

**UNIVERSITE SAAD DAHLEB DE BLIDA**

**Faculté des sciences de l'ingénieur**

Département de Chimie industrielle

## **MEMOIRE DE MAGISTER**

en chimie industrielle

Spécialité : Génie des procédés

### **ETUDE DES INTERACTIONS INTER-POLYMERES ET LEURS EFFETS SUR LES PROPRIETES BIOADHESIVES**

Par

**Meriem ELMAHDI**

Devant le jury composé de :

S. Moulay	Professeur, U. de Blida	Président
R. Issaadi	Maître de Conférences, U. de Blida	Examineur
F. Hannane	Maître de Conférences, U. de Blida	Examineur
N. Ayachi	Chargée de Recherche, CRD Saida	Examineur
N. Moulai-Mostefa	Professeur, U. de Médéa	Rapporteur

Blida, octobre 2004

## ملخص

الدراسة المقدمة شملت الاهتمام بتطوير هلال بيو التصاقي للاستعمال الصيدلاني المتكون من متعدد متماثر ايتيلان الفليكول ( PEG ) كعامل للتزج. متعدد متماثر فينيل بيغوليدون (PVP K30) و متعدد حمض الاكريليك (كربوبول CP 934P) لخاصيتيه المميزتين: الالتصاق و الامتصاص. التفاعلات الممكن حدوثها بين المتماثرات و تأثيراتهم على خصائص المرونة اللزوجية و الالتصاق و الامتصاص كانوا موضوع دراسة بالإتباع طريقة المخططات التجريبية معتمدين على نمذجة الإجابات المسحية من اجل تنظيم والتبسيط بقصد إعطاء أفضل مردود من جهة, و من جهة أخرى التقليل من التجارب للحصول على الأفضل و الأجود. النتائج المتحصل عليها تؤكد أن المواد المصاغة تتميز بسلوك مرن لزوجي. إن اثر (PVP K30) و (CP 934P) على مقياس الانحفاظ  $G'_0$  و اللزوجة من اجل سرعة قص معدومة  $\eta_0$  لهو ايجابي و يساهمان في زيادة صلابة البنية. كذا هذان المتماثران متوافقان و يمثلان رباط نسبي للخصائص الهلالية للهلال البيو التصاقي. بالمقابل المتماثر (PEG) يعمل على إنقاص كل من مقياس الانحفاظ و اللزوجة من اجل سرعة قص معدومة, وربما يعتبر كعامل للذوبان. فضلا على ذلك فان (CP 934P) الذي هو متماثر ضعيف الحموضة له ميزة تشكيل شبكة ثلاثية الحجم في وسط قاعدي, إذن الهلال البيو التصاقي يمكن أن يمتص كمية معتبرة من هذا الوسط والملاحظ أن هذا المتماثر له دور ايجابي على النسبة المئوية للامتصاص.

الكلمات المفتاحية : البيو التصاق, الامتصاص, المتماثرات البيوالتصاقية, المرونة اللزوجية.

## RESUME

Dans ce travail, on s'est intéressé au développement d'un gel bioadhésif, constitué de polyéthylène glycol (PEG) comme agent viscosifiant, du polyvinylpyrrolidone (PVP K30) pour ses propriétés liantes ainsi que de l'acide polyacrylique Carbopol 934P, du fait de ses excellentes propriétés d'adhésion et d'absorption. Les interactions pouvant avoir lieu entre ces biomatériaux, et leurs effets propres sur les propriétés viscoélastiques, d'adhésion et d'absorption ont été évalués en utilisant la technique des plans d'expériences. Les résultats d'analyse ont montré que ces matériaux présentent un comportement non newtonien viscoélastique. Les effets du PVP et du CP934P sur le module de conservation,  $G'_0$  et sur la viscosité pour une vitesse de cisaillement nulle,  $\eta_0$  sont positifs et donc contribuent à l'accroissement de la rigidité de la structure. Ainsi, ces deux polymères sont compatibles et constituent une synergie, quant à l'amélioration des propriétés gélifiantes du bioadhésif. En revanche, le PEG fait abaisser le module de conservation,  $G'_0$ ,  $\eta_0$  et donc vraisemblablement est considéré comme un agent diluant. Par ailleurs, Le carbopol 934P étant un polyacide acrylique, avec une faible acidité, il a tendance à former un réseau tridimensionnel dans un milieu alcalin. Ainsi, il a été observé que ce polymère a un rôle positif sur le pourcentage d'absorption.

Mots clés : Bioadhésion, Absorption, Polymères bioadhésifs, Mucus, Viscoélasticité.

## **REMERCIEMENTS**

Je tiens tout d'abord à remercier mes parents, pour m'avoir encouragé à tracer ce chemin, et pour leur aide et leurs conseils.

Je présente mes sincères remerciements à mon encadreur Monsieur N. Moulai Mostefa, Professeur au CU de Médéa. Je lui suis particulièrement reconnaissante pour les très précieux conseils et les encouragements qu'il n'a cessé de me prodiguer tout au long de ce travail.

Je tiens à exprimer ma profonde reconnaissance et mon profond respect à Monsieur A. Hadj Sadok, chargé de cours à l'université de Blida, pour son soutien, sa précieuse aide, sa patience et ses conseils, malgré ses nombreuses occupations.

Je remercie vivement Monsieur S. Moulai, Professeur à l'université Saâd Dahleb Blida, qui m'a fait l'honneur de présider ce jury.

Je remercie également Messieurs R. Issaadi, Maître de Conférence à l'université Saâd Dahleb Blida, F. Hannane, Maître de Conférence à l'université Saâd Dahleb Blida, et Madame N. Ayachi, Chargée de Recherche au Centre de Recherche et de Développement (CRD) de Saidal.

J'exprime ma profonde gratitude au Docteur Chakou, Directeur du CRD de Saidal, Madame A. Guellour, directrice du laboratoire galénique du CRD de Saidal pour m'avoir accueillie au sein de leur centre, et pour m'avoir permise de réaliser une partie de ce travail de recherche. Je remercie également Madame S. Hank, pharmacienne au CRD, ainsi que l'équipe du laboratoire galénique pour leur aide précieuse.

J'exprime tous mes remerciements à l'équipe du laboratoire de rhéologie de département de chimie industrielle de l'université Saâd Dahleb Blida et à tous les étudiants en post-graduation de ce département, et à tous mes amis.

Enfin, je rends hommage à l'ensemble des enseignants, techniciens et administrateurs de département de chimie industrielle de l'université Saâd Dahleb Blida, et à tous ceux qui ont contribué à la réalisation de ce travail.

## ABSTRACT

The aim of this work was to develop a bioadhesive gel, constituted of polyethylene glycol (PEG) as viscosifiant agent, of polyvinylpyrrolidone (PVP K30) for its binding properties as well as the polyacrylic acid Carbopol 934P, due to its excellent properties of adherence and absorption. The interactions between these biomaterials, and their effects on the viscoelastic properties, the adherence and the absorption were evaluated using an experimental design. The results of analysis showed that these materials present a not newtonian viscoelastic behavior. The effects of the PVP and the CP 934P on the storage modulus,  $G'_0$  and on the zero-shear viscosity  $\eta_0$ , were positive and contribute therefore to the increase of the structure rigidity. Thus, these two polymers are compatible and constitute a synergy for the improvement of the bioadhesive properties. On the other hand, the PEG lowers the storage modulus,  $G'_0$  and  $\eta_0$  and is considered therefore presumably like an extender. Otherwise, the carbopol 934P being a polyacid, with a weak acidity, has a tendency to form a three-dimensional network in an alkali environment. Thus, it has been observed that this polymer has a positive role on the % of absorption.

Keywords: Biodhesion, Absorption, Bioadhesive Polymers, Mucus, Viscoelasticity.

## LISTE DES ILLUSTRATIONS, GRAPHIQUES ET TABLEAUX

Figure 1.1	Les différents types de systèmes mucoadhésifs buccaux	16
Figure 1.2	Les différents types de systèmes transdermiques	19
Figure 1.3	Représentations schématiques de glycoprotéines et de mucus	21
Figure 1.4	Modèle moléculaire d'interpénétration des chaînes lors de la bioadhésion du polymère (A) avec le mucus (B)	22
Figure 2.1	Comportement des polymères en solution	33
Figure 2.2	Appareil de mesure de la mucoadhésion	49
Figure 3.1	Structure chimique du polyvinylpyrrolidone	52
Figure 3.2	Structure chimique du Carbopol	53
Figure 3.3	Dispositif de mesure de l'absorption	55
Figure 3.4	Cinétique d'absorption de la salive simulée par un gel bioadhésif à $T=37^{\circ}\text{C}$	56
Figure 3.5	Début de l'absorption	57
Figure 3.6	Courbe de viscoélasticité d'un échantillon type à $T = 25^{\circ}\text{C}$	60
Figure 3.7	Courbe de fluage d'un échantillon type, $\tau = 20 \text{ Pa}$ et $T = 25^{\circ}\text{C}$	61
Figure 3.8	Domaine d'intérêt expérimental des trois facteurs	64
Figure 3.9	Histogramme des valeurs de $R^2$ et $Q^2$ des réponses retenues	69
Figure 3.10	Courbe d'influence du rapport PEG400/PEG4000 sur le module de conservation, $G'_0$	70
Figure 3.11	Influence du % PVP K30 et du Rpeg sur le module de conservation $G'_0$	71
Figure 3.12	Influence du % CP934 P et du Rpeg sur le module de conservation $G'_0$	71
Figure 3.13	Influence du % PEG (400-4000) et du Rpeg sur le module de conservation $G'_0$	72
Figure 3.14	Effet du rapport PEG400/PEG4000 sur $\eta_0$	73
Figure 3.15	Influence du Rpeg et du % PVP K30 sur $\eta_0$	74
Figure 3.16	Influence du % CP 934P et du Rpeg sur $\eta_0$	74

Figure 3.17	Influence du % PEG (400-4000) et du Rpeg sur $\eta_0$	74
Figure 3.18	Effet du rapport PEG400/PEG4000 sur le pourcentage d'absorption (% Abs)	75
Figure 3.19	Influence du Rpeg et du % PVP K30 sur le pourcentage d'absorption (% Abs)	76
Figure 3.20	Influence du Rpeg et du % CP 934P sur le pourcentage d'absorption (% Abs)	76
Figure 3.21	Influence du % PEG (400-4000) et du Rpeg sur le (% Abs)	77
Figure 3.22	Effet du rapport PEG400/PEG4000 sur le temps de la phase de saturation (ts)	77
Figure 3.23	Influence du % PVP K30 et du Rpeg sur le temps de la phase de saturation (ts)	78
Figure 3.24	Influence du Rpeg et du % CP 934P sur le temps de la phase de saturation (ts)	79
Figure 3.25	Influence du Rpeg et du % PEG (400-4000) sur le temps de la phase de saturation (ts)	79
Figure 3.26	Effet du rapport PEG400/PEG4000 sur le pourcentage d'adhésion (% Adh)	80
Figure 3.27	Influence du Rpeg et du % PVP K30 sur le pourcentage d'adhésion (% Adh)	81
Figure 3.28	Influence du % CP 934P et du Rpeg sur le pourcentage d'adhésion (% Adh)	81
Figure 3.29	Influence du % PEG (400-4000) et du Rpeg sur le pourcentage d'adhésion (% Adh)	81
Tableau 1.1	Formes bioadhésives buccales	17
Tableau 1.2	Caractéristiques de quelques formes galéniques transdermiques bioadhésifs	19
Tableau 1.3	Classification de la force d'adhésion au mucus de divers polymères potentiellement bioadhésifs	23
Tableau 3.1	Caractéristiques du polyéthylène glycol	51
Tableau 3.2	Concentrations du Carbomère utilisées en pharmacie suivant le rôle	53
Tableau 3.3	Matrice d'expérience en coordonnées centrées réduites	66
Tableau 3.4	Matrice de corrélation réponse- réponse	69





## TABLE DES MATIERES

RESUME	1
REMERCIEMENTS	4
TABLE DES MATIERES	6
LISTE DES ILLUSTRATIONS, GRAPHIQUES ET TABLEAUX	7
INTRODUCTION	9
1. LA BIOADHESION ET LES POLYMERES BIOADHESIFS	12
1.1. Introduction	12
1.2. les différentes formes des bioadhésifs	13
1.3. Les formes pharmaceutiques bioadhésives en fonction de la voie d'administration	13
1.4. Systèmes bioadhésifs	20
1.5. Etude bibliographique	24
1.6. Conclusion	30
2. CARACTERISATIONS DES POLYMERES BIOADHESIFS	31
2.1. Introduction	31
2.2. Les polymères en pharmacie	31
2.3. Comportement des polymères en solution	33
2.4. Viscosité des polymères	34
2.5. Viscoélasticité des polymères bioadhésifs	35
2.6. Cinétique de gonflement	42
2.7. Méthodes de détermination de la bioadhésion	48
2.8. Conclusion	50
3. PARTIE EXPERIMENTALE	51
3.1. Matériels, produits et méthodes	51
3.2. Stratégie de planification expérimentale des essais	62
3.3. Résultats et discussion	67
CONCLUSION	84
APPENDICE	
A. Liste des symboles	85
REFERENCES	88

## INTRODUCTION

Le concept de forme médicamenteuse bioadhésive est récent. Il consiste en l'immobilisation d'un système contenant un principe actif, soit à son site d'action, soit devant une membrane biologique permettant sa résorption optimale. Dans le cas où il est destiné à exercer une action locale, l'augmentation localisée de sa concentration pendant une durée prolongée permet d'envisager un accroissement de l'efficacité thérapeutique. Dans le cas où il est destiné à exercer une action systémique, l'immobilisation prolongée d'une concentration adéquate est de nature à permettre le passage de quantités importantes de ce dernier au travers de la membrane, notamment en évitant les déperditions du principe actif propres à certaines voies d'administration. De plus, le contrôle dans le temps de la libération de la substance active peut être obtenu par son incorporation dans un système adéquat.

D'une manière très générale, le concept d'immobilisation des formes galéniques peut s'appliquer aux différentes membranes susceptibles d'être franchies par un principe actif lors de son administration. Ainsi de nombreux travaux ont été consacrés au développement de formes bioadhésives destinées à l'administration au niveau des muqueuses buccale, gingivale, rectale, nasale, vaginale, oculaire, notamment. Cependant, l'adhésion à ces surfaces biologiques s'effectue dans des conditions d'hydratation intense et fait appel à des mécanismes particuliers.

En réalité, lors de la bioadhésion d'un polymère à une muqueuse, c'est la couche de mucus qui intervient dans la plupart des cas. Ce mucus recouvre toutes les muqueuses et sa nature varie beaucoup d'un organe à l'autre ou d'une région à l'autre d'un même organe (par exemple appareils respiratoire ou digestif). Il est essentiellement composé de glycoprotéines, macromolécules constituées d'un corps polypeptidique sur lequel viennent se greffer latéralement des chaînes glucidiques. Les polymères renfermant des groupes hydroxyle ou carboxyle semblent être les candidats les plus favorables à la bioadhésion avec le réseau glycoprotéinique du mucus.

On s'est intéressé dans ce présent travail, à l'étude des interactions inter-polymères et leurs effets sur les propriétés bioadhésives. Notre intérêt s'est porté sur le gel formé par du polyéthylène glycol (PEG) et le polyvinylpyrrolidone (PVP K30). Le PEG est utilisé comme support (phase continue) dans de nombreuses formulations pharmaceutiques, à cause de ces caractéristiques physiques et de sa consistance souple. Le PVP est un polymère hydrophile souvent employé dans l'industrie pharmaceutique et d'autres branches industrielles, comme liant. A ces deux polymères, de l'acide polyacrylique ou carbopol 934P a été ajouté. Ce dernier possède d'excellentes propriétés d'adhésion.

L'objectif de cette étude est de comprendre les mécanismes responsables du comportement et de la stabilité des bioadhésifs. On s'est donc intéressé aux interactions qui peuvent avoir lieu entre les polymères constituant le biomatériau. Pour cela, on a évalué les effets de la concentration de ces constituants sur les propriétés viscoélastiques. Par ailleurs, le comportement de ces matériaux a été expliqué par une étude cinétique de gonflement et de dissolution.

Etant donné le nombre important de facteurs, on a développé une stratégie expérimentale pour la conduite des expériences et pour la connaissance des effets propres des paramètres sur les réponses choisies pour la réalisation de cette étude.

La présente étude est composée de deux grandes parties :

- En premier lieu, une partie théorique où on a donné un aperçu sur la bioadhésion. Dans cette partie, les différentes formes pharmaceutiques bioadhésives en fonction de la voie d'administration sont citées. Par ailleurs, les méthodes de caractérisation des polymères bioadhésifs sont développées.
- En second lieu, une partie expérimentale basée sur une méthodologie de planification des expériences est développée. Les réponses choisies sont déduites à partir d'une étude de caractérisation viscoélastique, cinétique d'absorption et enfin de la mesure de l'adhésion du gel bioadhésif.

A la fin, cette étude est achevée par une conclusion générale, dans laquelle les points les plus importants qui ressortent au terme de cette étude sont présentés.

## **CHAPITRE 1**

### **LA BIOADHESION ET LES POLYMERES BIOADHESIFS**

#### 1.1 Introduction

La bioadhésion est définie comme un état dans lequel deux matériaux, dont au moins l'un d'entre eux est de nature biologique, sont tenus ensemble par des forces interfaciales, pendant un temps prolongé. Par contre, on peut définir la mucoadhésion comme étant un cas particulier de la bioadhésion faisant intervenir une muqueuse comme surface de contact. L'application de cette technique dans le domaine pharmaceutique a conduit au développement de nouvelles formes galéniques bioadhésives.

Le concept de la bioadhésion consiste à immobiliser une forme galénique au site de résorption ou d'action optimal d'un principe actif. L'immobilisation est obtenue par l'adhésion aux muqueuses et permet de:

- Prolonger le temps de résidence d'une forme galénique à la surface d'une muqueuse.
- Assurer un contact optimal avec la membrane.
- Protéger le principe actif vis à vis de l'action potentiellement dégradable du contenu luminal.
- Se fixer devant un site d'absorption spécifique.

Ces objectifs permettent d'obtenir une augmentation et un contrôle de l'absorption pour préparer des formes à libération contrôlée mais aussi, pour certains principes actifs, d'accéder à des voies d'administration alternatives, et enfin dans certains cas, de prolonger un effet local lorsque celui-ci est recherché.

## 1.2. Les différentes formes des bioadhésifs

On distingue deux types de forme de bioadhésifs selon la nature des polymères utilisés.

### 1.2.1. Première forme de bioadhésifs

La première forme concerne l'utilisation des polymères développant des interactions non spécifiques. Ils développent des liaisons non-spécifiques et des interactions avec la muqueuse [1]. Ces interactions sont dirigées par les propriétés physico-chimiques du polymère. Les polymères non spécifiques peuvent être souvent les polymères hydrophiles et gonflants (gels adhésifs). Leurs propriétés varient avec la longueur de leurs chaînes et leur réticulation. Ces polymères donnent naissance à des systèmes hydratés, on peut citer : les acides polyacryliques et leurs dérivés, chitosans, éthers de cellulose polyméthacrylate, polyoxyéthylène de haut poids moléculaire. De masses moléculaires élevées, ils ont une viscosité élevée. Les chaînes de polymère diffusent dans le gel de mucus. On peut aussi utiliser les polymères hydrophobes non gonflants. A titre d'exemple on peut citer : l'acide polylactique (PLA), le polylactique-co-glycolique (PLAGA), le polyalkylcyanoacrylate. Les polymères hydrophobes peuvent s'adsorber sur la muqueuse digestive car dans le gel de la muqueuse, il existe des zones d'accumulation de lipides qui constituent des plaques hydrophobes.

### 1.2.2. Deuxième forme de bioadhésifs

La deuxième forme de bioadhésifs concerne l'utilisation de systèmes développant des interactions spécifiques avec la muqueuse par interaction ligand/récepteur : lectine exogène/sucre, sucre/lectine endogène, anticorps-antigène. Généralement, les lectines reconnaissent les oses des mucines. Le récepteur se trouve au niveau du mucus, des glycoprotéines ou de l'épithélium. Ces systèmes sont plus délicats à mettre en œuvre mais sont plus spécifiques.

## 1.3. Les formes pharmaceutiques bioadhésives en fonction de la voie d'administration

### 1.3.1. La Libération du principe actif

Des polymères bioadhésifs peuvent être employés comme plateformes pour la livraison des principes actifs localement ou systémiquement. L'utilisation des systèmes bioadhésifs de la libération du principe actif peut avoir comme conséquence l'absorption maximale et

efficace du principe actif avec une amélioration concomitante de thérapie et/ou d'une diminution de charge étrangère de principe actif dans le corps. Les tissus visés externes peuvent être n'importe quel tissu épithélial muqueux comprenant l'œil, la bouche, l'appareil gastro-intestinal, les régions nasales, le rectum, l'appareil urinaire, et le vagin.

Les différentes voies d'administration sont :

#### 1.3.1.1. Voie orale

Le temps de passage court dans l'appareil gastro-intestinal chez l'homme a comme conséquence le dosage fréquent des principes actifs pour maintenir un niveau thérapeutique de sang efficace. Alternativement, ceci peut présenter des problèmes de conformité chez les patients aussi bien que des niveaux du principe actif de sang de crête et de cuvette. L'application des formes galéniques mucoadhésives qui peuvent être conçues pour être localisées dans des secteurs spécifiques de l'appareil gastro-intestinal peut augmenter le temps de passage. Le polycarbophil (PAA réticulé) a été employé dans une formulation de perle d'albumine pour développer une forme galénique de libération pour le chlorothiazide [2]. La présence du polycarbophil a été démontrée pour n'avoir aucun effet sur le taux de rejet du chlorothiazide. La formulation a été proposée pour doubler la disponibilité biologique du chlorothiazide et pour prolonger le temps de passage gastro-intestinal chez les rats [2].

#### 1.3.1.2. Voie locale

Le secteur buccal a un potentiel très significatif pour la livraison mucoadhésive de principe actif en raison de l'approvisionnement abondant de sang dans les secteurs buccaux. D'ailleurs, la livraison buccale fournit des moyens pour la livraison de principes actifs. Néanmoins, ce mode de délivrance présente certains inconvénients [3, 4] liés entre autres à la dilution de la molécule active par la salive, les déglutitions accidentelles possibles et la limitation d'apportée par la boisson et la nourriture.

Un problème significatif avec la livraison oculaire du principe actif est la perte pericorneal due au principe actif de basse disponibilité biologique par l'intermédiaire de l'écoulement, et la consommation des larmes, de l'absorption non productive, et de



l'attache de protéine. Le polymère bioadhésif de polycarbophil a été employé comme plateforme pour la livraison oculaire de progestérone [5]. On a démontré que le polycarbophil était le bon bioadhésif sur la surface conjonctivale de mucus/épithélial, bien que la force bioadhésive soit approximativement un quatrième de la surface gastrique de mucus/épithélial.

La muqueuse nasale fournit un itinéraire potentiellement excellent pour la libération systémique du principe actif. Cette voie a été étudiée par beaucoup de groupes de recherches [6, 7] et l'itinéraire a déjà atteint le statut commercial avec plusieurs principes actifs comprenant le LHRH (luteinizing hormone releasing hormone) [8, 9] et le calcitonine [10, 11]. Cependant, le potentiel d'irritation et les dommages irréversibles à l'action ciliaire de la cavité nasale de l'application chronique des formes galéniques nasales, aussi bien que la grande variabilité de l'intra et l'inter sujet dans la sécrétion du mucus dans la muqueuse nasale, ont pu de manière significative affecter l'absorption de principe actif de cet emplacement. Le secteur du mucus nasal humain est environ  $150 \text{ cm}^2$  et ainsi que le réseau vasculaire dense fournit une surface absorbante extraordinaire [12]. Une nouvelle forme galénique de poudre se composant de l'insuline et du carbopol lyophilisés 934 a été développée [13]. Cette forme galénique nasale bioadhésive a démontré que l'absorption de l'insuline par l'intermédiaire de l'itinéraire nasal était possible. Les résultats sur des chiens ont prouvé que l'absorption de l'insuline du mucus nasal était la plus rapide dans la préparation avec la cellulose cristalline, et ont été soutenus dans la préparation avec le carbopol de sodium. L'effet soutenu de dégagement a semblé augmenter avec la concentration du carbopol.

Des formes galéniques bioadhésives pour la livraison de l'antipyrine et de la théophylline ont été développées [14]. La forme galénique est cylindrique dans la forme, et se compose du méthacrylate hydroxyéthylique (HEMA) réticulé avec le diméthacrylate d'éthylène glycol. Cette forme galénique a donné une augmentation rapide de la concentration dans le plasma de la théophylline pour les 4 à 5 premières heures, et puis un dégagement presque constant ensuite. On a observé in vivo des résultats semblables avec l'antipyrine.

D'une façon générale, la plupart des drogues thérapeutiques vaginales sont livrées au moyen de crèmes, d'écumes, de suppositoires, de gels ou des comprimés. WILLIAMS [15] a conçu une cartouche hydroxypropylique soluble de cellulose imprégnant avec le principe actif pour la livraison vaginale de drogue. Pendant la résidence vaginale, l'humidité du mur vaginal et la glande cervicale dissolvent lentement la cartouche de polymère. Ainsi, le médicament peut être libéré sur une période prolongée. En outre, la cellulose hydroxypropylique convertit en gel de viscosité élevée sur l'hydratation et fournit un effet calmant sur le mur vaginal.

### 1.3.2. Formes galéniques

Les formes galéniques peuvent exister sous quatre formes :

- Comprimés pour la muqueuse buccale (TGI ; Tube Gastro-Intestinal),
- Systèmes transdermiques appliqués sur la peau,
- Systèmes particuliers pour la muqueuse nasale ou pulmonaire,
- Gels pour la muqueuse buccale et oculaire.

#### 1.3.2.1. Systèmes mucoadhésifs buccaux

Ce sont des dispositifs thérapeutiques à libération multidirectionnelle. Ils peuvent agir selon l'une des formes suivantes :

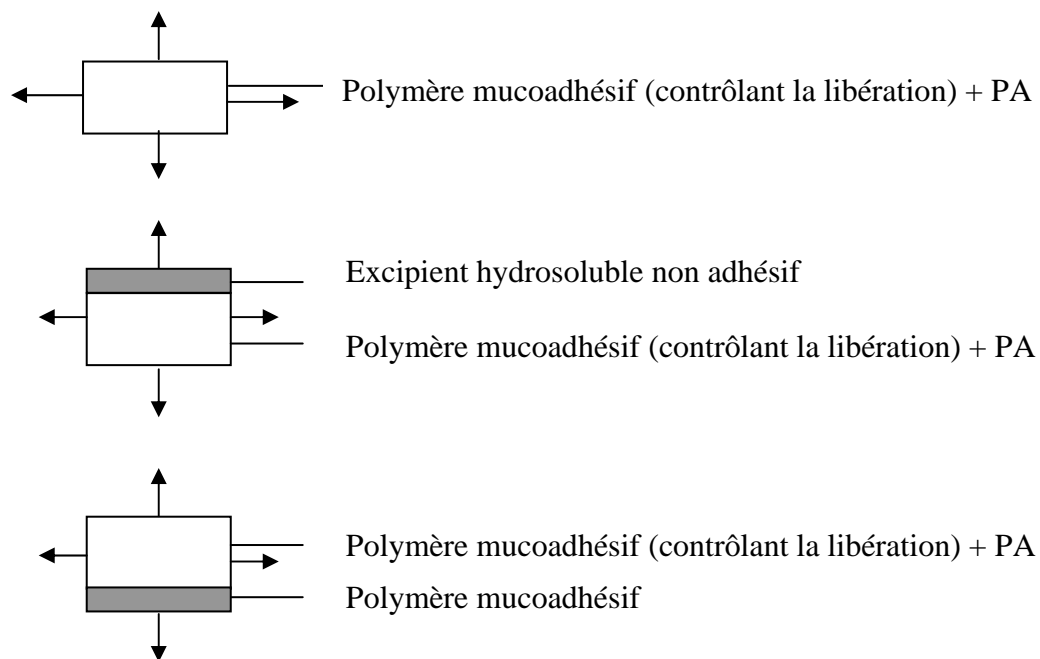


Figure 1.1 : Les différents types de systèmes mucoadhésifs buccaux

Parmi les formes bioadhésives buccales on peut citer quelques formes qui sont actuellement commercialisées (Tableau 1.1).

Tableau 1.1 : Formes bioadhésives buccales [16].

<i>Nom commercial</i>	<i>Principe actif</i>	<i>Forme</i>	<i>Muqueuse</i>	<i>Indications</i>
Susadrin® (Forest)	Nitroglycérine	Comprimé	Sublinguale	Angor
Suscard® (Pharmax)	Trinitrate de glycéryl	Comprimé	Sublinguale	Angor
Buccastem® (Reckit et Colman)	Maléate de chlorpromazine	Comprimé	Buccale	Nausées
Aftach® (Teijin)	Acétonide de triamcinolone	Comprimé	Buccale	Aphtes
Cydot® (3M)	Divers PA	Patch	Gingivale	Selon PA

#### 1.3.2.2. Systèmes transdermiques

Les systèmes transdermiques sont des formes galéniques à libération contrôlée permettant l'administration par la voie cutanée de principes actifs destinés à exercer une action systémique. L'efficacité thérapeutique et la reproductibilité de tels systèmes dépendent de l'efficacité du contact établi entre la peau et le système. Cette immobilisation est obtenue par l'emploi d'adhésifs sensibles à la pression. Les systèmes transdermiques peuvent être classés en trois groupes selon leur structure [17, 18]. Les propriétés et les caractéristiques requises pour les adhésifs utilisés dépendent de cette structure.

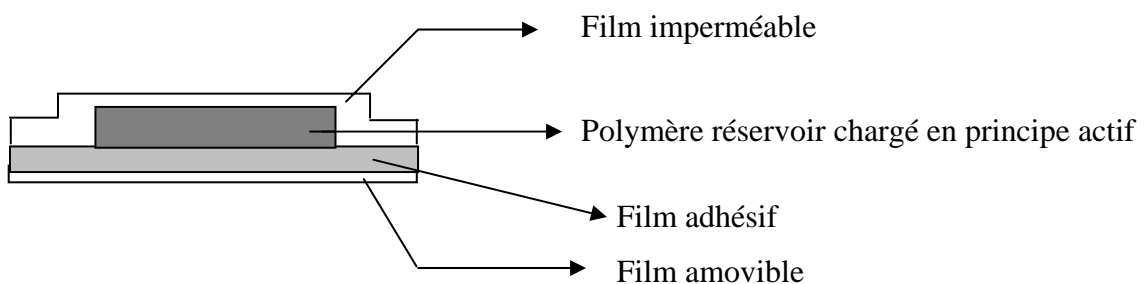
Le premier type de système consiste en un réservoir de principe actif ou bien en un système matriciel contenant le principe actif et destiné à être placé directement au contact de la peau (figure 1.2A). Dans ce cas, l'adhésif est placé à la périphérie du réservoir et il n'est pas au contact direct de principe actif. Cet adhésif est alors placé sur un film polymère amovible (release liner) qui est destiné à être retiré avant l'utilisation du système transdermique. De par la structure de ce type de système, seules les caractéristiques d'adhésivité et de biocompatibilité de l'adhésif doivent être prises en compte. Deux

systemes, tous deux destinés à l'administration de la nitroglycérine sont basés sur ce principe, le système NitroDur (Key Pharmaceuticals) et le système Nitrodisc (Searle).

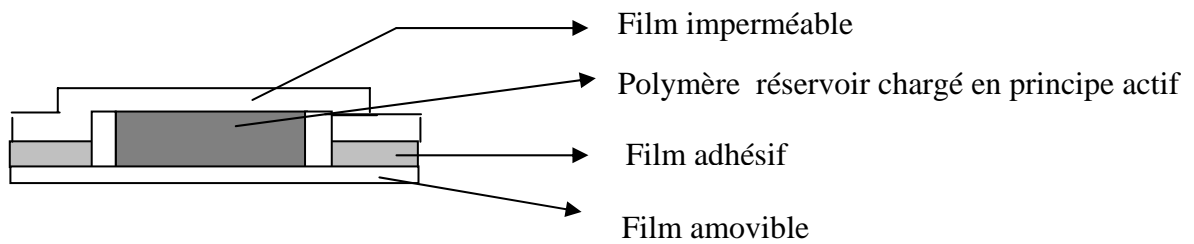
Le second type de système (figure 1.2B) est également constitué, soit d'un réservoir de principe actif constitué par une membrane semi-perméable de manière à permettre une libération contrôlée du principe actif, soit d'un système matriciel ayant la même fonction. Cependant, à la différence du premier système, l'adhésion est placée sur l'ensemble de la surface de diffusion. Le principe actif doit alors traverser la couche adhésive avant d'atteindre la surface cutanée. Il est par conséquent essentiel que la vitesse de libération et l'adhésivité ne soient pas affectées par la présence du principe actif.

Le troisième type de système (figure 1.2C) est d'une conception plus simple. Dans ce cas, le principe actif est directement disposé dans la couche de polymère adhésif. Cette couche adhésive contenant le principe actif est protégée d'un côté par un film imperméable destiné à rester en place durant l'utilisation et, sur l'autre face par le film amovible (release liner). Dans ces conditions, l'adhésif doit satisfaire à de nombreuses conditions. Ainsi, outre de bonnes qualités adhésives et une biocompatibilité satisfaisante, il doit présenter une inertie totale vis-à-vis du principe actif, permettre sa diffusion et contrôler sa vitesse de libération. De plus, il ne doit pas subir de modifications de son adhésivité en raison de la présence du principe actif. En dépit de la complexité de leur mise au point, ce type de systèmes transdermiques présente divers avantages, notamment une souplesse suffisante qui autorise une adhésion prolongée (plusieurs jours), y compris dans des zones cutanées défavorables.

#### A. Adhésif recouvrant la surface de libération



### B. Adhésif disposé à la périphérie de la surface de libération



### C. Adhésif constituant le système de libération

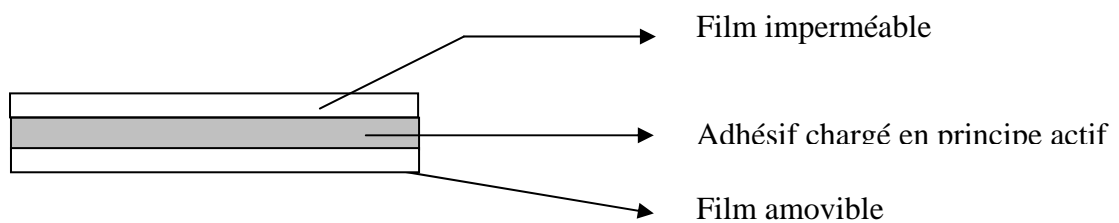


Figure 1.2 : Les différents types de systèmes transdermiques

Le tableau 1.2 représente quelques caractéristiques des supports de trois formes galéniques développées.

Tableau 1.2 : Caractéristiques de quelques formes galéniques transdermiques bioadhésifs [16].

	System ®	Climara ®	Nicorette ®
Support externe	Non mentionné	Polyéthylène	polyester
Matrice adhésive	Polymère acrylique Gomme guar		Film polyester non-tissé, polyisobutylène polybutène
Protecteur amovible	Polyester	Polyester	Polyester siliconé

Parmi les intérêts de l'administration transdermique, on peut citer :

- Utilisation facile, confort pour le patient. Bonne observance et bonne efficacité du traitement.
- Retrait facile du patch en cas d'apparition d'effets secondaires avec diminution rapide des taux plasmatiques.
- Evite l'effet de premier passage hépatique et les problèmes liés au TGI.
- Atteinte rapide d'un état d'équilibre des concentrations plasmatiques, effet thérapeutique de quelques heures à quelques jours (1-2 semaines).

Parmi les inconvénients rencontrés de La voie transdermique, on cite :

- Molécules à caractéristiques physico-chimiques particulières.
- Problèmes d'irritation et d'allergies liées à la partie adhésive des systèmes transdermiques.
- Métabolisme cutané.

#### 1.4. Systèmes bioadhésifs

En réalité, lors de la bioadhésion d'un polymère à une muqueuse, c'est la couche de mucus qui intervient dans la plupart des cas. Ce mucus recouvre toutes les muqueuses et sa nature varie beaucoup d'un organe à l'autre ou d'une région à l'autre d'un même organe (par exemple appareils respiratoire ou digestif). Il est essentiellement composé de glycoprotéines, macromolécules constituées d'un corps polypeptidique sur lequel viennent se greffer latéralement des chaînes glucidiques. Diverses représentations de ces molécules, empruntées à la littérature, concrétisent cette description [19-21], comme le montre la figure 1.3.

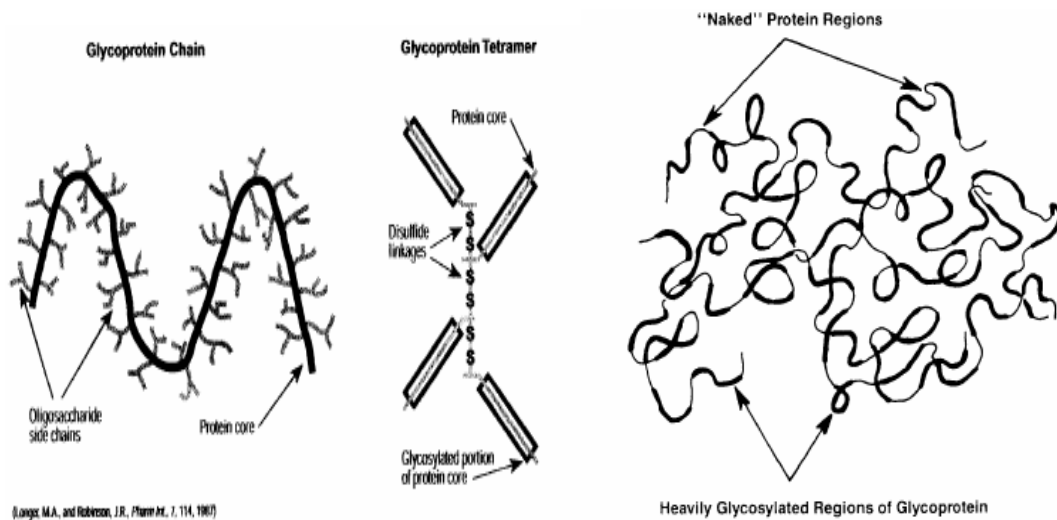


Figure 1.3 : Représentations schématiques de glycoprotéines et de mucus [21].

#### 1.4.1. Mécanisme de bioadhésion

PEPPAS [22], auquel nous empruntons les données qui suivent, distingue des mécanismes d'adhésion chimiques et physiques. Dans la première classe, l'auteur cite les liaisons chimiques primaires, obtenues par réaction chimique de groupes fonctionnels du matériau adhésif avec le substrat biologique. Si ce type de liaison est de grande importance pour l'adhésion à des tissus biologiques durs, il n'est pas souhaité avec la plupart des tissus mous, puisque l'on recherche une fixation de durée limitée. Les liaisons chimiques secondaires contribuant à la bioadhésion sont essentiellement les forces de VAN DER WAALS et les liaisons hydrogène. Les polymères renfermant des groupes hydroxyles ou carboxyles semblent être les candidats les plus favorables à la bioadhésion avec le réseau glycoprotéinique du mucus.

Deux théories principales expliquent le processus de bioadhésion chimique. La théorie électronique suggère que le polymère bioadhésif et le réseau de glycoprotéines présentent des structures électroniques différentes; il y a donc certainement un transfert d'électrons lors du contact polymère-mucus, conduisant à son tour à la formation d'une double couche de charges électriques à l'interface. Quant à la théorie de l'adsorption, elle préconise un mécanisme d'adhésion par les liaisons chimiques secondaires (forces DE VAN DER WAALS, liaisons hydrogène).

Les mécanismes physiques peuvent être également de différentes sortes. Le mouillage s'applique surtout aux systèmes bioadhésifs liquides et concerne leur capacité à s'étendre et à recouvrir la surface biologique. Le processus physique le plus important, dans le cas de la bioadhésion d'un polymère à la muqueuse, est certainement l'interpénétration (ou diffusion) des chaînes de polymères et de glycoprotéines, à une profondeur suffisante pour créer une liaison adhésive semi-permanente. Au cours de ce processus d'interpénétration, schématisé par la figure 1.3, les molécules du matériau bioadhésif et le réseau de glycoprotéines sont mis en contact étroit. Les chaînes polymériques pénètrent à une vitesse dépendant du coefficient de diffusion de la macromolécule dans le réseau réticulé.

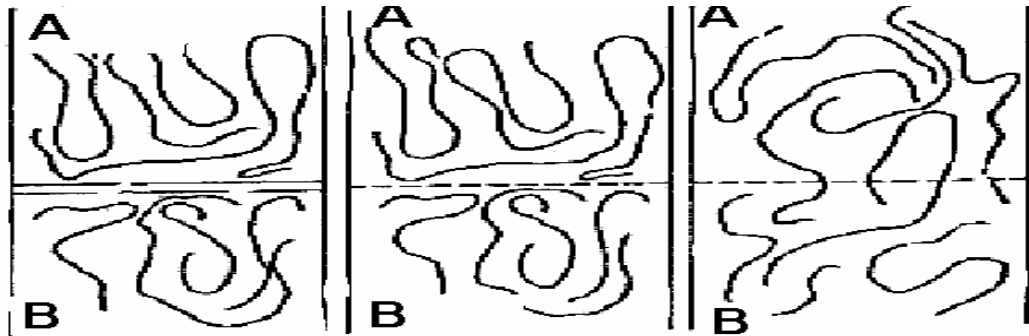


Figure 1.4 : Modèle moléculaire d'interpénétration des chaînes lors de la bioadhésion du polymère (A) avec le mucus (B) [23].

Ce phénomène s'observe avec des systèmes bioadhésifs liquides ou solides mais non réticulés, alors qu'il ne se produit que difficilement avec des polymères réticulés. Dans cette dernière situation, seules les glycoprotéines peuvent pénétrer dans le polymère, à une certaine distance de sa surface, dictée par son degré de réticulation. Il faut préciser également que la profondeur exacte de cette interpénétration, nécessaire à la bioadhésion, n'est pas connue mais supposée de l'ordre 0.2 à 0.5 mm [24].

La concentration en polymère bioadhésif est importante pour obtenir une forte liaison d'adhésion solide. Avec une concentration élevée, l'adhésion avec le mucus est faible. La liaison est en effet d'autant plus prononcée que la quantité de polymère décroît. Toutefois, à des concentrations extrêmement basses, et même si la diffusion est favorisée, le nombre



de chaînes de polymère pénétrant par unité de volume de mucus est faible, créant ainsi une liaison instable.

#### 1.4.2. Classification des polymères bioadhésifs

Une classification de la bioadhésion des polymères au mucus, confirmant du reste celles des autres auteurs [25- 27]. Elle est établie par SMART et al. [28, 29] et est représentée dans le tableau 1.3.

Tableau 1.3 : Classification de la force d'adhésion au mucus de divers polymères Potentiellement bioadhésifs [28].

<b>Polymères</b>	<b>Force d'adhésion <math>\pm</math> s (%)</b>
Carboxyméthyl cellulose sodique	192.5 $\pm$ 12.0
Carbopol <sup>R</sup>	185.0 $\pm$ 10.3
Gomme adragante	154.4 $\pm$ 7.5
Poly (méthylvinyléther-co-anhydride maléique)	147.7 $\pm$ 9.7
Alginate de sodium	126.2 $\pm$ 12.0
Hydroxypropylméthyl cellulose	125.2 $\pm$ 4.8
Gélatine	115.8 $\pm$ 5.6
Pectine	100.0 $\pm$ 2.4
Polyéthyléneglycol 6000	96.0 $\pm$ 7.6

Cette classification confirme les trois bonnes propriétés de bioadhésion du Carboxyméthylcellulose sodique, souvent cité dans la littérature, de même que celle du Carbopol<sup>R</sup>, tous deux contenant des fonctions carboxyliques.

### 1.5. Etude bibliographique

La notion de libération contrôlée est apparue dès les années 30, mais a connu une véritable révolution à partir de 1970. A cette époque, la société Alza [30] a introduit le concept de système thérapeutique et proposé de nouvelles formes pharmaceutiques. Par la suite, cette notion s'est précisée. Le contrôle (la maîtrise) concerne aujourd'hui non seulement la vitesse de dissolution, mais aussi la libération du principe actif. La libération buccale du médicament est devenue un itinéraire important d'administration du médicament. Cet itinéraire d'administration du médicament a fait l'objet récemment de plusieurs travaux [26, 31]. Diverses formes galéniques muqueuses bioadhésives ont été donc développées. Les formes médicamenteuses à libération prolongée font très souvent appel à des matériaux de nature polymérique, pour la plupart entièrement synthétiques ou semi-synthétiques, ces polymères qui constituent une source majeure pour la fabrication de ces formes [1]. Egalement ; d'autres produits sont utilisés, on peut citer le cas des lipides et certains éléments biologiques tels que les cellules, les anticorps et l'ADN. Actuellement, le marché des formes à libération contrôlée correspond à 15% du marché total des médicaments [32, 33], ce qui prouve l'intérêt des sociétés pharmaceutiques pour ce secteur en régulière augmentation. Des polymères bioadhésifs peuvent être employés comme plates-formes pour la libération des médicaments localement ou systémiquement. L'utilisation des systèmes bioadhésifs de la libération du médicament peut avoir comme conséquence l'absorption maximale et efficace du principe actif avec une amélioration concomitante de thérapie et/ou d'une diminution de charge étrangère du médicament dans le corps. Les tissus visés externes sont fondamentalement n'importe quel tissu épithélial muqueux comprenant l'œil, la bouche, l'appareil gastro-intestinal, les régions nasales, le rectum, l'appareil urinaire, et le vagin.

Autre que le bas flux lié à la muqueuse buccale pour la libération du principe actif, une limitation importante de la voie d'administration buccale est le manque de conservation de forme galénique à l'emplacement de l'absorption. En conséquence, des polymères bioadhésifs ont été intensivement utilisés dans les systèmes buccaux de la libération du principe actif. Les polymères bioadhésifs sont définis en tant que polymères qui peuvent adhérer à un substrat biologique. Par conséquent, la mucoadhésion est appliquée quand le

substrat est un tissu muqueux [23]. Des polymères qui peuvent adhérer au tissu dur ou mou ont été employés pendant plusieurs années en chirurgie et en médecine dentaire. Diverses classes de polymères ont été étudiés pour leur usage potentiel comme mucoadhésive. Celles-ci incluent les polymères synthétiques tels que le monomère  $\alpha$  cyanoacrylate, l'acide polyacrylique, le méthylcellulose hydroxypropylique, et les dérivés du polyméthacrylate aussi bien que les polymères naturels tels que l'acide hyaluronique, et le chitosan [34-37]. D'autres polymères synthétiques tels que des polyuréthanes, les résines époxydes, et le polystyrène sont également été intensivement étudiés [26].

En général, les formes galéniques conçues pour l'administration buccale ne devraient pas causer l'irritation et devraient être petites et assez flexibles pour être acceptées par le patient. Ces besoins peuvent être satisfaits en employant des hydrogels. Les hydrogels sont des matrices hydrophiles qui sont capables de gonfler une fois placées dans le milieu aqueux. Normalement, les hydrogels sont réticulés de telle sorte qu'ils ne se dissolvent pas dans le milieu et absorbent seulement l'eau. Quand les principes actifs sont chargés dans ces hydrogels, l'eau est absorbé dans la matrice, la relaxation des chaînes se produisent et des molécules du principe actif sont libérées par les espaces ou les canaux dans le réseau d'hydrogel. On peut également citer les hydrogels des matrices hydrosolubles qui sont capables de gonfler dans des milieux aqueux, ceux-ci incluent aussi les gommes naturelles et les dérivés cellulosiques qui sont infiniment gonflables et leurs molécules composantes se dissolvent à la surface de la matrice. La libération du principe actif se produit alors par les espaces ou les canaux dans le réseau aussi bien par la dissolution ou la désintégration de la matrice. L'utilisation des hydrogels en tant que préparations adhésives pour la libération transmucosal du principe actif a acquis une attention considérable ces dernières années.

NAGAI et al. [38] ont étudié l'applicabilité de la cellulose hydroxypropylique HPC comme agent mucoadhésif. Ils ont trouvé que ce matériau a une viscosité élevée pour être un adhésif approprié pour les membranes du mucus. Ils ont utilisé la combinaison de HPC et du carbopol 934P (CP) pour produire un matériel préférable pour les formes galéniques mucoadhésives. Ils ont examiné directement les comprimés compressés de ces polymères en les plaçant sur un film du gel d'agar. Les comprimés de HPC ont montré une légère adhésion mais se sont dissous facilement sur le film du gel. D' autre part, les

comprimés de CP ont montré une forte adhérence, mais les comprimés gonflés du CP semblaient être trop durs. La combinaison du HPC et du CP a fourni à la mucoadhésion une douceur proportionnée pour préparer les comprimés.

SATOH et al. [39] ont mesuré la propriété bioadhésive des comprimés se composant du HPC et du CP à l'aide d'une membrane péritonéale d'une souris. Le pouvoir adhésif du comprimé de HPC-CP a été affecté par le rapport de mélange du HPC et du CP. La force d'adhésion a montré une valeur minimum au rapport de mélange de 3 : 2 (HPC / CP). Ceci est dû à la formation d'un complexe d'inter-polymère entre le HPC et le CP dans la zone d'un pH acide. Le complexe formé entre le CP et le HPC a semblé supprimer l'interaction entre les molécules de l'hydrogel et la membrane du mucus. Dans ce cas, la force d'adhésion est plus réduite pour un rapport de mélange de 1 : 4 (HPC / CP). La complexation inter-polymères et son effet sur la force bioadhésive a été également étudié par GUPTA et al. [40]. Ils ont signalé que le CP montre une forte complexation avec la polyvinylpyrrolidone et l'hydroxypropylique de la cellulose, mais très peu avec le carboxyméthylcellulose de sodium. Le degré de complexation était plus élevé à un pH acide et a été diminué avec l'augmentation du pH. ANLAR et al. [41] ont rendu compte de la formulation et de l'évaluation des systèmes contrôlés buccoadhésifs pour la libération du sulfate de morphine. Ils ont préparé des comprimés par compression directe du carbomère et de l'hydroxypropyl méthyle cellulose (HPMC). Ils ont confirmé la formation d'un complexe inter-polymères entre le HPMC et le carbomère dans un milieu acide. ANDERS et MERKLE [42] ont développé et évalué des patches adhésifs pour une administration buccale, se composant d'une couche imperméable de support et d'une couche hydrocolloïde de polymère contenant le principe actif. Les polymères utilisés sont le HPC, le HEC, le PVP et le PVA. La stratégie a été basée sur les liens adhésifs entre la couche hydrocolloïde et la couche d'agarose greffés. Leur travail a prouvé que parmi les éthers de la cellulose étudiés, le HEC et le HPC possèdent une forte adhésion avec la muqueuse. ISHIDA et al. [43] ont utilisé les matériaux semblables dans un système de la libération de lidocaïne. Ils ont employé un mélange lyophilisé avec une forte adhésion. Le HPC-CP a été employé comme base de noyau. Ils ont formé un complexe durant le processus de lyophilisation, ce qui a contribué à la facilité du mélange par le colmatage du groupement fonctionnel du CP. GUO [44] a employé une méthode de fraisage de deux roulements pour préparer une nouvelle formulation d'un polymère bioadhésif de patch

pour la libération contrôlée du principe actif se composant du CP, du PIB et du PIP. Il a constaté que les propriétés extérieures des patches buccaux étaient non seulement dépendant du CP mais également de la charge du rapport de PIB:PIP. WATANABE et al. [45] ont montré que les hydrogels constitués par la combinaison des gommés naturelles, tel que la gomme xanthane, et la gomme naturelle d'haricot, sont applicables dans les systèmes buccaux de la libération. La gomme xanthane est une gomme naturelle obtenue par la fermentation du glucose par des campestris de *Xanthamonas*. La gomme d'haricot seule et la gomme de xanthane ne peuvent pas former un hydrogel. Cependant, quand un mélange de ces gommés est dissous dans des milieux neutres à 90°C et puis refroidi avec de la glace pendant 30 minutes, un hydrogel clair et fort est formé. Le mécanisme de la formation du gel a été rapporté pour être la formation d'un réseau tridimensionnel par interaction entre la double structure d'hélice de la gomme xanthane et la chaîne moléculaire droite de la gomme d'haricot. La force gel des hydrogels a été affectée par le rapport de mélange des gommés, et l'addition du saccharose a amélioré les propriétés voulues de la libération des hydrogels. L'hydrogel se composant de la gomme xanthane et la gomme d'haricot ont montré une faible mucoadhésion, mais il peut être appliqué à un système buccal de la libération en raison de sa sûreté, sa force gel, ses propriétés désirées de la libération et sa bonne texture dans la bouche.

ANDERS et al. [46] ont conçu un protirelin se composant d'un patch pour le diagnostic de la glande thyroïde. Le patch a une couche de support de téflon et une couche mucoadhésive de protirelin dispersée dans l'hydroxyéthylcellulose. VEILLARD et al. [47] ont utilisé un patch buccal continu composé de trois couches: une couche imperméable de support, une membrane centrale contenant le principe actif, et une couche mucoadhésive contenant le polymère bioadhésif de polycarbophil. Les polymères bioadhésifs gonflés créent un réseau flexible par lequel la diffusion du principe actif a lieu. Ce patch a été examiné dans la muqueuse buccale d'un chien. Il a été confirmé que ce bioadhésif peut rester en place pendant 17 heures sans provoquer de malaise.

CH'NG et al. [34] ont synthétisé et évalué une série de polymères réticulés et gonflables d'acide acrylique et d'acide méthacrylique, de différentes densités et hydrophobicités. Ils ont constaté qu'une augmentation du nombre de groupes hydrophobes dans la structure du polymère a réduit l'hydratation tandis que la densité du polymère était

inchangée. En outre, les polymères de l'acide acrylique lâchement réticulés (0,3 %g/g) avec 3 agents différents, le divinyl glycol, le 2,5-diméthyl-1,5-hexadiène, et le divinyl benzène, ont montré le même degré de bioadhésion tandis que l'acide polyméthacrylique réticulé avec du divinyl benzène a montré une réduction de la bioadhésion. Les petits pourcentages de l'agent de réticulation, indépendamment des propriétés physico-chimiques, n'ont pas contribué sensiblement à la bioadhésion, tandis que le monomère a eu un grand effet. L'effet du pH sur la bioadhésion de l'acide polyacrylique réticulé avec le divinyl glycol a été également étudié à une température constante. Le polymère a montré un maximum d'adhésion à un pH 5 à 6 et un minimum d'adhésion à un pH 7.

PARC et ROBINSON [48] ont examiné un grand nombre de polymères quant à leur potentiel bioadhésif et en déduire des informations significatives sur les conditions structurales pour la bioadhésion. Ils ont conclu que les polyanions chargés en carboxylate ont de bons potentiels bioadhésifs pour la libération du principe actif. Pour comprendre le rôle des groupements carboxyliques en mucoadhésion, des acide-acrylamide acrylique copolymères [P(AA-co-AM)] ont été synthétisés et la force d'adhésion des polymères réticulés à la couche du mucus gastrique en fonction du pH, la concentration initiale de l'agent de réticulation, le degré de gonflement, et la densité du groupement carboxylique ont été examinés. L'étude sur la mucoadhésion de divers P(AA-co-AM) a démontré qu'au moins 80 % des groupes de vinyle du polymère doivent posséder des groupes carboxyliques dans leurs formes. La dépendance de la mucoadhésion à l'égard du pH et la densité du groupement carboxylique a suggéré que la mucoadhésion se produit par une liaison hydrogène. En outre, la densité de l'agent de réticulation affecte de manière significative la mucoadhésion. Pendant que la densité de l'agent de réticulation est abaissée, la force mucoadhésive augmente, bien que la densité des groupements carboxyliques dans la surface de test soit réduite. En conclusion, pour que la mucoadhésion se produise, les polymères doivent avoir des groupements fonctionnels qui peuvent former des liens hydrogène au-dessus de la concentration critique (80% pour des polymères vinyliques), et les chaînes de polymère devraient être assez flexibles pour former autant de liens hydrogène. Des résultats semblables ont été réalisés par GARCIA-GONZALEZ et al. [49]. Ils ont évalué les effets de la masse moléculaire de l'acide polyacrylique (PAA) et la concentration de l'agent réticulation (saccharose) sur les

caractéristiques de la libération et de gonflement du principe actif (metoclopramide) des hydrogels du PAA (carbopol). Ils ont signalé que les facteurs et les interactions ont eu des effets significatifs sur le gonflement d'hydrogel et la libération du principe actif. En particulier, ils ont constaté que la concentration augmentée en saccharose (densité élevée de réticulation) a conduit à une réduction du gonflement et de l'efficacité de la libération du principe actif.

LEUNG et ROBINSON [36, 50] ont étudié la contribution des dispositifs structuraux de polymère anionique à la mucoadhésion en utilisant 0,2 % de copolymères réticulés d'acide acrylique et du méthyle méthacrylate. Leurs résultats ont prouvé que la nature du mucus et du polymère des réseaux agissant l'un sur l'autre influencent la force de la mucoadhésion. Ils ont conclu que la force mucoadhésive désirée peut être conçue en contrôlant le pourcentage des groupes chargés du réseau.

BODDE et al. [51] ont étudié les rapports entre la structure et l'adhésion des polymères mucoadhésifs. Leur étude a été basée sur une hypothèse que la bioadhésion devrait posséder deux propriétés: la polarité optimale à assurer au polymère «mouillé» avec le mucus, et la fluidité optimale pour tenir compte de l'adsorption et de l'interpénétration mutuelles du polymère et du mucus. Ils ont étudié les films de polymère d'acides acryliques, conçus pour la libération buccale du principe actif. Les films ont été réalisés en mélangeant ou en copolymérisant du polybutyl acrylate et de l'acide polyacrylique. Dans les deux cas, une mucoadhésion satisfaisante a été trouvée dans une marge de compositions optimisées pour la polarité extérieure et la fluidité du film de polymère. SHOJAEI et al. [52-55] ont conçu et formulé une série de copolymères de l'acide acrylique et du poly monométhacrylate du monométhylether d'éthylène glycol (P(AA-co-PEG)). L'addition du PEG dans le polymère a augmenté le potentiel pour la formation de lien hydrogène, puisque les seuls électrons de paire de l'oxygène dans l'unité de répétition ( $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O}$ ) du PEG ont servi d'accepteurs d'hydrogène. Les propriétés extérieures du PAA pour la mucoadhésion ont été également améliorées par l'incorporation du PEG [54]. En utilisant ces copolymères, un dispositif a été préparé pour la libération buccale de l'acyclovir et l'accessibilité d'une telle libération a été prouvée in vitro avec l'incorporation du glycocholate de sodium comme renforceur de perméation [55].

En utilisant les disques d'hydrogels copolymériques de HEMA (monomère) et de polymeg® (macromère), un hydrogel bioadhésif buccal pour la libération contrôlée du buprenorphine a été développé [56]. L'hydrogel contenant un rapport de monomères: macromère de 80:20 (g/g) a donné le meilleur résultat en termes d'adhésion et de libération du principe actif. Le dispositif a été appliqué pendant un temps d'application de 3 heures et des niveaux d'état d'équilibre ont été maintenus pendant la période de l'application. La formulation d'un autre système buccal de la libération a été rapportée par DE GRANDE et al. [57]. Le dispositif buccal se compose d'une matrice mucoadhésive flexible composée d'un mélange de l'acide polyacrylique et du polyisobutylène. Le dispositif d'un patch est continu avec une couche de support de polyuréthane. Ce patch est prévu pour une application à la gomme supérieure. Les études in vivo dans les sujets humains ont montré des caractéristiques bioadhésives efficaces pendant 12 heures d'application [58]. Plusieurs autres chercheurs [59-61] ont rendu compte du développement des dispositifs de TmTs (systèmes thérapeutiques transmucosal) avec une conception d'un champ formé de couches se composant d'un dégagement rapide de libération des couches La couche rapide contient du PVP comme composant bioadhésif et est conçue pour adhérer à la muqueuse buccale et la couche soutenue de dégagement se compose d'un mélange de PVP et d'acide polyacrylique est prévue pour adhérer à la muqueuse gingivale [60]. Récemment, une formulation de TmTs a été rapportée pour la livraison buccale de LHRH [59] avec des résultats indiquant l'accessibilité de la libération transmucosal contrôlée du principe actif de peptide.

### 1.6. Conclusion

La bioadhésion est un moyen d'augmenter l'efficacité thérapeutique de nombreuses molécules actives. Le concept de bioadhésion a permis de renouveler l'intérêt pour de nombreuses voies d'administration secondaires. Ces voies peuvent représenter une alternative à l'administration de produits facilement dégradés dans l'organisme. Il ressort de l'étude bibliographique que la bioadhésion est régie par des mécanismes physico-chimiques complexes, encore mal connus.



## **CHAPITRE 2**

### **CARACTERISATION DES POLYMERES BIOADHESIFS**

#### 2.1. Introduction

Les polymères, ayant un très large domaine d'application, rentrent aussi dans le domaine pharmaceutique non seulement comme agents stabilisants et gélifiants mais aussi pour prolonger et retarder la libération du principe actif. La notion d'effet retard de médicament, se présente grâce aux propriétés de gonflement et d'adhésion des polymères ainsi que les propriétés viscoélastiques des mélanges de polymères. Afin de mieux exploiter ces propriétés, la pharmacie galénique tend beaucoup plus à vouloir suivre son évolution au cours du temps, lui permettant ainsi, de prolonger la libération médicamenteuse et de la contrôler.

#### 2.2. Les polymères en pharmacie

Les formes médicamenteuses à libération prolongée font très souvent appel à des matériaux de nature polymérique, pour la plupart entièrement synthétiques ou semi-synthétiques. Le choix des polymères dans la formulation des substances médicamenteuses à différentes formes galéniques est très important et nécessite une étude judicieuse; pour cela les facteurs pris en considération dans le choix d'un polymère sont [62]:

- La nature du système envisagé doit être définie,
- Le polymère doit présenter certaines caractéristiques de libération en relation avec les propriétés physico-chimiques du principe actif et les exigences pharmaceutiques,
- Il doit posséder une résistance mécanique suffisante pour permettre l'administration de la forme médicamenteuse et le maintien de sa relative intégrité au cours du traitement,
- Le polymère doit être compatible avec les muqueuses et les tissus récepteurs,
- Le polymère doit avoir une qualité de pureté chimique acceptable, avec garantie de biocompatibilité,
- Le type de système prévu (réservoir ou matricielle) doit être défini,

- La caractérisation du principe actif (poids moléculaire – solubilité – diffusibilité – coefficient de partage – stabilité) doit être connue,
- Le mode d'incorporation de ce principe actif avec le polymère et les autres excipients (état solide – solution) doit être défini.

Selon leurs caractéristiques physico-chimiques, tels que l'affinité des polymères envers le milieu aqueux, ainsi que la bonne mouillabilité de leurs particules, et indépendamment du mode de libération, on peut distinguer trois grands groupes de polymères: polymères hydrophiles, polymères hydrophobes et polymères biodégradables.

#### a) Polymères hydrophiles

Les polymères hydrophiles qui sont utilisés ou qui ont été préconisés pour la préparation de nouvelles formes thérapeutiques sont presque toujours des polymères réticulés à gonflement limité. Une fois imbibés, ils forment des hydrogels, le réseau tridimensionnel constituant la membrane du système réservoir, ou le support de la matrice permet de contrôler la libération de la substance médicamenteuse. On distingue parmi ces polymères :

- Polyacrylamide : comme implant sous cutané
- Polyalcool de vinyle : dans la voie oculaire, sa réticulation est essentielle pour obtenir un contrôle de la libération sur une durée étendue.
- Polymétacrylate d'Hydroxyle Ethyle : utilisé dans les formes à libération prolongée ; les gels de Méthacrylate, hydrophiles, sont utilisés en particulier pour la fabrication des lentilles de contact et comme implants prosthétiques.

#### b) Polymères hydrophobes

Ces polymères se caractérisent essentiellement par leur mauvaise mouillabilité, qui peut restreindre le contact entre la forme médicamenteuse et le tissu environnant. Ces composés sont très inertes chimiquement et leur lipophilie les rend aptes à solubiliser certaines classes de principes actifs.

- Copolymère d'éthylène et d'acétate de vinyle : c'est un polymère hydrophobe, présent dans plusieurs systèmes thérapeutiques à libération contrôlée.
- Acétate de cellulose secondaire : il entre dans la fabrication des systèmes osmotiques ; il constitue la membrane semi-perméable, destinée à laisser

pénétrer l'eau, du milieu environnant à l'intérieur du noyau osmotique ; la pression ainsi créée, engendre la libération de la substance médicamenteuse, par intermédiaire d'un orifice, dans les systèmes thérapeutiques à libération contrôlée.

### c) Polymères biodégradables

L'avantage évident de disposer de systèmes médicamenteux à libération contrôlée, susceptibles de disparaître d'eux même de l'organisme, en particulier ceux destinés à la voie parentérale, explique l'intérêt considérable porté ces dernières années aux polymères biodégradables. Les systèmes biodégradables ou résorbants c'est à dire capables d'être scindés chimiquement et finalement d'être excrétés par la voie habituelle (urinaire, fécale, respiratoire), sont parfois également des polymères subissant une perte de poids, mais n'aboutissant pas à des molécules suffisamment petites pour être éliminées du corps.

### 2.3. Comportement des polymères en solution

Une solution diluée de polymère est un volume dans lequel chaque chaîne polymérique flexible occupe un domaine sphérique propre (figure 2.1.a). Lorsque la teneur en polymère dans la solution augmente, on atteint une concentration ( $c = c^*$ ), appelée concentration de recouvrement à partir de laquelle les pelotes du polymère commencent à se chevaucher (figure 2.1.b). Au delà de cette concentration ( $c > c^*$ ), la solution est dite "semi-diluée" (Figure 2. 1.c).

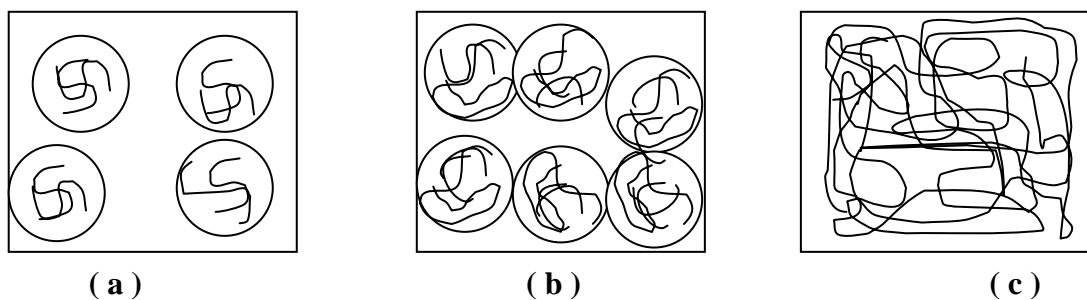


Figure 2.1 : Comportement des polymères en solution [63].

#### 2.4. Viscosité des polymères

Pour caractériser une solution de polymère, il existe différents types de viscosité, parmi elles, on cite [64]:

- Viscosité relative :

$$\mu_r = \frac{\mu}{\mu_s} \quad (2.1)$$

La viscosité relative ( $\mu_r$ ) d'une solution correspond au rapport de la viscosité dynamique ( $\mu$ ) de cette solution sur la viscosité dynamique du solvant ( $\mu_0$ ).

- Viscosité spécifique

$$\mu_{sp} = \mu_r - 1 \quad (2.2)$$

La viscosité spécifique mesure l'effet épaississant du polymère par rapport au solvant pur. La viscosité intrinsèque  $[\mu]$  ou nombre de viscosité limite est indépendant de la concentration en polymère.

- Viscosité intrinsèque

$$[\mu] = \left( \frac{\mu_{sp}}{C} \right)_{C=0} = \ln \left( \frac{\mu_r}{C} \right)_{C=0} \quad (2.3)$$

Où  $\mu$  est la Viscosité de la solution,  $\mu_s$  la Viscosité du solvant et C représente la Concentration de la solution en polymère.

La viscosité intrinsèque caractérise le volume hydrodynamique de la particule (soluté) par unité de masse. Le coefficient de HUGGINS  $k_h$  (sans dimension) sera relatif aux interactions entre les polymères et le solvant.

De par la connaissance de la viscosité intrinsèque, on peut déterminer la masse moléculaire moyenne ( $M_e$ ) d'un polymère au moyen de l'équation de MARK-HOUWINK [65] :

$$[\mu] = k \cdot M_e^a \quad (2.4)$$

Où, k et a : sont des constantes caractéristiques de la solution de polymère à température définie.

En régime semi-dilué ( $c > c^*$ ) ( Figure 2.1.c), la viscosité varie avec la concentration du polymère. Expérimentalement, on observe un changement brutal de la relation entre la valeur limite de la viscosité  $\mu_s$  et la concentration au recouvrement ( $C^*$ ).

$$\mu_s ( C ) = \begin{cases} C^{1.3} & \text{pour } C \leq C^* \\ C^{3.3} & \text{pour } C \geq C^* \end{cases} \quad (2.5)$$

## 2.5. Viscoélasticité des polymères bioadhésifs

Le terme de viscoélasticité sera défini comme caractérisant un comportement mécanique particulier intermédiaire entre le comportement d'un solide idéal dit hookéen et celui d'un liquide idéal dit newtonien.

Les mesures viscoélastiques, à partir desquelles on établit la réponse mécanique d'un matériau soumis à une contrainte, ou une déformation, fournissent les paramètres nécessaires à la caractérisation des fluides [66].

### 2.5.1. Fluides viscoélastiques

La thixotropie n'est pas le seul type de comportement instationnaire. Dans la mesure où le matériau possède une certaine rigidité, on peut observer le comportement viscoélastique. Tous les matériaux présentent, à des degrés divers, des propriétés viscoélastiques, leur comportement apparent est à la fois celui d'un solide parfaitement élastique et d'un liquide newtonien visqueux. L'étude de ces propriétés est donc tout à fait essentielle.

#### 2.5.1.1. Comportement linéaire

Un fluide possède un comportement linéaire si la fonction  $\gamma = f(\tau)$  est linéaire. Cette propriété de linéarité se traduit mathématiquement par les relations suivantes :

$$f(\tau_1 + \tau_2) = f(\tau_1) + f(\tau_2) \quad (2.6)$$

$$f(\lambda\tau) = \lambda f(\tau) \quad (2.7)$$

Où  $\lambda$  est un nombre quelconque.

Tous les fluides présentent un comportement linéaire, à condition que les contraintes et les déformations auxquelles ils sont soumis demeurent suffisamment faibles. L'étude des propriétés viscoélastiques linéaires d'un corps permet de caractériser sa structure au repos, puisque le comportement linéaire est relié à l'aptitude du matériau à supporter des déformations, sans modification de sa structure microscopique. Dans ce qui suit, nous étudierons également le comportement viscoélastique linéaire en cisaillement simple.

#### A/ Fonctions de fluage et de relaxation

Les fonctions de fluage et de relaxation sont les fonctions essentielles en viscoélasticité linéaire. La connaissance d'une seule d'entre elles permet d'accéder à toutes les propriétés viscoélastiques du matériau. La fonction de fluage  $f(t)$ , ou encore appelée fonction de complaisance élastique  $J(t)$ , est la déformation résultante de l'application d'une contrainte constante d'amplitude unité à l'instant  $t = 0$ .

La fonction de relaxation  $g(t)$  est la contrainte résultante de l'application, à l'instant  $t = 0$ , d'une déformation constante d'amplitude unité.

#### B/ Modèles viscoélastiques élémentaires

Le comportement d'un corps viscoélastique linéaire est intermédiaire entre le comportement d'un solide élastique parfait, est d'un liquide visqueux newtonien.

##### 1. Solide élastique parfait

L'équation rhéologique du solide élastique parfait (loi de HOOKE) s'écrit :

$$\gamma(t) = J\tau(t) \quad (2.8)$$

Où,  $J$  est la complaisance élastique ( $\text{Pa}^{-1}$ ). On utilise aussi le module élastique ou module de Coulomb  $G = 1/J$ . Le solide élastique parfait est représenté en rhéologie par un ressort de coefficient de complaisance élastique  $J$ .

## 2. Liquide visqueux newtonien

Son équation rhéologique a pour expression :

$$\frac{d\gamma(t)}{dt} = \frac{\tau(t)}{\mu} \quad (2.9)$$

Tenant compte des conditions initiales:  $t < 0$ ,  $\tau(t) = 0$ ,  $\gamma(t) = 0$ , l'équation (2.9) s'intègre et donne la relation suivante :

$$\gamma(t) = \frac{1}{\mu} \int_0^t \tau(t) dt \quad (2.10)$$

Le liquide visqueux newtonien se souvient de toutes les contraintes qui lui ont été appliquées dans le passé. Si la contrainte est annulée à un certain instant, la déformation demeure constante et égale à la valeur qu'elle possédait au même instant; la déformation est irréversible. Son comportement est bien un comportement d'un liquide, soumis à une contrainte constante  $\tau_0$ , la déformation croît linéairement avec le temps, le matériau s'écoule indéfiniment.

$$\gamma(t) = \tau_0 \frac{t}{\mu} \quad (2.11)$$

La fonction fluage est obtenue en remplaçant dans l'équation (2.11)  $\tau_0$  par l'unité :

$$f(t) = \frac{1}{\mu} \quad (2.12)$$

Le liquide visqueux newtonien est symbolisé par un amortisseur de coefficient de viscosité  $\mu$ .

## 3. Solide de KELVIN- VOIGT

Il est constitué par l'association en parallèle d'un ressort de complaisance élastique  $J$ , et d'un amortisseur de coefficient de viscosité  $\mu$ . Dans une association en parallèle, la déformation subie par l'ensemble est égale à la déformation subie par chaque branche, et la contrainte imposée à l'ensemble est la somme des contraintes imposées à chaque branche.

L'équation rhéologique du solide de KELVIN-VOIGT s'écrit alors :

$$\mu \frac{d\gamma}{dt} + \frac{1}{J} \gamma = \tau \quad (2.13)$$

La résolution de l'équation différentielle (2.13) fournit la fonction de fluage. Elle est représentée par une exponentielle croissante dont l'expression est donnée par :

$$f(t) = J(1 - \exp(-\frac{t}{\theta})) \quad (2.14)$$

Avec :  $\theta = \mu J$

Le coefficient  $\theta$ , qui possède les dimensions d'un temps, est appelé temps de retard. C'est le temps nécessaire pour que le ressort couplé avec l'amortisseur (modèle de KELVIN-VOIGT) atteigne la déformation que le ressort seul (modèle du solide de HOOK) atteindrait instantanément. Ainsi, le rôle de l'amortisseur, couplé en parallèle avec le ressort, est de freiner et de retarder la déformation.

#### 4. Modèle de MAXWELL

Il est constitué par l'association en série d'un ressort de complaisance élastique  $J$  et d'un amortisseur de coefficient de viscosité  $\mu$ . Son équation rhéologique s'écrit :

$$\frac{\partial \gamma}{\partial t} = J \frac{\partial \tau}{\partial t} + \frac{1}{\mu} \tau \quad (2.15)$$

Tenant compte des conditions initiales :

$$t < 0, \quad \tau = 0, \quad \gamma = 0$$

Il vient :

$$\int_0^{\gamma} \partial \gamma = J \int_0^{\tau} \partial \tau + \frac{1}{\mu} \int_0^t \tau(t) \partial t \quad (2.16)$$

Si bien que :

$$\gamma(t) = J\tau(t) + \frac{1}{\mu} \int_0^t \tau(t) \partial t \quad (2.17)$$



La déformation qui conduit à la fonction de fluage est:

$$f(t) = J + \frac{1}{\mu} \quad (2.18)$$

### 2.5.1.2. Étude des propriétés viscoélastiques en régime dynamique

Il existe, en viscoélasticité linéaire, un autre type d'expérience qui présente un intérêt fondamental et qui consiste à étudier le matériau de façon dynamique, en lui imposant une contrainte (déformation) qui varie sinusoïdalement au cours du temps avec la fréquence  $f$ . Le fluide ayant un comportement linéaire, la déformation (contrainte) varie aussi sinusoïdalement et à la même fréquence mais avec un déphasage  $\delta$ . L'amplitude de la contrainte est proportionnelle à l'amplitude de la déformation. La contrainte peut alors être décomposée en une composante en phase avec la déformation et une composante en quadrature de phase avec la déformation. La contrainte et la déformation sont représentées par les relations suivantes :

$$\tau = \tau_0 \sin(\omega t + \delta) \quad (2.19)$$

$$\gamma = \gamma_0 \sin \omega t \quad (2.20)$$

Où,  $\tau_0$  et  $\gamma_0$  représentent l'amplitude maximale de la contrainte et de la déformation,  $\delta$  représente le déphasage de la contrainte par rapport à la déformation.

On introduit les nombres complexes en faisant correspondre aux grandeurs réelles  $\tau$  et  $\gamma$  les grandeurs complexes  $\tau^*$ ,  $\gamma^*$  :

$$\tau^* = \tau_0 \exp[i(\omega t + \delta)] \quad (2.21)$$

$$J^* = \frac{1}{G^*} = \frac{\gamma^*}{\tau^*} \quad (2.22)$$

Où,  $G^*$  est le module de rigidité complexe ou module élastique complexe,  $J^*$  représente la complaisance élastique complexe.

Ces grandeurs complexes ( $G^*$  et  $J^*$ ) sont indépendantes du temps et leurs expressions dépendent évidemment des propriétés du matériau. La connaissance d'une seule de ces fonctions est suffisante pour caractériser complètement le matériau.  $\tau^*$  peut s'écrire également de la manière suivante [67]:

$$\begin{aligned}\tau^* &= \tau_0 \sin(\omega t + \delta) = \tau_0 \sin \omega t \cos \delta + \tau_0 \cos \omega t \sin \delta \\ \tau^* &= G'(\omega)\gamma_0 \sin \omega t + G''(\omega)\gamma_0 \sin(\omega t + \frac{\pi}{2})\end{aligned}\quad (2.23)$$

Avec :

$$G'(\omega) = \frac{\tau_0}{\gamma_0} \cos \delta \quad (2.24)$$

$$G''(\omega) = \frac{\tau_0}{\gamma_0} \sin \delta \quad (2.25)$$

$G'(\omega)$  est la composante du module en phase avec la déformation, appelé module de conservation, car il caractérise l'énergie emmagasinée dans l'échantillon sous forme élastique,  $G''(\omega)$  est la composante du module en quadrature de phase avec la déformation, appelé module de perte, car il caractérise l'énergie dissipée dans l'échantillon sous forme visqueuse.

On pose :

$$\text{Tan} \delta = \frac{G''(\omega)}{G'(\omega)} \quad (2.26)$$

Où  $\delta$  est l'angle de perte.

Et on peut écrire également:

$$G^* = \sqrt{G'^2 + G''^2} \quad (2.27)$$

D'un point de vue physique, le concept de viscoélasticité linéaire sous-entend que l'état du système observé n'évolue pas au cours de la déformation; on suppose, en particulier, que les effets d'orientation des chaînes macromoléculaires (dans le cas des polymères) sont négligeables et ne modifient pas les propriétés du milieu. Cela revient en

fait à dire qu'on observe le comportement moléculaire du matériau en ne modifiant pas significativement la position des molécules par rapport à l'équilibre. Les mesures doivent donc impérativement être effectuées dans ces conditions. La détermination du domaine linéaire s'effectue par l'observation de l'évolution des modules  $G'$  et  $G''$  lors d'une augmentation de la déformation ; une diminution de ces paramètres indique la limite de déformation acceptable. Ce domaine dépend de la fréquence et sa détermination devrait donc être menée à chaque fréquence de travail ; toutefois son étendue augmente lorsque la fréquence diminue ; aussi, un domaine déterminé à haute fréquence est valable à plus basse fréquence.

### 2.5.1.3. Origine physique du comportement viscoélastique

Pour expliquer physiquement les phénomènes observés, on peut raisonnablement supposer que la déformation macroscopique n'est que le reflet d'une modification microscopique des configurations des chaînes dans le matériau. Les phénomènes viscoélastiques trouveraient donc leur origine dans la possibilité de mouvements intra ou intermoléculaires des chaînes par rapport à une position d'équilibre statistique. Cette explication permet de rendre compte des observations expérimentales en relaxation par exemple. A température donnée, pour des temps de sollicitation courts, aucun mouvement n'est possible au sein du matériau, le module est élevé et le matériau a le comportement d'un verre (plateau vitreux). Lorsque le temps de sollicitation est plus long, des mouvements locaux de la chaîne (séquences de plus en plus longues d'environ 50 à 100 atomes du squelette de la macromolécule) deviennent possibles (zone de transition) ; le temps de relaxation reflète le temps nécessaire à ces mouvements ou, en d'autres termes, le temps pour qu'un segment de longueur donnée renouvelle entièrement sa configuration. Dans la zone d'écoulement, aux temps très longs, les mouvements mis en cause sont des déplacements de la chaîne restent possibles mais, par contre, si les chaînes sont assez longues, les mouvements de plus grande amplitude sont alors limités par la présence d'interactions interchaînes localisées en des points nommés enchevêtrements [68].

## 2.6. Cinétique de gonflement

La cinétique de gonflement est un sujet assez complexe qui reste toujours en phase d'expérimentation et de recherche, faisant le centre d'intérêt des chercheurs et des scientifiques.

### 2.6.1. Généralités sur le gonflement des polymères

Par définition, le gonflement survient lorsque un polymère amorphe et vitreux, à la température de l'essai, est placé en contact avec un solvant, avec lequel il est thermodynamiquement compatible. Le solvant pénètre dans le système à une vitesse constante. La pénétration du solvant dans ce système provoque un phénomène de transition de phases à l'interface du gonflement. Le polymère passe de l'état vitreux dès que la concentration du solvant atteint une valeur suffisante pour abaisser son point de transition vitreuse au dessus de la température d'essai (37°C). Cette transition vitreuse de phase se traduit par une relaxation des chaînes macromoléculaires qui acquièrent une grande mobilité rendant possible une meilleure diffusibilité du soluté [69]. La dissolution d'un polymère placé au contact d'un solvant, est un phénomène voisin, mais quelque peut différent, de la dissolution d'une substance organique monomoléculaire dans ce solvant [70].

En règle générale, la solvation d'une substance monomoléculaire est entraînée par la création d'une force de valence secondaires entre la substance et le solvant qui vont permettre à la molécule solvaté de circuler librement dans le solvant. Cette solvation obéit à la loi thermodynamique :

$$\Delta F = \Delta H - T \cdot \Delta S \quad (2.28)$$

Où  $\Delta F$  est la variation de l'énergie libre,  $\Delta H$ , la variation de l'enthalpie,  $\Delta S$ , la variation de l'entropie et  $T$  représente la température absolue.

La dissolution s'arrête dans le milieu lorsque,  $\Delta H = T \cdot \Delta S$ , c'est à dire la concentration à l'interface ou dans le solvant tend à devenir infinie. Une agitation du milieu permet alors

de modifier la concentration à l'interface de la substance organique/solvant et de poursuivre ainsi la dissolution jusqu'à l'atteinte d'un nouvel équilibre.

Dans le cas des polymères, le phénomène se déroule de manière sensiblement identique : les molécules du solvant créent des forces de valence secondaires avec les motifs structuraux du polymère. Mais, alors que dans une molécule simple organique ces quelque forces sont rapidement établies avec chaque molécule, ce qui permet à celle-ci de circuler librement dans le milieu, il n'en est pas de même avec un polymère comprenant 50 à 1000 ou parfois plus de motifs récurrents. Au début, quelques chaînes macromoléculaires vont passer en solution, la viscosité de celle-ci étant proche de la viscosité intrinsèque du polymère. Par contre, la plus grande partie de l'interface du polymère/solvant n'est que partiellement solvatée ; à l'extérieur du polymère, la viscosité de la solution est de plus en plus élevée lorsqu'on s'approche de la viscosité de l'interface; à l'intérieur du polymère à proximité immédiate de l'interface, elle devient infinie.

L'interface polymère/solvant se comporte alors comme une membrane semi perméable : la pression osmotique du solvant s'exerce de l'extérieur du polymère vers l'intérieur de celui-ci, entraînant un accroissement  $\Delta H$  de l'énergie potentielle jusqu'à rétablissement de l'équilibre  $\Delta H = T \cdot \Delta S$ .

Alors qu'en surface, le polymère passe lentement en solution ; on assiste à une pénétration beaucoup plus rapide du solvant dans le polymère, entraînant la rupture de liaisons secondaires entre les chaînes et leur remplacement par des liaisons chaîne/solvant. Un gonflement inévitable de la matrice macromoléculaire sera établi. En règle générale, pour qu'il y ait une bonne pénétration du solvant dans le polymère, ce dernier devrait avoir une bonne perméabilité envers le solvant.

### 2.6.2. Perméation des polymères

La perméation d'un perméant à travers un matériau se produit en 3 étapes : en premier lieu il y a **sorption** du perméant dans le polymère, puis une **diffusion** à travers le film polymère et enfin une **désorption** sur l'autre face du film polymérique.

### 2.6.2.1. Sorption

Le terme de sorption est généralement utilisé pour décrire les phénomènes que sont la pénétration initiale du perméant ainsi que sa dispersion dans une matrice polymère. Il inclut les phénomènes d'Absorption et d'Adsorption. Il existe plusieurs type de sorption qui dépendent de la nature du perméant et celle du polymère.

#### a) Sorption de type loi d'HENRY

C'est le mode de sorption le plus simple. La sorption se produit lorsque les interactions polymère/perméant et perméant/perméant sont relativement faibles aux interactions polymère/polymère.

#### b) Sorption de type LANGUMIR

Ce type de sorption est caractéristique d'une sorption qui se produit dans des sites spécifiques, ce qui conduit à une immobilisation des molécules de perméant dans des micro-cavités du matériau polymère. Une fois que presque tous les sites sont occupés, une très faible partie des molécules de perméant continue à se dissoudre dans le polymère .

#### c) Sorption de type DUAL – MODE

Ce type de sorption est une combinaison des deux modes précédents, et il s'applique à l'absorption des gaz dans le polymère vitreux. En effet, une partie des molécules de perméant est dissoute dans le polymère, et se déplace librement, mais une autre partie de ces molécules est bloquée dans des sites d'absorption ou dans des cavités du polymère.

#### d) Sorption de type FLORY – HUGGINS

Ce type de sorption se produit lorsque les interactions entre les molécules de perméant sont relativement fortes aux interactions perméant/polymère. Ce mode de sorption s'applique notamment pour l'eau absorbée dans un polymère hydrophobe. En effet lorsque l'eau est sous forme liquide, les molécules qui la composent sont fortement liées par des liaisons hydrogènes.

### e) Sorption BET

C'est le cas typique de l'absorption de l'eau dans des polymères très hydrophiles. Initialement il y'a l'absorption des molécules d'eau dans des sites spécifiques (les groupes polaires du polymère), puis à pression supérieure, la formation des clusters prédomine.

### 2.6.2.2. Diffusion

La diffusion est la dissolution d'une substance pour une région de grande concentration, vers une région de faible concentration. C'est un processus spontané; qui provient du mouvement thermique des molécules et résulte de la diminution de l'énergie libre du système. Dans les gaz, le processus de diffusion est rapide (10cm/min), dans les liquides il est de 0.05 cm/min, dans les solides de 0.00001 cm/min. Lors de la diffusion du solvant dans le polymère, plusieurs comportements ont été observés ; il faut savoir que la diffusion du solvant est liée aux propriétés physiques des polymères tridimensionnels et aux interactions entre polymère et le solvant lui même. Il existe deux types de diffusion qui sont de:

- Type Fickien (cas I).
- Type non Fickien (cas II).

La quantité de solvant absorbé par unité de surface du polymère à un instant  $t$ ,  $M_t$ , est donné par l'expression :

$$M_t = K t^n \quad (2.29)$$

Où  $K$  est la constante de vitesse et  $n$ , un paramètre relatif au mécanisme de diffusion.

### a) Diffusion Fickienne

La diffusion Fickienne (cas I) est observée dans le cas des polymères tridimensionnels quand la température d'essai est inférieure à la température de transition vitreuse  $T_v$ . Quand le polymère est dans l'état caoutchoutic, la chaîne polymérique a une grande mobilité ; elle rend ainsi possible la pénétration du solvant. La diffusion Fickienne est caractérisée par la vitesse de diffusion du solvant qui est inférieure à la vitesse de relaxation du polymère. Un large gradient de la pénétration du solvant est observé dans le système ; le profil de la concentration du solvant est observé par la diminution de l'exponentiel, du gonflement complet de la région vers le centre polymérique. La distance

de la diffusion est proportionnelle à la racine carrée du temps. Dans ce cas, la formule générale s'écrit :

$$M_t = K t^{1/2} \quad (2.30)$$

#### b) Diffusion non Fickienne

Le processus de la diffusion non Fickienne est observé dans le cas des polymères vitreux, quand la température d'essai est au dessous de la température de la transition vitreuse. A cette température, les chaînes du polymère n'ont pas assez de mobilité pour permettre une pénétration immédiate du solvant.

#### c) Désorption

La désorption entraîne une migration des substances en provenance du polymère. Cette migration crée dans la matrice polymérique des zones lacunaires favorisant la pénétration du solvant et facilitant la solubilité des produits. La désorption est le phénomène inverse de la sorption qui consiste en la dissolution de quelques chaînes macromoléculaires [70].

### 2.6.3. Différents types de gonflement

Le gonflement précède presque toujours le phénomène de dissolution ; on distingue deux types de gonflement.

#### 2.6.3.1. Gonflement illimité

Dans ce cas, le gonflement amène à la dispersion à l'état individuel des macromolécules ; ces dernières demeurent insolubles en subissant seulement un gonflement limité. Ce type de gonflement obéit à une cinétique de type Fickien, c'est à dire que la vitesse de diffusion des macromolécules de perméant est plus faible que celle des segments des chaînes du polymère.

#### 2.6.3.2. Gonflement limité

Il s'agit des polymères qui s'hydratent lentement. Ce gonflement restreint est obtenu soit par la présence de cristallites qui empêchent la dissolution du domaine amorphe soit surtout par réticulation; dans ce cas on distingue alors:



#### a) Gonflement capillaire

Il ne fait pas intervenir directement la constitution macromoléculaire. Ce gonflement peut être lié à la structure morphologique du composé macromoléculaire surtout s'il s'agit de produit naturel. Dans ce cas, on a pénétration du liquide dans les failles et les lacunes de la substance.

#### b) Gonflement extracellaire (ou extra réticulaire)

Les macromolécules sont partiellement cristallines ; le liquide peut ne pénétrer que dans le domaine amorphe de la région où la cohésion des chaînes macromoléculaires est la plus faible. Dans ce cas, le gonflement ne change pas l'écartement des chaînes macromoléculaires dans les domaines cristallins où elles se trouvent ordonnées en réseau.

#### c) Gonflement intra réticulaire

Dans ce cas, le liquide pénètre dans le domaine cristallin du polymère et modifie ainsi la dispersion et l'écartement des chaînes macromoléculaires. Il faut cependant souligner que le gonflement intra réticulaire s'accompagne toujours d'un gonflement extra réticulaire, alors que le gonflement extra réticulaire peut se produire seul.

Ce type de gonflement obéit à une cinétique non Fickienne. Pour expliquer ce phénomène on considère qu'un gonflement des chaînes de polymères a lieu devant le front de perméation des molécules de perméant.

Il y a alors un phénomène de plastification des chaînes, ce qui permet à plus de molécules de perméant d'entrer plus rapidement. La cinétique de sorption est alors très dépendante de la vitesse de gonflement du polymère ; ce genre de gonflement concerne surtout les polymères linéaires, naturels tel que les gommés, les dérivées cellulosiques, et les polymères synthétiques comme les thermoplastiques et les élastomères.

#### 2.6.4. Méthodes d'analyse du gonflement

Lorsque le liquide absorbé est de l'eau, les propriétés moyennes de cette dernière changent graduellement à partir de l'état où elle se trouve étroitement liée au polymère jusqu'à l'état où elle ressemble à de l'eau libre. Cette eau absorbée peut être calculée au

cours du temps, nous renseignant ainsi sur la cinétique de gonflement, cette dernière pouvant être calculée par différentes méthodes telles que :

- Analyse gravimétrique, qui sera détaillée dans la partie expérimentale.
- Ou par analyse thermique, qui nous renseigne sur la différence entre « l'eau liée » et « non liée » dans un réseau de polymères.

L'analyse thermique, comprise dans son sens le plus large, recouvre l'ensemble des techniques mesurant les variations des propriétés physiques ou chimiques d'une substance en fonction de la température. Selon le but de l'étude poursuivie les modifications des propriétés énergétiques, mécaniques ainsi qu'à l'analyse des vapeurs ou des produits de décomposition dégagés à une certaine température. On distingue, les différentes terminologies :

- Thermomicroscopie : Modification de dimension
- Analyse thermique différentielle (ATD) : Modification d'énergie
- Calorimétrie différentielle (DSC) : Modification d'énergie
- Thermogravimétrie (ATG) : Modification de masse

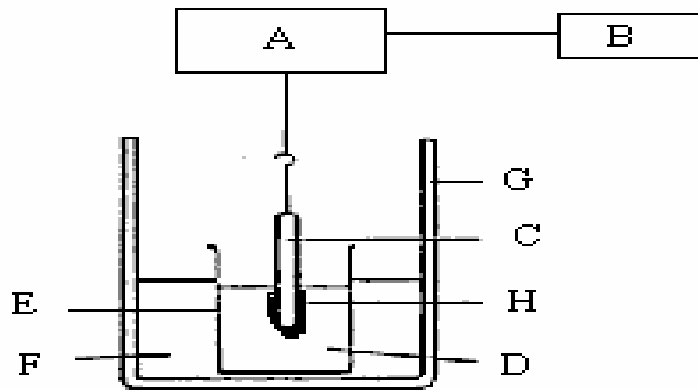
## 2.7. Méthodes de détermination de la bioadhésion

L'évaluation des propriétés bioadhésives potentielles d'un polymère n'est pas très aisée et il est difficile de reproduire, par des tests *in vitro* ou *in situ*, les conditions réelles rencontrées dans l'organisme. Toutefois, plusieurs méthodes sont décrites dans la littérature; leur succès dépend partiellement du matériau à tester (nature, forme, dimension). Les méthodes *in vitro* et *in situ* recourent soit à des substances simulant le mucus (alginate de sodium, gélatine, glycoprotéines reconstituées), soit à du mucus animal homogénéisé ou encore à des tissus excisés et conservés dans des conditions appropriées. A titre d'exemple, nous citerons trois méthodes qui semblent particulièrement intéressantes.

### 2.7.1. Première méthode

La mucoadhésion a été déterminée en utilisant une technique *in vitro* [71]. Cette technique consiste à revêtir une plaque de verre du polymère à tester, à l'immerger dans 1 ml de mucus homogénéisé d'intestin de cobaye et à mesurer la force nécessaire à la retirer

après 7 minutes de contact. Les résultats sont exprimés en % de la valeur obtenue avec une plaque sans polymère. L'appareil lui-même est basé sur la méthode de WILHELMY pour mesurer la tension superficielle (figure 2.2).



- |                       |  |
|-----------------------|--|
| A : Balance à torsion | E : Récipient en verre                   |
| B : Enregistreur      | F : Eau                                  |
| C : Plaque de verre   | G : Récipient à double paroi thermostaté |
| D : Mucus homogénéisé | H : Film polymérique                     |

Figure 2.2: Appareil de mesure de la mucoadhésion [71]

Les problèmes posés par cette méthode sont les interactions des forces capillaires et l'éventuelle dissolution, dans le mucus, des hydrocolloïdes à tester. Avec cette technique, les auteurs ont montré, par exemple, l'effet du temps de contact et de l'épaisseur de la couche polymérique sur la bioadhésion.

### 2.7.2. Deuxième méthode

PARK et ROBINSON [26] proposent une élégante technique de fluorescence, qui mesure la force de liaison entre le polymère et certains groupes fonctionnels du mucus. Pour cela, ils utilisent des cellules épithéliales marquées par l'isothiocyanate de fluorescéine et le pyrène, tous deux fluorescents. Les cellules sont mélangées avec la solution de polymère et le rapport excimère/monomère est mesuré au cours du temps (Un excimère est une molécule complexe formée d'une molécule photo excitée avec une partie non excitée) ; la demi-vie d'un excimère est de 300 ns. Cette technique spectroscopique a

fait l'objet de quelques critiques mais elle serait, selon ses auteurs, la plus prometteuse par une évaluation systématique des propriétés bioadhésives potentielles des polymères.

### 2.7.3. Troisième méthode

Elle consiste en une technique développée et partiellement décrite par PEPPAS [22]. Elle permet de mesurer la bioadhésion de petites particules avec un mucus naturel ou artificiel. Un mince récipient de verre ou de Plexiglas est rempli avec le mucus et thermostaté à 37° C. Une particule du polymère bioadhésif est placée à la surface et un flux d'air laminaire est dirigé contre la particule. La bioadhésion est calculée par la mesure de la vitesse de déplacement de la particule, et à l'aide d'autres paramètres, dont le débit de l'air. La densité élevée de certaines particules, déposés sur une couche muqueuse, donc de faible viscosité, peut entraîner leur immersion partielle dans le milieu biologique.

### 2.8. Conclusion

Les phénomènes d'adhésion sont très variés. Plusieurs théories ont été proposées qui permettent de décrire et, dans certains cas, d'expliquer les phénomènes observés [5]. Ces différentes théories ne s'appliquent pas indifféremment et ne sont pas forcément en accord les unes avec les autres. Généralement, l'importance relative de telle ou telle théorie dépend de la nature physicochimique et mécanique, de l'adhésion, de son substrat et de la nature de l'interface créée.

Les propriétés rhéologiques de l'adhésif interviennent tant dans le processus de formation de la liaison adhésive que dans le processus de détachement. Ainsi, au cours de l'établissement de la liaison interfaciale, l'écoulement de l'adhésif est essentiel, tandis qu'une fois la liaison établie, les propriétés rhéologiques jouent un rôle majeur dans le développement d'une force d'adhésion.

## CHAPITRE 3

### PARTIE EXPERIMENTALE

#### 3.1. Matériels, produits et méthodes

##### 3.1.1. Produits utilisés

Le polyéthylène glycol (**PEG**), appelé Carbowax est un polymère de polyaddition de l'oxyde d'éthylène et de l'eau. Les polyéthylènes glycols sont des substances à très faible toxicité et très bien toléré par la peau. On a utilisé deux types de PEG, de poids moléculaires différents (PEG 400, PEG4000).

La formule chimique du PEG est :



Les caractéristiques du polyéthylène glycol utilisé sont résumées dans le tableau 3.1.

Tableau 3.1 : Caractéristiques du polyéthylène glycol

Type de PEG	Poids moléculaire moyen (g/mol)	Degré de polymérisation	Viscosité, 20°C, mPa.s	pH	Aspect	Source
PEG 400	400	9	105-152	4-7	Liquide	FLUKA
PEG 4000	4000	91	-	4-7	Solide	SIGMA

Le polyvinylpyrrolidone (**PVP**), appelé (Polyvidone, Polyvidonum, Povidone) est un polymère hydrosoluble non chargé, obtenu par la polymérisation de **n** molécules de vinylpyrrolidone. La formule chimique du PVP est  $(\text{C}_6\text{H}_9\text{NO})_n$  et sa formule développée est donnée par la figure 3.1.

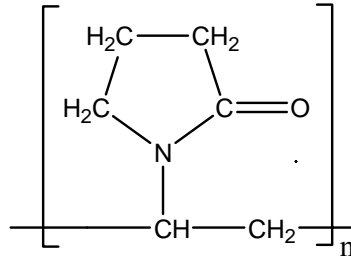


Figure 3.1: Structure chimique du polyvinylpyrrolidone.

Il a l'aspect d'une poudre blanche sans odeur, hygroscopique. Il est soluble dans l'eau, dans l'éthanol, le méthanol, et le chloroforme. Ce polymère est utilisé seul ou en association avec d'autres polymères pour plusieurs formulations pharmaceutiques [72]. Il est employé comme agent liant et adhésif en même temps. La propriété caractéristique du PVP est d'être remarquablement toléré par l'organisme. Le type de PVP utilisé dans notre cas est le PVP K30, son poids moléculaire moyen est de 45000, le pH d'une solution aqueuse 5% massique varié entre 3 et 7, la solubilité dans de l'eau est de 20 g/100 ml à 20°C. Ce polymère a été fourni par SIGMA.

Les résines du Carbopol appelées aussi carbomères sont des polymères d'acide acrylique de très haut poids moléculaire [73]. Ce types de polymère sont des polymères de l'acide acrylique réticulés avec un poly éthers ou un polyalcool. Leur teneur en groupement carboxyle (-COOH) varie entre 56,0 % à 68,0 %. Le type du Carbopol utilisé est le CP 934P qui se présente sous forme d'une poudre blanche hygroscopique avec une odeur acétique. Son poids moléculaire moyen est de  $3.10^6$  et il est soluble dans l'eau, dans l'Ethanol et dans la glycérine après neutralisation par hydroxyde alcalin ou une amine. Il est employé comme agent d'adhésion. Les dispersions aqueuses des résines Carbopol, ont un pH approximatif de 2,8 – 3,2, selon la concentration en résine, plus la concentration est élevée, plus le groupement carboxylique est important par conséquent le pH est bas. Le carbopol est fourni par GOODRICH.

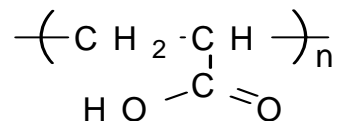


Figure 3.2: Structure chimique du Carbopol.

Le tableau 3.2 résume les différentes concentrations du carbomère utilisé en pharmacie.

Tableau 3.2 : Concentrations du Carbomère utilisées en pharmacie [74].

Rôle	Formes galéniques	Concentration (%)	
		USP,	Ph Eur
Agent émulsifiant	collyre	0,1 - 0,3	0,5 - 1,5
Agent gélifiant	Gels, émulsion, suspension	0,5 - 2,0	0,5 - 1,5
Agent de suspension	Suspension, sirops	0,5 - 1,0	0,5 - 1,5
Liants	comprimées	5,0 - 10,0	2,0 - 3,0
Agent prolongeant la libération	Comprimés, formes enrobées Gélules	-	10,0 - 20,0

- USP : United State Pharmacopée
- Ph Eur : Pharmacopée Européenne.

La gélatine est une protéine d'origine animale, obtenue par hydrolyse partielle du collagène contenu dans les os et la peau des animaux. Elle est constituée de 84 à 90 % de protéines et de 1% environ de sels minéraux, le reste étant de l'eau et son pH est de 4 - 6. La gélatine est vitreuse, fragile, légèrement jaunâtre ou blanchâtre et quasiment sans goût et son odeur. Elle est fournie sous différentes formes : gros granulés, poudre fine ou feuilles. La gélatine non gélifiante est utilisée principalement pour sa valeur riche en protéines. Elle est très utilisée pour ses applications culinaires, pharmaceutiques, agroalimentaire, photographiques et techniques. La gélatine est fournie par Riedel-de Haën.

### 3.1.2. Préparation des bioadhésifs

Le polymère hydrophile est utilisé surtout pour améliorer les propriétés bioadhésives des préparations buccales. Dans cette étude, on utilise deux polymères compatibles : le carbopol CP 934P et le polyvinylpyrrolidone PVP K30 afin d'évaluer l'effet de leur combinaison sur le comportement viscoélastique du gel bioadhésif. Le polyéthylène glycol 400 et le polyéthylène glycol 4000 sont utilisés comme base de préparation d'un gel. Ce gel est préparé en faisant dissoudre le PEG 4000 dans le PEG 400 dans un ballon à une température  $T=70^{\circ}\text{C}$  avec une vitesse d'agitation modérée. Après refroidissement, on ajoute des quantités appropriées du Carbopol, et du polyvinylpyrrolidone, suivant la matrice d'expérience (Tableau 3.3, p 66).

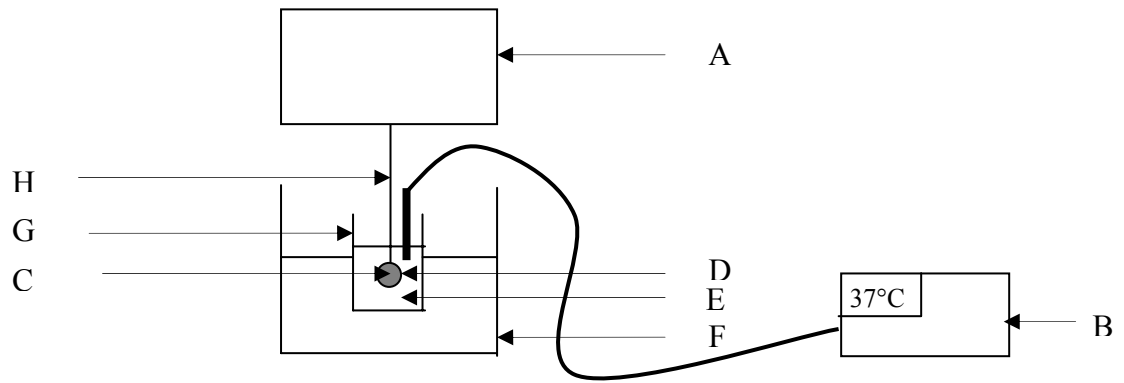
### 3.1.3. Méthodes d'analyse

#### 3.1.3.1. Mesure de l'absorption

La cinétique de gonflement est un sujet assez complexe qui reste toujours en phase d'expérimentation et de recherche, faisant le centre d'intérêt des chercheurs et des scientifiques. L'étude du gonflement permet d'établir la cinétique de pénétration de la salive simulée dans le gel bioadhésif, et donc d'établir son absorption et son augmentation de volume au cours du temps.

La technique d'analyse de la cinétique d'absorption est basée sur la Gravimétrie. Cette méthode dérive de la norme EDNA ERT 10/96 (Européen Disposables and Nanwovens Association, Bruxelles), appelée aussi Norme du tea-bag [75]. Cette méthode consiste à mesurer la quantité de liquide absorbée par le gel bioadhésif en fonction du temps jusqu'à sa saturation (figure 3.3). Le gel bioadhésif est pesé puis placé dans un petit sachet en voile non tissé en polypropylène dont le poids est connu. Le sachet est fixé sur un support d'une balance analytique grâce à un fil; il est ensuite plongé dans un récipient contenant 80 ml du liquide test qui est la salive simulée, puis pesé à des intervalles de temps réguliers [75].





- |                       |                              |
|-----------------------|------------------------------|
| A: Balance analytique | B : Thermocouple             |
| C : Gel bioadhésif    | D : Sachet en poly propylène |
| E : Liquide test      | F : Bain marie               |
| G : Bécher            | H : Fil                      |

Figure 3.3 : Dispositif de mesure de l'absorption

Les propriétés de l'absorption du gel bioadhésif sont étudiées à une température du corps humain qui est aux alentours de 37°C.

Le pourcentage d'absorption (% Abs), est calculé par la formule suivante :

$$\% \text{ Abs} = \frac{M_t - M_0}{M_0} \times 100 \quad (3.1)$$

Où  $M_t$  est la masse du gel bioadhésif à l'instant  $t$ , durant le gonflement et,  $M_0$  est la masse initiale du gel bioadhésif à sec à l'instant,  $t=0$ .

La salive est une sécrétion aqueuse incolore opalescente et hypotonique par rapport au plasma. Son pH passe de 7,4 à 6,2 lorsque son flux augmente ; l'action des bactéries sur le pH peut le réduire à 3 ou à 4 à côté des dents [1].

La composition de la solution de la salive simulée est la suivante [76] :

▪ $\text{Na}_2\text{HPO}_4$	2,38 g
▪ $\text{KH}_2\text{PO}_4$	0,9 g
▪ $\text{NaCl}$	8 g
▪ $\text{H}_2\text{O}$ à pH=6,75	1000 ml

Le profil de la cinétique d'absorption d'un échantillon type formulé à partir de la matrice d'expérience est représenté dans la figure 3.4.

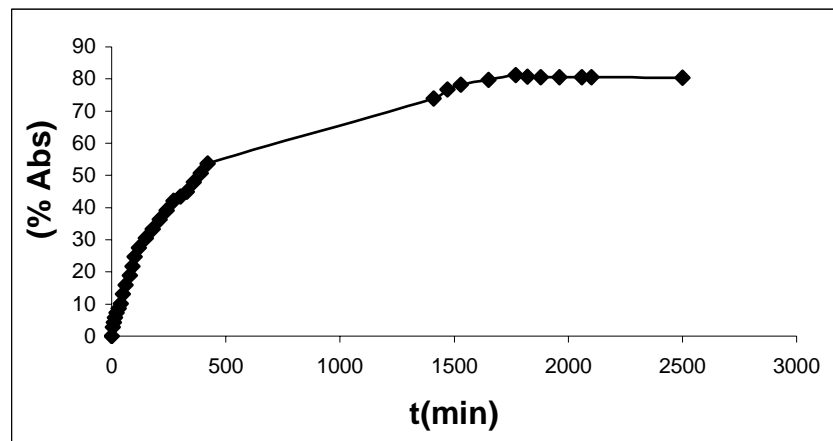


Figure 3.4 : Cinétique d'absorption de la salive simulée par un gel bioadhésif à T=37°C

L'examen de ce profil permet de distinguer trois phases :

1. En premier lieu, on a une absorption instantanée de la salive simulée, par le gel bioadhésif. Cette absorption s'effectue presque instantanément mais en faible quantité. Cet état de configuration est associé vraisemblablement à une absorption en surface et, l'expansion des macromolécules du gel bioadhésif commence alors à former une couche gonflée extérieure qui apparaît comme un bloc de gel « *Gel Blocking* » comme le montre la figure 3.5. Ainsi, cette phase est régie par une sorption de type BET relative à une matrice hydrophile.

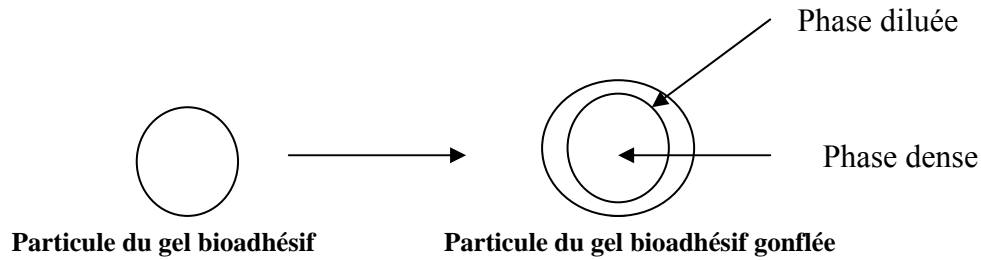


Figure 3.5 : Début de l'absorption

2. Dans la deuxième phase, on enregistre une absorption retardée qui provoque le gonflement effectif du gel; qui se manifeste par l'espacement du réseau, dû au développement de la couche superficielle. Ce dernier faiblement perméable gêne la diffusion du liquide test vers l'intérieur de la masse polymérique non gonflée. De ce fait, on obtient une cinétique d'absorption retardée.

3. Enfin, on a une phase de saturation et de stabilisation, dans laquelle on enregistre une relaxation des chaînes macromoléculaires, ce qui leur permet une grande mobilité, rendant ainsi possible la diffusion.

Les propriétés dégagées à l'issue de cette étude de cinétique d'absorption sont obtenues de la courbe caractéristique (figure 3.4), cinétique d'absorption de la salive simulée par un gel bioadhésif à  $T=37^{\circ}\text{C}$ , à savoir, le temps,  $t_s$ , associés au début de la phase de saturation ainsi que le pourcentage d'absorption maximum associé à ce temps (% Abs).

### 3.1.3.2. Mesure d'adhésion

Toute substance médicamenteuse doit généralement être absorbée, c'est-à-dire franchir un certain nombre de barrières. Au niveau des muqueuses (gastro-intestinales, nasales, buccales et autres), la première de ces barrières est représentée par une couche de mucus. En raison de ses propriétés physico-chimiques, ce mucus va souvent influencer le passage du médicament en le ralentissant, en l'inhibant ou parfois en le favorisant. Par conséquent, il semble intéressant de faire le point des connaissances actuelles sur les interactions entre le mucus et les substances médicamenteuses, bien que ce domaine ne compte encore que peu d'investigations.

Par le terme de mucus, on désigne normalement la couche recouvrant les muqueuses sécrétée par les cellules caliciformes (cellules à gobelet, épithéliales ou glandulaires) [77]. Ce mucus se présente sous la forme d'un gel viscoélastique [78] adhérant à l'épithélium. Bien que ses fonctions dépendent dans une large mesure de l'organe au sein duquel il est sécrété, son rôle principal est de protéger la muqueuse contre les dommages mécaniques et l'action des corps étrangers (virus, bactéries, poussières diverses). Dans cette lutte anti-infectieuse, il agit notamment par l'intermédiaire d'IgA présente dans le gel. De plus, il garantit l'intégrité physiologique de l'épithélium en s'opposant à la perte en eau des tissus qu'il recouvre [79].

Le mucus est constitué d'au moins 95% d'eau, de 1% de sels minéraux, de 0,5-1% de protéines libres (une partie provenant du plasma par transsudation et l'autre étant activement sécrétée), de 0,5-5% de glycoprotéines (mucine) et une faible quantité de lipides [80]. De nombreux travaux se sont intéressés à la détermination de la structure de ces glycoprotéines puisqu'elles sont à l'origine des propriétés fondamentales du mucus, particulièrement de sa viscosité. Ces expérimentations ont été effectuées aussi bien sur le mucus cervical de bœuf, du singe, sur le mucus gastro-intestinal du porc, de l'homme ou du rat que sur le mucus des voies respiratoires humaines ou canines [81-84].

Lors de leur utilisation, les systèmes bioadhésifs sont susceptibles d'être soumis à des variations de température (chaud ou froid), au mouvement de la langue, voir à une immersion dans l'eau. Un adhésif idéal devrait pouvoir supporter de telles variations des conditions de l'environnement sans modification importante de ses performances. Cependant, l'amélioration de ces caractéristiques se fait généralement au dépend de l'adhésivité. Ainsi, dans le cas des adhésifs de type acrylique notamment, une augmentation de la capacité de rétention d'eau se traduit généralement par une perte importante d'adhésivité [85].

La mucoadhésion est déterminée en utilisant une technique *in vitro* par la méthode de Smart. Cette méthode a été rapportée dans les travaux de Clamp [80]. Cette technique consiste à revêtir une plaque de verre du gel bioadhésif à tester et à l'immerger dans 1 ml de mucus homogénéisé (Voir figure 2.2, p 49). Après 7 minutes de contact entre le gel

bioadhésif et le mucus simulé, on mesure la force nécessaire d'arrachement de ces deux fluides. Les résultats sont exprimés en % de la valeur de la force obtenue avec une plaque sans le gel bioadhésif. On utilise la relation suivante :

$$f = \frac{f_{gel}}{f_0} \times 100 \quad (3.2)$$

Où  $f_{gel}$  représente la force nécessaire pour arracher le gel bioadhésif de la muqueuse et,  $f_0$  représente la force nécessaire pour arracher le gel bioadhésif de la plaque dépourvue de muqueuse.

Le mucus n'étant pas disponible et il est difficile de maintenir sa conservation, on a donc simulé cette matière par la gélatine, préparée à 5 % en masse [86]. Des tests préliminaires comparatifs entre la muqueuse buccale du bœuf et la muqueuse simulée ont montré que les résultats sont très proches, avec un écart ne dépassant pas 5%. Enfin, la réponse ressortie, à l'issue de ce test, est le pourcentage d'adhésion au mucus (% Adh).

### 3.1.3.3. Tests rhéologiques

La détermination des paramètres viscoélastiques est obtenue grâce à l'utilisation d'un rhéomètre de marque PAAR PHYSICA RHEOLAB MCR 300, qui est muni du logiciel US 200 afin d'assurer la commande de l'appareil et le traitement des mesures, où l'on a fait ressortir des paramètres qui rendent compte de la rigidité de la structure polymérique.

#### A/ Tests de viscoélasticité

Des essais oscillatoires sont utilisés pour examiner toute sorte de matériaux viscoélastiques, des liquides de basse viscosité, pâtes, gels, polymères ou élastomères et solides rigides. Souvent, ce genre d'essai est référé à une «Analyse Mécanique Dynamique».

On fait subir aux gels bioadhésifs des tests oscillatoires, en faisant varier la déformation  $\gamma$  de 0,005 à 1 %, avec une vitesse angulaire constante ( $\omega = 10 \text{ s}^{-1}$ ) [66].

Le profil du test viscoélastique d'un échantillon type formulé à partir de la matrice d'expérience est représenté dans la figure (3.6).

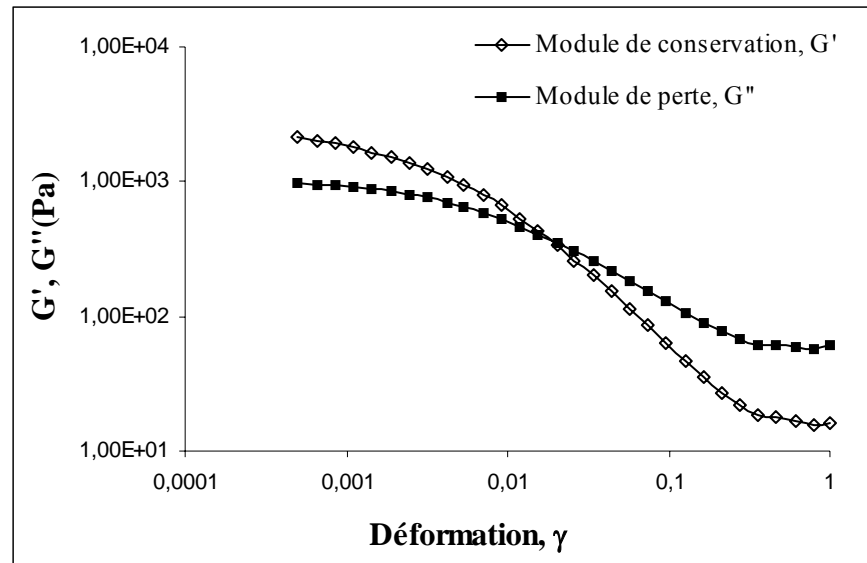


Figure 3.6 : Courbe de viscoélasticité d'un échantillon type à  $T = 25^\circ\text{C}$

La valeur du  $G'$  est une mesure de l'énergie de déformation stockée dans l'échantillon pendant le cisaillement.  $G'$  représente le comportement élastique. Tandis que la valeur de  $G''$  est une mesure de l'énergie de déformation utilisée dans le matériau pendant le cisaillement, et perdue après. Cette énergie est employée pendant le processus de changement de la structure ou dissipée dans l'environnement l'entourant sous forme de chaleur. Ainsi,  $G''$  représente le comportement visqueux.

Les courbes de viscoélasticité (figure 3.6) montrent que  $G'$  est supérieur à  $G''$  pour  $\gamma \leq 0,01$ , ce qui permet de déduire que le comportement du gel bioadhésif est celui d'un solide viscoélastique où la structure montre une certaine rigidité, (structure d'un gel), et donc une certaine forme de stabilité.

On déduit de ce test les modules de conservation,  $G'_0$  et de perte  $G''_0$ , dans le domaine de viscoélasticité linéaire, associé au domaine de déformation pour lequel  $G'$  et  $G''$  enregistrent des paliers. Egalement on fait ressortir la valeur de la contrainte seuil critique,  $\tau_{sc}$  (Pa), qui correspond à la contrainte qui provoque le début du régime de viscoélasticité non linéaire.

### B/ Tests de fluage

On applique une contrainte constante au gel bioadhésif, de faible intensité, et on suit l'évolution de la déformation en fonction du temps. Cette expérience de fluage est suivie d'une expérience de recouvrance, au cours de laquelle on suit l'évolution de la déformation après élimination de la contrainte.

On représente ici le profil du test de fluage d'un échantillon type formulé à partir de la matrice d'expériences dans la figure 3.7.

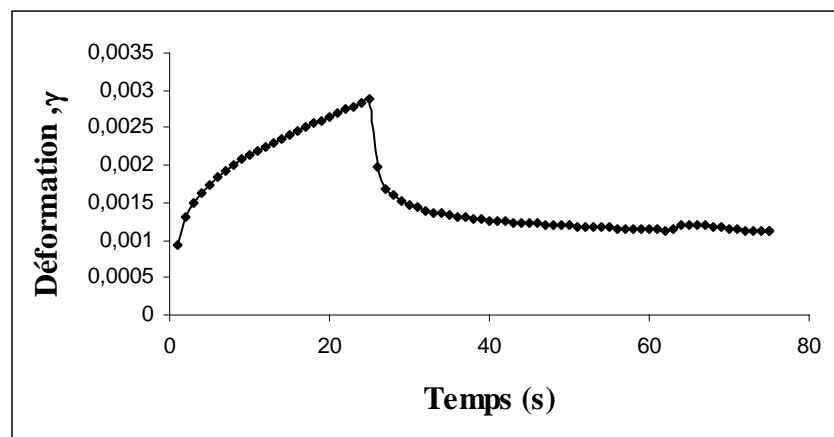


Figure 3.7 : Courbe de fluage d'un échantillon type,  $\tau = 20$  Pa et  $T = 25^\circ\text{C}$

Le test de fluage est effectué sur le fluide test, supposé obéir au modèle de BURGERS [66] qui est une combinaison du modèle de KELVIN-VOIGT et le modèle de MAXWELL. On déduit de ce test la viscosité limite à vitesse de cisaillement nulle  $\eta_0$  (Pa.s), et la complaisance élastique d'équilibre  $J_0$  (1/Pa).

$\eta_0$  signifie que chaque molécule s'est déplacée dans son environnement, renouvelant ainsi entièrement sa configuration ; elle caractérise le frottement intermoléculaire. Cette friction trouve son origine dans au moins deux contributions : un frottement de STOCKES entre polymères et une contribution additionnelles éventuelle des enchevêtrements.

$J_0$  reflète l'élasticité résiduelle interne de la macromolécule due à l'existence d'une configuration d'équilibre en pelote dans des conditions données de température.

### 3.2. Stratégie de planification expérimentale des essais

Les plans d'expériences bénéficient aujourd'hui d'une large audience et leur pratique se développe dans plusieurs domaines de recherche. Les plans d'expériences constituent un essai technologique d'utilisation maximale des données. Leur essor est cependant freiné par les difficultés à maîtriser la méthode. En effet, les problèmes complexes font appel à des connaissances approfondies sur les mécanismes de construction et d'analyse des plans [87]. L'utilisation des plans d'expériences sert à optimiser l'organisation des essais. Cette organisation permet d'obtenir le maximum de renseignements avec le minimum d'expériences.

La méthode des plans d'expériences est basée sur des règles mathématiques strictes et elle exige une démarche rigoureuse de la part de l'expérimentateur.

La principale étape de la mise en œuvre de la méthode des plans d'expériences, consiste à définir les grandes orientations à prendre pour espérer atteindre les objectifs visés avec le maximum de chances de réalisation. Le choix de la stratégie d'expériences dépendra essentiellement :

- De la nature des objectifs à atteindre ;
- Du niveau de connaissance initial du système étudié ;
- Des contraintes économiques et techniques de réalisation du plan d'expériences.

La démarche adoptée dans ce travail est basée sur la planification des expériences. Compte tenu de l'objectif visé par cette étude, à savoir la détermination des effets éventuellement non linéaires des quatre constituants (PEG 400, PEG 4000, PVP K30, Carbopol 934P), la stratégie de planification expérimentale la plus adéquate repose sur une modélisation en surface de réponse (RSM) [88, 89], par un modèle d'ordre 2 tenant compte de toutes les interactions doubles entre les facteurs et des effets non monotones. Ainsi le modèle s'écrit comme suit:

$$Y = a_0 + a_1X_1 + a_2X_2 + a_3X_3 + a_4X_4 + a_{11}X_1^2 + a_{22}X_2^2 + a_{33}X_3^2 + a_{44}X_4^2 + a_{12}X_1X_2 + a_{13}X_1X_3 + a_{14}X_1X_4 + a_{23}X_2X_3 + a_{24}X_2X_4 + a_{34}X_3X_4. \quad (3.3)$$

Où Y est la réponse et  $X_1$ ,  $X_2$ ,  $X_3$  et  $X_4$  sont les facteurs.



$X_1$  est un facteur quantitatif qui est indépendant des autres facteurs. Celui-ci représente le rapport : PEG400/PEG4000 qui varie dans le domaine [1 - 5].

Les variables  $X_2$ ,  $X_3$  et  $X_4$  associés aux pourcentages de PVP, de CP et de PEG respectivement, sont des facteurs de formulation ou de mélange qui sont liés par la relation  $X_2 + X_3 + X_4 = 1$ . Ceci impose que le domaine d'intérêt expérimental des ces trois facteurs est une surface triangulaire, dont les trois sommets sont définis par les vecteurs (0, 0, 1), (0, 1, 0) et (1, 0, 0). Le plan d'expériences qui tient compte de ces facteurs de mélange est le D-Optimal, dont le critère d'optimalité est basé sur le déterminant maximum, pour avoir une variance minimale de l'expérimentation. La génération de ce type de plan, obéit à un algorithme particulier, en vue d'obtenir le plan le plus optimal au sens statistique. Il s'avère ainsi, que le domaine d'étude de ces trois facteurs de formulation est seulement une partie de la surface triangulaire, dont les limites sont données par [74, 76]:

❖  $0 < X_2 < 0,571$  et est associé au pourcentage massique du PVP K30 dans le domaine inversé : [5 % – 3 %],

❖  $0 < X_3 < 0,429$  et est associé au pourcentage massique du Carbopol 934P dans l'intervalle inversé [2 % – 0,5 %],

❖  $0 < X_4 < 1$  et est associé au pourcentage massique du mélange PEG400-PEG4000, variant entre : [96,5 % – 93 %].

Lorsque on attribue la valeur -1 au niveau bas d'un facteur et la valeur +1 au niveau haut, on effectue deux modifications importantes : Ces deux modifications entraînent l'introduction de nouvelles variables que l'on appelle variables centrées réduites, centrées pour indiquer le changement d'origine et réduites pour signaler la nouvelle unité. Le passage des variables d'origines  $A$ , aux variables centrées réduites  $X$ , est donnée par la formule suivante :

$$X = \frac{A - A_0}{pas} \quad (3.4)$$

Où  $A_0$  est la valeur centrale de l'intervalle  $[-1 \ +1]$ , exprimé en unité courante.

La formule (3.4) permet également de passer des variables centrées aux variables d'origine.

La réunion des domaines de variation de chaque facteur définit le domaine d'étude. Ce domaine d'étude est la partie de l'espace expérimental que l'expérimentateur a retenu pour faire ses essais. Une étude, c'est à dire un ensemble d'expériences bien définies est représentée par une série de points disposées dans le domaine d'étude.

Dans la figure 3.8, on illustre le domaine d'intérêt expérimental des trois facteurs de mélange.

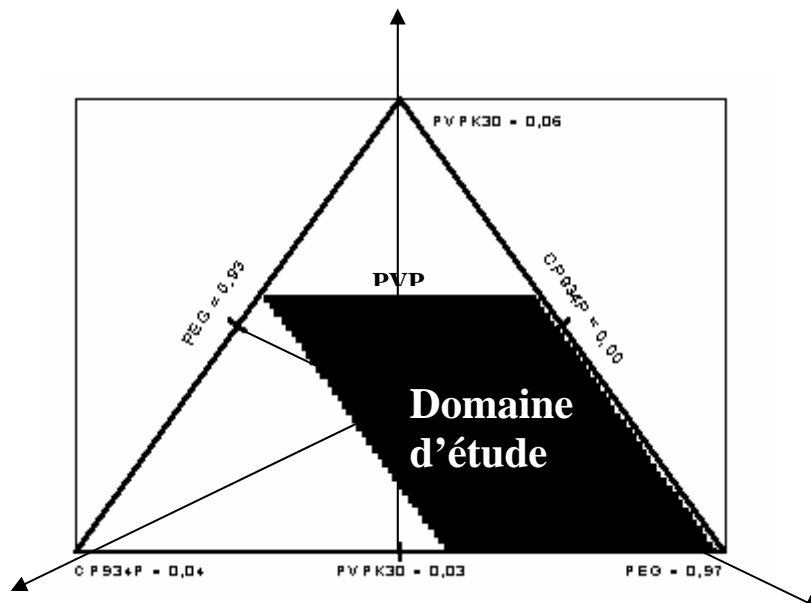


Figure 3.8: Domaine d'intérêt expérimental des trois facteurs.

La matrice centrée réduite proposée par le plan d'expérience, et les valeurs expérimentales de toutes les réponses caractéristiques du gel bioadhésif, à savoir, les modules de conservation  $G'_0$  et de perte  $G''_0$ , la contrainte seuil critique  $\tau_{sc}$  (Pa), la viscosité limite à vitesse de cisaillement nulle  $\eta_0$  (Pa.s), la complaisance élastique d'équilibre  $J_0$  (1/Pa), le degré d'absorption (% Abs), et le temps associé au début de la phase de saturation  $t_s$ , ainsi que ceux du pourcentage d'adhésion (% Adh) sont représentées dans le tableau 3.3.

La qualité au sens statistique des résultats, obtenue à l'issue des ajustements, est conditionnée par le coefficient expliquant la variance,  $R^2$ , et le coefficient de prédiction,  $Q^2$ . Le premier indique à quel point le modèle explique les valeurs observées. Plus il est proche de 1, plus le modèle est bien ajusté (adéquat). Le second indique la puissance prédictive du modèle. Au-delà de 0,7, le modèle présente un bon pouvoir prédictif.

Les expressions mathématiques de ces deux coefficients sont:

$$R^2 = \frac{\sum (y_i - \bar{y})^2 - \sum e_i^2}{\sum (y_i - \bar{y})^2} \quad 0 \leq R^2 \leq 1 \quad (3.5)$$

$$Q^2 = \frac{\sum (y_i - \bar{y})^2 - \sum \left( \frac{y_i - \hat{y}_i}{1 - h_i} \right)^2}{\sum (y_i - \bar{y})^2} \quad 0 \leq Q^2 \leq 1 \quad (3.6)$$

Avec :

$y_i$  : Réponse mesurée au point  $i$  ;

$\bar{y}$  : Moyenne de l'ensemble des réponses  $y_i$  mesurées ;

$e_i$  : Résidu au point  $i$  ;

$\hat{y}_i$  : Réponse prédite par le modèle au point  $i$  ;

$h_i$  : La variance de prédiction au point  $i$  ; c'est le  $i^{\text{ème}}$  élément diagonal de la matrice  $X(X^t X)^{-1} X^t$ , où  $X$  est la matrice de calcul des coefficients du modèle.

Tableau 3.3 : Matrice d'expérience en coordonnées centrées réduites

N° Essai	X <sub>1</sub>	X <sub>2</sub>	X <sub>3</sub>	X <sub>4</sub>	$\tau_{sc}$ (Pa)	G' (kPa)	G'' (kPa)	$\eta_0$ (k Pa.s)	1/ J <sub>0</sub> (Pa)	% Abs	% Adh	ts (h)
1	-1	0,57	0,43	0,00	159,14	175	29,8	1180	98280	80,73	219,83	51,16
2	-1	0,00	0,43	0,57	269,27	328	72,90	1750	328490	75,28	240,67	52,50
3	-1	0,57	0,00	0,43	1000,95	703	75,69	2751	24324	82,67	260,18	53,66
4	-1	0,00	0,00	1,00	529,84	1080	61,80	3059	211980	81,91	286,21	55,50
5	-1	0,57	0,28	0,14	258,60	191	41,20	2621	118697	83,21	240,73	53,00
6	-1	0,00	0,14	0,85	341,55	468	11,70	2810	27208	79,70	251,19	53,16
7	-1	0,19	0,43	0,38	290,18	329	50,20	1488	168853	80,70	230,15	52,00
8	-1	0,38	0,00	0,62	795,65	856	73,10	2955	263845	82,53	272,29	54,66
9	1	0,57	0,43	0,00	1,62	1,16	0,52	6,43	7614,40	70,87	62,34	23,00
10	1	0,00	0,43	0,57	2,77	2,46	1,03	7,16	1767,10	70,38	80,51	23,83
11	1	0,57	0,00	0,43	3,89	1,82	1,01	8,32	4838,80	73,05	94,25	25,50
12	1	0,00	0,00	1,00	4,11	2,53	1,07	10,82	2133,50	72,77	110,89	25,50
13	1	0,57	0,14	0,28	3,43	2,02	0,96	12,31	1024,90	71,68	84,17	24,83
14	1	0,00	0,28	0,71	2,60	1,85	0,20	3,44	494,80	70,67	90,89	25,16
15	1	0,381	0,429	0,19	2,48	1,46	0,69	2,31	1367,70	68,13	72,41	23,33
16	1	0,190	0,00	0,81	3,80	12,2	3,70	9,38	1169	73,22	103,33	24,66
17	0	0,286	0,214	0,50	27,50	9,25	2,29	81,61	3541,40	64,56	140,57	43,33
18	0	0,286	0,214	0,50	25,29	2,5	6,86	80,02	17080	62,25	139,71	43,16
19	0	0,286	0,214	0,50	28,34	26,1	7,34	79,86	136680	60,75	141,11	43,50
20	0	0,286	0,214	0,50	33,38	32,1	7,88	83,69	8649	63,22	139,51	43,00
21	0	0,286	0,214	0,50	34	19,9	4,64	78,53	5639,50	66,67	141,22	43,50

### 3.3. Résultats et discussion

#### 3.3.1. Modélisation des réponses

Le calcul des paramètres des modèles polynomiaux de surface de réponse s'effectue par la méthode partielle des moindres carrés PLS (Partial Least Squares), en utilisant les valeurs expérimentales des réponses en fonction des variables centrées réduites associées aux concentrations des constituants.

- Pour la contrainte seuil critique  $\tau_{sc}$  (Pa)

$$\begin{aligned} \tau_{sc} = & 23,87 - 198,18 X_1 - 43,11 X_2 + 87,76 X_3 - 18,17 X_4 + 93,22 X_1^2 + 3,10 X_2^2 + 80,34 \\ & X_3^2 - 6,39 X_4^2 + 14,17 X_1 X_2 - 67,80 X_1 X_3 + 29,14 X_1 X_4 - 25,48 X_2 X_3 + 20,07 X_2 X_4 - \\ & 5,98 X_3 X_4 \end{aligned} \quad (3.7)$$

- Pour le module de conservation  $G'_0$  (kPa)

$$\begin{aligned} G'_0 = & 15,17 - 219,24 X_1 + 5,32 X_2 + 72,15 X_3 - 47,54 X_4 + 84,98 X_1^2 + 1,39 X_2^2 + 82,86 \\ & X_3^2 + 7,27 X_4^2 - 14,44 X_1 X_2 - 76,04 X_1 X_3 + 51,63 X_1 X_4 - 7,10 X_2 X_3 + 5,27 X_2 X_4 - 24,67 \\ & X_3 X_4 \end{aligned} \quad (3.8)$$

- Pour le module de perte  $G''_0$  (kPa)

$$\begin{aligned} G''_0 = & 6,10 - 23,25 X_1 - 0,54 X_2 + 1,68 X_3 - 0,57 X_4 + 9,95 X_1^2 + 0,36 X_2^2 + 8,20 X_3^2 - \\ & 0,76 X_4^2 + 0,38 X_1 X_2 - 2,90 X_1 X_3 + 1,42 X_1 X_4 - 2,76 X_2 X_3 + 2,16 X_2 X_4 - 0,46 X_3 X_4 \end{aligned} \quad (3.9)$$

- La viscosité limite à vitesse de cisaillement nulle (k Pa.s)

$$\begin{aligned} \eta_0 = & 163,28 - 991,88 X_1 - 26,84 X_2 + 262,12 X_3 - 135,79 X_4 + 383,82 X_1^2 + 73,93 X_2^2 + \\ & 276,33 X_3^2 + 12,66 X_4^2 + 9,73 X_1 X_2 - 152,85 X_1 X_3 + 83,48 X_1 X_4 - 64,28 X_2 X_3 + 10,71 \\ & X_2 X_4 - 43,13 X_3 X_4 \end{aligned} \quad (3.10)$$

- Pour la complaisance élastique  $1/J_0$  (Pa)

$$\begin{aligned} 1/J_0 = & 5450,5 - 83620,4 X_1 + 6513,72 X_2 - 3480,81 X_3 - 3122,37 X_4 + 41892,9 X_1^2 + \\ & 2978,37 X_2^2 + 33721,3 X_3^2 - 3071,89 X_4^2 - 1718,85 X_1 X_2 - 7653,54 X_1 X_3 + 5950,49 X_1 X_4 \\ & - 11801,2 X_2 X_3 + 8365,99 X_2 X_4 - 1445,86 X_3 X_4 \end{aligned} \quad (3.11)$$

- Pour le pourcentage d'absorption (% Abs)

$$\begin{aligned} \% \text{ Abs} = & 64,44 - 4,08 X_1 - 0,81 X_2 + 1,28 X_3 - 0,12 X_4 + 4,14 X_1^2 + 1,67 X_2^2 + 2,26 X_3^2 + \\ & 0,35 X_4^2 + 0,60 X_1X_2 - 0,52 X_1X_3 - 0,17 X_1X_4 - 0,56 X_2X_3 - 0,53 X_2X_4 - 0,31 X_3X_4 \end{aligned} \quad (3.12)$$

- Pour le pourcentage d'adhésion (% Adh)

$$\begin{aligned} \% \text{ Ads} = & 141,83 - 71,18 X_1 + 1,16 X_2 + 10,22 X_3 - 7,06 X_4 + 11,19 X_1^2 + 1,35 X_2^2 + 7,16 \\ & X_3^2 + 0,53 X_4^2 + 0,21 X_1X_2 - 1,04 X_1X_3 + 0,45 X_1X_4 - 1,16 X_2X_3 + 0,18 X_2X_4 - 1,61 \\ & X_3X_4 \end{aligned} \quad (3.13)$$

- Pour le temps de la phase de saturation (ts)

$$\begin{aligned} \text{ts} = & 42,94 - 12,64 X_1 - 0,03 X_2 + 0,85 X_3 - 0,53 X_4 - 1,18 X_1^2 - 1,44 X_2^2 - 0,22 X_3^2 - \\ & 0,11 X_4^2 - 0,10 X_1X_2 + 0,27 X_1X_3 - 0,08 X_1X_4 + 0,40 X_2X_3 + 0,52 X_2X_4 - 0,30 X_3X_4 \end{aligned} \quad (3.14)$$

A noter par ailleurs, qu'on peut trouver entre ces réponses, de fortes corrélations, dues au fait qu'elles sont régies par les mêmes phénomènes physiques. Donc il est judicieux de ne retenir que celles qui sont relativement indépendantes. Pour ce faire, on représente la matrice de corrélation réponse-réponse (Tableau 3.4), déduite de la matrice d'expérience des réponses du tableau (3.3), dans laquelle sont représentées les valeurs du coefficient de corrélation linéaire, entre chacun deux réponses. A noter que le R est la racine carrée de  $R^2$ , de l'équation (3.5).

Au regard de ces valeurs de R, on estime que lorsque ce coefficient de corrélation linéaire dépasse 0,9, on peut supposer qu'il y a dépendance au sens linéaire entre deux réponses. Ainsi, les réponses  $G'_0$ ,  $\tau_{sc}$ ,  $1/J_0$ , et  $G''_0$  ainsi que les réponses  $\eta_0$ ,  $t_s$  et % Adh sont dépendantes et donc sont gouvernées par les mêmes phénomènes physico-chimiques respectivement. On ignore ainsi,  $G''_0$  et  $\tau_{sc}$ , étant donné qu'ils sont issus du même test que  $G'_0$ . Egalement on enlève la réponse  $1/J_0$ , vue que cette dernière est obtenue de la même analyse que  $\eta_0$ . De ce fait, Les réponses maintenues, quant à la suite de l'étude sont :  $G'_0$ ,  $\eta_0$ , % Ads, % Adh et  $t_s$ .

Les valeurs des paramètres indicateurs de la qualité au sens statistique des modèles de réponse,  $R^2$  et  $Q^2$  sont élucidées dans l'histogramme suivant la figure 3.9.

Tableau 3.4: Matrice de corrélation réponse- réponse

	$\tau_{sc}$	$G'_0$	$G''_0$	$\eta_0$	1/Jo	% Abs	% Adh	ts
$\tau_{sc}$	1,000	<b>0,932</b>	0,873	0,871	0,808	0,714	0,816	0,686
$G'_0$	<b>0,932</b>	1,000	<b>0,921</b>	0,898	<b>0,925</b>	0,713	0,847	0,694
$G''_0$	0,873	<b>0,921</b>	1,000	0,845	<b>0,984</b>	0,710	0,875	0,770
$\eta_0$	0,871	0,898	0,845	1,000	0,790	0,828	<b>0,936</b>	0,799
1/Jo	0,808	<b>0,925</b>	<b>0,984</b>	0,790	1,000	0,670	0,822	0,710
% Abs	0,714	0,713	0,710	0,828	0,670	1,000	0,713	0,472
% Adh	0,816	0,847	0,875	<b>0,936</b>	0,822	0,713	1,000	<b>0,940</b>
ts	0,686	0,694	0,770	0,799	0,710	0,472	<b>0,940</b>	1,000

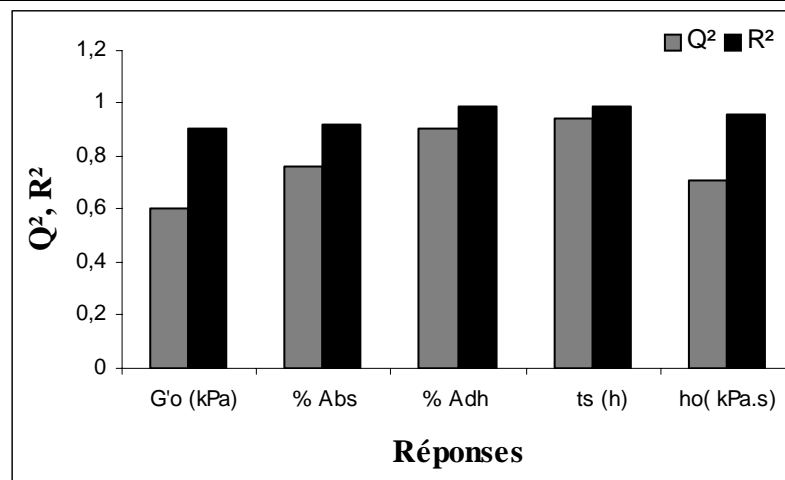


Figure 3.9 : Histogramme des valeurs de  $R^2$  et  $Q^2$  des réponses retenues.

L'examen de cet histogramme montre que les cinq réponses sont bien corrélées puisque le coefficient de corrélation avoisine le 1. Ceci prouve que les modèles mathématiques choisis sont bien représentatifs des phénomènes physico-chimiques observés. Ces observations vont nous permettre d'étudier les courbes d'effets en utilisant les modèles prédictifs.

### 3.3.2. Etude des effets des facteurs de formulation sur les réponses

Au terme de la modélisation en surface de réponse, on se propose de déterminer l'effet de chaque facteur sur les caractéristiques viscoélastiques, sur la viscosité pour un cisaillement nul, sur le pourcentage d'absorption, sur le temps de saturation et sur le pourcentage d'adhésion des gels bioadhésifs.

#### 3.3.2.1. Effet des facteurs de formulation sur $G'_0$

La figure 3.10 montre que l'effet de  $R_{peg}$  sur le module de conservation est le plus important, et son augmentation fait chuter  $G'_0$ . Ceci est plausible dans le sens où le PEG 4000 a un poids moléculaire plus important que le PEG400. Ainsi, le premier renforce la fermeté de la cohésion de la structure, en élevant la rigidité et le deuxième, joue le rôle plutôt d'un diluant, à cause de son faible poids moléculaire. L'augmentation de ce rapport conduit plutôt à la fragilisation du gel. Il faut donc prendre en considération ce paramètre dans l'optimisation d'une formulation d'un gel bioadhésif.

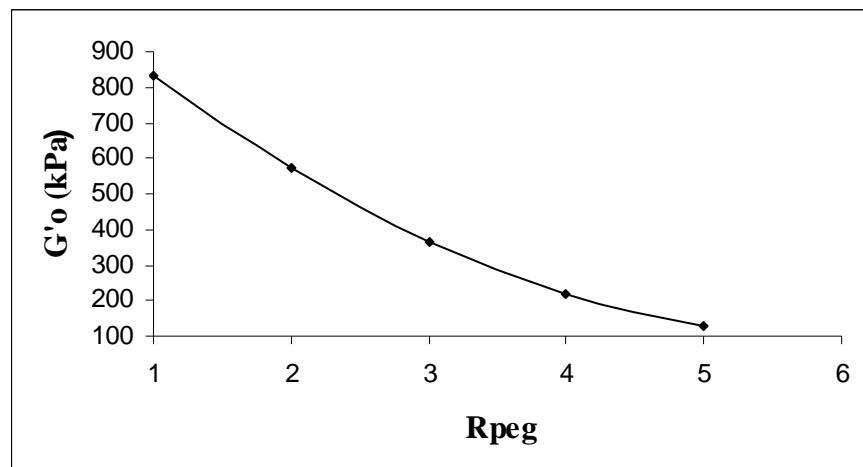


Figure 3.10: Courbe d'influence du rapport PEG400/PEG4000 sur le module de conservation,  $G'_0$

Au regard des figures 3.11, 3.12 et 3.13, illustrant les effets des trois facteurs de mélange, en l'occurrence, le PVP, le CP 934P et le PEG (400-4000) sur  $G'_0$ , on constate que les deux premiers constituants peuvent être considérés comme agents gélifiants, du fait qu'ils contribuent à l'accroissement de la rigidité de la structure. Ceci permet de dire que



ces deux éléments sont compatibles et constituent une synergie, quant à l'amélioration des propriétés gélifiantes du bioadhésif. En revanche, le PEG (400-4000) fait abaisser le module de conservation,  $G'_o$ , et donc vraisemblablement peut être considéré comme un agent diluant, ou comme solvant, vu que dans la formulation de ce gel bioadhésif, l'eau n'y figure pas.

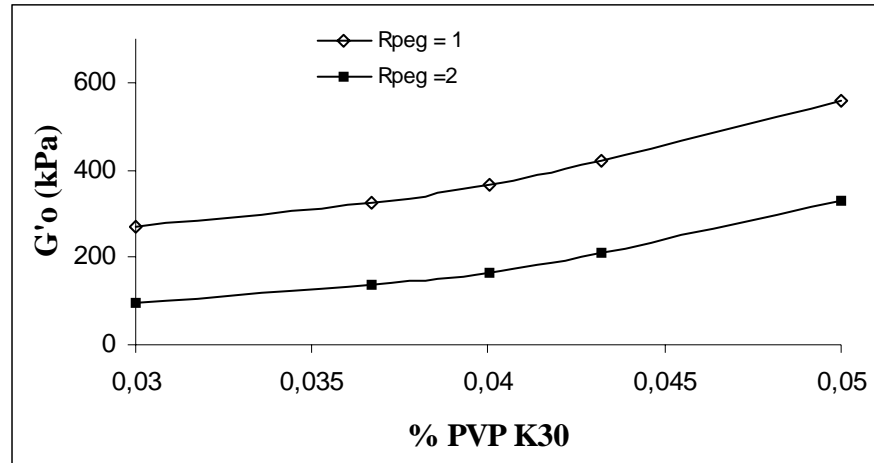


Figure 3.11 : Influence du % PVP K30 et du Rpeg sur le module de conservation,  $G'_o$

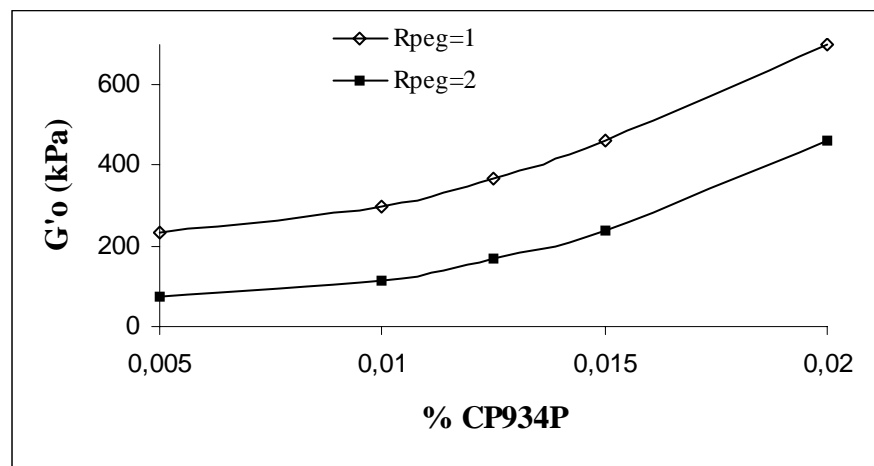


Figure 3.12 : Influence du % CP934 P et du Rpeg sur le module de conservation,  $G'_o$

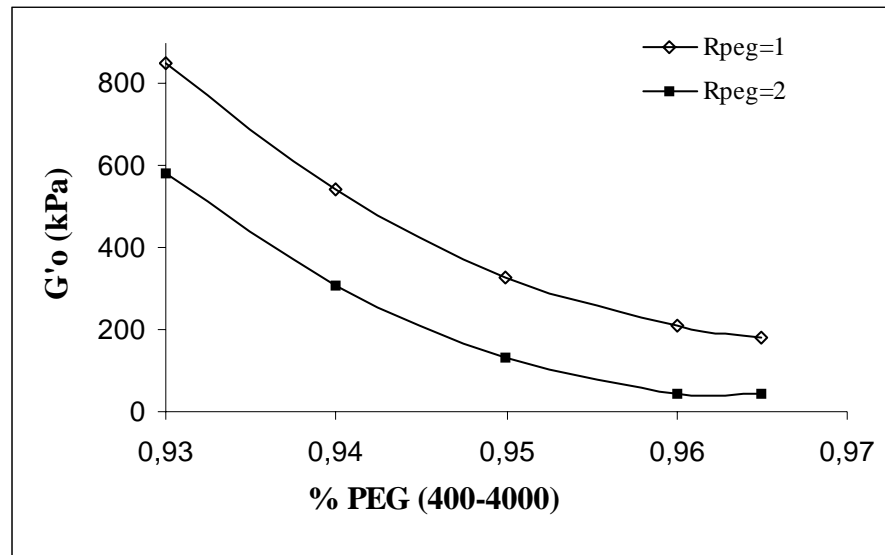


Figure 3.13 : Influence du % PEG (400-4000) et du Rpeg sur le module de conservation,  $G'o$

### 3.3.2.2. Effet des facteurs de formulation sur $\eta_0$

La viscosité  $\eta_0$  du gel bioadhésif rend compte, en fait, du comportement newtonien lorsque les sollicitations sont très faibles. Dans cette situation, les forces très faibles de répulsion de cisaillement sont équilibrées par les forces d'attraction de VAN DER WAALS. Ainsi, dans ce domaine de sollicitation, les macromolécules ne subissent pas de modification conformationnelle, si bien que leur résistance à l'écoulement reste constante, d'où le comportement newtonien.

La figure 3.14 montre que le rapport PEG400/PEG4000 a un effet négatif sur la viscosité  $\eta_0$ , ce qui confirme que ce facteur défavorise l'enchevêtrement des autres polymères par l'accroissement de la quantité du PEG400. A noter, le rôle important de ce constituant, grâce à qui on peut disperser et mélanger les autres ingrédients, pour avoir un bioadhésif homogène, et surtout qu'on puisse le fabriquer.

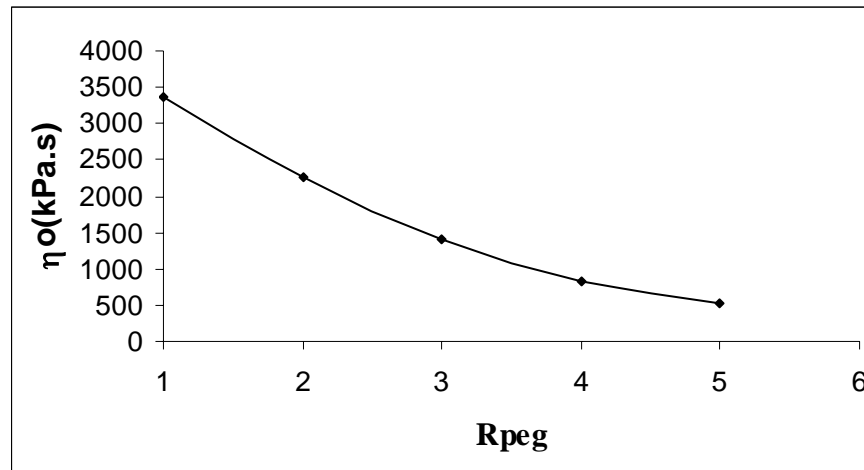


Figure 3.14 : Effet du rapport PEG400/PEG4000 sur  $\eta_0$

Les figures 3.15, 3.16 et 3.17 illustrent bien la même tendance des effets du PVP, du CP934P et du PEG (400-4000), obtenue pour  $G'_0$  que pour  $\eta_0$ . En effet, le PVP et le CP 934P ont une influence positive sur la viscosité. Cependant, le PEG (400-4000) a un effet négatif et ce quelque soit la valeur du  $R_{peg}$ . Ce ci confirme les observations précédentes, à savoir, les deux premiers polymères ont un rôle gélifiant et viscosifiant de la formulation adhésive ; par contre le PEG (400-4000) joue le rôle de fluidifiant. Ainsi, si l'on souhaite optimiser une formulation bioadhésive avec ces trois polymères, on doit prendre en considération les effets de chacun de ces trois paramètres sur les propriétés viscoélastiques du gel bioadhésif.

Toutefois, il semble que le rapport  $R_{peg}$  a une grande influence sur ce comportement. En effet, lorsqu'on passe de  $R_{peg} = 1$  à  $R_{peg} = 2$ , la quantité en PEG400 est le double et la viscosité pour une vitesse de cisaillement nulle est diminuée de moitié. Etant donné le rôle fluidifiant du PEG400, l'augmentation de sa quantité en solution contribue à la dispersion des macromolécules, ce qui expliquerait pourquoi, la solution devient moins visqueuse lorsque la quantité du PEG4000 est diminuée dans la formulation bioadhésive.

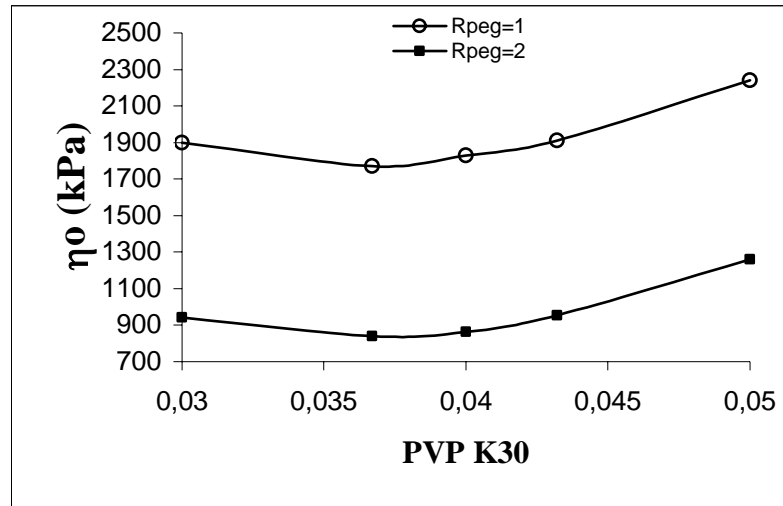


Figure 3.15 : Influence du Rpeg et du % PVP K30 sur  $\eta_0$

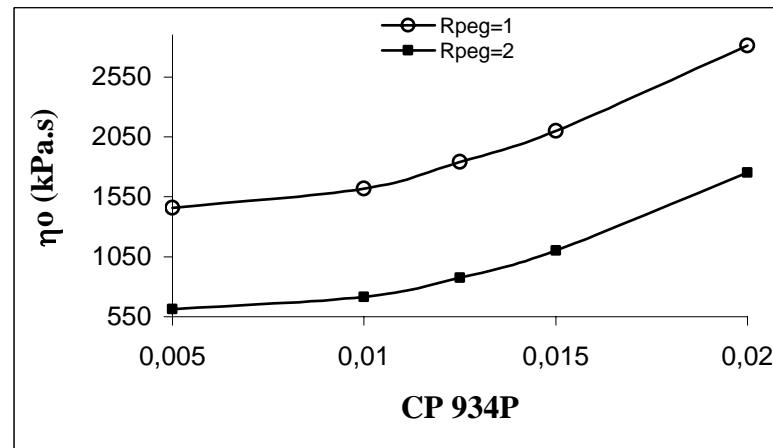


Figure 3.16 : Influence du % CP 934P et du Rpeg sur  $\eta_0$

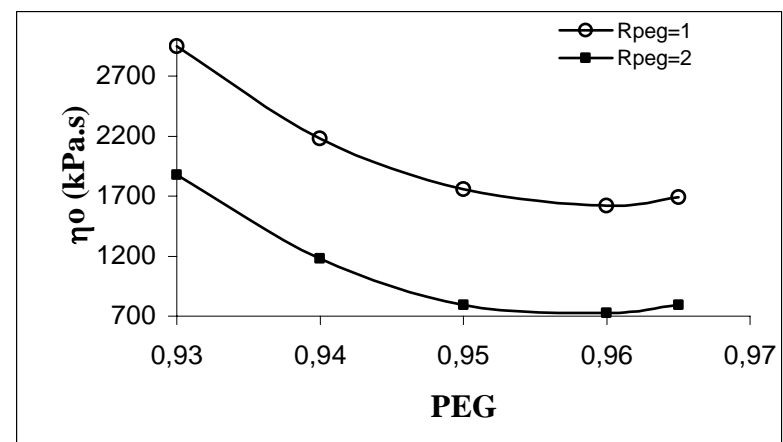


Figure 3.17 : Influence du % PEG (400-4000) et du Rpeg sur  $\eta_0$

### 3.3.2.3. Effet des facteurs de formulation sur le pourcentage d'absorption (% Abs)

A l'examen de la figure 3.18, on observe que le facteur Rpeg a un effet négatif sur le taux maximum d'absorption. Ceci est la conséquence de la fragilisation du réseau polymérique, qui a tendance à se solubiliser rapidement et qui ne peut avoir la capacité de contenir le maximum de salive.

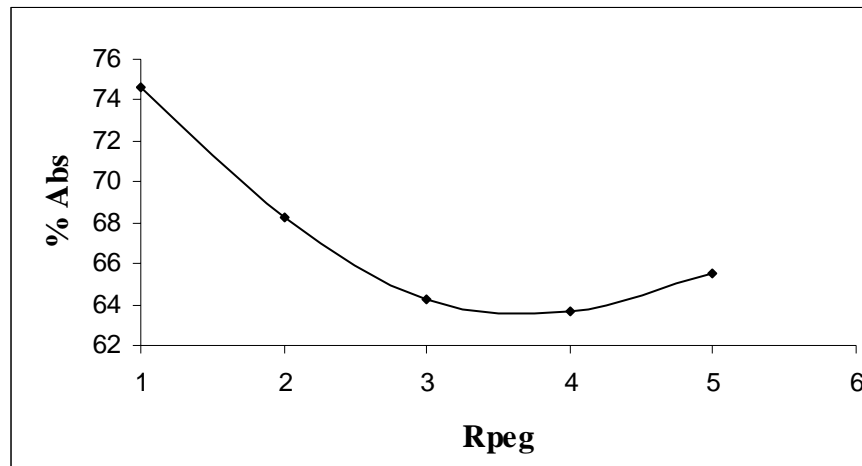


Figure 3.18 : Effet du rapport PEG400/PEG4000 sur le pourcentage d'absorption (% Abs)

La propriété du PVP K30 est la formation d'un complexe hydrosoluble avec le carbopol 934P en milieu aqueux [36]. Ainsi, plus les quantités de PVP K30 et de CP934P sont grandes, plus la rigidité du réseau augmente. Dans ce cas, les chaînes sont enchevêtrées ce qui empêche la pénétration de la salive, et qui fait que le gel bioadhésif peut renfermer le maximum de salive. Toutefois, au regard de la figure 3.19, on constate que l'effet propre du PVP n'est pas positif sur le % Abs, mais peut être positif au delà de 5 %. Ce qui permet de dire, que ce polymère contribue à l'amélioration du taux d'absorption qu'en présence du CP934P par effet d'interaction.

Le carbopol 934P étant un polyacide acrylique, avec une faible acidité, il a tendance à former un réseau tridimensionnel dans un milieu alcalin, et la salive simulée est un milieu faiblement alcalin, alors le gel bioadhésif peut absorber une quantité remarquable du milieu. Ainsi, au vu de la figure 3.20, on observe clairement que ce polymère a un rôle positif sur le % Abs. L'examen de la figure 3.21 montre que la concentration du mélange

(PEG400-4000), présente une influence non monotone sur le % Abs. Ce dernier diminue jusqu'à une certaine valeur puis augmente. Etant donné que ce facteur a un effet négatif sur la cohésion du réseau polymérique, il est difficile d'expliquer les phénomènes observés.

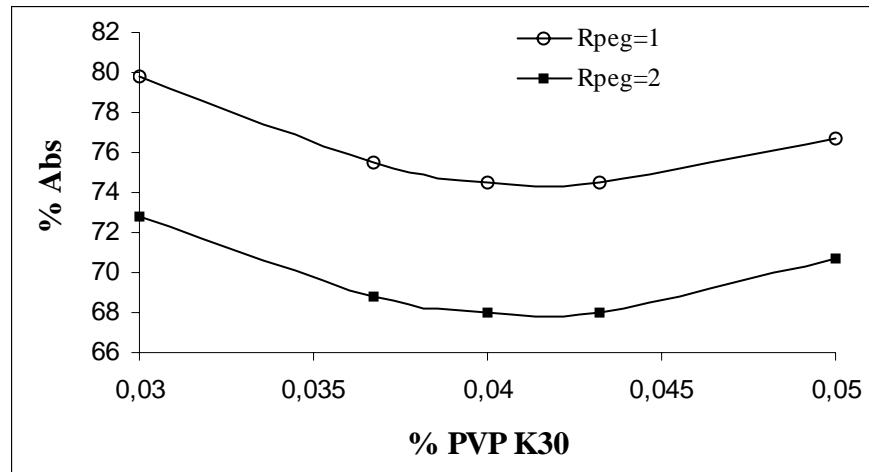


Figure 3.19 : Influence du Rpeg et du % PVP K30 sur le pourcentage d'absorption (% Abs)

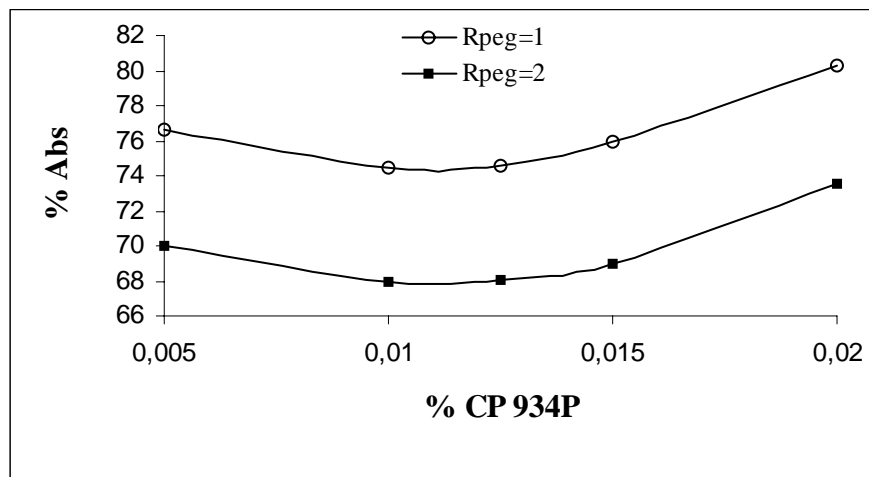


Figure 3.20 : Influence du Rpeg et du % CP 934P sur le pourcentage d'absorption (% Abs)

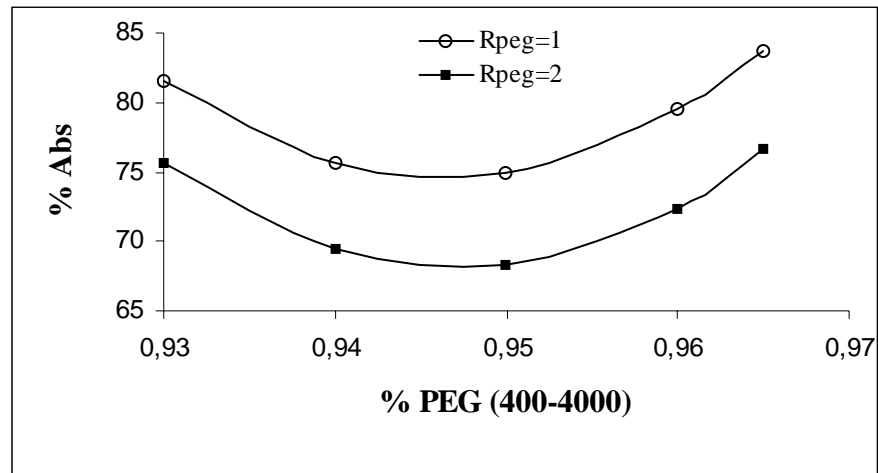


Figure 3.21 : Influence du % PEG (400-4000) et du Rpeg sur le pourcentage d'absorption (% Abs)

#### 3.3.2.4. Effet des facteurs de formulation sur le temps de la phase de saturation (ts)

Le rapport PEG400/PEG4000 a un effet négatif sur le temps associé à la phase de saturation du gel bioadhésif comme le montre la figure 3.22. Ainsi, il apparaît que plus le rapport augmente, plus le gel est souple et donc ne peut résister au flux important de pénétration de la salive au sein de sa matrice, ce qui va provoquer sa désintégration rapide.

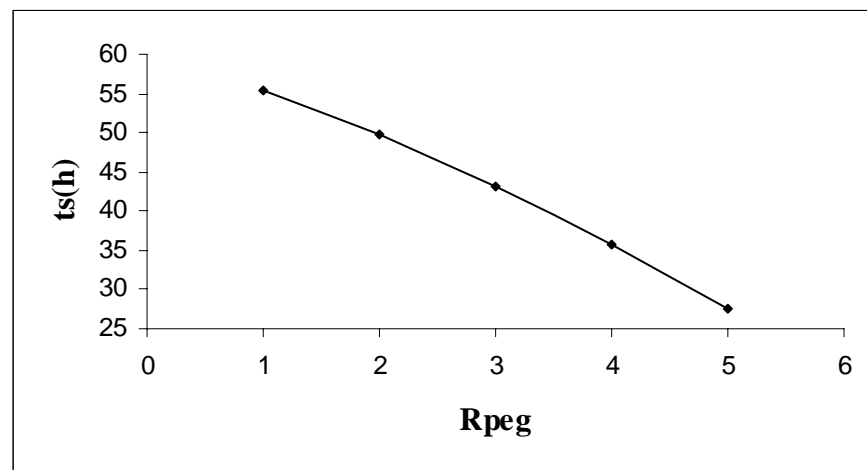


Figure 3.22 : Effet du rapport PEG400/PEG4000 sur le temps de la phase de saturation (ts)

La figure 3.23 montre que l'ajout du CP 934P fait augmenter le temps associé à la phase de saturation. Par contre, le mélange PEG(400-4000) fait diminuer le temps de

saturation. Néanmoins, l'effet du PVP sur le temps de la phase de saturation n'est pas très clair. Il semble que dans l'intervalle d'étude choisi [0,03-0,05], on a les mêmes variations.

L'effet du CP 934P confirme ceux observés en mesurant les propriétés viscoélastiques des bioadhésifs. L'augmentation de la concentration en polymère conduit à la formulation d'un bioadhésif rigide. Par contre, l'augmentation de la concentration en PEG dans la formulation conduit à l'obtention d'un gel moins rigide. Etant donné que le temps de la phase de saturation des matériaux est beaucoup plus long pour les surfaces rigides comparativement à celles qui le sont moins, les phénomènes observés confirment cette tendance ; ce qui expliquerait pourquoi, le temps de saturation augmente avec l'addition du CP et diminue avec le PEG (400-4000). Cependant, le phénomène observé avec le PVP ne suit pas cette tendance. Il existe probablement d'autres phénomènes responsables de cette situation.

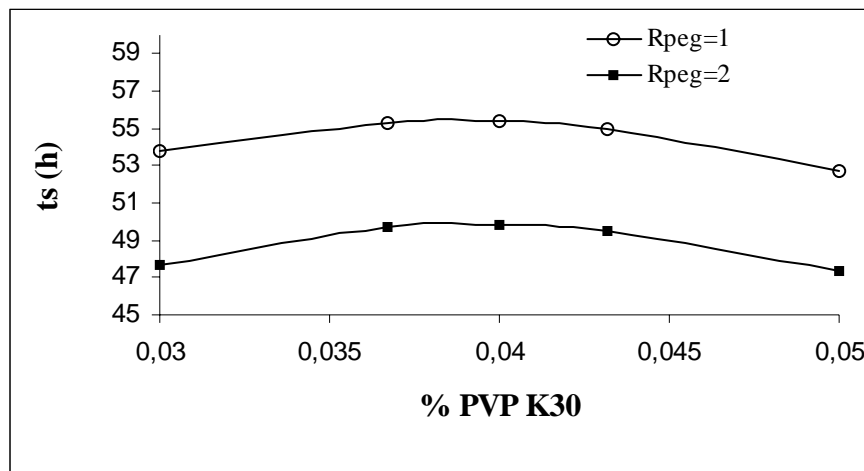


Figure 3.23 : Influence du % PVP K30 et du Rpeg sur le temps de la phase de saturation (ts)



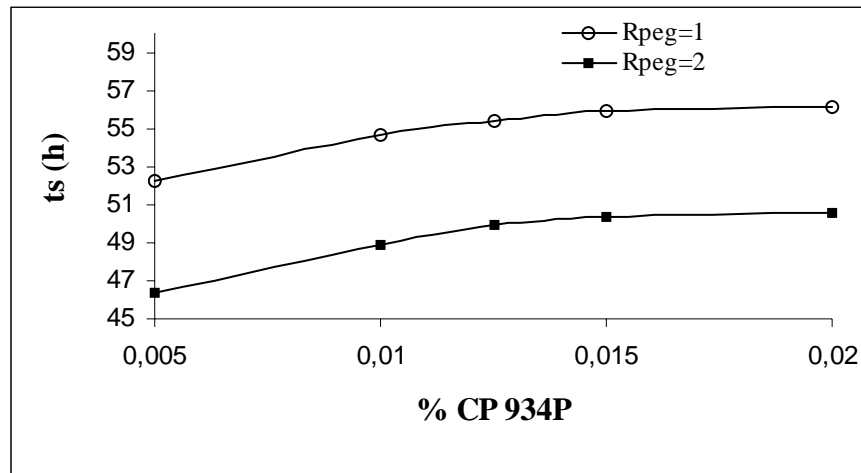


Figure 3.24 : Influence du Rpeg et du % CP 934P sur le temps de la phase de saturation (ts)

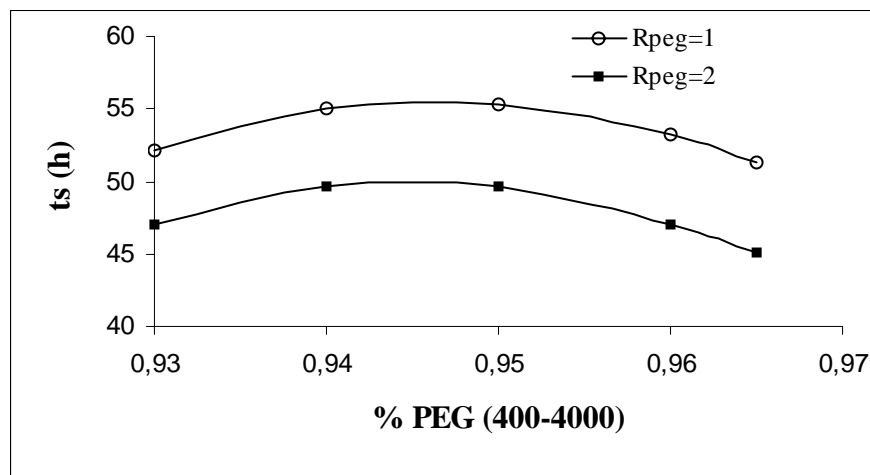


Figure 3.25 : Influence du Rpeg et du % PEG (400-4000) sur le temps de la phase de saturation (ts)

### 3.3.2.5. Effet des facteurs de formulation sur le pourcentage d'adhésion (% Adh)

De la figure 3.26, on remarque que le Rpeg fait abaisser l'adhésivité du gel. Ceci est plausible, du fait que ce rapport est proportionnel à la quantité du PEG400. Ce dernier fait disperser les macromolécules du Carbopol si bien que leur densité surfacique relative diminue. En conséquence, les interactions interfaciales d'adhésion entre ces macromolécules avec celles du mucus diminuent. L'autre effet néfaste du Rpeg sur l'adhésion, est le fait qu'il réduit la consistance du gel bioadhésif et donc ne peut se fixer sur la surface.

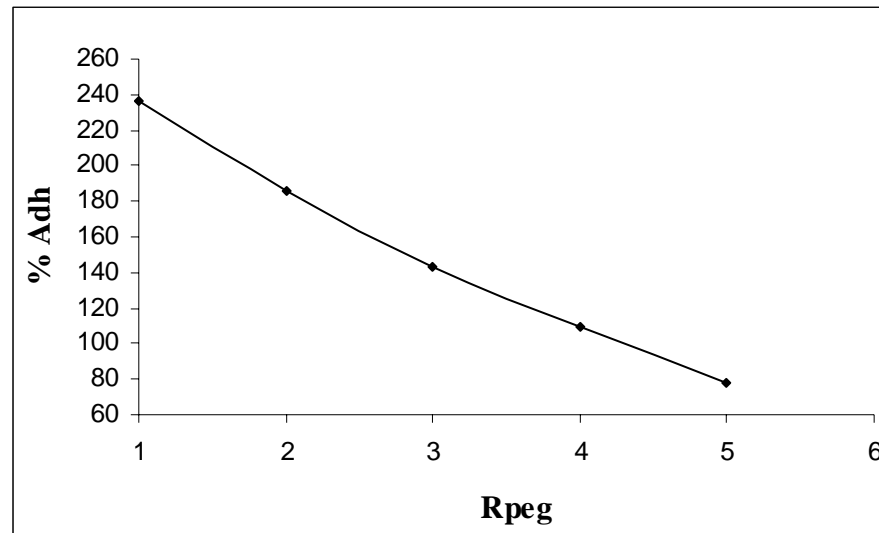


Figure 3.26 : Effet du rapport PEG400/PEG4000 sur le pourcentage d'adhésion (% Adh)

Les figures 3.27 et 3.28 montrent que le PVP et le CP 934P sont doués de propriétés adhésives. On note une augmentation de la force maximale nécessaire pour arracher le gel bioadhésif de son support, à savoir, de la solution de gélatine de 5% massique, lorsqu'on augmente la quantité de ces deux polymères. De même, il semble exister une relation proportionnelle entre la force de la rupture du gel bioadhésif avec la quantité de ces deux polymères utilisés [90].

Par contre, si on examine la figure 3.29, on note que le mélange PEG400-PEG4000 fait affaiblir l'adhésivité du fait que ce dernier, à une température de 37°C, le gel devient très délayé, et donc on n'aura pas une bonne adhésivité.

On peut donc faire une première conclusion sur ces observations. Pour que les propriétés du bioadhésif soient bonnes, il faut lui assurer donc une bonne rigidité et éviter par conséquent d'introduire de grandes quantités de PEG (400-4000) qui semble avoir un effet négatif sur un bon nombre de propriétés.

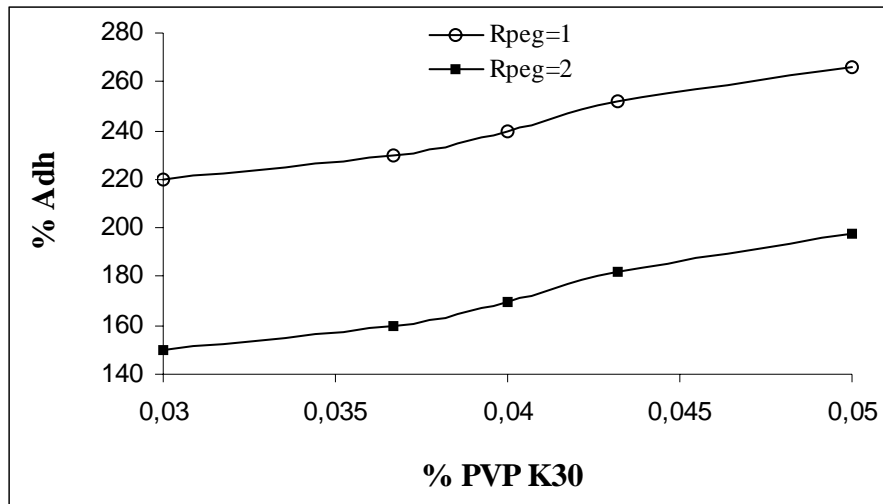


Figure 3.27 : Influence du Rpeg et du % PVP K30 sur le pourcentage d'adhésion (% Adh)

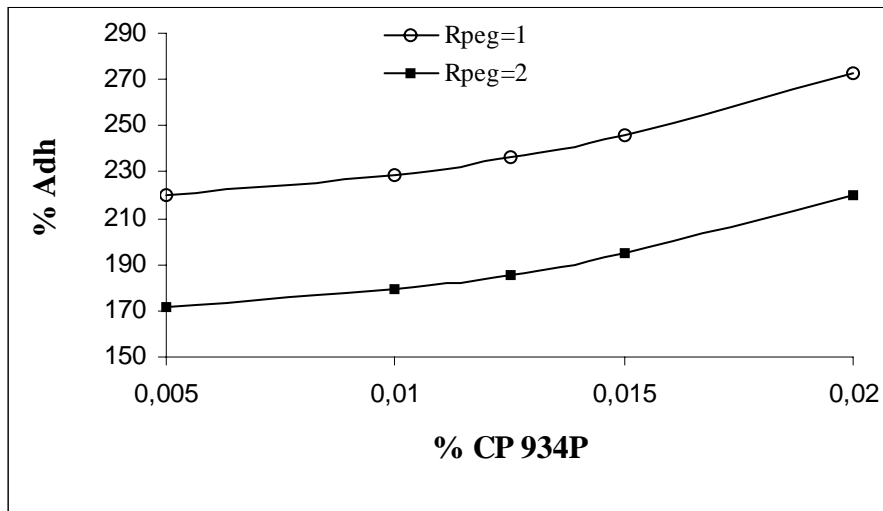


Figure 3.28 : Influence du % CP 934P et du Rpeg sur le pourcentage d'adhésion (% Adh)

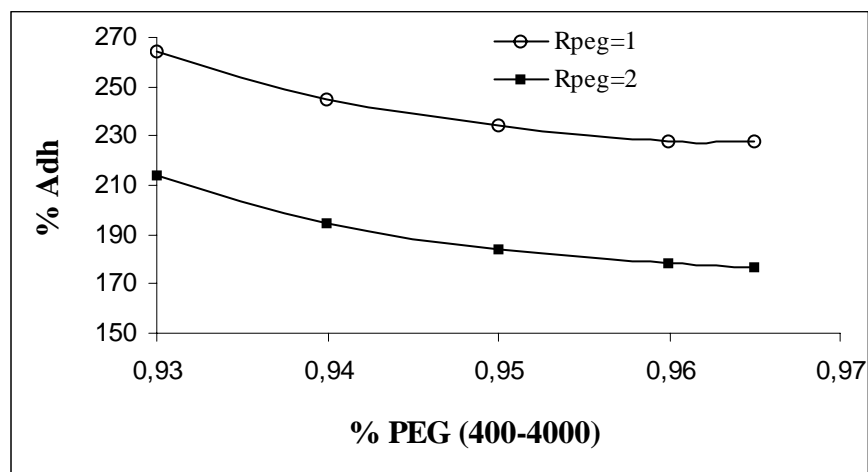


Figure 3.29 : Influence du % PEG (400-4000) et du Rpeg sur le pourcentage d'adhésion (% Adh)

### 3.3.3. Discussion

Il ressort de cette étude d'effets que parmi les facteurs favorisant la bioadhésion, on peut citer les facteurs qui sont liés au polymère lui-même, tels que la nature et le poids moléculaire du polymère bioadhésif.

En effet, on remarque que le PEG possède des propriétés indispensables au gel bioadhésif, essentiellement la fluidité du gel. Par ailleurs, comme il a été démontré dans les travaux de SHOJAEI et LI [54], que l'addition du PEG dans le polymère augmente le potentiel bioadhésif et améliore les propriétés extérieures du polymère bioadhésif pour la mucoadhésion. Néanmoins, lorsqu'il est utilisé en excès, il fragilise la structure polymérique quantifiée par le module de conservation et par la viscosité limite à vitesse de cisaillement nulle. Cette fragilisation de structure conduit inéluctablement vers une diminution du pourcentage d'absorption ainsi qu'une diminution du pourcentage d'adhérence. Dans l'intervalle d'étude choisi, il serait donc préférable d'utiliser de faibles quantités en PEG si l'on souhaite préserver les propriétés du polymère bioadhésif. Par ailleurs, le rapport PEG 400/PEG 4000 a un effet remarquable sur les propriétés du gel. Une augmentation de la quantité de PEG 400 dans la formulation conduit à davantage de fragilisation de la structure. Le PEG 400 a un faible poids moléculaire, il contribue à la dispersion des macromolécules enchevêtrées de la structure, ce qui conduit à une diminution des propriétés mécaniques et physico-chimiques du gel bioadhésif. Le rapport PEG400/PEG4000 fait abaissé l'adhésivité du gel bioadhésif, et on admet que l'adhésivité recherchée doit être importante et doit parfois se maintenir pendant plusieurs jours [91]. Les phénomènes d'adhésion sont très variés. Plusieurs théories ont été proposées qui permettent de décrire et, dans certains cas, d'expliquer les phénomènes observés [92]. Ces différentes théories ne s'appliquent pas indifféremment et ne sont pas forcément en accord les unes avec les autres. L'importance relative de telle ou telle théorie dépend des propriétés physico-chimiques et mécaniques, de l'adhésif lui-même et aussi du substrat sur lequel est réalisé l'adhésion.

Les effets des deux autres polymères, le PVP K30 et le CP 934P sont très positifs sur les propriétés mécaniques; ils contribuent tous les deux à l'augmentation du module de conservation et de la viscosité. Ainsi, ces deux polymères peuvent être considérés comme

agents gélifiants, du fait qu'ils contribuent à l'accroissement de la rigidité de la structure. Ceci permet de dire que ces deux éléments sont compatibles et constituent une synergie, quant à l'amélioration des propriétés gélifiantes du bioadhésif. Cette amélioration des propriétés mécaniques est accompagnée d'une amélioration des propriétés bioadhésives. En effet, l'augmentation de la masse moléculaire du polymère bioadhésif conduit à un enroulement des chaînes polymériques, ce qui conduit à l'obtention d'une structure rigide possédant une bonne mucoadhésion. Selon NAGAI et al. [38], l'introduction du CP fournit à la mucoadhésion en plus des propriétés mécaniques, une douceur proportionnée pour la préparation de bioadhésifs en forme de comprimés.

Par ailleurs, il faut noter que la complexation inter polymères a un effet bénéfique sur la force bioadhésive. En effet, GUPTA et al. [40] ont montré que le CP présente une forte complexation avec la polyvinylpyrrolidone (PVP), ce qui contribue à l'amélioration des propriétés bioadhésives. Ces résultats montrent donc que le CP 934P est doué de propriétés bioadhésives remarquables.

Les résultats d'étude des effets des facteurs de formulation sur les propriétés mécaniques et physico-chimiques d'un bioadhésif ont montré qu'il était possible de combiner le PEG avec du PVP mélangé avec du CP. Ce mélange a conduit à l'obtention d'un gel bioadhésif, qui testé in vitro, a montré une grande efficacité de bioadhésion. Les gels obtenus sont rigides et adhésifs. Par ailleurs, le PEG qui est un polymère hydrophile apporte à la formulation une souplesse lui permettant une application buccale.

## CONCLUSION

Pour être bioadhésive, la substance doit donc avoir un fort pouvoir hydratant et présenter des propriétés structurales assez fermes. Cependant, une hydratation trop importante, fragilise la structure et réduit l'efficacité à la bioadhésion, car elle conduit le plus souvent à une solution mucilagineuse qui perd ses propriétés adhésives. Ainsi, il est clair que les propriétés d'adhésion sont liées intimement aux caractéristiques rhéologiques et de gonflement.

Pour un rapport PEG400/PEG4000, une concentration de 3% en PVP K30 et une concentration de 2% en CP 934P nous a permis d'avoir les meilleures caractéristiques de viscoélasticité, d'absorption et d'adhésion, donc un gel bioadhésif de choix.

Au terme de cette étude d'effet et d'interaction inter-polymère, il a été constaté que ce travail n'est en fait qu'une étude préliminaire d'un projet dont l'objectif est le développement de médicaments bioadhésifs. On peut préconiser quant à la suite de ce travail, d'introduire dans le gel bioadhésif des substances actives médicamenteuses et de faire une étude biopharmaceutique, par analyse de la cinétique de libération de ces principes actifs in-vivo et in-vitro. Egalement, il est souhaitable d'envisager de conférer à ce système polymérique une forme galénique adéquate (comprimé, pastille ou autre) et voir l'incidence de cette forme sur les paramètres biopharmaceutiques et pharmacotechniques. En outre, on ne peut se passer d'une étude de stabilité du produit, ce qui permet de dégager une formule optimale et robuste, insensible aux aléas des conditions climatiques et du temps. En fin, des études clinique et toxicologique sont à entreprendre, pour garantir une qualité certaine du médicament sur les plans assurance, sécurité et efficacité.

**APPENDICE A**  
**LISTE DES SYMBOLES ET DES ABREVIATIONS**

% Abs	: Pourcentage d'absorption
% Adh	: Pourcentage d'adhésion
Ass	: Quantité de principe actif dans l'organisme à l'état d'équilibre
BET	: Brunauer, Emmet et Teller
C	: Concentration de la solution en polymère
CP	: Carbopol
$D_b$	: Coefficient de diffusion du matériau bioadhésif dans le mucus
$e_i$	: Résidu au point i
F	: Force
f(t)	: Fonction de fluage
G	: Module élastique
G'	: Module de conservation
$G'_0$	: Module de conservation au repos
G''	: Module de perte
$G''_0$	: Module de perte au repos
G*	: Module élastique complexe
g	: Accélération de la pesanteur
g(t)	: Fonction de relaxation
HEMA	: Méthacrylate Hydroxyéthylique
HPC	: Hydroxypropyl de cellulose
J	: Complaisance élastique
J*	: Complaisance élastique complexe
K	: Indice de consistance du fluide

K	: Constante de vitesse d'élimination
LHRH	: Luetinizing Hormone Releasing Hormone
l	: Profondeur de pénétration
$M_n$	: Masse moléculaire moyenne en nombre
$M_w$	: Masse moléculaire moyenne en poids
$M_i$	: Masse moléculaire du constituant i
MLR	: Régression multilinéaire
$M_p$	: Masse entrant dans l'organisme
n	: Paramètre relatif au mécanisme de diffusion
$n_i$	: Nombre de molécules ayant la masse moléculaire $M_i$
PA	: Principe actif
PAA	: Polycarbophil
PEG	: Polyéthylène glycol
PEG400	: Polyéthylène glycol de poids moléculaire 400
PEG4000	: Polyéthylène glycol de poids moléculaire 4000
pH	: Potentiel hydrogène
PLA	: Acide polylactique
PLAGA	: Polylactique-co-glycolique
PLS	: Partial Least Square
PVP	: Polyvinylpyrrolidone
$Q^2$	: Coefficient de prédiction
R	: Coefficient de corrélation
$R^2$	: Coefficient expliquant la variance
$R_{peg}$	: Rapport PEG400/PEG4000
S	: Paramètre de solubilité du polymère
T	: Température
t	: Temps
TGI	: Tube Gastro Intestinal
$t_s$	: Temps associé au début de la phase de saturation



$V$	: Volume molaire de la solution
$X$	: Facteur du plan
$Y$	: Réponse du plan
$\hat{y}_i$	: Réponse prédite au point $i$
$y_i$	: Réponse mesurée au point $i$
$\bar{y}$	: Moyenne de l'ensemble des réponses mesurées
$\Delta F$	: Variation de l'énergie libre
$\Delta H$	: Variation de l'enthalpie
$\Delta H_{\text{vap}}$	: Enthalpie d'évaporation de la solution
$\Delta S$	: Variation de l'entropie
$\gamma$	: Déformation de cisaillement
$\gamma_0$	: Amplitude maximale de la déformation
$\dot{\gamma}$	: Vitesse de cisaillement
$\delta$	: Déphasage entre la contrainte et la déformation
$\eta_0$	: Viscosité pour une vitesse de cisaillement nulle
$\theta$	: Température Thêta
$\lambda$	: Constante
$\mu$	: Viscosité dynamique
$\mu_s$	: Viscosité du solvant
$\mu_{\text{sp}}$	: Viscosité spécifique
$\mu_r$	: Viscosité relative
$\nu$	: Viscosité cinématique
$\rho$	: Masse volumique
$\tau$	: Contrainte de cisaillement
$\tau^*$	: Contrainte de cisaillement complexe
$\tau_0$	: Contrainte seuil
$\tau_o$	: Amplitude maximale de la contrainte
$\tau_{\text{sc}}$	: Contrainte seuil critique
$\varpi$	: Amplitude maximale de la contrainte
$\omega$	: Vitesse angulaire



## REFERENCES

1. Doelker, E., 'Propriétés des polymères et principes de préparations des systèmes polymériques', In formes pharmaceutiques nouvelles, Buri, P., Puisieux, F., Doelker, E. et Benoit, J.P., Tec et Doc, Lavoisier, Paris, (1985), 5-63.
2. Longer, M.A., Ch'ng, H.S. et Robinson, J. R., 'Bioadhesive polymers as platforms for oral controlled drug delivery. III. Oral delivery of chlorothiazide using a bioadhesive polymer', J. Pharm. Sci., V. 74, n° 406, (1985).
3. Peter, J. Tarcha, 'Polymers for Controlled Drug Delivery', CRC Press, Boca Raton, Florida, (1991), 100-125.
4. Wolf, H.M., Hoffmann, H.R., et Cordes, G., 'Development of processes and technology for adhesive-type transdermal therapeutic systems', In: Chien, Y.W., Marcel Dekker., Transdermal controlled systemic medications, New York, (1987), 365-378.
5. Hui, H.W. et Robinson, J.R., 'Ocular delivery of progesterone using a bioadhesive polymer', Int. J. Pharm., V. 26, n° 203, (1985), 85-92.
6. Aungst, B.J., Rogers, N.J., et Shefter, E., 'Comparison of nasal, rectal, buccal, sublingual and intramuscular insulin efficacy and the effects of a bile salt absorption promoter', J. Pharmacol. Exp. Ther., V. 244, (1988), 23-27.
7. Soyani, A.P. et Chien, Y.W., 'Systemic delivery of peptides and proteins across absorption mucosa', Crit. Rev. Therap. Drug Carrier Systems, V. 13, (1996), 184-185.
8. Adjei, A., Sundberg, D., Miller, J. et Chun, A. 'Bioavailability of leuprolide acetate following nasal inhalation delivery to rats and healthy humans', Pharm. Res., V. 9, (1992), 244-249.
9. Shimamoto, T., 'Pharmaceutical aspects. Nasal and depot formulations of leuprolide', J. Androl, V. 8, (1987), 114-116.
10. Dal Negra, R., Turco, P., Pomari, C. et Trevisan, F., 'Calcitonin nasal spray in patients with chronic asthma: a double-blind crossover study vs placebo', Int. J. Clin. Pharmacol. Ther. Toxicol., V. 29, (1991), 144-146.
11. Reginster, J.Y. et Lecart, M.P., 'Efficacy and safety of drugs for Paget's disease of bone', Bone, V. 17, (1995), 485-488.
12. Nagai T. et Machida, Y., 'Advances in drug delivery. Mucosal adhesive dosage forms', Pharma. Int. Engl., V. 11, (August 1985), 196-200.

13. Nagai, T., Nishimoto, Y., Nambu, N., Suzuki, Y. et Sekine, K., "Powder dosage form of insulin for nasal administration", *J. Contr. Rel.*, V. 1, n° 15, (1984), 17-26.
14. Leede, G.J., Boer, A.G., Portzger, E., Feijer, J. et Breimer, D.D., "Rate-controlled rectal drug delivery in man with a hydrogel preparation", *J. Contr. Rel.*, V.4, n°17, (1986), 31-38.
15. Williams, B.L., "Soluble Medicated Hydroxypropyl Cellulose Cartridge", U.S. Patent 4, 317, 447, (1982).
16. Faivre, V. "Bioadhésion", Laboratoire de pharmacie galénique, Paris, (2003).
17. Ponchel, G., "Systèmes d'administration immobilisés par le phénomène de bioadhésion", Université Paris-Sud, (2004).
18. Musolf, M.C., "Pressure-sensitive adhesives: science and engineering", in: Chien Y. W., Marcel Dekker, *Transdermal controlled systemic medications*, New York, (1987), 93-112.
19. Robert, C. et Buri, P., "Le mucus et son rôle dans les processus d'absorption des médicaments", *Pharm. Acta. Helv.*, V. 61, n° 8, (1986), 210-214.
20. Park, K. et Ch'ng, H.S., "Alternative approaches to oral controlled drug delivery: bioadhesives and in situ systems", in *Recent advances in drug delivery systems*, J. M. Anderson and Kim, S.W., Plenum Press, New York, (1984).
21. Allen, A., Bell, A., Mantle M. et Pearson, J.P., "The structure and physiology of gastrointestinal mucus, in *Mucus in health and disease-II* ", Chantler, E.N., Elder, J. B. et Elstein, M., Plenum Press, New York, (1982).
22. Peppas, N.A., Hansen, P.J. et Buri P.A., "A theory of molecular diffusion in the intestinal mucus", *Int. J. Pharm.*, V. 20, n° 107, (1984), 101-108.
23. Peppas, N.A. et Buri, P.J., "Surface, interfacial and molecular aspects of polymer bioadhesion on soft tissues" *J. Contr. Rel.*, V. 2, (1985), 257-275.
24. Prager, S. et Tirell, M., "the healing process at polymer- polymer interfaces", *J. Chem. Phys.*, V. 75, (1981).
25. Buri, P., "Formes Pharmaceutiques Nouvelles", Tec et Doc, Lavoisier, Paris, (1985), 377-378.
26. Park, K. et Robinson, J.R., "Bioadhesive polymers as platform for oral-controlled drug delivery: method to study bioadhesion", *Int. J. Pharm.*, V. 19, (1984).
27. Chen, J.J. et Cyr, G.N., "Compositions producing adhesion through hydratation, in: Adhesion in biological system", Manly, R. S., Academic press, New York, (1970).

28. Smart, J.D., Kellaway, I.W. et Worthington, E.C., "In vitro techniques for measuring mucoadhesion", *J. Pharm. Pharmacol.*, V. 34, n° 70, (1982), 70-77.
29. Smart, J.D., Kellaway, I.W. et Worthington, E.C., "An in vitro investigation of mucosa-adhesion materials for use in controlled drug delivery", *J. Pharm. Pharmacol.*, V. 36, n° 295 (1984), 19-25.
30. Mathiowitz, E., "Encyclopedia of controlled Drug Delivery", John Wiley et Sons Inc, New York, USA, V. 1-2 (1999).
31. Shojaei, A.H., "Buccal mucosa as a route for systemic drug delivery", *J. Pharm. Pharmaceut. Sci.*, V.1, n° 1, (1998), 15-30.
32. Duchene, D., Touchard, F. et Peppas, N. A., "Pharmaceutical and medical aspects of bioadhesive systems for drug administration". *Drug. Dev. Ind. Pharm.*, V. 14, (1988), 283-318.
33. Ishida, M., Nambu, N. et Nagai, T., "Highly viscous gel ointment containing Carbopol for application to the oral mucosa". *Chem. Pharm. Bull.*, V. 31, (1983), 4561-4564.
34. Ch'ng, H.S., Park, H., Kelly, P. et Robinson, J.R., "Bioadhesive polymers as platforms for oral controlled drug delivery II: Synthesis and evaluation of some swelling, water-insoluble bioadhesive polymers", *J. Pharm. Sci.*, V. 74, (1985), 399-405.
35. Gandhi, R.E. et Robinson, J. R., "Bioadhesion in drug delivery", *Ind. J. Pharm.Sci.*, V. 50, (1988), 145-152.
36. Leung, S.S. et Robinson, J.R., "Polymer structure features contributing to mucoadhesion : II", *J. Contr. Rel.*, V. 2, (1990), 187-194.
37. Lehr, C.M., Bouwstra, J.A., Schat, E.H. et Junginger, H.E., "In vitro evaluation of mucoadhesive properties of chitosan and some other naturel polymers", *Int. J. Pharm.*, V. 78, (1992), 43-48.
38. Nagai, T. et Machinda, Y., "Buccal delivery systems using hydrogels", *Adv. Drug Del. Rev.*, V. 11, (1993), 179-191.
39. Satoh, K., Takayama, K., Machida, Y., Suzuki, Y., Nakagaki, M. et Nagai, T., "Factors affecting the bioadhesive property of tablets consisting of hydroxypropyl cellulose and carboxyvinyl polymer", *Chem. Pharm. Bull.*, V. 37, (1989), 1366-1368.
40. Gupta, A., Garg, S., et Khar, R.K., "Interpolymer complexation and its effect on bioadhesion strength and dissolution characteristics of buccal drug delivery systems", *Drug. Dev. Ind. Pharm.*, V. 20, (1994), 315-325.
41. Anlar, S., Capan, Y., Guven, O., Gogus, A., Dlakara, T., et Hincal, A.A., "Formulation and in vitro-in vivo evaluation of buccoadhesive morphine sulfate tablets", *J. Pharm. Rev.*, V. 11, (1994), 231-236.

42. Anders, R. et Merkle, H., "Evaluation of laminated mucoadhesive patches for buccal drug delivery", *Int. J. Pharm.*, V. 49, (1989), 231-240.
43. Ishida, M., Nambu, N. et Nagai, T., "Mucosal dosage form of lidocaine for toothane using hydroxypropyl cellulose and carbopol", *J. Chem. Pharm. Bull.*, V. 30, (1982), 980-984.
44. Guo, J.H., "Investigating the surface properties and bioadhesion of buccal patches", *J. Pharm. Pharmacol.*, V. 46, (1994), 647-650.
45. Watanabe, K., Yakou, S. Takayama, K., Machinda, Y. et Nagai, T., "Drug release behaviors from hydrogel prepared with water soluble dietary fibers", *J. Pharm. Sci. Techn., Jpn*, 51, (1991), 29-35.
46. Anders, R., Merkle, H.P., Schurr, W. et Ziegler, R., "Buccal absorption of protirelin : an effective way to stimulate thyrotropin and prolactin", *J. Pharm. Sci.*, V. 72, (1983), 1481-1483.
47. Veillard, M.M., Longer, M.A., Martens, T.M. et Robinson, J.R., "Preliminary studies of oral mucosal delivery of peptide drugs", *J. Control. Rel.*, V. 6, (1987), 123-131.
48. Park, H. et Robinson, J.R., "Mechanisms of mucoadhesion of poly(acrylic acid) hydrogels", *Pharm. Res.*, V. 4, (1987), 457-464.
49. Garcia-Gonzalez, N., Kellaway, I., Blanco-Fuente, H., Anguiano-Igea, S., Delgado-Charro, B. Otero-Espinar, F. et Blanco-Mendez, J., "Design and evaluation of buccoadhesive metoclopramide hydrogels composed of poly(acrylic acid) crosslinked with sucrose", *Int. J. Pharm.*, V. 100, (1993), 65-70.
50. Leug, S. et Robinson, J.R., "The contribution of anionic polymer structural features to mucoadhesion", *J. Control. Rel.*, V. 5, (1988), 223-231.
51. Bodde, H.E., De Vries, M.E. et Junginger, H.E., "Mucoadhesive polymers for the buccal delivery of peptides, structure-adhesiveness relationships", *J. Control. Rel.*, V. 13, (1990), 225-231.
52. Shojaei, A.H. et Li, X., "Novel copolymers of acrylic acid and poly ethylene glycol monomethylether monomethacrylate for buccal mucoadhesion: Preparation and surface characterization", *J. Pharm. Res.*, V. 12, n° 1, (1995).
53. Li, X. et Shojaei, A.H., "Novel copolymers of acrylic acid and poly ethylene glycol monomethylether monomethacrylate for buccoadhesion: In vitro assessment of buccoadhesion and analysis of surface free energy, Proceed.". *Int. Symp. Control. Rel. Bioact., Mater*, V. 23, (1996), 165-166.
54. Shojaei, A.H. et Li, X., "Mechanisms of buccal mucoadhesion of novel copolymers of acrylic acid and poly ethylene glycol monomethylether monomethacrylate", *J. Control. Rel.*, V. 47, (1997), 151-161.

55. Shojaei, A.H. et Li, X., "Determination of transport route of acyclovir across buccal mucosa", *Proceed. Int. Symp. Control. Rel. Bioact., Mater*, V. 24, (1997), 427-428
56. Cassidy, J.P., Landzert, N.M. et Quadros, E., "Controlled delivery of buprenorphine", *J. Control. Rel.*, V. 25, (1993), 21-29.
57. De Grande, G., Benes, L., Horriere, F., Karsenty, F., LaCoste, C., McQuinn, R., Guo, J. et Scherrer, R., "Specialized oral mucosal drug delivery systems" : Patches, in eds. M. J. Rathbone, *Oral Mucosal Drug Delivery*, Marcel Dekker, Inc, New York, , (1996), 285-318.
58. Benes, L., "Transmucosal, oral controlled-release, transdermal drug administration in human subjects : A crossover study with melatonin", *J. Pharm. Sci.*, V. 86, (1997), 1115-1119.
59. Nakane, S., Kakumoto, M., Yulimatsu, K. et Chien, Y.W., "Oral mucosal delivery of LHRH: Pharmacokinetic studies of controlled and enhanced transmucosal permeation", *Pharm. Dev. Tech.*, V. 1, (1996), 251-259.
60. Yukimatsu, K., Nozaki, Y., Makumoto, M. et Ohta, M., "Development of a transmucosal controlled-release device for systemic of antianginal drugs pharmacokinetics and pharmacodynamics", *Drug Dev. Ind. Pharm.*, V. 20, (1994), 503-534.
61. Nozaki, Y., Ohta, M., et Chien, Y.W., "Transmucosal controlled systemic delivery of isosorbide dinitrate: in vivo/in vitro correlation", *J. Control. Rel.*, V. 43, (1997), 105-114.
62. Ram, A., "Fundamentals of polymer engineering", Plenum Press, New York, (1997).
63. Stokes, R.J. et Evans, D.F., "Fundamentals of Interfacial Engineering", Wiley - VCH. INC, New York, (1997).
64. Puisieux, F. et Seiller, M. Galenica 5, "Les systèmes dispersés, Agents de surface et émulsions", Tec et Doc, Lavoisier, Paris, (1983).
65. Dickinson, E., "Les Colloïdes alimentaires", Masson, Paris, (1996).
66. Mezger, T.G., "The Rheology Handbook", Hannoprint, Hannover, (2002).
67. Ferry, J.D., "Viscoelastic properties of polymers", Wiley, New York, (1980).
68. Couarraze, G. et Grossiord, J.L., "Initiation à La rhéologie", Tec et Doc, Lavoisier, Paris, (1991).
69. Carstensen, J.T., "Formes Pharmaceutiques Nouvelles", Lavoisier, Paris (1985).
70. Champetiers, G. , "Chimie Macromoléculaire II", Hermann, Paris, (1972).

71. Jones, D.S., Woolfson, D., et Brown, A.F., "Textural, viscoelastic and mucoadhesive properties of pharmaceutical gels composed of cellulose polymer", *Int. J. Pharm.*, V. 151, (1997), 223-233.
72. BASF, "Produits chimiques fins. Type de Kollidon pour l'industrie pharmaceutique". Registre 2, MEF 129 f, (Février 1986).
73. Kibbe, A.H., "Handbook of pharmaceutical excipients ", The Pharmaceutical Press, London and American Pharmaceutical Association, Washington, (2000).
74. Wade, A., Weller, J. P., "Handbook of pharmaceuticals excipients", The Pharmaceutical Press, London and American Pharmaceutical Association, Washington, (1994).
75. Le Hir, A., "Pharmacie Galénique", Masson, Paris, (1997).
76. Yvonne, T.F., Tan. Kok Khiang Peh, et O. Al-Hanbali, "Effect of Carbopol and Polyvinylpyrrolidone on the Mechanical, Rheological, and Release Properties of Bioadhesive Polyethylene Glycol Gels", *J. AAPS. Pharm. Sci. Tec.*, V. 1, n° 24, (2000), 29-37.
77. Ganong, W.F., "Physiologie médicale", Masson, Paris, (1977).
78. Silberberg, A., Meyer, F.A., Gilboa, A. et Gelman, R.A., "Function and properties of epithelial mucus. In « Mucus in health and disease II»", Chantler, N.E., Elder, J.B. et Elstein, M., Plenum press, New York, (1982), 171-180.
79. Silberberg, A. et Meyer, F.A., "Structure and function of mucus. in « Mucus in health and disease II»", Chantler, N.E., Elder, J.B. et Elstein, M., Plenum press, New York, (1982), 53-74.
80. Clamp, J.R. "Mucus in health and disease. in: « Mucus in health and disease II»", Chantler, N.E., Elder, J.B. et Elstein, M., Plenum press, New York, (1982), 1-15.
81. Bushana Rao K.S.P. et Masson, P.L. "A tentative model for the structure of bovine oestrous cervical mucin. in: « Mucus in health and disease II»", Chantler, N.E., Elder, J.B., et Elstein, M., Plenum press, New York, (1982), 275-282.
82. Hatcher, V.B. et Jeanloz, R.W., "Méthodologie de la structure et du métabolisme des glycoconjugués I", Montreuil, M.J., CNRS, Paris, (1974), 329-338.
83. Allen, A., Plain, R.H. et Robson, T.R., *Nature* 264, V. 88, (1976).
84. Pearson, J., Allen, A. et Venables, C., *Gastroenterology* 78, 709, (1980).
85. Forstner, J.F., Jabbal, I. et Forstner, G., *Can. J. Biochem.*, 51, (1973).
86. Buri, P., "Formes Pharmaceutiques Nouvelles", Tec et Doc, Lavoisier, Paris, (1985), 213-227.



87. Benoit, D., Tourbier, Y. et Tourbier, S. ‘‘Plans d’expériences : Construction et Analyse’’, Tec et Doc, Lavoisier, Paris, (1994).
88. Schimmerling, P., Sisson, J.C. et Zaidi, A., ‘‘Pratique des plans d’expériences’’, Tec et Doc, Lavoisier, Paris, (1998).
89. Sado G.M., et Sado, C., ‘‘Les plans d’expériences’’, AFNOR, (2000).
90. Yvonne, T.F.T., Kok Khiang Peh, et O. Al-Hanbali, ‘‘Investigation of interpolymer complexation between Carbopol and various grades of polyvinylpyrrolidone and effects on adhesion strength and swelling properties’’, J. Pharm Pharmaceut. Sci., V. 4, n°1, (2001), 7-14.
91. Ponchel, G., ‘‘Formes pharmaceutiques pour application locale’’, Tec et Doc, Lavoisier, Paris, (1992), 367-394.
92. Wu, S., ‘‘Polymer interface and adhesion’’, Marcel Dekker, New York, (1982).