REPUBLIQUE ALGERIENNE DEMOCRATIQUE ET POPULAIRE

MINISTERE DE L'ENSEIGNEMENT SUPERIEURE ET DE LA RECHERCHE SCIENTIFIQUE

UNIVERSITE DE MEDEA

FACULTE DES SCIENCES

Département des sciences de la matière



Mémoire

Présenté pour obtenir le diplôme de

Master en chimie

Spécialité : **Chimie pharmaceutique**

Par :

Etudiante 1 : **IRES Nessrine**
Etudiante 2 : **BOUKHARI Lynda**

Thème :

Contribution à l'élaboration d'un hydrogel à base de biopolymères comme nouvelle forme d'administration de l'insuline

Le jury est composé de :

Dr. Lefnaoui Sonia	Grade : MCA	Etablissement	Présidente
Dr. Yahoum Madiha M	Grade : MCA	Etablissement	Examinatrice
Dr. Rebouh Samia	Grade : MCA	Etablissement	Encadreur

Année universitaire : 2020/2021

Remerciment

Au terme de ce travail, nous saisissons cette occasion pour exprimer nos vifs remerciements tout d'abord à notre dieu le tout puissant et miséricordieux,

qui nous a donné la force et la patience d'accomplir ce Modeste travail.

En second lieu, nous tenons à remercier nos parents pour leur contribution, leur soutien et leur patience durant ces langues années d'étude

L'expression de notre haute reconnaissance et gratitude à notre encadreur Dr.**REBOUH SAMIA** pour ses précieux conseils et son aide durant toute la période du travail.

Nous tenons à remercier vivement **Dr. LEFNAOUI Sonia** d'avoir accépter de présider le jury qui a évalué ce modeste travail et **Dr. YAHOUM Madiha M** qui a accepté d'examine ce mémoire.

Enfin nous adressons nos plus sincères remerciements

à tous mes proches amis, qui nous ont toujours soutenue et encouragée au cours de la réalisation de ce mémoire et aussi a la Faculté des Sciences de la matière, pour la richesse et la qualité de leur enseignement et qui déploient de grands efforts pour assurer à leurs étudiants une formation actualisée, ainsi qu'à la réussite de cette formidable année universitaire.

Merci à tous et à toutes

Dédicace

Je tiens à dédier ce mémoire :

A Allah (mon dieu) de m'avoir donné la capacité d'écrire et de réfléchir, la force d'y croire, la patience d'aller jusqu'au bout du rêve et le bonheur de lever mes mains vers le ciel et de dire « ya Kayoum »

Je tiens à la fin de ce travail à remercier ALLAH le tout puissant de m'avoir donné la foi et de m'avoir permis d'en arriver là.

*A ma très chère **Mère** e t à mon cher **Père**, en témoignage et en gratitude de leurs dévouements, de leurs soutien permanent durant toutes mes années d'études, leurs sacrifices es illimités, leur réconfort moral, eux qui ont consenti tant d'effort pour mon éducation, mon instruction et pour me voir atteindre ce but, pour tout cela et pour ce qui ne peut être dit, mes affections sans limite.*

A mes frères : ***Foudhil, Hocine***

A mes sœurs : ***Siham, Farida, Sarah, Wissam***

A mes très chères petits enfants : ***Bahaa, Hadjer, Rana, Mohamed Akram, allea alrahman,***

A toute la famille : ***Ires, Abde el MALEK***

A les maries de mes sœurs : ***Youssef, Walid, Ameur***

A les maries de mes frères : ***Djihad, Imane.***

*Je remercie mon amie **lynda** qui a contribué à la réalisation de ce travail.*

A mes Amies : ***Ms, Samia, Zohra, Soad, Naima, Khadidja, ALI, Rachid, lamo, sara, wassila romaissa, asma.***

A toute la promotion de Chimie pharmaceutique 2021.

NESSRINE IRES

Dédicace

On dit souvent que le trajet est aussi important que la destination.

Les cinq années de maitrise m'ont permis de bien comprendre la signification de cette phrase toute simple.

Merci Allah (mon dieu) de m'avoir donné la capacité d'écrire et de réfléchir, la force d'y croire, la patience d'aller jusqu'au bout du rêve et le bonheur de lever mes mains vers le ciel et de dire « ya Kayoum »

Je tiens à la fin de ce travail à remercier ALLAH le tout puissant de m'avoir donné la foi et de m'avoir permis d'en arriver là.

A mes chers parents symbole de sacrifice, de tendresse et d'amour ; sont les moindres sentiments que je puisse vous témoigner. Quoi que je fasse, ne pourrais jamais vous récompenser pour les grands sacrifices que vous avez faits et continuez de faire pour moi.

- *Je le dédie particulièrement à mon binôme* ***Nessrine***
- *A mon cher frère :* ***Noureddine***
- *A mes adorables sœurs* ***: Hanane et Imene***
- *Toute ma famille* ***Boukhari*** *en particulier ma deuxième famille* ***Zared***
- *A mes très chers amis :* ***Sara, Amira, Ahlem, Naima, wassila, Bouchra, hafsa, Aïcha***
- *A tous mes enseignants et mes amis de master spécialité chimie pharmaceutique avec lesquels j'ai passé trois années inoubliables.*
- *A tous ceux qui sont proches de mon cœur et dont je n'ai pas cité le nom.*

LYNDA

ملخص

الهدف من هذه الدراسة هو تطوير هيدروجيل الأنسولين للاستعمال داخل الأنف باستخدام تجانس الكربومير والأغاروز من خلال تحسين تركيزهما ونسبهما من أجل الحصول على بنية هيدروجيل واضحة ولزوجة مناسبة للإدارة داخل الأنف. خضع الهيدروجيل الذي تم الحصول عليه لنوعين من العلاج، وهو تفاعل متعدد التكثيف باستخدام الميكروويف وعلاج ثانٍ مع مذيبين عضويين :ايبيكلوريدرين و البروبيلان غليكول من أجل بناء مصفوفة بوليمرية حيوية صلبة قادرة على السماح بتحريرالأنسولين لفترات طويلة تمت الحمراء بواسطة تحويل فوربيه دراسة للتفاعلات المحتملة بين البوليمرين وبين الأنسولين وشبكة البوليمرالمتكونة باستعمال الأشعة تحت. وتم إجراء توصيف مورفولوجي بواسطة المجهر الإلكتروني.

الكلمات المفتاحية: هيدروجيل، كربومير، أجار، أنسولين، تشابك، تحرير مستمر.

Abstract

The objective of this study is to develop an intranasal insulin hydrogel using the homogenization of the carbomer and agarose by optimizing their concentration and their proportions in order to obtain a clear hydrogel structure and a suitable viscosity for intranasal administration. The obtained hydrogel underwent two kinds of treatment: a polycondensation reaction using a microwave and a second crosslinking treatment with two organic solvents: epichlorohydrin andpropylen glycol, in order to build a rigid biopolymeric matrix capable of allowing prolonged insulin release. FT-IR spectroscopic analyzes were performed to study the probable interactions between the two polymers and between insulin and the polymer network formed. A morphological characterization by electron microscope was also carried out.

Key words: Hydrogel, carbomer, agar, insulin, crosslinking, sustained release.

Résumé

L’objectif de cette étude est de développer un hydrogel d'insuline intranasale utilisant L’homogénéisation du carbomer et d’agarose en optimisant leur concentration et leurs proportions afin d’obtenir une structure d’hydrogel claire et d’une viscosité appropriée pour une administration intranasale. L’hydrogel obtenu a subi deux sortes de traitement, il s’agit d’une réaction de polycondensation en utilisant un micro-onde et un deuxième traitement de réticulation par deux solvants organiques : l’épichlorhydrine et le propylène glycol dans le but de construire une matrice biopolymérique rigide apte à permettre une libération prolongée de l’insuline. Des analyses spectroscopiques par FT-IR ont été effectués pour étudier les interactions probables entre les deux polymères et entre l’insuline et le réseau polymérique constitué. Une caractérisation morphologique par microscope électronique a été aussi réalisée.

Mots clés : Hydrogel, carbomer, agar, insuline, réticulation, libération prolongée.

TABLE DES MATIERES

REMERCIEMENTS

DEDICACES

RESUME

TABLE DE MATIERE

LISTE DE FIGURES

LISTE DES TABLEAUX

LISTE DES ABREVIATIONS ET SYMBOLES

Chapitre I : GENERALITES SUR LES POLYMERES

I.1.Définition des polymères…….....1

I.1.1. Monomère……1

I.1.2. Polymère …….1

I.1.3. Polymérisation……..1

I.1.3.1. Degré de polymérisation……...2

I.1.3.2- Réactions de polymérisation…….3

I.2. La formation des polymères……3

I.2.1 Polymérisation par addition ou polyaddition……3

I.2.2 Polymérisation par condensation ou polycondensation……5

I.2.2.1. Polyamides……5

I.2.2.2 Polyester……7

I.3. Classification des polymères……...8

I.3.1. Selon l'origine……..8

I.3.2 Selon l'architecture……...9

I.3.2.1 Arrangement linéaire……9

I.3.2.2 Arrangement non linéaire…….10

I.3.2.2.1. Polymère ramifié……..10

I.3.2.2.2. Polymère réticulés……11

I.3.3. Selon la structure chimique……11

I.3.3.1. Les homopolymères……12

I.3.3.2 Les copolymères……...13

1.3.3.2.1. Copolymères statistiques ……...……13

1.3.3.2.2. Copolymères alternés……..……..…..13

1.3.3.2.3. Copolymères séquencés……..…….... 13

1.3.3.2.4. Copolymères greffés…….……...14

I.3.4 Selon le comportement thermique…….……14

I.3.4.1. Les thermoplastiques…….……..14

I.3.4.2. Les thermodurcissables. …….15

I.3.4.3 Les élastomères……15

I.4. Propriétés des polymères……...15

I.4.1. Propriétés physiques des polymères……...16

I.4.2. Propriétés thermiques…….16

I.4.3 Propriétés mécaniques……17

Chapitre II : LES HYDROGELS

II.1. Définition ……19

II.2. Classification d'hydrogel …….…...20

II.2.1.Les hydrogels chimiques ……..20

II.2.2. Les hydrogels physiques ……..21

II.2.3. Méthode de préparation ……...21

II.2.3.1. Homopolymères ……21

II.2.3.2. Copolymère ……...22

II.2.3.3. Les hydrogels en réseau interpénétrant …… 22

II.2.4. Les hydrogels non-ioniques ……23

II.2.5. Les hydrogels ioniques ……..……..24

II.2.5.1. Les hydrogels anionique ……...24

II.2.5.2. Les hydrogels cationiques ……25

II.2.5.3.les hydrogels amphotéme……26

II.2.6. Propriétés physiques …… 26

II.2.6.1. Intelligent ……...26

II.2.6.1.1. Les hydrogels sensibles aux variations de pH……...27

II.2.6.1.2. Les hydrogel sensibles aux variations de la température (les polymères thermosensibles) ……28

II.2.7. Les hydrogels nanocomposities ……29

II.2.8. Les hydrogels amorphies ……29

II.2.9. Les hydrogels semi-cristallins ……29

II.3. Méthode de Synthèse des hydrogels ……30

II.3.1. Synthèse des hydrogels par réticulation chimique ……...30

II.3.1.1. Réticulation par polymérisation radicalaire ……..31

II.3.1.2. Réticulation chimique par des réactions enzymatiques ……32

II.3.1.3. Réticulation par réaction des groupements fonctionnels ……. 32

II.3.1.3.1. Réticulation par réaction de polycondensation ……..32

II.3.1.3.2. Réticulation par Aldéhyde ……33

II.3.1.3.3. Réticulation par d'addition ……34

II.3.2. Synthèse des hydrogels par réticulation physique ……...34

II.4. Structure du réseau des hydrogels ……..35

Chapitre III : LES FORMES PHARMACEUTIQUES A LIBERATION PROLONGEE

III.1. Définition ……...37

III.2. Avantages et inconvénients des formes pharmaceutiques à libération prolongée ……... 37

III.3. Classification des formes à libération prolongée…….……...39

III.3.1. Formes matricielles ……39

III.3.1.1. Matrices inertes ……..……..……...40

III.3.1.2. Matrices hydrophiles ……...41

III.3.1.3. Matrices érodables ……42

III.3.2. Formes enrobées ……42

III.3.3. Formes à libération contrôlée ……...……...……..…….43

III.4. Conception des systèmes à libération prolongée ……...43

III.5. Mécanismes de la libération prolongée ……44

III.6. Méthode de prolongation de la durée d'action des médicaments ……..44

III.6.1. Procédés galéniques…….…44

III.6.2. Procédés physiques ……45

III.6.3. Procédés chimiques ……..……..…46

III.6.4. Procédés Pharmacologiques ……..…46

III.7. Facteurs influençant les performances d'une forme pharmaceutique à libération prolongée ……47

III.7.1. Les propriétés physico-chimiques et biologiques du principe actif ……..47

III.7.1.1. Propriétés physico-chimiques du principe actif ……..…...47

III.7.1.2. Paramètres biologiques du principe actif ……49

III.7.2. Les facteurs technologiques ……...51

Chapitre IV : PARTIE EXPERIMENTALE

IV.1. Introduction ……...52

IV.2. Méthodologie expérimentale ……..……..…….53

IV.2.1. Matériels ……...…….53

IV.2.1. Produits chimiques utilisée ……53

IV.2.2 Méthodes ……55

IV.2.2.1. Pré-formulation ……...55

IV.2.2.2. Contrôle physicochimique de l'insuline ……..55

IV.2.2.3. Identification par Spectrophotomètre infrarouge à transformée de Fourier (FTIR) ……..……57

IV.2.2.4. Dosage par spectrophotomètre UV-Visible ……58

IV.2.3. Formulation et caractérisation d'hydrogel ……58

IV.2.3.1. Préparation du solvant (PBS) ……..58

IV.2.3.2. Préparation des hydrogels à base d'épichlorohydrine …….59

IV.2.3.3. Préparation des hydrogels à base de propylène glycol et glycérol …….60

IV.2.3.4. Préparation des hydrogels et principe actif …….61

IV.3. Les caractérisations d'hydrogel …….64

IV.3.1. Etude de gonflement d'hydrogel à base propylène glycol et glycérol …...64

IV.3.2. Etude d'érosion d'hydrogel à base propylène glycol et glycérol ……...66

IV.3.3. Déterminer la constante de vitesse apparente d'érosion des gels k3……...66

IV.4. Résultats et discussion ……...66

IV.4.1. Introduction ……66

IV.4.2. Résultats de l'identification et contrôle physicochimique de l'insuline .66

IV.4.3. Mesures de conductivité …….67

IV.4.4. Mesures de pH ……68

IV.4.5. Détermination de la courbe d'étalonnage ……...69

IV.4.6. Résultats de l'identification de l'hydrogel ……....70

IV.4.6.1. Etude du gonflement des gels à base de propylène glycol et glycérol …70

IV.4.6.2. Etude de l'érosion des polymères ……...…73

IV.4.6.3. Déterminer la constante de vitesse apparente d'érosion des gels k_3 …...75

IV.4.7. Résultats de la caractérisation de l'hydrogel ……..76

IV.4.7.1. Mesure de pH ……...76

IV.4.7.2. Caractérisation par microscope ……...77

IV.4.7.3. Résultat de la polycondensation par micro-onde ……78

IV.4.7.4. Analyse par FTIR ……79

IV.5. Conclusion …….....85

CONCLUSION GENIRALE …….……86

REFERENCES

Liste des figures

Chapitre I : LES POLYMERES

FigureI.1. Distribution des masses moléculaires dans un polymère……...…….....2

Figure I.2. Structure de polyaddition ……...3

Figure I.3. Polymère linéaire……..10

Figure 1.4. Structure d'un polymère ramifié……..10

Figure 1.5. Structure d'un polymère réticulé……..11

Figure I.6 Structure d'un homopolymère linéaire……..12

Figure I.7. Structure d'un homopolymère branché……....12

Figure I.8. Structure d'un homopolymère étoilé……...12

Figure I.9. Structure d'un copolymère statistique……..13

Figure I.10. Structure d'un copolymère alterné…….13

Figure I.11. Structure d'un copolymère greffé……...…14

Chapitre II : Hydrogel

Figure II.1. Nature des hydrogels……..19

Figure II. 2. Classifications des hydrogels…….20

Figure II. 3. Structure d'un hydrogel IPN……..23

Figure II. 4. Exemple de monomères utilisés pour la préparation des hydrogels neutres…….……24

Figure II. 5. Exemple de monomère anionique utilisé pour la synthèse de ces hydrogels……25

Figure II. 6. Exemple de monomère cationique utilisé pour la préparation de ces hydrogels……25

Figure II. 7. Exemple de monomère acide et basique utilisés pour les hydrogels polyampholitiques……...27

Figure II. 8. Classifications des hydrogels intelligents……..27

Figure II. 9. Gonflement de l'hydrogel sensible au pH a) anionique

b) cationique ……...……28

Figure II.10. Méthode de réticulation d'hydrogel…….……30

Figure II.11. Synthèse d'hydrogel par réticulation radicalaire……..31

Figure II.12. Synthèse d'hydrogel par réticulation multifonctionnel…….31

Figure II.13. Synthèse d'hydrogel de polymère protéique réticulé par voie enzymatique ……32

Figure II.14. Méthode de synthèse des hydrogels par réaction entre groupement fonctionnels ……33

Figure II.15. Réticulation par aldéhyde……..…33

Figure II.16. Formation d'hydrogel par des interactions physiques …….35

Chapitre III : les formes pharmaceutiques à libération prolongée

Figure III. 1. Catégorie de matrice et leur comportement au contact des liquides externe ……40

Figure III. 2. Schéma de la libération à partir d'une matrice inerte……...41

Figure III. 3. Schéma de la libération à partir d'une matrice hydrophile……...42

Figure III. 4. Schéma de la libération à partir d'une matrice érodables…….42

Chapitre IV : partie expérimentale

Figure IV.1. Schéma du dispositif pour la préparation d'hydrogel à base d'épichlorohydrine……..60

Figure IV.2. Schéma du dispositif pour la préparation d'hydrogel à base de propylène glycol et glycérol. ……..60

Figure IV. 3. Schéma du dispositif de l'incorporation de principe actif et les hydrogels…… 61

Figure IV.4. Résultats de mesure de la conductivité des solutions d'insuline en fonction de la concentration……68

Figure IV.5. Résultats de mesure de pH des solutions de l'insuline en fonction de la concentration……...69

Figure IV.6. courbe d'étallonage de l'inuline dans l'UV à λ=280 nm dans l'eau distillée ……;…..70

Figure IV.7. Evolution des taux de gonflement des gels à base propylène glycol et glycérol …… ;…….72

Figure IV.8. Erosion des différents gels selon la nature du milieu et du

Polymère …… 74

Figure IV.9. Vitesse d'érosion des différents gels dans le milieu d'eau distillée…75

Figure IV.10. Représentent les hydrogels : a) propylène glycol et glycérol

b) épichlorohydrine…… 77

Figure IV.11. Le spectre FTIR de formule 01 d'épichlorohydrine et principe actif…....…80

Figure IV.12. Le spectre FTIR de formule 01 propylène glycol et principe actif……..…82

Figure IV.13. Les spectre FTIR des deux gels : traité par l'épichloridrine (tracé bleu) et traité par propylèneglycol (tracé rouge) ont été tracés en fonction de spectres des polymères impliqués dans la réaction (Cabomer et agar) ……..…….83

Liste des tableaux

Chapitre I : Généralités sur les polymères

Tableau I.1. Les exemples de monomère ……4

Chapitre IV : Partie expérimentale

Tableau VI.1. Appareillage utilisé dans la caractérisation Physico-chimique…...53

Tableau VI.2. Produits et réactifs chimiques utilisés la partie expérimentale…...54

Tableau IV.3. Pourcentage massique d'hydrogels à base d'épichlorohydrine…….57

Tableau IV.4. Pourcentage massique d'hydrogels à base d'épichlorohydrine…….59

Tableau IV.5. Pourcentage massique d'hydrogels à base de propylène glycol et glycérol.61

Tableau IV.6. Les caractérisations de polycondensation par micro-onde…….63

Tableau IV.7. Matrice expérimentale d'hydrogels à base de propylène glycol et glycérol..64

Tableau IV.8. Pourcentage massique des différents types d'hydrogels ……..65

Tableau IV.9. Résultat de l'identification et contrôle physicochimique de polymère l'insuline……..67

Tableau IV.10. Résultats des mesures de la conductivité des solutions d'insuline .67

Tableau IV.11. Résultats des mesures du pH des solutions de l'insuline ……68

Tableau IV.12. Résultats des mesures du densité optique des solutions de l'insuline ……69

Tableau IV.13. Résultat de l'ajustement de courbe d'étalonnage du l'insuline…...70

Tableau IV.14. Pourcentage massique des différents types d'hydrogels ……71

Tableau IV.15. Pourcentages massiques de gonflement des différentes concentrations de gels à base de propylène glycol et glycérol ……...71

Tableau IV.16. Pourcentages massiques d'érosion des différentes concentrations de gels à base de propylène glycol et glycérol ……73

Tableau IV. 17. Le rapport m_e/m_i pour les différents concentrations de trois gels …….75

Tableau IV.18. Paramètres caractéristiques pour les différents types de gels étudiés en milieu d'eau distillée……..76

Tableau IV.19. Résultats de mesures Le pH de chaque formule à base de propylène glycol + glycérol et épichlorohydrine ……...76

Tableau IV.20. Polycondensation à base de propylène glycol + glycérol et épichlorohydrine ……78

Tableau IV.21. Résultats des mesures du pH des formule de propylène glycol + glycérol et principe actif ……..79

Tableau IV.22. Fréquences et groupements fonctionnels attribués à l'épichlorohydrine et principe actif ……81

Tableau IV.23. Fréquences et groupements fonctionnels attribués à propylène glycol + glycérol et principe actif ……..…… 82

Liste des abréviations

Abréviation	Signification
DO	La densité optique.
FTIR	Spectrophotomètre infrarouge à transformée de Fourier
IPN	Interpénétrant.
LCST	Lower critical solution température.
PA	Principe actif.
PAM	Le polyacrylamide.
PAN	Le Polyacrylonitrile.
PBS	Phosphate Buffered Saline.
PE	Polyéthylène.
PEG	Poly (éthylèneglycol)
PEO	Poly (oxyde d'éthylène).
PET	Polyéthylène téréphtalate.
PGMA	Le poly (glycérol méthacrylate).
PLA	Poly (lactique acide).
PLGA	Poly (lactide-co-glycolide).
PMA	Poly (acide méthacrylique).
PMMA	Polymétacrylate de méthyle.
PNVP	Le poly (N vinyl 2-pyrrolidinone).
PP	Polypropylène.
PS	Polystyrène.
PTFE	Polytétrafluoroéthylène.
PVA	Polyvinyl alcool.
PVC :	Polychlorure de vinyle.
UV/Visible	Ultra-violet / visible.

Symboles	Signification	Unité
DP	Degré de polymérisation.	%
DP_n	Degré moyen de polymérisation	%
k3	Constante de vitesse apparente d'érosion des gels	% /min
M_i	La masse moléculaire.	mg
M_n	La masse moléculaire moyenne	mg
M*w*	Le poids moléculaire moyen du polymère	kDa
m_e	La masse du gel à l'état érodé	mg
m_h	La masse du gel à l'état gonflé	mg
m_i	La masse du gel à l'état initial	mg
N_i	La fraction molaire de macromoléculaire	-
pKa	Constante d'acidité.	-
T	Température	°C ou °K
t	Le temps	s
T_f	La température de fusion	°C ou °K
T_g	Température de transition vitreuse	°C
T_m	La résistance en cisaillement.	-
V_d	Volume de distribution.	ml
W_i	La fraction pondérale de macromolécules	
υ	La fraction volumique du polymère à l'état gonflé.	
ξ	La dimension de la maille du réseau.	

Introduction générale

L’objectif désormais séculaire de la recherche en diabétologie consiste à administrer l’insuline en évitant les injections. Plusieurs méthodes ont été proposées comme alternatives pratiques à l'injection sous-cutanée pour l'administration d'insuline dans le traitement du diabète. [1] Une méthode largement étudiée est l'administration intranasale. Il s'agit d'une voie non invasive qui pourrait potentiellement améliorer l'observance du patient par rapport à l'injection sous-cutanée. Il est également moins susceptible de provoquer des épisodes d'hypoglycémie et ne produit pas d'hyperinsulinémie périphérique, ce qui a été impliqué dans l'exacerbation des complications macrovasculaires du diabète.

En plus de son effet sur la gestion de la glycémie, l'insuline intranasale pourrait agir comme vaccin pour induire des cellules immunitaires protectrices pour contrecarrer les médiateurs primaires de la cellule b destruction (cellules T CD4+ et CD8+),[2] entravant ainsi la progression du diabète.[3] L'insuline intranasale a également un accès direct rapide au système nerveux central (dans les 15 minutes) pour offrent d'autres avantages thérapeutiques tels que l'amélioration de la mémoire chez les patients atteints de la maladie d'Alzheimer précoce. Cette amélioration de la mémoire se produit peut-être en augmentant la partie basse du cerveau taux d'insuline rencontrés chez les patients et modulant la b-amyloïde plasmatique et le cortisol niveaux. [4]

Cependant, l'insuline présente une faible absorption par la cavité nasale ainsi qu'un profil pharmacocinétique qui ressemble beaucoup à celui de l'injection intraveineuse en termes de rapidité d'action et d'effet de courte durée. Par conséquent, il est peu probable qu'une absorption efficace de l'insuline par voie nasale se produise sans la présence d'amplificateurs d'absorption, qui modulent

la perméabilité épithéliale nasale à l'insuline et/ou prolongent le temps de séjour de la formulation médicamenteuse dans la cavité nasale.[5]

Plusieurs études ont rapporté l'amélioration de la pénétration intranasale administration d'insuline à l'aide d'inserts [6], de microsphères [7], de nanoparticules [8] et de gels.[9] D'Souza et al.[10] développé un gel intranasal pour l'administration d'insuline en neutralisant une dispersion aqueuse de Carbomer avec alcali. Cependant, cette méthode a souffert de précipitation de l'insuline dans le gel lors de la neutralisation.

L'objectif de cette étude était de développer un hydrogel à base de Carbomer et d'agarose pour l'administration intranasale d'insuline comme alternative à la forme injectable. De plus, il visait à améliorer la libération et l'absorption intranasale de l'insuline et de fournir un contrôle effet hypoglycémiant prolongé.

Dans cette optique, ce mémoire est structuré en trois chapitres :

Le premier chapitre regroupe des généralités et des notions de base sur les polymères, les différentes réactions de polymérisation qui permettent leur formation ainsi que leurs propriétés physiques, thermiques rhéologique et mécaniques.

Le deuxième chapitre est consacré à la présentation des hydrogels et leur classification ainsi que l'ensemble des méthodes utilisées pour leur synthèse et leur préparation.

Le troisième chapitres traite les formes pharmaceutiques à libération prolongée, leurs classifications et les facteurs influençant leurs performances.

Le quatrième chapitre renferme la présentation et les discussions de tous les résultats obtenus au cours de ce présent travail.

Nous achèverons ce mémoire par une conclusion générale et des recommandations concernant les résultats lors de la formulation des hydrogels à base d’insuline.

Chapitre I

Généralités sur les polymères

I.1 Définition des polymères

I.1.1 Monomère

Ce sont des molécules de petites tailles à partir des quelles, il est possible de préparer le polymère, ce sont les composés de base des polymères. Relevant de la chimie organique, ils sont associés par des liaisons covalentes des atomes de carbone et des atomes d'hydrogène, d'oxygène, d'azote, plus éventuellement des atomes de chlore, de fluor, de soufre…etc, chaque atome de carbone, tétravalent, est relié aux atomes voisine par quatre liaisons covalentes, orientés dans l'espace vers les quatre sommets d'un tétraèdre régulier [11].

I.1.2 Polymère

C'est une macromolécule, organique ou inorganique, de masse molaire très élevée formée de l'enchainement covalent d'un très grand nombre d'unités de répétition qui dérivent d'un ou du plusieurs monomères [12].

I.1.3. Polymérisation

C'est une transformation chimique permettant la synthèse d'un polymère à partir de molécules réactives, en général sous l'action de la chaleur et de la pression, il se forme un enchainement du ou des motifs de répétition par liaison entre atomes, on obtient au final des macromolécules de masse molaires élevées. C'est la réaction qui à partir des monomères, forme en les liants, les polymères ou macromolécules. Les noyaux des monomères sont le plus souvent constitués d'un atome de carbone (molécule organiques) ou d'un atome de silicium (polymère siliconés) [13].

La polymérisation qui désigne la réaction chimique de fabrication des macromolécules. Lorsque ce degré de polymérisation (DP) est inférieur à 30, on parle d'oligomère et lorsqu'il supérieur à 30, c'est un polymère.

I.1.3.1. Degré de polymérisation

Les réactions de polymérisation conduisent à la formation de macromolécule, caractérisées par leur masse moléculaire. Les macromolécules ainsi formées n'ont cependant pas toute la même masse moléculaire, il existe d'ailleurs une distribution des masses moléculaires.

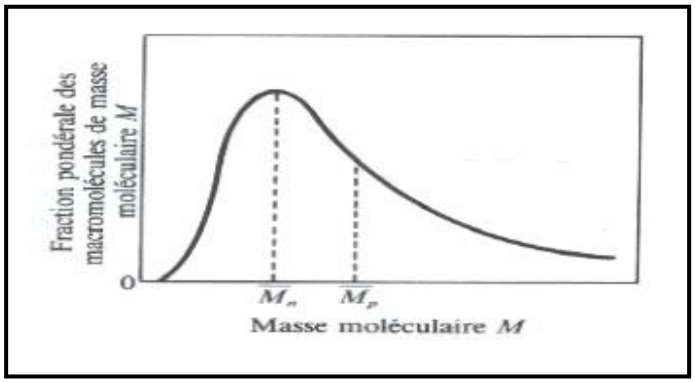


Figure I.1. Distribution des masses moléculaires dans un polymère.

Les propriétés physiques et mécaniques d'un polymère dépendent à la fois de sa masse moléculaire et du degré moyen de polymérisation. Par définition, le degré moyen de polymérisation $\overline{DPn}$ est donné par le nombre moyen de monomères présents dans la macromolécule **[11]**.

La masse moléculaire moyenne en nombre $\overline{Mn}$ est déterminée par la relation suivante :

$$\overline{Mn} = \frac{\text{masse totale des chaines}}{\text{nombre total des chaines}} = \frac{\sum_i N_i M_i}{\sum_i N_i}$$

Où N_i est la fraction molaire de macromoléculaires qui ont une masse moléculaire M_i.

La masse moléculaire moyenne en poids $\overline{Mw}$ est un autre paramètre. Si W_i est la fraction pondérale de macromolécules qui ont une masse moléculaire M_i est $\overline{Mw}$ donné par :

$$\overline{Mw} = \sum_i W_i M_i$$

Où W_i est la fraction massique et $W_i = \frac{C_i}{C}$ Ainsi

$$\overline{Mw} = \frac{\sum_i C_i M_i}{\sum_i C_i} = \frac{\sum_i N_i M_i^2}{\sum_i N_i M_i}$$

I.1.3.2 Réactions de polymérisation :

Selon le comportement cinétique et le mécanisme de la réaction qui conduit à la formation des composés macromoléculaires, on distingue deux types principaux de réactions de polymérisation; la polycondensation et la polymérisation en chaîne.

La polymérisation est par définition la réaction chimique ou le procédé permettant la synthèse d'un polymère à partir de monomères, et le produit obtenu est un polymère synthétique. [14]

Les réactions de polymérisation permettent notamment de transformer un mélange liquide, plus ou moins visqueux en un matériau solide dont le taux de réticulation dépend notamment de la fonctionnalité des monomères employés [15-16].

I.2. La formation des polymères

I.2.1 Polymérisation par addition ou polyaddition

C'est une polymérisation par simple liaison successives de monomère sans apparition de sous- produit. Sans une polymérisation par addition, le monomère contient une double liaison C=C. les monomères vont s'additionner les uns sur les autres que former une longue chaine : une macromolécule ou polymère.

Exemple :

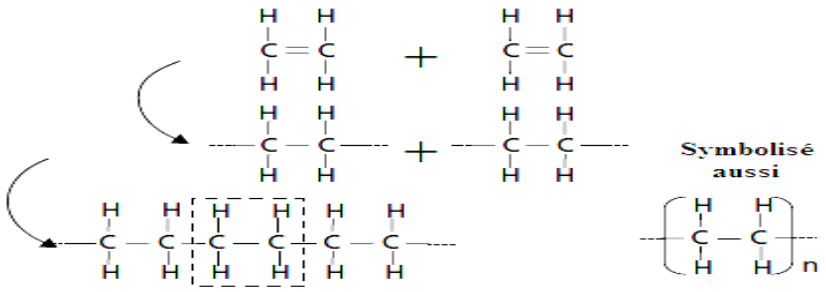
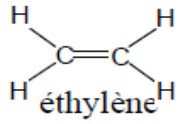
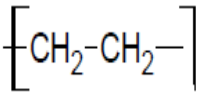
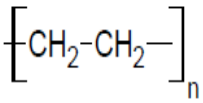
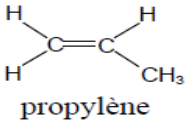
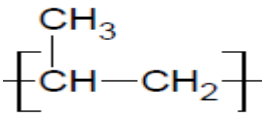
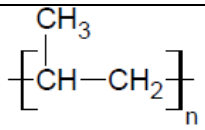
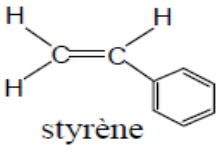
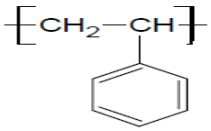
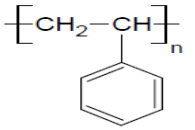
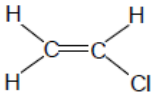
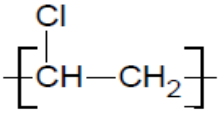
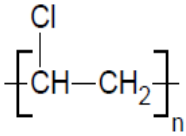
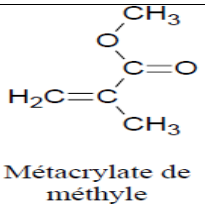
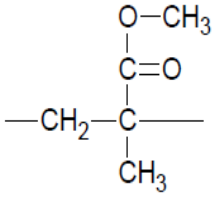
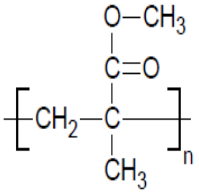
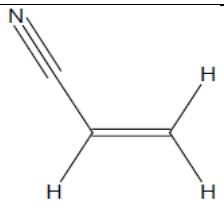
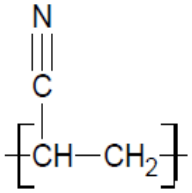
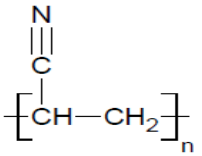
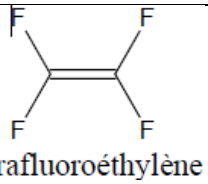
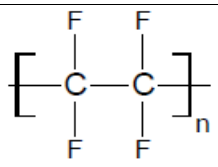
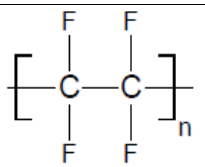


Figure I.2. Structure de polyaddition

Quelques exemples :

Tableau I.1. Les exemples de monomère

Monomère (M)	Motif	Polymère (P)	Nom
 éthylène			Polyéthylène PE
 propylène			Polypropylène PP
 styrène			Polystyrène PS
 chlorure de vinyle			Polychlorure de vinyle PVC
 Métacrylate de méthyle			Polymétacrylate de méthyle (PMMA) (Plexiglas©)
 Acrylonitrile			Polyacrylonitrile (PAN)
 tétrafluoroéthylène			Polytétrafluoroéthylène (PTFE) (téflon©)

I.2.2. Polymérisation par condensation ou polycondensation

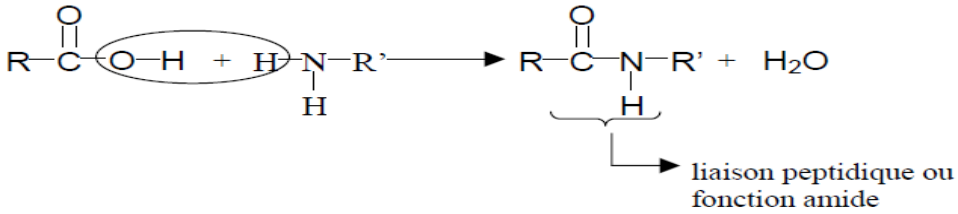
C'est une réaction de polymérisation au cours de laquelle des petites molécules de départ portant chacune deux groupements fonctionnels (monomères biofonctionnels) s'enchainent les unes aux autres par des réactions chimiques successives.

Cette réaction concerne les autres polymères :

I.2.2.1. Polyamides : exemple du nylon 6-6.

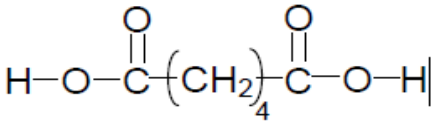
Pour former un polyamide il faut réaliser une poly-amidation entre un diacide et une diamine.

- **Réaction d'amidation :**

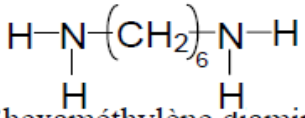


- **Pour obtenir le nylon 6-6 :**

Le diacide est l'acide héxanedioïque (ou acide adipique) et la diamine est l'hexaméthylène diamine :



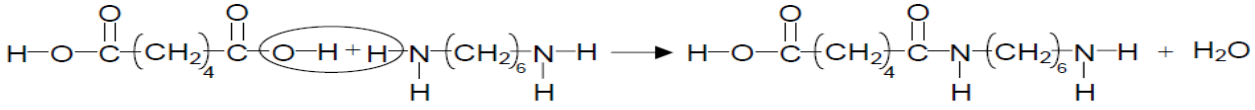
acide adipique
A

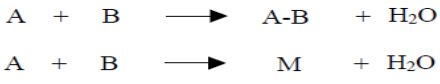


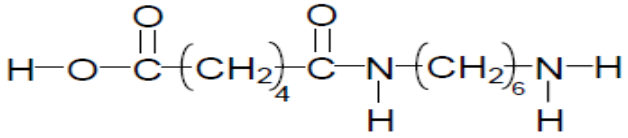
l'hexaméthylène diamine
B

- **Formations du monomère**

Le monomère est formé après la première condensation de A et B.

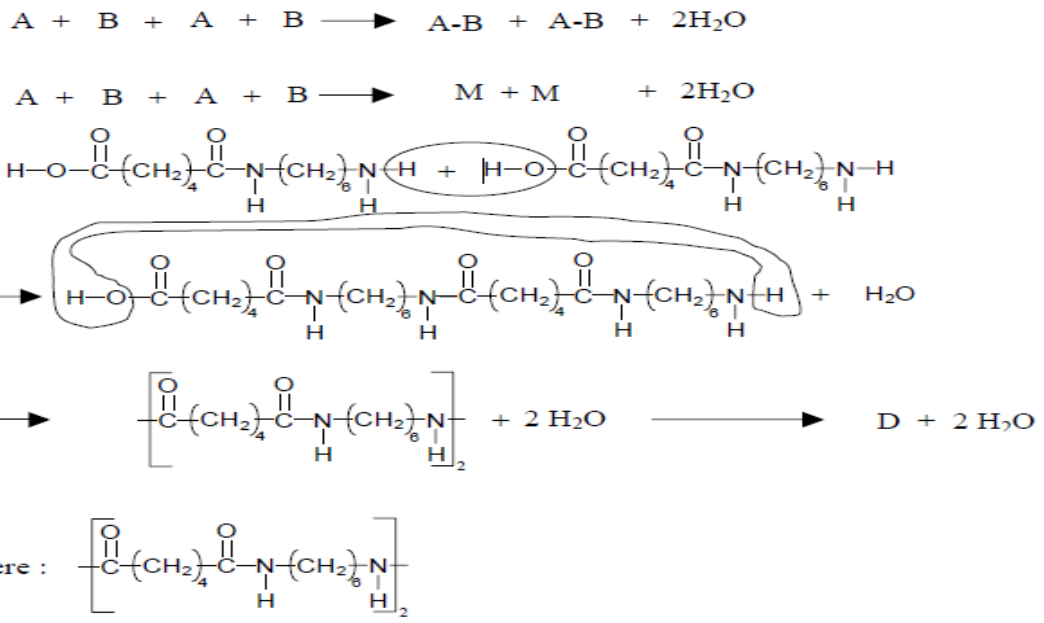




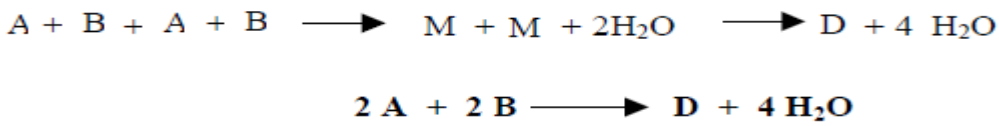
M : monomère : 

Les polymères

- **Dimérisation :**

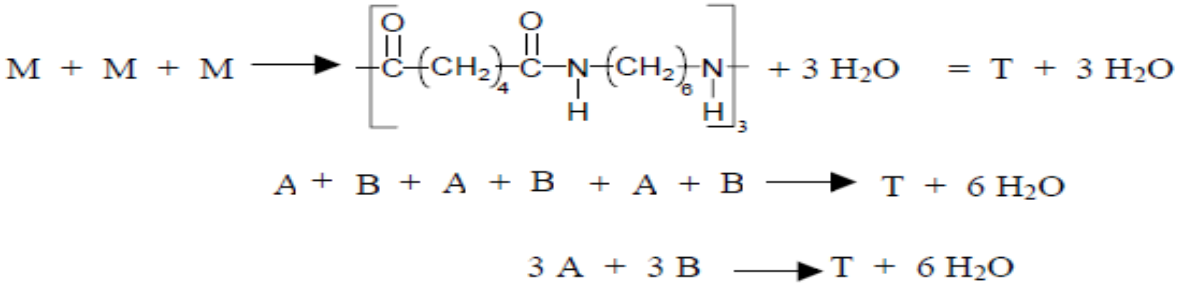


Pour résumé :

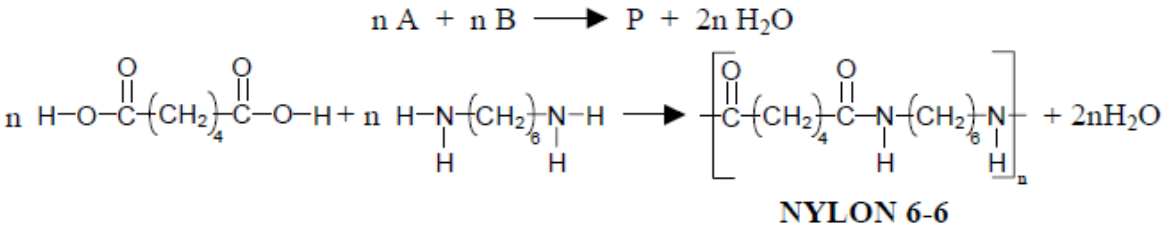


2 A + 2 B ⟶ D + 4 H_2O

- **Trimérisation**



➢ **Polymérisation**

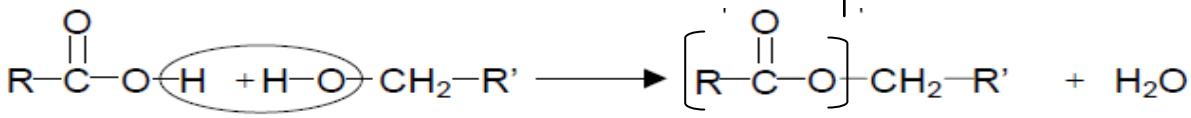


NYLON 6-6

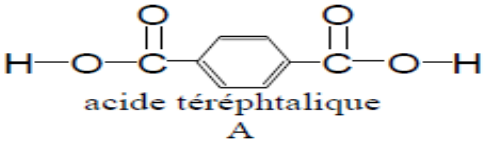
I.2.2.2. Polyester : exemple du tergal :

Pour former un polyester il faut réaliser une poly-estérification entre un diacide et un dialcool.

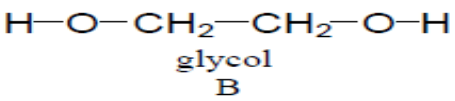
- **Réaction d'estérification :** **fonction ester**



Pour obtenir le tergal le diacide est l'acide téréphtalique (acide benzene-1,4-dicarboxylique) et le dialcool est le glycol (éthane-1,2-diol).



acide téréphtalique
A



glycol
B

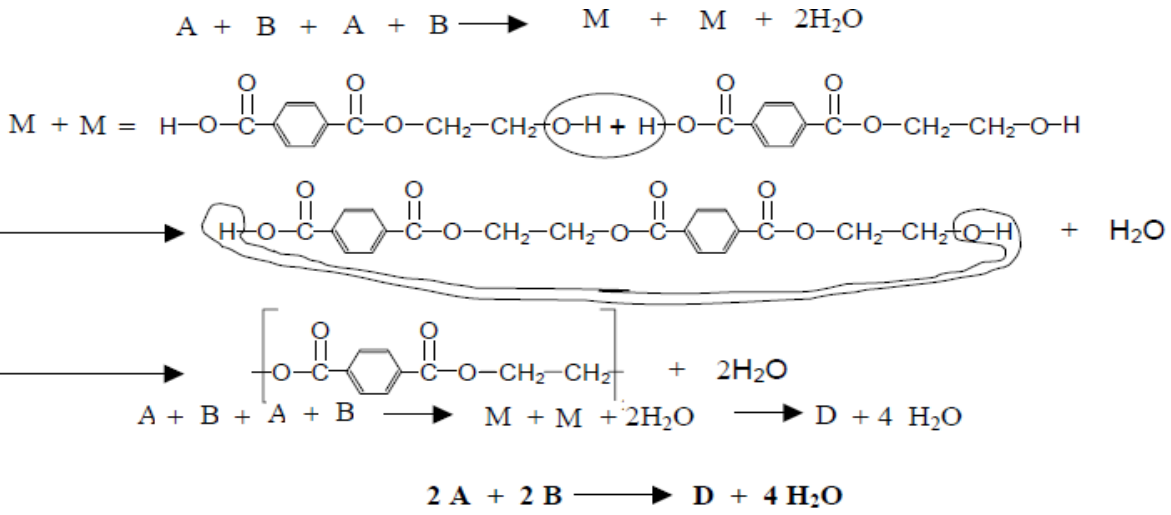
➢ **Formule du monomère :**



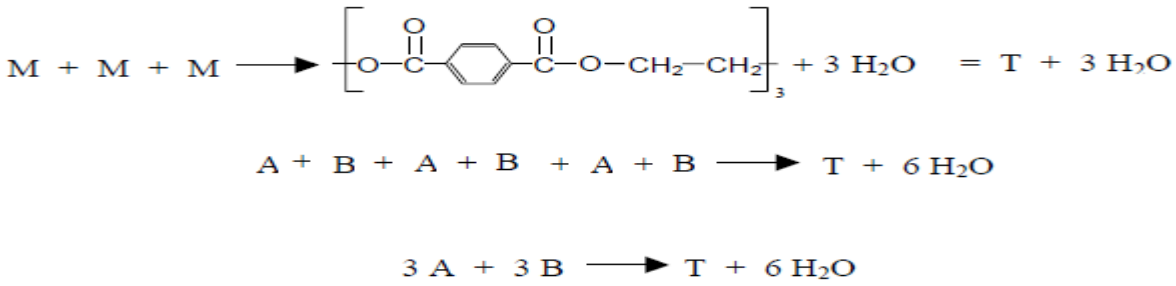
A B M

A + B → M + H_2O

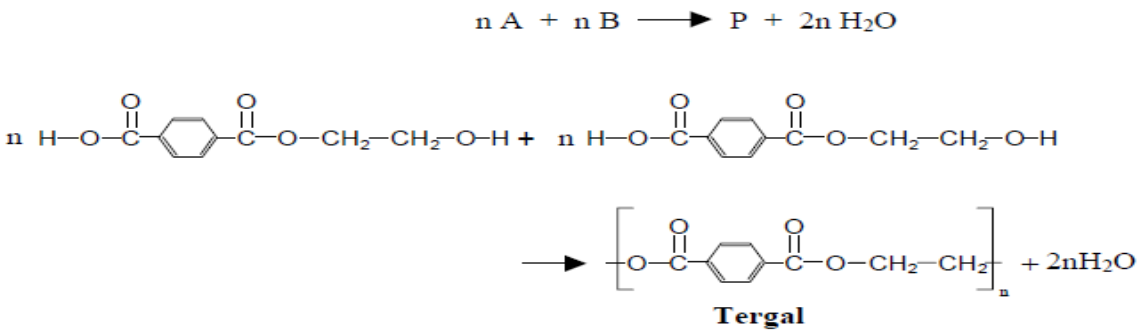
➢ **Dimérisation :**



➢ **Trimérisation**



➢ **Polymérisation**



I.3. Classification des polymères

I.3.1. Selon l'origine

Les polymères naturels : existent en l'état dans la nature comme ils sont très nombreux, il est courant de les subdiviser suivant leur provenance végétale, animale ou minérale, par exemple le bois, le coton, le caoutchouc naturel, les glandes végétales, la laine, le cuir, les poils et les peluches la soie naturelle.

Tous les polymères naturels sont essentiels à notre vie quotidienne et à notre alimentation, ce sont des composés organiques formant la matière vivante comme les protéines, les acides nucléiques, la cellulose, la chitine…
Les polymères artificiels (ou régénérés) : sont obtenus par modification chimique de polymères naturels, de façon à transformer certaines de leurs propriétés, bien que le constituants de base soit d'origine naturelle, ils résultent d'une transformation chimique des fonctions portées par les unités monomères, par exemple les dérivés cellulosique dont la molécule de base est la cellulose (exemple : les esters cellulosiques, caout chouc, soie artificielle collagène réticulé).

Les polymères synthétiques : sont entièrement fabriqués par l'homme à partir de molécules monomères qui n'existent pas dans la nature. Les structures réalisées par la synthèse (polymérisation) sont souvent proches de celles des polymères naturels exemple polyéthylène (PE), polychlorure de vinyle (PVC) polystyrène (PS), polyéthylène téréphtalate (PET).

I.3.2. Selon l'architecture

Beaucoup de polymères sont construits de façon que leurs molécules soient constituées de plusieurs milliers d'atomes arrangés ont une chaine linéaire, donc ils aiment s'allonger en ligne droite, mais ce n'est pas le cas de tous les polymères, il existe de nombreux autres arrangements, pour cela, on les classe en deux arrangements :

I.3.2.1. Arrangement linéaire

Il s'agit d'une structure simple ou les motifs de répétition des polymères linéaires sont constitués de grandes chaines de monomères reliés entre eux par des liaisons covalentes (liaisons hydrogène ou liaisons de Van der Waals), ces macromolécules sont liées entre elles par des liaisons secondaires qui assurent la stabilité du polymère. Un polymère linéaire est un polymère dans la quel les molécules sont constituées de plus ou moins de longues chaines d'atomes, cette

chaine est appelée chaine principale. En générale sur certaines atomes de cette chaine sont attachées de petits chaines sont appelées chaines secondaires, les chaines secondaires sont beaucoup plus courtes que la chaines principale, elles ont normalement quelque atomes, alors que la chaine principale en a quelques centaines ou quelques milliers.

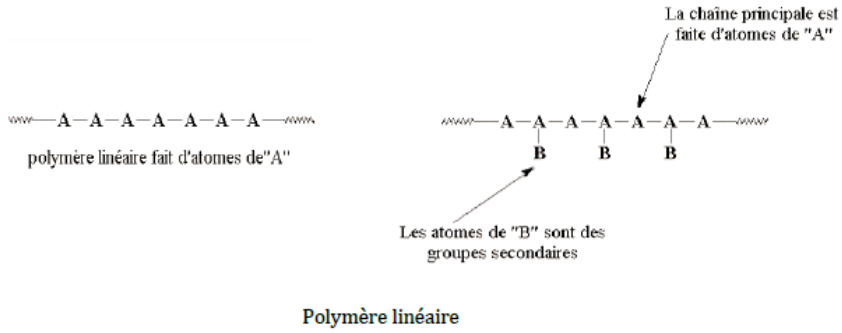


Figure I.3. Polymère linéaire.

I.3.2.2. Arrangement non linéaire

Dans ce type d'arrangement on rencontre principalement :

I.3.2.2.1. Polymère ramifié : est un polymère présentant au moins un point de ramification (branchement), des chaines homopolymériques ou copolymériques peuvent se greffer sur la chaine branchée est dite greffon lorsque sa composition est différente de celle de la chaine principale.

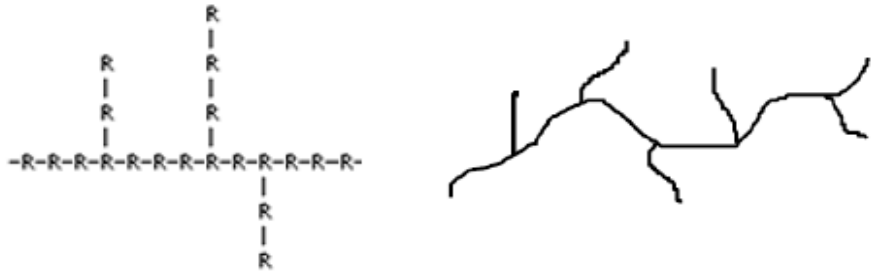


Figure 1.4. Structure d'un polymère ramifié.

Il y'a plusieurs cas peuvent se présenter selon la nature des ramifications :

- Polymère ramifié : le même motif constitue les branches et la chaine principale.
- Polymère greffé : les branches sont composées d'un autre monomère.
- Polymère en étoile ou sous forme de dendrimères : polymère ramifiée avec structure régulière de forme sphérique [17].

I.3.2.2.2. Polymère réticulés : La réticulation correspond à la formation de liaisons chimiques suivant les différentes directions de l'espace au cours d'une polymérisation, d'une polycondensation ou d'une polyaddition, et qui conduit à la formation d'un réseau.

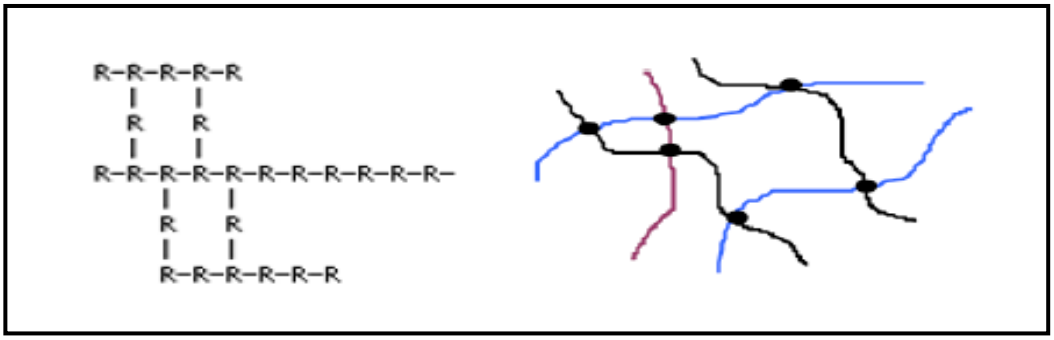


Figure1.5. Structure d'un polymère réticulé

Ces polymères réticulés présentent alors les propriétés suivantes :

- Ils sont non-stables et non-fusibles.
- Difficiles à recycler.
- Gonflables sous l'effet d'un solvant.

1.3.3. Selon la structure chimique : La structure chimique des motifs permet une classification des composés macromoléculaire en homopolymères et copolymères.

1.3.3.1. Les homopolymères : sont des polymères qui ne possèdent qu'une seule unité, ces homopolymères sont des longues chaines formées par la répétition d'un monomère.

Leurs propriétés mécaniques : écoulement à l'état fondu, optique sont dues à la structure chimique des monomères et à la longueur des chaines [18].

Il existe au sein des homopolymères différents familles, on trouve :

- Homopolymères linéaires :

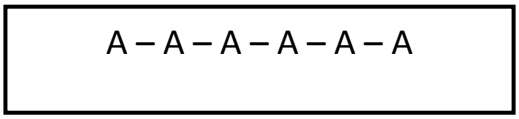


Figure I.6 Structure d'un homopolymère linéaire

A : monomère

- Homopolymères branchés :

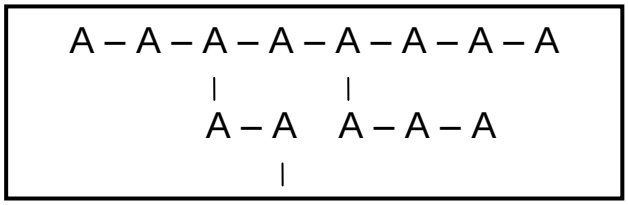


Figure I.7. Structure d'un homopolymère branché

- Homopolymères étoilés :

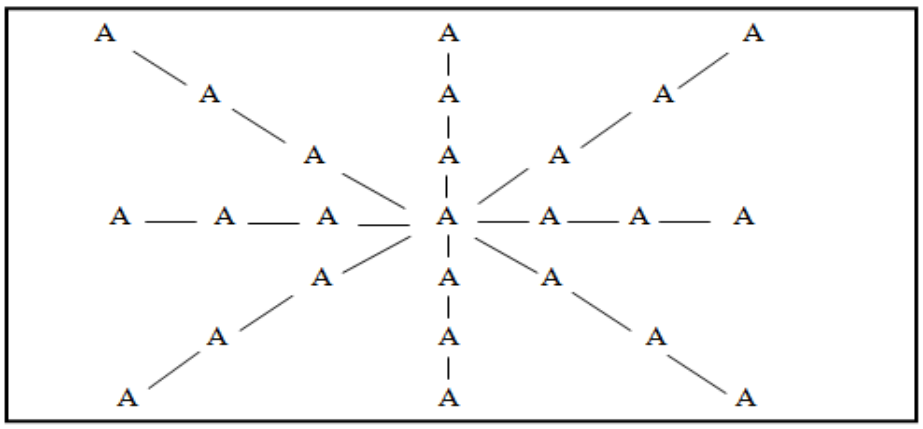


Figure I.8. Structure d'un homopolymère étoilé.

Exemple : PS : polystyrène.

PVC : polychlorure de vinyle.

1.3.3.2. Les copolymères : sont des polymères qui possèdent plusieurs unités l'intérêt des copolymères réside dans le fait que l'on peut modifier les propriétés d'un homopolymère selon la structure et la proportion de chaque unité de répétition introduite dans le nouveau polymère.

Selon la répartition des unités de répétition le long de la chaine polymère.

On distingue différents types de copolymères :

1.3.3.2.1. Copolymères statistiques : Les unités constitutives A et B sa partissent le long de la chaine en suivant une statistique.

Les copolymères complément désordonné font partie de cette famille, dans ce cas particulier, les unités constitutives sont reparties de façon aléatoire [19].

Par exemple :

- A – B – A – A – A – B – B – A – B

Figure I.9. Structure d'un copolymère statistique

1.3.3.2.2. Copolymères alternés : Les unités constitutives A et B sont disposées en alternance le long de la chaine [19].

Par exemple :

- A – B – A – B – A – B – A – B

Figure I.10. Structure d'un copolymère alterné.

1.3.3.2.3. Copolymères séquencés (bloc) : Ce sont des molécules ou chaque unité constitutive est répétée plusieurs fois de suit (block) pour former de longues séquencés [19].

par exemple :

- Copolymère « di bloc » [AB] :

-A – A – A – A – A – B – B – B – B – B

- Copolymère « tri bloc » [ABA] :

- A – A – A – A – B – B – B – B – A – A – A – A

1.3.3.2.4. Copolymères greffés : L'exemple le plus simple est celui d'une chaine d'un homopolymère principale sur lequel des chaines secondaires d'un autre polymère sont greffées [19].

Par exemple :

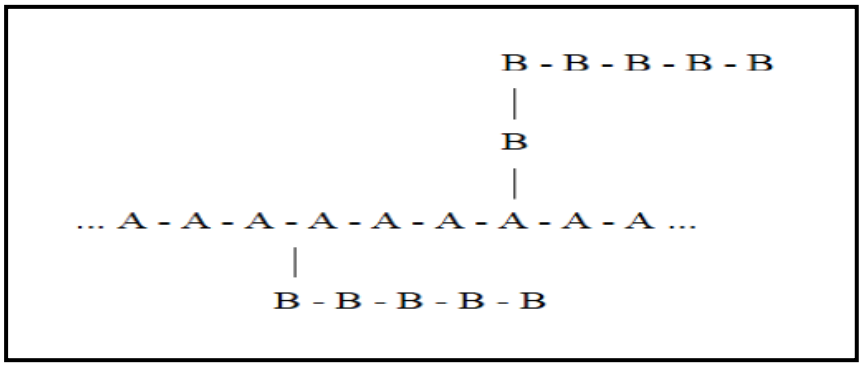


Figure I.11. Structure d'un copolymère greffé

1.3.4. Selon leur comportement thermique

Les polymères sont souvent classés d'après leurs propriétés thermodynamiques on trois types :

1.3.4.1. Les thermoplastiques

Ils sont constitués de chaines indépendantes : La cohésion entre macromolécules est assurée uniquement par les liaisons faibles, qui se dissocient au passage de la température de transition Vitreuse, permettant un mouvement relatif des chaines

et un comportement visqueux à chaud, les thermoplastiques sont le plus souvent obtenus par polyaddition [11].

Un chauffage progressif provoque la fusion du polymère ou sa transformation en un fluide visqueuse qu'il est possible d'injecter dans un moule, ou bien de faire passer à travers une filière ou entre les cylindres d'une calandre, après refroidissement le polymère à la fore voulue, retrouve son état solide initial soit amorphe (PVC, PS,… etc) , soit partiellement cristallin, la cristallinité étant liée à la régularité de la structure ordonnée et aussi à la mobilité des groupes d'atomes constituant les chaines macromoléculaire [20]

1.3.4.2. Les thermodurcissables

Leurs chaines sont fortement réticulées par des liaisons covalentes dans les trois directions de l'espace : ces liaisons résistent à l'agitation thermiques jusqu'à la température de pyrolyse ou de combustions, ces polymères ne présentent donc ni transition vitreuse marquée, ni fusion [11].

1.3.4.3. Les élastomères

Les élastomères constituent une famille particulière de «hauts polymères» et se distinguent des plastiques par des comportements différents du point de vue, en particulier, de leur rigidité, de leurs déformabilité et de leur résilience.

Contrairement aux plastiques, les élastomères ont une température de transition vitreuse inférieure à la température ambiante [20].

I.4. Propriétés des polymères

Les propriétés des matériaux polymères sont beaucoup plus sensibles que celles des métaux aux influences extérieures telles que la température, la dureté, l'intensité de la contrainte appliquée, les radiations UV et les agents chimiques. Leur module d'élasticité est en général inférieur de deux ordres de grandeur à celui des métaux [21].

Les caractéristiques de résistance peuvent différer seulement d'un ordre de grandeur Hormis les paramètres spécifiques ou matériaux (masse molaire, taux de ramification, mobilité des chaînes, taux de réticulation…) et les conditions extérieures (humidité, agents chimiques, température, vitesse de sollicitation, type et intensité des contraintes appliquées).

I.4.1. Propriétés physiques des polymères

Avant tout, rappelons qu'il existe une grande variété de matières plastiques, tout comme il existe un grand nombre d'alliages métalliques, une des caractéristiques physiques générales des polymères est :

La masse volumique des matières plastiques est peu élevée. La légèreté des polymères est sans aucun doute une des qualités qui a le plus largement contribué à leur diffusion. En ce qui concerne le rapport (résistance à la traction / masse volumique), certains polymères sont en fait supérieurs bien à des matériaux métalliques.

La faible masse volumique des plastiques est due au faible poids atomique des principaux atomes de leurs chaînes (principalement l'hydrogène et le carbone) [22]

I.4.2. Propriétés thermiques

La température de transition vitreuse "$\mathbf{T_g}$" et la température de fusion "$\mathbf{T_f}$" sont les deux températures fondamentales nécessaires dans l'étude des matériaux polymères. La température de transition vitreuse est partiellement importante pour les polymères amorphes, notamment les thermoplastiques amorphes, pour lesquels, il n'existe aucune force de cohésion importante autre que l'enchevêtrement. Les zones cristallines ne fondent que bien au-delà de la température de transition vitreuse. Les températures caractéristiques d'un seul et même matériau peuvent alors être classées de la façon suivante :

Température de transition comportements mécaniques différents. Ceci peut se produire pour les thermoplastiques

vitreuse < Température de cristallisation < Température de fusion < Température de décomposition thermique.

Selon la température à laquelle il est soumis, un matériau polymère peut présenter des semi cristallins dans un domaine même étroit de la température [23].

I.4.3 Propriétés mécanique :

- **La résistance et la contrainte**

Les grandeurs caractéristiques permettant de comparer le comportement mécanique des différents matériaux sont :

- **Contrainte au seuil d'écoulement "σ_y" :**

Définie comme la contrainte en traction pour laquelle la pente de la courbe (σ-ε) s'annule pour la première fois.

- **Résistance en traction σ_M (ou contrainte maximale en traction) :**

Elle caractérise, comme son nom l'indique la contrainte maximale supportée par l'éprouvette pendant l'essai de traction [23].

- **Contrainte à x% d'allongement σ_x :**

Définie comme la contrainte en traction pour laquelle la courbe (σ-ε) est décalée, par rapport à la courbe initialement linéaire, d'une distance correspondante à un allongement de x % [23].

- **Contrainte à la rupture σ_B :**

Elle est déterminée à la rupture de l'éprouvette (quand il n'y a pas de seuil d'écoulement et donc de contrainte correspondante ou qu'il n'est pas possible de déterminer la contrainte à x % d'allongement) [23].

- **La résistance en flexion :**

Elle est calculée selon des normes et pour les thermoplastiques ductiles [23].

- **La résistance en compression σ_{cm} :**

Elle est mesurée sur des petites éprouvettes d'essai, pour limiter le risque de flambage, il est important de noter que la présence d'entailles et de petites fissures est moins importante dans ce type d'essai que dans l'essai de traction, puisque ces défauts morphologiques peuvent se fermer sous l'effet de pression. Pour cette raison, la résistance en compression des matériaux polymères est généralement plus élevée que la résistance en traction.

- **La résistance en cisaillement T_m :**

Elle peut être déterminée à partir des éprouvettes cylindriques, soumis à une sollicitation de torsion. Les déformations non homogènes des éprouvettes sont à éviter pendant l'essai.

On peut en général appliquer le classement suivant [23] :

Résistance en cisaillement < Résistance en traction < Résistance en compression < Résistance en flexion.

Chapitre II

Les hydrogels

II.1. Définition

Un hydrogel est un réseau macromoléculaire tridimensionnel soit des homopolymères, soit des copolymères ou des réseaux de copolymère, composé de chaines de polymère hydrogel qui peuvent absorber de grandes quantités d'eau tout en restant insolubles dans les solutions aqueuses en raison de réticulation de nature chimique ou physique, pour repose à des stimuli de l'environnement comme (le PH, la température, la force ionique et le champ électrique) [24].

Ils présentent la particularité de gonfler et de pouvoir absorber de larges quantités d'eau ou de fluides biologiques [25] de 10% à 90% fois par rapport à leur masse sèche, sons dissolution ou parte de leur structure tridimensionnelle, ce qui leur confère des caractéristiques physiques similaires aux tissus mous [26.27], leur toux de gonflement dépond en général des conditions environnementales et plus précisément du PH.

Ainsi, un changement de l'environnement du gel peut induire une variation brutale de sa propriété de gonflement.

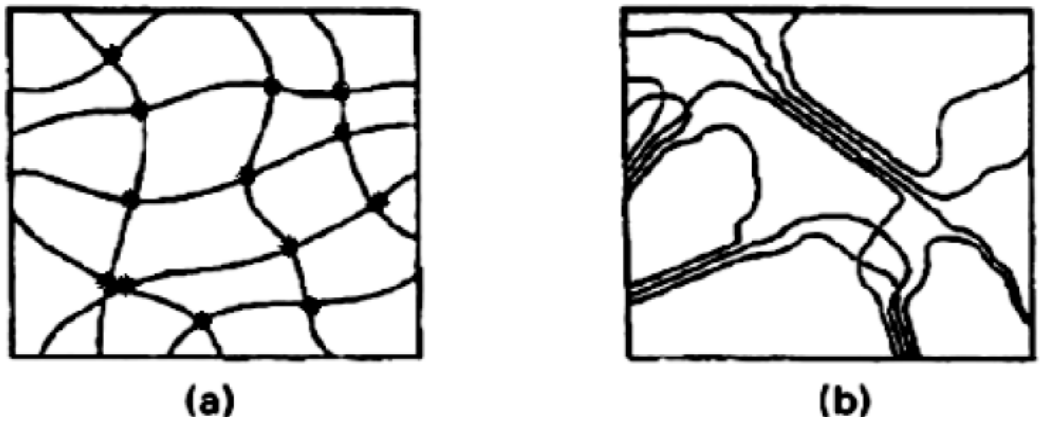


Figure II.1. Nature des hydrogels

II.2. Classification d'hydrogel

Les constituants chimiques des monomères utilisés dans la préparation des hydrogels, jouent un rôle important dans leur classification.

La classification est faite selon le type de monomère constituant l'hydrogel et la méthode de préparation, on peut donner quelques classes d'hydrogels :

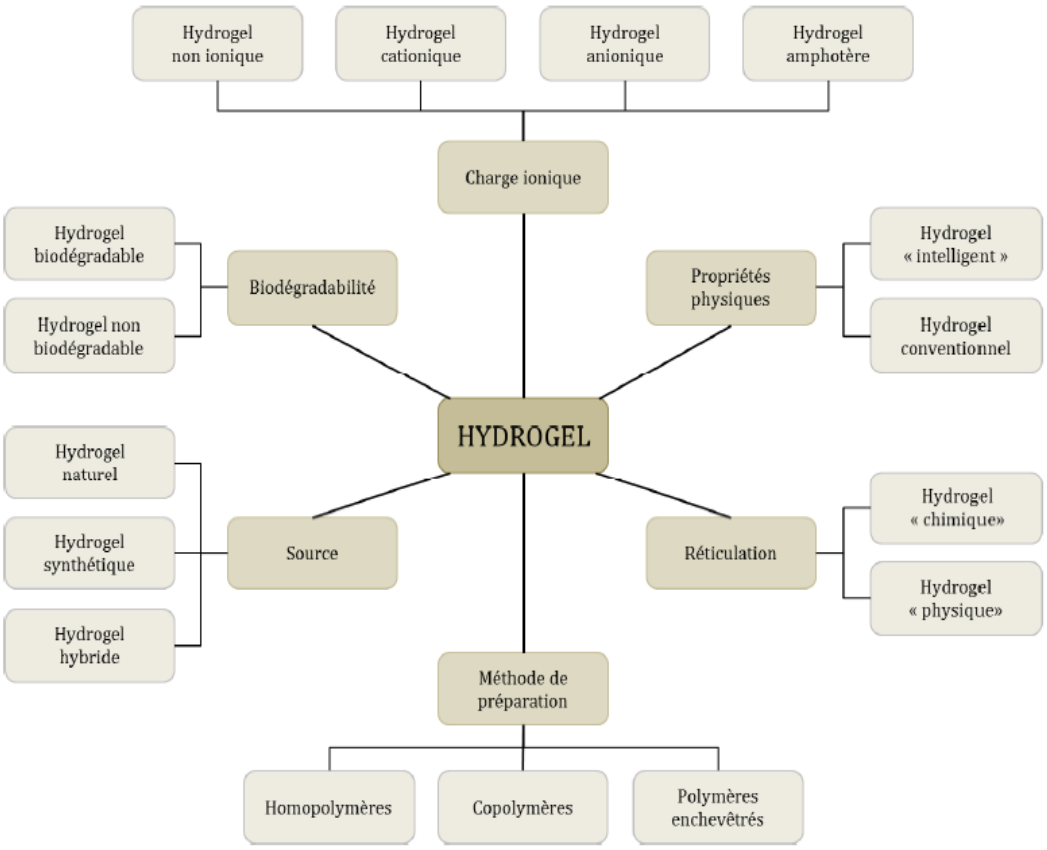


Figure II. 2. Classifications des hydrogels

II.2.1. Les hydrogels chimiques

Les hydrogels chimiques sont maintenus par des liaisons covalentes. Ils peuvent atteignent un niveau de gonflement d'équilibre dans des solutions aqueuses qui dépondent principalement de la densité des liaisons (poids moléculaire du gel) [28].

II.2.2. Les hydrogels physiques

Les hydrogels physiques sont maintenus par les liaisons notamment de faible énergie incluant les forces ioniques et les liaisons hydrogène [29.30]. Les hydrogels physiques sont moins homogènes que les hydrogels chimiques. Quand un polyélectrolyte est combiné avec un ion multivalent de charge opposée, il peut former un hydrogel physique connu sous le nom d'hydrogel "ionotropique". L'alginate de calcium est un exemple de ce type d'hydrogel. De plus, quand les polyélectrolytes de charges opposées sont mélangés, ils peuvent gélifier ou précipiter suivant leur concentration, la force ionique ou le PH de la solution. Les produits d'un tel système ionique "inter relié" sont connus comme complexes "caocervats" (micro phase dispersé sous forme d'agrégat mixte de taille limite), polyions complexes ou polyélectrolytes complexes. Toutes ces interactions sont réversibles, et peuvent être perturbées par de simples changements des conditions du milieu tels que la force ionique, le PH, le température ou l'application d'une contrainte (stress).

II.2.3. Méthode de préparation

II.2.3.1. Homopolymères

Les hydrogels homopolymères sont des réseaux de polymères issus d'une seule espèce de monomère représentant l'unité structurale de tous les réseaux polymériques [31.32].

Ces hydrogels peuvent avoir une structure réticulée par voie chimique ou par voie physique, selon la nature du monomère ou la méthode de polymérisation.

Les hydrogels d'homopolymères ont une importante application dans le domaine biomédical pour la libération contrôlée des médicaments ou la fabrication des lentilles de contact [33].

Une importante catégorie d'homopolymères hydrogels réticulés formée par le poly(hydroxyalkylmethacrylate), le poly(3-hydroxypopylméthcrylate-PHPMA), le poly(glycérol méthacrylate-PGMA) et le poly(2-hydroxyethul méthacrylate-PHEMA), a trouvé de larges applications, le PHEMA est actuellement le plus utilisé parmi tous les matériaux hydrogels synthétiques .

Quelque homopolymères hydrogels non réticulés, ont été à la base de nombreuses recherches. Le poly (N vinyl 2-pyrrolidinone-PNVP), le polyacrylamide (PAM), poly(éthylèneglycol-PEG) et polyvinyl alcool) (PVA) sont classés comme homopolymères non réticulés hydrosolubles, le PNVP a trouvé une application utile dans la médecine grâce à sa solubilité extrême dans l'eau et dans plusieurs solvants polaires et non polaires, le PEG et le PAM sont largement utilisés dans les domaines biomédical et en agricultures [34]

II.2.3.2. Copolymère

Les hydrogels de copolymères sont constitués de deux ou plusieurs de monomères avec au moins un composé hydrophile, disposés en plusieurs configuration, aléatoires, en blocs, ou alternés le long de la chaine du réseau polymérique.

Citons une importante variété d'hydrogels copolymères à base de poly(NVP-co-HEMA), de poly(HEMA-co-MMA), et de poly(HEMA-co-AA) qui ont de nombreuses et importantes applications [35].

II.2.3.3. Les hydrogels en réseau interpénétrant

Les IPN forment une importante classe des matériaux hydrogels, ils sont définis comme deux réticulations indépendantes de polymère synthétique ou naturel, comme le montre la figure, le semi-IPN est un hydrogel IPN ou l'un de ses composés est un polymère réticulé et les autres sont des copolymères non réticulés [36].

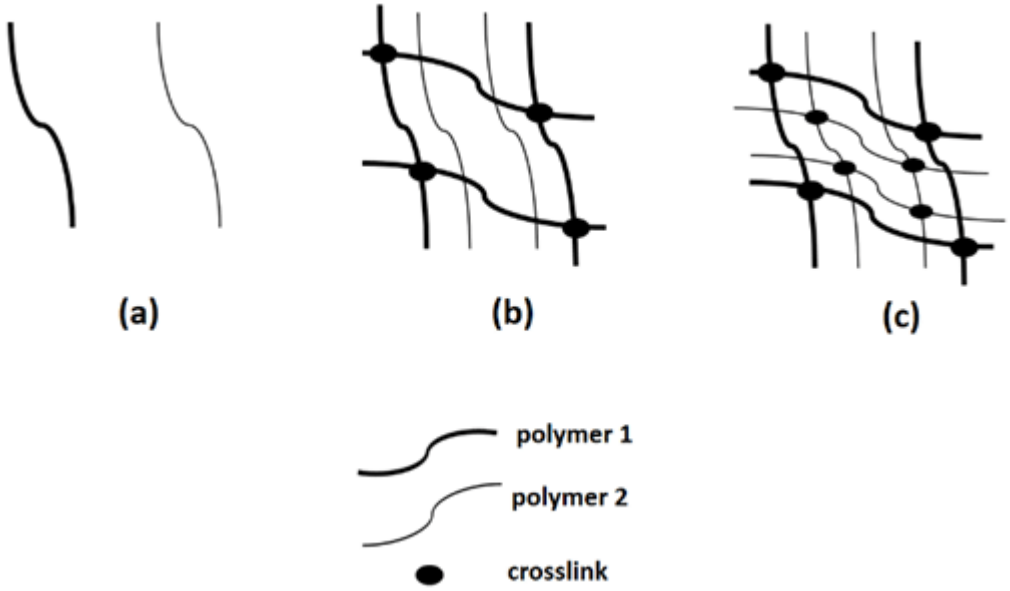


Figure II.3. Structure d'un hydrogel IPN

Park et al, ont décrit la formation d'un IPN entre un hydrogel sensible au PH et un hydrogel sensible à la température. L'IPN formé sera un hydrogel sensible à la température et au PH, puisque n'y a pas de liaisons chimiques entre les composés polymériques les deux polymères possèdent leurs propriétés.

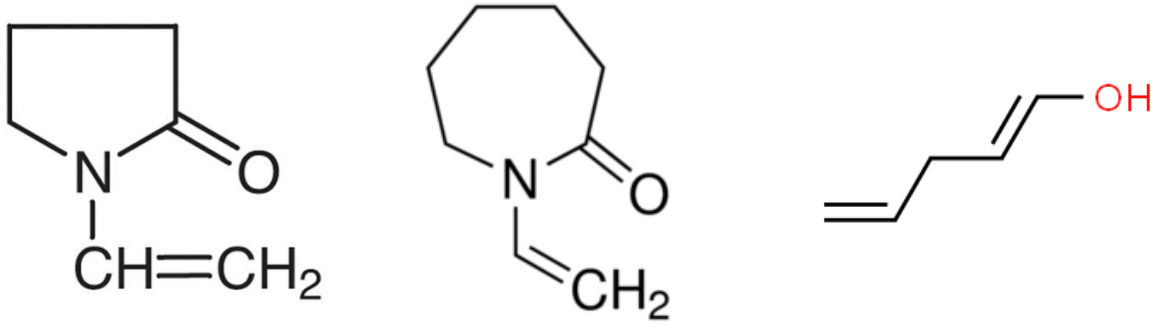
Les hydrogels IPN et semi-IPN, constitués des polysaccharides, comme le chitosane et ses dérivés, PNVP, PVA, poly (oxyde d'éthylène – PEO), poly (N-isopropylacylamide – PNIPAM), PEG et poly (acide méthacrylique – PMA) sont très utilisés en biotechnologie [37].

II.2.4. Les hydrogels non-ioniques

Les hydrogels non ioniques sont des polymères neutres, ils peuvent être des homopolymères ou des copolymères, ils ne possèdent pas de groupements chargés dans leur structure.

La synthèse de ces hydrogels s'effectue par plusieurs techniques de polymérisation, ou par conversion d'un polymère existant.

Ces polymères hydrogels gonflent dans l'eau jusqu'à l'équilibre. Le gonflement et la rétraction du réseau de l'hydrogel résultent du changement des conditions du milieu environnant [38].



N-vinyl puroodinone N-vinyl caprolactone 2,4 pentadienne-1-ol

Figure II.4. Exemple de monomères utilisés pour la préparation des hydrogels neutres.

II.2.5. Les hydrogels ioniques

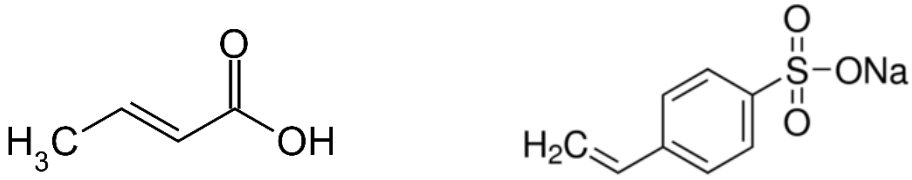
Les hydrogels ioniques sont des polyélectrolytes des monomères chargés positivement ou négativement, pour cette raison la classification est faite selon le type de charge du monomère, on trouve les hydrogels cationiques, anioniques et ampholytiques, ces derniers possèdent les deux charges dans leur structure [39].

L'inclusion d'espèces chargées donne aux polymères, des propriétés de réponse au stimulus extérieur, celles-ci sont contrôlées par la nature de ces groupements, pour ces raisons ces hydrogels ont trouvé une charge application en industrie pharmaceutique [40].

II.2.5.1. Les hydrogels anioniques

Les hydrogels anioniques sont des homopolymères d'acides chargés négativement (ou monomère anionique), ou des copolymères constitués de monomère anionique et neutre.

Cependant ; ces hydrogels peuvent être préparés par modification d'un hydrogel non ionique, par exemple par hydrolyse partielle du poly(hydroxyalkyl méthacrylates) ou par addition d'un excès de polyanion. La limite de gonflement des hydrogels anioniques augmente avec l'augmentation de PH du milieu [41].



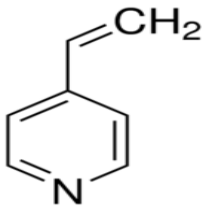
Acide crotonique Styrène de sulfonât de sodium

Figure II.5. Exemple de monomère anionique utilisé pour la synthèse de ces hydrogels

II.2.5.2. Les hydrogels cationiques

Les hydrogels cationiques sont des homopolymères des bases chargées positivement (ou monomères cationiques), ou des copolymères constitués de monomère cationiques et nature. Ces hydrogels peuvent être synthétisés par des réactions de complexations des polyélectrolytes, par addition d'un excès des polycations ou par hydrolyse partielle d'un polymère non ionique.

Contrairement aux comportements des hydrogels anioniques, les hydrogels cationiques se rétractent dans les milieux basiques et gonflent dans les milieux acides.



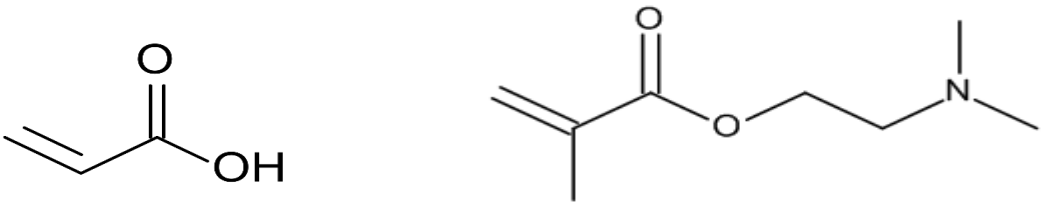
4-vinyl-pyridine

Figure II.6. Exemple de monomère cationique utilisé pour la préparation de ces hydrogels

II.2.5.3.les hydrogels amphotéme.

Les hydrogels ampohotéme sont des macromolécules capables de posséder les deux charges positive et négative en équivalence. L'attraction entre les charges positives des cotés donne des interactions ionique inter et intramoléculaire, ces interactions sont plus fortes que les interactions de vn der waals, et plus faibles que les liaisons covalentes.

Les propriétés fonctionnelles de ces hydrogels changent avec la composition monomérique du mélange d'alimentation [42]. Les hydrogels polyampholytiques ont une large application biomédicale [43].



Acide acrylique 2(Diéthylamino) éthyl2-méthacrylate

Figure II.7. Exemple de monomère acide et basique utilisés pour les hydrogels polyampholitiques

II.2.6. Propriétés physiques

II.2.6.1. Intelligent : Certains hydrogels peuvent réagir a des stimuli extérieurs et subir des modifications relativement importantes de leur structure et de leurs propriétés telles que le gonflement, la perméabilité ou encore la résistance mécanique. Ces hydrogels sont appelés hydrogels "intelligents". Ils peuvent être classés selon les différents types de stimuli (chimiques ou physiques) auxquels ils sont sensibles.

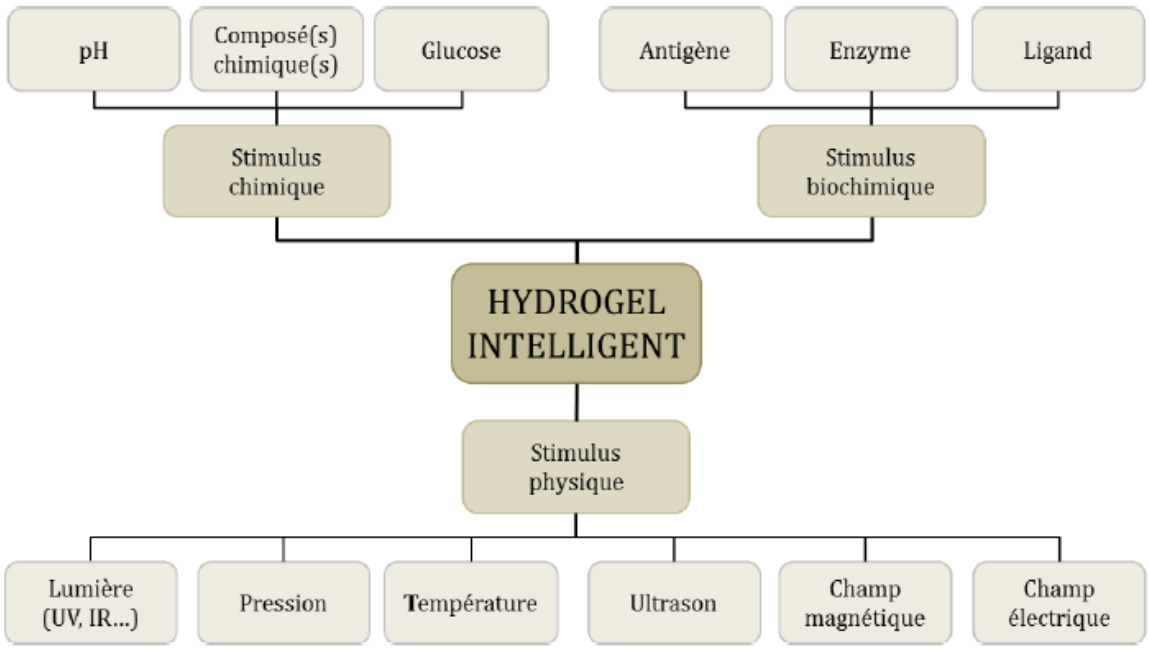


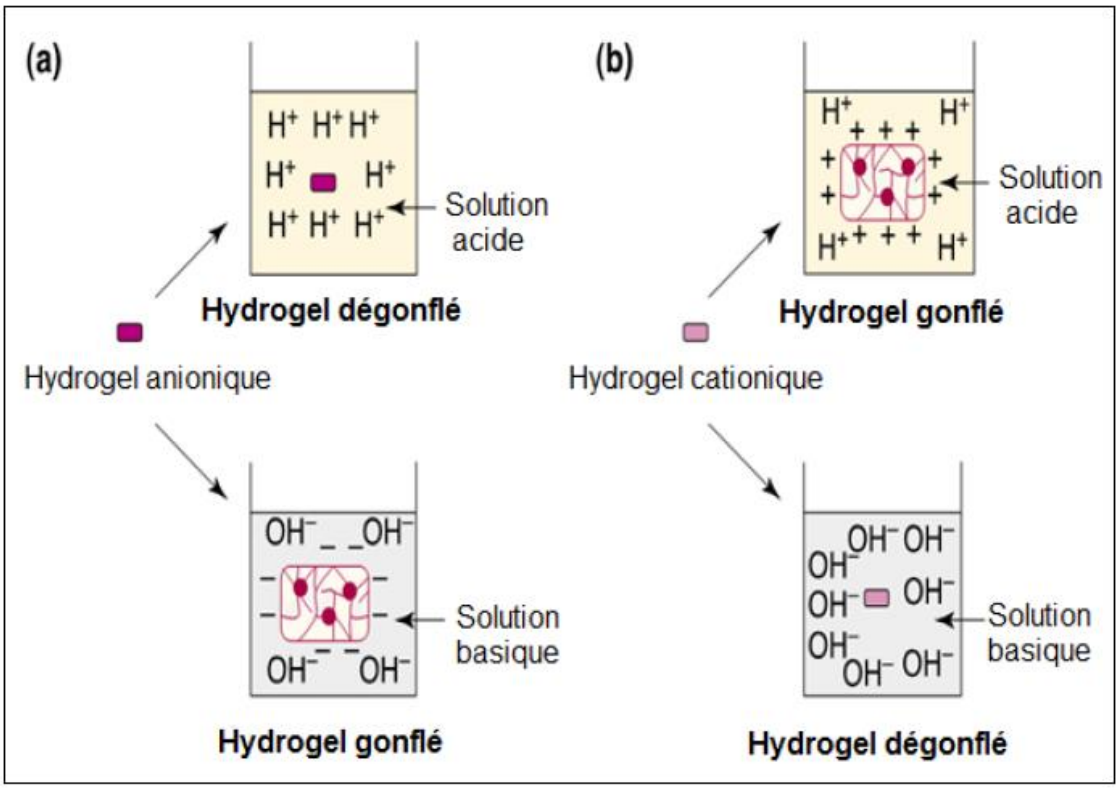
Figure II.8. Classifications des hydrogels intelligents

II.2.6.1.1. Les hydrogels sensibles aux variations de pH.

Les hydrogels sensibles aux variations de pH contiennent des groupements acides (acides carboxyliques) ou des groupements basiques (amines) qui acceptent ou libèrent des protons en fonction du pH de l'environnement, générant des polymères ionisés connus sous le nom de polyélectrolytes. C'est le cas, notamment des protéines.

Les hydrogels sensibles de pH sont très fréquemment utilisés dans le développement de formulations administrées par voie orale. Le pH de l'estomac (<3) est très différent du pH neutre-alcalin (>7.2) des intestins, et une telle différence est suffisamment importante pour entrainer des comportements très différents en milieu gastro-intestinal [44].

Figure II.9. Gonflement de l'hydrogel sensible au pH a) anionique b) cationique



II.2.5.1.2. Les hydrogels sensibles aux variations de la température (les polymères thermosensibles)

Les polymères thermosensibles ont une transition hydrophile-hydrophobe a une certaine température définie comme étant la "température inférieure critique de solution" LCST (lower critical solution température). A une température inférieure à la LCST, le polymère est hydrophile, par contre lorsque la température dépasse la LCST, le polymère devient instantanément hydrophobe. Ce comportement s'explique par un changement des interactions ayant lieu dans la solution lors de l'augmentation de la température, la chaleur détruite les liaisons hydrogène entre l'eau et le polymère, favorisant ainsi les interactions hydrophobes, ce qui conduit à la précipitation de polymère. Ces polymères sont caractérisés par spectroscopie RMN, DSC et GPC.

Un exemple de polymère thermosensible c'est le poly(N-isopropylacrylamide), est caractérisé par une température inférieure critique de solution (LCST) environ 33ºC, au-dessus de la LCST l'hydrogel gonfle au-dessous il se rétracte.

II.2.7. Les hydrogels nanocomposities

Les hydrogels nanocomposities s'inspirent d'un concept différent, qui est le renforcement des réseaux polymères par des nanoparticules inorganiques. Ces hydrogels sont préparés par polymérisation in situ en présence d'argiles, ce sont donc des hydrogels physiques (absence de réticulant).

Haraguchi et al, 2007 [45] ont préparé des hydrogels nanocomposities à base de dérivés de N-alkylacrylamide en présence d'hectorite. Le mécanisme d'association est encore imparfaitement compris, mais l'hypothèse actuellement reposerait sur la formation d'interactions secondaires (liaisons hydrogènes) entre les chaines de polymère et les particules d'argile. Ces gels possèdent notamment des d'extension surprenantes pour des taux d'argiles assez faibles (5-10%).

II.2.8. Les hydrogels amorphies

Les termes « amorphes » ou « non cristallins » sont attribués aux polymères optiquement transparents, formés par des chaines macromoléculaires disposées d'une façon aléatoire. Les hydrogels amorphes sont très utilisés dans le domaine de l'optique [46].

II.2.9. Les hydrogels semi-cristallins

Les hydrogels semi-cristallins sont des complexes de mélanges de phases amorphes et cristallines. Pour des applications biomédicales. Les hydrogels conventionnels présentent une faiblesse de résistance mécanique. Ce qui a conduit au développement des hydrogels semi-cristallins, qui sont caractérisés par la présence de fortes liaisons covalentes [47].

II.3. Méthode de Synthèse des hydrogels

Les hydrogels peuvent être préparés aussi bien par des méthodes chimiques que physiques.

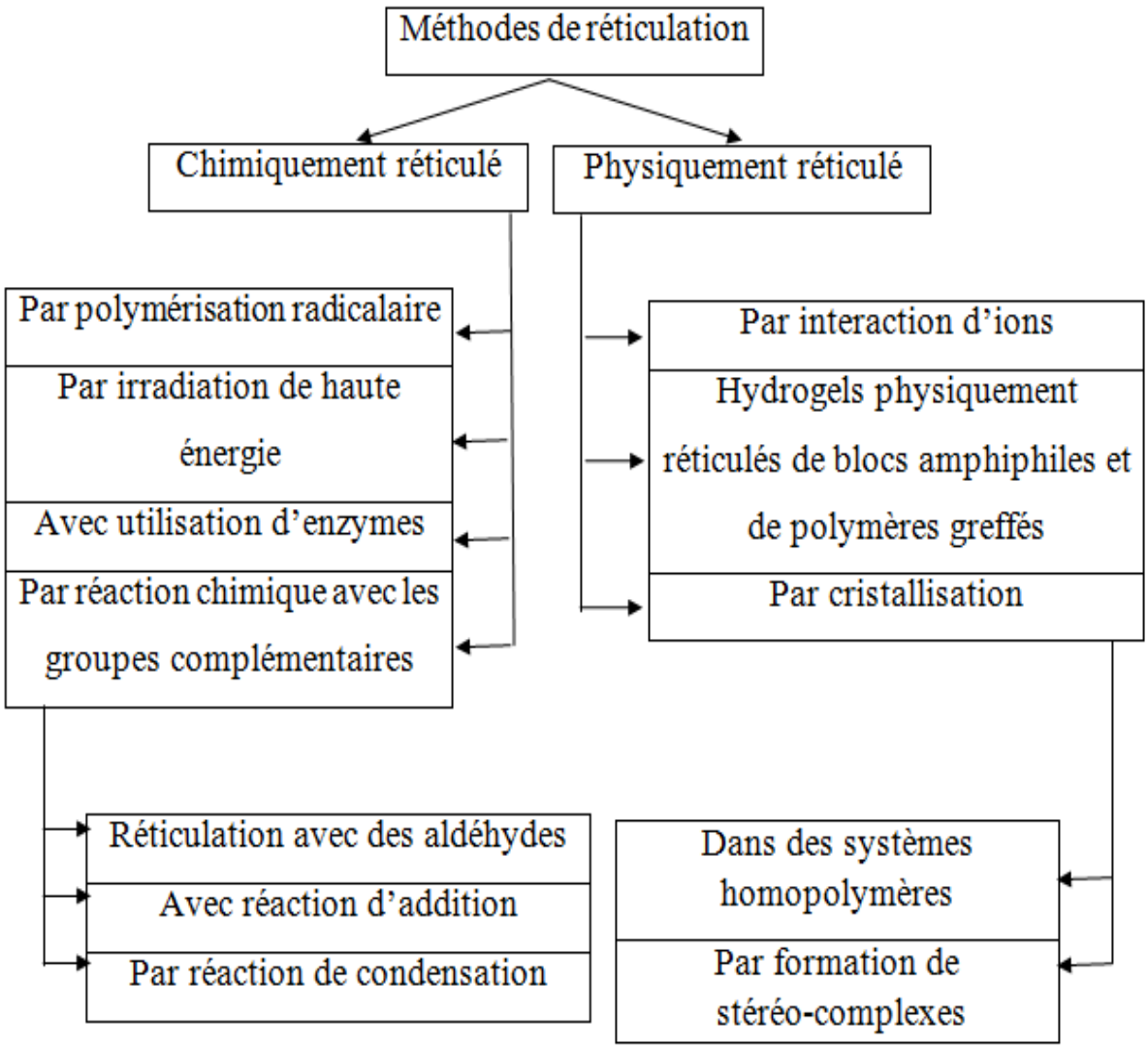


Figure II.10. Méthode de réticulation d'hydrogel

II.3.1. Synthèse des hydrogels par réticulation chimique

Les hydrogels chimiques sont constitués des chaines polymère liées entre elles par des liaisons covalentes, les nœuds de réticulation du réseau ont un caractère permanent et ne dépondent pas de facteurs extérieurs (température, PH, concentration, déformation mécanique.).

Les liaisons covalentes entre les macromolécules dans les gels chimiques peuvent être créer par différentes voies de synthèses dont quelques-unes sont décrites ci-dessous.

II.3.1.1. Réticulation par polymérisation radicalaire

Les hydrogels réticulation chimiquement peuvent être obtenus par polymérisation radicalaire des monomères vinylique ou l'addition à un macromonomère en présence d'agent réticulation multifonctionnel ou une réticulation radicalaire.

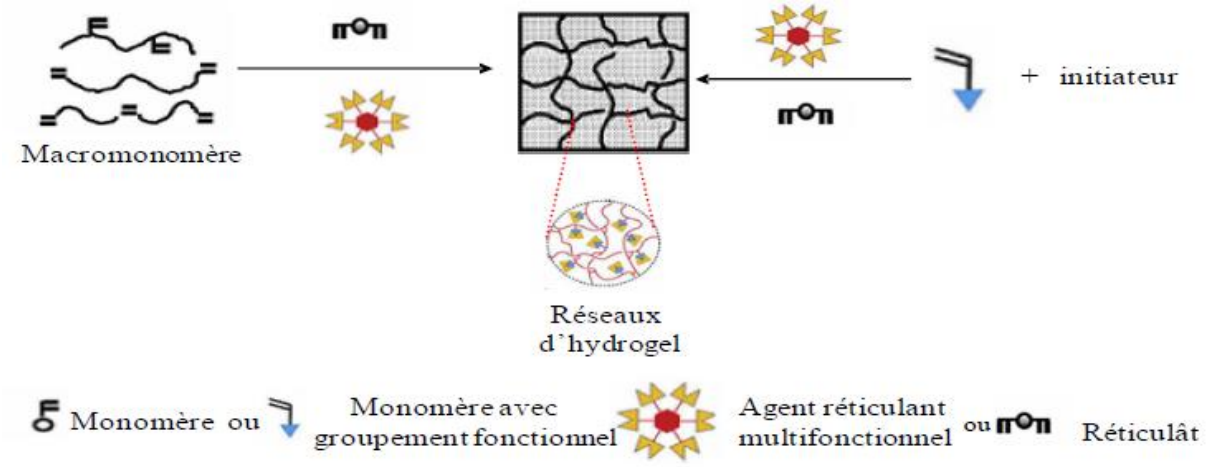


Figure II.11. Synthèse d'hydrogel par réticulation radicalaire

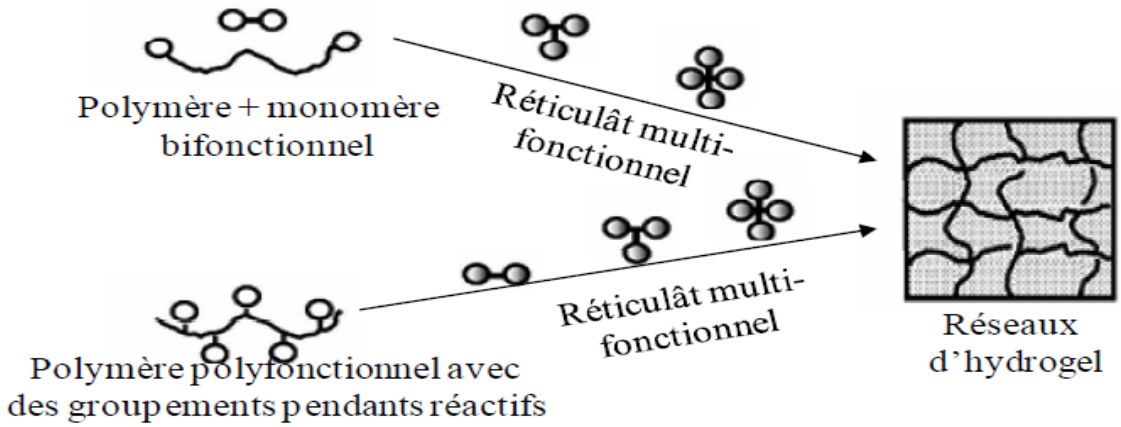


Figure II.12. Synthèse d'hydrogel par réticulation multifonctionnel

II.3.1.2. Réticulation chimique par des réactions enzymatiques

Les enzymes sont aussi utilisés comme des agents de réticulation pour la formation des hydrogels chimiques.

L'une des caractéristiques majeures des enzymes est le degré élevé de spécificité pour leur substrat qui limite les réactions secondaires. Il est, de plus, possible de contrôler et de prédire la cinétique de formation de l'hydrogel et d'accroitre la densité de réticulation du réseau en modifiant la concentration enzymatique.

Davis et al. 2010 ont utilisé ce concept pour synthétiser un hydrogel de polymère protéique en utilisant l'enzyme de transglutaminase (TG) comme agent de réticulation.

Exemple :

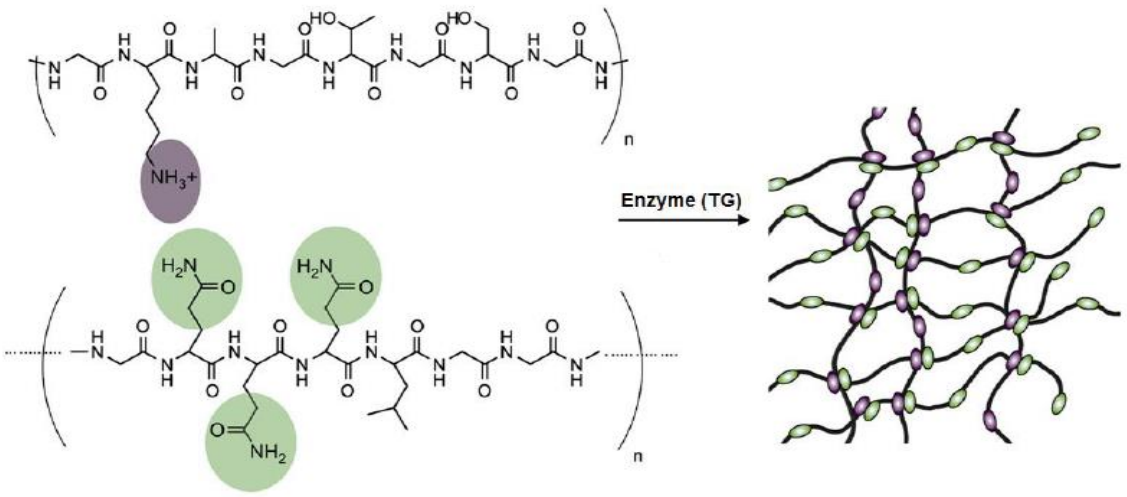


Figure II.13. Synthèse d'hydrogel de polymère protéique réticulépar voie enzymatique

II.3.1.3. Réticulation par réaction des groupements fonctionnels

II.3.1.3.1. Réticulation par réaction de polycondensation

La réaction chimique peut aussi avoir lieu par interaction entre les groupements fonctionnels des polymères, par variation du PH ou de la force ionique Lu et

COLL, ont utilisé polyvinyle alcool avec polyacide acrylique par variation de PH il se forme un réseau tridimensionnel de chaine réticulées chimiquement entre elles.

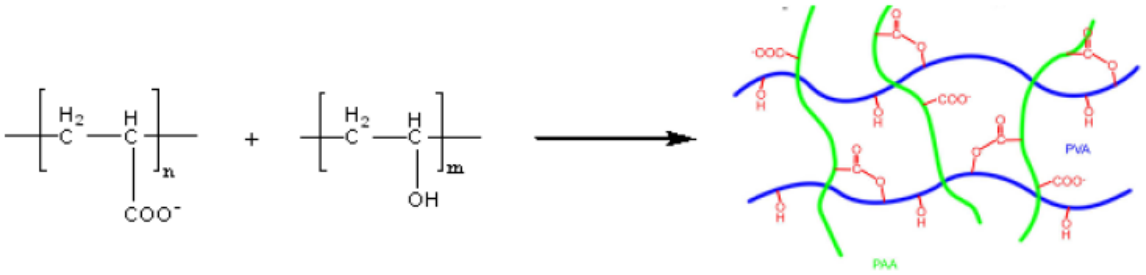


Figure II.14. Méthode de synthèse des hydrogels par réaction entre groupement fonctionnels

II.3.1.3.2. Réticulation par Aldéhyde

Les copolymères réticulés par Aldéhyde sont des polymères solubles dans l'eau, l'un contient un groupement hydroxyle et l'autre contient un groupement aldéhyde par exemple le poly (vinyle alcool) peut être réticulé en utilisant le glutaraldéhyde, pour obtenir la réticulation, il faut prendre des conditions drastique (bas PH, haute température et ajouter le méthanol pour étancher le milieu).

Les polymères contenant des groupements amine peuvent aussi être réticulés par les aldéhydes, à titre d'exemple, les polysaccharides contenant des groupements amine [48].

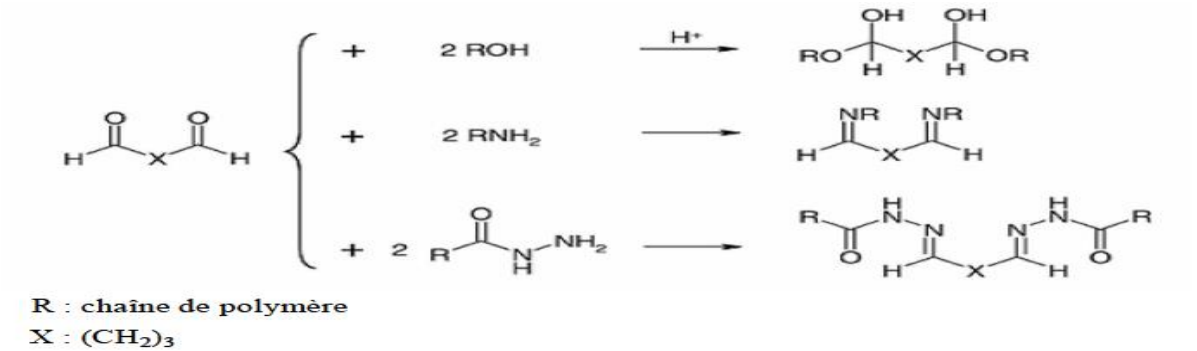


Figure II.15. Réticulation par aldéhyde

II.3.1.3.3. Réticulation par d'addition

On oublient des copolymères réticulés par réaction d'addition en utilisent un agent réticulent bi fonctionnel ou plus que réagie avec le polymère soluble dans l'eau, le polysaccharide peut être réticulé avec le 1-6 hexaméthyléne disocyanate, le divinyle sulfone, ou le 1,6-hexane dibrobine, les propriétés du réseau peuvent varier par la concentration du polymère dissoute ou par le taux d'agent réticulé utilisé, il est préférable que la réaction de réticulation par addition soit faite dans un solvant organique par ce que l'eau peut réagir avec l'agent réticule [48].

II.3.2. Synthèse des hydrogels par réticulation physique

Les hydrogels physiques sont maintenus par des liaisons de faible énergie (forces ioniques, liaisons hydrogènes et interaction de vers des waals), et sont généralement moins homogènes que les hydrogels chimiques.

Les hydrogels physiques résultant de l'enchevêtrement de chaines macromoléculaires en solution, formant des zones de jonctions réversibles. Généralement, il s'agit d'hydrogels dans lesquels les chaines macromoléculaires sont réticulées entre elles par l'intermédiaire d'interactions ionique, de liaisons hydrogène [49].

Les hydrogels physiques peuvent se former par interaction ionique d'acide méthacrylique entre elles [50]. A bas PH il se forme un complexe inter polymère due aux liaisons hydrogène et à PH élevé.

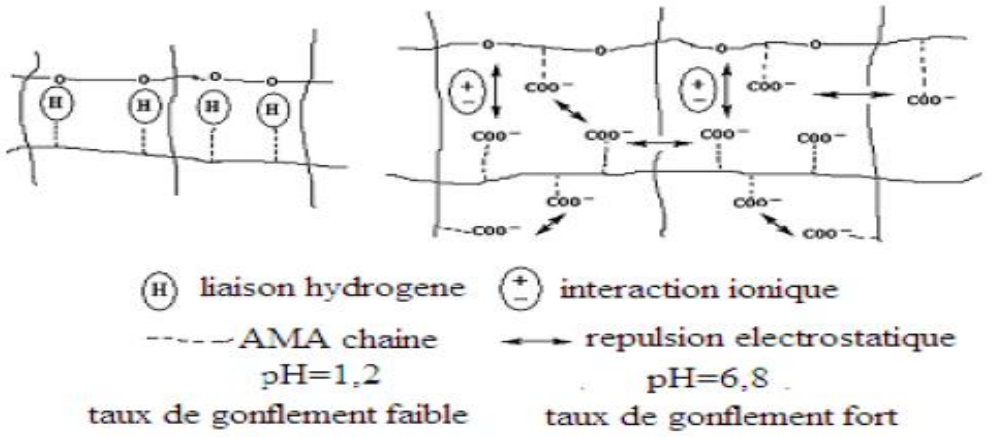


Figure II.16. Formation d'hydrogel par des interactions physiques

La formation des hydrogels physiques est réalisée [51] :

- Par des interactions ioniques.
- Par l'intermédiaire de copolymères à bloc amphiphiles et copolymères greffés.
- Réticulation par cristallisation dans les systèmes homopolymères.

II.4. Structure du réseau des hydrogels

Les hydrogels sont des réseaux polymères qui absorbent une grande quantité d'eau en restant insolubles dans les solutions aqueuses grâce à des liaisons physiques ou chimiques de chaînes de polymères individuelles. Contrairement aux réseaux de polymères hydrophobes tels que poly (lactique acide) (PLA) ou poly (lactide-co-glycolide) (PLGA) lesquels sont limités par des capacités d'absorption de l'eau (< 5–10%), les hydrogels hydrophiles exposent beaucoup de propriétés physicochimiques uniques qui les avantagent pour des applications à libération prolongée [52].

Les Hydrogels peuvent être préparés à partir de polymères naturels ou synthétiques. Bien que les hydrogels issus de polymères naturels ne puissent pas fournir des propriétés mécaniques suffisantes, ils offrent plusieurs avantages

telles que la biocompatibilité, biodégradabilité, et sont biologiquement reconnaissables par les supports cellulaires. Les hydrogels synthétiques, en revanche, ne possèdent pas ces propriétés bioactives, mais ils offrent d'autres avantages tels que des structures précises qui peuvent être modifiées pour améliorer leurs propriétés et leurs fonctionnalités [53].

Généralement, il y a trois paramètres critiques pour décrire la nanostructure du réseau de l'hydrogel [54] :

1. La fraction volumique du polymère à l'état gonflé **υ,**
2. Le poids moléculaire moyen entre les différents points de réticulation, **M**c
3. La dimension de la maille du réseau **ξ,**

Pour les hydrogels non-poreux, la quantité de liquide qui peut être retenue dans l'hydrogel, la distance entre les chaînes de polymère, et la flexibilité de ces chaînes déterminent ensemble la capacité d'encapsulation et les taux de diffusion dans la matrice gonflée de l'hydrogel.

Chapitre III

Les formes pharmaceutiques à libération prolongée

III.1. Définition

Le terme « forme à libération prolongée » comprend les formes galéniques qui ont non seulement pour rôle de ralentir la libération du principe actif, mais aussi de la différer [55].

La pharmacopée Européenne [56] définit la forme à libération prolongée comme étant un type particulier de la forme à libération modifiée, se caractérisant par une vitesse de libération du (ou des) principe(s) actif(s) inférieure à celle qu'assurerait la forme à libération conventionnelle administrée par la même voie. La libération prolongée est le résultat d'une formulation particulière et/ou d'un procédé de fabrication spécial.

Les formes à libération prolongée aux quelles ont s'intéressera sont des formes bio-adhésives classiques qui n'impliquent pas un véritable contrôle sur le processus de libération ou de mise à disposition du principe actif.

III.2. Avantages et inconvénients des formes pharmaceutiques à libération prolongée :

Les systèmes à libération contrôlée offrent trois avantages principaux, comparés aux formulations conventionnelles qui délivrent tout le principe actif sur une courte durée de temps [57].

Les avantages des formes à libération prolongée sont:

1. Diminution du nombre de prises quotidiennes d'où gain de temps en milieu hospitalier, simplification pour le malade, diminution du risque d'erreur dans l'application de la posologie, meilleure complaisance chez le patient.

2. Maintien sur un temps prolongé de taux sanguins efficaces pour, des principes actifs de demi-vie relativement courte permettant, par exemple, un traitement continu, même la nuit, sans réveiller le malade, la libération continuant pendant la période nocturne.

3. Diminution voire suppression des effets secondaires indésirables provoqués par de fortes concentrations de médicaments libérées rapidement au lieu d'administration ou d'absorption.

4. Amélioration des conditions de traitement par suppression ou diminution, dans les profils plasmatiques, de la succession de pics et vallées faisant suite à chaque dose administrée. En effet, des effets secondaires indésirables correspondent, parfois, à l'apparition des pics plasmatiques alors que la réponse thérapeutique peut être insuffisante aux faibles concentrations des vallées [58, 59].

Les inconvénients des formes à libération prolongée sont:

1. Risque d'accumulation de principe actif si la vitesse d'élimination est lente et si la présence du médicament dans l'organisme est nécessaire 24 heures par jour.

2. Difficulté d'interrompre le traitement rapidement en cas d'intoxication grave ou d'intolérance.

3. Efficacité faible ou nul si le principe actif est mal absorbé au niveau du site d'administration ou de libération, comme par exemple au niveau de la muqueuse intestinale (faible solubilité ou degré d'ionisation trop élevé dans le suc intestinal) ou s'il est instable dans le milieu biologique considéré.

4. Manque de reproductibilité ou de régularité de la réponse thérapeutique dans certaines conditions physiologiques avec, par exemple, l'influence de la vitesse de vidange gastrique ou de la température d'un muscle.

5. Risque de toxicité dû au relargage de toute la dose pour les principes actifs de faible index thérapeutique et de toxicité élevée car les vitesses d'absorption, de biotransformation ou d'élimination varient souvent beaucoup d'un sujet à l'autre.

Cette énumération montre bien que toute substance médicamenteuse ne doit pas systématiquement faire l'objet d'une formulation en forme à libération prolongée [58, 59].

III.3. Classification des formes à libération prolongée

Les formes à libération prolongée conventionnelles sont divisées en trois classes [60] :

III.3.1. Formes matricielles

Les matrices sont des supports constitués d'excipients physiologiquement tolérés, plus ou moins inertes, qui ne se désagrègent pas et forment un réseau piégeant le médicament [55].

Les formes matricielles sont surtout monolithiques (comprimés, capsules), mais aussi multi particulaires (granulés, mini granules, microsphères, hydrogels,….).

Le principe actif diffuse le long des canalicules du support poreux ou à travers la matrice hydratée, après la pénétration des sucs digestifs ou salivaires et dissolution du principe actif.

Une certaine érosion peut également intervenir.

On distingue trois grandes catégories de matrices (Figure III.1), qui sont classés en fonction de la nature de l'excipient constituant le squelette de la matrice et du comportement de celle-ci au contact des liquides extérieures [61].

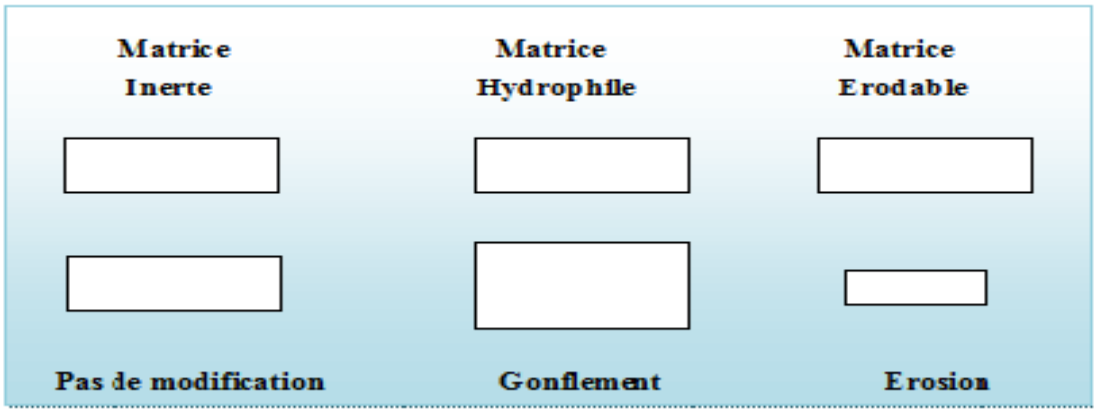


Figure III. 1. Catégorie de matrice et leur comportement au contact

III.3.1.1. Matrices inertes : Elles sont appelées également insolubles ou plastiques. Les matrices inertes assurent une libération prolongée grâce à leurs structures poreuses, formées de substances inertes non toxiques, non digestibles et non solubles dans le suc digestif [55,62].

Ces matrices offre un mécanisme très peu influencé par les variables physiologiques. Elles sont éliminées sous formes intactes dans la matière fécale.

La libération du principe actif qui s'effectue par diffusion travers les pores de la matrice, dépend des paramètres suivants :

- La nature de la matière plastique utilisée comme excipient: la concentration du polymère, la taille des particules, et la surface totale de la matrice ;

- La concentration, la solubilité, et la granulométrie du principe actif ;

- La nature et la concentration des autres excipients rentrant dans la formulation.

En fonction de la nature de l'excipient insoluble constituant le réseau poreux, deux types de matrices inertes peuvent être distingués [61] :

- Les matrices minérales : Elles sont essentiellement composées d'au moins deux éléments structuraux minéraux, représentés en général par le sulfate de

calcium et des phosphates de calcium anhydres qui en présence d'eau, donnent naissance à un hydrate de consistance dures.

- **Les matrices plastiques** : Elles sont essentiellement composées de polymères thermoplastiques insolubles.

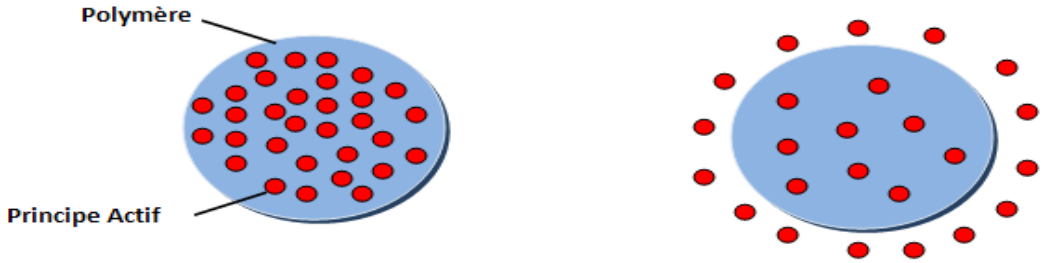


Figure III. 2. Schéma de la libération à partir d'une matrice inerte

III.3.1.2. Matrices hydrophiles: Elles sont constituées du mélange d'une ou de plusieurs substances actives avec un agent gélifiant. Le mécanisme de libération commence par la pénétration progressive du solvant qui permet l'hydratation du système et le gonflement des macromolécules à cause de la présence de polymère hydrophile. Deux types de matrices sont définies : celles illimitées et celles à gonflement limitées.

La matrice hydrophile présente un certain nombre d'avantages, qui la différencient des autres formes matricielles [63] : Une technologie de fabrication simple, incorporation d'une grande quantité de principe actif, une libération de principe actif pas ou peu influencées par les variations physiologiques du milieu récepteur et une consistance molle de la matrice hydrophile hydratée qui permet d'éviter d'éventuel lésions de la muqueuse en contact.

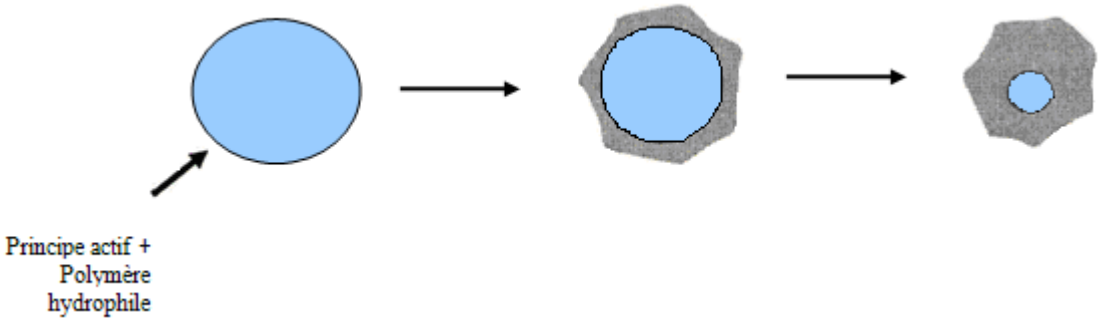


Figure III. 3. Schéma de la libération à partir d'une matrice hydrophile

III.3.1.3.Matrices érodables: Les matrices érodables se différencient des matrices inertes et hydrophiles par le simple fait qu'elles subissent une certaine érosion lors de leur mise en application due à l'action des enzymes et du pH des sucs digestifs sur le produit constituant la matrice. On distingue deux types de matrices à érosion [61] : les matrices lipidiques et les matrices à base de polymères de solubilité pH dépendante.

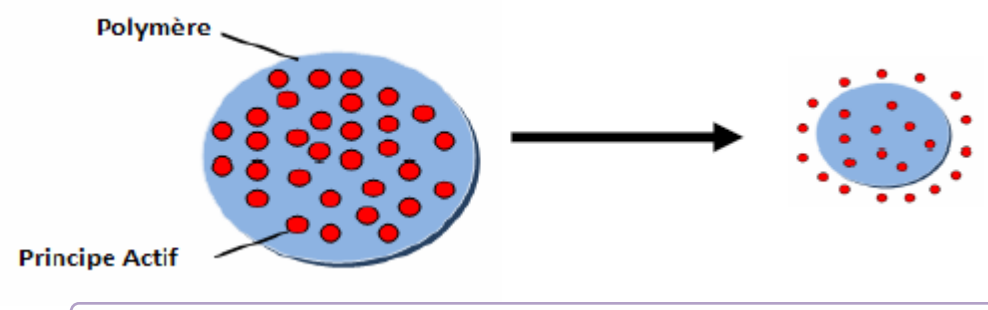


Figure III. 4. Schéma de la libération à partir d'une matrice érodables

III.3.2. Formes enrobées

Ce terme général comprend des noyaux de toutes dimensions, depuis le comprimé jusqu'à la micro capsule. Les enrobages destinés à prolonger la libération sont de différents types. On conçoit donc aisément que la mise à disposition des principes actifs médicamenteux incorporés dans de telles formes comprenne des processus extrêmement différents selon la nature de l'enrobage.

III.3.3. Formes à libération contrôlée

Les formes à libération contrôlée, appelées également formes à libération programmée, sont de conception plus récente. Elles assurent un réel contrôle sur la cinétique de libération, que l'on veut le plus souvent d'ordre zéro.

Les dispositifs à libération contrôlée sont de nouveaux systèmes thérapeutiques. Leur processus de libération est beaucoup plus basé sur des phénomènes physiques constants que sur des données biologiques très variables. Ceci augmente la reproductibilité et autorise à prévoir le profil de libération st les taux plasmatiques. La forme contrôlée admet une posologie très réduite par rapport à un traitement conventionnel [64].

Le principe de libération repose sur, le fait que le solvant traverse la membrane perméable ; la substance médicamenteuse se dissout et un volume correspondant de solution saturée s'échappe par l'orifice de la matrice.

La forme à libération contrôlée permet de maintenir l'activité au niveau initial pendant un nombre d'heures désirées, supérieur à la durée d'activité résultant de l'administration d'une dose unique normale de médicament [65].

III.4. Conception des systèmes à libération prolongée

Un système de libération prolongée comporte un principe actif et le matériel dans lequel le principe actif est chargé. Pour cela, le choix du principe actif et du polymère avec les propriétés désirées est un facteur principal en concevant un système à libération prolongée.

Avant de concevoir un système de libération prolongée, on doit choisir le chemin de libration des principes actifs avec plusieurs considérations incluant les propriétés physiques et chimiques de la drogue, les doses de PA, la voie d'administration, type de système de la libération, effet thérapeutique désiré, dégagement physiologique de la drogue du système de la livraison,

biodisponibilité de drogue au site d'absorption, et la pharmacodynamie des drogues.

III.5. Mécanismes de la libération prolongée

Le contrôle de la libération par diffusion est le mécanisme le plus répandu parmi les systèmes à libération prolongée et contrôlée. La libération prolongé d'un PA est essentiellement obtenue par des mécanismes de dissolution, de diffusion, ou par association.

La diffusion à travers un film est une composante de la perméabilité représentant les contraintes géométriques rencontrées par l'espèce diffusante a travers un réseau polymérique. Elle ne doit pas être confondue avec la diffusion d'une substance mise en solution ou dispersée dans une matrice. Ainsi, la diffusion d'un PA a travers une membrane d'enrobage dépendra de nombreux facteurs liés au film et/ou aux propriétés physico-chimiques de la substance incorporée. De même, la diffusion d'une substance à travers un système matriciel - hydrophile ou lipidique – sera influencée non seulement par les propriétés physico-chimiques inhérentes au PA mais également par celles caractérisant le réseau matriciel – ex. hydrophile, degré de polymérisation, vitesse de gélification, érosion.

III.6. Méthode de prolongation de la durée d'action des médicaments

Divers procédés physique, chimiques, pharmacologiques et galéniques peuvent être utilisés pour réduire la vitesse d'élimination et d'absorption du principe actif.

III.6.1. Procédés galéniques

On entend par procédés galéniques l'utilisation de formes galéniques particulières, dans lesquelles le principe actif peut être utilisé sous forme inchangée, ou ayant subi certaines modifications physiques ou chimiques [66].

Quel que soit le procédé galénique utilisé, la formulation doit répondre à deux objectifs :

- Maintenir une concentration thérapeutique suffisante durant une période plus longue que celle obtenue après administration, soit du double de la dose habituelle, soit d'une dose normale répétée, (ce qui laisse un temps de latence entre chaque prise).

Permettre l'obtention d'un début d'action thérapeutique rapide et le maintien de la concentration efficace le plus longtemps possible, en apportant à l'organisme une quantité de principe actif égale à celle éliminée et ce, à la même vitesse.

Selon la pharmacopée Européenne [56], les formes à libération prolongée peuvent être obtenues :

- Soit par division de la dose unitaire totale en libérant le principe actif à des intervalles de temps différents ;

- Soit par rétention de la dose unitaire totale au sein d'un système contrôlant la

vitesse de libération ;

- Soit par combinaison des deux procédés ;

- Soit par combinaison du principe actif avec des adjuvants macromoléculaires

III.6.2. Procédés physiques

Ils reposent essentiellement sur :

- La modification de la taille des particules qui constitue un facteur important dans le processus de dissolution du principe actif. Ainsi, l'augmentation de la taille des particules diminue la vitesse de dissolution.

- L'influence du système cristallin, car en effet l'association judicieuse de formes amorphes et cristallines permet d'obtenir une action rapide et prolongée [67].

III.6.3. Procédés chimiques

Ils peuvent être obtenus par :

- Modification des groupements fixés sur la molécule de principe actif,

- Estérification du principe actif,

- La salification,

- Combinaison du principe actif avec différentes substances.

- Sels peu solubles de principe actif de nature cationique et de macromolécule anionique : on a la formation d'un sel peu soluble dont la lenteur de solubilisation dans les milieux digestifs est mise à profit pour conditionner la vitesse d'absorption du médicament.

- Inclusion du médicament dans un réseau macromoléculaire gélifié.

III.6.4. Procédés Pharmacologiques

Il S'agit de :

- Soit ralentir le processus d'absorption, comme dans le cas de l'association d'un vasoconstricteur à un principe actif (exemple de la procaïne associée à l'adrénaline).

- Soit de ralentir les processus d'élimination, par exemple par blocage des enzymes tubulaires.

- Soit de ralentir le métabolisme ou l'inactivation du principe actif.

III.7. Facteurs influençant les performances d'une forme pharmaceutique à libération prolongée

III.7.1. Les propriétés physico-chimiques et biologiques du principe actif

III.7.1.1. Propriétés physico-chimiques du principe actif

A / Solubilité dans l'eau : Les extrêmes dans la solubilité aqueuse d'un PA sont, en général, peu souhaitables lors de la préparation de formes à action prolongée [68]. La raison principale de cette restriction est reliée à la vitesse de dissolution du médicament. Un PA faiblement soluble dans l'eau présente des problèmes de conceptions d'un système à libération prolongée puisque la disponibilité du PA sera déjà contrôlée par sa vitesse de dissolution.

Dans certains cas, la diminution de la taille des particules à moins d'un micromètre a permis une augmentation significative de la vitesse de dissolution de principe actifs peu solubles [65], rendant leur incorporation dans la forme à action prolongée plus avantageuse.

Dans certains cas, à cause d'une vitesse de dissolution très élevée, les médicaments très solubles dans l'eau peuvent être difficiles à contrôler et/ou à prolonger leur vitesse de libération à partir de formes à action prolongée [69].

Plusieurs tentatives pour surmonter le problème de la solubilité dépendant du pH de PA faiblement basique ont été éditées [70]. La plupart des approches pour la libération indépendante du pH (pH-indépendante) de PA faiblement basique se sont basées sur la présence d'excipient acides tels que les acides organiques.

B/ Coefficient de partage : Chacun sait que le coefficient de partage entre l'huile et l'eau (H/E) d'un principe actif est l'un des paramètres importants qui régit sa pénétration à travers les membranes biologiques. Il influence donc l'absorption, la distribution et l'élimination du médicament. En général, un médicament à très haut coefficient de partage (très liposoluble) va pénétrer facilement les membranes du corps produisant une accumulation dans les tissus,

suivie d'une élimination lente. Une autre possibilité est que le PA reste localisé dans la phase lipidique des tissus, puisqu'il doit traverser les barrières huileuse et aqueuse lors de son passage à travers les tissus. Dans les deux cas, un système à libération prolongée parait peu utile pour ce type de PA. Par exemple les phénothiazines sont une classe de PA à très haut coefficients de partage et ont tendance à persister dans le corps pour une longue durée [71].

C/ Stabilité du médicament : Certains médicaments subissent une dégradation plus ou moins importante par les sucs gastriques, sous l'action de pH environnant ou d'enzymes. En ne libérant que progressivement le médicament tout au long de son parcours, les formes à libération prolongée soustraie sa majeure partie à une dégradation éventuelle.

D/ Liaison aux protéines : La durée d'action peut être conditionnée par la capacité du médicament de se lier aux protéines plasmatiques. Cette liaison ralentit notamment son élimination et prolonge son effet thérapeutique. Par contre, la fixation du médicament sur des protéines gastro-intestinales, en particulier les mucines, est un facteur de réduction de la biodisponibilité.

E/ Constante d'acidité (pKa) : Dans l'hypothèse où seule la fraction non ionisée du principe actif est absorbable, l'incidence du pKa de la substance sera particulièrement complexe dans le cas des formes à libération prolongée destinée à la voie orale, le pH s'élevant progressivement dans le tube digestif. En effet, lorsqu'on souhaite établir une vitesse constante d'absorption pendant plusieurs heures, il faudra alors que la forme galénique libère le principe actif à une vitesse telle que sa fraction non ionisée soit constante au niveau des sites successifs d'absorption, ce qui est pratiquement irréalisable. Ainsi, les acides forts et les bases fortes sont sources de problèmes majeurs [72, 73].

III.7.1.2. Paramètres biologiques du principe actif

A/ Durée d'action du médicament : Les PA idéaux pour ce type de formulation [62], sont ceux dont le temps de demi-vie est compris entre 4 et 6 heures, car le rapport de dose initiale et de dose d'entretien exigé, reste favorable à leur mise en forme, même s'ils se prescrivent à des doses relativement élevées.

Si le seuil thérapeutique et la durée prévue de libération sont assez élevés, la taille de la forme à libération contrôlée requise pour incorporer cette dose sera trop grande [65].

D'autre part, il existe peu de raison pour préparer des formulations à libération prolongées pour de PA à long temps de demi-vie biologique puisqu'il existe peu ou aucun avantage thérapeutique pour ces produits par rapport aux médicaments conventionnels.

B/ Volume de la dose : Un problème très fréquent lors du développement d'une forme pharmaceutique à libération prolongée est le volume de PA qui doit être administré. Les principes actifs à dose simple de 0.5g sont considérés comme de mauvais candidats pour la libération prolongée par voie orale [69] à cause du large volume de la forme pharmaceutique réalisé.

C/ Absorption : Le concept le plus simple de prolongation de durée d'action consiste à compenser l'élimination globale du médicament par l'apport d'une quantité bio disponible équivalente, produite par une dose d'entretien, dès que les concentrations d'équilibre atteintes dans l'organisme, correspondent à l'effet thérapeutique souhaité.

Ceci suppose que la vitesse d'absorption du médicament amené par la dose d'entretien reste constante pendant tout le processus de libération.

D/ Métabolisme : Le métabolisme pourrait restreindre le champ d'application des formes à action prolongée, selon deux situations :

- La première est celle où la substance active est capable de jouer le rôle d'inducteur ou d'inhibiteur enzymatique, lors d'administrations chroniques, si bien qu'il serait impossible de maintenir les concentrations dans l'organisme à un niveau constant.

- La seconde situation est crée par la possibilité d'atteindre une saturation d'un processus hépatique qui régénère la bio disponibilité de la substance active. En revanche, cette saturation du processus ne pourrait être atteinte que si la molécule est entièrement métabolisée et qu'une diminution de biodisponibilité en résulterait.

E/ Distribution : La distribution du principe actif dans l'organisme, sa fixation éventuelle au niveau tissulaire ou sur les protéines plasmatiques, l'intensité de ses liaisons, conditionnent sa vitesse d'élimination et par conséquent sa durée d'action.

Lorsque le devenir du médicament dans l'organisme s'intègre dans un modèle pharmaceutique à un compartiment, le milieu tissulaire est en équilibre immédiat avec le milieu plasmatique : les vitesses d'apparition et d'élimination du principe actif aux deux niveaux coïncident. Dans ce cas, la distribution du principe actif peut être schématiquement représentée par son volume de distribution (Vd) :

$$\mathbf{V_d} = \frac{dose}{\textbf{Concentration plasmatique}} \qquad \textbf{(équation*)}$$

Paramètre dont la signification est plus d'ordre mathématique que physiologique. Il n'est pas rare, en effet, de calculer des volumes de distribution aberrants par rapport au volume corporel car en fonction de l'équation*, le volume de distribution correspond au volume de sang/liquide qu'il faut pour expliquer les concentrations observées en fonction de la dose administrée.

Dans d'autres cas, l'équilibre entre les concentrations plasmatiques et tissulaires n'est atteint que lentement : c'est le cas des substances s'intégrant dans un modèle à deux compartiments ou plus [72, 74, 75].

F/ Effets secondaires et index thérapeutique : Le ralentissement de la vitesse d'absorption, contrôlé par la vitesse de dissolution du médicament, permet d'atténuer l'effet de pic observé au niveau des concentrations plasmatiques, souvent lié à l'apparition des effets secondaires.

Cet effet sera bénéfique aussi bien dans le cas de substance à administration ponctuelle qu'avec des médicaments qui nécessitent des prises répétées pour atteindre dans le sang, une concentration minimale thérapeutique.

Ces paramètres qui viennent d'être discutés indiquent clairement qu'une connaissance préalable et précise des caractéristiques physico-chimiques et biologiques de la substance est une condition indispensable à la décision de développer une nouvelle forme à action prolongée.

III.7.2. Les facteurs technologiques

Les facteurs technologiques [61] qui influencent la libération du principe actif sont essentiellement :

- La force de compression et la porosité de la masse dans les cas des comprimés ainsi que le mode de compression choisi.

- Les modes d'agitation et d'homogénéisation des formes semi-solides.

- Les températures et mode de chauffage-refroidissement de la masse.

Chapitre IV

Partie expérimentale

IV.1. Introduction

Le présent chapitre est dédié à la partie « Matériel et Méthodes », ou sont récapitulés tous les modes opératoires de préparation et de caractérisation d'hydrogel. Cette partie expérimentale a été réalisée au niveau du laboratoire pédagogique de la faculté des sciences à l'université de MEDEA

Dans le contexte ou s'inscrit notre travail, nous avons tenté d'atteindre un objectif, qui consiste à appliquer le procédé de gélification d'un polymère, l'agar et carbomer pour former d'hydrogel, l'insuline comme principe actif (PA).

L'objectif de ce travail est d'améliorer l'action prolongée d'un hydrogel à libération prolongée en essayant de le reformuler. Pour ce faire, il est important de faire un choix stratégique du ou des polymères responsables de la libération du principe actif. Notre choix s'est porté sur le carbomer déjà utilisé dans la formule de référence auquel on ajoutera un deuxième type de polymères : l'agar qui est un polymère hydrophile souvent employé dans l'industrie pharmaceutique et alimentaire.

En premier lieu, une étude est consacrée au gonflement et l'érosion du carbomer et de l'agar, dont le comportement sera étudié dans plusieurs milieux de dissolution. En second lieu, une étude consacrée à la caractérisation de la spécialité pharmaceutique de référence (NovoRapide Flexpen à 100 U/ml) qui fera ressortir tous les paramètres qui constitueront les valeurs cible à améliorer.

En troisième lieu, nous effectuerons une modélisation en surface de réponse, qui

nous permettra de ressortir les effets des facteurs de formulation et de leurs interactions influant sur le hydrogel, la rhéologie et la cinétique de libération du l'insuline. Cela est réaliser grâce à des études statistique réaliser sur une matrice expérimentale.

IV.2. Méthodologie expérimentale

IV.2.1. Matériels

Le tableau VI.1 ci-dessous, regroupe les différents appareils utilisés dans la partie pratique.

Matériels	Marques
Balance électrique	KERN
Agitateur magnétique avec plaque chauffante	RSLAB-3C
PH-mètre	Sélecta P
Spectrophotomètre infrarouge à transformée de Fourier (FTIR)	
Spectrophotomètre UV visible	SP-3000nano optima
Etuve	Memmert
Haute	Erlab ABOVE
Micro-onde	Brandt

Tableau VI.1. Appareillage utilisé dans la caractérisation Physico-chimique.

IV.2.1. Produits chimiques utilisée

Le tableau VI.2. Suivant représente l'ensemble des produits chimiques utilisés dans la réaction et pour la caractérisation

Tableau VI.2. Produits et réactifs chimiques utilisés la partie expérimentale.

	Formule générale	*Masse molaire (g/mol)*	*Masse volumique (g/cm^3)*	La pureté (%)	Fournisseur
Chlorure de sodium	Nacl	58.44	2.16	99-105	Scharlou
Chlorure de potassium	Kcl	74.5513	1.98	99.5	BIOCHEM chemopharma
Hydrogénophosphate de sodium	Na_2HPO_4	141.96	500×10^3	100	BIOCHEM chemopharma
Dihydrogène phosphate de potassium	KH_2PO_4	136.086	2.34	98.5-101	VWR chemicals BDH
Propylène glycol	$C_3H_8O_2$	76.09	1.04	99.8-99.9	REPSOL
Glycérol	$C_3H_8O_3$	92.09	1.26	99.5	BIOCHEM chemopharma
Triméthylamine	$C_6H_{15}N$	101.19	726×10^3	99.9	SIGMA-ALDRICH
Epichlorohydrine	C_3H_5C	92.52	1.18	99.9	

a.1. Agar- Agar : est un polymère de galactose

Est utilisé pour ses capacités gélifiantes et les propriétés uniques des gels obtenus grâce à lui, la gélification s'effectue lors du refroidissement d'une solution d'agar-agar dans un liquide préalablement porté à ébullition, selon l'espèce d'algue utilisée, la formation du gel s'effectuera à des températures comprises entre 32ºc et 43ºc (90ºF et 110ºF).

Le gel d'agar-agar conservera sa fermeté même lorsque soumis à des températures frôlant 85ºc (185ºF), à la différence des gels à base de gélatine, qui fondants à 37ºc (99ºF), ce large écart entre la température à laquelle un gel se forme et la température à laquelle il fond est unique.

L'agar-agar c'est substance s'utilise en très petites quantités. Elle n'a pratiquement ni gout ni couleur. C'est un liant et gélifiant végétal parfait pour remplacer la gélatine animale.

a.2. Carbomer : sont des polymères synthétique hydrophile d'acide acrylique, les carbomer sont des poudre blanche et fine, mais sont fréquemment utilisé sous forme de gels particulièrement dans le Domène pharmaceutique.

Le carbomer contient au moins 56% et au plus l'équivalent de 68% de groupes acide carboxylique (-COOH) calcule par rapport à la substance séchée

Les carbomer sont utilisés comme émulsifiants stabilisateurs ou comme agents épaississants ayant l'apparence d'un gel aqueux dans l'industrie pharmaceutique ou cosmétique, l'Amine méthyl propane permet de les stabiliser sous la forme d'un gel.

IV.2.2 Méthodes

On à utilisé dans notre contrôle d'insuline comme référentielle la pharmacopée européenne 2017 édition Nº9 [76] qui est un recueil de normes communes à l'échelle européen destinée au contrôle des médicaments à usage humain ou vétérinaire et des substances qui entrent dans leurs compositions.

IV.2.2.1. Pré-formulation

Cette étape est considérée comme essentielle, elle doit être consacrée à une connaissance parfaite des matières premières utilisée (insuline). Avant d'entreprendre la mise au point des hydrogels, il est nécessaire de rassembler un certain nombre de données préalables qui constitueront les bases du développement et guideront les choix ultérieurs. Ces études d'orientation sont particulièrement importantes lors du développement des formes galéniques particulières car la libération du PA est liée autant à des paramètres d'ordre physiologique qu'à des paramètres physico-chimiques prédéterminés.

IV.2.2.2. Contrôle physicochimique de l'insuline

Le contrôle physique-chimique de l'insuline a été réalisé par la détermination de différents paramètres en suivant :

a. **Aspect :** liquide transparent clair visqueuse.
b. **Solubilité :** soluble dans l'eau en donnant une solution fortement visqueuse.
c. **pH**

➢ **Principe :**

Le pH est un paramètre qui représente conventionnellement la concentration en ions hydrogène ou hydronium d'une solution à examiner.

➢ **Mode opératoire :**

Mesure le pH pour une solution d'insuline à 100 UI / ml, le résultat obtenu doit être compris entre 6.70 et 8.00.

d. **Identification chimique :**

➢ **Dosage spectrométrie d'absorption UV-VIS**

❖ **Principe :**

La spectroscopie UV/Visible est un des outils les plus utilisés en analyse quantitative et qualitative. C'est une méthode rapide et précise .les calculs des concentrations sont basés sur l'application de la loi de BEER-LAMBERT qui relie l'absorption à la concentration des analystes en solution pour une longueur d'onde donnée.

❖ **Mode opératoire :**

Dans cette étape, nous nous appuyons sur la méthode de la dilution, en préparant 10 dosages pour différentes concentrations ; nous mettons une quantité d'eau distillée dans chaque tube à essai et ajoutons une quantité d'insuline, selon la relation suivante :

$$C_1V_1=C_2V_2$$

$$V_1 = \frac{C_2V_2}{C_1}$$

C_1= concentration de l'insuline

V_1= volume de l'insuline

V_2= volume totale (insuline + l'eau distillée)

Tableau IV.3. Pourcentage massique d'hydrogels à base d'épichlorohydrine.

Nº	**01**	**02**	**03**	**04**	**05**	**06**	**07**	**08**	**09**	**10**	**11**	**12**
C_2 (UI/ml)	2	5	10	15	20	30	40	60	70	80	90	100
V_1 (ml)	0.1	0.25	0.5	0.75	1	1.5	2	3	3.5	4	4.5	5
$V_{eau\ distillée}$ (ml)	4.9	4.75	4.5	4.25	4	3.5	3	2	1.5	1	0.5	0

- **Mesure la conductivité de la solution**

  - **Principe :**

La conductivité d'une solution exprimera capacité des ions à transporter le courant électrique. Ce passage du courant électrique s'effectue par la migration des ions dans un champ électrique produit par un courant alternatif.

  - **Mode opératoire :**

Des solutions de différente concentration de l'insuline ont été préparées (2UI/ml, 5UI/ml, 10UI/ml, 15UI/ml, 20UI/ml, 30UI/ml, 40UI/ml, 60UI/ml, 70UI/ml, 80UI/ml, 90UI/ml, 100UI/ml). Les conductivités de ces solutions ont été mesures à l'aide d'un conductimètre.

- **Mesure de pH**

  - **Mode opératoire :**

Des solutions de différente concentration de l'insuline ont été préparées (2UI/ml, 5UI/ml, 10UI/ml, 15UI/ml, 20UI/ml, 30UI/ml, 40UI/ml, 60UI/ml, 70UI/ml, 80UI/ml, 90UI/ml, 100UI/ml). Le pH de ces solutions a été mesuré à l'aide d'un pH-mètre.

IV.2.2.3. Identification par Spectrophotomètre infrarouge à transformée de Fourier (FTIR)

- **Principe**

La spectroscopie infrarouge à transformée de Fourier (ou FTIR : Fourier transformed infra redspectroscopy) est basée sur l'absorption d'un rayonnement infrarouge par le matériau analysé.

Elle permet via la détection des vibrations caractéristiques des liaisons chimique, d'effectuer l'analyse des fonctions chimiques présentes dans le matériau [77]. Lorsque la longueur d'onde (l'énergie) apportée par le faisceau lumineux est voisine de l'énergie de vibration de la molécule, cette dernière va absorber le rayonnement et on enregistrera une diminution de l'intensité réfléchie ou transmise [77]. Le domaine infrarouge entre 4000 cm^{-1} et 400 cm^{-1} (2.5-25 μm) correspond au domaine d'énergie de vibration des molécules. Toutes les vibrations ne donnent pas lieu à une absorption. Ce la dépende aussi de la géométrie de la molécule et en particulier de sa symétrie. Pour une géométrie donnée on peut déterminer les modes de vibration actifs en infrarouge grâce à la théorie des groupes [77]

❖ **Mode opératoire :**

Les spectres FTIR ont été obtenue pour des pastilles base de KBr contenant l'échantillon à examiner. Pour produire, les pastilles, l'échantillon est broyée en présence du KBr, le mélange est ensuite comprimé sous une passe (presse) Perkin-Elmer, des pastilles translucides ont été obtenues. On réalise ce mode opératoire sur le biopolymère et le principe actif ainsi que sur leur mélange. Les spectres d'absorption infrarouge ont été enregistrés dans la gamme de nombres d'onde comprise entre 400 et 4000 cm^{-1}.

IV.2.2.4. Dosage par spectrophotomètre UV-Visible

➢ **Détermination de la courbe d'étalonnage**

Les courbes d'étalonnage représentent la variation de la densité optique en fonction de la concentration de la solution DO=f(c). Pour l'insuline, les mesures de densité optique pour des solutions dont la concentration variée entre 2UI/ml à 100UI/ml

IV.2.3. Formulation et caractérisation d'hydrogel

IV.2.3.1. Préparation du solvant (PBS) :

PBS (**P**hosphate **B**uffered **S**aline) c'est une solution tampon saline de phosphate, préparé par la dissolution lente des poudres (chlorure de sodium 8%, chlorure de

potassium 0.2%, hydrogénophosphate de sodium 0.24%, dihydrogénophosphate de potassium 1.42%), dans un volume de 1000 ml d'eau distillée sous forte d'agitation mécanique à température ambiante pendant 60 min.

La solubilité totale des produits chimiques et l'obtention d'une couleur sèche homogène indiquent la disponibilité de la solution, après la préparation on mesure le pH ou on le trouve 6.99.

V.2.3.2. Préparation des hydrogels à base d'épichlorohydrine :

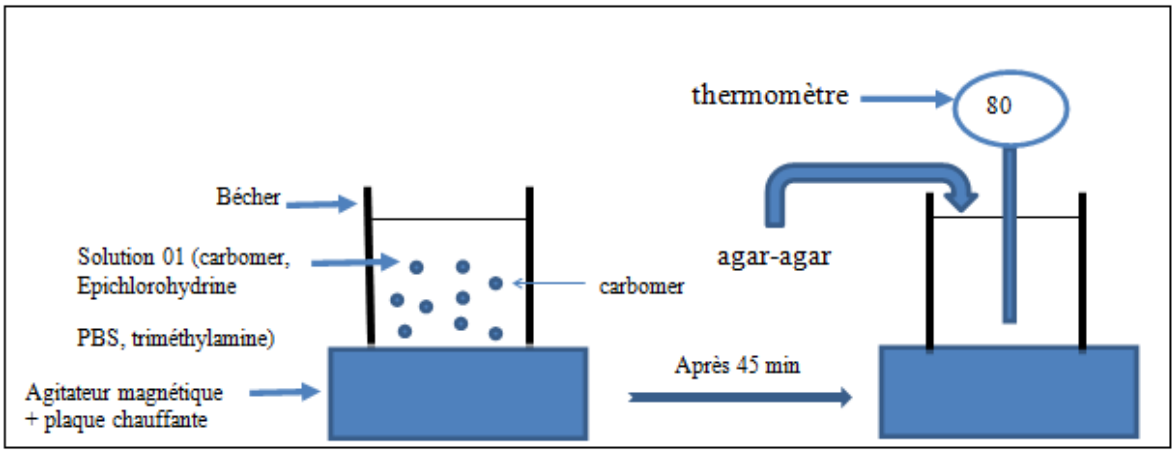
- Peser une masse de carbomer (0.5%) sur une balance analytique de précision et la faire dissoudre dans le solvant PBS
- Introduire une quantité d'épichlorohydrine.
- Mettre le mélange sous agitation magnétique (100 à 1500 trs/min) jusqu'à dissolution complété du polymère pendant 45 min
- Introduire 0.5% de agar-agar dans le mélange de polymère sous agitation magnétique (100 à 1500 trs/min) à température 80ºc pendant 30 min.
- Neutraliser le mélange à un pH= 7 par ajouté quelle que goutte de triméthylamine.

Tableau IV.4 ci-dessous reformulé les différentes concentrations de chaque composition d'hydrogel.

Tableau IV.4 . Pourcentage massique d'hydrogels à base d'épichlorohydrine.

Les formules	Carbomer (%)	Agar (%)	Epichlorohydrine (%)	Triméthylamine (%)	PBS (%)	pH
01	0.5	0.5	1	0.5	97.5	6.20
02			2		96.5	7.03
03			3		95.5	7.65
04			4		94.5	7.01
05			5		93.5	6.91
06			6		92.5	7.14

Figure IV.1. Schéma du dispositif pour la préparation d'hydrogel à base d'épichlorohydrine.



IV.2.3.3. Préparation des hydrogels à base de propylène glycol et glycérol :

- Peser une masse de carbomer (0.5%) sur une balance analytique de précision et la faire dissoudre dans le solvant PBS

  Introduire une quantité de propylène glycol et glycérol.
- Mettre le mélange sous agitation magnétique (100 à 1500 trs/min) jusqu'à dissolution complété du polymère pendant 45 min
- Introduire 0.5% d'agar-agar dans le mélange de polymère sous agitation magnétique (100 à 1500 trs/min) à température 80ºc pendant 30 min.
- on essais de neutralisé le mélange à un pH= 7 par ajouté quelle que goutte de triméthylamine

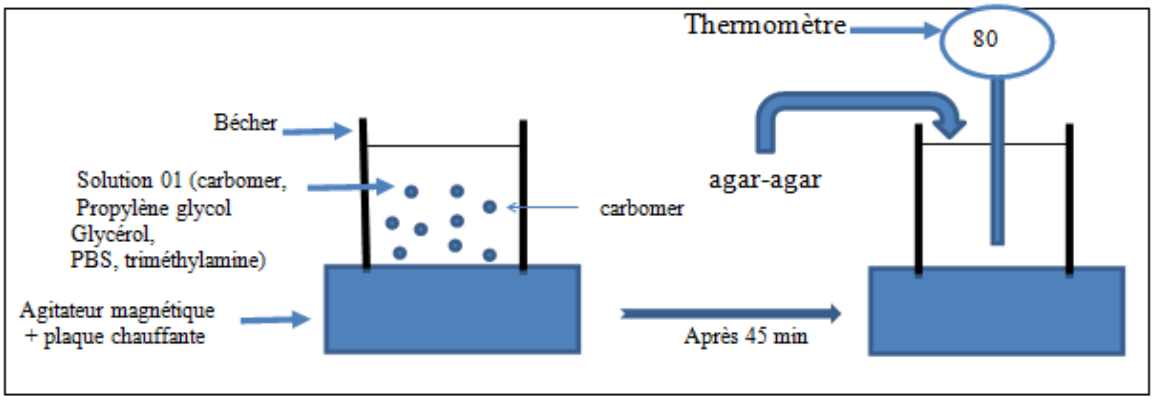


Figure IV.2 . Schéma du dispositif pour le préparation d'hydrogel à base de propylène glycol et glycérol.

Tablea ci-dessous reformulé les différentes concentrations de chaque composition d'hydrogel.

Tableau IV.5. Pourcentage massique d'hydrogels à base de propylène glycol et glycérol

LES FORMULE	Carbomer (%)	Agar (%)	Propylène glycol(%)	Glycérol (%)	Triméthylamine (%)	PBS (%)	pH
01	0.5	0.5	15	15	0.5	68.5	6.67
02			0	0		98.5	6.76
03			30	1		67.5	6.33
04			1	30		67.5	6.80
05			30	0		68.5	6.98
06			0	30		68.5	6.55

IV.2.3.4. Préparation des hydrogels et principe actif :

Nous incorporons 50% de chaque préparation d'hydrogel avec 50% de principe actif (l'insuline).

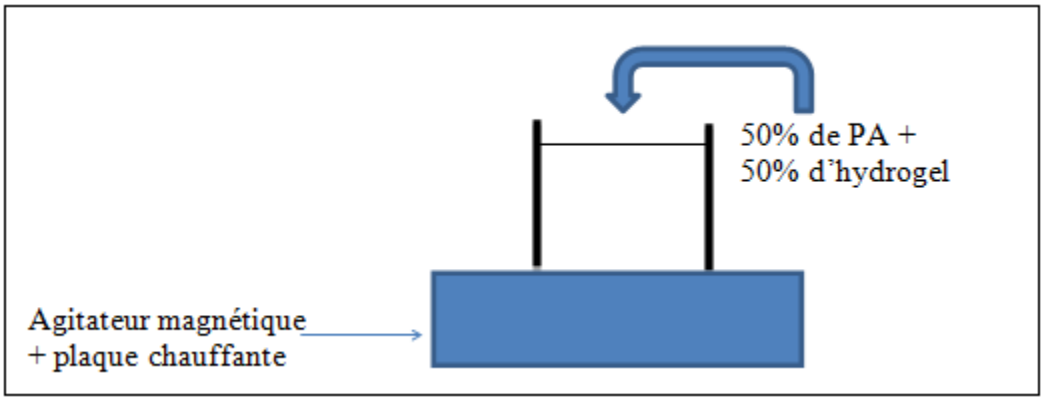


Figure IV. 3. Schéma du dispositif de l'incorporation de principe actif et les hydrogels.

- **Mesure du pH**

Apre toute cette préparation on mesure le Ph de chaque formule

- **Identification par microscopique**
  - **Principe :**

Le microscope optique nous permet d'observer des échantillons invisibles à l'œil humain ou difficilement observables. Il se base sur les lentilles pour obtenir une image agrandie de ces échantillons. Le microscope optique est composé de deux lentilles, cette lentille fonctionne donc comme une lentille convergente.

❖ **Mode opératoire :**

- Avec un seing on le mie une très petite quantité sur une lame en verre spéciale de microscope.
- On le recouvre le avec une lamelle.
- On appuie légèrement avec le doigt de la main.
- Observez-le au microscope.

➢ **La polycondensation par micro-onde**

❖ **Principe :**

Les micro-ondes sont des ondes électromagnétiques de haute fréquence que l'on trouve dans la nature à l'état dispersé. Ces micro-ondes à l'état dispersé ne peuvent pas être utilisées pour la cuisson de nos aliments. L'élément principal du four à microondes est le magnétron, un dispositif qui transforme l'énergie électrique en énergie électromagnétique sous forme de micro-ondes. Un vaste champ d'ondes électromagnétiques est créé dans la cavité du four. Les micro-ondes font vibrer les molécules d'eau contenues dans les aliments et la friction entre ces molécules produit de la chaleur. Enfin, la chaleur se diffuse dans les aliments.

❖ **Mode opératoire :**

Nous gardons la moitié de la quantité à température ambiante, par contre on met la quantité restante aux micro-ondes. Les résultats sont donnés dans le tableau suivant.

Tableau IV.6. La caractérisation de polycondensation par micro-onde.

	Agent réticulé (propylène glycol et glycérol)		Agent réticulé (épichlorohydrine)	
Les formules	**Fréquence (Hz)**	**Temps (s)**	**Fréquence (Hz)**	**Temps (s)**
01	100	15	100	5
				10
				5
02	100	30	100	5
				10
				5
03	100	60	100	5
				10
04	100	10	100	5
				10
05	100	5	/	/
06		10		

- **La réalisation d'une matrice expérimentale a base de propylène glycol et glycérol.**

  - **Mode opératoire :**

Dans cette étape on va réaliser des différentes formules pour obtenir une matrice, Afin d'assurer les meilleurs résultats d'hydrogels.

Les différentes concentrations des formules sont donne dans le tableau IV.7

Tableau IV.7. Matrice expérimentale d'hydrogels à base de propylène glycol et glycérol.

Les Formules	Propylène glycol (%)	Glycérol (%)	Temps de polycondensation (s)
01	0	0	20
02	0	1	10
03	0	1	30
04	0	2	20
05	30	0	10
06	30	0	30
07	30	1	20
08	30	1	20
09	30	1	20
10	30	1	20
11	30	2	10
12	30	2	30
13	60	0	20
14	60	1	10
15	60	1	30
16	60	2	20

IV.3. Les caractérisations d'hydrogel

IV.3.1. Etude de gonflement d'hydrogel à base propylène glycol et glycérol :

- **Principe :**

L'étude du gonflement permet d'établir la cinétique de pénétration du milieu de dissolution dans l'hydrogel. Celle étude permet d'établir son taux d'absorption et son augmentation de volume au cours du temps. L'analyse de la cinétique de gonflement est basée sur la gravimétrie. Cette méthode consiste à mesurer la

quantité de liquide absorbée par l'hydrogel en fonction du temps jusqu'à l'équilibre. Les hydrogels sont pesés puis immergées dans l'eau distillée. Trois formule hydrogel diffèrent concentration sont textes.

Tableau IV.8. Pourcentage massique des différents types d'hydrogels

Composé		Carbomer %	Agar %	Propylène glycol %	Glycérol %	Triméthylamine %	PBS %
Quantité	Formule 01	0.5	0.5	30	0	0.5	68.5
	Formule 02			30	2		66.5
	Formule 03			60	0		38.5

❖ **Mode opératoire :**

Le gonflement des polymères est déterminés en utilisant la méthode gravimétrique, les gels sont placés dans un bécher et bien recouvertes d'eau distillée, après différents temps nous retirons l'eau distillée et pesons les gels et l'eau absorbée, ensuite pesés à l'aide d'une balance analytique de précision de 10^{-4}g.

Le pourcentage d'eau absorbé, ou le degré de gonflement du au volume du liquide pénétré à l'intérieur du réseau polymérique est donné par la formule:

$$\textbf{Taux de gonflement} = \frac{m_h - m_i}{m_i} \times 100$$

Où m_i est la masse d'hydrogel à l'état initial (au temps t_0), et m_h est la masse d'hydrogel à l'état gonflé (au temps t).

IV.3.2. Etude d'érosion d'hydrogel à base propylène glycol et glycérol :

❖ **Mode opératoire :**

Les gels utilisés pour mener l'étude du gonflement des polymères s'érodent après un certain temps suivant l'étape d'équilibre après gonflement. Le pourcentage d'érosion des matrices est donné par la formule

$$\textbf{Taux d'érosion} = \frac{m_i - m_e}{m_i} \times 100$$

Où m_i est la masse d'hydrogel à l'état initial et, m_e est la masse d'hydrogel à l'état érodé.

IV.3.3. Déterminer la constante de vitesse apparente d'érosion des gels k_3.

La vitesse d'érosion, d'après les résultats expérimentaux des valeurs des masses des gels érodés est modélisée par la relation ;

$$\frac{m_e}{m_i} = B - K_3 t$$

B : le point d'intersection du droit avec l'axe des abscisses.

K_3 : la concentration de vitesse apparente d'érosion des hydrogels

t : le temps (s).

IV.4. Résultats et discussion

IV.4.1. Introduction

L'objectif du présent chapitre est de récapituler et d'interpréter les différents résultats obtenus à l'issue de l'étude expérimentale ou différents contrôles physico-chimiques tels que la spectroscopie FTIR, la conductivité, la viscosité, le PH, ces résultats ont été comparés par rapport aux limites d'acceptation décrites dans la pharmacopée européenne 2017 éditions Nº9.

IV.4.2. Résultats de l'identification et contrôle physicochimique de l'insuline

Les résultats de l'identification et contrôle physico-chimique de l'insuline sont rapportés dans le tableau IV.9. Suivant :

Tableau IV.9. Résultat de l'identification et contrôle physicochimique de polymère l'insuline.

Paramètres	Résultats	Limites d'acceptation selon la pharmacopée européenne
Caractères		
Aspect	liquide transparent clair visqueuse.	liquide transparent clair visqueuse.
Solubilité	soluble dans l'eau en donnant une solution fortement visqueuse.	soluble dans l'eau en donnant une solution fortement visqueuse.
Identification		
pH	7.5	6.70 à 8.00
Dosage (UV-VIS)	0.97	1.00

IV.4.3. Mesures de conductivité

Les résultats des mesures de la des solutions de l'insuline sont représentés dans le tableau IV.10.

Tableau IV.10. Résultats des mesures de la conductivité des solutions d'insuline

Concentration (UI/ml)	**2**	**5**	**10**	**15**	**20**	**30**	**40**	**60**	**70**	**80**	**90**
Conductivité (ms/cm)	0.116	0.168	0.400	0.606	0.736	1.010	1.316	1.877	2.21	2.50	2.61

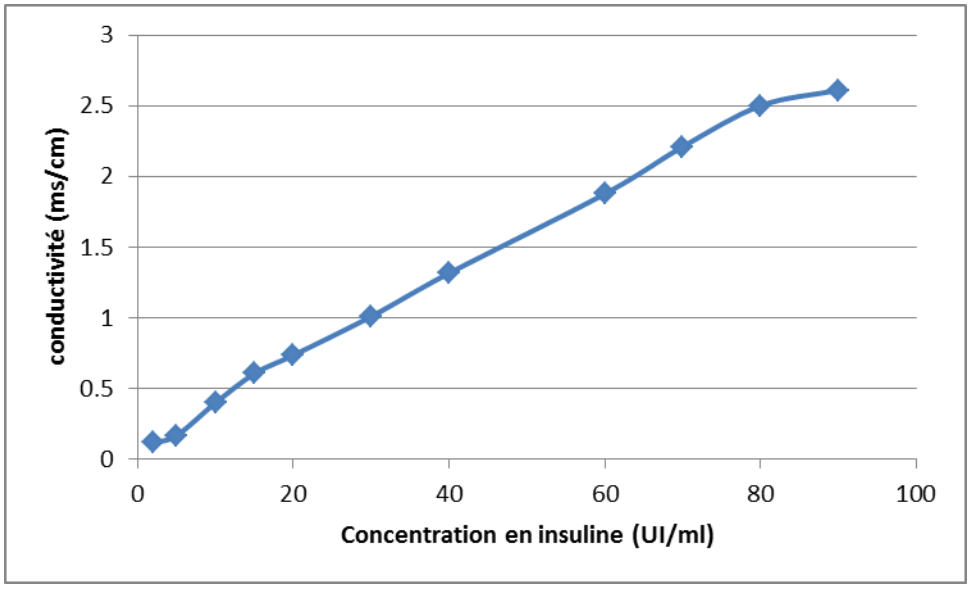


Figure IV.4. Résultats de mesure de la conductivité des solutions d'insuline en fonction de la concentration.

Ces résultats ont monté que la conductivité di l'insuline augmente avec la concentration due à l'accroissement de charges libres dans le milieu.

IV.4.4. Mesures de pH

Les valeurs de pH obtenues sont représentées dans le tableau IV.11

Tableau IV.11. Résultats des mesures du pH des solutions de l'insuline

Concentration (UI/ml)	2	5	10	15	20	30	40	60	70	80	90	100
pH	5.93	6.06	6.03	6.78	7.12	7.22	7.24	7.30	7.32	7.38	7.41	7.50

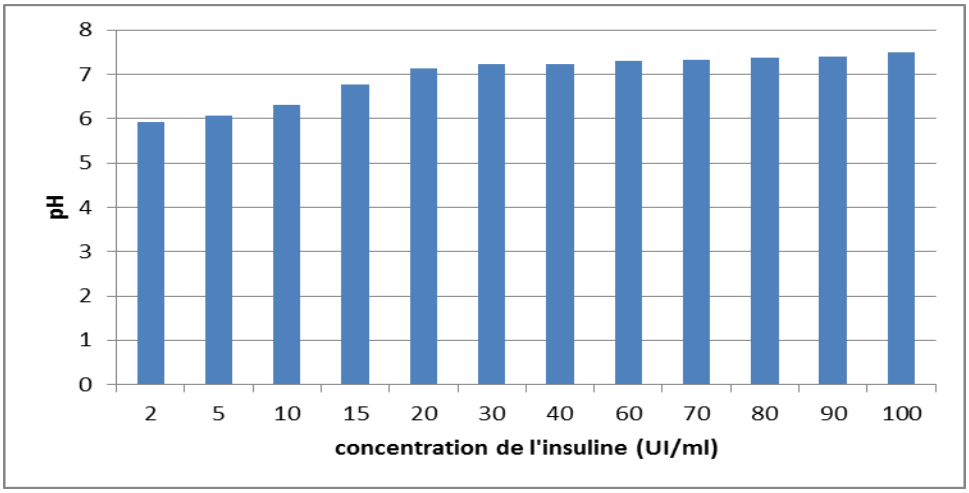


Figure IV.5. Résultats de mesure de pH des solutions de l'insuline en fonction de la concentration

On remarque, d'après les résultats obtenus, que les valeurs de pH des solutions de l'insuline varient entre 5.93 et 7.50, avec une légère augmentation en fonction de l'augmentation de la concentration en l'insuline.

IV.4.5. Détermination de la courbe d'étalonnage

Les courbes d'étalonnage sont réalisées dans de solution la courbe d'étalonnage (DO=f(c)) ont été réalisées par la mesure de la densité optique (DO) à λ= 280 nm de différentes solution de metformine à des concentrations comprises entre 2 UI/ml à 100 UI/ml

Tableau IV.12. Résultats des mesures du densité optique des solutions de l'insuline

Concentration (UI/ml)	**0**	**2**	**5**	**10**	**15**	**20**	**30**	**40**	**60**	**70**	**80**	**90**	**100**
Densité optique	0	0.013	0.028	0.071	0.108	0.16	0.252	0.35	0.564	0.67	0.782	0.87	0.97

Les résultats sont représentés dans la figure IV.6

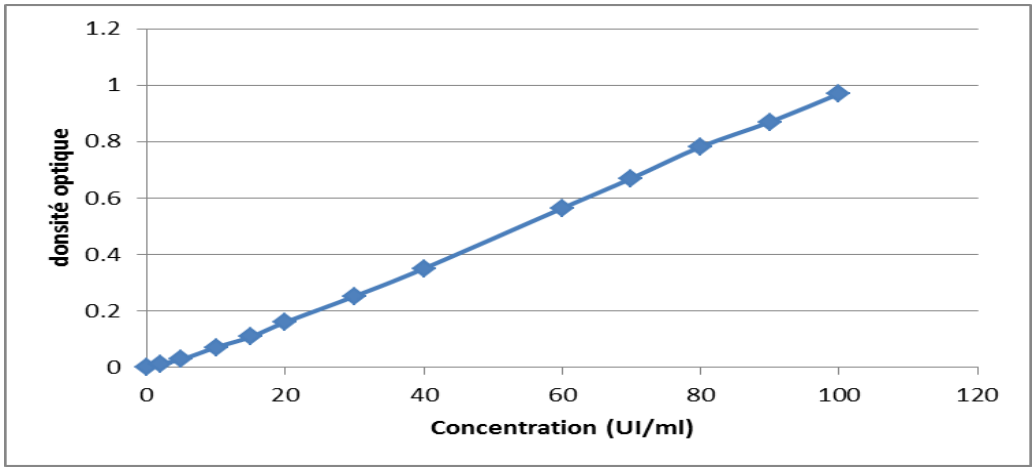


Figure IV.6. courbe d'étallonage de l'inuline dans l'UV à λ=280 nm dans l'eau distillée .

Le tabeau IV.13 . résume le resultat obtenus de courbe d'étallonnage à savoir les équations de droite d'étalonnage.

Tableau IV.13. Résultat de l'ajustement de courbe d'étalonnage du l'insuline.

Milieux de dissolution	Longueure d'onde optimale (nm)	Equation de la droite d'étalonnage
Eau distillée	280	Y= 0.008X

D'après les résultats obtenus, il apparait que la méthode de dosage du l'insuline est convenable pour notre étude étant donné qu'elle offre une bonne spécificité pour la détéction et le dosage du principe actif recherché ainsi qu' une bonne linéarité.

IV.4.6. Résultats de l'identification de l'hydrogel

IV.4.6.1. Etude du gonflement des gels à base de propylène glycol et glycérol :

Les résultats du calcul des taux de gonflement des différents gels à base du propylène glycol et glycérol sont représentés par la figure (IV.14).

Tableau IV.14. Pourcentage massique des différents types d'hydrogels

Composé		Carbomer %	Agar %	Propyléne glycol %	Glycérol %	Triéthylamine %	PBS %
Quantité	Formule 01	0.5	0.5	30	0	0.5	68.5
	Formule 02			30	2		66.5
	Formule 03			60	0		38.5

Les calculs de taux de gonflement sont représentés dans tableau IV.15

Tableau IV.15. Pourcentages massiques de gonflement des différentes concentrations de gels à base de propylène glycol et glycérol

T (min)		5	10	20	40	60	90	120
Taux de gonflement (%)	Formule 01	8.49	9.71	9.78	11.45	11.81	11.81	/
	Formule 02	7.24	11.14	15.41	17.15	19.5	19.5	/
	Formule 03	6.54	11.58	14.27	15.98	19.1	20.03	20.03

Les résultats sont représentés dans la figure IV.7

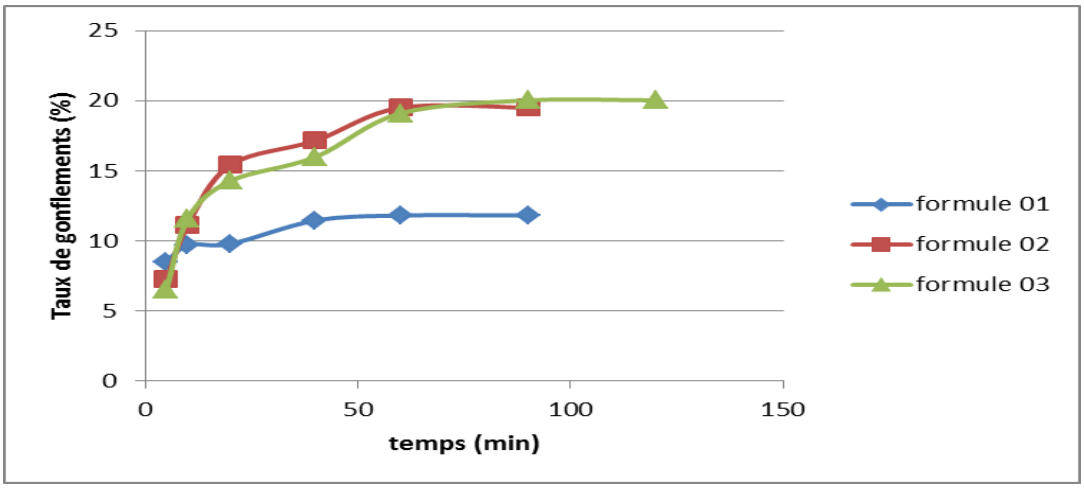


Figure IV.7. Evolution des taux de gonflement des gels à base propylène glycol et glycérol

On remarque que les taux de gonflement des gels à base de propylène glycol et glycérol augmentent en fonction de l'augmentation de la concentration du polymère.

La cinétique de gonflement présente le même profil pour tous les gels avec une amélioration des taux de gonflement avec l'augmentation de la concentration de propylène glycol et glycérol.

On remarque que le taux de gonflement augmente avec le temps pour les trois types de gels jusqu'à l'équilibre, où les polymères sont complètement hydratés.

On remarque initialement que les polymères gonflent presque da la même façon aux premiers instants de l'expérience, puis une différence nette du processus apparait entre le milieu d'eau distillée et d'hydrogel.

Ainsi, les propriétés de gonflement des gels 1et 3 à base de propylène glycol et glycérol sont beaucoup plus influencées par la composition ionique du milieu.

Dès que le gel est mis en contact avec le milieu liquide, le gonflement augmente rapidement avec des taux qui atteignent respectivement 9.71%, 11.14% et

11.58 % pour les gels 1, 2, et 3 après 10 minutes, et atteignent 11.81%, 19.5% et 19.1% après 60 mn et cela dans l'eau distillée

IV.4.6.2. Etude de l'érosion des polymères

L'étude de l'érosion est étudiée et réalisée sur les gels par analyse gravimétrique, en notant le taux de perte de masse des matrices constituant les gels lorsqu'elles sont placées longe terme dans l'eau distillée. L'érosion en fonction du temps résulte des gels à base de propylène glycol et glycérol en milieu eau distillée.

Tableau IV.16. Pourcentages massiques d'érosion des différentes concentrations de gels à base de propylène glycol et glycérol

t (min)		0	10	20	30	40	50	60	70	80	90
Taux d'érosion (%)	**Formule 01**	0	5	9.78	12.13	13.49	15	16	17	17.5	17.5
	Formule 02	0	0.28	2.13	4	7.89	14.83	21	24.9	26	27
	Formule 03	0	1	5.8	10	14	17.8	20.2	21	21.5	21.7

Les résultats sont représentés dans la figure IV.8

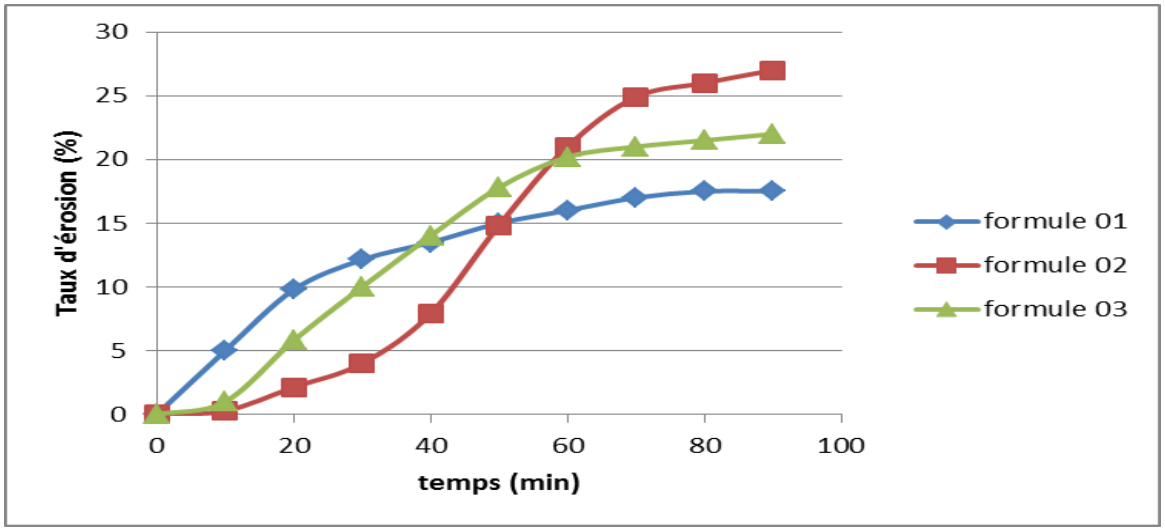


Figure IV.8. Erosion des différents gels selon la nature du milieu et du polymère

On remarque que les trois gels s'érodent en fonction du temps. Ce qu'on remarque, c'est que le gel 1 s'érode plus rapidement que les gels 2 et 3. En effet le taux d'érosion du gel 1 au bout de 90 minutes dans le milieu d'eau distillée atteint 17.5 %, lors qu'elle n'est que de 27 % pour le gel 2 et 21.7 % pour le gel 3.

La méthode qu'en se dégradant uniquement en surface, car l'hydrogel devient de plus en plus petit avec le temps. Confirment que la plupart des polymères dégradables ont une dégradation de masse. L'eau pénètre dans le réseau polymère provoquant le gonflement du gel. Cette intrusion aqueuse déclenche la dégradation chimique du polymère par scission aléatoire des chaînes et donne naissance à des oligomères et monomères. Les produits de dégradation ont habituellement des propriétés acido-basiques qui modifient le pH dans la masse polymère. La dégradation progressive change la microstructure de la masse polymère par la formation de pores à travers lesquels les oligomères et les monomères sont libérés, entraînant la perte de la matrice polymère (érosion).

IV.4.6.3. Déterminer la constante de vitesse apparente d'érosion des gels k_3.

Par la méthode des moindres carrés, nous avons déterminé les valeurs de la constante d'érosion K_3 à partir des valeurs expérimentales données en annexe 1.05. Les résultats de ses calculs sont donnés dans le tableau IV.17 :

Tableau IV. 17. Le rapport me/m_i pour les différentes concentrations de trois gels

T (min)		0	10	20	40	60	80
$\frac{m_e}{m_i}$	**Formule 01**	1.05	1	0.98	0.89	0.82	0.75
	Formule 02	1.05	1.02	0.98	0.89	0.8	0.7
	Formule 03	1.05	1	0.94	0.85	0.75	0.63

La représentation de ***me/mi*** en fonction du temps pour les trois gels et dans le milieu d'eau distillée est donné dans la figure IV.9

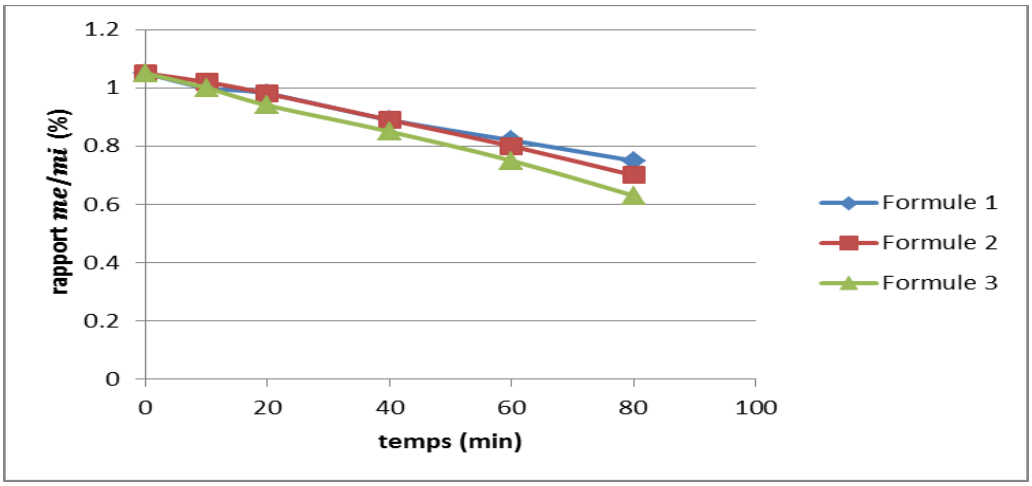


Figure IV.9. Vitesse d'érosion des différents gels dans le milieu d'eau distillée.

Les résultats de ses calculs sont donnés dans le tableau IV.18 :

Tableau IV.18. Paramètres caractéristiques pour les différents types de gels étudiés en milieu d'eau distillée.

Gels	Milieu de dissolution	$K_3 * 10^{-4}$ (%/min)
Formule 01	Eau distillée	35
Formule 02	Eau distillée	45
Formule 03	Eau distillée	55

On observe que les valeurs de la constante d'érosion k sont plus importantes dans le gel 03 par rapport aux gels 01, 02, Cela peut s'expliquer par là le fait que la constante d'érosion diminue avec l'augmentation du la concentration de gels.

IV.4.7. Résultats de la caractérisation de l'hydrogel

IV.4.7.1. Mesure de pH :

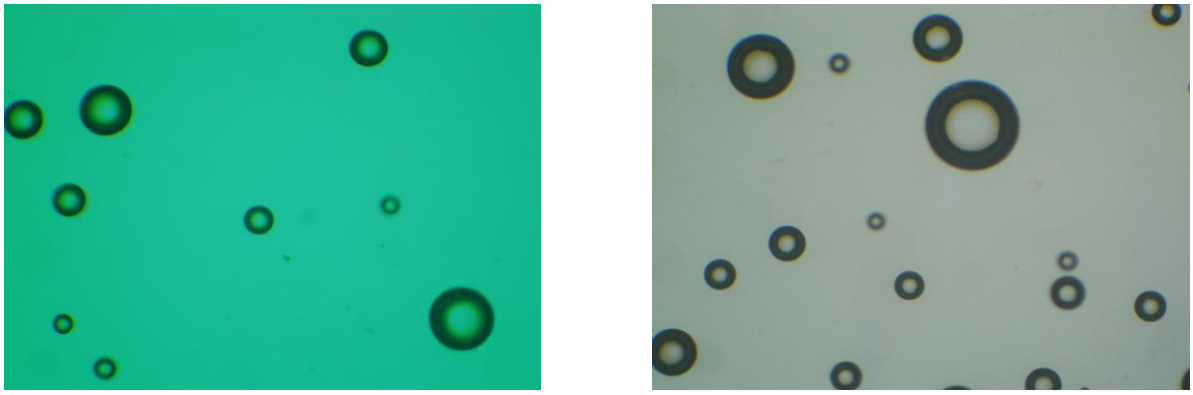
On mesure le pH de chaque préparation, sont résumer dans le tableau IV.19 :

Tableau IV.19. Résultats de mesures Le pH de chaque formule à base de propylène glycol + glycérol et épichlorohydrine

	Agent réticulé (propylène glycol et glycérol)	Agent réticulé (épichlorohydrine)
Les Formules	**Ph**	**pH**
01	6.69	7.60
02	7.00	6.58
03	7.41	7.77
04	7.64	7.92
05	6.33	7.34
06	6.68	6.73

IV.4.7.2. Caractérisation par microscope :

Les figure.ci dessous représentent les résultats de l'observation de chaque formule par microscope



a) **b)**

Figure IV.10. Représentent les hydrogels : a) propylène glycol et glycérol b) épichlorohydrine.

On remarque que vésicules de l'épichlorohydrine ils sont très riche par à pour à les préparations à base de propylène glycol et glycérol.

IV.4.7.3. Résultat de la polycondensation par micro-onde :

Tableau IV.20. Polycondensation à base de propylène glycol + glycérol et épichlorohydrine

	Agent réticulé (propylène glycol et glycérol)		Agent réticulé (épichlorohydrine)	
Les formules	**Température (°c)**	**Remarque**	**Température (°c)**	**Remarque**
01	41	Visqueux	45.6	Visqueux
			57.3	Visqueux
			39.3	Visqueux
02	49	Visqueux	43	Visqueux
			43	Liquide
			48.1	Visqueux
03	70	Bloc	41.8	Visqueux
			43	Visqueux
04	36.9	Liquide	45.6	Visqueux
			43.82	Visqueux
05	42	Visqueux	/	/
06	39.2	Liquide		

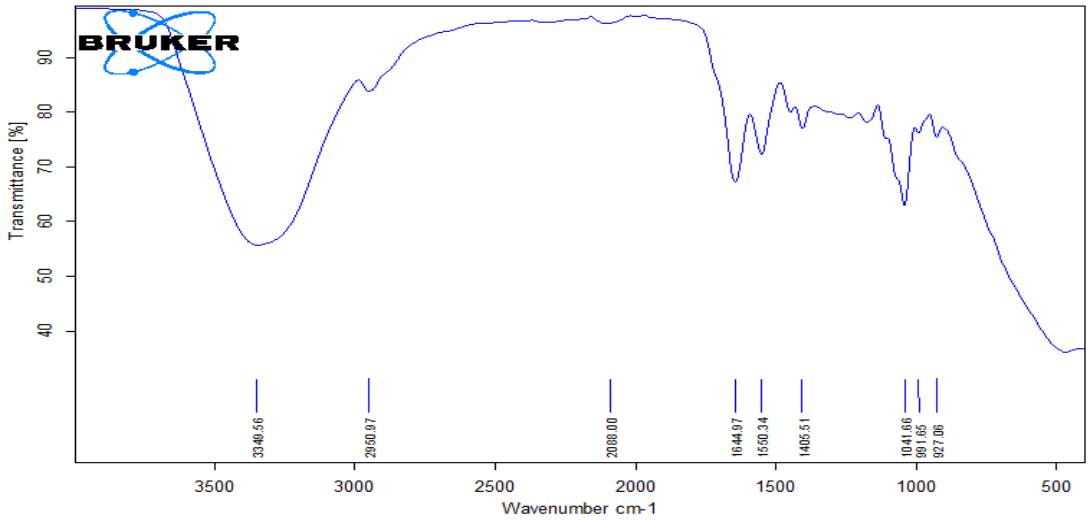
Parmi les six formules, on a noté que la formule 3 a changé son aspect en en se transformant en bloc semi-solide. Cela, nous a conduit à construire une nouvelle matrice de 16 nouvelles formules. Ces formules sont données dans le tableau ci-après.

Tableau IV.21. Résultats des mesures du pH des formule de propylène glycol + glycérol et principe actif

Les Formules	pH	pH après Principe Actif	Température (^{o}C)
01	6.61	7.06	41.4
02	6.80	7.34	39.3
03	6.84	7.30	41.1
04	7.05	7.77	38.5
05	6.99	7.23	49.6
06	6.71	7.12	51.1
07	7.00	7.55	44.3
08	6.73	7.80	47.7
09	6.95	7.41	56.4
10	6.70	7.39	43.6
11	6.85	7.50	61.6
12	6.55	7.11	60.3
13	6.91	7.60	58
14	7.13	7.10	56.3
15	6.66	7.22	66.7
16	7.10	7.49	56.9

IV.4.7.4. Analyse par FTIR :

Les spectres d'absorption infrarouge ont été enregistrés dans la gamme de nombres d'onde comprise entre 400 et 4000 cm^{-1}, avec une résolution de 8 $cm^{-1.}$. Les spectres FTIR du (épichlorohydrine + PA et propylène glycol et glycérol) sont donnés par le figure IV.11, et le figure IV.12 :



Le

Figure IV.11. spectre Le FTIR de formule 01 d'épichlorohydrine et principe actif.

Le tableau IV.22. Résume les pics caractéristiques du épichlorohydrine ainsi que les types de vibration des liaisons correspondantes**.**

Tableau IV.22. Fréquences et groupements fonctionnels attribués à l'épichlorohydrine et principe actif

Formule 1(propylène glycol + glycérol) + PA		
Bandes d'absorption (cm^{-1})	**Liaison**	**Groupement**
927,07	- CH_3 - C-OH - C-O-C	- $(CH_3)_3$-C- - R-CO-OH - δ_{sy}
991,65	- C-OH	- R-CO-OH
1041,66	- C-O-C	- δ_{sy}
1405,51	- C-N - C-O	- R-CO-NH_2 - R-CO-OH
1550,34	- NH	- R-CO-NHR - CO-C-CO
1644,97	- C=O - C=C - NH_2	- R-CO-NR'R - R-CO-NHR_1 - R-CH=CH-R'
2950,97	- C-H	- CH_3 (alcones)
3349,56	- N-H	- R-NH_2

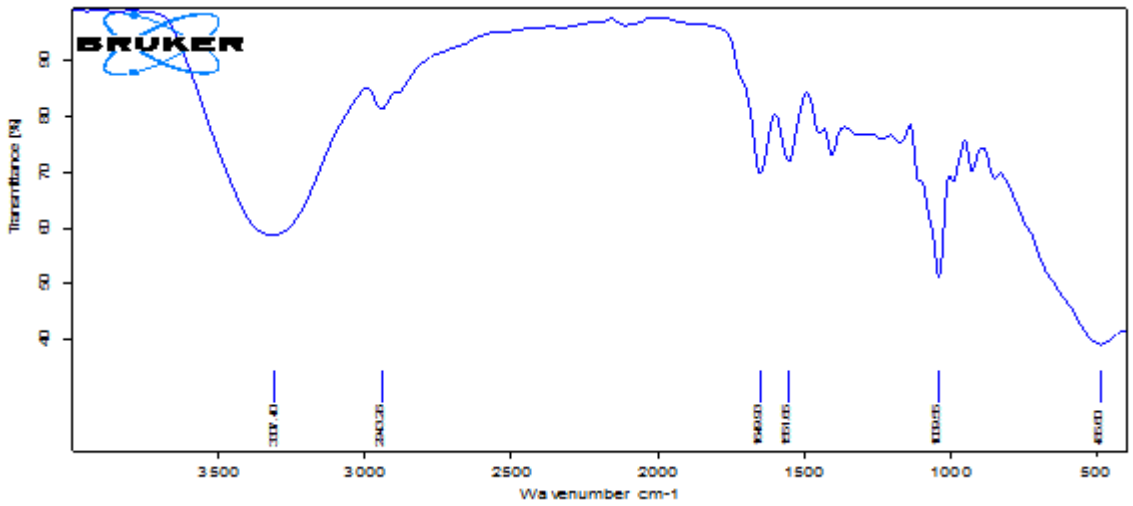


Figure IV.12. Le spectre FTIR de formule 01 propylène glycol et principe actif.

Le tableau IV.23. Résume les pics caractéristiques du propylène glycol et glycérol ainsi que les types de vibration des liaisons correspondantes**.**

Tableau IV.23. Fréquences et groupements fonctionnels attribués à propylène glycol + glycérol et principe actif

Formule 1(propylène glycol + glycérol) + PA		
Bandes d'absorption (cm^{-1})	**Attribution**	**Fonctions**
485,60		
1039,55	- R-C-O. - C-OH	- Alk-O-Ar - R-CH_2-OH
1551,65	C=C aromatique	
1649,93	- C=O - C=C - NH_2	- **R-CO-NHR_1** - **R-CH=CH-R'** - **R-CO-NH_2**
2943,26	- C-H	- CH_3 (alcanes)
3307,40	- O-H lié - N-H	- Alcools - R-NH_2

Le spectre FTIR du mélange de l'hydrogel Agar - Carbomer réticulé rapporté dans la figure IV.12montre les mêmes pics présents sur la figure IV.11, soulignant la fonctionnalisation de l'hydrogel avec des nouveaux pics, qui restent localisées dans la matrice d'hydrogel. En revanche, les hydrogels traités par l'épichloridrine (figure IV.11) ne montrent pas la présence de groupes carbonyle, rapportés dans la figure IV.12 comme typiques des nouveaux pics, soulignant l'absence complète de ces nouveaux pics et ainsi valider les pics des nouvelles liaisons établis dans l'hydrogel réticulé.

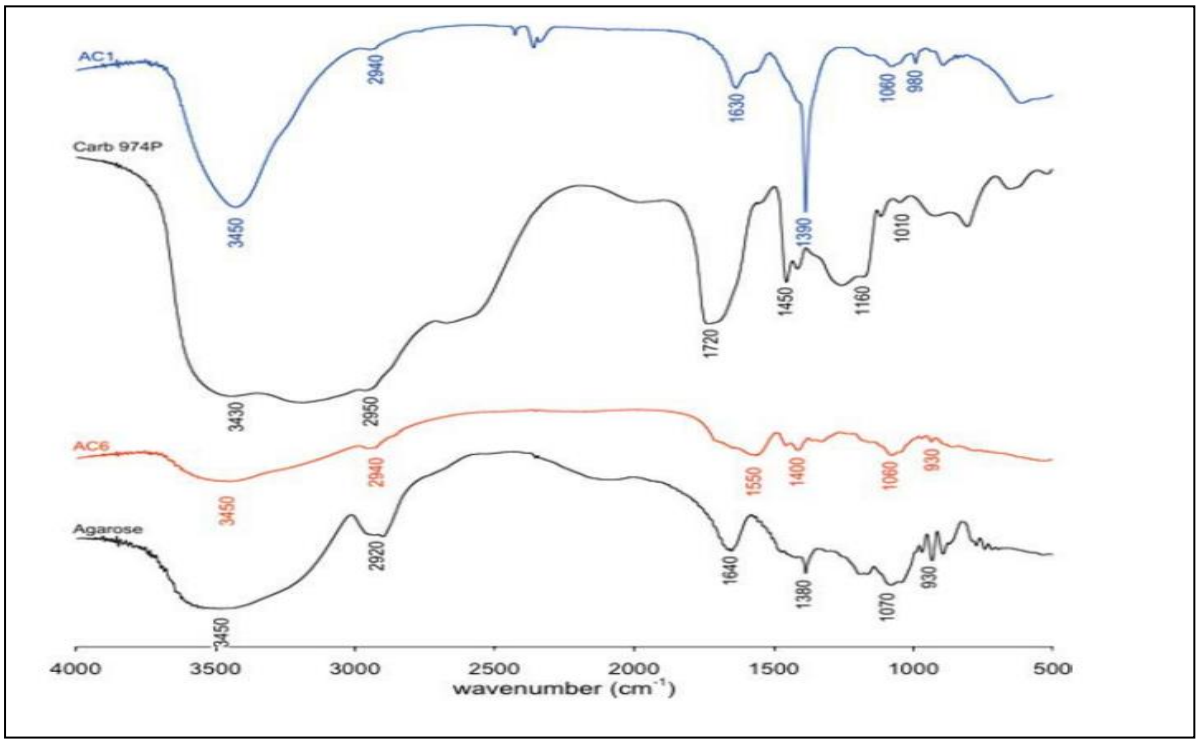


Figure IV.13. Les spectres FTIR des deux gels : traité par l'épichloridrine (tracé bleu) et traité par propylèneglycol (tracé rouge) ont été tracés en fonction de spectres des polymères impliqués dans la réaction (Cabomer et agar)

Deux hydrogels traité par l'épichloridrine et celui traité par le propylène glycol sont tracés sur la figure IV.13. Les deux spectres montrent un large pic autour de 3450 cm 1, lequel est en raison de la vibration d'étirement des liaisons OH, alors que les pics autour de 2940 cm^{-1} sont dus à l'étirement C-H. Selon notre hypothèse, la formation de liaisons ester est visible dans des pics correspondant

à une symétrie (environ 1600 cm^{-1}) et asymétrique (environ 1400 cm^{-1}) Le CO2 s'étire. Les spectres montrent également, dans la gamme 900–1000 cm^{-1}, les pics liés à l'étirement C-O-C vibration qui représente la liaison glycosidique entre les monosaccharides (typiques de la structure de l'agarose) et les groupes ester.

Les blocs de construction, ou sous-unités, des macromolécules forment une structure stable composée principalement de Les liaisons C-C, généralement appelées « squelette carbone ». Les liaisons C-C et C-H sont dites apolaires

et ont donc tendance à être peu réactifs et parfois se comportent de manière inerte dans nos conditions de dégradation. Les éléments constitutifs des macromolécules agissent comme des sous-unités discrètes car leur structure interne est constituée de C-C ; les liens entre les sous-unités sont faits par des liaisons C-O et/ou C-N : en effet, obligations dégradables impliquent généralement des atomes d'oxygène ou d'azote. Ici, les résultats obtenus par FT-IR permettent d'affirmer que le les groupes les plus importants dans les gels étudiés sont O-H, C-H, CO_2 (c.-à-d. carboxylates), vinyle, C-N, et C-O-C.

La caractérisation chimique des hydrogels est bien connue pour être une tâche difficile ; c'est principalement dû au réarrangement chimique occasionnel du réseau structure et les réticulations aléatoires se produisant pendant la gélification.

IV.8. Conclusion :

Lors de cette étude, une caractérisation du principe actif d'insuline et du carbomer et agar a été menée par différentes méthodes physicochimiques (FTIR, UV-VIS). La réticulation de l'insuline a été menée avec succès à l'aide de la méthode de gélification en présence d'un agent réticulent. En effet, ce travail nous a permis l'obtention des hydrogels qui varient en fonction de la concentration en polymère. La caractérisation des hydrogels a été réalisée du point de vue, taux de gonflement, taux d'érosion dans un milieu de dissolution.

Les taux de gonflements d'hydrogels varient (6.54% ; 20.03%) selon des différentes formules étudiées. Ce taux augmente avec l'augmentation de la concentration en propylène glycol et glycérol, atteignant un maximum à des concentrations de 60% en propylène glycol et glycérol.

L'étude a montré également que lorsque la concentration en propylène glycol et glycérol augmente dans les hydrogels dans un même milieu de dissolution dans les trois formules.

La formule 3 donne un taux maximum de 20.03% tandisqu'il est à 19.5% avec la formule 2 et 11.81% avec la formule 1.

Ces résultats indiquent qu'avec l'augmentation de la concentration en polymère, la matrice hydrophile formant les hydrogels par l'agent réticulant (propylène glycol et glycérol) est plus résistante à la libération de l'insuline.

Conclusion générale

Cette étude a montré la faisabilité de préparer des hydrogels à base de Carbomer/agarose transparents dans des co-solvants hydrophiles par homogénéisation. L'optimisation de la composition de formulation d'hydrogel telle que le ratio des biopolymères, leurs concentrations, les leurs condition polycondensation et de gélification ainsi que le type d'amplificateur de perméation utilisé et les conditions de préparation étaient impératives pour le développement d'hydrogels avec des profils de viscosité et de libération appropriés. L'objectif était de prolonger le temps de séjour de l'hydrogel dans la cavité nasale et produire par conséquent une hypoglycémie plus durable que l'effet procuré par la solution injectable. De plus, l'hydrogel intranasale d'insuline serait plus pratique pour les patients que l'injection sous-cutanée. Des études ultérieurs vont faire l'objet d'un travail de recherche visant d'étudier le profiles de libération de l'insuline à partir des différentes formules de gels élaborées en mettant l'action des paramètres influençant la libération prolongée de l'insuline.

Références

[1] Home PD *et al*. Alternative routes and methods of insulin delivery. *Neth J Med* 1985 ; 28 : 32–36.

[2] Wang B *et al*. The role of CD8+ T cells in the initiation of insulin-dependent diabetes mellitus. *Eur J Immunol* 1996 ; 26 : 1762–1769.

[3] Hinchcliffe M, Illum L. Intranasal insulin delivery and therapy. *Adv Drug Deliv Rev* 1999 ; 35: 199–234.

[4] Craft S *et al*. Therapeutic effects of daily intranasal insulin administration in early Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement* 2006 ; 2 : S63.

[5] Merkus FWHM *et al*. The influence of absorption enhancers on intranasal insulin, absorption in normal and diabetic subjects. *J Control Release* 1996 ; 41: 69–75.

[6] Luppi B *et al*. Novel mucoadhesive nasal inserts based on chitosan/hyaluronate polyelectrolyte complexes for peptide and protein delivery. *J Pharm Pharmacol* 2009 ; 61: 151–157.

[7] Wang J *et al*. Aminated gelatin microspheres as a nasal delivery system for peptide drugs: evaluation of in vitro release and in vivo insulin absorption in rats. *J Control Release* 2006; 113: 31–37.

[8] Zhang X *et al*. Nasal absorption enhancement of insulin using PEG-grafted chitosan nanoparticles. *Eur J Pharm Biopharm* 2008 ; 68 : 526–534.

[9] Kashyap N *et al*. Design and evaluation of biodegradable, biosensitive *in-situ* gelling system for pulsatile delivery of insulin. *Biomaterials* 2007 ; 28 : 2051–2060.

[10] D'Souza R *et al*. Insulin gel as an alternate to parenteral insulin: formulation, preclinical, and clinical studies. *AAPS PharmSciTech* 2005 ; 6 : E184–E189.

[11] -Aide –mémoire science des matériaux livre écrit par Michel Dupeux

[12] -**P.combette et I.Ernoult**, physique des polymères tome I : STRUCTURE, FABRICATION ET EMPLOI. Hermann éditeurs (2005).

[13] : cours de **Pr. BENRABAA Rafik** (IAP : institut algérien du pétrole), 2015.

[14] : M. Medkour, *Polymères: synthèse macromoléculaire*; offices des publications universitaires (année).

[15] :D.J. Lougnot, *Techniques d'utilisation des photons*, chap.5, collection Electra. Dopee, 85, Paris, 245, (1992).

[16]: C. Roffey, *Photodegradation of reactive species for UV-curing*, John Wileng, Chichester 1997.

[17] :H.H. Kausch et col. «Matériaux polymères» .Propriétés mécaniques et physiques, Traité des Matériaux .Presses Polytechniques et universitaires romande Lausanne vol.14 (2001).

[18] : S. Jouenne, Thèse de Doctorat ; option chimie et physicochimique des polymères ; Université Pierre et Marie Curie, (2005).

[19] :P. Combette et I. Ernoult, physique des polymères tome I : STRUCTURE, FABRICATION ET EMPLOI. Hermann éditeurs (2005).

[20] : Nomenclature, classification et formules chimiques des polymères Cécile-Anne NAUDIN Ingénieur de l'École Supérieure de Chimie Industrielle de Lyon Responsable de traités aux Techniques de l'Ingénieur.

[21] : REACH for Polymères, meilleures méthodes d'essai et techniques disponibles ©2011, smithers Rapra

[22] : **J. DorlotT, J. Massounave et al**, "des matériaux", édition de l'école polytechnique des matériaux, Juillet, (1995).

[23] : **J. Martin et al**, " traité des matériaux ", Tome 14, (2001)

[24] : Y.Zhao et al : Superabsorbent hydrogels from poly (aspartic acid) with salt-, temperature-and pH-responsiveness proprerties, Polymer, 46, 5368-5376 (2005).

[25] : Da-yong, Z-ming Wu, X.-ge Zhang, Y.-xia Wang, C. Zheng, Z. Wang, C.-xing Li,Synthesis and characterization of in situ cross-linked hydrogel based on self-assembly of thiolmodifiedchitosan with PEG diacrylate using Michael type addition, Polymer, 51, 639-64, (2010).

[26] : K.T. Nguyen, J.L. West, Photopilymerizable hydrogels for tissus engineering applications, Biomaterials, 23, 4307-4314, (2002).

[27] : X.Z.Slm, Y.Lin, F.S.Palumbo, Y.Luo, G.D.Prestwich, In situ crosslinkable hyaluronan hydrogels for tissue engineering, Biomaterials, 25 ,1339-1348, (2004).

[28] : Remondetto, G.E , Subirade, M.Paquin, P.Propriètes de rétention et de libération de micronutriments par des réseaux protéiques, 10, 1-24, (2003).

[29] : Peppas, N. ;Huang, Y. ; Torres-Lugo, M. ;Ward, J.& Zhang, J. 2000a Physicochemical, foundation and structural desing of hydrogels in medicine and biology. AnnulReview of Biomedical Engineering, 2, 9-29.

[30] : Peppas, N. A. ; Bures, P. ; Leobandung, W.& -Ichikawa, H. 2000b. Hydrogels in pharmaceutical formulations. Europeon Journal of phamaceutics and Biopharmaceutics,50, 27-46

[31] : Young, W.J., Lovell, P , A., «Introduction to Polymers », 2nd ed, Chapman&hall, london , pp.241-306, (1991).

[32] : Allcock, H .R., Lampe, F ,W., « contemporary Polymer chemistry », 2nd Ed, Prentice-hall, inc., New jersey, pp 420-442, (1990).

[33] : Hoffman**, A .S.,** Adv ;Dryg Deliv Rev.,54, 3-12,(2002).

[34] : G.D.Prestwich, Hyaluronic, acid-based clinical biomaterials derived for cell and molecule delivery in regenerative medicine, Journal of Controlled Release, 155(2), 193-199, (2011).

[35] : (a) Lopérgolo, L.C., Lugao, A.B.,Catalani, L.H., Lolymer, 44, 6217-6222, (2003) (b). Lugao, A ;B.,Rogero, S.O.,Malmonge, S.M., Radiation Phys. Chem, 63, 543-546, (202).

[36] : **Maolin, Z., Jun, Min, Y.,** Hongfei,H., Radiation Phys Chem, 58, 397-400, (2000).

[37] : Marsano, E., Bianchi, E., Viscardi , A ., Polymer, 45, 157-163, (2004).

[38] :Ostroha,J., Pong. **M.,** Lowman, **A**., Dan, **N**., Biomaterials, 25, 4345-4353, (2004).

[39] : en**, M**., Guven**, O.,** Radiation Phys. Chem, 55, 113-120, (1999).

[40] : Dusek, K., Patterson, **D., J.** Polym. Sci. : Part A-2,6, 1209-1216, (1968).

[41] : Lee, W.-F., Chhiu, R ,-J., Mater. Sci. Eng. C, 20, 167-166, (2002).

[42] : English, **A. E., Tanaka, T.**, Edelman, **E.R**., Polymer, 39, 5893-5897, (1998).

[43] :Ali, M. M., Perzanowski, H. P., Ali, S. A., Polymer, 41, 5591 -5600, (2000).

[44] : Hoffman,A. S. A commentary on the advantages and limitations of synthetic polymer-biomolecule conjugates. In Biorelated Polymers and Gels ; T. Okano, Ed. ; Academic Press : New York, 1998 ; pp 231-248.

[45] : KazutoshiHaraguchi, Nanocomposite hydrogels ; Current Opinion in solid state and Materials Science 11, 47-54, (2007).

[46] : Ali, M.m., Perzanowski, H.p., Ali, S., polymer , 41, 5591-5600, (2000).

[47] : Ofstead, R. F., Poser, C.L., Glass, J.E., « polymers in aqueous media » Performance Through Association, Glass, **J.E.**, ed., American Chemical society. 61-72. (1989).

[48] : E. W. Hennink et C.F. van Nostrum : Novel crosslinking methods to desing hydrogels. Advanced Delvery Reviews, 54, 13-36 (2002).

[49] : D.A.Rees : Shapely polysaccharides, the eighth Cal worth Medal Lecture, Biochemical Journal, 126, 257-273 (1972).

[50] : A. M. Lowman et **A.N.Peppas** : Analysis of the compexation/ decomplexation phenomena in graft copolymer networks, Macromolecules, 30, 4959-4965 (1997).

[51] : M. Hamidi, A. Azadi, P.Rafiei, Hydrogel nanoparticles in drug delivery, Advanced Drug Delivery Reviews, 60, 1638-1649, (2008).

[52] N.A. Peppas, Poly (ethylene glycol)-containing hydrogels in drug delivery, Journal of Controlled Release, 62 (1999) 81-87.

[53] A.S. Hoffman, Hydrogels for biomedical applications, Advanced Drug Delivery Reviews,54 (2002) 3-12.

[54] N.A. Peppas, Y. Huang, M. Torres-Lugo, J.H.Ward, J. Zhang, Physicochemical, foundations and structural design of Hydrogels in medicine and biology, Annu. Rev. Biomed. Eng. 2 (2000) 9-29.

[55] M. Aiache, P.Buri, Traité de biopharmacie et pharmacocinétique, 2ème Edition, Vigot, 1995.

[56] Pharmacopée Européeenne, 5ème Edition, Tome 1,2005.

[57]. R. Gendle et al, "Paramètres requises pour système à libération prolongée de médicaments", (2009), pp. 68-87.

[58]. R.K. Khar et S.P. Vyas,"diffusion contrôlée de médicament", (2002), pp. 1-50.

[59]. D.M. Brahmanker et S.B. Jaiswal, "Biopharmaceutics and Pharmacokinetics", 1ère édition, Vallabh Prakashan, (1995), pp.347-352.

[60] F. Dorvault , J. Leclerc, L'Officine, Vigot , 22ème Edition,1985.

[61] L. Krowczfiski, Extended release dosage form, Edition CRC, Boca-Raton, 1987.

[62] A. LeHir, Pharmacie galénique : Bonnes pratique de fabrication des médicaments, 8éme édition, Masson, Paris, 2001.

[63] A. Ouali, Formulation d'un médicament à libération prolongée, Thèse de doctorat d'état en science pharmaceutiques et médicales, Université de Montpellier, 1983.

[64] P.Buri, F.Puiscieux, E. Doelker, J.P.Benoit, Formes pharmaceutiques nouvelles : Aspects technologiques, biopharmaceutiques et médical, Lavoisier, Paris,1985.

[65] J.M. Aiache, J.Ph. Devissaguet, A.M. Guyot-Herman, Galenica 2 : Biopharmacie, Technique et Documentation, 2éme édition, 1982.

[66] H.A Liberman, L. Lachman, J.B.Schwartz, Pharmaceutical dosage forms: Tablets, Volume 3, 1990.

[67] United State Pharmacopeia, (USP), Edition 25, 2002.

[68] L.S.C. Wan, Matrix swelling: A simple model describing extent of swelling of HPMC matrices, International of pharmaceutics 239 (2002) 61-68.

[69] A. Denoel, F. Jaminet, Formes médicamenteuses solides divisés destines à la voie orale, Volume 3, pharmacie galénique, Nouvelle Ed., Les presses universitaires de Liège, ASBL, 1971.

[70] M. Dashevsky, K. Kolter, R. Bodmeier, pH-dependent release of a basic drug from pellets coated with the extended release polymer dispersion Kollocoatw SR 30 D and the enteric polymer dispersion Kollocoatw MAE 30 DP, European Journal of pharmaceutics and Biopharmaceutics 58 (2004) 45-49.

[71]. F.J. Rippie et J.R. Johnson, "Regulation of dissolution rate by pellet geometry". J. Pharm. Sci., (1969) pp. 58-428.

[72]. D.M. Brahmanker et S.B. Jaiswal,_"Biopharmaceutics and Pharmacokinetics", Vallabh Prakashan, (1999), pp.215-308.

[73]. P. Wong et al, "Multi-unit delivery system". US patent, (1991), 5 pp. 023-088.

[74]. Y.W. Chien,"Novel Drug Delivery System", 2ème édition, revue, (1992), pp.1-2.

[75]. G. Kupperblatt et al, "Oral delivery Using a novel controlled release technology: system design and materials selection", Proc.In.tSymp.Control.Rel.Bioact.Mater., (2000) 27 pp. 1226– 1227.

[76]. La pharmacopée européenne, (2017) édition Nº9.

[77]. British pharmacopée.