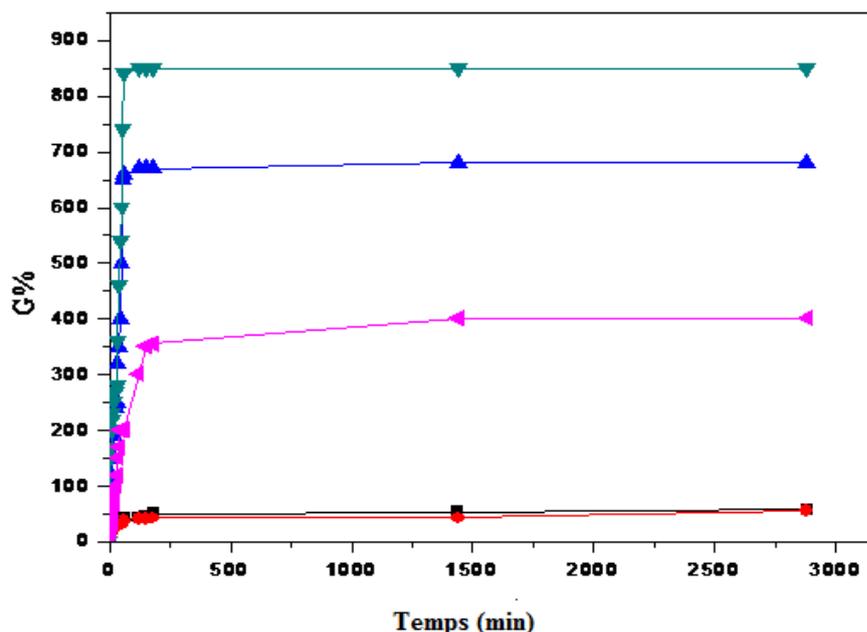


Figure .III.18. Variation du taux de Gonflement (G) (%) en fonction du temps d'hydrogels à base de HEMA et de Chitosane ($M_V = 11,56 \times 10^4 \text{ gmol}^{-1}$) dans l'eau à 25°C
Rapports massiques: (∇) 20/80, (\blacktriangle) 40/60, (\blacktriangleleft) 50/50, (\blacksquare) 60/40, (\bullet) 80/20.

Il a été constaté que le processus de gonflement peut être affecté par les interactions spécifiques entre les molécules du milieu de gonflement et les groupements du système polymérique (par exemple, amino, amido, et les groupements carboxyle). Pour un tel comportement, on peut supposer par conséquent que les proportions du chitosane incorporé lors de la synthèse d'hydrogel, occupent une fraction croissante d'espace libre dans le volume du réseau polymérique, ce qui diminue le volume disponible pour le gonflement [210]. En dehors de cela, en considérant que le chitosane est hydrophobe, lorsque la concentration de chitosane augmente, le caractère hydrophile de l'hydrogel diminue. Ce phénomène peut être expliqué par la présence de groupements ionisables dans le chitosane et le solvant.

Le taux de gonflement des hydrogels dont les rapports massiques de HEMA/ chitosane: 50/50, 60/40, et 80/20, est faible, il augmente progressivement en fonction du temps jusqu'à atteindre une valeur maximale.

Il a été observé deux étapes de gonflement pour les hydrogels en fonction du temps (HEMA/ chitosane:20/80,50/50 et 40/60):

- La 1^{ère} correspond à la diffusion des molécules du solvant dans le réseau polymérique et ceci à différentes vitesses.

- La 2^{ème} correspond à la saturation de l'hydrogel où le taux de gonflement atteint une valeur maximal.

D'autre part, on peut dire que le taux de gonflement maximum augmente avec la diminution des rapports massiques HEMA/ chitosane.

III.1.8.2.2. Influence de la masse moléculaire du chitosane sur le taux de gonflement

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

Ce phénomène est lié d'une part aux interactions soluté-solvant et d'autres part aux interactions soluté-soluté qui maintiennent la cohésion moléculaire de la phase solide.

Sachant que le rapport massique méthacrylate/chitosane est constant pour les différents hydrogels dont les poids moléculaires du chitosane sont variables, on remarque une proportionnalité entre le taux de gonflement massique et le temps, en effet le gonflement atteint des valeurs plus importantes pour des faibles poids moléculaires du chitosane. Figure. III.19.

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 différence de pression (loi de fick).

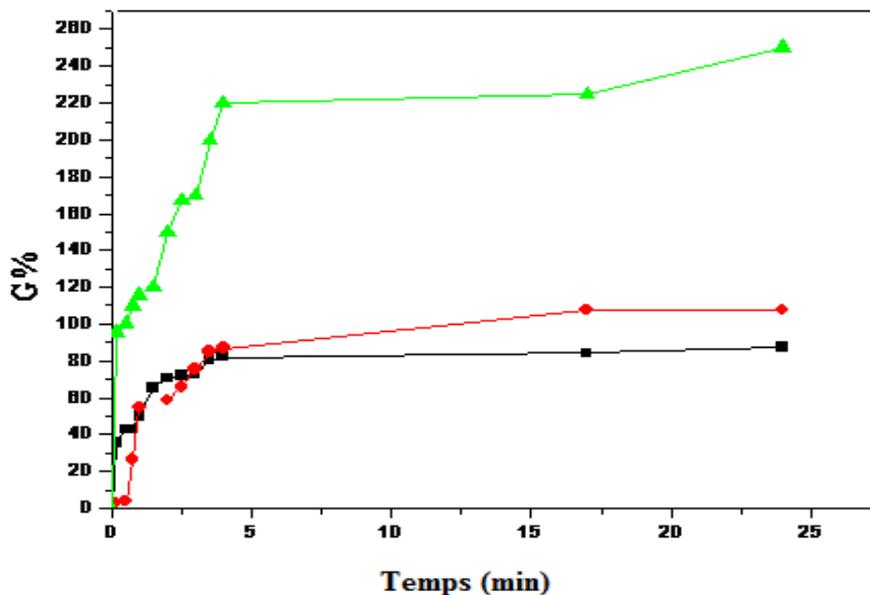


Figure III.19. Variation du taux de Gonflement (G) (%) en fonction du temps d'hydrogels à base de HEMA et de Chitosane à différents poids moléculaires de chitosane ($10^{-4}/ \text{g mol}^{-1}$) : (▲) 4.67, (●) 32.90, Et (■) 11.56, Rapport massique: (50/50).

Le taux de gonflement maximum augmente avec la diminution du poids moléculaire du chitosane. Ceci est dû à l'augmentation du volume des pores ce qui influe sur le taux et la vitesse du gonflement. Plus le volume des pores augmente, plus la pénétration du solvant est rapide, plus la quantité de ce dernier est élevée.

La proportionnalité décroissante du taux de gonflement maximum avec le poids moléculaire du chitosane, nous donne une idée sur les dimensions des pores formés durant la réticulation. Ceci peut être expliqué par le nombre des pores formés qui augmentent avec la diminution de leurs volumes.

Donc l'incorporation du chitosane avec un faible poids moléculaire améliore la capacité du gonflement des hydrogels.

III.1.8.2.3. Influence du taux d'agent de réticulation sur le Taux gonflement

La figure **III.20** nous montre l'influence du taux de réticulation sur le gonflement de l'hydrogel synthétisé.

D'après cette figure, on observe que le taux de 10 % en agent de réticulation permet d'avoir un taux de gonflement élevé.

Pour des valeurs supérieures à 10 %, le gonflement diminue. Ceci s'explique par la mobilité des chaînes polymériques, une concentration élevée de l'agent de réticulation gêne la mobilité des chaînes polymériques qui entraîne un faible gonflement. Les résultats obtenus appuient cette affirmation et montrent clairement que la modification de la quantité d'agent réticulant dans le mélange initial (poly HEMA-Chitosane), influe fortement sur le gonflement du réseau.

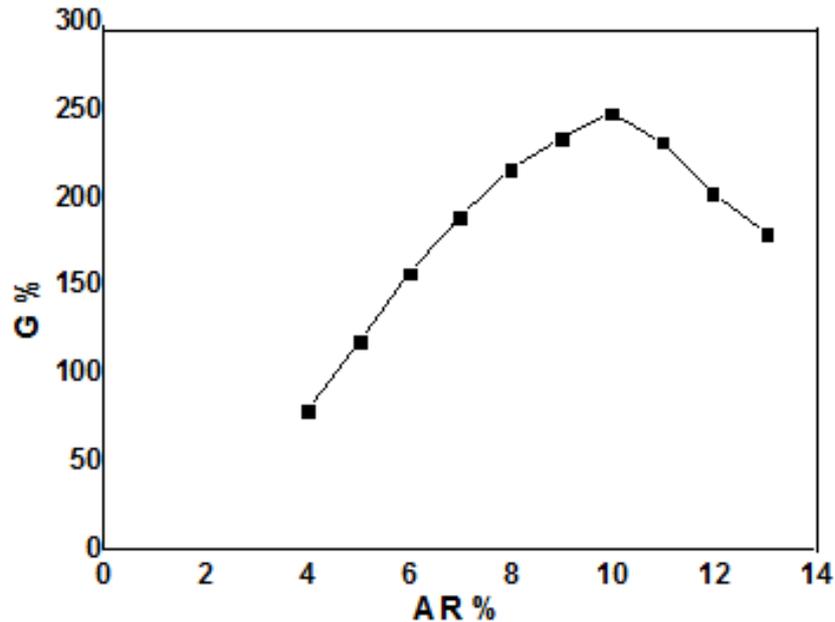


Figure. III.20: Effet du taux de l'agent de réticulation sur le taux de gonflement maximum d'un hydrogel à base de HEMA et de Chitosane dont le rapport massiques est de : 50/50, M_v chitosane $=11,56 \times 10^4 \text{ gmol}^{-1}$.

III.1.8.2.4. Influence du milieu de gonflement

Les (figures. III.1.21-22) montrent le comportement de gonflement des hydrogels dans l'eau, acétone, ainsi que dans le méthanol, sachant que chacun de ces derniers ont un rapport (rapport massique méthacrylate/chitosane constant pour les différents hydrogels et avec un même poids moléculaires du chitosane), la même nature du solvant utilisé pour la polymérisation.

Le gonflement dans le méthanol est énormément plus élevé que dans l'eau et l'acétone, ceci est dû aux répulsions électrostatique entre les chaîne du chitosane et du monomère (interaction inter et intramoléculaire) ce qui permettent l'augmentation des pores des hydrogels d'où une augmentation du taux de gonflement.

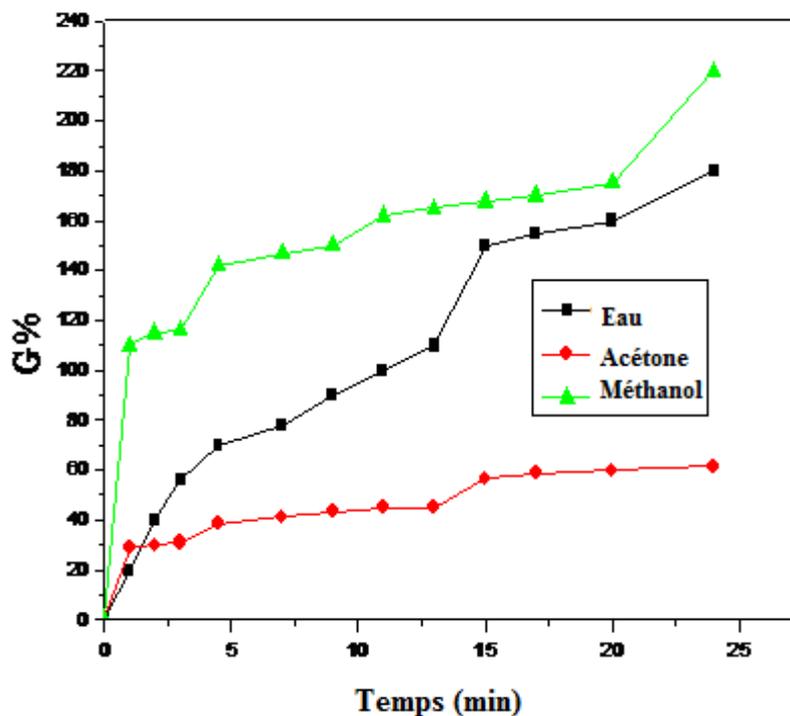


Figure III.21. Variation du taux de gonflement massique en fonction du temps. Influence du milieu de gonflement pour l'hydrogel dont le rapport massique de HEMA/ chitosane: 20/40, M_v chitosane = $11,56 \times 10^4 \text{ g mol}^{-1}$.

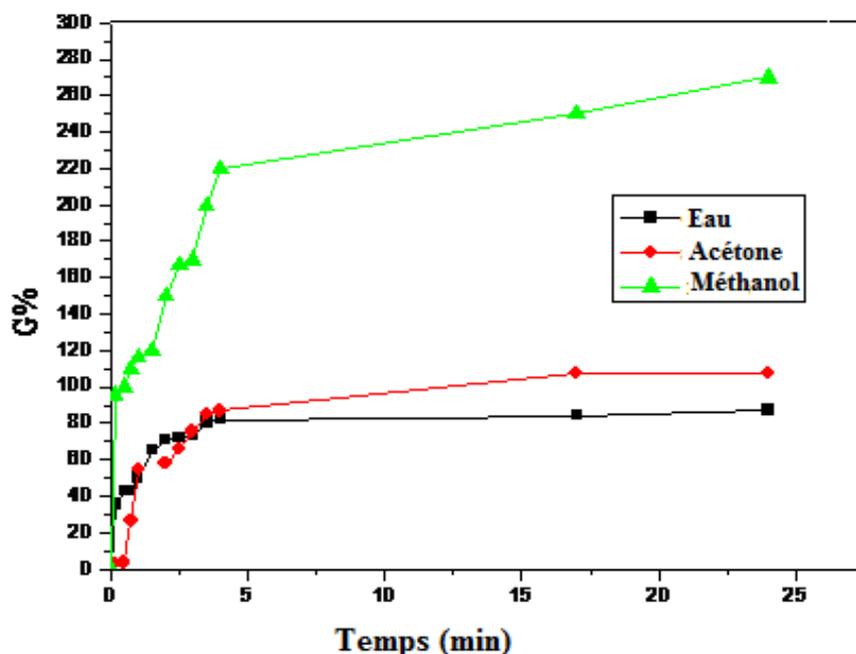


Figure III.22. Variation du taux de gonflement massique en fonction du temps. Influence du milieu de gonflement pour l'hydrogel dont le rapport massique de HEMA/ chitosane: 40/40, M_v chitosane = $11,56 \times 10^4 \text{ g mol}^{-1}$.

III.1.8.3. Etude de la sensibilité des hydrogels a la température :

La **Figure. III.23** représente la variation cyclique de gonflement à deux températures (25°C et 37°C).

On remarque qu'il y a une diminution de gonflement avec l'augmentation de la température cette diminution peut être expliquée d'une part par le fait qu'une élévation de la température augmente généralement la solubilité des polymères et d'autre part par la LCST (température critique supérieure de la solubilité) du 2-hydroxy-éthyl methacrylate; dont le taux molaire est plus élevé.

Certaines macromolécules totalement solubles et donc totalement dispersés dans le solvant chaud, peuvent reprendre à froid leur cohésion moléculaire : les interactions interchaînes se reforment lors du refroidissement conduisant à une structure gonflée ayant le comportement d'un réseau tridimensionnel.

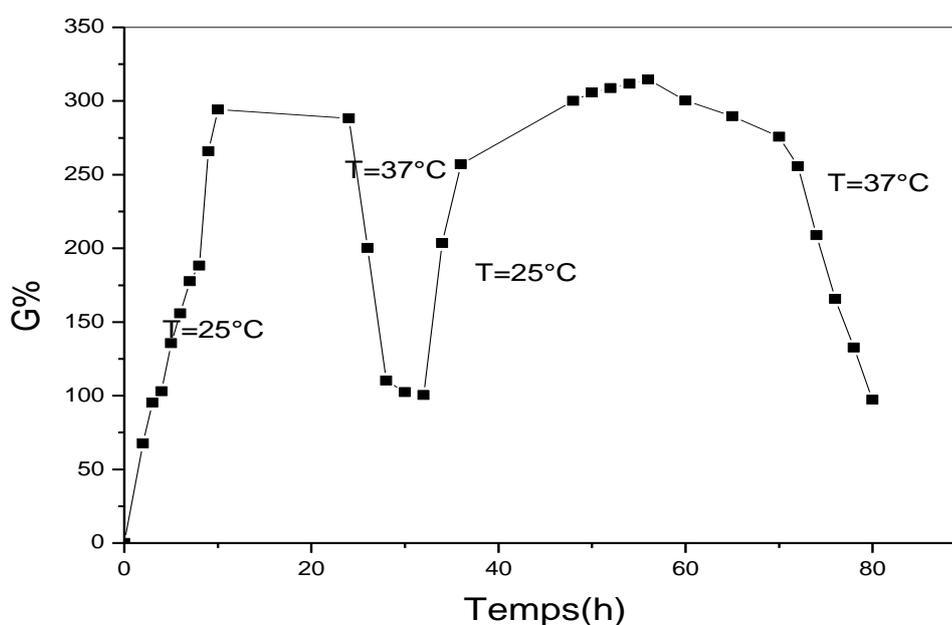


Figure. III.23. Sensibilité du taux de gonflement de d'Hydroge-1.9 à la température en fonction du temps.

III.1.8.4. Propriétés de diffusion des hydrogels

Pour l'étude de la libération des hydrogels synthétisés, on à utilisés comme principe actif l'agent anti-inflammatoire l'alpha-méthyl-4-(2-méthylpropyl) benzénethanoïque (ibuprofène).

III.1.8.4.1. Evolution de la masse libérée du principe actif

Les résultats obtenus pour la libération des hydrogels en principe actif (ibuprofène) en milieu aqueux sont représentés sur la Figure. III.24. Ces résultats indiquent une claire dépendance entre le rapport massique de 2-hydroxy-ethyl méthacrylate/chitosane et de la libération du PA (à savoir, à tout instant, la libération du PA est lente lorsque la concentration de chitosane est élevée). En tenant compte du fait que la cinétique de gonflement est liée à la porosité de l'hydrogel (le volume des espaces libres dans le Réseau polymérique) [210], ainsi que les chaînes de chitosane qui occupent une fraction de cet espace libre.

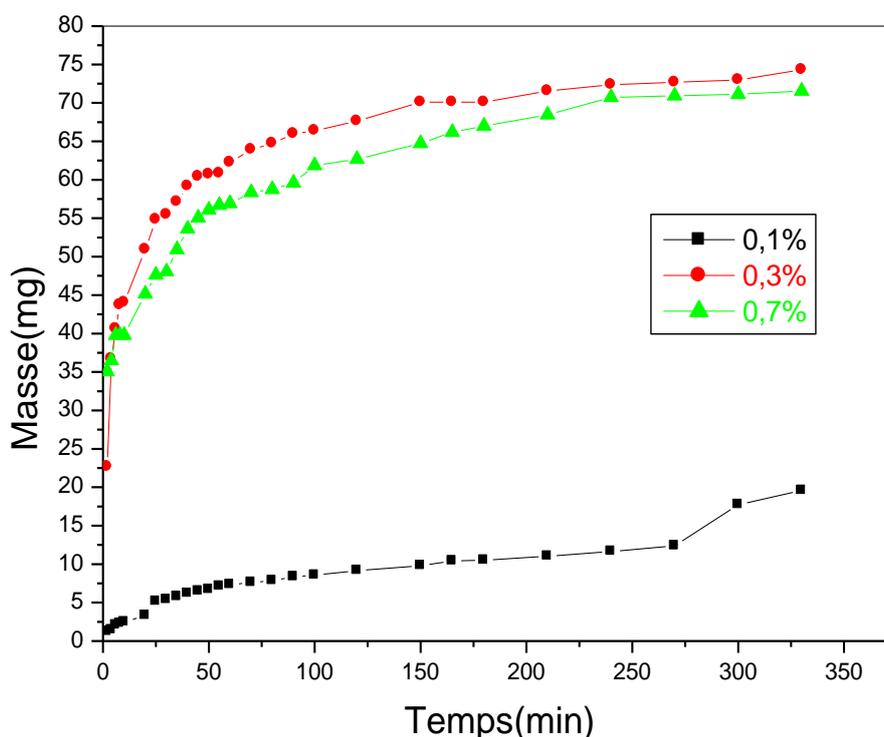


Figure. III.24. Evolution de la masse libérée de l'ibuprofène (en mg) pour les hydrogels à base de HEMA et de Chitosane à différents rapports massiques HEMA/ chitosane: (■) 20/80,

(▲) 50/50, Et (●) 80/20. $T = 37^{\circ}C$, $pH = 7$, $Mv_{\text{chitosane}} = 11,56 \times 10^4 \text{ gmol}^{-1}$.

La concentration de chitosane a une influence sur la libération du principe actif (ibuprofène). On effet, en augmentant la concentration de cette dernière, la porosité de l'hydrogel diminue. D'autre part on a constaté que la libération de l'ibuprofène est également régie par les interactions spécifique dipôle-dipôle entre les liaisons hydrogène et les molécules d'eau et les ions dissous en solution.

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

III.1.8.4.2. Détermination du coefficient de diffusion de l'Ibuprofène

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. 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 :

$$F = k \cdot t^n$$

$$\text{Eq. III.1.1}$$

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 diffusionnel qui indique le mécanisme de transport :

$$\left\{ \begin{array}{l} n=1/2 \text{ pour la diffusion selon Fick.} \\ n=1 \text{ pour le Cas II.} \\ 0.5 < n < 1 \text{ diffusion anormale [211].} \end{array} \right.$$

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 [212]. Les coefficients de diffusion sont calculés par les relations suivantes:

$$F = Q_t/Q_\infty = 4[D \cdot t / \pi h^2]^{1/2} - \pi [D \cdot t / \pi h^2] - \pi / 3 [D \cdot t / \pi h^2]^{3/2} + \dots \quad \text{Eq III.1.2}$$

Où D en $\text{cm}^2 \text{s}^{-1}$, 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 :

$$F = 4(D \cdot t / \pi h^2)^{1/2} \quad \text{Eq III.1.3}$$

Et

$$k_1 = 4 (D / \pi h^2)^{1/2} \quad \text{Eq III.1.4}$$

D et k_1 peuvent être calculés à partir de 1 équations. III.1.3 et III.1.4. Les valeurs de n, comme le montre le tableau. III.1.5, indique que la libération de l'ibuprofène suit une loi diffusion

Résultats et Discussions

Fickienne. Ce comportement suggère que le processus de libération est uniquement contrôlé par diffusion [210]. Les valeurs de n sont utilisées pour calculer la constante de la cinétique de libération de l'ibuprofène (k_1) via l'équation.III.1.4 et sont indiqués dans le tableau.III.1.5 pour des différentes concentrations en chitosane à bas poids moléculaire.

Tableau. III.1.5. Valeurs déterminées pour la constante du taux de gonflement k , les paramètres k_1 et n , ainsi que les coefficients de diffusion de l'ibuprofène à différentes concentrations de chitosane (Wt% en poids) ($M_v = 115,64 \times 10^{-4} \text{ g mol}^{-1}$)

Chitosane (Wt%)	Gonflement $K \cdot 10^2$	Libération		
		$K_1 \cdot 10^3$	n	$D \cdot 10^6$
20	5.5	28.3	0.566	40.2
40	17.5	25.5	0.664	21.3
60	22.8	20.6	0.574	12.5
80	33.1	17.4	0.695	8.5

Les constantes (k_1) diminuent lorsque la concentration de chitosane augmente, en raison d'une diminution de la taille des espaces libres dans le volume du réseau. Ce comportement confirme que l'augmentation de la concentration de chitosane conduit à un gonflement réduit dans un milieu neutre, tandis que le taux de libération (Figure.III.24) indique que les valeurs de D peuvent être augmentées en réduisant la masse molaire et la proportion de masse de chitosane. En effet, des petites valeurs du coefficient de diffusion D ont été obtenues pour des hydrogels à bas poids moléculaire de chitosane ($M_v = (11,56 \times 10^4 \text{ g mol}^{-1})$, à 20% en masse), ce qui rend par conséquent prometteur l'utilisation des hydrogels synthétisés en tant que système à libération retardée.

En traçant F en fonction de $t^{1/2}$ comme il est indiqué dans la (Figure.III.25), on observe que le temps nécessaire pour la libération du principe est d'au moins 1 h et cela pour tous rapports massiques méthacrylate/chitosane. D'autre part, la quantité d'ibuprofène libérée est au moins 10 fois plus élevée pour les hydrogels dont le rapport massique méthacrylate /chitosane représente des pourcentages élevés en chitosane.

Les meilleurs résultats de libération du principe actif (Ibuprofène), ont été obtenus avec les hydrogels contenant 50 et 80 % en poids de chitosane (Voir Fig.III.25), cela est dû à la présence d'une quantité d'eau accrue emmagasinée au sein de l'hydrogel donnant lieu à un volume libre plus élevé. En outre, il est à noter que la quantité d'ibuprofène libérée ne dépasse pas 20 %, qui peut être attribuée à des interactions intermoléculaires entre l'ibuprofène, le chitosane et le d'hydroxy-éthyle.

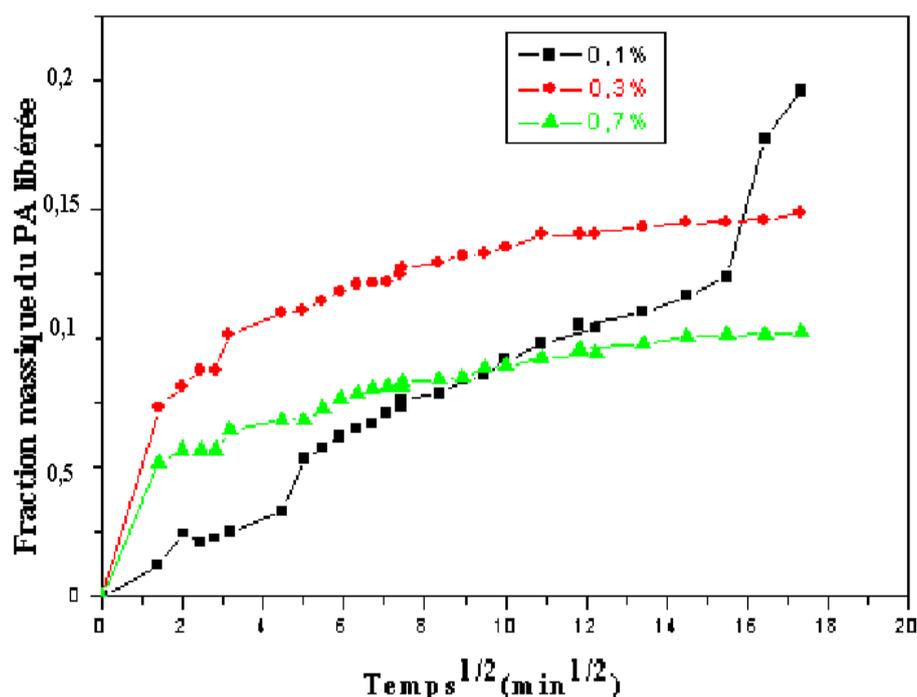


Fig .III.25. Evolution de la fraction libérée du principe actif pour les hydrogels à base de HEMA et de Chitosane à différents rapports massiques HEMA/ chitosane: (▪) 20/80, (▲) 50/50, et (•) 80/20. $T = 37^{\circ} \text{C}$, $\text{pH} = 6,8$, $M_v \text{ chitosane} = 11,56 \times 10^4 \text{g mol}^{-1}$.

III.1.8.4. 3. Influence du milieu sur la libération du principe actif :

Cette étude a été menée dans le but de voir le comportement de nos hydrogels synthétisés vis-à-vis à deux milieux simulés aux milieux physiologiques du corps humain ($\text{pH}=1,2$ correspondant au pH de l'estomac et $\text{pH}=6,8$ est celui des intestins).

La Figure III.26 montre les profils de la libération en fonction du temps à 37°C des hydrogels (8-4, 4-3, 2-3, et 1-3) dans des solutions tamponnées ($\text{pH}=6,8$ et $\text{pH}=1,2$). En examinant cette figure, on voit bien que le taux de libération du principe actif est plus important à pH égal à 6,8 qu'à pH égal à 1,2.

La libération de l'agent anti-inflammatoire de ces hydrogels suit deux étapes avec des taux différents: la première est rapide dans l'intervalle (0-200 min) et l'autre est lente (200 - 600min), pour atteindre un pourcentage de libération maximum après 24h Figures III.25.

Le pourcentage d'ibuprofène libéré en 600 min pour les hydrogels 8.4, 4.3, 2.3, et 1.3 dans le milieu à pH égal à 6.8 sont respectivement 90%, 75%, 71% et enfin 67% par contre dans le milieu dont le pH est égal à 1,2, dans la même période le taux de libération du PA enregistré est de l'ordre respective 65%, 54%, 53% et enfin 48%. Ceci est plus probablement attribuable aux taux de

Résultats et Discussions

gonflement élevés des hydrogels synthétisés dans le milieu à pH 6.8 qu'au milieu dont le pH est égal à 1,2. Il a été démontré que 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 affecte d'une façon significative 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 et de libération devient très contrôlé par la relaxation.

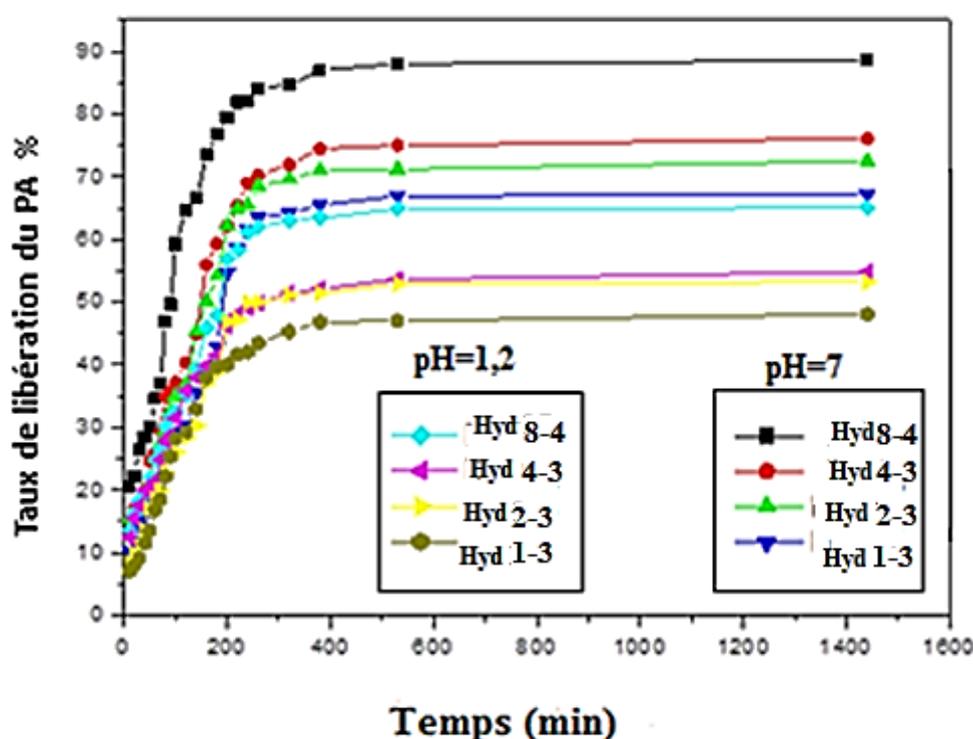


Figure.III.26:Evolution de la fraction libéré de l'ibuprofène en fonction du temps dans deux milieux simulés physiologiquement (pH=1,2 et pH=6.8) à 37°C pour les hydrogels 8.4, 4.3, 2.3, et 1.3)

III.1.8.5.Structures microscopiques des hydrogels

La structure des hydrogels est examinée sous MEB Figures (III.27 et III.28) et sous AFM. Les photos montrent la morphologie de : (A) hydrogel à base de 2-hydroxy-ethyl methacrylate-chitosane. Rapport massique de HEMA: chitosane = 50/50.poids moléculaires de chitosane ($M_v = 32,90 \cdot 10^4 \text{ gmol}^{-1}$) et (B) hydrogel à base de 2-hydroxy-ethyl methacrylate-chitosane. Rapport massique de HEMA: chitosane = 50/50.poids moléculaires de chitosane ($M_v = 11,56 \cdot 10^4 \text{ gmol}^{-1}$)

Résultats et Discussions

Ces figures indiquent que les hydrogels synthétisés présentent des surfaces peut poreuses. Cela confirme que les proportions du chitosane (de poids moléculaires élevés) incorporé lors de la synthèse des l'hydrogel, occupent une fraction croissante d'espace libre dans le volume du réseau polymérique, ce qui diminue le volume disponible pour le gonflement [210]. Donc l'incorporation du chitosane avec un faible poids moléculaire améliore la capacité du gonflement des hydrogels synthétisés.

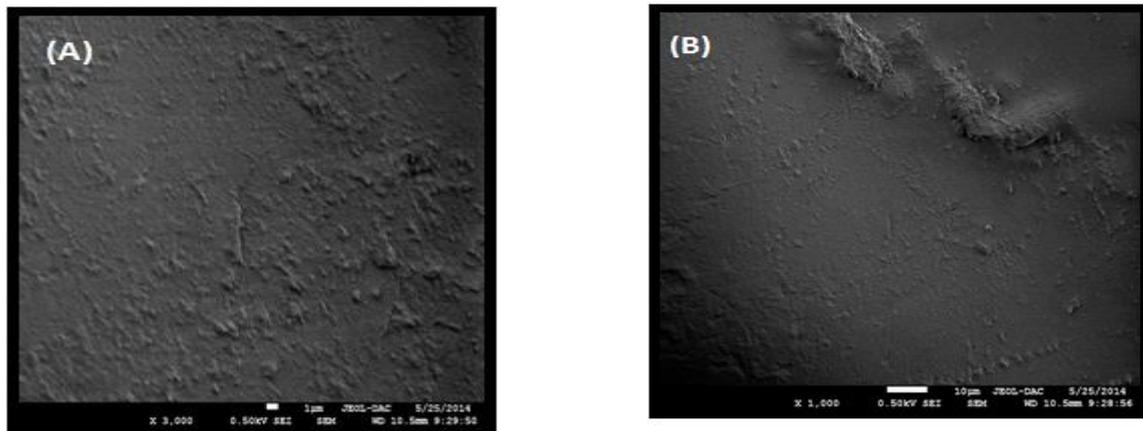


Fig. III.27 photos MEB de l'hydrogel à base de 2-hydroxy-ethyl methacrylate chitosane. Rapport massique de HEMA: chitosane= 50/50: (A) poids moléculaire de chitosane ($M_v = 32,90.10^4 \text{gmol}^{-1}$), (B) poids moléculaire de chitosane ($M_v = 11,56.10^4 \text{mol}^{-1}$).

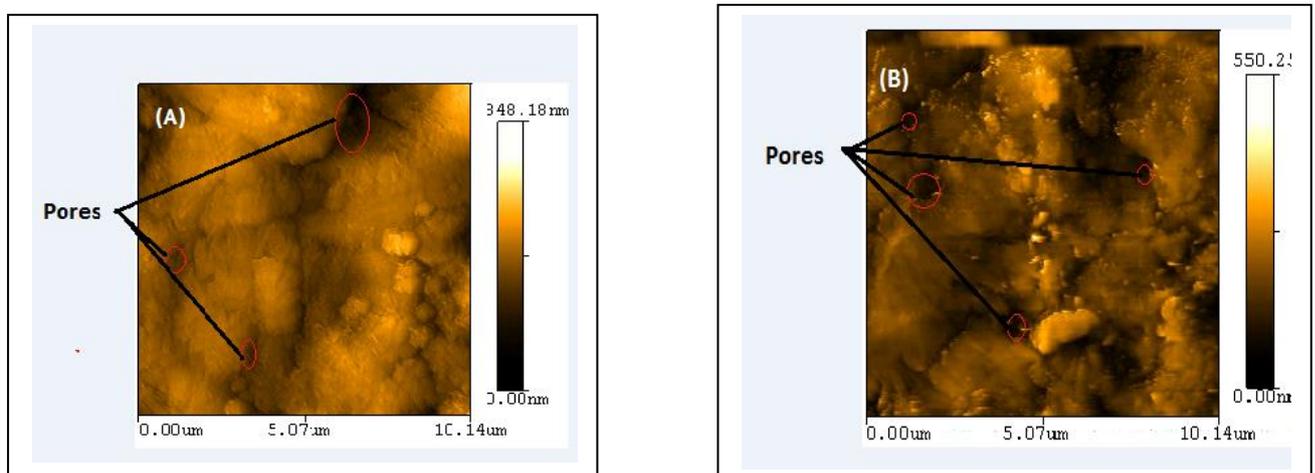


Fig III.28. Photos AFM de l'hydrogel à base de 2-hydroxy-ethyl methacrylate chitosane. Rapport massique de HEMA: chitosane= 50/50: (A) poids moléculaires de chitosane ($M_v = 32,90.10^4 \text{gmol}^{-1}$), (B) poids moléculaires de chitosane ($M_v = 11,56.10^4 \text{gmol}^{-1}$).

III.I.8.6. Stabilité Thermiques des Hydrogels synthétisés

D'après le thermogramme DSC des trois hydrogels synthétisés (Hyd.1.3, Hyd-8.4 et hyd-9.11) Figure.III.29, on a remarqué que leurs stabilités n'est pas affectée à la température physiologique de 37 °C température de fusions C puisque la température de fusion de l'hydrogel (8.4) est de l'ordre de 112 °C, de l'hydrogel (1.3) est de 106 °C et enfin de l'hydrogel (9.11) est de 125 °C

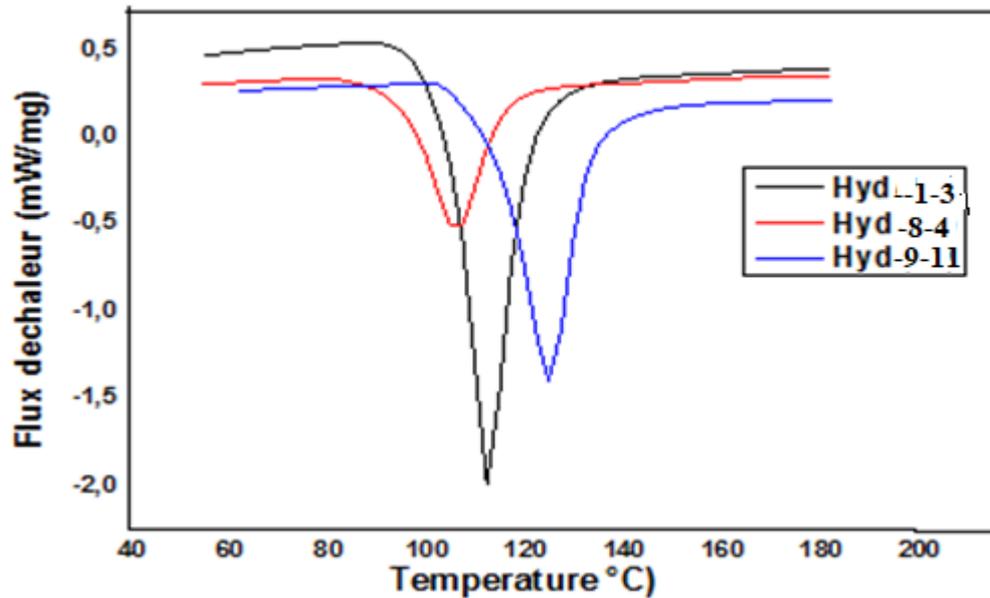


Figure III.29 : Thermogrammes DSC obtenus lors du premier balayage des Hydrogels (1-3,8-4, et 9-11).

III.2. SYNTHÈSE D'UN HYDROGEL A BASE D'ALFA ET D' HEMA

III. 2. 1. Choix des matériaux

Parmi les polymères les plus reconnus, la cellulose est la matière première organique la plus abondante dans la nature. Elle est la moins chère, biodégradable, renouvelable et qui possède plusieurs propriétés utiles. En offrant une surface spécifique impressionnante, associée à une possibilité de mise en forme pratiquement infinie, la cellulose constitue un lieu d'échange sans égal. Plusieurs voies sont possibles pour apporter une fonction additionnelle aux fibres : introduction de nouvelles fonctions, modification de la structure fibreuse, traitement physique ou chimique. Ainsi, par l'apport de fonctions, la cellulose autrefois passive devient active, ce qui implique des opportunités de développement pour les polymères cellulosiques fibreux. Mais pour certaines applications, la cellulose nécessite d'être modifiée pour adapter les standards des polymères synthétiques: ainsi la résistance à la chaleur, l'élasticité, la résistance à l'usure, la rétention des liquides et l'activité antibactérienne de la cellulose doivent être améliorées.

Les fibres à activité biologique ou biologiquement actives sont produites par la modification des fibres synthétiques ou naturelles à l'aide d'agents chimio-thérapeutiques soit dans le substrat polymère, soit à la surface de la fibre. Les fibres biologiquement actives adaptées à des applications biomédicales doivent être "biocompatibles", au moins à la surface. La modification proprement dite doit conduire à la formation de fibres associées à des agents antibactériens, fongicides ou hémo-actifs (influencer la coagulation de sang), etc. [213, 214].

III. 2. 2. Résultats et discussions

Les différentes étapes de modification et de greffage ont pu être vérifiées par diverses méthodes telles que le gonflement, les mesures de propriétés thermiques (par TA / TGA) et mécaniques, FTIR, XRD, et MEB.

III. 2. 2. 1. Etude par DRX:

Les spectres DRX de la cellulose native utilisée et celui des celluloses modifiées : fonctionnalisées AM et AMP sont reportés sur la Figure III.30.

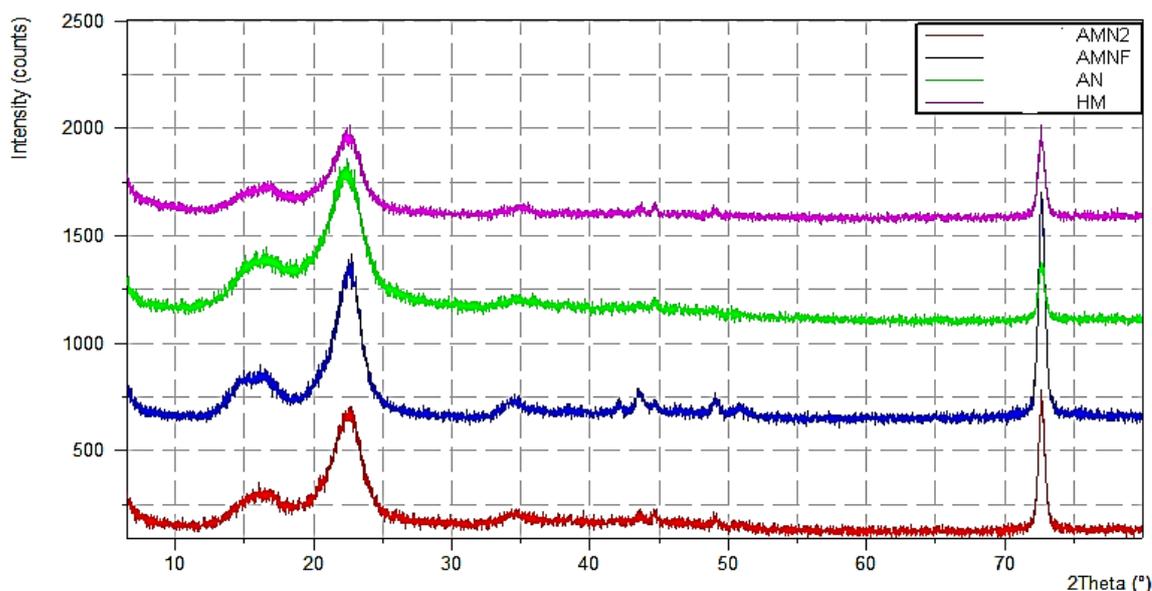


Figure III. 30. DRX d'AN, ANM, ANMF et AP

Les diffractogrammes montrent la présence de l'ensemble des raies (101) et (002) généralement rencontrées dans les composés à structure lamellaire. Ces raies sont plus ou moins fines et bien résolues, ce qui indique que le composé obtenu présente une phase pure et bien cristallisée relativement aux matériaux organiques. Le spectre DRX des composés cellulosiques présentent tous, trois raies situées à $2\theta = 16,3^\circ$; $22,4^\circ$ et $34,5^\circ$.

La raie à $2\theta = 16,3^\circ$ correspond à la diffraction du plan (101) de la cellulose amorphe, celles à $2\theta = 22,4^\circ$ et $34,5^\circ$ correspondent respectivement aux diffractions des plans (002) et (004) elle correspond à la raie la plus intense de la cellulose cristalline et sont attribuées à la forme cristalline de la cellulose [215, 216].

D'autre part, comme la phase cellulose est aussi présente, on peut déduire que tous les échantillons se composent d'une phase mixte et que ces résultats impliquent ainsi la présence de fractions des structures cristallines et amorphes de la cellulose.

Dans tous les cas, on observe une augmentation de l'intensité de la raie vers $2\theta = 22,4^\circ$ (Fig. III.30) correspondant à une augmentation de la cristallinité des composés préparés par rapport à celles de la cellulose native avec un léger excès pour le produit ANMF. Cette augmentation, peut être liée à la présence de groupements acides durant la réaction de substitution qui se passe dans les régions amorphe de la cellulose, et participant à la création de nouvelles zones cristallines. Ce qui laisse à penser que pour les composés élaborés, la cellulose se trouve dans une forme ordonnée, causant ainsi la diminution de l'intensité du pic de diffraction à $2\theta = 16,3^\circ$, qui correspond à la cellulose amorphe.

Le taux de cristallinité relativement plus élevé du composés AMF est due aux réactions de peeling qui se déroulent dans la phase amorphe durant le processus d'hydrolyse, les liaisons glycosidique sont déplacées, sous des conditions hydrolytique et finalement créées des cristallites individuelle, généralement on peut trouver d'autres types de cellulose classées type I, II, III et IV. Il est intéressant à noter que les celluloses natives montrent une structure typique connue par son pique principale à $22 \Theta^\circ$.

Après traitement avec de la soude (NaOH). Une variation significative dans la direction de la cellulose native peut être expliquée par le remplacement des groupes OH par groupes ONa durant le traitement basique, le rinçage consécutif à l'eau entraîne le relargage des ions Na « liés » menant la cellulose à se convertir en une nouvelle structure Cellulose II.

Cependant, on se basant sur les diagrammes DRX présent dans la figure **III.30**, l'indice de cristallinité de la cellulose fonctionnalisée et celle greffée polymère révèlent la présence de macromolécules (copolymères de l'acide acrylique, HEMA et d'acrylamide), qui augmentent le taux de cristallinité dans la région des copolymères, due aux effets de nucléation à l'origine d'une cristallisation avancée, entraînant un taux élevé de cristallinité qui va entraîner une résistance à l'eau.

Ce double caractère de la cellulose (à la fois cristalline et amorphe) induit une pénétration en deux étapes d'un composé au sein de la cellulose. La première étape, la plus aisée, est la pénétration de la zone amorphe de la cellulose. Il provoque un gonflement inter cristallin. Les composés peuvent difficilement atteindre l'intérieur de la zone cristalline. L'eau par exemple n'entraîne qu'un gonflement inter cristallin de la fibre de cellulose [215, 216, 217]. Comparés à l'eau, des solvants aussi bien protiques qu'aprotiques présentent des pouvoirs gonflants plus importants que l'eau (le formamide, le diméthyl sulfoxyde et l'éthanolamine) alors que les alcools gonflent beaucoup moins la cellulose [218, 219].

Certains composés pénètrent la cellulose au plus profond de sa structure, mais ils ne sont pas capables de la dissoudre. Les hydroxydes de sels alcalins (dont le NaOH, utilisée ici dans le procédé de mercerisasson), font partie de cette catégorie [220].

Le greffage ne modifie pas fondamentalement le motif de diffraction X de la cellulose, il dilue la fraction de cellulose et la fraction cristalline de la cellulose dans un copolymère greffé. Par conséquent, l'intensité du pic caractéristique due à la structure cristalline de la cellulose diminue et l'intensité du pic attribué à la phase amorphe devient plus apparente, la scission de la chaîne dans la cellulose se produit pendant le greffage en raison de l'effet oxydant de l'initiateur. Pour cette raison, un schéma de diffraction de rayons X différent peut être attendu après la greffe. Zhu et al. [221] ont rapporté que la cellulose native présente deux pics de diffraction caractéristique à 20° -15,7 et à

Résultats et Discussions

22,5 attribués aux profils de diffraction de la cellulose I. Ils ont observé que la cellulose régénérée présentait des profils de diffraction pour la cellulose II à 20, 20,3 et 21,2°C [221]. Ils ont donc conclu que la cristallisation de la cellulose était affectée non seulement par le greffage, mais également par sa dissolution et sa précipitation. La confirmation de le greffage peut également être effectué par l'analyse d'images au MEB de copolymères greffés et de cellulose non greffée peut confirmer le greffage du monomère, également.

Aussi tout changement dans la cristallinité peut affecter les applications finales, une résistance à l'eau est prévue puisque l'absorption de l'eau ce fait essentiellement entièrement dans la région amorphe dans le système polymérique.

III. 2. 2.2. Analyse thermogravimétrique (ATG)

Afin d'évaluer la respectabilité des résultats de l'ATG, les mêmes conditions expérimentales ont été appliquées aux quatre échantillons identiques des différents produits.

Les caractéristiques thermiques de la cellulose et des dérivés cellulosiques fonctionnalisés ont également été étudiées par TGA en atmosphère de N₂. La Fig.III.31 montre les thermogrammes TGA d'échantillons d'Alfa naturelle non modifiée AN, d'Alfa naturelle mercerisée ANM, d'Alfa naturelle mercerisée et fonctionnalisée ANMF et celle de la cellulose greffée HP.

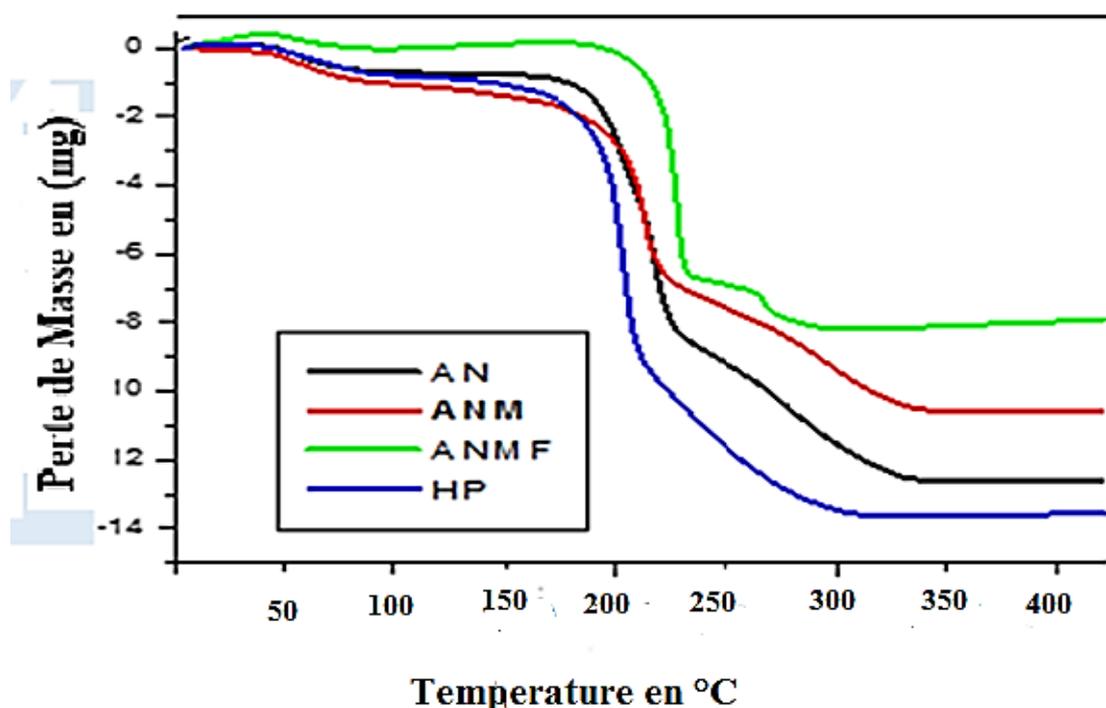


Figure .III.31. Les thermogrammes TG de AN ; ANM, ANMF et HP.

Comme on peut le voir sur le graphique TGA de la figure.III.30 des échantillons de cellulose native et modifiée.

On assiste à un processus de dégradation plus ou moins similaire pour tous les échantillons vu l'allure des courbes. La dégradation se fait en quatre étapes (présence de trois sauts donc trois paliers), dont le premier se situe entre 100°C et 130°C relatif au départ de l'humidité et la désorption des gaz, puis il y a changement de vitesse pour un croisement vers 295°C où les trois échantillons perdent approximativement un même taux de leur masse à savoir 52%.

Pour les échantillons à ANM, AN et HP, la dégradation se fait relativement à la même vitesse, sauf pour l'échantillon ANMF dont l'épaule se situe aux alentours de 300°C qui exhibe une vitesse de perte en masse plus rapide.

Pour les échantillons : les températures de début de dégradation sont respectivement 286°C pour l'ANM, AN et HP et environ 340°C pour l'ANMF retardée de plus de 50°C, mais qui présente après sa un saut à environ 400 °C qui correspond probablement au départ progressif de groupements fonctionnels portés par les résidus du squelette principale avec une perte de masse d'environ 45%.

Comme on peut constater également pour l'échantillon de cellulose native et fonctionnalisé sur la figure.III.31 une très légère perte de masse jusqu'à une température de 230 et 210 °C pour la cellulose native et les échantillons de cellulose fonctionnalisée, respectivement.

Un chauffage supplémentaire, conduit à une forte perte de poids, voir Fig. III. 31, la cellulose native commence à se décomposer à 234 ° C. dans le cas de la cellulose fonctionnalisée l'échantillon présente une température de début de décomposition plus basse, mais donne un rendement de carbonisation plus élevé, indiqué par les masses résiduelles après l'étape de décomposition. À 50% perte de poids, la température de décomposition est atteinte à 328 °C alors que pour la cellulose native elle est de 282 °C pour l'échantillon de cellulose fonctionnalisée. Cette tendance à la baisse de la température de décomposition impliquait que la stabilité thermique de la cellulose fonctionnalisée est inférieure à celle de la cellulose native.

Comme on le sait, la cellulose native n'a pas de température de transition vitreuse (T_g) ni de température de fusion (T_m) en raison de fortes liaisons hydrogène inter et intramoléculaires. L'introduction de greffage a augmenté la T_g du copolymère greffé. La dégradation thermique ou la stabilité de la cellulose peut également changer avec le greffage. Les travaux [222] ont rapporté que la stabilité thermique de la cellulose-g-PAM ou de la cellulose-g-PAA était supérieure à celle de la cellulose non greffée. Une amélioration similaire de la stabilité thermique observée par greffage a été déterminée pour la fibre d'Alfa greffée avec du Polyacrylamide et la cellulose greffée de N-copropyl-acrylamide et d'acrylate de méthyle [223], la cellulose enrichi en acide acrylique [224],

poly (N, N-éthylacrylamide) greffé [225], dérivés de la cellulose greffée NIPAM, et cellulose greffée de Polyacrylamide [226].

A partir de ces courbes expérimentales, on peut voir aussi que la cellulose ayant été traitée avec le polymère montre une plus forte stabilité (résistance à la température) retardant ainsi la dégradation de cette dernière pour atteindre un taux en perte de masse d'environ 92%.

En résumé, il a été démontré pour la cellulose, que la modification de sa structure par l'incorporation de nouvelles molécules influence son comportement thermique. Cette influence est différente selon que l'on introduit de petites ou de macromolécules. Un effet intéressant a été noté quand la cellulose est modifiée avec un polymère.

III. 2.2. 3. La spectroscopie Infrarouge à Transformation de Fourier (FTR)

Les résultats de caractérisation par spectroscopie infrarouge de la cellulose et de la cellulose modifiée sont présentés dans la Figure.III.32, et l'attribution des bandes caractéristiques des produits ainsi que la nature de vibration ont été regroupés dans le tableau.III.3.1.(Voir Annexe)

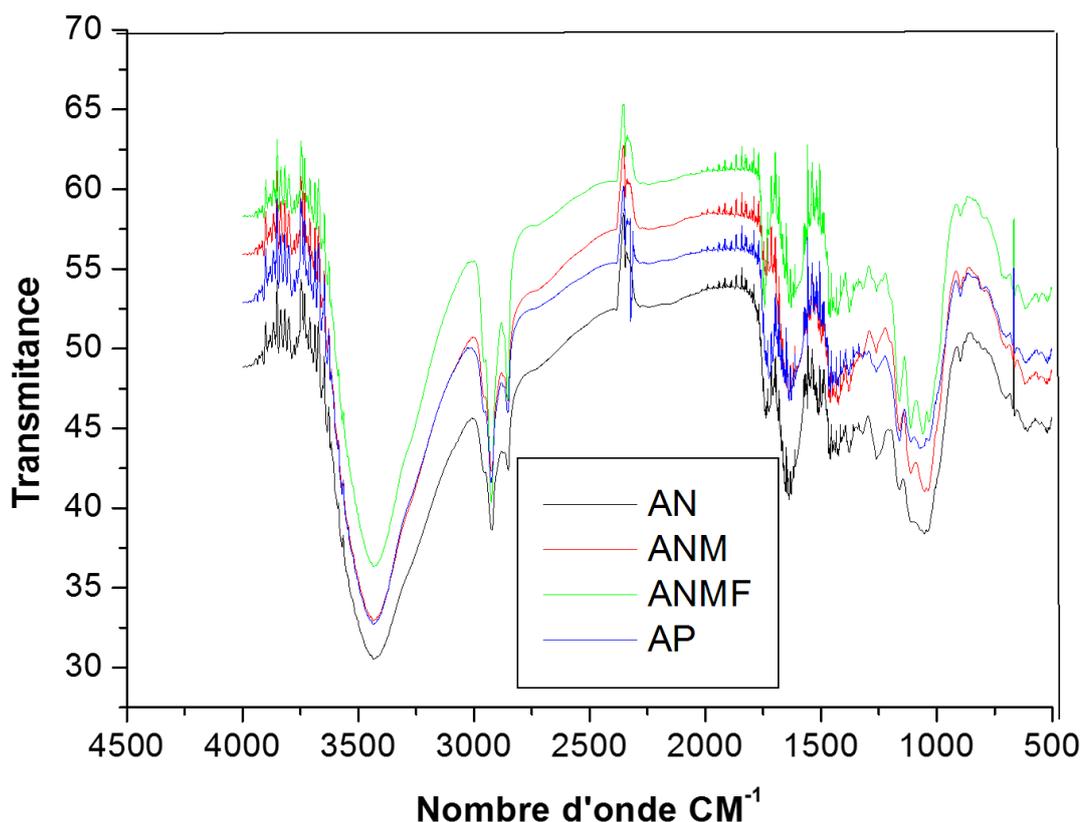


Figure. III. 32. spectre infra rouge de : AN, ANM, ANMF, et HP

L'analyse par spectroscopie infrarouge du maléate de cellulose, confirme la disparition presque total des fonctions hydroxyles sur la chaîne. Bien entendu, l'intensité du pic de vibration de valence des fonctions alcools (vers 3500 cm^{-1}) est beaucoup moins intense que pour une cellulose mercerisée, car une grande partie des groupements hydroxyles a été transformée en groupements maléates. On retrouve également le pic caractéristique de la vibration de valence des doubles liaisons C=O à 1757 cm^{-1} . Ce pic n'existe pas pour la cellulose: il ne peut provenir que des groupements maléates greffés.

Dans le spectre de la cellulose alkylée, les absorbances à 1732 et 1567 cm^{-1} sont la preuve que la réaction d'alkylation a bien eu lieu. La bande à 1732 cm^{-1} indique une absorption des groupements carbonyle des carboxyles et esters. En général, l'absorption par les liaisons carbonyle dans les esters donne des pics à 1740 cm^{-1} alors que dans les acides carboxyliques ils présentent une bande à 1700 cm^{-1} . La bande à 1567 cm^{-1} correspond à une l'élongation antisymétrique des anions carboxyliques. En plus, à partir des spectres représentés à la Fig. **III.32**, l'intensité de la bande d'absorption à 1161 cm^{-1} C-O, élongation antisymétrique des groupes ester, augmente après la réaction d'alkylation. Cet incrément indique la formation d'un ester et d'un acide carboxylique, ce qui suggère que le mono ester dans la cellulose acétylée s'est formé dans les conditions données de réaction.

La Confirmation du greffage de copolymères par analyse du spectre FTIR du produit de greffe (Spectre HP), qui n'est pas présente dans le spectre du substrat de greffe (Spectre ANMF), est la preuve d'un greffage. Par conséquent la disparitions de la bande d'absorption caractéristique de la liaison C=C à 3100 cm^{-1} des trois monomères (Acrylamide, HEMA et l'acide Acrylique) utilisés pour la synthèse de notre système de libération confirme la réticulation de ces dernier avec la chaîne cellulosique.

Ainsi, nous pouvons observer l'apparition de la bande à 1706 cm^{-1} caractéristique du carbonyle des groupements carboxyliques de l'acide acrylique, cette apparition confirme le greffage de l'acide acrylique sur la cellulose. Ces mêmes bandes plus larges, apparaissent également sur le spectre de la figure où elles représentent le carbonyle de l'acide acrylique et ceux de l'EDMA. Sur ce même spectre les bandes à $1385\text{-}1395\text{ cm}^{-1}$ sont attribuées au cisaillement symétrique d'un groupe diméthyle de l'EDMA.

III. 2. 2. 4. Etude de la morphologie par Microscopie à balayage électronique (MEB)

La microscopie à balayage électronique est une technique très répandue pour mener des investigations concernant la morphologie de la surface comme la rugosité ou la porosité (à partir des électrons secondaires) et la composition chimique (à partir des électrons rétrodiffusés) de la

Résultats et Discussions

plupart des matériaux solides. En effet, un faisceau d'électrons émis par une cathode vient bombarder un échantillon, ensuite l'interaction entre ces électrons et la surface fournit des signaux qui seront détectés, amplifiés et serviront à reconstruire l'image que nous voyons sur l'écran. Malgré les avantages que cette technique offre tels que l'extension de la taille des échantillons à analyser, qui peut aller de quelques micromètres cubes à quelques centimètres cubes et la particularité d'offrir une grande profondeur de champ allant jusqu'à plusieurs centaines de microns, néanmoins, elle présente quelques inconvénients tels que la mise sous vide, l'aptitude de l'échantillon à supporter un bombardement intense (50kV) sous vide (ce qui n'est pas le cas de certains polymères) et la nécessité que le matériau étudié soit conducteur (sinon le rendre conducteur par dépôt d'une couche mince d'or par exemple).

Pour cette étude, un microscope MEB JOEL JCM/500 opérant à 10 kVa été utilisé. Cette caractérisation microscopique va nous permettre de comprendre la morphologie des fibres leur structure à l'échelle microscopique, ainsi que voir l'effet de chaque traitement sur les fibres.

La (**figure III.33.1**) montre une image d'une tige d'Alfa non traitée, (brossée mécaniquement et ensuite trempée dans de l'eau salée), de section circulaire (0.5 mm de diamètre environ). La surface extérieure est lisse et sans topographie particulière à priori grâce à la présence des cires et des matières gommeuses, contrairement à la surface interne (**figure.III.33.2**) qui est marquée par la présence en relief de substances non cellulosiques en forme de pics. Ces substances sont sans doute de la lignine, des pectines et des hémicelluloses, présentes en grande quantité pour maintenir la structure fibreuse et la consolider comme dans une structure composite.

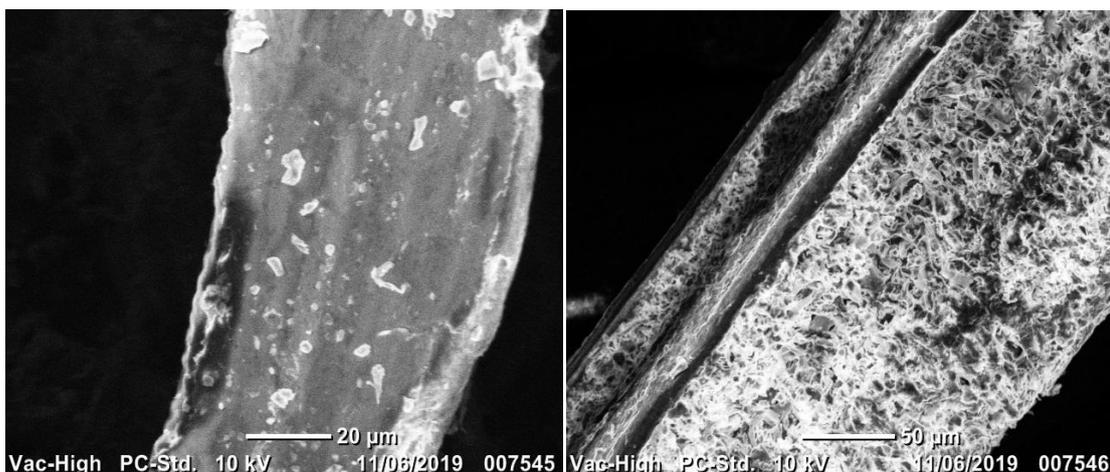


Figure III.33.1 et 2 Fibre d'Alfa naturel

Résultats et Discussions

Les figures **III.33.3 et 4** représentent les fibres d'Alfa naturel et mercerisé (ANM) (c.à.d. après traitement à la soude). Il est clair que les fibres obtenues sont beaucoup plus fines que les tiges trempées, ce qui est évident parce que la tige est composée d'un grand nombre de fibres. Les fibres ultimes sont identifiables comme nous pouvons le remarquer sur les figures **III.33.3 et 4**. La surface est en général bien propre, quant aux fibres, elles sont cylindriques et parallèles les unes par rapport aux autres mais encore collées malgré la disparition quasi globale des composants non cellulodiques; cela peut être dû à la lignine résiduelle.

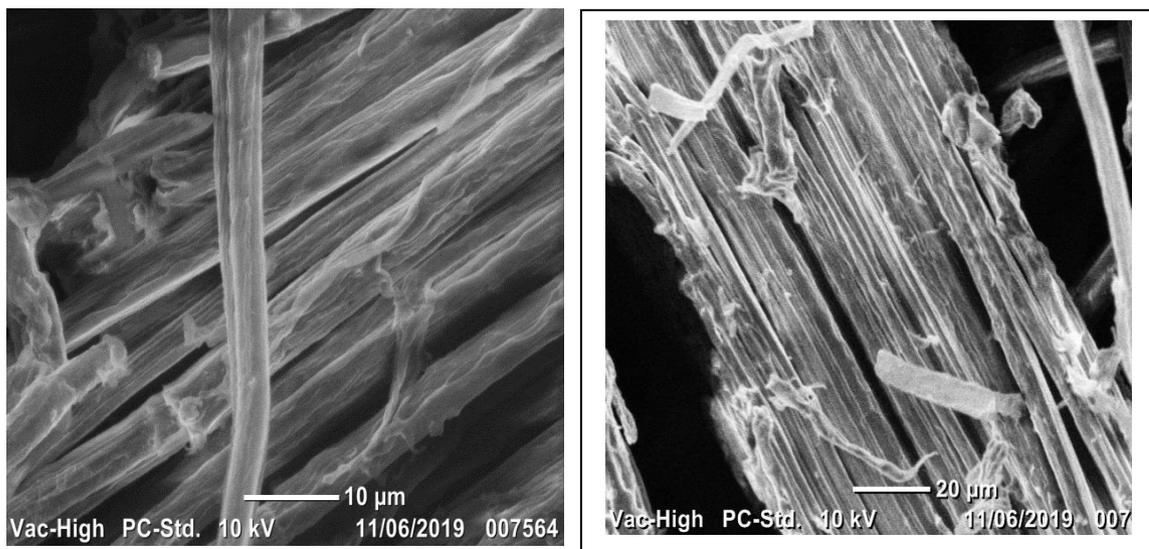
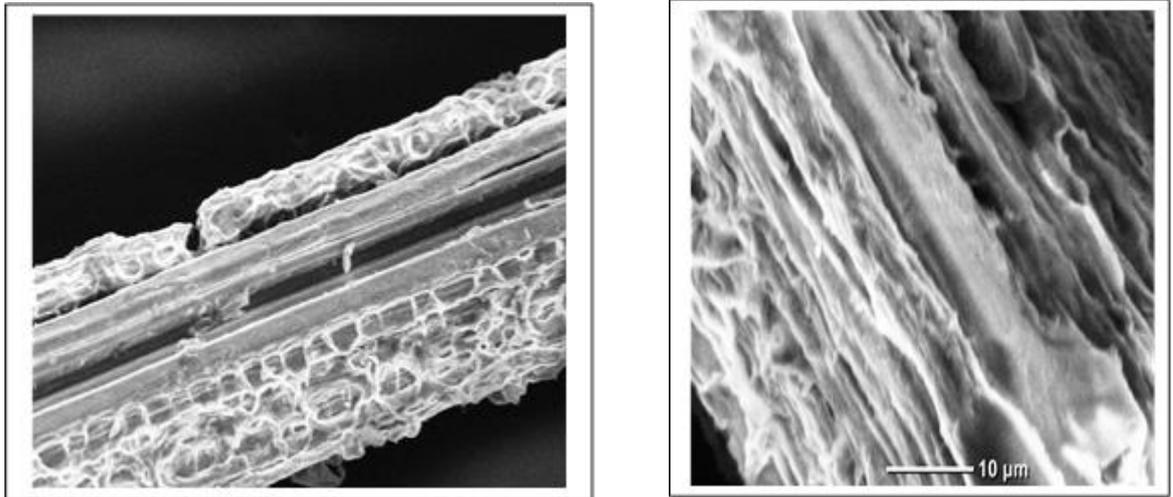


Figure III.33.3 et 4 Alfa naturel mercerisé (ANM)

L'anhydride maléique est un composé organique ayant pour formule $C_2H_2(CO)_2O$. Dans le domaine des composites, il est connu pour améliorer les propriétés mécaniques en réagissant non seulement avec les fibres de cellulose, mais aussi avec la matrice elle-même afin d'améliorer l'adhésion pour la réaction de l'anhydride avec la cellulose).

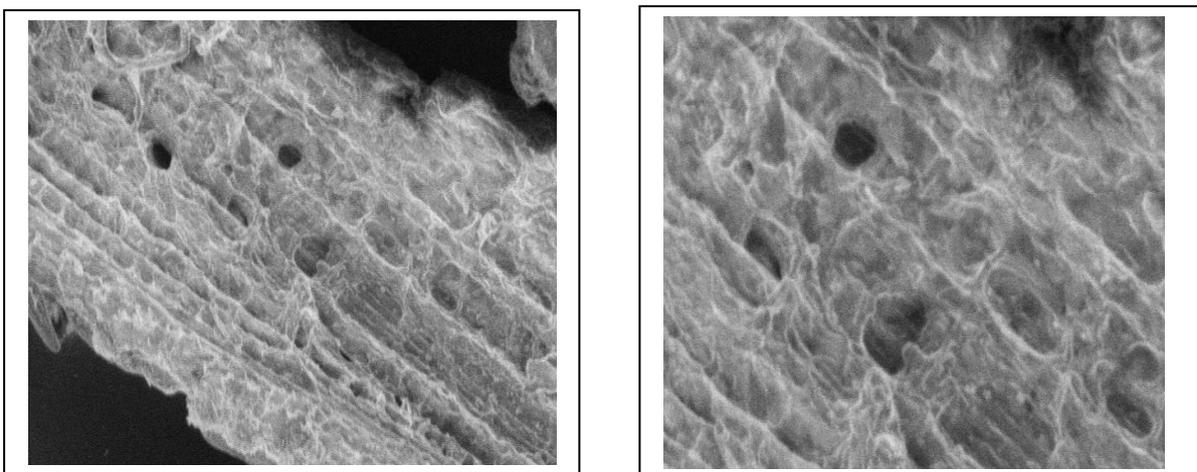
Comme le montre les Figure **III. 33. 5 et 6**, il existe un espace entre la fibre et la matrice représentatif d'une incompatibilité entre les deux (l'une étant repoussée par l'autre). L'adhésion étant moindre, les propriétés mécaniques furent grandement diminuées.

L'anhydride maléique est reconnu pour réagir avec les fibres cellulodiques. Cependant, aucuns travaux ne semblent démontrer sa compatibilité avec la résine époxy. Il réagit très bien avec la cellulose et il abaisse la polarité et l'énergie de surface de la fibre.



Figures. III. 33. 5 et 6. Alfa naturel mercerisé fonctionnalisé (HNMF)

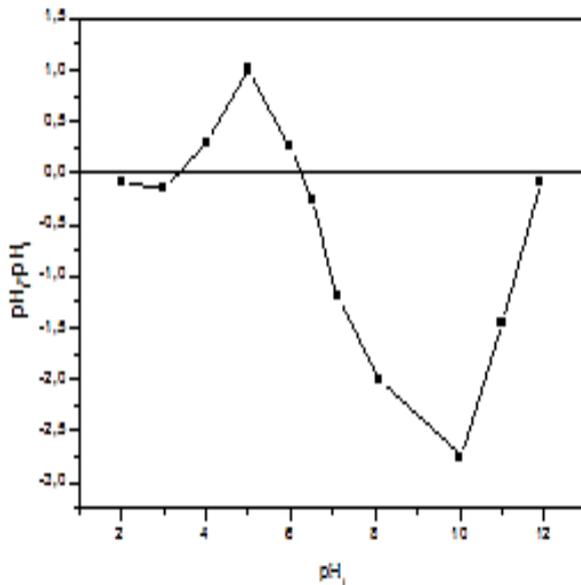
D'après les figures III.33.7 et 8 on a pu confirmer le greffage de copolymères et des monomères avec la cellulose. Il y a de fortes probabilités que sa région amorphe soit accessible au greffage et par conséquent la réticulation par l'EDMA conduit à une augmentation de taux du greffage et à un accroissement du taux de copolymère greffé, ce qui est évident sur la figure. III. 34. 7 et 8. Aussi nous avons constaté la présence des pores sur les surfaces des fibres d'Alfa polymérisée. Ce qui nous encourage à utiliser cette matrice dans le domaine de la libération du PA.



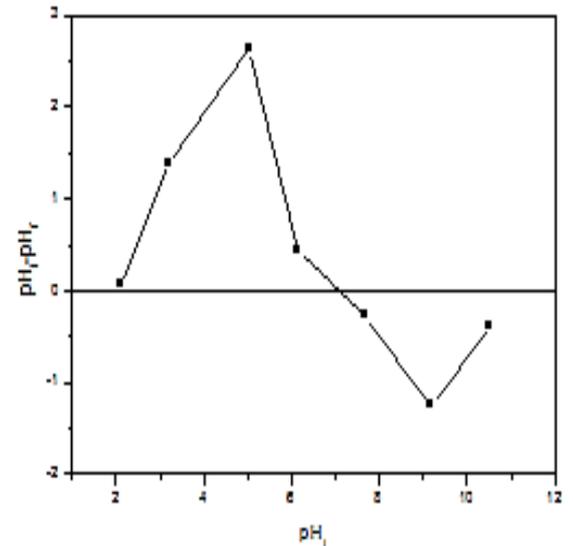
Figures. III. 33. 7 et 8. Hydrogel à base de HEMA et Alfa mercerisé (HP)

III. 2.2. 5. Déterminations des points isoélectriques :

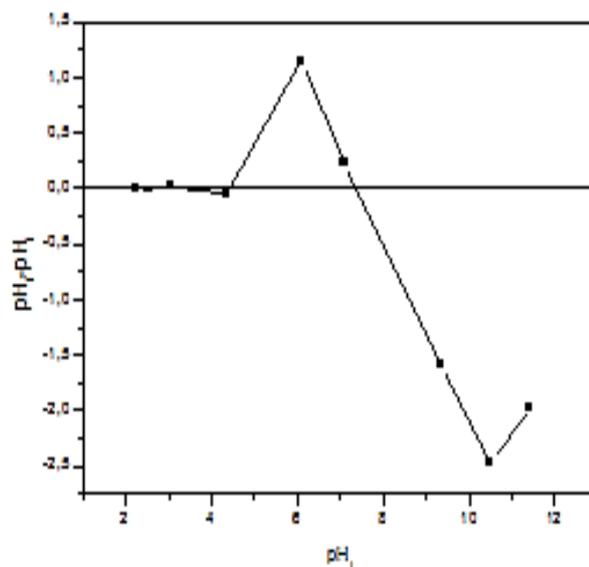
Pour déterminer le point isoélectrique, on trace $pH = (pH_f - pH_i)$, en fonction de pH_i sont représentés sur la figure III. 34; l'intersection de la courbe avec l'axe qui passe par le zéro donne le point isoélectrique.



Alfa naturel mercerisé (ANM)



Alfa naturel mercerisé et fonctionnalisé (ANMF)



Alfa polymère (HP)

Figure III.34: représentation des points isoélectriques de la poudre d'alfa mercerisé (ANM, alfa fonctionnalisé (ANMF) et alfa polymère (AP), ($V_{agit} = 200$ tr/min, $m=25$ mg, $V=25$ ml, $T=298$ K

Par rapport à l'ANM :

- Domaine des faibles valeurs de pH ($2 < \text{pH}_i < 6.5$) les groupes fonctionnels des surfaces des adsorbants seront protonés par excès de protons H^+ . Les adsorbants dans ce domaine de pH sont plus attracteurs de composés chargés négativement.

- Domaine des fortes valeurs de pH initiale ($6.5 < \text{pH}_i < 12$) les groupes fonctionnels des surfaces des adsorbants seront déprotonés par la présence des ions OH^- de la solution. Les adsorbants dans ce domaine de pH sont plus attracteurs de composés chargés positivement.

Par rapport à l'ANMF :

D'après le graphe on trouve $\text{pH}_{\text{pzc}} = 7$

- On peut dire que pour les valeurs de $\text{pH} < 7$ le support est attracteur d'adsorbats chargés négativement.

- Pour les $\text{pH} > 7$ le support est attracteur d'adsorbats chargés positivement.

Par rapport à l'AP :

D'après le graphe on trouve un $\text{pH}_{\text{pzc}} = 7.37$

- On peut dire que pour les valeurs de $\text{pH} < 7.37$ le support est attracteur d'adsorbats chargés négativement.

- Pour les $\text{pH} > 7.37$ le support est attracteur d'adsorbats chargés positivement.

En conclusion, on a pu déterminer le point isoélectrique de nos trois échantillons (alfa naturel mercerisé (HNM), alfa naturel mercerisé fonctionnalisé (HNMF) et enfin hydrogel (HP)) et en vue des résultats obtenus, on a pu conclure que ces derniers montrent un caractère neutre (presque autant de fonction basique que de fonction acide).

Ainsi que pour l'hydrogel (HP), le point isoélectrique est égal à 7,37. Donc, on peut affirmer que pour des solutions de pH inférieur à 7,37, la surface de l'hydrogel est chargée positivement, et pour des solutions de pH supérieures à 7,37, la surface de l'hydrogel est chargée négativement. Ceci provient des équilibres acido-basiques (groupements hydroxyles) qui s'effectuent à la surface (soit les H^+ ou les OH^- du milieu aqueux).

III.2.2.6. Détermination des fonctions des surfaces : Acidité et basicité de surface

Le nombre des groupes acides a été calculé en se basant sur le fait que le NaOH neutralise les groupements carboxyliques lactoniques et phénoliques. Les sites basiques ont été déterminés à partir de la quantité d'HCl qui a réagi avec les fonctions basiques se trouvant dans la fibre d'alfa naturelle, modifiée et enfin Alfa-polymère.

Résultats et Discussions

La fibre d'alfa naturelle mercerisé (ANM) qui présente un point isoélectrique égale à 6,56, montrant un caractère plus ou moins neutre (presque autant de fonction basique que de fonction acides $\cong 0.1\text{mole/l}$).

Tableau III. 2. 3 : Les caractéristiques de surface des différents produits synthésés

Les adsorbants	Acidité (mole/l)	Basacité (mole/l)	pH _{pzc}
ANM	0,095	0,1	6,56
ANMF	0,074	0,087	7
AP	0,082	0,073	7,37

III.2.2.7. Propriétés de diffusion des hydrogels synthésés

III. 2.2.7.1. Effet de la cinétique de libération du principe actif pour les trois formulations à pH =1.2 (gastrique) et pH = 6.8 (intestinale).

Cette étude a pour objectif de suivre l'évolution de la quantité du principe actif libéré jusqu'à atteindre l'équilibre qui correspond à la quantité libéré maximale de l'Ibuprofène.

Les Figures III.35 et III.36 montrent les profils de la cinétique de libération en fonction du temps à 37°C des trois formulations (HNM, HNMF et HP) dans des solutions simulés (pH =6.8 et pH=1,2).

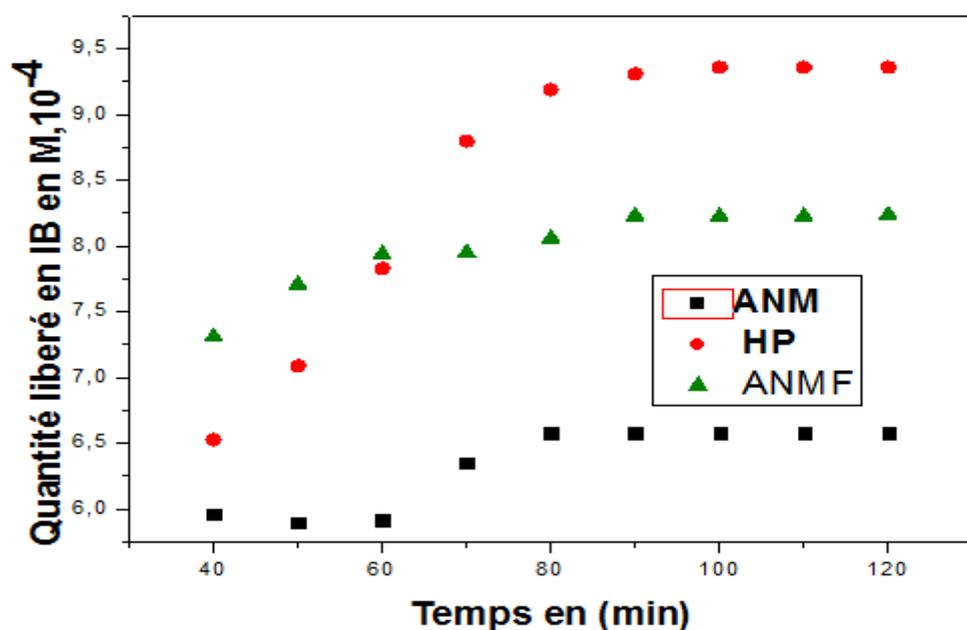


Figure. III. 35. Cinétique de libération de l'Ibuprofène pour les différentes formulations à pH=6.8

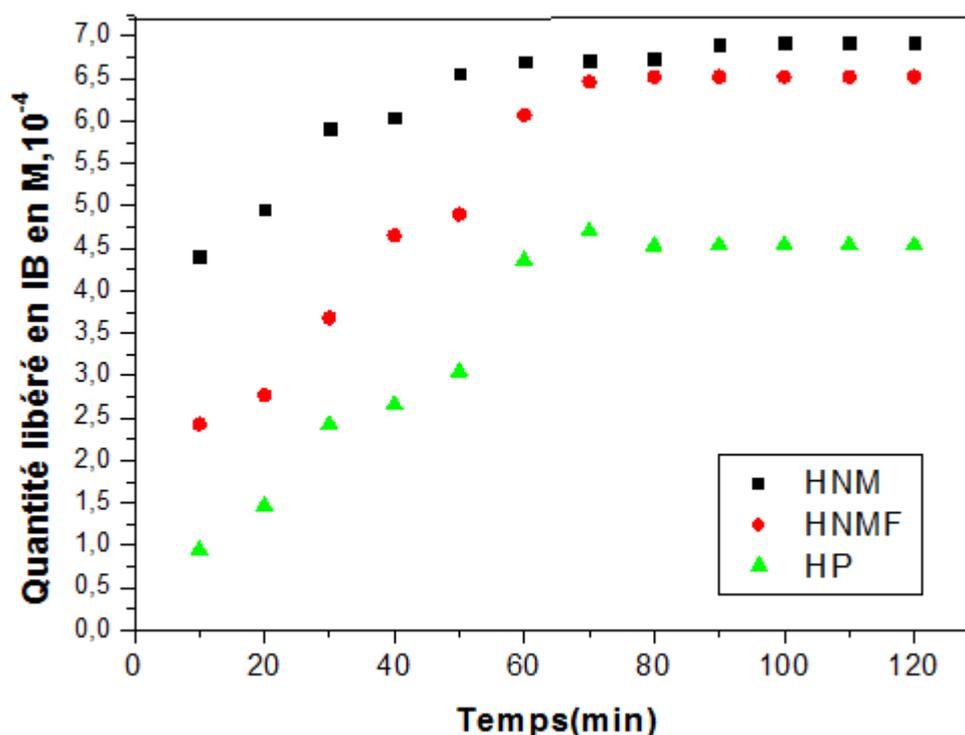


Figure. III. 36. Cinétique de libération de l'ibuprofène pour les différentes formulations à pH=1.2

Cette étude a été menée dans le but de voir le comportement de nos trois produits synthétisés à savoir l'Alfa naturel mercerisée (HNM), l'Alfa naturel mercerisée et fonctionnalisé (HNMF) et enfin l'hydrogel à base d'HEMA et de fibres d'Alfa fonctionnalisé (HP), vis-à-vis à deux milieux simulés aux milieux physiologiques du corps humain (pH=1,2 correspondant au pH de l'estomac et pH= 6,8, celui des intestins).

Les Figures **III.35** et **III.36** montrent les profils de la libération en fonction du temps à 37°C des trois formulations (ANM, ANMF et HP) dans des solutions simulés (pH = 6,8 et pH= 1,2). En examinant ces figures, on voit bien que le taux de libération du principe actif est plus important à pH égal à 6,8 qu'à pH égal à 1,2.

La cinétique de libération de l'agent anti-inflammatoire suit deux étapes avec des taux différents : la première est rapide dans l'intervalle (0 - 40 min) et l'autre est lente (40 min-100 min), pour atteindre un pourcentage de libération maximum après 120 minutes.

La quantité libérée en IB après 120 minutes pour les trois formulations, HP, ANMF et ANM dans le milieu à pH égal à 6,8 est respectivement $9,36 \cdot 10^{-4}$ M, $8,24 \cdot 10^{-4}$ M et enfin $6,58 \cdot 10^{-4}$ M par contre dans le milieu à pH égal à 1,2, dans la même période le taux de libération du PA enregistré est de l'ordre respectif $4,54 \cdot 10^{-4}$ M, $6,52 \cdot 10^{-4}$ M et enfin $6,93 \cdot 10^{-4}$ M. Autrement dit, la vitesse de libération de l'IB à pH 6,8 est plus importante que celle à pH 1,2. La même constatation a été

signalée lors de l'analyse de toutes les formulations. Pour expliquer ces résultats, il est important de suivre le gonflement des nos échantillons dans deux milieux aqueux de pH différent, chose qu'on n'as pas fait. Cependant, certains auteurs [228] ont étudiés la stabilité de certains biopolymères dans des solutions aqueuses. Ces auteurs ont observé que ces derniers immergés dans un tampon (pH 7,4), absorbent environ dix fois plus que ceux immergés dans un tampon (pH 5,4). En effet, cette différence a été attribuée aux forces électrostatiques répulsives fortes entre les anions carboxylate (COO^-) dérivés de la dissociation des groupes carboxyliques terminaux à des pH élevés. Les anions carboxylate sont responsables de la force électrostatique répulsive forte entre la chaîne polymérique, ce qui mène à un degré de gonflement important et à l'augmentation de la taille des pores dans la matrice polymère, ce qui favorise une libération plus rapide à pH 6,8.

En plus, comme il a été déjà mentionné dans la littérature la solubilité de l'ibuprofène dépend du pH du milieu environnant. Dans une solution acide (pH= 5,8) la solubilité de l'ibuprofène est moins de 1 mg/ml et augmente à des pH alcalin (environ 10 mg/ml). Il est à noter que le taux de libération du principe actif dans l'hydrogel synthétisé (à base de HEMA+ fibres d'Alfa mercerisée et fonctionnalisée) est important à pH= 6,8. Cela peut être expliqué par le fait que 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 affecte d'une façon significative 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 et de libération devient très contrôlé par la relaxation.

III. 2.2.7.2. Effet de la concentration de l'ibuprofène sur la cinétique de libération pour les trois formulations à pH intestinale (pH=6,8) et pH gastrique (pH=1,2)

Cette étude à été menée dans le but de voir le comportement de nos trois échantillons synthétisés à s'avoir l'ANM, ANMF et enfin l'HP, vis-à-vis à la concentration du principe actif (Ibuprofène) pour les deux milieux simulés aux milieux physiologiques du corps humain (pH=1,2 correspondant au pH de l'estomac et pH=6.8 est celui des intestins).

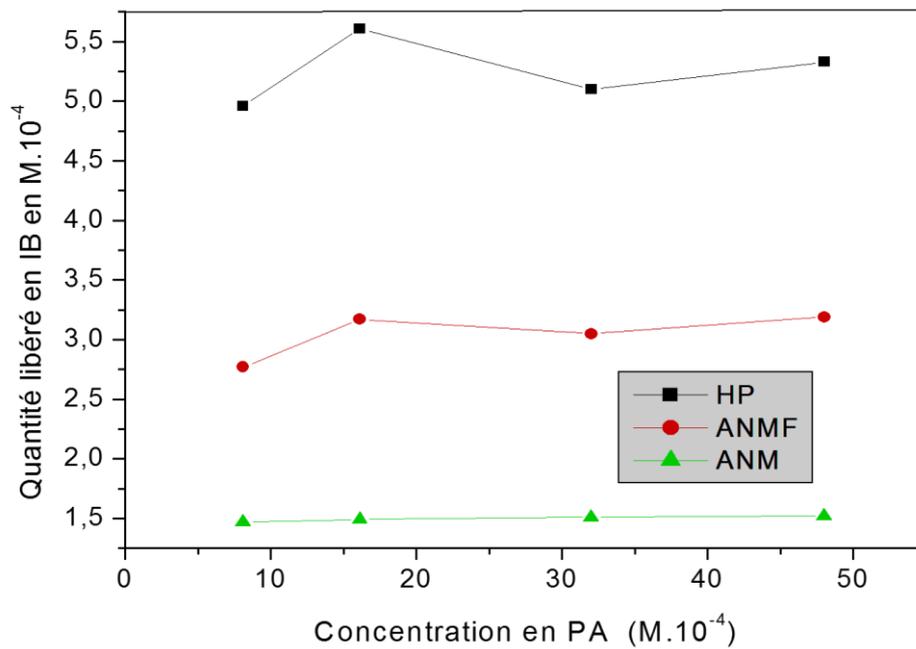


Figure. III. 37: Effet de la concentration en PA sur la libération pour les trois formulations à pH = 1,2

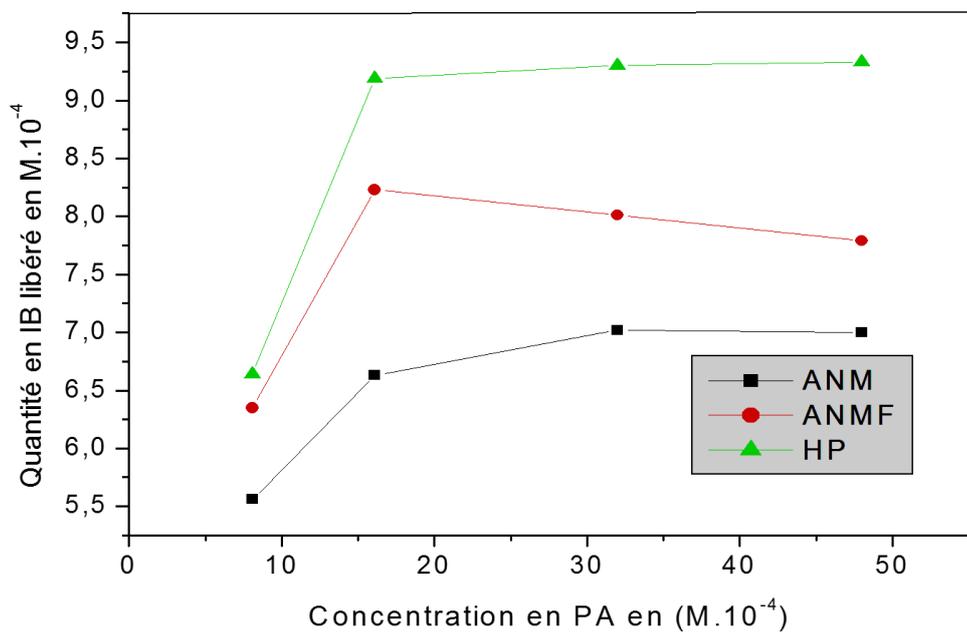


Figure. III. 38 : Effet de la concentration en ibuprofène sur la libération du PA pour les trois formulations à pH = 6.8.

Pour l'étude de la libération de l'agent anti-inflammatoire, on a choisi quatre concentrations du PA (2.5mg, 5 mg, 10 mg et enfin 15 mg).

Résultats et Discussions

Les figures **III.37** et **III.38** traduisent la variation de la quantité du PA libéré en fonction de la concentration. vis-à-vis à deux milieux simulés aux milieux physiologiques du corps humain (pH=1,2 et pH= 6.8) correspondant au pH de l'estomac et des intestins à 37°C.

➤ La première constatation qui a été faite est que la quantité libéré du PA pour les trois formulations est petite est presque invariable à pH=1.2 et cela pour les quatre concentrations du PA, en effet la quantité maximal de l'ibuprofène libéré est de $5,61 \cdot 10^{-4}$ moles pour la formulation (ANM) et correspondant à une concentration de 5 mg du PA.

➤ La deuxième constatation qui a été faite est que la quantité libéré du PA pour les trois formulations croît avec l'accroissement de la concentration du principe actif à pH=6.8 (Dans l'intervalle 10 - $20 \cdot 10^{-4}$ M) et cela pour les quatre concentrations du PA Ceci est plus probablement attribuable aux taux de gonflement élevés des 3 trois formulations dans le milieu à pH 6.8 qu'au milieu dont le pH est égal à 1,2, en effet la quantité maximale du PA libéré est de $9,33 \cdot 10^{-4}$ Moles pour la formulation HP et correspondant à une concentration de 15 mg du PA. Il a été cité auparavant que le gonflement dynamique des polymères réticulés dépend de la diffusion du pénétrant et de la relaxation du polymère. Dans les réseaux polymériques ioniques, la relaxation du polymère affecte d'une façon significative 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 et de libération devient très contrôlé par la relaxation.

III.2.2.7.3.Effet de la température sur la cinétique de libération du PA pour les trois formulations à pH intestinale (pH = 6,8) et pH gastrique (pH = 1,2).

Des essais de libération du PA à différentes températures 20 °C, 37 °C, 42 °C, et enfin 47 °C ont été réalisés dans les mêmes conditions opératoires afin d'étudier l'influence de la température sur la cinétique de libération de l'ibuprofène sur les trois formulations à savoir sur l'ANM et l'ANMF et enfin HP.

Masse de la pastille pour les trois formulations (m= 100 mg).

Concentration de l'ibuprofène dans les trois formulations = 2.5 mg.

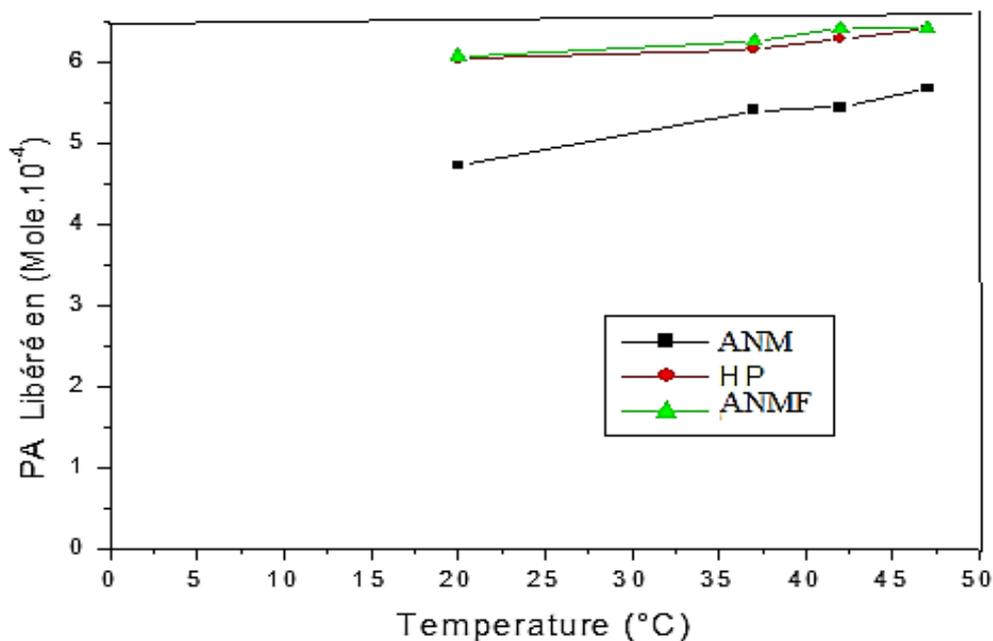


Figure. III.39. effet de la température sur la cinétique de libération du PA pour les trois formulations à pH=1.2

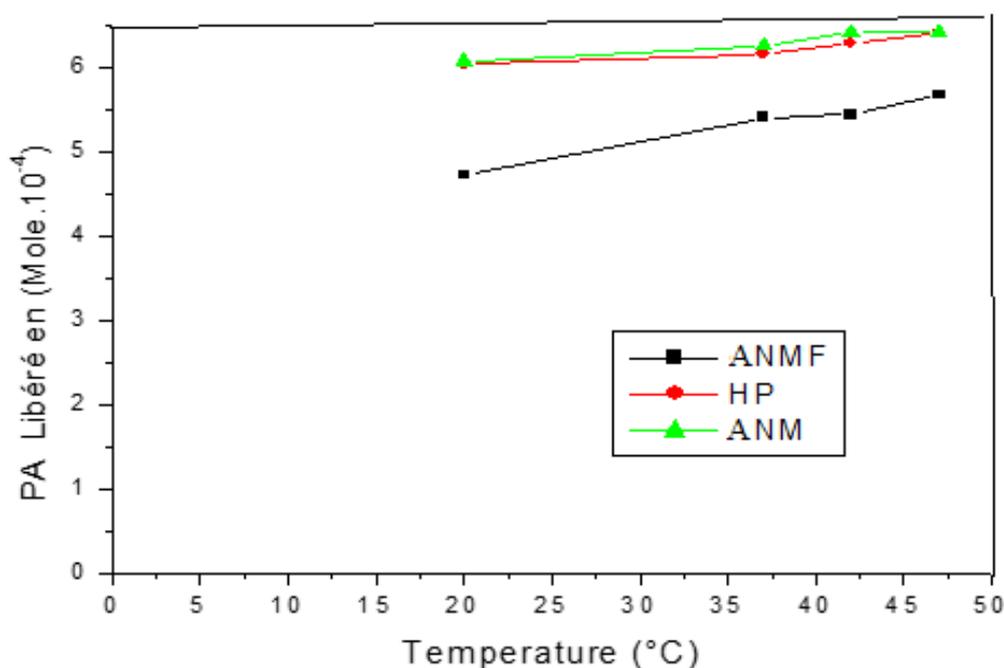


Figure. III.40. effet de la température sur la cinétique de libération du PA pour les trois formulations à pH = 6.8

La température peut avoir une influence considérable sur la cinétique de libération du principe actif, et cela d'une part, sur la conformation des chaînes polymériques, cet effet se manifeste quand la température est augmentée, les chaînes polymériques s'éloignent les unes des autres, ce qui permet au PA de se libérer et d'autre part sur la modification du coefficient de diffusion, qui est liée à la température par la relation établie par *Stokes-Einstein* [229], où le coefficient de diffusion (D)

Résultats et Discussions

augmente lorsque la température augmente, ce qui se traduit par l'augmentation de la masse de PA diffusé.

En vue des résultats obtenus, on peut conclure que les températures (20°C, 37°C, 42°C et enfin 47°C), n'ont presque aucun effet sur la cinétique de libération du principe actif.

III. 3. OPTIMISATION DE LA STRUCTURE GEOMETRIQUE DE L'IBUPROFENE PAR MODELISATION MOLECULAIRE

III. 3. 1. Introduction

Ces dernières années, la libération contrôlée des principes actifs a permis de développer des formulations qui facilitent grandement leur utilisation en prolongeant leur action. Cela est rendu possible grâce à une grande variété de polymères naturels ou synthétiques qui ont l'intelligence de gérer la concentration des molécules actives, libérées en fonction des conditions externes. Cette approche améliore le respect de la posologie et limite aussi les effets secondaires causés par des injections massives ou des prises répétées [230-232]. Afin d'atteindre des concentrations optimales du principe actif au site d'action et d'améliorer les effets thérapeutiques, il est possible de contrôler dans le temps la libération du principe actif hors de sa forme galénique. Ceci peut être obtenu via des systèmes matriciels, dans lesquels le principe actif est piégé dans le réseau de chaînes de l'agent matriciel [233]. La libération du principe actif est alors contrôlée par diffusion à travers la matrice et/ou gonflement et/ou érosion de cette dernière [234]. Dans les systèmes polymères, le principe actif est incorporé dans une matrice polymère. La vitesse de libération du principe actif à partir de tels systèmes dépend de plusieurs paramètres, à savoir la nature de la matrice polymère, la géométrie de la matrice, les propriétés du principe actif, la quantité du principe actif initialement incorporée dans la matrice polymère et l'interaction polymère-principe actif. Le mécanisme qui régit la libération du principe actif à partir de la matrice polymère peut être contrôlé physiquement ou chimiquement. Les systèmes physiquement contrôlés peuvent être classifiés en systèmes à diffusion contrôlée et en systèmes à solvant contrôlé. Les systèmes chimiquement contrôlés peuvent être obtenus par des interactions [principe actif-polymère] qui jouent un rôle significatif sur les profils de libération du principe actif car elles peuvent induire des changements dans le système polymère/principe actif qui peuvent être utiles pour un processus de libération contrôlé du principe actif [235].

Donc le but de cette Partie est de faire une étude sur la molécule du principe actif Ibuprofène en faisant recours à la modélisation moléculaire en utilisant principalement le logiciel de modélisation et de simulation moléculaire Gaussian 09 W, en se basant sur la méthode DFT (théorie de la densité fonctionnelle) en utilisant la base de calcul(6-31G (dp)).L'étude nous a donné une lumière sur la structure géométrique optimale de l'ibuprofène.

III.3.2. Les calculs de chimie quantique

III.3.2 .1. Détails computationnels

Le programme GAUSSIAN 09W est utilisé pour réaliser tous les calculs de chimie quantique [236]. En outre, le logiciel GaussView 5.0.8 est utilisé pour visualiser les résultats obtenus par GAUSSIAN 09W [237]. La théorie de la densité fonctionnelle (DFT) au niveau B3LYP (Becke-3-paramètres-Lee-Yang-Parr) avec la base 6-31G (d,p), a été utilisée pour optimiser la structure géométrique l'*IBUPROFÈNE* en effectuant une optimisation globale caractérisée par un calcul des fréquences de vibration [238, 239].

Les valeurs calculées des énergies des orbitales moléculaires E_{HOMO} (la plus haute orbitale moléculaire occupée) et E_{LUMO} (la plus basse orbitale moléculaire inoccupée) ont été utilisées pour déterminer les paramètres quantiques à savoir le gap énergétique (ΔE_{gap}), l'électronégativité absolue (χ), la dureté absolue (η), la mollesse (σ) et l'indice global de l'électrophilicité (ω) en utilisant les équations suivantes [239–242] :

$$\Delta E_{\text{gap}} = E_{\text{LUMO}} - E_{\text{HOMO}} \quad \text{Eq.III.3.1}$$

$$\eta = \frac{E_{\text{LUMO}} - E_{\text{HOMO}}}{2} \quad \text{Eq.III.3.2}$$

$$\sigma = \frac{1}{\eta} \quad \text{Eq.III.3.3}$$

$$\chi = \frac{-(E_{\text{HOMO}} + E_{\text{LUMO}})}{2} \quad \text{Eq.III.3.4}$$

$$\omega = \frac{\chi^2}{2\eta} \quad \text{Eq.III.3.5}$$

III. 3. 3. Résultats et discussions des calculs de chimie quantique

Généralement, les calculs de chimie quantique sont largement utilisés pour étudier l'activité des molécules, notamment la détermination des sites actifs de ces molécules. L'activité d'une molécule peut être liée à certains paramètres de chimie quantique tels que: les énergies des orbitales moléculaires HOMO (Highest Occupied Molecular Orbital) et LUMO (Lowest Unoccupied Molecular Orbital), le gap énergétique (ΔE_{gap}), l'indice global de l'électrophilicité (ω), l'électronégativité absolue (χ), la dureté absolue (η), la mollesse (σ), les densités de charge de Mulliken et la distribution du potentiel électrostatique moléculaire (MEP). La Figure III.41 montre les résultats des calculs de chimie quantique de la molécule de l'*IBUPROFÈNE* calculés par la méthode DFT/B3LYP avec la base de 6-31G (d,p). On observe clairement que la densité électronique de l'orbitale moléculaire HOMO est située sur les atomes de carbone du cycle aromatique, tandis que la densité électronique de l'orbitale moléculaire LUMO est répartie principalement sur les atomes d'oxygène en raison de la présence de paires d'électrons libres dans les atomes d'oxygène. Les valeurs calculées des paramètres de chimie quantique sont regroupés

dans le Tableau.III.3.1 . En général, HOMO et LUMO sont deux paramètres importants qui décrivent la capacité d'accepteur et donneur d'électrons d'une molécule. Selon la théorie des orbitales frontières, E_{HOMO} est généralement lié à la capacité de la molécule à donner des électrons, tandis que E_{LUMO} indique la capacité de la molécule à accepter les électrons [243]. Généralement, la valeur élevée de E_{HOMO} indique que la molécule a la capacité de fournir des électrons à une molécule inoccupée et la faible valeur de E_{LUMO} indique la tendance de la molécule à accepter des électrons [244].

Par définition, l'énergie minimale nécessaire pour exciter un électron dans une molécule appelé le gap énergétique. Alors, la diminution de la valeur de ΔE_{GAP} augmente la réactivité de la molécule, ce qui facilite son adsorption [245]. Généralement, le moment dipolaire (μ) est lié à la polarité d'une molécule et la valeur élevée du moment dipolaire peut être augmentée l'adsorption des molécules. Le moment dipolaire élevé provoque le transfert des électrons de l'*IBUPROFÈNE* vers la surface de l'adsorbant.

Les deux paramètres : la dureté globale (η) et de la mollesse (σ) sont très importants pour déterminer la stabilité et la réactivité d'une molécule. En effet, la résistance à la déformation ou à la polarisation du nuage des électrons d'une molécule sous une petite perturbation de la réaction chimique est indiquée par la mesure de la dureté globale. Par conséquent, une molécule dure elle a un ΔE_{GAP} élevé et une molécule molle présente un ΔE_{GAP} petite [246]. Généralement, la faible valeur de la dureté globale et la valeur élevée de la mollesse de l'*Ibuprofène* peut se produire un pouvoir d'adsorption élevé.

Le potentiel électrostatique moléculaire (MEP) est utilisé pour prédire la réactivité chimique des molécules. Elle est liée à la densité électronique et peut être utilisée pour déterminer les sites électrophiles et nucléophiles d'une molécule. En outre, afin de comprendre les sites réactifs des molécules, la cartographie du MEP est basée sur la gradation de la couleur en fonction de la densité électronique totale. Généralement, l'ordre d'augmentation du potentiel est le rouge <orange <jaune <vert <bleu. Dans la plupart des MEP, la couleur rouge correspond à la zone la plus négative, qui est le lieu privilégié pour l'attaque électrophile. Tandis que, la couleur bleu représente la zone la plus grand positif, qui est le site préféré pour l'attaque nucléophile. La Figure (b) montre la densité électronique totale cartographiée par le potentiel électrostatique moléculaire de l'*Ibuprofène*. On observe sur cette carte MEP que la plus grande charge négative se situe sur les atomes d'oxygène et le cycle aromatique et se traduit par une région rouge-jaune et jaune. En effet, il est raisonnable de supposer que ces sites de réaction peuvent être responsables aux attaques électrophiles, bien que la région présentant le potentiel le plus positif (en bleu) est constituée les sites les plus susceptibles aux attaques nucléophiles.

Résultats et Discussions

Les charges atomiques de Mulliken de l'*Ibuprofène* et les Paramètres de chimie quantique ont été calculées et les résultats obtenus sont résumés dans le Tableau **III.3.1 et 2**. Pour déterminer les sites actifs de l'*Ibuprofène*, les charges de Mulliken ont été calculées.

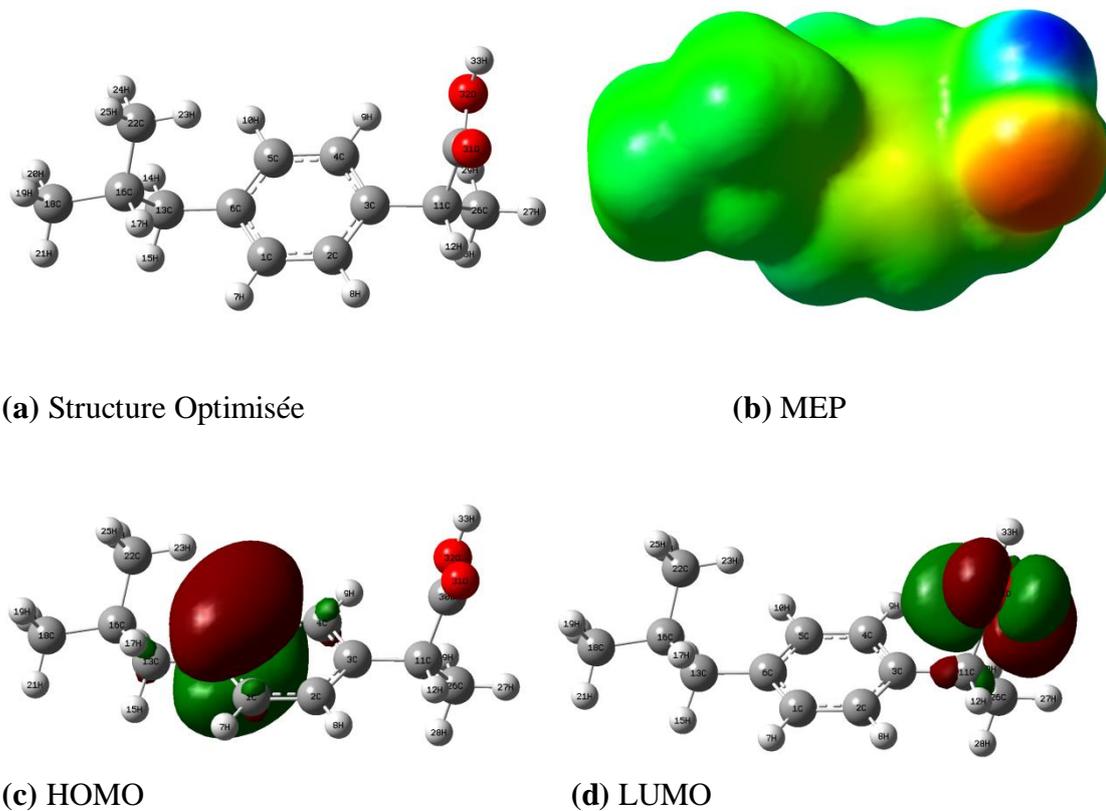


Figure III.41: Structure moléculaire optimisée, MEP, distribution des densités des orbitales moléculaires frontières HOMO et LUMO de l'*Ibuprofène*.

Tableau III.3.1: Charges atomiques de Mulliken de l'*IBUPROFÈNE*.

Atomes	Charges de Mulliken	Atomes	Charges de Mulliken
C1	-0.1193000	H17	0.0898320
C2	-0.1239990	C18	-0.3080920
C3	0.1101120	H19	0.0999880
C4	-0.1144610	H20	0.0996350
C5	-0.1270560	H21	0.0972640
C6	0.1245770	C22	-0.3116480
H7	0.0797100	H23	0.1131660
H8	0.0840950	H24	0.0942960
H9	0.0975180	H25	0.0991930
H10	0.0800610	C26	-0.3076510
C11	-0.1897220	H27	0.1096980
H12	0.1225950	H28	0.1140510
C13	-0.2329000	H29	0.1272110
H14	0.0910080	C30	0.5772710
H15	0.0979170	O31	-0.4663800
C16	-0.0496320	O32	-0.4801910
		H33	0.3218330

Tableau III.3.2 : Paramètres de chimie quantique calculés pour l'*Ibuprofène* en utilisant la méthode DFT/B3LYP 6-31G (d,p).

Paramètres de chimie quantique	<i>IBUPROFÈNE</i>
E_{Tot} (eV)	- 17870.6071
E_{HOMO} (eV)	- 6.39603957
E_{LUMO} (eV)	0.37524521
ΔE_{GAP} (eV)	6.77128478
μ (Debye)	1.68210000
η (eV)	3.38564239
σ	0.29536492
χ (eV)	3.01039718
ω	1.33837099

III. 3. 4. Conclusion

Grâce à la modélisation moléculaire, nous avons pu représenter les différentes structures de l'ibuprofène à l'aide de logiciel Gaussian09 et déterminer leurs conformations possibles. L'étude théorique par la méthode DFT nous a permis de déterminer les différentes propriétés; grâce à la chimie numérique et la parution des logiciels tels Gaussian, l'étude de la molécule est donc aisément appliquée pour l'ibuprofène et nous avons pu dévoiler son pouvoir de se former en d'autres conformations.

L'optimisation de la géométrie de différentes structures a été faite, par la méthode (DFT) (Density Functional Theory) avec la fonctionnelle B3LYP et une base de fonctions atomiques 6-31++G (d,p). D'autre part, et par le biais du logiciel Gaussian et la méthode DFT, la modélisation moléculaire nous a permis aussi d'accéder à des informations supplémentaires sur leurs propriétés énergétiques et géométriques (distances, angles et angles diédraux) ainsi d'accéder à leur propriétés électroniques (diagramme énergétique, orbitales frontières HOMO -LUMO).

L'examen des résultats obtenus montre que les atomes les plus négatives sont : O32, O31, C22, C18, C13 et C11, qui sont des centres actifs adsorbants.

III.4. Modélisation de la cinétique de libération de l'Ibuprofène à partir d'un Hydrogel à base de Chitosane et de L'HEMA

III.4.1. Introduction

La modélisation mathématique et la prédiction de la libération des médicaments est un domaine d'importance académique et industrielle croissant avec un énorme potentiel d'avenir. En raison des progrès significatifs des technologies de l'information. L'optimisation de nouveaux systèmes de libération de médicaments peut être attendue pour améliorer sensiblement la précision et la facilité d'application. Ce n'est qu'une question de temps où les modèles mathématiques seront couramment utilisés pour aider à optimiser la conception de formes posologiques nouvelles. Compte tenu du type d'administration désiré, de la dose de médicament à incorporer et du profil de libération des médicaments cible, les prédictions mathématiques permettront de bonnes estimations de la composition, de la géométrie, des dimensions et de la procédure de préparation requises des formes posologiques respectives. Ainsi, l'une des principales forces motrices pour l'utilisation de la modélisation mathématique dans la délivrance des médicaments est de gagner du temps et de réduire les coûts: le nombre d'études expérimentales requises pour développer un nouveau produit pharmaceutique existant et/ou l'optimiser peut être considérablement réduit.

En outre, l'analyse quantitative des phénomènes physiques, chimiques et potentiellement biologiques, qui sont impliqués dans le contrôle de la libération des médicaments, offre un autre avantage fondamental: les mécanismes sous-jacents de libération de médicaments peuvent être élucidés. Ce savoir-faire n'est pas seulement d'intérêt académique, mais une condition préalable pour une amélioration efficace de la sécurité des nouveaux traitements pharmacologique. Ceci est particulièrement vrai pour les médicaments très puissants avec des fenêtres thérapeutiques étroites. En outre, les défis potentiels rencontrés lors de la Production peuvent être traités beaucoup plus efficacement si le système n'est pas traité comme une boîte noire, mais s'il y a une compréhension approfondie de la façon dont la drogue libérée est contrôlée. Il est décisif de savoir quelles sont les propriétés cruciales qu'il faut fournir pour atteindre les performances du système souhaitées.

A ce jour, de nombreuses théories mathématiques ont été décrites dans la littérature [247-250], mais la plupart d'entre eux manquent encore d'exactitude et/ou de facilité d'application. Le «père» de la modélisation mathématique de la délivrance de médicaments est le professeur Takeru Higuchi [251], a publié en 1961 sa fameuse équation destinée à décrire la libération du P.A à partir d'un système matriciel). Ce fut le début du traitement quantitatif de la libération de médicaments à partir de formes pharmaceutiques. Nombreux modèles ont été proposés depuis lors, y compris des études empiriques / semi-empiriques, ainsi que mécanistiques et réaliste. Dans le

premier cas, le traitement mathématique est purement ou partiellement descriptif et non fondé sur des phénomènes physiques, chimiques et / ou biologiques réels. Par conséquent, pas ou très peu d'informations sur les mécanismes de la libération de médicament peuvent être acquises. Ce type de théories pourrait par exemple être utile, si différents types de profils de libération de médicaments doivent être comparés en utilisant un paramètre spécifique (par exemple, constante de vitesse de libération pour une analyse de conception expérimentale).

En revanche, les théories mathématiques mécanistes sont basées sur des phénomènes réalistes tels que la diffusion, la dissolution, le gonflement, l'érosion, la précipitation et / ou dégradation [252-258]. Ce type de modèles permet de déterminer les paramètres spécifiques au système qui peut offrir un aperçu plus profond du mécanisme de libération de médicament proprement dit.

L'importance relative de plusieurs processus qui sont impliqués (par exemple, diffusion de médicament et gonflement du polymère) peut être estimée. La forme posologique n'est pas traitée comme une «boîte noire», mais comme un véritable système d'administration de médicaments dont les mécanismes peuvent être compris. Pendant le développement du produit, un tel modèle mathématique mécanistique et réaliste permet une prédiction quantitative des effets de formulation et des paramètres de traitement (par exemple, la taille initiale et rayon du comprimé) sur la cinétique de libération du médicament résultante.

Ainsi, la composition, la taille, la forme et la préparation requise pour une nouvelle forme posologique aux propriétés souhaitées devient théoriquement prévisible. En outre, les défis rencontrés au cours de la production est beaucoup plus facile à traiter avec une idée claire de la façon dont le système fonctionne.

III.4.2. Modèles théoriques décrivant les mécanismes de relargage de PA

Le transfert de matière qui a lieu entre la forme à libération contrôlée et le milieu aqueux environnant est complexe et peut être réglé par différents phénomènes :

- Transfert de la phase aqueuse dans la forme libération contrôlée (réseau polymérique);
- Gonflement du polymère et dissolution ;
- Diffusion du principe actif à travers le réseau polymérique et le processus de dissolution de la substance active.

Un grand nombre de modèles mathématiques empiriques et mécanistiques sont proposés pour décrire la cinétique de libération de molécules actives à partir de systèmes générés par des procédés d'encapsulation (matriciels, réservoir) obtenus généralement à partir de polymères. Le Tableau 6 récapitule les équations des modèles les plus utilisés et la nature des mécanismes qui contrôlent la libération.

Tableau III.4.1. Les modèles mathématiques régissant les mécanismes de libération.

Modèle mathématique	Equation	Nature du mécanisme
Ordre zéro	$M_t = M_o + K_0 t$	Vitesse de libération indépendante de la concentration du principe actif dissous
Première ordre	$dC/dt = -K_1$	Vitesse de libération <i>dépendante</i> de la concentration du principe actif dissous
Higuchi	$M_t = K_{Hi} \cdot t^{0.5}$	Libération par diffusion
Baker-Lonsdale	$3/2(1-(1-M_t/M_\infty)^{2/3})$ $.M_t/M_\infty=K_B$	Diffusion à partir de microcapsules ou microsphères.
Hixson-Crowell	$(1 - M_t/M_o)^{1/3} = K_{HC} \cdot t$	Libération par dissolution accompagnée d'un changement de surface spécifique et du diamètre de la matrice
Hopfenberg	$M_t - M_\infty = 1 - [1 - K_{HP} \cdot t]n^2$	Libération par érosion hétérogène (surface).
Korsmeyer-Peppas	$M_t / M_\infty = K_{KP} \cdot t^n$	La magnitude de l'exposant indique le mécanisme de libération (transport Fickien, transport non-Fickien)

M_t : quantité du principe actif libéré dans le temps t ;

M_o : quantité initiale du principe actif dans la forme posologique ;

M_∞ : quantité total du principe actif libéré lorsque la forme posologique est épuisé ;

K_0 : constante du modèle d'Ordre Zéro ;

K_1 : constante du modèle de Première ordre ;

K_B : constante du modèle Baker-Lonsdale ;

K_{Hi} est la constante dans le modèle de Higuchi [259]; K_{HC} est la constante dans le modèle de Hixson-Crowell [260]; K_{HP} est la constante de libération dans le modèle Hopfenberg, $K_H = K_o/(C_o \cdot R_o)$, où K_o est la constante de taux d'érosion, C_o la concentration initiale du principe actif

Résultats et Discussions

dans la matrice, et R_0 est le rayon initial ; pour une sphère n_2 est égal à 2 et pour un cylindre est égal à 3 [261]; K_{KP} est la constante de libération incorporant les caractéristiques structurelles et géométriques de la forme posologique; est l'exposant diffusionnel indiquant le mécanisme de libération du principe actif [262].

➤ **Ordre zéro**

Quand un principe actif suit une cinétique d'ordre zéro, c'est-à-dire qu'il est libéré de façon constante au cours du temps. Il s'agit véritablement d'un système à libération contrôlée.

Pour étudier cette cinétique de libération, les données obtenues à partir des études de libération *in vitro* sont tracées en tant que montant cumulé de P.A libérée en fonction du temps (equation 1).

$$M_0 - M_t = K_0 t \quad \text{Eq.III.4.1}$$

Où M_0 représente la quantité initiale du principe actif dans la forme posologique, M_t représente quantité du principe actif libéré dans le temps t et K_0 est la constante du modèle d'Ordre Zéro.

Divisons l'équation (1) par M_0 on aura:

$$f_t = K_0 t \quad \text{Eq.III.4.2}$$

Ou

$$f_t = 1 - \left(\frac{M_t}{M_0}\right) \quad \text{Eq.III.4.3}$$

Ou

f_t Représente la fraction de libération du PA en un temps t et K_0 la constante apparente de la vitesse de dissolution ou constante du modèle d'Ordre Zéro. De cette façon la représentation graphique de la fraction libérée du PA en fonction du temps sera linéaire si les conditions précédemment établies étaient remplies.

Cette relation peut être utilisée pour décrire la dissolution du P.A de plusieurs types de formes de dosage pharmaceutique à libération modifiée, comme dans le cas de certains systèmes transdermiques, des systèmes osmotiques, etc [263,264].

➤ Première ordre

L'application de ce modèle aux études de Libération d'un PA a été proposée pour la première fois par Gibaldi et Feldman [265], puis par Wagner [266]. Ce modèle a également été utilisé pour décrire l'absorption et / ou l'élimination de certains médicaments [267], bien qu'il soit difficile à élaborer ce mécanisme sur une base théorique. Kitazawa et al [268,269] ont proposé un modèle légèrement différent, mais ont pratiquement abouti aux mêmes conclusions.

Les phénomènes de dissolution d'une particule solide dans un milieu liquide impliquent une action de surface, comme le montre l'équation de Noyes – Whitney:

$$\frac{dC}{dt} = k(C_s - C) \quad \text{Eq.III.4.4}$$

Où C est la concentration du soluté dans le temps t, C_s est la solubilité d'équilibre à la température d'expérience et K est une constante de proportionnalité du premier ordre. Cette équation a été modifiée en mettant en évidence la valeur de la surface solide S accessible à la dissolution, On obtient ainsi :

$$\frac{dC}{dt} = K_1 S (C_s - C) \quad \text{Eq.III.4.5}$$

Où k₁ est une nouvelle constante de proportionnalité. On utilise la première loi de Fick, il est possible d'établir la relation suivante pour la constante k₁

$$K_1 = \frac{D}{Vh} \quad \text{Eq.III.4.6}$$

Où D est le coefficient de diffusion du soluté dans le milieu, V est le volume du liquide et h la largeur de la couche de diffusion. Hixson et Crowell ont adaptés l'équation de Noyes – Whitney de la manière suivante:

$$\frac{dM}{dt} = KS(C_s - C) \quad \text{Eq.III.4.7}$$

Où M est la quantité du principe actif libéré dans le temps t ;

dM / dt est la vitesse de diffusion du soluté dans la solution dans le temps t et K est une constante.

La cinétique de premier ordre correspond à la majorité des profils observés lors de la libération de principes actifs encapsulés dans les nano/microparticules. Au début de la libération la vitesse est rapide (diffusion du principe actif encapsulé proche de la surface) puis se ralentit (diffusion plus lente au travers de la matrice). Les données obtenues sont tracées en tant que log du pourcentage cumulé de P.A restant en fonction du temps, ceci donnerait une ligne droite avec une pente qui représente le $-K_1$. Cette relation peut être utilisée pour décrire la libération de P.A dans des formes pharmaceutiques qui contiennent des P.A solubles dans l'eau pour des matrices poreuses.

➤ **Modèle de Higuchi**

Le premier exemple d'un modèle mathématique destiné à décrire la libération du P.A à partir d'un système matriciel a été proposé en 1961 par Higuchi (Higuchi, 1961) [251]. Initialement conçu pour les systèmes planaires, il a ensuite été étendu à différentes géométries et des systèmes poreux. Les données sont tracées en tant que pourcentage cumulatif du P.A libéré par rapport à la racine carrée du temps. Cette relation peut être utilisée pour décrire la dissolution d'un P.A à partir de plusieurs types de formes pharmaceutiques à libération modifiée [270].

➤ **Modèle de Baker-Lonsdale**

Ce modèle a été développé par Baker et Lonsdale [270] à partir du modèle décrit par Higuchi pour les matrices sphériques, représentée par l'expression suivante.

$$\frac{3}{2} \left[1 - \left(\frac{M_t}{M_\infty} \right)^{2/3} \right] - \frac{M_t}{M_\infty} = \frac{3D_m C_{ms}}{r_0^2 C_0} \quad \text{Eq. III. 4. 8}$$

Où

M_t: quantité du principe actif libéré dans le temps t ;

Résultats et Discussions

M_∞ : quantité total du principe actif libéré lorsque la forme posologique est épuisée

D_m est le coefficient de diffusion, C_{ms} est la solubilité du médicament dans la matrice, r_0 est le rayon de la matrice sphérique et C_0 est la concentration initiale duPA dans la matrice.

Si la matrice n'est pas homogène et présentant des fractures ou des capillaires pouvant contribuer à la libération du médicament, l'équation suivante est utilisée [271]:

$$\frac{3}{2} \left[1 - \left(\frac{M_t}{M_\infty} \right)^{2/3} \right] - \frac{M_t}{M_\infty} = \frac{3D_f C_{fs}}{r_0^2 C_0 \tau} t \quad \text{Eq.III.4.9}$$

où D_f est le coefficient de diffusion, C_{fs} est la solubilité du PA dans le liquide qui entre dans la matrice, τ est le facteur de tortuosité du capillaire et ε est la porosité de la matrice. La porosité de la matrice peut être déterminée par [272-273]:

$$\varepsilon = \varepsilon_0 + K C_0 \quad \text{Eq.III.4.10}$$

où ε_0 est la porosité initiale et K est le volume spécifique du PA. Si ε_0 est petit, l'équation (35) peut être réorganisée comme suit:

$$\frac{3}{2} \left[1 - \left(1 - \frac{M_t}{M_\infty} \right)^{2/3} \right] - \frac{M_t}{M_\infty} = \frac{3D_f K C_{fs}}{r_0^2 \tau} t \quad \text{Eq.III.4.11}$$

De cette façon, un graphique reliant le côté gauche de la libération du médicament à partir de la forme pharmaceutique: l'équation et le temps seront linéaires si les données établies

Les conditions ont été remplies et le modèle Baker–Lonsdale pourrait (t2l) être défini comme suit [274]:

$$f_s = \frac{3}{2} \left[1 - \left(1 - \frac{M_t}{M_\infty} \right)^{2/3} \right] = \frac{M_t}{M_\infty} = kt \quad \text{Eq.III.4.12}$$

où K est la constante de libération correspond à la pente. Ce modèle est utilisé pour la linéarisation des données de libération de plusieurs formulations de microcapsules ou microsphères.

➤ **Modele de Hixson et Crowell**

Hixson et Crowell [275], ont reconnait que la surface régulière de la particule est proportionnelle à la racine cubique de son volume, ils ont déduit une équation qui peut être décrite de la manière suivante:

$$W_0^{1/3} - W_t^{1/3} = K_s t \quad \text{Eq.III.4.13}$$

où W_0 est la quantité initiale de médicament sous la forme posologique pharmaceutique, W_t est la quantité restante de médicament sous la forme posologique pharmaceutique au temps t et K_s est une constante incorporant la relation surface – volume. Cette expression s'applique aux formes pharmaceutiques, telles que les comprimés, où la dissolution se produit dans des plans parallèles à la surface du médicament si les dimensions du comprimé diminuent proportionnellement, de manière à ce que la forme géométrique initiale reste constante. Éq. (23) peut être réécrit

$$W_0^{1/3} - W_t^{1/3} = \frac{K' N^{1/3} D C_s t}{\delta} \quad \text{Eq.III.4.14}$$

Où N est le nombre de particules, K' est une constante liée à la surface, la forme et la densité de la particule, D est le coefficient de diffusion, C_s est la solubilité à la température l'équilibre et δ est l'épaisseur de la couche de diffusion. Les facteurs de forme des particules cubiques ou sphériques doivent être maintenus constants si les particules se dissolvent de manière égale dans tous les côtés. Cela ne se produira peut-être pas avec des particules de formes différentes et, par conséquent, cette équation ne peut plus être appliquée. Division Eq. (23) par $W_0^{1/3}$ et simplifiant

$$(1 - f_t)^{1/3} = 1 - K_\beta t \quad \text{Eq.III.4.15}$$

où $f_t = 1 - (W_t / W_0)$ et f_t représente la fraction du PA libéré à l'instant t et K_β est une constante de libération.

En conclusion le modèle de Hixson et Crowell décrit la libération des systèmes où il y a un changement dans la zone de surface et de diamètre de particules ou de comprimés. Pour étudier la cinétique de libération, les données de libération sont tracées comme la racine cubique de pourcentage de P.A restant dans la matrice en fonction du temps. Cette expression s'applique aux

Résultats et Discussions

formes où les dimensions de la structure analysée diminuent proportionnellement de telle manière que sa forme géométrique initiale reste constante tout le temps.

➤ **Modele de Korsmeyer-Peppas**

Korsmeyer et al. [276] ont développé un modèle simple, semi-empirique, reliant de manière exponentielle la libération de PA au temps écoulé (t):

$$f_t = at^n \quad \mathbf{Eq.III.4.16}$$

Où a est une constante qui tient compte des caractéristiques structural et géométrique de la forme posologique du médicament, n est un exposant, indicatif du mécanisme de la libération du médicament, et la fonction de t est M_t / M_∞ (libération fractionnée de médicament).

La diffusion d'un PA à partir d'un système polymérique en forme de feuille plane à libération contrôlée et d'épaisseur δ peut être représenté par:

$$\frac{\partial c}{\partial t} = D \frac{\partial^2 c}{\partial x^2} \quad \mathbf{Eq.III.4.17}$$

Où D est le coefficient de diffusion du médicament (indépendant de la concentration). Si la libération du PA se produit dans des conditions parfaite, les conditions initiales et limites suivantes peuvent être supposées:

$$\begin{array}{lll} t=0 & -d/2 < x < d/2 & C=C_0 \\ t>0 & x=\pm d/2 & C=C_t \end{array}$$

Où C_0 est la concentration initiale du PA dans le milieu et C_1 est la concentration du médicament au niveau de l'interface polymère – eau. La solution de l'équation dans ces conditions était proposé initialement par Crank [277]:

$$\frac{M_t}{M_\infty} = 2 \left(\frac{Dt}{\delta^2} \right)^{1/2} \left[\pi^{-1/2} + \sum_{n=1}^{\infty} (-1)^n \operatorname{erfc} \frac{n\delta}{2\sqrt{Dt}} \right] \quad \mathbf{Eq.III.4.18}$$

Une expression suffisamment précise peut être obtenue pour de petites valeurs de t puisque le second terme de l'équation (1) disparaît et on aura:

$$\frac{M_t}{M_\infty} = 2 \left(\frac{Dt}{\delta^2} \right)^{1/2} = at^{1/2}$$

Eq.III.4.19

Korsmeyer et al. [278] ont proposé une relation simple (équation 1.20) qui décrit la libération d'un P.A à partir d'un système polymérique.

$$\frac{M_t}{M_\infty} = Kt^n$$

Eq.III.4.20

Avec:

$\frac{M_t}{M_\infty}$: Fraction de libération du PA au temps t, k est une constante.

K: constante décrivant la nature du PA et les propriétés géométriques et structuraux des microparticules du polymère.

n: Exposant décrivant le mécanisme de relargage qui peut être soit fickien ou non fickien.

t: Temps de relargage du PA.

La valeur de n employée pour caractérisées les différents mécanismes de relargage comme l'indique le tableau III.4.2 pour les diverses formes de matrices.

Ce modèle théorique purement empirique donne les différents mécanismes de libération du PA en fonction du temps. Cette expression, est une équation exponentielle décrivant la cinétique de relargage pour une fraction libérée de PA < 60%. Il a été proposé dans le but de déterminer la loi qui régit la cinétique de relargage et plus particulièrement quand ce dernier est modulé par plusieurs mécanismes ceux qui ont été cité auparavant (voir le tableau III.4.1).

Tableau III.4.2: Exposant de diffusion, et le mécanisme de dégagement de corps dissous pour les différentes formes de matrices non gonflables [279]

Exposant de diffusion			
Plaques	Sphères	Cylindres	Mécanisme global de diffusion de corps dissous
0.5 0.43	0.43	0.45	Diffusion Fickienne
0.5 < n < 1	0.43 < n < 1.00 ou (0,43 < n < 0,85)	0.45 < n < 0.89 (0,43 < n < 0,85)	Diffusion anormale (non Fickienne)
> 1	1.0 ou (0.89)	1.0 ou (0,85)	Libération d'ordre zéro (cas II)

➤ Modèle de Hopfenberg

Hopfenberg [280] a développé une équation mathématique générale décrivant la libération du P.A à partir de brames, des sphères et des cylindres affichant des érosions hétérogènes:

$$\frac{M_t}{M_\infty} = \left[1 - \frac{K_0 t}{C_0 a_0} \right]^n \quad \text{Eq.III.4.21}$$

où M_t est la quantité du principe actif libéré dans le temps t , M_∞ est quantité total du principe actif libéré lorsque la forme posologique est épuisé, M_t / M_∞ est la fraction du PA libérée, k_0 est la constante de vitesse d'érosion, C_0 est la concentration initiale du PA dans la matrice et a_0 est le rayon initial pour une sphère ou un cylindre ou la demi-épaisseur pour une brame. La valeur de n est 1, 2 et 3 pour une brame, un cylindre et une sphère, respectivement. Une forme modifiée de ce modèle a été mise au point pour prendre en compte le temps de latence (l) au début de la libération du médicament à partir de la forme pharmaceutique:

$$\frac{M_t}{M_\infty} = 1 - [1 - K_1 t(t - l)]^n \quad \text{Eq.III.4.22}$$

Où k_1 est égal à $k_0 / C_0 a_0$. Ce modèle suppose que l'étape limitant de la libération du PA est l'érosion de la matrice elle-même et que la résistance diffusionnelle (internes ou externes de la matrice en érosion) dépendant du temps n'a aucune influence.

III.4.3. Elaboration de Notre modèle décrivant le mécanisme de relargage de PA

Le transfert de matière qui a lieu entre la forme à libération contrôlée et le milieu aqueux environnant est complexe et peut être réglé par différents phénomènes :

- Transfert de la phase aqueuse dans la forme libération contrôlée (réseau polymérique);
- Gonflement du polymère et dissolution ;
- Diffusion du principe actif à travers le réseau polymérique et le processus de dissolution de la substance active.

Le PA est dissous ou dispersé au sein de la matrice polymère sans être capable d'en sortir.

Avec l'entrée du solvant, le polymère solide à l'état vitreux gonfle. La température de transition vitreuse diminuant, le polymère passe à un état caoutchouteux pour ressembler à un gel. Il se crée ainsi un front de séparation gel-solide qui progresse vers le centre du système.

Avec la relaxation moléculaire associée au passage à l'état caoutchouteux, le PA est alors capable de diffuser vers l'extérieur. Effectuant le bilan du système compris entre x et $x + dx$. Ce phénomène est représenté par l'équation suivante (1):

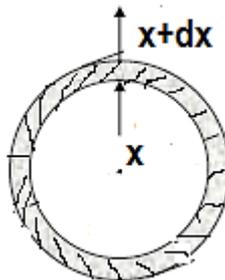


Figure. III.42. schéma de diffusion du Principe actif (PA) à travers une matrice polymérique (hydrogel)

$$D \cdot S \frac{\partial c_i}{\partial x} \Big|_x = -D \cdot S \frac{\partial c_i}{\partial x} \Big|_{x+dx} + dv \cdot \frac{\partial c_i}{\partial t} \quad \text{Eq.III.4.23}$$

Où :

D : coefficient de diffusion du PA/soluté dans la **matrice polymérique (hydrogel)** considéré.

C_i : concentration du PA/soluté

x : variable de position

t : variable de temps

Résultats et Discussions

Le développement de Taylor de l'équation **III.4.23** nous permet d'écrire:

$$F(x + dx) = F(x) + \frac{\partial F}{\partial x} \cdot dx$$

$$D \cdot S \frac{\partial C_i}{\partial x} \Big|_x = -D \cdot S \frac{\partial C_i}{\partial x} \Big|_x + \frac{\partial}{\partial t} \left[-D \cdot S \frac{\partial C_i}{\partial x} \right] dx + S \cdot dx \cdot \frac{\partial C_i}{\partial t} \quad \text{Eq.III.4.24}$$

Après simplification de l'équation (**Eq.III.3.24**) on aura:

$$\frac{\partial}{\partial x} \left[D \cdot S \frac{\partial C_i}{\partial x} \right] dx = S \cdot dx \cdot \frac{\partial C_i}{\partial t} \quad \text{Eq.III.4.25}$$

Après réarrangement de l'équation (**Eq.III.3.25**) on aura:

$$\frac{1}{S} \frac{\partial}{\partial x} \left[D \cdot S \cdot \frac{\partial C_i}{\partial x} \right] = \frac{\partial C_i}{\partial t} \quad \text{Eq.III.4.26}$$

L'équation (4) représente l'équation générale de diffusion d'un PA à travers une **matrice polymérique (hydrogel)** à structure plane, sphérique ou cylindrique.

➤ Diffusion du PA à travers une surface plane

Considérons le cas de la diffusion à travers une surface plane ou une membrane d'épaisseur l et de coefficient de diffusion D , dont les surfaces, $x = 0$, $x = l$. Après un moment, un état d'équilibre est atteint dans lequel la concentration reste constante à tous points de la surface plane.

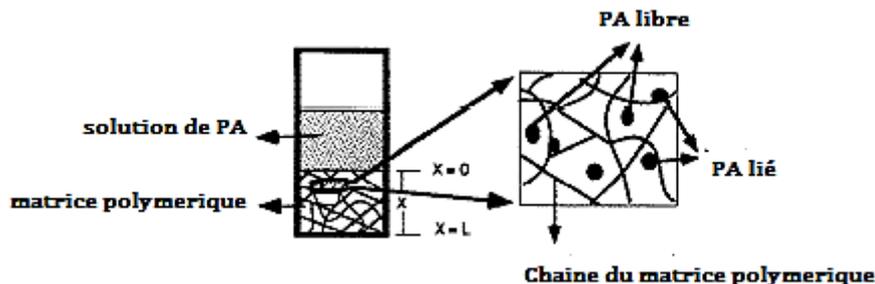


Figure. III.43. Schéma d'une coupe transversale d'une matrice de surface plane à partir de laquelle le médicament est libéré.

On suppose que le coefficient de diffusion est constant ($D = \text{Const}$), l'équation (**Eq.III.4.26**) de diffusion dans une telle dimension se réduit alors à:

$$D \frac{\partial^2 C_i}{\partial x^2} = \frac{\partial C_i}{\partial t} \quad \text{Eq.III.4.27}$$

Résultats et Discussions

Ou l'équation (Eq.III.4.27) représente l'équation de la diffusion du PA à travers une **matrice polymérique (hydrogel)** à structure plane.

➤ Diffusion du PA à travers une surface cylindrique

Nous considérons un cylindre long circulaire dans lequel la diffusion est partout radiale Fig.III.44

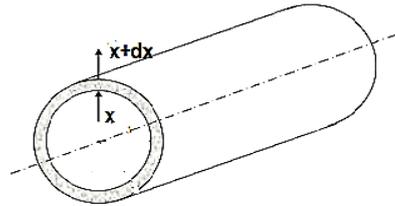


Fig. III. 44 : Schéma de Diffusion du PA à travers matrice polymérique de forme cylindrique

La concentration est alors fonction du rayon $r = x$, du temps t , et du coefficient de diffusion D l'équation (Eq.III.D.26) devient:

$$\frac{1}{2\pi x l} \frac{\partial}{\partial x} \left[D \cdot 2\pi x l \frac{\partial C_i}{\partial x} \right] = \frac{\partial C}{\partial t} \quad \text{Eq.III.4.28}$$

Après des simplifications dans l'équation (Eq.III.4.28) on aura:

$$\frac{1}{x^1} \frac{\partial}{\partial x} \left[D \cdot x \frac{\partial C_i}{\partial x} \right] = \frac{\partial C}{\partial t} \quad \text{Eq.III.4.29}$$

On suppose que le coefficient de diffusion est constant ($D = \text{Const}$), l'équation (Eq.III.4.29) de diffusion dans une telle dimension se réduit alors à:

$$\frac{D}{x^1} \frac{\partial}{\partial x} \left[D \cdot x^1 \frac{\partial C_i}{\partial x} \right] = \frac{\partial C_i}{\partial t} \quad \text{Eq.III.4.30}$$

➤ Diffusion du PA à travers une surface sphérique

Si nous nous limitons aux cas dans lesquels la diffusion est radiale Eq.III.4.30, L'équation de diffusion pour un coefficient de diffusion constant prend la forme suivante :

$$\frac{D}{\pi x^2} \frac{\partial}{\partial x} \left[D \cdot \pi x^2 \frac{\partial C_i}{\partial x} \right] = \frac{\partial C_i}{\partial t} \quad \text{Eq.III.4.31}$$



Figure. III. 45: schéma de Diffusion du PA à travers matrice polymérique de forme sphérique.

Après des simplifications dans l'équation (**Eq.III.D.31**), la diffusion dans une telle dimension se réduit alors à:

$$\frac{D}{x^2} \cdot \frac{\partial}{\partial x} \left[x^2 \frac{\partial C_i}{\partial x} \right] = \frac{\partial C_i}{\partial t} \quad \text{Eq.III.4.32}$$

Dune façon générale :

$$\frac{D}{x^P} \cdot \frac{\partial}{\partial x} \left[x^P \frac{\partial C_i}{\partial x} \right] = \frac{\partial C_i}{\partial t} \quad \text{Eq.III.4.33}$$

Ou

- L'exposant P=0 correspond à une forme plane
- L'exposant P=1 correspond à une forme cylindrique
- L'exposant P=2 correspond à une forme sphérique

La dérivation de l'équation (**Eq.III.4.33**) nous permet d'écrire:

$$\frac{D}{x^P} \left[P x^{P-1} \frac{\partial C_i}{\partial x} + x^P \frac{\partial^2 C_i}{\partial x^2} \right] = \frac{\partial C_i}{\partial t} \quad \text{Eq.III.4.34}$$

Comme le coefficient de diffusion D est constant est après réarrangement, l'équation (**III.4.34**) aura la forme suivante:

$$D \frac{\partial^2 C_i}{\partial x^2} + D \frac{P}{x} \frac{\partial C_i}{\partial x} = \frac{\partial C_i}{\partial t} \quad \text{Eq.III.4.35}$$

Formulation adimensionnelle

L'emploi de la variable adimensionnelle permet d'exprimer la réalité des phénomènes physique indépendamment des systèmes de mesures, pour permettre d'avoir des informations généralisées à une variété des problèmes ayant les mêmes grandeurs de coefficient de similitudes d'un coté et d'un autre coté déduire le nombre de paramètres d'un problème. En effet, pour faire

Résultats et Discussions

apparaître les paramètres de contrôle du problème étudié est nécessaire d'introduire les grandeurs de référence.

Principales variables adimensionnelles

Les variables adimensionnelles choisies sont:

$$U_i = \frac{c_i}{c_0}$$

$$\xi = \frac{x}{l}$$

$$\tau = \frac{t}{t_d}$$

Equation adimensionnelle

L'équation adimensionnelle de diffusion du Principe actif (PA) à travers une matrice polymérique (hydrogel) s'écrit alors (à partir de l'équation (Eq.III.4.35)):

$$D \cdot \frac{c_0}{l^2} \frac{\partial^2 U_i}{\partial \xi^2} + \frac{P}{\xi \cdot l} D \cdot C_0 \frac{\partial U_i}{\partial \xi} = \frac{c_0}{t_d} \frac{\partial U_i}{\partial \tau} \quad \text{Eq.III.4.36}$$

Après simplification et réarrangement l'équation (Eq.III.4.36) s'écrit alors:

$$D \cdot \frac{\partial^2 U_i}{\partial \xi^2} + \frac{P}{\xi} D \cdot \frac{\partial U_i}{\partial \xi} = \frac{l^2}{t_d} \frac{\partial U_i}{\partial \tau} \quad \text{Eq.III.4.37}$$

Ou encore:

$$\frac{\partial^2 U_i}{\partial \xi^2} + \frac{P}{\xi} \frac{\partial U_i}{\partial \xi} = \frac{l^2}{D \cdot t_d} \frac{\partial U_i}{\partial \tau} \quad \text{Eq.III.4.38}$$

Comme $t_d = \frac{l^2}{D} = \frac{m^2}{S}$, l'équation (Eq.III.4.38) aura la forme suivante:

$$\frac{\partial^2 U_i}{\partial \xi^2} + \frac{P}{\xi} \frac{\partial U_i}{\partial \xi} = \frac{\partial U_i}{\partial \tau} \quad \text{Eq.III.4.39}$$

Condition aux limites

Les conditions aux limites après adimensionnalisation s'écrivent alors :

$$\begin{array}{l} t=0 \\ \longrightarrow \\ t>0 \end{array} \left\{ \begin{array}{l} 0 \leq \xi \leq 1 \\ \xi = 0 \\ \xi = 1 \end{array} \right. \begin{array}{l} U_i=1 \\ U_i=0 \\ \frac{\partial U_i}{\partial \tau} = 0 \end{array}$$

III.4.4. Résolution analytique de notre modèle

Considérons le cas de la diffusion à travers une surface plane ou une membrane d'épaisseur $l = 0.7 \text{ cm}$ (Fig. III.46) et on suppose que le coefficient de diffusion est constant ($D = \text{Const}$), dont

Résultats et Discussions

la surface est comprise entre, $0 \leq x \leq 7$ cm. Après un moment, un état d'équilibre est atteint dans lequel la concentration reste constante à tous points de la surface plane.

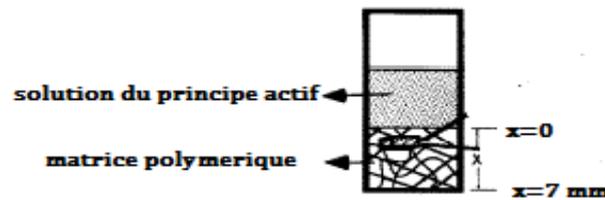


Fig. III.46 : Coupe transversale d'une matrice de surface plane à partir de laquelle le médicament est libéré.

Le modèle équation (Eq.III.4.27) représente l'équation de la diffusion du PA à travers une **matrice polymérique (hydrogel)** à structure plane.

$$D \frac{\partial^2 c_i}{\partial x^2} = \frac{\partial c_i}{\partial t} \quad (\text{Eq.III.4.27})$$

Pour la résolution de notre modèle on postulé l'hypothèse suivante:

- On injecte une quantité du principe dans un hydrogel dans un temps infiniment petit c'est-à-dire sous forme d'une impulsion de Dirac :

$$C_i(0, x) = \delta_0(x).$$

Ou: δ_0 est l'impulsion de Dirac.

La solution fondamentale de notre modèle (équation (5)) est donnée par ($t \geq 0$ et $x \in R$).

$$C_i(t, x) = \frac{1}{2\sqrt{\pi Dt}} \cdot \exp\left(-\frac{x^2}{4dt}\right) \quad \text{Eq.III.4.40}$$

On appelle cette solution, la solution élémentaire de l'équation (5), sur la note $\Theta_k(t, k)$ ou son maximum en O qui vaut $\Theta_k(t, 0) = \frac{1}{2\sqrt{\pi Dt}}$ est qui tend vers 0 lorsque t augmente.

1. Pour une concentration du principe actif est égale à 0,1%, le coefficient de diffusion est égal à $D = 12.5 \cdot 10^{-6} \text{cm}^2/\text{s}$. Expriment la concentration du principe actif qui diffuse à travers la matrice polymérique (hydrogel) à partir de l'équation (III.4.40).

Résultats et Discussions

➤ Pour une position x fixe du principe actif dans la matrice polymérique est un temps t variable de diffusion.

x	t (min)	2	20	50	100	150	300	350
$X=0,1\text{cm}$	$C_{\text{mmole/l}}$	1,971946137	2,761637037	1,928774094	1,409704079	1,16377634	0,832035243	0,771528925
	t	2	20	50	100	150	300	360
$X=0,2$	C_i	0,013824726	1,681677635	1,581655239	1,276565745	1,08929709	0,80497081	0,749967215
	t	2	20	50	100	150	300	360
$X=0,3$	C_i	3,55025E-06	0,735703798	1,136307633	1,082019871	0,975605807	0,761805579	0,715361761
	t	2	20	50	100	150	300	360
$X=0,4$	C_i	3,33966.10 ⁻¹¹	0,231231687	0,715210141	0,858428457	0,836091144	0,705234861	0,669580105
	t	2	20	50	100	150	300	360
$X=0,5$	C_i	1,15077.110 ⁻¹⁷	0,052212657	0,637455388	0,637455388	0,685620956	0,638629539	0,614996634
	t	2	20	50	100	150	300	360
$X=0,6$	C_i	1,45249.10 ⁻²⁵	0,008470096	0,190532938	0,44306996	0,537979537	0,565704768	0,554289067
	t	2	20	50	100	150	300	360
$X=0,7$	C_i	6,71551.10 ⁻³⁵	0,000987154	0,08064338	0,28825154	0,403923056	0,490180784	0,490180784
	t	2	20	50	100	150	300	360

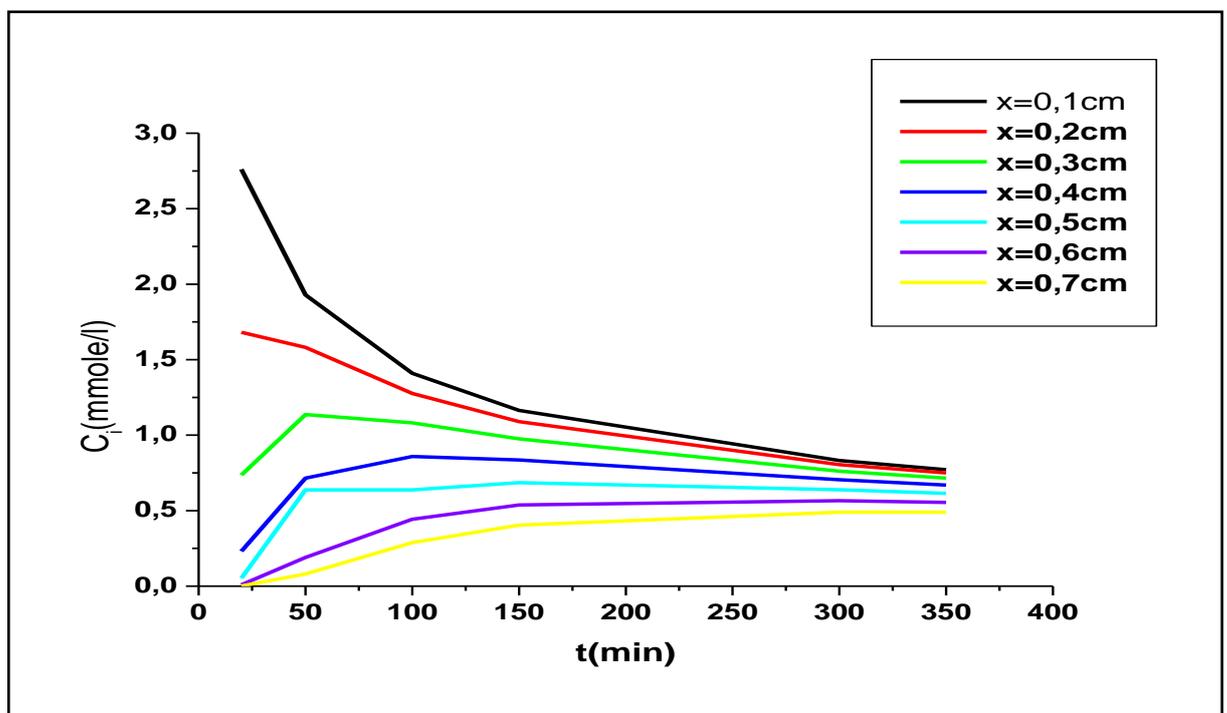


Figure. III. 47 : Évolution de la quantité du principe libéré en fonction temps a travers une matrice polymérique de forme plane pour un coefficient de diffusion du principe actif égal à $12.6.10^{-6} \text{ cm}^2/\text{s}$

2. Pour une concentration du principe actif est égale à 0,7%, le coefficient de diffusion est égal à $D= 8..10^{-6} \text{ cm}^2/\text{s}$. Expriment la concentration du principe actif qui diffuse a travers la matrice polymérique (hydrogel) à partir de l'équation (1 III.4.40).

Résultats et Discussions

➤ Pour une position x fixe du principe actif dans la matrice polymérique est un temps t variable de diffusion.

x		t(min)	2	20	50	100	150	300	350
X=0,1cm	t(min)	2							
	C _{mmole/l}		0,952597305	3,138969098	2,321002182	1,72894053	1,436396243	1,03347291	0,959185979
X=0.2	t	2							
	C _i		0,000385464	1,437124775	1,698081471	1,478841203	1,294300896	0,981023912	0,917306932
X=0.3	t	2							
	C _i		8,533120.10 ⁻¹⁰	0,390847078	1,00870339	1,139787845	1,088020064	0,899457027	0,851532244
X=0.4	t	2							
	C _i		1,03343.10 ⁻¹⁷	0,063142856	0,486508487	0,791566655	0,853255738	0,79652897	0,767294507
X=0.5	t	2							
	C _i		6,84706.10 ⁻²⁸	0,006059636	0,190519461	0,495349755	0,624255234	0,681307333	0,671116088
X=0.6	t	2							
	C _i		2,48186.10 ⁻⁴⁰	0,000345441	0,060577347	0,279317024	0,426074779	0,562865825	0,569780759
X=0.7	t	2							
	C _i		4,92152.10 ⁻⁵⁵	1,16978.10 ⁻⁰⁵	0,01563879	0,141920081	0,271300206	0,449145475	0,469561496

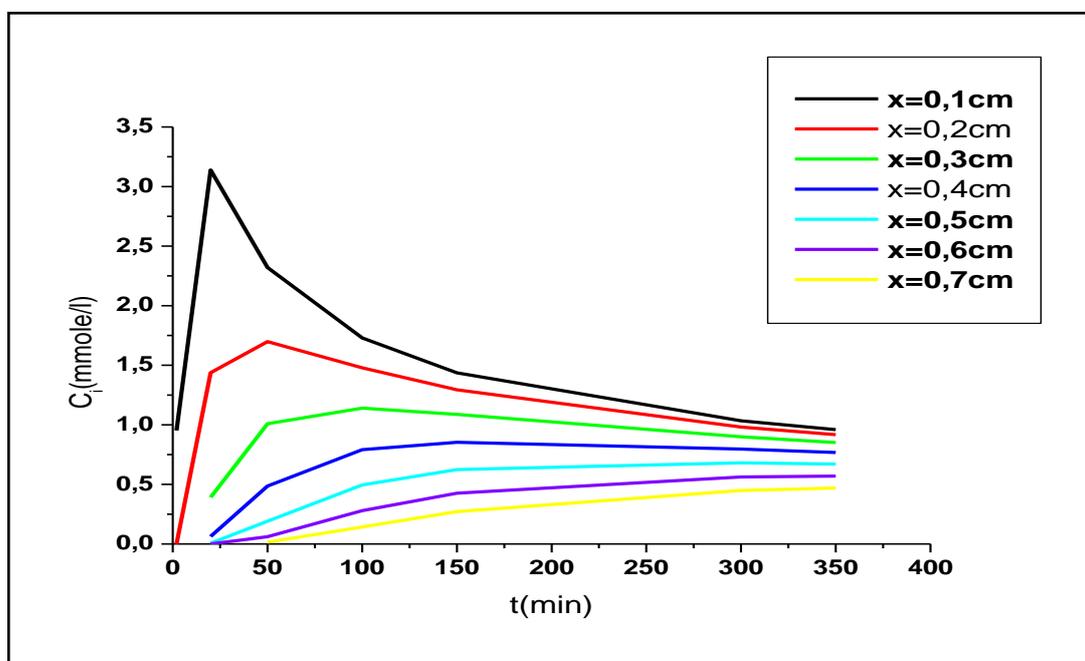


Figure. III.48: Évolution de la quantité du principe libéré en fonction temps à travers une matrice polymérique de forme plane pour un coefficient de diffusion du principe actif égal $8.10^{-6} \text{ cm}^2/\text{s}$

III. 4. 5. Interprétation des résultats

Les figures ci-dessus traduisent la variation de la masse libérée du principe actif à tout point de la matrice polymérique et en fonction du temps.

A partir de cette étude on a constaté qu'il y'a une relation proportionnel entre la quantité du principe actif libéré et sa position dans la matrice polymérique (hydrogel) à chaque instant t jusqu'à ce que cette libération devienne constante.

Nous observons l'existence de trois étapes de libération du principe actif :

➤ **1^{ère} étape :** La première zone correspond à une augmentation de la libération du principe actif qui atteint une valeur moyenne de :

- **1,971 mmole/l** pour la masse libérée Dans un intervalle de temps de 2 min.

Cette augmentation s'explique par le fait que la position du principe actif (x) dans l'hydrogel par rapport à l'interface hydrogel –milieu de libération est petite de l'ordre de $X=0.1$ cm.

➤ **2^{ème} étape :** la quantité du principe actif dans cette étape diminue à mesure que la distance X augmente, en effet pour une position $X=0$ cm et $X=0.7$ cm la quantité du principe actif libéré est de l'ordre de 1.91 et $6.71 \cdot 10^{-35}$ mmole/l respectivement pour une durée de 2 minutes.

➤ **3^{ème} étape :** dans la dernière étape on a une stabilisation de la libération du principe actif à des valeurs de 0.5 à 1.05 mmole/l pour une durée de 200 à 350 minutes Indépendamment de la position du principe actif dans la matrice

Nous avons étudié l'évolution de la masse libérée du principe actif pour deux concentrations (0.1% , 0.7%) et pour des coefficients de diffusions correspondants à ($12.5 \cdot 10^{-6}$ cm^2/s et $8 \cdot 10^{-6}$ cm^2/s).

A partir des différentes valeurs de concentration du principe actif libéré, nous avons déduit:

➤ qu'il y a une relation d'ordre proportionnel entre la quantité du principe actif libéré et le temps, jusqu'à ce que cette libération devienne constante, Indépendamment de la position du principe actif dans la matrice (Au début de la libération la vitesse est rapide (dissolution du PA encapsulé proche de la surface puis sa diffusion) ensuite la libération se ralentit (diffusion plus lente à travers la matrice)).

➤ En conclusion, en vue des résultats obtenus on peut conclure que notre modèle élaboré, exprime bien la cinétique de libération du principe actif à travers une matrice polymérique.

Conclusion Générale

Conclusion

L'objectif principal de ce travail que nous venons de présenter dans cette thèse était :

1. de valoriser des sous-produits marins (carapaces de crevettes) et les fibres d'Alfa naturel en vue de les utiliser dans le domaine pharmaceutique.
2. Exploiter les propriétés de ces bio polymères dans la libération contrôlée d'un principe actif.

Ce travail est basé essentiellement sur:

✓ l'extraction de chitosane, ce biopolymère qui est très abondant après la cellulose et qui a des propriétés pharmaceutiques énormes ; sa synthèse englobe trois étapes : une étape de déminéralisation, une étape de déprotéinisation, et enfin une étape de désacétylation.

✓ Traitement de la fibre d'Alfa naturel à savoir la mercerisation et la fonctionnalisation.

Dans le but d'augmenter le degré de désacétylation et le rendement d'extraction du chitosane on a étudié les effets des interactions de la concentration de la solution alcaline de la solution de l'acide chlorhydrique, du temps et de la température de réaction sur le degré de désacétylation. Les résultats montrent que les conditions préconisées pour la déminéralisation sont : une température de 50 ° C et une concentration d'acide de 2 M. Toutefois, la température de déminéralisation plus élevée (> 50 °C) n'est pas avantageuse du point de vue environnemental. Cette élévation thermique augmenterait le taux d'évaporation. Cela pourrait causer des impacts environnementaux.

Le degré de désacétylation augmente plus rapidement pour les concentrations de NaOH plus élevées (10 ou 12,5 M). Ces résultats vérifient l'hypothèse selon laquelle l'interaction de la concentration et de l'énergie thermique sont les principaux critères à prendre en compte pour la réaction de désacétylation.

Pour les hydrogels synthétisés (à base de 2-hydroxyéthyle méthacrylate et le chitosane), on a étudié leur cinétique de gonflement et de la libération du principe actif (l'ibuprofène). On a constaté que le taux de gonflement diminue lorsque la concentration de chitosane augmente, le plus probablement en raison des changements dans la porosité de l'hydrogel. Ceci, à son tour, est dû à une augmentation de la densité de réticulation et de l'hydrophobicité du chitosane, réduisant ainsi le caractère hydrophile de l'hydrogel.

Au cours de cette étude, il a été constaté que Les propriétés de gonflement du réseau varient avec la concentration de chitosane. En outre, le processus de gonflement suivie une cinétique du deuxième ordre, tandis que la diffusion de l'ibuprofène dans l'hydrogel a montré un comportement Fickian.

L'Alfa est choisi comme matière première dans la seconde partie de notre travail, en raison de plusieurs critères dont les plus importants sont les suivants :

- Abondance naturelle
- La pureté élevée en cellulose de l'ordre de 84%
- La réactivité vis-à-vis des réactions de modifications chimiques
- La structure fibrille

Au cours de ce travail, nous avons, réalisé la fixation de principe actif hydrophobe sur les particules de cellulose issus de la biomasse végétale. Dans une première partie du travail, nous nous sommes attachés à à modifier chimiquement notre biomasse afin de faciliter leur complexassions avec le PA.

Les particules de cellulose sont quant à eux, issus de la biomasse après traitement préalable par une base forte la soude. Un couplage entre la cellulose préalablement modifiée et un polymère grâce à une réaction de polymérisation in-situ. Ce qui a conduit à l'élaboration d'une plateforme (1). En parallèle, la fixation de groupements maléiques sur la cellulose a conduit à l'élaboration d'une deuxième plateforme 2.

Les surfaces résultantes ont permis de complexer le PA chargés négativement grâce aux interactions électrostatiques conduisant ainsi à des complexes stables qui seront ensuite détruites en solution aqueuse aux pHs 2,7 et 7.

Les méthodes ainsi que le protocole de préparation utilisées ont permis d'obtenir des produits purs avec d'excellents rendements. Tous ces vecteurs ont été caractérisés grâce à l'étude de leur taille (Microscopie électronique), de leur stabilité thermique (TGA) et des fonctions organiques présentes en surface (FITR).

L'évaluation de ces composés seuls et complexés a ensuite été réalisée par l'étude de la capacité de ces produits à libérer le PA. Les résultats obtenus dans les deux cas de traitement montrent une amélioration très nette de l'effet sur le processus de libération lorsque le principe actif est lié.

Dans les perspectives certains aspects n'ont pas pu être abordés dans ce travail et complèteraient idéalement les résultats présentés. Plus particulièrement :

- ✓ les Propriétés mécaniques des hydrogels synthétisés qui sont très importantes pour le choix du matériau à utiliser au regard d'une application spécifique.
- ✓ Procédé à l'extraction de chitosane par voie fermentaire et enzymatique vue que le procédé biologique d'extraction répondrait mieux aux enjeux actuels de développement durable.
- ✓ L'utilisation des rayonnements UV pour la réticulation des polymères.
- ✓ En fin, il serait intéressant d'en faire des études sur la dégradation et la durabilité notamment des hydrogels synthétisés par l'irradiation UV, et comme biomatériaux dans le domaine médical.
- ✓ Afin de compléter l'étude, nous envisageons de réaliser des cinétiques sur des temps plus courts. Nous souhaitons également valider le concept sur d'autres couple cellulose-copolymère.

Références Bibliographiques

Références Bibliographiques

- [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 Nanoparticles: Mechanism of Action, British Journal of Cancer, Vol 76, pp 198-205, (1997).
- [3] **Graham N.B., Neill. Mc**, Macromol. Chem. Symp., Vol 19, pp 225-273, (1998).
- [4] **PEPPAS N.A.**, Vecteurs de médicaments innovants et “intelligents”: leurs applications pharmaceutiques, Ann. Pharm. Fr. Vol 64, PP 260 – 275, (2006).
- [5] **Guliyeva. U., Oner F., Ozsoy. et Haziro_lu R.**, Chitosan microparticles containing plasmid DNA as potential oral gene delivery system, European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics, Vol 32, pp, 17–25, (2006).
- [5] **PEPPAS N.A., WRIGHT S.L.** Solute diffusion in Poly(vinylalcohol)/ Poly(acrylic acid) Interpenetrating Networks, Macromolecules, Vol 29, pp 8798 – 8804, (1996).
- [6] **Yu S.U., Park E.W. et Choi Y.W.**, Drug release characteristics and skin irritancies of topical gels and multiple emulsion creams containing kojic acid, Yakche Hakhoechi, Vol 28, pp 87–92;(1998).
- [7] **Seal B.L., Otero T.C. et Panitch A.**, Polymeric biomaterials for tissue and organ regeneration, Materials and Science Engineering: R: Reports, Vol 34, 147-230,(2001).
- [8] **Braga M.E.M., Vaz Pato M.T., Costa Silva H.S.R., Ferreira E.I., Gil M.H., Duarte C.M.M. et de Sousa H.C.**, Supercritical solvent impregnation of ophthalmic drugs on chitosan derivatives, J. of Supercritical Fluids, Vol 44, pp 245–25, (2008).
- [9] **Hayashi Y., Ohara N., Ganno T., Ishizaki H. et Yanagiguchi K.**, Chitosan-containing gum chewing accelerates antibacterial effect with an increase in salivary secretion, Journal of Dentistry, Vol 35, 871–874, (2007).
- [10] **Vongchan P., Sajomsang W., Subyen D. et Kongtawelert P.**, Anticoagulant activity of a sulfated chitosan, Carbohydrate Research, Vol 337, pp 1239–1242, (2002).
- [11] **Menon D., Thomas R.T., Narayanan S., Maya S., Jayakumar R., Hussain F., Lakshmanan V.-K. et Nair S.V.**, A novel chitosan/polyoxometalate nano-complex for anticancer applications, Carbohydrate Polymers, Vol 84, pp 887–893, (2011).
- [12]- **Davis P. K.; Lundy, G. D.; Palamara, J. E.; Duda, J. L.; Danner, R. P.** Ind. Eng.Chem. Res. 43, (6), 1537-1542,(2004).
- [13] **Theewes F. and Bayne W.** Dosage Form Index: An Objective Criterion for Evaluation of Controlled Release Drug Delivery Systems, J. Pharm. Sci., N0 66, p 1388-1392, (1977).
- [14] **Wintemitz C.I., Jackson J.K., Oktaba A.M. and Burt H.M.**, Development of a Polymeric Surgical Paste Fomulation for Taxol, *Pharm. Res.*, N013, 368-375 (1996).

- [15] **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.), Marcell Dekker Inc., New York, pp.253-371, (1987).
- [16] **Wichterle O. et Lim D.**, Hydrophilic gels for biological use, *Nature*, Vol 185, 117-118, (1960).
- [17] **Jones A. et Vaughan D.**, Hydrogel dressings in the management of a variety of wound types: A review, *Journal of Orthopaedic Nursing*, , Vol 9, pp 1-11, (2005).
- [18] **Loh X.J., Peh P., Liao S., Sng C. et Li J.**, Controlled drug release from biodegradable thermoresponsive physical hydrogel nanofibers *Journal of Controlled Release*, Vol 143, PP 175–182, (2010).
- [19] **Freiera T., Montenegro R., Shan Koh H. et Shoichet M.S.**, Chitin-based tubes for tissue engineering in the nervous system, *Biomaterials*, Vol 26, pp 4624–4632, (2005).
- [20] **Dumitriu S.**, Chitosan: “Structure-Properties relationship and biomedical applications” In: *Polymeric biomaterials*, New York, , pp187-211, (2002).
- [21] **Marcel D.**, Polysaccharides as Biomaterials. In: *Polymeric Biomaterials*, New York, (2002).
- [22] **.Pichayakorn W., Suksaeree J., Boonme P., Amnuakit T., Taweepreda W. et Ritthidej G.C.**, Nicotine transdermal patches using polymeric natural rubber as the matrix controlling 76 system: Effect of polymer and plasticizer blends, *Journal of Membrane Science*, Vol 81–90, pp 411- 412, , (2012).
- [23] **Cassano R., Trombino S., Muzzalupo R., Tavano L. et Picci N.**, A novel dextran hydrogel linking trans-ferulic acid for the stabilization and transdermal delivery of vitamin E, *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics*, , Vol 72, pp 232–238, (2009).
- [24] **Kim M., Jung B. et Park J.H.**, Hydrogel swelling as a trigger to release biodegradable polymer microneedles in skin, *Biomaterials*, Vol 33, pp 668-678, (2012).
- [25] **Nagahama H., Maeda H., Kashiki T., Jayakumar R., Furuike T. et Tamura H.**, Preparation and characterization of novel chitosan/gelatin membranes using chitosan hydrogel, *Carbohydrate Polymers*, Vol 76, pp 255–260, (2009).
- [26] **Sokker H.H., Abdel Ghaffar A.M., Gad Y.H. et Aly A.S.**, Synthesis and characterization of hydrogels based on grafted chitosan for the controlled drug release, *Carbohydrate Polymers*, Vol 75, pp 222–229 (2009).
- [27] **Patel, A. et Mequanint, K.**, Hydrogels Biomaterials. In Reza Fazel, P., editor, *Biomedical Engineering - Frontiers and Challenges*, chapter 14. Intech edition, (2011).
- [28] **Chen J., Park. H, Park. K.**, Synthesis of superporous hydrogels: Hydrogels with fast swelling and super absorbent properties, *J. Biomed. Mater. Res.*, NO 44, pp53-62, (1999).

- [29] **Candau F., Ballet, F.; Debeauvais, F.; Wittmann, J. c.**, Structural properties and topological defects of swollen polymeric mesophases: Low angle X-ray diffraction and optical microscopic studies », *Journal of Colloid And Interface Science*, Vol 87, pp 356, (1982).
- [30] **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).
- [31] **Hoffman A. S.**, Hydrogels for biomedical applications. *Advanced Drug Delivery Reviews*, Vol 54(1), pp 3–12, (2002).
- [32] **Puisieux F., Barratt G., Couarraze G., Couvreur P., Devissaguet 1.P., Oubernet c., Fattal E., Fessi H., Benita S. et Vauthier C.**, Polymérie micro-and nanoparticles as drug carriers, In *Polymerie Biomaterials*. Oumitriu S., Ed., Marcel Oekker Inc, New York, pp 749-794, (1994).
- [33] **Augst A. D., Kong H. J., et Mooney D. J.**, Alginate hydrogels as biomaterials. *Macromolecular Bioscience*, Vol 6(8), pp 623–633, (2006).
- [34] **Anseth K. S., Bowman C. N., et Brannon-Peppas L.**, Mechanical properties of hydrogels and their experimental determination. *Biomaterials*, Vol 17(17), pp 1647 1657, (1996).
- [35] **Lin C.-C. et Metters A. T.**, Hydrogels in controlled release formulations : network design and mathematical modeling. *Advanced drug delivery reviews*, Vol 58(12-13), pp 408–1379,(2006)
- [36] **Tanaka Y., Gong J. P., et Osada Y.**, Novel hydrogels with excellent mechanical performance. *Progress in Polymer Science*, 30(1), Vol, pp 1–9, (2005).
- [37] **Amsden B.**, Solute Diffusion within Hydrogels. Mechanisms and Models. *Macromolecules*, Vol 31(23), pp 8382–8395, (1998).
- [38] **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*, Vol 2, pp 9-29, (2000).
- [39] **Andreopoulos A. G., and Plytaria M.**, Release of Drugs from Polymeric Hydrogels, *J. biomaterials .App*. N0 12, pp 291-299. (1998).
- [40] **Chen G. H., Hoffman A. S.**, Temperature-induced phase transition behaviors of random vs. graft copolymers of Nisopropylacrylamide and acrylic acid *Makromol.Rapid. Comm.*, Vol 16, pp175-182, (1995).
- [40] **Miyata T., Asami N., et Uragami T.**, A reversibly antigen-responsive hydrogel. *Nature*, Vol 399(6738), pp 9-769, (1999).
- [41] **Flory P.J.**, *Principles of Polymer Chemistry*, Cornell University Press, Ithaca, NY, pp. 57-590. (1953).
- [42] **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).

- [43] **Katchalsky A., Lifson S. et Eisenberg H.** Equation of Swelling for Polyelectrolyte Gels, *J. Polym. Sci.* Vol 7, pp 571 -574. (1951).
- [44] **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).
- [45] **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).
- [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. et Firestone B.A.** pH Dependent Equilibrium Swelling Properties of Hydrophobic Polyelectrolyte Copolymer Gels, *Macromolecules* N0 21, pp3254-3259. (1988).
- [48] **Kuo J.H., Amidon G.L. et Lee P.I.** pH-Dependent Swelling and Solute Diffusion Characteristics of Poly(hydroxyethyl methacrylate-co-methacrylic acid) Hydrogels, *Pharm. Res.*, vol 5, pp 592-597. (1988).
- [49] **Bae Y.H., Okano T., Ebert C., Heiber S., Dave S. et Kim S.W.** Heterogeneous Interpenetrating Polymer Networks for Drug Delivery, *J. Control. Release*, Vol 16, pp 189-196. (1991).
- [50] **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)
- [51] **Peppas A. et al.**, Physicochemical Foundations and Structural Design of Hydrogels in Medicine and Biology, ' *Annu. Rev. Biomed. Eng.*, Vol, pp 2, 9-29, (2000).
- [52] **Philion P.** Des Médicaments Libérés sur Commande, *Biofutur*, Vol 171, pp 25-27, (1997).
- [53] **Qiu L. Y., Bae Y. H.** Polymer Architecture and Drug Delivery, *Pharm. Res*, Vol 23 (1), pp 1 – 30, (2006).
- [54] **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).
- [55] **Salamone J.C. et 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).
- [56] **Dal K Y., Hong K N., et Witoon P.**; Physical characteristics of decolorized chitosan as affected by sun dring during chitosan preparation. *Carbohydrate polymers*, Vol 69, pp 707-712, (2007).
- [57] **Brine C J., et Austin C.**, Variability with species and method of preparation comparative biochemistry and physiology. Vol 69 B, pp 283-286, (1981).

- [58] **Liu Y et al.**, Synthesis, Characterization, and Drug Release Behaviour of Novel Soy Protein/Poly(acrylic acid) IPN Hydrogels, Iranian Polymer Journal, 18, 339-348 (2009).
- [59] **Odian G.**, Principles of Polymerization, John Wiley & Sons, New York, pp. 17-318. (1981).
- [60] **Phillipp B., Dautzenberg H., Linow K.-J., Kotz J. et Dawydoff W.** Polyelectrolyte Complexes - Recent Developments and Open Problems, Prog. Polym. Sci. Vol 14, pp 91-172. (1989).
- [61] **Wilson J.E.** «Radiation Chemistry of Monomers, Polymers and Plastics. » Marcel Dekker, New York, pp. 253 319. (1974).
- [62] **Park K., Shalaby S.W. et Park H.**,«Biodegradable Hydrogel for Drug Delivery», Technomic publication, Pennsylvania pp. 1- 140. (1993).
- [63] **Peppas N.A. et 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).
- [64] **Flory P.J. et Rehner J. Jr.**,Statistical Mechanics of Cross-linked Polymer Networks, fl. Swelling, J. Chem. Phys., Vol 11, pp 521-526. (1943b).
- [65] **Peppas N. A. et Merrill, E. W.**,Polyvinyl-Alcohol) Hydrogels - Reinforcement of Radiation-Crosslinked Networks by Crystallization. Journal of Polymer Science Part A-Polymer Chemistry, Vol 14, pp 441-457 (1976).
- [66] **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., N049, pp1103-1110. (1984).
- [67] **Henderson G.V.S. Jr., Campbell D.O., Kuzmicz V. et Sperling L.H.**, Gelatin as a Physically Crosslinked Elastomer, J. Chemical Education, N062, pp 269-270. (1985).
- [68] **Rodriguez F.**,Principles of Polymer Systems, 2nd Ed., McGraw-Hill Book Company, N.Y., p. 221. (1982).
- [69] **Arridge R.G.C. et Barharn P.J.**, Polymer Elasticity. Discrete and Continuum Models,Adv. Polymer Sci., Vol 46, pp 67-1 17. (1982).
- [70] **Munk P.**,«Introduction to Macromolecular Science»,John Wiley & Sons, N.Y., pp.423-431. (1989).
- [71] **Rajabi-Siahboomi A.R. , Bowtell R.W., Mansfield P., Davies M.C. et 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. Vol 13, pp 376-380. (1996).
- [72] **Ofner III C.M. et Schott H.**, Swelling Studies of Gelatin. 1: gelatin without additives. J. Pharm. Sci., Vol 75, pp 790-796. (1986).

- [73] **van Kamp H.V., Bolhuis G. K., de Boer, A.H. C.F. Lerk et Huen L.A.**, The role of Water Uptake on Tablet Disintegration. Design of an Improved Method for Penetration Measurements, *Pharm. Acta Helv*, Vol 6, pp 22-29. (1986).
- [74] **Caramella C., Ferrari F., Gazzaniga A., Conte U. et La Manna A.**, A New Computer-aided Apparatus for Simultaneous Measurements of Water Uptake and Swelling Force in Tablets, *Drug Dev. Ind. Pharm*, Vol 14, pp 2167-2177. (1988).
- [75] **Wan L.S.C. and Prasad K.P.P.**, A Study of the Swelling of Tablet Excipients Using Video Recording, *Drug Dev. Ind. Pharm*, Vol 16, pp 921-933. (1990).
- [76] **Colombo P., Bettini R., Massino G., Catellani P.L., Santi P. et Peppas NA.**, Drug Diffusion Front Movement is Important in Drug Release Control from Swellable Matrix Tablets, *J. Pharm. Sci*, Vol 84, pp 991-997. (1995).
- [77] **Thomas N.L. et Windle A.H.** Transport of Methanol in Poly(methylmethacrylate), *Polymer*, Vol 19, pp 255-265. (1978).
- [78] **Rothwell W.P., Holecek D.K. et Kershaw J.A.**, NMR Imaging: Study of Fluid Absorption by Polymer Composites, *J. Polym. Sci. Polym. Lett. Edn*, Vol 22, pp 241-247. (1984).
- [79] **Weisenberger L.A. et Koenig J.L.**, An NMR Imaging Study of Methanol Desorption From Partially Swollen PMMA Rods, *Macromolecules*, Vol 23, pp 2454-2459. (1990).
- [80] **Shapiro M., Jarema M.A. et Gravina S.**, Magnetic Resonance Imaging of Oral Gastrointestinal-Therapeutic-System (GITS) Tablet, *J. Control. Rel.* Vol 38, pp 123-127. (1996).
- [81] **Rajabi-Siahboomi A.R. , Bowtell R.W., Mansfield P., Davies M.C. et Melia C.D.**, Structure and Behaviour of 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*, Vol 13, pp 376-380. (1996).
- [82] **Kyriacos S., Buczkowski S., Nekka F. et Cartilier L.**, A Modified Box-Counting Method, *Fractals*, Vol 2, pp 321-324. (1994)
- [83] **Davidson R. et Ragnarsson G.**, Determination of the Expansion Characteristics of Porous Cellulose Matrices by Image Analysis, *Int. J. Pharm*, Vol 112, pp 153-163, (1994).
- [84] **Ramadan M.A. et Tawashi R.**, Effect of Surface Geometry and Morphic Features on the Flow Characteristics of Microsphere Suspensions, *J. Pharm. Sci.*, Vol 79, pp 929-933. (1990).
- [85] **Ariens E. J.**, *Drug Design, Vol.IV: Medicinal Chemistry*, (1973).
- [86] **Ringsdorf H.**, Structure and Properties of Pharmacologically Active Polymers, *J. Polymer Sci.: Symposium*, Vol 51, pp 135-153, (1975).
- [87] **Batz H. G., Franzmann G., et Ringsdorf H.**, *Makromol. Chem.*, Vol 172, pp 27, (1973).

- [88] **Subr V, Strohalm J, Hirano T, Ito Y et Ulbrich K.,** Poly(N-(2 hydroxypropyl)methacrylamide) conjugates of metotrexate: Synthesis and in Vitro Drug Release, *Journal of Controlled Release*, Vol 49, pp 123-132, (1997).
- [89] **Ding Z, J.,** *Biomed. Mat. Research*. V39, Vol 3, pp 498-505, (1998).
- [90] **Inoue. T, Chen. G, Nakamae. K et Hoffman. A. S.,** A hydrophobically-modified bioadhesive polyelectrolyte hydrogel for drug delivery *Journal of Controlled Release*, Vol 49, pp 221-229, (1998).
- [91] **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.*, Vol 36, pp 2576-2581, (1988).
- [92] **Heya T.,** Controlled Release of Thyrotropin Releasing Hormone From microspheres: Evaluation of Release Profile and Pharmacokinetics after Subcutaneous Administration, *J. Pharm. Sci.*, Vol 83, pp 798-801, (1994).
- [93] **Jaouen, D.,** Chitine, Chitosane et Dérivés. PhD Thèse en pharmacie, Université d'Angers, Angers (France), (1994).
- [94] **Muzzarelli A. et Riccardo A.,** Chitin, Pergamon Press, Oxford, chap 2 (1977).
- [95] **Seng, J.M.,** Chitine, chitosane et dérivés: de nouvelles perspectives pour l'industrie. *Biofutur*, Vol 9, pp 40-44. (1988).
- [96] **Shahidi, F., J.K.V. Arachi, et Y.J. Jeon.,** Food applications of chitin and chitosan. *Trends Food Sci. Tech.*, Vol 10, pp 37-51, (1999).
- [97] **Chatelet, C., O.Damour, et A. Domard.,** Influence of the degree of acetylation on some Biological properties of chitosan Films. *Biomater*, Vol 22, pp 261-268, (2001).
- [98] **Onsoyen E. et Skaugrude O.J.,** *Chem Technol Biotechnol*, pp 49-395, (1990).
- [99] **Brine C.J .,** Chitin : Accomplishments and Perspectives. In *Chitin, Chitosan, and related enzymes*, Zikakis, J.P. (éd.), Académie Press, Orlando, Florida, pp 17- 24, (1984).
- [100] **No, H.K. and Meyers, S.P.,** Preparation and characterization of chitin and chitosan. A review. *J. Aquatic Food Prod. Tech.*, Vol 4, pp 27-52, (1995).
- [101] **Brugnerotto J, Lizardi J, Goycoolea F.M, Arguelles-Monal W, Desbières J and Rinaudo M.,** An infrared investigation in relation with chitin and chitosan characterization. *Polym*, Vol 42, pp 3569-3580, (2001).
- [102] **Kasaai, M. R., J. Arul, S. L. Chin et G. Charlet.,** The use of intense femtosecond laser pulses for the fragmentation of chitosan. *J. Photochem. Photobiol., A: Chem.*, Vol 120, pp 201-205, (1999)..

- [103] **Heux, L., Brugnerotto, J., Desbrieres, J., Versali, M.F. et Rinaudo, M.**, Solid state NMR for determination of degree of acetylation of chitin and chitosan. *Biomacromol*, Vol 1, pp 746-75,(2000).
- [104] **Maghami, G. G., et G. A. F. Roberts.**, Evaluation of the viscometric constants for chitosan. *Die Makromolekulare Chemie*, Vol 189 (1), pp 195-200, (1988).
- [105] **Chen, R.H., J. R. Chang, et J. S. Shyur.**, Effects of ultrasonic conditions and storage in acidic solutions on changes in molecular weight and polydispersity of treated chitosan. *Carbohydr. Res.*, Vol 299, pp287-294, (1997).
- [106] **Yang, B.Y. & Montgomery, R.**, Degree of acetylation of heteropolysaccharides. *Carbohydr. Res*, Vol 323, pp 156-162, (2000).
- [107] **Ogawa K.**, Effect of Heating an Aqueous Suspension of Chitosan on the Crystallinity and Polymorphs. *Agric Biol Chem*, Vol 55, pp 2375–9,(1991).
- [108] **Ogawa K., Yui T.**, Crystallinity of Partially N-Acetylated Chitosans. *Biosci Biotechnol Biochem*, Vol 57, pp 1466–9,(1993).
- [109] **Jaworska M., Sakurai K., Gaudon P., et Guibal E.** Influence of chitosan characteristics on polymer properties. I: Crystallographic properties. *Polym Int*, Vol 52, pp 198–205,(2003).
- [110] **Urbanczyk GW., Lipp-Symonowicz B.**, The influence of processing terms of chitosan membranes made of differently deacetylated chitin on the crystalline structure of membranes. *J Appl Polym Sci*, Vol 51, pp 2191–4,(1994).
- [111] **Kumirska J., Weinhold MX., Sauvageau JCM., Thoming J., Kaczynski Z., et Stepnowski P.** Determination of the pattern of acetylation of low-molecular-weight chitosan used in biomedical applications. *J Pharm Biomed Anal*, Vol 50(4), pp 587-590,(2009).
- [112] **Wang W., et D Xu.**, Viscosity and flow properties of concentrated of chitosan with different degree of deacetylation. *Int. J. Macromol.*, Vol 16 (3), PP 149-152, (1994).
- [113] **Chen R.H., et M L Tsaih.**, Effect of temperature on the intrinsic viscosity and conformation of chitosan in dilute HCl solution. *Int. J. Biot.Macromol*, Vol 23, pp 135-141, (1998).
- [114] **Berth C., Dautzenberg H., et Peter M. G.**, physico-chemical characterization of chitosan varring in degree of acetylation. *Carbohydrate polymers*, Vol 36 ; pp 205-218, (1998).
- [115] **Malek A.**, Caractérisation des films de chitosanes par la perméabilité à la vapeur d'eau et aux gaz (CO₂, O₂) Thèse.
- [116] **Shen Y-B., Du Z., Wang Q., Guan Y-X., et Yao S-J.** Preparation of chitosan microparticles with diverse molecular weights using supercritical fluid assisted atomization introduced by hydrodynamic cavitation mixer. *Powder Technol*, Vol 24, pp 254-416,(2014).
- [117] **Xu Y., Du Y.**, Effect of molecular structure of chitosan on protein delivery properties of chitosan nanoparticles. *Int J Pharm*, Vol 26, pp 250-215,(2003).

- [118] **Chen R.H., et M L Tsaih.**, Effect of temperature on the intrinsic viscosity and conformation of chitosan in dilute HCl solution. *Int. J. Biot.Macromol*, Vol 23, pp 135-141, (1998).
- [119] **Roberts, G.A.F., Domszy, I.G.**, Determination of the viscometric constants for chitosane, *International Journal of Biological Macromolecules*, Vol 4, pp 374-377(1982).
- [120] **Kasaai, M.R.**, Calculation of Mark-Houwink-Sakurada (MHS) equation viscometric constants for chitosan in any solvent-temperature system using experimental reported viscometric constants data, *Carbohydrate Polymers*, Vol 68, pp 477-488,(2007).
- [121] **Dash M., Chiellini F., Ottenbrite RM., Chiellini E.**, Chitosan A versatile semi-synthetic polymer in biomedical applications. *Prog Polym Sci*, Vol 36, pp 981–1014,(2011).
- [122] **Anthonsen M. W., Varum K. M., et Smidsrod O.**, Solution properties of chitosans: conformation and chain stiffness of chitosans with different degrees of N-acetylation, *Carbohydrate Polymers*, Vol 22, pp 193-201 (1993).
- [123] **Pa J.H et Yu T.L.**, Light scattering study of chitosan in acetic acid aqueous solutions, *Macromolecular Chemistry and Physics*, Vol 202, pp 985-991,(2001).
- [124] **Hosokawa I., Nishiyama M., Yoshihara, K., Kubo, T.**, Biodegradable film derived from chitosan and homogenized cellulose. *Industrial and Engineering Chemistry Research*, Vol 29, pp 800-805,(1990).
- [125] **Mucha M., Piekilna I., Wieczorek A.**, Characterisation and morphology of biodegradable chitosan / synthetic polymer blends. *Macromoleeular Symposia*, Vol 144, pp 391-412, (1999).
- [126] **Huguet M.L., Groboillot A, Neufeld R. I., Poncelet D., Dellacherie E.**, Hemoglobin encapsulation in chitosan/calcium alginate beads. *Journal of Applied Polymer Science*, Vol 51, pp 1427-1432, (1994).
- [127] **Ko, M.I, Jo, W.H., Kim, H.C., Lee, S.C.**, Miscibility of chitosans/polyamide 6 blends. *PolymerJournal*, 29, 997-1001,(1997).
- [128] **Le Tien C., Lacroix M., Ispas-Szabo P., et Mateescu M.-A.**, N-acylated chitosan: hydrophobie matrices for controlled drug release. *Journal of Controlled Release*, Vol 93, pp 1-13 (2003).
- [129] **Rinaudo M., le Dung P., Milas M.**, A new and simple method of synthesis of carboxymethylchitosans. C.J. Brine, P.A. Sandford and I.P. Zikakis (Ed.) *Advances in chitin and chitosan*. Elsevier, London and New York, pp. 516-525,(1992).
- [130] **Le Dung P., Milas M., Rinaudo M., Desbrieres I.**, Water soluble derivatives obtained by controlled chemical modifications of chitosane. *Carbohydrate Polymers*, Vol 24, pp 209-214,(1994).
- [131] **Naggi AM., Torri G., Compagnoni, T., et Casu B.**, Synthesis and physicochemical properties of a polyampholyte chitosan 6-sulfate. in: C.J.a.G.W.G. R.AA. Muzzarelli, Editors

(Ed.) Chitin in nature and technology. Plenum Publishing Corporation, New York, pp 371-377(1986).

- [132] **Holme K.R., Perlin A.S.**, Chitosan N-sulfate. A water-soluble polyelectrolyte. Carbohydrate Research, Vol 302, pp 7-12, (1997).
- [133] **Domard A., Rinaudo M., Terrassin C.**, 1986. New method for the quaternization of chitosane. International Journal of Biological Macromolecules, Vol 8, pp 105-10, (1986).
- [134] **Le Tien Canh.**, Polymères biocompatibles pour l'immobilisation d'agents bioactifs avec applications biomédicales et bioalimentaires. Thèse de doctorat, Montréal, Université du Québec à Montréal, pp 222,(2004).
- [135] **Mi F.L., Her N.L., Kuan C.Y., Wong T.B., et Shyu, S.S.**, Chitosan tablets for controlled release of theophylline: effect of polymer-drug wet or dry blending and anionic-cationic interpolymer complex. Journal of Applied Polymer Science, Vol 66, pp 2495-2505,(1997).
- [136] **Martin I., Wilson C.G., Koosha F., Tetley L., Gray A.I., Senel, S., et Uchegbu J.F.**, The release of model macromolecules may be controlled by the hydrophobicity of palmitoyl glycol chitosan hydrogels. Journal of Controlled Release, Vol 80, pp 87-100, (2002).
- [137] **Hirano S., Hayashi K.-i., Hirochi K.**, Some N-acyl derivatives of O-carboxymethylchitosan. Carbohydrate Research, Vol 225, pp 175-178,(1992).
- [138] **Singh D.K., Ray A.R.**, Biomedical Applications of Chitin, Chitosan, and Their Derivatives. Polymer Reviews, Vol 40, pp 69 -83,(2000).
- [139] **Liu W., Sun, S.J., Zhang X., De Yao K.**, Self-aggregation behavior of alkylated chitosan and its effect on the release of a hydrophobic drug. Journal of Biomaterials Science, Polymer Edition, Vol 14, pp 851-859,(2003).
- [140] **Domard A., Rinaudo M., Terrassin C.**, New method for the quaternization of chitosane. International Journal of Biological Macromolecules, Vol 8, pp 105-107,(1986).
- [141] **Chandy T, Mooradian D.L et Rao G. H. R.**, Chitosan/Polyethylene glycol-alginate microcapsules for oral delivery of hirudin, Journal of Applied Polymer Science, Vol 70, 2143-2153 (1998).
- [142] **Airoldi C et Monteiro O. A. C.**, Chitosan-organosilane hybrids-syntheses, characterization, copper adsorption, and enzyme immobilization, Journal of Applied Polymer Science, vol 77, 797-804, (2000).
- [143] **Ramanathan S et Block L. H.**, The use of chitosan gels as matrices for electrically-modulated drug delivery, Journal of Controlled Release, Vol 70, 109-23 (2001)
- [144] **Berger J Reist M Mayer J.M Felt O Peppas N.A et Gurny R**, Structure and interactions in covalently and ionically crosslinked chitosan hydrogels for biomedical applications, European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics, Vol 57, 19–34 (2004).
- [145] **Roberts G. A. F et Taylor K. E.**, The formation of gels by reaction of chitosan with glutaraldehyde, Makromolekulare Chemie, Vol 190, 951-960 (1989).

- [146] **Ross P.; Mayer R.; Benziman M.** Cellulose biosynthesis and function in bacteria. *Microbiol. Rev.* 55 (1), 35-58, (1991).
- [147] **Tomsic B.; Simoncic B.; Orel B.; Vilcnik A.; Spreizer, H.** Biodegradability of cellulose fabric modified by imidazolidinone. *Carbohydr. Polym.* 69 (3), 478-488, (2007).
- [148] **Miyamoto T.; Takahashi S.; Ito, H.; Inagaki H.; Nioshiki Y.** Tissue biocompatibility of cellulose and its derivatives. *J. Biomed. Mater. Res.* 23 (1), 125-133, (1989).
- [149] **Entcheva E.; Bien, H.; Yin L.; Chung C.Y.; Farrell M.; Kostov Y.** Functional cardiac cell constructs on cellulose-based scaffolding. *Biomaterials*, 25 (26), 5753-5762, (2004).
- [150] **Chen D.; Sun B.** New tissue engineering material copolymers of derivatives of cellulose and lactide: their synthesis and characterization. *Mater. Sci. Eng. C*, 11 (1), 57-60, (2000).
- [151] **Sannino A., Madaghiele M.; Conversano F.; Mele G.; Maffezzoli A.; Netti P.A.; Ambrosio L.; Nicolais L.** Cellulose derivative-hyaluronic acid-based microporous hydrogels cross-linked through divinyl sulfone (DVS) to modulate equilibrium sorption capacity and network stability. *Biomacromolecules*, 5 (1), 92-96, (2004).
- [152] **Sannino A.; Pappadà S.; Madaghiele M.; Maffezzoli A.; Ambrosio L.; Nicolais L.** Crosslinking of cellulose derivatives and hyaluronic acid with water-soluble carbodiimide. *Polymer*, 46 (25), 11206-11212, (2005).
- [153] **Ito T.; Yeo Y.; Highley C.B.; Bellas E.; Benitez C.A.; Kohane D.S.** The prevention of peritoneal adhesions by in situ cross-linking hydrogels of hyaluronic acid and cellulose derivatives. *Biomaterials*, 28 (6), 975-983, (2007).
- [154] **Hon D. N.-H., Shiraishi N.**, Wood and cellulosic chemistry, Marcel Dekker, Chap. 3.
- [155] **Daneault C.**, Chimie du bois et des dérivés cellulosiques, CHM-6001, UQTR.
- [156] **Flory P.J.**, Principles of polymer chemistry, Cornell University, New York, chap. 7, (1953).
- [157] **Kasaai M.R.**, *J. Appl. Polym. Sci.* 86, 2189-2193, (2002).
- [158] **Kroon-Batenburg L.M.J., Bouma B., Kroon K.**, *Macromolecules*, 29, 5695-5699, (1996).
- [159] **Klemm D., Heublein B., Fink H., Bohn A.** *Ang. Chemie (Intl. Edn.)*, 44, 3358-3393, (2005).
- [160]. **Isogai A.**, Wood and cellulosic chemistry, 2nd Ed, revised and expanded, Ed. D.N.S. Hon.; Shiraishi N., chap. 14, Chemical modification of cellulose, (2000).
- [161] **Kwatra H.S., Caruthers J.M., Tao B.Y.**, *Ind. Eng. Chem. Res.* 31, 2647-2651, (1992).
- [162] **Girard A.**, *Ann. Chim. Phys.*, , 24, 333, (1881).
- [163] **Dawsey T.R., McCormick C.L.**, *J. Macromol. Sci. Rev. Macromol. Chem. Phys.*, , C30, 405-440, (1990).

- [164] Sjöholm E., Gustafsson K., Eriksson B., Brown W., Colmsjö A., *Carbohydr. Polym.*, , 41, 153-161, (2000).
- [165] a) Heinze T., Dicke R., Koschella A., Kull A.H., Klohr E.A., Koch W., *Macromol.Chem. Phys.*, 2000, 201, 627-631. b) Ass B.A.P., Frollini E., Heinze T., *Macromol. Biosci.*, 4, 1008-1013, (2004).
- [166] Isogai A., Atalla R.H. *Cellulose*, 5, 309-319,(1998).
- [167] a) Cai J., Zhang L., *Macromol. Biosci.*, 5, 539-548,(2005). b) Zhou J., Qin Y., Liu S., Zhang L., *Macromol. Biosci* , 6, 84-89, (.2006). c) Ke H., Zhou J., Zhang L., *Polymer Bulletin*, 56, 349-357, (2006). d) Cai J., Zhang L., Chang C., Cheng G., Chen X., Chu B., *Chem. Phys. Chem.*, 8, 1572-1579,(2007). e) Song Y., Sun Y., Zhang X., Zhou J., Zhang L., *Biomacromolecules*, 9, 2259-2264, (2008). f) Liu S., Zhang L., *Cellulose*, 16, 189-198, (2009).
- [168] Swatloski R.P., Spear S.K., Holbrey J.D., Rogers R.D., *J. Am. Chem. Soc*, 124, 4974-4975, (2002).
- [169] a) Barthel S., Heinze T., *Green Chem.*, 8, 301-306, (2006). b) Cao Y., Wu J., Meng T., Zhang J., He J., Li H., Zhang Y., *Carbohydr. Polym*, 69, 665-672, (2007). c) Turner M.B., Spear S.K., Holbrey J.D., Rogers R.D., *Biomacromol.*, 5, 1379-1384, (2004). d) Gericke M., Schaller J., Liebert T., Fardim P., Meister F., Heinze T., *Carbohydr. Polym.*, 89, 526-536, (2012).
- [170] Chang C., Zhang L., *Carbohydr. Polym.*, 84, 40-53, (2011).
- [171] Bao Y., Ma J., Li N., *Carbohydr. Polym.*, 84, 76-82, (2011).
- [172] Lawal O.S., Yoshimura M., Fukae R., Nishinari K., *Colloid Polym. Sci.*, 289, 1261-1272, (2011).
- [173] Chang C., Han K., Zhang L., *Polym. Adv. Technol.*, , 22, 1329-1334, (2011).
- [174] Salaam A., Vendittia R.A., Pawlaka J.J., El-Tahlawy K., *Carbohydr. Polym.*, 84, 1221-1229,(2011).
- [175] Reddy N., Yang Y., *Food Chem.*, 118, 702-711,(2010).
- [176] Maroda M., Bodnár M., Berkó S., Bakó J., Erős G., Csányi E., Szabó-Révész P., Hartmann J.F., Kemény L., Borbély. J., *Carbohydr. Polym.*, 83, 1322-1329, (2011).
- [177]. Tejado A., Antal M., Liu X., van de Ven T.G.M., *Ind. Eng. Chem. Res.*, , 50, 5907-5913, (2011).
- [178] *J. Pediatr. Nurs.*, Skin integrity in hospitalized infants and children: a prevalence survey., 21 (6), 445-453, (2006).

- [179] **Akin, F.; Spraker, M.; Aly, R.; Leyden, J.; Raynor, W.; Landin, W.**, Effects of breathable disposable diapers: reduced prevalence of *Candida* and common diaper dermatitis. *Pediatr. Dermatol*, 18 (4), 282-290, (2001).
- [180] **Davis, J.A.; Leyden, J.J.; Grove, G.L.; Raynor, W.J.** Comparison of disposable diapers with fluff absorbent and fluff plus absorbent polymers: effects on skin hydration, skin pH, and diaper dermatitis. *Pediatr. Dermatol.*, 6 (2), 102-108, (1989).
- [181] **Marcì G.; Mele G.; Palmisano L.; Pulito P.; Sannino A.** Environmentally sustainable production of cellulose-based superabsorbent hydrogels. *Green Chem.*, 8 (5), 439-444, (2006).
- [182] **Demitri C.; Del Sole, R.; Scalera F.; Sannino A.; Vasapollo G.; Maffezzoli, A.; Ambrosio, L.; Nicolais, L.**, Novel superabsorbent cellulose-based hydrogels crosslinked with citric acid. *J. Appl. Polym. Sci.*, 110 (4), 2453-2460, (2008).
- [183] **Sannino A.; Esposito A.; Nicolais, L.; Del Nobile M.A.; Giovane, A.; Balestrieri, C.; Esposito R.; Agresti M.** Cellulose-based hydrogels as body water retainers. *J. Mater. Sci. - Mater. Med.*, 11 (4), 247-253, (2000).
- 184] **Sannino A.; Mensitieri, G.; Nicolais L.** Water and synthetic urine sorption capacity of cellulosebased hydrogels under a compressive stress field. *J. Appl. Polym. Sci.*, 91 (6), 3791-3796, (2004).
- [185] **Lenzi F.; Sannino A.; Borriello A.; Porro F.; Capitani D.; Mensitieri G.**, Probing the degree of crosslinking of a cellulose based superabsorbing hydrogel through traditional and NMR techniques. *Polymer*, 44 (5), 1577-1588, (2003).
- [186] **Sannino A.; Esposito A.; De Rosa A.; Cozzolino A.; Ambrosio L.; Nicolais L.** Biomedical application of a superabsorbent hydrogel for body water elimination in the treatment of edemas. *J. Biomed. Mater. Res. A*, 67(3), 1016-1024(2003).
- [187] **Sannino A.; Madaghiele M.; Lionetto M.G.; Schettino T.; Maffezzoli A.** A cellulose-based hydrogel as a potential bulking agent for hypocaloric diets: an in vitro biocompatibility study on rat intestine. *J. Appl. Polym. Sci.*, 102 (2), 1524-1530, (2006).
- [188] **Peppas N.A.** Hydrogels and drug delivery. *Curr. Opin. Colloid Interface Sci.*, 2 (5), 531-537, (1997).
- [189] **Baumgartner S., Kristl J.; Peppas N.A.**, Network structure of cellulose ethers used in pharmaceutical applications during swelling and at equilibrium. *Pharm. Res.*, 19 (8), 1084-1090, (2002).
- [190] **Drury J.L.; Mooney D.J.** Hydrogels for tissue engineering: Scaffold design variables and applications. *Biomaterials*, 24 (24), 4337-4351, (2003).
- [191] **El-Hag Ali, A.; Abd El-Rehim H.; Kamal H.; Hegazy D.** Synthesis of carboxymethyl cellulose based drug carrier hydrogel using ionizing radiation for possible use as specific delivery system. *J. Macromol. Sci. Pure Appl. Chem.*, 45 (8), 628-634, (2008).

- [192] **Ng L.-T.; Swami S.** Carbohydr. Polym., 60, 523 (2005)
- [193] **Abdelmouleh M., Boufi S., Belgacem MN., Dufresne A.,** Short natural-fibre reinforced polyethylene and natural rubber composites: Effect of silane coupling agents and fibres loading, Composites Science ,and Technology, 67, 1627–1639,(2007).
- [194] **Ben Brahim S., Ben Cheikh R.,** Influence of fibre orientation and volume fraction on the tensile properties of unidirectional Alfa-polyester composite, Composites Science and Technology, 67, 140–147,(2007).
- [195] **Bessadok A., Marais S., Gouanvé F., Colasse L., Zimmerlin I., Roudesli S., Métayer M.,** Effect of chemical treatments of Alfa (*Stipa tenacissima*) fibres on water-sorption properties, Composites Science and Technology, 67, 685–697, (2007).
- [196] **Vasconcelost., Sarmiento B., et Costa P.,** Solid dispersions as strategy to improve oral bioavailability of poor water soluble drugs , Drug Discovery Today, 12, 23/24,(2007).
- [197] **Wawrezinieck A., Pean J-M., Wuthrich P., et Benoit J-P.,** Biodisponibilité et vecteurs particuliers pour la voie orale , Médecine/Sciences, 24, 659-64, (2008).
- [198] **Williams A. C., Timmins P., Lu M., Forbes R. T.,** Disorder and dissolution enhancement : Deposition of ibuprofen on to insoluble polymers, European Journal of Pharmaceutics Sciences 26 288-294, (2005).
- [199] **Hunt M.A.,** The role of water in the formation and structure of oligomer/ β -cyclodextrin inclusion complexes », Fiber polymer science, (2007).
- [200] **Yu X, Tong S, Ge M, Wu L, Zuo J, Cao C, et al.** Adsorption of heavy metal ions from aqueous solution by carboxylated cellulose nanocrystals. J Environ Sci; 25: 933e43, (2013).
- [201] **Muzzarelli R. A. A., Morganti P., Morganti G., Palombo P., Palombo M., Biagini G Muzzarelli, C.,** Chitin nanofibrils/chitosan glycolate composites as wound medicaments. Carbohydrate Polymers, 70(3), pp 274–284,(2007) .
- [202] **Kassai M.R.,** A review of several reported procedures to determine the degree of N-acetylation for chitin and chitosane using infrared spectroscopy, Carbohydrate polymers 71,497-508,(2008).
- [203] **Grini G., Guibal E.,Badot.P.M., Torri G., Badot P M.,** Chitine et chitosane.Preparation, propriétés et principales applications, Presse universitaires de Franche-comté,ISBN 978-84867-249-6,(2009).
- [204] **Ravindra R., Kameswara R K., Khan A A.,** Solubility parameter of chitin and chitosan Carbohydrate Polymers, 36, pp 121-127, (1998)
- [205] **Singh D.K., Ray AR.,** Biomedical Applications of Chitin, Chitosan, and Their Derivatives.Polymer Reviews, Vol 40, pp 69 -83,(2000).

- [206] OKAFOR N., Isolation of chitin from the shell of the cuttle fish, *Specia officinalis* L. Mucoproteins and mucopolysaccharides. *Biochim. Biophys. Acta*, 101, 193-200, (1965).
- [207] CHANG K.L.B., G. TSAI, J. LEE et W.R. FU. Heterogeneous N-deacetylation of chitin in alkaline solution. *Carbohydr. Res.*, 303, 327-332, (1997).
- [208] METHACANON P., M. PRASITSILP, T. POTHISREE et J. PATTARA ARCHACHAI. Heterogeneous N-deacetylation of squid chitin in alkaline solution. *Carbohydr. Polym.*, 52, 119-123, (2003).
- [209] Verestiuc L., Nastasescu O., Barbu E., Sarvaiya I et Green K. L., Tsibouklis, J. J. *Biomed. Mater. Res. Part A*, Vol 77, pp 726 (2006).
- [210] Djaeni, M.; Nur, R. H.; Aji, P. Prospect of Chitosan from Shrimp Shell as Exported Commodity; Community Service Report, Diponegoro University, 2002.
- [211] Kannan, K. P.; George, T. S.; Guru, K. S. S.; Vasanthi, N. S., *World J. Sci. Technol.* (2011).
- [212] Miao J., Zhang, F Takiuddin, M., Mousa S., Linhardt, R J., *Langmuir*, 28, 4396, (2012).
- [213]. H. Seong, J. Kim, S. Ko, Preparing chito-oligosaccharides as antimicrobial agents for cotton, *Text. Res. J.*, vol. 69, 483-488, (1999).
- [214]. S. Lee, J. Cho, G. Cho, Antimicrobial and blood repellent finishes for cotton and nonwoven fabrics based on chitosan and fluoropolymers. *Text. Res. J.*, vol. 69, 104-112, (1999).
- [215]. Valentine L., Sorption of moisture by polymers. I. Effect of crystallinity. *Journal of Polymer Science*. 27: 313-333, (1958).
- [216] Robertson. A.A., Interactions of liquids with cellulose. *Tappi*. 53: 1331-1339, (1970).
- [217]. Robertson, A.A. Cellulose-liquid interactions. *Pulp & Paper Magazine of Canada*. (1964).
- [218] Zeronian S.H. "Intercrystalline swelling of cellulose", in *Cellulose Chemistry and Its Application*, Horwood, Chichester. p. 138-158, (1985).
- [219] Klemm, D. Philipp .B. Heinze, T Heinze, U. and Wagenknecht, W "Comprehensive Cellulose Chemistry, Volume 1". Wiley, New York. (1998),
- [220] Zeronian, S.H. "Intracrystalline swelling of cellulose", in *Cellulose Chemistry and Its Application*, Horwood, Chichester. p. 159-180, (1985).
- [221]. Zhe C, Xiaoyan L, Xuegang L Study on the synthesize of thermoplastic carboxymethyl cellulose with graft copolymerization. doi:10.1109/CDCIEM.2011.135. (2011)
- [222]. Zhu J, Wang WT, Wang XL, Li B, Wanga YZ Green synthesis of a novel biodegradable copolymer base on cellulose and poly(p-dioxanone) in ionic liquid. *Carbohydr Polym* 76:139–144, (2009).

- [223]. **Dahoua W, Ghemati D, Oudia A, Aliouche D** Preparation and biological characterization of cellulose graft copolymers. *Biochem Eng J* 48:187–194, (2010)
- [224]. **Matahwa H, Ramiah V, Jarrett WL, McLeary JB, Sanderson RD** Microwave assisted graft copolymerization of n-isopropyl acrylamide and methyl acrylate on cellulose: solid state NMR analysis and CaCO₃ crystallization. *Macromol Symp* 255:50–56, (2007).
- [225]. **Toledano-Thompson T, Loría-Bastarrachea MI, Aguilar-Vega MJ** Characterization of henequen cellulose microfibrils treated with an epoxide and grafted with poly(acrylic acid). *Carbohydr Polym* 62:67–73, (2005).
- [226]. **Hiltunen MS, Raula J, Maunu SL** Tailoring of water-soluble cellulose-gcopolymers in homogeneous medium using single-electron-transfer living radical polymerization. *Polym Int* 60:1370–1379, (2011).
- [227] **Cavus S, Gurdag G, Yasar M, Gurkaynak MA** Competitive removal of Pb²⁺, Cu²⁺, Cd²⁺ by cellulose graft copolymer. *Polym Prep* 44:714–715, (2003).
- [228] **C. S. Proikakis, N. J. Mamouzelos P. A. Tarantili, A. G. Andreopoulos.** Stability of DL-poly(lactic acid) in aqueous solutions. *J. Appl. Polym. Sci.* 87 (5) (2003) 795-804.
- [229] **XIAOLING L.I., BHASKARA R.J.,** , Design of Controlled Release Drug Delivery Systems, McGRAW-HILL, New York, P 115-120 , 146-149, 206,281 et 419,(2006).
- [230] **Popa M., Dumitriu C. L.,** Scientific Study& Research.ISSN 1582-540X. Vol. IV (1 - 2) (2003).
- [231] **Zaffaroni A.,** Annals of New York Academy of Sciences. 618 405-421, (1991).
- [232] **Bernik D. L., Zubiri D., Monge, M. E., Negri, R. M.** Physicochem. Eng. Aspects.273 165–173, (2006).
- [233]. **Merine, H., Bengharez, Z., Belarbi, L., Mesli, A.,** Journal de la Société Chimique de Tunisie.8 (259) ,(2006).
- [234]. **Siepmann, J., NeueArzneiformen - Seminar, F.U. Berlin, Editor. Berlin.,** (2002).
- [235]. **Proikakis C. S., Tarantili, P. A., Andreopoulos, A. G.,**European Polymer Journal 42 3269-3276, (2006).
- [236] **Frisch MJ, Trucks GW, Schlegel HB, Scuseria GE, Robb MA, Cheeseman JR, et al.** Gaussian 09, Revision A.1. Wallingford, CT: Gaussian Inc.; (2009).
- [237] **Dennington R, Keith T, Millam J.** GaussView, Version 5. Shawnee Mission, KS: Semichem Inc.; (2009).
- [238] **Becke AD.** Density-functional thermochemistry. III. The role of exact exchange, *J Chem Phys*1993;98:5648–52.

- [239] **Lee C, Yang W, Parr RG.** Development of the Colle–Salvetti correlation-energy formula into a functional of the electron density. *Phys Rev B*;37:785–9, (1988).
- [240] **Kohn W, Sham LJ.** Quantum density oscillations in an inhomogeneous electron gas. *Phys Rev A*;137:1697–705,(1965).
- [241] **Arivazhagan M, Subhasini VP.** Quantum chemical studies on structure of 2-amino-5-nitropyrimidine. *Spectrochim Acta Part A*;91:402–10,(2012).
- [242] **Masoud MS, Ali AE, Shaker MA, Elasala GS.** Synthesis, computational, spectroscopic, thermal and antimicrobial activity studies on some metal–urate complexes. *Spectrochim Acta Part A*;90:93–108,(2012).
- [243] **M. El Faydy, M.Galai, A. El Assyry, A. Tazouti, R. Tourir, B. Lakhrissi, M. Ebn Touhami, and A. Zarrouk:** *J. Mol. Liq.*, , vol. 219, pp. 396–404(2016).
- [244] **J. Fu, S. Li, Y. Wang, L. Cao, and L. Lu:** *J. Mater. Sci.*, vol. 45, pp. 6255–65,(2010).
- [245] **Zhang D, An Z, Pan Q, Gao L, Zhou G.** Comparative study of bis-piperidiniummethyl ureaandmono-piperidiniummethyl-ureaas volatile corrosion inhibitors for mild steel. *Corros Sci*; 48:1437–48, (2006).
- [246] **Obi-Egbedi NO, Obot IB, El-Khaiary MI, Umoren SA, Ebenso EE.** Computational simulation and statistical analysis on the relationship between corrosion inhibition efficiency and molecular structure of some phenanthroline derivatives on mild steel surface. *Int J Electrochem Sci* 2011;6:5649–75 ,(2011).
- [247] **Siepmann, J., Peppas, N.A.,** Modeling of drug release from delivery systems based on hydroxypropyl methylcellulose (HPMC). *Adv. Drug Deliv. Rev.* 48, 139–157, (2001).
- [248] **Siepmann, J., Goepferich, A.** Mathematical modeling of bioerodible, polymeric drug delivery systems. *Adv. Drug Deliv. Rev.* 48, 229–247,(2001).
- [249] **Arifin, D.Y., Lee, L.Y., Wang, C.H.** Mathematical modeling and simulation of drug release from microspheres: implications to drug delivery systems. *Adv. Drug Deliv. Rev.* 58, 1274–1325,(2006).
- [250] **Lin, C.C., Metters, A.T.** Hydrogels in controlled release formulations: network design and mathematical modeling. *Adv. Drug Deliv. Rev.* 58, 1379–1408, (2006).
- [251] **Higuchi, T.** Rate of release of medicaments from ointment bases containing drugs in suspensions. *J. Pharm. Sci.* 50, 874–875, (1961b).
- [252] **Siepmann, J., Ainaoui, A., Vergnaud, J.M., Bodmeier, R.** Calculation of the dimensions of drug-polymer devices based on diffusion parameters. *J. Pharm.Sci.* 87, 827–832, (1998).
- [253] **Narasimhan B.,**Mathematical models describing polymer dissolution: consequences for drug delivery. *Adv. Drug Deliv. Rev.* 48, 195–210, (2001).

- [254] **Frenning, G., Stromme M.**, Drug release modeled by dissolution, diffusion, and immobilization. *Int. J. Pharm.* 250, 137–145, (2003).
- [255] **Lemaire, V., Belair, J., Hildgen, P.**, Structural modeling of drug release from biodegradable porous matrices based on a combined diffusion/erosion process. *Int. J. Pharm.* 258, 95–107, (2003).
- [256] **Zhou Y., Wu, X.Y.**, Modeling and analysis of dispersed-drug release into a finite medium from sphere ensembles with a boundary layer. *J. Control. Release* 90, 23–36, (2003).
- [257] **Frenning G., Brohede U., Stromme M.** Finite element analysis of the release of slowly dissolving drugs from cylindrical matrix systems. *J. Control. Release* 107, 320–329, (2005).
- [258] **Raman C., Berklund C., Kim, K., Pack D.W.** Modeling small-molecule release from PLG microspheres: effects of polymer degradation and nonuniform drug distribution. *J. Control. Release* 103, 149–158, (2005).
- [259] **Higuchi, T.** Mechanism of sustained-action medication. Theoretical analysis of rate of release of solid drugs dispersed in solid matrices. *J. Pharm. Sci.* 52, 1145–1149, (1963).
- [260] **Hixson A.W., Crowell J.H.**, Dependence of Reaction Velocity upon Surface and Agitation. *Ind. Eng. Chem.* 23, 1160–1168, (1931).
- [261] **Hopfenberg, H.B.**, Controlled release from erodible slabs, cylinders, and spheres. In: Paul, D.R., Harris, F.W. (Eds.), *Controlled Release Polymeric Formulations*, ACS Symp. Ser. No. 33. American Chemical Society, Washington, pp.26–32, (1976).
- [262] **Korsmeyer R.W., Lustig S.R., Peppas N.A.**, Solute and penetrant diffusion in swellable polymers. I. Mathematical modeling. *J. Polym. Sci. Polym. Phys. Ed.* 24, 395–408, (1986a).
- [263] **Yang L., Fassihi R.**, Zero-order release kinetics from a self-correcting floatable asymmetric configuration drug delivery system. *J. Pharm. Sci.* 85, 170–173, (1996).
- [264] **Freitas M.N., Marchetti J.M.**, 2005. Nimesulide PLA microspheres as a potential sustained release system for the treatment of inflammatory diseases. *Int. J. Pharm.* 295, 201–211, (2001).
- [265] **Gibaldi M., Feldman, S.**, Establishment of sink conditions in these dissolution rate determinations - theoretical considerations and application to nondisintegrating dosage forms. *J. Pharm. Sci.* 56, 1238–1242, (1967).
- [266] **Wagner J.G.**, Interpretation of percent dissolved–time plots derived from In vitro testing of conventional tablets and capsules. *J. Pharm. Sci.* 58, 1253–1257, (1969).
- [267] **Gibaldi M., Perrier D.**, 2nd Edition. *Pharmacokinetics, Drugs and the Pharmaceutical Sciences*, Vol. 15. Marcel Dekker, Inc, New York cedures and Basel, (1982).
- [268] **Kitazawa S., Johno I., Ito Y., Teramura S., Okada J.**, Effects hardness on the desintegration time and the dissolution rate of cal optimization of a controlled release

formulation obtained by a uncoated caffeine tablets. *J. Pharm. Pharmacol.* 27, 765–770, (1975).

- [269] **Kitazawa S., Johno I., Ito, Y., Tokuzo M., Okada J.** Interpretation of dissolution rate data from in vivo testing of compressed tablets. *J. Pharm. Pharmacol.* 29, 453–459, (1977).
- [270] **Shoaib M.H., Tazeen J., Merchant H.A., Yousuf R.I.** Evaluation of drug release kinetics from ibuprofen matrix tablets using HPMC. *Pak. J. Pharm. Sci.* 19, 119–124, (2006).
- [271] **Baker R.W., Lonsdale H.S.** Controlled release: mechanisms and rates. In: Taquary, A.C., Lacey, R.E. (Eds.), *Controlled Release of CMC 5. Biologically Active Agents*. Plenum Press, New York, pp. 15–71, (1974).
- [272] **Seki T., Kawaguchi, T., Endoh H., Ishikawa, K., Juni, K., Nakano, 1980. M.** Controlled release of 3,5-diester prodrugs of 5-fluoro-2-deoxy-uridine from poly-L-lactic acid microspheres. *J. Pharm. Sci.* 79, 985–987, (1980).
- [273] **Desai S.J., Singh P., Simonelli, A.P., Higuchi, W.I.** Investigation of solid drug dispersed in inert matrices. with III. Quantitative studies involving the polyethylene plastic matrix. *J. Pharm. Sci.* 55, 1230–1234, (1966a).
- [274] **Desai, S.J., Singh, P., Simonelli, A.P., Higuchi, W.I.** Investigation of factors influencing release of solid drug dispersed in inert matrices. IV. Some studies involving the polyvinyl chloride matrix. *J. Pharm. Sci.* 55, 1235–1239, (1966b).
- [275] **Desai, S.J., Singh, P., Simonelli, A.P., Higuchi, W.I.** Investigation of factors influencing release of solid drug dispersed in inert matrices. II. Quantification of procedures. *J. Pharm. Sci.* 55, 1224–1229, (1966c).
- [276] **Hixson, A.W., Crowell, J.H.** Dependence of reaction velocity upon surface and agitation. *Ind. Eng. Chem.* 23, 923–931, (1931).
- [277] **Korsmeyer, R.W., Gurny, R., Doelker, E.M., Buri, P., Peppas, N.A.** Mechanism of solute release from porous hydrophilic polymers. *Int. J. Pharm.* 15, 25–35, (1983).
- [278] **Crank, J.** Diffusion in a plane sheet. In: *The Mathematics of readily Diffusion*, 2nd Edition. Oxford University Press, Oxford, pp. 47–49, (1975).
- [279] **M. Harris Shoaib, Jaweria Tazeen, Hamid A. Merchant et Rabia Ismail Yousuf**, “Evaluation of drug release kinetics from ibuprofen matrix tablets using HPMC”, *Pak. J. Pharm. Sci.*, vol. 19(2), 119-124, (2006).
- [280] **Hopfenberg, H.B.** In: **Paul, D.R., Harris, F.W.** (Eds.), *Controlled Release Polymeric Formulations*. ACS Symposium Series 33. American Chemical Society, Washington, DC, pp. 26–31, (1976).

ANNEXES

Tableau 11.1 : Valeurs des concentrations pour la courbe d'étalonnage par UV-visible de l'ibuprofène

Concentration (10^{-4} M)	Absorbance
10	0,5
20	1
30	1,5
50	2,4

Tableau III.1.1 : Nombres d'ondes et type des vibrations des différents groupements du chitosane.

Groupe	Nombre d'onde (cm^{-1})							Type de vibration
	Chit 4	Chit 5	Chit 6	Chit 7	Chit 9	Chit 11	Chit ind	
-OH	3453	3453	3453	3442	3453	3442	3442	Elongation
-CH ₂ -	2961	2961	2961	2961	2961	2961	-	Elongation asymétrique
	2937	2937	2925	2925	2937	2925	2925	Elongation symétrique
-CH ₃	2879	2890	2890	2879	2890	2890	2867	Elongation asymétrique
-CO	1660	1660	1660	1660	1660	1660	1660	Elongation
-N-H	1601	1625	1623	1625	1623	1625	-	Déformation
	1554	1554	1554	1554	1554	1554	1425	
-OH	1379	1379	1379	1379	1379	1379	1379	Déformation dans le plan
-CH	1296	1309	1309	1320	1309	1309	1320	Déformation
C-O	1121	1156	1156	1156	1156	1156	1156	Elongation

C-O-C	1074	1074	1074	1074	1074	1074	1074	Elongation
C-N	1027	1015	1015	1015	1027	1027	1027	Elongation

Tableau III.1.4 : Nombres d'ondes et type des vibrations des différents groupements de L'hydrogel 1-3 à base de HEMA-Chitosane.

Groupement	Nombre d'onde (cm ⁻¹)	Type de vibration
-OH	3450	Elongation
CH ₃ -CH ₂ , CH	2910	Elongation asymétrique
C=O	1730	Elongation
-CH ₃	1450	Déformation
-OH	1400	Déformation dans le plan
C-O (ester)	1275	Elongation
C-OH	1150	Elongation
C-O-	1080	Elongation
C-H	750-950	Déformation (balancement)

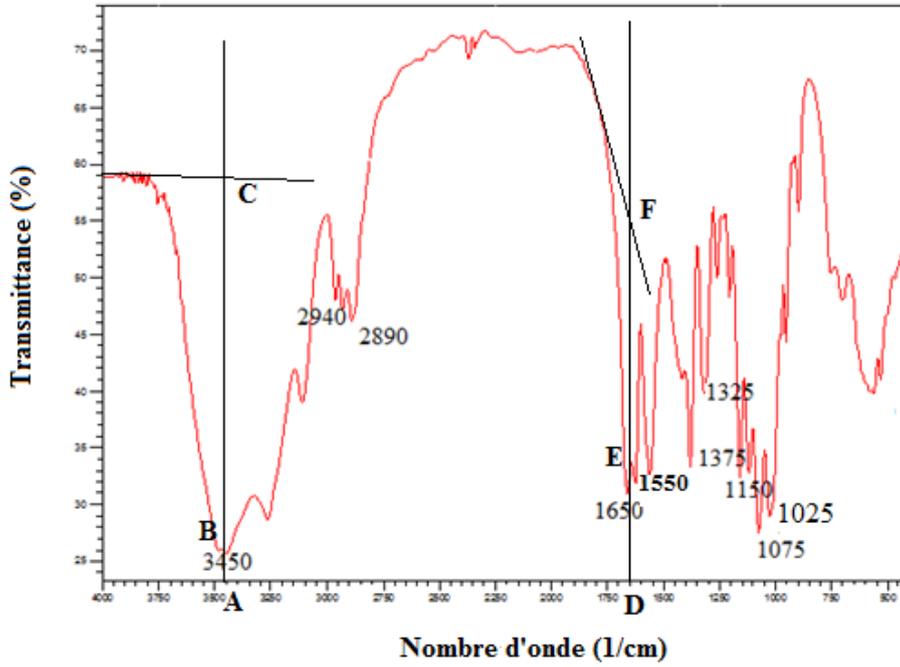


Figure II.1 : Le degré désacétylathition du chit 1
(HCL 1.7N+NaOH 1M).

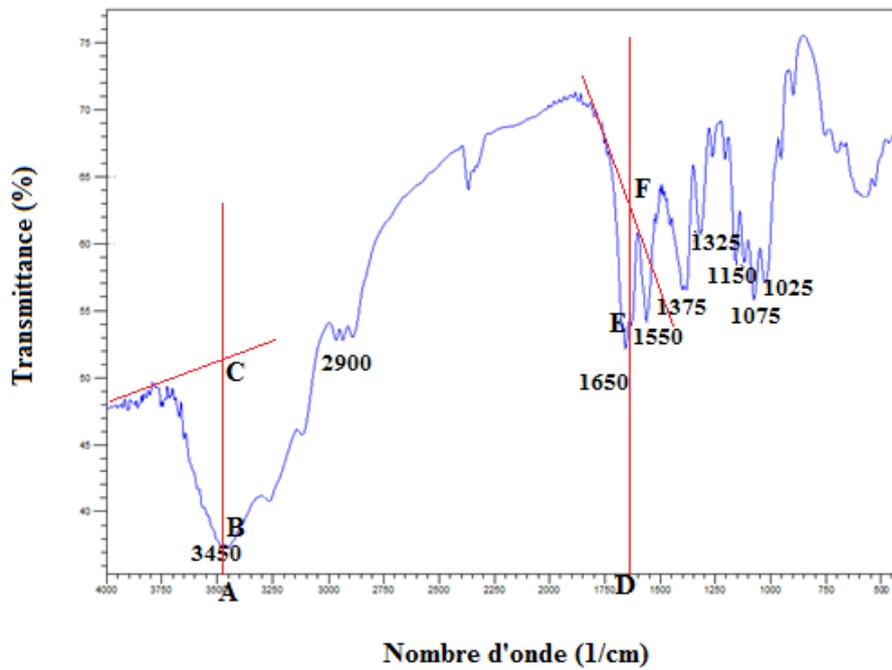


Figure II.2 : Le degré désacétylation du chit 4
(HCL 1.7N+NaOH 1M et m/v=1/50).

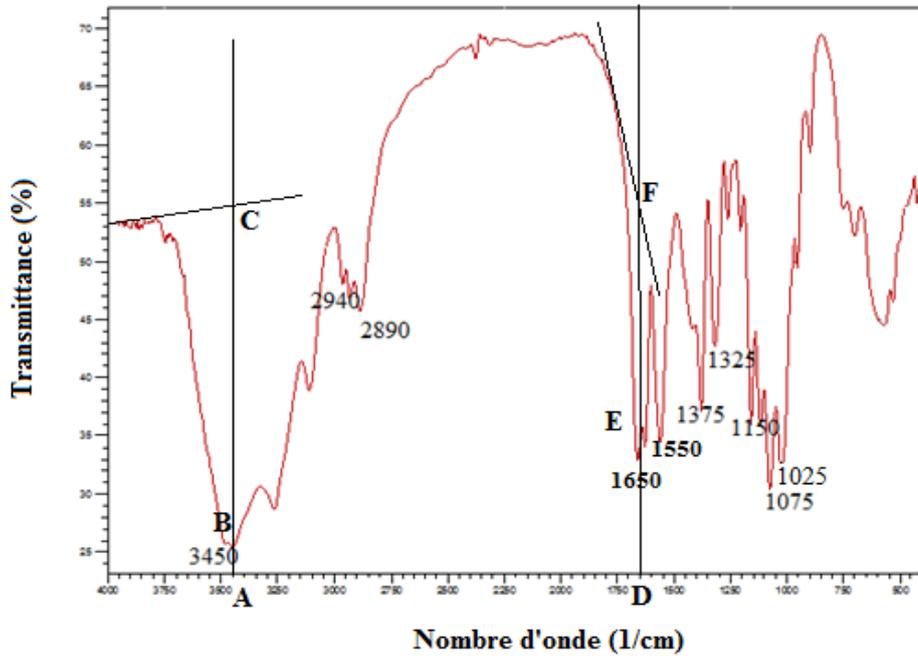


Figure II.3: Le degré désacétylation de chit 11(HCL 0.5N+NaOH 0.7M)

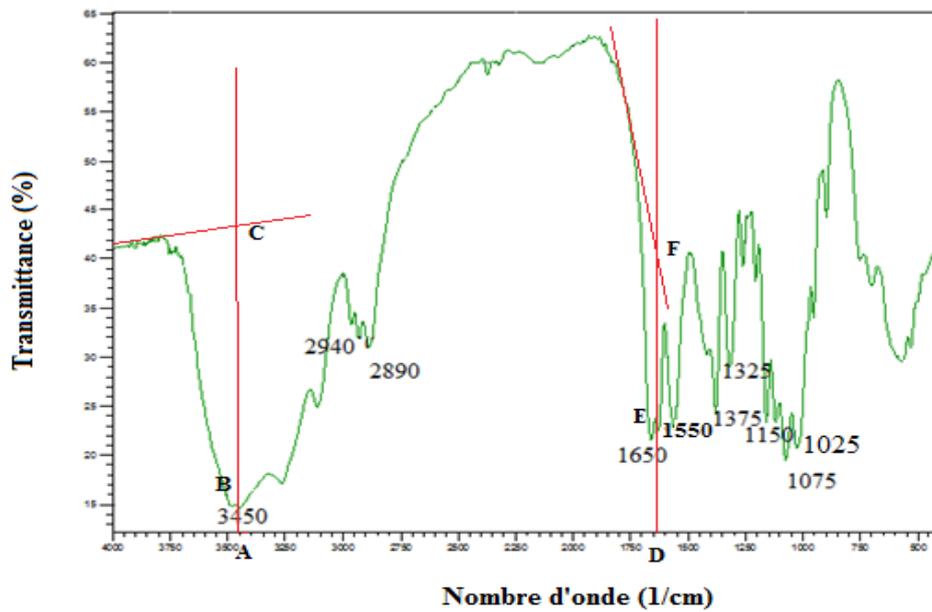


Figure II.4: Le degré désacétylation de chit 10

(HCL 1.3N+NaOH 1.2M **Figure A.6:** Le degré désacétylation de chit 21

(HCL 1.3N+NaOH 2M).

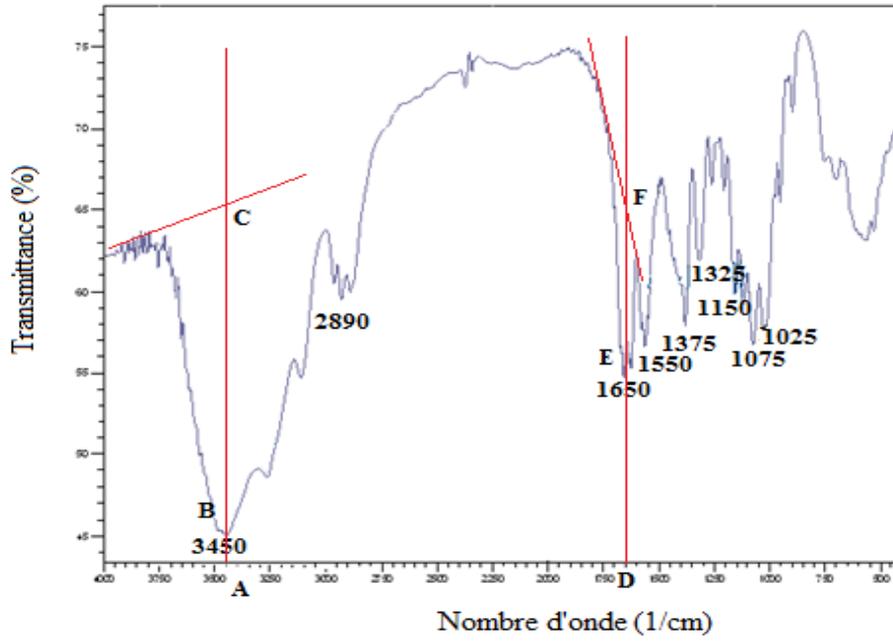


Figure II.7: Le degré désacétylation de chit 7
(HCL 2N+NaOH 2M et 10% deNaOH)

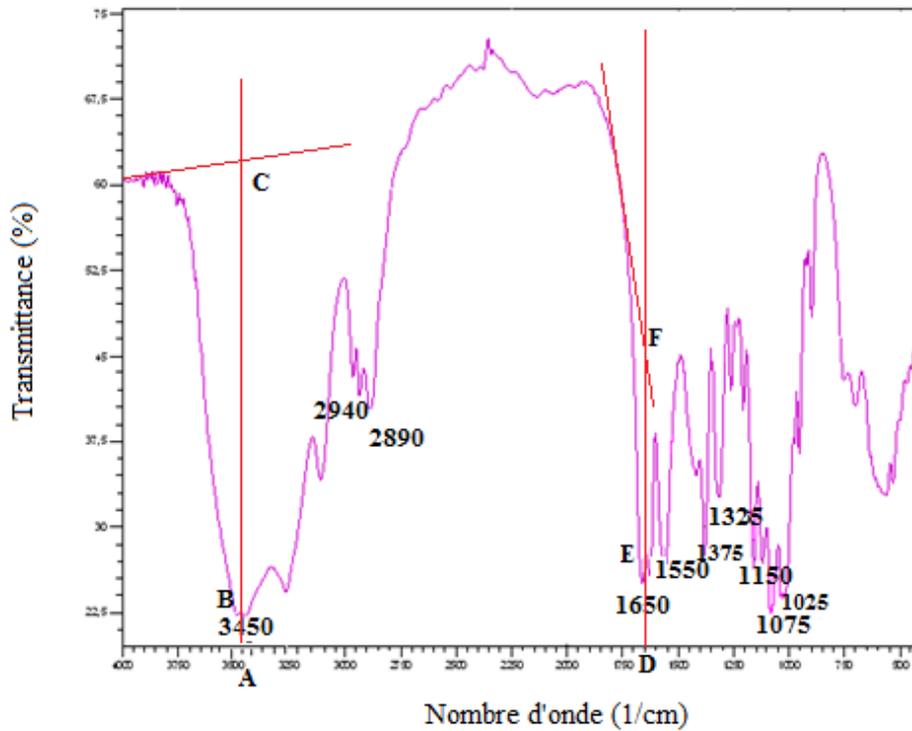


Figure II.8: Le degré désacétylation de chit 8
(HCL 2N+NaOH 2M et 30% deNaOH)

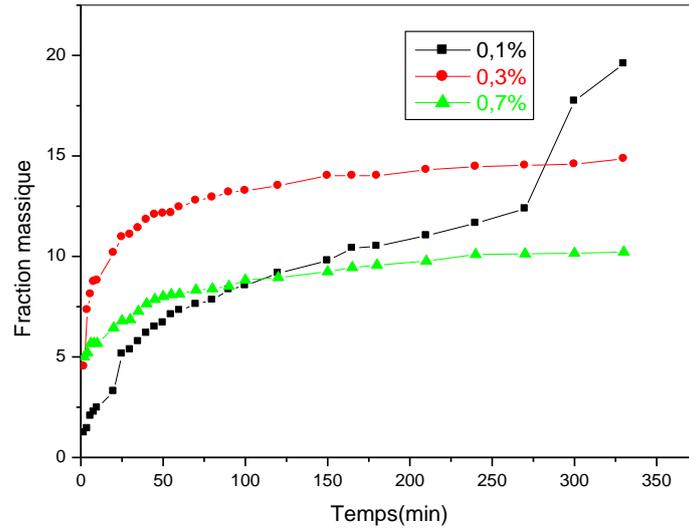


Figure III. I : variation de la fraction massique libérée de l'Ibuprofène en fonction du temps.

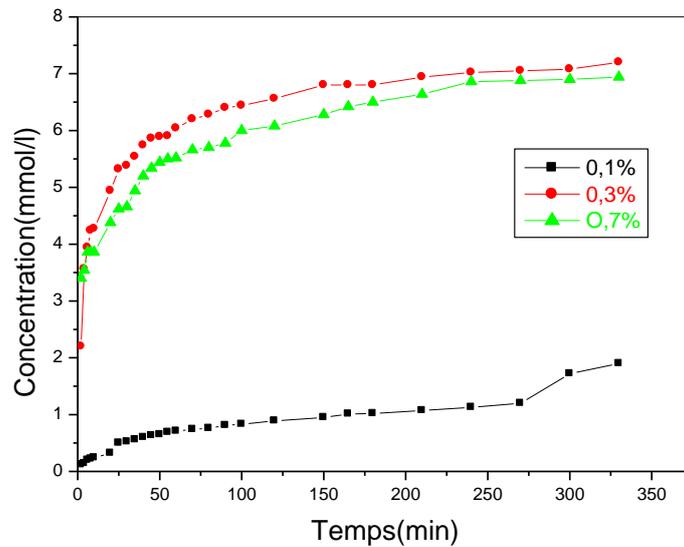


Figure III .2: Variation de la concentration du milieu de libération de l'Ibuprofène.

Tableau III. 1 : Valeurs du taux de gonflement massique de différents hydrogels.

Tableau III.2 : Evolution de la concentration, la masse et la fraction massique libérée en fonction du temps.

Temps (min)	Absorbance (nm)	Concentration (10^4M)	Masse libérée (mg)	Fraction libérée
0	0	0	0	0
15	0.022	0.1987	0.1432	0.0322
20	0.048	0.4336	0.3125	0.0704
25	0.069	0.6233	0.4492	0.1012
30	0.073	0.6594	0.4752	0.1070
35	0.073	0.6594	0.4752	0.1070
40	0.075	0.6775	0.4882	0.1099
45	0.077	0.6955	0.5012	0.1129
50	0.094	0.8491	0.6119	0.1378
55	0.264	2.3848	1.7186	0.3871
60	0.429	3.8753	2.7927	0.6290
65	0.441	3.9837	2.8708	0.6466
70	0.465	4.2005	3.0271	0.6818
1440	0.656	5.9259	4.2705	0.9619
2880	0.678	6.1246	4.4137	0.9941

ANNEXES

3420	6.82	6.1607	4.4397	1
Temps^{1/2} (S^{1/2})	G (%)	Temps^{1/2} (S^{1/2})	G (%)	
0	0	45.8257	36.5736	

TableauIII.3 : Evolution du taux de gonflement en fonction de la racine carrée du temps.

10.9544	5.7170	48.9897	46.1597
15.4919	15.3031	51.9615	54.3407
18.9736	17.1318	54.7722	60.9624
21.9089	17.3243	57.4456	74.6871
24.4989	20.6159	60.0000	84.6583
26.8328	22.0402	84.8528	85.013
28.9827	23.5418	94.8683	85.240
30.9838	25.0433	103.923	85.603
32.8633	25.5052	293.938	85.720
34.6410	27.0837	415.692	85.850
38.7298	27.7189	509.116	86.000
42.4264	28.8354	-	-

Tableau. III. 3. 1 : Attribution des différentes bandes de la Cellulose et Cellulose modifie.

Nombre d'onde: ν (cm ⁻¹)	Attribution	Nature
891,26	Liaison β glucosidique des unités glucose	déformation
1059,17	Liaison C-O symétrique d'un alcool primaire	élongation
1162,75	Liaison C-O- C antisymétrique	élongation
1333,42	Liaison C-H des groupes CH ₂	déformation
1373,83	Liaison O- H dans le plan	déformation
1419,76-1437,89	Liaison C-H	déformation
2905,10	C-H et C-H ₂ de squelette de polysaccharide	élongation
1757,78	C=O d'un ester non conjugué	élongation
3404,01	O- H liée avec les C=O par liaison hydrogène	élongation

3545,35	O-H libre	élongation
---------	-----------	------------

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

Temps (min)	Concentration (mmol/l)			Masse (mg)		
2	0.12	2.2	3.4	1.23	22.68	35.05
4	0.14	3.56	3.54	1.44	36.70	36.49
6	0.2	3.94	3.86	2.06	40.62	39.79
8	0.22	4.24	3.86	2.26	43.71	39.79
10	0.24	4.27	3.86	2.47	44.02	39.79
20	0.32	4.94	4.38	3.29	50.93	45.15
25	0.5	5.32	4.62	5.15	54.84	47.63
30	0.52	5.38	4.66	5.36	55.46	48.04
35	0.56	5.54	4.94	5.77	57.11	50.93
40	0.6	5.74	5.2	6.18	59.17	53.61
45	0.63	5.86	5.34	6.49	60.41	55.05
50	0.65	5.89	5.44	6.7	60.72	56.08
55	0.69	5.9	5.50	7.11	60.82	56.70
60	0.71	6.04	5.52	7.32	62.27	56.91
70	0.74	6.2	5.66	7.62	63.92	58.35
80	0.76	6.28	5.7	7.83	64.74	58.76
90	0.81	6.4	5.78	8.35	65.98	59.59
100	0.83	6.44	6	8.55	66.39	61.86
120	0.89	6.56	6.08	9.17	67.63	62.68
150	0.95	6.8	6.28	9.79	70.10	64.74
165	1.01	6.8	6.42	10.41	70.10	66.19
180	1.02	6.8	6.50	10.51	70.10	67.01
210	1.07	6.94	6.64	11.03	71.55	68.45
240	1.13	7.02	6.86	11.65	72.37	70.72
270	1.2	7.05	6.88	12.37	72.68	70.93
300	1.72	7.08	6.9	17.73	72.99	71.13
330	1.9	7.2	6.94	19.58	74.32	71.55

Résumé :

La délivrance spécifique des molécules thérapeutiques vers un organe, un tissu ou une cellule malade constitue aujourd'hui un défi majeur pour le traitement des maladies humaines, notamment infectieuses, cancéreuses ou d'origine génétique.

L'application et la synthèse des systèmes de libération à base de chitosane ou de cellulose en tant que contrôleur de libération de principe actif ont suscités une attention considérable ces dernières années vus leurs propriétés intrinsèques et leurs faibles coûts. Le but de ce travail est de synthétiser des hydrogels à base de chitosane et de cellulose pour des fins Médicales.

Dans ce présent travail, on a procédé en premier lieu à la préparation de chitosane par désacétylation de la chitine extraite des carapaces de crevettes. La qualité de chitosane extraite au cours du processus d'extraction chimique dépendait, de la concentration de produits chimiques utilisés, du temps de traitement, et de la température au cours des étapes de déprotéinisation, de déminéralisation, et enfin de Désacétylation. En second lieu, le traitement des fibres de la biomasse cellulosique à savoir mercerisation et fonctionnalisation.

Les Hydrogels à base de méthacrylate d'hydroxyéthyle et de chitosane et de méthacrylate d'hydroxyéthyle cellulose ont été ensuite préparés et leur gonflement et la cinétique de libération de l'ibuprofène à différentes concentrations de chitosane ou de cellulose ont été étudiés.

Au cours de cette étude, il a été constaté que Les propriétés de gonflement du réseau varient avec la concentration de des biopolymers. En outre, le processus de gonflement suivie une cinétique du deuxième d'ordre, tandis que la diffusion de l'ibuprofène dans l'hydrogel a montré un comportement Fickian.

Mots clés : chitosane, cellulose, hydrogels, Hydroxy éthyle méthacrylate, gonflement, libération, ibuprofène

Abstract:

The specific delivery of therapeutic molecules to an organ, a tissue or a diseased cell is today a major challenge for the treatment of human diseases, especially infectious, cancerous or genetic.

The application and synthesis of chitosan or cellulose based release systems as an active ingredient release controller has attracted considerable attention in recent years due to their intrinsic properties and low costs. The aim of this work is to synthesize hydrogels based on chitosan and cellulose for medical purposes.

In this work, the preparation of chitosan by deacetylation of chitin extracted from shrimp shells was first carried out. The quality of chitosan extracted during the chemical extraction process depended on the concentration of chemicals used, the treatment time, and the temperature during the deproteinization, demineralization, and finally the Deacetylation steps. Second, the treatment of cellulosic biomass fibers namely mercerization and functionalization.

Hydrogels based on hydroxyethyl methacrylate and chitosan and hydroxyethyl cellulose methacrylate were then prepared and their swelling and the kinetics of release of ibuprofen at different concentrations of chitosan or cellulose were studied.

During this study, it was found that the swelling properties of the network vary with the concentration of biopolymers. In addition, the swelling process followed a second order kinetics, while the diffusion of ibuprofen into the hydrogel showed Fickian behavior.

Key words: chitosan, cellulose, hydrogels, hydroxyethyl methacrylate, swelling, release, ibuprofen

المخلص:

تعتبر أشكال الأدوية المتحكم في تحرير عنصرها الفعال صيغة جديدة من الدواء الذي بدأ يستعمل بشكل واسع بفضل هذا النموذج من الادوية 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 أشكال من الأدوية

إن تحضير و تطبيق الأنظمة المحررة للعناصر الفعالة ذات الأساس كيتوزان أو السليلوز جلب أهمية كبيرة للباحثين في هذا المجال في السنوات القليلة الماضية و هذا راجع لخواصها المهمة و التكلفة المنخفضة . إن الهدف من هذا العمل هو تحضير هلامات مائية ابتداء من الكيتوزان و السليلوز من أجل اعتبارات صيدلانية، في هذا العمل هناك مرحلتين تمت إنجازهما: المرحلة الأولى تتمثل أولاً في تحضير الكيتوزان من الكيتين المستخلصة من فواقع السرطانات البحرية تحت شروط مختلفة من درجة الحرارة PH و الزمن الخ. ثانياً ، علاج كيميائي لألياف الكتلة الحيوية السليلوزية و تفعيلها .

أما في المرحلة الثانية فقد قمنا بتحضير الهلامات المائية بواسطة البلمرة الاسهامية بين الكيتوزان و هيدروكسي اثيل ميتاكريلات و السليلوز و هيدروكسي اثيل ميتاكريلات في وجود عامل التشابك في عدة شروط و بعدها قمنا بمتابعة تحرير الأسبرين و الايبوبروفان عن طريق UV-VI.

الكلمات الدالة : كيتوزان ، سليلوز هلام مائي، هيدروكسي اثيل ميتاكريلات ، درجة الانتفاخ، تحرير ايبوبروفان