

RÉPUBLIQUE ALGÉRIENNE DÉMOCRATIQUE ET POPULAIRE
Ministère de l'Enseignement Supérieur et de la Recherche Scientifique

UNIVERSITÉ de BLIDA 1
Faculté de Technologie

Département de Génie des Procédés
Laboratoire de Génie Chimique



Mémoire

En vue de l'obtention du diplôme de

MASTER PROFESSIONNEL EN GENIE DES PROCÉDES

Spécialité : Pharmacie Industrielle

Intitulé du mémoire

**Développement d'un nouveau nanocomposite
renforcé par les nanotubes de carbone pour la
délivrance d'un principe actif anti-inflammatoire**

Présenté par :

Amina AIT-MIHOUB

Ibtissem LAHCENE

Encadré par :

Pr. Amel HADJ-ZIANE

Maroua STASAIID

Année universitaire 2018/2019

A mes chers parents

*Nulle dédicace ne puisse exprimer mes sincères sentiments
pour leur puissance illimitée, leur encouragement continu et
leur aide.*

*En témoignage de mon profond amour et respect pour leur
grand sacrifice.*

A tous ceux que je ne nomme pas, mais qui se reconnaîtront...

REMERCIEMENTS

On tient profondément à remercier ALLAH, le tout puissant qui a prescrit que ce travail voit la lumière et qui nous a donné le savoir, la volonté, la force et le courage pendant toute la période de nos études.

Tout d'abord, nous remercions énormément nos chers parents qui ont été d'une aide et d'un soutien très précieux par leurs prières et leurs encouragements tout au long de notre cursus.

Ce travail réalisé au laboratoire de Génie Chimique au département de Génie des Procédés ne serait pas aussi riche et n'aurait pas pu avoir le jour sans l'aide des gens qui méritent amplement d'être remerciés.

Nous tenons à témoigner de notre profonde gratitude à notre chère promotrice Madame Hadj-Ziane Amel pour l'effort fourni, les conseils prodigués, sa patience et sa persévérance tout le long de ce mémoire.

Nous remercions également notre Co-promotrice Mlle. Stasaid Maroua pour sa disponibilité, son aide ainsi que son soutien.

Nos remerciements s'adressent également à tous nos enseignants pour leurs générosités et la grande patience dont ils ont su faire preuve malgré leurs charges académiques et professionnelles.

Nous remercions également les membres de jury, pour l'honneur qu'ils nous font en acceptant de juger ce modeste travail et de participer à la soutenance.

On exprime nos sincères remerciements à toute l'équipe du laboratoire de génie chimique et nos collègues qui ont partagé avec nous les hauts et les bas durant toute cette période.

Nous exprimons notre reconnaissance à Mlle Makaoui Nassima, Chef de service analytique au centre de recherche et développement de SAIDAL pour nous avoir accueilli au CRD et aidé à réaliser les analyses spectrométriques (FTIR) et les tests in-vivo. Ainsi que tout le personnel de Centre de développement des technologies avancés CDTA pour les analyses MEB et Raman.

Il est difficile de faire des remerciements complets et « représentatifs » alors on tient juste à souligner un point, on a apprécié de travailler avec toute personne ayant contribué de près ou de loin à la réalisation de ce modeste travail.

MERCI

الملخص:

الهدف من هذه الدراسة هو اضافة النانو أنابيب الكربونية للكزونتان المعالجة كيميائيا لتصنيع مركب نانوي جديد يستعمل كجهاز للتحرير المطول لمضاد الالتهاب عبر الجلد. ان التعديل الكيميائي للكزونتان عن طريق الكربوكسيمثيل يطور من خصائصها مما يساعد على الحفاظ على بنية الهيدروجيل، وهذا ما اكدته التحاليل الطيفية و الفيزيوكيميائية. تمت دراسة خصائص المركبات المنتجة والتأكد من تعلق الانابيب النانوية على الهيدروجيل عن طريق الاشعة تحت حمراء والمجهر الالكتروني. تبين ان اضافة الانابيب النانوية قد ضاعف الخصائص الميكانيكية ومرونة الهيدروجيل عشر اضعاف ما ان كفاءة احتواء الديكلوفيناك قد ارتفعت حتى قيمة 74,5 ٪ كما ان الهيدروجيل المحمل بهذه الاخيرة أظهر تحريراً مطولاً عبر الجلد عكس الكزونتان وحدها. ثبت ان النشاط المضاد للالتهاب الذي اظهرته التحاليل في الجسم الحي عن طريق تحفيز الكراجينين قد أبرز بوضوح الهدف من تطوير المركبات النانوية لتحرير المادة الفعالة.

الكلمات المفتاحية: الكزونتان، لكربوكسيمثيل، نانو أنابيب الكربونية، مركب نانوي، مضاد للالتهاب.

Abstract: Novel carboxymethylxanthan gum (CMG)-Doublewalled carbon nanotube (CNT) nanocomposite were synthesized as potential device for sustained transdermal release of an anti-inflammatory.

The modification of xanthan by carboxymethylation improves the properties of the polymeric films, making it possible to design the hydrogel matrix for the encapsulation of diclofenac sodium, justified by the spectroscopic and physicochemical analyzes.

The grafting of the doublewalled CNT on the polymeric matrix of the CMX was demonstrated by FTIR spectroscopy and by scanning electron microscopy (SEM).

CNTs have given the film hydrogels interesting mechanical properties justified an increase of 10 times in viscoelasticity.

The trapping efficiency of the active ingredient increases with the addition of the CNTs reaching a value of 74.55%. In addition, CNT-loaded hydrogels exhibited a slower and more controlled transdermal release than neat CMX because of their higher viscous resistances.

The anti-inflammatory activity carried out by in-vivo tests via the induction of carrageenan has been proven and has clearly highlighted the interest of developing the nanocomposite for the release of the active ingredient with a dose of 2.

Key words: xanthan, carboxymethylation, carbon nanotubes, nanocomposite, anti-inflammatory.

Résumé : Un nouveau nanocomposite à base de carboxyméthyle xanthane (CMX) et de nanotubes de carbone (NTC) a été synthétisé en tant que dispositif potentiel pour la libération prolongée d'un anti-inflammatoire par voie transdermique.

La modification du xanthane par carboxyméthylation améliore les propriétés des films polymériques, permettant de concevoir la matrice d'hydrogel pour l'encapsulation du diclofénac sodique, justifiés par les analyses spectroscopiques et physico-chimiques.

Le greffage des NTC bi-parois sur la matrice polymérique de la CMX a été mise en évidence par les spectroscopies FTIR et par la microscopie électronique à balayage MEB.

Les NTC ont conféré aux films d'hydrogels des propriétés mécaniques intéressantes justifiées par une augmentation de 10 fois de la viscoélasticité. L'efficacité de piégeage du PA augmente avec l'ajout des NTC atteignant une valeur de 74.55 %. De plus, les hydrogels chargés en NTC ont présenté une libération transdermique plus lente et plus contrôlée que la CMX pure en raison de leurs résistances visqueuses la plus élevée.

L'activité anti-inflammatoire réalisée par des tests in-vivo via l'induction de carragénine a été prouvée et a bien mis en relief l'intérêt de l'élaboration du nanocomposite pour le relargage du principe actif avec une dose de 2.

Mots clés : xanthane, carboxyméthylation, nanotubes de carbone, nanocomposite, anti-inflammatoire.

SOMMAIRE

RESUME

REMERCIEMENT

SOMMAIRE

LISTE DES ABREVIATIONS

LISTE DES FIGURES

LISTE DES TABLEAUX

INTRODUCTION GENERALE	1
1. LES HYDROGELS	3
1.1. Introduction.....	3
1.2. Propriétés des hydrogels.....	3
1.3. Classification des hydrogels.....	4
1.4. Mécanisme du gonflement des hydrogels.....	6
1.4.1. Hydrogels sensibles au pH.....	7
1.4.2. Hydrogels sensibles à la température.....	8
1.5. Voies d'administration des hydrogels.....	9
2. LES NANOTUBES DE CARBONE ET LES NANOCOMPOSITES	10
2.1. LES NANOTUBES DE CARBONE	10
2.1.1. Introduction.....	10
2.1.2. Différents types des nanotubes de carbone.....	11
2.1.3. Propriétés des nanotubes de carbone	11
2.1.3.1. Propriétés mécaniques.....	12
2.1.3.2. Propriétés électriques.....	13
2.1.4. Applications biomédicales des nanotubes de carbone	13
2.1.5. Toxicité des nanotubes de carbone	15
2.2. LES NANOCOMPOSITES	16

2.2.1. Définition des nanocomposites.....	16
2.2.2. Classification des nanocomposites.....	17
2.2.3. Nanocomposites Hydrogels.....	17
2.2.3.1. Propriétés des nanocomposites hydrogels.....	18
2.2.4. Nanocomposites hydrogels à base des nanotubes de carbone.....	19
2.2.4.1. Etat de l’art sur le renforcement des hydrogels par les NTC.....	20
3. LES ANTI-INFLAMMATOIRES ET LES PATCHS TRANSDERMIQUES.....	22
3.1. LES ANTI-INFLAMMATOIRES	22
3.1.1. Introduction.....	22
3.1.2. Anti-inflammatoires stéroïdiens (AIS) : les corticoïdes.....	22
3.1.3. Anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS).....	23
3.1.3.1. Mécanisme d’action des AINS.....	23
3.1.3.2. Classification des AINS.....	24
3.1.3.3. Propriétés pharmacologiques des AINS.....	25
3.1.3.4. Effets indésirables des AINS.....	25
3.2. LES PATCHS TRANSDERMIQUES	26
3.2.1. Introduction.....	26
3.2.2. Définition des patchs	27
3.2.3. Types de patch.....	27
3.2.4. Critères de choix du type de patch.....	28
3.2.5. Site d’application	28
3.2.6. Avantages du patch transdermique	29
3.2.7. Fonctionnement d’un patch transdermique	29
4. MATERIELS ET METHODES.....	
4.1. Introduction.....	
4.2. Matières premières.....	

4.2.1. Gomme de xanthane (GX).....	
4.2.1.1. Généralité sur la gomme xanthane.....	
4.2.1.2. Aspect et solubilité de la gomme xanthane.....	
4.2.1.3. Structure de la gomme xanthane.....	
4.2.1.4. Propriétés de la gomme xanthane.....	
4.2.1.5. Modification de la gomme xanthane.....	
4.2.2. Nanotubes de carbone bi-parois.....	
4.2.3. Diclofénac sodique.....	
4.2.3.1. Généralités sur le diclofénac sodique	
4.2.3.2. Caractéristiques physico-chimiques du diclofénac sodique.....	
4.2.4. Produits chimiques	
4.3. Protocoles expérimentaux	
4.3.1. Protocoles de modification de la GX.....	
4.3.2. Protocole d'extraction des NTC bi-parois.....	
4.3.3. Protocole de synthèse du nanocomposite hybride	
4.4. Méthodes de caractérisation.....	
4.4.1. Par spectroscopie infrarouge à transformée de Fourier (FTIR)	
4.4.2. Par microscope électronique à balayage (MEB)	
4.4.3. Détermination du degré de substitution de la GX (DS)	
4.4.4. Analyses du comportement rhéologique	
4.4.5. Tests de gonflement	
4.4.6. Études sur l'efficacité de piégeage de PA	
4.4.7. Eude de libération du principe actif	
4.4.8. Étude transdermique in vitro sur la libération du principe actif	
5. RESULTATS ET DISCUSSION.....	43
5.1. Introduction.....	43
5.2. Caractérisation de la CMX.....	43

5.2.1. Mécanisme réactionnel de la carboxyméthylation	43
5.2.2. Aspect macroscopique du produit élaboré	43
5.2.3. Par spectroscopie infrarouge à transformée de Fourier (FTIR).....	44
5.2.4. Détermination du degré de substitution (DS)	47
5.2.5. Par microscopie optique.....	48
5.3. Caractérisation des NTC bi-parois.....	49
5.3.1. Extraction des NTC bi-parois	49
5.3.2. Par spectroscopie infrarouge à transformée de Fourier (FTIR)	50
5.3.3. Par spectroscopie Raman.....	51
5.4. Caractérisation du nanocomposite hybride	52
5.4.1. Fonctionnalisation et dispersion des nanotubes de carbone	52
5.4.2. Par Spectroscopie infrarouge à transformée de Fourier (FTIR)	53
5.4.3. Observations par microscope électronique à balayage (MEB)	54
5.4.3. Par analyse du comportement rhéologique	55
5.2.4. Tests de gonflement	57
5.5. Études sur l'efficacité de piégeage de PA	59
5.6. Etude de libération du principe actif.....	60
5.7. Etude in-vivo de la probabilité de libération des NTC.....	62
CONCLUSION GENERALE	63
REFERENCES	
ANNEXES	

Appendice A

LISTE DES ABREVIATIONS

DDS : Drug Delivery System.

NTC : Nanotubes de Carbone.

GX : Gomme Xanthane

CMX : Carboxymethyle Xanthane.

pH : Potentiel Hydrogène.

PA : Principe Actif.

Pka : Constante d'acidité.

UCST : Température de Solution Critique Supérieure.

LCST : Température de Solution Critique Inférieure.

SWCNT : Single Walled Carbon Nanotubes.

MWCNT : Multi Walled Carbon Nanotubes.

DWCNT : Double Walled Carbon Nanotubes.

PGS : Poly Glycérol Sébacate.

PVA : Alcool Polyvinylique.

MET : Microscopie Electronique en Transmission.

SEM : Scanning Electron Microscopy.

AI : Anti-Inflammatoire.

AIS : Anti-Inflammatoire Stéroïdien.

AINS : Anti-Inflammatoire Non Stéroïdien.

COX : Cyclooxygénase.

PG : Prostaglandines.

TXA : Thromboxanes.

DFG : Débit de Filtration Glomérulaire.

FDA : Food And Drug Administration.

EI : Effets Indésirables.

ED : Epiderme.

D : Derme.

HD : Hypoderme.

CIRIMAT : Centre De Recherche Et D'ingénierie Des Matériaux.

CCVD : Catalytic Chemical Vapor Deposition.

FT : Four Tubulaire.

DFG : Filtration Glomérulaire.

FVG : Flacon Laveur Pour Vérifier La Circulation Du Gaz.

CTAB : Bromure De Cetyltriméthylammonium.

AMCA : Acide Monochloroacétique.

DS : Degré De Substitutions.

WE : Masse Initiale.

UV : Ultra Violet

FTIR : Spectroscopie Infrarouge A Transformée De Fourier.

LISTE DES FIGURES

Figure 1.1	Représentation schématique d'un hydrogel piégeant les molécules d'eau.	03
Figure 1.2	Hydrogels utilisés dans la délivrance des médicaments.	04
Figure 1.3	Structure des hydrogels a) cationiques et b) anioniques.	04
Figure 1.4	Types de réticulations dans les hydrogels.	05
Figure 1.5	Classification des hydrogels en fonction de différents paramètres.	06
Figure 1.6	Schéma de la structure moléculaire du réseau d'hydrogel.	07
Figure 1.7	a) Les hydrogels ioniques b) le gonflement dépendant du pH et mécanisme de libération du médicament.	08
Figure 1.8	Un concept simplifié de la délivrance des médicaments par hydrogel par changement de température et de pH	09
Figure 1.9	Voies d'administration des hydrogels.	09
Figure 2.1	Différentes formes allotropiques du carbone a) fullerène b) nanotube de carbone c) diamant d) graphène e) graphite.	10
Figure 2.2	Différentes conformations géométriques des nanotubes de carbone.	11
Figure 2.3	Structure atomique obtenue par flexion d'un SWNT, L'échelle d'énergie de déformation va de 0 à 1,2 eV / atome, de gauche à droite.	13
Figure 2.4	a) Illustration schématique de la chiralité des NTC, b) type d'hélicité d'un nanotube mono-paroi.	13
Figure 2.5	Administration des molécules médicamenteuses par un système à base de NTC.	14
Figure 2.6	Application des NTC dans l'ingénierie tissulaire.	15
Figure 2.7	Classification des nanocomposites.	17
Figure 2.8	Synthèse des nanocomposites hydrogels.	18
Figure 2.9	Nanocomposite hydrogel à base des NTC dans la délivrance des médicaments.	19
Figure 2.10	NTC Fonctionnalisés dans la matrice polymérique.	20

Figure 3.1	a) la biosynthèse du cortisol et (b) la molécule du cortisol.	22
Figure 3.2	Schéma représentatif du mécanisme d'action des AINS.	24
Figure 3.3	Différentes classifications des AINS.	25
Figure 3.4	Aspect des patches à réservoir et à matrice.	28
Figure 3.5	Diffusion transcutanée de la substance active à partir du patch.	30
Figure 4.1	Structure de la gomme xanthane.	32
Figure 4.2	Réacteur utilisé pour la synthèse des NTC bi parois à partir CH ₄ .Four tubulaire(FT), où l'en introduit la nacelle avec le catalyseur alimenté par N ₂ ou CH ₄ +H ₂ . Débitmètre massique (DBM). Flacon laveur pour vérifier la circulation du gaz (FVG). Flacon antiretour de l'eau dans le réacteur (FG)	34
Figure 4.3	Formule développée du diclofénac sodique.	35
Figure 4.4	Sels de diclofénac utilisés en thérapeutique.	35
Figure 4.5	Schéma représentant les différentes étapes d'extraction des NTC bi- parois	38
Figure 4.6.	Lot de souris utilisé dans l'étude de toxicité.	42
Figure 5.1	Poudre de la : a) CMX b) xanthane native.	44
Figure 5.2	Structure du xanthane carboxyméthylée.	44
Figure 5.3	Les spectres IR de : a) xanthane native, b) CMX ₁ , c) CMX ₂ , d) CMX ₃ .	45
Figure 5.4	Les courbes potentiométriques de la a) CMX ₁ , b) CMX ₂ , c) CMX ₃ , d) gomme xanthane native.	47
Figure 5.5	Images prises par microscope optique des différentes poudres de a) la xanthane native, b) la CMX ₁ c) CMX ₃ .	49
Figure 5.6	Extraction des NTC bi-parois à partir de la poudre composite.	50
Figure 5.7	Spectres FTIR des NTC a) brutes b) fonctionnalisés.	50
Figure 5.8	Spectres Raman des NTC a) extrait de la poudre composite b) de référence.	51
Figure 5.9	a) La bonne dispersion des NTC fonctionnalisés, b) la sédimentation des NTC non fonctionnalisés.	52
Figure 5.10	Etapes de la fonctionnalisation et la conception du nanocomposite.	53
Figure 5.11	Spectres FTIR de la CMX-NTC1 et la CMX.	53

Figure 5.12	Images prises par MEB du a) nanocomposite CMX-NTC1 b) film membranaire de la CMX.	55
Figure 5.13	Courbes de viscoélasticité de la a) CMX-NTC ₁ , b) CMX-NTC ₂ , c) CMX.	56
Figure 5.14	Comparaison du comportement élastique (G') des différents échantillons, avec et sans NTC.	57
Figure 5.15	Taux de gonflement des différentes membranes élaborées.	58
Figure 5.16	Films membranaires de (a) la CMX-NTC ₁ et (b) de la CMX.	60
Figure 5.17	Profil de libération du PA à partir de la CMX et la CMX-NTC1.	61

LISTE DES TABLEAUX

Tableau 4.1	Liste des produits utilisé lors de notre expérience.	36
Tableau 4.2	Fractions massiques d'acide monochloroacétique.	37
Tableau 5.1	Comparaison entre les différents pics caractéristiques de la gomme de xanthane modifiée.	45
Tableau 5.2	Résultats obtenus du degré de substitution.	48
Tableau 5.3	Taux de piégeage de PA dans le nanocomposite et dans la CMX seule.	59
Tableau 5.4	Suivi du changement de comportement des 6 souris des deux lots étudiés.	62

INTRODUCTION GENERALE

Au cours des dernières années, le développement de dispositifs innovants d'administration de médicaments a suscité l'intérêt de nombreux chercheurs. En effet, plusieurs études portent sur la conception, la synthèse et la caractérisation de nouveaux systèmes d'administration dans le but d'améliorer l'efficacité d'un médicament sélectionné [1]. Un système d'administration de médicament (DDS) idéal devrait maximiser l'efficacité et l'innocuité de l'agent thérapeutique en délivrant une quantité appropriée au rythme approprié et au site le plus approprié du corps. Cette stratégie peut prolonger l'activité pharmacologique, réduire les effets secondaires et la fréquence d'administration en améliorant ainsi l'observance du traitement par le patient [2].

Les nanomatériaux sont des nouvelles technologies prometteuses pour la découverte des médicaments jouant un rôle clé dans la délivrance des différents agents thérapeutiques. Parmi les formes classiques intégrées à la nanotechnologie, les hydrogels polymères suscitent un intérêt considérable [3] en raison de leur bonne biocompatibilité, leur souplesse de fabrication et leurs caractéristiques physiques uniques ressemblantes aux propriétés de tissus vivants [4]. C'est une classe de matériaux qui présentent une structure tridimensionnelle (3D), ils sont constitués de polymères hydrophiles et retiennent une quantité importante d'eau [5]. Malheureusement, la même teneur en eau qui fait des hydrogels une classe de matériaux aussi spéciale, est également responsable de leurs plus gros inconvénients, désignant de ce fait, les mauvaises propriétés mécaniques et la faible résistance à la traction qui limite leur utilisation dans les applications porteuses, la dissolution prématurée ou l'écoulement de l'hydrogel à partir d'un site local ciblé, ainsi que la libération des médicaments relativement en rafale, allant de quelques heures à quelques jours [6]. Chacune de ces questions restreint considérablement l'utilisation pratique des thérapies d'administration de médicaments à base d'hydrogel.

Afin de remédier à ces inconvénients, le développement récent en matière de conception pharmaceutique a permis de mettre au point des hydrogels nanostructurés appelés les nanocomposites hybrides, qui combinent les avantages des nanoparticules et des matrices d'hydrogel natif afin d'améliorer leurs propriétés mécaniques et biologiques ; Parmi ces nanostructures qui occupent une place privilégiée avec un nombre d'applications quasiment illimité, les nanotubes de carbones (NTC) [7], leurs structures tubulaires alliées à des

propriétés mécaniques extraordinaires et une faible densité font d'eux un fort potentiel pour le renforcement des matériaux composites [8]. Les NTC vont interagir directement avec le réseau polymérique, permettant ainsi l'obtention de nouvelles fonctionnalités tout en préservant les propriétés originales des matériaux de base [9].

Suivant cette perspective, l'élaboration d'un hydrogel de carboxyméthyle xanthane (CMX) renforcé mécaniquement par les NTC pour une libération transdermique contrôlée d'un anti-inflammatoire s'insère dans notre problématique. L'enjeu critique de notre travail était de disperser les NTC de manière homogène dans l'hydrogel de la CMX, cette dispersion avait été obtenue par la fonctionnalisation covalente des NTC. La fonctionnalisation ainsi que la sélection de la voie d'administration transdermique minimisent les problèmes toxicologiques liés à l'utilisation de nanocharges dans les applications biomédicales [10].

Le médicament modèle sélectionné pour notre étude est le diclofénac sodique, un anti-inflammatoire utilisé pour traiter la polyarthrite rhumatoïde, l'arthrose et les coups de soleil naturels superficiels [11]. L'administration orale de diclofénac sodique entraîne des problèmes gastro-intestinaux et néphrotoxique indésirables. Pour cela, on s'est convergé vers une formulation topique qui vise à éliminer ce problème [12].

Le manuscrit de ce mémoire inclut :

- Les trois premiers chapitres sont consacrés à une synthèse bibliographique, comportant des notions théoriques sur les hydrogels, les NTC, les nanocomposites, les anti-inflammatoires ainsi que les patches transdermiques.
- Le quatrième chapitre est consacré à la présentation des matières premières, du matériel, du procédé, ainsi que des méthodes de caractérisations utilisées.
- Le dernier chapitre sera intégralement consacré à la discussion et l'interprétation des différents résultats obtenus.

Enfin, nous terminerons ce mémoire par une conclusion générale qui résumera les différents résultats obtenus, accompagnée des recommandations sur les perspectives à propos de cette étude.

1. LES HYDROGELS

1.1. Introduction :

Les hydrogels sont définis comme étant des structures tridimensionnelles [13] de chaînes de polymères insolubles dans l'eau, hydrophiles et réticulées de façon chimique ou physique [14,15]. En raison de leur très faible tension interfaciale, les hydrogels ont tendance à absorber une grande quantité de fluides biologiques, y compris l'eau, dans les espaces disponibles entre les chaînes polymères [1], qui transmettent une force élastique, suivie par le gonflement de l'hydrogel [16].

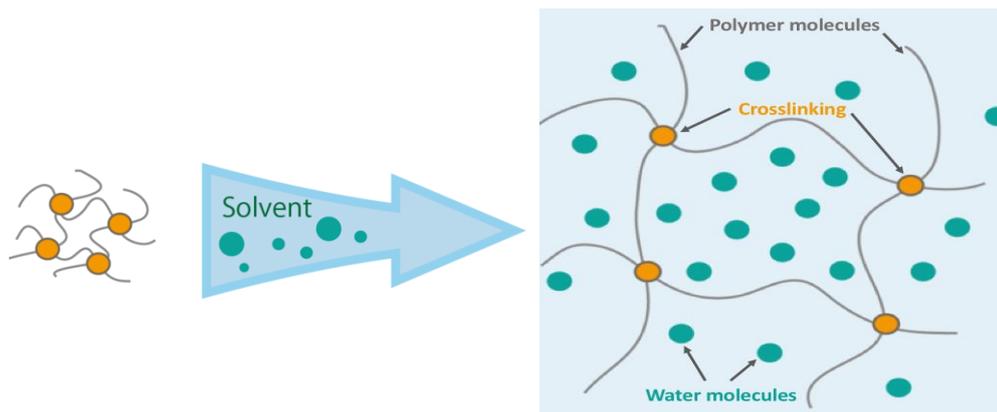


Figure 1.1 : Représentation schématique d'un hydrogel piégeant les molécules d'eau.

Leur affinité pour absorber l'eau est attribuée à la présence de fonctionnalités hydrophiles dans les chaînes polymères (groupes amino, carboxyle, hydroxyle, etc.) [15], cette teneur en eau peut varier de 10% à plus de 1000 fois leur masse sèche [17].

1.2. Propriétés des hydrogels :

Les hydrogels sont devenus très populaires en raison de leurs propriétés particulières remarquables telles que la mollesse, la flexibilité, la biocompatibilité, la sensibilité aux variations du pH, à la température et à d'autres stimuli environnementaux [18,19].

Le gonflement en milieu aqueux est la propriété la plus importante des hydrogels, car elle leur confère des applications potentielles dans les domaines biomédicaux [20]. Ainsi, leur ressemblance avec le tissu vivant offre des avantages considérables dans le domaine de la

délivrance des médicaments [21], ainsi dans les systèmes de libération efficace et contrôlée de médicaments de protéines et de biomolécules [22].

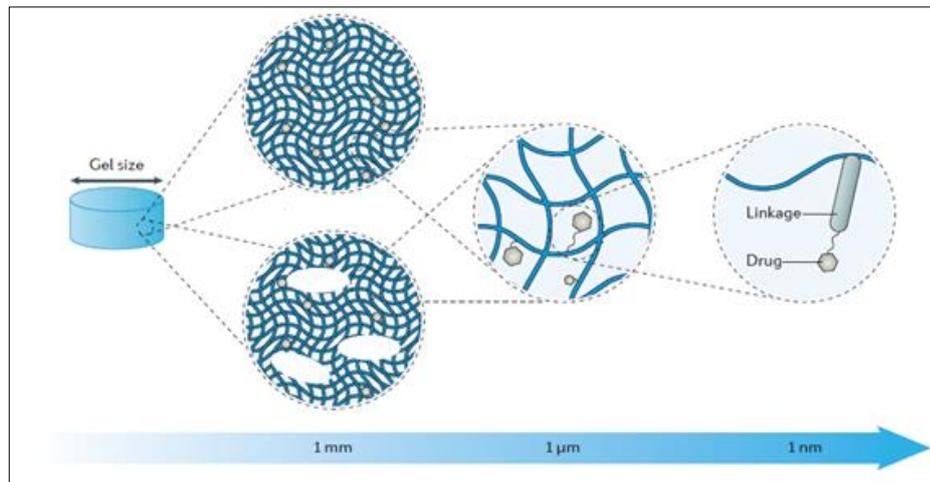


Figure 1.2 : Hydrogels utilisés dans la délivrance des médicaments.

1.3. Classification des hydrogels :

La littérature rapporte un certain nombre de classifications d'hydrogels et présente différents points de vue. Selon leur origine on trouve des hydrogels synthétiques [24], et des hydrogels à base des polymères naturels tels que les polysaccharides [25] : le xanthane [26]. En fonction de la présence d'une charge sur les groupes liés au réseau de polymères, les hydrogels peuvent être soit ioniques (anioniques [27] ou cationiques [28]), soit neutres [29], ou amphotères [30].

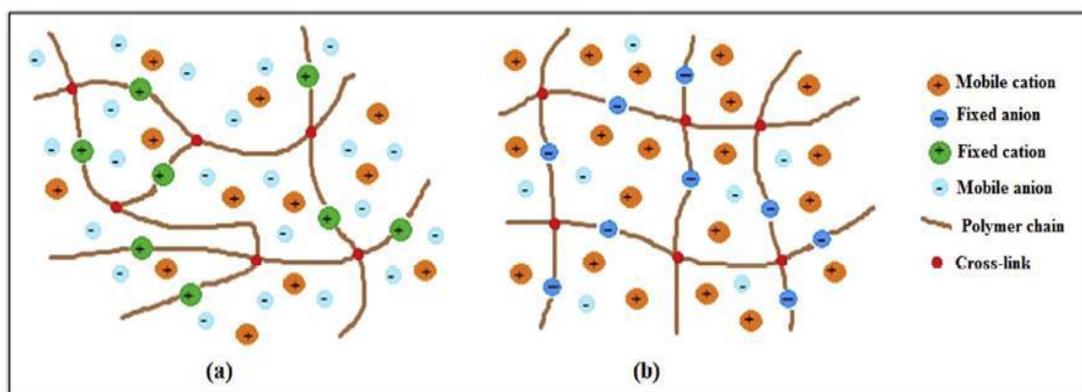


Figure 1.3 : Structure des hydrogels a) cationiques et b) anioniques.

Selon la voie de synthèse, ils sont classés en homopolymères [31], copolymères [32] et multipolymères [33]. Les hydrogels homopolymères sont préparés à partir d'un seul type de monomère hydrophile. Les hydrogels copolymères composés d'au moins deux espèces de

monomères différentes et des hydrogels multi polymères qui sont préparés à partir de trois monomères ou plus [34].

Le type d'agent de réticulation peut être aussi un critère de classification [35], les hydrogels peuvent être physiques ou chimiques (figure 1.4).

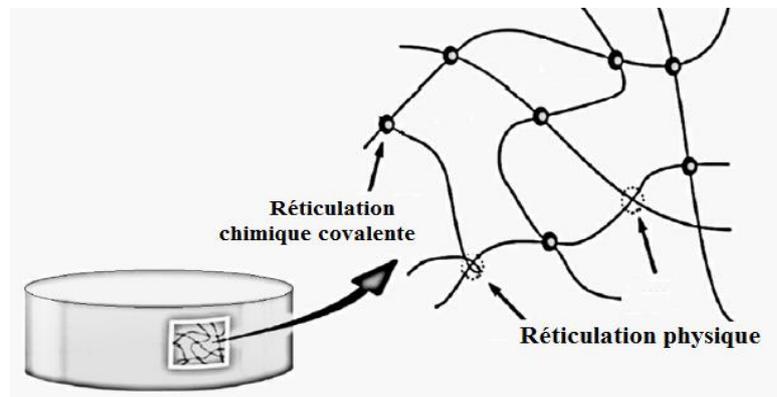


Figure 1.4 : Types de réticulations dans les hydrogels [36]

Les hydrogels à réticulation physique ou réversible [37] ont l'avantage de ne pas utiliser les agents de réticulation, connu par une production relativement facile, une biodégradation et une non-toxicité [38]. Elles sont susceptibles d'être modifiées en changeant les conditions expérimentales (pH, température, force ionique) [39]. Ils peuvent s'agir d'interactions faibles comme les liaisons hydrogène [40], les interactions hydrophobes [41] ou les interactions ioniques [42].

Quant aux hydrogels à réticulation chimique ou irréversible, leurs chaînes polymériques sont liées par covalence via un greffage de monomères ou l'ajout d'un agent de réticulation pour interconnecter deux chaînes polymères [16]. Elle peut être atteinte par la réaction des groupes fonctionnels tels que les groupes hydroxyle et carboxylique avec des agents de réticulation tels que les aldéhydes [43]. Ces agents de réticulation sont responsable du comportement de solides élastiques insolubles des hydrogels [44] et étant hautement toxiques, il est nécessaire d'extraire les agents non-réagi. Pour cela, et dans le domaine de délivrance de médicament, le PA doit être chargé après la formation complète de l'hydrogel [45].

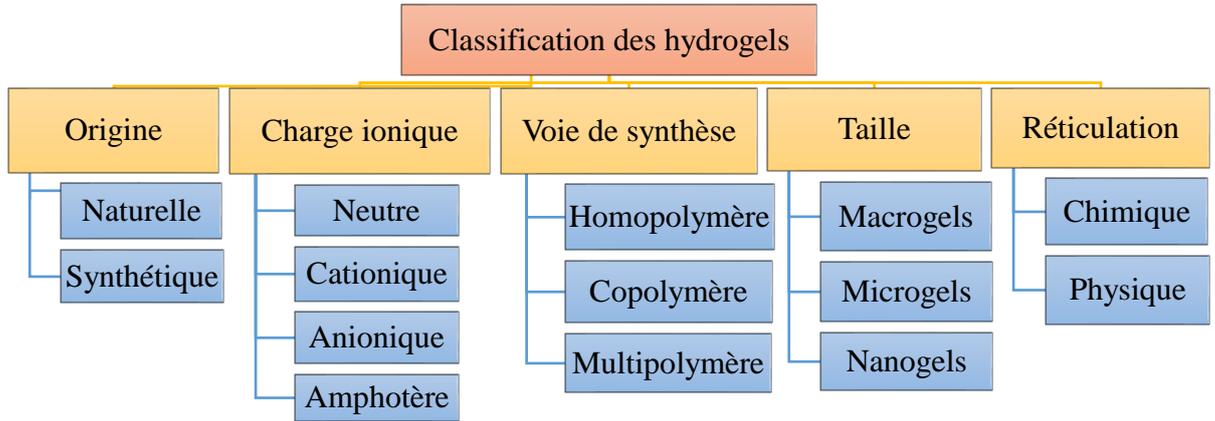


Figure 1.5: Classification des hydrogels en fonction de différents paramètres.

1.4. Mécanisme du gonflement des hydrogels :

Les hydrogels séchés peuvent gonfler dans l'eau ou une solution saline jusqu'à 1000 fois leur propre poids [19]. La quantité totale d'eau absorbée par un hydrogel dépend de la température et de l'interaction spécifique entre les molécules d'eau et les chaînes polymères [47], elle est déterminée par l'équation suivante [48] :

$$\text{Taux de gonflement} = \left(\frac{M_s - M_d}{M_d} \right) * 100 \quad (1,1)$$

Où M_s est la masse d'hydrogel gonflé en équilibre à une température donnée et M_d est la masse sèche de l'échantillon.

Le mécanisme de gonflement se passe en trois étapes, expliquées comme suit :

Dans la première étape, les molécules d'eau entrant dans la matrice d'hydrogel hydratent les groupes les plus polaires, hydrophiles. Il en résulte l'apparition d'eau liée primaire. Lors de la deuxième étape, les groupes hydrophobes sont exposés et ils interagissent avec les molécules d'eau, donnant ainsi de l'eau dite hydrophobe ou secondaire. L'eau liée primaire et secondaire forme ensemble l'eau totale liée. Cette eau ne peut être séparée de l'hydrogel que dans des conditions extrêmes, car elle reste une unité intégrale de la structure de l'hydrogel. Dans la troisième étape, étant donné que les liaisons transversales covalentes ou physiques résistent à la force motrice osmotique du réseau en vue d'une dilution infinie, une quantité supplémentaire d'eau est absorbée. L'eau piégée et absorbée dans les interstices d'un réseau polymère hydraté est appelée eau interstitielle. Ainsi, l'eau facilement éliminable

présente dans la région extérieure des polymères est appelée l'eau libre. Celle-ci peut être facilement séparée de l'hydrogel dans des conditions normales [49,32].

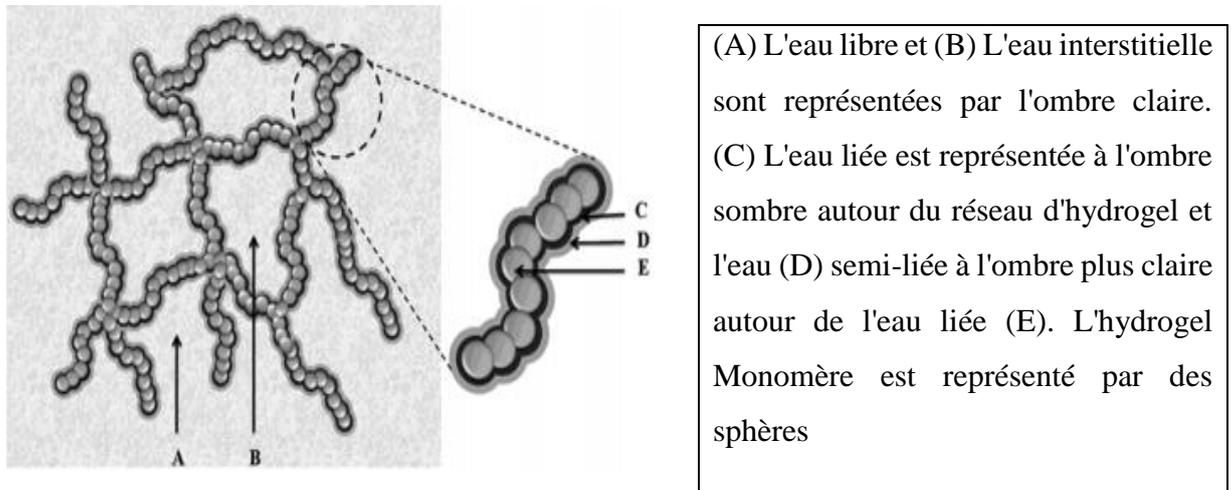


Figure 1.6 : Schéma de la structure moléculaire du réseau d'hydrogel.

1.4.1. Hydrogels sensibles au pH :

Le changement de pH entraîne une modification de la charge des chaînes du polymère, conduisant à un gonflement de l'hydrogel et une libération du médicament [50]. Le gonflement des hydrogels ayant des groupes latéraux acides ou basiques sur les chaînes polymères, dépend du pH du milieu environnant par rapport aux valeurs de pKa de ces groupes. [51]

Dans le cas du réseau anionique (ex : des groupes latéraux carboxyliques $-\text{COOH}$), lorsque pH du milieu $>$ valeur pKa des groupes latéraux acides sur les chaînes polymères : une déprotonation se produit. Par conséquent, une augmentation de (i) le caractère hydrophile des hydrogels, (ii) le nombre de charges négatives fixes, et (iii) la répulsion électrostatique entre les chaînes conduisant au gonflement du réseau d'hydrogel. Et vice versa (quand le $\text{pH} <$ au pKa)

Par ailleurs, dans le cas du réseau cationique, si le pH du milieu $<$ pKa des groupes basiques pendants, la protonation du groupe pendant se produit. Cela provoque un gonflement dû à une augmentation de (i) le caractère hydrophile des chaînes de polymère, (ii) le nombre de charges positives fixes, et (iii) la répulsion électrostatique entre les chaînes. Et vice versa (quand le $\text{pH} >$ pKa) [52].

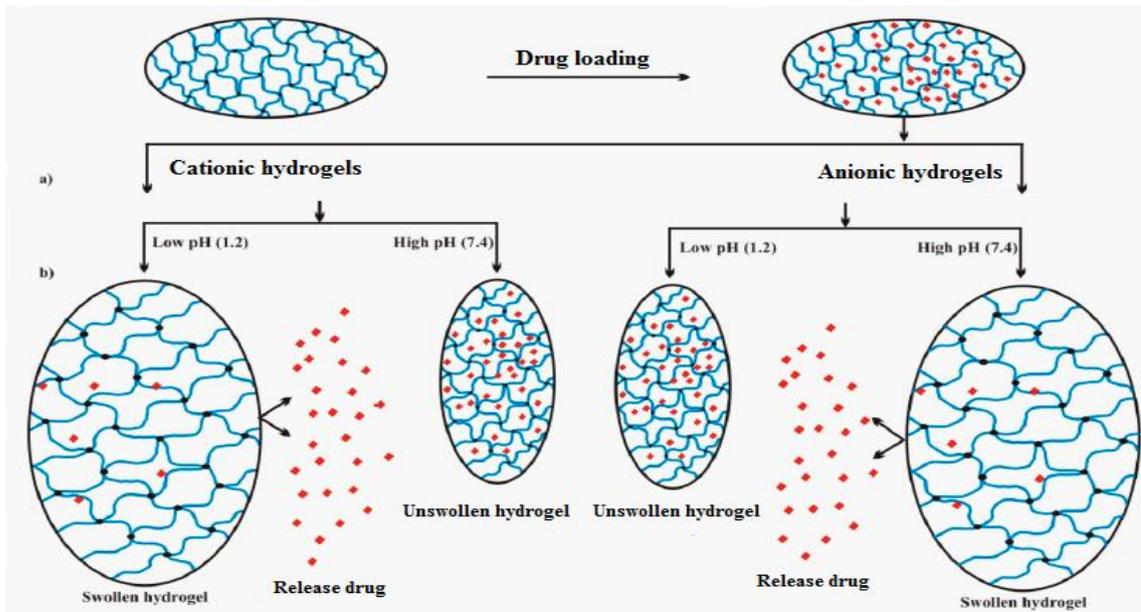


Figure 1.7 : a) Les hydrogels ioniques b) le gonflement dépendant du pH et mécanisme de libération du médicament.

1.4.2. Hydrogels sensibles à la température :

Le changement de température change les interactions polymère-polymère et polymère-eau responsables du gonflement et de la libération du médicament [53].

Ce type d'hydrogels peut être classé en trois catégories : les hydrogels sensibles à la température positive, les hydrogels sensibles à la température négative et les hydrogels thermiquement réversibles.

Les hydrogels sensibles à la température positive gonflent au-dessus de leur température de solution critique supérieure caractéristique (UCST) et vice versa, les hydrogels sensibles à la température négative gonflent en dessous de leur température critique de solution critique inférieure (LCST) et vice versa [52,54] et les hydrogels thermiquement réversibles, physiquement réticulé, ils subissent une transition de phase sol-gel inférieure et supérieure à la température critique de la solution (CST) au lieu de la transition gonflement-rétrécissement [55].

Pour résumer, la figure 1.8 représente le comportement de gonflement et de descellement de l'hydrogel utilisé dans la délivrance d'un médicament, à travers le changement du pH et de la température [33].

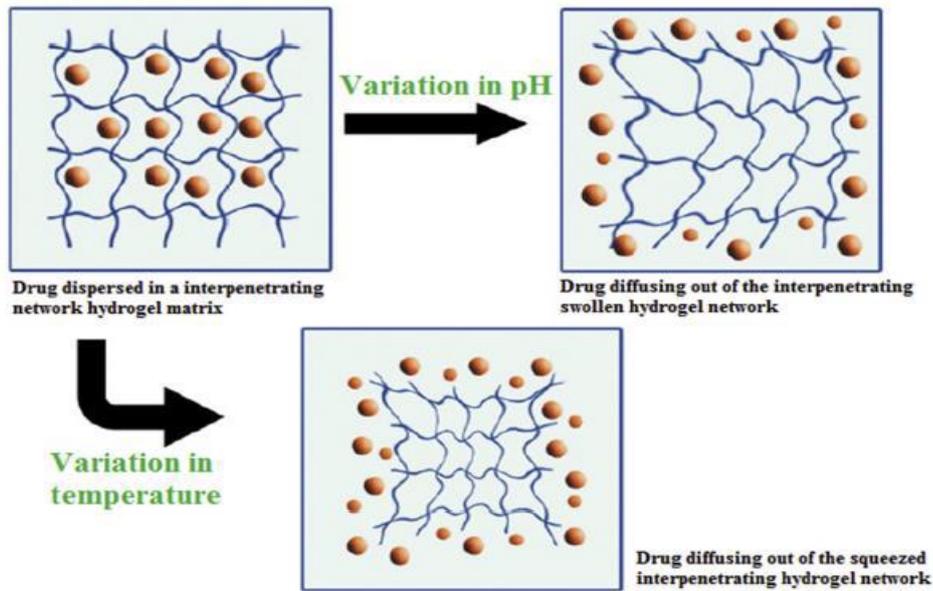


Figure 1.8 : Un concept simplifié de la délivrance des médicaments par hydrogel par changement de température et de pH.

1.5. Voies d'administration des hydrogels :

La taille des hydrogels macroscopiques est généralement de l'ordre du millimètre au centimètre. De manière correspondante, ils sont généralement implantés chirurgicalement dans le corps [56] ou mis en contact avec le corps pour l'administration de médicament transépithélial comprenant la peau, les muqueuses et l'épithélium intestinal [57] (Figure 1.8).

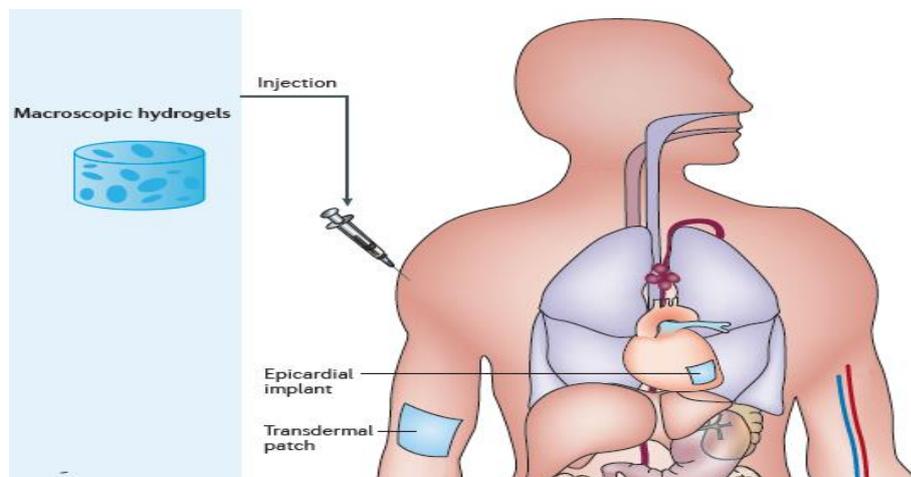


Figure 1.9 : Voies d'administration des hydrogels.

2. LES NANOTUBES DE CARBONE ET LES NANOCOMPOSITES

2.1. LES NANOTUBES DE CARBONE :

2.1.1. Introduction :

Découverts depuis à peine plus d'une vingtaine d'années, d'un coup de hasard lors de la synthèse des fullerènes par arc électrique [58], le chercheur Japonais Sumio Iijima observa en microscope électronique un sous-produit qui se présentait comme un dépôt noirâtre, dur et filamenteux [59]. Ce dépôt avait une simplicité chimique et d'une singularité structurale tubulaire unique, met en évidence l'existence d'une nouvelle forme allotropique du carbone[7] (Figure 2.1) nommées par la suite : Nanotube de carbone. Leurs caractéristiques dimensionnelles associées à des propriétés physiques, mécaniques et électriques remarquables ouvrent à l'industrie des perspectives d'innovations nombreuses et prometteuses.

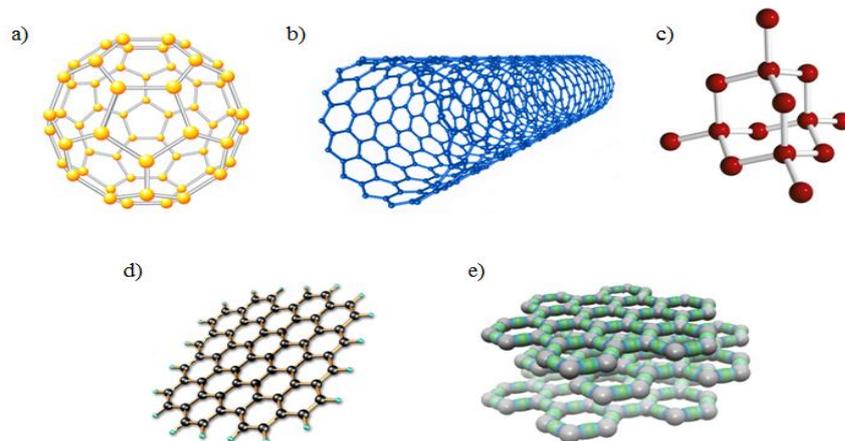


Figure 2.1: Différentes formes allotropiques du carbone a) fullerène b) nanotube de carbone c) diamant d) graphène e) graphite.

Un nanotube de carbone NTC est composé d'un ou plusieurs feuillets de graphène [60], constituées d'un arrangement hexagonal d'atomes de carbone hybridés sp^2 (la distance C-C

est d'environ $1,4 \text{ \AA}$ [61]. Ce réseau hexagonal est enroulé sur lui-même de manière à former un tube cylindrique creux [62].

2.1.2. Différents types des nanotubes de carbone :

Il existe deux principaux types de nanotubes disponibles aujourd'hui :

Des NTC à paroi unique (SWCNT), formés par enroulement d'une seule feuille de graphène constituant un cylindre d'un diamètre compris entre 0,6 et 2,4 nm [63] et d'une longueur allant jusqu'à quelques centimètres [64].

Des NTC multi-parois (MWCNT), sont constitués de plusieurs feuillets de graphène enroulés les uns autour des autres, consistent en un ensemble de cylindres concentriques et séparés de 0,35 nm. [7]. Chaque couche de graphène forme un tube individuel et le diamètre extérieur allant de 2,5 à 100 nm [1] et de longueurs de dizaines de microns [65]. Deux configurations différentes peuvent être rencontrées, basées soit sur un emboîtement de feuillets de graphène arrangés en cylindres concentriques dit en « poupées russes » généralement composés de 2 à 50 tubes concentriques, soit sur l'enroulement d'un unique feuillet de graphène en spirale dit en « parchemin ». Les NTC bi-parois (DWCNT) sont à la frontière entre les SWCNT et les MWCNT [66], (voir Figure 2.2).

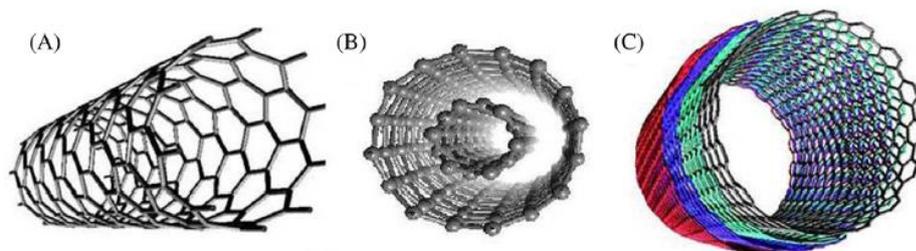


Figure 2.2 : Différentes conformations géométriques des nanotubes de carbone.

Les SWCNT sont caractérisés par une paroi mieux définie et un diamètre plus petit qui les rendent appropriés en tant que transporteurs de médicaments en raison de leur contrôle de qualité. Par contre, les MWCNT peuvent présenter des défauts dans leur nanostructure, ce qui entraîne un manque de stabilité qui facilite leur modification [63].

2.1.3. Propriétés des nanotubes de carbone :

Les NTC possèdent des propriétés mécaniques, électriques et thermiques extrêmement uniques. Bien qu'ils soient de très petite taille, diverses techniques telles que SEM, MET, AFM, etc. ont été utilisés pour décrire les propriétés mécaniques des NTC [67].

2.1.3.1. Propriétés mécaniques :

Le comportement mécanique est la réponse d'un solide à une contrainte mécanique, les atomes d'un solide sous charge sont déplacés de leur position d'équilibre et tendent à rétablir leur position initiale lorsque cette charge est supprimée [68]. Les propriétés mécaniques d'un solide dépendent principalement de la résistance de ses liaisons interatomiques [69]. En raison des liaisons sp^2 covalentes entre les atomes de carbone, les NTC présentent des propriétés mécaniques extraordinaires [70] résumées ci-dessous :

Elasticité et résistance aux déformations : Une propriété étonnante des nanotubes de carbone est leur grande élasticité [71], déterminée par le module de Young révélant une valeur de 1,8 TPa et de 1,3 TPa pour les de MWNT [72] et de SWNT [67] respectivement, représentant un module d'élasticité supérieur à celui du diamant [73]. L'avantage du module de Young est qu'il est indépendant des caractéristiques géométriques des NTC (chiralité, diamètre) [74]. De surcroît, les NTC ont une forte résistance aux déformations axiale et peuvent subir un allongement de 30% avant leur rupture. [75]

Solidité et résistance à la traction : Les NTC sont considérés 100 fois plus solides que l'acier ultra-résistant [75] et ils ont une résistance à la traction supérieure à celle du kevlar, pouvant supporter une contrainte supérieure à 50 GPa [76]. Des résultats expérimentaux ont montré que les MWNT avaient des résistances à la traction comprises entre 11 et 63 GPa [77]. Ils ont montré que seule la couche externe était capable de supporter des charges plus élevées alors que le transfert de charge vers les couches internes était très faible [78]. Rapportant ainsi une force de rupture moyenne des SWNT de 30 GPa [79].

Légèreté : Les NTC ont une masse 6 fois plus faible à celle de l'acier, ce qui en fait d'eux la fibre la plus légère connue [75].

Flexibilité : Il allie à ces exceptionnelles propriétés mécaniques une très grande flexibilité [80] causé par la réorganisation des atomes de carbone de la feuille de graphène sous l'action d'une contrainte, elle forme des pentagones et des heptagones (défauts de Stone-Wales) [81] qui est totalement réversible jusqu'à atteindre des angles critiques de 110° [82], Comme illustré dans la figure 2.3.

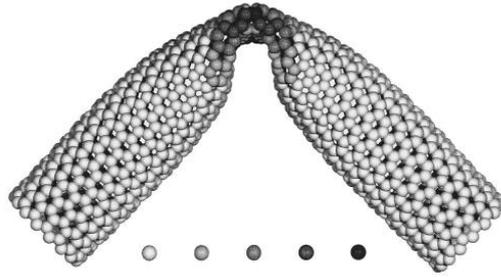


Figure 2.3 : Structure atomique obtenue par flexion d'un SWNT, L'échelle d'énergie de déformation va de 0 à 1,2 eV / atome, de gauche à droite.

2.1.3.2. Propriétés électriques :

Des calculs théoriques ont montré que les propriétés de conduction des nanotubes de carbone sont très sensibles à leur structure géométrique (Figure 2.4) [83]. Les NTC avec une hélicité de type chaise partagent des propriétés électriques similaires à celles des métaux. Par contre, les NTC de type zigzag et chiral possèdent des propriétés électriques similaires à celles des semi-conducteurs [84].

Les NTC présentent une capacité de transport électronique 1000 fois plus grande qu'un composant métallique usuel, tel que le cuivre ou l'aluminium [85].

Les semi-conducteurs permettent de moduler le courant et sont utilisés dans la fabrication de transistors. Il a été démontré que ces propriétés électroniques étaient dépendantes des conditions expérimentales, notamment de la température [86].

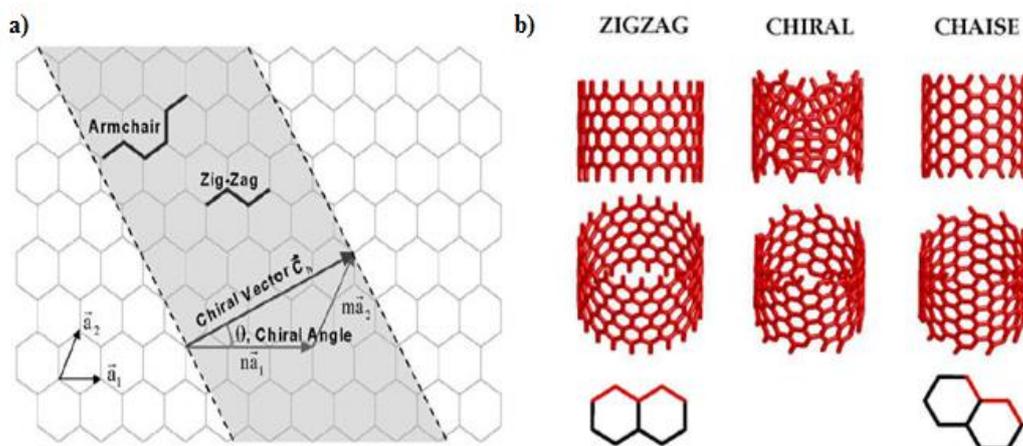


Figure 2.4 : a) Illustration schématique de la chiralité des NTC, b) type d'hélicité d'un nanotube mono-paroi.

2.1.4. Applications biomédicales des nanotubes de carbone :

Depuis plusieurs années, un grand intérêt est porté aux nanotubes de carbone dans les domaines de la biologie et de la recherche médicale. En raison des propriétés intéressantes des NTC fonctionnalisés de nombreux travaux impliquant des systèmes basés sur ces derniers ont été développés pour explorer leur utilité dans les applications thérapeutiques, diagnostiques et analytique [88]. Le tableau 1 dans l'annexe donne un aperçu de l'état de l'art sur les applications biomédicales des systèmes à base de NTC.

En effet, grâce à leurs propriétés électronique remarquables, leur sensibilité à l'environnement extérieur et leurs dimensions nanométriques Les NTC peuvent facilement libérer de biomolécules [89], de protéines [90], du glucose [91], ou encore des acides nucléiques [92], au site cible souhaité, D'autre part, leur composition chimique (carbone) et leurs structures essentiellement inertes, leurs confèrent une biocompatibilité intéressante. Néanmoins plusieurs formulations pharmaceutiques ont été explorées principalement en raison de leur capacité à libérer des molécules médicamenteuses de manière contrôlée [93].

Les NTC ont rapidement été étudiés en tant que systèmes de vectorisation de molécules pharmacologiques au cœur de l'organisme [94], grâce à leur taille nanométrique, leur surface spécifique élevée et la possibilité de remplir leur canal central par une molécule d'intérêt thérapeutique, ensuite ils ont été explorés de manière rigoureuse dans le traitement du cancer pour transporter et administrer des médicaments et pour les évaluer pour un potentiel de thérapie génique, de thérapie thermique, de thérapie photodynamique et de thérapie ciblée lymphatique [95].

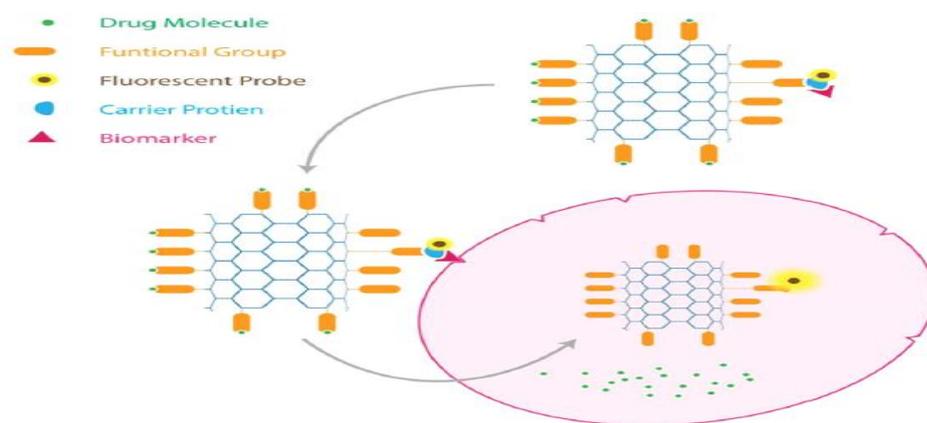


Figure 2.5 : Administration des molécules médicamenteuses par un système à base de NTC.

En plus de leur rôle dans le traitement du cancer, les systèmes à base de NTC ont également été utilisés pour le traitement des maladies infectieuses (Wu et al., 2005) [96], de troubles neurodégénératifs tels que la maladie d'Alzheimer et le parkinsonisme en étant des matériaux biomédicaux prometteurs en neurosciences [79].

Enfin, les NTC peuvent potentiellement être utilisés dans la régénération tissulaire comme additifs pour renforcer la résistance mécanique des échafaudages tissulaires [97] et la conductivité en dispersant une petite fraction de NTC dans un polymère [98] ou pour améliorer les avantages de la matrice extracellulaire native.

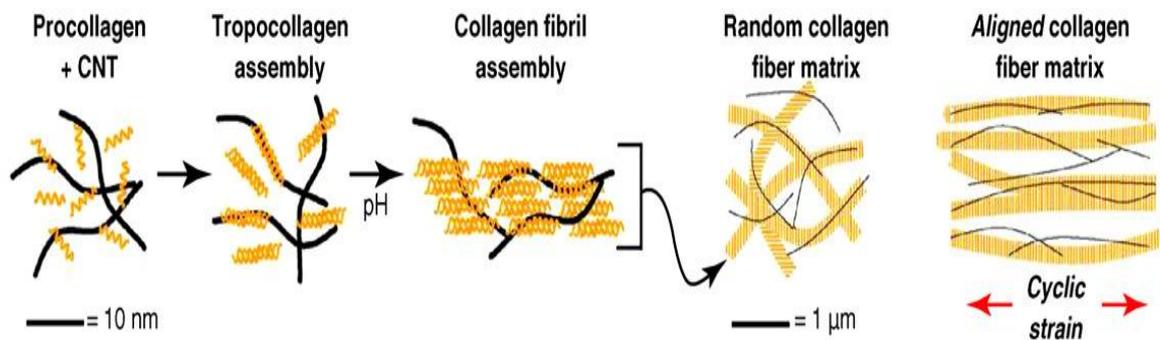


Figure 2.6 : Application des NTC dans l'ingénierie tissulaire.

2.1.5. Toxicité des nanotubes de carbone :

Les applications biomédicales des systèmes à base de NTC sont multiples mais les risques de la fabrication et de l'utilisation de ces matériaux à l'échelle industrielle sur l'environnement et la santé ont longtemps été ignorés. Cependant, de nombreuses équipes de recherche étudient actuellement leur toxicité potentielle *in vitro* et *in vivo* [99] afin de mieux comprendre l'interaction de ces nanomatériaux avec notre organisme.

Le plus grand danger des NTC est sans doute lié à leur facteur de forme élevé (fibres) et à leur non-biodégradabilité (persistance dans l'organisme), en particulier par voie respiratoire [100]. La biosécurité des NTC peuvent être attribuées aux différentes méthodes employées pour la synthèse ainsi qu'à la voie d'administration de ces systèmes [88].

D'une part, les résidus catalytiques provenant par exemple des catalyseurs de synthèse peuvent potentiellement être toxiques pour l'organisme. En effet, des résidus de fer, peuvent entraîner la formation de radicaux libres (OH°) et provoquer l'endommagement cellulaire.

Des résidus de cobalt peuvent également conduire à des défauts au niveau des chromosomes [101].

D'autre part le type et la méthode de fonctionnalisation affectent grandement la toxicité [102], plus les NTC ont un taux de fonctionnalisation élevé, plus cela facilite leur dispersion et permet rapidement leur élimination [103]. Dans le cas contraire, les NTC vont souvent circuler dans l'organisme avant de s'accumuler dans les différents organes où ils sont difficilement biodégradables : tels que le foie, la rate, les poumons [104].

Bien que le conflit concernant la biosécurité ne soit pas encore résolu, de nombreux progrès ont été réalisés à cet égard. Certaines observations importantes conduisent à l'optimisme quant à leur utilisation dans les applications biomédicales (Elgrabli et al. en 2015 [105], Lee et al. en 2015 [106], Marchesan et al. en 2015 [107]), notamment certains scientifiques s'intéressent à la façon dont ils peuvent être utilisés au quotidien tout en minimisant leurs risques potentiels dès leur conception par exemple en modifiant leurs tailles par agrégation, ou leurs surfaces par encapsulation ou enrobage par l'approche qui a été nommée « Safer by design » [108]. Cependant, étant donné le nombre alarmant de rapports qui s'accumulent, on peut raisonnablement anticiper que les NTC ont un avenir en or en matière d'administration de médicaments [109].

2.2. LES NANOCOMPOSITES :

2.2.1. Définition des nanocomposites :

Un composite sera appelé « nanocomposite » si au moins une des deux phases possède une dimension de l'ordre du nanomètre, tel que décrit ci-dessous par Sanchez :

"Nous appellerons matériaux hybrides tout système organo-minéral ou biominéral dans lequel l'une au moins des composantes, organique ou inorganique, se situe dans un domaine de taille compris entre le dixième de nanomètre et la dizaine de nanomètres. Ces diverses composantes peuvent être des molécules, des oligomères ou des polymères, des agrégats, voire des particules. Ces matériaux sont donc des nanocomposites, voire des composites à l'échelle moléculaire." [110]. Du point de vue du matériau, un nano composite ne peut l'être que si l'état de dispersion de ses constituants est maîtrisé. En effet, pour obtenir les propriétés de chaque élément, il convient de les disperser de façon individuelle.

En d'autres termes, les nanocomposites permettent de créer plus de surface interfaciale ce qui a pour conséquence d'améliorer considérablement les propriétés d'interface du matériau au regard des propriétés macroscopiques [111].

2.2.2 Classifications des nanocomposites :

Elle est basée sur les caractéristiques de leurs constituants :

Le type de renfort : Contribue à améliorer la résistance mécanique à la traction et la rigidité des matériaux composites ils ont au moins une de leurs dimensions morphologiques inférieure à 100 nm et peuvent être classés en fonction de leurs géométries.

La nature de la matrice : C'est l'élément qui lie et maintient les fibres et assure leurs protections chimiques. Les nanocomposites sont classés suivant sa nature par ordre croissant de la température d'utilisation [111].

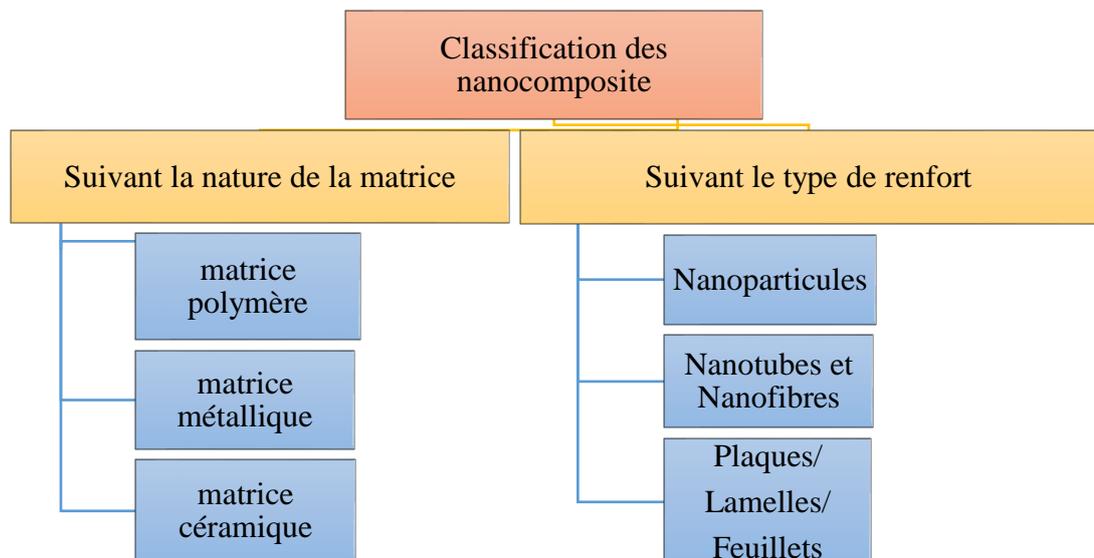


Figure 2.7 : Classification des nanocomposites.

2.2.3. Nanocomposites hydrogels :

Comme indiqué précédemment, les hydrogels sont devenus des biomatériaux prometteurs en raison de leurs caractéristiques uniques telles que leur nature relativement élastomère ressemblante aux tissus biologiques souples, ainsi leur capacité de gonflement dans les milieux aqueux [112].

Malheureusement, la même caractéristique d'absorption de l'eau, qui fait des hydrogels une telle classe spéciale de matériaux est également responsable de leurs de leur principal inconvénient : les mauvaises propriétés mécaniques [113].

Afin de remédier à ces inconvénients, des matériaux nanocomposites-hydrogel sont synthétisés, impliquant l'incorporation des nanoparticules dans une matrice d'hydrogel [114]. Ces nanocomposites hydrogels, aussi appelés 'hydrogels hybrides', combinent en effet les propriétés des hydrogels et des NTC, présentent une élasticité et une résistance mécanique supérieure à celle des hydrogels de fabrication traditionnelle [115], ils peuvent supporter des niveaux de déformation très élevés, non seulement sous forme d'allongement et de compression, mais également en flexion, en torsion et même en nouage [116].

La synthèse des nanocomposites hydrogels (Figure 2.8) peut être obtenue en combinant le réseau polymérique avec de différents types de nanoparticules tels que : [117,118]

- Des nanoparticules métal / oxyde de métal (or, argent, oxyde de fer).
- Des nanoparticules polymères (dendrimères, polyesters hyperbranchés).
- Des nanoparticules inorganiques / céramiques (silice, phosphate de calcium).
- Des nanomatériaux à base de carbone (graphène, nanodiamants, NTC).

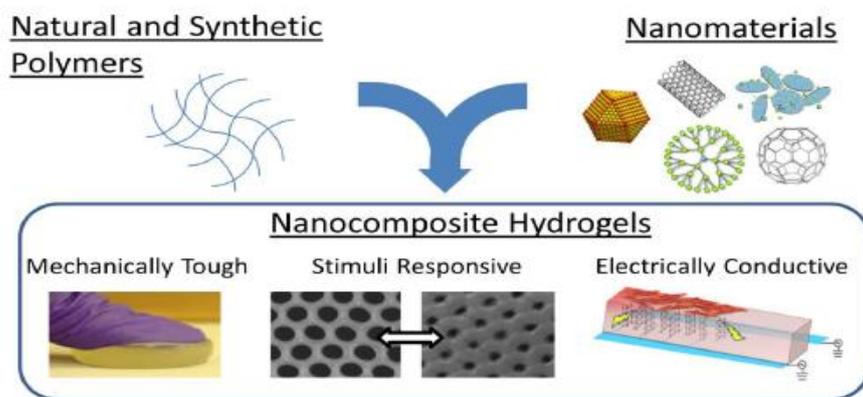


Figure 2.8 : Synthèse des nanocomposites hydrogels.

2.2.3.1. Propriétés des nanocomposites hydrogels :

L'incorporation des nanoparticules dans une matrice d'hydrogel résultent :

Une réactivité aux stimuli : à la température, au pH et au champ électrique ou magnétique. Les stimuli peuvent induire un gonflement, une absorption d'eau, ainsi qu'une libération des contenus capturés à l'intérieur du réseau polymérique. Cette propriété fait des hydrogels un candidat potentiel pour la délivrance de médicaments [119].

Une résistance mécanique : provoquée par l'augmentation des enchevêtrements du réseau de polymères due à l'incorporation de nanoparticules. Les nanoparticules jouent le rôle de ponts entre les chaînes de polymères. La résistance mécanique optimisée est une propriété essentielle pour les biomatériaux utilisés en médecine régénérative, des pansements et des lentilles de contact [120].

Une adhérence sur les surfaces : en particulier la peau ou les tissus mous, qui fait des hydrogels un pansement potentiel pour plaies pouvant être facilement chargé / déchargé et manipulé à la surface du corps. Cette adhésion est due à la rugosité de surface des nanocomposites obtenue en incorporant des nanoparticules dans le réseau polymérique et en s'emboîtant dans les irrégularités de la surface cible [121].

2.2.4. Nanocomposites Hydrogels à base des nanotubes de carbone :

En raison de leur faible poids, de leur rapport d'aspect élevé et de leur module de Young élevé, les NTC sont parfaits pour la fabrication de nanocomposites.[99] Ils font l'objet d'une grande attention en tant qu'agent de renforcement des hydrogels en améliorant les propriétés mécaniques, thermiques et électriques de la matrice polymère [122]. Un intérêt considérable des scientifiques est suscité pour l'utilisation des nanocomposites hydrogels-NTC dans le domaine biomédical en particulier dans la délivrance des médicaments (Figure 2.10) [123-124].

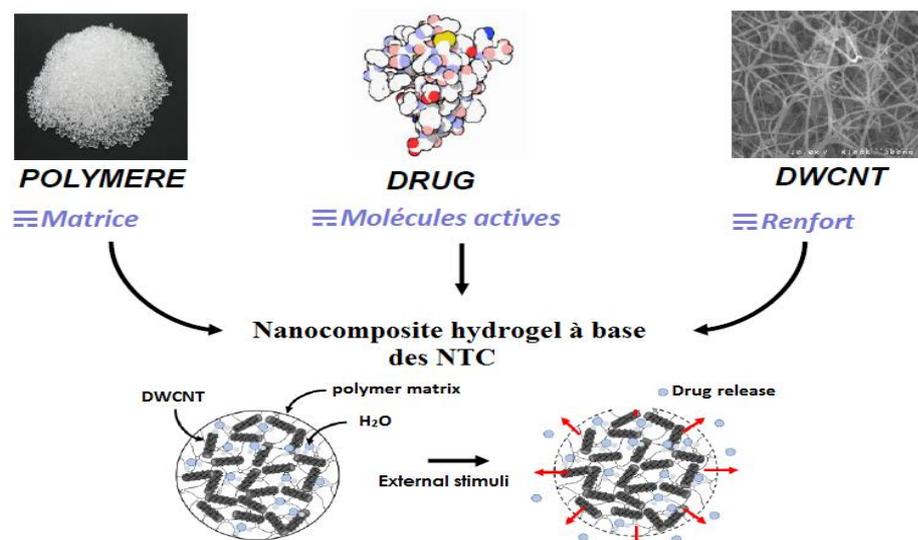


Figure 2.9 : Nanocomposite hydrogel à base des NTC dans la délivrance des médicaments.

Les propriétés mécaniques des nanocomposites NTC-polymère se sont révélées être fortement dépendantes de la dispersion des nanotubes, qui influence directement les interactions NTC-Polymère [125]. En revanche, la nature hydrophobe des NTC attribué à l'interaction π - π entre les tubes induit la formation d'agglomérats de NTC au sein du nanocomposite, limite leurs interactions avec les polymères hydrophiles.

Donc afin de pallier à ce problème, les scientifiques ont mis au point des techniques permettant de maximiser et de maintenir l'état de dispersion des NTC : c'est la réalisation d'une fonctionnalisation sur les surfaces des NTC avec divers groupements polaires, tels que les amines (NH_2), les carboxyles (COOH) et les hydroxyles (OH) [126].

2.2.4.1. Etat de l'art sur le renforcement des hydrogels par les NTC :

L'ajout de 1% des NTC à des hydrogels à base de poly glycérol sébacate (PGS) renforce le réseau de polymères. Les groupes hydroxyle du PGS s'estérifient avec les groupes carboxyliques présents sur les NTC fonctionnalisés par COOH . Ici, les NTC agissent à la fois comme réticulant physique et covalent (Figure 2.11). Cette réticulation covalente entre les NTC et les chaînes polymères entraîne une augmentation significative des propriétés mécaniques notamment le module de traction et de compression par rapport au PGS pur. En conséquence, l'ajout de NTC a permis d'obtenir un nanocomposite rigide élastomère [127].

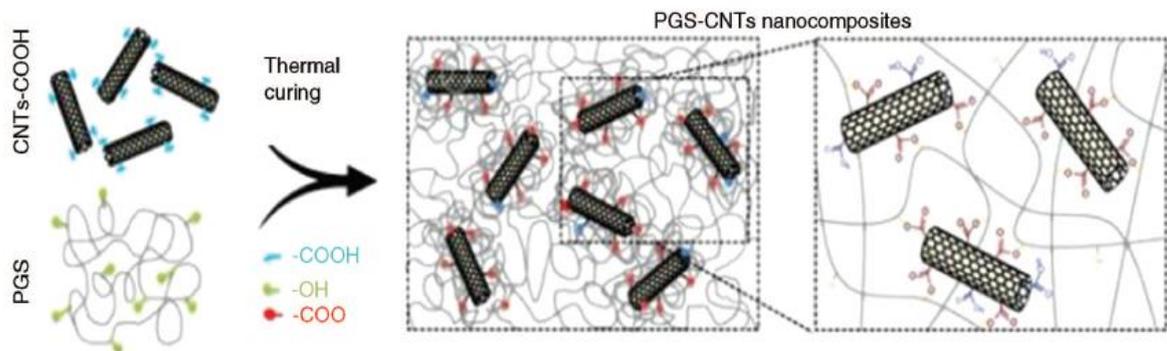


Figure 2.10 : NTC fonctionnalisés dans la matrice polymérique.

Donnant aussi exemple du chitosane, un biopolymère largement utilisé pour préparer des nanocomposites hydrogels-NTC. Il a été synthétisé par des perles d'hydrogel de chitosane imprégnées par des NTC. La résistance mécanique lors de la décomposition complète des billes d'hydrogel avec l'incorporation de NTC est passée de 1,87 à 7,62 N et la capacité d'adsorption de l'hydrogel est passée de 178,32 à 423,34 mg.g^{-1} [128].

De manière similaire aux hydrogels de gélatine, un hydrogel à base d'acides aminés a été utilisé pour incorporer et disperser un NTC fonctionnalisé à paroi unique dans la phase de gel afin de produire un hydrogel hybride plus stable, élastique et conducteur que le gel natif [129].

Dans une autre étude, les NTC ont été testés en tant qu'agent de renforcement d'hydrogels à base d'alcool polyvinylique (PVA). Il a été constaté que le matériau composite obtenu provoquait une réponse biologique plus forte que l'hydrogel pur dans les applications de réparation de défauts ostéocondraux. [130].

D'autres études montrent l'efficacité des NTC pour la délivrance contrôlée de sulfate de gentamicine. La cinétique de libération a été caractérisée par une période initiale de libération rapide au cours de la première journée suivie d'une vitesse de libération lente presque constante. On peut supposer que la partie non liée du sulfate de gentamicine était initialement dissociée dans l'hydrogel [131].

3. LES ANTI-INFLAMMATOIRESET LES PATCHS TRANSDERMIQUES

3.1. LES ANTI-INFLAMMATOIRES :

3.1.1. Introduction :

L'inflammation est définie comme étant un processus physiopathologique caractérisé par la rougeur, l'œdème, la fièvre et la douleur [132], C'est la réponse des tissus vivants vascularisés à une agression par une infection pathogène, ou par un traumatisme [133]. Elle est néfaste du fait de la persistance de l'agent pathogène dans le siège de l'inflammation [134]. C'est là où vient le rôle des anti-inflammatoires (AI), des médicaments largement utilisés et efficaces dans le traitement des maladies inflammatoires [135] et l'une des classes thérapeutiques les plus utilisées dans le monde, dont leurs consommateurs quotidiens sont estimés à plus de 30 millions [136]. Les AI sont regroupés en deux catégories, les anti-inflammatoires stéroïdiens et les anti-inflammatoires non stéroïdiens.

3.1.2. Anti-inflammatoires stéroïdiens (AIS) : les corticoïdes :

Les AIS, notamment appelés les glucocorticoïdes sont des hormones physiologiques naturelles [137]. Ils constituent une vaste famille de médicaments dérivés de l'hormone 'Cortisol' sécrétée par les zones fasciculée du cortex des glandes surrénales, sous le contrôle de l'axe hypothalamo-hypophysaire (figure 3.1) [138].

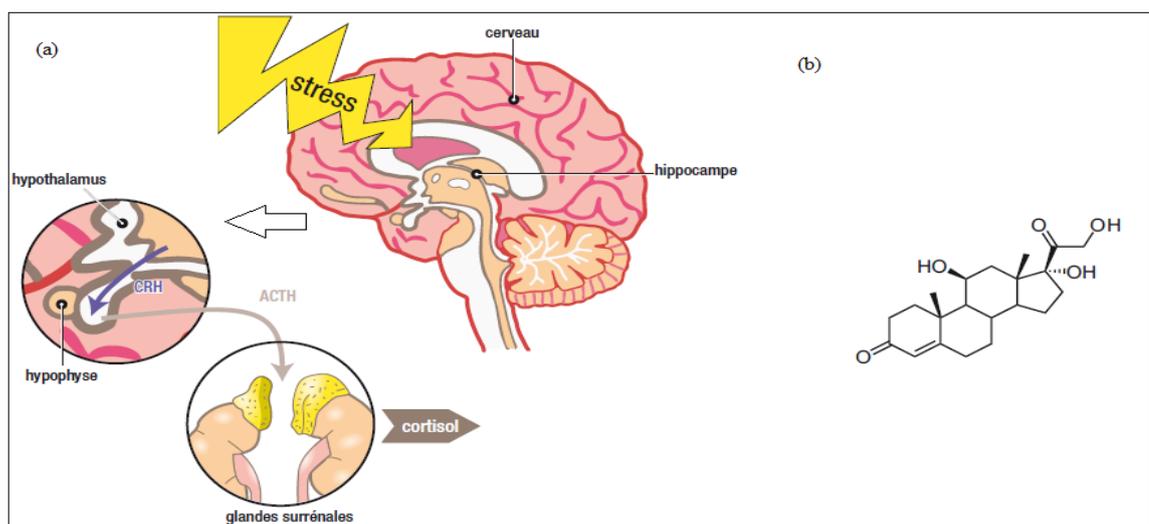


Figure 3.1 : a) la biosynthèse du cortisol et b) la molécule du cortisol.

Leurs effets anti-inflammatoires remarquables ont été découverts au début des années 50 [137], les glucocorticoïdes sont largement utilisés pour supprimer l'inflammation dans les maladies inflammatoires chroniques telles que l'asthme, la polyarthrite rhumatoïde, l'arthrite rhumatoïde et les maladies auto-immunes les maladies inflammatoires de l'intestin qui sont toutes associées à une expression accrue des gènes inflammatoires [139].

3.1.3. Anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) :

L'histoire des anti-inflammatoires non stéroïdiens a commencé avec l'utilisation des feuilles et de l'écorce de saule par les anciens égyptiens et par Hippocrate pour traiter la fièvre et/ou la douleur. À l'heure actuelle les anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) possèdent de nombreuses indications thérapeutiques, tant en médecine humaine qu'en médecine vétérinaire, Avec un large spectre d'activités pharmacologiques de type anti-inflammatoire, analgésique, antipyrétique et antiplaquettaire [140].

Les AINS sont des médicaments symptomatiques qui présentent une grande hétérogénéité chimique mais ils ont en commun l'inhibition non sélective de l'enzyme cyclooxygénase (COX) [141] impliquées dans la synthèse des prostaglandines qui ont un rôle majeur dans la réponse inflammatoire [140]. De ce fait Ils sont surtout efficaces dans les phases aiguës de l'inflammation et sont utilisés en rhumatologie, en urologie (coliques néphrétiques), en gynécologie (règles douloureuses) [142].

Malgré leur commune toxicité et le risque accru d'ulcération gastro-intestinale, de perforation et hémorragie-hémorragie, les AINS sont aujourd'hui une des classes médicamenteuses les plus utilisées dans le monde [143].

Parmi les AINS les plus prescrits on cite l'Ibuprofène, le Diclofénac et le Kétoprofène [144].

3.1.3.1. Mécanisme d'action des AINS :

La réaction inflammatoire intervient dans les suites d'une stimulation extérieure de l'organisme comme un traumatisme ou une infection. Les phospholipases A2 sont alors activées, transformant les phospholipides membranaires en acide arachidonique. Celui-ci est ensuite métabolisé en prostaglandines (PG) par des enzymes appelées cyclo-oxygénases (COX) dont il existe deux types :

Les COX 1 sont constitutives et jouent un rôle physiologique en formant d'une part des PG protectrices des muqueuses gastriques et rénales, ainsi que des thromboxanes A₂ (TXA₂), qui favorisent l'agrégation plaquettaire et la vasoconstriction.

Les COX 2, elles, sont inductibles et donc activées en réponse à une réaction inflammatoire. Elles interviennent dans la formation de prostaglandines pathologiques, mais aussi des prostacyclines, qui sont des PG antiagrégants et vasodilatatrices. Elles seraient aussi impliquées dans certains processus physiologiques comme la cicatrisation ou la fonction rénale. Le principe des AINS consiste à inhiber la synthèse des PG en agissant sur les COX et empêchant ainsi l'inflammation [145].

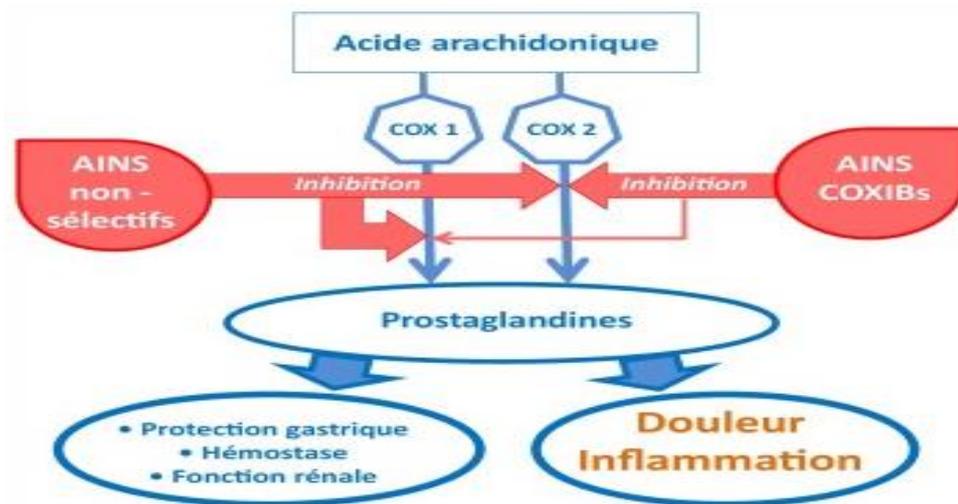


Figure 3.2 : Schéma représentatif du mécanisme d'action des AINS.

3.1.3.2. Classification des AINS :

Les AINS peuvent être classés selon deux classes :

La structure chimique : Classiquement, on distingue : les dérivés des acides carboxyliques et les dérivés des acides énoïques. Récemment, une nouvelle classification des molécules récentes s'est établie appelée les coxibs (célécoxib, valdécoxib, étoricoxib) [146].

La sélectivité vis-à-vis de COX-1 ou de COX-2 : Les anti-COX non sélectifs (la plupart des AINS et l'aspirine à dose anti-inflammatoire), les anti-COX 1 préférentiels (indométacine, piroxicam et l'aspirine à faible dose), les anti-COX 2 préférentiels (essentiellement méloxicam) qui perdent leur sélectivité s'ils sont utilisés au-delà des doses thérapeutiques et les anti-COX 2 sélectifs appelés « coxibs » (célécoxib, parécoxib, étoricoxib) [252].

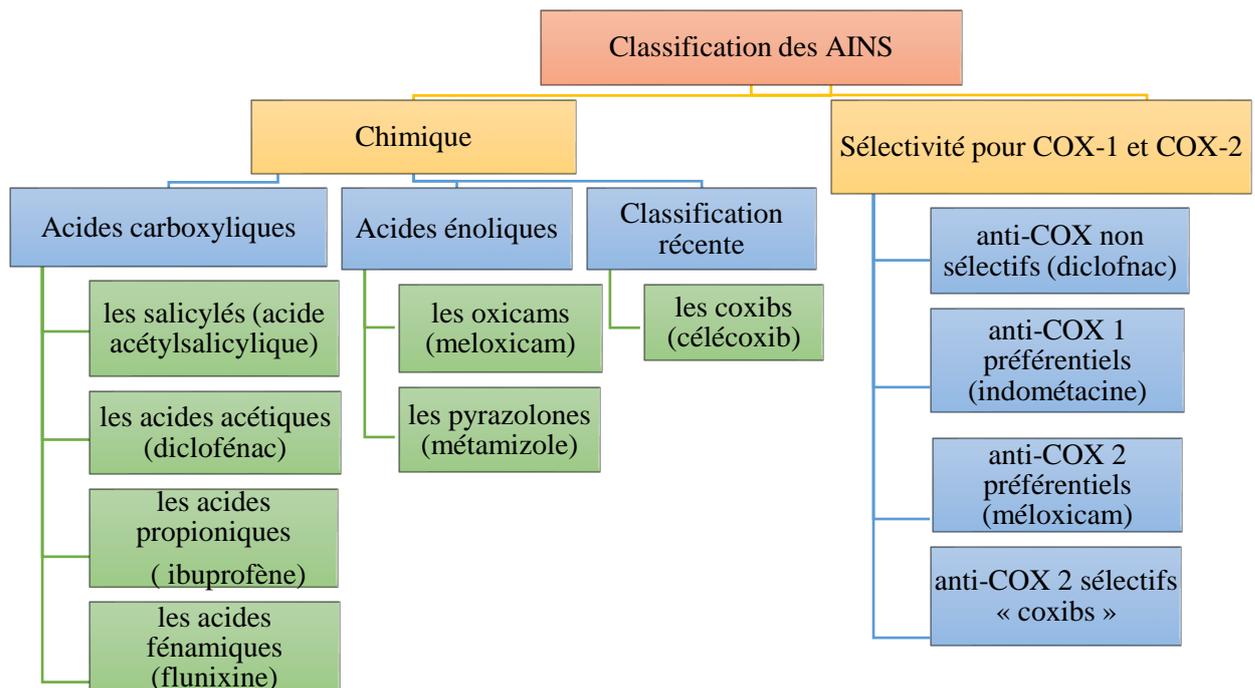


Figure 3.3 : Différentes classifications des AINS.

3.1.3.3. Propriétés pharmacologiques des AINS :

Les anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) possèdent de nombreuses actions thérapeutiques, Avec un large spectre de propriétés pharmacologiques de type anti-inflammatoire, antalgique, antipyrétique et antiagrégant.

3.1.3.4. Effets indésirables des AINS :

L'effet indésirable majeur des AINS non sélectifs est la toxicité oesophago-gastro-intestinale avec un risque accru des saignements et/ou des ulcérations [147]. Avec troubles fonctionnels (gastralgies, nausées, diarrhées...) qui sont ainsi fréquents et réversibles à l'arrêt du traitement [148]. Pour cette raison, la prise des AINS doit préférentiellement se faire au cours des repas. Or, le moyen le plus recommandé est leur association avec des inhibiteurs de la pompe à protons (une protéine transmembranaire).

Les COX 1 interviennent dans la perfusion rénale et le débit de filtration glomérulaire (DFG), alors que les COX 2 jouent un rôle dans l'excrétion du sodium et de l'eau [136]. Leur blocage par les AINS va donc avoir des conséquences sur la fonction rénale (insuffisance rénale aiguë).

La Food and Drug Administration (FDA), agence du médicament aux États-Unis, a rapporté le risque d'accident cardio-vasculaire lié aux AINS [149]. Ces risques ont été

décrits chez les AINS comme le diclofénac ou l'ibuprofène à fortes doses de 2400 mg par jour [150].

Il semble important de préciser que la plupart ces EI sont observés avec les AINS par voie orale. Par contre, les AINS topique ou injectables comme les gels, pommades, collyres...etc. [151], ont la particularité d'avoir une tolérabilité supérieure [152] et des EI très rares [153], donnant exemples : dans une étude cas-contrôle portant sur un collectif de 1103 patients n'a mis en évidence aucun saignement ni perforation au niveau du tractus gastro-intestinal supérieur associés aux AINS topiques [154]. Par ailleurs, l'utilisation des AINS topiques plutôt que systémiques est particulièrement recommandée chez les personnes âgées et les enfants, car c'est dans ces classes d'âge, les effets secondaires des AINS systémiques peuvent représenter un danger vital [155].

Tous cela en représentant la même efficacité thérapeutique que les AINS systémiques : Un traitement topique de 21 jours sur l'arthrose activée des articulations des doigts avec le diclofénac est aussi efficace qu'un traitement systémique avec l'ibuprofène [152].

3.2. LES PATCHS TRANSDERMIQUES :

3.2.1. Introduction :

L'administration de médicaments par voie transdermique se voit comme une alternative intéressante et prometteuse par rapport à la voie orale, surtout pour les personnes âgées. Se rajoute à cela un paramètre important qui est la biodisponibilité du médicament, ce paramètre décrit le pourcentage de médicaments qui, après administration orale, atteint la circulation générale. Les médicaments subissent une dégradation par le système digestif essentiellement, et donc suivant le principe actif, seule une faible fraction atteint l'organe ciblé [156]. De plus, certains médicaments produisent par ailleurs des effets nocifs sur le système digestif. En particuliers, les anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) qui déséquilibrent la flore intestinale causant ainsi une insuffisance rénale [157]. Le terme de système transdermique a été défini en 1985, désignant une forme pharmaceutique permettant une administration systémique, contrôlée et prolongée de principes actifs [158].

Les patchs en particulier se différencient des autres formes cutanées par le lieu d'action du PA. En effet celui-ci atteindra la circulation générale juste après passage de la barrière cutanée et sera distribué dans tout l'organisme [159].

3.2.2. Définition des patchs :

Les patchs ou timbres transdermiques, sont des dispositifs pharmaceutiques souples, de dimensions variables, qui servent de support à une ou plusieurs substances actives destinés à administrer une dose de médicaments, pour un effet local ou systémique, à travers la peau [160].

3.2.3. Types de patch :

Tous les types de patch rentrent néanmoins dans la catégorie des « systèmes à libération modifiée » et se distinguent selon le positionnement de l'élément régulateur de la libération du PA.

Les patchs peuvent contenir un ou plusieurs principes actifs. D'autre part, la dose de PA est limitée par la taille du patch (en cm²) [161].

Il existe deux types de patchs :

- Les systèmes à réservoir, composés d'une couche de support, un revêtement pour une protection externe imperméable à la substance active, d'une couche de protection à enlever avant l'application du patch, d'un compartiment réservoir contenant le médicament et d'une membrane perméable qui régule la diffusion à travers la peau [161].
- Les systèmes dits matriciels, composés des mêmes couches supérieures et inférieures que le premier type, mais aussi de médicaments dissous et dispersés dans un polymère. La diffusion dans ce type de patchs est contrôlée essentiellement par les propriétés physico-chimiques des médicaments [161].

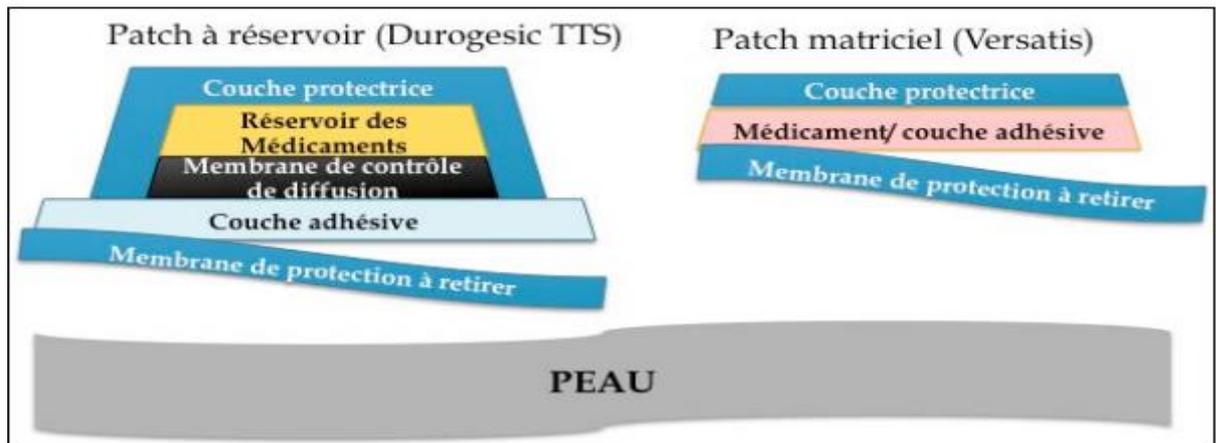


Figure 3.4 : Aspect des patches à réservoir et à matrice.

3.2.4. Critères de choix du type de patch :

Lorsque le but est d'obtenir une vitesse de libération du PA (à partir du patch) inférieure à la vitesse de pénétration à travers la couche cornée, quand l'index thérapeutique de la molécule est étroit ou si le médicament est irritant, il est plus judicieux de choisir un système réservoir pour pouvoir atteindre une concentration thérapeutique tout en évitant un surdosage. En effet dans ce cas, la libération du PA est finement régulée par la membrane semi-perméable.

Autrement, si l'étape limitante de l'absorption du médicament est la pénétration à travers la couche cornée, un système matriciel suffit. Car dans ce cas la régulation de l'absorption du PA se fait par la peau [162].

3.2.5. Site d'application :

Les sites d'application sont variables selon les dispositifs.

Le choix de ce site dépend de la perméabilité cutanée aux PA, de la taille de la surface active du système transdermique et de la nature du ou des PA.

Le patch doit être appliqué sur une peau propre, sèche et saine (sans irritation, non irradiée, ni même écorchée). Le lieu d'application doit être une surface plane ne comportant pas de plis cutanés importants.

Dans la mesure du possible, le patch ne devra pas provoquer d'irritation ou une sensibilisation de la peau même après des applications répétées [163].

3.2.6. Avantages du patch transdermique :

Le patch présente la forme pharmaceutique qui permet une libération la plus étalée dans le temps. Ainsi les prises de médicament peuvent être plus espacées par rapport à une voie orale ou parentérale tout en garantissant une libération constante durant un temps important.

Le confort du patient est amélioré et donc les risques de non-compliance sont diminués, par le fait que :

- Cette forme ne provoque pas de désagréments digestifs rencontrés quelques fois avec les formes parentérales.
- La prise de repas n'a aucune influence sur les effets indésirables ou sur l'efficacité de la substance. [164].
- La fréquence des prises est moins importante tout en évitant d'atteindre des niveaux toxiques
- Alternative en cas d'impossibilité d'administrer par la voie orale (nausée ou inconscience) [161].

3.2.7. Fonctionnement d'un patch transdermique :

La peau forme une barrière protectrice mais elle n'est pas impénétrable du coup l'absorption transcutanée d'une substance appliquée sur la peau correspond le plus souvent à son transport depuis la surface cutanée jusqu'aux capillaires sanguins qui permettront une diffusion systémique (Figure 3.5).

En fonction de leur taille, de leurs affinités relatives pour les lipides et pour l'eau, de leurs charges ioniques, certaines molécules actives peuvent traverser la couche cornée composée de cellules mortes, diffusent à travers l'épiderme, le derme, l'hypoderme, puis sont résorbées dans les capillaires, de tous petits vaisseaux qui les conduisent jusque dans la circulation générale [157].

Un temps de latence est généralement observé avant de pouvoir mettre en évidence l'apparition du principe actif dans la circulation sanguine.

Il correspond au délai nécessaire à son passage à travers l'épiderme et le derme. Passé ce temps de latence, la quantité ayant diffusé atteint de manière exponentielle un état d'équilibre constant jusqu'à l'enlèvement du patch. La concentration du principe actif dans le patch et la surface du dispositif sont les deux principaux leviers de formulation qui permettent d'envisager une augmentation du flux. Dans la mesure où, pour des raisons de confort, la surface maximale d'un patch est proche de 50 ou 60 cm², sa teneur en principe actif reste donc le paramètre clé à optimiser au cours des études de formulation [165].

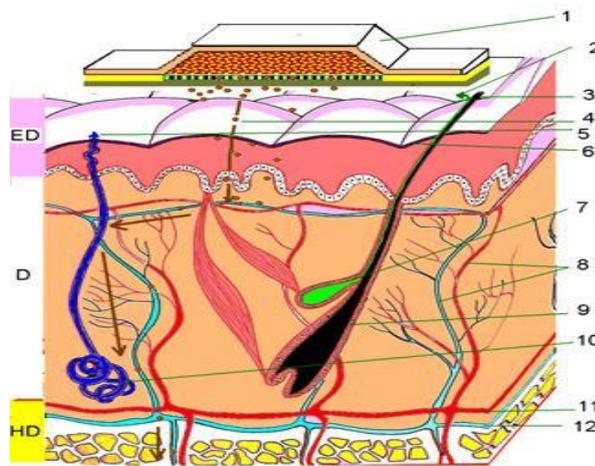


Figure 3.5 : Diffusion transcutanée de la substance active à partir du patch.

ED : épiderme ; D : derme ; HD : hypoderme. 1: patch ; 2: sébum; 3: poil; 4: substance active ; 5: sueur ; 6 : stratum corneum ; 7 : glande sébacée ; 8 : capillaires sanguins ; 9 : follicule pileux ; 10 : glande sudoripare ; 11 : artère ; 12 : veine.

4. MATERIEL ET METHODES

4.1. Introduction :

Dans ce chapitre sont présentés le matériel, les différentes méthodes de synthèse et de caractérisations utilisées pour toutes les étapes de notre travail qui est scindé en deux parties principales :

- ✓ La présentation des matières premières utilisées pour l'élaboration du nanocomposite à base de carboxyméthyle xanthane renforcé par les NTC bi-parois.
- ✓ La description des protocoles de préparation et les méthodes de caractérisation physico-chimiques et spectroscopiques de la carboxyméthylation de la gomme xanthane, de l'extraction des NTC de la poudre composite, et de l'élaboration du nanocomposite hybride.
- ✓ Formulation du patch matriciel à base de l'hydrogel imprégné du diclofénac sodique et étude in-vivo de la libération des NTC.

4.2. Matières premières :

4.2.1. Gomme de xanthane (GX) :

4.2.1.1. Généralité sur la GX :

La gomme xanthane est un biopolymère hétéro-polysaccharide anionique de haut poids moléculaire qui varie entre 1 et 5×10^6 g/mol [166], sécrété par fermentation aérobie de la bactérie *Xanthomonas campestris* [167] (un genre de bactéries à Gram négatif trouvée sur des plants de chou). Ce biomatériau est préféré aux produits synthétiques en raison de sa biocompatibilité, son faible coût, sa disponibilité, sa stabilité et sa non-toxicité [168].

La GX est utilisée dans les produits pharmaceutiques en tant qu'agent épaississant, émulsifiant et stabilisant très efficace [169]. Elle est appliquée dans un large éventail d'applications industrielles et biomédicales telles que la délivrance de médicaments [170].

4.2.1.2. Aspect et solubilité de la gomme xanthane:

C'est une poudre à écoulement libre, de couleur blanche à crème, difficilement soluble dans l'eau chaude et froide et insoluble dans la plupart des solvants organiques [171], Elle s'hydrate dans de nombreuses solutions acides et alcalines telles que l'acide acétique, l'acide sulfurique l'acide nitrique et l'hydroxyde de sodium [172].

4.2.1.3. Structure de la gomme xanthane:

La molécule de xanthane (Figure 4.1) ($C_{35}H_{49}O_{29}$)_n est composée de la cellulose comme épine dorsale et d'unités répétitives de sucres comprenant le D-glucose, le D-mannose et l'acide D-glucuronique. La chaîne principale de la molécule est basée sur un squelette linéaire de β -D-glucose avec une liaison osidique $\beta(1 \rightarrow 4)$, qui a une chaîne latérale de trisaccharide chargée. Cette chaîne latérale consiste en une liaison osidique β -D-mannose (1 \rightarrow 4), β -D-acide gluconique (1 \rightarrow 2), α -D-mannose [173].

La partie terminale de mannose peut porter un acide pyruvique lié à la position O (4) et O (6), les groupes acétate sont présents en tant que substituant en position O (6) du mannose non terminal. La teneur en acide pyruvique change avec la condition de fermentation et le caractère anionique de ce polymère est dû à la présence de groupes acide gluconique et acide pyruvique dans la chaîne latérale [174].

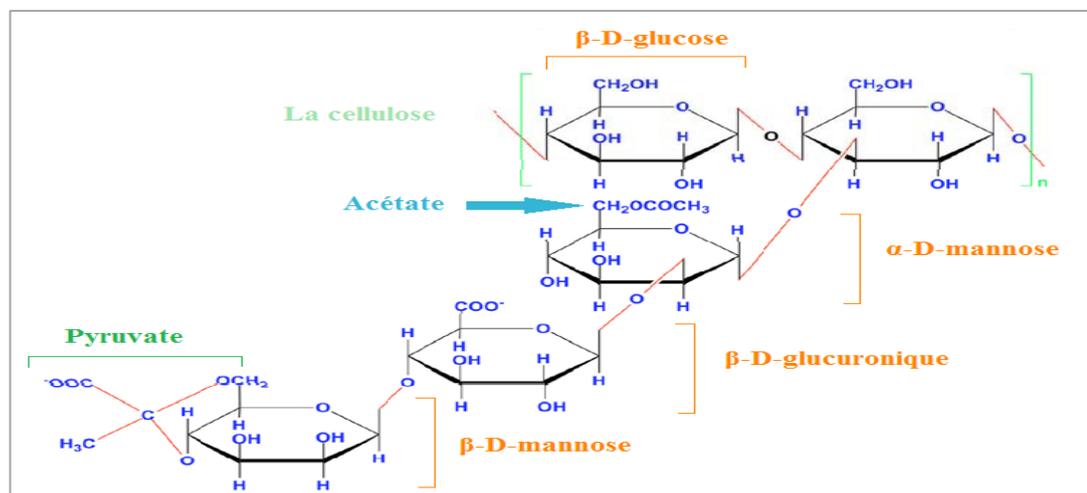


Figure 4.1 : Structure de la gomme xanthane.

4.2.1.4. Propriétés de la gomme xanthane:

La combinaison unique des propriétés intéressantes du xanthane résumée ci-dessous :

Bonne stabilité thermique : La viscosité des solutions de gomme de xanthane diminue avec l'augmentation de la température. La perte de viscosité est entièrement réversible jusqu'à 60 °C, pour cette raison, la gomme de xanthane est unique par sa capacité à conserver sa viscosité lors des changements de température [175].

Résistance à la dégradation sur un large spectre de pH : Une viscosité et une stabilité élevées sont maintenues sur la plage de pH allant de 1 à 12 [172].

Stabilité dans les solutions acides ou alcalines : Elle présente une stabilité excellente dans les conditions acides et alcalines, donc une faible sensibilité de la viscosité aux changements de salinité ou d'acidité [176].

Propriétés rhéologiques : La solution GX se comporte comme un fluide non Newtonien qui a un comportement hautement pseudoplastique qui implique que sa viscosité diminue avec l'augmentation du taux de cisaillement [167]. Cependant, la viscosité initiale de xanthane est récupérée après l'amincissement de cisaillement. La solution GX présente une viscosité élevée (environ 1200–1600 mPa.s) même à de faibles concentrations [171].

4.2.1.5. Modification de la gomme xanthane:

Bien que la gomme xanthane ait de nombreuses propriétés souhaitables pour l'administration de médicament, son utilisation aux formes non modifiées est limitée en raison de sa dissolution lente en particulier à des concentrations élevées et dans l'eau froide provoquant la formation de grumeaux. Cela est dû à la mauvaise hydratation des particules de xanthane qui forment une couche externe gélatineuse à la surface immédiatement après la dispersion. Cette couche gélatineuse empêche la pénétration de l'eau et donc, la dissolution complète de la GX [177]. Pour surmonter ces limitations, une modification chimique s'avère nécessaire pour améliorer sa solubilité et par conséquent, élargir ses gammes d'applications [178].

La carboxyméthylation, connue sous le nom de l'éthérisation des polysaccharides est la technique la plus employée de fonctionnalisation des biopolymères car elle nécessite un traitement simple avec peu de produits chimiques [179]. La carboxyméthylation de la gomme xanthane consiste au greffage de groupes carboxyméthyle sur des groupes hydroxyle de xanthane [180]. La modification présente aussi une hydrophilie supérieure, un aspect cristallin, un poids moléculaire, une viscosité et un module d'élasticité inférieurs

à ceux de la gomme xanthane native, avec une conservation du comportement de l'amincissement au cisaillement [181].

4.2.2. Nanotubes de carbones bi-parois :

Les NTC utilisés dans la partie pratique sont des doubles parois (DWCNT), ont été synthétisés au CIRIMAT/Université Paul Sabatier, dans un four tubulaire horizontal par dépôt chimique catalytique en phase vapeur (*Catalytic Chemical Vapor Deposition* (CCVD)) avec une poudre de catalyseur de composition élémentaire $Mg_{0,99}(Co_{3/4} Mo_{1/4})_{0,01}$ et à partir d'une source de carbone (^{12}C ou ^{13}C) (*i.e.* méthane (CH_4), éthanol (EtOH)). Elle a été préparée par combustion citrique [99]

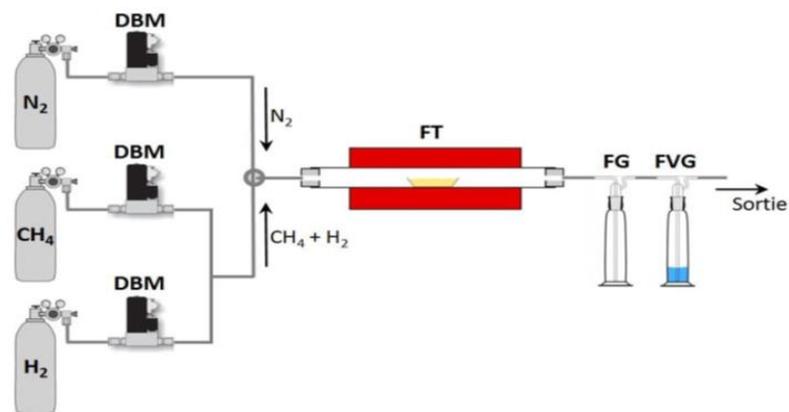


Figure 4.2 : Réacteur utilisé pour la synthèse des NTC bi parois à partir CH_4 .

4.2.3. Diclofénac sodique :

4.2.3.1. Généralités sur le diclofénac sodique :

Le diclofénac sodique est un anti-inflammatoire non stéroïdien qui fait partie des acides arylacétiques. Suivant sa forme galénique, il est indiqué dans le traitement des douleurs, en rhumatologie, dans les traumatismes bénins, en prévention des manifestations inflammatoires oculaires à la suite d'interventions chirurgicales [182], il existe environ 41 spécialités pharmaceutiques contenant le diclofénac comme principe actif, sous différentes formes d'administration, cutanée (gel,..), orale (comprimé, ...), et injectable [183].

4.2.3.2. Caractéristiques physico-chimiques du diclofénac sodique :

a. Aspect : Une poudre cristalline, blanche ou faiblement jaunâtre, faiblement hygroscopique.

b.Solubilité : Assez soluble dans l'eau, Soluble dans l'éthanol à 96%, peu soluble dans l'acétone [184].

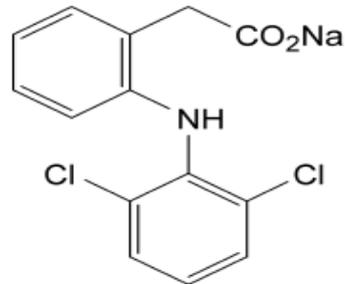


Figure 4.3 : Formule développée du diclofénac sodique.

c. Utilisation :Le diclofénac est utilisé sous forme de sel sodique dans la formulation des comprimés ou de sel diéthylamine dans les formulations de gel pour applications locales.

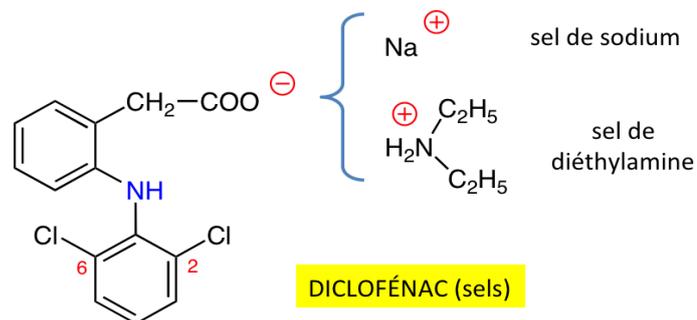


Figure 4.4 :Sels de diclofénac utilisés en thérapeutique.

4.2.4. Produits chimiques :

Les différents produits chimiques utilisés durant notre étude n'ont subi aucune purification préalable et sont énumérés ci-après :

Tableau 4.1 : Liste des produits utilisés lors de notre expérience.

Produit	Origine
Acide nitrique 68% (HNO ₃)	AnalaR NORMAPUR

Acide sulfurique 95-98% (H ₂ SO ₄)	AppliChemPanreac ITW Companies
Acide chloridrique 37% (HCl)	PANREAC QUIMICA SA
Ethanol absolu (C ₂ H ₅ OH)	MERCK
Acide monochloroacétique (C ₂ H ₃ O ₂ Cl)	AnalaR NORMAPUR
Hydroxyde de sodium (NaOH)	BIOCHEM Chemopharma
Bromure de cetyltriméthylammonium CTAB (C ₁₉ H ₄₂ BrN)	SPECTRUM
Poudre composite	CIRIMAT/Université Paul Sabatier

4.3. Protocoles expérimentaux :

4.3.1. Protocole de la modification de la GX :

La carboxyméthylation de la gomme xanthane (GX) a été réalisée suivant les protocoles décrits par Leong *et al.* en 2011 [185], Lefnaouiet Moulai-Mostefa en 2015 [186], où :

- 5 g de xanthane ont été dispersés dans 100 ml d'éthanol sous agitation magnétique maintenue pendant 40 min à température ambiante.
- Ensuite, 5 ml d'une solution de NaOH à 16 N ont été introduits dans la dispersion précédente (1 ml toutes les 15 min).
- Puis, la quantité nécessaire de réactif (l'acide monochloroacétique : AMCA) correspondant aux rapports massiques polymère/ réactif (R = 1, 2 et 3) a été rajoutée graduellement au mélange réactionnel (Tableau4.2)
- .Le mélange réactionnel a ensuite été chauffé à une température de 50 °C pendant 04 heures et le produit obtenu sous forme de suspension dans le milieu réactionnel a été récupéré par filtration sous vide puis lavé 02 fois avec un mélange hydroalcoolique composé de 80% d'éthanol et neutralisé (avec l'acide acétique).
- Enfin, le produit a été séché à 70 °C pendant 24 h et pulvérisé dans un mortier.

Echantillons	CMX ₁	CMX ₂	CMX ₃
--------------	------------------	------------------	------------------

R	1	2	3
qAMCA (g)/5g de GX	1.013	2.026	3.040

Tableau 4.2: Fractions massiques d'acide monochloroacétique.

4.3.2. Protocole d'extraction des NTC bi-parois:

L'extraction des NTC bi-parois à partir de la poudre composite consiste en la dissolution du support (magnésie ou oxyde de magnésium) et des particules catalytiques résiduelles. Pour ce faire : on ajoute du HCl à 37% qui permet d'éliminer les particules métalliques qui n'ont pas réagi lors de la CCVD (qui n'ont pas servi à la croissance des NTC) d'une part, et d'autre part, MgO est facilement éliminé par dissolution dans de l'acide chlorhydrique concentré. Où un excès d'acide chlorhydrique (HCl, 37% ; 15 mLHCl/g poudre composite est utilisé pour réaliser l'attaque chimique de la poudre composite dans un erlenmeyer. Cette réaction est très exothermique, et la poudre composite étant très volatile, il convient de la mouiller légèrement à l'eau avant l'ajout progressif de HCl.

Par ailleurs, une étape de filtration sous vide de la suspension permet de récupérer les NTC mouillés qui ne traversent pas la membrane en nitrate de cellulose (Whatman, diamètre des pores de 0,45 μm), mais également les sous-produits de synthèse non éliminés lors de l'extraction. Finalement, l'ensemble est rincé à l'aide de l'eau distillée jusqu'à neutralité du pH.

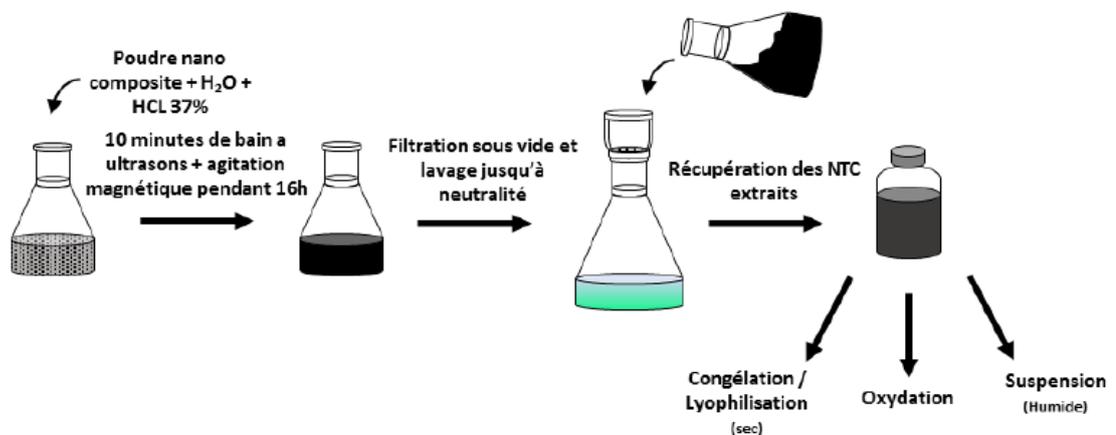


Figure 4.5 : Schéma représentant les différentes étapes d'extraction des NTC bi-parois

4.3.3. Protocole de synthèse du nanocomposite hybrides :

La première étape de la synthèse du nanocomposite consiste à la fonctionnalisation chimique des NTC :

- Une quantité de NTC a été dispersé dans un mélange d'acide composé de 300 ml de H₂SO₄ concentré et de 100 ml de HNO₃ concentré et a été mélangé à fond par ultrasons à la température ambiante pendant 1 h, puis finalement à 70 C pendant 4 h.
- Il a ensuite été filtré à l'aide d'un papier-filtre 0,22 Millipore, lavé avec de l'eau distillée jusqu'à l'obtention d'un pH égal à 7,0.

La deuxième étape est la dispersion des NTC dans la matrice polymérique afin d'obtenir un gel :

- Les NTC fonctionnalisés ont été dispersés par ultrasons pendant 2 heures dans une CMX aqueuse à 5% (p / v) en présence de 1% en poids de CTAB comme agent de dispersion pour former les nanocomposites.
- Le pH des nanocomposites a été ajusté à 7,0.
- Le diclofénac sodique (PA) a ensuite été incorporé et dispersé par ultrasons pendant 30 minutes pour assurer le mélange adéquat de la matrice-PA.

4.4. Méthodes de caractérisation :

4.4.1. Par spectroscopie infrarouge à transformée de Fourier (FTIR) :

L'analyse par FTIR moyennant un spectromètre UATR Two de la marque PerkinElmer a été utilisée.

- a. Des échantillons de la CMX₁, CMX₂ CMX₃ et de xanthane natif ont été placés sur le chemin infrarouge et les spectres caractéristiques enregistrés et analysés par la suite. Une étude comparative a été réalisée, afin de mettre en évidence la

présence des groupements fonctionnels caractéristiques de la carboxyméthylation.

- b. Les NTC traités à l'acide ont été caractérisés pour confirmer la réussite de la fonctionnalisation.
- c. La caractérisation par (FTIR) des films membranaires CMX-NTC obtenus du nanocomposites a été étudiée avec le même appareil.

4.4.2. Par spectroscopie Raman :

Les échantillons des NTC extrait de la poudre composite sont analysés par un spectroscope Raman de marque HORIBALabRAMHR Evolution. Ils sont mis au-dessous d'une source laser puissante qui provoque leur excitation. La lumière produite est recueillie par un capteur. Couplé à un détecteur, le spectroscope Raman nous fournira alors des données sur les échantillons qui n'ont plus qu'à être traitées informatiquement. Les Principales caractéristiques : Dispersion réseau 600gr/mm, Puissance Laser 17mW.

La spectroscopie Raman fournit des informations de natures très différentes, c'est relativement : l'identification de phases ou de composés chimiques, caractérisation des matériaux, détermination de la structure moléculaire et l'étude des systèmes amorphes et cristallins. C'est aussi un complémentaire de l'analyse infrarouge et offrent des critères propres au matériau.

4.4.3. Par microscope électronique à balayage(MEB) :

Afin de détecter les morphologies internes des différents films conçus avec les NTC (CMX-NTC) et sans NTC (film hydrogel de la CMX), des observations par microscope électronique à balayage ont été réalisées. L'analyse a été faite par un microscope de type JOEL JSM-636OLV relié à un ordinateur par l'intermédiaire duquel les différents traitements informatiques ont été réalisés. L'échantillon à observer est placé sous vide sous un faisceau d'électrons.

4.4.4. Détermination du degré de substitution(DS) de la GX:

La méthode utilisée pour déterminer le degré de substitution (DS) de CMX était similaire à la méthode décrite précédemment par Lihong et al en 2011 et par Lefnaoui et Moulai-Mostefa en 2015[185,186].

- 0,2 g de CMX a été solubilisé dans 50 ml de HCl 0,1 M, ensuite la solution a été titrée avec NaOH 0,1 M.
- Une solution à blanc composée de 50 ml de GX native a également été titrée par la même méthode. La valeur DS a été calculée en utilisant Eq(4.1) et Eq (4.2):

$$A = \frac{(V_2 - V_1)_{NaOH} \cdot C_{NaOH}}{m_{CMXG}} \quad (4.1)$$

$$DS = \frac{933.A}{1000 - 80.A} \quad (4.2)$$

Où A est la quantité générale de $-CH_2COOH$ et de $-CH_2COONa$ échantillon. V_2 est le volume de NaOH utilisé pour le titrage du blanc (mL). V_1 est le volume de NaOH utilisé pour le titrage de l'échantillon (mL). C_{NaOH} est la concentration de NaOH (mol) / L, et m_{CMXG} est la masse de l'échantillon sec (g).

4.4.5. Par microscopie optique :

Les poudres de la CMX₁, CMX₃ et de la gomme xanthane native ont été placés sur lame et observés sous microscope optique avec grossissement x100 à l'aide d'une huile d'immersion.

Une étude comparative a été réalisée, afin de mettre en évidence la différence de morphologie après modification.

4.4.6. Analyses du comportement rhéologique :

Dans le but de démontrer le renforcement des propriétés mécaniques du gel lors de l'ajout des NTC, des hydrogels à base de carboxyméthyle xanthane (sans NTC), et des nanocomposite d'hydrogel avec deux rapport différents d'NTC (CMX-NTC₁ et CMX-NTC₂) ont été préparées et soumises aux tests de viscoélasticité.

L'étude rhéologique a été réalisée à l'aide d'un rhéomètre plan-plan de type MCR 302 (Anton Paar GmbH, Graz, Autriche), l'échantillon est introduit entre deux disques circulaires de rayon R coaxiaux séparés par un entre fer. Le rhéomètre est généralement de faible dimension (très faible inertie mécanique du rotor), il permet d'étudier fondamentalement les propriétés rhéologiques d'un gel en réponse à une force appliquée.

4.4.7. Tests de gonflement :

Le gonflement des films membranaires a été évalué par immersion des échantillons dans une solution d'eau distillée (pH= 7, T = 37°C). Les échantillons ont été préalablement coupés en morceaux de 3 cm² et pesés (masse initiale W_e). A des intervalles de temps réguliers, ils ont été retirés de la solution, l'eau de surface a été retirée en utilisant du papier absorbant et ont été pesés (W_s). Le taux de gonflement des hydrogels a été calculé moyennant la formule

$$G\% = \frac{(W_s - W_e)}{W_e} * 100 \quad (4.3)$$

4.4.8. Études sur l'efficacité de piégeage de PA :

a. Détermination de la longueur d'onde d'absorption maximale:

Une solution mère de diclofénac sodique à 250mg/L a été préparée. Un balayage entre 200 et 300 nm, a permis de déterminer la longueur d'onde d'absorption maximale. L'appareil utilisé est de type SHIMADZU UV-1800.

b. Etablissement de la courbe d'étalonnage :

La détermination des absorbances des différentes solutions diluées de la solution mère du diclofénac sodique permet d'établir la courbe d'étalonnage.

c. Taux de piégeage du principe actif :

Une solution de PA a été préparée dans de l'eau à pH 7,0. Des films d'hydrogel sans PA (synthétisés à pH 7,0) ont été introduits dedans et agités mécaniquement pendant 15 min. On les laisse tremper pendant 24h à la température ambiante (30 °C). Enfin, on a retiré l'aliquote et déterminé la concentration en médicament par spectroscopie UV.

A partir de la courbe d'étalonnage préalablement établie, la concentration de diclofénac piégée dans l'hydrogel CMX et dans le nanocomposite a été déterminée par dosage UV à la longueur d'onde d'absorption maximale.

4.4.9. Etude de libération du principe actif :

Des films d'hydrogels de CMX et de CMX-NTC ont été préparés, et des concentrations de diclofénac sodique libérée dans l'eau ont été déterminées par dosage dans l'UV à la longueur d'onde maximale 276 nm.

4.4.10. Etude in-vivo de la libération des NTC :

De part les propriétés physico-chimiques intrinsèques qui soulèvent également la question de leurs effets sur la santé humaine. Très peu de connaissances sont actuellement disponibles sur la toxicité de ces nanoparticules pour l'Homme. La plupart des données toxicologiques proviennent d'études réalisées in vitro (cellules en culture) ou in vivo chez l'animal. [187]

A cet effet, toute idée de l'incorporation des NTC dans les systèmes pharmaceutiques doit garantir avant tout que ces nanomatériaux ne diffusent pas dans l'organisme en aucun cas

Pour s'assurer que les NTC greffés sur la CMX modifiée ne se libèrent pas avec le principe actif, nous avons réalisé une étude de toxicité. Des films CMX-NTC(sans PA) sont laissés une semaine dans l'eau. Après enlèvement du film, cette eau a été administrée aux souris ayant un poids de 17 à 20g de type Naval Medical Research Institute (NMRI) comme eau de boisson

Les souris doivent être observées individuellement au moins une fois pendant les premières 30 minutes et régulièrement pendant les premières 24 heures après le traitement. Une attention particulière s'impose pendant les premières 2 heures et quotidiennement pendant 14 jours après l'administration de la substance. Un lot témoin a été approvisionné en eau potable normale et considéré comme témoin. Le régime alimentaire normal a été suivi pour les deux lots. La figure ci-dessous illustre le lot de souris utilisé dans notre travail.



Figure 4.6 : Lot de souris utilisé dans l'étude de toxicité.

5. RESULTATS ET DISCUSSION

5.1. Introduction :

Ce chapitre est consacré à la présentation des principaux résultats auxquels cette étude a abouti et portent principalement sur :

- ✓ La modification chimique de la gomme xanthane et ses caractérisations.
- ✓ La fonctionnalisation des NTC bi-parois extraits de la poudre composite.
- ✓ Les caractérisations du nanocomposite obtenu et l'élaboration des hydrogels avec principe actif.
- ✓ Etude du profil de libération du diclofénac sodique à travers les membranes sans et avec nanotubes de carbone.

5.2. Caractérisation de la CMX :

5.2.1. Mécanisme réactionnel de la carboxyméthylation :

La carboxyméthylation de la gomme de xanthane s'est déroulée en deux étapes :

1. Une première étape dite d'alcalisation est l'étape durant laquelle une activation des fonctions OH a eu lieu par la formation d'ions alcoolates (Eq. (5.1)).



2. La deuxième étape est la formation de la gomme xanthane carboxyméthylée dans une réaction entre l'alcoolate de gomme xanthane et l'acide monochloracétique AMCA (Eq. 5.2).



L'éthérisation de GX a déjà été rapportée par différents auteurs via différentes conditions de fonctionnement de processus et cibles d'application. Munish, Ashok, et Kuldeepen en 2012 [177] et Siddhartha and Biswanathen 2014 [188].

5.2.2. Aspect macroscopique du produit élaboré :

Le produit synthétisé (CMX) présente une couleur jaunâtre par rapport à la gomme xanthane native, qui est blanche (Figure 5.1).

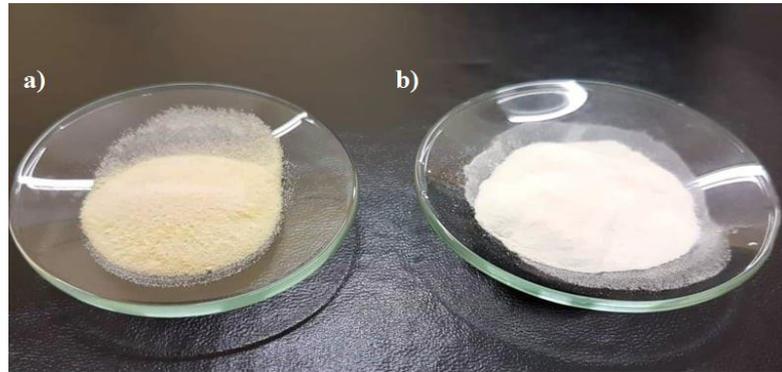


Figure 5.1 : Poudre de la : a) CMX b) xanthane native.

Les solubilités dans l'eau de la gomme xanthane modifiée avec différents degrés de substitution sont supérieures à celles de la gomme xanthane native en raison de l'hydrophilie croissante fournie par le greffage des groupements carboxyliques (Figure 5.2). Les gels obtenus suite à cette dissolution dans l'eau sont transparents par rapport aux gels de gomme xanthane natifs qui étaient opalescents.

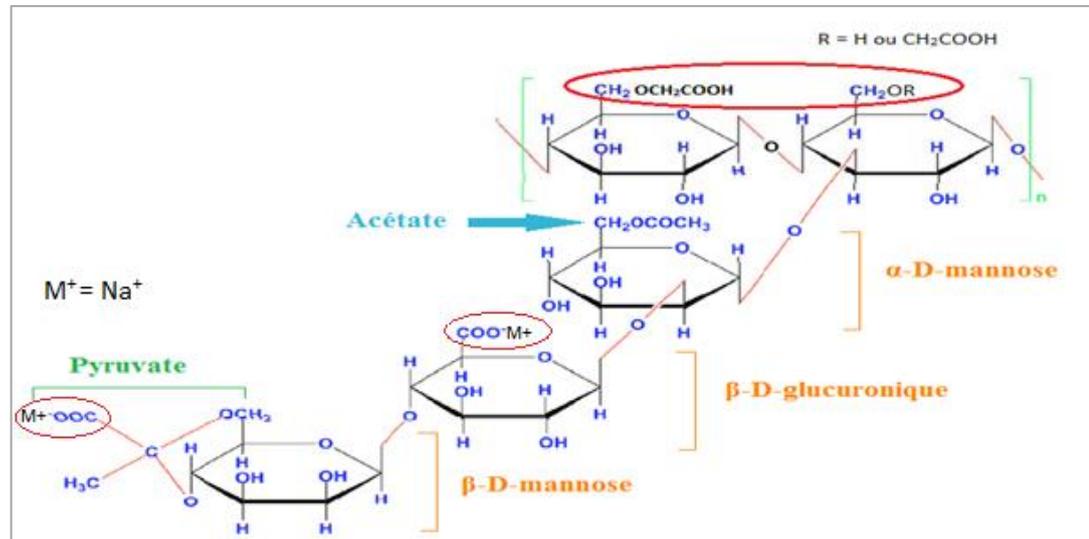


Figure 5.2 : Structure du xanthane carboxyméthylée.

5.2.3. Par spectroscopie infrarouge à transformée de Fourier :

L'analyse par spectroscopie infrarouge illustrée dans la figure 5.3, nous a permis d'identifier les différents groupements caractéristiques de la carboxyméthyle xanthane.

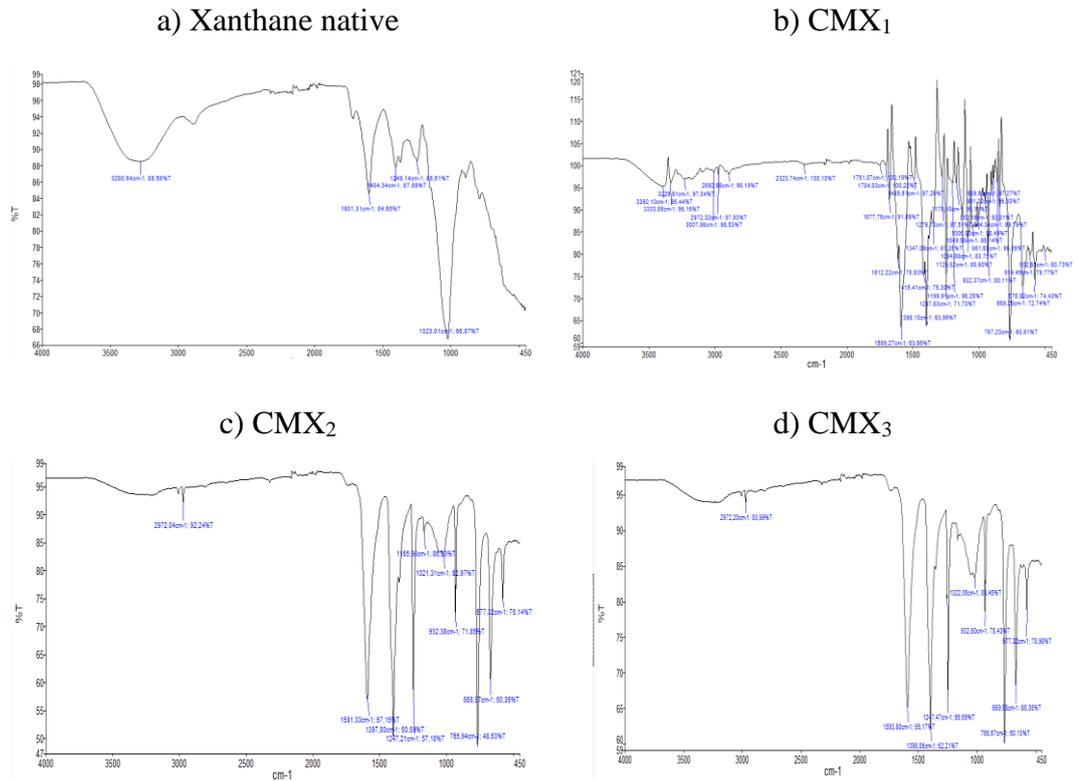


Figure 5.3 : Les spectres IR de : a) xanthane native, b) CMX₁, c) CMX₂, d) CMX₃.

Par analyse des différents spectres, on a pu repérer et identifier les différents groupements fonctionnels correspondants aux pics d'absorption liés aux vibrations et élongations des différentes liaisons. Le tableau 5.1 regroupe les principaux groupements avec les nombres d'ondes correspondants.

Tableau 5.1 : Comparaison entre les différents pics caractéristiques de la gomme de xanthane modifiée.

Les pics caractéristiques	CMX ₁	CMX ₂	CMX ₃
Allongement de l'éther –COC	1049.6 cm ⁻¹	1021.31 cm ⁻¹	1022.06 cm ⁻¹
Étirement de :			
- CO des groupes O-carboxyméthyle,	1247 cm ⁻¹	1247.21 cm ⁻¹	1247.47 cm ⁻¹
-CH ₂ dans le groupe carboxyméthyle			

-OH dans la bande plane des groupes carboxyméthyle	1398.10 cm ⁻¹	1397.80 cm ⁻¹	1398.06 cm ⁻¹
Étirement –COO	1590 cm ⁻¹	1591.33 cm ⁻¹	1593.80 cm ⁻¹

Les résultats de l'analyse FTIR ont révélé une éthérification réussie de la gomme de xanthane.

Dans les spectres du xanthane native, des bandes d'absorption typiques sont observées :

- 1023.01 cm⁻¹ ; 66.87 % T, correspond à l'étirement COC de l'éther.
- 1249.14 cm⁻¹ ; 88.61 % T due à la liaison CO des acides carboxyliques.
- 1404.34 cm⁻¹ ; la bande C-H des groupes méthyle.
- 1601.31 cm⁻¹ ; vibration asymétrique de COO.
- Le pic caractéristique à 3280.64 cm⁻¹ est attribué à l'étirement du groupe OH.

Ces résultats sont similaires à ceux obtenus par Munish et al [177] et par Siddhartha et Biswanath [188] pour la gomme xanthane native.

Dans le spectre de la gomme carboxyméthyle xanthane, de nouveaux pics sont apparus à 1049.6 cm⁻¹ ; pour CMX₁ et à 1021.31 cm⁻¹ ; 1022.06 cm⁻¹ respectivement pour CMX₂ et CMX₃. Ces pics peuvent être attribués à un allongement supplémentaire de l'éther -COC dû à la carboxyméthylation.

Des pics à 1247 cm⁻¹ sont également apparus et sont attribués à l'étirement du groupement -CO des groupes O-carboxyméthyle, comme rapporté par Siddhartha et Biswanath [188], ou bien; au -CH₂ en cisaillement dans le groupe carboxyméthyle. Ces résultats ont confirmé le bon déroulement de la carboxyméthylation du xanthane native.

Les pics à 1398,10 cm⁻¹ pour CMX₁, 1397.80 cm⁻¹ pour CMX₂ et 1398.06 cm⁻¹ pour CMX₃ peuvent être attribués à OH dans la bande plane des groupes carboxyméthyles.

Une observation particulière est soulagée concernant l'intensité des groupes OH de la chaîne glycosidique, qui a diminué en raison de la substitution de ces groupes OH.

Les pics aux environs 1590 cm⁻¹ caractéristiques de l'étirement COO, ont augmenté en raison de l'augmentation progressive des groupes COOH.

Le faible pic à 1700 cm^{-1} a disparu du spectre de CMX en raison des conditions réactionnelles alcalines qui semblent avoir provoqué la désacétylation de la gomme xanthane native. Ce résultat est similaire à celui obtenu par Kumer et Munish [194], kondagogugum et par Siddhartha et Biswanath [188], Munish et al. [177] pour la gomme xanthane.

5.2.4. Détermination du degré de substitution (DS) :

Il convient de noter que dans notre étude, uniquement l'influence de divers rapports massique de l'AMCA sur le DS a été mise en évidence, tandis les autres paramètres sont maintenus constants. La valeur de DS de chaque échantillon de la CMX est estimée à partir d'un titrage potentiométrique et démontrée dans les graphes ci-dessous :

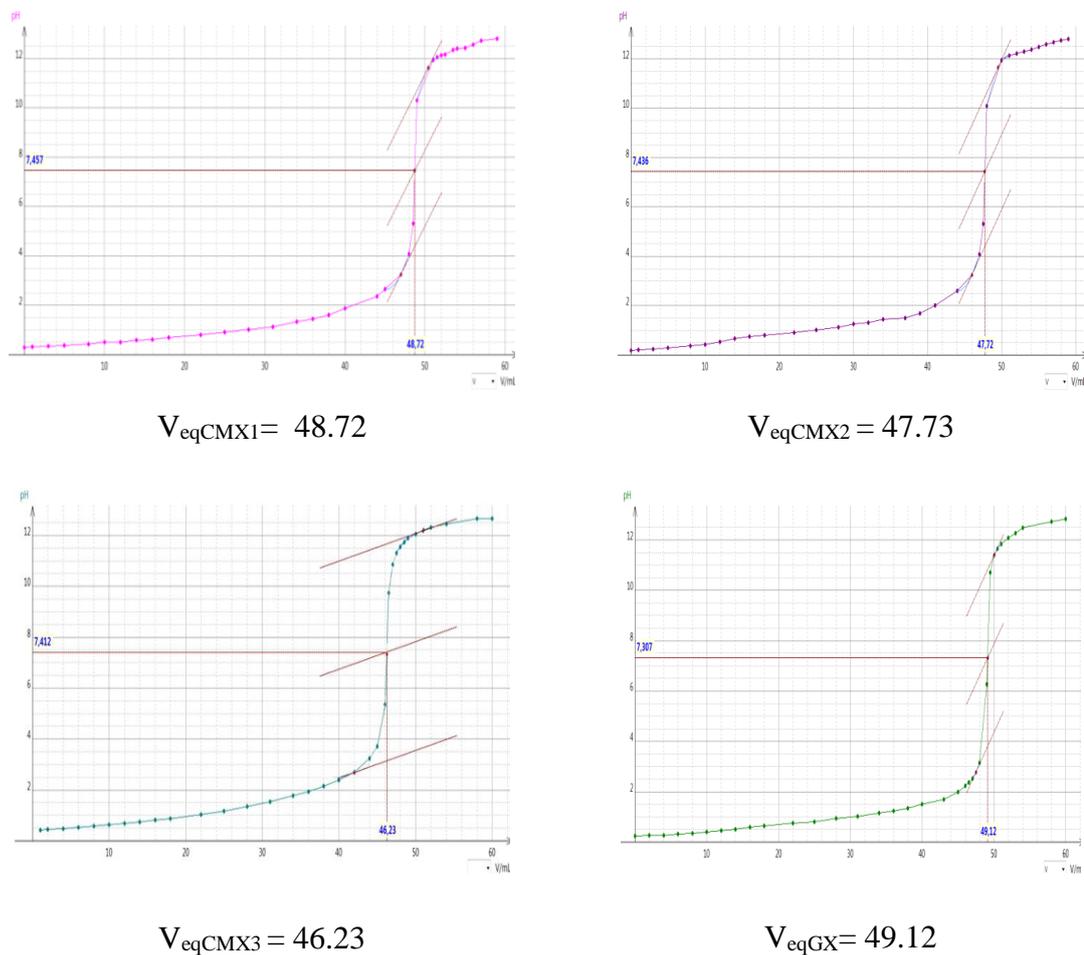


Figure 5.4 : Les courbes potentiométriques de la a) CMX₁, b) CMX₂, c) CMX₃, d) gomme xanthane native.

L'influence de la quantité de l'AMCA pour 5g GX sur le DS est présentée dans le Tableau 5.2.

Tableau 5.2 : Résultats obtenus du degré de substitution.

	GX	CMX ₁	CMX ₂	CMX ₃
V _{eq}	49.12	48.72	47.73	46.23
AMCA (g)/5g GX	0	1.013	2.026	3.041
DS	0	0.1896	0.6866	1.5244

Le degré de substitution (DS) des dérivés de la GX varie entre 0,18 et 1.52 et augmente de façon proportionnelle par l'augmentation de la concentration d'AMCA dans la solution. Ceci est dû à l'effet conjugué de NaOH et d'AMCA. Ces effets entraînent un clivage des liaisons chimiques, assurant la longueur de la chaîne de xanthane.

Ce résultat explique la solubilité plus rapide de CMX, et de ce fait, les groupes OH deviennent facilement accessibles aux molécules d'eau, entraînant une meilleure hydratation et une meilleure solubilité.

Par comparaison entre les degrés de substitution des 3 rapports on a choisi la CMX₃ comme la matrice convenable pour notre étude.

5.2.5. Par microscopie optique :

La figure ci-dessous représente les photos prises par microscope optique des différentes poudres de la CMX₁, CMX₃, et de la xanthane native. Les images ont montré une différence significative de la morphologie avant et après la carboxyméthylation.

La lame b) montre une faible apparition des cristallins dispersés dans la phase homogène de la poudre (début de cristallisation). Or que la CMX₃ présente un degré de cristallinité plus élevé. Il semble que la différence observée est due à l'augmentation du degré de substitution.

A la lumière de ces résultats, on confirme la réussite de la modification qui a changé les propriétés du xanthane natif.

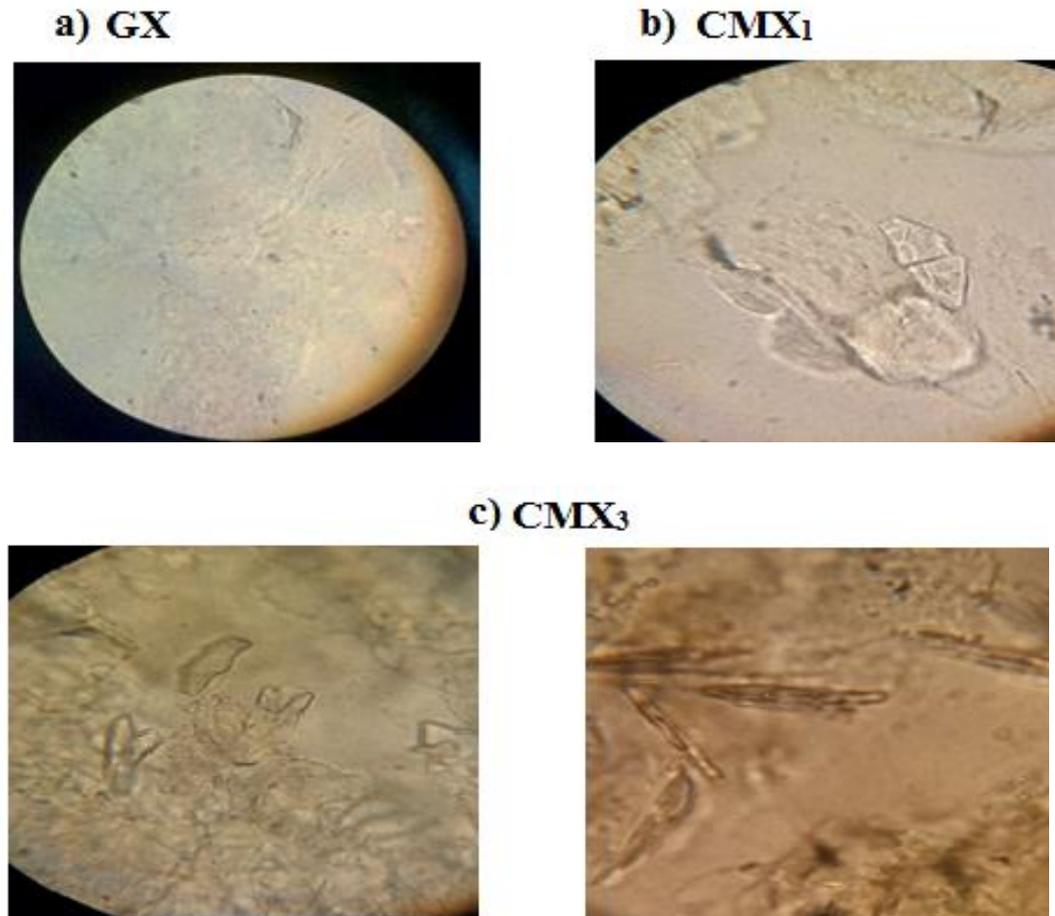


Figure 5.5 : Images prises par microscope optique des différentes poudres de a) la xanthane native, b) la CMX₁ c) CMX₃.

5.3. Caractérisation des NTC bi-parois:

5.3.1. Extraction des NTC bi-parois:

Les NTC bi-parois sont récupérés après leur extraction de la poudre composite synthétisée au niveau du CIRIMAT de Toulouse, cette étape permet de dissoudre la magnésie, ainsi que les nanoparticules métalliques présentes au sein de la poudre nanocomposite, une couleur bleu-vert du filtrat est observée (Figure 5.6) du fait de la dissolution du Cobalt et du Molybdène, ce qui assure le bon fonctionnement de l'extraction.



Figure 5.6 : Extraction des NTC bi-parois à partir de la poudre composite.

5.3.2. Caractérisation par spectroscopie infrarouge à transformée de Fourier (FTIR) :

La figure 5.7 illustre le spectre FTIR des a) NTC non modifiés, à ceux des échantillons des b) NTC traités à l'acide.

Après le traitement avec le mélange d'acides, les NTC fonctionnalisés ont présenté une transmittance plus améliorée et de nouveaux groupements fonctionnels qui ont apparus. Cette étape de purification est primordiale du fait que les NTC seront destinés à renforcer les matrices polymères pour la délivrance des médicaments.

Les spectres IR sont représentés ci-dessous :

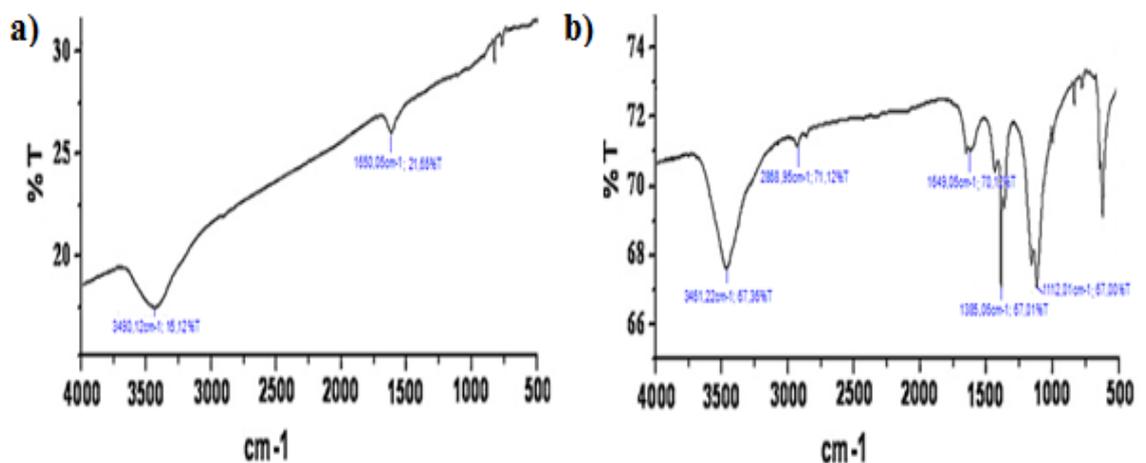


Figure 5.7 : Spectres FTIR des NTC a) brutes b) fonctionnalisés.

Les spectres font ressortir les remarques suivantes :

- Un décalage de la bande 3490.12 cm^{-1} dans les NTC brutes vers le bas à 3461.66 cm^{-1} avec un léger élargissement indiquant probablement la présence de groupes hydroxyles liés à l'hydrogène.
- Une apparence fragile de l'alkyle à 2868.95 cm^{-1} dans le spectre après traitement à l'acide.

Les autres pics qui apparaissent dans les NTC après fonctionnalisation sont les suivants :

- À 1649.05 cm^{-1} , une bande qui représente probablement des effets de transmittances des liaisons C=O (présentes dans l'acide carboxylique oxydé en surface, etc.) avec les liaisons C=C insaturés du graphène.
- À 1385.06 cm^{-1} (et ses pics associés), indique des vibrations de flexion C–O dans les fragments C-O-H des NTC fonctionnalisés.
- La vibration à 1112.01 cm^{-1} pour les étirements asymétriques C–O de l'éther oxydé dans les groupements (C-O-C) de la surface.

5.4. Caractérisation du nanocomposite hybride:

5.4.1. Fonctionnalisation et dispersion des nanotubes de carbone :

Les nanotubes de carbone présentent une structure chimique organisée, ils s'agglomèrent et sédimentent rapidement dans l'eau. Pour cela, l'un des problèmes majeurs des NTC dans les nanocomposites est la dispersion de ces objets. Il est nécessaire, pour de nombreuses applications, de maximiser et maintenir l'état de dispersion des NTC afin d'exploiter leurs propriétés, à la fois pour le ciblage, la solubilité des NTC en milieu aqueux et le greffage de molécules d'intérêt.

Pour remédier à ce problème, on a réalisé une fonctionnalisation covalente permettant de greffer des molécules aux parois externes et aux extrémités des NTC.

La Figure 5.9 révèle une fonctionnalisation réussie et confirme la bonne dispersion des NTC.

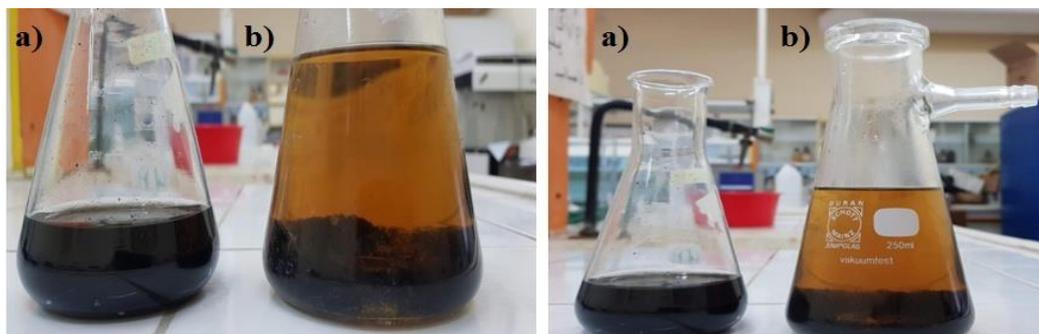


Figure 5.8 : a) La bonne dispersion des NTC fonctionnalisés, b) la sédimentation des NTC non fonctionnalisés.

Le traitement oxydant par les acides HNO_3 et H_2SO_4 (1:3) [189] attaque les extrémités ainsi que les défauts de structure à la surface des NTC. Ils endommagent donc les NTC tout en greffant des groupements chimiques ($-\text{COOH}$) qui vont servir de point d'ancrage pour une fonctionnalisation covalente.

Cette fonctionnalisation est accentuée en fonction du pouvoir oxydant et des conditions du traitement (durée (5h), température (70°C)). Cet éventail de réactions a été utilisé afin de greffer directement les NTC sur les chaînes polymériques de la CMX comme illustré sur la figure 5.10.

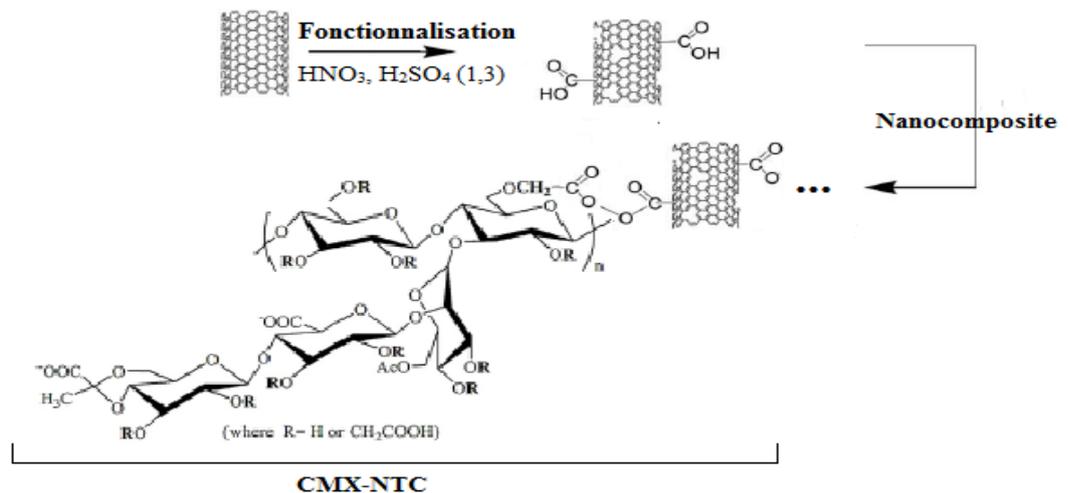


Figure 5.9 : Etapes de la fonctionnalisation et la conception du nanocomposite.

5.4.2. Caractérisation par spectroscopie infrarouge à transformée de Fourier (FTIR):

L'analyse par spectroscopie infrarouge nous a permis d'identifier les différents groupements fonctionnels dans le nanocomposite et le film d'hydrogel de la CMX. Tout en mettant en évidence le bon déroulement du greffage des NTC sur le polymère CMX.

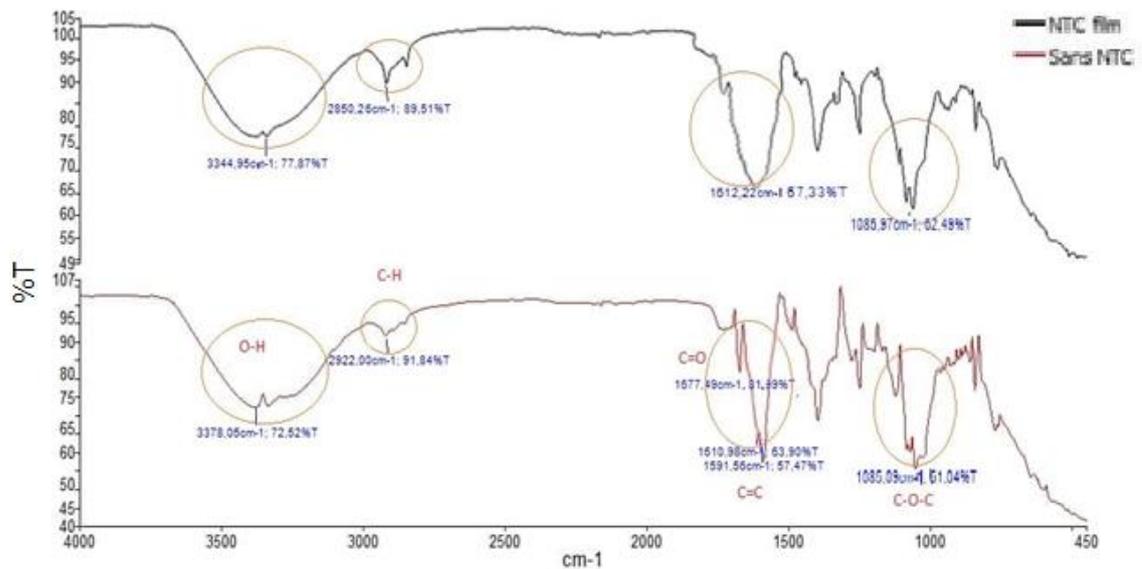


Figure 5.10 : Spectres FTIR de la CMX-NTC₁ et la CMX.

A la lumière des résultats ci-dessus, il ressort que :

- L'addition des NTC décale le pic de bande d'étirement O–H à une valeur inférieure, de 3378.05 cm⁻¹ à 3344.95 cm⁻¹ et l'étendue de la bande a légèrement abaissé. Le décalage de cette bande vers une valeur inférieure indique une association CMX-NTC via certaines liaisons hydrogène.
- Le pic de vibration d'alkyle C–H s'étire dans la CMX seule à 2922.00 cm⁻¹, et il est décalé vers le bas 2850.26 cm⁻¹ dans CMX-NTC, ce qui prouve l'adsorption de CMX sur NTC.
- Le pic d'étirement C=O dans la CMX seule apparaît comme une bande dans le nanocomposite CMX-NTC. L'élargissement du pic résulte probablement du chevauchement des transmittances de C=O et de C=C étendues des NTC avec C=O étendues de groupe carboxylate dans la CMX au sein du nanocomposite.
- De même, les pics de transmission C–O–C de ces deux constituants se chevauchent à 1080 cm⁻¹.

Ces résultats sont très intéressants et confirment bien la liaison qui s'est établie entre le nanotube et la CMX. Si on se réfère à l'application visée, le NTC ne doit en aucun cas se détacher de la matrice polymérique et pénétrer dans l'organisme, son rôle est de renforcer le polymère et faciliter la libération du principe actif.

5.4.3. Par spectroscopie Raman :

La figure 5.8 a) montre le spectre Raman des NTC extrait de la poudre composite. La comparaison avec b) les NTC de référence confirme que nos NTC sont purs et exempts de composés dangereux.

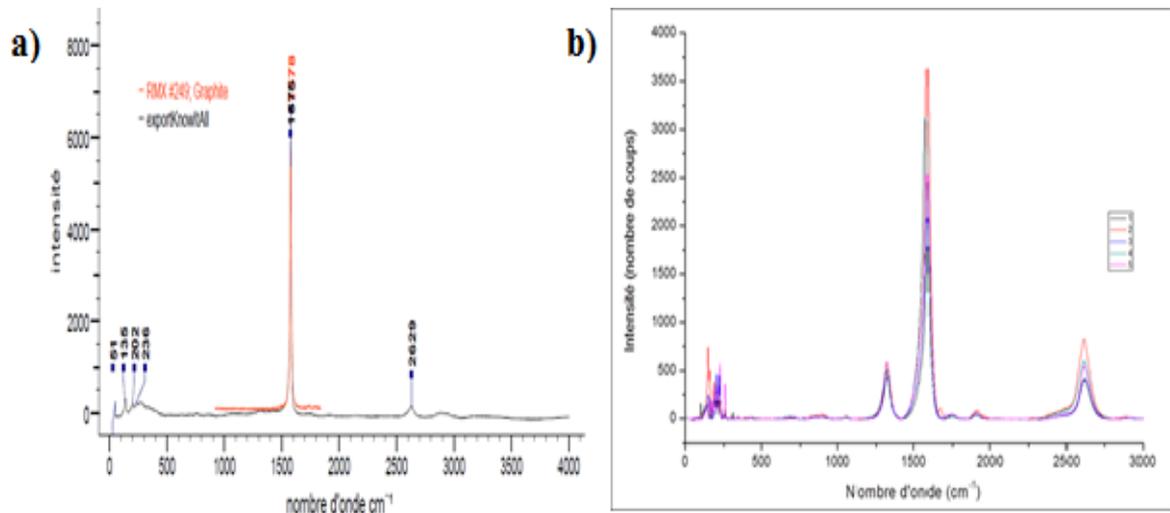


Figure 5.11 : Spectres Raman des NTC a) extrait de la poudre composite b) de référence.

La spectroscopie Raman apporte beaucoup de renseignements concernant la structure des NTCs. L'analyse des spectres montre :

Deux bandes principales se situant entre 1300 et 1700 cm^{-1} .

La bande vers 1320 cm^{-1} (pour une longueur d'onde de laser de 633 nm), est due aux photons induits par le désordre cristallin, où elle traduit la présence de défauts structuraux dans les NTC bi-parois.

La bande vers 1580 cm^{-1} , est caractéristique des doubles liaisons de carbone sp^2 .

Le rapport des intensités de ces deux bandes permet d'apporter une information supplémentaire sur la qualité structurale des NTC.

5.4.4. Observations par microscope électronique à balayage (MEB) :

Les microphotographies prises par microscope électronique à balayage illustrés sur la figure ci-après, montrent bien la différence de morphologies des films polymériques du nanocomposite (CMX-NTC₁) et de la CMX.

La figure a) montre des images de nanocomposites hybrides CMX-NTC₁ remplis des NTC propres et pleins. Elle confirme en outre une meilleure cohérence de matrice obtenue après l'addition de NTC.

La figure b) de la CMX pure a montré une épaisseur de film non uniforme après l'application sur une lame de verre, car une partie de celle-ci apparaît plus brillante que les autres.

Les images de nanocomposites hybrides sont nettement plus homogènes que celles de CMX pure. Ceci est dû à la meilleure mouillabilité des nanocomposites obtenues grâce à l'augmentation nette de l'énergie de surface après l'ajout de NTC.

La CMX pure présente une morphologie particulière qui s'est radicalement transformé en morphologie cohérente et quasi continue dans CMX-NTC₁. Nous supposons que ceci est une observation importante concernant l'encapsulation et la libération du PA.

Notons que cette analyse n'est qu'approximative et donne juste une idée sur l'existence des NTC sur la matrice. Il est bien admis que les NTC ne peuvent être visualisés de façon nette qu'avec la microscopie électronique à transmission.

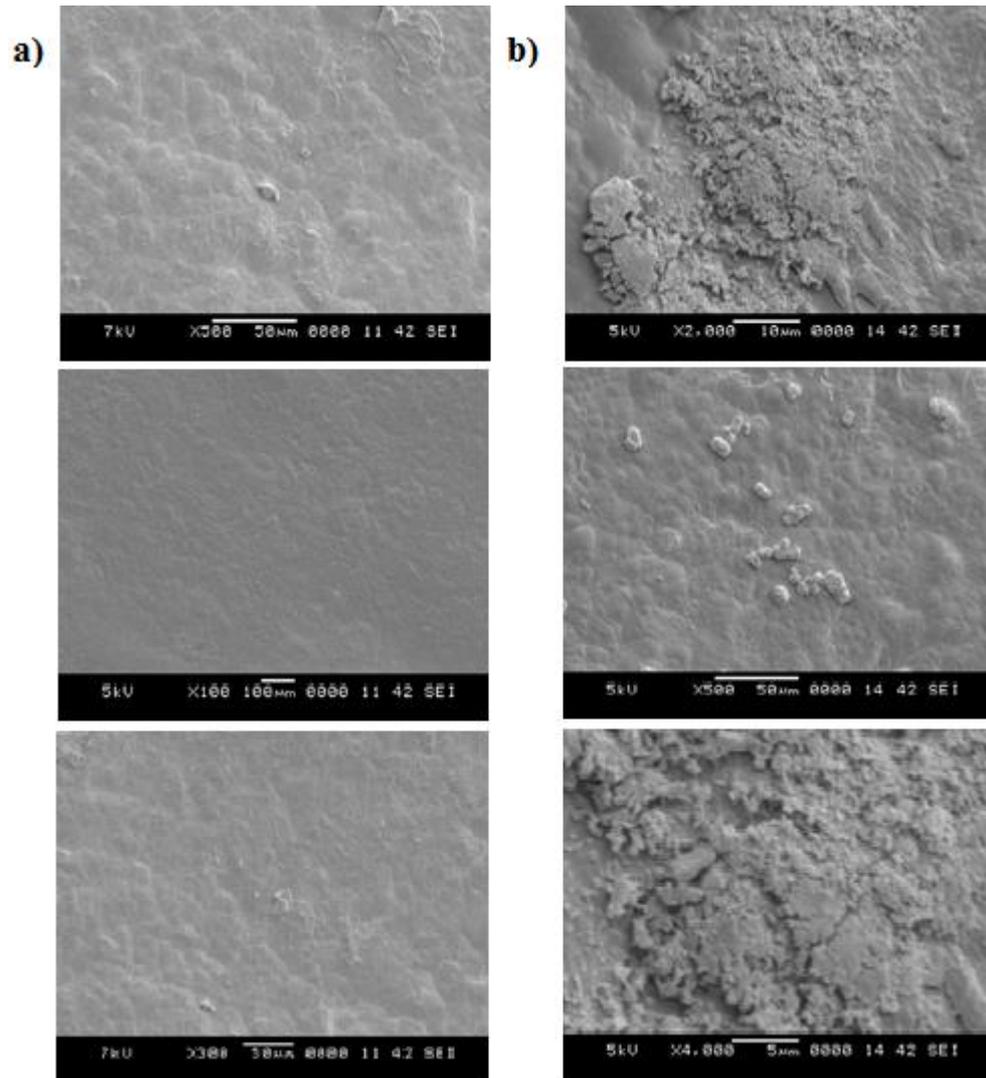


Figure 5.12 : Images prises par MEB du a) nanocomposite CMX-NTC₁ b) film membranaire de la CMX.

5.4.5. Par analyse du comportement rhéologique :

Les propriétés mécaniques des hydrogels ont été déterminées par rhéologie et se sont limités aux courbes de viscoélasticité. La figure 5.13 montre bien que les hydrogels présentent au début un comportement élastique (G' toujours supérieur à G'') jusqu'à une certaine contrainte de cisaillement ou le comportement est modifié et le réseau polymérique devient visqueux (G'' toujours supérieur à G'). Il a été démontré qu'un fluide viscoélastique est un fluide qui possède à la fois des propriétés de viscosité et d'élasticité.

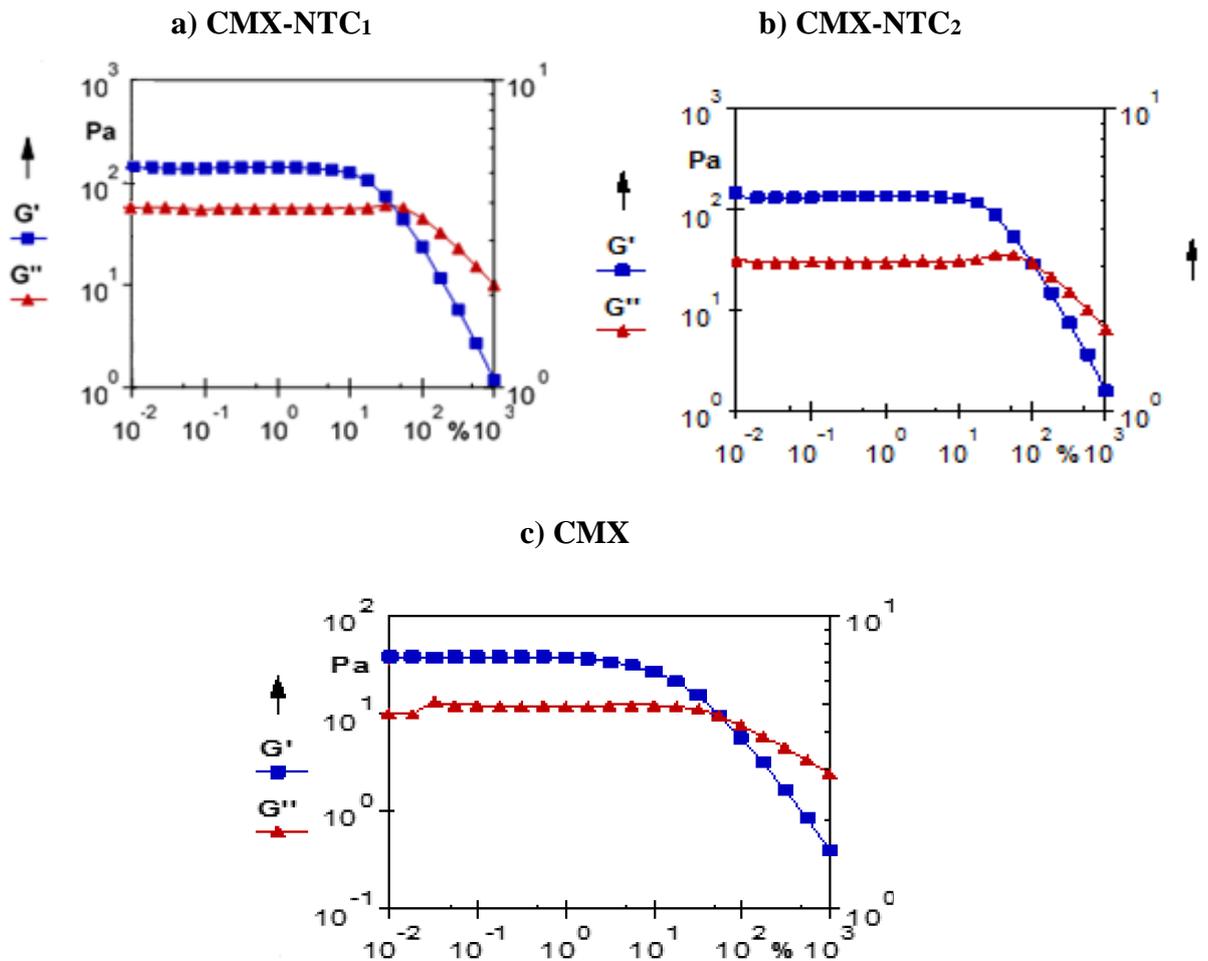


Figure 5.13 : Courbes de viscoélasticité de la a) CMX-NTC₁, b) CMX-NTC₂, c) CMX.

Il est possible d'expliquer qualitativement ce comportement en supposant que ce dernier présente au repos une structure tridimensionnelle rigide susceptible de résister à des contraintes inférieures au seuil de plasticité ou la contrainte critique. Dès que l'on dépasse cette contrainte, la structure se détruit et prend un comportement plastique.

La figure 5.14 montre la comparaison du comportement élastique (G') des échantillons avec et sans NTC. Il est bien clair qu'après l'ajout des NTC à l'hydrogel, le comportement élastique (G') a considérablement augmenté de ($4 \cdot 10^1$ Pa) aux environs de ($1.3 \cdot 10^2$ Pa). Cette remarquable amélioration résultant du greffage des NTC sur la matrice hydrogel, qui a mené au bon renforcement des propriétés mécaniques de ce dernier.

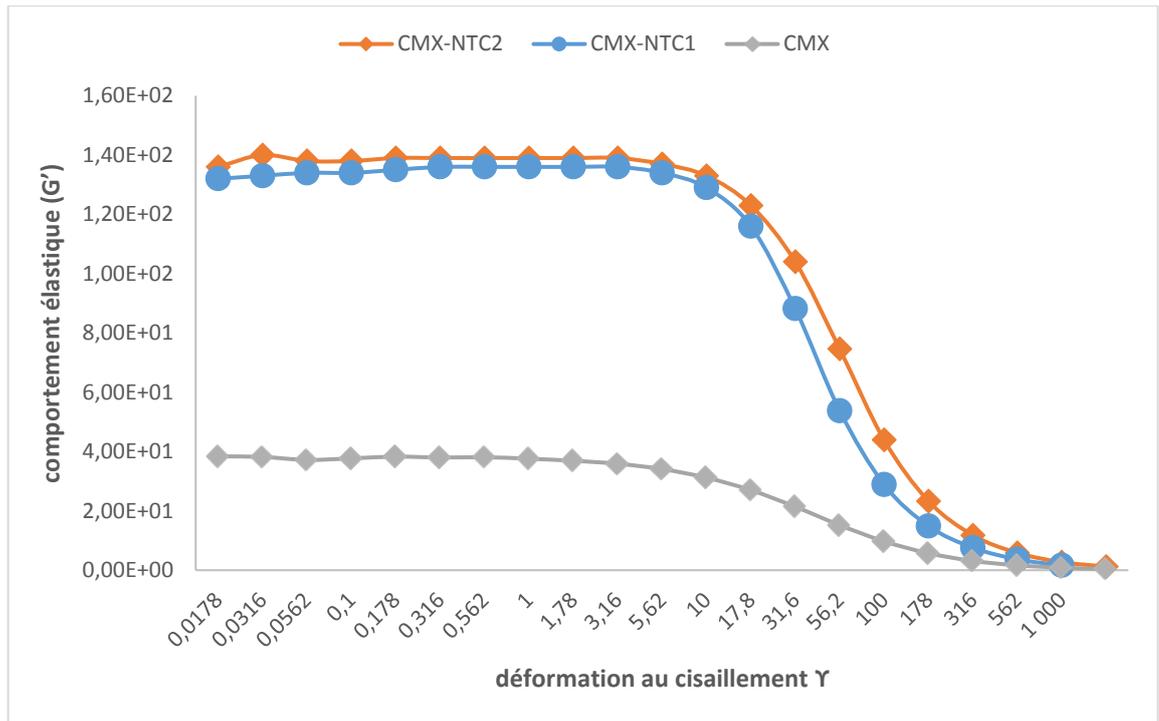


Figure 5.14 : Comparaison du comportement élastique (G') des différents échantillons, avec et sans NTC.

5.4.6. Tests de gonflement :

Pour les différentes membranes élaborées (CMX-NTC₂, CMX-NTC₁, CMX), le taux de gonflement a été déterminé pour mettre en évidence l'influence de l'ajout des NTC sur les propriétés typiques des hydrogels.

La figure ci-après illustre les taux de gonflement des membranes dans l'eau.

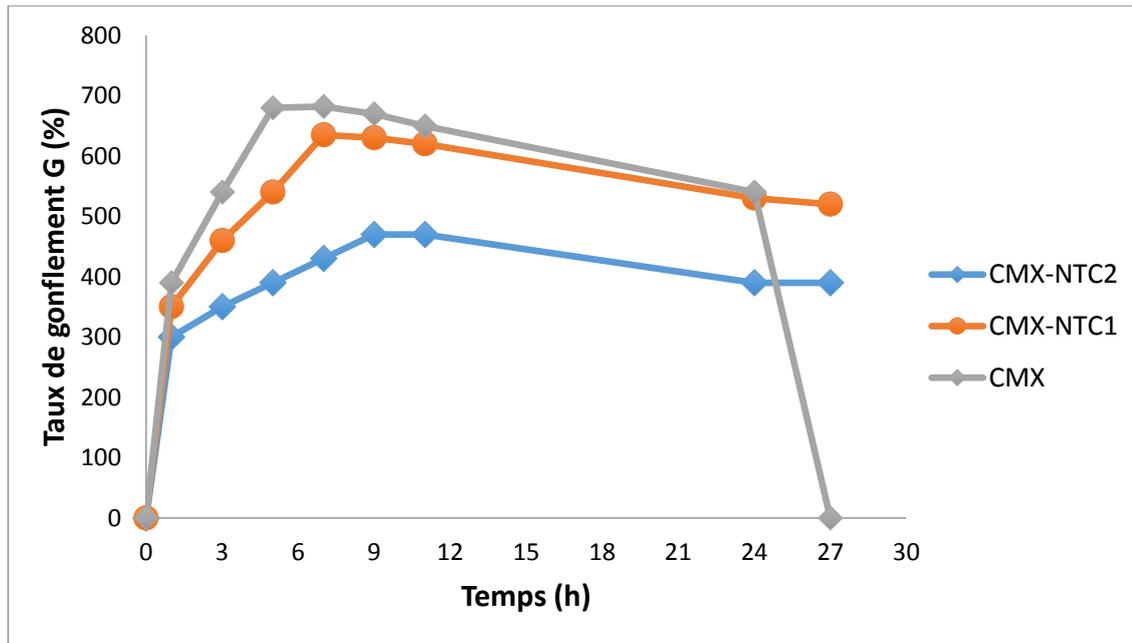


Figure 5.15 : Taux de gonflement des différentes membranes élaborées.

Initialement, le taux d'absorption de l'eau augmente rapidement au début de l'immersion des trois membranes dans l'eau. C'est ainsi qu'au bout d'une heure, qu'il dépasse les 300%. Cette forte augmentation de la teneur en eau de l'hydrogel est due à la modification chimique de la gomme xanthane natif par la carboxyméthylation, cette dernière permet d'augmenter les propriétés de solubilité, par la suite, de gonflement de l'hydrogel de la CMX, ainsi de ses nanocomposites hybrides : la CMX-NTC₂ et la CMX-NTC₁.

Après 24h les membranes ont été fortement gonflées et bien hydratées, et leurs épaisseurs ont été visiblement augmentées.

Pour la CMX et la CMX-NTC₁, les taux de gonflement sont maximaux pour des valeurs de 681.36 % et de 634.61 % respectivement. Notant que le film membranaire de la CMX s'est dégradé après les 24heures, alors que celui de la CMX-NTC₁ est resté intacte.

Ceci indique que l'ajout d'une petite quantité de NTC a augmenté les propriétés mécaniques des films polymériques de l'hydrogel en inhibant la dissolution de la matrice [190] sans affecter le taux de gonflement du polymère.

L'importance de conserver les propriétés typiques de gonflement a été mise en évidence dans notre expérience, et ceci est également reporté dans le travail de Virginia Saez-Martinez et al [191].

Pour la CMX-NTC₂, le taux de gonflement a diminué jusqu'à atteindre une valeur de 470%. La présence d'une grande quantité des NTC influence le taux de gonflement qui est moins important que dans le cas de la CMX et la CMX-NTC₁, ceci est probablement dû à la

diminution du volume libre entre les chaînes de polymères. La teneur supérieure en NTC bi-parois produit un réseau rigide et encombré, réduisant ainsi l'absorption de l'eau [133].

5.5. Études sur l'efficacité d'encapsulation du PA :

Afin de mettre en évidence l'efficacité du piégeage du principe actif (le diclofénac sodique) dans les nanocomposites (CMX-NTC₁ et CMX-NTC₂) ainsi que dans l'hydrogel (CMX), un dosage de diclofénac sodique à une longueur d'onde maximale égale à 276 nm a été réalisé par spectroscopie UV. La concentration en principe actif a été déduite de la courbe d'étalonnage préalablement établie et illustrée en annexe 2.

L'absorbance déterminée par spectroscopie UV de la solution de PA préparée dans de l'eau été égale à 0.853 (t=0), et après avoir laissé les films membranaires trempés de dans pendant 24 h à la température physiologique, l'aliquote a été retirée et sa concentration en principe actif a été déterminée (à t=24h).

L'extrapolation de ces deux absorbances sur la courbe d'étalonnage nous donne les concentrations en principe actif à t=0 (C_{initiale}) et à t=24h (C_{finale}).

Pour déterminé le taux de piégeage de PA dans le nanocomposite, on applique la l'équation suivante (Eq. (5.3)):

$$\text{Taux de piégeage de PA} = \frac{C_{\text{initiale}} - C_{\text{finale}}}{C_{\text{initiale}}} * 100 \quad (5.3)$$

Le tableau 5.3 illustre l'efficacité d'encapsulation de PA dans les nanocomposites d'hydrogel en fonction de la concentration en NTC à la température physiologique.

Tableau 5.3 : Taux de piégeage de PA dans le nanocomposite et dans la CMX seule.

	CMX-NTC ₂	CMX-NTC ₁	CMX
Absorbance	0.301	0.231	0.570
C _{finale} (mg/L)	6.80	5.12	13.36
Taux de piégeage de PA (%)	66.00 %	74.55%	33.2%

La CMX ne peut retenir que 33.2% du principe actif ajouté et c'est dû à la dégradation du film. Le taux de piégeage augmente considérablement après l'addition des NTC,

La CMX-NTC₁ montre une efficacité de rétention atteignant les 74.55%, par la suite, on remarque une petite trempette ; l'efficacité a baissée dans la CMX-NTC₂, atteignant une valeur d'équilibre d'environ 66.00 %.

Les molécules de PA pénètrent dans les hydrogels par gonflement. Le piégeage ou la détention est ensuite régie par une action réciproque entre les molécules matricielles et médicamenteuses. Les NTC dans la CMX-NTC₁ démontrent une distribution uniforme partout dans le polymère avec une grande surface disponible pour l'adsorption des molécules de PA. Les groupes de surface des NTC greffés apportent une résistance au nanocomposite. Grace à cette dernière, les films hydrogels sont restés intacts, alors que le film en CMX s'est dégradé avec le temps, comme démontré dans la figure 5.16 suivante.

Des teneurs en NTC plus élevées entraînent une plus grande agrégation charge-charge et une réduction de la surface disponible. Cet effet négatif est clairement démontré dans les résultats d'encapsulation de la CMX-NTC₂.

Bien entendu, le collage de molécules de PA sur des surfaces des NTC greffés proches de la surface du gel influe sur le profil de libération, décrit sur les photos suivantes :

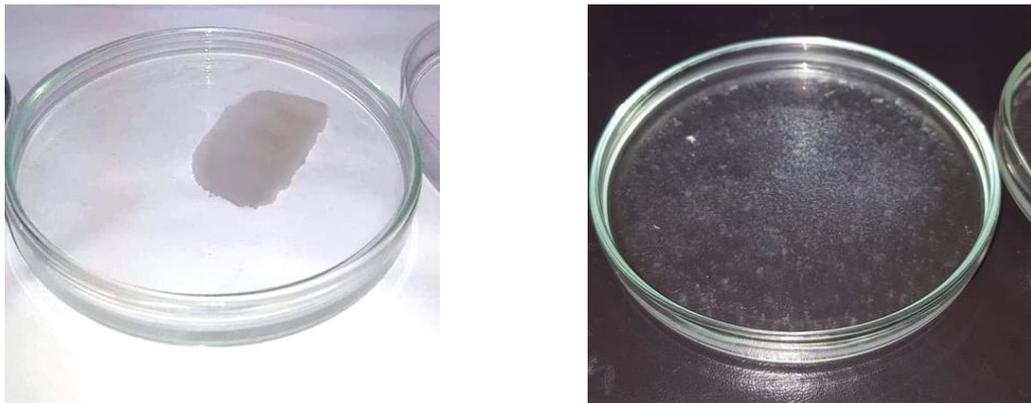


Figure 5.16 : Films membranaires de (a) la CMX-NTC₁ et (b) de la CMX.

5.6. Etude de libération du principe actif :

Afin de comparer la cinétique de libération du principe actif à partir des films membranaires de la CMX seule et celui renforcé par les NTC bi-parois (CMX-NTC₁), la

teneur en diclofénac sodique dans les aliquotes retirées à différents intervalles de temps a été analysée par spectrophotométrie à 276 nm après appariement des valeurs d'absorbance avec la même courbe d'étalonnage standard préalablement illustrée en annexe2.

L'étude a été réalisée en continu pendant 48h. La figure montre les deux profils de libération de diclofénac sodique encapsulé à partir de la CMX seule et la CMX-NTC₁ à la température physiologique.

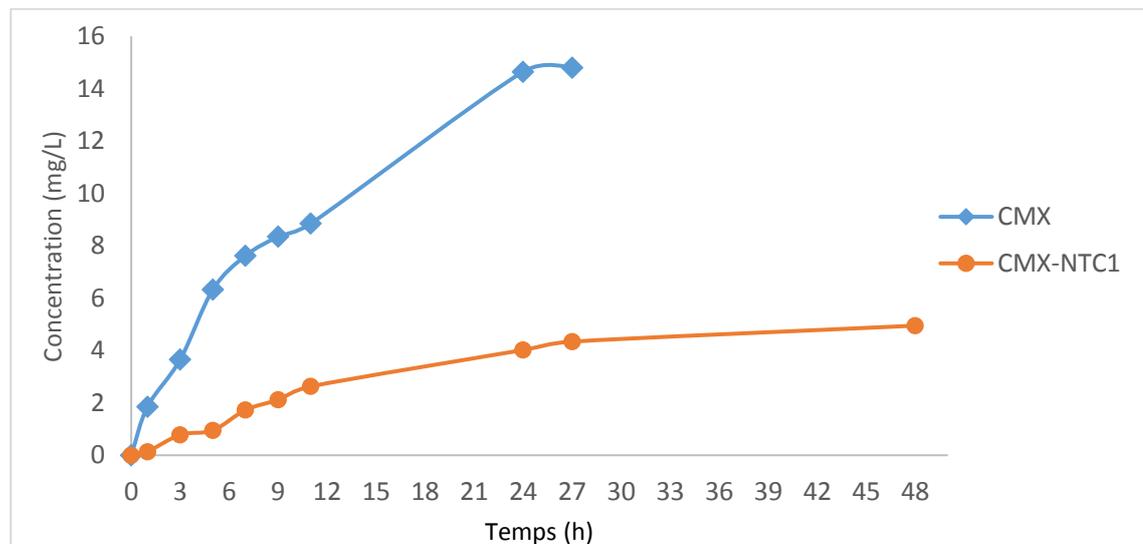


Figure 5.17 : Profil de libération du PA à partir de la CMX et la CMX-NTC₁.

La CMX seule présente un profil de libération plus rapide que celui de la CMX-NTC, d'où la concentration du PA libéré de la CMX seule après 11h était à 8.85 mg/L, contrairement à la CMX-NTC, la concentration du PA libéré augmente d'une façon linéaire d'une valeur de 2.63 mg/L dans le même intervalle de temps. Cela montre que la libération est plus lente et plus contrôlée dans le temps dans la CMX-NTC que dans la CMX seule, cela est dû à la résistance mécanique la plus élevée dans les hydrogels chargés en NTC bi-parois.

Après 24h la CMX-NTC₁ continue à libérer du PA de façon lente et contrôlée, contrairement au film membranaire de la CMX, qui s'est dégradé dans ce même intervalle du temps. L'effet d'éclatement avec une vitesse de libération élevée observée dans la CMX après 24h est dû à la faible viscosité de la matrice. Ce résultat est très encourageant pour prévoir dans l'avenir des utilisations comme support pour l'élaboration des dispositifs de libération prolongée des médicaments comme les implants.

5.7. Etude in-vivo de la probabilité de libération des NTC :

Le suivi de deux lots de souris (un lot témoin et un lot échantillon) a duré 14 jours. Après cette durée recommandée par L'OCDE, les paramètres toxicologiques cités ci-dessous ont été contrôlés

Tableau 5.4 : Suivi du changement de comportement des 6 souris des deux lots étudiés.

Race	Sourie	
DUREE	14 jours	
	Souris échantillon	Souris témoin
Modifications de la peau	RAS	RAS
Activité somato-motrice	RAS	RAS
Tremblement	RAS	RAS
Convulsion	RAS	RAS
Salivation	RAS	RAS
Léthargie	RAS	RAS
Coma	RAS	RAS
Mortalité	RAS	RAS

D'après les résultats représentés ci-dessus, il apparaît clairement que les nanotubes de carbone n'ont pas diffusés à travers la matrice. Aucun effet à court terme n'a été enregistré. Il semble que la liaison CMX-NTC est forte et ne permet que le faufilement du principe actif à travers les chaînes polymériques.

Néanmoins, cette étude mérite d'être approfondie en réalisant des analyses plus poussées pour confirmer que réellement cette eau de boisson ne contient aucune trace de NTC.

Des études à long terme sur les organes clés tels que les poumons, les reins, le cœur etc. doit être envisagée afin de s'assurer que réellement les NTC n'ont pas été administrés dans l'organisme avec le PA.

CONCLUSION GENERALE

Le double objectif de ce travail est en premier lieu la synthèse des dérivés de la gomme xanthane par un procédé d'éthérisation avec différentes quantités d'acide monochloroacétique.

- La carboxyméthylation réussie de ces produits a été confirmée par analyses FTIR, microscope optique et augmentation du degré de substitution.
- Le greffage de nouveaux groupes carboxyliques -COO sur le squelette GX conduit à la formation de dérivés plus hydrophiles et plus solubles de la CMX qui peuvent être utilisés comme excipients pour favoriser la libération d'ingrédients actifs dans des formulations pharmaceutiques.

La deuxième partie de ce travail est la mise en suspension des nanotubes bi-parois extrait de la poudre composite. A l'issue des essais réalisés, nous avons pu ressortir que la bonne dispersion a été obtenue par la combinaison des procédés chimiques et physiques.

La conjonction de ces deux objectifs nous a permis de concevoir un nouveau matériau pour un dispositif innovant de carboxyméthyle xanthane renforcé mécaniquement par les NTC bi-parois, et de créer de nouvelles fonctionnalités tout en préservant les propriétés originales de l'hydrogel de base.

- L'analyse par spectroscopie infrarouge nous a permis d'identifier les différents groupements fonctionnels qui existent dans le nanocomposite, contrairement au film d'hydrogel de la CMX. Tout en mettant en évidence le bon déroulement du greffage des NTC sur le polymère CMX dans le nanocomposite.
- Les microphotographies au microscope électronique à balayage ont montré la différence de morphologie des films polymériques du nanocomposite (CMX-NTC₁) et de la CMX (sans NTC).
- Le renforcement mécanique de l'hydrogel de la CMX par les NTC a été clairement mis en évidence par une augmentation de 10 fois de la viscoélasticité (de $3.84 \cdot 10^1 \text{Pa}$ à $1.32 \cdot 10^2 \text{Pa}$)
- Les capacités de gonflement très remarquables atteignant les 680% dans certains cas ont été obtenus dans des conditions biocompatibles. Ces résultats sont très intéressants pour l'utilisation des hydrogels comme dispositif capables d'encapsuler une grande quantité de PA, ainsi de le libérer de façon plus lente et mieux contrôlée de par la présence des NTC.
- L'efficacité de piégeage du PA a considérablement augmenté avec l'ajout des NTC (de 33.2% à 74.55 %). Les NTC ont démontré une distribution uniforme partout dans le polymère avec une grande surface disponible pour l'adsorption des molécules de PA. Les groupes de surface des NTC greffés apportent une résistance au nanocomposite. Grace à

cette résistance mécanique, les films hydrogels sont restés intacts, alors que le film en CMX s'est dégradé avec le temps.

- La diffusion de diclofénac sodique à travers les chaînes macromoléculaires de la CMX-NTC₁ est très lente par rapport à celle de la CMX, d'où l'intérêt d'utiliser les patchs transdermiques pour le confort du patient.
- C'est ainsi qu'en suivant le profil de libération, une valeur de 8.85mg/L de PA a été libérée en 1h pour la CMX, contrairement à la CMX-NTC₁ avec une valeur de 2.63mg/L à la même période du temps. Grâce à la résistance visqueuse élevée dans les hydrogels chargés en NTC, cette dernière qui continue de libérer le PA de façon contrôlée pour les 48 h qui suivent,
- Les tests de toxicité préliminaires sur des souris ont montré que les NTC ne fauillent pas avec le PA, ceci justifie la forte liaison qui s'est établie entre la GMX et les NTC.

Enfin, la finalité de ce travail étant aboutie et se résume aux points suivants:

En cas d'arthrose, polyarthrite rhumatoïde, des coups de soleil naturels superficiels ou même une simple inflammation, éviter d'administrer les anti-inflammatoires par voie orale. L'application de l'hydrogel permet de délivrer une quantité appropriée de diclofénac sodique au rythme approprié et au site le plus approprié du corps grâce aux effets de ciblage des NTC. Cette stratégie garantit le confort du patient en prolongeant l'activité pharmacologique, minimisant la fréquence d'administration du médicament, et réduisant les effets secondaires gastro-intestinaux, cardiovasculaires et rénaux chez les personnes âgées et les enfants.

Ce travail est très loin d'être achevé et ouvre de nouvelles et vastes perspectives tant sur le plan industriel que dans la recherche. Dans le futur, l'étude sera axée principalement sur :

- ✓ Réaliser des caractérisations plus poussées pour identifier les structures des hydrogels élaborés.
- ✓ Etudier en détail le mécanisme de diffusion du principe actif à travers les hydrogels pour identifier le modèle approprié.
- ✓ Réaliser des études à long terme sur les organes clés tels que les poumons, les reins, le cœur etc. afin de s'assurer réellement que les NTC n'ont pas été administrés dans l'organisme avec le PA.
- ✓ Diversifier la gamme de principes actifs incorporés et notamment pour des maladies plus graves telle que la régénération de la masse osseuse, et les dispositifs portant l'hydrogel tels que des implants non biodégradables, qui s'avèrent très prometteuses dans le secteur pharmaceutique industriel et dans nos recherches scientifiques qui est notre passion dans la spécialité **pharmacie industrielle**.

- [1] CIRILLO, Giuseppe, HAMPEL, Silke, SPIZZIRRI, Umile Gianfranco, et al. Carbon nanotubes hybrid hydrogels in drug delivery: a perspective review. *BioMed research international*, 2014, vol. 2014.
- [2] CIRILLO, G., IEMMA, F., PUOCI, F., et al. Imprinted hydrophilic nanospheres as drug delivery systems for 5-fluorouracil sustained release. *Journal of drug targeting*, 2009, vol. 17, no 1, p. 72-77.
- [3] CIRILLO, Giuseppe, CURCIO, Manuela, SPIZZIRRI, Umile Gianfranco, et al. Carbon nanotubes hybrid hydrogels for electrically tunable release of Curcumin. *European Polymer Journal*, 2017, vol. 90, p. 1-12.
- [4] LI, Yulin, RODRIGUES, Joao, et TOMAS, Helena. Injectable and biodegradable hydrogels: gelation, biodegradation and biomedical applications. *Chemical Society Reviews*, 2012, vol. 41, no 6, p. 2193-2221.
- [5] KOPEČEK, Jindřich. Hydrogel biomaterials: a smart future?. *Biomaterials*, 2007, vol. 28, no 34, p. 5185-5192.
- [6] HOARE, Todd R. et KOHANE, Daniel S. Hydrogels in drug delivery: Progress and challenges. *Polymer*, 2008, vol. 49, no 8, p. 1993-2007.
- [7] IIJIMA, Sumio. Helical microtubules of graphitic carbon. *nature*, 1991, vol. 354, no 6348, p. 56.
- [8] COLEMAN, Jonathan N., KHAN, Umar, et GUN'KO, Yurii K. Mechanical reinforcement of polymers using carbon nanotubes. *Advanced materials*, 2006, vol. 18, no 6, p. 689-706.
- [9] PASTORIN, Giorgia. Crucial functionalizations of carbon nanotubes for improved drug delivery: a valuable option?. *Pharmaceutical Research*, 2009, vol. 26, no 4, p. 746.
- [10] MA, Peng-Cheng, SIDDIQUI, Naveed A., MAROM, Gad, et al. Dispersion and functionalization of carbon nanotubes for polymer-based nanocomposites: a review. *Composites Part A: Applied Science and Manufacturing*, 2010, vol. 41, no 10, p. 1345-1367.
- [11] MAGNETTE, John, KIENZLER, Jean-Luc, ALEKXANDROVA, Ioulia, et al. The efficacy and safety of low-dose diclofenac sodium 0.1% gel for the symptomatic relief of pain and erythema associated with superficial natural sunburn. *European Journal of Dermatology*, 2004, vol. 14, no 4, p. 238-246.
- [12] BANNING, Maggi. The use of topical diclofenac for pain in osteoarthritis of the knee: a review. *British journal of community nursing*, 2006, vol. 11, no 11, p. 487-492.
- [13] HAMIDI, Mehrdad, AZADI, Amir, et RAFIEI, Pedram. Hydrogel nanoparticles in drug delivery. *Advanced drug delivery reviews*, 2008, vol. 60, no 15, p. 1638-1649.
- [14] DE, Sudipto K., ALURU, N. R., JOHNSON, B., et al. Equilibrium swelling and kinetics of pH-responsive hydrogels: Models, experiments, and simulations. *Journal of Microelectromechanical Systems*, 2002, vol. 11, no 5, p. 544-555.
- [15] N.A. Peppas, A.R. Khare, Preparation, structure and diffusional behavior of hydrogels in controlled release, *Adv. Drug Del. Rev.* 11 (1-2) (1993) 1-35.

- [16] ULLAH, Faheem, OTHMAN, Muhammad BisyrulHafi, JAVED, Fatima, et al. Classification, processing and application of hydrogels: A review. *Materials Science and Engineering: C*, 2015, vol. 57, p. 414-433.
- [17] B. Singh and L. Pal, "Development of sterculia gum based wound dressings for use in drug delivery," *European Polymer Journal*, 2008, vol. 44, no. 10, pp. 3222–3230.
- [18] NARAYANASWAMY, Radhika et TORCHILIN, Vladimir P. Hydrogels and Their Applications in Targeted Drug Delivery. *Molecules*, 2019, vol. 24, no 3, p. 603.
- [19] MAHINROOSTA, Mostafa, FARSANGI, ZohrehJomeh, ALLAHVERDI, Ali, et al. Hydrogels as intelligent materials: A brief review of synthesis, properties and applications. *Materials today chemistry*, 2018, vol. 8, p. 42-55.
- [20] WONA, G. et JANIK, H. Review: Synthetic polymer hydrogels for biomedical application. *Chem Chem Technol*, 2010, vol. 4, no 4, p. 297-304.
- [21] CALÓ, Enrica et KHUTORYANSKIY, Vitaliy V. Biomedical applications of hydrogels: A review of patents and commercial products. *European Polymer Journal*, 2015, vol. 65, p. 252-267.
- [22] CHEN, Tianhong, SMALL, David A., MCDERMOTT, Martin K., et al. Enzymatic methods for in situ cell entrapment and cell release. *Biomacromolecules*, 2003, vol. 4, no 6, p. 1558-1563.
- [23] LI, Jianyu et MOONEY, David J. Designing hydrogels for controlled drug delivery. *Nature Reviews Materials*, 2016, vol. 1, no 12, p. 16071.
- [24] LI, Feng, LI, Suming, EL GHZAOU, Abdelsalm, et al. Synthesis and gelation properties of PEG– PLA– PEG triblock copolymers obtained by coupling monohydroxylated PEG– PLA with adipoyl chloride. *Langmuir*, 2007, vol. 23, no 5, p. 2778-2783.
- [25] SILVA, Simone S., MANO, João F., et REIS, Rui L. Potential applications of natural origin polymer-based systems in soft tissue regeneration. *Critical reviews in biotechnology*, 2010, vol. 30, no 3, p. 200-221.
- [26] BUENO, Vania Blasques, BENTINI, Ricardo, CATALANI, Luiz Henrique, et al. Synthesis and swelling behavior of xanthan-based hydrogels. *Carbohydrate polymers*, 2013, vol. 92, no 2, p. 1091-1099.
- [27] MOCANU, Georgeta, MIHAI, Doina, DULONG, Virginie, et al. New anionic crosslinked multi-responsive pullulan hydrogels. *Carbohydrate polymers*, 2012, vol. 87, no 2, p. 1440-1446.
- [28] JEONG, Byeongmoon, BAE, You Han, LEE, Doo Sung, et al. Biodegradable block copolymers as injectable drug-delivery systems. *Nature*, 1997, vol. 388, no 6645, p. 860.
- [29] PERCEC, Virgil, BERA, Tushar K., et BUTERA, Robert J. A new strategy for the preparation of supramolecular neutral hydrogels. *Biomacromolecules*, 2002, vol. 3, no 2, p. 272-279.
- [30] BAKER, John P., BLANCH, Harvey W., et PRAUSNITZ, John M. Swelling properties of acrylamide-based ampholytic hydrogels: comparison of experiment with theory. *Polymer*, 1995, vol. 36, no 5, p. 1061-1069.
- [31] LIM, Jongdoo, CHOUAI, Abdellatif, LO, Su-Tang, et al. Design, synthesis, characterization, and biological evaluation of triazine dendrimers bearing paclitaxel using ester and ester/disulfide linkages. *Bioconjugate chemistry*, 2009, vol. 20, no 11, p. 2154-2161.

- [32] SINGHAL, Reena et GUPTA, Kshitij. A review: tailor-made hydrogel structures (classifications and synthesis parameters). *Polymer-Plastics Technology and Engineering*, 2016, vol. 55, no 1, p. 54-70.
- [33] VASHIST, Arti et AHMAD, Sharif. Hydrogels: smart materials for drug delivery. *Oriental Journal of Chemistry*, 2013, vol. 29, no 3, p. 861-870.
- [34] ZHANG, YuXi, WU, FeiPeng, LI, MiaoZhen, et al. pH switching on-off semi-IPN hydrogel based on cross-linked poly (acrylamide-co-acrylic acid) and linear polyallylamine. *Polymer*, 2005, vol. 46, no 18, p. 7695-7700.
- [35] ZHU, Junmin et MARCHANT, Roger E. Design properties of hydrogel tissue-engineering scaffolds. *Expert review of medical devices*, 2011, vol. 8, no 5, p. 607-626.
- [36] I. Gibas, H. Janik, Review: synthetic polymer hydrogels for biomedical applications, *Chem. Technol.* 4, 2010, 297–304.
- [37] HIRSCH, Samuel G. et SPONTAK, Richard J. Temperature-dependent property development in hydrogels derived from hydroxypropylcellulose. *Polymer*, 2002, vol. 43, no 1, p. 123-129.
- [38] KO, J. A., PARK, Hyun Jin, HWANG, Sung Joo, et al. Preparation and characterization of chitosan microparticles intended for controlled drug delivery. *International journal of pharmaceutics*, 2002, vol. 249, no 1-2, p. 165-174.
- [39] GUO, Mingyu, PITET, Louis M., WYSS, Hans M., et al. Tough stimuli-responsive supramolecular hydrogels with hydrogen-bonding network junctions. *Journal of the American Chemical Society*, 2014, vol. 136, no 19, p. 6969-6977.
- [40] LI, Wenbo, AN, Huiyong, TAN, Ying, et al. Hydrophobically associated hydrogels based on acrylamide and anionic surface active monomer with high mechanical strength. *Soft Matter*, 2012, vol. 8, no 18, p. 5078-5086..
- [41] Manandhar, P., Calvert, P. D. & Buck, J. R. Elastomeric Ionic Hydrogel Sensor for Large Strains. *Ieee Sensors Journal* 12, 2012.
- [42] PARK, M-J, HUR, S-M, RHEE, H-K. Online estimation and control of polymer quality in a copolymerization reactor. *AIChE journal*, 2002, vol. 48, no 5, p. 1013-1021.
- [43] RUBINSTEIN Michael, DOBRYNIN Audrey V. Associations leading to formation of reversible networks and gels. *Current opinion in colloid & interface science*, 1999, vol. 4, no 1, p. 83-87.
- [44] CHANG, Chunyu et ZHANG, Lina. Cellulose-based hydrogels: present status and application prospects. *Carbohydrate polymers*, 2011, vol. 84, no 1, p. 40-53. [44] PEPPAS, N. A., BURES, P., LEOBANDUNG, W. S., et al. Hydrogels in pharmaceutical formulations. *European journal of pharmaceutics and biopharmaceutics*, 2000, vol. 50, no 1, p. 27-46.
- [45] SATISH, C. S., SATISH, K. P., et SHIVAKUMAR, H. G. Hydrogels as controlled drug delivery systems: Synthesis, crosslinking, water and drug transport mechanism. *Indian journal of pharmaceutical sciences*, 2006, vol. 68, no 2.
- [46] GLADOS, S. et MACIEJEWSKI, M. Hydrogels. Syntheses and application. *Wiadomości chemiczne*, 1998, vol. 52, p. 101-123.
- [47] FERRER, Gloria Gallego, PRADAS, Manuel Monleón, RIBELLES, José Luis Gómez, et al. Thermodynamical analysis of the hydrogel state in poly (2-hydroxyethyl acrylate). *Polymer*, 2004, vol. 45, no 18, p. 6207-6217.

- [48] NGAH, WS Wan, ENDUD, C. S., et MAYANAR, R. Removal of copper (II) ions from aqueous solution onto chitosan and cross-linked chitosan beads. *Reactive and Functional Polymers*, 2002, vol. 50, no 2, p. 181-190.
- [49] HOFFMAN, Allan S., STAYTON, Patrick S., PRESS, Oliver, et al. Design of "smart" polymers that can direct intracellular drug delivery. *Polymers for advanced technologies*, 2002, vol. 13, no 10-12, p. 992-999.
- [50] HEZAVEH, Hadi et MUHAMAD, Ida Idayu. Controlled drug release via minimization of burst release in pH-response kappa-carrageenan/polyvinyl alcohol hydrogels. *Chemical Engineering Research and Design*, 2013, vol. 91, no 3, p. 508-519.
- [51] RIZWAN, Muhammad, YAHYA, Rosiyah, HASSAN, Aziz, et al. pH sensitive hydrogels in drug delivery: Brief history, properties, swelling, and release mechanism, material selection and applications. *Polymers*, 2017, vol. 9, no 4, p. 137.
- [52] BUENGER, Daniel, TOPUZ, Fuat, et GROLL, Juergen. Hydrogels in sensing applications. *Progress in Polymer Science*, 2012, vol. 37, no 12, p. 1678-1719.
- [53] KHAN, Abbas, OTHMAN, Muhammad BisyrulHafi, RAZAK, Khairunisak Abdul, et al. Synthesis and physicochemical investigation of chitosan-PMAA-based dual-responsive hydrogels. *Journal of Polymer Research*, 2013, vol. 20, no 10, p. 273.
- [54] KARIMI, Mahdi, GHASEMI, Amir, ZANGABAD, Parham Sahandi, et al. Smart micro/nanoparticles in stimulus-responsive drug/gene delivery systems. *Chemical Society Reviews*, 2016, vol. 45, no 5, p. 1457-1501.
- [55] Kashyap, N., Kumar, N. & Ravi Kumar, Smart gels for drug delivery applications. *Drug Development and Delivery*, 2004, vol. 4, No. 7, pp. 32-39.
- [56] BESSA, Paulo C., CASAL, Margarida, et REIS, R. L. Bone morphogenetic proteins in tissue engineering: the road from laboratory to clinic, part II (BMP delivery). *Journal of tissue engineering and regenerative medicine*, 2008, vol. 2, no 2-3, p. 81-96.
- [57] MOMOH, Frederick U., BOATENG, Joshua S., RICHARDSON, Simon CW, et al. Development and functional characterization of alginate dressing as potential protein delivery system for wound healing. *International journal of biological macromolecules*, 2015, vol. 81, p. 137-150.
- [58] OBERLIN, Agnes, ENDO, M., et KOYAMA, T. Filamentous growth of carbon through benzene decomposition. *Journal of crystal growth*, 1976, vol. 32, no 3, p. 335-349.
- [59] RICAUD, Myriam, LAFON, Dominique, et ROOS, Frederique. Carbon nano-tubes-what risks, what prevention?. 2007.
- [60] GREEN, Micah J., BEHABTU, Natnael, PASQUALI, Matteo, et al. Nanotubes as polymers. *Polymer*, 2009, vol. 50, no 21, p. 4979-4997.
- [61] ZHANG, Wuxu, ZHANG, Zhenzhong, et ZHANG, Yingge. The application of carbon nanotubes in target drug delivery systems for cancer therapies. *Nanoscale research letters*, 2011, vol. 6, no 1, p. 555.

[62]DOORN, Stephen K., FIELDS, Robert E., HU, Hui, et al. High resolution capillary electrophoresis of carbon nanotubes. *Journal of the American Chemical Society*, 2002, vol. 124, no 12, p. 3169-3174.

[63] M. Foldvari and M. Bagonluri, "Carbon nanotubes as functional excipients for nanomedicines: I. pharmaceutical properties," *Nanomedicine: Nanotechnology, Biology, and Medicine*, vol. 4, no. 3, pp. 173–182, 2008.

[64]G.CIRILLO, S.HAMPEL, R.KLINGELER et al., "Antioxidant multiwalled carbon nanotubes by free radical grafting of gallic acid : new materials for biomedical applications," *Journal of Pharmacy and Pharmacology*, 2011, vol.63, no.2, pp. 179-188.

[65]COLEMAN, Jonathan N., KHAN, Umar, BLAU, Werner J., et al. Small but strong: a review of the mechanical properties of carbon nanotube–polymer composites. *Carbon*, 2006, vol. 44, no 9, p. 1624-1652.

[66]GUILLET, Jean-François. Nanotubes de carbone pour la délivrance transdermique électro-stimulée de substances biologiquement actives. 2017. Thèse de doctorat. Université Paul Sabatier-Toulouse III.

[67] TREACY, MM JEBBESSEN, EBBESEN, T. W., et GIBSON, J. M. Exceptionally high Young's modulus observed for individual carbon nanotubes. *nature*, 1996, vol. 381, no 6584, p. 678.

[68]SALVETAT, J.-P., DÉSARMOT, G., GAUTHIER, C., et al. Mechanical properties of individual nanotubes and composites. In : *Understanding carbon nanotubes*. Springer, Berlin, Heidelberg, 2006. p. 439-493.

[69]RAKHI, R. B. Preparation and properties of manipulated carbon nanotube composites and applications. In : *Nanocarbon and its Composites*. Woodhead Publishing, 2019. p. 489-520.

[70] Popov VN. Carbon nanotubes: properties and application. *Mater Sci Eng Rep* 2004;43(3):61–102.

[71] EATEMADI, Ali, DARAEE, Hadis, KARIMKHANLOO, Hamzeh, et al. Carbon nanotubes: properties, synthesis, purification, and medical applications. *Nanoscale research letters*, 2014, vol. 9, no 1, p. 393.

[72] RAUNIKA, A., RAJ, S. Aravind, JAYAKRISHNA, K., et al. Carbon nanotube: A review on its mechanical properties and application in aerospace industry. In : *IOP Conference Series: Materials Science and Engineering*. IOP Publishing, 2017. p. 012027.

[73]THOSTENSON, Erik T., REN, Zhifeng, et CHOU, Tsu-Wei. Advances in the science and technology of carbon nanotubes and their composites: a review. *Composites science and technology*, 2001, vol. 61, no 13, p. 1899-1912.

[74] JISHI, R. A., VENKATARAMAN, L., DRESSELHAUS, M. S., et al. Phonon modes in carbon nanotubules. *Chemical Physics Letters*, 1993, vol. 209, no 1-2, p. 77-82.

[75] MAYNARD, Andrew D., BARON, Paul A., FOLEY, Michael, et al. Exposure to carbon nanotube material: aerosol release during the handling of unrefined single-walled carbon nanotube material. *Journal of Toxicology and Environmental Health, Part A*, 2004, vol. 67, no 1, p. 87-107.

- [76] ALVAREZ, Noe T., MILLER, Peter, HAASE, Mark R., et al. Tailoring physical properties of carbon nanotube threads during assembly. *Carbon*, 2019, vol. 144, p. 55-62.
- [77] PARADISE, Melissa et GOSWAMI, Tarun. Carbon nanotubes—production and industrial applications. *Materials & design*, 2007, vol. 28, no 5, p. 1477-1489.
- [78] WanderWal RL: Carbon nanotube synthesis in a flame using laser ablation for in situ catalyst generation. 2003, 77(7):885–889. Ref Type: Generic.
- [79] YU, Min-Feng, LOURIE, Oleg, DYER, Mark J., et al. Strength and breaking mechanism of multiwalled carbon nanotubes under tensile load. *Science*, 2000, vol. 287, no 5453, p. 637-640
- [80] JONES, D. E. *Science of Fullerenes and Carbon Nanotubes*, by MS Dresselhaus, G. Dresselhaus, PC Eklund. *Nature*, 1996, vol. 381, no 6581, p. 384-384.
- [81] SALVETAT, J.-P., BONARD, J.-M., THOMSON, N. H., et al. Mechanical properties of carbon nanotubes. *Applied Physics A*, 1999, vol. 69, no 3, p. 255-260.
- [82] Iijima, S., Brabec, C., Maiti, A. & Bernholc, J. Structural flexibility of carbon nanotubes. *J. Chem. Phys.* 104, 2089–2092 (1996).
- [83] LAMBIN, Philippe. Electronic structure of carbon nanotubes. *Comptes Rendus Physique*, 2003, vol. 4, no 9, p. 1009-1019.
- [84] HE, Hua, PHAM-HUY, Lien Ai, DRAMOU, Pierre, et al. Carbon nanotubes: applications in pharmacy and medicine. *BioMed research international*, 2013, vol. 2013.
- [85] DAI, Hongjie, JAVEY, Ali, POP, Eric, et al. Electrical transport properties and field effect transistors of carbon nanotubes. *Nano*, 2006, vol. 1, no 01, p. 1-13.
- [86] BAUGHMAN, Ray H., ZAKHIDOV, Anvar A., et DE HEER, Walt A. Carbon nanotubes—the route toward applications. *science*, 2002, vol. 297, no 5582, p. 787-792.
- [87] ALLAOUI, Aïssa. Comportement mécanique et électrique des enchevêtrements de nanotubes de carbone. 2005. Thèse de doctorat. Ecole Centrale Paris.
- [88] SAJID, Muhammad Imran, JAMSHAD, Usama, JAMSHAD, Talha, et al. Carbon nanotubes from synthesis to in vivo biomedical applications. *International journal of pharmaceutics*, 2016, vol. 501, no 1-2, p. 278-299.
- [89] LU, Fushen, GU, Lingrong, MEZIANI, Mohammed J., et al. Advances in bioapplications of carbon nanotubes. *Advanced Materials*, 2009, vol. 21, no 2, p. 139-152.
- [90] ARKAN, Elham, SABER, Reza, KARIMI, Ziba, et al. Multiwall carbon nanotube-ionic liquid electrode modified with gold nanoparticles as a base for preparation of a novel impedimetric immunosensor for low level detection of human serum albumin in biological fluids. *Journal of pharmaceutical and biomedical analysis*, 2014, vol. 92, p. 74-81.
- [91] WANG, S. G., ZHANG, Qing, WANG, Ruili, et al. A novel multi-walled carbon nanotube-based biosensor for glucose detection. *Biochemical and biophysical research communications*, 2003, vol. 311, no 3, p. 572-576.

- [92] BIANCO, Alberto. Carbon nanotubes for the delivery of therapeutic molecules. *Expert opinion on drug delivery*, 2004, vol. 1, no 1, p. 57-65.
- [93] LUO, Xiliang, MATRANGA, Christopher, TAN, Susheng, et al. Carbon nanotube nanoreservoir for controlled release of anti-inflammatory dexamethasone. *Biomaterials*, 2011, vol. 32, no 26, p. 6316-6323.
- [94] MÉNARD-MOYON, C. et BIANCO, A. Atténuation de la toxicité des nanotubes de carbone grâce à la fonctionnalisation chimique. 2014.
- [95] MEHRA, Neelesh Kumar, JAIN, Keerti, et JAIN, Narendra Kumar. Pharmaceutical and biomedical applications of surface engineered carbon nanotubes. *Drug Discovery Today*, 2015, vol. 20, no 6, p. 750-759.
- [96] GABAY, Tamir, JAKOBS, Eyal, BEN-JACOB, Eshel, et al. Engineered self-organization of neural networks using carbon nanotube clusters. *Physica A: Statistical Mechanics and its Applications*, 2005, vol. 350, no 2-4, p. 611-621.
- [97] BHATTACHARYYA, Sanjib, GUILLOT, Samuel, DABBOUE, Hinda, et al. Carbon nanotubes as structural nanofibers for hyaluronic acid hydrogel scaffolds. *Biomacromolecules*, 2008, vol. 9, no 2, p. 505-509.
- [98] WANG, Shao-Feng, SHEN, Lu, ZHANG, Wei-De, et al. Preparation and mechanical properties of chitosan/carbon nanotubes composites. *Biomacromolecules*, 2005, vol. 6, no 6, p. 3067-3072.
- [99] FLAHAUT, Emmanuel, DURRIEU, Marie-Christine, REMY-ZOLGHADRI, Murielle, et al. Investigation of the cytotoxicity of CCVD carbon nanotubes towards human umbilical vein endothelial cells. *Carbon*, 2006, vol. 44, no 6, p. 1093-1099.
- [100] WARHEIT, David B., LAURENCE, Brett R., REED, Kenneth L., et al. Comparative pulmonary toxicity assessment of single-wall carbon nanotubes in rats. *Toxicological sciences*, 2004, vol. 77, no 1, p. 117-125.
- [101] FIRME III, Constantine P. et BANDARU, Prabhakar R. Toxicity issues in the application of carbon nanotubes to biological systems. *Nanomedicine: Nanotechnology, Biology and Medicine*, 2010, vol. 6, no 2, p. 245-256.
- [102] YAN, Liang, ZHAO, Feng, LI, Shoujian, et al. Low-toxic and safe nanomaterials by surface-chemical design, carbon nanotubes, fullerenes, metallofullerenes, and graphenes. *Nanoscale*, 2011, vol. 3, no 2, p. 362-382.
- [103] LACERDA, Lara, SOUNDARARAJAN, Anuradha, SINGH, Ravi, et al. Dynamic imaging of functionalized multi-walled carbon nanotube systemic circulation and urinary excretion. *Advanced Materials*, 2008, vol. 20, no 2, p. 225-230.
- [104] GEORGIN, Dominique, CZARNY, Bertrand, BOTQUIN, Magali, et al. Preparation of ¹⁴C-labeled multiwalled carbon nanotubes for biodistribution investigations. *Journal of the American Chemical Society*, 2009, vol. 131, no 41, p. 14658-14659.

[105] ELGRABLI, Dan, DACHRAOUI, Walid, MÉNARD-MOYON, Cécilia, et al. Carbon nanotube degradation in macrophages: live nanoscale monitoring and understanding of biological pathway. *ACS nano*, 2015, vol. 9, no 10, p. 10113-10124.

[106] LEE, Soyoun, KHANG, Dongwoo, et KIM, Sang-Hyun. High dispersity of carbon nanotubes diminishes immunotoxicity in spleen. *International journal of nanomedicine*, 2015, vol. 10, p. 2697.

[107] MARCHESAN, Silvia, KOSTARELOS, Kostas, BIANCO, Alberto, et al. The winding road for carbon nanotubes in nanomedicine. *Materials today*, 2015, vol. 18, no 1, p. 12-19.

[108] KELTY, Christopher M. Beyond implications and applications: the story of 'safety by design'. *NanoEthics*, 2009, vol. 3, no 2, p. 79-96.

[109] BEG, Sarwar, RAHMAN, Mahfoozur, JAIN, Atul, et al. Emergence in the functionalized carbon nanotubes as smart nanocarriers for drug delivery applications. In : *Fullerens, Graphenes and Nanotubes*. 2018. p. 105-133.

[110] SANCHEZ, C., RIBOT, F., ROZES, L., et al. Design of Hybrid organic-inorganic nanocomposites synthesized via sol-gel chemistry. *Molecular Crystals and Liquid Crystals Science and Technology. Section A. Molecular Crystals and Liquid Crystals*, 2000, vol. 354, no 1, p. 143-158.

[111] BELHADJI Djamila, synthèse et caractérisation de composites polyéthylendioxydethiophene/magnhite-Fe ,2010.

[112] ALTIMARI, I., SPIZZIRRI, U. G., IEMMA, F., et al. pH-sensitive drug delivery systems by radical polymerization of gelatin derivatives. *Journal of Applied Polymer Science*, 2012, vol. 125, no 4, p. 3006-3013.

[113] HARAGUCHI, Kazutoshi. Nanocomposite hydrogels. *Current Opinion in Solid State and Materials Science*, 2007, vol. 11, no 3-4, p. 47-54.

[114] CROMMELIN, Daan JA, PARK, Kinam, et FLORENCE, Alexander. Pharmaceutical nanotechnology: unmet needs in drug delivery. *Journal of Controlled Release.*, 2010, vol. 141, no 3, p. 263-264.

[152] CARROW, James K. et GAHARWAR, Akhilesh K. Bioinspired polymeric nanocomposites for regenerative medicine. *Macromolecular Chemistry and Physics*, 2015, vol. 216, no 3, p. 248-264.

[116] HARAGUCHI, Kazutoshi, TAKEHISA, Toru, et FAN, Simon. Effects of clay content on the properties of nanocomposite hydrogels composed of poly (N-isopropylacrylamide) and clay. *Macromolecules*, 2002, vol. 35, no 27, p. 10162-10171.

[117] GAHARWAR, Akhilesh K., PEPPAS, Nicholas A., et KHADEMOSSEINI, Ali. Nanocomposite hydrogels for biomedical applications. *Biotechnology and bioengineering*, 2014, vol. 111, no 3, p. 441-453.

[118] LOVINGER, Andrew J. Nano-, Bio-, Multi-, Inter-,...: Polymer Research in an Era of Prefixes. *Journal of Macromolecular Science Part C: Polymer Reviews*, 2005, vol. 45, no 3, p. 195-199.

- [119] RAFIEIAN, Shirin, MIRZADEH, Hamid, MAHDAVI, Hamid, et al. A review on nanocomposite hydrogels and their biomedical applications. *Science and Engineering of Composite Materials*.
- [120] THOMPSON, Brianna C., MOULTON, Simon E., GILMORE, Kerry J., et al. Carbon nanotube biogels. *Carbon*, 2009, vol. 47, no 5, p. 1282-1291.
- [121] LOVAT, Viviana, PANTAROTTO, Davide, LAGOSTENA, Laura, et al. Carbon nanotube substrates boost neuronal electrical signaling. *Nano letters*, 2005, vol. 5, no 6, p. 1107-1110.
- [122] BARRAU, Sophie, DEMONT, Philippe, PEIGNEY, Alain, et al. DC and AC conductivity of carbon nanotubes– polyepoxy composites. *Macromolecules*, 2003, vol. 36, no 14, p. 5187-5194.
- [123] AKTAŞ, Demet Kaya, EVINGÜR, Gülşen Akin, et PEKCAN, Önder. Critical exponents of gelation and conductivity in Polyacrylamide gels doped by multiwalled carbon nanotubes. *Composite Interfaces*, 2010, vol. 17, no 4, p. 301-318.
- [124] CHA, Chaenyung, SHIN, SuRyon, ANNABI, Nasim, et al. Carbon-based nanomaterials: multifunctional materials for biomedical engineering. *ACS nano*, 2013, vol. 7, no 4, p. 2891-2897.
- [125] EVINGÜR, Gülşen Akin et PEKCAN, Önder. Elastic percolation of swollen polyacrylamide (PAAm)–multiwall carbon nanotubes composite. *Phase Transitions*, 2012, vol. 85, no 6, p. 553-564.
- [126] BOURDIOL, Floriane, MOUCHET, Florence, PERRAULT, Annie, et al. Biocompatible polymer-assisted dispersion of multi walled carbon nanotubes in water, application to the investigation of their ecotoxicity using *Xenopus laevis* amphibian larvae. *Carbon*, 2013, vol. 54, p. 175-191
- [127] GAHARWAR, Akhilesh K., PATEL, Alpesh, DOLATSHAHI-PIROUZ, Alireza, et al. Elastomeric nanocomposite scaffolds made from poly (glycerol sebacate) chemically crosslinked with carbon nanotubes. *Biomaterials science*, 2015, vol. 3, no 1, p. 46-58.
- [128] CHATTERJEE, Sudipta, LEE, Min W., et WOO, Seung H. Enhanced mechanical strength of chitosan hydrogel beads by impregnation with carbon nanotubes. *Carbon*, 2009, vol. 47, no 12, p. 2933-2936.
- [129] ROY, Subhasish et BANERJEE, Arindam. Functionalized single walled carbon nanotube containing amino acid based hydrogel: a hybrid nanomaterial. *RSC Advances*, 2012, vol. 2, no 5, p. 2105-2111.
- [130] RODRIGUES, Ana A., BATISTA, Nilza A., BAVARESCO, Vanessa P., et al. In vivo evaluation of hydrogels of polyvinyl alcohol with and without carbon nanoparticles for osteochondral repair. *Carbon*, 2012, vol. 50, no 6, p. 2091-2099.
- [131] LI, He, HE, Jing, ZHAO, Yanfang, et al. The effect of carbon nanotubes added into bullfrog collagen hydrogel on gentamicin sulphate release: in vitro. *Journal of Inorganic and Organometallic Polymers and Materials*, 2011, vol. 21, no 4, p. 890-892.
- [132] KIM, Hyun Pyo, SON, Kun Ho, CHANG, HyeunWook, et al. Anti-inflammatory plant flavonoids and cellular action mechanisms. *Journal of pharmacological sciences*, 2004, p. 96:229-45.
- [133] RANKIN, James A. Biological mediators of acute inflammation. *AACN Advanced Critical Care*, 2004, vol. 15, no 1, p. 3-17.

- [134] ASHLEY, Noah T., WEIL, Zachary M., et NELSON, Randy J. Inflammation: mechanisms, costs, and natural variation. *Annual Review of Ecology, Evolution, and Systematics*, 2012, vol. 43, p. 385-406.
- [135] RANG, H.P., RITTER, J.M., FLOWER, R.J., and HENDERSON, G. Rang and Dale's Pharmacology. 8th ed. Edinburgh: Elsevier, Churchill Livingstone, 2015, ©2016. p776 . ISBN 978-0-7020-5362-7.
- [136] HÖRL, Walter H. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs and the kidney. *Pharmaceuticals*, 2010, vol. 3, no 7, p. 2291-2321.
- [137] BARNES, P. J. Glucocorticoids. *Chemical Immunology and Allergy*, 2014, 311–316. doi10.1159000359984.
- [138] FAURE, S. Anti-inflammatoires stéroïdiens. *Actualités Pharmaceutiques*, 2009, 48(487), 51–56. doi10.1016s0515-3700(09)70493-8.
- [139] KESSEL, Line, TENDAL, Britta, JØRGENSEN, Karsten Juhl, et al. Post-cataract prevention of inflammation and macular edema by steroid and nonsteroidal anti-inflammatory eye drops: a systematic review. *Ophthalmology*, 2014, vol. 121, no 10, p. 1915-1924.
- [140] DAY, Richard O. et GRAHAM, Garry G. Republished research: Non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs). *Br J Sports Med*, 2013, vol. 47, no 17, p. 1127-1127, doi:10.1136/bmj.f3195.
- [141] ORTEGA, N., DOÑA, I., MORENO, E., et al. Practical guidelines for diagnosing hypersensitivity reactions to nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *J Investig Allergol Clin Immunol*, 2014, vol. 24, no 5, p. 308-323.
- [142] AMRAOUI Ferial, HAFIS Meriem, Contrôle qualité d'un médicament générique anti-inflammatoire non stéroïdien « CLOGEL®1% », 2017.
- [143] WARNER, Timothy D. et MITCHELL, Jane A. Cyclooxygenase-3 (COX-3): filling in the gaps toward a COX continuum?. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 2002, vol. 99, no 21, p. 13371-13373.
- [144] ANSM. Analyse des ventes de médicaments en France en 2013 [Internet], 2014. Disponibles sur: https://ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/3df7b99f8f4c9ee634a6a9b094624341.pdf
- [145] THIÉFIN, Gérard. Complications gastro-intestinales des anti-inflammatoires non stéroïdiens et de l'aspirine à faible dose: Complications digestives des anti-inflammatoires non stéroïdiens. *Gastroentérologie clinique et biologique*, 2003, vol. 27, no 5, p. 498-510.
- [146] DAWN, MERTON and BOOTHE, *Small Animal Clinical Pharmacology and Therapeutics*, 2e. 2nd edition. St. Louis, Mo : Saunders, 1349p, Section 5 : Drugs targeting inflammation or immunomodulation, 2011, p. 1045-1146.
- [147] BALLINGER, Anne et SMITH, Geoff. COX-2 inhibitors vs. NSAIDs in gastrointestinal damage and prevention. *Expert Opinion on Pharmacotherapy*, 2001, vol. 2, no 1, p. 31-40.
- [148] BRUNTON, Laurence L., CHABNER, Bruce A., et KNOLLMANN, Björn C. Goodman & Gilman's the pharmacological basis of therapeutics. 12e éd. McGraw-Hill Medical; 2011. 2084 p.

- [149] FOOD AND DRUG ADMINISTRATION. FDA Drug Safety Communication: FDA strengthens warning that non-aspirin nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) can cause heart attacks or strokes [Internet]. 2015. Disponible sur: <http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/ucm451800.htm>
- [150] BHALA N, EMBERSON J, MERHI A et al. Coxib and traditional nsaid trialists' (CNT) Collaboration. Vascular and upper gastrointestinal effects of non-steroidal anti-inflammatory drugs: meta-analyses of individual participant data from randomised trials. *Lancet*. 2013;382(9894):769-79.
- [151] DREISER, Renée-Liliane. AINS topiques et arthrose. *Médecine*, 2008, vol. 4, no 9, p. 399-403.
- [152] ZACHER, J., BURGER, K. J., FÄRBER, L., et al. Topisches Diclofenac Emulgel versus orale Ibuprofen in der Therapie der aktivierten Arthrose der Fingergelenke (Heberden- und/oder Bouchard-Arthrose). *Aktuelle Rheumatologie*, 2001, vol. 26, no 01, p. 7-14.
- [153] MUCHA, C. Perkutane Applikation von Diclofenac - ein multizentrische Studie aus Klinik und Praxis. *Medwelt*, 1987, vol. 38, p. 1206-09.
- [154] EVANS, J. M. M., MCMAHON, Alex D., MCGILCHRIST, Mark M., et al. Topical non-steroidal anti-inflammatory drugs and admission to hospital for upper gastrointestinal bleeding and perforation: a record linkage case-control study. *Bmj*, 1995, vol. 311, no 6996, p. 22-26.
- [155] WEBER, M., VILLIGER, P., MICHEL, B., et al. Le traitement percutané des maladies rhumatismales avec les anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS). In : *Forum Médical Suisse*. EMH Media, 2002. p. 866-869.
- [156] THOMAS, Beverley J. et FINNIN, Barrie C. The transdermal revolution. *Drug discovery today*, 2004, vol. 9, no 16, p. 697-703.
- [157] AUDREY Plessis, Le patch transdermique aujourd'hui et demain, 2013, Disponible sur : <http://www.doctissimo.fr/html/medicaments/articles/16064-patch-transdermique.htm>
- [158] FALSON-RIEG Françoise, FAIVRE Vincent, PIROT Fabrice *Nouvelles formes médicamenteuse* Paris : Tec & Doc Cachan : Éditions médicales internationales, 2004. – 320p.
- [159] MERGEAY-FABRE Mayka, *DEVELOPPEMENT DES FORMES TRANSDERMIQUES, THESE POUR LE DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE*, 2014.
- [160] Pharmacopée Européenne 7.0, Monographie 1011 (01/2008 :1011).
- [161] TALBI, Yassine. Conception d'un patch transdermique intelligent pour le monitoring et l'aide à la prise de médicament. 2018. Thèse de doctorat. INSA de Toulouse.
- [162] PARODI Stéphanie, *Les systèmes transdermiques à l'officine*. - 188p. Th. D Pharmacie : Toulouse 3 : 2000 ; 2011
- [163] Haute Autorité de Santé. Direction de l'Évaluation Médicale, Économique et de Santé Publique. Commission de la Transparence AVIS du 16 décembre 2009 [en ligne] INTRINSA 300 microgrammes/24 heures, dispositif transdermique, B/8 – (CIP : 376 704 4) [réf. du 16 décembre 2009]

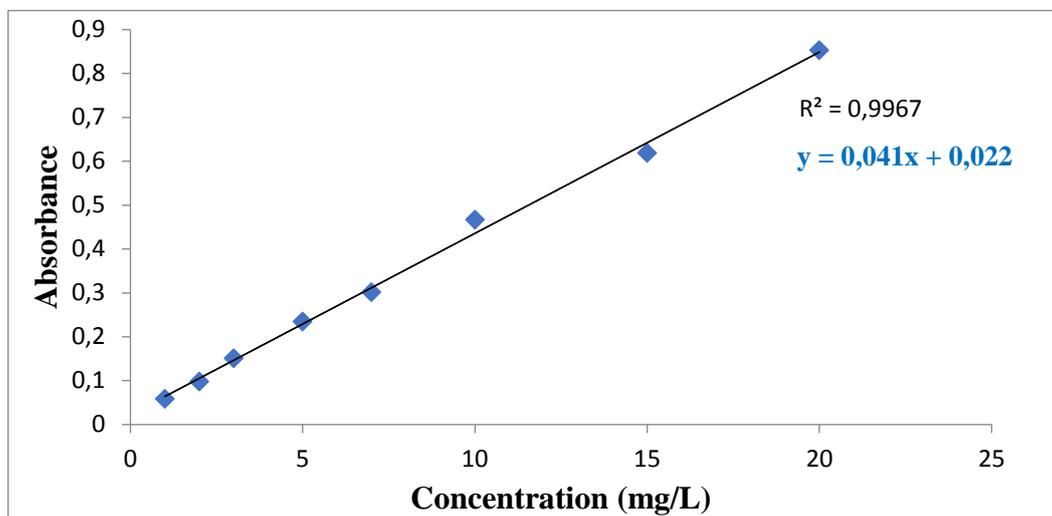
- [164]KELEB Eseldin, KUMAR SHARMA Rakesh, B MOSA Esmaeilet al. Transdermal Drug Delivery System – Design and Evaluation International Journal of Advances in Pharmaceutical Sciences, 2010, 1, 201–211,
- [165] MICHEL Sournac, HAFID Belhadj-Tahar, Les dispositifs transdermiques dans l'arsenal thérapeutique Patchs nicotine et sevrage tabagique, 2005.
- [166]HAZIRAH, MASP Nur, ISA, M. I. N., et SARBON, N. M. Effect of xanthan gum on the physical and mechanical properties of gelatin-carboxymethyl cellulose film blends. Food Packaging and Shelf Life, 2016, vol. 9, p. 55-63.
- [167]KULKARNI, V. S. et SHAW, C. Use of polymers and thickeners in semisolid and liquid formulations. Essential Chemistry for Formulators of Semisolid and Liquid Dosages, 2016, p. 43-69.
- [168]BADWAIK, Hemant R., SAKURE, Kalyani, NAKHATE, Kartik T., et al. Effect of Ca²⁺ ion on the release of diltiazem hydrochloride from matrix tablets of carboxymethyl xanthan gum graft polyacrylamide. International journal of biological macromolecules, 2017, vol. 94, p. 691-697.
- [169]NIKNEZHAD, Seyyed Vahid, ASADOLLAHI, Mohammad Ali, ZAMANI, Akram, et al. Optimization of xanthan gum production using cheese whey and response surface methodology. Food Science and Biotechnology, 2015, vol. 24, no 2, p. 453-460.
- [170]LUNGAN, Maria-Andreea, POPA, Marcel, RACOVITA, Stefania, et al. Surface characterization and drug release from porous microparticles based on methacrylic monomers and xanthan. Carbohydrate polymers, 2015, vol. 125, p. 323-333.
- [171]HUBLIK, G. Xanthan. 2016. Reference Module in Materials Science and Materials Engineering.
- [172]HABIBI, Hossein et KHOSRAVI-DARANI, Kianoush. Effective variables on production and structure of xanthan gum and its food applications: A review. Biocatalysis and Agricultural Biotechnology, 2017, vol. 10, p. 130-140.
- [173]WANG, Zichao, WU, Jianrong, ZHU, Li, et al. Characterization of xanthan gum produced from glycerol by a mutant strain *Xanthomonas campestris* CCTCC M2015714. Carbohydrate polymers, 2017, vol. 157, p. 521-526.
- [174]ABBASZADEH, Amir, LAD, M., JANIN, M., et al. A novel approach to the determination of the pyruvate and acetate distribution in xanthan. Food Hydrocolloids, 2015, vol. 44, p. 162-171.
- [175] ROSALAM, S. et ENGLAND, R. Review of xanthan gum production from unmodified starches by *Xanthomonas campestris* sp. Enzyme and Microbial Technology, 2006, vol. 39, no 2, p. 197-207.
- [176]SHARMA, B. R., NARESH, L., DHULDHOYA, N. C., et al. Xanthan gum-A boon to food industry. Food promotion chronicle, 2006, vol. 1, no 5, p. 27-30.
- [177]AHUJA, Munish, KUMAR, Ashok, et SINGH, Kuldeep. Synthesis, characterization and in vitro release behavior of carboxymethyl xanthan. International journal of biological macromolecules, 2012, vol. 51, no 5, p. 1086-1090.
- [178]RANA, Vikas, RAI, Parshuram, TIWARY, Ashok K., et al. Modified gums: Approaches and applications in drug delivery. Carbohydrate Polymers, 2011, vol. 83, no 3, p. 1031-1047.

- [179] BISWAL, D. R. et SINGH, R. P. Characterisation of carboxymethyl cellulose and polyacrylamide graft copolymer. *Carbohydrate polymers*, 2004, vol. 57, no 4, p. 379-387.
- [180] SA, B. et SETTY, M. Novel gel microbeads based on natural polysaccharides. *Indian Patent*, 2008, vol. 224992.
- [181] YAHOU, Madiha M., MOULAI-MOSTEFA, Nadji, et LE CERF, Didier. Synthesis, physicochemical, structural and rheological characterizations of carboxymethyl xanthan derivatives. *Carbohydrate polymers*, 2016, vol. 154, p. 267-275.
- [182] NUHRICH, ALAIN. Conception & Mediatisation UFR DES SCIENCES PHARMACEUTIQUES UNIVERSITÉ DE BORDEAUX. 2015.
- [183] les entreprises dumédicament. Organisation 2011. https://www.leem.org/sites/default/files/Bilan_Economique-Ed_2013.pdf
- [184] PHARMACOPÉE EUROPÉENNE. 6ème EDITION. Diclofénac sodique, 1002, 2008, p.1820.
- [185] Leong, K. H., Chung, L. Y., Noordin, M. I., Mohamad, K., Nishikawa, M., & Onuki, Y. (2011). Carboxymethylation of kappa-carrageenan for intestinal-targeted delivery of bioactive macromolecules. *Carbohydrate Polymers*, 83, 1507–1515.
- [186] YAHOU, Madiha M., MOULAI-MOSTEFA, Nadji, et LE CERF, Didier. Synthesis, physicochemical, structural and rheological characterizations of carboxymethyl xanthan derivatives. *Carbohydrate polymers*, 2016, vol. 154, p. 267-275.
- [187] DEKALI, Samir, BACHELET, Christine, MAUNOIR-REGIMBAL, Séverine, *et al.* Biological effects of double-walled carbon nanotubes on the innate immune system: An in vitro study on THP-1 human monocytes. *Toxicology*, 2016, vol. 365, p. 1-8.
- [188] MAITY, Siddhartha et SA, Biswanath. Ca-carboxymethyl xanthan gum mini-matrices: swelling, erosion and their impact on drug release mechanism. *International journal of biological macromolecules*, 2014, vol. 68, p. 78-85.
- [189] Wang Y, Iqbal Z and Mitra S, Rapidly functionalized, water dispersed carbon nanotubes at high concentration. *J Am Chem Soc*, 2006, 128, 95-99.
- [190] LI, H., WANG, D. Q., LIU, B. L., et al. Synthesis of a novel gelatin-carbon nanotubes hybrid hydrogel. *Colloids and Surfaces B: Biointerfaces*, 2004, vol. 33, no 2, p. 85-88.
- [191] SAEZ, Virginia, GARCIA-GALLASTEGUI, Ainara, VERA, Carolina, et al. New hybrid system: poly (ethylene glycol) hydrogel with covalently bonded pegylated nanotubes. 2011.

Annexe 1 : Etat de l'art sur les applications biomédicales des systèmes à base de NTC.

Application biomédicale à base des NTC	
Applications thérapeutiques	<ul style="list-style-type: none">• Administration des médicaments : A. Boucetta et al. 2008, Feazell et al. 2007, Hampel et al. 2008, Park et al. 2008 Pastorin et al.2006, Ren and Pastorin 2008, Shi Kam et al. 2004.• Traitement du cancer :<ul style="list-style-type: none">- Thérapie génique Ragusa et al. 2007, Seow and Wood 2009, Yang et al.2007.- Thérapie thermique : Chakravarty et al.2008, Levi-Polyachenko et al. 2009, Wang et al. 2013.- Thérapie photodynamique : Robertson et al. 2009, Zhu et al. 2008.- Thérapie ciblée lymphatique : Yang et al. 2008, 2011.• Traitement des maladies infectieuses : Rosen and Elman 2009, Wu et al 2005.• Traitement génique : Baker et al 2002, Hazani et al 2003.• Traitement de troubles neurodégénératifs : Yang et al. 2010.• L'ingénierie tissulaire : Cellot et al. 2011.
Applications analytiques et diagnostiques	<ul style="list-style-type: none">• Biocapteurs : Besteman et al. 2003, Chen et al. 2003a, Wu et al. 2009, Zhu et al. 2012.• Séparation des médicaments travaux réalisé par Silva et al. 2012.• Extractions des molécules médicamenteuses. Ravelo-Pérez et al. 2010.

Annexe 2 : Courbe d'étalonnage de diclofénac sodique.



CHAPITRE 1 :
LES HYDROGELS

CHAPITRE 2 :
LES NANOTUBES DE CARBONE ET LES
NANOCOMPOSITES

CHAPITRE 3 :
LES ANTI-INFLAMMATOIRES ET LES PATCHS
TRANSDERMIQUES

CHAPITRE 4 :
MATERIEL ET METHODES

CHAPITRE 5 :
RESULTATS ET DISCUSSION

DEDICACES

REMERCIEMENT

RESUME

SOMMAIRE

APPENDCES

INTRODUCTION

CONCLUSION

REFERENCES

ANNEXES