



REPUBLIQUE ALGERIENNE DEMOCRATIQUE ET POPULAIRE.

MINISTERE DE L'ENSEIGNEMENT SUPERIEUR

ET DE LA RECHERCHE SCIENTIFIQUE

UNIVERSITE BLIDA 1 – SAAD DAHLAB –

FACULTE DE MEDECINE

DEPARTEMENT DE PHARMACIE

UNIVERSITE  
BLIDA 1 – SAAD DAHLAB –  
FACULTE DE MEDECINE



*Synthèse et caractérisation d'un  
pansement hydrogel à base de  
polyvinyle alcool*

Thèse d'exercice de fin d'études

Présentée en vue de l'obtention du Diplôme de Docteur en Pharmacie

Session : juillet 2018

Présentée par :

• DAMARDJI Amina

• KHERRA Imene

Devant les jurys :

• Dr BENHAMIDA S.

Maître-assistante en Pharmacologie

• Dr OUKID S.

Maître-assistante en microbiologie

• Dr KHADER N.

Maître-assistante en biophysique

Sous la direction de :

• Dr. BENGUERGOURA H.

Maître de conférences en Chimie analytique

Présidente de Jury

Examinatrice

Examinatrice

## **Remerciements**

▪ **A notre promotrice ; Dr BENGUERGOURA H. :**

*Nous vous remercions pour le thème très intéressant que vous avez proposé ainsi pour votre patience, votre constante disponibilité et vos précieux conseils.*

• **Au Docteur BENHAMIDA S. :**

*Nous tenons à vous remercier tout d'abord de nous avoir fait l'honneur d'accepter la présidence de ce jury et d'avoir accepté de lire et de juger ce travail. Nous vous prions de croire en notre sincère respect.*

▪ **Au Docteur OUKID S. et Docteur KHADER N. :**

*Vous nous avez faits l'honneur d'avoir accepté de participer à ce jury et d'évaluer ce travail. Nous vous prions de croire en nos sincères remerciements*

*Un grand merci à Dr DAMARDJI B. du département de génie des procédés pour ses efforts et son aide précieuse lors de la préparation de ce mémoire ainsi que pour son soutien morale permanent en tant qu'enseignant et en tant que père.*

*Merci à Dr HADJ SADOK pour son aide dans le domaine de la rhéologie qui nous a aidé à avancer dans notre travail.*

*Merci à Dr MAHFOUD et le personnel du laboratoire de microbiologie à FRANTZ FANON pour leur aide et leur soutien.*

*Merci à ALLAL Amina doctorante au niveau du département de génie des procédés pour toute son aide offerte, nous remercions ainsi le laboratoire de chimie industrielle.*

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

*Merci à toute personne qui a contribué, de près ou de loin à la conception de ce mémoire.*

**Merci pour tous**

## *Dédicace*

*Je dédie ce modeste travail qui est le fruit de mes années d'étude à mon Dieu qui nous a donné la volonté, la force et la patience pour réaliser ce travail.*

*A ma grand-mère : ma reine, que dieu te guérisses et te garde pour nous.*

*A mon père : mon soutien dans la vie et ma source de joie, celui qui s'est toujours sacrifié Pour me voir réussir, que dieu vous protège et vous garde.*

*A ma mère : vous représentez pour moi la flamme de mon cœur, la lumière de ma vie, la source de mes efforts, ma vie et mon bonheur..*

*A ma chère sœur Hadjer : tu as toujours été à mes cotés, à partager ma vie et mes problèmes, je te souhaite beaucoup de réussite et de bonheur.*

*A mon frère Oussama ; et ma sœur Ikram : je vous souhaite beaucoup de succès et de bonheur. Puisse dieu vous accorder la bonne chance et la réussite dans vos études.*

*A mon très cher mari Mokhtar : Mon support moral et source de joie et de bonheur, celui qui s'est toujours sacrifié pour moi, que Dieu réunisse nos chemins pour un long commun.*

*A mon grand père et mon oncle Mustapha : merci pour votre support vous étiez toujours là pour moi.*

*A ma belle mère : Merci pour votre soutien et vos douaas.*

*Une spéciale dédicace à mon binôme Amina, j'ai gagné une adorable amie et je regrette de ne pas t'avoir connu avant, merci pour tout ma chère.*

*A notre chère et adorable promotrice **Dr BENGUERGOURA Hassiba***

*A toute personne qui m'a appris une lettre*

*A tous ceux qui sont chers de mon cœur et ceux qui m'aiment.*

*Imene*



## *Dédicace*

*Je tiens avant tout à remercier le dieu tout puissant de m'avoir donné beaucoup de courage et de force et de volonté pour réaliser ce travail.*

*Je tiens à dédier ce mémoire,*

*A mon père et à ma mère, la lumière de ma vie, en témoignage et gratitude de leurs dévouements, de leurs soutiens durant mes années d'études, leurs sacrifices et leur réconfort moral.*

*A mon petit frère source de ma joie.*

*A mes amies et ma famille, à ceux qui sont restés à mes côtés et m'ont poussé à aller en avant.*

*A toute personne m'ayant offert un sourire quand j'en avais besoin.*

*Et pour finir, à Imene, un binôme, une amie, celle qui m'a aidé pour achever ce travail.*

*AMINA*

## Table des matières

Liste des figures.....	i
Liste des tableaux.....	iv
Liste des abréviations.....	v
Introduction générale.....	01

### Partie théorique

#### Chapitre I : Les systèmes de délivrance des médicaments.

I.1. Délivrances des médicaments .....	06
I.2. Médicaments et dispositifs médicaux .....	06
I.2.1. Médicaments.....	06
I.2.2. Dispositifs médicales .....	07
I.3. Caractéristiques d'un SDM idéal.....	08
I.4. Système L.A.D.M.E.....	08
I.4.1. Système L.A.D.M.E et la pharmacocinétique .....	09
I.4.2. Les différents profils de libération des principes actifs.....	09
I.4.2.1. La libération conventionnelle ou immédiate .....	10
I.4.2.2 La libération modifiée :.....	10
a- La libération soutenue des principes actifs.....	11
b- La libération prolongée .....	13
c- La Libération retardée.....	13
d- La libération séquentielle .....	13
e- La libération accélérée.....	13
I.4.3. Classification des SDM qui affecte la libération et la disponibilité des médicaments.....	14
I. 5. Modèles mathématiques de la délivrance des médicaments .....	14
I. 6. Voies d'administration des médicaments .....	20
I.6.1. La voie transdermique.....	21
I.6.1.1. La peau .....	21
I.6.1.2. Biopharmacie cutanée .....	23

I.6.1.3. Les paramètres qualifiants l'absorption percutanée.....	26
I.7. Les dispositifs transdermiques et topiques .....	28
I.7.1. Dispositif transdermique .....	28
I.7.2. Dispositif topique .....	28

## **Chapitre II : Les hydrogels**

II.1. Définition.....	33
II.2. Classification.....	33
II 3- Méthodes d'obtention des hydrogels.....	36
II.3.1. Hydrogels Physiques.....	36
II.3.2. Hydrogels Chimiques.....	36
II.4. Propriétés physiques et chimiques des hydrogels et cytotoxicité.....	37
II.4.1. Les facteurs affectant le gonflement des hydrogels.....	37
II.4.2. Dynamique de gonflement.....	39
II.4.3. Les propriétés mécaniques.....	39
II.4.4. Cytotoxicité .....	39
II.5. Les applications des hydrogels .....	39

## **Chapitre III : Les pansements**

III.1. Types de plaies .....	43
III.2. Types de pansements.....	44
III.2.1. Pansements traditionnels.....	44
III.2.2. Pansements biologiques (bioactifs) .....	44
III.2.3. Pansements artificiels.....	45
III.3. Exigences des pansements idéaux.....	51
III.4. Le polyvinylalcool.....	52
III.4.1. Mode d'obtention du PVA.....	53
III.4.2. Utilisations du PVA .....	54

## La partie pratique

### Chapitre I: Matériels et méthodes

I.1-Les bétacyclodextrines .....	58
I.2-Présentation du principe actif .....	59
I.2-1-Structure chimique de l'oxytétracycline.....	59
I.2-2-Propriétés ototoxicité et chimiques et cyt .....	60
I.2-3-Mode d'action .....	60
I.2-4-Indication .....	61
I.2.5.Pharmacologie de l'OTC .....	61
I.3-Préparation des hydrogels.....	61
I.3.1.Principe.....	61
I.3.2.Produits utilisés .....	62
I.3.3.Mode opératoire.....	62
I.4. Caractérisation des hydrogels préparés .....	64
I.4.1. Inspection visuelle .....	64
I.4.2. Détermination du pH de surface des gels.....	65
I.4.3 Détermination du pourcentage de gélification .....	65
I.4.4 Épaisseur des films .....	65
I.4.5 Détermination du taux de gonflement en fonction du temps.....	66
I.4.6 Caractérisation des films préparés par spectroscopie Infrarouge à Transformée de Fourier (FTIR) .....	67
I.4.7.Essais rhéologiques .....	68
I.4.7.1 Conditions opératoires .....	69
I.4.8. Pénétration microbienne (in vitro) .....	69
I.4.9. Activité antibactérienne .....	70
I.4.10 Test de dissolution in vitro.....	71
I.4.10.1. Préparation de la solution tampon (PBS) .....	71
I.4.10.2. Courbe d'étalonnage UV.....	71

## **Chapitre II : Résultats et discussion**

II.1 Inspection visuelle.....	73
II.2. Le pH de la surface.....	74
II.3. Taux de gel.....	74
II.4.Épaisseur des films .....	75
II.5. Taux de gonflement en fonction de temps.....	75
II.6. Spectre FTIR .....	77
II.7. Essais rhéologiques.....	81
II. 8. Pénétration microbienne.....	87
II.9. Activité antimicrobienne des films .....	88
II.10. Étude de la de dissolution du principe actif.....	92
II.10.1. Détermination de la quantité d'OTC libérée ainsi que le pourcentage cumulatif.....	92
II.10.2. Modélisation de la libération de l'acide salicylique à partir des films hydrogels PVA.....	94
<b>Conclusion</b>	99
<b>Références bibliographiques</b>	101



## Liste des figures

Figure 01 : les différents profils de libération des PA.....	10
Figure 02 : Les différentes voies d'administration et les formes galéniques adéquates.....	20
Figure 03 : Coupe de la peau.....	22
Figure 04 : Structure de l'épiderme.....	23
Figure 05. Représentation schématique de l'administration à visée topique ou transdermique d'un principe actif.....	25
Figure 06 : Représentation schématique du mécanisme de l'absorption percutanée.....	25
Figure 07 : modèle de diffusion pour les matrices gonflables.....	30
Figure 08 : Représentation schématique de la libération d'un PA incorpore dans un système matriciel par les mécanismes d'érosion et de diffusion.....	31
Figure 09 : Les trois types de diffusion à partir d'un système matricielle hydrophile.....	32
Figure 10 : Représentation schématique d'un hydrogel de polymère gonflé dans l'eau, réticulé chimiquement ou physiquement et présentant différent types de défaut structuraux.....	34
Figure 11 : Classification des hydrogels Inspiré par Patel et Mequanint, 2011.....	35
Figure 12 : Synthèse d'hydrogels par polymérisation et réticulation simultanées à partir de monomères (a) et par réticulation de chaînes polymères(b).....	37
Figure 13 : Synthèse d'hydrogels par réticulation de polymères hydrosolubles.....	37
Figure 14 : Effet de la concentration de l'agent de réticulation sur la capacité de gonflement.....	38
Figure.15 : Effet de la température sur la capacité de gonflement.....	38
Figure 16 : Pate hydrocolloïde.....	45
Figure 17 : Pansement hydrocellulaire.....	46
Figure.18 : <i>Laminaria digitata</i> .....	47
Figure 19 : Compresse et mèche d'alginate de calcium.....	47
Figure 20 : Film polyuréthane protégeant un escarre fessier.....	48
Figure 21 : Pansement Hydrosorb®.....	48
Figure 22 : Mode d'action d'un hydrogel.....	49
Figure 23 : Représentation schématique de la structure normale de la peau (a) et conception d'une membrane de pansement idéale (b). .....	51
Figure 24 : Tautomérisation du vinyle alcool en acétaldéhyde. ....	53
Figure 25 : Préparation du polyvinyle alcool par transestérification/saponification. ....	54
Figure 26 : Préparation du polyvinyle alcool par hydrolyse.....	54

Figure 27 : Préparation du polyvinyle alcool par aminolyse. ....	54
Figure 28 : Structure de l'OTC chlorhydrate.....	59
Figure 29 : Structure de l'OTC dihydrate. ....	60
Figure 30 : Schéma d'un montage à reflux.....	63
Figure 31 : Montage à reflux utilisé lors de la synthèse. ....	63
Figure 32 : Étapes de gonflement des systèmes matricielles.....	65
Figure 33 : Mesureur d'épaisseur des films.....	66
Figure 34 : pied à coulisse.....	66
Figure 35 : Balance analytique KERN AES Germany.....	67
Figure 36 : Photo du spectrophotomètre Infrarouge à Transformée de Fourier utilisé.....	68
Figure 37 : Rhéomètre Anton Paar.....	69
Figure 38 : Courbe d'étalonnage de l'OTC à $\lambda=276$ nm.....	72
Figure 39 : Image des films obtenus F1 : PVA réticulé F2 : PVA réticulé+OTC F5 : PVA réticulé + BCD + OTC.....	73
Figure 40 : Variation du taux de gonflement des films F1, F2, F5 en fonction du temps.....	76
Figure 41 : Spectre FTIR du PVA seul non réticulé.....	78
Figure 42 : Spectre FTIR du PVA réticulé par le GA.....	79
Figure 43 : Spectre FTIR du PVA seul, PVA+ tétracycline et tétracycline seul d'après les travaux Tavakoli et al. ....	80
Figure 44 : Aspect des échantillons F2a, F3, F4. ....	81
Figure 45 : Variation des deux modules de conservation $G'$ et de dissipation $G''$ du film F2b en fonction de la déformation en % à $t=20^{\circ}\text{C}$ .....	83
Figure 46 : Variation des deux modules de conservation $G'$ et de dissipation $G''$ du film F3 en fonction de la déformation en % à $t=20^{\circ}\text{C}$ .....	83
Figure 47 : Variation des deux modules de conservation $G'$ et de dissipation $G''$ du film F4 en fonction de la déformation en % à $t=20^{\circ}\text{C}$ .....	84
Figure 48 : Schéma de la présentation des courbes obtenues par le logiciel de traitement des données du rhéomètre. ....	84
Figure 49 : Variations des contraintes seuils en fonction de la concentration de GA utilisé .....	86
Figure 50 : Test de pénétration microbienne. F représente le tube recouvert par le film F1 ; T- représente le tube témoin négatif ; T+ représente le tube témoin positif. ....	87
Figure 51 : (a) : Résultat du test de pénétration microbienne après une semaine d'incubation à température ambiante. (b) : Zoom sur la contamination du témoin positif. ....	88
Figure 52 : Résultat du test d'innocuité du PVA.....	89

Figure 53 : Test CMI et antibiogramme au tapis de film F2 pour la tétracycline contre <i>Staphylococcus epidermidis</i> .....	89
Figure 54 : Test CMI et antibiogramme au tapis de film F2 pour la tétracycline contre <i>Staphylococcus aureus</i> ATCC 43300.....	90
Figure 55 : Test CMI et antibiogramme au tapis de film F2 pour la tétracycline contre <i>Staphylococcus aureus</i> ATCC 25923.....	90
Figure 56 : Variation du pourcentage cumulatif d'OTC libéré à partir de l'hydrogel F2 en fonction du temps.....	93
Figure 57 : Variation du pourcentage cumulatif d'OTC libéré à partir de l'hydrogel F5 en fonction du temps.....	94
Figure 58 : Linéarisation des différents modèles de libération du principe actif pour le film F2.....	95
Figure 59 : Linéarisation des différents modèles de libération du principe actif pour le film F5.....	96

## Liste des tableaux

Tableau 01 : Les principales caractéristiques des différentes voies d'administration .....	21
Tableau 02 : Les différents facteurs permettant d'augmenter et de diminuer l'absorption .....	26
Tableau 03 : Les différentes méthodes pour synthétiser des hydrogels chimiquement réticulés ....	36
Tableau 04 : Les polymères les plus utilisés comme hydrogels en médecine .....	40
Tableau 05 : Liste des matériaux de pansement artificiel polymérique actuellement disponibles sur les marchés mondiaux .....	50
Tableau 06 : Le poids moléculaire du PVA en fonction de sa viscosité.....	52
Tableau 07 : Les principales caractéristiques du PVA selon de la pharmacopée européenne et anglaise .....	52
Tableau 08 : les principales propriétés physicochimiques de l'OTC.....	60
Tableau 09 : Produits utilisés pour la synthèse des films et leurs propriétés. ....	62
Tableau 10 : Volumes et quantités des matériaux utilisés pour chaque film.....	64
Tableau 11 : Valeurs de pH des hydrogels préparés.....	74
Tableau 12 : Taux de gel pour les films F1, F2 et F5.....	74
Tableau 13 : Épaisseurs des films hydrogel.....	75
Tableau 14 : Bandes FTIR caractéristiques du PVA pur.....	77
Tableau 15 : Bandes FTIR caractéristiques du PVA réticulé par le glutaraldéhyde .....	77
Tableau 16 : Résumé des résultats obtenus à partir des courbes d'étude de la variation des deux modules de conservation $G'$ et de dissipation $G''$ des films en fonction de la déformation en %.....	85
Tableau 17 : CMI et diamètres d'inhibition standards des souches étudiées pour la tétracycline.....	91
Tableau 18 : CMI et diamètres d'inhibitions obtenues pour les souches étudiées pour la tétracycline.....	91

## Liste des abréviations

SDM	Systèmes de Délivrance des Médicaments
P	principe actif
LADME	Libération Absorption Distribution Métabolisme Excrétion
Cp max	Concentration plasmatique maximale
t	Temps
Ka	Constante d'absorption
F	Biodisponibilité.
Vd.	Volume de distribution
Cl	Clairance
K	Constante d'élimination
t1/2	Temps de demi-vie
h	Heure
pH	Potentiel hydrogène
UV	Ultraviolet
HEMA	hydroxyéthyl de méthacrylate
PHEMA	Poly(hydroxyethyl methacrylate)
PNVP	Poly(N-vinyl pyrrolidone)
PEO	Poly(ethylene oxide)
PEG	Poly(ethylene glycol)
CMC	Carboxyméthylcellulose
BCD	la $\beta$ - cyclodextrine
OTC	L'oxytétracycline
GA	Glutaraldéhyde
HCl	Acide chlorhydrique
M	Mole
F	Film
PVA	Polyvinylalcool
%	Pourcentage
min	Minute
Vs	Vibration élastique
Vas	Vibration élastique antisynthétique
G'	Module conservation
G''	Module de dissipation

s	Sensible
R	Résistant
$\tau_0$	Contrainte seuil en PA
$\gamma$	Déformation
FTIR	La spectroscopie infrarouge à transformée de Fourier
kg	Kilogramme
MRSA	<u>Staphylococcus aureus</u> multi resutant

## Introduction générale

Chaque année, des milliers de personnes sont confrontées à des accidents que ce soit au niveau de leurs maisons, leurs lieux de travail ou bien même lors de leurs vacances ; ces accidents sont accompagnés de plaies et brûlures dont les séquelles seront très importantes s'il n'y a pas une bonne prise en charge.

Les pharmaciens et les galénistes cherchent toujours à améliorer les soins pour ces plaies et brûlures, d'où la présence de plusieurs types de pansements sur le marché. Ces pansements protègent les plaies et contiennent des principes actifs (antibiotique, antiseptique, cicatrisant...etc.) qui vont agir pour une guérison totale et une restructuration de la peau et des phanères.

C'est un domaine qui ne cesse d'évoluer surtout avec les travaux effectués sur les biomatériaux tels que les biopolymères dont le chef de file est le polyvinylalcool PVA utilisé pour ses nombreuses caractéristiques compatibles avec la peau et les différents principes actifs utilisés. Il est utilisé généralement sous forme de film hydrogel obtenu par réticulation physique ou chimique.

Les propriétés physiques uniques de ces films hydrogels ont suscité un intérêt particulier pour leurs utilisations dans les applications de délivrance des médicaments grâce à leurs porosités et propriétés de gonflement ils ont été assimilés à des systèmes matriciels dont la libération peut être modulée en ajoutant d'autres polymères ou en améliorant la qualité de réticulation.

Le but de cette étude est d'élaborer des films hydrogels à base de PVA par réticulation chimique en utilisant le glutaraldéhyde. Nous avons également intégré un principe actif à savoir le chlorhydrate de l'oxytétracycline en présence et en absence de la  $\beta$ -cyclodextrine, ce dernier assurera le rôle de modulateur de libération et son action sera évaluée par un test de dissolution *In vitro*.

Nous avons procédé à la caractérisation physico-chimique des films obtenus par différentes méthodes telles que la spectroscopie infrarouge à transformée de Fourier FTIR, la rhéologie, la détermination de pH de surface, nous avons également estimé certaines de leurs propriétés tel que le taux de gel, le taux de gonflement ; leur pénétration microbienne ainsi que l'activité antibactérienne.

Ce mémoire a été alors organisé comme suit ; dans un premier chapitre nous présentons une recherche bibliographique en trois parties sur : les systèmes de délivrances de médicament, les hydrogels, les pansements 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 leurs discussions. Nous terminons par une conclusion générale et les perspectives envisageables pour cette étude.



La majorité des médicaments conventionnels sont formulés de manière que le principe actif (PA) soit libéré immédiatement après administration, c'est-à-dire obtenir une action thérapeutique dans un bref délai ce qui est recherché pour soulager le malade. Dans cette formulation classique, aucun effort n'est fait pour modifier le taux et/ou la durée de la libération de la substance active, qui est parfois souhaité afin d'augmenter la stabilité, la sécurité et l'efficacité du médicament, améliorer le résultat thérapeutique du traitement médicamenteux par prolongation de la durée d'action du médicament et / ou augmenter la conformité et la commodité du patient. Et pour atteindre cet objectif, les systèmes de délivrance de médicaments ont fait l'objet de plusieurs recherches et études afin d'être développés.

### **I.1. Délivrances des médicaments :**

Les SDM : Systèmes de Délivrance des Médicaments ou *Drug Delivery System* (le terme anglo-saxonne utilisé en bibliographie) peuvent contrôler l'action pharmacologique d'un médicament en influençant son profil pharmacocinétique et thérapeutique d'où on peut définir les systèmes de délivrances des médicaments ou SDM comme :

Une formulation ou un dispositif permettant l'introduction d'une substance thérapeutique dans le corps et améliorant son efficacité et sa sécurité par le contrôle du taux du temps et du lieu de la libération du médicament [1]. Ce processus comprend l'administration du produit thérapeutique, la libération des ingrédients actifs par le produit, et le transport ultérieur des ingrédients actifs à travers les membranes biologiques au site d'action.

Donc c'est l'interface entre le patient et le PA (principe actif) ; il peut être une formulation permettant l'administration du PA dans ce cas on parle de médicament ou un dispositif contenant le médicament et dans ce cas on parle de dispositif médicale [2].

### **I.2. Médicaments et dispositifs médicaux**

#### **I.2.1.Médicaments**

Selon la loi n°08-13 de 17 Rajab 1429 correspondant au 20 juillet 2008 modifiant et complétant la loi n°85-05 de 16 février 1985[3], relative a la protection et a la promotion de la santé – titre 5 intitulé produit pharmaceutiques et dispositifs médicaux :

Selon l'article 3 « On entend par produits pharmaceutiques :

- ✓ les médicaments ;
- ✓ les réactifs biologiques ;
- ✓ les produits chimiques officinaux ;
- ✓ les objets de pansement ;
- ✓ le radionucléide qui est l'isotope radioactif ;
- ✓ la trousse qui est toute préparation issue de la reconstitution ou de la recombinaison avec des radionucléides dans le produit pharmaceutique final ;
- ✓ le précurseur qui est tout radionucléide permettant le marquage radioactif d'une autre substance avant administration à l'homme ;
- ✓ tous autres produits nécessaires à la médecine humaine »

Selon le code de la santé publique française – article L5111-1[4], on entend par médicament toute substance ou composition présentée comme possédant des propriétés curatives ou préventives à l'égard des maladies humaines ou animales, ainsi que toute substance ou composition pouvant être utilisée chez l'homme ou chez l'animal ou pouvant leur être administrée, en vue d'établir un diagnostic médical ou de restaurer, corriger ou modifier leurs fonctions physiologiques en exerçant une action pharmacologique, immunologique ou métabolique.

### **I.2.2. Dispositifs médicaux :**

«On entend par dispositif médical, au sens de la présente loi, tout équipement, appareil, instrument ou produit, à l'exception des produits d'origine humaine ou autre article utilisé seul ou en association, y compris les accessoires et logiciels intervenant dans son fonctionnement destiné à être utilisé chez l'homme à des fins :

- De diagnostic, de prévention, de contrôle, de traitement ou d'atténuation d'une maladie ou d'une compensation d'une blessure ou d'un handicap,
- D'étude, de remplacement ou de modification de l'anatomie ou d'un processus physiologique,
- De maîtrise de l'assistance médicale à la procréation » [3].

### I.3. Caractéristiques d'un SDM idéal

Pour une meilleure efficacité, un SDM devrait répondre aux critères suivants [2,5] :

- Capacité à augmenter la biodisponibilité du médicament.
- Permettre une administration contrôlée de médicaments.
- Transporter le médicament, d'une manière intact sur le site d'action tout en évitant les tissus sains.
- Le produit doit être stable et la délivrance doit être maintenue sous diverses variables physiologiques.
- Un degré élevé de dispersion des médicaments.
- La même méthode devrait être applicable à un large éventail de principes actifs.
- Il devrait être facile à administrer aux patients.
- Il devrait être sûr et fiable.
- Cela devrait être rentable.
- fournir la bonne quantité de médicament au bon endroit pour agir dans le corps pendant la bonne période de temps.

### I.4. Système L.A.D.M.E

Système LADME : Libération Absorption Distribution Métabolisme Excrétion. Ces étapes définissent les différents processus que subissent les médicaments en tant que système de libération de médicament jusqu'à son élimination du corps [6,8].

En pharmacologie, les pharmacologues s'intéressent à la pharmacocinétique des médicaments en étudiant le système ADME : Absorption Distribution Métabolisme Élimination. Alors que les galénistes s'intéressent à une étape supplémentaire qui est la libération du principe actif de sa forme galénique afin qu'il puisse être absorbé ou résorbé pour atteindre son site d'action et exercer son action pharmacologique, c'est-à-dire la mise à disposition de l'organisme des PA, elle est dite phase biopharmaceutique [7]. C'est cette étape qui définit le rôle du SDM en contrôlant la libération.

**I.4.1. Système L.A.D.M.E et la pharmacocinétique : [8]**

L'étude du système L.A.D.M.E repose sur la caractérisation des principaux paramètres pharmacocinétiques qui sont :

- Concentration maximale du PA :  $C_p \text{ max}$ .
- Temps nécessaire pour atteindre  $C_p \text{ max}$  :  $T \text{ max}$ .
- constante d'absorption dans l'équation du premier ordre définissant l'absorption :  $K_a$ .
- Biodisponibilité :  $F$ .
- Volume de distribution :  $V_d$ .
- Clairance :  $Cl$ .
- Constante d'élimination :  $K = Cl/V_d$ .
- Temps de demi vie :  $T_{1/2} = \ln 2/k$ .

L'application de la pharmacocinétique dans l'élaboration des SDM se résume en 2 grandes voies :

1. Réalisation d'un flux suffisant de PA pour améliorer le profil de libération contrôlée de certains SDM.
2. Réalisation d'un profil temps/concentration idéale, dépendant de la physiologie du corps et correspondant à l'objectif voulu.

L'étude biopharmaceutique implique les facteurs qui influencent [7] :

- la protection et stabilité du principe actif dans la formulation galénique ;
- le taux de libération du principe actif à partir de la formulation galénique ;
- le taux de dissolution du principe actif au site d'absorption ;
- la biodisponibilité du principe actif au niveau de son site d'action.

**I.4.2. Les différents profils de libération des principes actifs**

La libération étant le paramètre critique de l'absorption, plusieurs études ont été établie afin de l'améliorer ce qui a mené à la diversité des profils de libération selon le temps que prends le PA pour quitter sa forme galénique, le site de la libération de ce dernier ainsi que la quantité libérée.

On aura alors la libération conventionnelle (immédiate) et la libération modifiée qui englobe les différents profils de libération : soutenue, prolongée, retardée, séquentielle et accélérée. (Figure 01)

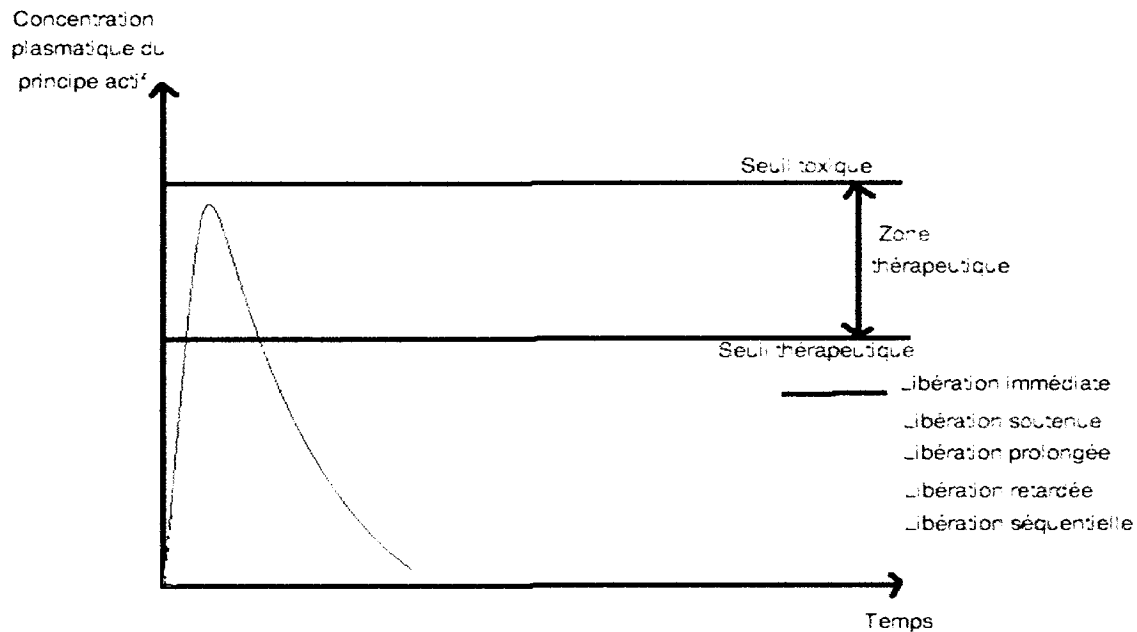


Figure 01 : les différents profils de libération des PA [12]

#### I.4.2.1. La libération conventionnelle ou immédiate : [9]

C'est la libération de PA qui n'a pas fait l'objet d'une modification résultant de la mise en œuvre de :

- Une formulation particulière.
- Un procédé de fabrication spéciale.

La libération du PA est optimale pour ce type de système entre 30 min à 1 h après administration.

#### I.4.2.2 La libération modifiée :

La Pharmacopée Européenne définit les comprimés à libération modifiée comme des « comprimés, enrobés ou non, qui sont préparés avec des excipients spéciaux, ou par des procédés particuliers, ou les deux, visant à modifier la vitesse, le lieu où le moment de la

libération de la ou des substances actives. Les comprimés à libération modifiée comprennent les comprimés à libération prolongée, à libération retardée et à libération séquentielle » [10].

D'autres classifications séparent les formulations à libération modifiée en formulations :

- à libération retardée ; par exemple, en utilisant un enrobage entérique ;
- à libération « site spécifique » ou libération dans le temps ; par exemple, pour une libération colique ;
- à libération prolongée ; par exemple, d'ordre zéro, de premier ordre, biphasique, etc.
- à libération programmée ; par exemple, pulsatile, retardée, etc.

#### a. La libération soutenue des principes actifs [12]

La libération soutenue est avant tout une libération prolongée du PA. Un système ou une formulation galénique ayant une libération du PA d'ordre zéro correspond à une libération à vitesse constante.

Elle consiste en la libération d'une dose initiale suffisante pour aboutir rapidement à la réponse pharmacologique désirée. Elle continue à libérer ensuite le PA pour maintenir le niveau initial d'activité [11].

La modulation de la libération des médicaments hydrosolubles peut être régie par différents mécanismes :

- ❖ Par modulation du mécanisme de diffusion du milieu de dissolution dans la forme galénique :
  - Diminution de la diffusion en utilisant des matrices et systèmes de réservoir
  - Réduire la surface de contact (évite le phénomène de désintégration)
- ❖ En contrôlant la diffusion du PA solubilisé à partir de la forme galénique vers le milieu de dissolution par :
  - Diminution de la libération du PA à partir de complexe en utilisant un « environnement concurrentiel » tel que des résines échangeuses d'ions.
  - L'augmentation de l'épaisseur des couches enrobant la forme solide (système de gonflement).
  - Diminution de la concentration de PA dans les couches de la forme galénique.
  - Modification de la sortie du milieu de dissolution de la forme galénique en modifiant la loi naturelle de diffusion (par système osmotique).

- En réduisant la solubilité du PA dans la forme galénique (modification de la forme chimique).
- ❖ En diminuant la solubilité des molécules du PA par :
  - Formulation simultanée du PA et de polymères.
  - Modification chimique du PA.
  - Rendre le PA lipophile (dispersion solide dans de la cire, extrusion à l'état fondu à chaud).
  - Formation de sels acides ou basiques.

Les différentes formes galéniques permettant une libération prolongée sont :

- ✓ Les formes matricielles ou réservoirs consistant en un noyau de PA entouré par une membrane polymérique et dont la libération du PA est régie par la première loi de diffusion de Fick.
- ✓ Les systèmes de libération osmotiques qui sont des systèmes de choix pour une libération soutenue d'ordre zéro.
- ✓ Les comprimés à double noyau ou comprimé multicouche dont le taux de libération du PA dépend de plusieurs facteurs tels que l'épaisseur et la porosité de l'enveloppe extérieure, les types de matériaux utilisés pour comprimer le noyau intérieur et de l'enveloppe extérieure, la taille des particules de l'excipient, la force de compression utilisée pour compresser les deux couches et la position de l'intérieur dans le noyau comprimé.
- ✓ La dispersion solide consistant en une dispersion d'un PA dans un support qui contrôle le retard de solubilisation du PA par des phénomènes d'érosion par exemple.
- ✓ Les résines échangeuses d'ions qui permettent une libération du PA dépendant de la force ionique et du pH du site d'administration.
- ✓ Les systèmes de formation in situ dont le principe est : une solution aqueuse de polymère contenant le PA sous forme dispersée ou dissoute, forme un gel en contact avec le fluide biologique soit dû à un changement de pH ou une interaction ionique.
- ✓ Les systèmes multi-particulaires : les mini-granules peuvent être enrobées de polymères limitant la vitesse ou compressées en comprimés pour obtenir une libération lente, une libération ciblée ou des profils de libération contrôlée.
- ✓ L'extrusion en fusion consistant en un mélange de PA avec des cires ou des polymères retardant sa solubilisation.

**b. La libération prolongée**

La libération peut être prolongée en retenant le PA au sein d'un système contrôlant sa vitesse de libération. Le PA peut être inclus dans un excipient insoluble dans les liquides de l'organisme qui forme ainsi une matrice à partir de laquelle le PA sera libéré lentement. La libération du PA de la forme galénique peut être simplement plus lente que la libération immédiate ou elle peut être contrôlée, programmée, ou soutenue. Le profil de libération présente la forme d'une courbe croissante avec une vitesse diminuant au cours de la libération avec un maximum de PA libéré égal à celui obtenu au cours d'une libération immédiate.

Cette libération prolongée présente un profil cinétique dit « d'ordre zéro », indépendant du temps et des variables biologiques liées au milieu environnant et est basée sur des phénomènes physiques constants [12].

**c. La Libération retardée**

La libération du PA peut être retardée dans le temps ou l'espace par rapport à la libération immédiate. Ces formulations sont appelées «formes retard». Le profil plasmatique conventionnel est déplacé vers la droite. Ces «formes retard» permettent de protéger le PA de certains paramètres du milieu environnant tels que le pH ou les enzymes [12].

**d. La libération séquentielle**

La libération du PA peut être séquentielle ou répétée. Le profil plasmatique présente plusieurs courbes de concentration plasmatique conventionnelle qui se superposent le plus souvent pour obtenir un effet prolongé. Les systèmes à libération séquentielle ou systèmes complexes comprennent les formes multicouches et les formes matriciels et réservoirs [12].

**e. La libération accélérée**

La libération peut être accélérée en augmentant la vitesse de désagrégation. Les comprimés effervescent, solubles, dispersables ou orodispersibles en sont de bons exemples. La courbe plasmatique est donc décalée vers la gauche, avec une libération plus précoce.

Elle permet une absorption sans délai du PA et est utile pour une action pharmacologique rapide. Ces formulations permettent également de faciliter la prise médicamenteuse. [12]



**I. 4.3. Classification des SDM qui affecte la libération et la disponibilité des médicaments**

En se basant sur des différents modes de libérations ainsi que les caractéristiques des SDM on peut classer ces derniers en systèmes : [2]

- Administration systémique ou localisée de médicaments
- Délivrance générale non ciblée à tous les tissus
- Délivrance ciblée vers un système ou un organe
- Systèmes de livraison à libération contrôlée (livraison systémique)
- Libération sur l'échelle de temps
- Libération immédiate
- Libération programmée à un moment défini / libération pulsatile
- Libération retardée, soutenue, prolongée ou à action prolongée
- Libération ciblée (voir également les dispositifs d'administration de médicaments)
- Libération contrôlée spécifique au site après la délivrance à un organe cible
- La libération en réponse à la demande ou à des feedbacks
- La délivrance ciblée de médicaments pour les récepteurs
- Dispositif d'administration de médicament

Pour mieux illustrer les SDM présent sur le marché, voici quelques exemples : [13]

- ❖ Thérapie ciblée : délivrance des protéines et peptides
- ❖ SDM de polymère
- ❖ SDM liposomale
- ❖ SDM transmuqueux
- ❖ SDM transdermique

**I. 5. Modèles mathématiques de la délivrance des médicaments :**

Lorsqu'une nouvelle formulation galénique est développée, la délivrance de cette dernière doit être étudiée, testée et approuvée avant sa mise aux essais cliniques. A fin que ces études soient exactes, les pharmacologues ont établi des modèles mathématiques pour chaque type de délivrance ; les plus important sont :

- **La diffusion [8]:**

C'est le processus par lequel les molécules se transmettent spontanément d'une région à l'autre de manière à égaliser le potentiel chimique ou l'activité chimique. C'est le résultat d'un mouvement moléculaire aléatoire avec un large spectre de propriétés physiologiques dans différentes conditions et situations.

On peut traduire la diffusion en un système comportant la molécule étudiée, une barrière de diffusion est un gradient de concentration, les molécules dans ce cas sont appelées : perméant, diffusant ou pénétrant ; alors que la matrice ou la barrière permettant le passage des particules est appelé barrière diffusionnelle et le milieu ou sont diffusé ces dernières est appelé medium.

- Les équations de base de la diffusion :

Les modèles mathématiques qui décrivent la diffusion sont issus de la thermodynamique et de l'analyse statistique, ceci est expliqué par le fait que le modèle de Fick (1855) a été dérivé du modèle de Fourier de transfert de chaleur (1822).

Le flux de matière est donné par la première loi de Fick :

$$J = \frac{dQ}{dt} = -D \frac{dC}{dx} \quad (I.1)$$

Où : J : est le flux de matière ; D : coefficient de diffusion

NB : Le signe moins indique que la diffusion se fait dans le sens des concentrations décroissantes.

En considérant le coefficient de diffusion constant et que le bilan est établi pour un petit espace on obtient la seconde loi de Fick qui est la différentielle de la première loi: cette dernière permet de relier la variation de la concentration en fonction du temps à la dérivée seconde de la concentration en fonction de l'épaisseur de la couche limite notée x :

$$\frac{\delta C}{\delta t} = \frac{\delta}{\delta x} \left( D \cdot \frac{\delta C}{\delta x} \right) \quad (I.2)$$

Pour une barrière de diffusion d'épaisseur  $h$  comprise entre deux surfaces l'une donneuse et l'autre receveuse, le flux de matière est proportionnel aux concentrations et au coefficient de partage membrane/milieu  $K$ .

$$J = P (C_d - C_r) = \frac{D.K}{h} (C_d - C_r) \quad (I.3)$$

Où :

$P$  : constante de perméabilité

$D$  : coefficient de diffusion

$C_d$  : est la concentration du donneur

$K$  : coefficient de partage membrane/milieu

$C_r$  : concentration du récepteur

$H$  : épaisseur de la couche limite

- **Modèle de délivrance d'ordre zéro [14]:**

Il représente une situation idéale ou on aura la même quantité de PA libéré pendant toute la durée de libération jusqu'à l'épuisement de ce dernier dans le SDM. Ce modèle est représenté par les équations suivantes :

$$W_0 - W_t = Kt \quad (I.4)$$

$W_0$  étant la quantité initiale de principe actif dans le SDM ;  $W_t$  la quantité de PA dans le SDM au temps  $t$  ;  $t$  représente le temps ;  $K$  est la constante de proportionnalité obtenu par la relation :

$$f(t) = K_0 \cdot t \text{ avec } f(t) = 1 - (W_t / W_0) \quad (I.5)$$

$$Q_t = Q_0 + K_0 t \quad (I.6)$$

$Q_t$  : quantité du PA dissous dans le milieu

$Q_0$  : quantité de PA initialement présente dans le milieu

$K_0$  : constante de délivrance d'ordre zéro.

Ce modèle est exploité généralement pour l'étude de : la dissolution de PA dans les SDM modifiés telle que les SDM transdermiques, les comprimés matricielles dont le PA est peu soluble, les systèmes enrobés/pelliculés, les systèmes osmotiques.

- **Modèle de délivrance d'ordre un [14]:**

Ce modèle est utilisé aussi bien pour l'étude de la délivrance que pour décrire l'absorption et ou la libération du PA.

Le modèle de dissolution d'une particule solide dans un liquide est représenté par la relation de Noyes\_Whitney qui exprime la vitesse de dissolution (1879) :

$$dc/dt = K (C_s - C) \quad (1.7)$$

C'étant la concentration du PA dans la solution à t ;  $C_s$  la solubilité du PA ; K la constante de proportionnalité du premier ordre. Cet équation a été modifié par Brunner et Al afin d'introduire la notion de surface S +de contact avec le milieu de dissolution :

$$dc/dt = k_1 S (C_s - C) \quad (1.8)$$

Avec :  $k_1 = D/V.h$

$k_1$  devient la nouvelle constante de proportionnalité, elle a été déterminé à partir de la première loi de Fick avec D coefficient de diffusion du soluté ; V le volume de dissolution et h l'épaisseur de la couche de diffusion.

Ce modèle est généralement utilisé pour représenter la diffusion a partir de matrices poreuses, l'étude de PA peu hydrosoluble dans des SDM ou le transporteur est hydrosoluble. [15]

➤ **Modèle de Hixson and Crowell**

Dans ce modèle, Crowell et Hixson ont modifié la formule de Noyes\_Whitney en multipliant l'équation par V et posant  $K=K_1.V$  :

$$dW/dt = KS (C_s - C) \quad (1.9)$$

Avec  $W$  représente la quantité de PA dans la solution à  $t$  et  $dW/dt$  le taux de passage du PA dans la solution dans le temps. L'équation devient alors :

$$dW/dt = KS/V (VCs - W) = k (VCs - W) \quad (I.10)$$

Ce modèle est utilisé pour les poudres médicamenteuses ayant des particules de taille uniforme ; Hixson et Crowell ont dérivé l'équation exprimant la vitesse de dissolution afin d'aboutir à une relation reliant basée sur la vitesse de dissolution basée sur la racine cubique de la masse molaire des particules à l'état initial et final dans le SDM pour un rayon de la particule supposé non constant, ceci est exprimé par l'équation :

$$M_0^{1/3} - M_t^{1/3} = K t \quad (I.11)$$

Ou  $M_0$  est la quantité initiale de médicament dans le SDM ;  $M_t$  est la quantité restante de médicament dans le SDM à  $t$  et  $k$  est la constante de proportionnalité.

Cette équation peut être écrite de cette manière :

$$M_0^{1/3} - M_t^{1/3} = K' N^{1/3} DC_s t / \delta \quad (I.12)$$

Avec  $K'$  la nouvelle constante de proportionnalité de Hixson et Crowell dépendante de la surface, la forme et la densité de la particule étudiée ;  $N$  le nombre de particules ;  $D$  le coefficient de diffusion ;  $C_s$  la solubilité à l'équilibre ;  $\delta$  l'épaisseur de la couche de diffusion [14].

Dans ce modèle le taux de libération est dépendant du taux de dissolution et non pas du taux de diffusion [16].

- **Modèle de délivrance de Higuchi :**

Ce modèle représente l'équation la plus connue et la plus utilisée pour décrire le profile de libération à partir d'un système matriciel, il est utilisé aussi pour les autres systèmes de différente géométrie ainsi que les systèmes poreux [14].

Il est basé sur les hypothèses suivantes [14,16] :

- ★ La concentration initiale du PA dans la matrice est supérieure à la solubilité de ce dernier.
- ★ La diffusion du PA se fait dans une seule dimension, pas d'effet de bord.
- ★ La taille des particules du PA doit être inférieure à l'épaisseur du SDM.
- ★ Le gonflement de la matrice et sa dissolution sont négligeable.
- ★ La diffusion du PA est constante.

L'équation représentant ce modèle est :

$$ft = Q = A\sqrt{D(2C - C_s)} C_s t \quad (I.13)$$

Avec Q la quantité de PA libéré dans le temps t par unité de surface A ; D le coefficient de diffusion du PA ; C la concentration initiale du PA dans le SDM et C<sub>s</sub> la solubilité du PA dans le SDM.

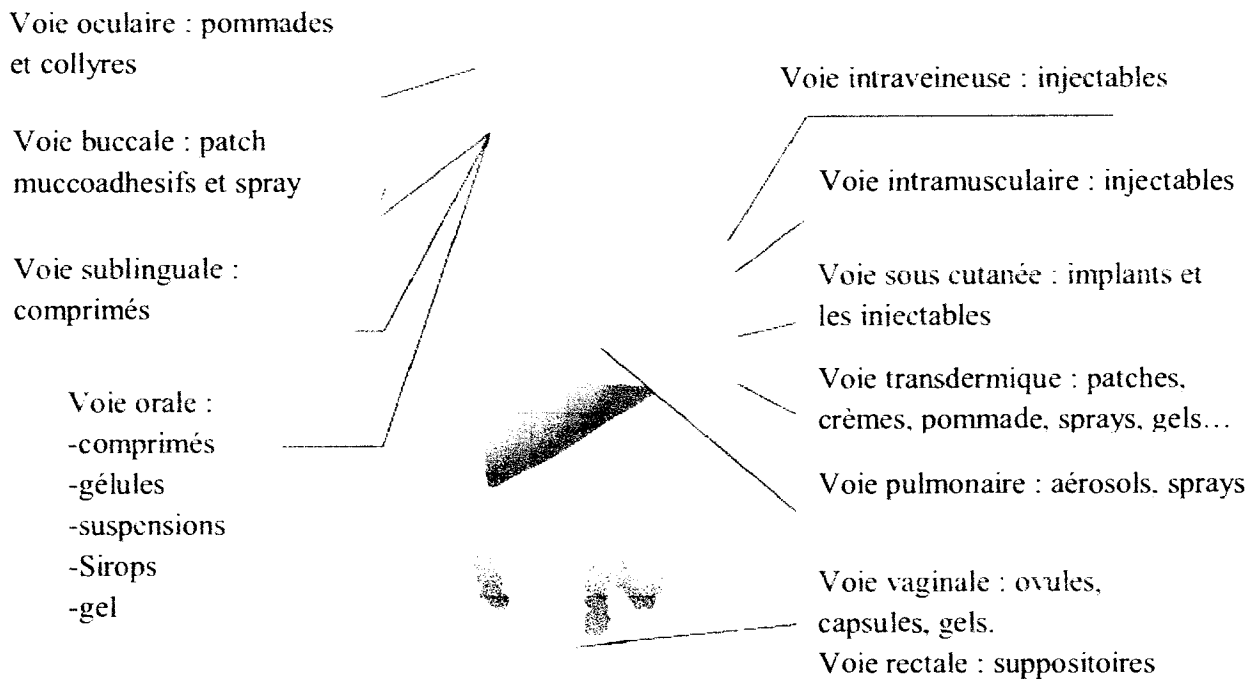
Ce modèle est utilisé pour l'étude des SDM transdermiques et des systèmes matriciels contenant un PA hydrosoluble.

Ces modèles mathématiques ont été améliorés et diversifiés pour atteindre les objectifs suivants : [16]

- ✓ Conception d'un nouvel SDM basé sur l'expression de libération générale.
- ✓ La prédiction de forme de libération de PA et son comportement de diffusion à travers les polymères évitant ainsi une expérimentation excessive.
- ✓ Optimisation de la libération cinétique.
- ✓ La détermination du caractère physique de libération par comparaison entre les données analytiques et les données mathématiques.
- ✓ Prédiction de l'effet des paramètres de conception la forme, la taille et la composition du taux global de libération du PA.
- ✓ Prédiction précise du profil de libération du PA et amélioration de l'efficacité thérapeutique globale du médicament en assurant la sécurité.

**I. 6. Voies d'administration des médicaments :**

Pour que le PA atteigne son site d'action il doit être administré ; plusieurs sites d'administration sont possibles et cela dépend de la forme galénique à utiliser et de l'état physiopathologique du patient. Dans le schéma ci-dessous on peut voir les différentes voix d'administration et les SDM utilisé pour chacune d'elles.



**Figure 02 : Les différentes voies d'administration et les formes galéniques adéquats [17].**

Pour chaque nouveau PA découvert, on doit définir sa voir d'administration selon son mécanisme et site d'action ainsi que les caractéristiques de la voie choisi. Le tableau ci-dessous représente un résumé des principales caractéristiques de chaque voie.

Tableau 1. : Les principales caractéristiques des différentes voies d'administration [2].

Voie d'administration	orale	Intraveineuse	Intramusculaire Sous cutanée	transnasale	transdermale	pulmonaire
Acheminement vers la circulation générale	Indirecte a travers le tractus gastro-intestinale	directe	Indirecte après absorption a partir les tissus	indirecte	indirecte	indirecte
Début d'action	lent	rapide	Modéré à rapide	rapide	Modéré à rapide	rapide
biodisponibilité	Faible à élevé	élevée	Élevée	modérée	faible	Modéré à élevé
Contrôle des doses	modéré	Bon	Modéré	Modéré à bon	peu	Modéré à bon
Administration	Par le patient	Par un professionnel de santé	Par un professionnel de santé ou le patient lui même	Par le patient	Par le patient	Par le patient
Tolérance des patients par rapport à la voie	élevé	faible	Faible	élevé	modéré	élevé
Effets indésirables due à la voie	Trouble gastro-intestinale	Aucune réaction	Aucune réaction	insignifiant	Irritation de la peau	insignifiant
Utilisation pour les protéines et les peptides	Non	Oui	Oui	Oui	Non	Oui

### I.6.1. La voie transdermique

La voie cutanée ou transdermique est la voie qu'empreintes les médicaments topiques c'est-à-dire a action locales. L'absorption de ces derniers est améliorée par l'action mécanique de friction ou massage ou par l'hydratation de la couche cornée ainsi que la présence d'éventuel lésions.

#### I.6.1.1. La peau

La peau est la barrière qui s'exerce dans les deux sens. Elle évite la perte d'eau, d'électrolytes et d'autres constituants du corps humain d'une part et empêche, d'une autre part, la pénétration de molécules de l'environnement. Cette perméabilité relative qui est mise à profit



pour le passage des médicaments à travers la peau .Cette fonction barrière n'est cependant pas infaillible. Elle est soumise à différent type de lésions : plaies, écorchures, brulures, engelures ...etc. Ce qui lui fait perdre son rôle de barrière et qui permet une porte d'entrée facile aux différents germes externes.

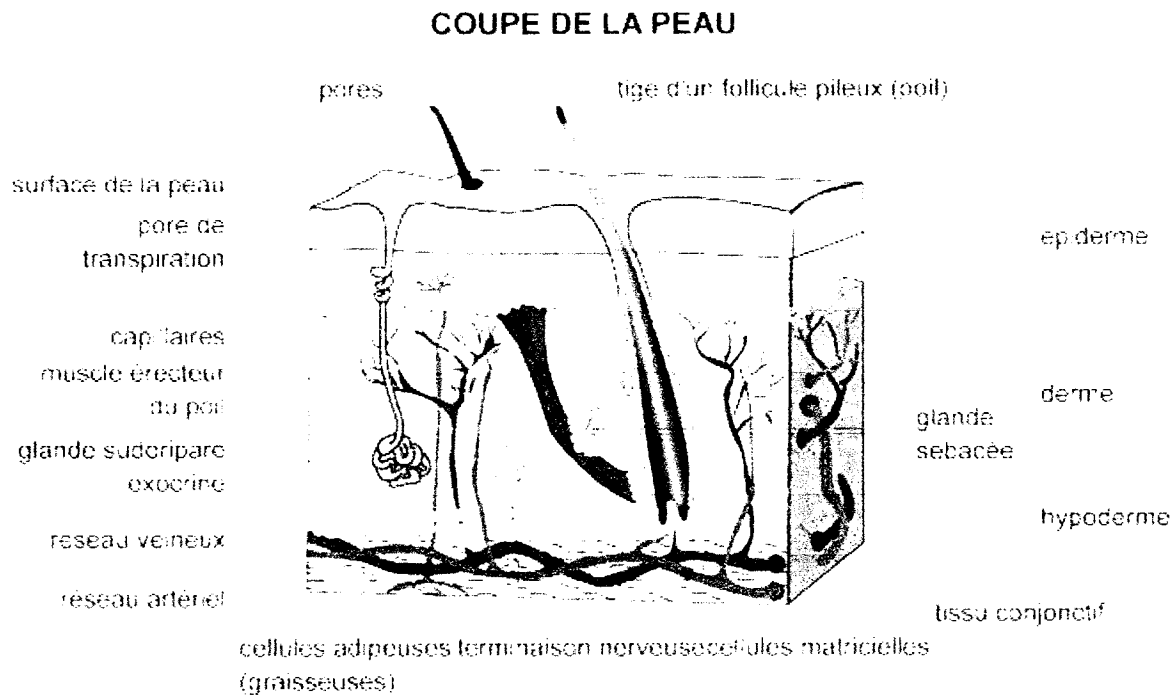


Figure 3. : Coupe de la peau

En moyenne, la peau s'étale sur 2 mètres carrés environ 13% du poids du corps, se divise en 3 compartiments principaux qui sont : (figure 03)

1- l'épiderme pluricellulaire : stratifié et différencié il contient :

- La couche cornée qui est la barrière de la peau appelé Stratum corneum.
- Les kératinocytes qui sont cellules principales de l'épiderme.
- Les cellules de Langerhans responsable de l'immunité cellulaire.
- Les mélanocytes responsables de la pigmentation de la peau ainsi que sa protection des rayons UV.

- 2- Le derme : qui est le tissu conjonctif, possède 2 composantes : l'une qui est cellulaire telle que les fibroblastes l'autre et macro moléculaire contient du collagène glycosaminoglycane glycoprotéine.
- 3- Les annexes cutanées sont principalement :
  - La glande sébacée.
  - Les glandes sudorales.
  - Les follicules pileux.

L'épiderme dont une coupe de sa structure est représenté en dessous (figure 04), se compose principalement de lipides qui sont 4,5 % lipides polaire 1,5% de cholestérol sulfate 78 % de lipides neutres 18 % de sphingolipides [18,19].

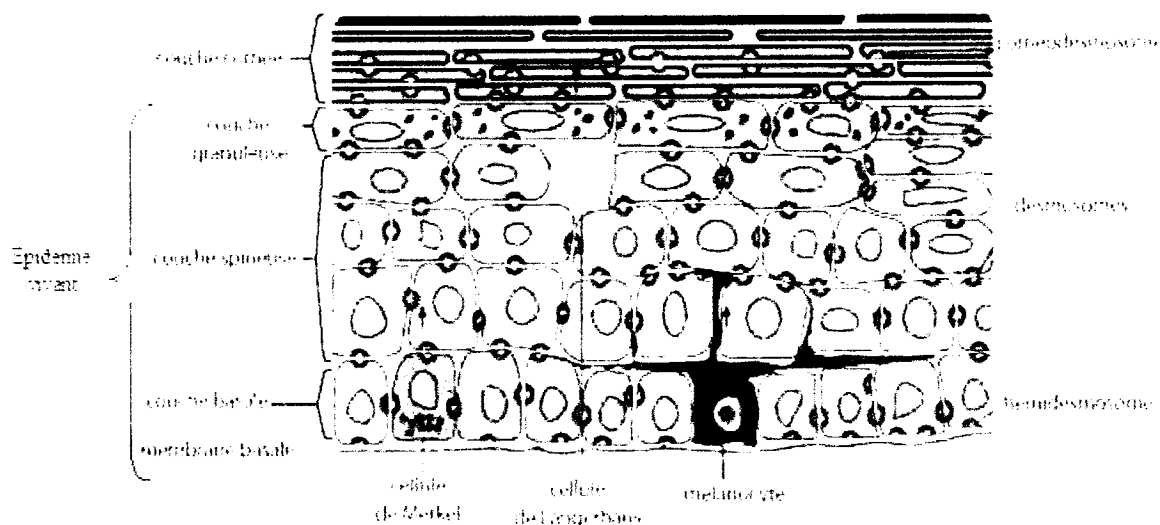


Figure 04. : Structure de l'épiderme [19]

**1.6.1.2. Biopharmacie cutanée : [18]**

1. La libération du principe actif peut être totale ou partielle
2. La dissolution du principe actif dépend des constituants véhicule ou des constituants du site d'application tel que : l'eau, le sébum, les électrolytes, la flore bactérienne.

## 3. La diffusion ou le transfert de matière se fait

- Vers stratum corneum: Cette diffusion est favorisé par les molécules à faible point de fusion petite taille coefficient de partage en faveur du site d'application lipophile
- Dans la couche cornée : Le transfert de matière est assimilé à un processus passif voie cellulaire qui est majoritaire ou par les annexes pilo-sébacé
- Vers le derme et l'épiderme : La diffusion nécessite une hydrophilie marquée
  - Si la molécule est lipophile elle n'atteint pas les couches profondes.
  - Si la molécule est amphiphile elle atteint les couches profondes.
  - Si la molécule est hydrophile il y aura difficulté de passage à cause du stratum corneum donc on utilise un promoteur d'absorption, effet mécanique puis l'absorption dans les tissus et la résorption seront augmenter.

L'absorption percutanée passe par 3 phases [20]:

- Phase de libération : (figure 05 et 06)

Le principe actif diffuse de la formulation vers la surface cutané. La diffusion des molécules à travers le véhicule dépend de la nature de la formulation. Les molécules adjacentes à la surface du stratum corneum se répartissent dans la membrane, surtout en fonction du coefficient de partage du principe actif entre l'excipient et la peau, qui doit être en faveur de la peau.

- Phase de pénétration : (figure 05)

Le principe actif pénètre dans le stratum corneum, subit des partages aux jonctions des couches et diffuse pour atteindre l'épiderme et le derme. Il doit être lipophile mais également suffisamment hydrophile pour diffuser dans les couches profondes de la peau où l'eau est en quantité non négligeable (60 à 70%).

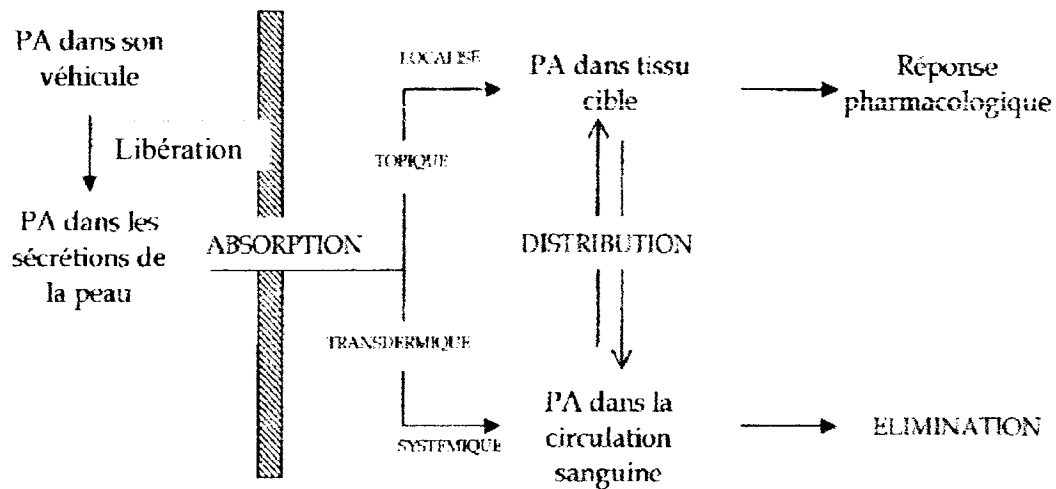


Figure 05. Représentation schématique de l'administration à visée topique ou transdermique d'un principe actif [20].

- Phase de résorption (figure 06)

C'est le transfert de la substance active à travers la matrice fondamentale du derme sous-jacent et à travers l'endothélium des capillaires sanguins et lymphatiques vers la circulation générale.

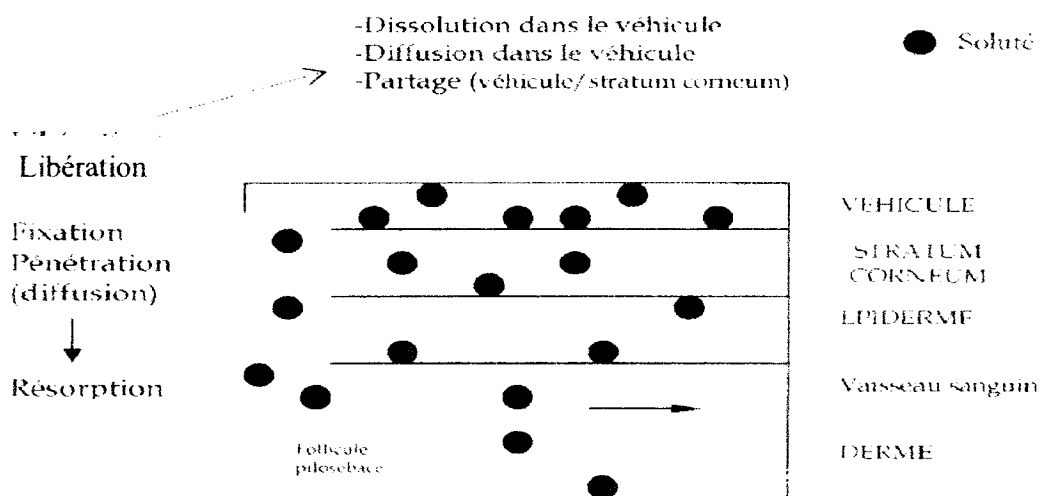


Figure 06 : Représentation schématique du mécanisme de l'absorption percutanée [20].

Les facteurs influençant l'absorption cutané peuvent être d'origine physiologique ou du au produit lui-même, ces factures sont résumé dans le tableau ci dessous :

**Tableau 02 : Les différents facteurs permettant d'augmenter et diminuer l'absorption.[18]**

Facteurs	Absorption élevé	Absorption faible
<b>Produits</b>	Petites molécules <1000	Poids moléculaire élevé
	Amphiphile	Hydrophile, lipophile
	Point de fusion faible	Point du fusion élevé
	Dose importante /surface	Fixation aux protéines de la peau
	Temps de contact important	
<b>Physiologiques</b>	Promoteur d'absorption	
	Jeune enfant, sujet âgé	Peau épaisse (paume, plante des pieds)
	Faible épaisseur de peau	Sécheresse
	Lésions cutanées	vasoconstriction
	Hydratation	
	Flux sanguin élevé, température	

### 1.6.1.3. Les paramètres qualifiants l'absorption percutanée A [18]

- Quantité de matière Q(g) :

C'est la quantité de matière traversant la peau par unité de surface S(cm<sup>2</sup>), permet d'ajuster la dose administrée.

- Le flux J (g.cm<sup>-2</sup>.h<sup>-2</sup>) :

C'est la vitesse de transfert de la matière par unité de surface d'application. Il contrôle l'apparition et la durée de l'effet il dépend du coefficient de diffusion D (cm<sup>2</sup>.h<sup>-1</sup>) du produit transféré, du chemin de diffusion  $\delta$  (cm) et de la différence de concentration  $\Delta C_m$  (g.cm<sup>-3</sup>) en matière diffusant entre l'entrée et la sortie dans le milieu de diffusion.

$$(dQ/dt).1/S = J = D. \Delta C_m / \delta \quad (I.14)$$

Quand le régime est stationnaire et le donneur de matière transféré est suffisamment concentré le flux est constant après un temps de latence  $T_l$  caractéristiques du système et cela dans le cas d'une dose définie. Alors que dans le cas d'une dose infini le flux diminuera après un certain temps d'absorption.  $S$  est le chemin de diffusion qui est représenté par l'épaisseur de la peau principalement le stratum corneum (10-20 micromètres) alors que le chemin intracellulaire est estimé à 500 micromètres

- L'objectif thérapeutique local est défini par un flux qui doit-être nul et donc la concentration efficace sera égale à la concentration qui se trouve au niveau cutané.
- L'objectif thérapeutique systémique est défini par un flux qui doit être adapté à la concentration plasmatique efficace obtenu rapidement (moins d'une heure) et maintenu pendant plusieurs jours.
  - Coefficient de partage  $K$  :

Plus l'affinité du produit pour la peau augmente il y aura transfert plus aisé de la matière.

$C_0$  : la concentration à l'équilibre à la surface externe de la peau.

$C_m$  : la concentration à l'équilibre dans la peau.

$$K = C_m / C_0 \quad (I.15)$$

Pour l'étude du coefficient de partage  $K$  on utilise le modèle de coefficient de partage octanol/eau on aura alors :

- La distribution dans le domaine lipidique  $\log K$  supérieur à 3.
- La distribution dans le domaine protéique ou hydrophile  $\log K$  inférieur à 3.
- Le coefficient de perméabilité :

C'est l'aptitude d'une membrane a laissé passer une substance  $P(\text{cm.h}^{-1})$

$$P = J / C_0 = DK / \delta \quad (I.16)$$

Il est utilisé pour :

- Comparer l'absorption de divers substance pour une même membrane donc guider le choix thérapeutique.

- Comparer la résistance de divers membrane au passage d'un permeant c'est-à-dire la comparaison de la pénétration d'une substance entre une peau saine et une peau altérée sans stratum corneum par stripping soit dépourvu de lipides par action de solvant ou de détergent soit modifié par hydratation excessive ou par imprégnation des substances exogènes.
- Comparer la perméabilité d'une membrane vis-à-vis d'un produit et son aptitude à contrôler la Libération à partir d'un dispositif transdermique constitué d'un réservoir membranaire.

## **I.7.Les dispositifs transdermiques et topiques :**

### **I.7.1.Dispositif transdermique :**

Selon la Pharmacopée Européenne les dispositifs transdermiques qui maintenu sur la peau par un adhésif permettent d'administrer un principe actif sur une surface délimitée on continue pendant plusieurs jours à une vitesse constante et assurant un taux plasmatique efficace stable sur la durée d'utilisation [21].

Les dispositifs transdermiques sont des préparations pharmaceutiques souples, de dimensions variables, placés sur la peau sèche, propre et non lésée [18].

### **I.7.2.Dispositif topique :**

Ces dispositifs agissent sur les muscles ou les tissus de la peau, ils sont plus couramment destinés à libérer, de façon contrôlée, un ou plusieurs principes actifs dans la circulation générale après passage à travers la barrière cutanée. [18]

Pour les dispositifs cutanés ou topiques on peut observer trois types de SDM selon la formulation galénique :

#### **✓ Type réservoir :**

Appelé aussi systèmes enrobés car ils sont composé d'un noyau et d'un revêtement, qui sont une membrane polymère et un réservoir formé d'une solution ou une suspension de principe actif dans un véhicule liquide. La libération se fait à partir du noyau puis en traversant la membrane de revêtement, pour les molécules très solubles la pression osmotique peut influencer cette libération [8]. La vitesse de transfert du PA dans la membrane régule sa

libération qui suit une cinétique d'ordre 0 [18]. Les paramètres qui contrôlent ou modifient la libération à partir de ces systèmes sont : le degré de polymérisation, la taille des pores du système de revêtement, la charge en PA et sa solubilité. [8]

Les principaux matériaux utilisés pour les systèmes réservoir sont : l'éthylcellulose ; les copolymères acryliques ; l'hydroxypropylméthylcellulose HPMC ; et le polyéthylène glycol pour la formation des pores. [8]

✓ **Type matricielle :**

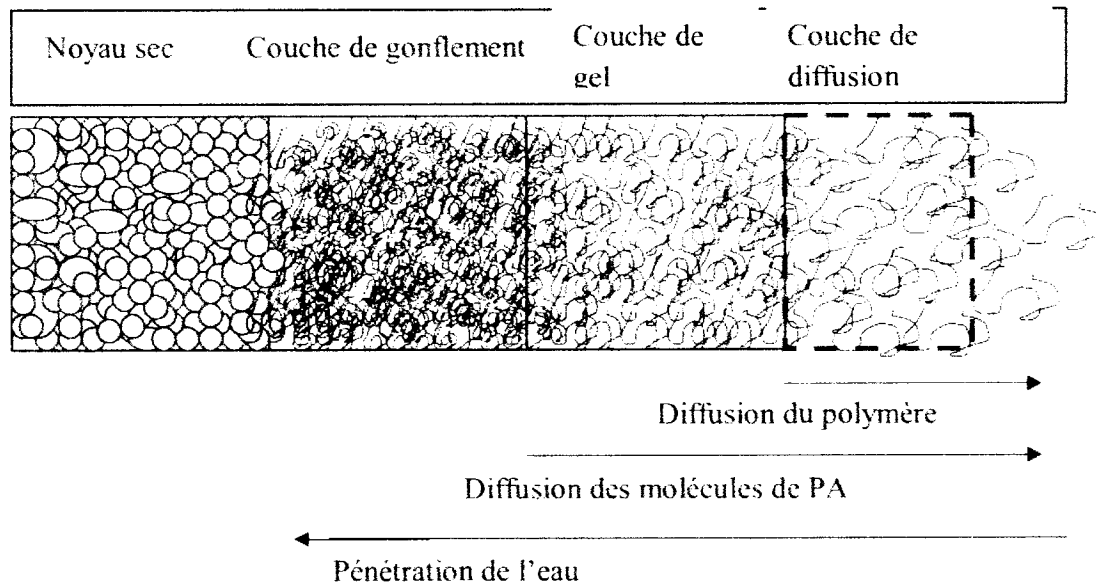
Les systèmes matriciels peuvent être définis comme étant des dispersions uniformes de PA dans un support matriciel (polymère solide) [22]; donc c'est une masse polymérique dans laquelle est dissous ou dispersé le principe actif associé à un excipient liquide. La diffusivité du principe actif entre les chaînes du polymère contrôle sa libération qui ne suit généralement pas une cinétique linéaire [18], elle n'est pas d'ordre zéro, elle est caractéristique d'un mécanisme de dissolution/diffusion où la vitesse de libération diminue avec le temps [23].

La dissolution peut devenir un facteur limitant. Ainsi, il est possible de moduler cette diffusion en fonction de la nature de la matrice, hydrophile, hydrophobe ou inerte.

La libération se fait en deux étapes consécutives : voir (figure 07)

- Au début, c'est le principe actif proche de la surface qui est libéré avec une courte distance à parcourir pour sortir.
- Ensuite, c'est le principe actif en profondeur qui prend plus de temps pour sortir à cause d'un plus long trajet tortueux à accomplir à travers la matrice polymère [24].





**Figure 07 : modèle de diffusion pour les matrices gonflables [8].**

Les SDM de type matriciel présentent les avantages et inconvénients suivants : [8]

➤ **Avantage :**

- La synthèse ne nécessite pas de matériel lourd, ni un procédé très développé.
- Applicable pour les faibles et grandes concentrations en PA.
- Compatible avec les différentes propriétés physico-chimiques des PA.
- Temps de l'opération court et budget réduit.

➤ **Limite :**

- La libération ne s'adapte pas avec le changement de la concentration du PA qui est exigé pour les études cliniques.
- Lorsqu'une nouvelle dose est nécessaire, la réalisation d'une nouvelle formulation est obligatoire ce qui engendre des frais supplémentaires.

Les systèmes matriciels peuvent être hydrophobe ou hydrophile selon la nature de la matière utilisée pour leurs formulation :

★ **Les systèmes hydrophiles :**

Dans ces systèmes il y a lieu d'utiliser des polymères insolubles telle que les cires, glycérides, acides gras, copolymères d'éthylcellulose et de méthacrylate en ajoutant des excipients solubles telle que le lactose. Le mécanisme de libération suit l'équation de Higuchi :

$$ft = Q = A\sqrt{D(2C - C_s) C_s t} \quad (I.17)$$

L'utilisation des facteurs géométriques, le contrôle de l'érosion/dissolution et le contrôle du gonflement, combinaison matrice-membrane ; ces points engendrent des modifications de la cinétique de libération (comportement non linéaire).

★ Les systèmes hydrophobes :

Principalement composé de polymères à propriété de gonflement pour former une couche de gel à la surface du système ; ils sont constitués à partir d'un des polymères hydrophiles suivants : l'hydroxypropylméthylcellulose (HPMC), polyéthylène oxyde (Polyox), hydroxypropylcellulose (HPC), hydroxyéthyle cellulose (HEC), gomme xanthane, alginate de sodium, acide polyacrylique (Carbopol).

Les facteurs limitant de la formulation sont : les dimensions de la matrice, sa forme, son degré de polymérisation, la charge en PA et la solubilité.

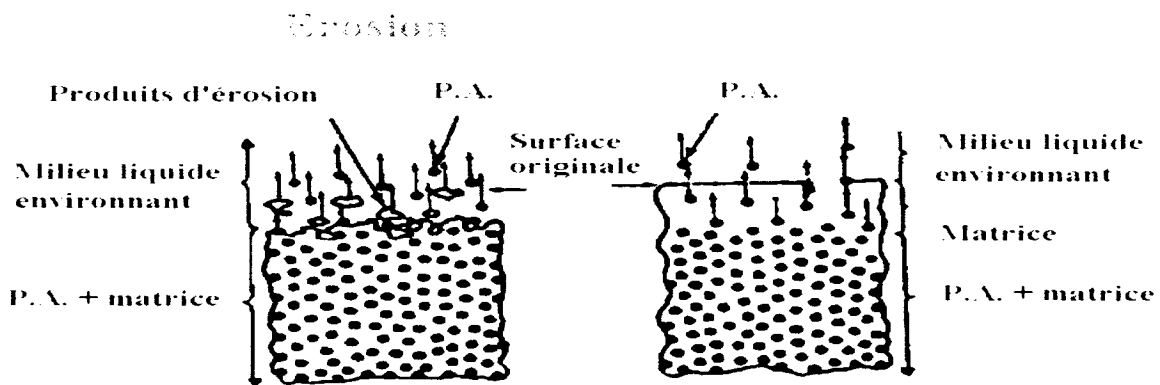


Figure 08 : Représentation schématique de la libération d'un PA incorporé dans un système matriciel par les mécanismes d'érosion et de diffusion. [25]

La libération du PA à partir de la matrice est contrôlée par un double mécanisme : la dissolution par érosion et le passage du PA à travers le gel voir (figure 08) ce qui implique le fait d'avoir deux mécanismes de contrôle régit par une équation de type exponentielle :

$$Qt = K \cdot t^n \quad (I.18)$$

Où : K : constante cinétique, n : coefficient de diffusion.

Si la diffusion > érosion  $\Rightarrow n \sim 0.5$ .

Si la diffusion < érosion  $\Rightarrow n=1$ .

Si la diffusion est contrôlée par la diffusion et l'érosion  $\Rightarrow 0.5 < n < 1$  ; cette état est appelé Analamous .

Ces différentes situations de diffusions sont accompagnées de la courbe ci-dessous (figure 09) afin de mieux expliquer le coefficient de diffusion  $n$ .

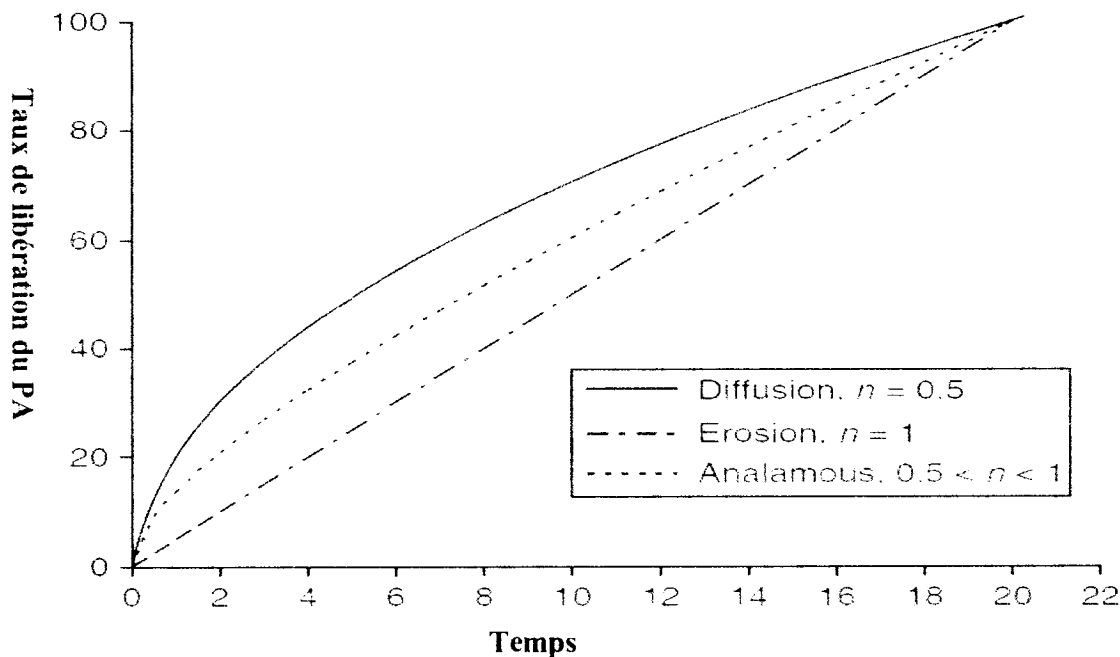


Figure 09 : Les trois types de diffusion à partir d'un système matricielle hydrophile. [8]

#### ✓ Type osmotique :

Ce système repose sur les propriétés osmotiques du SDM en utilisant la pression osmotique comme force mécanique pour libérer un principe actif.

Dans le cas le plus simple, la pompe osmotique est un système réservoir constitué d'un noyau solide comportant le PA souvent mélangé à un agent osmotique (NaCl ou KCl).

Une membrane polymérique semi-perméable entourant le noyau permet une diffusion sélective de l'eau vers l'intérieur du système par simple appel osmotique. Cet apport d'eau augmente la pression dans le compartiment interne, entraînant alors la libération d'un volume égal de solution saturée de PA par un ou plusieurs orifices (percés au laser) connectant le compartiment interne au milieu externe. [26]

Depuis les premiers travaux de Witchterle et Lim en 1960 portant sur un hydrogel d'hydroxyéthyl de méthacrylate (HEMA), ces biomatériaux de type hydrogel hydrophile et biocompatible sont devenus des outils thérapeutiques [27]. Ainsi, Lim et Sun ont utilisé des microcapsules d'hydrogel d'alginate pour l'encapsulation de cellules [28], tandis que Yannas, il a incorporé des polymères naturels tels que le collagène et le cartilage de requin dans des hydrogels utilisés comme pansements pour les brûlures [29].

Plus récemment les hydrogels sont devenus particulièrement attrayants pour le nouveau domaine de l'ingénierie tissulaire en tant que matrice pour réparer et régénérer une grande variété de tissus et organes. L'intérêt pour les hydrogels ne se dément pas, vu le nombre croissant de publications consacrées à ce domaine. Plus de 50 publications annuelles dans les années 1970, le nombre a augmenté à 700 en 2000 [30].

### **II.1. Définition :**

Un hydrogel est un réseau macromoléculaire tridimensionnel composé de chaînes de polymères hydrophiles, interconnectées entre elles par des nœuds de réticulation de nature chimique ou physique [31]. Il gonfle dans l'eau et les liquides biologiques (peut absorber jusqu'à mille fois son poids secs), sa structure inclue soit des homopolymères ou des copolymères [32]. En raison de sa teneur élevée en eau, sa porosité et sa consistance douce, il simule de près les tissus vivants naturels, plus que toute autre classe de biomatériaux synthétiques [33].

### **II.2. Classification :**

Les hydrogels sont appelés «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 [32].

Il est possible de les dissoudre en modifiant les conditions environnementales, tel que le pH, la force ionique de la solution ou la température [31].

Les hydrogels physiques ne sont pas homogènes (fig.10) à cause des boucles d'enchevêtrement moléculaires où les domaines sont associés de manière hydrophobe ou ionique en plus des chaînes à extrémités libres qui vont donner un défaut dans le réseau physique [32].



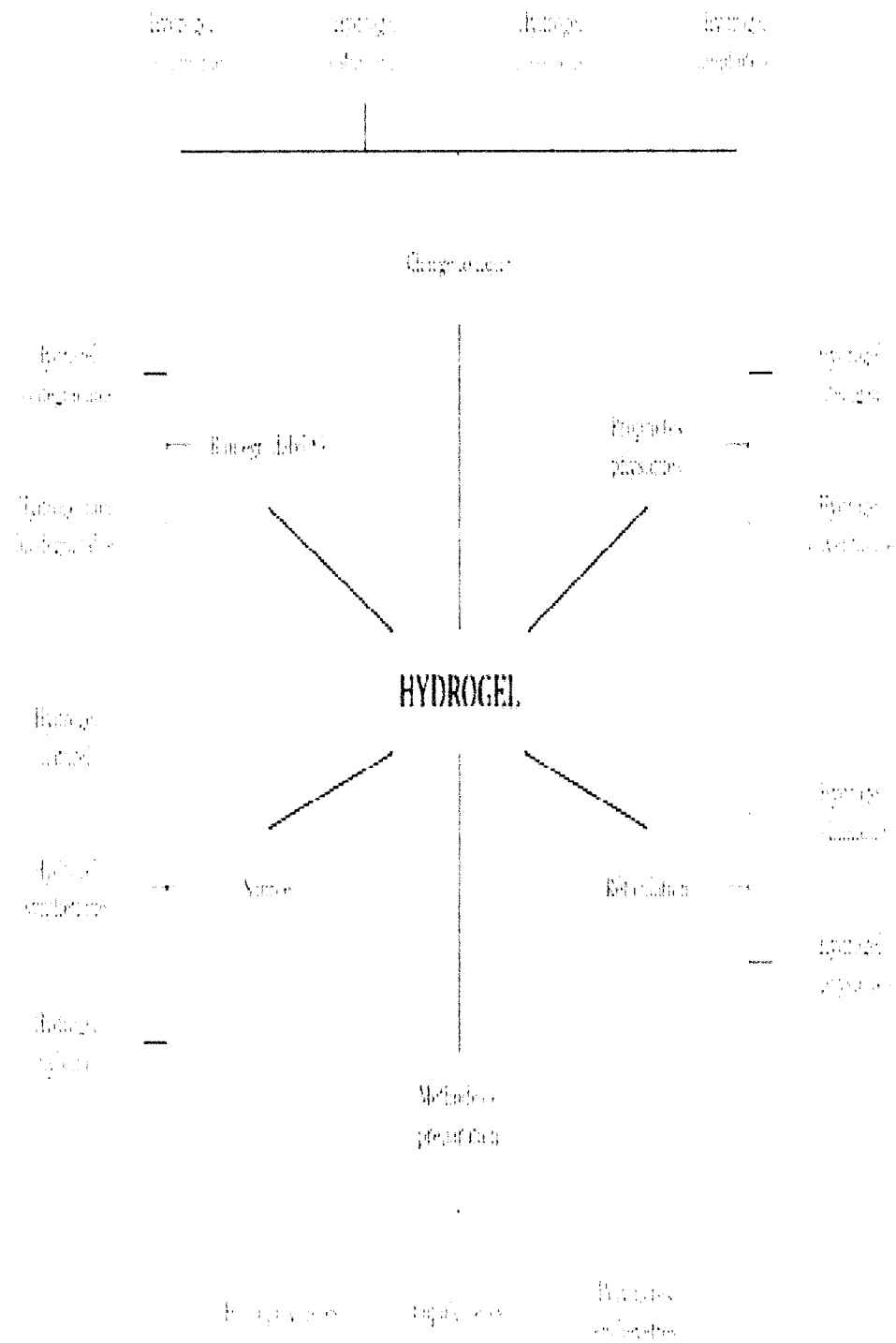


Figure 11 : Classification des hydrogels Inspiré par Patel et Mequanint, 2011[37]

## II 3-Méthodes d'obtention des hydrogels

### II.3.1. Hydrogels Physiques

Exemple : Réticuler le polymère dans une solution aqueuse en utilisant des cycles de congélation-décongélation pour former des microcristaux de polymères. (Exemple de congélation-décongélation du PVA dans une solution aqueuse) [32].

### II.3.2. Hydrogels Chimiques

L'intérêt accru pour les hydrogels chimiquement réticulés est due à leur bonne résistance mécanique. Exemple : Réticuler les polymères à l'état solide ou en solution avec :

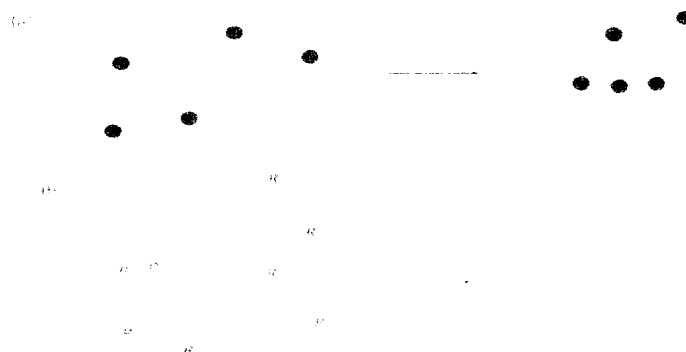
- ✓ Rayonnement (exemple : l'irradiation du polyéthylène oxyde PEO dans l'eau) par des rayons gamma ou un faisceau d'électrons pour polymériser des substances insaturées)
- ✓ Réticulation chimique (exemple : traitement du collagène avec le glutaraldéhyde). Pour les polymères hydrophiles ayant des groupements -OH par exemple ; l'alcool polyvinylique, ils peuvent être réticulés par le glutaraldéhyde. La réticulation s'effectue dans des conditions strictes (pH bas, méthanol ajouté comme extincteur, température élevée) [38].

Le tableau.03 donne quelques exemples des hydrogels chimiquement réticulés (Polymère, type de méthode et médicament chargé sont donnés dans chaque cas).

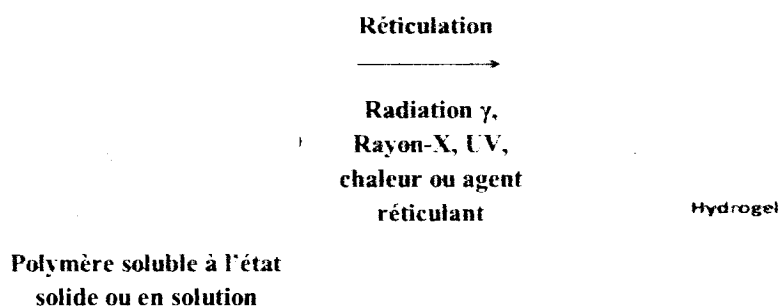
**Tableau 03 : Les différentes méthodes pour synthétiser des hydrogels chimiquement réticulés [38]**

Polymère	Type de méthode	Principe actif	Références
Chitosan-PVA	Réticulation avec aldéhyde	Nano insuline	[39]
Gélatine	Réticulation avec aldéhyde	TGF-b1	[40]
Albumine	Réticulation avec aldéhyde	Adriamycin	[41]
Chitosan	Réticulation avec aldéhyde	Mitoxantrone	[42]
Dextran	Réaction d'addition	Hydrocortisone et prednisolone sodium phosphate	[43]
PVA	Réaction de condensation	Diltiazem hydrochloride	[44]

Les hydrogels formés in situ via une réticulation physique sont nettement préférés à ceux obtenus par réticulation chimique en particulier dans les applications biomédicales, en raison du fait que la méthode physique évite la présence d'agents de réticulations, solvants organiques et réactifs chimiques, ce qui permet de surmonter le problème de toxicité par rapport à la seconde méthode [31].



**Figure 12 : Synthèse d'hydrogels par polymérisation et réticulation simultanées à partir de monomères (a) et par réticulation de chaînes polymères(b)[34]**



**Figure 13 : Synthèse d'hydrogels par réticulation de polymères hydrosolubles [01]**

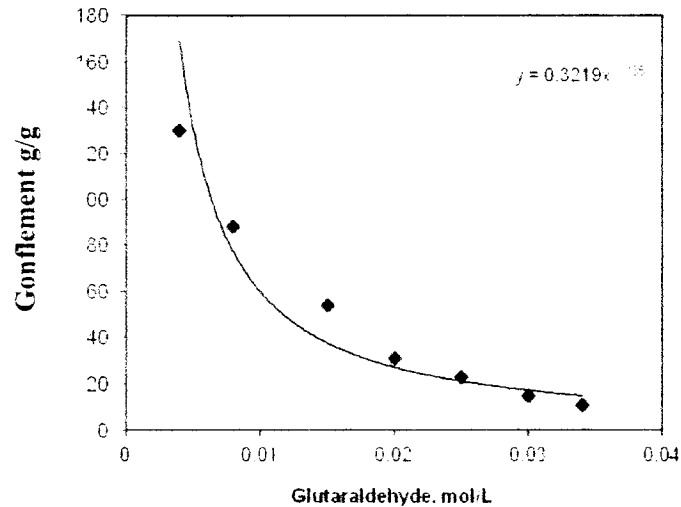
## II.4. Propriétés physiques et chimiques des hydrogels et cytotoxicité

### II.4.1. Les facteurs affectant le gonflement des hydrogels [33]

- Le taux de réticulation est le facteur le plus important qui peut influencer le gonflement de l'hydrogel, il est défini comme étant le rapport entre le nombre de moles d'agent de réticulation et le nombre de moles d'unités récurrentes de polymères. Un grand taux de réticulation signifie l'incorporation d'une quantité très importante d'agent de réticulation.

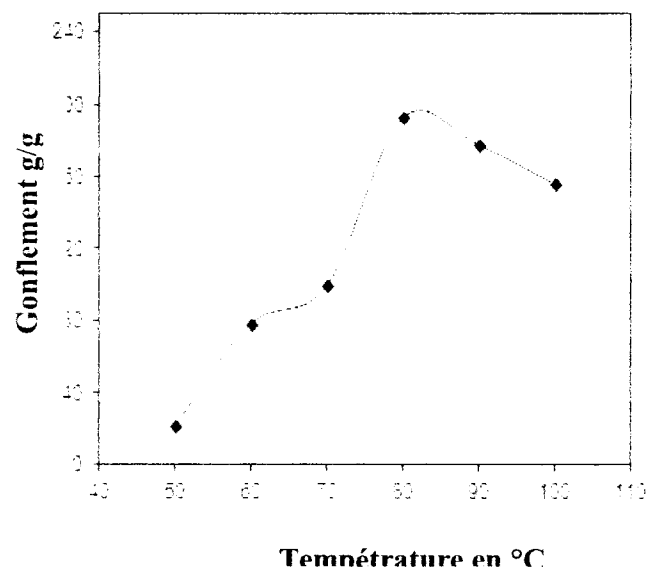


Une grande réticulation veut dire une structure plus serré donc faible gonflement par rapport au même hydrogel avec un faible taux de réticulation. Ainsi la réticulation entrave la mobilité des chaînes de polymère et en conséquence on aura une diminution de taux de gonflement (fig.14)



**Figure 14 : Effet de la concentration de l'agent de réticulation sur la capacité de gonflement [46]**

- la structure chimique des polymères : Un grand nombre de groupements hydrophiles donne un taux de gonflement important.
- les changements de température, force ionique, pH du milieu de gonflement ainsi que d'autres paramètres peuvent affecter le gonflement des hydrogels écologiquement sensible, la figure 15 présente un exemple de l'effet de la température sur le taux de gonflement.



**Figure 15 : Effet de la température sur la capacité de gonflement [46]**

### **II.4.2. Dynamique de gonflement**

La cinétique de gonflement peut être classée comme diffusion contrôlée (Fickienne) et relaxation contrôlée (non Fickienne). Quand la diffusion de l'eau à l'intérieur de l'hydrogel est plus rapide que la relaxation des chaînes du polymère la cinétique de gonflement est dite diffusion contrôlée.

### **II.4.3. Les propriétés mécaniques**

Elles sont très importantes pour les applications pharmaceutiques, par exemple, l'intégrité du système de délivrance du principe actif pendant la durée de vie de l'application est très importante pour obtenir l'homologation de la FDA (Food And Drug Administration).

### **II.4.4. Cytotoxicité**

Trois essais courants sont effectués pour évaluer la toxicité des hydrogels comprennent l'extraction dans un excès d'eau, le contact direct, la diffusion sur agar. Les monomères résiduels qui n'ont pas réagis, les oligomères et les initiateurs sont la cause de la plupart des problèmes de toxicité des hydrogels. La technique la plus utilisée pour éliminer ces problèmes est l'irradiation par des rayons gamma. Les hydrogels à base de PVA sont aussi fabriqués sans utilisation d'initiateur par des cycles de congélation décongélation pour former une cristallisation [33].

### **II.5. Les applications des hydrogels**

L'ensemble des caractéristiques des hydrogels (biocompatibilité, transparence, ils simulent de près les tissus vivants naturels, grande capacité d'absorption..), explique leur présence dans de nombreux domaines tels que:

- Les applications biomédicales et pharmaceutiques.
- Additifs alimentaires et produits hygiéniques.

Le tableau 04 résume l'ensemble des applications des hydrogels en médecine.

**Tableau 04 : Les polymères les plus utilisés comme hydrogels en médecine. [36]**

<b>Polymers des hydrogels</b>	<b>Application médical</b>
Poly(vinyl alcohol) [PVA]	
Polyacrylamide [PAAm]	
Poly(N-vinyl pyrrolidone) [PNVP]	
Poly(hydroxyethyl methacrylate)[PHEMA]	Hydrogels compatibles avec le sang
Poly(ethylene oxide) [PEO]	
Poly(ethylene glycol) [PEG]	
Poly(ethylene glycol) monomethyl ether [PEGME]	
Cellulose	
*Les hydrogels Biodegradables :	
Acide polyglycolique [PGA], Chitosan, Dextran,	
Acide Poly lactique [PLA], Dextran-PEG, Acide fumarique-PEG,	Système de délivrance des médicaments
*Les hydrogels Non-Biodegradable :	
Neutre:	
PHEMA, PVA, PNVP	
pH-Sensitive:	
Polyacrylamide [PAAm], Acide polyacrylique)	
[PAA], poly (diméthylaminoéthyl methacrylate)	
[PDMAEMA]	
PVA, HEMA, MMA(Methyl methacrylate)	Cartilage articulaire
PVA,PAA,poly (glyceriyl methacrylate)	Applications ophtalmiques
PHEMA copolymeriser avec NVP N-vinyl pyrrolidone	
Acide methacrylique [MAA]	Les lentilles de contact
Butyl methacrylate [BMA]	
Methyl methacrylate [MMA]	
3-methoxy-2-hydroxypropylmethacrylate [MHPM]	
PHEMA/poly(ethyleneterephthalate)[PTFE]	Tendons artificiels

Acétate de cellulose

PNVP, PHEMA, Acétate de cellulose

PVA et Acétate de cellulose

PVA et PHEMA

---

P(HEMA-b-siloxane)

---

PVA

---

HEMA MMA NVP

---

PHEMA

Rein artificiel

Foie artificiel

Membranes pour plasmaphérèse

Peau artificielle

Reconstruction d'organes sexuels

Reconstruction du cordon vocal

Mammoplastie

Reconstruction maxillo-faciale

Historiquement le traitement d'une plaie consistait à l'isoler de l'environnement extérieur et l'assécher pour limiter le risque d'infection. En 1960, les travaux de Winter [47] et d'Hinman [48], ont démontré les bienfaits du maintien d'un environnement humide pour favoriser la cicatrisation. Celle-ci est deux fois plus rapide qu'en milieu sec, grâce à la facilitation de la migration des fibroblastes à la surface de la plaie. Depuis cette date, les études et les recherches sur le développement de pansements ont été intensifiées.

### III.1. Types de plaies

Une blessure est décrite comme une rupture ou défaut dans la peau, qui s'est formé en raison de dommages physico-chimiques ou thermiques. La blessure est divisée en aiguë et chronique, Les plaies aiguës sont des lésions cutanées nécessitant une cicatrisation sur des périodes de 8 à 12 semaines, tels que les brûlures et les blessures chimiques.

Les plaies chroniques ont besoin d'un long temps de guérison, il peut durer des mois, et laisse de graves cicatrices. Certaines causes retardent la guérison des plaies chroniques telles que : le diabète, la blessure forte, sécheresse et infections [49].

Alors que la cicatrisation de la plaie se déroule en trois phases successives :

- La phase vasculaire et inflammatoire ou de déterision, au cours de laquelle un caillot de fibrine se crée dans la plaie et sert de matrice provisoire,
- la phase proliférative ou bourgeonnement, avec la formation du tissu de granulation (phase dermique) et la réépidermisation : rétablissement de la fonction barrière de la peau (phase épidermique)

Ces deux phases se déroulent durant les 2 à 3 premières semaines de cicatrisation ;

- la phase de remodelage, tardive, prolongée sur au moins 18 mois [50].

Ces phases de guérison sont influencées par certains facteurs spécifiques et individuels, par exemple : la malnutrition, l'âge du patient, maladies, taille, profondeur et lien de causalité de la plaie [31].

## III.2. Types de pansements

### III.2.1. Pansements traditionnels

L'exemple le plus célèbre de cette catégorie est la gaze, qui a été découverte depuis le milieu des années 1970 [51]. Ces matériaux sont caractérisés par leur faible coût de fabrication et la facilité d'utilisation.

Les pansements composés de gaze ou de gaze de coton possèdent une grande capacité d'absorption des exsudats de la plaie qui provoquent une déshydratation rapide et favorisent la croissance et la contamination bactérienne. En outre, à la fin du traitement, le retrait du couvercle est un peu difficile ce qui provoque des saignements ou des dommages à la flore épithéliale renouvelée. Ainsi, de nombreuses attentions ont été exercées pour remédier à ces inconvénients en greffant la composite de gaze et de coton avec une surface interne non adhésive fabriqué pour soulager la douleur ou minimiser les dommages à la peau renouvelée lors de l'enlèvement des pansements. [31]

Des composites avancés en gaze de coton ont été récemment développés pour répondre à toutes les exigences des pansements typiques. La gaze de coton était enduite avec des nanocomposites de chitosane-Ag-ZnO [52].

Le traitement de la membrane de gaze de coton avec le chitosan-Ag-ZnO augmente la capacité de gonflement et améliore l'activité antibactérienne contre l'Escherichia coli et le Staphylococcus aureus. [31]

### III.2.2. Pansements biologiques (bioactifs)

Les pansements biologiques appelés «auto-greffage» sont considérés comme les matériaux les plus appropriés pour la guérison complète des blessures et des brûlures profondes et chroniques.

Cette méthode dépend du don de peau normale et fraîche provenant de corps étrangers pouvant être d'origine humaine, animal vivant ou cadavre [31]. De tels matériaux ont une structure de type collagène, y compris l'élastine et les lipides, qui sont biodégradables, biocompatible avec une très faible toxicité. Dans certain cas on leurs associe des agents antibactériens ou des facteurs de croissance. [53]

Ces pansements bioactifs auraient un intérêt pour les plaies atones, sans évolution depuis au moins 3 semaines, au stade de bourgeonnement. Cependant leurs efficacité est controversée

car aucune preuve scientifique ne valide leur efficacité face aux pansements standards. Ces pansements sont également particulièrement onéreux.[54]

### III.2.3. Pansements artificiels

Les pansements artificiels sont fabriqués à partir de matériaux synthétiques et présentent des caractéristiques variables. Suivant leur nature, on trouve : Les films, les mousses, les hydrocolloïdes, les hydrogels, les alginates...

Leur utilisation est fonction de l'état de la plaie et du niveau d'exsudat. En l'absence de signe infectieux, les pansements peuvent être laissés sur la plaie jusqu'à saturation, la fréquence de réfection peut ainsi varier entre deux, trois et cinq jours [50]

➤ **Pansements hydrocolloïdes** : Ils sont constitués, dans leur partie interne, de particules hydrophiles (carboxyméthylcellulose (CMC) sodique, gélatine, pectine) qui sont incluses dans une matrice polymérique adhésive (polyisobutylène); au contact de l'exsudat, ces particules forment un gel aux propriétés absorbantes Ils sont en outre recouverts d'un film (+/- mousse) de polyuréthane ou de polychlorure de vinyl (PVC) perméable à l'air mais imperméable aux liquides et aux germes. Cette couche externe conditionne les propriétés de souplesse et d'élasticité du pansement. Ils se présentent sous forme de plaques, de pâtes ou de poudre (fig.16). [55]



Figure 16 : Pate hydrocolloïde [50]

Les hydrocolloïdes peuvent être prescrits à tous les stades de la cicatrisation. Ils trouvent notamment un intérêt dans la prise en charge des plaies chroniques atteignant les couches profondes du derme tels que les ulcères artériels et veineux, mais aussi dans le comblement des escarres, le traitement des brûlures et des plaies chirurgicales. Ils sont cependant formellement contre-indiqués dans le cas de plaies infectées.

Ils peuvent rester en place sur la plaie plus longtemps que les pansements gras (3 à 5 jours vs 1 à 2 jours) sans que la plaie ne sèche et en provoquant des douleurs moindres au retrait. Dans les années 80, les hydrocolloïdes apportaient donc un certain confort au patient.

Toutefois, leurs inconvénients (gélification, macération, odeur...) ont incité les industriels à développer de nouveaux pansements. [50]

- **Les hydrocellulaires** Ces pansements sont constitués de polymères (généralement de la mousse de polyuréthane) capables d'absorber les exsudats. Ils sont couverts, sur la face externe, d'un film de polyuréthane imperméable à l'eau et aux bactéries mais perméable à la vapeur d'eau et aux gaz et sur la face interne, d'une interface au contact de la plaie, perméable aux exsudats, afin d'éviter toute macération des bords de la plaie [56]

Ils se présentent sous forme de plaques adhésives ou non, d'ilots, et plus récemment sous forme anatomique (fig.17). Ils sont indiqués pour les plaies en phase de bourgeonnement ou d'épidermisation et trouvent un intérêt majeur pour les ulcères de jambes (formes non adhésives).

Les hydrocellulaires sont incompatibles avec les antiseptiques oxydants tels le Dakin® ou l'eau oxygénée, susceptibles de détruire la mousse de polyuréthane.[50]



**Figure 17 : Pansement hydrocellulaire [56]**

- **Les alginates** : ils sont composés de plus de 50% d'alginates, associés ou non à de la CMC en pourcentage variable. Les alginates sont des polysaccharides naturels extraits des parois cellulaires de différentes espèces d'algues brunes telles que *Laminaria digitata* (fig.18). [56]





Figure 18 : *Laminaria digitata* [57]

Ces pansements se caractérisent par leur capacité d'absorption très élevée (jusqu'à 15 fois leur poids) et leurs propriétés hémostatiques. Au contact de la plaie, il y a échange entre les ions calcium et les ions sodium présents dans l'exsudat et le sang, ce qui entraîne la gélification des fibres sous forme d'alginate de sodium. Les ions calcium ainsi libérés permettent l'activation plaquettaire (hémostase). [58]

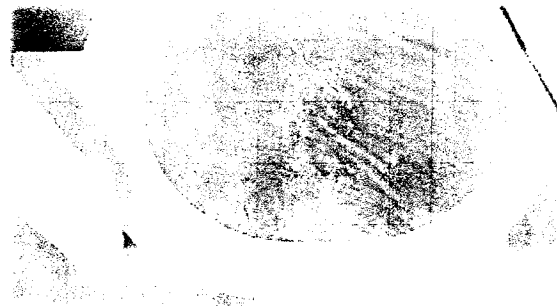
Les alginates sont indiqués pour des plaies exsudatives en phase de déterision et de bourgeonnement. Ils sont disponibles sous forme de compresses ou de mèches (fig.19).



Figure 19 : Comresse et mèche d'alginate de calcium [56]

➤ **Les films adhésifs :** Les films adhésifs semi-perméables stériles sont aussi appelés films transparents ou films polyuréthane (fig.20). Ils sont caractérisés par leurs propriétés de transmission de la vapeur d'eau. Ces pansements transparents, extensibles et souples, sont très largement utilisés en pansements secondaires. Dépourvus de pouvoir absorbant ils sont indiqués pour des plaies suturées, des plaies superficielles peu exsudatives et en particulier les plaies en phase d'épidermisation. sur une plaie exsudative ou chez un malade févreux, l'accumulation d'humidité sous le film sera trop importante entraînant la macération et le décollement du film. Ils présentent aussi un intérêt dans la prise en charge des escarres au

stade de la rougeur et la protection de sites de cathéters centraux ou périphériques. Les films permettent un contrôle visuel rapide de la plaie ou du dispositif médical qu'ils recouvrent [59].



**Figure 20 : Film polyuréthane protégeant une escarre fessière [56]**

- **Les pansements hydrogels :** Les hydrogels sont indiqués en phase de détersion des plaies sèches ou peu exsudatives, fibrineuses ou nécrotiques, tels que les escarres, les ulcères de la jambe... [59]

Ils doivent être recouverts d'un pansement non absorbant (film adhésif ou hydrocolloïde), afin d'éviter le passage de l'eau dans le pansement plutôt que dans la plaie (fig.21). Le pansement hydrogel se présente sous forme de gel (Hypergel®, Nugel®, Purilon®...), de plaques (Curagel®, Hydrotac® transparent, Nugel®, SuprasorbRG) ou de compresses imprégnées (IntraSite® conformable, Sorbact® gel). Certains gels contiennent maintenant des antiseptiques : Octenilin® gel (octenidine), Prontosan® Wound gel (PHMB)[50]



**Figure 21 : Pansement hydrogel ( Hydrosorb®) [50]**

❖ Le mécanisme d'action des hydrogels en tant que pansements est comme suit :

Les hydrogels peuvent absorber et retenir les exsudats de la plaie, qui favorisent la prolifération des fibroblastes et les migrations kératinocytes. Ces deux processus sont nécessaires pour compléter l'épithélialisation et la cicatrisation de la plaie [60].

En outre, la taille de la maille serrée de la structure des hydrogels protège la blessure de l'infection et empêche les micro-organismes et les bactéries d'atteindre la zone de la plaie.

Cependant, la structure des hydrogels permet le transport de molécules bioactives, par exemple les antibiotiques, ainsi que d'autres produits pharmaceutiques au centre de la plaie. De telles molécules peuvent être piégées dans des réseaux d'hydrogel pendant le processus de gélification, alors que ces molécules peuvent être échangées en absorbant l'exsudat de la plaie pendant le processus de libération durable après la mise en contact des hydrogels avec la surface de la plaie (fig.22).

L'importance des propriétés *tissu-like* et la teneur en eau des hydrogels fournit la souplesse et l'élasticité nécessaires pour adapter les plaies situées dans différents sites corporels [31].

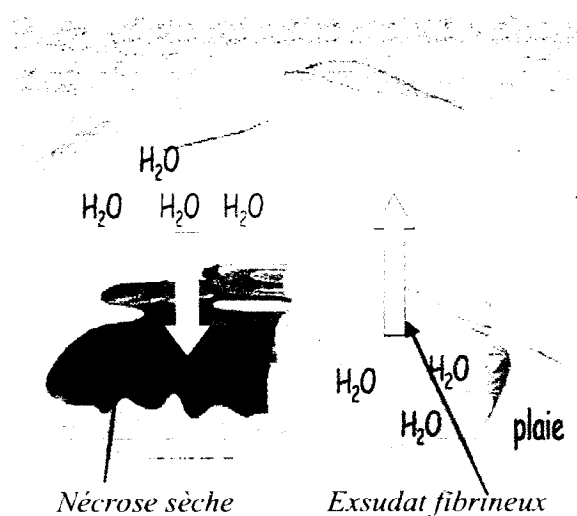


Figure 22 : Mode d'action d'un hydrogel [56]

Le tableau 05 décrit les différents pansements polymériques disponibles sur les marchés mondiaux, leurs noms commerciaux, l'utilisation optimale et le pourcentage d'utilisation dans le secteur des soins des plaies et des brûlures.

**Tableau 05 : Liste des matériaux de pansement artificiel polymérique actuellement disponibles sur les marchés mondiaux [31]**

Types de pansement	Les noms de marques	Description	Taux global d'utilisation%
Films	<i>Tegaderm, Blister, Poly skin II, Silon-TSR, Opsite, Aluderm</i>	Synthétisé par polyuréthane ou autre polymère	8%
Hydrocellulaires	<i>Flexzan, Biopatch, Crafoams, Biatain, Cutinova, Reston, Lyofoam, Ivalon, Allevyn®, Askina®, Urgotul® Absorb,</i>	Mousse hydrophiles ou hydrophobes:exp : polyoxyéthylène glycol entouré de polyuréthane ou silicone/polyester	5%
Hydrogels	<i>Cultinova Gel, Biolex, TegaGel, Carrasyn, NuGel, Flexderm, ExuDry, Dressing, GRX wound Gel</i>	Par réticulation des polymères hydrophiles,exp : polyvinylalcool, polyvinylpyrrolidone	43%
Alginates	<i>AlgiSite AlgiDerm, Sorbsan Kaltostat, Omiderm, Algosteril, Askinasorb, Suprasorb Urgosorb</i>	Par réticulation des alginates de sodium avec Ca,Mg,ou Zn	20%
Hydrocolloïdes	<i>Iodosorb, Debrisan, Sorbex, Duoderm (mélange de polymères)</i>	Synthétisé par l'immobilisation de l'iode sur l'amidon modifié hydrosoluble à base de dextrane réticulé et greffé avec du polyéthylène glycol	24%

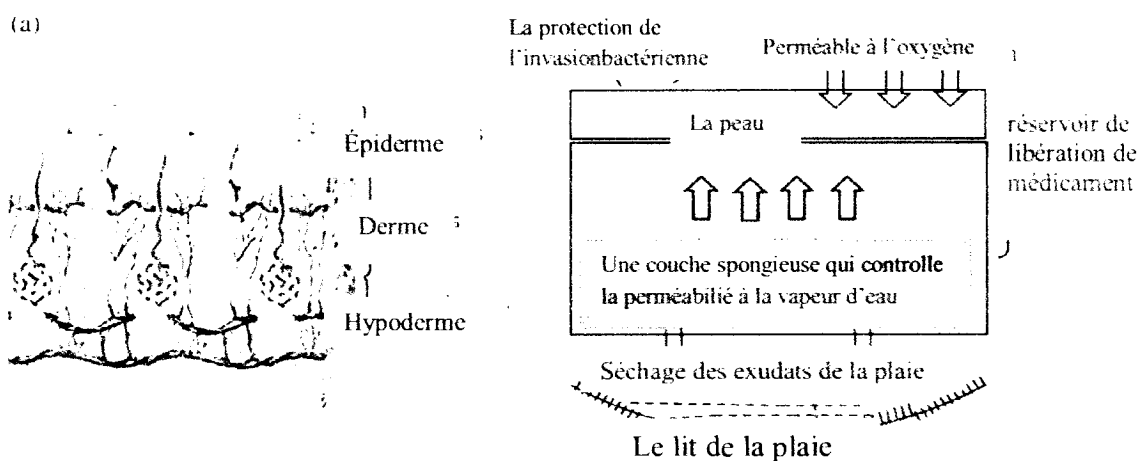
### III.3. Exigences des pansements idéaux

Un matériel de pansement idéal doit remplir les caractéristiques suivantes (Figure23):

- ❖ Maintenir un environnement humide local autour de la plaie
- ❖ Bonne transmission des gaz,
- ❖ Éliminer les exsudats en excès, mais ne pas atteindre la saturation sur la surface extérieure de la plaie,
- ❖ Protéger la plaie contre les micro-organismes, les infections ou les contaminations,
- ❖ Réduire la surface de la plaie nécrose,
- ❖ Stimuler le facteur de croissance,
- ❖ Posséder une protection mécanique,
- ❖ Sont faciles et confortables à enlever et, non allergique, non toxique, biodégradable et élastique,
- ❖ Aide à réduire la douleur et facilement stérilisable [54].

Selon les premières tentatives, les scientifiques des biomatériaux ont suggéré les hydrogels comme le meilleur choix pour les membranes de dressage car ils répondent à toutes les exigences pour la cicatrisation des plaies et un bon candidat pour les patients qui ont des brûlures pour une guérison dans les plus brefs délais. [31]

La figure.23 montre les détails de la structure de la peau humaine normale et le mécanisme de travail des matériaux de pansement au niveau du lit de la plaie



**Figure 23 : Représentation schématique de la structure normale de la peau (a) et conception d'une membrane de pansement idéale (b) [31]**

- ❖ Plusieurs polymères sont utilisés en tant que matériaux pour les pansements hydrogels tels que : l'alcool polyvinylique PVA, le poly (N isopropylacrylamide), le poly (N-vinylpyrrolidone)...

À l'heure actuelle, le PVA est l'un des plus anciens polymères synthétiques fréquemment utilisé comme pansement, notre travail porte sur la synthèse d'un pansement hydrogel à base de ce dernier qui a été réticulé afin d'obtenir une maille serrée permettant une meilleure rétention d'eau.[31]

### III.4. Le polyvinylalcool

L'alcool polyvinylique a été découvert en 1924 par les scientifiques allemands Hermann et Haehmel. C'est un polymère synthétique semi-cristallin de vinyle biodégradable d'origine pétrolière représenté par la formule brut  $(C_2H_4O)_n$ . La valeur de n pour les matériaux disponibles dans le commerce se situe entre 500 et 5000, ce qui équivaut à une gamme de poids moléculaire compris entre 20 000 et 200 000 dalton.[61]. Les tableaux 6 et 7 présentent quelques propriétés physico-chimiques de PVA.

**Tableau 06 : Le poids moléculaire du PVA en fonction de sa viscosité [61]**

Viscosité	Poids moléculaire
Élevée	200000
Moyenne	130000
Faible	20000

**Tableau 07 : Les principales caractéristiques du PVA selon de la pharmacopée européenne et anglaise [61]**

Test	PhEur 6.0	USP32
Viscosité	85.0–115.0%	85.0–115.0%
pH	4.5–6.5	5.0–8.0
Indice d'acide	43.0	43.0
Indice d'ester	90.0–	110.0% —
Métaux lourds	410 ppm	410 mg/g
Pertes sur le séchage	45.0%	45.0%
Substances insolubles dans l'eau		40.1%



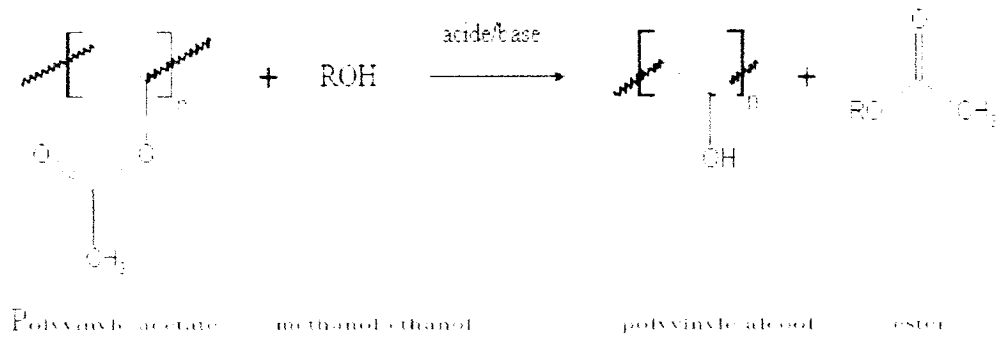


Figure 25 : Préparation du polyvinyle alcool par transestérification/saponification. [64]

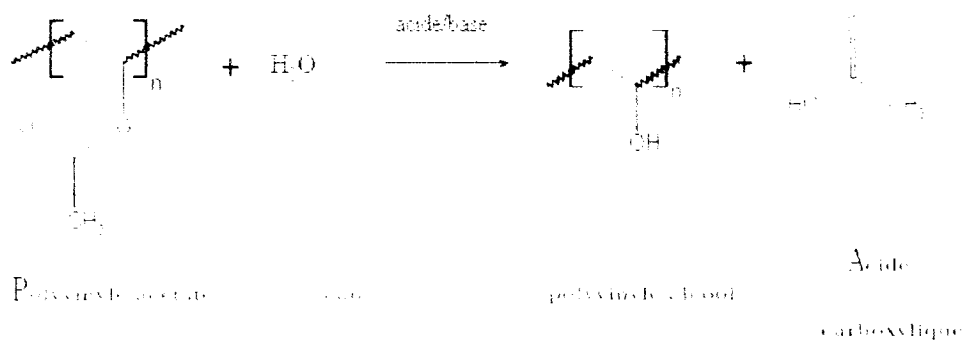


Figure 26 : Préparation du polyvinyle alcool par hydrolyse. [64]

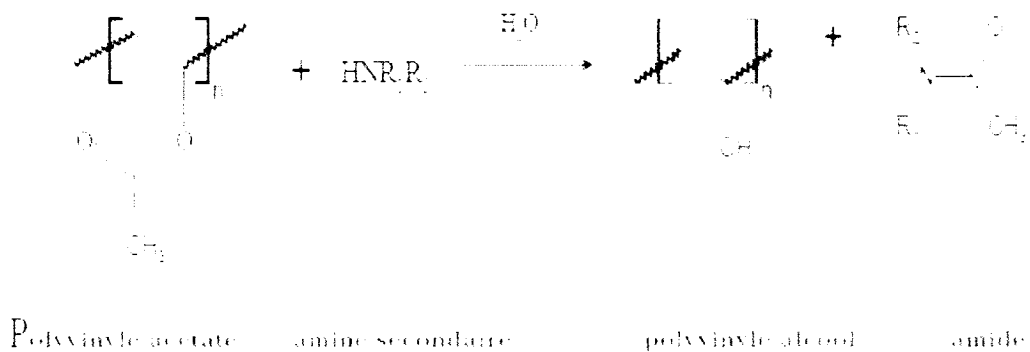


Figure 27 : Préparation du polyvinyle alcool par aminolyse. [64]

#### III.4.2.Utilisations du PVA :

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 [65].



En raison de sa bonne capacité de formation du film, de la température à long terme et de la stabilité du pH [66], le PVA s'est avéré être un meilleur candidat dans la classe des biomatériaux, en particulier les hydrogels. Les membranes de PVA réticulées présentent une bonne propriété de gonflement et sont également utiles pour maintenir la libération de médicament [67]. Les hydrogels de PVA réticulés avec de l'acide maléique ont été signalés pour la délivrance de médicaments ciblés [68]. Des disques d'hydrogel PVA réticulés avec du glutaraldéhyde ont également été signalés pour l'étude de libération du glipizide, un médicament antidiabétique oral [69]. Les mélanges de PVA-chitosane ont été utilisés pour l'utilisation contrôlée de la nano-insuline [70]. Pour la gestion topique des plaies, les hydrogels de PVA tétrahydroxyborate ont été synthétisés et étudiés pour le système potentiel d'administration de médicament [71]. 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. [72]

- On peut ajouter comme avantages :
  - Souvent biocompatible et non toxique.
  - 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.
    - Les principaux inconvénients sont :
      - La difficulté de manipulation.
      - La réticulation in vitro pour avoir une matrice préfabriquée est difficile.
      - Peut être difficile à stériliser.
      - Ils sont mécaniquement faibles. [73]

Les hydrogels à base de PVA (alcool polyvinylique) sont utilisés dans de nombreuses applications biomédicales et pharmaceutiques. Leurs caractéristiques bio-adhésives, leurs facilité de mise en forme et le fait qu'ils soient biocompatibles en font d'excellents candidats pour les biomatériaux. Leurs élasticités, leurs durées de vie et la simplicité de leurs formules chimiques qui peut être modifiée par de simples greffages, font que les PVA reproduisent bien le comportement des tissus vivants et qu'ils sont bien tolérés par le corps humain.[74]

Le but de ce travail est la mise au point d'un pansement hydrogel à base de PVA, afin d'améliorer la stabilité de son réseau macromoléculaire lors de son exposition à l'eau, nous avons procédé à sa réticulation chimique en utilisant un agent réticulant qui est le glutaraldéhyde. Nous avons également intégré un principe actif l'oxytétracycline en présence et absence de la  $\beta$ -cyclodextrine (BCD), nous avons aussi procédé à l'évaluation du modèle de libération du PA à partir de ces films.

### **I.1 Les bétacyclodextrines**

C'est des oligosaccharides non réducteurs provenant de la dégradation enzymatique de l'amidon par une amylase (cyclodextrine glucosyl transférase) produite par différents bacilles dont *Bacillus macerans*. Leurs formule chimique brute est :  $((C_6H_{10}O_5)_2 \cdot 3H_2O)$ . [75]

Ces molécules ne diffusent quasiment pas au travers des membranes biologiques et ne sont pas absorbées lors du transit intestinal.

Les BCD ont un environnement micro hétérogène, l'extérieur ayant des propriétés hydrophiles et la cavité interne étant hydrophobe parce que leurs groupes hydroxyles sont orientés vers la surface moléculaire extérieure [76]

Par conséquent, les BCD peuvent accueillir des molécules lipophiles, ou même des polymères pour former des complexes d'inclusion dans les solutions aqueuses. [77]

Donc les BCD protègent le médicament piégé à l'intérieur de sa cavité. Par conséquent, les systèmes composés par les polymères et la cyclodextrine ont été étudié pour des éventuelles applications de traitement des plaies.[01]

## I.2 Présentation du principe actif

L'oxytétracycline (OTC) est une molécule appartenant à la classe des tétracyclines de première génération. Toutes les tétracyclines dérivent du noyau naphtacène-carboxamide. L'OTC était la seconde des tétracyclines ayant été découverte. La première tétracycline fut l'Auréomycine, élaborée par des champignons actinomycètes : *Streptomyces auréofaciens*, et doit son nom au fait qu'à un certain stade de son développement, le champignon donne naissance à un pigment jaune d'or.

Les tétracyclines sont classées selon l'ordre chronologique de leurs découvertes ; on aura alors :

- Les tétracyclines de première génération, obtenues par des procédés fermentaires : chlorotétracycline, oxytétracycline, tétracycline, déméclocycline.
- Les tétracyclines de deuxième génération, obtenues par héli synthèse à partir des premières : doxycycline, minocycline.[78]

### I.2.1 Structure chimique de l'oxytétracycline[79]

La formule brute de l'oxytétracycline :  $C_{22}H_{24}N_2O_9$  (4S,4aR,5S,5aR,6S,12aR)-4-(diméthylamino)-1,5,6,10,11,12a-hexahydroxy-6-méthyl-3,12-dioxo-4,4a,5,5a-tetrahydrotétracène-2-carboxamide, selon IUPAC .

Elle existe sous 2 formes :

- Sous forme de chlorhydrate, de formule :  $C_{22}H_{24}N_2O_9$ , HCL, de structure (fig28) :



Figure 28 : Structure de l'OTC chlorhydrate. [79]

- Sous forme de dihydrate, de formule :  $C_{22}H_{24}N_2O_9 \cdot H_2O$ , de structure (fig.29 :



**Figure 29 : Structure de l'OTC dihydrate. [79]**

### **1.2.2 Propriétés physiques et chimiques**

Les principales propriétés de l'OTC ont été résumées dans le tableau 08 :

**Tableau 08 : les principales propriétés physicochimiques de l'OTC [78-79]**

<b>Couleur</b>	<b>Poudre cristalline jaune</b>
<b>Solubilité dans l'eau</b>	<b>313 mg/l à 25 °C</b>
<b>Densité</b>	<b>1.634 à 20 °C</b>
<b><math>\lambda</math> max</b>	<b>268nm</b>
<b>Tension de vapeur</b>	<b><math>9,7 \cdot 10^{-25}</math> mmHg à 25 °C</b>
<b>Point de fusion</b>	<b>184.5 °C</b>

### **1.2.3 Mode d'action**

L'oxytétracycline a une action bactériostatique, le mode d'action principal réside dans l'inhibition de la synthèse protéique en empêchant la liaison de l'aminocyl ARNt à la sous-unité 30 S du ribosome bactérien.

L'oxytétracycline a également pour action l'inhibition de nombreux systèmes enzymatiques microbiens par chélation des cations des métaux bivalents. [78]

### **I.2.4 Indication**

L'oxytétracycline est un antibiotique à large spectre, elle est indiquée pour le traitement des infections causées par divers micro-organismes Gram positif et Gram négatif, y compris les staphylocoques et les streptocoques ainsi que Pseudomonas aeruginosa, Mycoplasma pneumoniae, Yersinia pestis, Escherichia coli, Haemophilus influenzae (infections respiratoires) [79]

Il est souvent utilisé en cas d'affection cutanées comme l'acné et la rosacés ; associés à l'hydrocortisone, il est prescrit pour les cas d'affection allergique de la peau ainsi que quelques cas d'eczéma.

### **I.2.5 Pharmacologie de l'OTC**

- L'oxytétracycline se fixe de manière réversible aux protéines plasmatiques et est largement diffusé. On relève les plus fortes concentrations dans les reins, le foie, la rate et les poumons.
- Elle fixe les ions métalliques et peut être de ce fait inactivée dans l'organisme d'où l'idée d'ajouter aux diverses formes des complexants.
- L'oxytétracycline diffuse facilement dans le liquide céphalorachidien, elle franchit la barrière placentaire et entre dans la circulation fœtale.
- L'élimination se fait sous une forme inaltérée, plus de la moitié par voie urinaire.[78]

## **I.3 Préparation des hydrogels**

### **I.3.1 Principe**

Les hydrogels de PVA à 10% (m/m) ont été préparés par réticulation chimique en utilisant le glutaraldéhyde (GA) comme agent de réticulation et de l'acide chlorhydrique (HCl) concentré 1M comme catalyseur. Trois types de films hydrogels ont été préparés : PVA réticulé seul ; PVA réticulé + OTC et PVA réticulé + la  $\beta$ -cyclodextrine + OTC.

### I.3.2 Produits utilisés

Le tableau 9 donne les différents produits utilisés pour la synthèse des films ainsi que leurs caractéristiques.

**Tableau 09 : Produits utilisés pour la synthèse des films et leurs propriétés.**

Produits	Formule chimique	Origine	Caractéristiques
<b>Polyvinylalcool(PVA)</b>	$\begin{array}{c} \text{OH} \\   \\ \text{---CH}_2\text{---CH---} \\   \\ \text{H} \end{array}_n$	Fluka	hydrolysé à 99%, MW= 72.000 g.mol/l
<b>Glutaraldéhyde (GLA)</b>	C <sub>5</sub> H <sub>8</sub> O <sub>2</sub>	Merck	solution aqueuse (25% en volume)
<b>Bcyclodextrine(BCD)</b>	(C <sub>6</sub> H <sub>10</sub> O <sub>5</sub> ) <sub>n</sub>	Sigma aldrich	poudre blanche
<b>Acide chlorhydrique (HCl)</b>	HCl	Sigma-Aldrich	(37%)

### I.3.3 Mode opératoire

1g de PVA a été dissous dans 10 ml d'eau distillée chauffée à 80-90 °C durant 2h pour avoir une dissolution complète du polymère. La dissolution a été réalisée dans un montage à reflux (figure 30) ; le montage est représenté dans la photo ci dessous (figure 31)

Ce montage à été établi au niveau du laboratoire de chimie minérale de la faculté de médecine de l'université de Blida 1 .

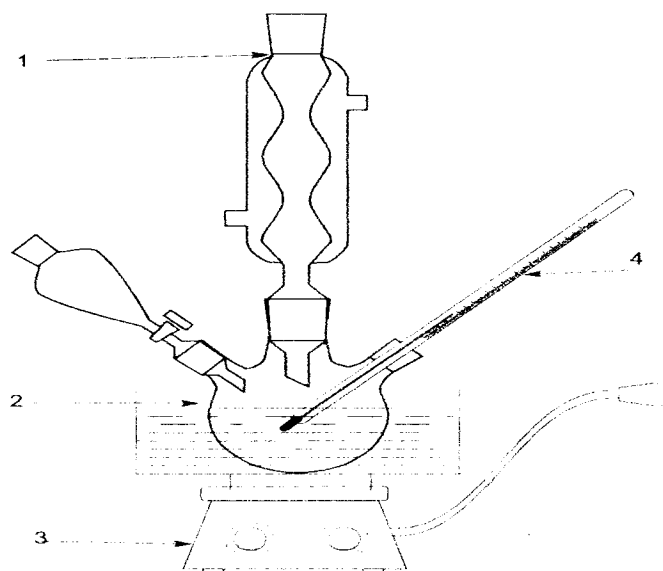


Figure 30 : Schéma d'un montage à reflux

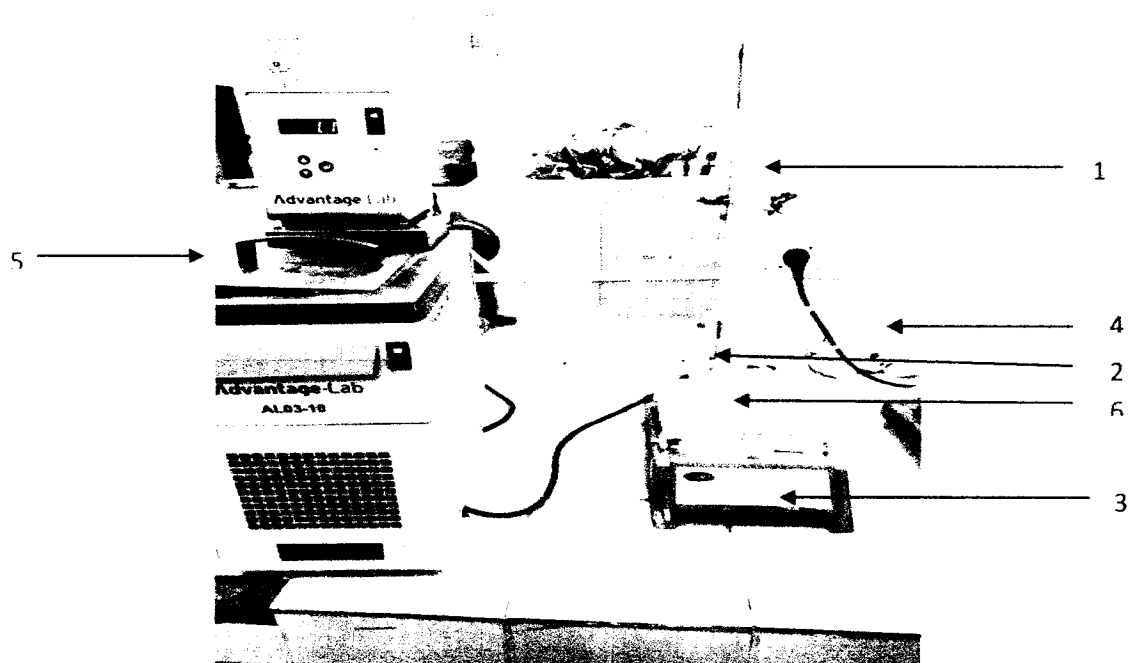


Figure 31 : Montage à reflux utilisé lors de la synthèse.

- |                 |                     |  |
|-----------------|---------------------|--|
| 1-Réfrigérant.  | 2-Ballon tricol.    | 3- Plaque chauffante+agitateur magnétique. |
| 4- Thermomètre. | 5-Bain thermostaté. | 6-Cristalliseur.                           |

Ensuite, la solution visqueuse claire (environ 10%(m/m) a été laissée refroidir à température ambiante. L'oxytétracycline dissoute dans 10 ml d'eau, a été ajouté à la solution de PVA, maintenu à une température constante de 25°C sous agitation continue à 300tr / min jusqu'à homogénéisation.

A la solution précédente, on ajoute 0.5 ml d'HCl concentré (1M) pour acidifier le milieu afin que le glutaraldéhyde puisse agir et réticuler le PVA. Le mélange a été agité brièvement à température ambiante pour permettre la réticulation du PVA. La solution a été versée sur une boîte de Pétri propre et laissée sécher pendant 24 à 48h à l'étuve à T= 40°C.

De manière similaire, des films de PVA avec addition de  $\beta$ -cyclodextrine ont également été synthétisés. Les diverses compositions des films sont présentées dans le Tableau 10 :

**Tableau 10 : Volumes et quantités des matériaux utilisés pour chaque film.**

Film	Teneur en PVA	Volume HCL (1M)	Volume de glutaraldéhyde	Quantité de BCD	Quantité d'OTC
F1	10%	0.5ml	0.1ml	/	/
F2 (a, b)	10%	0.5ml	0.1ml	/	0.025g
F3	10%	0.5ml	0.2ml	/	0.025g
F4	10%	0.5ml	0.3ml	/	0.025g
F5	10%	0.5ml	0.1ml	0.17g	0.025g

#### I.4 Caractérisation des hydrogels préparés

##### I.4.1 Inspection visuelle

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



### I.4.2 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 dans de l'eau distillée jusqu'à gonflement et formation de gel à la surface selon le mécanisme de gonflement des systèmes matricielles. 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.

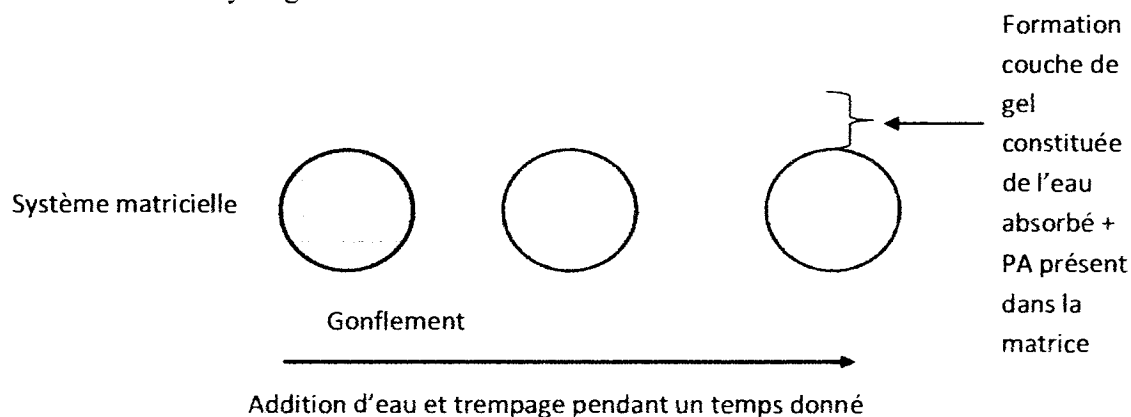


Figure 32 : Étapes de gonflement des systèmes matricielles. [01]

### I.4.3 Détermination du pourcentage de gélification

Le taux de gélification est déterminé selon le mode opératoire suivant. Les échantillons ont été séchés dans un four (50°C) pendant 6 h puis pesés, la masse des films secs étant ( $m_0$ ). 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 :

$$\text{Gélification (\%)} = (m_e / m_0) \times 100 \quad (I.1)$$

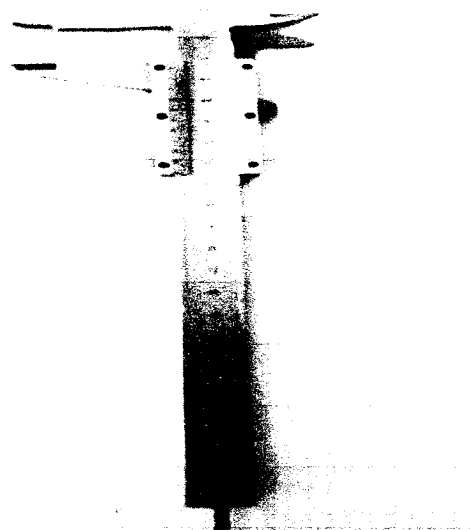
### I.4.4 Épaisseur des films

L'épaisseur des films F1 F2 F5 a été déterminée en utilisant un micromètre, tel que le montre la figure 33



**Figure 33 : Mesureur d'épaisseur des films**

Alors que pour les films F2b F3 F4 l'épaisseur a été mesurée par un pied à coulisse (Figure 34) :



**Figure 34 : pied à coulisse**

#### **I.4.5 Détermination du taux de gonflement en fonction du temps**

Un échantillon de films hydrogel obtenue de masse  $m_0$  est immergé dans l'eau distillée. Après chaque intervalle régulier de temps  $t$  (minutes), on fait sortir l'échantillon du milieu liquide, on essuie très rapidement sa surface, en utilisant un papier absorbant, et on le pèse grâce à une balance analytique KERN AES Germany. (Figure 35)



Figure 35 : Balance analytique KERN AES Germany

Le taux de gonflement  $G$  est déterminé par la relation suivant :

$$\%G = \frac{m - m_0}{m_0} \times 100 \quad (1.2)$$

Avec :

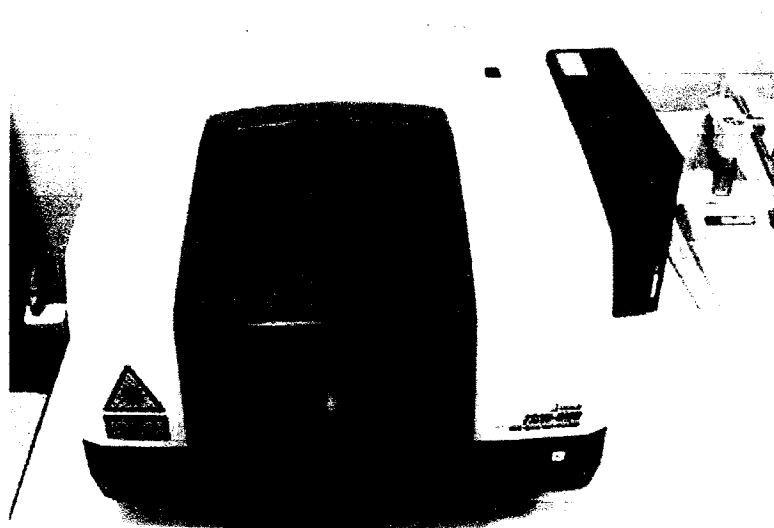
$m$  : La masse de l'échantillon à l'état gonflé, et  $m_0$  : La masse de l'échantillon à l'état sec.

#### 1.4.6. Caractérisation des films préparés par spectroscopie Infrarouge à Transformée de Fourier (FTIR)

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 dans le laboratoire de physique au niveau du département de technologie de l'université de Blida 1, à l'aide d'un spectromètre Bruker Vertex 70 (Figure 36). Pour chaque spectre, une moyenne de 100 balayages successifs

effectués, dans la gamme de  $400-4000\text{ cm}^{-1}$  avec une résolution de  $2\text{ cm}^{-1}$  a été enregistrée. Le logiciel Essential FTIR v3.50.114 a été utilisé pour le traitement des données.



**Figure 36 : Photo du spectrophotomètre Infrarouge à Transformée de Fourier utilisé.**

#### **I.4.7 Essais rhéologiques**

La rhéologie est la science physique qui étudie l'écoulement et la déformation des corps soumis à des contraintes :

- Les contraintes peuvent être totalement récupérables et dans ce cas on a une déformation réversible des matériaux et on parle de comportement élastique.
- Les contraintes peuvent être non récupérables et dans ce cas on a une déformation irréversible des matériaux et on parle de comportement plastique comme pour les liquides.

Dans l'étude des contraintes et des déformations on obtient des courbes du taux de déformation de cisaillement en fonction de la contrainte, chaque échantillon est caractérisé par deux modules :  $G'$  le module de conservation (énergie totale) appelé aussi module élastique (rigidité) et  $G''$  le module de dissipation qui représente le comportement visqueux. Donc le  $G'$  et le  $G''$  sont utilisés pour l'étude du comportement viscoélastique des hydrogels.

### I.4.7.1 Conditions opératoires

Ce teste a été effectué au niveau du laboratoire d'analyse fonctionnelle du département de genie des procédés de l'université de Blida 1. L'appareil utilisé est un rhéomètre Anton Paar MCR 300 (figure 37) couplé un système d'exploitation RHEOPLUS/32 V3.62 21007323-33024 pour traduire les données en courbes.

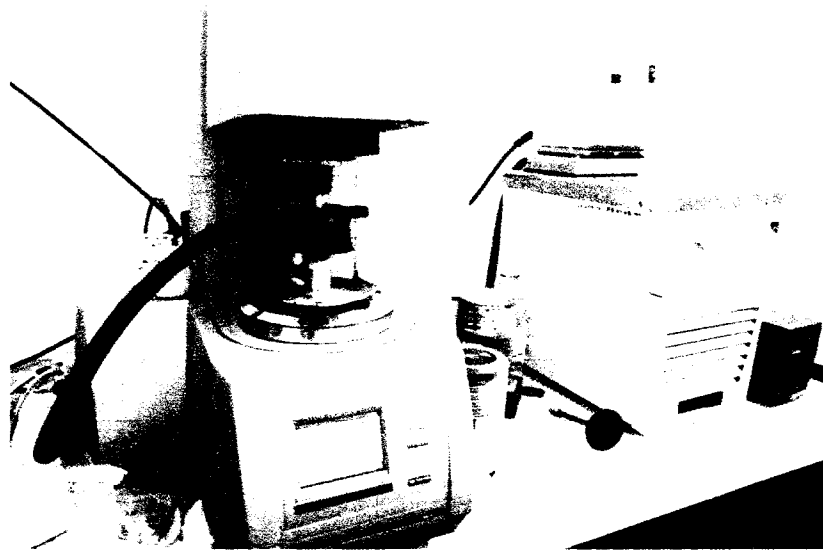


Figure 37. Rhéomètre Anton Paar

L'appareil permet de travailler à différentes fréquences, pour notre test on a travaillé à 1Hz pour être dans le régime oscillatoire dynamique afin d'apprécier les caractéristiques rhéologiques du module de conservation et du module de perte et déterminer le comportement du gel s'il est liquide viscoélastique ou solide viscoélastique ou solide purement élastique ou purement visqueux :

### I.4.8. 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:  $0,8 \text{ cm}^2$ ). Le contrôle négatif était un flacon fermé avec du parafilm, 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.[80]

#### **I.4.9 Activité antibactérienne**

Le test de l'activité antimicrobienne a été réalisé à l'unité de microbiologie de Frantz Fanon. Il a pour objectif de tester in vitro le pouvoir préventif des pansements en simulant des tests d'antibiogrammes usuels. Sur milieu MH (Mueller Hinton), on fait un ensemencement de la souche choisie à partir d'une suspension bactérienne de 0.5 Mcfarland par un écouvillon puis on réalise l'incubation à 37°C pendant 24h, suivant la méthode de l'U.S.Clinical and laboratory standards institute. [81,45]

Les souches choisies pour ce test sont :

- Staphylococcus aureus ATCC 25923 (souche sensible).
- Staphylococcus aureus ATCC 43300 ou MRSA (souche résistante).
- Staphylococcus épidermidis isolé au laboratoire sur une culture pure.

Pour commencer, un test d'innocuité du PVA contre l'action antibactérienne du PA, ce test vise à prouver que le polymère utilisé est exempt de toute activité antimicrobienne, pour cela un tapis de film hydrogel de 9mm<sup>2</sup> du film F1 et F2 sont mis dans une même boîte à pétri contenant le milieu MH, ensemencé suivant la standardisation et incubé à 37°C pendant 24h.

Le second test est celui du contrôle qualité des souches utilisées, les 3 souches sont ensemencées de la même manière, comme cité ci-dessus, séparément sur milieu MH puis un E-test contenant la tétracycline y sera déposé, ces cultures seront incubées à 37°C pendant 24h.

Le dernier test est celui de l'essai sur les films, on prend un tapis du film F2 de surface 9mm<sup>2</sup> qu'on dépose au sein des boîtes à pétri ensemencées de la même manière que pour le test de contrôle qualité des souches, on laisse incubé 24h à 37°C.

#### **I.4.10. Test de dissolution in vitro**

Les essais de libération du PA ont été effectués en immergeant les films hydrogels à étudier F2 et F5 dans 100 ml de solution tampon PBS à pH égale à 5,5 simulant celui de la peau. A une période spécifiée comprise entre 0 et 40 h, 3 ml de la solution tampon sont prélevées et remplacées par le même volume de solution tampon fraîche, avec un intervalle de 1h entre chaque prélèvement pour les premières 8h puis de 4h pour le reste de l'expérience. Pour estimer la concentration du PA libéré, les échantillons ont été analysés par spectroscopie UV. Les mesures ont été effectuées à la longueur d'onde de 276 nm où le spectre OTC présente un maximum.

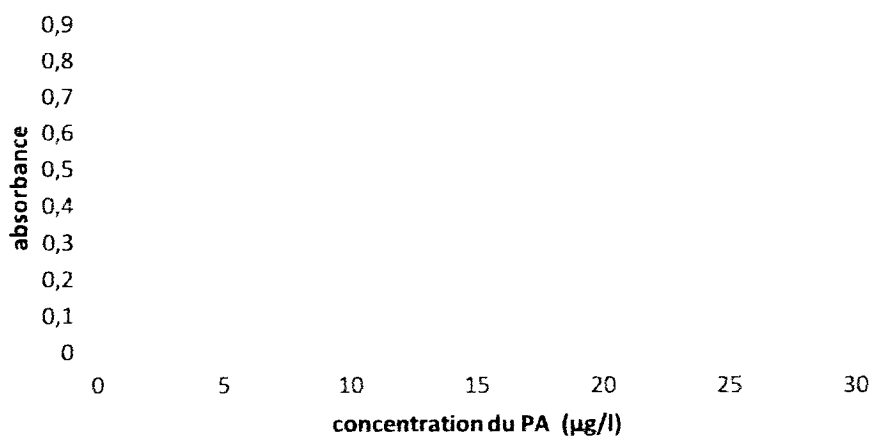
##### **I.4.10.1. Préparation de la solution tampon (PBS)**

Des études de dissolution in vitro sont réalisées à pH = 5,5 qui représente le pH de la peau. Les solutions stock (a) et (b) ont été préparées en dissolvant 1,1186 g de phosphate disodique ( $\text{Na}_2\text{HPO}_4$ ) dans 100 ml d'eau distillée et 0,9112 g de phosphate monosodique ( $\text{NaH}_2\text{PO}_4$ ) dans 100 ml d'eau, respectivement. La solution tampon phosphate (pH 5,5) a été préparée en mélangeant 144,15 ml de solution (a) avec 5,85 ml de la solution (b). Le pH peut être ajusté en utilisant de l'acide chlorhydrique 1N si nécessaire.

##### **I.4.10.2. Courbe d'étalonnage UV de l'oxytétracycline**

Pour estimer la concentration de l'oxytétracycline libérée à partir des échantillons (films hydrogels), on a établi la courbe d'étalonnage. Dans 100ml de la solution tampon PBS, on dissous 2,5 mg d'oxytétracycline pour obtenir une solution mère homogène standard de travail de 25 µg/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 tampon. Les mesures ont été effectuées dans la gamme UV, à la longueur d'onde de 276 nm où le spectre OTC présente un maximum. Cette dernière a été déterminée après avoir effectué un balayage pour notre solution de OTC + tampon PBS.

**courbe d'étalonnage du PA****Figure 38 : Courbe d'étalonnage de l'OTC à  $\lambda=276$  nm**

La courbe est linéaire d'équation :

$$A = 0.03050 X + 0.04003 \quad (1-3)$$

Où X est la concentration de OTC (en  $\mu\text{g} / \text{ml}$ ) dans la solution.

A est l'absorbance à 276 nm mesurée dans une cellule de quartz de 1 cm

(Coefficient de corrélation :  $R^2$  ).



Les hydrogels sont des réseaux tridimensionnels de polymères hydrosolubles réticulés. Ces hydrogels possèdent des propriétés physiques et chimiques différentes selon les polymères et excipients utilisés ainsi que la quantité à laquelle ils ont été ajoutés. La porosité, la bonne réticulation et le pouvoir de gonflement des hydrogels leurs permet d'être des SDM de choix : système matricielle de libération de PA.

Notre travail porte sur la synthèse de films hydrogels à base de PVA réticulé par voie chimique en utilisant l'agent réticulant : le glutaraldehyde; auquel nous avons intégré un antibiotique comme PA qui est : l'oxytetracycline, ce dernier permet d'éliminer les éventuelles bactéries présentes dans les plaies exsudatives et les escarres. La caractérisation de ces pansements sert à déterminer les principales propriétés physicochimique et microbiologiques ainsi que l'étude des profils de libération des films réticulés simple et ceux contenant la  $\beta$ -cyclodextrine.

### II.1 Inspection visuelle

L'inspection des hydrogels préparés montre qu'ils sont lisses et de consistance semi-solide. La couleur varie du jaune au marron pour les films contenant l'OTC alors que le PVA réticulé seul est transparent. Les films obtenus après réticulation sont montrés dans la figure 39.

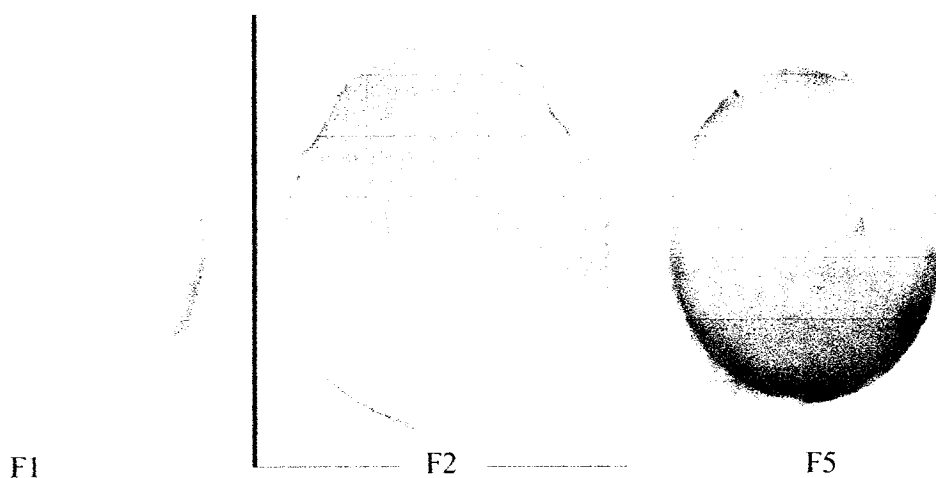


Figure 39 : Image des films obtenus F1 : PVA réticulé F2 : PVA réticulé+OTC F5 : PVA réticulé + BCD + OTC.

## II.2. Le pH de surface

Le pH très acide de toute préparation topique peut provoquer une irritation de la peau. La présence du BCD dans l'hydrogel a considérablement augmenté l'alcalinité superficielle de l'hydrogel. Les valeurs de pH des différents films (F1, F2 et F5) sont montrées dans le tableau 11 :

**Tableau 11 : Valeurs de pH des hydrogels préparés**

<b>Film hydrogel</b>	<b>pH de surface</b>
F1	4.85
F2	5.78
F5	6.08

## II.3. Taux de gel

L'influence du PA et BCD sur le pourcentage de la fraction de gel est indiquée dans le tableau 12. Le taux de gel dans la formulation contenant uniquement le PVA était relativement élevé, suggérant un taux de réticulation élevé. Pour les deux formulations contenant le PA et la BCD, on remarque une diminution du taux de gel surtout pour celle contenant la BCD. Généralement, à mesure que le taux de gel diminue, la résistance du gel est affaiblie et l'élasticité augmente. Par conséquent, la BCD pourrait être utilisée pour contrôler la fraction de gel et la résistance de l'hydrogel car elle réduit la réaction de réticulation en diminuant les groupements OH qui sont les sites de réticulation avec le glutaraldéhyde.

**Tableau 12 : Taux de gel pour les films F1, F2 et F5**

<b>Film hydrogel</b>	<b>Taux de gel (%)</b>
F1	98.48
F2	93.76
F5	92.55

#### II.4. Épaisseur des films

L'épaisseur du film dépend du taux de réticulation et des excipients utilisés ainsi que le taux de gonflement des hydrogels, pour notre étude on a remarqué que plus on rajoute d'élément plus l'épaisseur augmente dans le cas des films F1 F2.a F5. Les mesures ont été regroupées dans le tableau ci-dessous (tableau 13) :

Pour les films F2.b F3 F4, qui ont été préparés pour l'étude rhéologique, et qui exigent donc une épaisseur dépassant le demi centimètre et pour lesquels nous avons fait varier le taux de réticulation (quantité de glutaraldéhyde), on peut remarquer que plus on augmente la quantité d'agent réticulant et plus le polymère a tendance à relarguer l'eau emprisonnée dans les tortuosités de ce dernier.

**Tableau 13 : Épaisseurs des films hydrogel**

<b>Film hydrogel</b>	<b>Épaisseur (mm)</b>
F1	0.15
F2.a	0.14
F2.b	12
F3	24
F4	48
F5	0.60

#### II.5. Taux de gonflement en fonction de temps

Le taux de gonflement à l'équilibre des hydrogels exerce une influence sur leurs taux de libération. La réduction de la capacité de gonflement est due à la formation d'une structure de réseau serré de faible porosité et un enchevêtrement élevé.

Les différentes courbes représentant la variation du taux de gonflement des films hydrogels en fonction du temps mesuré dans l'eau distillée sont représentées dans la Figure 40

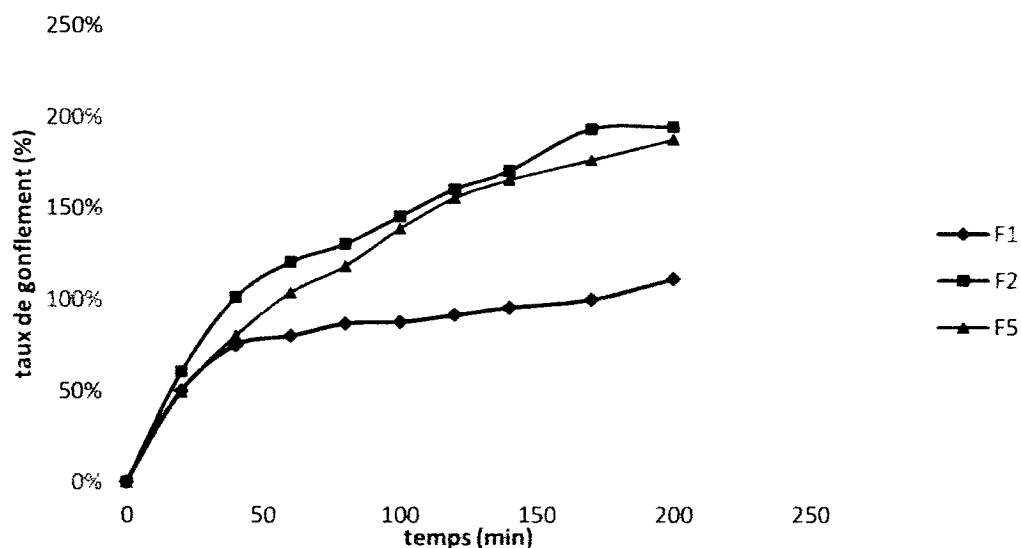


Figure 40 : Variation du taux de gonflement des films F1, F2, F5 en fonction du temps.

Le taux de gonflement est influencé par le taux de réticulation ainsi que la présence des groupements hydrophiles [33]. Les Hydrogels F2 et F5 ont une forte tendance à absorber l'eau grâce à leurs structures réticulées et la présence des groupements hydroxyles ainsi que la forme chlorhydrate de l'OTC. Cependant, on peut remarquer une légère différence entre F2 et F5 qui contient la BCD celui-ci étant un régulateur de porosité donc il provoque un léger changement dans la réticulation, ce qui est expliqué par un taux de gonflement légèrement moindre par rapport à celui du PVA réticulé + l'OTC.

L'hydrogel F1 présente un taux de gonflement relativement moindre dû à l'important degré de réticulation de ce dernier.

Donc les hydrogels contenant le PA ont un pouvoir de gonflement important qui sera exploité sur les plaies exsudatives ou plaies d'escarres afin de permettre un séchage rapide des plaies en plus de la protection antimicrobienne et donc une cicatrisation plus rapide et meilleure.

## II.6. Spectre FTIR

Les mesures spectrales FT IR ont été effectuées à l'aide d'un spectromètre Bruker Vertex 70, dans la gamme de 400-4000  $\text{cm}^{-1}$  avec une résolution de 2  $\text{cm}^{-1}$ . 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 utilisée pour mettre en évidence la réussite de la réaction de réticulation en comparant les différents groupements chimiques spécifiques au PVA et ceux du glutaraldéhyde (GA) ainsi que pour démontrer la compatibilité entre le principe actif et les différents excipients.

L'identification des différentes bandes caractéristiques des différents spectres se fait à l'aide des tables obtenues de la littérature (tableau 14 et 15).

**Tableau 14 : Bandes caractéristiques du PVA pur [01].**

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

**Tableau 15 : Bandes caractéristiques du PVA réticulé par le glutaraldéhyde GA [01].**

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

La figure 41 représente Le spectre infrarouge de référence du PVA pur, qui présente 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  $3524\text{ cm}^{-1}$  en tant que vibration d'étirement du groupe OH. Ceci indique une présence à la fois de la liaison à l'hydrogène fort comme intra et / ou inter-type 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  $\text{CH}_2$  symétriques (vs) et antisymétriques (vas) sont particulièrement remarquables [87].

D'autres bandes vibratoires d'étirement apparaissent à  $1650\text{ cm}^{-1}$  pour les groupes C-C. En complément des vibrations d'étirage C-H, les bandes de déformation C-H apparaissent à environ  $1420\text{ cm}^{-1}$  ( $\text{CH}_2$ ) et  $1328\text{ cm}^{-1}$  ( $\text{C-CH}_3$ ). Les vibrations d'étirement C-O-C corrélées à la cristallinité du polymère apparaissent à environ  $1090\text{ cm}^{-1}$ .

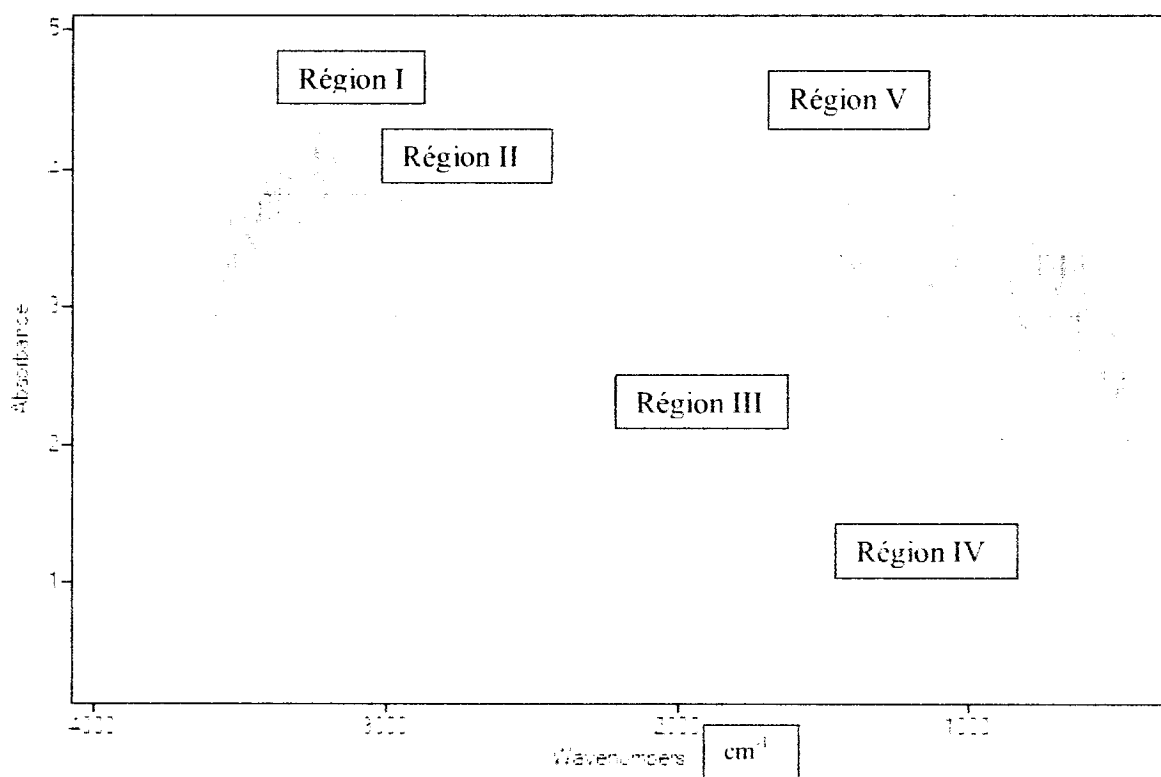


Figure 41 : Spectre FTIR du PVA seul non réticulé

La figure 42 montre le spectre FTIR du PVA réticulé par le glutaraldéhyde, qui met en évidence l'apparition du pic fort ( $1647\text{ cm}^{-1}$ ), qui suggère une forte possibilité de formation d'une nouvelle liaison, où dans ce cas, une liaison éther (C-O-C) avec l'agent de réticulation glutaraldéhyde (GA) qui est également associée à la diminution énorme de l'intensité de l'absorbance de la liaison C = O bande de glutaraldéhyde et une diminution du pic caractéristique de la liaison OH qui dans ce cas est impliqué dans la réaction de réticulation.

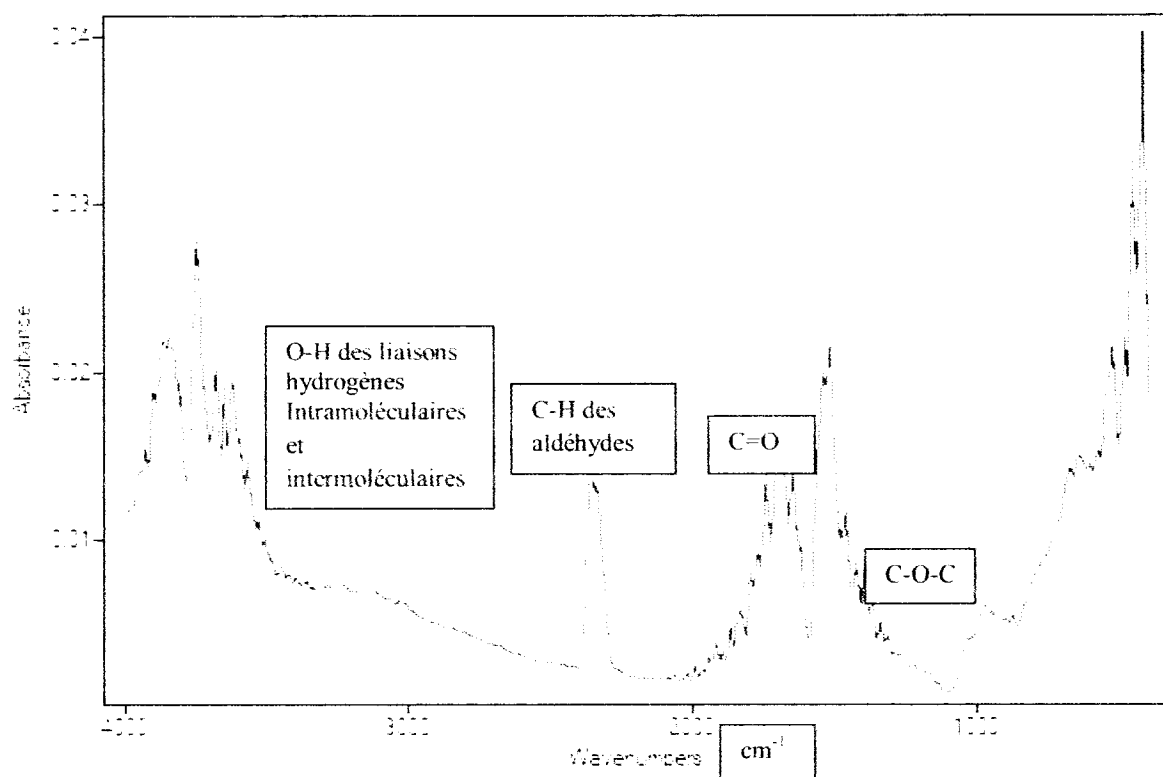


Figure 42 : Spectre FTIR du PVA réticulé par le GA

La figure 43, ci-dessous, montre les trois spectres superposés du PVA seul, tétracycline seule et PVA+ tétracycline. Ce graphe permet de constater que les deux produits ont gardé les mêmes bandes caractéristiques des différents groupements de chacun d'eux et vu qu'il n'y a pas eu apparition / absence d'une bande n'appartenant pas à ces produits purs, implique une bonne compatibilité entre le PA et le PVA.[88]

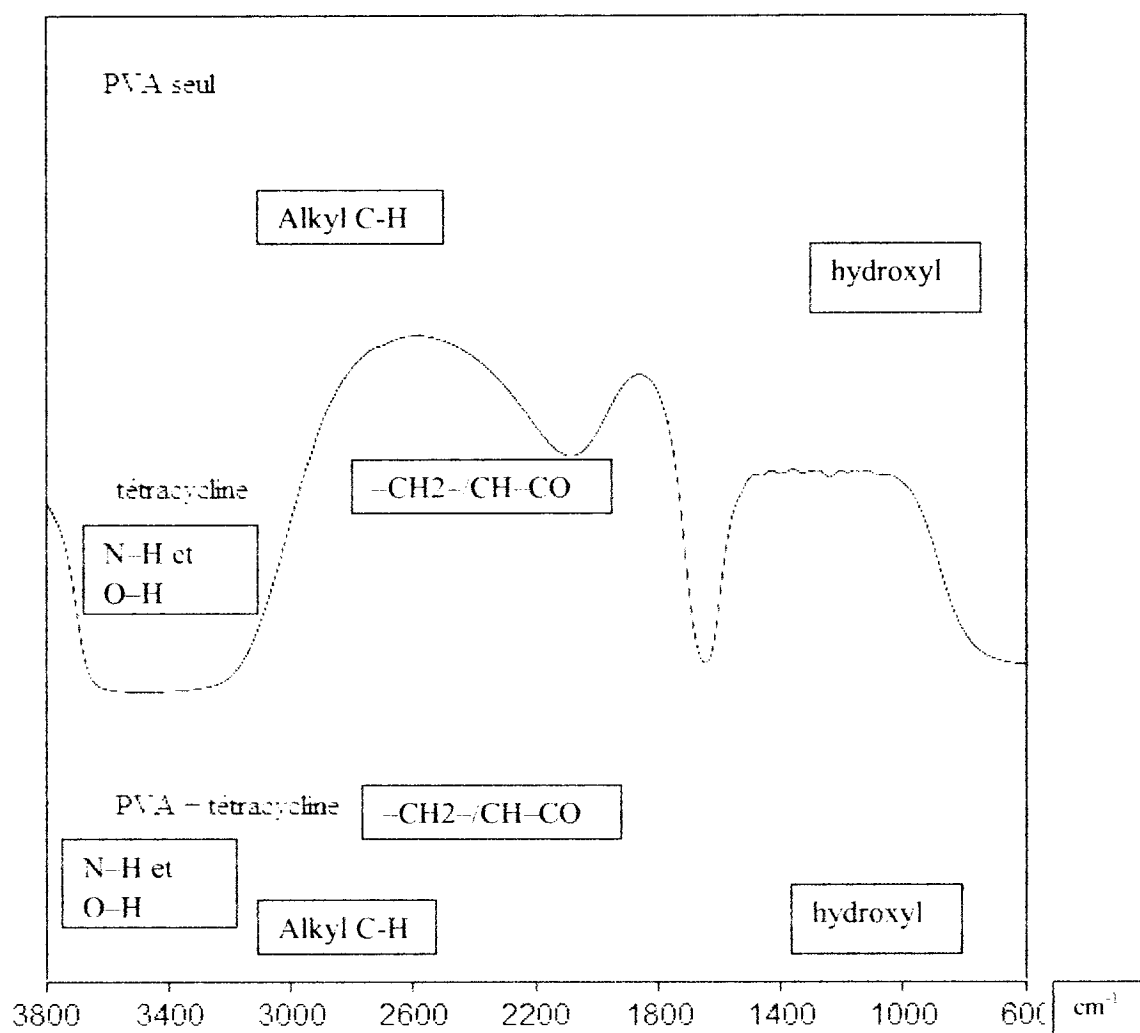


Figure 43 : Spectre FTIR du PVA seul, PVA+ tétracycline et tétracycline seul d'après les travaux Tavakoli et al. [88]



### II.7. Essais rhéologiques

Les 3 films F2b, F3 et F4 (figure 44), sont préparés dans les mêmes conditions mais avec des épaisseurs dépassant 0,5 cm, et des quantités de glutaraldéhyde de 0,1ml pour F2b ; 0,2 ml pour F3 et 0,3 ml pour F4 respectivement afin d'effectuer les essais rhéologiques, et ceci pour étudier leurs comportements viscoélastiques.



Figure 44 : Aspect des échantillons F2a, F3, F4.

On a pu obtenir pour chaque film caractérisé par sa quantité de GA utilisée, une courbe d'étude de la viscoélasticité :

Les courbes 45, 46 et 47 représentent les variations des modules  $G'$  de conservation et  $G''$  de dissipation des films F2b, F3 et F4 en fonction de la déformation ( $\gamma$ ) en %, on peut remarquer à partir de ces courbes que :

1. Le module  $G'$  est constant c'est-à-dire il ne dépend pas de la déformation, le comportement est élastique linéaire mesurable pour une certaine déformation qui sera quantifié pour chaque film séparément.
2. La même chose pour le module  $G''$ , lorsqu'il est de comportement linéaire, il devient mesurable.
3. A partir des données précédentes, on peut déduire que le domaine de viscoélasticité linéaire existe (identifié), donc on est dans de bonnes conditions de travail et le système de mesure est fiable.
4. On peut alors déterminer si notre gel a un comportement de solide viscoélastique ou un comportement de liquide viscoélastique, pour cela il suffit de comparer les modules  $G'_{LVE}$

(module  $G'$  dans le domaine de linéarité viscoélastique) et  $G''_{LVE}$  (module  $G''$  dans le domaine de linéarité viscoélastique) pour un même point de données.

Pour l'étude du comportement de ces hydrogels on a fixé notre étude à  $\gamma=1\%$  où le domaine de linéarité est confirmé pour les 3 films.

5. Lors de la manipulation, on a besoin d'une déformation donc d'un comportement liquide, l'étude de ce paramètre se fait grâce à  $G''$  pour prouver que le produit est manipulable. Cette dernière est expliquée par l'augmentation du facteur dissipative  $G''$  accompagné par la diminution du  $G'$  jusqu'à une certaine valeur qui donnera une inversion de tendance d'un comportement solide viscoélastique vers un liquide viscoélastique expliqué sur le plan analytique par  $G'' > G'$ .
6. Une autre étude aurait été intéressante pour comparer la contrainte seuil de nos films à celle d'un film commercialisé mais cela aurait été possible uniquement s'il y avait des films hydrogels contenant un PA sur le marché algérien ce qui n'est pas disponible.
7. Le point d'intersection des deux courbes est appelé le point de gel :  
Ce point permet d'identifier la contrainte nécessaire pour pouvoir manipuler le matériau ; cette dernière est appelée contrainte seuil  $\tau_0$  ou *shear stress* qui nous permet de déterminer la force nécessaire pour manipuler un film hydrogel par la relation :

$$\tau_0 = \frac{F}{S} \quad (\text{II.1})$$

$\tau_0$  : contrainte seuil en Pa

F : la force en Newton ( $\text{kg} / \text{m}^2$ )

S : la surface du gel

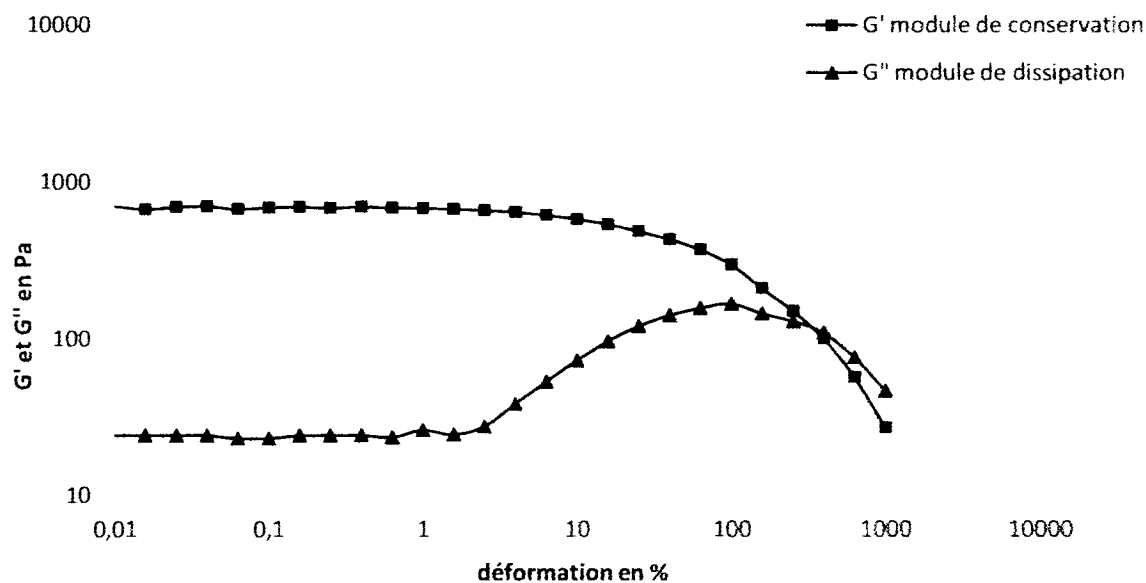


Figure 45: Variation des deux modules de conservation  $G'$  et de dissipation  $G''$  du film F2b en fonction de la déformation en % à  $t=20^{\circ}\text{C}$

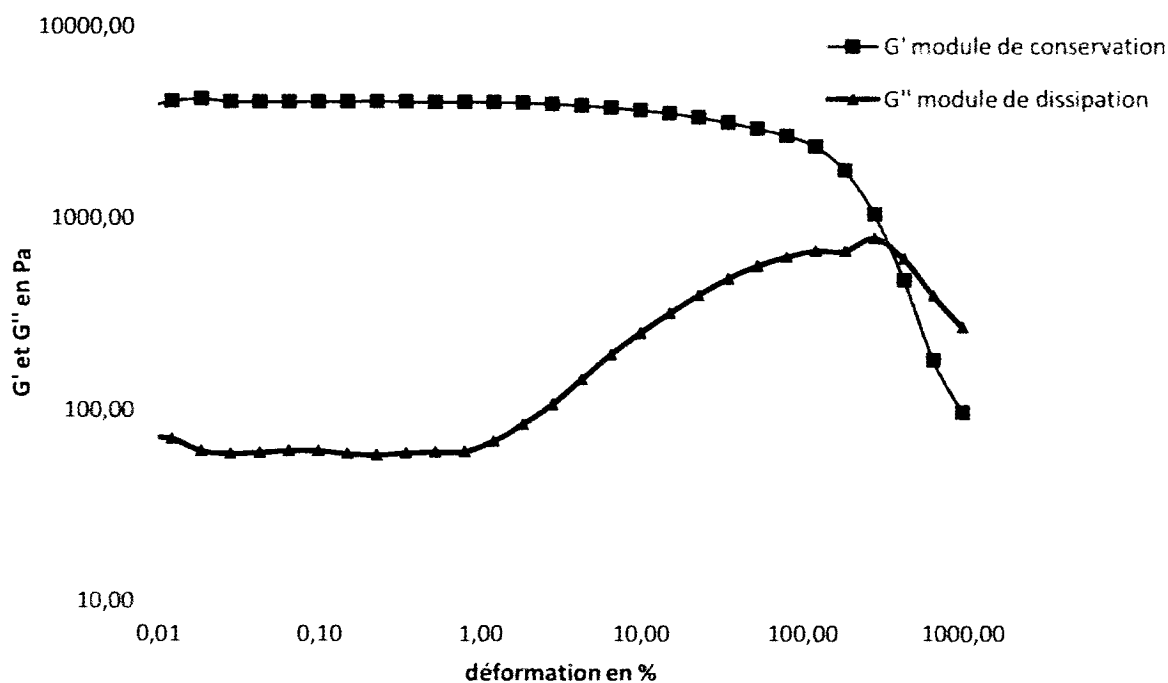


Figure 46: Variation des deux modules de conservation  $G'$  et de dissipation  $G''$  du film F3 en fonction de la déformation en % à  $t=20^{\circ}\text{C}$

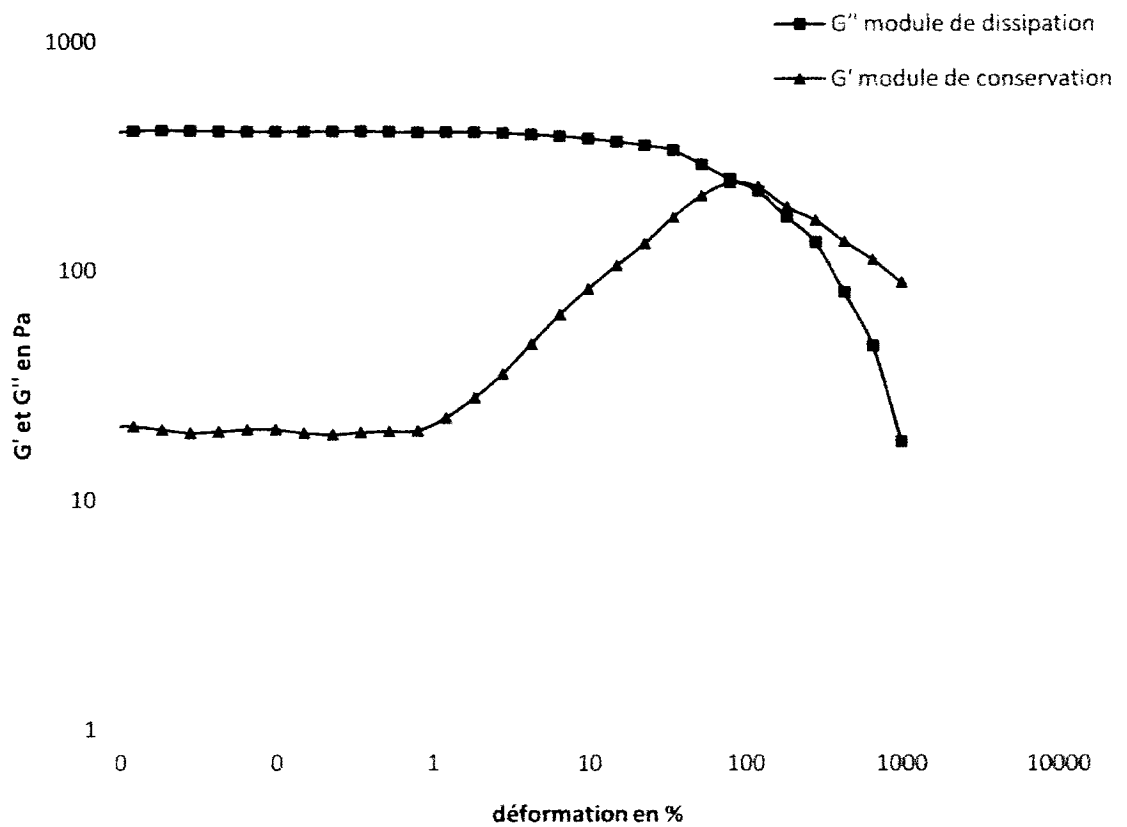


Figure 47 Variation des deux modules de conservation  $G'$  et de dissipation  $G''$  du film F4 en fonction de la déformation en % et à 20°C

Les 3 courbes précédentes suivent dans leur allure la même tendance, tel que le montre la figure 48.



Figure 48 : Schéma de la présentation des courbes obtenues par le logiciel de traitement des données du rhéomètre.

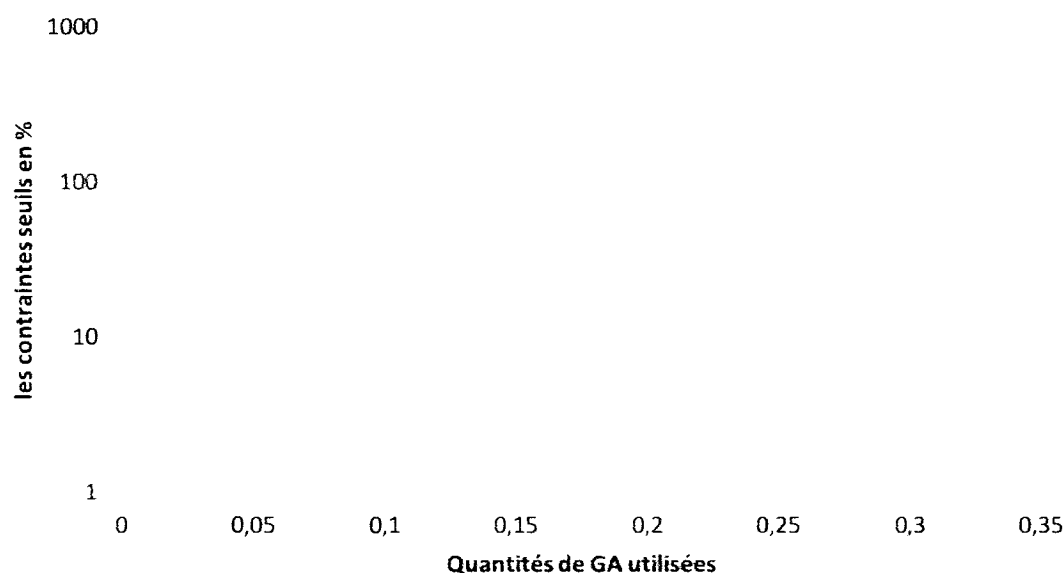
Les résultats obtenus sont regroupé dans le tableau suivant (tableau 16) :

**Tableau 16 : Résumé des résultats obtenus à partir des courbes d'étude de la variation des deux modules de conservation  $G'$  et de dissipation  $G''$  des films en fonction de la déformation en %**

Test	$G'$ à $\gamma=1\%$ (Pa)	$G''$ à $\gamma=1\%$ (Pa)	$T_0$ (Pa)	$T_0$ (%)
F2b	26	682	130	350
F3	61	4050	700	350
F4	21	402	250	100

À  $\gamma=1\%$ , on remarque que le module de conservation  $G'_{LVE}$ , dans le domaine de la viscoélasticité linéaire, est supérieur au module de perte,  $G''_{LVE}$ . Ceci a été observé pour les trois films, ce qui permet de déduire qu'ils ont le comportement d'un gel viscoélastique, aux très faibles déformations, où l'on peut considérer que les films sont dans un état de repos. Ceci prouve que le pansement, une fois mis sur la plaie, préserve ses propriétés rhéologiques d'un gel et par conséquent ne subira pas une modification notable de sa forme.

Notre étude a permis d'étudier le rôle du GA ajouté pour une meilleure réticulation et un meilleur caractère rhéologique des films. Pour cela on a utilisé les films F2b, F3, F4 possédants différentes concentration de l'agent réticulant qui donne la résistance et la solidité du polymère utilisé, on a pu tracer une courbe des contraintes seuils en fonction de la quantité de GA ajoutée (figure 49). On y a rajouté la valeur de la contrainte seuil du PVA sans GA issue des travaux de F.YZIQUEL. [86]



**figure 49: Variations des contraintes seuils en fonction de la concentration de GA utilisé**

On remarque que l'utilisation du GA influe sur la valeur des contraintes seuils par une évolution parabolique avec un maximum de comportement solide viscoélastique pour une quantité avoisinant la valeur de 0.14ml ( $\tau_{0max} = 600\%$ ) de GA pour 1g de PVA.

De l'équation (II.1) on aura :

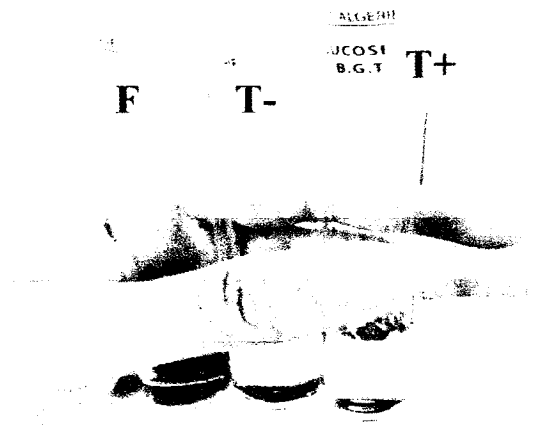
$$F_{max} = \tau_{0max} * S = 3.81N$$

$$F_{min} = \tau_{0min} * S = 0.05N$$

Ce résultat permet de dire que pour un domaine précis, le GA donne un caractère solide à l'hydrogel qui sera maintenu même à des sollicitations importantes et donc notre pansement gardera sa forme et ses propriétés à l'état de repos et lors de son utilisation. Une quantité faible de glutaraldéhyde dans le gel ne permet pas d'avoir un pansement rigide, sa manipulation par le patient lui fait perdre sa forme et donc la densité en PA par unité de surface sera diminuée. D'un autre côté, une grande quantité de glutaraldéhyde dans le gel, génère un film très dur et cassant et donc ne convient pas à une utilisation médicale. Le test rhéologique nous a fait déterminer une quantité optimale de glutaraldéhyde à utiliser dans le gel et correspondant à 0.14ml/1 g de PVA.

## II. 8. Pénétration microbienne

Dans le test de pénétration microbienne (figure 50), le tube témoin positif a été utilisé pour s'assurer que le bouillon nutritif est approprié pour la croissance bactérienne, tandis que le tube témoin négatif a été testé car il représente un état exempt de contamination bactérienne intrinsèque.



**Figure 50 : Test de pénétration microbienne. F représente le tube recouvert par le film F1 ; T- représente le tube témoin négatif ; T+ représente le tube témoin positif.**

Les résultats, après une semaine d'exposition à température ambiante (figure 51 (a)), ont montré que la contamination microbienne n'a pas été observée dans le tube recouvert du film F1 et dans le tube témoin négatif. Seul le tube témoin positif avait une contamination mycologique apparente (figure 52 (b)). Ceci indique que les feuilles d'hydrogel synthétisées ont un bon potentiel d'utilisation comme pansements pour les plaies en raison de l'imperméabilité du PVA aux bactéries. Par conséquent, les films hydrogels réduisent la contamination environnementale de la plaie et ceci sur le plan macroscopique.

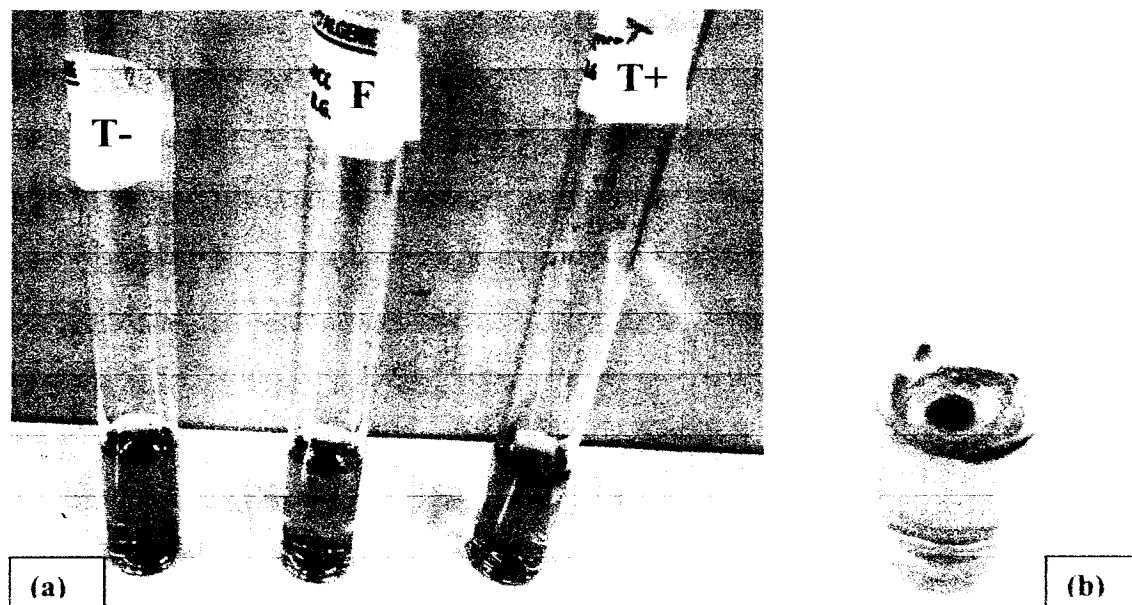


Figure 51 : (a) : Résultat du test de pénétration microbienne après une semaine d'incubation à température ambiante. (b) : Zoom sur la contamination du témoin positif.

### II.9. Activité antimicrobienne des films

Pour le test de l'activité antimicrobienne, en premier lieu on a choisi de démontrer que l'activité dépend uniquement du PA et non pas du polymère, ceci a été confirmé par le résultat du test (figure 52) qui montre un diamètre d'inhibition autour du tapis de film F2 mesurable et un diamètre nul autour du tapis de film F1.



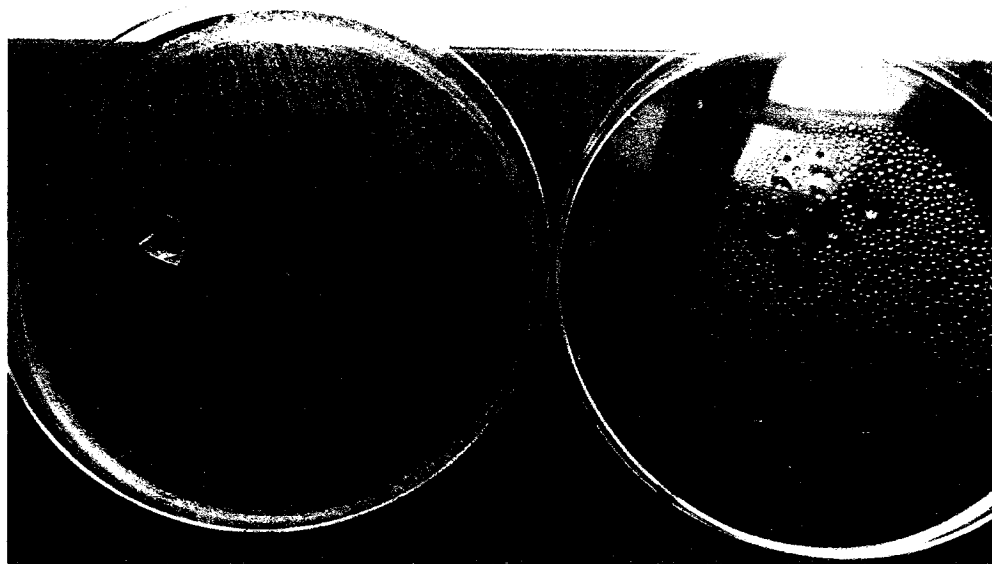


Figure 52 : Résultat du test d'innocuité du PVA

Pour le test de l'activité antimicrobienne proprement dit, on a pu avoir des diamètres et des CMI correspondant aux souches utilisés. Les résultats sont présentés dans les figures 53, 54, 55. Ainsi que dans le tableau 17.

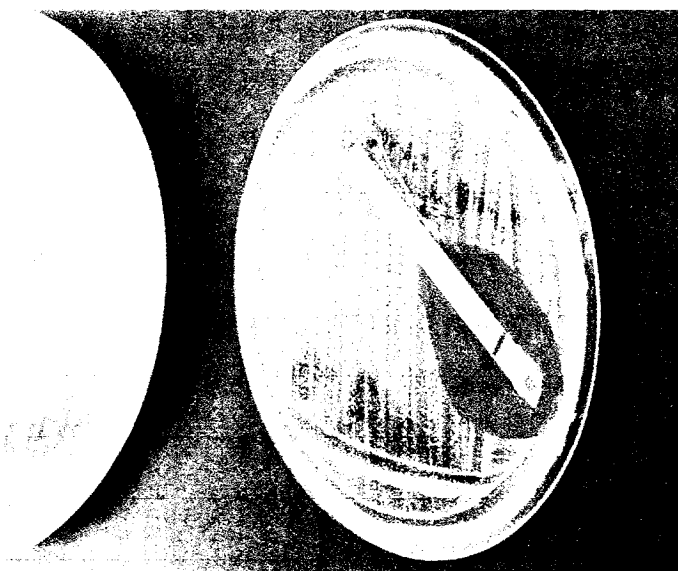


Figure 53 : Test CMI et antibiogramme au tapis de film F2 pour la tétracycline contre *Staphylococcus epidermidis*

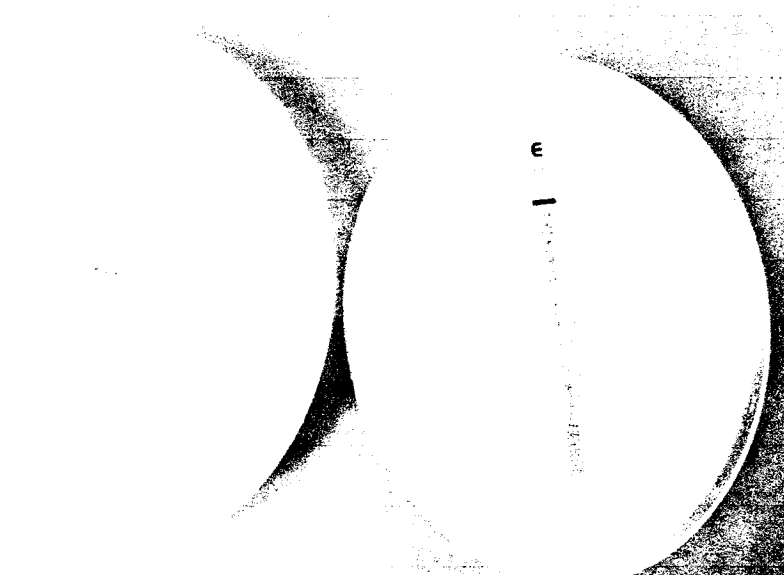


Figure 54 : Test CMI et antibiogramme au tapis de film F2 pour la tétracycline contre *Staphylococcus aureus* ATCC 43300



Figure 55 : Test CMI et antibiogramme au tapis de film F2 pour la tétracycline contre *Staphylococcus aureus* ATCC 25923

Selon la bibliographie, on peut résumer les données dans le tableau 17. [82, 83, 84, 85] :

**Tableau 17 : CMI et diamètres d'inhibition standards des souches étudiées pour la tétracycline.**

<b>Souche</b>	<b>CMI standard</b>	<b>Diamètre d'inhibition</b>
<b><u>Staphylococcus aureus</u></b> <b>ATCC 43300 MRSA</b>	4 – 16 mg/ml	S>24mm ; R<30mm
<b><u>Staphylococcus aureus</u></b> <b>ATCC 25923</b>	0.2 – 1 mg/ml	S>24mm ; R<30mm
<b><u>Staphylococcus epidermidis</u></b>	1 – 2 mg/ml	S>22mm ; R<19mm

Les résultats obtenus pour les CMI et les diamètres d'inhibition sont représentés dans le tableau 18.

**Tableau 18 : CMI et diamètres d'inhibitions obtenues pour les souches étudiées pour la tétracycline.**

<b>Souche</b>	<b>CMI selon E-test</b>	<b>Diamètre d'inhibition</b>
<b><u>Staphylococcus aureus</u></b> <b>ATCC 43300 MRSA</b>	8 mg/ml	29mm
<b><u>Staphylococcus aureus</u></b> <b>ATCC 25923</b>	0.25 mg/ml	32mm
<b><u>Staphylococcus epidermidis</u></b>	3 mg/ml	33mm

La charge des tapis films test est de 25µg approximativement alors que celle des disques utilisés pour l'antibiogramme classique sont de 30 µg. On a eu d'importants diamètres

d'inhibition, malgré la faible charge en antibiotique, prouvant l'efficacité des films pour la prévention des infections cutanées due au germe le plus dangereux de la flore cutanée que ce soit les staphylococcus epidermidis, staphylococcus aureus MRSA.

### II.10. Étude de la de dissolution du principe actif

La cicatrisation des plaies est un processus physiologique complexe. La valeur du pH dans le milieu des plaies influence indirectement et directement toutes réactions biochimiques se déroulant dans ce processus de guérison.

Hwang et Al. [89] ont trouvé que l'hydrogel avec des médicaments améliore de manière significative la cicatrisation par rapport à l'hydrogel sans médicament.

L'étude de la libération in vitro du principe actif OTC à partir des hydrogels PVA préparés, a été faite à une température de 37°C et un pH de 5,5, assimilant le pH de la peau. La quantité de médicament libérée des films d'hydrogel a été estimée par spectrophotométrie UV-visible

#### II.10.1. Détermination de la quantité d'OTC libérée ainsi que le pourcentage cumulatif

En se basant sur l'équation obtenue à partir de la courbe d'étalonnage on peut calculer la concentration d'OTC selon l'équation II.2.

$$C = (A + 0.0008)/0.0257 \quad (\text{II.2})$$

Sachant que (C) est la concentration d'OTC libérée et (A) est l'absorbance.

La quantité d'OTC libérée est déterminée à partir la concentration selon l'équation II.3

$$Q = C \cdot D_f \cdot V_m \quad (\text{II.3})$$

Avec : Q: quantité d'OTC libérée

C : concentration

$D_f$  : facteur de dissolution

$V_m$  : volume de dissolution moyenne

Le pourcentage cumulé est obtenu selon les équations suivantes :

$$P(t) = Q \cdot 100 / D \quad (\text{II.4})$$

$$P_c = P(t-1) + P(t) \quad (\text{II.5})$$

Avec :

P : pourcentage d'OTC libérée au temps t.

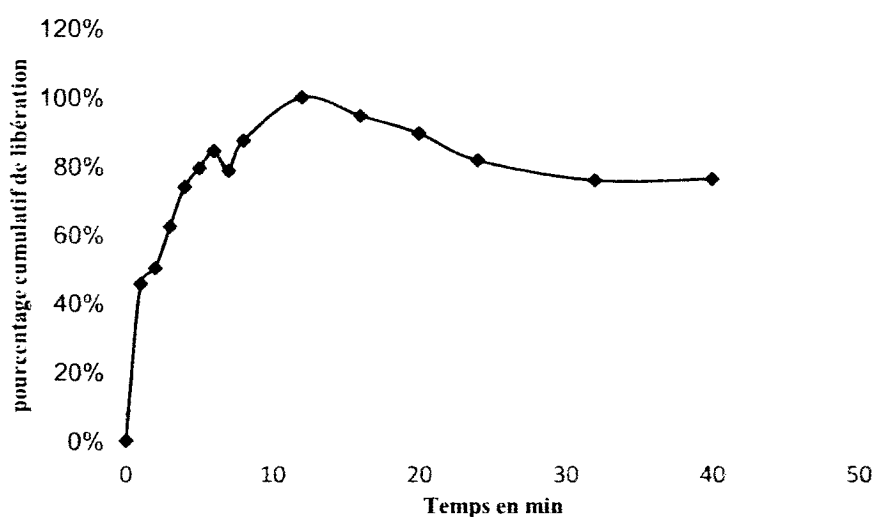
Pc : pourcentage cumulé

Q : quantité d'OTC

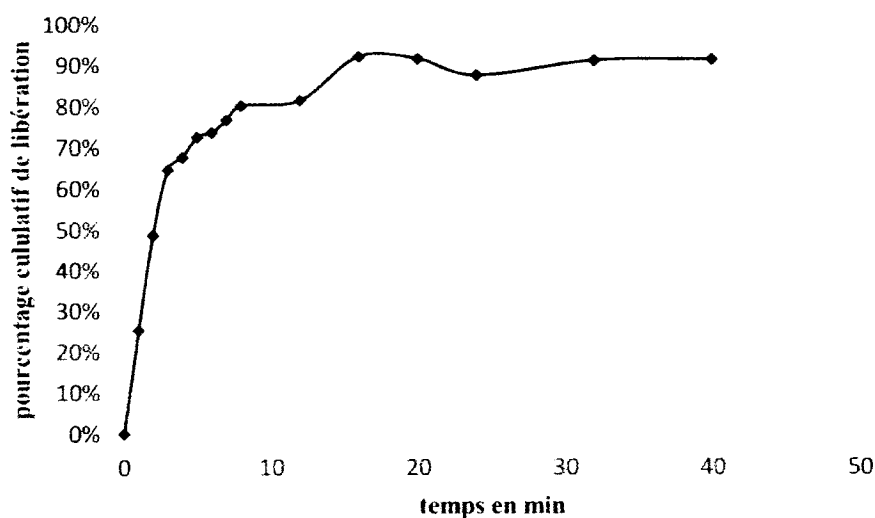
D : la dose initiale

Pt-1 : pourcentage de PA libéré au temps (t-1)

Les figures 56 et 57, montrent la variation du pourcentage cumulé de l'OTC en fonction du temps pour les formulations F2 (PVA+GA+OTC) et F5 (PVA+GA+OTC+BC) respectivement. On note que les quantités d'OTC libérées pour l'hydrogel F2 atteignent les 100% au bout de 12 heures, par contre pour l'hydrogel F5 il y a une libération prolongée jusqu'à 40 heures, ceci est dû à la présence de la  $\beta$ -cyclodextrine qui ralentit la libération du principe actif de sa matrice ce qui prolonge encore plus l'effet du médicament.



**Figure 56 : Variation du pourcentage cumulé d'OTC libéré à partir de l'hydrogel F2 en fonction du temps**



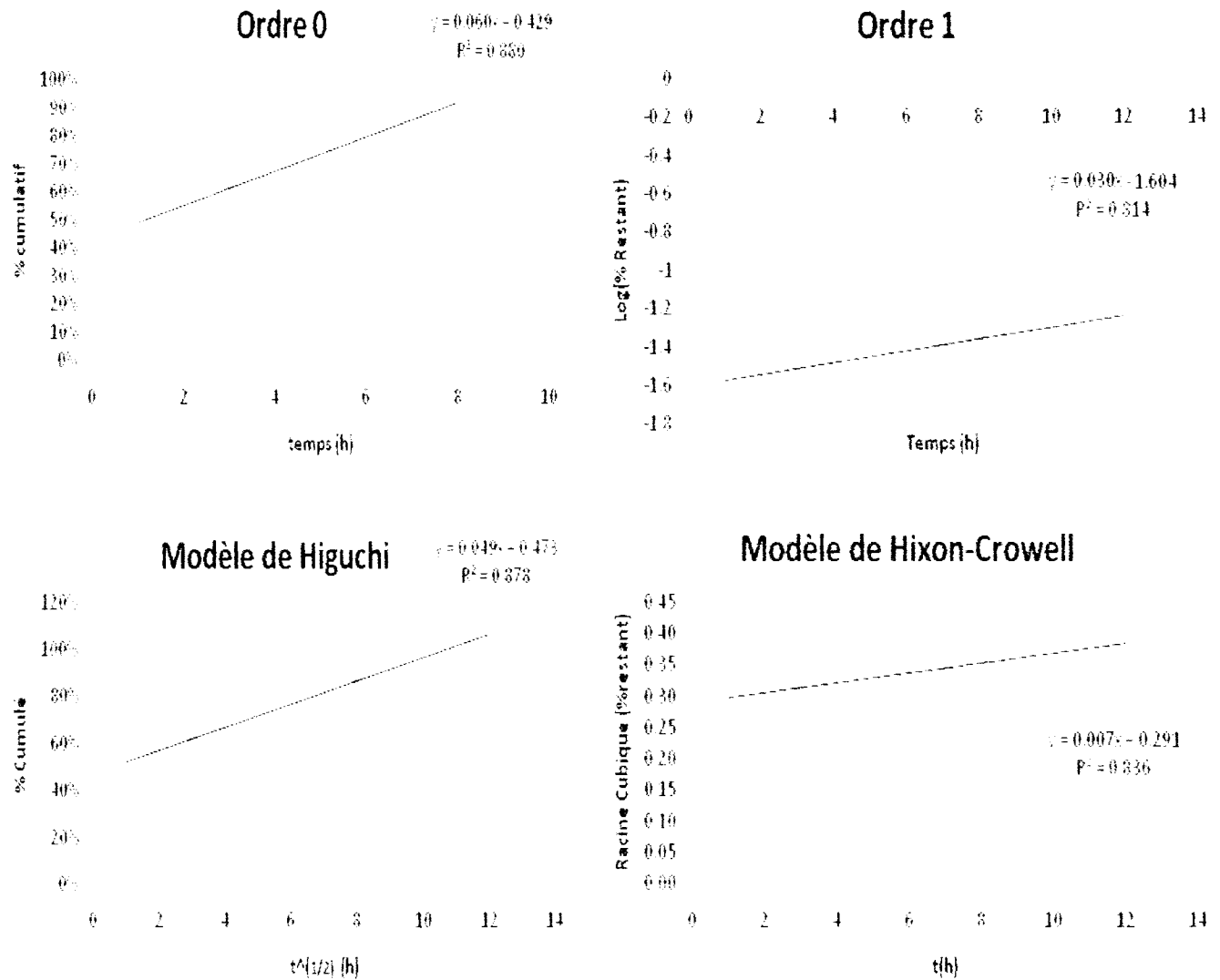
**Figure 57 : Variation du pourcentage cumulatif d'OTC libéré à partir de l'hydrogel F5 en fonction du temps**

### II.10.2. Modélisation de la libération de l'OTC 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 sont basés sur le coefficient de corrélation qui doit être supérieur à  $\sqrt{3}/2$  donc supérieur à 0,86.

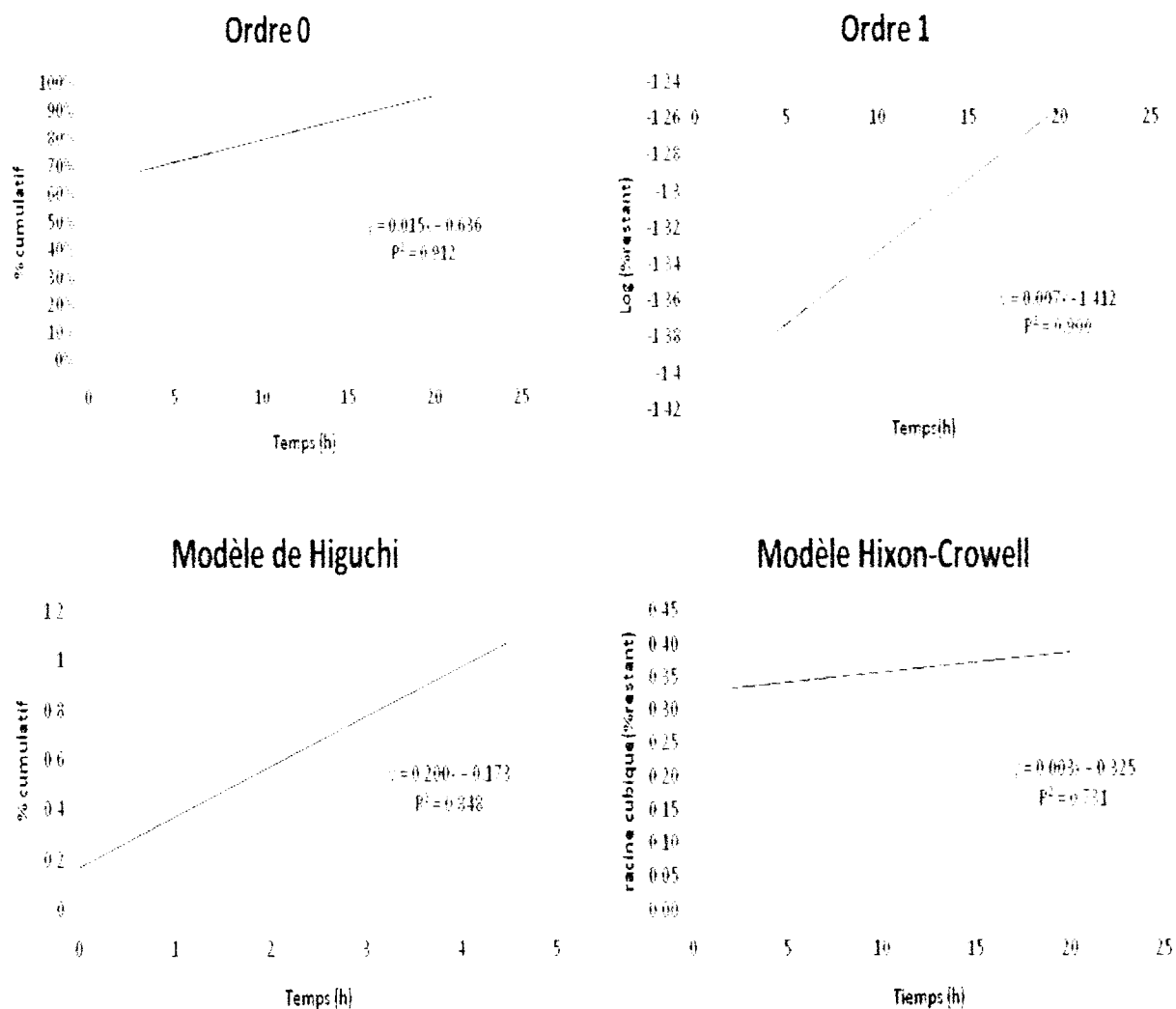
Dans nos travaux le profil de libération a été ajusté en utilisant quatre modèles : cinétique d'ordre 0, cinétique d'ordre 1, modèle d'Higuchi et modèle d'Hixson-Crowell. Les courbes figures 58 et 59 représentent les linéarisations de ces différents modèles.



**Figure 58 : Linéarisation des différents modèles de libération du principe actif pour le film F2**

Le résultat de la linéarisation des données obtenues à partir du test de dissolution in vitro du film F2 a donné les courbes représentées par la figure 58.

Nous remarquons que les résultats les plus exploitables pour notre étude sont ceux du modèle d'ordre 0 et du modèle de Higuchi parce qu'ils présentent un coefficient de corrélation supérieur à 0.86. Parmi ces deux résultats, le modèle d'ordre 0 est reflète le mieux la cinétique de libération du film F2.



**Figure 59 : Linéarisation des différents modèles de libération du principe actif pour le film F5**

Le résultat de la linéarisation des données obtenues à partir du test de dissolution in vitro du film F5 a donné les courbes représentées par la figure 59.

Nous remarquons que les résultats les plus exploitables pour notre étude sont ceux du modèle d'ordre 0, d'ordre 1 et du modèle de Higushi parce qu'ils présentent un coefficient de corrélation supérieur à 0.86. Parmi ces trois résultats, le modèle d'ordre 0 est reflète le mieux la cinétique de libération du film F5.



Les matrices polymères avec des molécules de médicaments dissoutes ou dispersées sont des systèmes de délivrance de médicaments de type matricielle [14.15]. Le taux de libération du PA de ces systèmes dépend du temps et dépend du chargement initial du médicament et des propriétés de la matrice polymère. La libération du médicament par diffusion à travers la matrice polymère est d'ordre zéro. La libération de PA est associée à la pénétration de l'eau dans les fibres et à la dissolution du médicament dans l'eau donc dépendante de la porosité, ce qui explique que les résultats sont meilleurs avec le modèle de Higuchi.

Plus le diamètre de la fibre est petit, plus le temps nécessaire pour que l'eau pénètre dans cette dernière est grand. Cela pourrait être une des raisons du taux de libération élevé du PA. Par conséquent, la sortie de PA de la matrice PVA suit probablement une combinaison du modèle d'ordre zéro et du modèle Higuchi.

## Conclusion

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

Notre étude porte sur la préparation d'un SDM assimilé à un système matriciel qui est un pansement hydrogel à base de polyvinyle alcool réticulé par le glutaraldéhyde, cette réticulation a été confirmée grâce au spectre infrarouge à transformé de Fourier (FTIR) qui montre l'apparition des liaisons éthers caractéristique du polyvinyle alcool (PVA) réticulé.

L'action du glutaraldéhyde sur la consistance du film et ses propriétés d'élasticité et de malléabilité ont été déterminés grâce à un essai rhéologique appliqué sur des pansements avec différentes concentrations de ce dernier. Une quantité faible de glutaraldéhyde dans le gel ne permet pas d'avoir un pansement rigide, sa manipulation par le patient lui fait perdre sa forme et donc la densité en PA par unité de surface sera diminuée. D'un autre côté, une grande quantité de glutaraldéhyde dans le gel, génère un film très dur et cassant et donc ne convient pas à une utilisation médicale. Le test rhéologique nous a fait déterminer une quantité optimale de glutaraldéhyde à utiliser dans le gel et correspondant à 0.14 ml/1g de PVA.

Un principe actif de la famille des tétracyclines : l'oxytétracycline chlorhydrate, a été incorporé dans ses pansements hydrogels et qui selon la spectroscopie FTIR est compatible avec le PVA et dont l'activité antimicrobienne a été confirmée sur la souche la plus dangereuse de la flore cutané : le *Staphylococcus aureus* souche MRSA.

Les pansements obtenus sont des films semi solides, lisses et jaunes à cause de la couleur caractéristique du PA dont l'imperméabilité au microorganisme a été prouvée par le test de pénétration microbienne ce qui fait de lui un pansement idéal.

La  $\beta$ -cyclodextrine ( $\beta$ CD) qui est un vecteur de principe actif, a été introduit dans les hydrogels afin d'améliorer les propriétés du système en diminuant la porosité et en augmentant l'élasticité des films, ces paramètres ont été prouvés grâce aux tests du taux de gonflement et taux de gel respectivement.

L'étude de la dissolution a permis de déterminer le modèle de libération de chaque pansement, on a pu constater alors que ceux contenant uniquement le PA suivent un modèle de libération d'ordre 0, pour ceux qui contiennent la  $\beta$ -cyclodextrine la libération suit le modèle de Higushi, où la libération est ralentie ce qui permet d'avoir une longue durée d'action.

## Références bibliographiques

- [1]. Afkir A, Benani A, Obeidi B ; Utilisation du polyvinylalcool (PVOH) autant que drug delivery system, juillet 2017.
- [2]. Kewal K; *Drug delivery system*. Jain 2014
- [3]. Journal officiel Algérien N° 44: loi n°08-13 de 17 Rajab 1429 correspondant au 20 juillet 2008 modifiant et complétant la loi n°85-05 de 16 février 1985 relative à la protection et a la promotion de la santé.
- [4]. Code de la santé publique française – article L5111-1.
- [5]. Gu Z, Biswas A, Zhao M, Tang Y; *Tailoring nanocarriers for intracellular protein delivery*, rev 40:3638-3655-2011.
- [6]. James Uchizono; *Application of pharmacodynamics in the design of controlled delivery system*, 2006.
- [7]. Khaber Azi M ; Développement pharmaceutique des formes à libération prolongée de tramadol à base de matrice hydrophile : HPMC et gomme guar, 2011.
- [8]. Xiaoling Li, Bhaskara R Jasti; *Design of controlled release drug delivery system*, 2006.
- [9]. Forme à libération modifié destinée à la voie orale, Sovietik galénique FALM.
- [10]. Conte U, Maggi L, Colombo.P, La Manna A ; « *Multi-layered hydrophilic matrices as constant release devices (Geomatrix™ Systems)* », *Controlled Release*, vol.26, no 1, p. 39-47, juill. 1993.
- [11]. Lahnin Adil ; Les formes galéniques orales a libération modifié, 2002.
- [12]. Berangère Dekyndt ; La libération modifiée de principe actif développement de 2 approches, 2016.
- [13]. James Uchizono ; *Application of pharmacokinetics and pharmacodynamics in the design of controlled delivery system* ; 2006.
- [14]. Ramteke KH *et al*; *Mathematical models for drug dissolution*; a review 2014.
- [15]. Ahuja N, Om Prakash Katare, Singh B; *Studies on dissolution enhancement and mathematical modelling of drug release of a poorly watersolubl drug using water soluble carriers*. Eur. J. Pharm. and biopharm, 2007.
- [16]. Shaikh *et al*; *Mathematicals models for drug release characterization a review*; 2015.
- [17]. Sun W, Hu Q, Ji W, Wright G, Gu Z. *Leveraging physiology for precision drug delivery- Physiological Reviews*, 2016.
- [18]. Wehrlé P ; Pharmacie galénique, edition Maloine 2012.
- [19]. Mergeay Fabre, Mayka ; Développement des formes transdermiques ; décembre 2014.

- [20]. Aude Feurtet ; Des formes topiques classiques aux formes transdermiques : formulation et procédés. Sciences pharmaceutiques ; 2006.
- [21]. Pharmacopée Européenne
- [22]. Jonnathan Goole ; Développement et évaluation de mini comprimé flottants à libération prolongée », thèse de doctorat en science pharmaceutique, université de Bruxelles ; 2008.
- [23]. Dash A.K. et Cudworth II G.C; *Therapeutic applications of implantable drug delivery systems. Journal of Pharmacological and Toxicological Methods* 40: 1-12; 1998.
- [24]. Danckwerts M, Fassih A. *Implantable controlled release drug delivery systems: a review. Drug Development and Industrial Pharmacy* 17: 1465-1502 ; 1991.
- [25]. Dandelot M.P ; Importance des lipases du tractus digestif sur la libération de substances incorporées dans les excipients glycéridiques ; 1990.
- [26]. Iskandar Moussa ; Diffusion dans les Matrices Hydrophiles à Base d'Amylose Réticulé: Caractérisation et Application à la Libération Contrôlée de Médicaments ; 1998.
- [27]. Wichterle O, Lim D; "*Hydrophilic gels in biologic use*", *Nature* 185; 1960.
- [28] Lim A, Sun M; "*Microencapsulated islets as bioartificial pancreas*", *Science* 210:908–910; 1980.
- [29]. Yannas I V, Lee E, Orgill D P; "*Synthesis and characterization of a model extracellular matrix that induces partial regeneration of adult mammalian skin*", *Proc.Natl. Acad. Sci. USA* 86: 933–937; 1989.
- [30]. Jean-François ; Synthèse et évaluation in vivo de microparticules d'hydrogel. Université du Québec à Montréal ; Avril 2004.
- [31]. Elbadawy A. Kamoun A, El-Refaie S, Kenawy B, Xin Chen C; A review on "*Polymeric hydrogel membranes for wound dressing applications: PVA-based hydrogel dressings*" *Cairo University Journal of Advanced Research* 8, 217–233; 2017.
- [32]. Allan S Hoffman, "*Hydrogels for biomedical applications*" *Advanced Drug Delivery Reviews* 64: 18–23 journal; 2012.
- [33]. Peppas N A, Buresa P, Leobandunga W, Ichikawab H; "*Hydrogels in pharmaceutical formulations*" *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics Review* 50 : 27 – 46; 2000.
- [34]. Jennifer Macron ; Hydrogels en milieux immergés : de l'adhésion macroscopique aux mécanismes moléculaires. Polymères. Université Pierre et Marie Curie - Paris VI, 2014.
- [35]. Guillaume Miquelard-Garnier, Synthèse et propriétés mécaniques d'hydrogels polyélectrolytes modifiés par des groupements hydrophobes. Matériaux. Université Pierre et Marie Curie - Paris VI, 2007. Français. <tel-00343871>

- [36]. Peppas N A, Huang Y, Torres-Lugo M, Ward J H, and Zhang J; "*Physicochemical foundations and structural design of hydrogels in medicine and biology*"; *Program on Therapeutic and Diagnostic Devices, Biomaterials and Drug Delivery Laboratories, School of Chemical Engineering, Purdue University, West Lafayette, Indiana 2000*; Annu. Rev. Biomed. Eng. 02:9–29 Annual Reviews 2000.
- [37]. Leslie Rolland; la thèse des propriétés physico-chimiques de capsules d'hydrogel à cœur liquide; novembre 2013.
- [38]. Muhammad Faheem Akhtar \*, Muhammad Hanif, Nazar Muhammad Ranjha; "*Methods of synthesis of hydrogels*"; Faculty of Pharmacy, Bahauddin Zakariya University, Multan, Pakistan; March 2015.
- [39]. Zu Y et al; "*Preparation and characterization of chitosanpolyvinylalcohol blend hydrogels for the controlled release of nano-insulin*". Int. J. Biol. Macromol. 50, 82–87, 2012.
- [40]. Yamamoto M et al; "*Bone Regeneration by transforming growthfactor b1 released from a biodegradable hydrogel*". J. Control. Rel.64, 133–142, 2000.
- [41]. Willmott N et al; *Adriamycin-loaded albumin microspheres: lung entrapment and fate in the rat*. In: Davies, S.S., et al., (Eds.), *Microspheres and Drug Therapy. Pharmaceutical, Immunological and Medical Aspects*. Elsevier, Amsterdam, pp. 189–205, 1984.
- [42]. Jameela S R., Jayakrishnan A; *Glutaraldehyde crosslinked chitosan as a long acting biodegradable drug delivery vehicle: studies on the in vitro release of mitoxantrone and in vivo degradation of microspheres in rat muscle*. Biomaterials 16, 1995.
- [43]. Brondsted H et al; *Dextran hydrogels for colon-specific drug delivery: Comparative release study of hydrocortisone and prednisolone sodium phosphate*. Stp Pharma Sci. 5, 65–69; 1995.
- [44]. Ray D et al; *Comparative delivery of diltiazem hydrochloridethrough synthesized polymer: hydrogel and hydrogel microspheres*. J. Appl. Polym. Sci. 116, 959–968; 2010.
- [45]. Alex López-Córdoba A, Guillermo R, Castro B, Silvia Goyanes A; *simple green route to obtain poly(vinyl alcohol) electrospun mats with improved water stability for use as potential carriers of drugs*; 2016.
- [46]. Hossein Hosseinzadeh; *Synthesis and Swelling properties of a poly(vinyl alcohol)-based superabsorbing hydrogel*, Department of Chemistry, Payame Noor University, 19395-4697, Tehran, Iran.
- [47] Winter GD. *Effect of air-drying and dressings on the surface of wounds*. Nature 1963.

- [48]. Hinman CC. *Effect of air exposure and occlusion on experimental human skin wound.* *Nature* ;(200):377–9; 1963.
- [49]. Boateng JS, Matthews KH, Stevens HNE, Eccleston GM. *Wound healing dressings and drug delivery systems: a review.* *J Pharm Sci* 2008;97(8):2892– 923.
- [50]. Anaëlle LE BIHAN : Les pansements au miel dans la cicatrisation des plaies aiguës et chroniques.
- [51]. Edwards JV, Yager DR, Cohen IK, Diegelmann RF, Montante S, Bertoniere N, et al. *Modified cotton gauze dressings that selectively absorb neutrophil elastase activity in solution.* *Wound Repair Regen* 2001; 9(1):50–8.
- [52]. Abbasipour M, Mirjalili M, Khajavi R, Majidi MM. *Coated cotton gauze with Ag/ZnO/chitosan nanocomposite as a modern wound dressing.* *J Eng Fibers Fabrics*; 9(1):124–30. 2014.
- [53]. Florence Dupasquier. *Hydrogels physiques de chitosane pour la régénération in vivo du tissu cutané après brûlures du troisième degré.* Médecine humaine et pathologie. Université Claude Bernard - Lyon I, 2011.
- [54]. CIESIELSKI BAROILLER Victoria ; *Prise en charge de l'ulcère veineux de jambe évaluation de la qualité des connaissances des internes de médecine générale d'après les guidelines internationales ;* juin 2013.
- [55]. TEOT L, MEAUME S, DEREURE O et al. *Plaies et cicatrisation au quotidien.* Sauramps medical, 2001.
- [56]. LURTON Y. *Les pansements [presentation PowerPoint],* Université de Rennes 1 ; 2013.
- [57]. ([www.seaweed.ie](http://www.seaweed.ie))
- [58]. HIENNE S, CUNY JF, CALLANQUIN J et al. *Les pansements des plaies. Guide à l'usage des praticiens,* Editions Pharmathèmes, Mars 2008.
- [59]. LAMBERT CHAPLIN A. *Les familles de pansements,* 21 novembre 2013 .
- [60]. Winter GD. *Formation of the scab and the rate of epithelization of superficial wounds in the skin of the young domestic pig.* *Nature* 1962.
- [61]. Raymond C, Paul J Sheskey, Marian E Quinn; *Handbook of pharmaceutical excipients* 6th edition 2009 p564-565 .
- [62]. Krumova M, Lopez D, Enavente R B, Mijangos C ,Perene J ; *Éffect of crosslinking on the mechanical and thermal properties of poly (vinyl alcohol).* *Polymer* 41pp.9265-9272. 2000.
- [63]. Mark Bikales I F, Overberg C, Menges G. *Encyclopedia of polymer sciences and engineering,* Editors Wiley, New york, p. 136-167; 1989.

- [64]. Chirowoda H. *Synthesis and characterization of cationically and anionically modified poly (vinyl alcohol) microfibrils*. University of Stellenbosch; 2009.
- [65]. Palos I, Cadenas-Pliego G, Knjazkanski S YA, Jiménez-Regalado E J, De Casas E G and Ponce-Ibarra V H, *Poly (vinyl alcohol) obtained by hydrolysis of poly (vinyl silyl ethers) and poly (vinyl ethers) synthesized with indenyltitaniumtrichloride*, *Polym. Degrad. Stab*, 90, 264-271; 2009.
- [66]. Shaheen S M, Yamaura K; *Controlled Release* 81 (3) 367-377; 2002.
- [67]. Gholap S G, Jog J P, Badiger M V; *Polymer* 45(17) 5863-5873; 2004.
- [68]. P. Basak, B. Adhikari, *J Mater. Sci: Mater Med* 20 S137-S146; 2009.
- [69]. More S M, Kulkarni R V, Sa B, Kayane N V, *Appl J. Polymer. Sci.*116 (3) 1732-1738; 2010.
- [70]. Zu Y, Zhang Y, Zhao X, Shan C, Zu S, Wang K, Li Y, Ge Y; *Int. J. Biol. Macromol.* 50 (1) 82-87; 2012.
- [71]. Murphy J D, Sankalia G M, Loughlin G R, Donnelly F R, Jenkins G M, Carron A P, *Int. J. Pharm* 423(2) 326-334; 2012.
- [72]. Wei Q, Luo Y, Gao L, Wang Q, Wang D, *Polymer Sciences Series A*, 53 707-714.15 ; 2011.
- [73]. Singh A, Sharma P K, Garg V K, Garg G; *Int. J. of Pharm. Sci. Rev. Res.* 4 97-105 ; 2011.
- [74]. MASRIA C, PENVEN B, CHAGNON C, FAVIER D ; Caractérisation et modélisation de polymères PVA ; 22ème Congrès Français de Mécanique Lyon, 24 au 28 Août 2015
- [75]. Sandrine WEISSE ; Complexes cyclodextrines / ester de vitamine A : Stabilisation, solubilisation et promotion de l'absorption cutanée. Soutenance le 14 octobre 2002
- [76]. Jug M, Beäireviæ-lææan M. *Cyclodextrin based pharmaceuticals*. *Rad Medical Sciences*, 499, 9–26; 2008.
- [77]. Manakker F, Vermonden T, Vans Nostrum CF, Hennink WE ; *Cyclodextrin based polymeric materials: synthesis, properties, and pharmaceutical/biomedical applications. Biomacromolecules* ; 2009.
- [78]. NDONG EKOREZOCK Joël Contrôle de qualité de l'oxytétracycline injectable à usage vétérinaire disponible au Mali 2015
- [79]. Disponible sur 'Pubchem' consulté le 01/06/2018
- [80]. Hoffman A S, « *The origins and evolution of "controlled" drug delivery systems*». *Journal of Controlled Release*, 132(3): p. 153-163, 2008.



- [81]. Bayón B, Bucalá V, Castro G R; *Development of antimicrobial hybrid mesoporous silver phosphate–pectin microspheres for control release of levofloxacin*. *Microporous Mesoporous Mater* ; 2016.
- [82]. Claire Daurel, Roland Leclercq ; L'antibiogramme de staphylococcus aureus ; octobre 2008.
- [83]. EUCAST ; Comité de l'antibiogramme de la société française de la microbiologie, recommandation 2015.
- [84]. Performance standards for antimicrobial susceptibility testing, twenty fourth international supplement; 2014.
- [85]. <http://www.sante.dz/aarn/index.htm>
- [86]. Florence Yziquel ; Étude du comportement rhéologique des suspensions colloïdales ; juin 1998.
- [87]. Ali Z I, Ali F A, Hosam A M; *Spectrochim. Acta A*. 72, 868 ; 2009.
- [88]. Javad Tavakoli, Samaneh Mirzaei, Youhong Tang: *Cost-Effective Double-Layer Hydrogel Composites for Wound Dressing Applications*; mars 2018.
- [89]. Hwang M R, Kim J O, Lee J H, Kim Y I, Kim J H, Chang S W, Jin S G, Kim J A, Lyoo W S, Han S S, Ku S K, Yong C S, Choi H G. *Gentamicin-loaded wound dressing with polyvinyl alcohol/dextran hydrogel: gel characterization and in vivo healing evaluation*. *AAPS Pharm. Sci. Tech.* 11 (3), 1092–1103; 2010.

## Résumé

Dans le domaine de la cicatrisation et la guérison des plaies et brûlures cutanées, plusieurs pansements ont été élaborés comme les pansements hydrogels à base de polymère dont le chef de file est le PVA qui présente plusieurs caractéristiques uniques et favorables à son utilisation une fois réticulés. Le présent travail porte sur la synthèse d'un pansement hydrogel à base de polyvinyl alcool réticulé par voie chimique grâce au glutaraldéhyde ainsi que l'addition d'un excipient qui est la  $\beta$ -cyclodextrine. Un antibiotique de la classe de tétracycline y a été ajouté : l'oxytétracycline chlorhydrate pour faire de ce pansement un système de délivrance de médicament. Pour sa caractérisation, ce dernier a subi plusieurs test dont : la détermination de pH de surface, le taux de gel, le taux de gonflement ; l'étude rhéologique et FTIR, la pénétration microbienne, l'activité antibactérienne ainsi que la modélisation de son profil de libération.

Mot clés : hydrogel, PVA, libération, pansement.

## Abstract

on the field of healing and cicatrization of wounds and burns, several dressings have been developed such as polymer-based hydrogel dressings whose leader is PVA which has several unique features and favorable to its use once crosslinked. The present work relates to the synthesis of a polyvinyl alcohol-based hydrogel dressing chemically crosslinked with glutaraldehyde as well as the addition of an excipient which is  $\beta$ -cyclodextrin. An antibiotic of the tetracycline's class was added: oxytetracycline hydrochloride to make this dressing a drug delivery system. For its characterization, it has undergone several tests including the determination of surface pH, the rate of freezing, the rate of swelling; the rheological study and FTIR, the microbial penetration, the antibacterial activity as well as the modeling of its release profil.

Key words: hydrogel, PVA, release, dressing.

## المخلص

في مجال شفاء و التأم الندوب و الحروق الجلدية تم تطوير العديد من الضمادات مثل ضمادات الهيدروجيل المكونة من البوليمر حيث يعد كحول البوليفينيل البوليمر الأكثر استعمالا نظرا لمميزاته الفريدة عند اشتباكه. هذا العمل يوضح كيفية صنع ضمادات الهيدروجيل باستعمال كحول البولي فينيل المشبك بطريقة كيميائية باستخدام الغلوتارألدهيد و البيتاسيكلودكسترين كسواغ. تم إضافة مضاد حيوي من مجموعة التيتراسيكلين (الأكسيتترا سيكلين كلور هيدرات) لجعل هذا الضمادة نظام توصيل للدواء لدراسة مواصفاته خضع هذا الأخير لعدة اختبارات: تحديد درجة حموضة السطح, معدل الهلام, معدل الانتفاخ, دراسة الانسيابية, الاختراق الميكروبي, الأشعة ما تحت الحمراء, النشاط المضاد للبكتيريا, و أيضا نمذجة نظام تحرير الدواء. الكلمات المفتاحية : الضمادة, تحرير الدواء, كحول البولي فينيل, هيدروجيل.