

REPUBLIQUE ALGERIENNE DEMOCRATIQUE ET POPULAIRE.
MINISTERE DE L'ENSEIGNEMENT SUPERIEUR
ET DE LA RECHERCHE SCIENTIFIQUE
UNIVERSITE SAAD DAHLAB - BLIDA 1 -



FACULTE DE MEDECINE
DEPARTEMENT DE PHARMACIE

Utilisation de polyvinylalcool (PVOH) autant que drug delivery system

Thèse d'exercice

Présenté en vue de l'obtention du diplôme de docteur en pharmacie

Session : juillet 2017

Présentée par :

- AFKIR Ahmed.
- BENANI Abdallah
- OBEIDI Bahaeddine.

Encadrée par :

- Dr. Benguergoura Hassiba

Devant les jurys :

- Pr Gharbi Abdel Aziz, MCA.
- Dr. Bonab abdelhakim, MAA.
- Dr. Ayachi Nabila, MAA.

REPUBLIQUE ALGERIENNE DEMOCRATIQUE ET POPULAIRE.
MINISTERE DE L'ENSEIGNEMENT SUPERIEUR
ET DE LA RECHERCHE SCIENTIFIQUE
UNIVERSITE SAAD DAHLAB - BLIDA 1 -



FACULTE DE MEDECINE
DEPARTEMENT DE PHARMACIE

Utilisation de polyvinylalcool (PVOH) autant que drug delivery system

Thèse d'exercice

Présenté en vue de l'obtention du diplôme de docteur en pharmacie

Session : juillet 2017

Présentée par :

- AFKIR Ahmed.
- BENANI Abdallah
- OBEIDI Bahaeddine.

Encadrée par :

- Dr. Benguergoura Hassiba

Devant les jurys :

- Pr Gharbi Abdel Aziz, MCA.
- Dr. Bonab abdelhakim, MAA.
- Dr. Ayachi Nabila, MAA.

Remerciements

Tout d'abord nous remercions notre promotrice Dr. Benguergoura Hassiba Maître de Conférences, pour son encadrement, sa sympathie, sa disponibilité et ses conseils qui nous ont permis de réaliser ce travail, ainsi pour son soutien et sa patience lors des discussions et des corrections. Merci beaucoup.

Nous remercions sincèrement les membres du jury :

Pr. Gharbi Abdel Aziz qui nous a fait l'honneur de présider le jury, ainsi pour son accueil dans son laboratoire « chimie analytique » dans lequel on a réalisé une partie de ce travail.

Dr. Bonab abdelhakim, Maître Assistant, pour son accueil dans le laboratoire de chimie minérale, ainsi que pour sa participation dans le jury.

Dr. Ayachi Nabila, Maître Assistante, pour avoir accepté de juger ce travail.

Nous tenons aussi à remercier le personnel des laboratoires de chimie analytique et minérale pour avoir mis aimablement leurs équipements à notre disposition et tous les moyens nécessaires à la réalisation de cette thèse.

Nos remerciements s'adressent aussi à notre entourage dans la vie de tous les jours, nos familles d'être toujours là pour nous, mais surtout nos parents, pour nous avoir soutenu tout au long de notre parcours scolaire et universitaire, nos frères et sœurs pour leur amour et leur soutien, nos amis qui ont su se rendre disponibles à tout moment.

TABLE DES MATIERES

LISTE DES TABLEAUX

LISTE DES FIGURES

LISTE DES SYMBOLES

Introduction générale.....	1
Chapitre 1 :Partie théorique.....	5
I. LES SYSTEMES DE DELIVRANCES DES MEDICAMENTS	6
I.1. Formes à libération modifiée	7
I.2. Libération prolongée ou contrôlée.....	7
I.3. Définitions des Systèmes de Délivrance des Médicaments	8
I.4. Les mécanismes de La libération contrôlée	10
I.5. Classification des systèmes de libération contrôlée	12
I.6 Les différentes voies d'administrations de médicaments.....	19
II. Applications biomédicales des hydrogels.....	20
II.1. Introduction.....	20
II.2. Lentilles de contact.....	22
II.3. Pansements	24
II.4. Délivrance de médicaments	26
II.5. Ingénierie des tissus	30
II.6. Produits d'hygiène.....	32
III. Alcool polyvinylique (PVA).....	34
III.1.Mode d'obtention du PVA.....	35
III.2. PVA comme système de délivrance de médicaments.....	38
III.3. Avantages et inconvénients de PVA.....	40
Chapitre 2 : Matériels et Méthodes	42
1. Présentation du principe actif	45
1.1. Structures chimiques.....	45
1.2. Schéma de synthèse	46
1.3. Propriétés pharmaceutiques	46
1.4. Propriétés physico-chimiques :	46
1.5. Courbe d'étalonnage de l'acide salicylique	47
2. Préparation des hydrogels.....	48
2.1. Principe.....	48
2.2. Produits utilisés	48

2.3. Mode opératoire	49
3. Évaluation physique des hydrogels préparés.....	50
3.1. Inspection visuelle	50
3.2. Détermination du pH de surface des gels	50
3.3. Détermination du pourcentage de gélification	50
3.4. Détermination du tauxgonflement en fonction du temps.....	50
4. Caractérisation des films préparés.....	51
4.1. Spectroscopie Infrarouge à Transformée de Fourier	51
4.2. Microscope optique.....	52
5. Pénétration microbienne (in vitro).....	52
6. Test de dissolution in vitro	52
6.1. Préparation de la solution tampon (PBS)	53
Chapitre 3 :Résultats et discussion.....	54
1. Inspection visuelle	55
2. Le pH de la surface	56
3. Taux de gel.....	56
4. Taux de gonflement en fonction de temps	57
5. Pénétration microbienne	58
6. Examen par microscope optique.....	58
7. Spectre FTIR.....	59
7.1 Caractérisation spectrale du F1	62
7.2 Caractérisation spectrale du F2.....	63
7.3 Caractérisation spectrale du F3.....	64
8. Test de dissolution in vitro	65
8.1. Détermination de la quantité de SA libérée et le pourcentage cumulatif	67
8.2. Modélisation de la libération de l'acide salicylique à partir des films hydrogels PVA	68
Conclusion générale	73
RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES	76

LISTE DES TABLEAUX

Tableau I.1. Classification de diverses voies anatomiques pour la distribution systémique de médicaments.....	19
Tableau II.1 : Propriétés physico-chimiques de l'acide salicylique.....	47
Tableau II.2 : Composition des films préparés.....	50
Tableau III.1 : Valeurs de pH des hydrogels préparés.....	56
Tableau III.2 : Taux de gel pour les films F1, F2 et F3.....	56
Tableau III.3 : Bandes caractéristiques du PVA pur.....	61
Tableau III.4 : Bandes caractéristiques du PVA réticulé par le glutaraldéhyde GA..	61
Tableau III.5 : Attribution des bandes caractéristiques de BCD.....	64

LISTE DES FIGURES

Figure I.1: Représentation des profils de libération d'une substance active : immédiate, prolongée et contrôlée.....	8
Figure I.2: Systèmes de délivrance des médicaments de type réservoir et matrice.....	12
Figure I.3: Schéma de système gonflant.....	15
Figure I.4: Représentation schématique d'un réseau polymérique chargé en SA à l'état sec puis après pénétration de fluide aqueux.....	16
Figure I.3: image d'une matrice d'HPMC contenant 60 % de phosphate de buflomédilpyridoxal après 240 min de gonflement.....	16
Figure I.4: Schéma de système érodible.....	17
Figure I.5: Schéma d'un système osmotique <i>OROS</i>®	18
Figure I.6: Schéma de comprimé osmotique à double couche (<i>Oros push-pull</i>®).....	18
Figure I.7 : Synthèse d'hydrogels par polymérisation tridimensionnelle.....	21
Figure I.8 : Synthèse d'hydrogels par réticulation de polymères hydrosolubles prêts à l'emploi.....	22
Figure I.9 : Technique de la coupe de tours.....	23
Figure I.10 : Schéma de libération de médicament par une membrane d'hydrogel dans un système de réservoir.....	27
Figure I.11 : Libération de médicaments par les systèmes matriciels.....	27
Figure I.12 : Hydrogels dans l'ingénierie tissulaire.....	31
Figure I.13 : La structure chimique de polyvinylalcool.....	34
Figure I.14 : Tautomérisation du vinyle alcool en acétaldéhyde.....	35
Figure I.15 : Préparation du polyvinyle alcool par transestérification/saponification..	36
Figure I.16 : Préparation du polyvinyle alcool par hydrolyse.....	36
Figure I.17 : Préparation du polyvinyle alcool par aminolyse.....	37
Figure I.18 : Une chaîne de polymère de PVA avec un groupement acétat lié.....	37
Figure I.19 : Réactions d'alcoolyse totale ou partielle du PVAc.....	38
Figure I.20 : Formation et structure des réseaux de polymères semi-et interpénétrés (IPN).....	39

Figure II.1 : Structure chimique du chitosane.....	44
Figure II.2 : Représentation schématique de l'hydrogel à base de BCD, où BCD peut avoir deux utilitaires: agent de réticulation et un fournisseur de médicaments...	45
Figure II.3 : Structure chimique de l'acide salicylique.....	46
Figure II.4 : Schéma de synthèse de l'acide salicylique.....	46
Figure II.5 : Courbe d'étalonnage de l'acide salicylique en solution aqueuse.....	48
Figure II.6 : Schéma d'un montage à reflux.....	49
Figure II.7 : Photo du spectrophotomètre Infrarouge à Transformée de Fourier utilisé.....	51
Figure II.8 : Photo dumicroscope optique utilisé pour les caractérisations.....	52
Figure III.1 : Images des films obtenus([F1 :PVA] ;[F2 :PVA+BCD] ;[F3 :PVA+CHI])	55
Figure III.2 : Pourcentage de gonflement des différents films PVA.....	57
Figure III.3 : Morphologie de la surface des films vue par microscope optique au grossissement 500 fois.....	59
Figure III.4 : Spectre FTIR du PVA avec différents taux d'hydrolyse (a) PVA-88-85, PVA-96-85, (c) PVA-98-85.....	60
Figure III.5 : Spectre infrarouge du F1(PVA).....	62
Figure III.6 : Spectre infrarouge du F2 (PVA/BCD).....	63
Figure III.7 : Spectre infrarouge du F3 (PVA/CHI).....	65
Figure III.8 : Représentation schématique de la peau et du patch Transdermique....	66
Figure III.9 : Profile de libération in-vitro du PA à partir des trois matrices (F1, F2, et F3).....	68
Figure III. 10 : Linéarisation des différents modèles de libération du principe actif pour F1 (PVA).....	69
Figure III. 11 : Linéarisation des différents modèles de libération du principe actif pour F2 (PVA/BCD).....	70
Figure III. 12 : Linéarisation des différents modèles de libération du principe actif pour F3 (PVA/CHI).....	71

LISTE DES SYMBOLES

PVA	alcool polyvinylique
PVAc	Acétate de polyvinyle
PVEst	poly vinyle ester
BCD	β -cyclodextrine
CHI	chitosane
ACS	acide salicylique
HCl	acide chlorhydrique
GL	Glutaraldéhyde
FT IR	Infrarouge à Transformée de Fourier
PBS	solution tampon phosphate
SDM	système de distribution de médicaments
DDS	Drug delivery systems
SA	substance active
PA	principe actif
ADN	Acide désoxyribonucléique
TGI	tube gastro-intestinal
SC	stratum corneum
GI	gastro-intestinal
PHEMA	poly-2-hydroxyéthylméthacrylate
PMMA	poly méthacrylate de méthyle
AIBN	2,2-azoisobutyronitrile
MDA	N, N'-méthylènebisacrylamide
PGE2	prostaglandine E2
PEO	oxyde de polyéthylène
PPO	oxyde de polypropylène
PLA	polylactide
PGA	polyglycolide
MVI	insertion vaginale de misoprostol
SAP	polymères super absorbant
SPH	superporous hydrogel
HEC	hydroxyéthylcellulose
Tg	Transition vitreuse
Mw	Masse moléculaire
DVS	divinylsulfone
DMF	diméthylformamide
DMSO	diméthylsulfoxyde
IPN	interpénétré
AINS	Anti-inflammatoire non stéroïdien
PAA	acide polyacrylique

Introduction générale

Introduction générale

Il y'a cinquante ans, les formes galéniques conventionnelles (comprimés, gélules, préparation injectables), offraient une large satisfaction à ses utilisateurs, ainsi qu'aux industries pharmaceutiques qui les fabriquaient. Puis, sont apparues des limites entravant l'efficacité thérapeutique des traitements : effets indésirables, biodisponibilité des principes actifs faible ou variable, manque de ciblage thérapeutique.

Un système de délivrance de médicaments (DDS) est défini comme une formulation ou un dispositif qui permet l'introduction d'une substance thérapeutique dans le corps et améliore son efficacité et sa sécurité en contrôlant le taux, l'heure et le lieu de libération des médicaments dans le corps.

Il est important de noter que le principe actif ne peut pas être absorbé plus rapidement, ni plus complètement, qu'il ne s'est préalablement libéré de son support galénique puis dissous dans le milieu biologique du site d'administration. Pour qu'une molécule atteigne la circulation générale et qu'elle y développe son activité, il faut qu'elle franchisse deux étapes importantes correspondant à deux facteurs limitant : l'absorption et la dissolution.

Pour qu'il y ait absorption, la molécule doit se trouver à l'état dissous et doit présenter des propriétés physico-chimiques notamment de solubilité, mais aussi de conformation, de polarité, etc....

La vitesse de dissolution dépend elle bien sûr des caractéristiques propres de la molécule mais en plus des propriétés technologiques et de la mise en forme galénique. Le ralentissement de l'étape de mise à disposition est essentiellement lié aux phases libération et dissolution : c'est le principe même de la conception de formes à libération prolongée dont l'objectif recherché est une libération étalée dans le temps.

Ce travail va présenter une forme galénique innovante permettant de vectoriser les molécules thérapeutiques vers leur site d'action. Ces nouvelles formes galéniques les hydrogels, prennent le relais des formes conventionnelles

Les propriétés physiques uniques des hydrogels ont suscité un intérêt particulier pour leur utilisation dans les applications de délivrance de médicaments. Leur structure hautement poreuse peut facilement être réglée en contrôlant la densité des liaisons transversales dans la matrice de gel et l'affinité des hydrogels pour l'environnement aqueux dans lequel elles subissent un gonflement. Leur porosité permet également le chargement de médicaments dans la matrice de gel et la libération subséquente du médicament à une vitesse dépendant du coefficient de diffusion de la petite molécule ou de la macromolécule à travers le réseau de gel.

En effet, les avantages des hydrogels pour la délivrance de médicaments peuvent être en grande partie pharmacocinétiques, en particulier qu'une formulation de dépôt est créée à partir de laquelle des médicaments s'éloignent lentement, en maintenant une concentration locale élevée de médicament dans les tissus environnants sur une période prolongée, bien qu'ils puissent également être utilisés pour une délivrance systémique.

Les hydrogels sont généralement hautement biocompatibles. La biocompatibilité est favorisée par la teneur élevée en eau des hydrogels et la similarité physicochimique des hydrogels par rapport à la matrice extracellulaire native, à la fois de manière compositionnelle (notamment dans le cas des hydrogels à base de glucides) et mécaniquement.

Les hydrogels sont également relativement déformables et peuvent être conformes à la forme de la surface à laquelle ils sont appliqués. Dans ce dernier contexte, les propriétés muqueuses ou bio-adhésives de certains hydrogels peuvent être avantageuses en les immobilisant sur le site d'application ou en les appliquant sur des surfaces qui ne sont pas horizontales.

À l'heure actuelle, le PVA est l'un des hydrogels synthétiques les plus fréquents et les plus anciens qui, grâce à sa bonne biocompatibilité, a été appliqué dans plusieurs applications biomédicales avancées, par exemple : Le pansement des plaies, les systèmes d'administration de

médicaments, les organes artificiels et les lentilles de contact. Cependant, l'hydrogel de PVA possède une membrane élastique, rigide et des caractéristiques d'hydrophile très limitées qui limitent son utilisation seule en tant que matériau polymère pour pansement.

Le but de cette étude était d'élaborer des films hydrogels PVA par réticulation chimique en utilisant un dialdéhyde qui est le glutaraldéhyde. Nous avons également intégré un principe actif qui est l'acide salicylique en présence de deux types d'excipients à savoir la β -cyclodextrine (CD) et le chitosane (Chit.), nous avons également procéder à l'évaluation de son modèle de libération.

Ce mémoire sera alors organisé comme suit ; dans un premier chapitre nous présentons une recherche bibliographique en trois partie sur : les systèmes de délivrances de médicament, les applications biomédicales des hydrogels et des généralités sur le polyvinyle alcool qui est la matrice qui nous intéressera dans la partie expérimentale. Un second chapitre comportera les méthodes expérimentales utilisées pour la synthèse ainsi que pour les caractérisations physico-chimiques de ces hydrogels. Un dernier chapitre englobera l'essentiel de nos résultats ainsi que leur discussion.

Chapitre 1

Partie théorique

Pour les galénistes modernes, le médicament (constitué d'un ou plusieurs principes actifs et d'excipients) est un système de délivrance du principe actif (drug delivery system des anglosaxons) qui suit les étapes classiques du système LADMER [1].

En thérapeutique, une libération rapide du principe actif est généralement recherchée afin d'obtenir une activité thérapeutique dans un délai court et pour soulager le malade rapidement. Pour ce faire, une forme à libération conventionnelle ou accélérée sera choisie. Cependant, dans certains cas, une libération du principe actif ralentie ou différée peut être souhaitée afin de prolonger la durée de l'action thérapeutique.

Un système ciblé d'administration de médicaments peut permettre aux médecins de transporter les médicaments à un endroit exact dans le corps - une tumeur cancéreuse, par exemple - tout en réduisant ou même en éliminant les effets secondaires et / ou les dommages aux tissus entourant le site de traitement. La libération ciblée peut également aider à garantir que le médicament atteigne la zone où il est nécessaire sans aucune dégradation qui pourrait se produire si elle doit traverser des systèmes corporels comme le système digestif ou circulatoire.

I. LES SYSTEMES DE DELIVRANCES DES MEDICAMENTS :

Un système de distribution de médicaments (DDS) est défini comme une formulation ou un dispositif qui permet l'introduction d'une substance thérapeutique dans le corps et améliore son efficacité et la sécurité en contrôlant le taux, l'heure et le lieu de libération de médicaments dans le corps.

Jusque vers les années 1960 la pharmacie s'intéressait essentiellement à la substance active (SA). La forme pharmaceutique n'était alors considérée que comme une simple présentation de cette dernière et personne n'envisageait vraiment qu'elle puisse intervenir dans l'activité thérapeutique du médicament. C'est J.-G. Wagner, en 1960, qui le premier, passant en revue les différentes formes pharmaceutiques, a précisé pour chacune d'elles, la nature des facteurs pouvant influencer la « mise à la disposition de l'organisme » de la substance active et donc les effets biologiques du médicament. Ceci a conduit à la définition de la biodisponibilité et de la bioéquivalence et enfin des formes à libération modifiée. [2]

I.1. Formes à libération modifiée :

Il est important de noter que le principe actif ne peut pas être absorbé plus rapidement, ni plus complètement, qu'il ne s'est préalablement libéré de son support galénique puis dissous dans le milieu biologique du site d'administration.

L'intensité et la vitesse de libération et l'intensité et la vitesse de dissolution sont les facteurs limitant de l'intensité et de la vitesse d'absorption; ils constituent le principe même de la conception des formes à libération prolongée. [3,4]

La modification de la libération peut résulter de caractéristiques voulues (excipients, processus de fabrication...) allant dans le sens de l'allongement de la libération ou de son raccourcissement par rapport à la libération immédiate.

En accord avec la Pharmacopée Européenne, on définit les comprimés à libération modifiée comme étant des « comprimés, enrobés ou non, qui sont préparés avec des excipients spéciaux, ou par des procédés particuliers, visant à modifier la vitesse, le lieu ou le moment de la libération de la ou des substances actives. Ils comprennent les comprimés à libération prolongée, à libération retardée et à libération séquentielle ».[5]

Sous l'expression « forme à libération modifiée », on distingue les formes à libération retardée qui retardent la libération et les formes à libération ralentie qui prolongent ou ralentissent la libération [4, 6].

Les formes à libération modifiée sont celles dont la vitesse de libération est modifiée par rapport à la vitesse de libération immédiate ou conventionnelle.

I.2. Libération prolongée ou contrôlée :

La libération contrôlée est destinée à maintenir une concentration thérapeutique suffisante durant une période plus longue que celle obtenue après administration répétée au cours de la journée. Elle consiste donc à modifier la pharmacocinétique du médicament en jouant sur l'absorption de la molécule grâce au système contrôlé. Cette définition se différencie de la libération modifiée qui comprend les formes à libération retardée, accélérée et prolongée où la vitesse de libération est modifiée par rapport à la libération immédiate ou conventionnelle (Figure I.1).

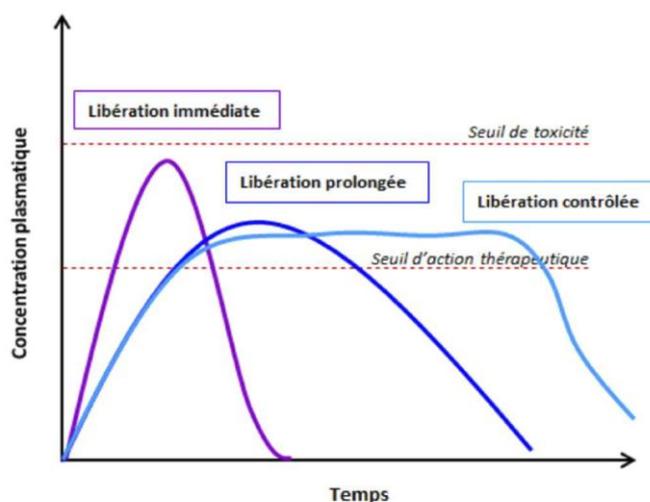


Figure I.1: Représentation des profils de libération d'une substance active : immédiate, prolongée et contrôlée [7].

La libération contrôlée est basée sur deux principes :

- la vitesse de libération du principe actif à partir de la forme galénique est plus lente que dans le cas de libération conventionnelle. Cette étape est préalable aux étapes de dissolution et d'absorption. Elle correspond donc au facteur limitant qui contrôle la dissolution et l'absorption,
- la durée de cette libération est étalée dans le temps.

La libération contrôlée appelée aussi programmée ou soutenue est une libération prolongée et constante dans le temps ; elle présente un profil qui correspond à une cinétique dite d'ordre zéro, indépendante du temps. En pratique les frontières ne sont pas bien définies entre libération prolongée, libération soutenue et libération contrôlée.[8]

I.3. Définitions des Systèmes de Délivrance des Médicaments :

Les formes à libération contrôlée ou soutenue au départ ont été désignées de différentes façons : nouveaux systèmes thérapeutiques, dispositifs à libération contrôlée, médicaments du futur ou de l'an 2000, formes modernes de délivrance des principes actifs. Ces termes recouvrent l'ensemble de la nouvelle génération des formes galéniques issues de la révolution de la fin des années 1960 qui a fait suite à une profonde évolution liée à l'apport des sciences fondamentales et aux progrès de la technologie. [9,10]

La définition qui convient pour désigner ces nouveaux systèmes thérapeutique est celle de «systèmes de délivrance des médicaments» représentée par le sigle SDM qui provient de l'expression anglo-saxon «Drug delivery systems» représentée par le sigle DDS.[9]

Notons quand même, qu'en réalité ce que délivrent les SDM est un «principe actif» aujourd'hui dénommé «substance active» et non un « médicament » (entité comprenant généralement outre une ou plusieurs substances actives, un ou plusieurs excipients et un conditionnement) malgré cette restriction c'est le sigle SDM qui a été retenu.

Doivent être considérés comme SDM (Systèmes de Délivrance des Médicaments) « toute forme ou tout dispositif médical visant à améliorer le ratio bénéfice/risque d'un médicament grâce à la maîtrise de la vitesse, du moment ou du site de libération dans l'organisme, de la substance pharmacologiquement active ».

De plus doit être ajouté à ce domaine, tout système capable de favoriser l'observance de traitement .

Les SDM comprennent :

- pratiquement toutes les formes pharmaceutiques sauf, notamment, les comprimés simples, les gélules simples et les solutions injectables, formes dites parfois conventionnelles,
- un certain nombre de dispositifs médicaux tels, par exemple, les stylos injecteurs programmés pour un mode de délivrance appropriée, les ciments osseux conçus pour libérer un antibiotique selon une cinétique donnée, les endoprothèses pharmaco-actives, etc.

Les SDM garantissent une libération contrôlée .Auparavant, était fondée sur la physico-chimie mais maintenant, elle se repose aussi sur une forte base biologique. Son développement a suivi celui de la chimie analytique, de la pharmacocinétique, de la pharmacotechnie et de la biologie.

La libération contrôlée reste un domaine étroit comprenant le contrôle dans le temps et l'espace, la disponibilité de la substance active (SA) et les potentielles voies d'administration. Avec les médicaments conventionnels, on peut être confronté à différents problèmes tels que les interactions avec d'autres molécules ou aliments, la diminution de la biodisponibilité, le risque de « *dose-dumping* », une inefficacité due à une mauvaise absorption.

Les objectifs des médicaments à libération contrôlée sont d'ordre thérapeutique et économique :

- Diminuer les effets indésirables

- Augmenter l'efficacité du traitement
- Améliorer l'observance des patients
- Redonner vie aux médicaments anciens
- Réduire les coûts

Ils sont réalisables en prévoyant l'absorption du produit actif, en contrôlant sa concentration dans le sang et les tissus et en prolongeant son action pharmacologique de plusieurs heures à plusieurs mois après une seule administration [11].

Les systèmes à libération contrôlée sont formés de plusieurs éléments destinés à assurer une fonction définie :

- Un réservoir de médicament contenant la dose à administrer •

Une source d'énergie permettant de la faire sortir

- Un dispositif contrôlant la vitesse de libération.

Ils sont donc basés sur le matériel formant le système, la technologie de fabrication, le mécanisme de libération et la cinétique de la substance active (SA) [11].

En 2001, les médicaments à libération contrôlée représentaient 15 % du marché total des médicaments et aujourd'hui, étant devenu un grand intérêt pour les industriels pharmaceutiques, ce chiffre est en constante augmentation.

I.4. Les mécanismes de La libération contrôlée:

Plusieurs mécanismes de libération existent pour contrôler la libération de SA à partir des systèmes polymériques, tels que la diffusion, la dégradation, l'échange d'ions, l'osmose et les modifications chimiques.

Pour la libération de SA, les mécanismes physiques sont plus faciles à atteindre que les mécanismes chimiques. Les mécanismes chimiques présentent l'inconvénient d'avoir à modifier chimiquement le médicament pour l'attacher au polymère de délivrance.[12]

Par conséquent, les mécanismes physiques sont plus faciles à utiliser pour la libération contrôlée de médicaments et peuvent être très efficaces.

Le mécanisme de libération prédit les cinétiques de libération qui peuvent être modifiées en faisant varier la géométrie du dispositif, l'épaisseur de la membrane polymère, la surface, le type de polymère utilisé.[12]

En fait, les propriétés de libération contrôlée d'un système spécifique dépendent de plusieurs facteurs, principalement liés aux propriétés du polymère, aux propriétés du SA et à leur interaction. Les propriétés du polymère à considérer comprennent le poids moléculaire, le degré de réticulation, l'hydrophobicité, etc. Les propriétés importantes du SA peuvent inclure sa solubilité dans le polymère, la taille, la charge de surface, etc.

I.4.1. La libération contrôlée par diffusion :

Elle implique simplement l'incorporation d'une SA dans une matrice polymère et lui permettant de migrer hors de la matrice sur la base d'un gradient de concentration du SA entre le milieu environnant et à l'intérieur de la matrice polymère. La vitesse à laquelle la SA diffuse dépend de la distance qu'il doit parcourir et de la tortuosité du trajet qui est basée sur les propriétés du polymère.

I.4.2. La libération contrôlée par dégradation :

Dépend de la dégradation ou de la dissolution du polymère avec la SA encapsulée, libérant la SA à mesure que le polymère se décompose. Lorsque la période de dégradation est bien supérieure à la période de libération, la vitesse de dégradation du polymère contrôle la vitesse de libération.[13]

I.4.3. La libération par échange d'ions :

Ce mécanisme signifie que les médicaments sont liés électro-statiquement à la matrice de polymère et peuvent être échangés avec des ions de même charge du milieu environnant. L'échange d'ions est une approche prometteuse pour l'administration d'acide désoxyribonucléique (ADN) en raison d'une molécule chargée.[12]

I.4.4. La libération contrôlée osmotiquement :

Cette libération implique typiquement le gonflement d'un osmogène ou d'un dispositif contenant du sel qui exerce une pression sur un dépôt de la SA, forçant la SA à sortir par un orifice. La cinétique de libération est d'ordre zéro à cause de la pression osmotique constante qui se construit à mesure que l'eau est tracée à travers une membrane semi-perméable à l'osmogène et que le gonflement libère la SA à l'état stable.[14]

I.4.5. La libération contrôlée par gonflement :

Implique le déplacement de l'eau dans le réseau de polymère et le gonflement de la matrice de polymère de sorte qu'il y a des pores plus grands et plus d'espace permettant la diffusion de la SA vers l'extérieur. Les chaînes macromoléculaires se détendent lorsque le polymère se transforme de l'état vitreux en un état caoutchouteux permettant la diffusion.[15]

I.5. Classification des systèmes de libération contrôlée :

Il existe différents dispositifs pharmaceutiques permettant la libération contrôlée de 1 molécule active. Ils peuvent être classés selon le mécanisme de libération de cette dernière.

I.5.1. Les systèmes contrôlés par diffusion :

Il existe deux systèmes de libération par diffusion, type matriciel ou réservoir. Un dispositif de type matrice contient un médicament qui est réparti uniformément dans une matrice polymère. Un dispositif de type réservoir a un noyau de médicament qui est entouré par une couche ou membrane externe. La figure I.2, montre les différences entre les deux systèmes.

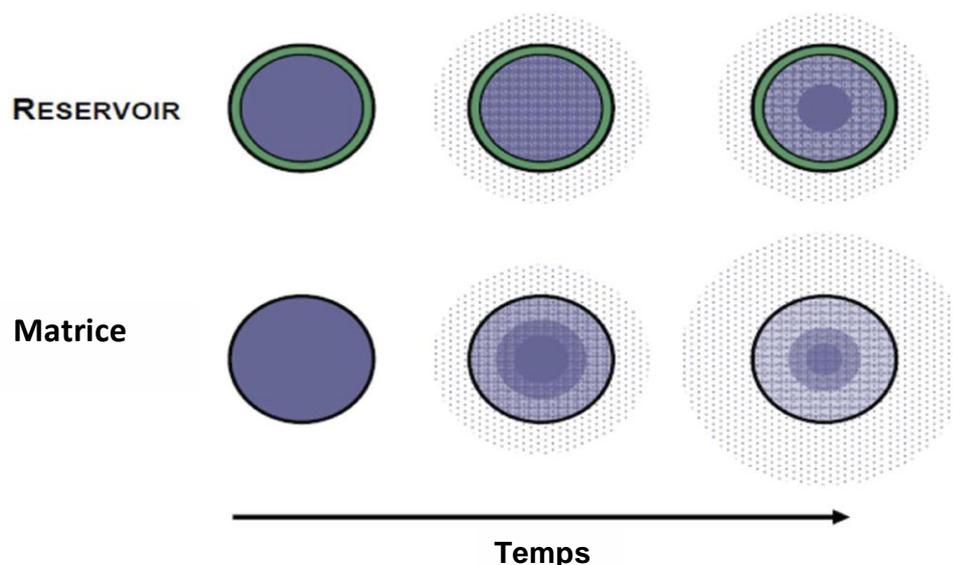


Figure I.2: Systèmes de délivrance des médicaments de type réservoir et matrice. [16]

Un système de délivrance de médicament réservoir devrait afficher une libération qui est indépendante du temps avec une cinétique d'ordre zéro. La vitesse de libération est contrôlée par diffusion à travers la membrane externe [16]. L'épaisseur de la membrane peut être ajustée pour réguler la vitesse de libération, ce qui facilite la modification du dosage sans modifier la formulation.

Le réservoir de médicament peut contenir le médicament concentré seul ou peut être une matrice polymère dans laquelle le médicament est mis en suspension. Dans le cas de ce dernier, la matrice polymère devrait fournir une résistance à la diffusion moins grande que la couche de membrane limitant la vitesse externe. La cinétique de libération de ce type de système suit la première loi de Fick, où la concentration du noyau de médicament est suffisamment élevée pour que la différence de concentration de chaque côté de la membrane soit constante. Ce flux constant (J) est décrit par l'équation I.1. Où (D) est le coefficient de diffusion, (C) est la concentration du médicament $\frac{\partial C}{\partial x}$ est le gradient de concentration le long de la position (x), (K) est un coefficient de partage et (l) l'épaisseur de la membrane.[17]

$$J = -D \frac{\partial C}{\partial x} \text{ ou } J = \frac{DK\Delta C}{l} \quad (I.1)$$

Un inconvénient du système de délivrance de médicament du type réservoir est qu'une rupture soudaine de la membrane externe conduirait à la libération du SA tout à la fois ou "dosage dumping". Ceci a le problème évident de provoquer une toxicité locale soudaine. Un autre inconvénient de ce type de système peut être l'apparition d'un effet de retard ou d'éclatement. Un décalage temporel survient lorsque la molécule du SA prend un certain temps pour traverser la barrière de la membrane externe avant de libérer à un état stationnaire. Le contraire peut se produire, ce qui entraîne une rafale qui peut se produire si le médicament a migré dans la couche membranaire pendant le stockage et se libère rapidement au début avant l'état d'équilibre [18].

Les systèmes de délivrance de médicaments de type matrice (monolithique) sont des matrices polymères avec des molécules de SA dissoutes ou dispersées. La vitesse de libération est dépendante du temps et influencée par la charge initiale du SA et la géométrie. La libération de la SA se produit par sa diffusion à la surface et est contrôlée par les propriétés de la matrice polymère. Le principal inconvénient des systèmes de type matrice est que la libération n'est pas d'ordre zéro [16].

Pour les SA qui sont solubles dans la matrice, deux cas sont envisagés si la concentration du SA est supérieure ou inférieure à la concentration de sa solubilité dans la matrice. Lorsque la concentration du SA est inférieure à sa solubilité dans la matrice, la vitesse de libération

diminue au cours du temps, les molécules proches de la surface ont une distance plus courte pour se déplacer et se libérer en premier. En fait, pour la géométrie des dalles, la libération cumulative est proportionnelle à la racine carrée du temps. Ce processus est décrit par la deuxième loi de Fick (équation I.2), puisque la concentration du SA dans le volume change avec le temps [13].

$$\frac{\partial C}{\partial t} = D \frac{\partial^2 C}{\partial x^2} \quad (I.2)$$

Lorsque la concentration en SA est supérieure à sa solubilité dans la matrice, la vitesse de libération est limitée par sa dissolution. Les phases riches en SA doivent d'abord se dissoudre dans la matrice polymère avant de se diffuser à la surface.

Dans ce cas, le fameux modèle de Higuchi (équation I.3), peut être utilisé pour décrire la cinétique pseudo-stationnaire [19]. Ici (M_t) est la quantité du SA libérée, (A) est la surface, (C_s) est la solubilité du SA dans la matrice et (C_0) est la concentration initiale de la substance active. Hypothèses faites pour cette équation sont que $C_0 \gg C_s$, le gonflement est négligeable, les conditions parfaite sont maintenus, et les effets de bord sont négligeables [15, 20].

$$M_t = A[DC_s(2C_0 - C_s t)]^{1/2} \quad (I.3)$$

Pour les SA qui ne sont pas solubles dans la matrice polymère, la diffusion doit se faire par l'intermédiaire de pores remplis d'eau créés par les particules de SA elles-mêmes. Un exemple d'un tel système serait une protéine hydrosoluble dans un polymère hydrophobe. Dans ce cas, les particules de SA solide sont dispersées dans tout le polymère et se dissolvent lorsqu'elles sont mises en contact avec un environnement aqueux. Les molécules de la substance active ne diffusent pas à travers la phase de polymère mais à travers le réseau rempli d'eau créé quand ces particules se dissolvent. Cela nécessite que les pores d'interconnexion soient créés par les particules de la SA solides. Par conséquent, les concentrations en SA doivent être élevées car des concentrations faibles donnent des pores déconnectés. Souvent, avec ces systèmes, la libération n'est pas de 100% car il y a toujours la possibilité de particules isolées. Des particules de SA plus importantes et des concentrations plus élevées entraînent des taux de libération accrus en raison des voies plus simples qu'ils créent.

Pour ces systèmes, on peut trouver un coefficient de diffusion efficace (D_{eff})(équation I.4), basé sur la tortuosité (τ), la porosité (ε) et le coefficient de diffusion dans les pores remplis d'eau (D_{pore})[13].

$$D_{eff} = \frac{D_{pore} \cdot \varepsilon}{\tau} \quad (1.4)$$

I.5.2. Les systèmes à libération contrôlée par activation de solvant :

a/ Les systèmes gonflants :

Concernant ce type de système (figure I.3), le processus est plus complexe. Le solvant diffuse tout d'abord dans le polymère pour induire la relaxation des chaînes macromoléculaires et ainsi la SA diffuse dans la phase gélifiée.

Cependant, un minimum d'eau est nécessaire pour détendre les chaînes de polymères selon ses caractéristiques physico-chimiques (structure, masse moléculaire...) et de la température. Avant contact avec le milieu environnant, le réseau de polymère est immobile et la SA est piégée tandis qu'après contact avec les fluides aqueux, l'eau va pouvoir diffuser à travers le dispositif par gradient de concentration. Dès que le minimum d'eau est atteint, le système commence à gonfler [21].

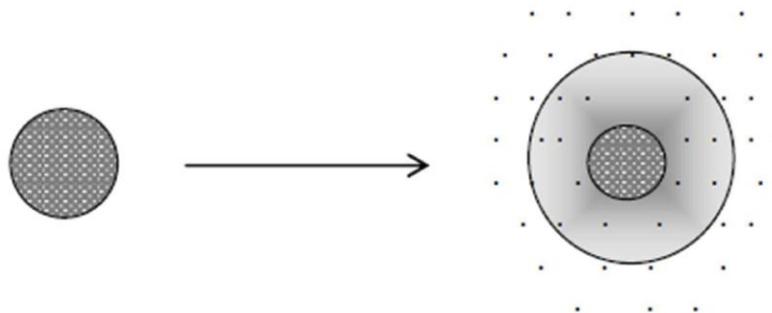


Figure I.3: Schéma de système gonflant [21]

Par conséquent, le gonflement est responsable du rallongement du chemin de diffusion de la SA et ainsi en résulte une vitesse de libération diminuée bien que la mobilité des chaînes et des molécules augmentent. Lorsque ce type de dispositif entre en contact avec les liquides digestifs (figure I.4), l'eau diffuse à travers et provoque le gonflement du polymère ainsi que la dissolution des molécules actives. Après dissolution, elles vont se diriger vers le milieu extérieur. Si le polymère est soluble dans l'eau, sa dissolution se fera à la surface du réseau et deux fronts de mouvement se créent (figure I.5). Le premier, le front d'érosion, sépare les

fluides environnants du système. Le second, le front de gonflement, limite les chaînes de polymère relaxées contenant la SA dissoute de celles enchevêtrées piégeant la SA non dissoute. Toutefois, si l'agent actif dissous et non dissous coexistent dans le système hydraté, alors un autre front se forme mais seule les espèces dissoutes peuvent diffuser.

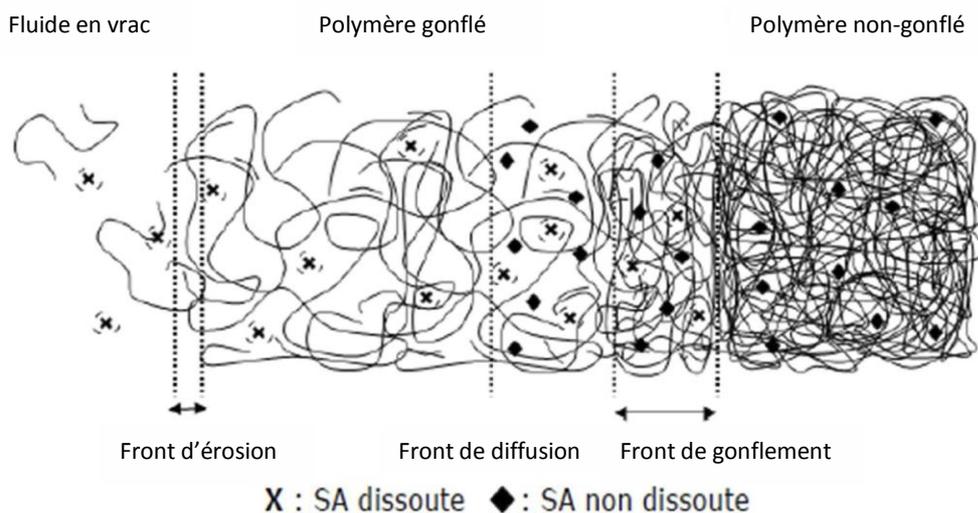


Figure I.4 : Représentation d'un réseau polymérique chargé en SA à l'état Sec puis après pénétration de fluide aqueux [21].

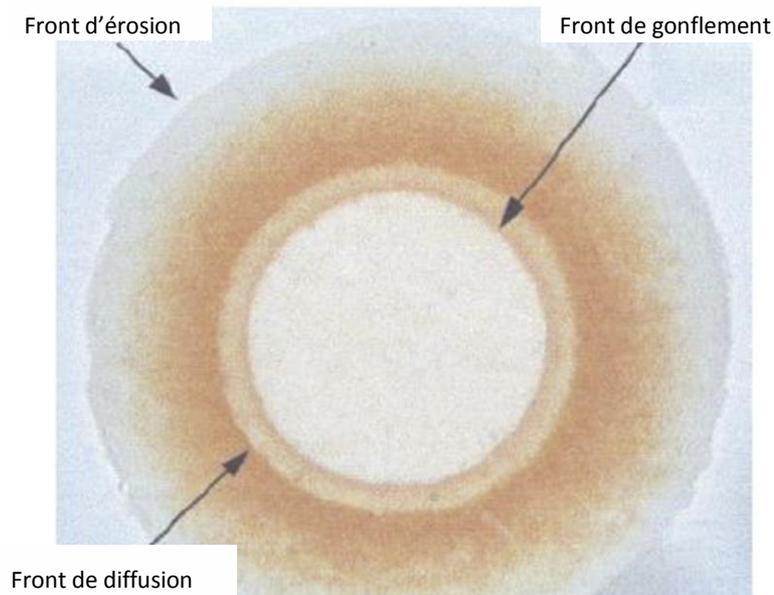


Figure I.5: image d'une matrice d'HPMC contenant 60 % de phosphate de buflomédilpyridoxal après 240 min de gonflement [22].

b/ Les systèmes érodibles :

Les systèmes érodibles (figure I.6) fonctionnent différemment des autres présentés précédemment. Le polymère est solubilisé et forme la matrice du système où se trouve la substance active. Une fois dans le tube gastro-intestinal (TGI), l'hydrolyse des liaisons de pontage du polymère réticulé a lieu, le polymère se dégrade et forme ensuite des oligomères qui vont se solubiliser au fur et à mesure. Ainsi, la libération des molécules actives se fait progressivement selon l'avancée de l'érosion.

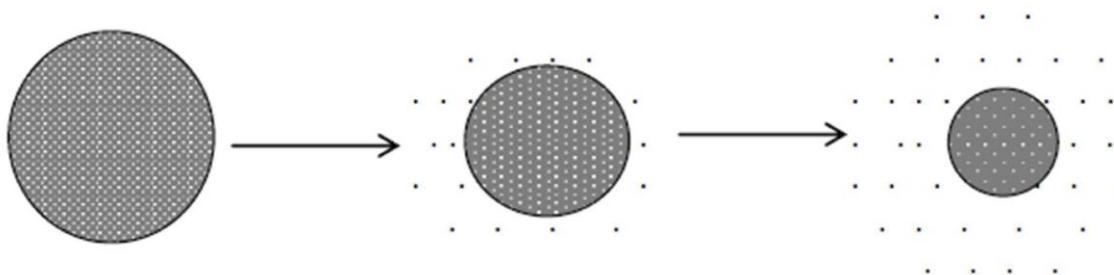


Figure I.6: Schéma de système érodible. [23]

Ces systèmes peuvent également se dégrader biologiquement, c'est-à-dire que le polymère se décompose en petits fragments à l'intérieur de l'organisme et libère la SA de façon contrôlée. Ces dispositifs sont très appréciés en chirurgie où tous les implants ne doivent pas obligatoirement être retirés après traitement [23].

c/ Les systèmes osmotiques :

Parmi les systèmes osmotiques, on trouve les comprimés osmotiques simples appelé *OROS®* (*Oral osmotic system*) (figure I.7). Il s'agit d'un dispositif avec un noyau solide contenant la SA (soluble dans le fluide gastro-intestinal (GI)) mélangée à un agent osmotique (NaCl, KCl) ainsi que d'une membrane polymérique (dérivés de cellulose) semi-perméable entourant le tout. Il faut noter que cette membrane est indéformable. De plus, celle-ci présente un orifice afin que le produit actif puisse passer dans le milieu extérieur. Le fonctionnement est le suivant : l'eau pénètre par appel osmotique à travers la membrane ce qui va dissoudre les solutés et augmenter la pression à l'intérieur pour provoquer la libération de la solution saturée en SA. La cinétique de libération est régulée par la surface de la membrane, son épaisseur, sa perméabilité à l'eau et par les propriétés osmotiques du noyau.

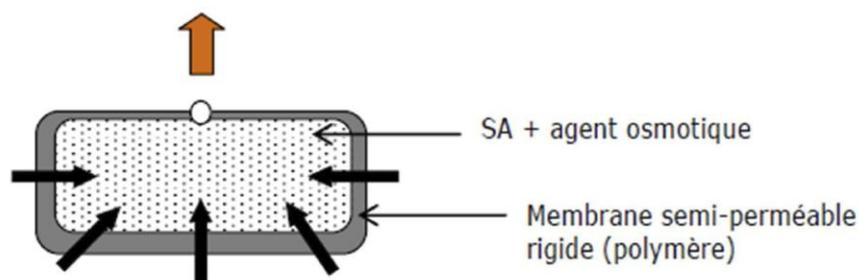


Figure I.7 :schéma d'un système osmotique *OROS*®

Ensuite, les comprimés osmotiques à double couche (*Oros push-pull*®)(figure I.8) font partie de cette catégorie.

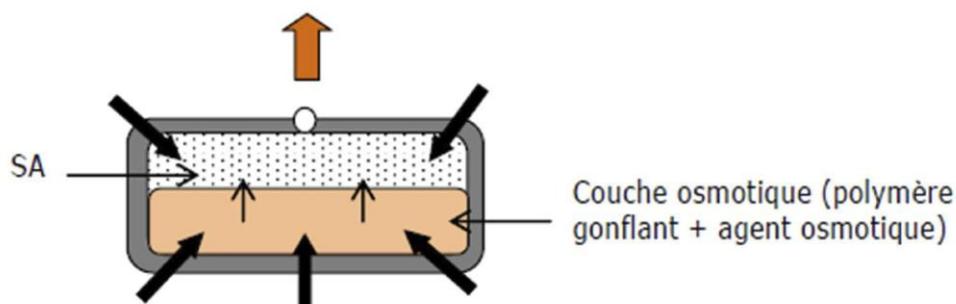


Figure I.8: Schéma de comprimé osmotique à double couche (*Oros push-pull*®).

Ce dispositif est utilisé pour des SA très solubles ou peu solubles dans le fluide GI. Dans ce dernier cas, les molécules actives sont libérées sous forme de suspension. Il est constitué d'un noyau osmotique contenant un sel minéral (NaCl, KCl) dans un premier compartiment séparé du milieu extérieur par une membrane semi-perméable et dans une autre cellule se trouve la solution de SA séparée par une membrane souple et imperméable. Après contact avec le milieu environnant, l'eau pénètre à l'intérieur du système ce qui va augmenter le volume du premier compartiment et créer une poussée hydrodynamique sur le deuxième compartiment. Ainsi, la SA est expulsée au fur et à mesure par l'orifice.

Il existe également de nombreux autres systèmes comme ceux contrôlés chimiquement, iontophorétiques.

I.6 Les différentes voies d'administrations de médicaments :

Le médicament peut être introduit dans le corps humain par diverses voies anatomiques. Ils peuvent être destinés à des effets systémiques ou ciblés à divers organes et maladies. Le choix de la voie d'administration dépend de la maladie, de l'effet souhaité et du produit disponible. Les drogues peuvent être administrées directement à l'organe concerné par la maladie ou administré de manière systémique et ciblé pour l'organe malade. Une classification de diverses méthodes de délivrance systémique de médicaments par les voies anatomiques sont présentés dans le tableau I.1.

Tableau I.1. Classification de diverses voies anatomiques pour la distribution systémique de médicaments [24]

Système gastro-intestinal
Oral
Rectal
Parenteral
Injection sous-cutanée
injection intramusculaire
Injection intraveineuse
Injection intra-artérielle
Transmucosale: buccal et par la muqueuse bordant le reste du tractus gastro-intestinal
Tube digestif
Transnasale
Pulmonaire: délivrance de médicament par inhalation
Livraison transdermique de médicaments
Infusion intra-osseuse

La délivrance transdermique de médicaments est une approche utilisée pour administrer des médicaments à travers la peau à des fins thérapeutiques comme alternative aux voies orale, intravasculaire, sous-cutanée et transmucosale. Une description détaillée des technologies et

des aspects commerciaux du développement est décrite dans un rapport spécial sur ce sujet [25]. Il comprend les catégories suivantes d'administration de médicament:

- Formulations d'applications locales, p. Ex., Gels transdermiques
- Optimisateurs de pénétration
- Porteurs de médicaments, p. Ex. Liposomes et nanoparticules
- Les patches transdermiques
- Électro transport percutané
- Utilisation de modalités physiques Pour faciliter le transport de drogues transdermiques
- Des procédés minimalement invasifs de délivrance de médicament transdermique, par exemple, des injections sans aiguille

L'iontophorèse et les microréseuses jouent un rôle croissant dans la délivrance de médicaments transdermiques. Une technique a été décrite en utilisant des matrices de microréseuses formant un hydrogel en combinaison avec une électrophorèse pour une administration transdermique contrôlée de bio-macromolécules dans une approche simple en une étape. Il élargit la gamme de médicaments administrés par voie transdermique [26].

II. Applications biomédicales des hydrogels :

II.1. Introduction

Les hydrogels sont des réseaux polymères tridimensionnels, hydrophiles et capables d'absorber de grandes quantités d'eau ou de fluides biologiques. En raison de leur teneur élevée en eau, leur porosité et leur consistance douce, ils simulent de près les tissus vivants naturels, plus que toute autre classe de biomatériaux synthétiques. Les hydrogels peuvent être chimiquement stables ou ils peuvent se dégrader et éventuellement se désintégrer et se dissoudre [27].

Les hydrogels sont appelés gels «réversibles» ou «physiques» si des enchevêtrements moléculaires et / ou des forces secondaires telles que des forces ioniques, de liaisons hydrogènes ou hydrophobes jouent le rôle principal dans la formation du réseau. Les gels physiques sont souvent réversibles et il est possible de les dissoudre en modifiant les conditions environnementales, telles que le pH et la force ionique de la solution ou la température. Dans les gels «permanents» ou «chimiques», le réseau de liaisons covalentes reliant différentes chaînes macromoléculaires peut être réalisé en réticulant les polymères à l'état sec ou en solution [28]. Ces gels peuvent être chargés ou non chargés en fonction de la nature des groupes fonctionnels présents dans leur structure. Les hydrogels chargés présentent

habituellement des changements dans le gonflement des variations de pH, et on sait qu'ils peuvent subir des changements de forme lorsqu'ils sont exposés à un champ électrique [29].

Les hydrogels chimiques sont généralement préparés de deux façons différentes: «polymérisation tridimensionnelle" (figure I.9), dans laquelle un polymère hydrophile est polymérisé en présence d'un agent de réticulation polyfonctionnel ou par réticulation directe de l'eau soluble Polymères (figure I.10). La polymérisation est habituellement initiée par des composés générateurs de radicaux libres tels que le peroxyde de benzoyle, le 2,2-azoisobutyronitrile (AIBN) et le peroxydisulfate d'ammonium ou en utilisant des rayonnements de rayons UV, gamma ou électrons.

Cependant, la polymérisation tridimensionnelle aboutit souvent à des matériaux contenant des niveaux significatifs de monomères résiduels et, par conséquent, la purification de ces matériaux doit être effectuée de manière approfondie car les monomères n'ayant pas réagi sont souvent toxiques et peuvent s'écouler continuellement à partir de l'hydrogel. La purification d'hydrogels contenant des monomères résiduels est généralement effectuée par extraction dans l'excès d'eau et peut prendre jusqu'à plusieurs semaines pour être complétées [30;31].

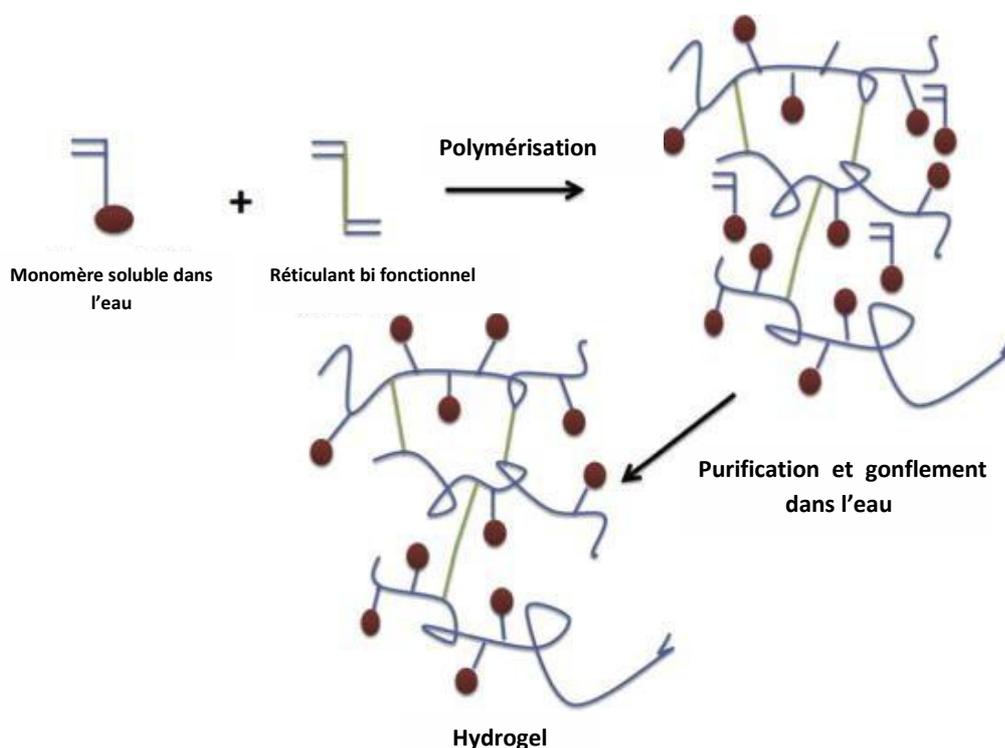


Figure I.9. Synthèse d'hydrogels par polymérisation tridimensionnelle [30;31].

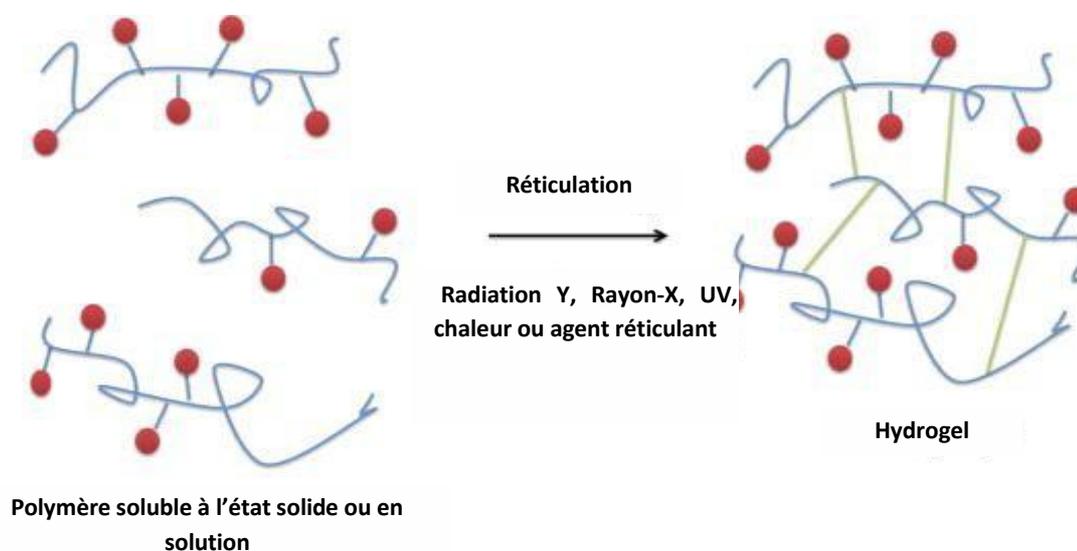


Figure I.10 : Synthèse d'hydrogels par réticulation de polymères hydrosolubles prêts à l'emploi. [30;31]

Les principales applications d'hydrogel sont les lentilles de contact, les pansements, les systèmes d'administration de médicaments, l'ingénierie tissulaire et les produits d'hygiène.

II.2. Lentilles de contact:

Dans leur article pionnier de 1960, Wichterle et Lim ont été les premiers à décrire un hydrogel à base de poly-2-hydroxyéthylméthacrylate (PHEMA) en tant que matériau biocompatible synthétique utile pour les applications de lentilles de contact [32]. Les lentilles de contact sont principalement classées comme «dures» ou «douces» en fonction de leur élasticité. Bien que les lentilles dures soient plus durables, elles ont tendance à être mal acceptées par les utilisateurs et peuvent nécessiter une période d'adaptation plus longue. Les lentilles de contact dur sont principalement basées sur des matériaux hydrophobes tels que le poly (méthacrylate de méthyle) (PMMA) ou le poly (hexa-fluoroisopropylméthacrylate) (HFIM), tandis que les lentilles souples sont basées sur des hydrogels [33].

Les lentilles de contact doux peuvent être produites avec différentes techniques, telles que la coulée, le moulage et le découpage. Dans le moulage, une petite quantité de mélange de monomères liquides est placée dans des moules optiques spéciaux «concaves» pour façonner la lentille. Pendant le moulage par vissage, le moule concave tourne pour former la lentille, ce qui amène le monomère liquide à s'écouler uniformément, en revêtant toute la surface. Dans

le même temps, la polymérisation du monomère est effectuée à des températures élevées, et le monomère résiduel est soigneusement enlevé à la fin du procédé. La technique de coulée de moule utilise un moule convexe qui est inséré dans le monomère liquide qui contient déjà un moule concave accouplé, pour former la surface arrière de l'objectif. La polymérisation s'effectue de la même manière que pour la coulée.

Ce processus produit des lentilles dures interposées entre les surfaces optiques des deux moules différents et une fois que la lentille est sèche, elle reste concave [34]. Des moules innovants, utiles pour le moulage par coulée de lentilles de contact en hydrogel de silicone, ont été décrits dans le brevet *US 6 861 123, B2* attribué à *Johnson & Johnson Vision Care Inc.* Turner et al. [35] ont breveté leurs inserts de polyoléfine pour produire les moules et la méthode dans laquelle ils sont utilisés pour fabriquer des lentilles. Le procédé préféré pour produire les lentilles précitées était par moulage direct des hydrogels de silicone, en plaçant le mélange réactionnel dans un moule ayant la forme du produit souhaité final, puis en procédant à la polymérisation.

Une autre méthode utilisée dans l'industrie des lentilles de contact est la coupe de tours (figure I.11), dans laquelle les lentilles sont formées à partir de «boutons» solides en matériau déshydraté. Les mélanges de monomères liquides sont généralement polymérisés en vrac dans des réservoirs d'eau pendant un certain temps.

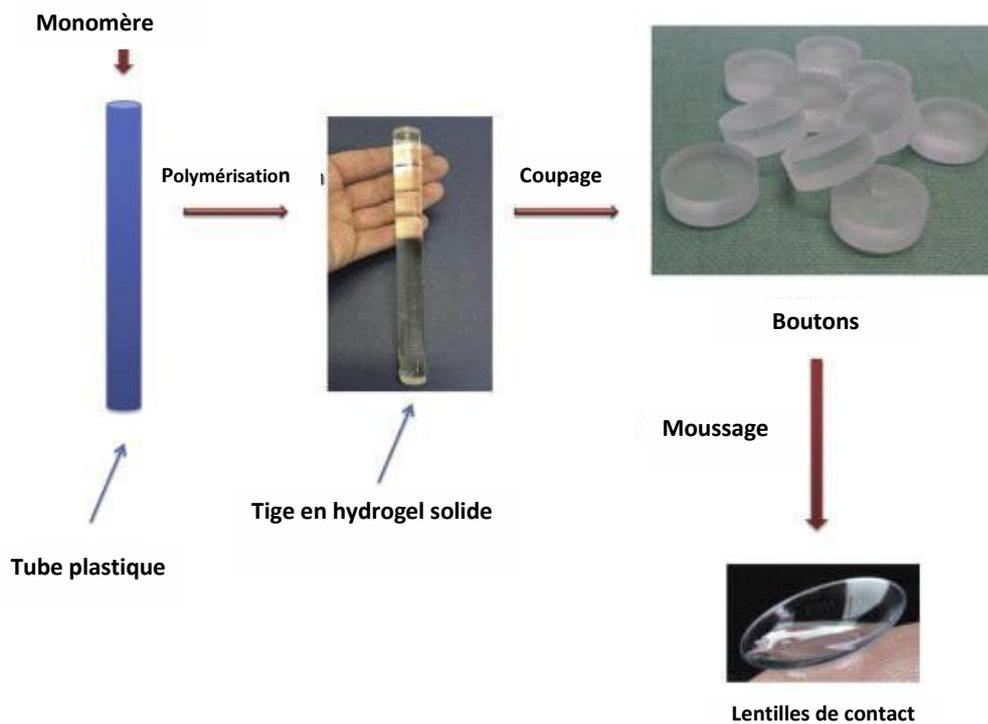


Figure I.11 : Technique de la coupe de tours [35].

En plus des applications des lentilles de contact souples dans la correction de la vision, elles peuvent éventuellement être utilisées pour la délivrance de médicaments à l'œil. Cependant, les lentilles de contact conventionnelles à base d'hydrogel présentent une capacité de chargement de médicament relativement faible et montrent souvent une libération d'éclatement lors de l'administration oculaire [36].

Développer des lentilles de contact sûres et rentables est l'objet de l'industrie des soins oculaires. Les matériaux de lentilles de contact avec des caractéristiques optimales telles que la perméabilité à l'oxygène, le confort, la conformité, l'hygiène et la désinfection n'ont toujours pas été réalisés, ce qui ouvre des opportunités intéressantes pour de nouveaux développements dans ce domaine.

II.3. Pansements :

Une plaie est un défaut ou une rupture dans la peau qui peut résulter de traumatismes ou de conditions médicales/physiologiques. La conception de pansements efficaces repose sur la compréhension du processus de guérison, ainsi que sur les conditions spécifiques d'un patient et l'effet que chaque matériau utilisé pourrait avoir sur la plaie [37,38]. Le produit «idéal» pour le traitement des plaies devrait absorber l'excès d'exsudat et des toxines, conserver une bonne humidité entre la plaie et le pansement, préserver la plaie des sources externes d'infection, prévenir l'excès de chaleur sur la plaie, avoir une bonne perméabilité aux gaz, être complètement approvisionné Stérile et facile à enlever sans autre traumatisme de la plaie [39].

Récemment, l'industrie du pansement a souligné l'importance de fournir le confort et la conformité des pansements, la nécessité de changements peu fréquents, la rentabilité et une longue durée de conservation [39]. Le choix du bon pansement pour une blessure particulière est donc fondamental pour une guérison optimale et la qualité de vie du patient [40]. La majorité des produits actuellement disponibles peuvent être classés comme des pansements peu adhérents, des films semi-perméables, des hydrocolloïdes, des hydrogels, des alginates, des pansements en mousse ou des pansements antimicrobiens [41]. Bien que la gaze simple soit toujours l'un des produits les plus couramment utilisés dans les hôpitaux, la recherche et le développement de nouvelles plaies ont produit des matériaux avancés ayant de meilleures propriétés physiques et chimiques.

Les hydrogels sont largement utilisés comme agents de débroussage, pansements humides et composants de pâtes pour soins des plaies. Cependant, ils n'ont pas besoin d'autres fluides de la plaie pour devenir des gels et conviennent aux blessures sèches [42]. L'effet dit «donneur d'humidité» des hydrogels favorise le débridement autolytique, l'augmentation de la production de collagénase et le taux d'humidité des plaies nécrotiques [43]. Ils peuvent absorber et retenir l'exsudat contaminé dans la masse du gel grâce à l'expansion des chaînes polymères réticulées, ce qui entraîne l'isolement des molécules de bactéries, de débris et d'odeur dans le liquide. Leur teneur élevée en eau permet la transmission de la vapeur et de l'oxygène aux blessures telles que les plaies de pression, les ulcères de jambe, les plaies chirurgicales et nécrotiques, les lacérations et les brûlures. Ils semblent jouer un rôle important en tant que traitement de brûlures d'urgence seul ou en combinaison avec d'autres produits, grâce à leur effet de refroidissement et d'hydratation [44].

Par exemple, le pansement pour brûlage en hydrogel *Burnshield* (*Levtrade International*) présent même dans les trousse de premiers secours est une mousse de polyuréthane contenant 96% d'eau et 1,06% d'extrait de *Melaleuca alternifolia* [45]. Les pansements Hydrogel sont également utilisés pour la granulation des plaies de cavité [46]. Les gels amorphes sont généralement réappliqués tous les jours tandis que les hydrogels de feuilles sont généralement changés 2-3 fois par semaine [47].

En 1992, Cartmell et Sturtevant [48] ont proposé un pansement transparent comme film mince, avec une partie centrale non adhésive contenant du matériau hydrogel comprenant du polypropylène glycol ou du polyéthylèneglycol et du diisocyanate d'isophorone. Ce produit est décrit comme étant souple afin de faciliter son élimination et transparent pour permettre une observation constante du processus de cicatrisation des plaies. Cartmell décrit que les bords de ce pansement adhèrent à la peau en raison des couches adhésives qui protègent le site de la plaie des bactéries et des corps étrangers. Deux ans plus tard, dans le brevet *US 5 423 737*, Cartmell al al. [49] a révélé une version améliorée de ce pansement transparent. Dans ce cas, il y avait un onglet de libération inséré entre la couche transparente et la doublure. L'invention visait à répondre à la nécessité d'un produit rentable, simple à fabriquer et facile à manipuler et à appliquer. Un dispositif similaire a été présenté par Holm et al. [50], dans lequel un coussinet d'hydrogel est inclus dans un pansement adhésif. Cela démontre que de nombreuses tentatives ont été faites en utilisant les nouvelles technologies mais ayant les mêmes objectifs pour le patient.

Les hydrogels ont été inclus dans la structure de certains pansements avec d'autres matériaux, formant des produits composites adaptés à de nombreux types de plaies. Shah et al. [51] décrit un matériau composé d'une gaze de coton ou d'un autre substrat fibreux, imprégné d'un polymère formant un hydrogel thermoplastique. Les polymères comprenaient des copolymères séquences A-B-A, des copolymères multi blocs, des copolymères greffés et des mélanges de polymères incorporant chacun un hydrophile (tel que l'oxyde de polyéthylène ou le poly (méthacrylate d'hydroxyalkyle)) et un composant hydrophobe (tel que le polystyrène, le poly (méthacrylate de méthyle) ou Polyesters). L'hydrogel a montré que la séparation des microphases de la partie hydrophobe devenait insoluble dans l'eau mais qui était encore gonflable dans l'eau. En absorbant l'exsudat de la plaie, le pansement composite pourrait assumer une consistance gluante en évitant l'adhérence à la surface de la plaie qui pourrait causer d'autres traumatismes et permettre des changements plus peu fréquents.

II.4. Délivrance de médicaments:

Beaucoup de brevets et de documents académiques sur les applications possibles des hydrogels dans la livraison de médicaments ont été publiés, mais seulement quelques-uns ont abouti à des produits commerciaux. Les hydrogels ont suscité un intérêt notable pour leur utilisation dans la livraison de médicaments en raison de leurs propriétés physiques uniques [52,53]. La forte porosité qui caractérise les hydrogels peut facilement être ajustée en contrôlant la densité des croisements dans leur matrice et l'affinité à l'eau. Leur structure poreuse permet également de charger des médicaments puis de les relâcher. Les avantages offerts par les hydrogels pour les applications de délivrance de médicaments incluent la possibilité d'une libération prolongée, ce qui conduit à maintenir une concentration locale élevée d'un ingrédient pharmaceutique actif sur une longue période [52]. Le médicament peut être chargé dans un hydrogel, puis sa libération peut provenir de plusieurs mécanismes: diffusion contrôlée, gonflement contrôlé, contrôlée chimiquement et libération écologique.

Les systèmes à libération contrôlée par diffusion peuvent être représentés par des dispositifs à réservoir ou à matrice. Les deux permettent la libération du médicament par diffusion à travers le treillis d'hydrogel ou les pores remplis d'eau.

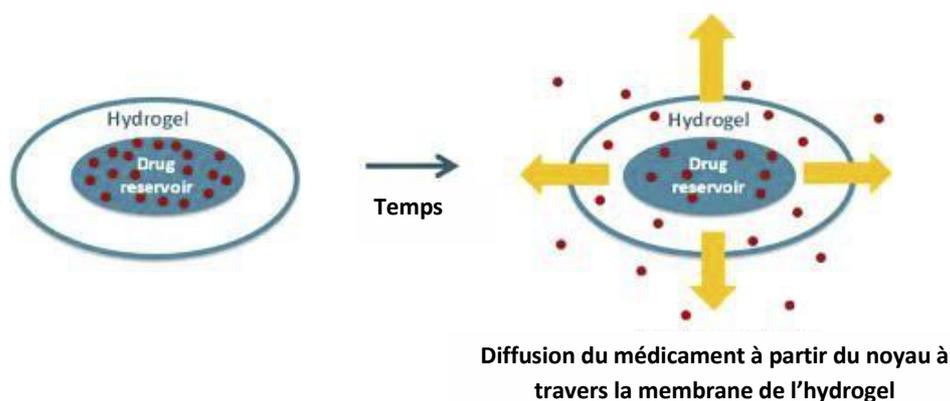


Figure I.12.Schéma de libération de médicament par une membrane d'hydrogel dans un système de réservoir. [52,53]

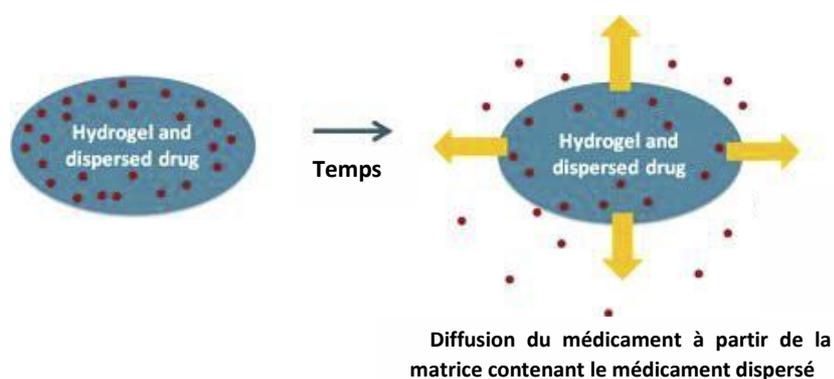


Figure I.13 : Libération de médicaments par les systèmes matriciels. [52,53]

L'application topique d'hydrogels peut être utilisée efficacement pour délivrer des médicaments qui peuvent aider à atténuer les symptômes de nombreuses pathologies. Par exemple, Nho et al. [54] a proposé un hydrogel thérapeutique en poly (alcool vinylique) ou poly (vinylpyrrolidone) pour le traitement de la dermatite atopique. Ce produit contenait un extrait de plantes médicinales telles que *Houttuynia Cordata*, *Orme*, *Celandine* et *Canavalia Gladiata*, qui pourrait être utilisé pour le traitement de la dermatite.

En outre, les hydrogels sont appropriés pour la délivrance de médicaments par iontophorèse transdermique, comme cela a été démontré dans la demande de brevet européen EP 0 524 718 A1, où des matrices d'hydrogel de polyuréthane ont été utilisées comme réservoirs de médicaments monolithiques. L'iontophorèse transdermique est définie comme le transport de médicaments ioniques à travers la peau, entraîné par un courant électrique très faible. Le courant appliqué aide à transférer les médicaments ionisés à travers le stratum corneum dans

le derme, dans lequel l'ingrédient actif peut se diffuser dans les capillaires puis dans la circulation systémique. En variante, les compositions d'hydrogel peuvent être utilisées comme réservoirs transdermiques passifs. Les hydrogels utilisés dans les travaux mentionnés ci-dessus présentent un taux élevé de gonflement, une bonne flexibilité, une force et une transparence [55].

Dans ce travail, on a utilisé des hydrogels co-réticulés biodégradables très doux avec une capacité de gonflement élevé, afin de pouvoir rester in situ (dans le canal ponctuel ou lacrymal) avec un plus grand confort pour le patient. Le système pourrait être conçu comme étant «temporaire» ou «permanent» et les bouchons pourraient être en conséquence de collagène ou de silicone, respectivement [56].

Idéalement, un système d'administration de médicaments devrait être synchronisé avec le statut physiologique du patient et devrait fournir une libération de médicament en réponse à des changements d'environnement. De plus, si le médicament présente des effets secondaires, sa libération lorsqu'il n'est pas nécessaire peut causer des problèmes supplémentaires. Les hydrogels peuvent montrer des changements dans leur comportement de gonflement, leur structure, leur perméabilité ou leurs propriétés mécaniques en réponse à divers stimuli internes et externes [57]. Bae et al ont proposé un dispositif de distribution capable de libérer un médicament renfermé dans un hydrogel qui désire répondre à une stimulation chimique ou physique (changement de température, de pH, de force ionique ou de concentration de glucose) [58]. Il utilise des hydrogels sensibles à la température ou au pH déjà utilisés dans l'administration de médicament comme homopolymères ou copolymères réticulés, tels que les copolymères à base de N-isopropylacrylamide ou les polyélectrolytes faibles réticulés. Le système présenté par Bae et al. [58] était composé d'un gel poreux "éponge" confiné dans une structure fortifiée perméable au médicament chargé. Ainsi, il était possible d'obtenir une délivrance de médicament autorégulée, qui pourrait être pulsatile si nécessaire.

Des copolymères d'hydrogel multi-blocs biodégradables et non toxiques ont été utilisés comme matrices d'administration de médicament et décrits dans le brevet US 5 514 380. Ils ont été synthétisés à partir d'un bloc mou hydrophile et d'un bloc dur hydrophobe et biodégradable. Leur dégradation pourrait être obtenue avec l'hydrolyse de l'ester intramoléculaire et de la liaison amide qui se produisait facilement dans le corps humain.

L'oxyde de polyéthylène (PEO) et / ou les copolymères de PEO / oxyde de polypropylène (PPO) avec un poids moléculaire de 600 à 30 000 Da répondent aux qualités requises des polymères hydrophiles et non biodégradables utilisés dans le brevet mentionné. Le bloc biodégradable pourrait plutôt être représenté par le polylactide (PLA), le polyglycolide (PGA) ou un copolymère PLA / PGA [59].

Le brevet *US 8 383 153 B2* décrit un hydrogel à base de poly (amidoamine) destiné à être utilisé comme vecteur de médicament. Cet hydrogel sensible à la température et au pH avait une structure moléculaire développée pour éviter la libération initiale du médicament en rafale et était plutôt capable de fournir une libération prolongée. Le matériau peut être produit par un procédé en une étape par couplage entre des groupes amine secondaires (liaison simple NH) d'un composé de diamine (tel que la pipérazine) et des groupes vinyle ($\text{CH}_2=\text{CH}-$) d'un composé alkylènebisacrylamide (Par exemple le N, N'-méthylènebisacrylamide (MDA) ou le N, N'-éthylènebisacrylamide). Cet hydrogel peut être utilisé comme support pour différents types de composés physiologiquement actifs, en utilisant différentes voies d'administration [60].

L'invention concerne également un système d'administration de médicament comprenant un hydrogel et un cathéter dans le brevet *US 7 066 904 B2*. Le cathéter permet l'incorporation et l'immobilisation d'une quantité importante de médicament dans l'hydrogel, puis sa libération par un agent déclencheur ou une condition différente dans l'emplacement désiré. Dans ce cas, les polymères utilisés sont sensibles au pH pour produire des hydrogels capables de subir une transition de phase volumique à un pH spécifique. Une solution saline, telle que le phosphate de sodium ou le bicarbonate de sodium, peut être utilisée pour modifier le microenvironnement dans le dispositif et déclencher la libération de l'ingrédient actif. En fait, le pH de cette solution pourrait se situer entre 7,5 et 8,4 ou dans la gamme de 6,4 à 7,3 et pourrait provoquer un gonflement ou une contraction de l'hydrogel alternativement [61].

L'un des exemples réussis d'hydrogels pour la délivrance de médicaments est l'insert vaginal *Cervidil®* pour le mûrissement cervical, qui est sur le marché depuis 1995. Cette formulation à libération contrôlée a été utilisée pour induire ou entraîner de la main-d'œuvre chez des patients qui sont à l'heure de l'accouchement ou à proximité de celle-ci. Chaque insert contient 10 mg de dinoprostone (prostaglandine E2 ou PGE2) dans 271 mg de polymère d'oxyde de polyéthylène / uréthane réticulé et libère le médicament sur une période de 12 h à environ 0,3

mg / h. La libération de médicament est déclenchée par l'enflure d'hydrogel lorsqu'elle est placée dans un environnement vaginal humide [62].

Controlled Therapeutics Scotland Ltd. a développé une insertion vaginale de misoprostol (MVI) qui utilise le même système de délivrance que le Cervidil®, mais contient du misoprostol, un agent cytoprotecteur actif sur le col et l'utérus pour induire le travail. La même entreprise développe actuellement un patch buccal hydrogel à libération modifiée (*Pilobuc*™) contenant de la pilocarpine, Pour le traitement des symptômes du syndrome de *Sjögren*, une maladie systémique auto-immune dans laquelle les glandes exocrines qui produisent des larmes et de la salive sont détruites par les cellules immunitaires [63].

À l'avenir, les produits à base d'hydrogel pourraient représenter une proportion importante des systèmes d'administration de médicaments, pour administrer avec succès des médicaments au taux et au site souhaités dans le corps. Des taux de libération spécifiques et des profils de dissolution pourraient être obtenus avec le développement de nouveaux hydrogels présentant des propriétés hydrophobicité / hydrophilie et structurelles différentes. Ces systèmes pourraient améliorer la livraison de molécules plus sensibles et être utilisés dans le traitement de pathologies telles que le diabète ou même le cancer. Plus précisément, d'autres développements sont attendus dans l'utilisation d'hydrogels pour la délivrance de protéines et de peptides thérapeutiques.

II.5. Ingénierie des tissus :

L'ingénierie des tissus est une application plus récente d'hydrogels, dans laquelle ils peuvent être utilisés comme agents de remplissage de l'espace, en tant que véhicules de délivrance de substances bioactives ou comme structures tridimensionnelles qui organisent des cellules et stimulent pour stimuler le développement d'un tissu requis (figure I.14)

Les agents de remplissage de l'espace sont le groupe d'échafaudages les plus couramment utilisés et utilisés pour le gonflement, pour éviter l'adhérence et comme «colle» biologique. Les médicaments peuvent être délivrés à partir d'échafaudages hydrogel dans de nombreuses applications, y compris la promotion de l'angiogenèse et l'encapsulation des cellules sécrétoires. De plus, des échafaudages à base d'hydrogel ont également été appliqués à des cellules de transplantation et à l'ingénierie de nombreux tissus dans le corps, y compris le cartilage, l'os et le muscle lisse [64].

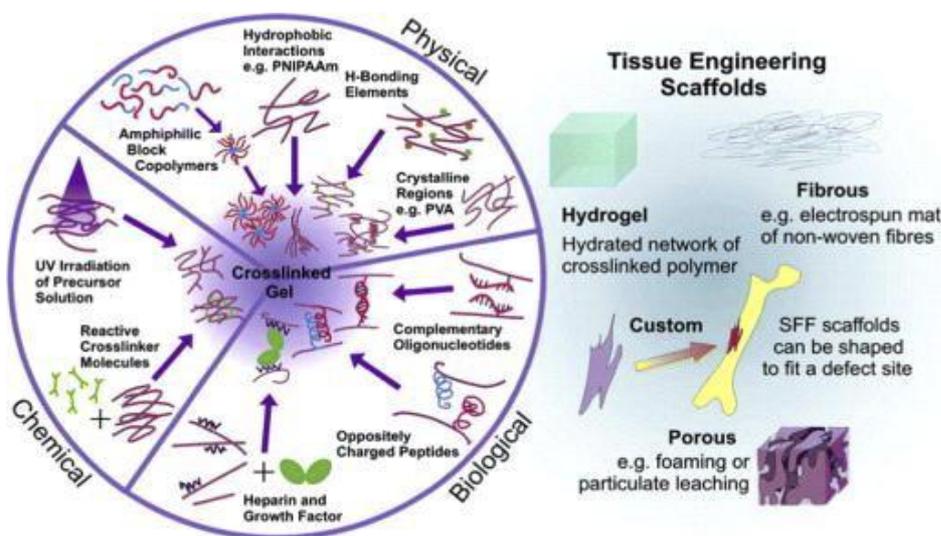


Figure I.14 : Hydrogels dans l'ingénierie tissulaire [65].

Une propriété indispensable est la biocompatibilité des hydrogels, qui pourrait être définie comme la capacité d'un matériau à être en contact avec les organes du corps sans aucun dommage pour les tissus environnants et sans déclencher de réponse indésirable [66]. Les matériaux synthétiques capables de former des hydrogels adaptés à l'ingénierie tissulaire comprennent le poly (oxyde d'éthylène), le poly (alcool vinylique), le poly (acide acrylique), le poly (propylène fumarate-co-éthylène glycol) et les polypeptides. L'agarose, l'alginate, le chitosane, le collagène, la fibrine, la gélatine et l'acide hyaluronique sont des polymères naturellement dérivés qui pourraient également être utilisés à cet effet [67,68].

L'un des défis futurs les plus importants dans l'ingénierie des tissus est la façon dont les polymères pourraient être utilisés pour stimuler la formation du réseau des vaisseaux sanguins dans le tissu souhaité, essentiel pour répondre à ses besoins. Les hydrogels pourraient représenter une option valable pour contrôler efficacement le processus de vascularisation, par la distribution locale du facteur angiogénique et des cellules endothéliales dans la zone prévue [69]. En outre, de nombreux types de tissus tels que les os, les muscles ou les vaisseaux sanguins sont situés dans des zones nécessitant d'excellentes propriétés mécaniques que la majorité des hydrogels actuellement disponibles ne montrent pas, de sorte que de nouvelles approches devraient être étudiées à l'avenir pour obtenir de meilleurs résultats.

II.6. Produits d'hygiène :

Les polymères super absorbants (SAP) ont été introduits dans l'industrie de l'agriculture et des couches il y a environ trente ans et, depuis, leurs utilisations ont été étendues à plusieurs autres applications en raison de leur excellente rétention d'eau [70]. Les SAP ont d'abord été commercialisés au Japon en 1978 pour être utilisés dans des serviettes féminines, et ce premier matériau a été représenté par un amidon-g-polyacrylate réticulé [71].

À la fin des années 90, des «*superporous hydrogels*» (SPH) ont été introduits et présentés comme un autre type de système polymère absorbant l'eau. En tant que SAP, les SPH sont formés par des polymères hydrophiles réticulés de façon covalente, mais contrairement aux SAP, ils montrent une cinétique de gonflement rapide indépendante de la taille. La première génération de SPH était généralement constituée d'acrylamide hautement hydrophile, de sels d'acide acrylique et d'acrylate de sulfopropyle. La génération ultérieure de SPH est représentée par des «SPH hydrides» produites en ajoutant un soi-disant «agent hybride» (polymère naturel ou synthétique hydrosoluble ou dispersable capable de réticulation chimique ou physique) au SPH précédemment fabriqué. Avec cette méthode, il est possible de générer un réseau polymère interpénétrant. Par exemple, la SPH à base d'acrylamide est synthétisée en présence d'alginate de sodium et, après cela, une réticulation se produit entre les chaînes d'alginate et les ions calcium formant un «SPH hybride». Ces SPH plus récents ont montré des qualités meilleures et plus utiles, comme une résistance mécanique élevée et une élasticité même à l'état gonflé [70]. Les hydrogels superabsorbants, en particulier les matériaux à base d'acrylate, sont largement utilisés dans les produits d'hygiène pour absorber les fluides.

En fait, ils sont capables de maintenir l'humidité loin de la peau, de promouvoir la santé de la peau, de prévenir les éruptions cutanées et de fournir une utilisation confortable. Les parents dans tous les pays industrialisés ainsi que dans les hôpitaux du monde entier utilisent des couches jetables contenant des SAP [72].

Une augmentation supplémentaire de l'utilisation de ces matériaux est observée dans les pantalons de formation et les marchés des produits pour l'incontinence chez les adultes. Les SAP peuvent également empêcher la colonisation des germes, en réduisant le risque de contamination fécale et la propagation potentielle des infections gastro-intestinales. La première utilisation des SAP dans l'industrie des couches a été proposée en 1982 par *Unicharm* au Japon, avec son utilisation ultérieure dans les serviettes hygiéniques. Après cela,

les couches ont été plus minces et ont également amélioré la performance de rétention d'eau. Il a été possible de développer des couches avec des valeurs de fuite inférieures à 2% et le poids standard d'une couche de taille moyenne pourrait être réduit d'environ 50%, avec des avantages évidents en termes de problèmes d'environnement et de coûts de fabrication réduits [72].

En ce qui concerne l'impact écologique des couches jetables et des produits similaires, il est important de tenir compte de la consommation actuelle de couches. Par exemple, un enfant au cours du 30ème mois utilise environ six couches par jour et chacun d'entre eux a un volume de 500 cm³, donc un seul enfant produit en moyenne 3000 cm³ de litière par jour, soit 1092 mètres cubes par an [72]. Faire des couches recyclables jetables, des serviettes, des draps de lit d'hôpital, des serviettes hygiéniques et d'autres produits similaires est donc l'une des cibles essentielles de l'industrie moderne.

Une solution innovante à ce problème a récemment été proposée, ce qui implique l'utilisation d'hydrogels à base de cellulose, qui sont totalement biodégradables. De nouveaux types d'hydrogels, contenant de la carboxyméthylcellulose de sodium (NaCMC) et de l'hydroxyéthylcellulose (HEC) réticulés avec de la divinylsulfone (DVS), peuvent gonfler comme des SAP et présenter une rétention d'eau élevée sous des charges centrifuges. Ces améliorations ont été réalisées en introduisant des structures microporeuses dans l'hydrogel, ce qui augmente la rétention d'eau et la cinétique de gonflement en raison des effets de capillarité [72].

À l'heure actuelle, le PVA est l'un des hydrogels synthétiques les plus fréquents et les plus anciens qui, grâce à sa bonne biocompatibilité, a été appliqué dans plusieurs applications biomédicales avancées, par exemple : Le pansement des plaies, les systèmes d'administration de médicaments, les organes artificiels et les lentilles de contact. Cependant, l'hydrogel de PVA possède une membrane élastique, rigide et des caractéristiques d'hydrophile très limitées qui limitent son utilisation seule en tant que matériau polymère pour pansement. Parmi les différents hydrogels décrits dans la littérature, les hydrogels préparés à l'aide de PVA mélangés avec des polysaccharides et d'autres polymères synthétiques sont attrayants en raison de l'abondance de ces polymères, faciles à la dérivation ou à la modification chimique et, dans la plupart des cas, à une bonne biocompatibilité [73].

III. Alcool polyvinylique (PVA)

Le terme « alcool polyvinylique » recouvre une famille de polymères dont le point commun est de contenir en proportion généralement élevée le motif élémentaire (CH₂-CHOH). Le monomère correspondant, l'alcool vinylique, est inconnu en tant que molécule stable: c'est la forme tautomère de l'acétaldéhyde.

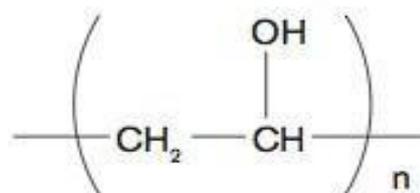


Figure I.15 : La structure chimique de polyvinylalcool

L'alcool polyvinylique a été découvert en 1924 par les scientifiques allemands Hermann et Haehmel. C'est un polymère semi cristallin, synthétique, biodégradable d'origine pétrolière. Il est soluble dans certains solvants tels que l'eau, le N, N diméthylformamide (DMF), le diméthylsulfoxyde (DMSO) et dans le système de solvants DMSO/DMF [74].

Sa linéarité permet aux molécules polyvinylique alcool de s'aligner par des liaisons hydrogènes ce qui lui confère des propriétés filmogènes et adhésives excellentes. Cependant, les propriétés physiques du PVA dépendent généralement de la méthode de préparation comme les autres polymères [75].

Le polymère est obtenu par saponification ou alcoolyse d'un ester polyvinylique. Il est difficile d'obtenir un taux d'hydrolyse de 100% correspondant à l'alcool polyvinylique pur. Il faut répéter la saponification au risque d'obtenir un produit sensiblement dégradé, coloré.

Les propriétés de l'alcool polyvinylique (PVA) dépendent largement de son degré de polymérisation et de hydrolyse comme il est dérivé de l'hydrolyse (ou alcoolyse) de l'acétate de polyvinyle (PVAc). Par conséquent, en se référant au degré d'hydrolyse, nous pouvons diviser les différentes structures du PVA en trois parties :

- Complètement hydrolysée avec un degré d'hydrolyse supérieur à 98%.
- Partiellement hydrolysée de 87% à 89%.
- Partiellement hydrolysée avec approximativement 80% d'hydrolyse. [76]

De part ses propriétés adhésives, sa résistance aux solvants, sa biocompatibilité et sa capacité à diminuer la tension de surface en solution, le PVA a trouvé des applications multiples à la fois dans la papeterie, l'industrie textile, les cosmétiques, les médicaments ou encore comme émulsifiants et dispersants [77].

Puisque le PVA est un polymère (hydrophile) soluble dans l'eau, il est généralement utilisé sous forme de solution aqueuse. Son affinité à l'eau, est due à la forte liaison hydrogène entre le groupe hydroxyle intra et intermoléculaire, est supprimée par un pourcentage inférieur d'hydrolyse, étant donné que les groupes acétates résiduels dans le PVA à degré inférieur d'hydrolyse sont hydrophobes.

Etant un matériel semi-cristalline, le pourcentage de cristallinité du PVA dépend de plusieurs processus (le recuit, la tacticité ...), généralement variant entre 20% jusqu'à 50%. Un pourcentage élevé de cristallinité dans le PVA se traduit en un module élevé et force le rendant ainsi fragile et rigide. Sa résistance à la traction varie de 25 Mpa à 110 Mpa qui diminue avec la cristallinité et l'humidité, mais qui augmente avec l'hydrolyse, la masse moléculaire (Mw) et le recuit. La densité relative se situe entre 1.350g/ml et 1.260g/ml, pour PAV de 100% de cristalline et 0% cristalline, respectivement.[78]

La température de transition vitreuse (Tg) du PVA varie de 58°C à 85°C, chose qui dépend de plusieurs facteurs tels l'hydrolyse, la cristallinité et l'orientation. La température de fusion est entre 180°C à 230°C, dépendant sur l'hydrolyse, la configuration et le niveau d'orientation des chaînes, et la chaleur de fusion, ΔH_f , est reportée comme étant égale à 150 J/g. [79].

III.1.Mode d'obtention du PVA :

Le polyvinyle alcool ne peut pas être synthétisé directement à partir de son monomère vinyle alcool, cela est dû à l'instabilité du vinyle alcool qui se tautomérise en acétaldéhyde plus stable [80] (figure I.16).

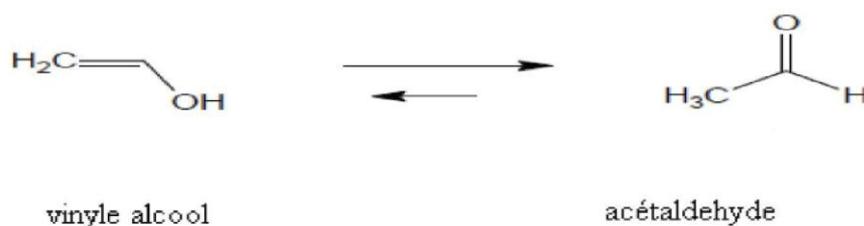


Figure I.16 : Tautomérisation du vinyle alcool en acétaldéhyde. [80]

Le polyvinyle alcool est souvent synthétisé en deux étapes : La première étape, implique la synthèse du poly (vinyle ester) (PVEst) approprié et la deuxième étape consiste en l'hydrolyse du PVEst au PVA. Le PVEst est transformé en PVA par différentes techniques : transestérification/saponification (figure I.17), hydrolyse (figure I.18) et aminolyse (figure I.19). La saponification et l'hydrolyse peuvent utiliser soit des catalyseurs basiques tels que

l'hydroxyde de sodium ou de potassium, soit des catalyseurs acides tels que l'acide sulfurique [80].

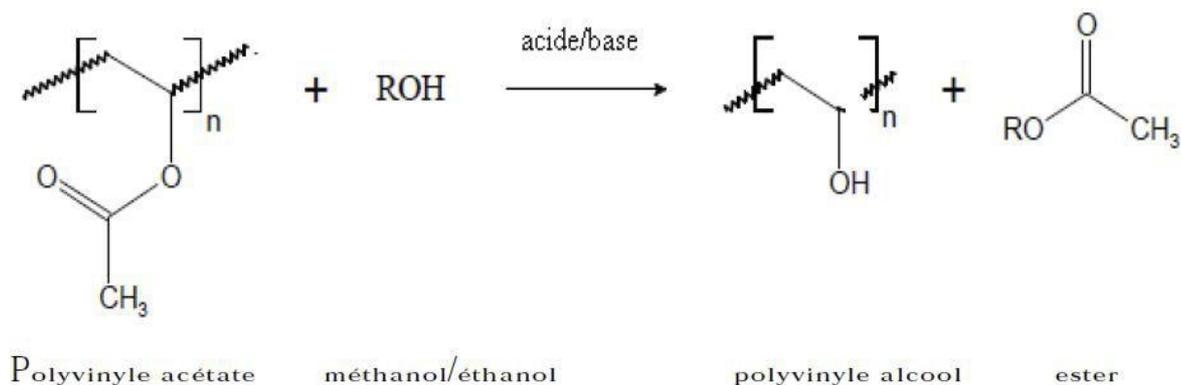


Figure I.17 : Préparation du polyvinyle alcool par transestérification/saponification. [80]

La Trans-estérification est utilisée en industrie parce que l'acide ou la base sont rajoutés en des quantités catalytiques pour promouvoir le changement ester comparé à d'autres techniques qui requièrent une plus grande concentration d'acide/base pendant la synthèse.

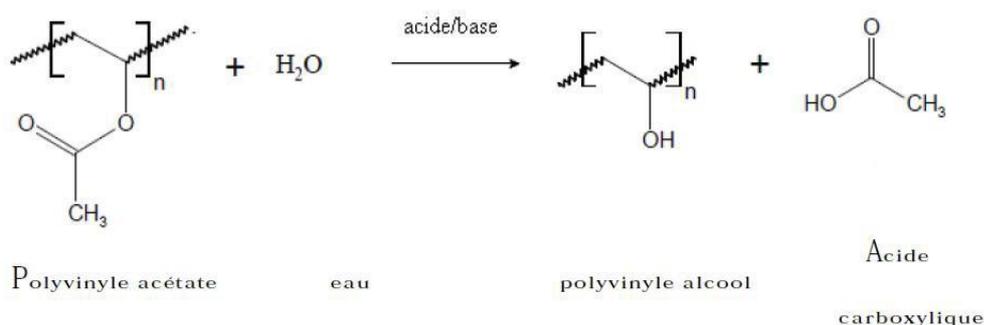


Figure I.18 : Préparation du polyvinyle alcool par hydrolyse. [80]

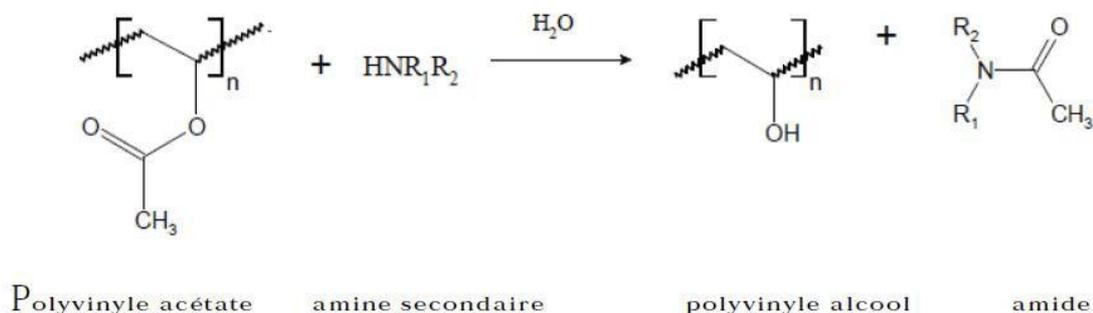


Figure I.19 : Préparation du polyvinyle alcool par aminolyse. [80]

Industriellement, le polyvinyle alcool est obtenu par l'hydrolyse du PVAc synthétisé par polymérisation radicalaire en masse, en solution ou en suspension. Comme la majorité des polymères synthétisés par un mécanisme de polymérisation radicalaire, le PVA présente une structure atactique (les groupements hydroxyles ont une orientation aléatoire). En fonction du degré d'hydrolyse une certaine quantité du groupement acétate peut rester liée à la chaîne du polymère (figure I.20). [81]

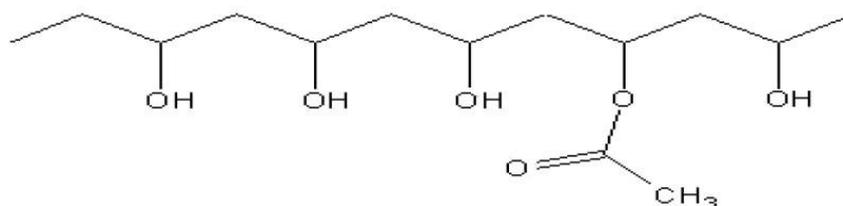


Figure I.20 : Une chaîne de polymère de PVA avec un groupement acétat lié. [81]

Le schéma d'une alcoololyse du PVAc en milieu méthanol et en présence de soude est donné dans la (figure I.21) dans le cas d'une réaction complète et d'une réaction partielle. [82]

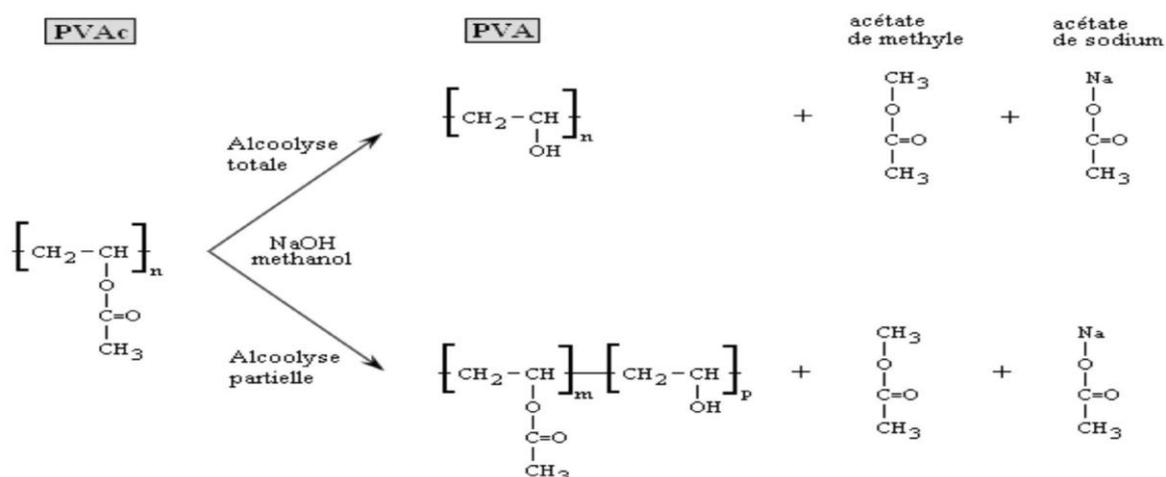


Figure I.21 : Réactions d'alcoololyse totale ou partielle du PVAc. [82]

III.2. PVA comme système de délivrance de médicaments:

En raison de sa bonne capacité de formation du film, de la température à long terme et de la stabilité du pH [83], PVA s'est avéré être un meilleur candidat dans la classe des biomatériaux, en particulier les hydrogels. De plus, le PVA est biocompatible, non toxique et présente une adhérence cellulaire minimale et une absorption de protéines souhaitée dans les applications biomédicales [84]. Les membranes de PVA réticulées présentent une bonne propriété de gonflement et sont également utiles pour maintenir la libération de médicament [85]. La réticulation chimique se traduit généralement par des propriétés polymères modifiées et améliorées telles que la stabilité mécanique, thermique et chimique. La plupart des polymères hydrosolubles ont été utilisés comme réactifs qui subiront des procédés de réticulation physique ou chimique [86]. Des hydrogels de PVA réticulés avec de l'acide maléique ont été signalés pour la délivrance de médicaments ciblés [87]. Des disques d'hydrogel PVA réticulés avec du glutaraldéhyde ont également été signalés pour l'étude de libération du glipizide, un médicament antidiabétique oral [88]. Même les hydrogels de glutaraldéhyde réticulés PVA ont été utilisés pour la libération contrôlée d'acide sulfosalicylique électriquement [89]. Les mélanges de PVA-chitosane ont été utilisés pour l'utilisation contrôlée de la nano-insuline [90]. Le procédé de cycle de congélation / décongélation est un procédé pour obtenir des hydrogels sans utilisation d'agent de réticulation. Les hydrogels de PVA préparés par cycle de congélation / décongélation sont d'excellents candidats biomatériaux car ils présentent un degré élevé de gonflement dans l'eau, une nature élastique caoutchouteuse, ne sont pas cancérogènes et peuvent être facilement acceptés dans le corps [91]. Pour la gestion topique des plaies, les hydrogels de PVA tétrahydroxyborate ont été synthétisés et étudiés pour le système potentiel d'administration de

médicaments [92]. Les hydrogels de PVA et de Chitosane réticulés avec le tétraéthoxysilane ont été étudiés pour la libération contrôlée de l'aspirine [93]. L'Eco-synthèse est un procédé de synthèse d'hydrogels sans utiliser d'agent de réticulation contrairement à la méthode conventionnelle. On a signalé des mélanges PVA / Chitosane pour la libération de l'antibiotique sparfloxacin [94].

Les hydrogels à base de PVA ont des applications limitées en raison d'une mauvaise résistance mécanique. Le mélange de polymères est une méthode simple mais attrayante pour surmonter ce facteur limitant et fournit des propriétés physiques et chimiques améliorées aux hydrogels. Le greffage et la réticulation sont les deux méthodes couramment utilisées pour modifier et appliquer les propriétés fonctionnelles des hydrogels. Les agents de réticulation couramment utilisés pour les hydrogels à base de PVA comprennent le glutaraldéhyde, l'acide maléique, l'acide tartrique ou l'acide citrique, etc. Le greffage d'hydrogels implique généralement la formation de réseaux interpénétrants semi-complets. Un réseau de polymère interpénétré (IPN) est formé lorsqu'un second réseau d'hydrogel est polymérisé dans un hydrogel pré-polymérisé. Ceci se fait typiquement par immersion d'un hydrogel pré-polymérisé dans une solution de monomères et un initiateur de polymérisation. Les IPN peuvent être formés soit en présence d'un réticulant pour produire un réseau polymère entièrement interpénétrant (IPN complet), soit en l'absence d'un mécanisme de réticulation pour générer un réseau de polymères linéaires incorporés dans l'hydrogel d'origine (semi-IPN). [95]

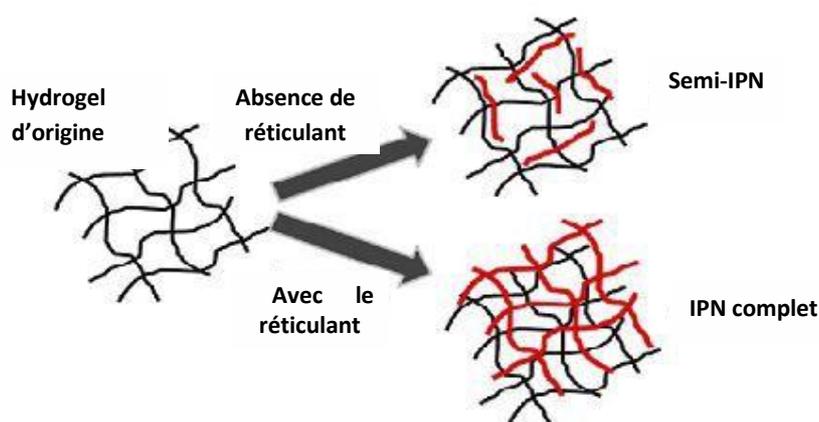


Figure I.22 : Formation et structure des réseaux de polymères semi-et interpénétrés (IPN). [95]

Les microsphères du réseau de polymère interpénétré (IPN) du CM-cellulose et du PVA de sodium ont été préparées avec une méthode de réticulation par émulsion sans étude et ont été étudiées pour la libération par voie orale d'un AINS, du diclofénac sodique. Les semi-IPN composés de PVA et de poly (acide 4-acétyl acryloyle et acétate-co-acrylique) ont été synthétisés par voie de polymérisation en solution et se sont ensuite caractérisés. Le polyacrylamide greffé PVA / polyvinylpyrrolidone semi-IPN a été conçu par une simple voie de polymérisation radicalaire et les propriétés de gonflement ont été démontrées [95].

Une série de semi-IPN sensible au pH composée de PVA et de 21-starter de polyamide [2 (diméthylamino) méthyle d'éthyle] a été préparée et étudiée pour la libération de riboflavine. Le semi-IPN comprenant de l'acide polyacrylique (PAA) greffé au chitosane et de l'alcool polyvinylique a été utilisé comme hydrogels superabsorbants et a été étudié pour leur absorption d'eau. Les IPN d'alginate de sodium et de PVA préparés par procédé de coulée par solvant ont été développés pour l'administration transdermique du médicament anti-hypertensif prazosinhydrochloride [96]. Les IPN de PVA et PAA synthétisés par une méthode d'émulsion non conventionnelle sans utiliser de réticulant et les microsphères d'hydrogel normaux IPN PVA-PAA / NaCl préparés en utilisant du toluène saturé de glutaraldéhyde comme agent de croisement ont été comparés pour l'étude de libération du chlorhydrate de diltiazem. Les hydrogels d'acide Psyllium-PVA-acrylique ont été désignés pour étudier le procédé de libération du médicament antibiotique chlorhydrate de tétracycline. Les hydrogels de PVA et de PAA réticulés thermiquement ont été étudiés pour leurs propriétés de gonflement et la propriété de libération de la drogue indométhacine [97].

III.3. Avantages et inconvénients de PVA :

Comme c'est un hydrogel, le PVA possède également les mêmes avantages que celles des hydrogels qui sont en premier intention la non toxicité et la biocompatibilité, deux avantages principales qui permettent une large application médicale. [98,99]

La PVA a une résistance thermique et une stabilité thermique relativement faible pour certaines applications, d'excellentes propriétés mécaniques telles que: résistance ($1,6 \pm 0,1$ GPa), module élastique (48 ± 3 GPa), souche ($6,5\% \pm 1,4\%$) et ténacité (40 ± 6 J. G⁻¹) et la flexibilité à l'état sec. [100]

Pour surmonter les performances biologiques limitées et pour améliorer les propriétés mécaniques du PVA, une nouvelle classe de bionanocomposites PVA conçue par l'ingénierie a été introduite récemment. [101]

On peut ajouter comme avantages :

- Un bon transport de cellules et de produits nutritifs à partir de cellules
- Peut être facilement modifié avec des ligands d'adhésion cellulaire
- Peut être injecté in vivo comme un liquide qui gélifie à la température corporelle
- Habituellement biocompatible. [102]

Les principaux inconvénients sont la difficulté de manipulation, Peut être difficile à charger des médicaments et des cellules, puis réticuler in vitro comme une matrice préfabriquée, Peut être difficile à stériliser, en plus qu'ils sont habituellement mécaniquement faible.

Chapitre 2

Matériels et Méthodes

L'élaboration d'un matériau synthétique pour pansement occlusif est en ce moment un domaine de grand intérêt commercial. Un matériau idéal pour pansement devrait être flexible, fort, perméable à la vapeur d'eau et aux métabolites, et être en mesure de couvrir la blessure pour empêcher l'infection bactérienne.

Les hydrogels à base d'alcool polyvinylique (PVA) réticulé, possèdent la plupart des de ses propriétés, qui en font un candidat idéal en tant que matériau pour pansement. De plus, ces hydrogels également créent un environnement humide qui encore accélère le processus de guérison.

Le PVA peut être réticulé par différentes méthodes physiques ou chimiques tels que le faisceau d'électrons, les irradiations γ , les cycles répétés gel-dégel, la réaction avec les réactifs bifonctionnels tels que l'acide borique, les dialdéhydes, les acides dicarboxyliques, les dianhydrides, les chlorures d'acides, l'épichlorhydrine, etc. [103]

À l'heure actuelle, le PVA est l'un des polymères les plus utilisés pour mettre au point des hydrogels synthétiques, cependant, l'hydrogel à base de PVA possède une élasticité insuffisante qui limite son utilisation autant que pansement. Pour pallier à cet inconvénient de nouveaux hydrogels sont préparés en utilisant le PVA mélangé avec des polysaccharides. Ces dernières décennies, le besoin de polysaccharides a augmenté de façon intensive en particulier dans les applications biomédicales, car les polysaccharides sont des polymères biologiques qui peuvent être obtenus à partir de plusieurs sources telles que des sources microbiennes (exemple du dextrane, du glucane et des alginate), des sources animales (exemple du chitosane et de la gélatine) et des sources végétales (exemple, de l'amidon et de la cellulose)

Le but de cette étude était d'élaborer des films hydrogels PVA par réticulation chimique en utilisant un dialdéhyde qui est le glutaraldéhyde. Nous avons également intégré un principe actif qui est l'acide salicylique en présence de deux types d'excipients à savoir la β -cyclodextrine (BCD) et le chitosane (CHI.), nous avons également procédé à l'évaluation de son modèle de libération.

Le chitosane, est un copolymère de glucosamine et de N-acétyl glucosamine liées en positions 1-4 par des liaisons glucosidiques (Figure II.1), c'est un dérivé par dé-acétylation partielle de la chitine. Le chitosane est un des amino polysaccharides naturels les plus abondants. Le chitosane à plusieurs applications en pharmacie, biotechnologie, il a une

biocompatibilité énorme, une biodégradabilité, et une excellente activité antibactérienne. Le chitosane à poids moléculaire élevé est insoluble dans l'eau mais peut être dissout dans une solution eau- acide acétique. [104]

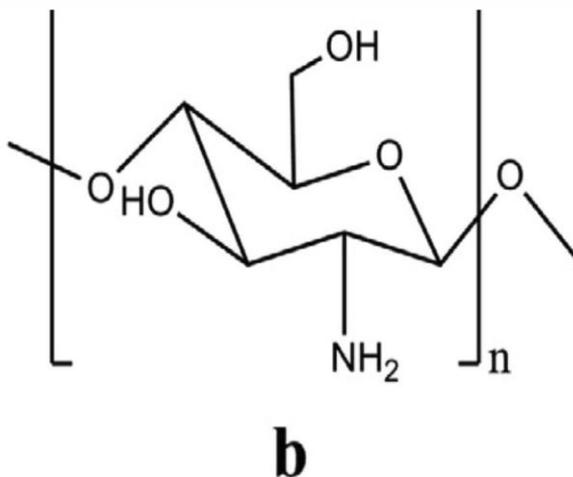


Figure II.1 : Structure chimique du chitosane [104]

Les BCD sont un groupe d'oligosaccharides cycliques structurés décrites pour la première fois par Schardinger [105]. Elles sont Produites par la dégradation enzymatique bactérienne de l'amidon. [106]

Les BCD ont la forme d'un tronc de cône, principalement en vue de la conformation de la chaire des unités de glucopyranoside [107]. Parce que leurs groupes hydroxyle sont orientés vers la surface moléculaire extérieure, les BCD ont un environnement micro hétérogène, l'extérieur ayant des propriétés hydrophiles et la cavité interne étant hydrophobe [108]. Par conséquent, les CD peuvent accueillir des molécules lipophiles, ou même des polymères pour former du complexe d'inclusion dans des solutions aqueuses. [109]

Les BCD peuvent être utilisés comme agents de réticulation, pour améliorer les propriétés «gonflement» des hydrogels et contribue davantage à protéger le médicament piégé à l'intérieur de la cavité (Figure II.2) [110]. Par conséquent, les systèmes composés par les polymères et la cyclodextrine ont été étudié pour des éventuelles applications de traitement des plaies.

Les hydrogels à base de BCD résultent du "filetage" des BCD sur des parties de polymères ou de copolymères à haute masses moléculaires. Le complexe BCD-médicament peut être ajouté au polymère après ou pendant la réticulation du gel, via un greffage ou par réticulation directe avec des éthers diglycidyliques.

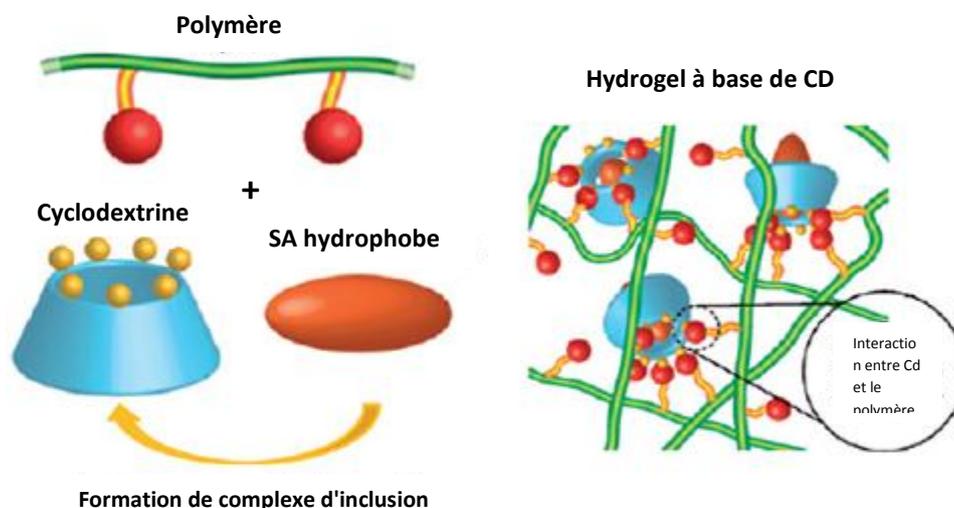


Figure II.2 : Représentation schématique de l'hydrogel à base de BCD, où BCD peut avoir deux utilitaires: agent de réticulation et un fournisseur de médicaments[110].

1. Présentation du principe actif :

L'acide salicylique (ACS) est un solide cristallin incolore qu'on trouve naturellement dans certains végétaux, dont le saule (d'où il tire son nom), utilisé comme médicament et comme précurseur de l'acide acétylsalicylique, l'aspirine.

1.1. Structures chimiques :

L'acide salicylique ou acide 2-hydroxybenzoïque est un composé organique aromatique, l'un des trois isomères de l'acide hydroxybenzoïque, constitué d'un noyau benzénique substitué par un groupe carboxyle (acide benzoïque) et un groupe hydroxyle (phénol) en position ortho, de formule brute : $C_7H_6O_3$ et de formule semi-développée : $HO-C_6H_4-COOH$.

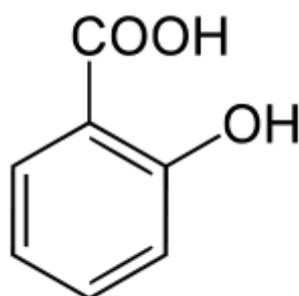


Figure II.3 : Structure chimique de l'acide salicylique.

1.2. Schéma de synthèse :

Le groupe hydroxyle peut réagir avec l'acide acétique pour former de l'acide acétylsalicylique, ou aspirine. Industriellement, l'acide salicylique est synthétisé par la réaction de Kolbe : L'acide salicylique forme avec l'ion salicylate un couple acide/base de formule $C_6H_4OHCOOH$ / $C_6H_4OHCOO^-$.

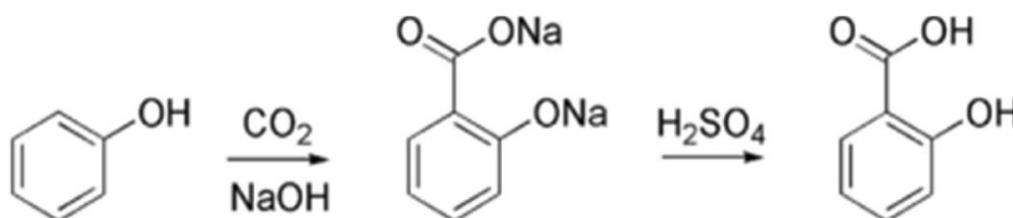


Figure II.4 : Schéma de synthèse de l'acide salicylique.

1.3. Propriétés pharmaceutiques :

Les propriétés médicales de l'acide salicylique sont connues depuis longtemps, surtout pour son action contre la fièvre. On l'extrayait principalement du saule, *salix* en latin dont il tire son nom. Dans la lutte contre la fièvre, il est désormais supplanté par d'autres médicaments plus efficaces comme l'aspirine (qui en est un dérivé), ou le paracétamol.

Il n'est désormais plus utilisé pour son action apaisante (analgésique) et on le retrouve dans de nombreux produits en dermatologie en complément d'un autre principe actif. Il est par exemple utilisé dans le traitement de l'acné, des verrues etc...

1.4. Propriétés physico-chimiques :

Ingéré en grandes quantités, c'est un produit toxique, mais en de moindres quantités il est utilisé comme conservateur alimentaire et antiseptique. Le tableau ci-dessous résume quelques-unes de ses propriétés.

Tableau II.1 : Propriétés physico-chimiques de l'acide salicylique

Point de sublimation	76°C
Point de fusion	159°C
Densité relative (eau = 1)	1.4
Solubilité dans l'eau à 20°C	0.2 g/100 ml
Tension de vapeur à 130°C	114 Pa
Densité de vapeur relative (air = 1)	4.8
Point d'éclair	157°C
Température d'auto-inflammation	540°C

1.5. Courbe d'étalonnage de l'acide salicylique :

Pour estimer la concentration de la SA libérée à partir des échantillons (films hydrogels), on a dessiné la courbe d'étalonnage dans l'éthanol. 5 mg d'acide salicylique ont été dissout dans 100 ml de tampon pour obtenir la solution standard de travail de 50 $\mu\text{g} / \text{ml}$. Des volumes croissants de la solution mère ont été transférés dans des fioles jaugées de 25 ml et le volume a été ajusté à 25 ml avec le solvant. Les mesures ont été effectuées dans la gamme UV, à la longueur d'onde de 297 nm où le spectre SA présente un maximum, contre la solution blanche préparée de la même manière sans addition de l'acide salicylique. Les courbes étaient adaptées à une ligne droite selon une équation $A = 0.0257 C - 0.0008$, où C est la concentration de SA (en $\mu\text{g} / \text{ml}$) dans la solution et A est l'absorbance à 297 nm mesurée dans une cellule de quartz de 1 cm (Coefficient de corrélation: $R^2 = 0.9996$).

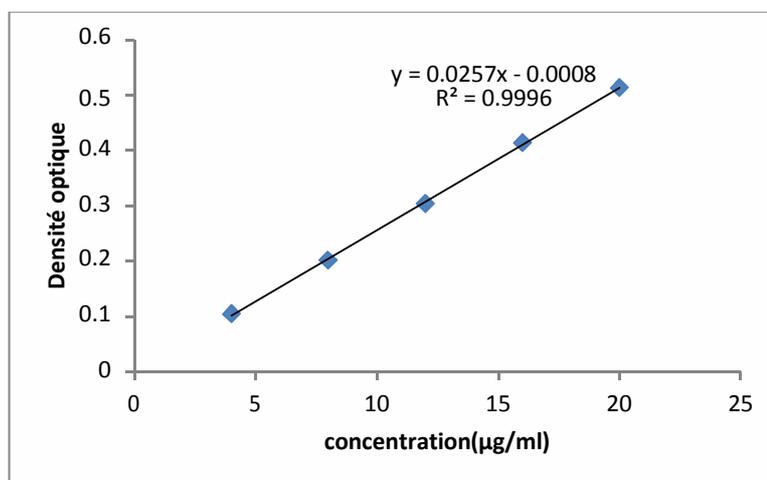


Figure II.5 : Courbe d'étalonnage de l'acide salicylique en solution aqueuse

2. Préparation des hydrogels

2.1. Principe

Les hydrogels de PVA à 10% ont été préparés par réticulation chimique en utilisant le glutaraldéhyde comme agent de réticulation et de l'acide chlorhydrique (HCl) concentré comme un catalyseur. Trois types de films hydrogels ont été préparés : PVA réticulé seul ; PVA réticulé+ le chitosan et PVA réticulé + la β -cyclodextrine.

2.2. Produits utilisés

Produits	Formule chimique	Origine	Caractéristiques
Polyvinylalcool(PVA)	$\left(\text{CH}_2 - \underset{\text{OH}}{\text{CH}} \right)_n$	Fluka	hydrolysé à 99%, MW = 72.000 g.mol/l
Glutaraldéhyde (GL)	$\text{C}_5\text{H}_8\text{O}_2$	Merck	solution aqueuse (25% en volume)
β -cyclodextrine(BCD)	$(\text{C}_6\text{H}_{10}\text{O}_5)_n$	Sigma aldrich	poudre blanche
Ethanol	$\text{CH}_3\text{CH}_2\text{OH}$	Panreac	95.1 - 96.9 % 0.789 kg/l (20°C)
Acide chlorhydrique (HCl)	HCl	Sigma-Aldrich	(37%)

2.3. Mode opératoire :

1g de PVA a été dissous dans 10 ml d'eau distillé chauffée 70-80 ° C et ce pendant presque 2 h pour avoir une dissolution complète du polymère. Les expériences ont été réalisées dans le montage si dessous :

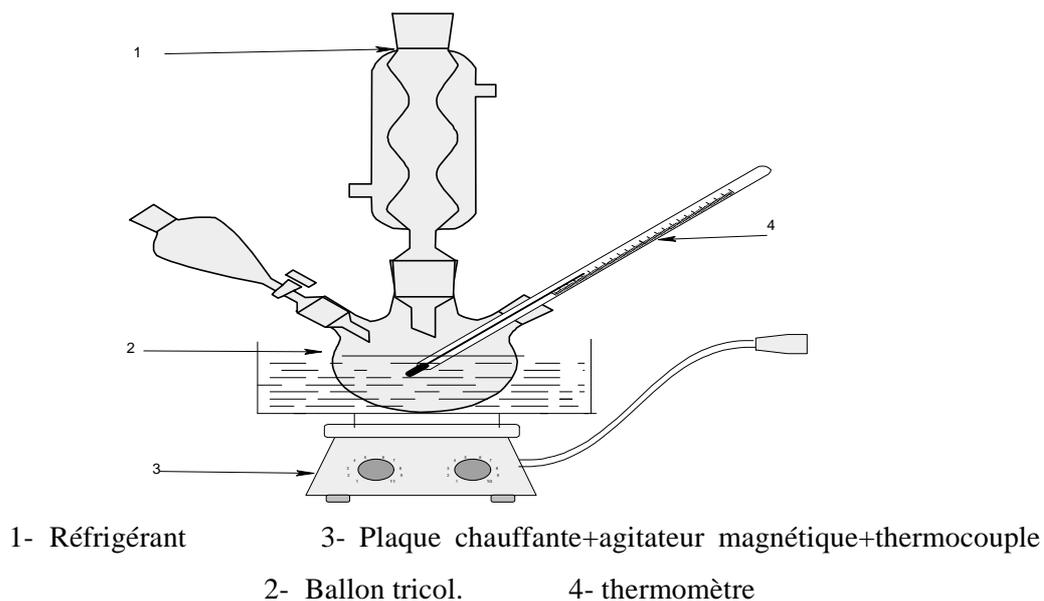


Figure II.6 : Schéma d'un montage à reflux.

Ensuite, la solution visqueuse claire (environ 10%) a été laissée refroidir à température ambiante. L'acide salicylique, dissous dans l'éthanol, a été mélangé avec la solution de PVA, maintenu à une température constante de 25 ° C sous agitation à 300 tr / min pendant une heure. A la solution précédente, on ajoute 0.1 ml de glutaraldéhyde en tant qu'agent de réticulation et 0.5 ml d'HCl concentré (1M) comme catalyseur. Le mélange a été agité brièvement à température ambiante pour permettre la réticulation du PVA. La solution a ensuite été versée sur une boîte de Petri propre et laissée sécher pendant 48 h à température ambiante. De manière similaire, des films de PVA avec addition de β -cyclodextrine et de chitosane ont également été synthétisés. Les diverses compositions de film sont présentées dans le Tableau II.2.

Tableau II.2 : Composition des films préparés

Numéro de film	Teneur de PVA (% en poids)	Teneur de l'acide salicylique (g)	Quantité de β -cyclodextrine(g)	Quantité de chitosane(g)
F1	10	0.05	-	-
F2	10	0.05	0.025	-
F3	10	0.05	-	0.06

3. Évaluation physique des hydrogels préparés

3.1. Inspection visuelle

Les films préparés ont été examinées pour leurs caractéristiques physiques: la couleur, l'homogénéité et la séparation des phases.

3.2. Détermination du pH de surface des gels

Les valeurs de pH de surface des hydrogels préparés ont été déterminées après trempage de chaque film hydrogel (1 cm² de surface) dans 1 ml d'eau distillée pendant une minute. Après le temps de trempage, le pH de la surface humide a été mesuré en plaçant l'électrode en contact avec la surface des hydrogels.

3.3. Détermination du pourcentage de gélification

Les échantillons ont été séchés dans un four (50 ° C) pendant 6 h puis pesés, la masse des films secs étant (m_o). Après cela, les films hydrogels ont été trempés dans de l'eau distillée pendant 24 h jusqu'à atteindre un poids constant afin d'enlever les parties solubles. Les gels ont ensuite été séchés à nouveau à 50 ° C et pesés, on note la masse obtenue (m_e). Le pourcentage de gélification (%) a été calculé selon l'équation suivante [9].

$$Gelation (\%) = (m_e / m_o) \times 100 \quad (II.1)$$

3.4. Détermination du tauxgonflement en fonction du temps

Un échantillon de masse m_0 de films hydrogel obtenue est immergé dans l'eau distillé. Après chaque intervalle régulier de temps t (minutes), on fait sortir l'échantillon du milieu liquide,

on essuie très rapidement sa surface et on le pèse. Le taux de gonflement G est déterminé par la relation suivant:

$$\%G = \frac{m-m_0}{m_0} \times 100 \quad (\text{II.2})$$

Avec:

m : La masse de l'échantillon à l'état gonflé.

m_0 : La masse de l'échantillon à l'état sec.

4. Caractérisation des films préparés

4.1. Spectroscopie Infrarouge à Transformée de Fourier

La spectroscopie Infrarouge est une spectroscopie moléculaire vibrationnelle. Basée sur l'absorption d'un rayonnement infrarouge par le matériau analysé. Elle permet via la détection des vibrations caractéristiques d'identifier les fonctions chimiques présentes. La comparaison entre rayonnement incident et transmis à travers l'échantillon suffit par conséquent à déterminer les principales fonctions chimiques présentes dans l'échantillon.

Les mesures spectrales FT IR ont été effectuées à l'aide d'un spectromètre Bruker Vertex 70. Pour chaque spectre, la moyenne de 100 balayages successifs, dans la gamme de 400-4000 cm^{-1} avec une résolution de 2 cm^{-1} a été enregistrée. Le logiciel Essential FTIR v3.50.114 a été utilisé pour le traitement des données.



Figure II.7 : Photo du spectrophotomètre Infrarouge à Transformée de Fourier utilisé.

4.2. Microscope optique

L'analyse de la morphologie de surface des films d'hydrogel a été effectuée en utilisant un microscope optique (*Leica*) relié à un microordinateur pour permettre la prise et l'enregistrement des photos qui ont été prise à un grossissement de 500 fois.



Figure II.8 : Photo du microscope optique utilisé pour les caractérisations.

5. Pénétration microbienne (in vitro)

Le test de pénétration microbienne a été effectué pour évaluer la résistance des pansements contre la transmission microbienne de l'environnement à la surface supérieure de la plaie. La capacité des hydrogels à prévenir la pénétration microbienne a été testée en plaçant les feuilles d'hydrogel sur un flacon ouvert de 10 ml contenant 5 ml de bouillon nutritif et maintenu en place avec un couvercle à vis (zone d'essai: 0,8 cm²) [10]. Le contrôle négatif était un flacon fermé avec une boule de coton bien emballée, tandis que le contrôle positif était un flacon ouvert. Les flacons testés ont été placés dans un environnement ouvert pendant 1 semaine. La nébulosité du bouillon nutritif dans n'importe quel flacon a été enregistrée comme contamination microbienne.

6. Test de dissolution in vitro

Les essais de libération de SA ont été effectués en immergeant 20 mg de tapis de films dans 10 ml de solution tampon. A une période spécifiée comprise entre 0 et 44 h, 3 ml de la solution tampon ont été retirés et remplacés par le même volume de solution tampon fraîche, avec un intervalle de 4h entre chaque prélèvement. Pour estimer la concentration de la SA libérée à partir des échantillons, on a dessiné la courbe d'étalonnage dans le tampon (pH 5,5).

6.1. Préparation de la solution tampon (PBS)

Des études de dissolution in vitro sont réalisées à 5,5 pH de la peau. Les solutions stock (a) et (b) ont été préparées en dissolvant 1,1186 g de phosphate disodique (Na_2HPO_4) dans 100 ml d'eau distillée et 0,9112 g de phosphate monosodique (NaH_2PO_4) dans 100 ml d'eau, respectivement. La solution tampon phosphate (pH 5,5) a été préparée en mélangeant 144,15 ml de solution mère (a) avec une solution mère 5,85 (b). La solution de pH peut être ajustée en utilisant de l'acide chlorhydrique 0,1 N si nécessaire.

Chapitre 3

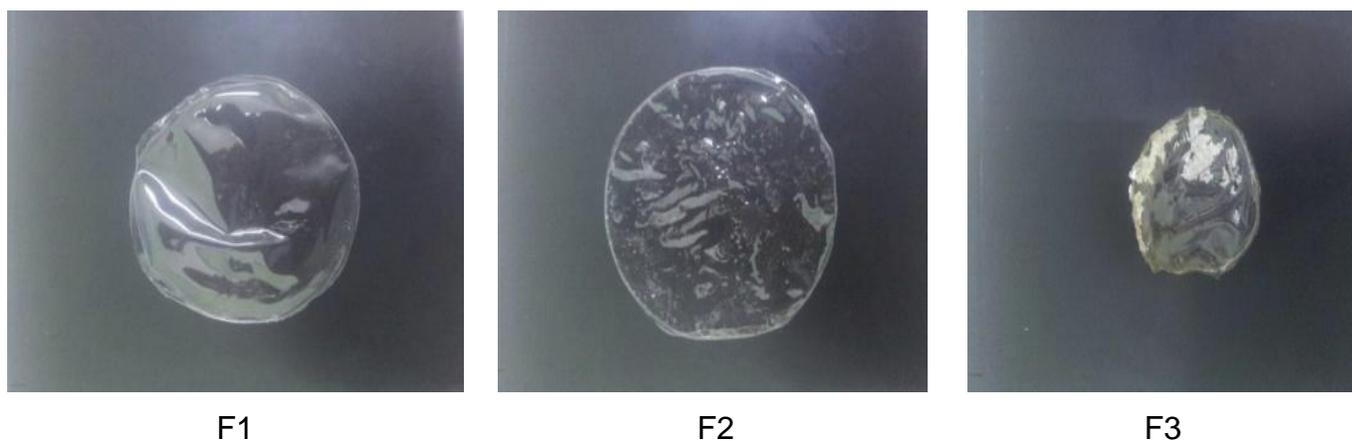
Résultats et discussion

Les hydrogels sont des réseaux tridimensionnels et réticulés de polymères hydrosolubles. Les hydrogels peuvent être fabriqués à partir n'importe quel polymère hydrosoluble, englobant une large gamme de compositions chimiques ainsi que des propriétés physiques différentes. Les propriétés physiques uniques des hydrogels ont suscité un intérêt particulier pour leur utilisation dans les applications de délivrance de médicaments. Leur structure hautement poreuse peut facilement être réglée en contrôlant la densité de réticulation dans la matrice de gel et l'affinité des hydrogels pour l'environnement aqueux dans lequel elles gonflent. Leur porosité permet également le chargement de médicaments dans la matrice de gel et la libération subséquente du médicament à une vitesse dépendant du coefficient de diffusion de la petite molécule ou de la macromolécule à travers le réseau de gel.

Notre travail concerne la mise au point d'hydrogels à base de polyvinylalcool (PVA) réticulé par voie chimique en utilisant le glutaraldéhyde comme agent de réticulation, nous avons aussi procéder à la caractérisation de ces hydrogels ainsi que l'examen de leur potentiel autant que système de délivrance de principe actif, dans notre cas nous avons choisi l'acide salicylique, a cet effet nous avons effectué une modéliser de la diffusion de ce principe actif à partir de ces films hydrogels contenant la β -cyclodextrine et le chitosane .

1. Inspection visuelle

L'inspection des hydrogels préparés montre qu'ils sont transparents, lisses et de consistance semi-solide. les films F1, F2 et F3 obtenue après réticulation sont montrés dans la figure ci-dessous.



FigureIII.1 : Images des films obtenus ([F1 : PVA] ; [F2 : PVA+BCD] ; [F3 : PVA+CHI]).

2. Le pH de la surface

Le pH très acide de toute préparation topique peut provoquer une irritation de la peau. La présence du BCD et CHI dans l'hydrogel a considérablement augmenté l'acidité superficielle de l'hydrogel. Bonferoni et al. (2006) [111], ont rapporté que les gels de CHI ont une plage de pH de 3,3 à 4,1 ce qui est encore compatible avec les valeurs physiologiques du pH. Nos résultats étaient conformes à ce qui précède, car le pH de PVA / CHI a été jugé légèrement acide (pH de 3,35). Les valeurs de pH des différents films (F1, F2 et F3) sont montrées dans le tableau III.1.

Tableau III.1 : Valeurs de pH des hydrogels préparés

Film	pH
F1	4.85
F2	4.35
F3	3.35

3. Taux de gel

L'influence de CHI et BCD sur le pourcentage de la fraction de gel est indiquée dans le tableau III.2. Le taux de gel dans la formulation contenant que la SA était relativement élevée (94.41), suggérant que le PVA était presque complètement réticulé. Pour les deux formulations contenant le CHI et la BCD, on remarque une diminution de taux de gel surtout pour celle contenant le chitosane. Généralement, à mesure que le taux de gel diminue, la résistance du gel est affaiblie et l'élasticité augmente. Par conséquent, CHI et BCD pourraient être utilisés pour contrôler la fraction de gel et la résistance de l'hydrogel car elles réduisent la réaction de réticulation entre les polymères dans le gel.

Tableau III.2 : Taux de gel pour les films F1, F2 et F3

Film	Taux de gel(%)
F1	94.41
F2	71.53
F3	65.22

4. Taux de gonflement en fonction de temps

Les différentes courbes représentant la variation du taux de gonflement des différents films hydrogels en fonction du temps mesuré dans l'eau distillée sont représentées dans la Figures III.2.

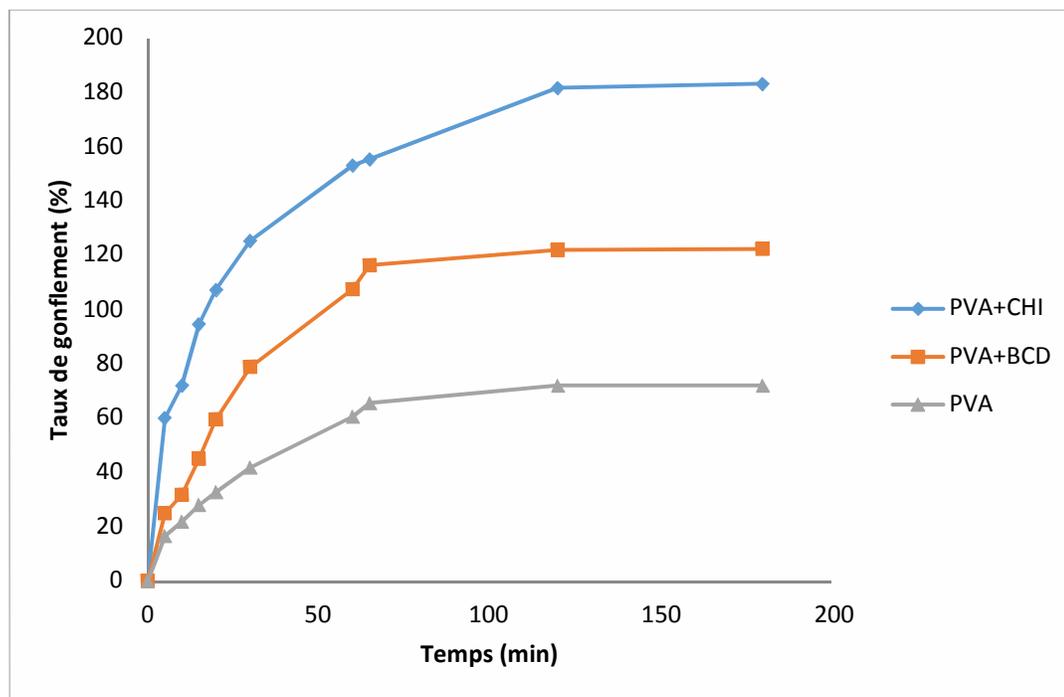


Figure III.2 : Pourcentage de gonflement des différents films PVA.

Généralement, les hydrogels moins réticulés ont tendance à montrer une absorption d'eau plus élevée, car la structure hautement réticulée ne pouvait pas supporter beaucoup d'eau dans la structure du gel. L'hydrogel PVA/CHI (F3) a montré la plus forte augmentation du taux de gonflement, tandis que l'hydrogel PVA seul (F1) présentait le taux de gonflement le plus bas. Ces résultats sont prévisibles car la teneur en CHI dans la préparation (F3) est élevée par conséquent, elle réduit la réaction de réticulation entre les polymères dans le gel. Même chose pour la formulation (F2) ou la présence de BCD réduit la réticulation dans le polymère. Par conséquent, la présence de CHI ou BCD améliore la capacité du gel pour absorber l'eau et accélère la cicatrisation des plaies en absorbant toute sécrétion conduisant à un séchage plus rapide de la plaie.

5. Pénétration microbienne

Dans le test de pénétration microbienne, les tubes témoins positifs ont été testés pour s'assurer que le bouillon nutritif était approprié pour la croissance bactérienne, tandis que les tubes témoins négatifs ont été testés car ils représentent un état exempt de contamination bactérienne intrinsèque. Les résultats ont montré que la contamination microbienne n'a pas été observée dans les tubes recouverts de formules différentes (F1, F2, et F3) ou dans les tubes témoins négatifs. Seuls les tubes témoins positifs avaient une contamination bactérienne. Ceci indique que les feuilles d'hydrogel développées ont un bon potentiel d'utilisation comme pansements pour plaies en raison de l'imperméabilité du PVA aux bactéries. Par conséquent, les gels réduisent la contamination primaire de la plaie ainsi que leur capacité à protéger la plaie contre une infection bactérienne secondaire.

6. Examen par microscope optique

La figure III.3 montre les différentes images prises par microscope optique avec un grossissement de 500 fois, où l'on remarque que les différentes rayures qui représentent le réseau polymérique tridimensionnel, semblent presque identiques pour le PVA net et le PVA réticulé, toutefois on observe une certaine hétérogénéité de surface lors de l'ajout de chitosane ou de β -cyclodextrine, et aussi un élargissement de l'espace entre ces rayures. Toutefois, il est à noter que ce grossissement n'est pas assez pour révéler plus de renseignements sur l'aspect des surfaces de ces hydrogels.

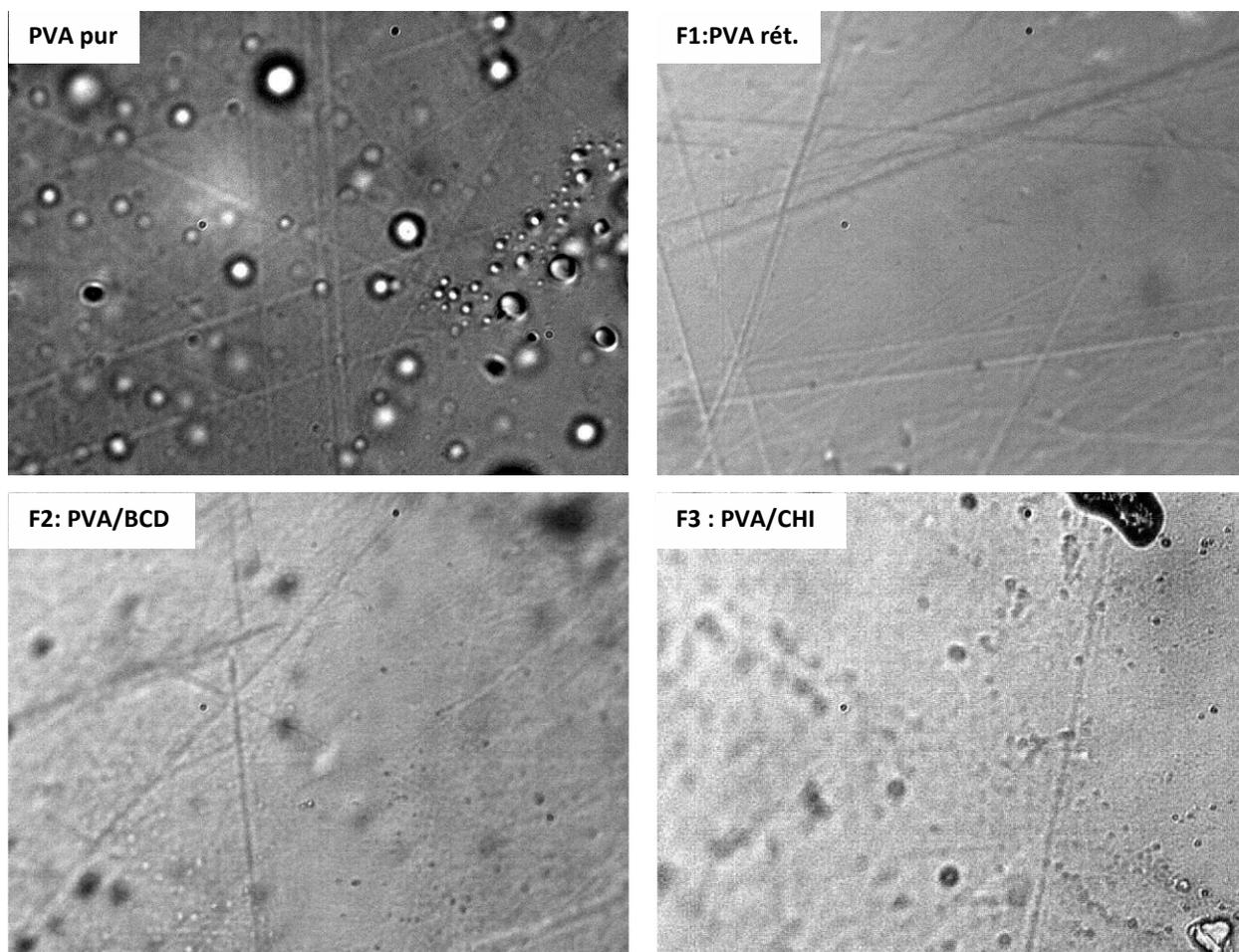


Figure III.3 : Morphologie de la surface des films vue par microscope optique au grossissement 500 fois.

7. Spectre FTIR

Les mesures spectrales FT IR ont été effectuées à l'aide d'un spectromètre Bruker Vertex 70. Pour chaque spectre, la moyenne de 100 balayages successifs, dans la gamme de $400\text{-}4000\text{ cm}^{-1}$ avec une résolution de 2 cm^{-1} a été enregistrée. Le logiciel Essential FTIR v3.50.114 a été utilisé pour le traitement des données.

La spectroscopie infrarouge à transformée de Fourier FTIR a été utilisé pour caractérisé la présence de groupes chimiques spécifiques dans les films PVA réticulés avec le glutaraldéhyde (GA) et ceux réticulé en présence de CHI et BCD.

La figure III.4 représente Le spectre infrarouge de référence du PVA pur, avec différents taux d'hydrolyse ou l'on observe les différentes bandes caractéristiques des groupements constituants

le polyvinylique alcool pur (PVA), telles que les bandes à 3427 cm^{-1} (groupements hydroxyles (-OH)) et 1735 cm^{-1} (groupement esters).

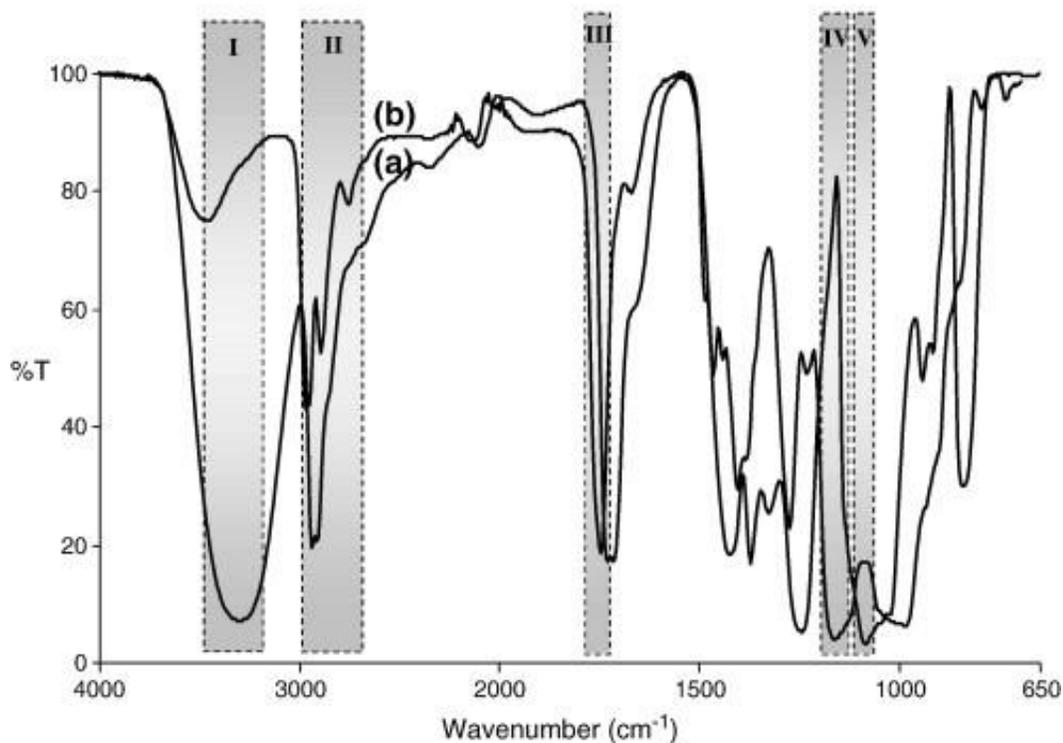


Figure III.4 : Spectre FTIR du PVA avec différents taux d'hydrolyse (a) PVA-88-85, PVA-96-85, (b) PVA-98-85 [112]

L'identification des différentes bandes caractéristiques de ce spectre se fait à l'aide des tables de spectres infrarouges en s'inspirant, aussi, des résultats rapportés par la littérature (tableau III.3 et III.4).

Tableau III.3 : Bandes caractéristiques du PVA pur

Position du pic (exprimée en nombre d'onde cm^{-1})	Attribution des bandes
3427 (région I)	Vibration de valence de groupement OH [motif(-CH-CH ₂ -OH)].ces vibrations se produisent entre 3200 et 3550 cm^{-1}
2923 (région II)	Vibration d'élongation des groupements CH ₂ -CH ₃ .ces vibrations se produisent entre 2850 et 3000 cm^{-1}
1735 (région III)	Vibration d'élongation des groupements C=O avec une forte intensité .ces vibrations se produisent entre 1735 et 1750 cm^{-1}
1631(région III)	Vibration de valence de la liaison C-C de chaine polymérique de PVA avec une intensité moyenne .ces vibrations se produisent entre 1620 et 1690 cm^{-1}
1442 (région IV et V)	Vibration de déformation des groupements CH ₂ et CH ₃ avec une intensité moyenne. ces vibrations se produisent entre 1461 et 1417 cm^{-1}

Tableau III.4 : Bandes caractéristiques du PVA réticulé par le glutaraldéhyde GA

Groupements chimiques		Nombre d'onde (cm^{-1})
PVA+GA	O-H des liaisons hydrogènes intramoléculaires et intermoléculaires	3550-3200
PVA+GA	C-H des aldéhydes	2 pics entre 2830-2695
PVA+GA	C=O	1750-1735
PVA+GA	C-O-C	1150-1085

6.2.1 Caractérisation spectrale du F1

Tous les spectres FTIR présentent les bandes d'absorption caractéristiques typiques du poly (alcool vinylique) qui peuvent être attribuées aux vibrations des liaisons C = O, C-H, C-OH, C-O. Les échantillons de film PVA donnent une bande très forte et légèrement large centrée à environ 3524 cm^{-1} en tant que vibration d'étirement du groupe OH. Ceci indique une présence à la fois de la liaison à l'hydrogène fort comme intraet / ou intertype et les groupes hydroxyle libres. Les groupes hydroxylés provenant de l'eau résiduelle contribuent également à cette bande. Dans la région ($2800\text{-}3000 \text{ cm}^{-1}$), les bandes de vibration élastiques CH₂ symétriques (vs) et antisymétriques (vas) sont particulièrement remarquables [113].

D'autres bandes vibratoires d'étirement apparaissent à 1650 cm^{-1} pour les groupes C-C. En complément des vibrations d'étirage C-H, les bandes de déformation C-H apparaissent à environ 1420 cm^{-1} (CH₂) et 1328 cm^{-1} (C-CH₃). Les vibrations d'étirement C-O-C corrélées à la cristallinité du polymère apparaissent à environ 1090 cm^{-1} .

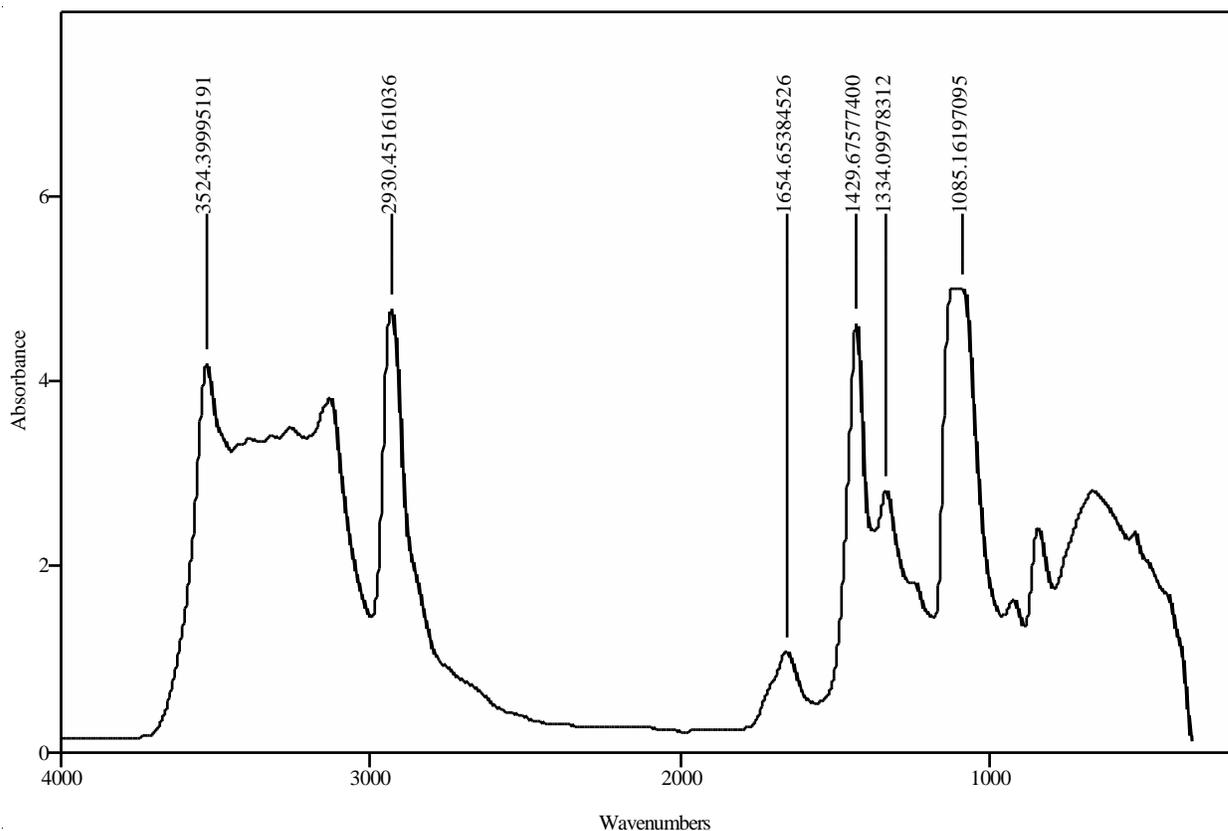


Figure III.5 : Spectre infrarouge du F1(PVA).

6.2.2 Caractérisation spectrale du F2

La figure III.6 montre les spectres FT-IR des hydrogels PVA-BCD, qui présentent les bandes caractéristiques de PVA et BCD. La bande forte et large de 3090 à 3540 cm^{-1} est attribuée à l'absorption de groupes hydroxyles des composants BCD et PVA, tandis que le pic centré à 2930 cm^{-1} est attribué à la vibration d'étirement du C-H. La bande de 1130 à 1050 cm^{-1} sont des groupes éther de β - CD et PVA.

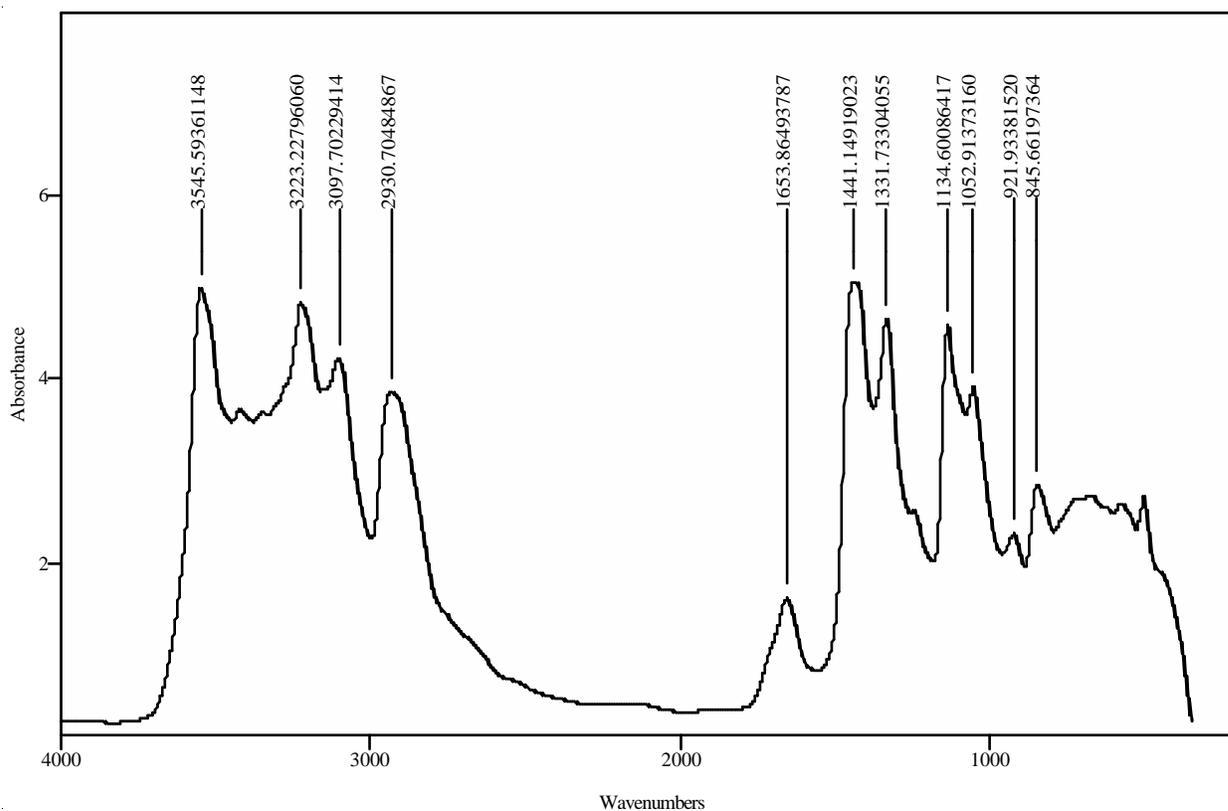


Figure III.6 : Spectre infrarouge du F2 (PVA/BCD).

Le tableau III.5 ci-dessous montre les différentes bandes caractéristiques de la BCD.

Tableau III.5 : Attribution des bandes caractéristiques de BCD. [114]

Groupements chimiques	Nombre d'onde (cm⁻¹)
O—H	Environ 3300
C-H	Environ 3928
C-H de CH₂	Environ 1410
C-H de (-O-CH-)	Environ 1330
C-O	1150-1030
C-O-C	Environ 930
C—H	Environ 850

6.2.3 Caractérisation spectrale du F3

La figure III.7 montre les spectres FTIR pour les films au chitosane et au PVA réticulés avec du glutaraldéhyde. Les pics caractéristiques du chitosane et du PVA et le pic à 1,650 cm⁻¹, associés à la liaison imine C = N (base de Schiff) formée par la réaction du groupe amino des groupes chitosane et aldéhyde du réticulant (glutaraldéhyde) Pourrait être identifié. Le pic situé à 1239 cm⁻¹ est lié au C-O du groupe chitosane CH₂OH formant une liaison hydrogène avec l'OH de PVA, confirmant la fabrication de nanofibres de mélange Chi / PVA. [115]

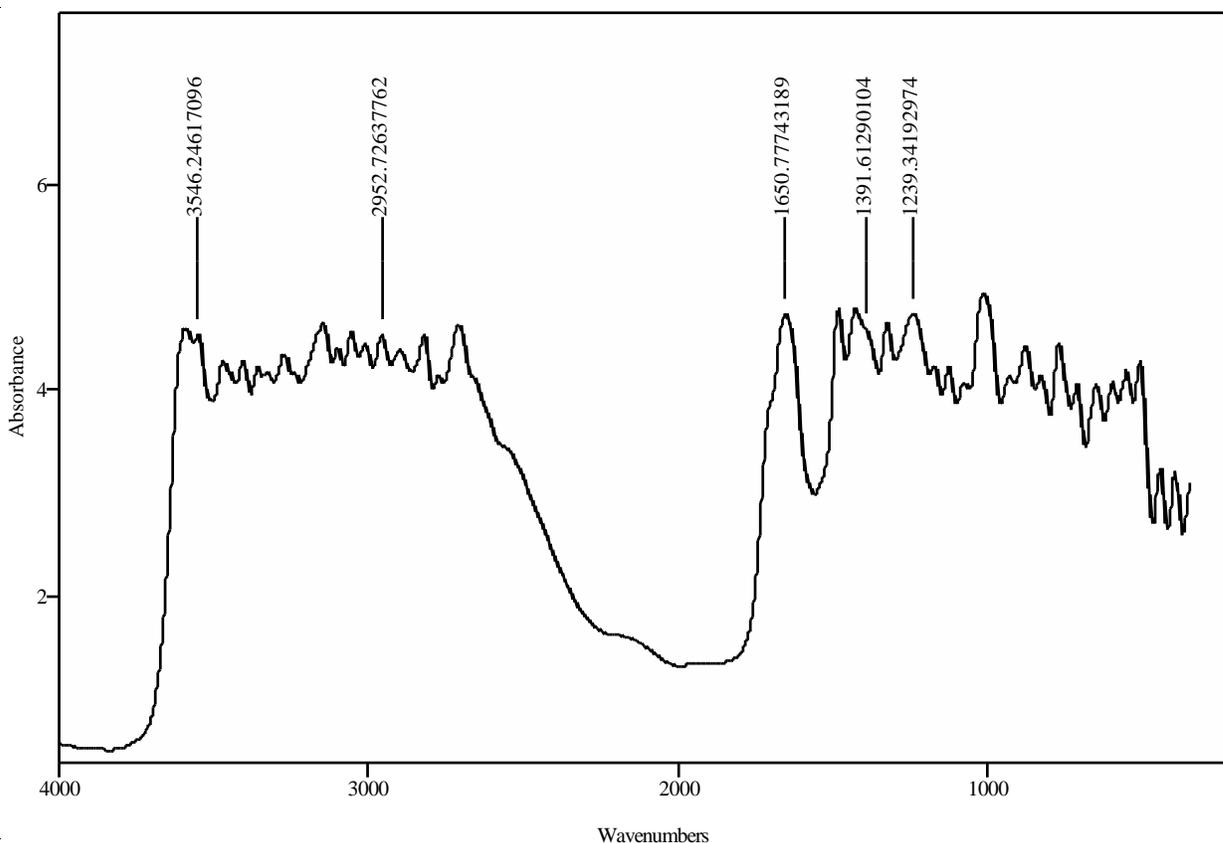


Figure III.7 Spectre infrarouge du F3 (PVA/CHI).

7. Test de dissolution in vitro

Dans le cas de l'administration transdermique, le système de libération représenté par un Patch qui peut être constitué par différents composants: réservoir (Contenant une solution de médicament ou un système de gel chargé par un médicament), un revêtement imperméable, membrane (polymère) et un revêtement adhésif.

Lorsque le réservoir est absent, le patch s'appelle monolithique et le médicament est hébergé à l'intérieur de la matrice polymère [116]. Alors que dans les membranes homogènes, la diffusion contrôle la libération de médicament, dans le cas de membranes poreuses la convection est le principal mécanisme de transport du médicament. Une fois sorti du patch,

Le médicament entre en contact avec la peau qui peut être considéré comme une membrane tri-couches composée par le stratum corneum (10-20 m d'épaisseur), l'épiderme (50-100 m d'épaisseur) et le derme (1-2 mm d'épaisseur) (voir la figure III.8).

Le transport de médicament à travers la peau est un phénomène complexe comprenant les interactions physiques, chimiques et biologiques. Cela implique (a) la libération de médicament

de la formulation, (b) la répartition du médicament dans le stratum corneum (SC), (c) diffusion à travers le SC, (d) la répartition du SC dans l'épiderme viable aqueux, (e) diffusion à travers l'épiderme viable et dans le derme supérieur, et (f) l'absorption dans le réseau capillaire local pour obtenir la circulation systémique et les tissus où l'action thérapeutique du médicament est réalisée [117].

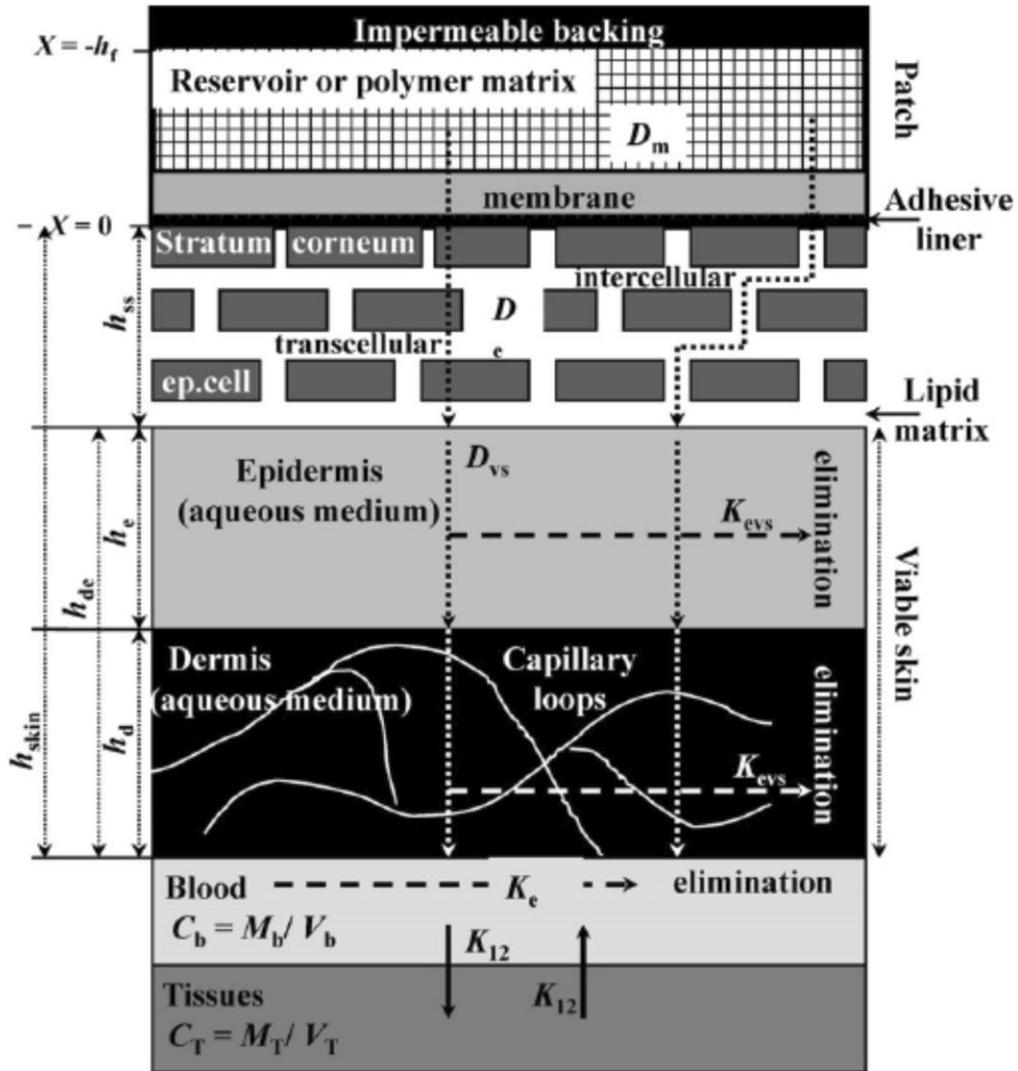


Figure III.8 : Représentation schématique de la peau et du patch transdermique.

Dans le cas des hydrogels PVA préparés, les études sur la libération de médicament in vitro ont été effectuées à une température de 37 °C et un pH de 5,5, ce qui a simulé le pH de la peau. La quantité de médicament libérée des films d'hydrogel a été estimée en comparant l'absorbance

avec la courbe d'étalonnage de l'acide salicylique. Les graphiques de l'émission d'acide salicylique dans une fonction du temps ont été créés sur la base des résultats obtenus et sont présentés dans la figure III.9.

7.1. Détermination de la quantité de SA libérée et le pourcentage cumulatif

En se basant sur l'équation obtenue à partir de la courbe d'étalonnage on peut calculer la concentration de SA selon l'équation III.1.

$$C = (A + 0.0008)/0.0257 \quad (\text{III.1})$$

Sachant que (C) est la concentration de SA libérée et (A) est l'absorbance.

La quantité de SA libérée est déterminée à partir la concentration selon l'équation III.2

$$Q = C \cdot D_f \cdot V_m \quad (\text{III.2})$$

Avec:

Q: quantité de SA libérée

C : concentration

Df : facteur de dissolution

Vm : volume de dissolution moyenne

Le pourcentage cumulatif est obtenu selon les équations suivantes :

$$P(t) = Q \cdot 100/D \quad (\text{III.3})$$

$$P_c = P(t - 1) + P(t) \quad (\text{III.4})$$

Avec :

P :pourcentage de SA libérée au temps (t)

Pc : pourcentage cumulatif

Q : quantité de SA

D : la dose initiale

Pt-1 : pourcentage de SA libérée au temps (t-1)

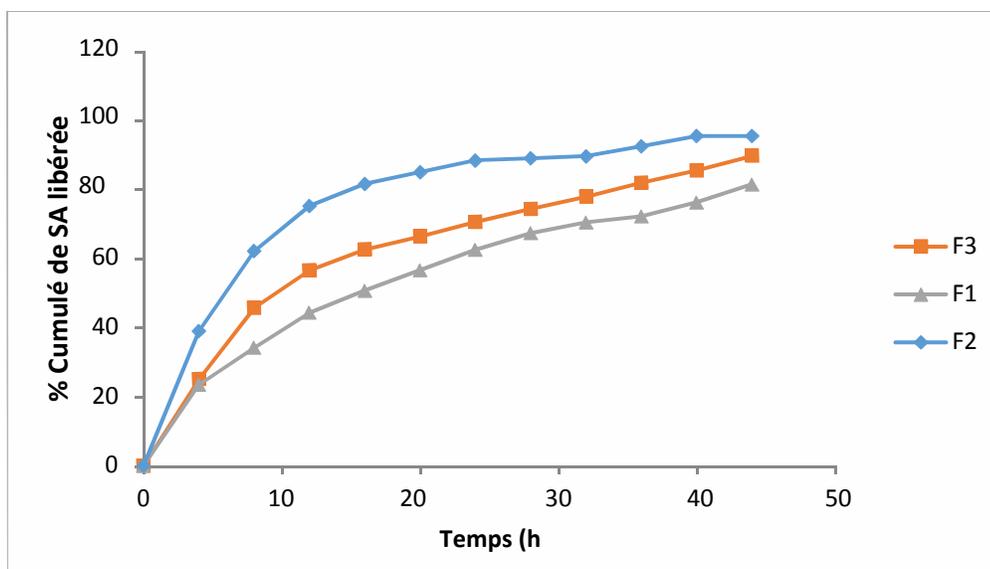


Figure III.9 : Profil de libération in-vitro du PA à partir des trois matrices (F1, F2, et F3).

Les quantités de SA libérées de tous les échantillons de la PVA chargée de SA augmentent rapidement au cours des 10 premières heures; Après cette période, ils augmentent progressivement jusqu'à atteindre l'équilibre. À partir des études de publication cumulative des films des préparés, il a été observé que la SA se libère plus lentement pour le film F1 qui ne contient ni de CHI ni de BCD, ceci montre que la BCD et le CHI accélèrent la libération de médicament de sa matrice il en résulte une guérison plus rapide. On observe aussi que la libération dans le film F2 était plus équilibrée que les autres.

7.2. Modélisation de la libération de l'acide salicylique à partir des films hydrogels PVA

Le mécanisme par lequel les médicaments sont libérés nécessite la dissolution des médicaments suivie d'une diffusion à travers la structure poreuse de gonflement pour atteindre le milieu de libération, généralement l'eau ou une solution tampon de pH connu pour des études in vitro.

Divers modèles mathématiques peuvent être utilisés pour analyser les données expérimentales. Ces modèles fournissent des informations sur la cinétique de libération et les processus de transport. Les critères de sélection du modèle le plus approprié étaient basés sur le coefficient de corrélation qui doit être supérieur à $\sqrt{3}/2$, qui est égale à 0,86.

Pour chacun des trois films préparés (F1, F2 et F3) on a utilisé quatre modèles : cinétique d'ordre1, cinétique d'ordre2, modèle d'Huguchi et modèle d'Hixson-Crowell. Les courbes ci-dessous représentent les linéarisations de ces différents modèles.

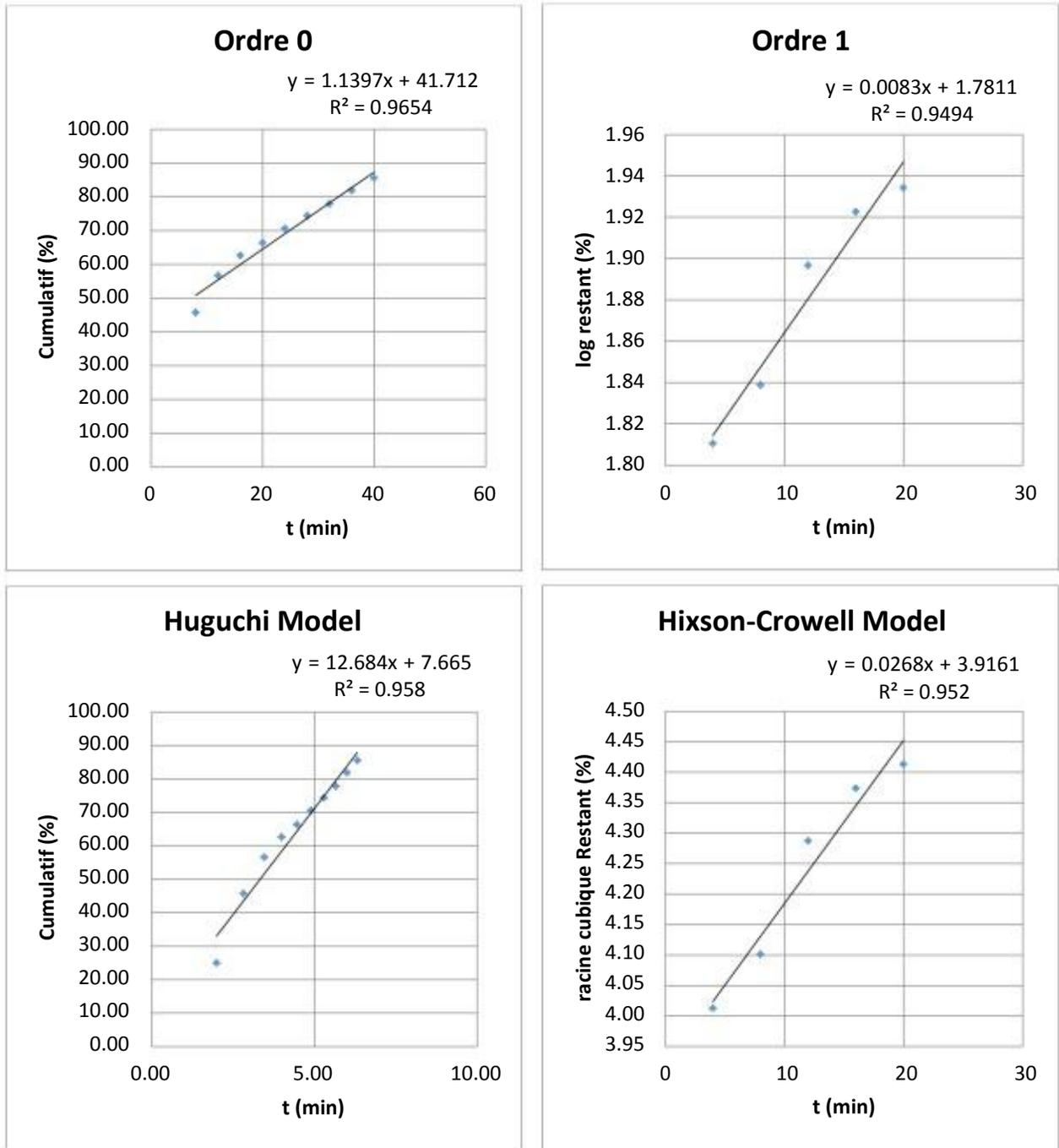


Figure III. 10 : Linéarisation des différents modèles de libération du principe actif pour F1 (PVA).

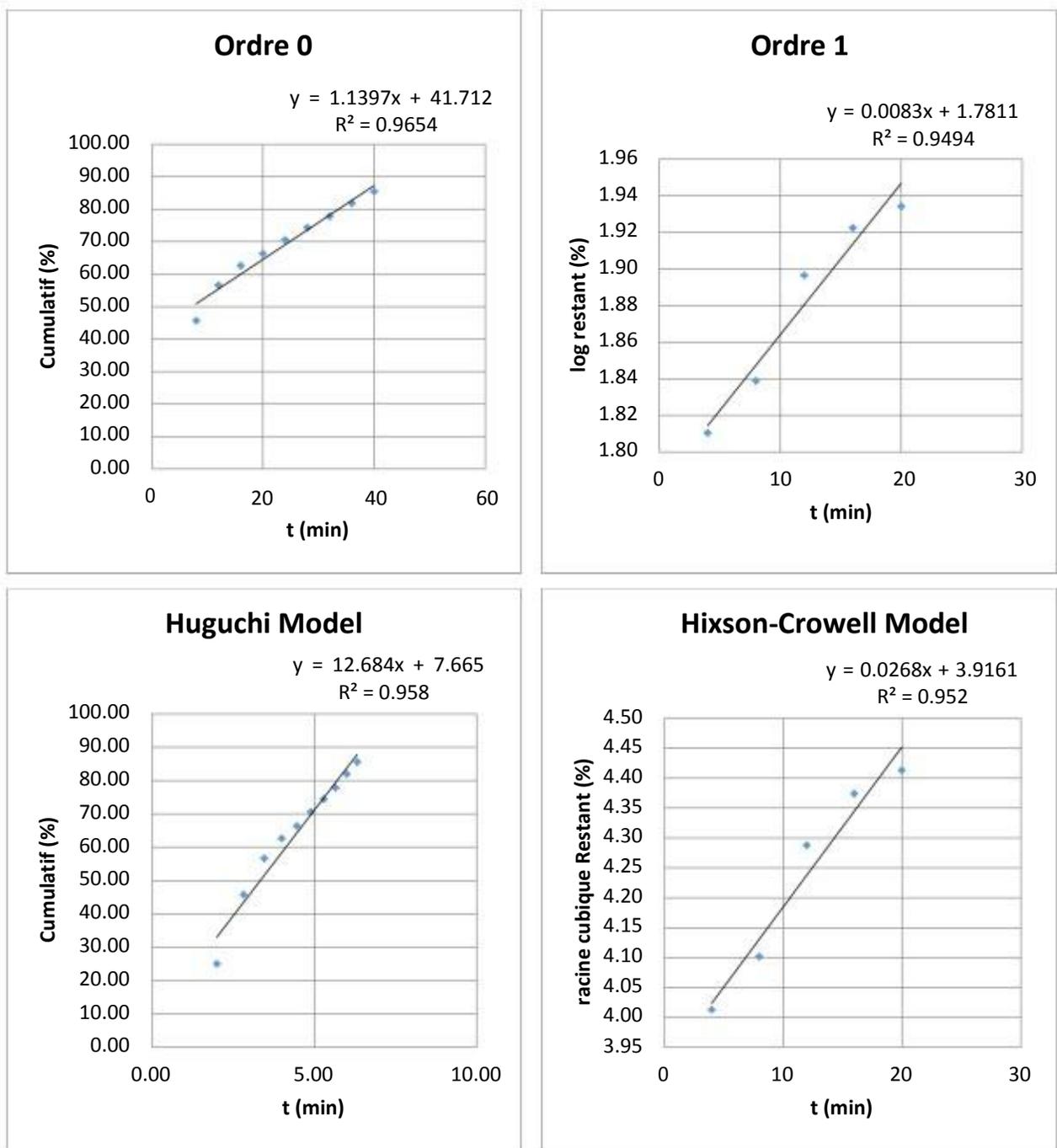


Figure III. 11 : Linéarisation des différents modèles de libération du principe actif pour F2 (PVA/BCD).

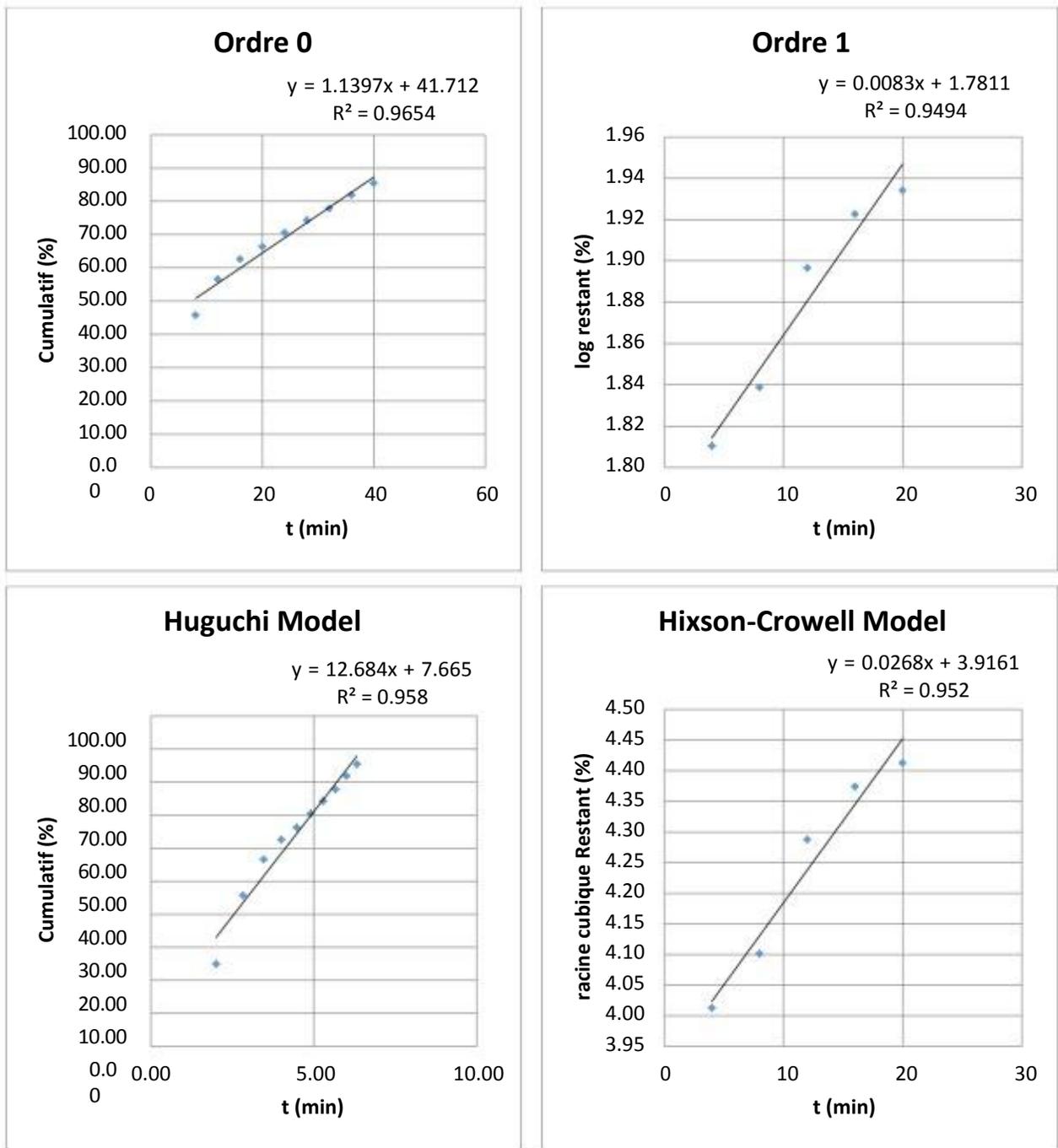


Figure III. 12 : Linéarisation des différents modèles de libération du principe actif pour F3 (PVA/CHI).

D'après ces courbes, nous observons que les coefficients de corrélation pour le modèle cinétique d'ordre zéro sont élevés. Les matrices polymères avec des molécules de médicament dissoutes ou dispersées sont des systèmes de délivrance de médicaments de type matrice. Le taux de libération de PA de ces systèmes dépend du temps et dépend du chargement initial du médicament et des propriétés de la matrice polymère. La libération de médicament par diffusion du médicament à travers la matrice polymère et la libération du médicament est d'ordre nul. La libération de PA est associée à la pénétration de l'eau dans les fibres et à la dissolution du médicament dans l'eau. Plus le diamètre de la fibre est petit, plus le temps nécessaire pour que l'eau pénètre la fibre. Cela pourrait être une des raisons du taux de libération élevé. Par conséquent, la sortie de PA de la matrice PVA suit probablement une combinaison du modèle d'ordre 0 et du modèle Higuchi .

Conclusion générale

Conclusion Générale

L'élaboration d'une forme pharmaceutique nouvelle pour contrôler la libération du médicament à partir de son support galénique est indispensable pour pallier aux divers inconvénients des formes conventionnelles notamment la répétition des prises, risque de toxicité par effet d'éclatement et libération totale de la dose, surtout pour les médicaments avec un indice thérapeutique étroit, l'exigence d'une voie d'administration précise pour certains principes actifs tel que l'insuline.

Il existe plusieurs systèmes de délivrance de médicament qui garantissent une libération contrôlée et équilibrée, et qui utilisent divers mécanismes de contrôle. Ces mécanismes peuvent être administrés par n'importe quelle voie selon le type et les caractéristiques du système de délivrance.

Dans notre travail, on a choisi un système de délivrance de médicament de type matriciel, où la libération est contrôlée par activation de solvant. Le principe actif, dans ce cas l'acide salicylique, étant piégée à l'intérieur de la matrice, se libère après gonflement du polymère.

Le but de cette étude est donc de mettre au point des films hydrogels à base de polyvinylalcool (PVA) réticulés chimiquement en utilisant un dialdéhyde ; le glutaraldéhyde. En vue de leur utilisation comme patch transdermique. Nous avons également intégré un principe actif qui est l'acide salicylique en présence de deux types d'excipients à savoir la β -cyclodextrine (BCD) et le chitosane (CHI.). Nous avons également procédé à l'évaluation de du modèle de libération du principe actif.

Les films élaborés ont été caractérisés par microscope optique pour apprécier leur morphologie superficielle, qui était presque identiques pour le PVA pur et le PVA réticulé, mais d'un aspect hétérogène lors de l'ajout de CHI ou de BCD. Nous avons aussi remarqué un élargissement de l'espace entre ces rayures. Une autre caractérisation était réalisée par spectroscopie infrarouge à transformée de Fourier FTIR pour confirmer la présence de groupes chimiques spécifiques dans les films PVA réticulés avec le glutaraldéhyde (GA) et ceux réticulé en présence de CHI et BCD. Pour chaque film, les bandes caractéristiques de chaque composants chimique était bien observées dans notre résultats notamment celle de GA, BCD et CHI, ce qui confirme la structure voulue.

En ce qui concerne la pénétration microbienne, les résultats obtenus ont montré que les polymères de PVA sont imperméables à l'infiltration microbienne. Les gels réduisent la contamination primaire de la plaie ainsi que leur capacité à protéger la plaie contre une infection bactérienne secondaire.

Pour la libération de médicament à partir des films, on a observé une augmentation très rapide dans la libération puis un ralentissement après le deuxième jour. Les résultats ont montré aussi que la présence de BCD et CHI accélère un peu la libération, et qu'elle était presque totale pour les deux films contenant ces deux excipients. D'après les études de modélisation de la libération, on suppose que la libération de PA de la matrice PVA suit probablement une combinaison du modèle d'ordre 0 et du modèle Higuchi. Cependant, ces études ne sont pas assez suffisantes pour bien comprendre les modalités de la libération ainsi que les mécanismes impliqués. Ceci nécessite des études plus détaillées et plus approfondies.

Finalement, on peut dire que le polyvinyle-alcool avec ses propriétés physico-chimiques appropriées, sa biocompatibilité optimale, son imperméabilité aux infiltrations microbiennes, sa facilité d'obtention et de manipulation, fait de lui l'un des meilleurs choix parmi les hydrogels pour être utilisé comme un système de délivrance de médicament.

Références bibliographiques

Ouvrages

- [1]: H.A. Lachman et J.L. Kanig, " *La théorie et la pratique de la pharmacie industrielle*" ,3ème édition, Varghese. Maisond'édition Bombay, pp.430-456-171-195.
- [2]:Savaser, A., Y. Özkan, and A. IsImer, " *Preparation and in vitro evaluation of sustained release tablet formulations of diclofenac sodium*. Il Farmaco,. 60(2): p. 171-177, 2005.
- [3]:Shargel, L. and B.C. Yu Andrew, *Biopharmaceutics, in Encyclopedia of Pharmaceutical Technology*, Third Edition. p. 208-227.
- [4]: CAPAN, Y., *Les formes pharmaceutiques orales solides à libération programmée*, in *Sci. Techn. Pharm.*, Vigot (Editions): Paris. p. 43-47, 1984.
- [5]: PHARMACOPEE EUROPEENNE 6ème édition, DEQM, Editor., Conseil de l'Europe (Strasbourg), 2010.
- [6]: USP30NF25 U.S.P. Convention, Editor. 2007.
- [7]: Bendendouna Abdel Hakim, *Méthodologie de la formulation d'une forme orale solide à libération prolongée*, thèse de Doctorat (Institut National Polytechnique de Toulouse (INP Toulouse)) 2010.
- [8]: Santus, G., R.W. Baker, and A.M. Robert, Pharmaceuticals, *Pharmaceuticals, Controlled Release of, in Encyclopedia of Physical Science and Technology, 2001, Academic Press: New York. p. 791-803.*
- [9]: Puisieux, F., M. Seiller, and J.P. Devissaguet, « Les systèmes de délivrance des médicaments : un réel progrès pour la thérapeutique ». *Annales Pharmaceutique sFrançaises.*, 64(4): p. 219-259, 2006.
- [10]: Hoffman, A.S., « *The origins and evolution of "controlled" drug delivery systems*». *Journal of Controlled Release*, 132(3): p. 153-163, 2008.
- [11]: Nicoliet Colombo, *Libération contrôlée des médicaments : voies et formes utilisées*. *Annales Pharmaceutiques Françaises* 59, 227-231.2001
- [12]: Acharya, G.; Park, K. « *Mechanisms of controlled drug release from drug-eluting stents* ». *Adv. Drug Deliv. Rev.*, 58(3), 387-401, 2006.
- [13]: Saltzman, W.M. « *Controlled Drug Delivery Systems. In: Drug Delivery* »: *Engineering Principles for Drug Delivery*; Oxford University Press: New York, pp 235-280, 2001.
- [14]: Srikonda, S.; Kotamraj, P.; Barclay, B.Osmotic « *Controlled Drug Delivery System* ». In: *Design of Controlled Release Drug Delivery Systems*; Li, X., Jasti, B.R., Eds.; McGraw-Hill: New York, pp 203-230, 2006.
- [15]: Kanjickal, D.G.; Lopina, S.T. « *Modeling of drug release from polymeric delivery systems* “- A review. *Crit. Rev. Ther. Drug Carrier Syst.*, 21(5), 345-386, 2004.

- [16]: Siepmann, J.; Siepmann, F. « *Mathematical modeling of drug delivery* ». *Int. J. Pharm.*, 364(2), 328-343, 2008.
- [17]: Baker, R.W.; Lonsdale, H.K. “*Controlled release: Mechanisms and rates*”. In: *Controlled release of biologically active agents*; Lacey, R.E., Tanquary, A.C., Eds.; Plenum Press: New York, pp 15-72, 1974.
- [18]: Liu, P.; Ju, T.; Qiu, Y. « *Diffusion-Controlled Drug Delivery System* ». In: *Design of Controlled Release Drug Delivery Systems*; Li, X., Jasti, B.R., Eds.; McGraw-Hill: New York, pp 107-137, 2006.
- [19]: Higuchi, T. « *Rate of Release of Medicaments from Ointment Bases Containing Drugs in Suspension* ». *J. Pharm. Sci.*, 50(10), 874-&, 1961.
- [20]: Siepmann, J.; Peppas, N.A. « *Modeling of drug release from delivery systems based on hydroxypropyl methylcellulose (HPMC)* ». *Adv. Drug Deliv.Rev.*, 48(2-3), 139-157, 2001.
- [21]: Siepmann J, Siepmann F. Chap. 7. *Swelling controlled drug delivery systems*. Dans Siepmann J, Siegel RA, Rathbone MJ. *Fundamentals and applications of controlled : Advances in delivery science and technology*, Springer US, 592 p. (2012).
- [22]: Colombo P, Bettini R, Peppas NA. *Observation of swelling process and diffusion front position during swelling in hydroxypropyl methyl cellulose (HPMC) matrices containing a soluble drug . Journal of Controlled Release* 61, 83-91.(1999).
- [23]: Dashevsky A, Kolter K, Bodmeier R. *pH-independent release of a basic drug form pellets coated with the extended release polymer dispersion Kollicoat SR 30D and the enteric polymer dispersion Kollicoat MAE 30 DP*. *European journal of pharmaceutics and biopharmaceutics* 58, 45-49. (2004).
- [24]: Kewal K. Jainain PharmaBiotech, Basel, Switzerland. *Drug Delivery System Second Edition*.p1.2016
- [25]: Jain KK, *Transdermal drug delivery: technologies, markets and companies*. Jain PharmaBiotech Publications, Basel, pp 1–280, 2014.
- [26]: Donnelly RF, Garland MJ, Alkilani AZ , *Microneedle-iontophoresis combinations for enhanced transdermal drug delivery*, Chapter 7. In: Jain KK (ed) *Drug delivery system, MethodsMol Biol*. Springer, New York, 2014.
- [27]: Peppas NA, Bures P, Leobandung W, Ichikawa H. *Eur J Pharm Biopharm*;50:27–46. 2000
- [28]: A.S. Hoffman *Adv Drug Deliv Rev*, 64, pp. 18–23, 2012.
- [29]: Rosiak JM, Yoshii F. *Nucl Instrum Meth B*;151:56–64.1999.
- [30]: Khutoryanskiy VV, Khutoryanskaya OV, Cook JP, Goodall GW. *US Patent application 2013/0018110 A1*; 2013.
- [31]: Ahmed EM, *J Adv Res*, open access <<http://dx.doi.org/10.1016/j.jare.2013.07.006>>; 2013

- [32]: Wichterle O, Lim D. *Nature*;185:117–8,1960
- [33]: Loyd AW, Faragher RGA, Denyer SP. *Biomaterials* ;22: 769–85. 2002
- [34]: Hamilton RS, Mcfarlane SD. *Patent application WO2005011966 A1*; 2006.
- [35]: Turner DC, Steffen RB, Wildsmith C, Matiaccio TA. *US patent 6,861,123 B2*; 2005.
- [36]: Hu X, Hao L, Wang H, Yang X, Zhang G, Wang G, et al. *Int J Polym Sci* 2011;:1–9. 2011
- [37]: Eccleston GM. *The design and manufacture of medicines. 3rd ed. Aulton's Pharmaceutics*, Churchill Livingston Elsevier;. p.598–605,2007
- [38]: M. Medaghie, C. Demitri, A. Sannino, L. Ambrosio. *Burn Trauma*, pp. 153–161(2014)
- [39]: V Jones V, Grey JE, Harding KG. *BMJ*;332:777–80,2006
- [40]: Beldon P. *Wound Essentials*; 5:140–4.2010
- [41]: Turner TD. *Pharm J*;222:421–4. 1979
- [42]: P.S. Murphy, G.R.D. *Evans Plast SurgInt*, 2012, pp. 1–8,(2012)
- [43]: Stashak TS. *Clin Tech Equine Pract*; 3:148–63. 2004
- [44]: Osti E, Osti F. *Ann Burns Fire Disasters*;3:137–41.2004
- [46]: Jones A, Vaughan D. *J Orthop Nurs*;9:1. 2005
- [47]: Weir D. *Wounds Int*;3:18–22. 2012
- [48]: Cartmell JV, Sturtevant WR. *US Patent 5,106,629*; 1992.
- [49]: Cartmell JV, Sturtevant WR, Bausmith WE, Wolf ML. *US Patent 5,423,737*; 1995.
- [50]: Holm DR, Burton SA, Asmus RA, Jacobson RL. *US Patent 2011/0166492 A1*; 2011.
- [51]: Shah KR, Kydonieus A, Jamshidi K, Decker SC, Chang T. *US Patent 5,527,271*; 1996.
- [52]: Hoare TR, Kohane DS. *Polymer* 2008; 49:1993–2007
- [53]: Elvira C, Mano JF, San Román J, Reis RL. *Biomaterials*; 23:1955–66. 2002
- [54]: Nho Y, Lim Y, An S, Kim Y. *EP 1 889 608 B1*; 2008.
- [55]: Soonkap H. *Patent application EP 0 524 718 A1*; 1993.

- [56]: Sawhney AS, Jarrett P, Bassett M, Blizzard C. *US patent 8,409,606 B2*; 2013.
- [57]: Lee PI, Kim CJ. *J Control Release*;16:229–36. 1991
- [58]: Bae YH, Kim SW, Valuev LI. *US patent 5,226,902*; 1993.
- [59]: Song SS, Kim HH, Yi YW. *US Patent 5,514,380* 1996.
- [60]: Lee SD, Kim BS, Nguyen MK. *US Patent 8,383,153 B2*; 2013
- [61]: Rosenthal A, Barry JJ, Sahatjian R. *US Patent 7,066,904 B2*; 2006.
- [64]: Drury JL, Mooney DJ. *Biomaterials*;24:4337–51. 2003
- [65]: Place ES, George JH, Williams CK, Stevens MM. *Chem Soc Rev*;38:1139–51. 2009
- [66]: Chen J, Blevins WE, Park H, Park K. *J Control Release*;64:39–51. 2000
- [67]: J Hunt JA, Chen R, van Veen T, Bryan N. *J Mater Chem B*;2:5319–38.2014
- [68]: Jabbari E, Yaszemski MJ, Currier BL. *EP 1 664 168 B1*; 2006
- [69]: Lee KY, Mooney DJ. *Chem Rev*; 101:1869–80. 2001
- [70]: Omidian H, Rocca JG, Park K. *J Control Release*; 102:3–12. 2005
- [71]: Masuda F. *Trends in the development of superabsorbent polymers for diapers*. In: Buchholz FL, Peppas NA, editors. *Superabsorbent polymers science and technology*, vol. 7. American Chemical Society Washington;. p. 88–98. 1994
- [72]: Sannino A, Demitri C, Madaghiele M. *Materials*;2:353–73. 2009
- [73]: Coviello, T., Matricardi, P., Marianecchi, C., Alhaique, F.,. *Polysaccharide hydrogels for modified release formulations. J.Controlled Release* 119, 5–24. 2007
- [74]:M. Krumova, D. Lopez ,R. B enavente , C Mijangos and J.M. Perene *Êffect of crosslinking on the mechanical and thermal properties of poly (vinyl alchool).Polymer* 41pp.9265-9272. (2000),
- [75]: I.F Mark Bikales, C.GOverberg and G Menges. *Encyclopedia of polymer sciences and engineering*, Editors Wiley, New york, , pp. 136-167.(1989)
- [76]: De Merlis, C. C.; Schoneker, D. R.: *Review of the oral toxicity of polyvinyl alcohol (PVA)*. 41, 319-326. 2003
- [77]: I. Palos, G. Cadenas-Pliego, S.Ya. Knjazkanski, E.J. Jiménez-Regalado, E.G. De Casas and V.H. Ponce-Ibarra, *Poly (vinyl alcohol) obtained by hydrolysis of poly (vinyl silyl ethers) and poly (vinyl ethers) synthesized with indenyltitaniumtrichloride, Polym. Degrad. Stab., , 90, 264-271.(2005)*

- [78]: Brandrup, J.; Immergut, E. H.: *Polymer Handbook* 2nd Edition; Wiley-Interscience, 1974.
- [79]: Willcox, P. J.; Howie, D. W.; Schmidt-Rohr, K.; Hoagland, D. A.; Gido, S. P.; Pudjijanto, S.; Kleiner, L. W.; Venkatraman, S.: *Microstructure of poly (vinyl alcohol) hydrogels produced by freeze/thaw cycling*, 37, 3438-3454. 1999
- [80]: H. Chirowoda. *Synthesis and characterization of cationically and anionically modified poly (vinyl alcohol) microfibrils* University of Stellenbosch, p6. (2009)
- [81]: R. Baudry, Sherrington, D.C *Macromolecules*, 39 pp.5230-5237,(2006),
- [82]: M. Fabini, S. Bobula, M. Rusina, V. Macho and M. Harustiak, *Preparation of poly (vinylalcohol) as the dispersant for suspension vinyl chloride polymerisations*, *Polymer*, , 35, 2201-2204;(1994)
- [83]: S. M. Shaheen and K. Yamaura, J. *Controlled Release* 81 (3) 367-377. (2002)
- [84]: E. Bastuerk, M.V. Kahraman, *Polym Compos.*33 (5) 829-837. (2012)
- [85]: S.G. Gholap, J.P. Jog, M.V. Badiger, *Polymer* 45(17) 5863-5873. (2004)
- [86]: H. S. Mansur, R. L. Ore´fice, Alexandra A.P. Mansur, *Polymer* 45 (7) 193–202. (2004)
- [87]: P. Basak, B. Adhikari, J Mater. Sci: *Mater Med* 20 S137-S146. (2009)
- [88]: S.M. More, R.V. Kulkarni, B. Sa, N.V. Kayane, J. Appl. *Polymer. Sci.*116 (3) 1732-1738. (2010)
- [89]: K. Juntanon, S. Niamlang, R. Rujiravanit, A. Sirivat, *Int. J. Pharm.* 356 111. (2008)
- [90]: Y. Zu, Y. Zhang, X. Zhao, C. Shan, S. Zu, K. Wang, Y. Li, Y. Ge *Int. J. Biol. Macromol.* 50 (1) 82-87. (2012)
- [91]: C.M. Hassan, N.A. Peppas *Adv. Polymer. Sci.*153 37–65. (2000)
- [92]: J. D. Murphy, G. M. Sankalia, G. R. Loughlin, F. R. Donnelly, G.M. Jenkins, A.P.Carron, *Int. J. Pharm* 423(2) 326-334. (2012)
- [93]: A. Islam, T. Yasin, I. Bano, M. Riaz, J. Appl. *Polymer. Sci.* 124(5) 4184-4192. (2012)
- [94]: A.M. Abdel-Mohsen, A.S. Aly, R. Hridna, A.S. Montaser, A. Hebeish, J. *Polymer. Environ.* 19(4) 1005-1012. (2011)
- [95]: Q. Wei, Y. Luo, L. Gao, Q. Wang, D. Wang, *Polymer Sciences Series A*, 53 707-714. 15 (2011)
- [96]: R. V. Kulkarni, V. Sreedhar, S. Mutalik, C. M.Setty, B. Sa, *Int. J. Biol. Macromol.* 520-527. (2010)
- [97]: H. Byun, B. Hong, S.Y. Nam, S.Y. Jung, J. W. Rhim, S.B. Lee, G.Y. Moon, *Macromol. Res.* 16 189-193. (2008)
- [98]: Silva, E.D.; Lebrun, L.; Metayer, M. *Elaboration of a membrane with bipolar behaviour using the semi-interpenetrating polymer networks technique.*, 43, 5311–5320. 2002
- [99]: Wang, J.; Wang, X.; Xu, C.; Zhang, M.; Zhang, X. *Preparation of graphene/poly (vinyl alcohol) nanocomposites with enhanced mechanical properties and water resistance.* 2011
- [100]: Swapna, V.P.; Selvin, T.P.; Suresh, K.I.; Saranya, V.; Rahana, M.P.; Ranimol, S. *Thermal properties of poly (vinyl alcohol)(PVA)/halloysite nanotubes reinforced nanocomposites.* *Int. J. Plast. Technol.* 2015.

- [101]: Zhou, W.Y.; Guo, B.; Liu, M.; Liao, R.; Rabie, A.B.; Jia, D. *Poly (vinyl alcohol)/halloysite nanotubes bionanocomposite films: Properties and in vitro osteoblasts and fibroblasts response*. J. Biomed. Mater. Res. A, 93, 1574–1587. 2010
- [102]: A. Singh, P.K. Sharma, V.K. Garg, G. Garg, *Int. J. of Pharm. Sci. Rev. Res.* 4 97-105. (2010)
- [103] A. Gupta, R. Kumar, N. K. Upadhyay, P. Surekha, P. K. Roy, “ *Synthesis, Characterization and Efficacy of Chemically Crosslinked PVA Hydrogels for Dermal Wound Healing in Experimental Animals*”, J. Appl. Polym. Sci. Vol. 111, 1400–1408 (2009)
- [104] E.A. Kamoun, X. Chen, M. S. MohyEldin, El.S. Kenawy, “*Crosslinked poly(vinyl alcohol) hydrogels for wound dressing applications: A review of remarkably blended polymers*”, Arabian Journal of Chemistry (2014)
- [105] Buschmann H-J, Schollmeyer E. *Applications of cyclodextrins in cosmetic products: a review*. J Cosmet Sci, 53, 185–91. (2002).
- [106] Del Valle E *Cyclodextrins and their uses: a review*. Process Biochem, 39, 1033–46. . (2004).
- [107] Liu Y, Fan X. *Synthesis, properties and controlled release behaviors of hydrogel networks using cyclodextrin as pendant groups*. Biomaterials, 26, 6367–74. (2005).
- [108] Jug M, Bec ĩrevic ĩ-Lac ĩan M, Beæireviæ-laæan M. *Cyclodextrin based pharmaceuticals*. Rad Medical Sciences, 499, 9–26. (2008).
- [109] Manakker F, Vermonden T, Vans Nostrum CF, Hennink WE *Cyclodextrin based polymeric materials: synthesis, properties, and pharmaceutical/biomedical applications*. Biomacromolecules, 10, 3157–74. . (2009).
- [110] Li J. *Self-assembled supramolecular hydrogels based on polymer–cyclodextrin inclusion complexes for drug delivery*. NPG Asia Materials, 2, 112–18. (2010).
- [111] Bonferoni, M.C., P. Giunchedi, S. Scalia, S. Rossi, G. Sandri, and C. Caramella.. *Chitosan gels for the vaginal delivery of lactic acid: relevance of formulation parameters to mucoadhesion and release mechanisms*. American Association of Pharmaceutical Scientists 7: 104–110. 2006
- [112] Herman S. Mansur □, Carolina M. Sadahira, Adriana N. Souza, *Alexandra A.P. Mansur; FTIR spectroscopy characterization of poly (vinyl alcohol) hydrogel with different hydrolysis degree and chemically crosslinked with glutaraldehyde*
- [113] Z. I. Ali, F. A. Ali, A. M. Hosam, *Spectrochim. Acta A.* 72, 868 (2009).
- [114] Thi Ngoc Trang Phan, Marys Bacquet, Michel Morcellet, *The removal of organic pollutants from water using new silica-supported β-cyclodextrine derivatives, Reactive and functional polymers,* , 52, p 117-125. (2002)
- [115]: A. Gholipour, K. S. H. Bahrami, M. Nouri M, *Chitosan-poly (vinyl alcohol) blend nanofibers: morphology, biological and antimicrobial properties,* e-Polymers, 1, 1580–1591, (2009)
- [115] (Venkatraman et al., 2000).
- [116] (Kalia et Guy, 2001).

Websites

[62]: Cervidil website. <www.cervidil.com> [accessed September 2013].

[63]: Controlled Therapeutics (Scotland) Ltd website. <www.ctsotland.com> [accessed September 2013].

[45]: Burnshield Emergency Burncare website. <www.burnshield.com> [accessed November 201

Résumé

L'utilisation de l'alcool polyvinylique (PVA) autant qu'un système de délivrance de médicament est un excellent choix dans la classe des biomatériaux en raison de sa facilité de préparation, de sa nature non toxique et non cancérogène, de sa valeur rentable et de sa compatibilité dans le corps.

Le présent travail se concentre sur la synthèse d'hydrogels de PVA réticulés avec du glutaraldéhyde avec et sans les excipients cyclodextrine et chitosane, suivis de leur caractérisation en utilisant FTiR et Microscope optique. Un médicament anti-inflammatoire commun, l'acide salicylique, a été choisi comme médicament modèle. Les hydrogels de PVA synthétisés ont été utilisés comme système d'administration de médicament pour l'acide salicylique. Des études de libération de médicament in-vitro ont été effectuées dans une solution tampon à un pH=5.5.

Mots clés: alcool polyvinylique, biomatériaux, hydrogels, médicament.

Abstract

The use of polyvinyl alcohol (PVA) as a drug delivery system is an excellent choice in the class of biomaterials because of its ease of preparation, its non-toxic, non-carcinogenic nature, its cost-effective value and its compatibility in the body.

The present work concentrates on the synthesis of PVA hydrogels crosslinked with glutaraldehyde with and without the cyclodextrin and chitosan excipients, followed by their characterization using FTiR and optical microscope. A common anti-inflammatory drug, salicylic acid, was chosen as a model drug. The synthesized PVA hydrogels were used as a drug delivery system for salicylic acid. In-vitro drug release studies were performed in a buffer solution at pH = 5.5.

Key words: polyvinyl alcohol, biomaterials, hydrogels, drug.

ملخص

استخدام الكحول البوليڤينيل كنظام توصيل دوائي هو خيار ممتاز في فئة المواد الحيوية بسبب سهولة التحضير، و الطبيعة غير السامة و غير المسرطنة و قيمته الاقتصادية و التوافق في الجسم.

يركز هذا العمل على تركيب هلاميات مائية للبولي فينيل الكحول يتم تشبيكها باستخدام الغلوتارالدهيد كعنصر تشبيك مع وبدون سواغات السيكلودكسترين و الشيتوزان، يليها توصيف لاحق باستخدام FTIR و المجهر الضوئي. و قد تم اختيار الدواء المضاد للالتهابات، حمض الصفصاف، كدواء نموذجي. استخدمت هذه الهلاميات المائية كنظام توصيل دوائي لحمض الصفصاف. تم تنفيذ دراسات الإفراج عن الدواء المخبرية في محلول عازل في درجة الحموضة = 5.5.

كلمات مفتاحية: البولي فينيل الكحولي، المواد الحيوية، الهلاميات المائية، دواء.