



Normandie Université

THÈSE EN CO-TUTELLE INTERNATIONALE

Pour obtenir le diplôme de doctorat

Spécialité Chimie

Préparée au sein de l'Université de Rouen Normandie
et de l'Université de Djillali Liabès

**Elaboration de polymères naturels à base de
polysaccharides pour application à la libération contrôlée**

Présentée et soutenue par
Mlle Hafida SEHIL

Thèse soutenue publiquement le 28/11/2017
devant le jury composé de

Mr Kaddour GUEMRA	Professeur à l'Université de DjillaliLiabès	Examineur
Mr Didier LE CERF	Professeur à l'Université de Normandie Rouen	Examineur
Mr Emmanuel PETIT	Professeur à l'université de Jules Verne, Amiens	Rapporteur
Mr Smain BOUSALEM	Professeure au Centre Universitaire de Ain Temouchent	Rapporteur
Mme Zohra BENGHAREZ	Professeure à l'Université de DjillaliLiabès	Directrice de thèse
Mr Elie ABOUT-JAUDET	MC (HDR) à l'Université de Normandie Rouen	Directeur de thèse

Thèse dirigée par

Mr Elie ABOUT-JAUDET
Mme Zohra BENGHAREZ

Université de Normandie Rouen
Université de DjillaliLiabès



A mes très chers parents pour l'affection qu'ils m'ont toujours portée et le réconfort moral que j'ai toujours trouvé auprès d'eux.

A mes frères.

A ma sœur Malek et ma belle sœur.

A l'âme de ma chère Karima.

A tous ceux qui me sont chers.

REMERCIEMENTS

Ce travail entre dans le cadre de la préparation d'une thèse en cotutelle réalisée au sein du laboratoire « Matériaux Avancés et Physico-chimie pour l'Environnement et la Santé », de la Faculté des Sciences Exactes de Sidi Bel Abbés et au Laboratoire « Polymères, Biopolymères et Surfaces » de l'Université de Rouen.

Avant tout, je dois remercier Dieu le tout puissant qui m'a donnée l'envie et la force pour mener à terme ce travail.

Il m'est particulièrement agréable, avant la présentation de la présente étude, d'exprimer ma reconnaissance et mes sincères remerciements à Madame Z. BEN GHAREZ, Professeure à l'Université " Djillali LIABES " et Monsieur E.About-jaudet, HDR à l'Université de Rouen, pour m'avoir encadré, guidé et éclairé dans mon travail. Je les salue respectueusement pour leur dévouement ainsi que pour l'apport précieux qu'ils m'ont prodigué.

Mes sincères remerciements vont à Monsieur K. Guemra, Professeur à la faculté des sciences exactes de l'Université "Djillali LIABES", de m'avoir fait l'honneur de présider ce jury.

Mes remerciements iront également aux autres Membres du Jury :

- Monsieur D. le Cerf, Professeur à l'Université de "Rouen"*
- Monsieur E. Petit, Professeur à l'université de "Jules Verne, Amiens"*
- Monsieur S. BOUSALEM Professeur au Centre Universitaire de Ain Temouchent,*

Qui ont bien voulu accepter que cette soutenance se fasse devant eux, ce qui m'honore et me comble.

Je me dois de présenter mes très sincères remerciements à Monsieur D. Le Cerf, Professeur à l'Université de Rouen et Directeur de l'équipe SCC (Systèmes Colloïdaux Complexes) du laboratoire Polymères, Biopolymères et Surfaces (UMR6270 CNRS-Université de Rouen), de m'avoir accueillie au sein de son laboratoire et pour son aide précieuse à la réalisation de mon travail.

Je me vois dans l'obligation de le citer pour pérenniser son souvenir dans ma mémoire. Merci donc à Monsieur Z. Souguir, pour son aide, ses conseils et sa disponibilité et son amabilité.

Merci à madame V. Dulong pour sa disponibilité et sa bonne humeur.

Pour son aimable disponibilité, je tiens à témoigner toute ma reconnaissance à Madame N. Douar, Responsable du Centre de Mesures (CMFS) de la Faculté des Sciences exactes UDL SIDI BEL ABBES. Merci Narimene pour ta disponibilité, ton accueil souriant et ta contribution au bon fonctionnement de tout le centre.

Et c'est avec plaisir que j'adresse un chaleureux témoignage de reconnaissance à Monsieur le Professeur Safage, pour son aide à la caractérisation de mes composés.

J'adresse, en cette circonstance un vibrant hommage à tous mes Enseignants qui m'ont permis de me retrouver là, grâce à leurs hautes compétences et à leur dévouement sans limite.

J'adresse mes plus vifs remerciements à tous ceux qui m'ont aidée et encouragée pour réaliser ce travail, un grand merci à Amine, Nacer, Momar, Julia, Chahrazed et Marc.

ABRÉVIATIONS/SYMBOLS

Abréviations/Symboles

AGU : Unité anhydroglucose

3AP : 3-aminopyridine.

C_0 : Concentration initiale.

C_e : Concentration à l'équilibre.

CMP: CarboxyMéthylPullulane

CP : Copolymère.

D : Coefficient de Diffusion.

D.O : Densité Optique.

DS : Degré de substitution

Eud : Eudragit.

f.g : Forme galénique.

G' : Module élastique ou de conservation

G'' : Module visqueux ou de perte

I : Monomère.

IP : Indice de Polymolécularité

K_1 : Constante cinétique de premier ordre.

K_2 : Constante cinétique de second ordre.

Lib: Libéré.

Liq : Liquide.

MALLS: Multi Angle Laser Light Scattering.

M_n : Masse molaire moyenne en nombre.

m_i : Masse initiale du principe actif ($t=0$).

m_0 : Masse initiale de la forme galénique ($t=0$).

m_t : Masse du principe actif libéré à l'instant « t ».

m'_t : Masse du liquide absorbé à l'instant « t ».

M_v : Masse molaire viscosmétrique.

M_w : Masse molaire moyenne en poids

m_{∞} : Masse à l'équilibre.

Pa : Principe actif

PABA : L'acide-p-aminobenzoïque.

p.p.m : Partie par million.

q_e : Capacité à l'équilibre.

q_t : Capacité adsorbée à tout moment t .

RL: Leichtdurchlassig (Hydrophile).

r.p.m: Rotation par minute.

RS : Schwerdurchlassig (Hydrophobe).

SEC: Size Exclusion Chromatography

STMP : Sodium trimetaphosphate

t : temps ; t_c : temps courts ; t_l : temps longs.

V_d : Volume de dilution.

V_f : Volume du flacon.

V_p : Volume du liquide prélevé

VP : N-vinyl 2-pyrrolidone.

ε : Coefficient d'extinction moléculaire.

SOMMAIRE

Introduction.....	1
Bibliographie.....	5

A-RAPPEL BIBLIOGRAPHIQUE

Chapitre I : Rappel bibliographique sur les hydrogels

Introduction.....	7
1- Considérations générales sur les hydrogels	7
2- Classification des gels.....	8
3-Méthodes pour l'obtention des hydrogels	9
3-1- Les gels physiques	10
3-2- Les gels covalents	10
3-2-1- Synthèse de réseaux covalents	11
3-2-1-1- La polycondensation	11
3-2-1-2- La polymérisation en chaîne (ou polyaddition)	12
3-2-1-3-La réticulation de chaînes préexistantes	14
3-2-1-3-1- La réticulation chimique	15
3-2-1-3-2- Réticulation par irradiation.....	15
4- Propriétés notables des hydrogels.....	16
4-1- Dégradabilité	17
4-2- Propriétés mécaniques	17
4-3- Porosité	18
4-4- Hydrogels "intelligents"	20
4-4-1- Les hydrogels sensibles au pH	21
4-4-2- Les hydrogels sensibles à la température	21
5- Exemples d'applications des hydrogels	22
5-1- Libération contrôlée de substances bioactives ou médicaments.....	22
5-2- Immobilisation cellulaire	24
5-3- Ingénierie tissulaire	25
5-4- Cosmétique	26
6- Polymères utilisées pour l'obtention des hydrogels	27
6-1- Les polysaccharides	27
6-2- Classification des polysaccharides :	28

6-3- Les exopolysaccharides	28
6-4-Le pullulane	30
6-4-1- Structure et propriétés	30
6-4-2- Applications du pullulane	31
6-5- L'alginate	32
6-6- Les hydrogels de polysaccharides	35
6-6-1- Préparation de réseaux polysaccharidiques	35
6-6-2- Gels de pullulane	36
6-6-2-1- Réseau Physique	36
6-6-2-2- Réseau Chimique	37
7- Les réseaux, définition et synthèse	38
7-1- Définition et caractéristiques générales d'un gel	38
7-2- Caractérisation des gels chimiques	39
7-2-1-Réticulat idéal, réticulat réel	39
7-2-2- La transition sol-gel et la théorie de la percolation	40
7-2-3-Fraction soluble ou fraction sol	43
7-2-4- Densité de réticulation	43
7-2-5-Le taux de gonflement	44
7-2-6-Taille de mailles	45
7-3-Techniques d'étude	45
7-3-1-La Rhéologie : un outil de choix	45
7-3-1-1- Mise en évidence de la percolation	46
7-3-1-2-Cinétique de gélification	48
7-3-1-3- Densité de réticulation	49
7-3-2-Taux de gonflement	51
7-3-2-1- Détermination de M_c	51
7-3-2-2-Taille de maille	52
Conclusion.....	53
Bibliographie.....	55

Chapitre II : Rappel bibliographique sur les formes galéniques et la diffusion de type Fickien

1- Rappel bibliographique sur les formes galéniques	65
--	-----------

1-1- La biodisponibilité et l'activité thérapeutique des principes actifs	65
1-2- Rythme d'administration et observation des traitements	66
1-3- Généralités sur les formes galéniques à libération contrôlée.....	66
1-3-a-Classification des formes à libération modifiée	67
1-3-b- Composition des formes galéniques.....	69
1-3-c- Généralités sur le copolymère matrice choisi (excipient).....	69
2- Etude théorique des transferts de matière et lois de la diffusion	70
2-1-Introduction.....	70
2-2- Protocole de transfert :	70
2-3- Cas d'une diffusivité constante	72
2-4- Cas complexe où la diffusivité est variable :	72
2-5- Traitement mathématique du modèle de diffusion selon FICK et définition du coefficient de diffusion	73
2-6- Cas d'un coefficient de diffusion constant - Solutions analytiques	74
2-7- Calcul du coefficient de diffusion	75
2-7-1- Détermination de D pour les temps courts	75
2-7-2- Détermination de « D » pour les temps longs.....	76
Bibliographie.....	77

Chapitre III : Rappel bibliographique sur La technique d'adsorption des effluents

1-Principe	78
2-Théorie de répartition des charges à l'interface solide-liquide	78
3-Types d'adsorption	79
3-1- L'adsorption physique	80
3-2- L'adsorption chimique	80
4-Les modèles d'adsorption	80
4-1-Capacité d'adsorption	80
4-2-Les modèles cinétiques d'adsorption	81
4-2-1- Modèle de la cinétique du pseudo premier ordre (modèle Lagergren)	81
4-2-2 Modèle de la cinétique du deuxième ordre	82
5-Isothermes d'adsorption	82
5-1- Isotherme d'adsorption de Langmuir.....	83
5-2- Isotherme d'adsorption de Freundlich	83

Bibliographie.....85

B- PARTIE EXPERIMENTALE

Chapitre I : Synthèse et caractérisation des hydrogels

1-Synthèse de CMP et d'hydrogels 88

1-1-Carboxyméthylation du pullulane 88

1-1-1-Réaction de carboxyméthylation 88

1-1-2-synthèse de CMP 89

1-1-3- Caractérisation 89

1-1-3-1-Degré de substitution 89

1-1-3-2-Détermination des masses molaires moyennes 91

1-1-3-2-1-Chromatographie d'exclusion stérique 91

1-2-Synthèse d'hydrogel 91

1-2-1-Protocole de synthèse 91

1-2-2-Caractérisation des gels 92

1-2-2-1-Gels de CMP 92

1-2-2-1-1-Taux de gonflement 92

1-2-2-1-2- Effet des paramètres physico-chimiques sur le gonflement 93

1-2-2-1-2-1- Effet de la force ionique du liquide gonflant 94

1-2-2-1-2-2- Effet des cations métalliques 95

1-2-2-1-2-3- Effet du pH sur le gonflement 95

1-2-2-1-2-4-Influence de la température sur le taux de gonflement 97

1-2-2-1-3- caractérisation des gels par rhéologie 98

1-2-2-1-3-1- Oscillation 98

1-2-2-1-3-2- Le rhéomètre utilisé 100

1-2-2-1-3-3- Cinétique de la réticulation 100

1-2-2-1-3-4- Détermination du point de gel 101

1-2-2-1-3-5- Influence de la concentration en agent réticulant 102

1-2-2-1-3-6- Influence de la concentration en agent réticulant sur le temps de percolation 103

1-2-2-1-4- caractérisation des gels par FTIR 104

1-2-2-2-les hydrogels à base du pullulane/ alginate 104

1-2-2-2-1-Taux de gonflement	105
1-2-2-2-1-1- Effet du pH, sel, Température, taux d'alginate et de STMP sur le gonflement	106
1-2-2-2-1-2- Caractérisation des gels par rhéologie	110
Bibliographie	114

Chapitre II : Cinétique de relargage de l'agent actif

1- Cinétique de relargage de l'agent actif à partir d'hydrogels	117
1-1-Séquestration du bleu de méthylène.....	117
1-2-Conditions expérimentales et techniques d'analyse	119
1-2-1- Composition du milieu d'étude	119
1-2-2- Dispositif Expérimental.....	120
1-2-3- Facteurs influençant les transferts de matières	121
1-3-Suivi de la libération de BM à partir des hydrogels	122
1-3-1- Vérification de l'ordre réactionnel.....	126
1-3-2- Calcul de la masse infinie	129
1-4- La libération de la 3aminopyridine (3AP) dispersé a l'intérieure du gel	130
2- Cinétique de relargage de la 3AP à partir de polymère à base de vinylpyrrolidone..	132
Bibliographie	138

Chapitre III : Elimination du bleu de méthylène

1-Cinétique d'adsorption	141
1-1-Méthodes d'analyse	141
1-2-Etude de l'élimination du bleu du méthylène par Adsorption sur les gels a base du CMP	142
1-2-1-Etude de l'établissement de l'équilibre	142
1-2-2-Paramètres affectant l'adsorption	143
1-2-2-1-Influence du pH	143
1-2-2-2- Effet de la masse de l'adsorbant	146
1-2-2-3-Effet de la concentration initiale de colorant.....	147
1-2-2-4- Influence de la force ionique (effet de sel)	149
1-2-2-5-Influence de la température	150
1-2-2-6-Influence de la concentration de l'agent réticulant sur l'adsorption du BM ...	151

1-2-2-7-Influence du degré de substitution sur l'adsorption du BM	153
1-3-Etude de l'élimination du bleu du méthylène par Adsorption sur les gels pullulane/alginate	154
1-3-1-Influence du temps de contact	154
1-3-2-Influence du pH	155
1-3-3-Influence de la concentration de l'alginate sur l'élimination du BM	157
1-3-4-Effet de la masse du sorbant	158
1-3-5-Effet de la température	160
1-3-6-Influence de la concentration de l'agent réticulant sur la quantité adsorbée de BM	160
1-4-Etude de l'élimination du bleu du méthylène par Adsorption sur les gels de pullulane	162
1-5-Modélisation des résultats de l'adsorption	169
1-5-1-Modèle cinétique	169
1-5-2-Isothermes d'adsorption	172
2-Régénération des supports	175
3-Analyse morphologique	176
Conclusion.....	177
Bibliographie	178
Conclusion générale.....	180
Perspective.....	183
Annexe	

INTRODUCTION GÉNÉRALE

Introduction générale

L'élaboration et la conception des systèmes complexes de libération nécessitent l'utilisation de matériaux avec des propriétés favorables au contact avec le tissu humain. De nombreuses études dans le domaine montrent l'importance et l'utilité des polymères (1-3), mettant en évidence leurs propriétés de biocompatibilité et d'antigénicité, qui font des composés macromoléculaires des candidats idéaux à l'élaboration des matrices pour l'inclusion et la libération des médicaments.

Le rôle du polymère n'est pas seulement celui du support pour l'inclusion du médicament, il assure dans le même temps la libération contrôlée/soutenue du principe actif, le maintien constant de sa concentration dans l'organisme à un niveau thérapeutique pour une durée plus longue et dans la majorité des cas, il réalise le transport et la protection du principe actif jusqu'à la "cible". La pharmacocinétique et la pharmacodynamique des médicaments étant influencées significativement par la nature du "transporteur", le choix du système transporteur s'avère d'une importance capitale pour l'efficacité du traitement.

Outre les exigences essentielles en ce qui concerne l'interaction avec l'organisme (la toxicité réduite ou nulle, la biocompatibilité, la formation de produits non toxiques par biodégradation etc...), l'utilisation de ces matériaux polymères est limitée par le rapport prix/qualité.

Dans le but d'élaborer les matrices pour la libération des médicaments nous avons au début utilisé un polymère synthétique à bas poids moléculaire qui présentent l'avantage du contrôle strict de la libération du médicament, ainsi que des propriétés de biocompatibilité, d'adhésivité et une grande diversité de fonctionnalités.

Notre laboratoire étudie depuis quelques années la possibilité d'élaborer des supports polymériques à une toxicité réduite à base de la N-vinyl-2-pyrrolidone (VP) (4). Le choix de ce dernier a été guidé par le fait que son homopolymère est soluble dans l'eau quelque soit sa masse molaire. C'est pourquoi nous l'avons choisi comme comonomère principal à un taux molaire initial de 96 % lors de la polymérisation de notre copolymère avec un taux de 5% en initiateur α , α' -azoisobutyronitrile (AIBN). La quantité d'AIBN utilisée permet d'obtenir des copolymères de bas poids moléculaires. Mais malgré toutes ces précautions, notre support polymérique présente une certaine toxicité.

Dans le but d'éliminer cette toxicité, nous avons orienté l'axe de recherche vers la conception de supports naturels à base de polysaccharides. Le pullulane et l'alginate sont parmi les plus abondants dans la nature, et le prix pour leur obtention est réduit. En outre, ils

présentent des propriétés variées en ce qui concerne les modifications chimiques qui peuvent avoir lieu sur ces biopolymères, en générant ainsi de nouvelles propriétés, fonctions et applications, exploitées en particulier dans le domaine biomédical (5).

L'objectif de ce travail est de concevoir des systèmes, en l'occurrence des hydrogels de polysaccharides, permettant la libération contrôlée qui peut être modulable en fonction de la nature du principe actif utilisé et qui se présentent comme des supports naturels non toxiques.

Les hydrogels de polymères sont une classe particulière de gels dans lesquels une certaine quantité d'eau est retenue par une quantité généralement beaucoup plus faible (0,1 à 10 %) de polymères ayant formé un réseau tridimensionnel. Ces systèmes combinent à la fois les propriétés d'un liquide et d'un solide. On dit que ce sont des matériaux viscoélastiques. Ils sont à la base de nombreuses applications industrielles dans l'agro-alimentaire, le biomédical, les cosmétiques, l'industrie pharmaceutique... Ils interviennent par exemple dans l'enrobage de médicaments, comme matrice pour immobiliser des enzymes ou comme supports chromatographiques. De plus, ces systèmes ont des propriétés chimiques et physiques modulables (6) selon la structure moléculaire du polymère utilisé, la concentration, l'agent gélifiant... Par conséquent, ils sont souvent l'objet d'études pour optimiser leur utilisation.

Actuellement, un certain nombre de travaux portent sur la mise au point de réseaux semi-interpénétrés ou interpénétrés à base d'un polymère principal réticulé de façon covalente et d'un polymère associé. Les chaînes du second polymère sont connectées soit par des liaisons physiques dans le premier type de réseau soit par des liaisons chimiques dans le second (7). Ces associations de différents polymères confèrent aux réseaux de nouvelles propriétés.

En vue de ces différentes applications (pharmaceutiques, biomédicales...) (8-10), il est important d'étudier les propriétés physiques et chimiques de ces réseaux. Ainsi, il est intéressant de comprendre l'évolution du matériau en cours de la gélification, de connaître la structure microscopique du gel et l'influence de celle-ci sur les propriétés de transport de masse en son sein.

L'objet de cette partie de thèse est de mener ces études sur un hydrogel particulier à base de pullulane. Outre sa qualité de servir d'exemple d'hydrogel, le gel de pullulane possède des caractéristiques propres de grand intérêt. On peut donc facilement moduler les paramètres structurels du gel, par exemple par modification du pH. C'est également un

polysaccharide disponible en grande quantité à l'état naturel. Il est non toxique, biocompatible et biodégradable.

En plus la modification du pullulane est maîtrisée et ses nombreuses fonctions alcool sont un avantage s'il y a nécessité dans le futur de greffer des fonctions pour apporter des propriétés de ciblage. Nous avons également étudié la réticulation du carboxyméthylpullulane qui est obtenue par greffage de fonctions carboxyliques sur le pullulane. L'apport de fonctions carboxyliques sur le pullulane devrait nous permettre de synthétiser des hydrogels sensibles au pH. Nous avons choisi le STMP comme agent réticulant pour sa non toxicité et la réticulation est décrite d'une manière simple dans la littérature (11).

Toujours, dans le but de concevoir un nouveau matériau support de médicament moins couteux, nous avons élaboré une matrice (réseau) à base de pullulane interpénétré par l'alginate. Nous pensons que ce matériau aura une structure semblable au gel de carboxyméthylpullulane, avec une obtention moins chère.

L'objectif principal de cette thèse de doctorat intitulée "Elaboration de polymères naturels à base de polysaccharides pour application à la libération contrôlée" constitue, évidemment, en l'obtention de nouveaux systèmes qui permettent la modélisation et un meilleur contrôle de la cinétique de libération du principe actif.

La réalisation de cet objectif général suppose la résolution de plusieurs objectifs spécifiques :

Le premier de ces objectifs est de concevoir des hydrogels permettant l'encapsulation et la libération contrôlée de principes actifs et pouvant être modulables en fonction de la nature du principe actif utilisé. Dans cette partie, deux types des gels ont été préparés, le premier à base du carboxyméthylpullulane, et le deuxième a été obtenu par la combinaison du pullulane avec l'alginate.

L'encapsulation et la libération de substances pourra se faire par diffusion passive ou contrôlée. La diffusion contrôlée peut être obtenue, selon la nature du gel, par variation de paramètres extérieurs comme la température, le pH ou la force ionique.

Le deuxième objectif est l'utilisation d'un copolymère capable de libérer, d'une manière contrôlée, le principe actif, par une réaction d'hydrolyse, suivie de sa diffusion. Pour cela, nous avons retenu le cinnaldehyde pour fixer à travers la double liaison azométhine, la 3aminopyridine. La base de SCHIFF correspondante a été ensuite copolymérisée avec le comonomère N-vinyl-2-pyrrolidone (VP). Le choix de la fonction imine $-CH=N-$ comme liaison "labile" se justifie par son hydrolyse aisée et par l'existence de nombreux

médicaments sous forme d'amines primaires. Cette fonction, contrairement aux fonctions ester, carbonate ou acétal (12) a été très peu exploitée comme jonction labile «polymère-médicament» bien que le mécanisme de son hydrolyse soit actuellement bien élucidé (13). Le protocole de l'obtention de ce copolymère a été publié (14).

A ce stade de l'étude, nous avons entamé la dispersion de la 3AP et de copolymère support dans une matrice d'Eudragit RL, en formant des formes galéniques sphériques à compositions massiques 80/20 aux pH physiologiques artificiellement reconstitués afin de suivre la libération contrôlée du principe actif, cette libération est due à l'hydrolyse de la fonction imine qui relie la molécule médicamenteuse au squelette du copolymère support et à la diffusion de ce principe actif pur, greffés sur des copolymères dérivés de la N-vinyl-2pyrrolidone et fixés sur un monoimine à travers une matrice copolymère d'Eudragit RL.

Le troisième objectif est né pendant la réalisation des réseaux pour l'inclusion des médicaments. Ces derniers ont attiré notre attention du fait de leur capacité à retenir des molécules, on peut les utiliser comme adsorbants pour éliminer des résidus médicamenteux présents dans l'eau. Pour cela, nous nous sommes intéressées à l'étude de l'adsorption du bleu de méthylène (comme modèle) sur les hydrogels élaborés. Différents paramètres expérimentaux ont été analysés comme le pH, masse d'adsorbant, concentration initiale en colorant...etc.

Ce manuscrit est divisé en deux sections. Dans la première, nous présentons une recherche bibliographique sur trois thèmes : les hydrogels, les systèmes à libération contrôlé des principes actifs et la technique d'adsorption. La deuxième section est représentée la partie expérimentale, constituée de trois chapitres et est consacrée à la synthèse et la caractérisation des hydrogels, l'inclusion et la libération des principes actifs et en fin l'élimination du bleu de méthylène.

Bibliographie:

- (1) Wulff R., Rappen G.-M., Koziol M., Garbacz G., Leopold C.S., Controlled release of acidic drugs in compendial and physiological hydrogen carbonate buffer from polymer blend-coated oral solid dosage forms , *European Journal of Pharmaceutical Sciences* , 2015, 77, 246–253.
- (2) Eswaramma S., Sivagangi Reddy N., Krishna Rao K.S.V., Carbohydrate polymer based pH-sensitive IPN microgels: Synthesis, characterization and drug release characteristics, *Materials Chemistry and Physics*, 2017, 195, 176–186
- (3) Young S., Wong M., Tabata Y. et Mikos A.G., Gelatin as a delivery vehicle for the controlled release, *Journal of Controlled Release*, 2005, 109, 256– 274.
- (4) Bengharez Z., Sehil H., Merine H., Chafi N., Synthèse et Caractérisation de Copolymères Imines Supports. Etude Cinétique de La Libération Contrôlée d'un Principe Actif Modèle, *Journal De La Société Chimique De Tunisie*, 2011, 13, 107-116
- (5) Jayakumar R., Nwe N., Tokura S. et Tamura H., Sulfated chitin and chitosan as novel biomaterials *International Journal of Biological Macromolecules*, 2007, 40, 175–181.
- (6) Rodriguez R., Alvarez-Lorenzo C., Concheiro A., Cationic cellulose hydrogels : kinetics of the cross-linking process and characterization as pH- / ion-sensitive drug delivery systems, *Journal of Controlled Release*, 2003, 86, 253–265
- (7) Mi F-L., Sung H-W., Shyu S-S., Drug release from chitosan-alginate complex beads reinforced by a naturally occurring cross-linking agent, *Carbohydrate Polymers*, 2002, 48, 61-72
- (8) Ming F., Ye M., Ziwei Z., Jiahui M., Huaping T., Xiaohong H., Biodegradable hyaluronic acid hydrogels to control release of dexamethasone through aqueous Diels–Alder chemistry for adipose tissue engineering, *Materials Science and Engineering C*, 2015, 56, 311–317.
- (9) Pitchaya T., Pathavuth M. , In vitro drug release profiles of pH-sensitive hydroxyethylacryl chitosan/sodium alginate hydrogels using paracetamol as a soluble model drug, *International Journal of Biological Macromolecules*, 2017,99, 71–78
- (10) Sachiko N., Shinobu K., Hiroyuki I., Development of chitosan-nanofiber-based hydrogels exhibiting high mechanical strength and pH-responsive controlled release, *European Polymer Journal*, 2015, 67, 50–56.
- (11) Stéphane L., Virginie D., Luc P., Didier L. and Eric C. , High-resolution nuclear magnetic resonance spectroscopy studies of polysaccharides crosslinked by sodium trimetaphosphate: a proposal for the reaction mechanism, *Carbohydrate Research*, 2007, 342, 943–953.

- (12) Moulay A.A., Chafi N., Belarbi L., Bengharez Z., Mesli A.*, Hydrolyse comparée dans les milieux homogène et hétérogène de la N-(m,p)- vinylbenzylidène-p-anisidine et de ses copolymères. Effet Retard, J. Mater. Environ. Sci. ,2013, 4, 474-481
- (13) Ali Bey A., Loukil H.F., Gosselin G., Mathieu A.et Mesli A., Influence de la structure sur l'hydrolyse des N-pyrrolylmethylene-2 anilines, J.Heterocyclic. Chem., 1982, 19 , 617-624.
- (14) Sehil H., Bengharez Z.*, El Bahri Z., Merine H. and Guemra K., 3-aminopyridine release study from polymeric supports in homogeneous and heterogeneous media, Mediterr.J.Chem., 2011, 3, 125-134.



RAPPEL BIBLIOGRAPHIQUE

CHAPITRE I

RAPPEL BIBLIOGRAPHIQUE SUR LES HYDROGELS

Rappel bibliographique sur les hydrogels

Introduction :

Les hydrogels sont des matériaux avec une structure tridimensionnelle, formés de polymères hydrophiles qui ont une capacité d'incorporer d'importantes quantités d'eau ou de solutions aqueuses (1). Dans la littérature, des études montrent la libération graduelle de protéines médicament dans la forme active des matrices polymères hydrophobiques (2). Les hydrogels ont capté l'intérêt des hommes de science grâce à leur capacité d'incorporer les principes actifs dans leur structure et de les libérer dans le milieu biologique dont ils ressemblent. Les hydrogels sont stables après le gonflage dans le milieu aqueux grâce à leur possibilité d'être modifiés physiquement et/ou chimiquement comme réponse aux stimuli externes et présentent des propriétés intermédiaires entre les liquides et les solides. Les hydrogels peuvent accumuler d'importantes quantités de liquide jusqu'à mille fois leur masse initiale (3).

1-Considérations générales sur les hydrogels :

Wichterle *et al.* ont élaboré pour la première fois des hydrogels en les utilisant comme lentilles de contact dans les années 1960 (4). Depuis, la technologie des hydrogels a progressé dans un grand nombre d'applications industrielles, telles que l'industrie agroalimentaire (5), la pharmacie ou encore le biomédical (6). Ils jouent désormais un rôle majeur dans l'ingénierie tissulaire (7), dans les biosenseurs et l'immobilisation cellulaire (8) ou encore comme vecteurs de médicaments (9). Parmi ces applications, les systèmes de libération contrôlée de médicaments à base d'hydrogels sont devenus un secteur de recherche majeur, avec plusieurs produits commerciaux déjà développés (9). De plus, le développement d'un large spectre de monomères fonctionnels continue d'élargir la versatilité des hydrogels.

Depuis, ces matériaux ont connu une ascension particulière dans le domaine biomédical, ils peuvent combiner les polymères naturels avec les synthétiques mais aussi à cause de l'existence d'une gamme variée d'agents de réticulation qui peuvent être utilisés pour obtenir des propriétés adéquates à l'application désirée.

Malgré la modification substantielle du volume lors du gonflement, les hydrogels gardent toute leur intégrité, en outre, ils sont biocompatibles et cytocompatibles (10). En réponse aux sollicitations mécaniques, les hydrogels ont un comportement élastique prononcé et lors de la

compression, une contraction du volume et une croissance de la densité sont observées (11). Les hydrogels ont une forme propre, sont des milieux transparents, en général, et sous l'action de la chaleur une perte accentuée de masse accompagnée d'une forte contraction du volume a lieu (12). Les propriétés des hydrogels ont été utilisées pour l'élaboration de systèmes transdermiques par plusieurs groupes de recherche (13,14). Kim *et al.* ont élaboré des micro-aiguilles destinées à la perforation de la peau. Les auteurs de l'étude précisent qu'ils ont utilisé le copolymère d'acide lactique et d'acide glycolique à cause des propriétés de gonflement et des propriétés mécaniques requises. L'expansion du volume des microparticules d'hydrogel au contact de milieu aqueux, sous la peau, détermine la désintégration des aiguilles et la libération du principe actif (15).

Pour le contrôle des propriétés physiques de ces hydrogels, on a recours à la réticulation des polymères par des méthodes chimiques et/ou physiques (16,17). La nature du réseau, de la structure physique, de la réticulation, la source ou le type d'interaction avec les tissus vivants sont des critères qui classifient les hydrogels dans diverses catégories.

2- Classification des gels :

La classification des gels est complexe et peut se faire en considérant divers critères (18) (fig.A.I.1) :

- La source du polymère : hydrogel naturel ou synthétique.
- La nature de la réticulation : hydrogel chimique ou physique.
- La nature du réseau polymérique : réseau homopolymérique ou copolymérique, réseau de polymères enchevêtrés.
- La charge de l'hydrogel.
- Leur durée de vie dans l'organisme : hydrogel dégradable ou non-dégradable.
- Les propriétés physiques : hydrogel conventionnel ou "intelligent".

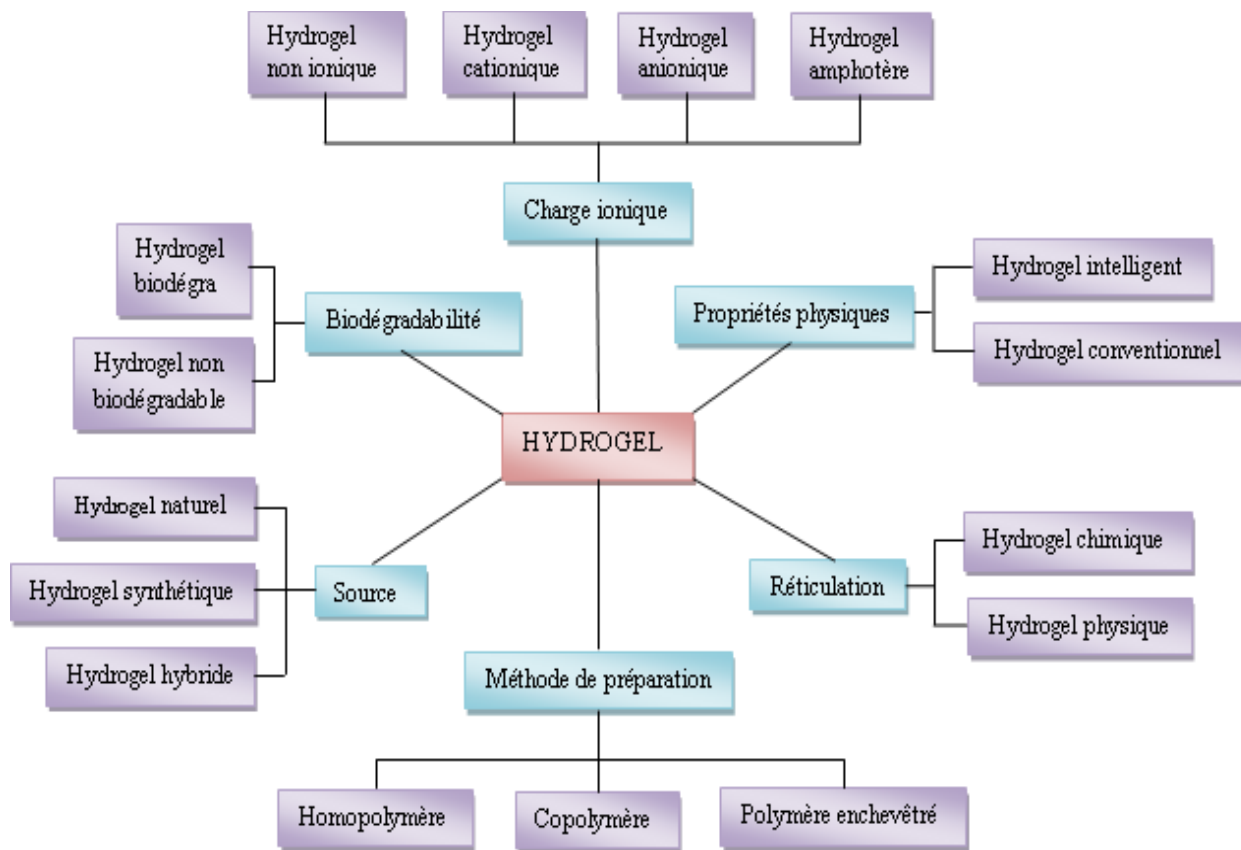


Figure A.L1 : Classification des hydrogels.

3-Méthodes pour l'obtention des hydrogels :

Les hydrogels basés sur les polymères naturels ou/et synthétiques ont prouvé leur importance dans la libération prolongée et soutenue de médicament au niveau local ou systémique. Les propriétés des hydrogels permettent l'adaptation fine des caractéristiques finales de ces matériaux conformément à l'application visée. Les propriétés mécaniques, la porosité, la biodégradabilité, la biocompatibilité, la charge électrique ou leur hydrophilie peuvent être ajustées par le choix des polymères qui forment l'hydrogel, la nature de la réticulation, le choix des conditions de polymérisation ou des groupes fonctionnels attachés au polymère (19). Les hydrogels peuvent être obtenus à l'aide des deux mécanismes principaux: les hydrogels chimiques avec des liaisons covalentes irréversibles ou physiques.

Nous évoquerons ci après les gels physiques puis aborderons de manière plus détaillée les gels covalents qui feront l'objet de notre étude expérimentale.

3-1- Les gels physiques :

La particularité des gels physiques réside dans la nature des ponts interchaînes qui résultent de liaisons de nature physique; ils possèdent une énergie finie et peuvent donc avoir des temps de vie finis. Il est ainsi possible d'obtenir des gélifications réversibles en variant par exemple la température du système (20-22) ou encore la force ionique (23).

Les principales associations physiques sont les suivantes :

- Les interactions coulombiennes (ou électrostatiques) comme dans le cas de la formation des gels d'alginate en présence de métaux divalents (24,25).
- La formation de liaisons hydrogène comme dans le cas des complexes POE/PAA.
- Des interactions hydrophobes entre par exemple des chaînes hydrophobes latérales portées par un polymère hydrosoluble comme dans le cas de carboxyméthylpullulanes hydrophobisés (26, 27)

Dans ces systèmes, les pontages sont souvent constitués par des zones de jonctions insolubles (domaines hydrophobes) comprenant une structure plus ou moins ordonnée. La figure ci-dessous présente quelques schémas de structures d'après Te Nijenhuis (20).

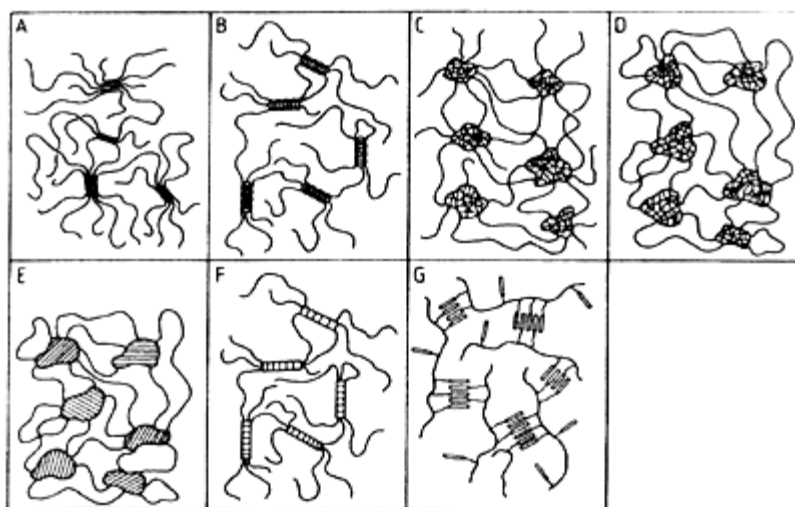


Figure A.12 : Représentation schématique de plusieurs types de gels : (A) PVC/plastifiant, (B) gélatine, (C) PS atactique dans CS₂, (D) tribloc SBS dans le tétradécane, (E) tribloc PO-POE-PO dans l'eau, (F) PMMA syndio- et iso-tactique dans le toluène, (G) cristaux liquides SCLCP

3-2- Les gels covalents :

Ils sont appelés gels chimiques ou gels vrais. Contrairement aux gels physiques, les ponts interchaînes sont constitués de liaisons covalentes irréversibles. Ces systèmes peuvent

être assimilés à des structures de masse molaire infinie. Lorsque les interactions polymère-solvant sont favorables, les gels covalents sont capables d'absorber de grandes quantités de solvant et ont la particularité de ne pas l'expulser sous l'effet d'une pression modérée. De part leur structure figée les gels chimiques sont des candidats idéaux pour une utilisation comme système séquestrant de principes actifs. La synthèse de ce type de gel est détaillée dans le paragraphe suivant.

3-2-1- Synthèse de réseaux covalents :

Les réseaux covalents peuvent être obtenus par diverses réactions chimiques qui peuvent être regroupées dans trois grandes catégories :

- Les réactions de polycondensation
- Les réactions de polymérisation en chaîne
- La réticulation de chaînes préexistantes

Il est à remarquer que dans tous ces différents modes de réticulation, la distribution des nœuds de réticulation est en grande partie due au hasard. C'est pourquoi les réseaux formés présentent de nombreux défauts comme la création de nœuds physiques ou la formation de chaînes pendantes (Figure A.I.3).



Figure A.I.3 : Représentation schématique d'un réseau covalent avec ses défauts.

3-2-1-1- La polycondensation :

Elle consiste en la formation statistique de liens covalents entre des unités monomères dont certaines possèdent au moins une fonctionnalité supérieure à deux. Lors de cette réaction

la masse molaire du polymère tend vers l'infini jusqu'à réticulation de tout le système. L'exemple classique est la synthèse du réseau polyuréthane par condensation de groupes hydroxyles provenant d'un monomère trifonctionnel avec des fonctions isocyanates d'un second monomère bifonctionnel. Ilavsky et al (28) ont ainsi synthétisé un réseau polyuréthane à partir d'un triisocyanate (le tri(para-isocyanatophenyl)thiophosphate)) et de dérivés de diéthanolamine (Figure A.I.4).

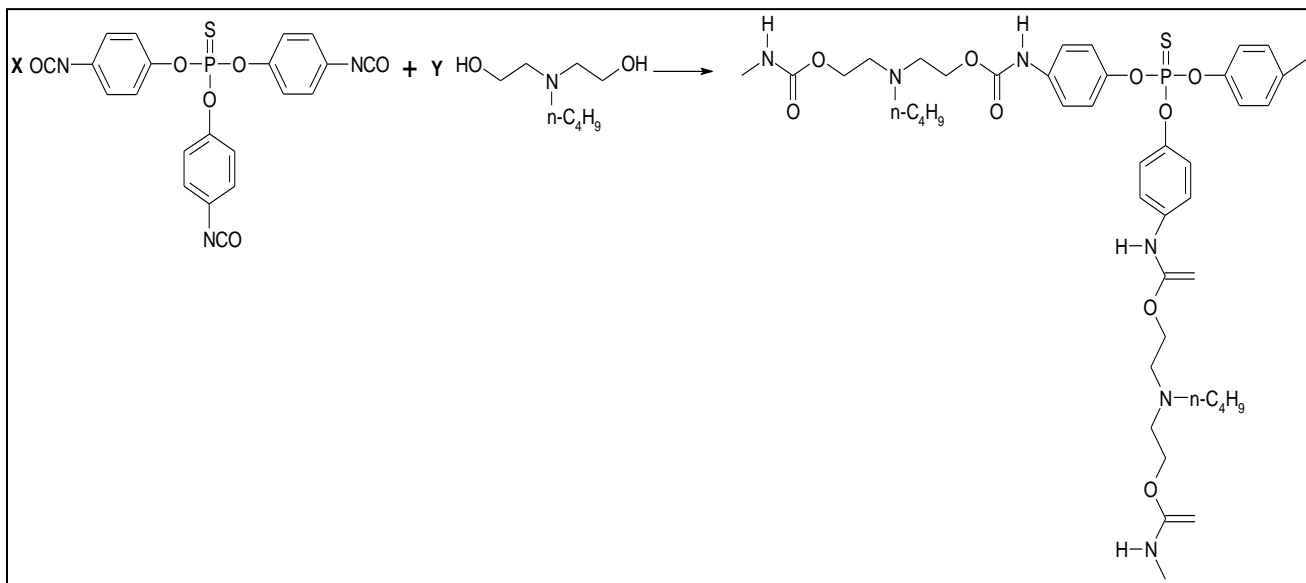


Figure A.I.4 : Exemple de polyaddition entre un diol
et le tris(para-isocyanatophenyl)thiophosphate

3-2-1-2- La polymérisation en chaîne (ou polyaddition) :

Il s'agit de réactions de copolymérisation en présence d'une quantité faible d'un monomère plurifonctionnel, ou de polymérisation de macromonomères plurifonctionnels. Cette méthode est particulièrement utilisée pour synthétiser des hydrogels dit "poreux" (29). Citons également Xue et al (30) qui ont pu préparer des hydrogels thermoréversibles (fig .A.I.5) par copolymérisation du N-isopropylacrylamide (NIPA) avec un monomère tetrafonctionnel, le N,N'-methylene bis acrylamide ou avec un monomère octa-fonctionnel, le glyoxal bis(diallyl acetal) (GLY).

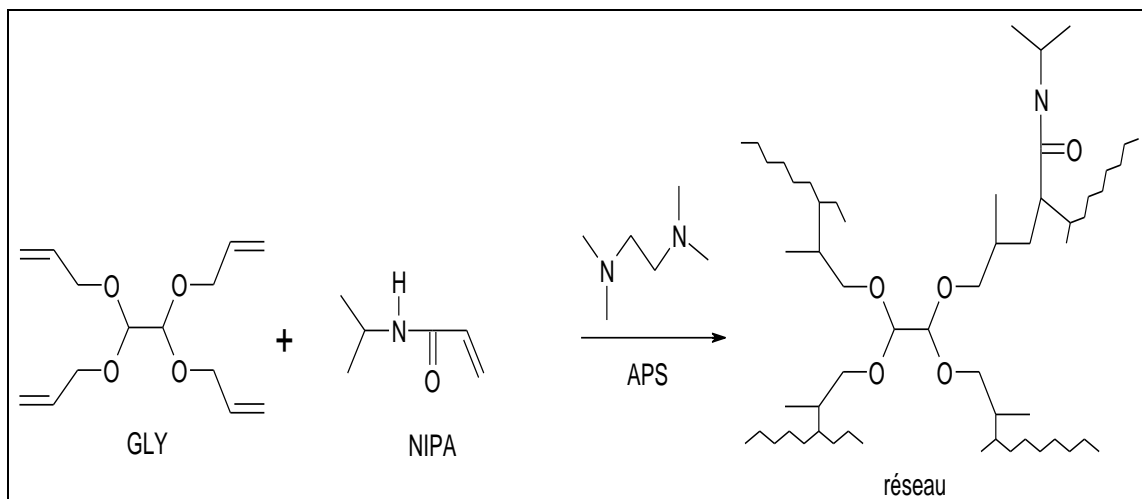


Figure A.I.5 : Copolymérisation du NIPAAm avec le GLY amorcée par le tétraméthyléthylène diamine

Cette voie de synthèse peut être étendue à la polymérisation de macromonomères comportant plusieurs fonctions polymérisables. En effet Stenekes & Hennink (31) ont obtenu des microgels à base de dextrane par polymérisation radicalaire d'un dextrane modifié (par greffage préalable de fonctions méthacrylate) amorcé par le N,N,N',N'-tétraméthyléthylènediamine (TEMED) en présence de peroxy-disulfate de potassium (KPS) (Figure A.I.6) .

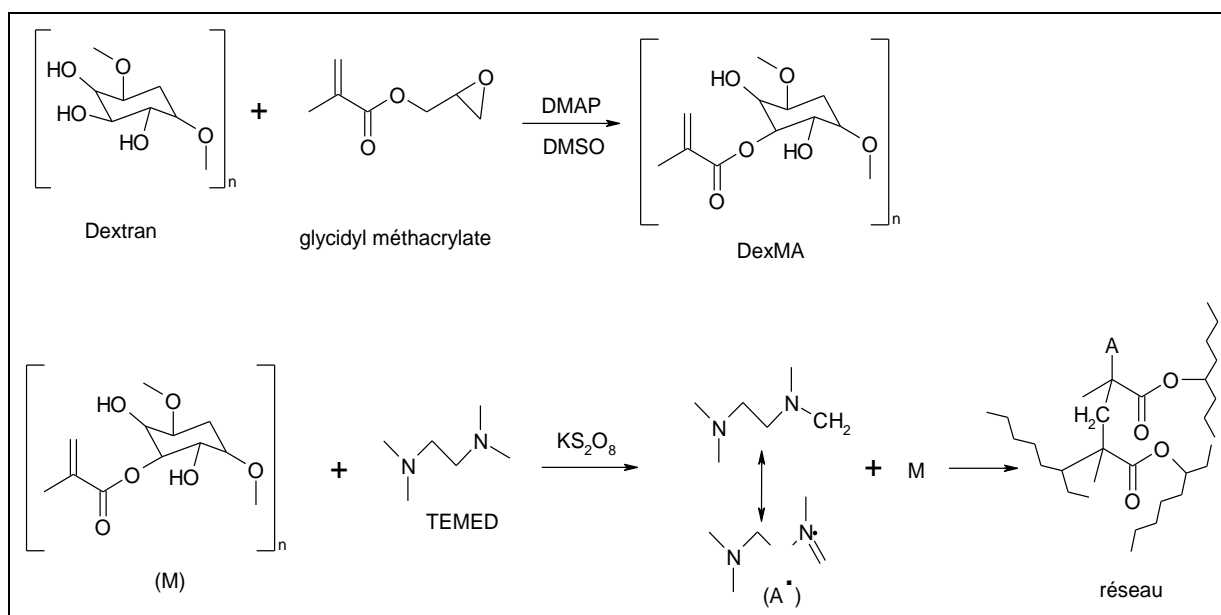


Figure A.I.6 : Modification du Dextrane en DexMA, puis polymérisation radicalaire du DexMA amorcée par le TEMED en présence de peroxyde de sulfate

Le principal inconvénient de cette méthode est l'élimination en fin de synthèse des monomères qui n'ont pas réagi, des restes d'amorceur et des éventuels homopolymères.

3-2-1-3-La réticulation de chaînes préexistantes :

Cette réticulation peut se faire en masse ou en solution. Il s'agit de ponter des chaînes linéaires et de former ainsi les nœuds de réticulation. Ce pontage peut se faire soit par réaction chimique soit par activation par rayonnement de haute énergie donnant lieu à la formation de radicaux.

3-2-1-3-1- La réticulation chimique :

L'idée est d'introduire dans le milieu réactionnel une molécule capable de réagir (appelée agent réticulant) avec les fonctions portées par le polymère. L'exemple le plus connu est la vulcanisation des caoutchoucs (32). En effet les insaturations du polyisoprène réagissent avec le soufre et forment les ponts disulfures (cette réaction à lieu en masse).

Les exemples de réticulation chimique sont nombreux. En effet, toute réaction faisant intervenir une molécule bifonctionnelle (ou plus) avec les fonctions portées par le polymère peut mener à la formation d'un réseau tridimensionnel. Citons par exemple l'addition du diethylsquarate (DES) (33) sur les groupements aminés ou la réticulation de polysaccharides (ou de polymère comportant des groupements hydroxyles) en présence d'épichlorhydrine (34,35) (fig A.I.7) ou encore la réticulation de polymères acryliques en présence de résines epoxy (36) (fig A.I.7). Si le principal avantage de ce type de réticulation est le nombre de synthèses imaginables, le désavantage majeur est tout comme précédemment (polyaddition, polymérisation) l'élimination des espèces non réactives.

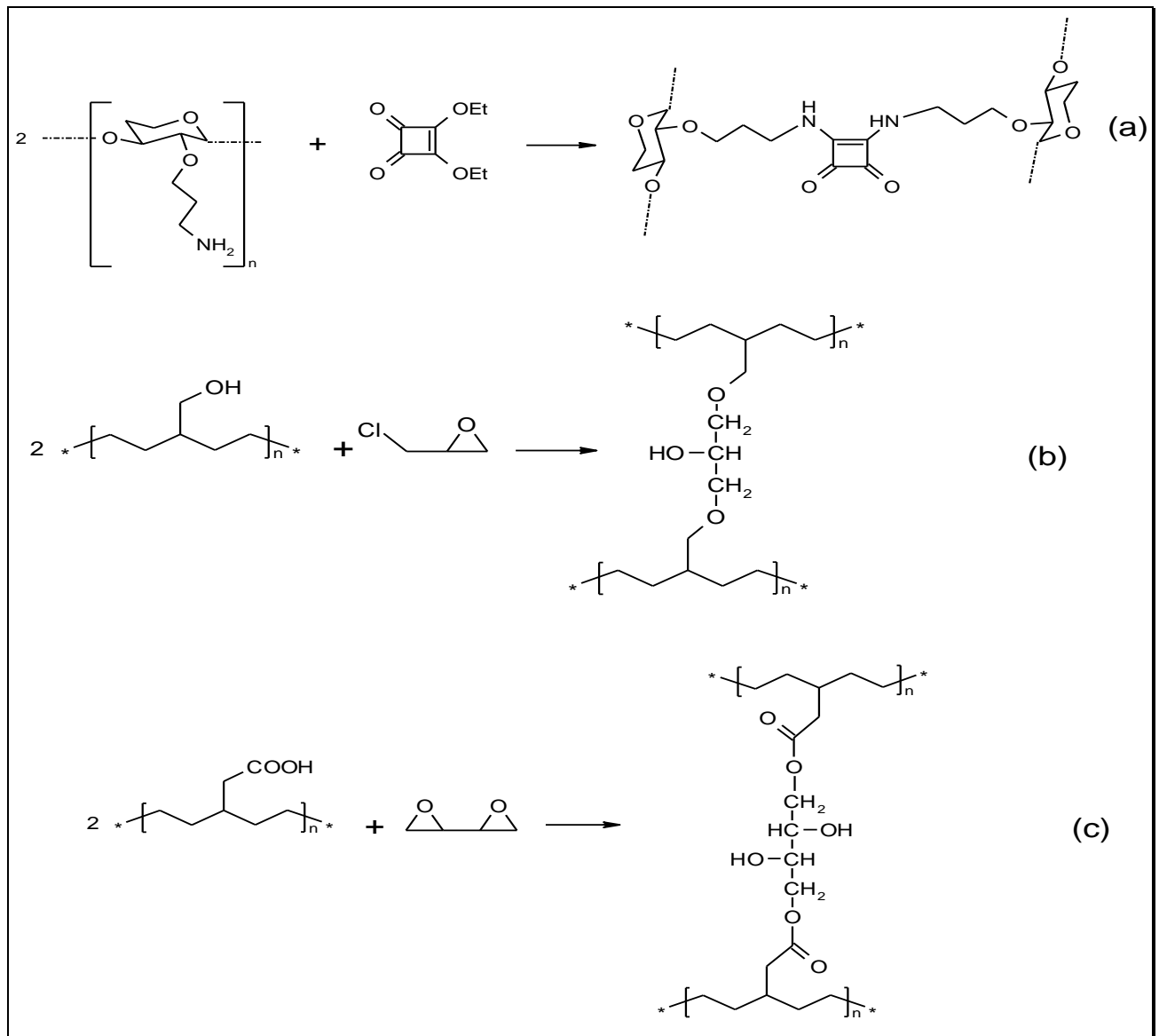
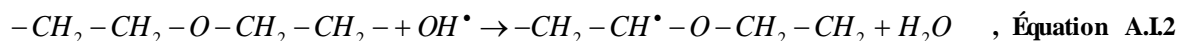
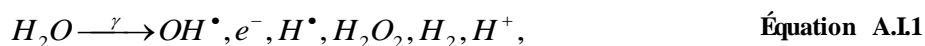


Figure A.L7 : Quelques exemples de réticulation chimique : (a) avec le DES, (b) avec l'épichlorhydrine, (b) avec une résine époxy.

3-2-1-3-2- Réticulation par irradiation

Deux grandes techniques de réticulation sont utilisées, l'irradiation par UV et l'irradiation gamma. L'irradiation UV permet la synthèse de réseaux par recombinaison de groupements insaturés (alcènes), Kim & Won (37) ont notamment utilisé cette technique afin d'obtenir des hydrogels à base de dextrane (préalablement modifié). L'irradiation gamma est souvent utilisée lors de la synthèse d'hydrogels à base de POE, ou de mélange de polymères

(38,39). Lorsqu'une solution aqueuse de POE est irradiée, il y a formation de radicaux hydroxyles (Eq A.I.1) qui peuvent arracher un hydrogène de la chaîne de POE (Eq A.I.2). Le réseau est alors formé par recombinaison de ces 'macroradicaux' :



Bien sûr cette technique ne se limite pas à la synthèse d'hydrogels à base de POE, citons par exemple Tomida et al (40) qui ont synthétisé des hydrogels à base de poly(acide aspartique), ou encore Zhai et al (41) qui ont obtenu des gels à partir d'un mélange polyvinyl alcool (PVA)/amidon.

Toutefois, il faut noter que lors de l'irradiation gamma l'apparition de radicaux sur le squelette carboné peut mener à la dégradation du polymère par coupure homolytique. Il est cependant possible de minimiser la coupure des chaînes en variant les conditions opératoires (intensité de l'irradiation, type de solvant, concentration) et selon la nature du (ou des) polymère(s).

Les avantages de cette technique sont essentiellement l'absence d'impuretés chimiques (monomères résiduels, catalyseurs...) et l'obtention de matériaux stériles. Le désavantage majeur est le risque précité de dégradation du polymère.

4- Propriétés notables des hydrogels

Les hydrogels utilisés comme biomatériaux dans les biotechnologies nécessitent certaines propriétés physico-chimiques que l'on doit pouvoir caractériser et contrôler. Deux caractéristiques importantes sont la biocompatibilité (42) et les propriétés mécaniques (43). La perméabilité dans les hydrogels est également un paramètre nécessaire à étudier aux vues des applications potentielles d'encapsulation et de relargage (44,45). Enfin, certains hydrogels dits "intelligents" voient leurs caractéristiques modifiées en réponse à un stimulus extérieur (46).

4-1- Dégradabilité :

Le contrôle de la dégradation d'un biomatériau est souvent un facteur clé dans les applications biomédicales. En se dégradant, le matériau laisse de l'espace pour la croissance d'un nouveau tissu, ou laisse diffuser les molécules bioactives. La dégradation du gel peut être contrôlée par des méthodes physiques et/ou chimiques : il est possible de jouer sur la masse molaire des polymères ou leur composition pour contrôler la cinétique de dégradation *in vivo*. Par exemple, en irradiant un alginate de haute masse molaire, on peut couper sélectivement certains types de liaisons, et ainsi former un gel qui se dégrade plus rapidement. L'utilisation d'enzymes est un exemple de méthode biologique permettant la dégradation des hydrogels (42).

4-2- Propriétés mécaniques :

Les propriétés mécaniques d'un hydrogel sont très importantes pour le choix du matériau à utiliser au regard d'une application spécifique : les propriétés attendues ne sont pas les mêmes en ingénierie tissulaire ou pour des lentilles de contact (gel mou), pour un épaississant en agroalimentaire (gel très mou), ou encore dans la fabrication de microbilles absorbant l'humidité (gel dur). Pour mieux comprendre le comportement mécanique des hydrogels, on utilise les théories d'élasticité et viscoélasticité basées sur la réponse temporelle du gel soumis à une contrainte. On peut distinguer les gels mous, comme les élastomères, qui sont viscoélastiques et possèdent un faible module de Young. Ils possèdent une contrainte seuil de plasticité à partir de laquelle la déformation est irréversible : c'est le régime de viscoplasticité.

Les gels plus rigides possèdent des modules de Young supérieurs : ils sont moins déformables et peuvent casser lorsque la contrainte dépasse une contrainte seuil de rupture. La rigidité d'un polymère réticulé provient essentiellement de la densité de réticulation et de l'énergie des liaisons. On peut par exemple, lorsqu'un hydrogel n'est pas homopolymérique, améliorer la rigidité finale du matériau en augmentant la proportion de monomères plus "solides" et en augmentant ainsi la raideur du squelette de polymères (en remplaçant par exemple des acrylates par des méthacrylates). On peut également augmenter la densité de réticulation d'un gel en augmentant la quantité d'agent réticulant ou la concentration en polymère (43).

Les conditions de formation de l'hydrogel tels que le temps de réaction, la température, la quantité et le type de solvant influent sur la structure finale du gel et peuvent également

affecter les propriétés mécaniques du gel. Par exemple, lorsque le temps de réaction avec l'agent réticulant est court, la densité de points de réticulation sera faible et le gel sera moins rigide. Le post-traitement d'un gel (addition d'un composé réagissant avec le(s) polymère(s)) peut changer la structure du réseau polymérique et modifier ses propriétés mécaniques. Enfin, le degré de gonflement d'un réseau d'hydrogel est intimement lié à sa résistance mécanique : plus il est gonflé d'eau, plus la densité de réticulation est faible (43).

L'énergie de fracture d'un hydrogel est typiquement comprise entre 0,1 et 1 J/m², ce qui est beaucoup plus faible que celle des caoutchoucs usuels ($\approx 10^3$ J/m²). De nombreux chercheurs ont pensé que cette caractéristique des gels était due à un comportement de type liquide, lié à la faible densité de chaînes de polymères et leur faible friction. Néanmoins, il existe des exemples d'hydrogels biologiques possédant d'excellentes performances mécaniques : c'est le cas du cartilage. Le challenge a donc été de développer des hydrogels qui rivalisent avec ces gels naturels. Récemment, trois nouveaux types d'hydrogels ayant de bonnes caractéristiques mécaniques ont été développés : les hydrogels "topologiques" (TP), les hydrogels "nanocomposites" (NC) et les hydrogels "à double réseau" (DR). Les gels TP possèdent des points de réticulation en forme de 8 qui peuvent glisser autour de la chaîne de polymère. Cette réticulation flexible leur permet d'être extrêmement étirables. Dans les gels NC, les chaînes de polymères sont réticulées par des blocs inorganiques de quelques dizaines de nanomètres. Ils sont également très étirables et possèdent d'autres propriétés physiques intéressantes comme une excellente transparence optique. Enfin, les hydrogels DR sont constitués de deux réseaux de polymères interpénétrés : l'un est fait d'un polymère rigide hautement réticulé, et l'autre est un polymère flexible faiblement réticulé. Ils possèdent à la fois un module de Young élevé (environ 0,3 MPa) et une grande résistance à la rupture (contrainte de rupture d'environ 10 MPa). L'invention de ces trois types d'hydrogels a permis d'étendre encore plus les champs d'applications des gels dans l'industrie (47).

4-3- Porosité :

De nombreuses applications sont basées sur la diffusion de soluté dans un hydrogel. La porosité du gel (taille des pores du réseau) et les paramètres qui affectent la diffusion d'un soluté dans le gel sont donc des caractéristiques importantes à déterminer. Il existe différents modèles mathématiques qui modélisent les phénomènes de transports dans un gel. Les chaînes de polymères bloquent ou retardent le mouvement des solutés en réduisant le volume libre

moyen disponible : elles agissent comme une barrière physique et augmentent la longueur du chemin à parcourir (48). La structure du réseau (taille des pores), la composition du polymère, la nature et la taille des solutés sont autant de paramètres à prendre en compte dans le phénomène de diffusion. Dans le cas de gels à larges pores (supérieurs à la taille des solutés) la diffusion est limitée par la tortuosité du réseau. Lorsque la taille des solutés est de l'ordre de la taille des pores de l'hydrogel, on peut déterminer leur coefficient de diffusion par diverses modélisations dont la forme générale est la suivante :

$$\frac{D_{gel}}{D_{eau}} = f(a, \Phi, \xi) \quad \text{Équation A.I.3}$$

avec D_{eau} (respectivement D_{gel}) le coefficient de diffusion du soluté dans l'eau pure (respectivement dans l'hydrogel), a la taille du soluté, Φ la fraction volumique en polymère dans le gel et ξ la taille caractéristique de la maille du réseau de l'hydrogel (9). La taille de la maille ξ peut être affectée par plusieurs facteurs incluant : le degré de réticulation du gel, la structure chimique du polymère et l'environnement extérieur (pH, température, force ionique) (Fig A.I.8). La taille caractéristique des mailles du réseau d'un hydrogel est typiquement comprise entre 5 et 100 nm. Ces tailles sont bien supérieures à la taille d'une molécule organique (médicament par exemple), et leur diffusion n'est pas retardée par la matrice du réseau de l'hydrogel. Par contre, la diffusion d'une protéine ou d'un polymère est gênée par la présence de l'hydrogel. L'interaction d'un soluté avec les chaînes du réseau peut éventuellement gêner sa diffusion, dans le cas par exemple d'un soluté chargé positivement dans un réseau anionique. En conclusion, il est nécessaire d'adapter la composition du polymère et la densité de réticulation à la taille et la composition du soluté présent dans l'hydrogel (44,45).

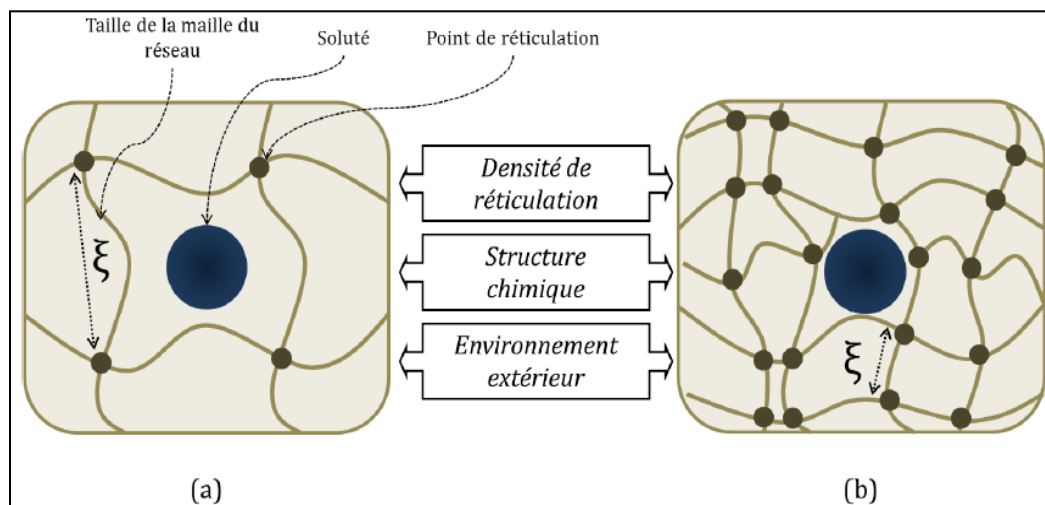


Figure A.I.8 : Schéma d'un soluté dans un hydrogel : (a) La taille du soluté est petit par rapport à la maille du réseau, il peut diffuser librement. (b) Le soluté a une taille de l'ordre de la taille de maille du réseau, il est piégé par les polymères.

4-4- Hydrogels "intelligents" :

Certains hydrogels peuvent réagir à 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 (Fig A.I.9) (46).

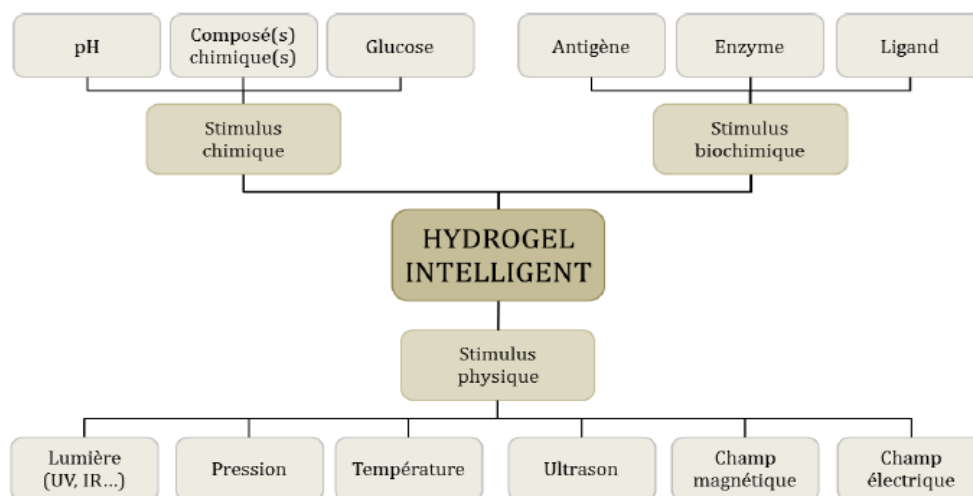


Figure A.I.9 :- Classification des hydrogels "intelligents".

Les stimuli chimiques, tels que le pH ou l'ajout d'un composé chimique, peuvent changer les interactions entre les chaînes de polymères ou entre le polymère et le solvant à l'échelle moléculaire. Les stimuli d'origine physique, tels que la température, un champ électrique ou magnétique ou encore une contrainte mécanique, peuvent affecter les interactions moléculaires. Certains hydrogels ont été développés pour combiner deux mécanismes de réponse à deux stimuli. On les appelle des réseaux polymères à réponse double. Plus récemment, les stimuli biochimiques sont considérés comme une nouvelle catégorie à part entière. Elle comprend la réponse des hydrogels à des antigènes, des enzymes, des ligands ou d'autres agents biochimiques et présente un grand intérêt pour certaines applications biomédicales (46).

4-4-1- Les hydrogels sensibles au pH

Ils sont constitués d'un squelette polymérique comprenant des groupes pendants ioniques qui peuvent accepter/donner des protons en réponse à un changement de pH : le degré d'ionisation est modifié et le changement de la charge nette des groupes pendants peut causer des transitions de volume brusque en générant des forces électrostatiques répulsives entre ces groupes ionisés. Cela donne lieu à un gonflement du gel. Il existe deux types d'hydrogels sensibles au pH : les anioniques, dans lesquels les groupes pendants peuvent être des groupes carboxyliques, ou les cationiques dans lesquels des groupes pendants peuvent être des amines. La charge ionique et le pKa du polymère, ainsi que la force ionique de la solution extérieure sont les principaux facteurs qui influent sur le degré de gonflement d'un gel sensible au pH (46).

4-4-2- Les hydrogels sensibles à la température :

Ils sont des systèmes répondant à une diminution ou à une augmentation de la température. Les hydrogels physiques thermosensibles subissent une transition sol-gel à une température critique. La gélatine est liquide pour des températures typiquement supérieures à 35°C (cette température de transition varie en fonction du grade et de la concentration en polymère). Les hydrogels chimiques thermosensibles répondent quant à eux par un changement de volume plutôt que par une transition sol-gel. Certaines interactions moléculaires, comme les interactions hydrophobes où les liaisons hydrogènes, jouent un rôle essentiel dans le changement de volume des gels à la température critique : les liaisons

hydrogènes entre le polymère et l'eau deviennent défavorables par rapport aux interactions polymère-polymère. Cela entraîne la déshydratation du système (évacuation de l'eau du réseau) et une rétraction de la structure polymérique (46). Le poly (N-isopropylacrylamide) (PNIPAAm) est le polymère sensible à la température le plus utilisé puisqu'il présente une transition de phase dans l'eau à 34°C, proche de la température corporelle (9).

5- Exemples d'applications des hydrogels :

L'objectif de cette partie n'est pas de détailler de manière exhaustive toutes les applications des hydrogels, mais plutôt de donner un aperçu des principales utilisations possibles de ces matériaux en lien avec leurs caractéristiques physico-chimiques, illustrées par quelques exemples dans les domaines du biomédical et de la cosmétique.

5-1- Libération contrôlée de substances bioactives ou médicaments :

Une des applications importantes des hydrogels est leur utilisation dans l'industrie pharmaceutique pour la libération contrôlée de molécules bioactives. Un système de libération doit pouvoir contrôler le relargage du soluté en fonction du temps. Parmi les biomatériaux disponibles, les hydrogels possèdent un ensemble de caractéristiques qui les rend très adaptés à cette application car la diffusion des molécules actives peut être contrôlée. Le choix du matériau et du réseau de l'hydrogel va gouverner la libération du médicament hors de la matrice. Un des critères les plus importants concerne le transport de la molécule active, qui peut être affecté par sa taille ainsi que les caractéristiques du réseau de polymère. La biocompatibilité est bien évidemment un facteur essentiel pour l'utilisation du matériau dans le corps humain.

Dans la plupart des applications médicales, les hydrogels biodégradables sont favorisés puisqu'ils se dégradent assez rapidement dans des conditions relativement douces, et évitent ainsi une intervention chirurgicale supplémentaire de retrait d'un implant d'hydrogel non dégradable. La prédiction du temps de dégradation des hydrogels est cruciale pour garantir le succès du relargage du médicament et maximiser les effets thérapeutiques (45). Les systèmes de distribution contrôlée de médicaments à base d'hydrogels peuvent être utilisés pour une application orale, oculaire, sous-cutanée ou épidermique. L'administration de médicaments par voie orale est la méthode la plus utilisée. Cela permet de délivrer les substances dans quatre sites spécifiques majeurs : la bouche, l'estomac, l'intestin grêle et le

colon. Les propriétés d'adhésion spécifique des hydrogels permettent d'augmenter la concentration locale en médicament et augmentent son absorption dans le corps. Plusieurs types d'hydrogels bioadhésifs ont été développés depuis les années 80 et certains sont sur le marché. Par exemple, le comprimé commercialisé sous le nom de Aftach est composé d'une couche bioadhésive d'hydroxypropyle cellulose et d'acide polyacrylique ainsi que d'une deuxième couche support non adhésive de lactose. C'est un système de délivrance locale de triamcinolone actéonide pour le traitement des aphtes (9).

Les capacités de "sondes" des hydrogels "intelligents" sont très attractives pour les applications biomédicales de relargage contrôlé de médicaments, notamment dans le traitement du diabète ou des problèmes de rythme cardiaque. Dans ces deux cas, la molécule bioactive est relarguée en réponse à des changements métaboliques, ou en présence d'une certaine molécule dans l'environnement. La libération est donc contrôlée par les besoins physiologiques en temps donné et dans un site adéquat (modulation temporelle et ciblage spécifique). De plus, la substance active est protégée par l'hydrogel d'un environnement éventuellement hostile (par exemple des enzymes et du pH acide de l'estomac) avant sa libération. C'est le cas avec les hydrogels sensibles au pH : le pH acide de l'estomac ($\text{pH} < 3$) est différent du pH neutre de la bouche. Cette différence induit un changement de comportement de l'hydrogel polycationique : son gonflement est minimal à pH neutre et le médicament est immobilisé ; dans l'estomac à pH acide, le gel est gonflé par ionisation et le médicament est libéré.

Un autre exemple est le développement de systèmes de libération d'insuline autorégulés. L'insuline, à la différence d'autres médicaments, doit être libérée en quantité et en temps précis. Cela nécessite un système de délivrance automatique sensible au glucose. De nombreux hydrogels ont été développés pour répondre à cette contrainte : ils peuvent par exemple être conçus de façon à subir une transition sol-gel réversible en fonction de la concentration extérieure en glucose. Ces hydrogels sont constitués de chaînes de polymères greffées par des molécules de glucose, ainsi que par une glycoprotéine, la Concanavaleine A (Con A). Celle-ci se lie spécifiquement aux molécules de glucose et joue ainsi le rôle d'agent réticulant. L'interaction entre le glucose et la Con A étant non covalente, la transition sol-gel est réversible. En présence de glucose dans l'environnement, les échanges entre glucoses libre et greffé donnent lieu à une transition gel-sol qui libère l'insuline par rupture des points de réticulation avec Con A (fig A.I.10). Les concentrations en Con A et en polymère greffé par le

glucose permettent d'ajuster la réponse de l'hydrogel pour une concentration spécifique en glucose libre (49).

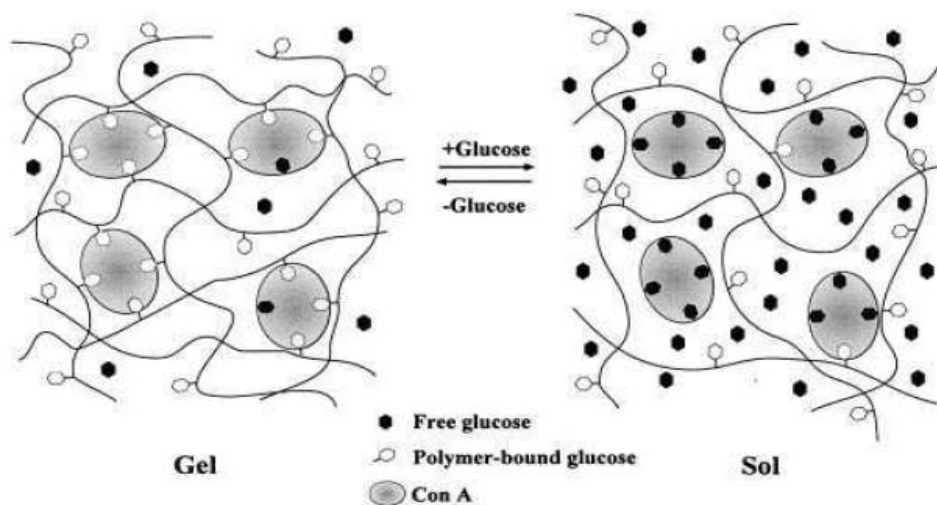


Figure A.L10 : Transition sol-gel d'un hydrogel sensible au glucose pour la libération contrôlée d'insuline. Les chaînes polymères greffées par du glucose (losanges blancs) sont réticulées de manière non covalente par la glycoprotéine Con A (cercles gris). Une transition gel-sol est amorcée en présence de molécules de glucose libre (losanges noirs) qui viennent se lier à Con A, rompant ainsi les points de réticulation et permettant à l'insuline de diffuser librement (49).

En résumé, les hydrogels jouent un rôle majeur dans les applications de relargage contrôlé de substances médicamenteuses. En jouant sur leurs caractéristiques physicochimiques, il est possible d'ajuster la diffusion des substances actives. De plus, l'utilisation des hydrogels "intelligents" permet de créer des systèmes de libération auto-régulés.

5-2- Immobilisation cellulaire :

L'immobilisation cellulaire consiste à faire croître des cellules immobilisées dans une matrice d'hydrogel. Il est donc nécessaire que cet hydrogel soit biocompatible et assure la viabilité des cellules. Il existe différentes méthodes pour immobiliser des cellules dans un hydrogel : l'adsorption, la capture ou la microencapsulation. L'adhésion est généralement utilisée pour stabiliser les cultures cellulaires et effectuer des analyses, ou pour fournir une matrice structurelle qui dirige la croissance et/ou la différenciation des cellules. Les hydrogels

utilisés pour l'adhésion doivent posséder de bonnes propriétés bioadhésives. L'affinité des cellules peut être affectée par la structure moléculaire des monomères de l'hydrogel, et ses propriétés de surface (charges). Il est possible d'améliorer l'adhésion des cellules sur l'hydrogel en greffant des protéines adhésives. D'autre part, les gels macroporeux sont la plupart du temps utilisés, afin de fournir un espace suffisant à la croissance des cellules (50). L'immobilisation cellulaire par capture diffère de l'adhésion dans le type de maintien des cellules dans l'hydrogel : ici, contrairement à l'adhésion, les cellules sont prises au piège dans la matrice par des contraintes physiques. Le réseau poreux tridimensionnel des hydrogels permet de maintenir les cellules en place tout en permettant le transport des nutriments. Les gels sont généralement polymérisés *in situ* avec les cellules, dans un moule ou dans l'air (exemple : billes de gels).

La microencapsulation consiste à enfermer des cellules ou des amas cellulaires par une membrane poreuse et semi-perméable. Ces systèmes d'encapsulation permettent par exemple la transplantation de cellules spécifiques dans le patient : elles sont fonctionnelles tout en étant protégées du système immunitaire (8).

5-3- Ingénierie tissulaire

Afin de traiter des patients ayant besoin de nouveaux tissus ou organes, une nouvelle stratégie de conception de tissus ou organes artificiels a été développée. Elle consiste à combiner les cellules du patient avec une matrice polymérique à trois dimensions qui agit comme la matrice extra-cellulaire naturelle. Cette matrice permet de délivrer les cellules à l'endroit désiré dans le corps et fournit un nouvel espace pour la croissance du tissu. Elle permet également de contrôler la structure et la fonction de ce dernier. Une grande variété de tissus artificiels peuvent être conçus par cette méthode, comme des artères, de la peau, du cartilage, des os, des ligaments ou encore des tendons. Ainsi, l'ingénierie tissulaire est apparue comme une technologie prometteuse dans la fabrication de substituts de tissu vivant ayant des propriétés similaires aux tissus naturels. Le polymère utilisé pour la matrice artificielle est un élément déterminant, puisqu'il doit être capable de mimer tous les rôles des matrices extra-cellulaires naturelles. Ces dernières sont constituées d'acides aminés et de macromolécules à base de sucres qui lient les cellules entre elles, contrôlent la structure du tissu et régulent les fonctions cellulaires, tout en permettant la diffusion des nutriments, des métabolites ou des facteurs de croissance.

Les hydrogels sont de plus en plus utilisés comme matrices pour l'ingénierie tissulaire car ils possèdent une structure ressemblant aux tissus naturels. Leur grande teneur en eau et leur porosité permettent le transport des nutriments nécessaires aux cellules et la diffusion de leurs déchets et reproduisent ainsi un environnement aqueux semblable à celui des cellules dans le corps humain. La biocompatibilité permet au gel d'exister dans le corps humain sans être nuisible aux cellules adjacentes. Les hydrogels naturels sont souvent biocompatibles, à la différence des hydrogels synthétiques qui engendrent souvent une réaction négative du corps. Le type de réticulation (covalente ou ionique) joue un rôle important. Les gels ioniques sont souvent plus faciles à fabriquer, mais les échanges avec les molécules ioniques présentes dans le corps peuvent entraîner une détérioration incontrôlée du gel. La densité de réticulation des gels covalents peut être contrôlée précisément, néanmoins la toxicité de certains agents réticulant est à prendre en compte, et l'irréversibilité du gel est souvent désavantageuse. Une alternative intéressante est d'utiliser la transition de phase de certains polymères par changement de température : des hydrogels thermo-sensibles ont déjà été utilisés en ingénierie tissulaire orthopédique (50).

5-4- Cosmétique

Les hydrogels sont également très utilisés dans le secteur de la cosmétique. Ils permettent de piéger des ingrédients actifs cosmétiques et de les libérer de manière contrôlée, grâce à un stimulus extérieur comme une variation de pH par exemple. De plus, les actifs piégés dans l'hydrogel sont protégés de l'environnement extérieur pouvant éventuellement les dégrader. Les propriétés mécaniques des hydrogels confèrent aux formulations une stabilité et une résistance utiles pour le stockage pendant plusieurs mois, voire plusieurs années, dans un flacon soumis éventuellement à des contraintes et des chocs (transport). De plus, il est possible de jouer sur la rhéologie des hydrogels et de leur donner des formes et des textures variées et adaptées à l'usage que l'on souhaite en faire (solution viscoélastique, solide plus ou moins mou, membrane fine, billes, etc...).

Dans leurs travaux, Morales et al. (51) décrivent et évaluent un traitement cosmétique contre la cellulite, dont la formulation utilise un hydrogel qui libère les actifs. Leurs études rhéologiques montrent que la formulation exhibe un comportement viscoplastique qui lui confère une texture plaisante et appropriée à l'application sur la peau. D'autre part, les profils

de relargage révèlent que les actifs ont été libérés en quantités suffisantes et dans des temps raisonnables (51).

Les principes actifs cosmétiques sont la plupart du temps des molécules instables dans l'air, sensibles à l'oxygène, aux rayons lumineux, à la chaleur et aux ions métalliques. Ainsi, des efforts considérables ont été faits dans la recherche de moyen d'encapsulation et de protection de ces molécules actives (7,52, 53). A titre d'exemple, les travaux de Lee and Kim (54) présentent le développement d'un système de relargage contrôlé par un stimulus de pH. Ils ont piégé les principes actifs dans des microparticules d'hydrogel P (MAA-co-EGMA) sensibles au pH. Durant la conservation du cosmétique dans le flacon, le pH est maintenu en dessous du pKa de l'hydrogel. Les principes actifs sont donc piégés dans le réseau. Par contre, lorsque la formulation cosmétique est appliquée sur la peau dont le pH est autour de 6, le gonflement des microparticules d'hydrogel libère les actifs qui s'absorbent dans la peau (54).

6- Polymères utilisés pour l'obtention des hydrogels :

Les hydrogels ont capté de plus en plus l'intérêt des chercheurs durant la dernière décennie grâce à leurs propriétés intrinsèques en adéquation avec les applications médicales potentielles. Leur biocompatibilité, la capacité de libération des composés hydrosolubles et à moduler leurs propriétés physico-chimiques permettent la génération de nouveaux biomatériaux avec des applications dans le domaine de la libération contrôlée des médicaments. En général, les polymères utilisés sont hydrophiles et présentent des propriétés physico-chimiques intéressantes pour leur utilisation dans les applications biomédicales. Parmi eux, le pullulane et l'alginate seront traités ci-dessous, puisque ce sont les matériaux utilisés dans le cadre de cette thèse.

6-1- Les polysaccharides

Sur le plan industriel les polymères synthétiques (origine pétrochimique) dominent encore le marché, essentiellement pour des raisons économiques et de contrôle parfait de la structure. Cependant l'épuisement des ressources d'hydrocarbure et le durcissement des normes environnementales réclament l'émergence de sources renouvelables de carbone, fournies par la nature, comme les polysaccharides.

Les polysaccharides ont donc connu ces dernières années un regain d'intérêt du fait de leur biocompatibilité et biodégradabilité. Ce sont des polymères naturels constitués

d'enchaînement de monosaccharides (sucres simples) appelés aussi oses. Ils font donc partie de la famille des glucides. Ils regroupent une grande diversité de propriétés tels que l'hydrophilie, un caractère ionique ou non et la possibilité de pouvoir subir de nombreuses modifications chimiques (greffage de nouvelles fonctions, hydrophobisation...).

6-2- Classification des polysaccharides :

Il est possible de classer les polysaccharides en fonction de leur origine ou de leur fonction naturelle qui se divise en trois grandes catégories : (les polysaccharides de réserve, de structure et exocellulaires).

- Les polysaccharides de réserve sont de véritables centrales d'énergie pour les cellules qu'elles soient animales ou végétales.
- Les polysaccharides de structure apportent rigidité et élasticité aux cellules vivantes et contribuent ainsi à leur protection.
- Enfin les polysaccharides exocellulaires produits par des micro-organismes ont pour vocation d'assurer la présence d'eau autour des micro-organismes prévenant ainsi ces derniers du phénomène de déshydratation.

Le tableau ci-après présente des exemples de polysaccharides les plus courants pour chaque catégorie précitée.

Tableau A.I.1 : Exemple de polysaccharides

polysaccharide	fonction	type de cellules
amidon	réserve	végétales
glycogène	réserve	animales
cellulose	structure	végétales
chitine	structure	animales
xanthane	exocellulaire	micro-organismes

6-3- Les exopolysaccharides :

Contrairement à l'amidon, la cellulose ou encore les pectines, de nouveaux polysaccharides ont fait leur apparition ces vingt dernières années : les polysaccharides d'origine microbienne, catégorie à laquelle appartient le pullulane.

Parmi les différentes catégories existantes (polysaccharides de la membrane cellulaire et intracellulaire), les exopolysaccharides sont couramment utilisés du fait de leur facilité de récupération, contrairement aux autres catégories qui présentent souvent des difficultés d'extraction. Leur production est donc à priori mieux contrôlable et permet une reproductibilité des lots. Le terme exopolysaccharide (EPS) ou polysaccharide extracellulaire a été proposé par Sutherland (55) et Cerning (56), il concerne les polysaccharides excrétés à l'extérieur de la cellule. Les microorganismes peuvent excréter deux types d'EPS, soit dans le milieu environnant soit le garder lié à la surface de la cellule sous forme de capsule. Selon leur composition chimique, les EPS peuvent être subdivisés en deux groupes : les homopolysaccharides et les hétéropolysaccharides. Tandis que les homopolysaccharides sont constitués d'un seul type de monomère saccharidique (dextrane, pullulane), les hétéropolysaccharides peuvent contenir plusieurs types de sucres. Le Tableau A.I.2 regroupe les polysaccharides de fermentation les plus courants et leurs principales propriétés.

Tableau A.I.2 : Principaux Polysaccharides de fermentation

Nom du polysaccharide	souche	caractère ionique	structure	propriétés
Dextrane	<i>Leuconostoc</i>	neutre	1-3 glucose/ 1-6 glucose	faible viscosité
Gellane	<i>Auremonas spp</i>	anionique	linéaire 1-4 glucose rhamnose et ac. Glucuronique	gel fort après désacétylation
Pullulane	<i>Aureobasidium pullulans</i>	neutre	linéaire 1-4 glucose / 1-6 glucose	filmogène, agent floculant
Schizophyllane	<i>Schizophyllum commune</i>	neutre	linéaire 1-3 glucose branchement latéral 1-6 glucose	pouvoir viscosifiant
Scléroglycane	<i>Sclerotium</i>	neutre	comme schizophyllane	pouvoir de suspension
Xanthane	<i>Xanthomonas campestris</i>	anionique	linéaire 1-4 glucose branchement mannose et acide glucuronique	viscosifiant gélifiant

Les EPS sont solubles dans l'eau et possèdent généralement un fort pouvoir viscosifiant. Ils entrent donc souvent en compétition avec les épaississants traditionnels tels les gommes naturelles (guar ou caroube...), les polymères extraits de plantes (alginate, pectines ou carraghénanes) et les polymères synthétiques (acrylates..) dans de nombreuses applications

industrielles. Le tableau ci-dessous résume les principales utilisations industrielles des polysaccharides.

Tableau A.L3 : Utilisations commerciales et industrielles des polysaccharides

Fonctions	Applications
Adhésif/Liant	Papier, pâte à papier, textiles, construction
Support/Vecteur	Vecteur de médicaments, fongicides, insecticides, engrais
Complexant	Récupération des métaux, contrôle de réactions, contrôle de pollution, purification de l'eau
Coagulant, Floculant	Précipitation/récupération de protéines, procédés industriels et alimentaires, traitement des déchets, clarification de boisson
Dispersant, Stabilisant ou agent actifs de surface	Industrie des cosmétiques et des soins du corps, médicaments, photographie, peinture, pigments, encres, alimentaire
Géifiant, viscosifiant épaississant	Industrie alimentaire, applications pétrolières, agents de nettoyage, cosmétiques, médicaments, lubrifiants
Matrice	Chromatographie, alimentaire, libération de substance active, immobilisation de cellules ou d'enzymes, biomédical, chirurgie
Membrane/Films	Séparation, filtration, films ou enrobages comestibles

6-4-Le pullulane :

Le pullulane est un polysaccharide extracellulaire hydrosoluble synthétisé par la levure *Aureobasidium pullulans* (ou *Pullaria pullulans*), à partir de diverses sources hydrocarbonées: monosaccharides, disaccharides et des polysaccharides (amidon). Le pullulane peut être produit à partir de déchets agro-industriels: amidon de déchets de pomme de terre, pulpe de peau de raisin, déchets d'huile d'olive, mélasse, cosses de caroube. La masse molaire de ce biopolymère varie fortement de 10 000 à 40 000 000 g.mol⁻¹ selon les paramètres de fermentation et la souche de la levure (57).

6-4-1- Structure et propriétés :

Le pullulane est un polymère neutre et linéaire de formule (C₆H₁₀O₅)_n. Il est composé d'unités maltotriose liées par des liens glycosidiques en α-1,6. Les unités maltotriose sont

constituées de trois unités de D-glucopyranose (ou anhydroglucose) liées en -1,4 (Figure A.I.11). La masse molaire d'un motif anhydroglucose (que nous noterons par la suite AGU) est 162 g.mol^{-1} .

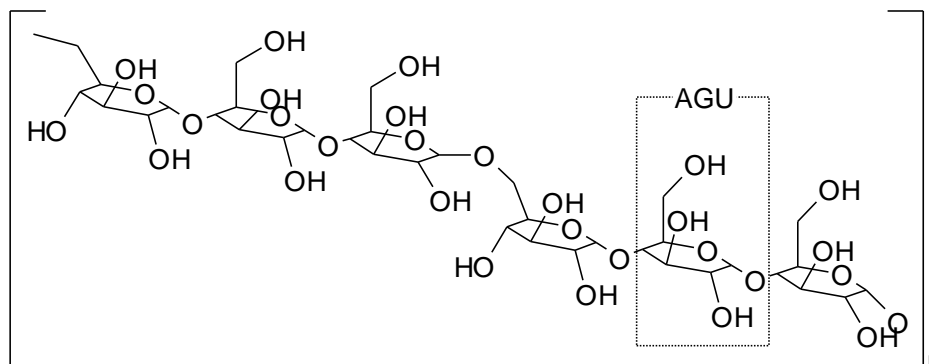


Figure A.I.11 : Formule du pullulane et d'une AGU

La présence de liaisons α -1,6 facilite la rotation au sein de la chaîne macromoléculaire et confère au squelette polysaccharidique une flexibilité importante. Le pullulane adopte dans l'eau une conformation caractéristique d'une pelote statistique linéaire flexible en bon solvant. Insoluble dans des solvants comme le méthanol ou l'acétone, le pullulane se dissout facilement dans l'eau. Il est insipide, inodore, non hygroscopique, comestible, non toxique, non immunogène et biodégradable (58) (les produits de sa biodégradation sont utilisés comme source nutritive par les microorganismes). Il forme des films et des solutions incolores. Les films de pullulane sont imperméables au dioxygène et résistants à l'huile et aux graisses (59). Enfin, la présence de nombreux groupes hydroxyle permet de modifier chimiquement le pullulane pour améliorer ses propriétés et lui en conférer de nouvelles.

6-4-2- Applications du pullulane

De part ses propriétés intéressantes, le pullulane trouve de nombreuses applications :

- Grâce à sa structure linéaire parfaitement définie et sa faible viscosité, le pullulane est utilisé comme standard d'étalonnage en chromatographie d'exclusion stérique.
- Sous forme de films, le pullulane trouve des applications en tant qu'emballage alimentaire imperméable au dioxygène, évitant l'oxydation et maintenant l'arôme, la saveur et la fraîcheur des produits. Par ses propriétés filmogènes, ce polysaccharide est aussi utilisé comme agent

de surface sur divers objets (enrobage de bouteilles de verre). Il est intéressant pour les problèmes de recyclage car il peut par exemple remplacer la couche d'aluminium dans les cartons d'emballage de boissons.

- Le pullulane est également utilisé comme additif dans les formulations alimentaires. En remplacement partiel de l'amidon, il donne aux aliments et aux boissons des propriétés satisfaisantes de texture, viscosité, dispersibilité et rétention d'humidité sans affecter le goût. Il prolonge aussi la conservation en inhibant la croissance de moisissures (59). De plus, ce polysaccharide n'étant pas métabolisé par l'organisme, le remplacement partiel de l'amidon par le pullulane fournit des aliments de plus faible valeur calorifique.

- Il est aussi de plus en plus envisagé dans des applications pharmaceutiques et médicales. En effet dans l'organisme, le pullulane n'est pas métabolisé et est totalement excrété. Il aide à maintenir la pression osmotique du sang, et à ce titre il est envisagé comme substitut de plasma sanguin. Le pullulane est rapidement éliminé de la circulation sanguine et s'accumule préférentiellement dans le foie (60) où il est absorbé par les cellules par l'intermédiaire d'une protéine réceptrice (61). Dans l'industrie pharmaceutique, le pullulane est utilisé comme matrice pour des comprimés, et comme agent d'encapsulation. La solubilité des capsules obtenues peut être modulée par modification chimique du pullulane, afin de libérer leur contenu en différents emplacements du système gastro-intestinal (57). Vecteur d'antigènes ou de virus, le pullulane facilite leur injection chez les animaux, pour produire respectivement des anticorps ou des vaccins antiviraux (58). Une formulation de protéine conjuguée au pullulane, destinée à des soins de désensibilisation contre le rhume des foins, est en essais cliniques au Japon (62).

6-5- L'alginate :

L'alginate est un des polysaccharides, naturellement anioniques, le plus utilisé. Il est obtenu sous la forme d'alginate de sodium, de calcium ou de magnésium, principalement après extraction basique à partir d'une algue brune appelée *Laminaria Digitata*. C'est un copolymère linéaire de β -D-mannuronate (M) et de son épimère C₅, le α -L-guluronate (G) (fig.A.I.12) associé par des liaisons α,β (1-4).

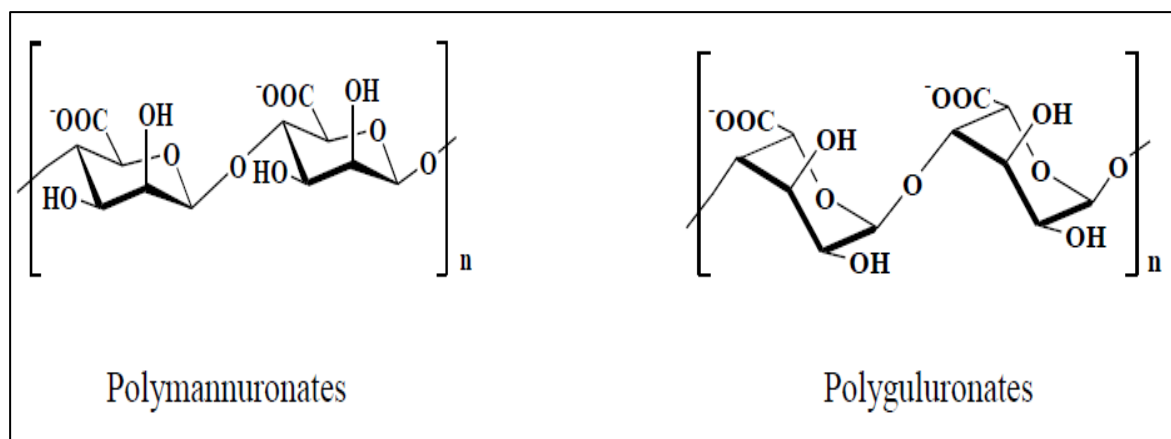


Figure A.I.12: Structure chimique des acides uroniques présents dans l'alginate (63).

Les motifs M et G sont organisés en blocs de régions homopolymères de motifs M (appelés blocs M), de motifs G (appelés blocs G) ou de régions de structure alternée (blocs MG) (fig. A.I.13). La proportion de ces deux monomères va influencer les propriétés physico-chimiques. Le rapport M/G se situe en général entre 0,25 et 2,25. Il peut être déterminé de la même façon que les fractions de dimères par RMN ou par chromatographie liquide échangeuse d'ions (64).

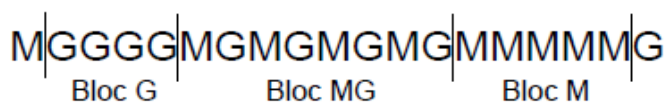


Figure A.I.13 : les différents blocs de l'alginate.

Les propriétés physico-chimiques des solutions et des gels d'alginate en milieu aqueux dépendent de leur structure, de la proportion des résidus mannuronates par rapport aux résidus guluronates, ainsi que du nombre et de la longueur des blocs MM, GG et MG (65,66). La solubilité des alginates en solution aqueuse dépend du degré d'ionisation des groupements carboxyliques. Ainsi, les alginates sont parfaitement solubles dans l'eau lorsqu'ils sont sous forme carboxylate associées à des cations monovalents. Par contre, l'acide alginique est insoluble dans les solutions aqueuses. Il précipite à un pH inférieur à 3,5. Le pKa apparent de l'acide alginique varie de 3,7 à 4,2 en fonction de sa composition. Les alginates de sodium se dissolvent dans l'eau en formant des solutions colloïdales visqueuses à visco-élastiques. Les alginates ont la capacité de former des hydrogels en présence de cations divalents ou trivalents. Cette méthode de gélification, dite ionotropique, met en jeu des interactions entre

les charges des cations et les fonctions carboxylate portées par les unités monomères surtout lorsqu'ils sont de type guluronate (G) (67). L'addition progressive de cations divalents (Ca^{2+} par exemple) provoque la formation d'un gel élastique non thermoréversible. Cette gélification est encore largement considérée selon le modèle de la «boîte à œufs» comme le montre la Figure A.I.14, même si ce modèle est très discuté (68).

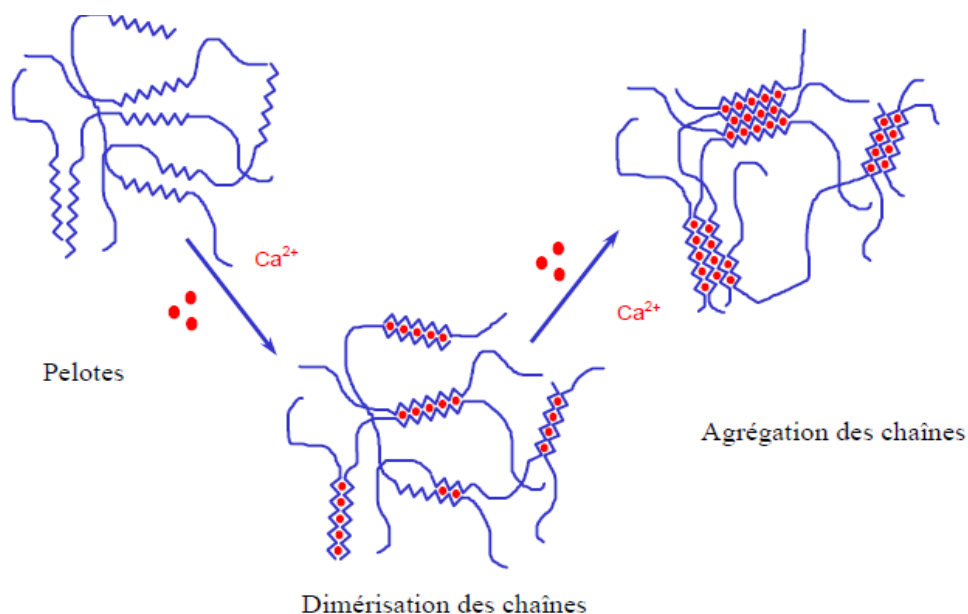


Figure A.I.14: Mécanisme de gélification de l'alginate « modèle de la boîte à œufs ».

Le rapport M/G (Mannuronate/Guluronate) est alors un paramètre très important, les blocs G étant majoritairement responsable de la gélification (M ne gélifie pas ou peu). Les alginates les plus gélifiants sont ceux dont le rapport M/G est faible. La proportion des blocs poly-G et leur longueur dans la structure du polymère constituent ainsi les éléments déterminant du comportement rhéologique des gels d'alginate de calcium. Dans le cas de gélification avec les ions calcium, on distingue trois états différents quand la concentration en ions calcium augmente. A très faible concentration, il y a formation d'agrégats qui ne parviennent pas à se connecter pour conduire au macrogel. Puis, à partir d'une certaine concentration, une fois la percolation atteinte, les macromolécules s'organisent pour former un réseau tridimensionnel de type gel. Si la concentration en calcium augmente encore, on observe un phénomène de synerèse. Il en résulte une diminution du taux de gonflement du gel et une expulsion d'eau du réseau (69). Les cations Ca^{2+} sont les plus employés (70) mais les cations divalents Ba^{2+} , Sr^{2+} (71), Co^{2+} et Cu^{2+} , (72,73) ou les cations trivalents Al^{3+} et Fe^{3+} sont aussi utilisés (74). On

peut noter que les cations Mg^{2+} ne permettent pas la formation d'un gel (75). La proportion des zones complexées (GG) et libres (MM) donnent au gel final des propriétés plus ou moins élastiques, plus ou moins résistantes mécaniquement selon les caractéristiques de l'alginate utilisé.

Ce sont ces propriétés qui rendent les alginates intéressants, ils sont utilisés dans différents domaines, dans l'industrie agro-alimentaire comme épaississant, additif, stabilisateur, gélifiant, dans l'industrie textile et également en médecine pour séquestrer des médicaments ou des substances biologiques fragiles ou encore des cellules souches. Les codes d'additifs alimentaires de l'alginate et ses dérivés varient de 'E400' à 'E405'.

6-6- Les hydrogels de polysaccharides :

Historiquement les premières études de gélification ont été effectuées sur les gels physiques de biopolymères. En effet, la nature regorge d'exemples, comme la formation de réseaux de fibrine lors de la coagulation du sang. Si certaines gélifications sont non destructives pour le polymère, certaines au contraire découlent de la dénaturation du biopolymère, c'est notamment le cas des gels d'ovalbumine qui sont obtenus par chauffage à 80°C. Malheureusement à l'heure actuelle les processus de gélifications physiques sont encore loin d'être parfaitement connus (mécanisme de formation, thermodynamique..). Au contraire la synthèse de gels chimiques repose sur des réactions bien connues et transposées à une échelle macroscopique.

6-6-1- Préparation de réseaux polysaccharidiques :

Comme cité dans la partie 3 de ce chapitre, il existe deux grands types de réseau, les réseaux physiques et les chimiques, donc deux grands types de préparation de réseaux polysaccharidiques. Tout comme pour les polymères de synthèse, il est possible d'obtenir des réseaux polysaccharidiques de diverses façons. Les exemples dans la littérature sont nombreux et les polysaccharides utilisés sont variés. L'objectif de ce paragraphe est donc simplement de lister les réticulations les plus courantes pour la préparation de réseaux polysaccharidiques.

Une approche courante consiste à préparer des polysaccharides amphiphiles (par hydrophobisation) qui sont ensuite formulés sous forme de réseaux dans l'eau par interactions hydrophobes. Les exemples sont nombreux, comme les hydrogels associatifs à base de

chitosane (76-78), de dextrane (79), de carboxyméthyl cellulose, d'hydroxyéthylcellulose ou de curdlane (80).

Dans le cas des polysaccharides chargés, l'utilisation d'ions divalents permet d'obtenir de gels par complexation. L'exemple le plus courant est la complexation d'alginate avec des ions calcium (81-83). Ces gels sont souvent utilisés pour l'encapsulation de cellules ou de protéines. Ces gels d'alginate possèdent une matrice globalement anionique mais l'utilisation de chitosane, complexé avec des sels de phosphates (84) ou des polyions, permet d'obtenir une matrice cationique. Citons également la réticulation du schizophyllane par le borax (85) en présence de sel (formation d'un complexe).

L'irradiation gamma de polysaccharide a été également largement étudiée, notamment pour l'obtention de gels de dérivés cellulosiques (86,87).

Enfin, il existe de nombreux exemples de réticulation chimique de polysaccharides modifiés ou non (88).

6-6-2- Gels de pullulane

6-6-2-1- Réseau Physique

Isabelle Bataille (89,90) et Karine Glinel (91) ont longuement étudié les réseaux physiques à base de pullulane modifié. L'objectif d'Isabelle Bataille était l'élaboration de polymères associatifs à partir d'un biopolymère, le pullulane, et l'étude en solution de ces dérivés. Dans un premier temps, des fonctions carboxyliques ont été greffées sur le pullulane qui a ainsi pu être modifié par ajout de chaînes grasses (en C₁₆). En parallèle Karine Glinel a étudié la synthèse et les propriétés en solution de dérivés perfluorés du pullulane. La démarche est la même, ajout de fonctions carboxyliques plus réactives puis hydrophobisation, avec cette fois des chaînons perfluorés. Dans les deux cas, il était possible d'obtenir des structures tridimensionnelles pour certaines conditions, notamment de salinité et de concentration en polymère.

L'équipe du professeur Sunamoto (92-94) a, quant à elle, longuement étudié la formation de gels en milieu aqueux à base de pullulane hydrophobisé par greffage de cholestérol. En régime dilué, les chaînes de polymères s'associent (réticulation physique) (95). Lorsque la concentration en polymère augmente les auteurs observent une augmentation rapide de la viscosité et finalement la formation, en régime concentré, d'un gel macroscopique

constitué de nanogels contenant des microdomaines hydrophobes. L'ajout de surfactant au système précédent en milieu dilué permet d'obtenir directement un macrogel.

Il est également possible d'obtenir des gels associatifs thermosensibles à base de pullulane modifié (96) en présence de poly(N-isopropylacrylamide).

6-6-2-2- Réseau Chimique :

Récemment, Masci & al. (97) ont étudié la synthèse d'hydrogels chimique à base de pullulane. Dans un premier temps des fonctions polymérisables (méthacrylate) ont été greffées sur le pullulane (pullMA) par réaction avec le méthacrylate de glycidyle (GMA) (figure A.I.15):

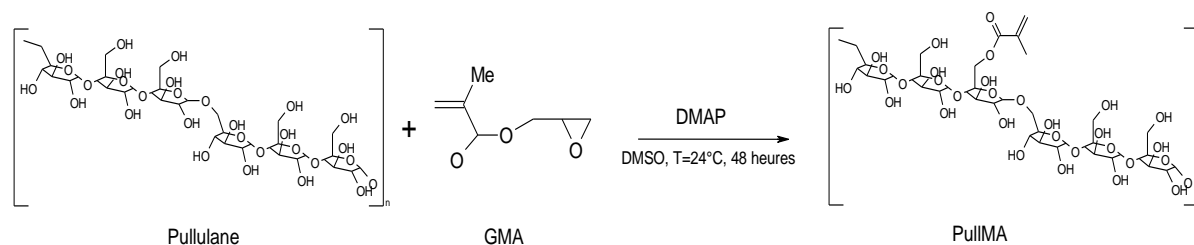


Figure A.I.25: Synthèse du pullMA selon le protocole mis au point par Dijk-Wolthuis et al (98) pour la modification du Dextran

Puis, le réseau est obtenu par copolymérisation radicalaire entre le pullulane ainsi modifié et le N-isopropylacrylamide NIPAAAM (*les gels obtenus sont thermosensibles*) (figure A.II.16) :

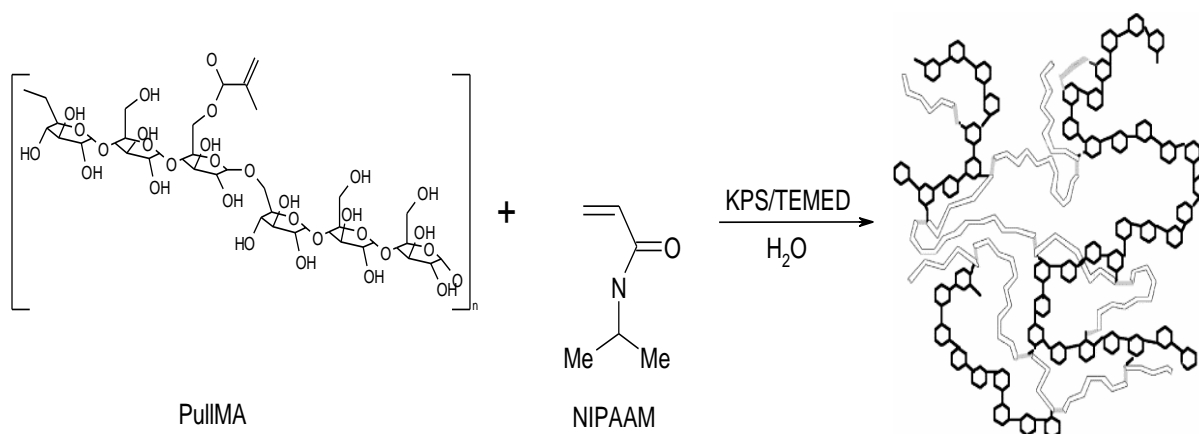


Figure A.I.16: Synthèse d'hydrogel à base de Pullulane méthacrylate et de NIPAAAM par copolymérisation radicalaire

Quelques années auparavant De Nooy & al. (99) avaient préparé des gels par condensation, à base de pullulane contenant des groupements aldéhydes. Ces derniers sont obtenus par oxydation des alcools primaires en présence de TEMPO préparé in-situ. Le pullulane ainsi modifié forme l'hydrogel par réaction sur l'isocyanide. Cependant, les hydrogels obtenus ont des propriétés mécaniques (rigidité) faibles malgré les fortes concentrations en polymère utilisées.

En conclusion, les polysaccharides sont les candidats idéaux pour le développement de systèmes biodégradables et biocompatibles. Ils ont donc, tout naturellement, déclenché un véritable engouement chez les chercheurs pour la préparation de systèmes séquestrant et notamment d'hydrogels. Par rapport aux autres polysaccharides, le pullulane présente un avantage majeur, sa taille est relativement bien contrôlée (I_p faible) pour un polymère naturel, il est donc parfait pour servir de polymère modèle.

7- Les réseaux, définition et synthèse :

Un hydrogel est un système constitué d'un polymère formant un réseau tridimensionnel dont les chaînes sont reliées entre elles par réticulation (physique ou chimique), il est donc primordial de bien assimiler la notion de réseau tridimensionnel ou macromoléculaire. Il est à noter que le terme gel est souvent considéré comme un synonyme du terme réseau. Après avoir défini le terme de réseau ou de gel, nous décrirons succinctement les différents types de réseaux ainsi que leur synthèse.

7-1- Définition et caractéristiques générales d'un gel :

D'après Kramer et al (100), la définition d'un gel s'appuie à la fois sur une description microscopique et sur une description des propriétés mécaniques de ces systèmes. Les principaux critères caractérisant les gels sont les suivants :

- Le gel est un système binaire constitué de solvant liquide (très fortement majoritaire) et d'une substance « solide » (en l'occurrence le polymère) régulièrement répartie à l'intérieur du solvant.

- La phase liquide et la phase solide sont continues, la phase solide peut être assimilée à un filet tridimensionnel qui emprisonne la phase liquide et l'empêche ainsi de s'écouler.
- Un gel possède un comportement (visco)-élastique caractérisé par un module de conservation G' , qui présente un plateau marqué sur une échelle de temps de l'ordre de quelques secondes, nettement supérieur au module de perte G'' nettement plus faible. Un gel peut donc avoir un comportement élastique quasi-parfait.

Le gel dans son ensemble se comporte comme un solide mou facile à déformer, il se trouve dans un état intermédiaire entre l'état solide et l'état liquide.

7-2- Caractérisation des gels chimiques :

La grande difficulté de caractériser un réseau polymère réside dans son hétérogénéité. En effet, les réseaux idéaux sont très rares, même si de nombreuses synthèses basées sur des réticulations spécifiques ont été explorées (101). Un réseau macromoléculaire peut être défini par différents paramètres : sa transition sol-gel, la fraction sol, la densité de réticulation, la longueur moyenne entre nœuds et sa capacité de gonflement. Autre difficulté, le contrôle du taux de réticulation de manière directe. En effet, les nœuds de réticulation, souvent hydrocarbonés, en faible quantité sont difficilement quantifiables.

7-2-1-Réticulat idéal, réticulat réel

Avant même d'aborder la caractérisation des réseaux, il est nécessaire de bien comprendre la différence entre réticulat idéal et réticulat réel. Par définition, un réseau idéal est constitué d'un ensemble de chaînes élastiques (dites Gaussiennes) comprises entre des points de jonctions n-fonctionnels (Figure A.I.17).

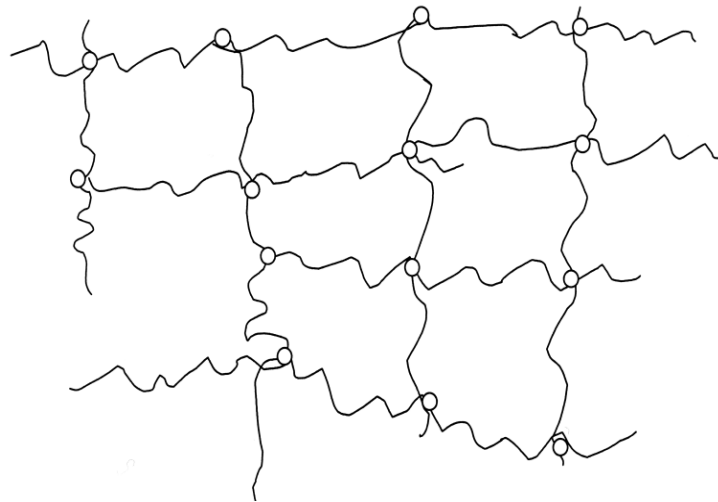


Figure A.I.17 : Représentation schématique d'un réseau idéal

De plus, un réticulat idéal doit satisfaire aux conditions suivantes :

- Les chaînes doivent être dynamiquement flexibles
- Les chaînes n'ont pas d'orientation privilégiée au repos (pelotes isotropes)
- La longueur de chaîne n'est pas perturbée par la réticulation
- Le réseau doit être stable

Même si un réseau réel est homogène, il diffère du réticulat idéal car il présente souvent une ou plusieurs imperfections parmi les quatre suivantes (cf figure A.I.3):

- des chaînes flottantes reliées au réseau par une seule de leurs extrémités
- des cyclisations (lorsqu'une chaîne est reliée par ses deux extrémités au même nœud de réticulation)
- des nœuds physiques
- des chaînes libres qui constituent la fraction soluble du réseau

7-2-2- La transition sol-gel et la théorie de la percolation :

La gélification chimique est considérée comme la transition de phase entre un état visqueux (solution) et un état élastique (gel). Durant la réticulation, il y a formation de liens chimiques entre les chaînes jusqu'à formation d'un amas de taille infinie. La transition sol-gel caractérise la formation de cet amas, c'est un phénomène rapide où les propriétés d'écoulement de la solution changent de manière radicale. Il apparaît ainsi un seuil critique,

appelé seuil critique de gélification, en dessous duquel le système est un liquide dont la viscosité est d'autant plus élevée qu'on s'en rapproche, et au dessus duquel le système ne coule plus, avec apparition d'une élasticité permanente et augmentation de la fraction de gel. Ce seuil critique est caractérisé par un temps, le temps de percolation ou aussi temps de gel t_{gel} . La fin de la gélification intervient lorsqu'il n'y a plus de formation de nœuds (figure A.I.18).

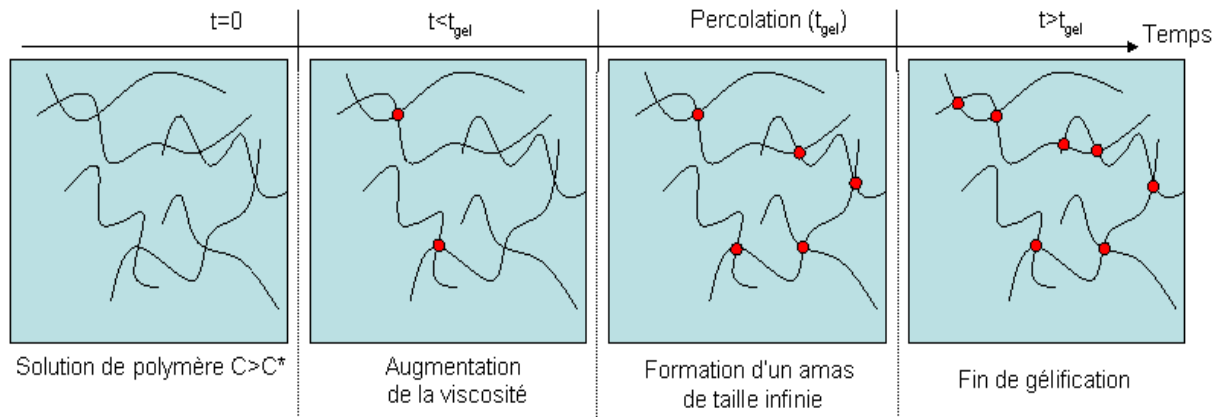


Figure A.I.18: Percolation d'une solution enchevêtrée de polymère ($C > C^*$)

Un certain nombre de théories ont été introduites dans le but de comprendre cette transition critique :

- La théorie classique de Flory (102)
- La percolation de De Gennes (103)
- Les théories cinétiques

Dans la théorie classique, Flory considère un système composé de monomères tous identiques portant "f" groupes fonctionnels. Une liaison peut s'établir entre deux groupes fonctionnels libres n'appartenant pas à la même molécule (les réactions cycliques sont interdites). "p" est désigné comme la proportion des liaisons formées. Au dessus d'une valeur critique de p, le système forme un réseau infini. Cependant, la théorie classique ne tient pas compte des effets de volume exclu et d'encombrement stérique. De plus, les molécules sont supposées infiniment mobiles quelle que soit leur taille et le modèle ne tient pas compte de la cyclisation. L'avantage de la théorie classique est de pouvoir prédire le point de gel, la fraction gel ou encore la densité de réticulation. Ce modèle est particulièrement adapté au

polymère ramifié, aux gélifications par polycondensation et pour la réticulation (ou vulcanisation) de longues chaînes.

A l'inverse de la théorie précédente, la percolation prend en compte les effets de volume exclu et la cyclisation. Pour tenter de caractériser la transition sol-gel, De Gennes a adapté la théorie d'un mathématicien (Hammersley, 1957) permettant de décrire la géométrie statistique d'un système composé d'un grand nombre d'objets qui peuvent être connectés. Tout comme précédemment "p" représente le nombre de liens formés. Lorsque $p=0$, seuls les monomères sont présents. Puis, quand p augmente, l'amas formé devient de plus en plus grand. Enfin au-delà de la percolation, l'amas devient infini et il est possible de passer d'une extrémité du gel à l'autre.

Pour prendre en compte les effets du solvant, le modèle de percolation "site-liaison" est utilisé. En plus, du nombre de liens, le nombre de site "q" présent est pris en compte, tout comme l'interaction attractive entre sites voisins. Ce modèle devient vite très complexe.

Ces deux modèles supposent que les liaisons se font complètement au hasard et ne prennent pas en compte l'aspect cinétique d'une gélification irréversible. Les modèles cinétiques sont censés conserver l'intégrité des structures une fois formées. Ces modèles dérivés de l'équation de Smoluchowski permettent de prédire la vitesse de formation d'un amas à partir de la réaction entre les sous-amas qui le composent. Il est ainsi possible de décrire le mécanisme d'agrégation. Cependant, les théories cinétiques supposent une mobilité infinie des macromolécules.

Si ces théories peuvent s'appliquer au réticulat idéal, les systèmes réels ne vérifient que rarement les hypothèses de ces différents modèles. De nombreux affinements ont donc été apportés afin de prendre en compte les spécificités des systèmes. Il est ainsi possible de prendre en compte des différences de réactivité (dans le cas de monomères multifonctionnels) en étudiant la distribution des espèces formées.

Néanmoins t_{gel} qui caractérise la transition sol-gel est une grandeur caractéristique du système et est bien souvent nécessaire à la compréhension de la réticulation. Il est possible de déterminer le temps de percolation par rhéologie.

7-2-3-Fraction soluble ou fraction sol :

La fraction sol correspond à la quantité de polymère n'ayant pas participé à la réticulation et donc soluble. Cette fraction diminue avec le degré d'avancement de la réticulation et est déterminée en fin de réaction.

Dans le cas d'un polymère de forte polymolécularité, il se produit un déplacement de la distribution molaire de la fraction sol vers les faibles masses. En effet, au delà du point de gel les chaînes les plus longues ont une probabilité plus importante par rapport aux chaînes plus courtes de posséder au moins un point de réticulation. Enfin lors de certaines réticulations, comme l'irradiation gamma, les réactions secondaires de scission de chaînes conduisent à une dérive vers les faibles masses.

Le complément de la fraction soluble est appelé fraction gel et correspond à la fraction insoluble du réseau.

La détermination de la fraction sol est obtenue par extraction des chaînes de polymères n'ayant pas participé à la réaction. Pour ce faire, le gel est placé dans une capsule poreuse suffisamment grande pour permettre le gonflement du gel. La capsule est immergée dans un excès de solvant et par pression osmotique les polymères solubles traversent la membrane (figure A.I.19).

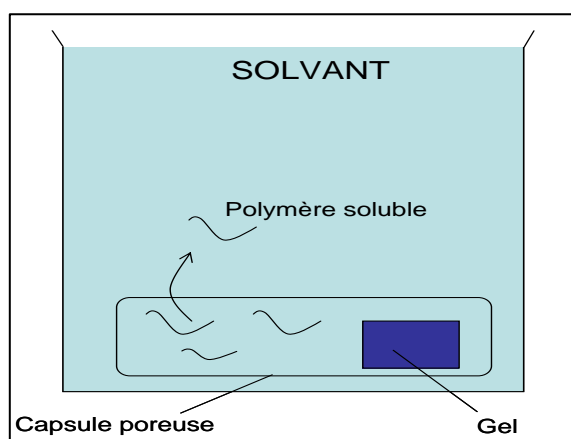


Figure A.I.19: Extraction de la fraction sol

7-2-4- Densité de réticulation :

La densité de réticulation d_r va en grande partie définir le comportement du gel et notamment son gonflement maximum. Elle est définie par :

$$d_r = \frac{n}{V} \quad , \text{Équation A.I4}$$

avec n le nombre de chaînes élastiquement actives et V le volume du gel.

En d'autres termes, la densité de réticulation est le nombre de chaînes élastiquement actives par unité de volume. Il est également possible d'exprimer d_r non pas par unité de volume mais par unité de masse :

$$d_r = \frac{n}{m} \quad , \text{Équation A.I5}$$

avec m la masse du gel.

Afin de déterminer la densité de réticulation, les chercheurs s'efforcent souvent d'accéder à la masse molaire moyenne entre nœuds de réticulation \overline{M}_c qui est directement corrélée à d_r par :

$$d_r = \frac{n}{v} = \frac{\rho}{\overline{M}_c} \quad , \text{Équation A.I6}$$

avec ρ la masse volumique du polymère.

7-2-5-Le taux de gonflement :

Nous l'avons vu précédemment, la principale particularité des gels est leur capacité à gonfler, c'est à dire la capacité à absorber le maximum de solvant. Le taux de gonflement massique Q_m est défini comme suit :

$$Q_m = \frac{\text{masse du réseau gonflé}}{\text{masse du réseau sec}} \quad , \text{Équation A.I7}$$

Une alternative consiste à exprimer le taux de gonflement volumique (Q_v) :

$$Q_v = \frac{\text{volume du réseau gonflé}}{\text{volume du réseau sec}} \quad , \text{Équation A.I8}$$

Mais dans la pratique, il est souvent bien plus facile d'obtenir Q_m directement par pesée que Q_v . Signalons que Nakamura et al (104) ont développé un système de mesure de Q_m à partir d'analyses thermomécaniques (TMA) facilitant les mesures cinétiques.

Le taux de gonflement dépend essentiellement de la densité de réticulation d'une part et des interactions polymère/solvant d'autre part. D'une manière simplifiée, le processus de

gonflement est dû à un gradient de pression osmotique, le solvant diffuse ainsi vers l'intérieur du réseau et celui-ci se met à gonfler. Lorsque le solvant pénètre dans le réseau, les chaînes de polymère vont s'expanser, ce qui va générer une force rétractive élastique due aux nœuds de réticulation. L'apparition de cette force augmente la pression à l'intérieur du réseau et lorsque cette pression devient suffisante pour contrebalancer la pression osmotique, le réseau est en équilibre avec le milieu environnant et le gel cesse de gonfler.

De nombreuses théories sont basées sur le taux de gonflement afin de prédire le point de gel et l'évolution des différents paramètres moléculaires du système, comme la fraction de gel ou la densité de réticulation. Parmi ces théories, il faut citer la théorie du gonflement à l'équilibre développée par Flory & Rehner (105). Elle permet de déterminer la masse entre les points de réticulation en connaissant la valeur du gonflement maximum. Par la suite, nous assimilerons Q à Q_m .

7-2-6-Taille de mailles :

Si le taux de gonflement permet de caractériser le comportement du gel vis-à-vis de l'environnement (gonflement du gel, collapse...), la taille de maille ξ est la grandeur caractéristique du réseau (évidemment ξ et Q sont étroitement liés). Dans le cas du développement d'un gel séquestrant, la détermination de ξ est capitale car la diffusion du principe actif dans la matrice sera fortement dépendante du maillage.

7-3-Techniques d'étude :

Les gels sont principalement caractérisés par des mesures rhéologiques et de gonflement, mais il existe de nombreuses méthodes capables de caractériser ou de décrire un réseau comme la RMN ou les techniques de diffusion (lumière, neutron, rayon X)....

7-3-1-La Rhéologie : un outil de choix

Durant la formation et la croissance du gel, la dynamique du système ne cesse d'évoluer, de plus les gels sont, rappelons-le, décrits comme des matériaux dont le comportement est intermédiaire entre un solide et un liquide. La rhéologie apparaît donc comme l'outil idéal pour caractériser les gels, que ce soit le phénomène de percolation, les cinétiques de réticulation ou encore pour estimer les divers paramètres structuraux des gels (la densité de réticulation ou la masse molaire entre nœuds de réticulation). La rhéologie des gels a donc

fait, et fait encore, l'objet de nombreuses études, que ce soit dans le cas des gels physiques ou des gels chimiques.

Quelques auteurs : Coviello et Burchard (106) ont étudié le phénomène de percolation d'un système réversible par rhéologie mais par également diffusion de lumière, Richardson et Ross-Murphy ainsi que Djabourov et al.(107) ou Fernandes et al.(108) ont largement étudié les transitions de conformation, Casassa et al.(109) ainsi que Noble et Taravel(110) ont étudié la réticulation par les ions et Clark(111) les enchevêtrements de polysaccharides.

7-3-1-1- Mise en évidence de la percolation

Winter et Chambon (112) ont montré qu'il était possible de déterminer avec précision le point de gel par des mesures dynamiques pendant le processus de gélification. Ainsi, depuis 1986 de nombreux auteurs (113) s'accordent à dire qu'au point de gel la valeur du module de conservation (G') avoisine celle du module de perte (G''), et ce indépendamment de la fréquence d'étude (ω), ce qui peut s'écrire :

$$G'(\omega) \approx G''(\omega) \approx \omega^n \quad , \text{Équation A.I.9}$$

avec n l'exposant de relaxation (ou exposant critique au seuil de la gélification) qui est caractéristique de la réticulation et notamment de la stœchiométrie (114), et ω la fréquence d'étude. La valeur de n est comprise entre 0 et 1, $n=0$ caractérisant un "gel" purement élastique et $n=1$ un "gel" purement visqueux.

Ainsi le point de croisement de la courbe $G'=f(\omega)$ avec $G''=f(\omega)$ nous donne t_{gel} (Figure A.I.20).

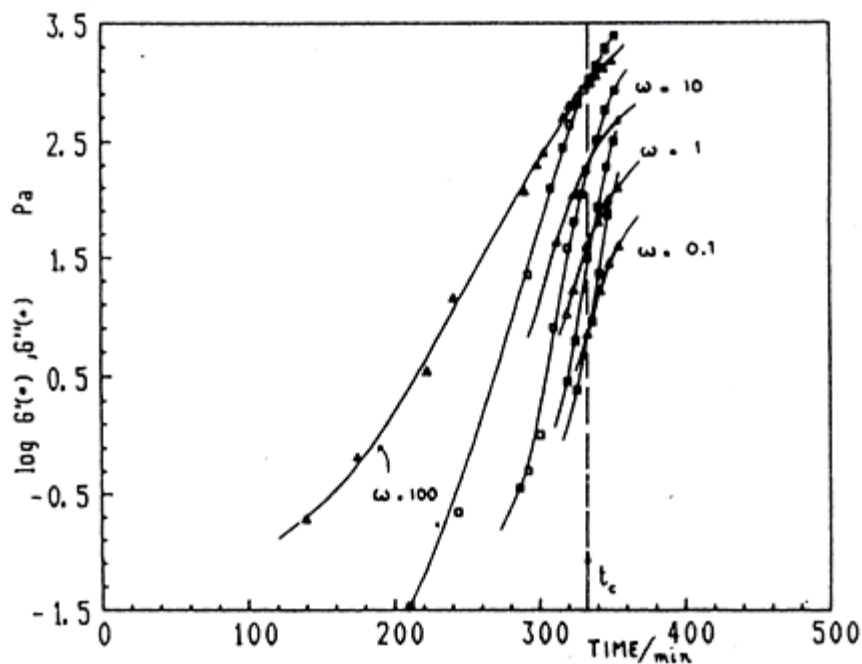


Figure A.I.20 : $G'=f(t)$ et $G''=f(t)$ pour 3 fréquences (113)

Si cette relation peut mettre en évidence le point de gel, elle est également valable pour un pseudo-gel. Winter et Chambon (112) ont donc défini les conditions optimales d'utilisation comme suit: "le milieu réactionnel ne doit pas être perturbé par la présence d'un réseau de polymère enchevêtré ou par des phénomènes de recristallisation ou de vitrification". De plus Muller & al (113) ont démontré que le point de croisement des modules n'était plus indépendant de la fréquence pour des réticulations réalisées dans des conditions non-stoichiométriques (déficit d'agent réticulant par rapport au nombre de sites actifs).

Pour s'affranchir de ces limitations, il est possible de déterminer le point de gel non pas en suivant G' et G'' au cours du temps (à plusieurs fréquences) mais $\log(\tan\delta)$ au cours du temps à plusieurs fréquences (115-117) (fig A.I.21).

$$\text{Avec } \tan(\delta) = \frac{G''}{G'}, \text{ Équation A.I.10}$$

Le point de croisement donnant le temps de percolation. La valeur de $\tan(\delta)$ au point de percolation étant liée à n caractérise également le système.

$$\delta = \frac{n\pi}{2}, \text{ Équation A.I.11}$$

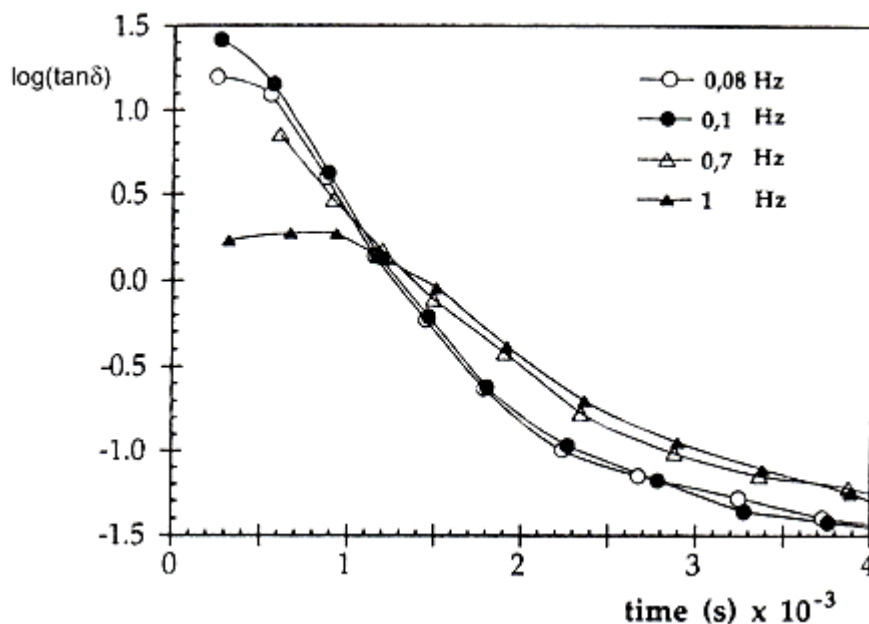


Figure A.I.21 : $\log(\tan(\delta))$ en fonction du temps à différentes fréquences (117).

7-3-1-2-Cinétique de gélification

Si la rhéologie permet de déterminer le point de gel, il est également possible de suivre l'évolution du système en cours de gélification en terme de viscosité avant le point de gel (ou de percolation) et par mesure d'élasticité ou par des mesures dynamiques (évolution de $G' = f(t)$). Après t_{gel} , la fin de gélification est atteinte lorsque la valeur de G' a atteint un plateau. Il est remarquable qu'en fin de gel la valeur de G' est indépendante de la fréquence pour des systèmes suffisamment structurés (fortement réticulé) (Figure A.I.22).

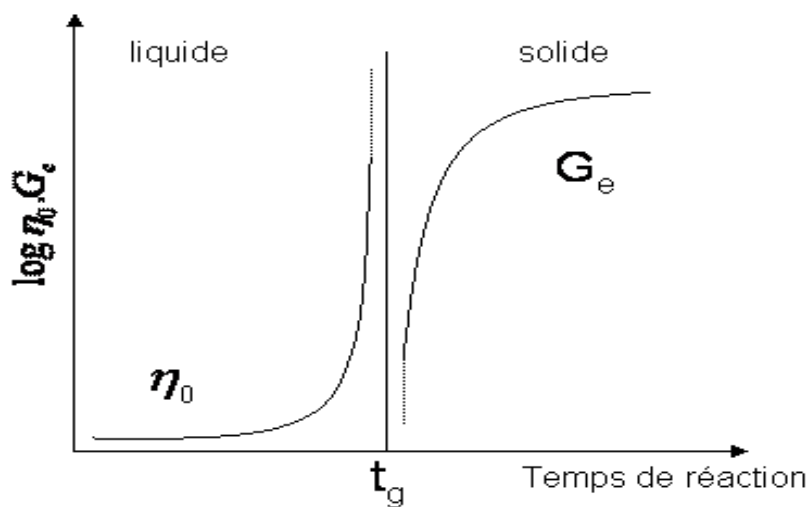


Figure A.I.22 : Evolution des propriétés d'un système en cours de gélification en fonction du temps de réaction : sol ($t < t_{gel}$) et gel ($t > t_{gel}$) (112)

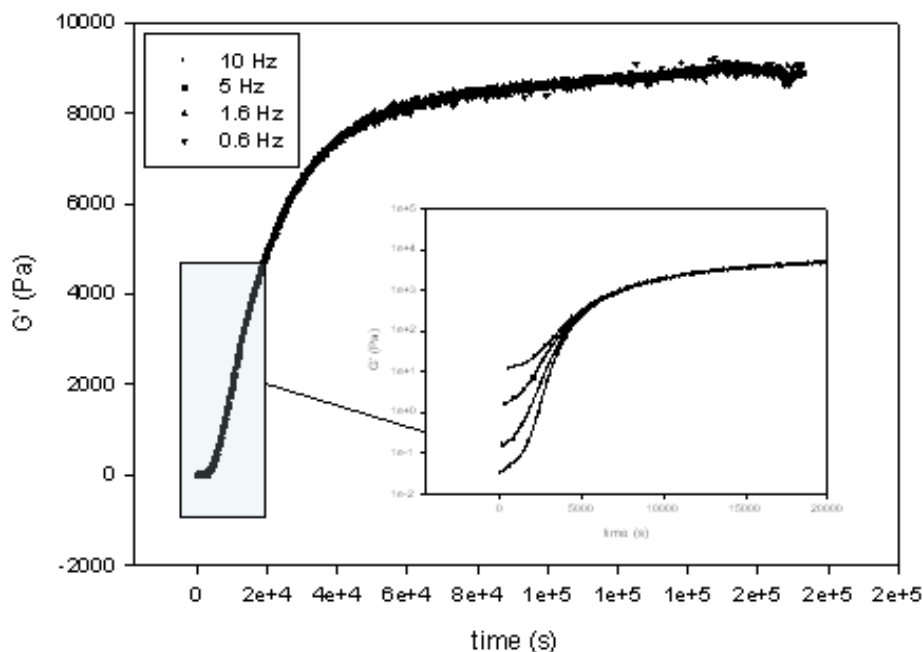


Figure A.L23 : Evolution du module de conservation G' en fonction du temps à plusieurs fréquences

7-3-1-3- Densité de réticulation :

Afin de déterminer les paramètres structuraux des réseaux à partir de changements dus à des contraintes mécaniques extérieures, des modèles théoriques ont été développés. Les théories classiques permettent ainsi de déterminer la densité de réticulation.

Treloar propose, pour des réseaux préalablement réticulés en masse, la relation suivante :

$$\sigma = \frac{\rho RT}{M_c} \left(1 - \frac{2M_c}{M_n}\right) \left(\alpha - \frac{1}{\alpha^2}\right) \tag{Équation A.L12}$$

avec σ la contrainte de cisaillement par unité de volume

ρ : la masse volumique du polymère

M_c : la masse molaire entre deux points de réticulation

M_n : la masse molaire du polymère

α : le rapport d'extension

ou encore :

$$\sigma = d_r RT \left(1 - \frac{2M_c}{M_n}\right) \left(\alpha - \frac{1}{\alpha^2}\right) \tag{Équation A.L13}$$

avec d_r la densité de réticulation.

Il est à noter que cette équation intègre une correction afin de prendre en compte les extrémités libres de chaînes qui ne prennent pas part au réseau.

Dans le cas des réseaux réticulés en solution, Silleman propose une équation tenant compte de l'état gonflé du gel qui n'est pas nécessairement à l'équilibre (mais à l'état relaxé).

$$\sigma = RTQ_v^{2/3} \left(\frac{v_e}{V_s} \right) \left(\alpha - \frac{1}{\alpha^2} \right) \quad , \text{Équation A.I.14}$$

avec Q_v : le rapport de gonflement volumique du gel

V_s : le volume du gel lors de l'essai mécanique

v_e : le nombre de chaînes dans le réseau

Si l'équation de Silleman permet de déterminer le nombre de chaînes dans le réseau, la relation développée par Verkhovina et al (118) (basé sur celle de Silleman) introduit la notion de densité de réticulation :

$$M_c = \frac{\rho RT}{\sigma \cdot v_{2,e}^{1/3}} \left(1 - \frac{2M_c}{M_n} \right) \left(\alpha - \frac{1}{\alpha^{3/2}} \right) \quad , \text{Équation A.I.15}$$

avec $v_{2,e}$ la fraction volumique du polymère à l'équilibre.

Il est possible de simplifier cette équation, lorsque $M_n \gg M_c$ le terme $\frac{2M_c}{M_n}$ devient négligeable et A .I.13 s'écrit alors :

$$\sigma = d_r RT \left(\alpha - \frac{1}{\alpha^2} \right) \quad , \text{Équation A.I.16}$$

De manière plus simple, dans le cas de réticulat idéal, le module de conservation à l'état relaxé du gel (G'_r) est directement proportionnel au nombre de nœuds de réticulation par unité de volume ν (119) ou à la densité de réticulation (120):

$$G'_r = \nu RT \quad , \text{Équation A.I.17}$$

avec ν : le nombre de nœuds par unité de volume en fin de réticulation (état relaxé)
 R : la constante des gaz parfaits
 T : la température

$$G' = d_r RT \quad , \text{Équation A.I.18}$$

Si ces équations sont valides dans le cas de réseaux idéaux, elles sont également très utilisées dans le cas de réseaux réels (119). En effet elles donnent rapidement une estimation du nombre de nœuds ou permettent de déterminer la densité de réticulation du réseau.

7-3-2-Taux de gonflement

7-3-2-1- Détermination de M_c

Pour rappel le taux de gonflement maximum est directement lié à d_r et aux interactions polymère/solvant. Partant de ce principe Flory et Rehner (105) ont proposé la relation suivante :

$$\frac{1}{M_c} = \frac{2}{M_n} - \frac{\bar{v}}{V_1} \frac{[\ln(1 - v_{2,e}) + v_{2,e} + \chi_1 v_{2,e}^2]}{[v_{2,e}^{1/3} - \frac{v_{2,e}}{2}]} \quad , \text{Équation A.I.19}$$

avec M_n : la masse molaire de polymère avant réticulation
 \bar{v} : le volume spécifique du polymère
 V_1 : le volume molaire du solvant
 $v_{2,e}$: la fraction volumique du polymère à l'état d'équilibre
 χ_1 : le paramètre de Flory-Huggins d'interaction polymère-solvant

Toutefois cette équation basée sur le changement total d'énergie libre et sur la théorie de Flory-Huggins n'est valable que pour un système réticulé en masse. Dans le cas où la réticulation est effectuée en solution, Bray (121) a modifié l'expression du terme élastique (intervenant dans le calcul de l'équation précédente) pour tenir compte de l'état relaxé du réseau partiellement gonflé. Il propose la relation suivante :

$$\frac{1}{\overline{M}_c} = \frac{2}{\overline{M}_n} - \frac{\overline{v} [\ln(1 - v_{2,e}) + v_{2,e} + \chi_1 v_{2,e}^2]}{V_1 \left[\left(\frac{v_{2,e}}{v_{2,r}} \right)^{1/3} - \frac{1}{2} \left(\frac{v_{2,e}}{v_{2,r}} \right) \right]}, \quad \text{, Équation A.I.20}$$

avec $v_{2,r}$ la fraction volumique du polymère à l'état relaxé

Il existe également une équation simplifiée de l'équation de Flory et Rehner donnée par Metters et *al.* (122), reliant le taux de gonflement volumique Q_v et \overline{M}_c :

$$Q_v^{5/3} \cong \frac{\overline{v} \overline{M}_c}{V_1} \left(\frac{1}{2} - \chi_1 \right), \quad \text{Équation A.I.21}$$

Pour déterminer Q_v à partir de Q_M , il suffit d'utiliser la relation suivante (Marsano et *al.* (123)):

$$Q_v = 1 + \frac{\rho_p}{\rho_s} (Q_M - 1) \quad \text{, Équation A.I.22}$$

avec Q_M : le taux de gonflement massique

ρ_p et ρ_s : respectivement la densité du polymère (à l'état sec) et du solvant

Cette relation est basée sur des approximations, elle ne donne donc pas la valeur exacte de \overline{M}_c et de d_r mais, permet pour un même système (agent de réticulation et polymère identique) d'avoir des valeurs de comparaisons.

7-3-2-2-Taille de maille :

La taille de la maille ξ est facilement déterminable à partir du taux de gonflement si le degré de réticulation ou la masse molaire moyenne entre nœuds a été au préalable déterminée. En effet Peppas et Lustig (124) ont établi la relation suivante :

$$\xi = C_n^{1/2} Q^{1/3} n^{1/2} l \quad \text{, Équation A.I.23}$$

avec C_n : le rapport caractéristique du polymère qui est relié à sa flexibilité

Q : le taux de gonflement

n : le nombre de motif monomère entre deux nœuds de réticulation

l : la longueur du monomère

Cette relation est très utile car elle permet de déterminer ξ quel que soit le taux de gonflement du gel et donc son état. Par exemple il est possible de suivre ξ lors du collapse d'un gel par simple mesure de taux de gonflement à chaque instant.

Cette équation peut aussi être écrite en fonction de M_c (125):

$$\xi = C_n^{1/2} Q^{1/3} (2M_c / M_r)^{1/2} l \quad , \text{Équation A.I.24}$$

avec M_r la masse molaire du motif de répétition.

Conclusion :

L'objectif étant la préparation d'un système séquestrant, nous avons abordé les différents systèmes particuliers, les hydrogels. Ces derniers présentent de nombreux avantages dont les majeurs sont les suivants:

- Ils sont capables de réagir à des stimuli externes comme une variation de pH ou de salinité, libérant ainsi le PA
- L'encapsulation peut se faire par diffusion (active ou contrôlée) ou au moment de la synthèse et la libération par diffusion ou dégradation de la matrice (voir par combinaison des deux).

Les hydrogels sont donc parfaits pour développer de nouveaux systèmes séquestrant. Reste à choisir le polymère qui composera la matrice. Si les polymères synthétiques (d'origine pétrochimique) sont dominateurs dans l'industrie, les polysaccharides du fait de leur biocompatibilité et biodégradabilité, présentent une alternative fort intéressante. Parmi les nombreux polysaccharides recensés, le pullulane a été choisi. Sa taille est relativement bien contrôlée pour un polymère naturel, il est linéaire et flexible. Ces différentes caractéristiques font donc de lui un polymère modèle idéal pour la préparation d'hydrogels à base de polysaccharides. Différentes réticulations permettent d'obtenir des hydrogels, elles peuvent toutes être classées dans deux catégories, les réticulations physiques et les réticulations chimiques. Ces dernières permettent d'obtenir des gels irréversibles comportant des liaisons covalentes, donc fortes. Du fait de cette irréversibilité, les hydrogels réticulés chimiquement ne craignent aucunement des variations de milieu (changement de salinité, de pH...), gardant leur cohésion, ils vont au contraire réagir en fonction de ces changements, essentiellement

par des variations de gonflement, et permettre de moduler la libération du PA. Il est ainsi possible de parler de systèmes "intelligents". Parmi les différents agents de réticulation, nous avons choisi le sodium trimétaphosphate (STMP) pour son caractère non toxique et pour son hétéroatome (P).

Afin de caractériser au mieux les structures et de corréler les propriétés structurales avec le contrôle de l'encapsulation et de la libération, nous avons essentiellement utilisé la rhéologie.

Bibliographie:

- (1) Peppas N.A., Bures P., Leobandung W. et Ichikawa H., Hydrogels in pharmaceutical formulations, *Eur. J. Pharm. Biopharm.*, 2000, 50, 27–46.
- (2) Langer R. et Folkman J., Polymers for the sustained release of proteins and other macromolecules, *Nature*, 1976, 263, 797–800.
- (3) Giri T.K., Thakur A., Alexander A., Ajazuddin, Badwaik H. et Tripathi D.K., Modified chitosan hydrogels as drug delivery and tissue engineering systems: present status and applications, *Acta Pharmaceutica Sinica B*, 2012, 2, 439–449.
- (4) Wichterle O. et Lim D., Hydrophilic gels for biological use, *Nature*, 1960, 185, 117–118.
- (5) Chen, X., Martin, B., Neubauer, T., Linhardt, R., Dordick, J., and Rethwisch, D. Enzymatic and chemoenzymatic approaches to synthesis of sugar-based polymer and hydrogels. *Carbohydrate Polymers*, 1995, 28, 115–21.
- (6) Kashyap, N., Kumar, N., and Kumar, M. N. V. R. Hydrogels for Pharmaceutical and Biomedical Applications. *Critical Reviews in Therapeutic Drug Carrier Systems*, 2005, 22, 107–150.
- (7) Lee, M.-H., Oh, S.-G., Moon, S.-K., and Bae, S.-Y. Preparation of Silica Particles Encapsulating Retinol Using O/W/O Multiple Emulsions. *Journal of colloid and interface science*, 2001. 240, 83–89.
- (8) Jen, A. C., Wake, M. C., and Mikos, A. G.. Review : Hydrogels for cell immobilization. *Biotechnology and bioengineering*, 1996, 50, 357–64.
- (9) Ming F, Ye M, Ziwei Z, Jiahui M, Huaping T, Xiaohong H, Biodegradable hyaluronic acid hydrogels to control release of dexamethasone through aqueous Diels–Alder chemistry for adipose tissue engineering ,*Materials Science and Engineering C* 56, 2015, 311–317
- (10) Freiera T., Montenegro R., Shan Koh H. et Shoichet M.S., Chitin-based tubes for tissue engineering in the nervous system, *Biomaterials*, 2005, 26, 4624–4632.
- (11) Dumitriu S., Chitosan: Structure-Properties relationship and biomedical applications. In: *Polymeric biomaterials*, New York, 2002, 187–211.
- (12) Marcel D., Polysaccharides as Biomaterials. In: *Polymeric Biomaterials*, New York, 2002.
- (13) Pichayakorn W., Suksaeree J., Boonme P., Amnuakit T., Taweepreda W. et Ritthidej G.C., Nicotine transdermal patches using polymeric natural rubber as the matrix controllingsystem: Effect of polymer and plasticizer blends, *Journal of Membrane Science*, 2012, 411–412, 81– 90.

- (14) Cassano R., Trombino S., Muzzalupo R., Tavano L. et Picci N., A novel dextran hydrogel linking trans-ferulic acid for the stabilization and transdermal delivery of vitamin E, *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics*, 2009, 72, 232–238.
- (15) Kim M., Jung B. et Park J.H., Hydrogel swelling as a trigger to release biodegradable polymer microneedles in skin, *Biomaterials*, 2012, 33, 668-678.
- (16) Jones A. et Vaughan D., Hydrogel dressings in the management of a variety of wound types: A review, *Journal of Orthopaedic Nursing*, 2005, 9, S1-S11.
- (17) Loh X.J., Peh P., Liao S., Sng C. et Li J., Controlled drug release from biodegradable thermoresponsive physical hydrogel nanofibers *Journal of Controlled Release*, 2010, 143,175–182.
- (18) Patel, A. and Mequanint, K. Hydrogels Biomaterials. In Reza Fazel, P., editor, *Biomedical Engineering - Frontiers and Challenges*, 2011. chapter 14. Intech edition.
- (19) Lee K.Y. et Yuk S.H., Polymeric protein delivery systems, *Prog. Polym. Sci.*, 2007, 32, 669–697.
- (20) Te Nijenhuis K. "thermoreversible networks" *Adv. Polym. Sci.* 1997, 130, 4-5.
- (21) Te Nijenhuis K. "viscoelastic properties of thermoreversible gels" *Physical Networks "polymers and gels"* 1988, 15-33.
- (22) Labropoulos K.C.; Niesz D.E.; Danforth S.C.; Kevrekidis P.G. "Dynamic rheology of agar gels : theory and experiments. Part I. Development of a rheological model" *Carbohydr. Polym.* 2002, 50, 393-406.
- (23) Jannasch. "Physically crosslinked gel electrolytes based on a self-assembling ABA triblock copolymer" *Polymer* 2002, 43, 6449-6453.
- (24) Zimmermann H.; Hillgartner M.; Manz B. "Fabrication of homogeneously cross-linked, functional alginate microcapsules validated by NMR-, CLSM-, and AFM-imaging" *Biomaterials* 2002, 24, 2083-2096.
- (25) Rowley J.A.; Madlambayan G.; Mooney D.J. "Alginate hydrogels as synthetic extracellular matrix materials" *Biomaterials* 1999, 20, 45-53.
- (26) Simon S.; Dugast J.Y.; Le Cerf D.; Picton L.; Muller G. "Amphiphilic polysaccharides. Evidence for a competition between intra and intermolecular associations in dilute system" *Polymer* 2003, 44, 7917-7924.

- (27) Bataille I.; Huguet J.; Muller G.; Mocanu G.; Carpov A. "Associative behaviour of hydrophobically modified carboxymethylpullulan derivatives" *International Journal of Biological Macromolecules* 1997, 20, 179-191.
- (28) Ilavsky M.; Ulmer H.W.; Nijenhuis K.; Mijs W.J. "Network formation in polyurethanes based on triisocyanate and diethanolamine derivatives" *Eur. Polym. J.* 2001, 37, 887-896.
- (29) Monleon Pradas M.; Gomez Ribelles J.L.; Serrano Aroca A.; Gallego Ferrer G.; Suay Anton J.; Pissis P. "Porous poly(2-hydroxyethyl acrylate) hydrogels" *Polymer* 2001, 42, 4667-4674.
- (30) Xue W.; Champ S.; Huglin M.B. "Network and swelling parameters of chemically crosslinked thermoreversible hydrogels" *Polymer* 2002, 42, 3655-3669.
- (31) Stenekes R.J.H.; Hennink W.E. "Polymerisation kinetics of dextran-bound methacrylate in an aqueous two phase system" *Polymer* 2000, 41, 5563-5569.
- (32) Amin M.; Nasr G.M.; Attia G.; Gomaa A.S. "Determination of the crosslink density of conductive ternary rubber vulcanizates by solvent penetration" *Mater. Lett.* 1996, 28, 207-213.
- (33) De Nooy A.E.J.; Rori V.; Masci G.; Dentini M.; Crescenzi V. "Synthesis and preliminary characterisation of charged derivatives and hydrogels from scleroglucan" *Carbohydr. Res.* 2000, 324, 116-126.
- (34) Mocanu G.; Merle L.; Carpov A.; Muller G. "Immobilisation de biomolécules dans des microparticules de carboxyméthylcelluloses "hydrophobiquement modifiées"" *Eur. Polym. J.* 2000, 36, 2381-2386.
- (35) Alupe I.C.; Popa M.; Hamcerencu M.; Abadie M.J.M. "Superabsorbant hydrogels based on xanthan and poly(vinyl alcohol) 1. The study of the swelling properties" *Eur. Polym. J.* 2002, 38, 2313-2320.
- (36) Chu F.; Mc Kenna T.F. "A Study of the preparation and mechanism of the ambient temperature curing of acrylic latex with epoxy resins" *Polymer* 1997, 38, 6157-6165.
- (37) Kim S.H.; Won C.Y.; Chu C.C. "Synthesis and characterization of dextran-based hydrogel prepared by photocrosslinking" *Carbohydr. Polym.* 1999, 40, 183-190.
- (38) Tranquilan-Aranilla C.; Yoshii F.; Del Rosa A.M.; Makuuchi K. "Kappa-carrageenan-polyethylene oxide hydrogel blends prepared by gamma irradiation" *Radiat. Phys. Chem.* 1999, 55, 127-131.

- (39) Savas H.; Güven O. "Gelation, swelling and water vapor permeability behavior of radiation synthesized poly(ethylene oxide) hydrogels" *Radiat. Phys. Chem.* 2002, 64, 35-40.
- (40) Tomida M.; Yabe M.; Arakawa Y. "Preparation conditions and properties of biodegradable hydrogels prepared by gamma irradiation of poly(aspartic acid)s synthesized by thermal polycondensation" *Polymer* 1997, 38, 2791-2795.
- (41) Zhai M.; Yoshii F.; Kume T.; Hashim K. "Synthesis of PVA/starch grafted hydrogels by irradiation" *Carbohydr. Polym.* 2002, 50, 295-303.
- (42) Augst, A. D., Kong, H. J., and Mooney, D. J. Alginate hydrogels as biomaterials. *Macromolecular Bioscience*, 2006, 6, 623–633.
- (43) Anseth, K. S., Bowman, C. N., and Brannon-Peppas, L. Mechanical properties of hydrogels and their experimental determination. *Biomaterials*, 1996, 17, 1647–1657.
- (44) Hoffman, A. S. Hydrogels for biomedical applications. *Advanced Drug Delivery Reviews*, 2002, 54, 3–12.
- (45) Lin, C.-C. and Metters, A. T. Hydrogels in controlled release formulations : network design and mathematical modeling. *Advanced drug delivery reviews*, 2006, 58, 1379–408.
- (46) Patel, A. and Mequanint, K.. Hydrogels Biomaterials. In Reza Fazel, P., editor, *Biomedical Engineering - Frontiers and Challenges*, 2011, chapter 14. Intech edition.
- (47) Tanaka, Y., Gong, J. P., and Osada, Y. Novel hydrogels with excellent mechanical performance. *Progress in Polymer Science*, 2005, 30, 1–9.
- (48) Amsden, B. Solute Diffusion within Hydrogels. *Mechanisms and Models. Macromolecules*, 1998, 31, 8382–8395.
- (49) Qiu, Y. and Park, K. Environment-sensitive hydrogels for drug delivery. *Advanced Drug Delivery Reviews*, 2001, 53, 321–339.
- (50) Temenoff, J. S. and Mikos, A. G. Injectable biodegradable materials for orthopedic tissue engineering. *Biomaterials*, 2000, 21, 2405–2412.
- (51) Morales, M. E., Gallardo, V., Clares, B., Garcia, M. B., and Ruiz, M. A. Study and description of hydrogels and organogels as vehicles for cosmetic active ingredients. *Journal of cosmetic science*, 2009, 60, 627–36.
- (52) Agnely, F., Djedour, A., Bochot, A., and Grossiord, J. Properties of various thermoassociating polymers : pharmaceutical and cosmetic applications. *Journal of Drug Delivery Science and Technology*, 2006, 16, 3–10.

- (53) Kim, D.-G., Jeong, Y.-I., Choi, C., Roh, S.-H., Kang, S.-K., Jang, M.-K., and Nah, J.-W. Retinencapsulated low molecular water-soluble chitosan nanoparticles. *International Journal of Pharmaceutics*, 2006, 319, 130–8.
- (54) Lee, E. and Kim, B. Smart delivery system for cosmetic ingredients using pH-sensitive polymer hydrogel particles. *Korean Journal of Chemical Engineering*, 2011, 28, 1347–1350.
- (55) Sutherland I.W. "Bacterial exopolysaccharides" *Adv Microb. Phys.* 1972.
- (56) Cerning J. "Polysaccharides exocellulaires produits par les bactéries lactiques." dans I.H. Roissart, Luquet, F.M., ed. *Bactéries Lactiques* 1994, 309-329.
- (57) Israilides C.; Smith A.; Scanlon B.; Barnett C. "Pullulan from agro-industrial wastes" *Biotechnol. Genet. Eng. Rev.* 1999, 116, 309-324.
- (58) Le Duy A.; Choplin L.; Zajic J.E. "Encyclopedia of polymer science and engineering, 2nd ed." John Wiley, New York 1987, 13, 650-660.
- (59) Yuen S. "Pullulan and its applications" *Process Biochem.* 1974, 9, 7-22.
- (60) Tabata P.; Matsui Y.; Uno K.; Sokawa Y.; Ikada Y. "simple mixing of IFN with a polysaccharide having higher affinity enables IFN target to the liver" *J. Interferon Cytokine Res.* 1999, 19, 287-292.
- (61) Kaneo Y.; Tanaka T.; Nakano T.; Yamagushi Y. "Evidence for receptor mediated hepatic uptake of pullulan in rats" *J. Controlled Release* 2001, 70, 365-373.
- (62) Nogusa H.; Yamamoto K.; Yano T.; Kajiki M.; Hamana H.; Okuno S. "Distribution characteristics of carboxymethylpullulan-peptide-doxorubicin conjugates in tumor-bearing rats: different sequence of peptide spacers and doxorubicin contents" *Biol. Pharm. Bull.* 2000, 23, 621-626.
- (63) Gacesa, P. Alginates. *Carbohydrate Polymers*, 1988, 8, 161-182.
- (64) Fenoradosoa, T.A., Ali, G., Delattre, C., Laroche, C., Petit, E., Wadouachi, A., Michaud, P., Extraction and characterization of an alginate from the brown seaweed *Sargassum turbinarioides* Grunow. *Journal of Applied Phycology*, 2010, 22, 131-137.
- (65) Haug, A., Larsen, B., Smisrod, O. Uronic acid sequence in alginate from different sources. *Carbohydrate Research*, 1974, 32, 217-225.
- (66) Draget, K.I.; Smidsrod, O.; Skjak-Braek, G. Alginates from algae. *Polysaccharides and polyamides in the food industry. Properties, production and patents*, 2005, 1-30.
- (67) Martinsen, A., Storro, I., Skjak-Braek, G. Alginate as immobilization material: III. Diffusional properties. *Biotechnology and Bioengineering*, 1992, 39, 186-194.

- (68) Wolnik, A., Albertin, L., Charlier, L., Mazeau, K. Probing the helical forms of Ca^{2+} -guluronan junction zones in alginate gels by molecular dynamics 1: Duplexes : Biopolymers, 2013, 99, 562-571.
- (69) Rastello De Boissesson, M., Léonard, M., Hubert, P., Marchal, P., Stequert, A., Castel, C., Favre, E., Dellacherie, E. Physical alginate hydrogels based on hydrophobic or dual hydrophobic/ionic interactions: Bead formation, structure, and stability. *Journal of Colloid and Interface Science*, 2004, 273, 131-139.
- (70) Draget, K. I., Gaserod, O., Aune, I., Andersen, P. O., Storbakken, B., Stokke B. T., Smidsrod, O. Effects of molecular weight and elastic segment flexibility on syneresis in Ca-alginate gels. *Food Hydrocolloids*, 2001, 15, 485-490.
- (71) Morch, Y. A., Donati, I., Strand, B. L., Skjak-Brak, G. Effect of Ca^{2+} , Ba^{2+} , and Sr^{2+} on alginate microbeads. *Biomacromolecules*, 2006, 7, 1471-1480.
- (72) Jang, L.K., Nguyen, D., and Geesey, G.G. Selectivity of alginate gel for Cu over Zn when acidic conditions prevail. *Water Research*, 1999, 33, 2817-2825.
- (73) Rodrigues, J. R., Lagoa, R. Copper ion binding in Cu-alginate gelation. *Journal of Carbohydrate Chemistry*, 2006, 25, 219-232.
- (74) Zouboulis, A. I., Katsoyiannis, I. A. Arsenic removal using iron oxide loaded alginate beads. *Industrial & Engineering Chemistry Research*, 2002, 41, 6149-6155.
- (75) Meera, G., Abraham, T. Polyionic hydrocolloids for the intestinal delivery of protein drugs: Alginate and chitosan a review. *Journal of Controlled Release*, 2006, 114, 1-14.
- (76) Qu X.; Wirsén A.; Albertsson A.-C. "Novel pH-sensitive chitosan hydrogels: swelling behavior and states of water" *Polymer* 2000, 41, 4589-4598.
- (77) Noble L.; Gray A.I.; Sadiq L.; Uchegbu I.F. "A non-covalently cross-linked chitosan based hydrogel" *Int. J. Pharm.* 1999, 192, 173-182.
- (78) Kim S.Y.; Cho S.M.; Lee Y.M.; Kim S.J. "Thermo- and pH-responsive behaviors of graft copolymer and blend based on chitosan and N-isopropylacrylamide" *J. Appl. Polym. Sci.* 2000, 78, 1381-1391.
- (79) Huh K.M.; Hashi J.; Ooya T.; Yui N. "Synthesis and characterization of dextran grafted with poly(N-iso-propylacrylamide-co-N,N-dimethylacrylamide" *Macromol. Chem. Phys.* 2000, 201, 613-619.

- (80) Na K.; Park K.; Kim S.W.; Bae Y.H. "Self-assembled hydrogel nanoparticles from curdlan derivatives: characterization, anti-cancer drug release and interaction with hepatoma cell line (HepG2)" *J. Controlled Release* 2000, 69, 225-236.
- (81) Favre E.; Leonard M.; Laurent A.; Dellacherie E. "Diffusion of polyethyleneglycols in calcium alginate hydrogels" *Colloids Surf., A* 2001, 194, 197-206.
- (82) Gombotz W.R.; S., W. "Protein release from alginate matrices" *Adv. Drug Deliver. Rev.* 1998, 31, 267-285.
- (83) Gacesa P. "Alginates" *Carbohydr. Polym.* 1988, 8, 161-182.
- (84) Janes K.A.; Fresneau M.P.; Marazuela A.; Frabra A.; Alonso M.J. "Chitosan nanoparticles as delivery systems for doxorubicin" *J. Controlled Release* 2001, 73, 255-267.
- (85) Grisel M.; Muller G. "Rheological properties of the Schizophyllina-Borax System" *Macromol.* 1998, 31, 4277-4281.
- (86) Wach R.; Mitomo H.; Nagasawa N.; Yoshii F. "Radiation crosslinking of methylcellulose and hydroxyethylcellulose in concentrated aqueous solutions" *Nucl. Inst. Meth. B* 2003.
- (87) Liu P.; Zhai M.; Li J.; Peng J.; Wu J. "Radiation preparation and swelling behavior of sodium carboxymethyl cellulose hydrogels" *Radiat. Phys. Chem.* 2002, 63, 3-6.
- (88) Chen J.; Jo S.; Park K. "Polysaccharide hydrogels for protein drug delivery" *Carbohydr. Polym.* 1995, 28, 69-76.
- (89) Bataille I.; Huguet J.; Muller G.; Mocanu G.; Carpov A. "Associative behaviour of hydrophobically modified carboxymethylpullulan derivatives" *International Journal of Biological Macromolecules* 1997, 20, 179-191.
- (90) Bataille I. "Propriétés associatives en solution aqueuse de dérivés alkylés de carboxyméthylpullulane" thèse présentée à l'université de Rouen 1998.
- (91) Glinel K. "Polysaccharides perfluorés dérivés de pullulane : synthèse et étude des propriétés en solution" thèse présentée à l'université de Rouen 1999.
- (92) Kuroda K.; Fujimoto K.; Sunamoto J.; Akiyoshi K. "Hierarchical self-assembly of hydrophobically modified pullulan in water: gelation by networks of nanoparticles" *Langmuir* 2002, 18, 3780-3786.
- (93) Akiyoshi K.; Degushi S.; Moriguchi N.; Yamagushi Y.; Sunamoto J. "Self-aggregates of hydrophobized polysaccharides in water. Formation and characteristics of Nanoparticles" *Macromol.* 1993, 26.

- (94) Akiyoshi K.; Degushi S.; Tajima H.; Nishikawa T.; Sunamoto J. "Microscopic structure and thermoresponsiveness of a hydrogel nanoparticle by self-assembly of a hydrophobized polysaccharide" *Macromol.* 1997, 30, 857-861.
- (95) Degushi S.; Kuroda K.; Akiyoshi K.; Lindman B.; Sunamoto J. "Gelation of cholesterol-bearing pullulan by surfactant and its rheology" *Colloids Surf., A* 1999, 1999, 203-211.
- (96) Akiyoshi K.; Kang E.C.; Kurumada S.; Sunamoto J. "Controlled association of amphiphilic polymers in water: thermosensitive nanoparticles formed by self-assembly of hydrophobically modified pullulans and poly(N-isopropylacrylamides)" *Macromol.* 2000, 33, 3244-3249.
- (97) Masci G.; Bontempo D.; Crescenzi V. "Synthesis and characterization of thermoresponsive N-isopropylacrylamide/methacrylated pullulan hydrogels" *Polymer* 2002, 43, 5587-5593.
- (98) van Dijk-Wolthuis; Franssen O.; Talsma H.; Van Steenberg M.J.; Kettenes-van den Bosch J.J.; Hennink W.E. "Synthesis, characterisation and polymerisation of Glycidyl Methacrylate Derivatized Dextran" *Macromol.* 1995, 28, 6317-6322.
- (99) De Nooy A.E.J.; Masci G.; Crescenzi V. "Versatile synthesis of Polysaccharide Hydrogels Using the Passerini and Ugi Multicomponent Condensations" *Macromol.* 1999, 32, 1318-1320.
- (100) Almdal K.; Dyre J.; Hvidt S.; Kramer O. "towards a phenomenological definition of the term 'gel'" *Polym. Gels Networks* 1993, 1, 5-.
- (101) Hild G. "Model networks based on "endlinking" processes : synthesis, structure and properties" *Prog. Polym. Sci.* 1998, 23, 1019-1149.
- (102) Flory P.J. "Principles of Polymer Chemistry." Cornell University Press, Ithaca, NY, 1953.
- (103) De Gennes P.-G. "percolation : quelques systèmes nouveaux" *J. Phys.* 1980, 41, C3-17.
- (104) Nakamura K.; Kinoshita E.; Hatakeyama T.; Hatakeyama H. "TMA measurement of swelling behavior of polysaccharide hydrogels" *Thermochim. Acta* 2000, 352-353, 171-176.
- (105) Flory P.J.; Rehner J. "Statistical mechanics of cross-linked polymer networks. II swelling" *the journal of chemical physics* 1943, 11, 521-526.

- (106) Coviello T.; Burchard W. "criteria for the point of gelation in reversibility systems according to dynamic light scattering and oscillatory rheology" *Macromol.* 1992, 25, 1011-1012.
- (107) Djabourov M.; Leblond J.; Papon P. "Gelation of aqueous gelatin solutions. I. Structural investigation" *J. Phys. Fr.* 1988, 49, 333.
- (108) Fernandes P.B.; Goncalves M.P.; Doublier J.L. "influence of locust beam gum on the rheological properties of Kappa-carrageenan systems in the vicinity of the gel point" *Carbohydr. Polym.* 1993, 22, 99.
- (109) Casassa E.Z.; Sarquis A.M.; Van Dyke C.H. "the gelation of PVA with borax" *J. Chem. Ed.* 1986, 63, 57.
- (110) Noble O.; Taravel F.R. "rheological properties of galactomannan-based gels" *Carbohydr. Polym.* 1990, 12.
- (111) Clark A.H. "Structural and mechanical properties of biopolymer gels" *Food and Polymers Gels and Colloids*, E. Dickinson eds. (Royal Society of Chemistry), London, 1991, 322.
- (112) Chambon F.; Petrovic Z. S.; MacKnight W. J.; Winter H. H. "Rheologie of Model Polyurethanes at the Gel point" *Macromol.* 1986, 19, 2146-2149.
- (113) Muller R.; Gerard Eric; Dugand P.; Rempp P.; Gnaou Y. "Rheological characterization of the gel point : A new interpretation" *Macromol.* 1991, 24, 1321-1326.
- (114) Scanlan J.C.; Winter H. H. "Composition dependece of the viscoelasticity of End-linked Poly(idmethylsiloxane) at the gel point" *Macromol.* 1991, 24, 47-54.
- (115) Rodd A.B; Cooper-White J; Dunstan D.E.; Boger D.V. "gel point studies for chemically modified biopolymer networks using small amplitude oscillatory rheometry" *Polymer* 2001, 42, 185-198.
- (116) Te Nijenhuis K.; Winter H.H. "Mechanical properties at the gel point of a crystallizing poly(vinyl chloride) solution" *Macromol.* 1989, 22, 411-414.
- (117) Matricardi P.; Dentini M.; Crescenzi V. "Rheological gel point determination for a polysaccharide system undergoing chemical cross-linking" *Macromol.* 1993, 26, 4386-4387.
- (118) Verkhovina L.N.; Gembitskii L.S.; Gubenkova Y.N. "The thermo-elastic properties and gel formation of polyvinyl alcohol in various media" *Polymer Science U.S.S.R.* 1973, 15, 1516-1523.

- (119) Jiang H.; Su W.; Mather P.T.; Bunning T.J. "Rheology of highly swollen chitosan/polyacrylate hydrogels" *Polymer* 1999, 40, 4593-4602.
- (120) Ilavsky M. "Effect of phase transition on swelling & Mechanical behavior of synthetic hydrogels" *Adv. Polym. Sci.* 1993, 109, 173-206.
- (121) Bray J.C.; Merrill E.W. "poly(vinyl Alcohol) Hydrogels. Formation by electron beam irradiation of aqueous solutions and subsequent crystallization" *J. Appl. Polym. Sci.* 1973, 17, 3779-3794.
- (122) Metters A.T.; Anseth K.S.; Bowman C.N. "Fundamental studies of biodegradable hydrogels as cartilage replacement materials" *Biomed. Sci. Instrum.* 1999, 35, 33-38.
- (123) Marsano E.; Gagliardi S.; Ghioni F.; Bianchi E. "Behavior of gels based on (hydroxypropyl) cellulose methacrylate" *Polymer* 2000, 41, 7691-7698.
- (124) Lustig S.; Peppas N.A. "solute and penetrant diffusion in swellable polymers VII. A free volume-based model with mechanical relaxation" *J. Appl. Polym. Sci.* 1987, 33, 533-549.
- (125) Peppas N.A.; Wright S.L. "Drug diffusion and binding in ionizable interpenetrating networks from poly(vinyl alcohol) and poly(acrylic acid)" *Eur. J. Pharm. Biopharm.* 1998, 46, 15-29.

CHAPITRE II

*RAPPEL BIBLIOGRAPHIQUE SUR LES
FORMES GALÉNIQUES ET LA DIFFUSION
DE TYPE FICKIEN*

Rappel bibliographique sur les formes galéniques et la diffusion type Fickienne

Introduction :

Dans la recherche pharmaceutique, l'utilisation des nouvelles formes galéniques a pour objectif principal le contrôle et la modification de la libération du principe actif. Ce type de forme présente un très grand intérêt puisqu'il contribue à l'augmentation de l'efficacité du traitement thérapeutique et à la diminution des effets indésirables des médicaments causés par les inévitables surdosages rencontrés dans la plupart des formes conventionnelles (1-3).

1- Rappel bibliographique sur les formes galéniques:

1-1- La biodisponibilité et l'activité thérapeutique des principes actifs:

La notion de biodisponibilité (4) peut être définie simultanément par:

1. La quantité de principe actif inchangée qui administrée à un organisme vivant, atteint intact la circulation générale.
2. La vitesse à laquelle elle y parvient.

En supposant l'administration d'un même principe actif sous trois formes galéniques différentes également dosées, les quantités de ce principe actif atteignant la circulation générale sont identiques pour les trois formes mais avec des vitesses différentes; ceci peut être illustré par la figure suivante:

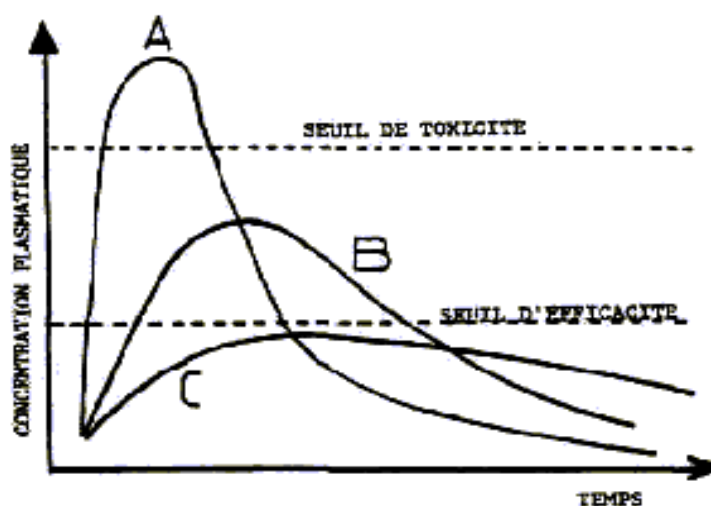


Figure A.II.1: Concentration plasmatique obtenue après administration d'un même principe actif présenté sous trois formes galéniques A, B et C

- **Forme A :** Le principe actif passe très rapidement dans la circulation générale provoquant une concentration plasmatique supérieure au seuil de toxicité, avec apparition de troubles qui sont liés au surdosage (zone de toxicité potentielle).
- **Forme B :** Elle présente une vitesse de mise à disposition correcte, la concentration plasmatique en principe actif restant située dans la zone thérapeutique.
- **Forme C :** Le principe actif ne passe que très lentement dans le sang et les concentrations plasmatiques n'atteignant pas le seuil d'efficacité (zone non thérapeutique).

1-2- Rythme d'administration et observation des traitements :

Afin d'aboutir à un effet retard désiré, on a souvent recours à la technique des doses fractionnées (Figure A.II.2). En outre, cette technique est lourde et contraignante car, dans la zone thérapeutique, la posologie et la fréquence d'administration doivent être strictement respectées.

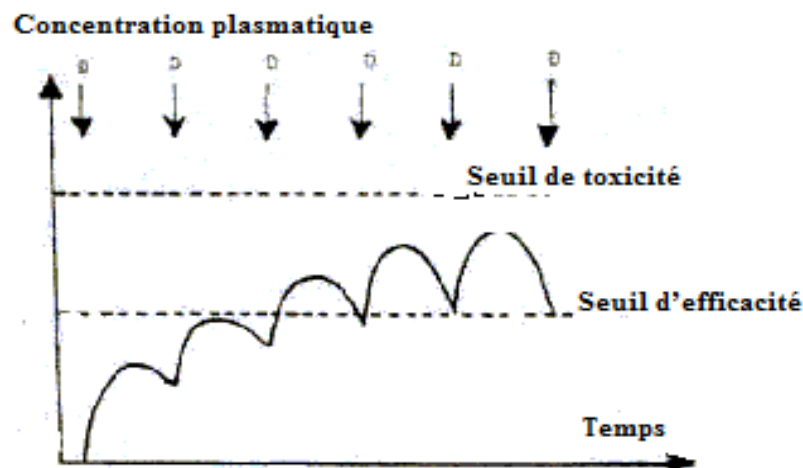


Figure A.II.2 : Evolution des concentrations plasmatiques d'un médicament administré à raison d'une dose toutes les demi-vies (D : dose).

1-3- Généralités sur les formes galéniques à libération contrôlée :

Les formes galéniques, à libération contrôlée, ont été mises au point afin de diminuer le nombre de prises quotidiennes du médicament tout en restant dans la zone thérapeutique au niveau du profil de concentrations plasmatiques en fonction du temps (5).

1-3-a- Classification des formes à libération modifiée:

Selon le type de libération, les formes galéniques à libération modifiée ou contrôlée ont été classées en quatre catégories principales (6-9).

➤ **Formes à libération "retardée" ou "différée" :**

Le début de libération est retardée par rapport à la forme classique, son action peut être contrôlée par rapport au lieu de libération et elle ne peut pas être prolongée (ex : formes entériques ou gastro - résistantes).

➤ **Formes à libération « prolongée » ou « progressive »:**

Comparées aux autres formes classiques, elles assurent une concentration plasmatique efficace pendant une durée de temps très longue. Après passage par un maximum, on remarque une diminution plus ou moins lente de la concentration en principe actif dans le sang.

➤ **Formes à libération répétée:**

Une prise unique est suffisante pour l'obtention d'une concentration plasmatique semblable à celle qui correspond à des prises répétées d'une forme conventionnelle. Ce type de formes est avantage par leur simplicité de prise et surtout leur éloignement de la zone toxique.

➤ **Formes à libération « soutenue » ou « Constante » :**

Elles sont appelées aussi formes à libération d'ordre cinétique zéro. Elles offrent une vitesse de libération indépendante du temps et une concentration plasmatique efficace constante pendant une durée de temps très longue ce qui correspond au cas « idéal ».

La figure A.II. 3 représente les profils des concentrations plasmatiques obtenus à partir de ces différentes formes à libération « modifiée » (7).

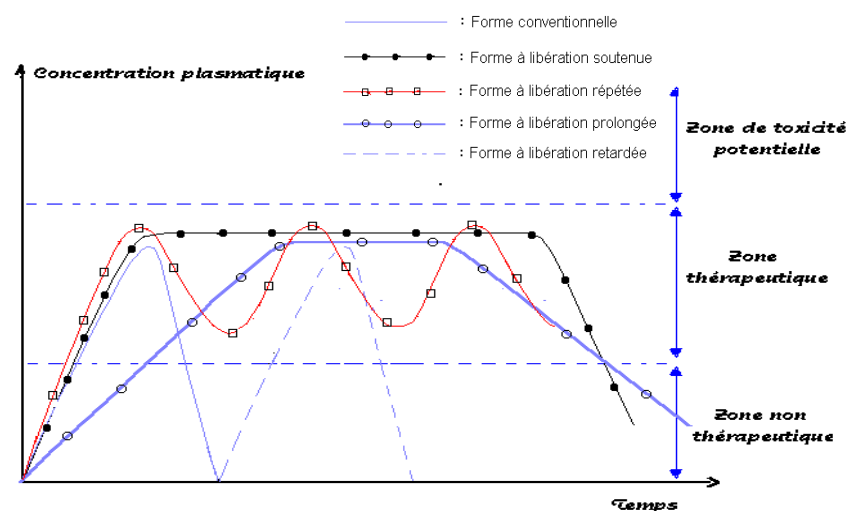


Figure A.II.3: Profils des concentrations plasmatiques obtenus à partir des différentes formes à libération modifiée.

Selon la manière d'enrober les médicaments, ces formes galéniques sont classées en trois systèmes :

❖ **Systèmes « réservoirs » (4) :**

Ils sont constitués d'une membrane polymérique entourant le principe actif. On pourra donc moduler la libération du principe actif en modifiant la « structure » de la membrane. Leur principal avantage est de pouvoir assurer une cinétique d'ordre zéro mais leur réalisation est difficile et coûteuse. Cependant, cette matrice polymère présente l'inconvénient de ne pas être biodégradable, ce qui nous amène au retrait chirurgical en cas d'implant. De plus, la fragilité d'un tel système cause souvent des « éclatements », ce qui peut entraîner de graves conséquences pour le patient, en raison de la dose importante de médicament contenue dans le réservoir (cas de surdosage (over-dose)).

Il existe plusieurs agents d'enrobage comme les silicones, les hydrogels, l'éthyle cellulose, l'acétate de cellulose et l'éthylène-vinyl acétate, qui sont classés en :

- Matériaux poreux qui retiennent l'agent actif dans ses pores.
- Matériaux qui subissent une érosion chimique ou biologique (ex : Gélucire)
- Membranes semi-perméables qui engendrent la formation de gradients osmotiques.

Donc la vitesse de libération dépend des facteurs suivants:

- ▶ La concentration initiale en principe actif contenue dans le réservoir.
- ▶ L'épaisseur de la membrane.
- ▶ La nature du polymère et la diffusivité du principe actif à travers le polymère.
- ▶ Les interactions chimiques polymère/ matrice et le principe actif.
- ▶ La masse moléculaire du principe actif
- ▶ La structure et surtout la masse moléculaire du polymère.

❖ **Systèmes « matriciels » :**

Dans ces systèmes, le principe actif est dispersé uniformément dans le polymère « matrice » (2)(10-12). Le liquide environnant pénètre dans le système, dissout progressivement le principe actif qui diffuse alors à travers la membrane. On peut rencontrer plusieurs types:

- Matrices minérales (formes inchangées).
- Matrices inertes (formes inchangées).
- Matrices lipidiques (érosions partielles).
- Matrices hydrophiles (gonflement par hydratation).
- Matrices mixtes : on distinguera : les Inertes *hydrophiles* et les Inertes *lipidiques*.

Avec ces formes galéniques matricielles, on obtient une libération prolongée du principe actif avec une vitesse de libération qui dépend seulement de la diffusion du principe actif dans le polymère. L'intérêt de ces formes est leur facilité de fabrication et leur faible coût.

❖ Formes "hybrides" :

Ces formes englobent les deux systèmes précédents. Ils sont constitués d'une membrane enveloppant l'agent actif, lui-même dispersé dans une matrice polymère.

De tels systèmes ont une grande résistance mécanique, ils offrent une cinétique de libération d'ordre zéro.

1-3-b- Composition des formes galéniques :

La fabrication des formes galéniques (comprimés, dragées, granulés et pellets) est réalisée en mélangeant le principe actif (médicament) à d'autres matières qui sont les excipients.

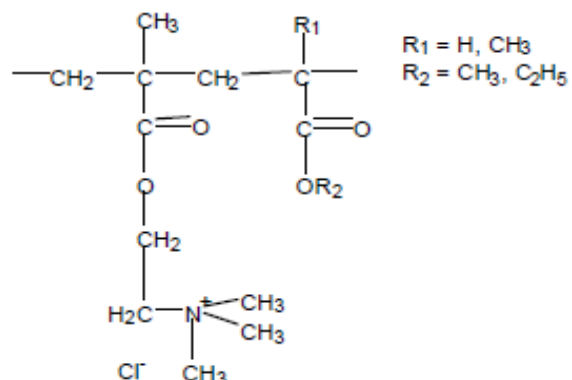
Les excipients utilisés sont nombreux. Ils peuvent être mélangés directement aux médicaments, ou être utilisés comme matériaux d'enrobage. On citera parmi eux : la gélatine, le dioxyde de titane et la poly-vinyl-pyrrolidone.

La vitesse de dissolution du médicament et de la résorption par le corps humain dépend de la nature des excipients et de leurs propriétés (perméabilité, hydrophilie, granulométrie) ainsi que de l'état physique du principe actif (forme cristalline, degré de finesse des poudres...).

1-3-c- Généralités sur le copolymère matrice choisi (excipient)

L'excipient utilisé dans notre cas, comme matrice polymère nécessaire à la fabrication des formes galéniques orales à libération lente est un copolymère méthacrylique, connu sous le nom d'Eudragit et se présente sous deux types RL et RS (1).

Les « Eudragit » RL et RS sont des copolymères de diméthylaminoéthyl méthacrylate et d'esters neutres d'acide méthacrylique de faible teneur en groupements ammonium quaternaires de formule suivante :



Ces produits, de poids moléculaire moyen d'environ 150.000, insolubles dans l'eau et les sucres gastro-intestinaux, gonflent dans ces milieux et deviennent perméables aux liquides, ce qui permet la diffusion des agents actifs à travers ces matrices polymères. Ils sont non digestibles car ils sont insensibles aux sécrétions gastro-intestinales et aux enzymes digestives.

Les Eudragits RL et RS peuvent être miscibles en toute proportion et la modification du rapport RL/RS permet de modifier l'hydrophilie et la perméabilité du mélange, d'où une grande possibilité à réaliser des formes galéniques à large éventail quant à la libération contrôlée du principe actif. Ce sont généralement des polymères insolubles en milieux aqueux qui permettent la réalisation de tels systèmes contrôlés (hydroxy-propyl-méthyl cellulose, éthyle cellulose, Eudragit RL et /ou RS). Les Eudragits sont largement utilisés dans l'industrie des comprimés, on peut citer l'exemple de Paralgan, Aspirine pH=8 etc...

On remarquera que les lettres RL et RS indiquent le degré de perméabilité de ces produits de mélange et ont pour origine l'allemand *Leichtdurchlässig*: (hydrophile) pour RL et *Schwerdurchlässig* (hydrophobe) pour RS.

Dans notre travail, nous avons préparé et étudié des formes galéniques composées d'un monomère ou d'un copolymère support d'agent actif dispersé dans une matrice hydrophile. On a choisi, dans ce cas, l'Eudragit RL, présente sous forme de poudre fine. Il provient de la société Allemande Röhm Pharma (1).

2- Etude théorique des transferts de matière et lois de la diffusion :

2-1 Introduction :

La libération du principe actif, pour la plupart des formes à libération contrôlée et notamment pour les systèmes polymériques de type matriciel, est contrôlée par la diffusion Fickienne.

2-2- Protocole de transfert :

L'un des objectifs de cette partie est d'effectuer une étude de base sur les transferts de matières et de montrer que les quantités de matières transférées suivent un processus de diffusion en régime transitoire, les hypothèses suivantes, pouvant nous aider à décrire le processus:

- a. Les formes galéniques sont homogènes, le principe actif étant bien dispersé dans la matrice.
- b. Deux transferts de matières ont lieu : le liquide « entrant » dans la forme galénique soit :

- dissout le principe actif mélangé à la matrice polymérique qui diffuse ensuite de la forme galénique vers les milieux d'étude (pH = 1,2 et 8,0).
 - le principe actif libéré dissout, quitte ensuite par diffusion la forme galénique vers le milieu extérieur d'étude (pH = 1,2 et 8,0).
- c. Les deux transferts sont contrôlés par une diffusion, de type Fickien.
- d. La vitesse de transfert du principe actif est contrôlée par la concentration du «liquide » contenue dans la forme galénique.

Ces hypothèses permettent de déterminer la cinétique de transfert à l'aide des solutions analytiques décrites par CRANCK.

Dans le cas général, le contact polymère-liquide, produit un transfert du liquide à l'intérieur du polymère, le transfert est généralement contrôlé par diffusion. Lorsque ce polymère est utilisé comme matrice, pour principe actif engendrant ainsi une matière diffusante vers l'extérieur, le processus devient plus complexe du moment qu'il présente deux transferts à la fois (13): celui du liquide (milieu d'étude vers la matrice polymère) et celui de la matière diffusante, de la matrice polymère vers le milieu d'étude extérieur.

Les paramètres suivants jouent un grand rôle (11) :

- ❖ La diffusivité.
- ❖ La quantité maximale du liquide absorbée.
- ❖ La quantité maximale de la matière libérée.
- ❖ Les coefficients de transferts de matières (à la surface).

L'établissement d'un modèle mathématique capable de décrire le processus et de définir les paramètres influençant est important. L'expérience est bénéfique pour plusieurs raisons, à savoir, une bonne connaissance du processus, une détermination des paramètres cités et une vérification de la fiabilité du modèle choisi.

Dans notre cas, nous avons choisi d'étudier des formes à libération contrôlée avec comme matière diffusante un agent actif :

- Principe actif qui diffusera de l'intérieur de la forme galénique vers l'extérieur (milieux choisis à différents pH : 1,2 ou 8,0).
- Le liquide, diffusera du milieu d'étude vers l'intérieur de la matrice polymère, où il dissolva le médicament, ce dernier diffusera vers l'extérieur à travers le liquide qui se trouve piégé à l'intérieur de la matrice copolymère.

Dans tous ces cas, le liquide «entrant» dans le polymère est responsable de la diffusion du principe actif (1) (14,15).

Le but recherché est d'établir des conditions expérimentales afin d'avoir un protocole opératoire permettant une description rigoureuse du phénomène. Le choix des principes actifs est basé essentiellement sur leur activité en U.V (méthode choisie pour suivre les cinétiques). Le processus de transfert de matière étant contrôlé par une diffusion transitoire, nous pouvons considérer deux cas: une diffusion constante et, dans le cas général, une diffusivité variable avec la concentration.

2-3- Cas d'une diffusivité constante :

Une diffusivité constante doit répondre aux conditions limites suivantes: L'équilibre des concentrations est atteint à la surface du polymère dès le début du processus, dans ce cas, les solutions sont déterminées d'une façon analytique.

En fonction des paramètres qui caractérisent le phénomène, on peut donc calculer la valeur de la concentration en tout point de la matrice et à tout instant « t ».

Ces paramètres sont :

- le rayon de la sphère.
- les coefficients de diffusion (diffusivité).
- la capacité d'absorption du liquide par le polymère qui est traduite par la masse absorbée à l'infini.
- la quantité de principe actif maximale libérée à l'infini.

On peut également déterminer à tout instant t , les masses du liquide et du principe actif transférées, en fonction de ces paramètres.

2-4- Cas complexe où la diffusivité est variable :

Pour ces cas considérés plus complexes, on considère l'hypothèse que la diffusivité en fonction de la concentration n'est plus constante. Dans ce cas plus aucune solution analytique n'est possible, alors on fait appel à un modèle numérique basé sur la méthode des différences finies, qui permet d'établir un profil de concentrations à l'intérieur de la sphère, au cours du temps.

Les différentes équations proposées par CRANCK (16) tiennent compte de tous les paramètres intervenant dans le phénomène de transfert.

2-5- Traitement mathématique du modèle de diffusion selon FICK et définition du coefficient de diffusion :

L'hypothèse fondamentale de FICK est que la diffusion d'un corps pur obéit à des lois de même nature que celles qui régissent la propagation de la chaleur (Loi de Fourier '4'). Il en résulte que la quantité de substance diffusante ΔQ qui traverse la surface S pendant le temps dt est proportionnelle au gradient de concentration *grad C* au point X considéré.

Dans le premier cas d'une diffusion monodimensionnelle suivant un axe Ox (d'un cylindre) de section S :

$$\Delta Q = D.S. \frac{\delta C}{\delta X} .dt \quad \text{Équation A-II-1}$$

D : Coefficient de diffusion.

La densité de courant de diffusion ou le flux de la matière diffusante, par unité de temps est donnée par :

$$J = -D. \frac{\delta C}{\delta X} \quad \text{Équation A-II-2}$$

Où: J : flux de matière en $\text{gr.cm}^2.\text{sec}^{-1}$

S: l'aire (cm^2) d'une petite surface plane, traversée par un courant de matière diffusante.

X : l'abscisse (en cm) sur un axe perpendiculaire à la surface considérée.

ΔQ : la quantité de matière (en gr) ayant traversée cette surface durant un intervalle de temps dt (en sec.).

C: concentration de la matière diffusante (en gr/cm^3) transférée.

D : Coefficient de diffusion (en $\text{cm}^2.\text{sec}^{-1}$) (diffusivité).

D est indépendant de la concentration, c'est une constante caractéristique du corps étudié à une température donnée, d'après l'idée originale de FICK. C'est pourquoi, nous dirons qu'une diffusion obéit à la loi de FICK si D est invariable dans les conditions de l'expérience pour un même principe actif (même matière diffusante).

La relation A-II-1 est universellement adoptée pour définir les coefficients de diffusion.

La variation de la concentration au cours du temps est donnée par la deuxième loi de FICK, dans le cas d'une diffusivité isotrope :

$$\frac{\partial C}{\partial t} = \frac{\partial}{\partial X} \left(D \frac{\partial C}{\partial X} \right) + \frac{\partial}{\partial Y} \left(D \frac{\partial C}{\partial Y} \right) + \frac{\partial}{\partial Z} \left(D \frac{\partial C}{\partial Z} \right) \quad \text{Équation A-II-3}$$

Dans le cas particulier d'une diffusion radiale dans une sphère, avec la constante de diffusion **D**, si « r » est la distance au centre ; on aura :

$$\frac{\partial C}{\partial t} = \frac{1}{r^2} \cdot \frac{\partial}{\partial r} \left(D \cdot r^2 \cdot \frac{\partial C}{\partial r} \right) \quad \text{Équation A-II-4}$$

2-6- Cas d'un coefficient de diffusion constant - Solution analytique :

➤ Hypothèses :

- ✓ Constance du coefficient de diffusion.
- ✓ Concentration uniforme dans la sphère à t=0.
- ✓ Transfert radial.
- ✓ La concentration d'équilibre est atteinte à la surface dès l'instant initial.

La dernière hypothèse est traduite par les conditions :

$$t=0 \quad 0 < r < R \quad \rightarrow \quad C_{in} \quad \text{(a)}$$

$$t > 0 \quad r=R \quad \rightarrow \quad C = 0 \quad (\text{à la surface}) \quad \text{(b)}$$

L'équation (b) exprime le fait que le coefficient de transfert à la surface est infini.

Si on note, C_I la concentration initiale de la sphère et C_o la concentration à l'équilibre, la concentration C, en un point d'abscisse radiale "r", est donnée par la série *trigonométrique* suivante :

$$\frac{C - C_1}{C_0 - C_1} = 1 + \frac{2R}{\pi r} \sum_{n=1}^{\infty} \frac{(-1)^n}{n} \sin\left(\frac{n\pi r}{R}\right) \exp\left(-\frac{Dn^2\pi^2 t}{R^2}\right) \quad \text{Équation A-I-5}$$

Où : R : le rayon de la sphère.

La concentration au centre, lorsque l'abscisse radiale « r » tend vers 0, est donnée par l'équation A-II-6:

$$\frac{C_C - C_1}{C_0 - C_1} = 1 + 2 \sum_{n=1}^{\infty} (-1)^n \exp\left(-\frac{D \cdot n^2 \pi^2 t}{R^2}\right) \quad \text{Équation A-II-6}$$

C : Concentration de la matière diffusante pour le liquide et pour le principe actif avec une concentration dépendant de la diffusivité.

D : coefficient de diffusion (cm².sec⁻¹).

R : rayon de la sphère.

r : distance au centre de la forme galénique (abscisse radiale de 0 à R).

Dans le cas d'un transfert radial dans une sphère, Les quantités de matières transférées par diffusion au cours du temps seront exprimées en fraction par rapport aux quantités infinies, par la relation suivante :

$$\frac{M_{\infty} - M_t}{M_{\infty}} = \frac{6}{\pi^2} \sum_{n=1}^{\infty} \frac{1}{n^2} \exp\left(-\frac{D \cdot n^2 \cdot \pi^2 \cdot t}{R^2}\right) \quad \text{Équation A-II-7}$$

Où: M_{∞} : masse transférée à l'infini.

M_t : masse transférée au cours du temps, entre les instants 0 et t.

2-7- Calcul du coefficient de diffusion :

Le coefficient de diffusion est la capacité du principe actif à diffuser à travers le polymère, c'est un paramètre qu'on peut varier en apportant des modifications sur la structure du polymère.

La nature du milieu influe énormément sur le transfert de matière, elle intervient sur la solubilité du principe actif étudié. La diffusivité est déterminée à l'aide d'une solution analytique donnée par CRANCK. Les hypothèses envisagées sont les mêmes que précédemment.

2-7-1- Détermination de D pour les temps courts

Pour les temps courts de réaction, la détermination de D fait appel à la série suivante, applicable tout au long de la cinétique :

$$\frac{M_t}{M_{\infty}} = 6 \left(\frac{Dt}{R^2} \right)^{\frac{1}{2}} \left\{ \pi^{-\frac{1}{2}} + 2 \sum_{n=1}^{\infty} \operatorname{ierfc} \frac{nR}{\sqrt{Dt}} \right\} - \frac{3Dt}{R^2} \quad \text{Équation A-II-8}$$

Lorsque "t" est petit, tous les termes de la série, ainsi que le dernier terme du second membre, peuvent être négligés devant le premier, l'expérience montre que l'erreur ainsi commise sur M_t ne dépasse guère 3 %, tant que M_t / M_{∞} ne dépasse pas 10%.

Dans ce cas, la diffusivité est calculée à partir de la tangente à l'origine de la droite obtenue en représentant la quantité absorbée et libérée (en pourcentage) par rapport à la masse infinie M_t / M_{∞} , en fonction de la racine carrée du temps, (\sqrt{t}) conformément à l'équation :

$$\frac{M_t}{M_{\infty}} = 6 \cdot \left(\frac{D \cdot t}{R^2} \right)^{1/2} \cdot \frac{1}{\pi^{1/2}} \quad \text{Équation A-II-9}$$

Ce qui conduit à l'équation qui donne la valeur de D :

$$D = \frac{\pi}{36} R^2 (\operatorname{tg} \alpha)^2 \quad \text{Équation A-II-10}$$

$\operatorname{tg}(\alpha)$: pente de la droite : $[M_t / M_{\infty}] = f(\sqrt{t})$

2-7-2- Détermination de « D » pour les temps longs :

Pour les temps longs de réaction, la détermination de D fait appel à l'équation [A-II-7].

Lorsque t est grand, le premier terme de la série devient prépondérant, on aura alors :

$$1 - \frac{M_t}{M_\infty} \approx \frac{6}{\pi^2} \exp\left(-\frac{D\pi^2 t}{R^2}\right) \quad \text{Équation A-II-11}$$

que l'on pourra écrire sous la forme :

$$\text{Ln}\left(1 - \frac{M_t}{M_\infty}\right) = -\frac{D\pi^2 t}{R^2} + \text{Ln}\frac{6}{\pi^2} \quad \text{Équation A-II-12}$$

La représentation graphique de $\text{Ln}[1-(M_t/M_\infty)]=f(t)$ permet de donner la valeur du coefficient de diffusion D des temps longs, en calculant la pente de la droite obtenue :

$$D = -P\left(\frac{R}{\pi}\right)^2 \quad \text{Équation A-II-13}$$

où : P est la pente de la droite : $\text{Ln}[1-(M_t/M_\infty)]=f(t)$.

Bibliographie :

- (1) Röhm Pharma. Eudragit RL et RS, « Emploi dans l'industrie Pharmaceutique », Document Inf. RL/RS (1984).
- (2) Odian G., Reactions of Polymers, Principles of Polymerization, 2^{ème} Ed., John Wiley, New-York (1981).
- (3) Ayache J. M., Devissaguet J. Ph. et Guyot-Hermann A. M., Galencia II, Biopharmacie, Technique et Documentation, Paris, 1^{ère} Ed., 584 (1978).
- (4) Segot-Chicq S., Teillaud E. and Peppas N.A., Les dispositifs a libération contrôlée pour la délivrance des principes actifs médicamenteux. I. Intérêt et applications," STP-Pharma, 1985, 1, 25-36.
- (5) Droin A., Thèse d'Etat, Université Claude Bernard Lyon1, U.E.R. Faculté de Pharmacie (1986).
- (6) Brossard C., Lefort des Ylouses D., Duchène D., Puisieux F. et Carstensen J.T., Dissolution of a Soluble Drug Substance from Vinyl Polymer Matrices, J. Pharm. Sci., 1983, 72, 162-169.
- (7) Buri P., Aspect biopharmaceutique des médicaments à libération contrôlée, J. Suisse de Pharm., 1976, 114, 405-411.
- (8) Kamogawa H., Mukai H., Nakajima Y., Nanasawa M., Chemical release control-Schiff bases of perfume aldehydes and aminostyrenes, journal of polymer science, 1982, 20, 3121-3129.
- (9) Brossard C., Labo. Pharma. Prob. Techn., 30, 75-85 (1982).
- (10) Peppas N. A., Bindschaedler C., Les dispositifs à libération contrôlée pour la délivrance des principes actifs médicamenteux. IV. Systèmes a gonflement contrôlée, S.T.P Pharma., 1986, 2, 38-46.
- (11) Lee E.S., Kim S.W., Cardinal J. R. Jacobs E. H., Drug release from hydrogel devices with ratecontrolling barriers, J. Membr. Sci., 1980, 7, 293-303.
- (12) Chafi N., Monthéard J.P. and Vergnaud J.M., Release of 2-aminothiazole from polymer carriers, Inter. J. Pharmace, 1991, 67, 265-274.
- (13) Vergnaud J.M., "Liquid transport processes in polymeric materials, modelling and industrial application", Prentice-Hall, Englewood Cliffs, NJ(1991)
- (14) Helen D., DEA de Génie des Procédés Ecole Nationale Supérieure des Mines de Saint-Etienne (1987).

- (15) Bouzon J. et Benghalem A., Absorption–desorption histories through a sphere with a change in dimensions, with constant concentration on surface during absorption, and finite volume of surrounding during desorption, *Jour. of Appl. Poly. Sci.*, 1995, 57, 1557-1566.
- (16) J. Cranck, “The Mathematics of Diffusion”, Clarendon, Oxford, 2^{ème} Ed., chap.6, 85-92 (1975).

CHAPITRE III

RAPPEL BIBLIOGRAPHIQUE SUR LA TECHNIQUE D'ADSORPTION DES EFFLUENTS

Rappel bibliographique sur la technique d'adsorption des effluents

Introduction :

Il est peut être important et utile de décrire et discuter d'abord la technique d'adsorption, particulièrement en traitement des eaux, indépendamment du type de support solide considéré, hydrogel, matériaux naturels ou autres.

1- Principe :

L'adsorption, dans le traitement des eaux, est basée sur la propriété de certains matériaux (adsorbants) de fixer à leur surface des substances dissoutes (gaz, ions métalliques, molécules organiques, etc.), constituant les impuretés de l'eau à traiter. Cette adsorption peut être physique, chimique et même spécifique.

D'une manière générale, cette opération est un processus de transfert de matière de la phase gazeuse ou aqueuse vers la surface d'un adsorbant solide, qui met en jeu des forces, de faible intensité, appelées forces de Van der Waals et de Coulomb. Le processus d'adsorption se poursuit jusqu'à l'obtention d'un équilibre auquel correspond une concentration d'équilibre du soluté. La quantité du soluté adsorbée est liée donc à sa concentration résiduelle (1). L'adsorption est donc un phénomène d'interface pouvant se manifester entre un solide et un fluide (gaz ou liquide) (2).

2- Théorie de répartition des charges à l'interface solide-liquide :

En général, la surface d'une particule porte des charges provenant de la dissociation des sites ioniques ou de l'adsorption. Ces charges sont compensées dans la solution par accumulation des petits ions de signe opposés et l'ensemble constitue la couche double diffuse. Par exemple dans l'eau, les matières en suspension portent généralement des charges dites primaires(3), et qui attirent les ions positifs en solution dans l'eau, lesquels adhèrent fortement à la particule et attirent à leur tour des ions négatifs accompagnés d'une faible quantité d'ions positifs(4).

La figure A-III-1 représente la couche double décomposée en couche fixe et couche diffuse, selon le modèle de Stern, et la variation de potentiel correspondant. Ces charges induisent des forces de répulsion (forces de coulomb) entre les particules et sont un élément de stabilisation de l'état dispersé.

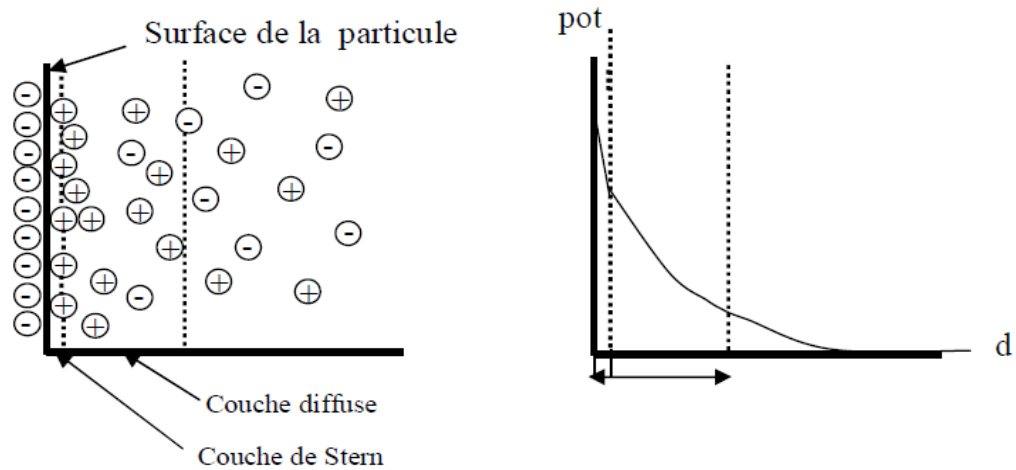


Figure A-III-1 : Couche double : évolution du potentiel en fonction de l'éloignement de la paroi (modèle de Stern)

Ces forces répulsives de coulomb sont, en partie, compensées par des forces d'attraction de London-Van der Waals qui n'interviennent effectivement qu'à de très faibles distances (3). La figure A-III-2 schématise la variation des forces d'interaction en fonction de la distance à l'interface. La courbe R, résultant des forces attractives et répulsives, montre donc que, si deux particules parviennent à se rapprocher à une distance inférieure à un seuil e , l'énergie attractive devient dominante et les particules s'agglomèrent.

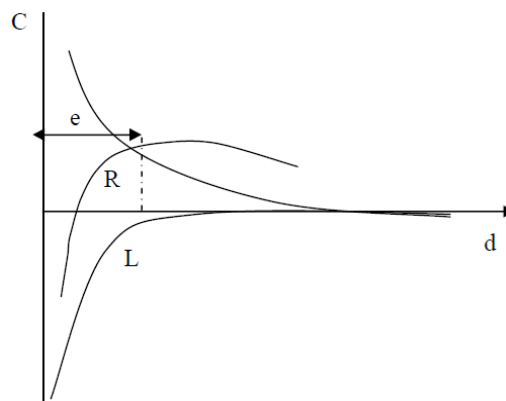


Figure A-III-2 Variation des forces de Coulomb (C), des forces de London-Van derWaals (L) et de leur résultante (R) en fonction de leur distance (d) de la distance de l'interface

3- Types d'adsorption :

Une distinction entre deux catégories de forces attractives doit cependant être faite, ce qui permet de définir deux types d'adsorption :

3-1- L'adsorption physique

L'adsorption physique est un phénomène réversible qui résulte de l'interaction des forces intermoléculaires d'attraction entre les molécules d'adsorbants et celles de l'adsorbat. Le déplacement de l'équilibre dans le sens de l'adsorption est favorisé aux basses températures. Les forces d'interaction mises en jeu, qui sont de l'ordre de 30 à 40 kJ.mol⁻¹ sont des forces de types Van der Waals ou forces de London, des forces polaires résultant d'un champ électrique à la surface de l'adsorbant ou des liaisons hydrogène dues à la présence de certains groupements à la surface.

3-2- L'adsorption chimique

La chimisorption résulte d'une interaction chimique qui se manifeste par un transfert électronique sous forme de liaison ionique ou covalente entre les molécules adsorbées et le groupement fonctionnel de l'adsorbant. Cette réaction chimique provoque alors la formation d'un nouveau type de composé à la surface de l'adsorbant. Ce type d'adsorption met en jeu une enthalpie de transformation élevée. Dans ce cas, la désorption du produit adsorbé est difficile et nécessite des procédés onéreux à cause de la formation de liaisons fortes entre l'adsorbat et l'adsorbant.

4- Les modèles d'adsorption :

4-1- Capacité d'adsorption :

La capacité d'adsorption est définie comme étant la quantité maximale de soluté adsorbée par unité de poids d'adsorbant. Elle dépend des caractéristiques de l'adsorbant. La capacité d'adsorption peut être, généralement exprimée par la relation suivante (4) :

$$q = \frac{(C_0 - C_e) \cdot V}{m} \quad \text{Équation A.III.1}$$

Avec :

q : la capacité d'adsorption (mg/g),

C₀ : La concentration initiale de l'adsorbant (mg/L),

C_e : la concentration à l'équilibre en soluté dans la solution (mg/L),

V : le volume de la solution (l) et

m : la masse de l'adsorbant (g).

La capacité d'adsorption dépend fortement des caractéristiques de l'adsorbant utilisé.

Cependant les principales caractéristiques des adsorbants sont comme suit:

- La surface spécifique : elle constitue la surface disponible pour les substances adsorbées. Les adsorbants usuels présentent une grande surface spécifique, supérieure à 500 m²/g, caractéristique d'une très forte micro porosité ;
- La nature physico-chimique de la surface (la présence de groupes ionisés, de groupes fonctionnels actifs, etc). conditionnera la nature des liaisons adsorbants/adsorbat;
- La taille et la forme des particules : des particules de petite taille améliorent la capacité d'adsorption car elles facilitent la diffusion dans l'adsorbant;
- La densité des particules: qu'elle soit proche ou très différente de celle de la solution à traiter, elle a une certaine influence sur l'adsorption.
- La dureté et la résistance des particules : elles n'influencent pas directement la capacité d'adsorption. Mais, il est préférable d'éviter l'usure et la détérioration des particules de l'adsorbant, surtout s'il est amené à subir des cycles de régénération.

Les caractéristiques de l'adsorbat conditionnent également la capacité d'adsorption, notamment sa taille moléculaire, sa solubilité dans l'eau, sa forme moléculaire, etc. La température et le pH de l'eau à traiter, éventuellement la présence d'autres substances dissoutes, etc., sont également des facteurs à prendre en compte lors de l'évaluation de la capacité d'adsorption (5).

4-2- Les modèles cinétiques d'adsorption

La cinétique du phénomène d'adsorption est déterminée par le transfert de matière à l'interface liquide - solide où sont localisées toutes les résistances au transfert de matière.

L'équation fondamentale est celle qui régit les phénomènes de transfert de matière en général entre deux phases, dans notre cas, elle exprime que le flux d'adsorption est proportionnel à l'écart entre la quantité adsorbée q à l'instant t et la quantité adsorbée à l'équilibre q_e .

Il existe plusieurs modèles cinétiques pour étudier le mécanisme d'adsorption, ceux qu'on a testés dans notre étude sont les suivants :

4-2-1- Modèle de la cinétique du pseudo premier ordre (modèle Lagergren) :

Lagergren (1898) a proposé un modèle cinétique du pseudo premier ordre exprimé par la relation suivante :

$$\frac{dq_t}{dt} = K_1 \cdot (q_e - q_t) \quad \text{Équation A.III.2}$$

Où :

k_1 : La constante de vitesse pour une cinétique du pseudo premier ordre ;

q_t : la capacité d'adsorption à l'instant t

q_e : la capacité d'adsorption à l'équilibre

L'intégration de l'équation (A.III.2) donne :

$$\ln(q_e - q_t) = \ln q_e - K_1 t \quad \text{Équation A.III.3}$$

4-2-2 Modèle de la cinétique du deuxième ordre :

Le modèle du pseudo deuxième ordre suggère l'existence d'une chimio-sorption, un échange d'électron par exemple entre molécule d'adsorbat et l'adsorbant solide. Il est représenté par la formule suivante :

$$\frac{dq_t}{dt} = K_2 \cdot (q_e - q_t)^2 \quad \text{Équation A.III.4}$$

Où :

k_2 : la constante de vitesse pour une cinétique du deuxième ordre

q_t : la capacité d'adsorption à l'instant t

q_e : la capacité d'adsorption à l'équilibre

L'intégration de l'équation (A.III.4) donne :

$$\frac{t}{q_t} = \frac{1}{K_2 q_e^2} + \frac{t}{q_e} \quad \text{Équation A.III.5}$$

5- Isothermes d'adsorption :

La performance d'un adsorbant dépend dans une très large mesure de l'équilibre entre les deux phases. Cet équilibre fixe en effet la capacité maximale qui peut être atteinte dans les conditions opératoires. L'équilibre est généralement représenté sous forme graphique. Il rend compte de la relation entre la concentration en soluté adsorbé et la concentration en solution dans la phase fluide. Le plus souvent, la courbe d'équilibre correspond à une température spécifique, appelée isotherme d'adsorption (6). De nombreux modèles théoriques ont été développés pour décrire l'allure de ces courbes dont les plus utilisées sont les isothermes de Langmuir et de Freundlich.

5-1- Isotherme d'adsorption de Langmuir :

L'isotherme de Langmuir est utilisée pour décrire le phénomène de sorption observé. Elle est appliquée pour l'adsorption sur des surfaces complètement homogènes (7) et est basée sur les hypothèses suivantes :

- Il existe plusieurs sites d'adsorption à la surface du support ;
- Chacun de ces sites peut adsorber une seule molécule et par conséquent, une seule couche de molécule peut être adsorbée ;
- L'activité à un site donné n'affecte pas l'activité aux sites adjacents (énergie d'adsorption constante) (6).

Le modèle de Langmuir est représenté par la relation suivante :

$$q_e = \frac{q_m K_l C_e}{1 + K_l C_e} \quad \text{Équation A.III.6}$$

La forme linéaire de l'isotherme de Langmuir est donnée par l'équation suivante :

$$\frac{1}{q_e} = \frac{1}{q_m K_l} \cdot \frac{1}{C_e} + \frac{1}{q_m} \quad \text{Équation A.III.7}$$

Avec : q_m : La quantité d'adsorption maximale en mg/g.

C_e : la concentration de la substance adsorbée à l'équilibre (mg/L),

q_e : la capacité à l'équilibre (mg/g),

K_l : La constante d'équilibre d'adsorption dite constante de Langmuir en L/mg.

Cette dernière est liée à la chaleur d'adsorption par l'équation :

$$K = K_0 \exp\left(\frac{E}{RT}\right) \quad \text{Équation A.III.8}$$

avec : E la chaleur d'adsorption.

5-2- Isotherme d'adsorption de Freundlich :

L'isotherme de Freundlich est la plus ancienne des isothermes non linéaires, elle est appliquée à de nombreux cas notamment dans l'adsorption multicouche avec possibilité d'interactions entre les molécules adsorbées. L'équation de Freundlich est bien adaptée pour décrire les systèmes hétérogènes, caractérisés par le facteur $1/n$ d'hétérogénéité. Sa formule empirique est:

$$q_e = K_f C_e^{1/n} \quad \text{Équation A.III.9}$$

La forme linéaire correspondante peut être écrite comme suit :

$$\ln(qe) = \ln(K_f) + \frac{1}{n_f} \ln(Ce) \quad \text{Équation A.III.10}$$

avec :

q_e : quantité adsorbée à l'équilibre (mg/g),

C_e : concentration à l'équilibre (mg/L),

k_f et n : sont deux coefficients dont la signification n'est pas immédiatement accessible, indiquant simplement que k_f dépend du nombre total des sites d'adsorption et que n est une fonction de la distribution des énergies d'adsorption.

Conclusion :

L'adsorption est un phénomène physico-chimique interfacial et réversible provoquant l'accumulation des molécules de soluté dans l'interface solide-liquide (ou solide-gaz). Très souvent, l'adsorption de molécules organiques par les sols est caractérisée au laboratoire à l'aide de la technique appelée en "batch" qui consiste à agiter des suspensions d'adsorbants dans des solutions aqueuses contenant l'adsorbât dans des récipients fermés jusqu'à atteindre l'équilibre d'adsorption. Les quantités adsorbées sont classiquement calculées par la différence des concentrations entre la solution initiale et celle à l'équilibre. Cette technique permet de mesurer une disparition des molécules de la phase liquide, mais elle ne permet pas d'identifier les phénomènes mis en jeu. L'adsorption est certainement impliquée, mais on ne peut pas écarter les autres phénomènes de rétention.

Bibliographie:

- (1) Baliti J., Asnaoui A., Abouarnadasse S., L'élimination du bleu de méthylène par une argile naturelle de Taza en milieu aqueux, Inter Jour of Innova Resear in Advan Engine, 2014, 1,2349-2163.
- (2) Edeline F., l'Épuration Physico-chimique des Eaux, Tec & Doc. Théorie & Technologie, Editions CEBEDOC Sprl Liège (1992).
- (3) Doré M., Chimie des oxydants et traitement des eaux», Tec. & Doc. Edition (1987).
- (4) Asmaa B. K., Badia M., Mohsine H., Mina B., Abdelghani Y., Revue des sciences de l'eau / Journal of Water Science, 2010, 23, 375-388.
- (5) Slejko F. L., Dekker M., 'Adsorption technologie: a step by step approach to process evaluation and application', p 37, Ed. M.Dekker, New York (1985).
- (6) Les traitements des eaux dans l'industrie pétrolière', IFP, Edition Technip (1972).
- (7) Yu B., Zhang Y., Alka S., Shyam S., Kenneth L., M. Dorris, The removal of heavy metals from aqueous solution by sawdust adsorption – removal of copper, J of Hazardous Material B80, 2000, 80, 33-42.

B

PARTIE EXPÉRIMENTALE

CHAPITRE I

SYNTHÈSE ET CARACTÉRISATION DES HYDROGELS

INTRODUCTION

Le sodium trimétaphosphate (STMP) est une molécule phosphorée cyclique, obtenue par condensation entre l'acide phosphorique et le pyrophosphate à haute température. Non toxique, le STMP est très utilisé pour la préparation d'amidons phosphatés (1,2). Ces derniers forment des pâtes claires très consistantes, avec une très bonne résistance à la congélation et à la décongélation. Fortement utilisés dans l'industrie alimentaire, ils sont classés en deux grandes catégories :

- Les "mono-amidons" phosphatés.
- Les "di-amidons" phosphatés, c'est-à-dire réticulés chimiquement.

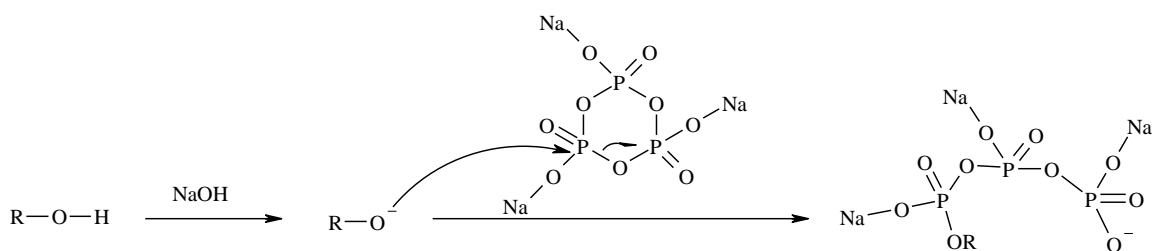
De nombreuses études ont été réalisées sur la modification de l'amidon par le STMP (1,3-7) donnant lieu à de multiples brevets (8-13), pourtant à notre connaissance seul Gliko-Kabir et *al.*(14,15) ont publié des articles sur l'utilisation du STMP pour le développement d'hydrogels séquestrant à vocation pharmaceutique.

Actuellement, dans notre laboratoire Polymères, Biopolymères et Surfaces (PBS) et par l'utilisation de la RMN du phosphore, Stéphane Lack et *al.* ont proposé un mécanisme réactionnel de la réticulation du pullulane avec le STMP (16), dans la littérature aucun mécanisme de réticulation n'a clairement été établi.

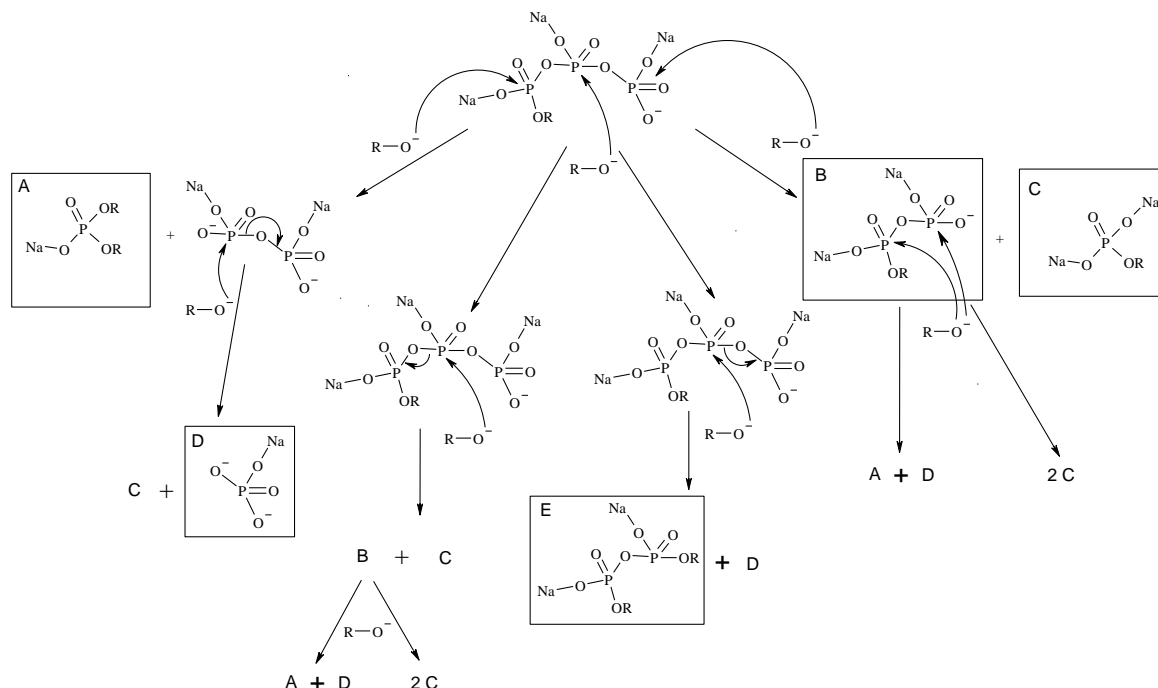
Le mécanisme proposé :

La formation d'un nœud de réticulation se fait en deux étapes, l'ouverture du cycle par un alcoolate suivie d'une réaction avec un autre alcoolate. Deux types de nœuds sont formés, des nœuds contenant deux phosphores (E) et des nœuds contenant un seul phosphore (A). A ceci s'ajoutent des réactions parasites, la dégradation du STMP par la soude en STPP, une molécule stable dans les pH et les durées rencontrés, et surtout la formation d'espèces "pendantes" le long des chaînes de polymère (1, C, B). Ces dernières peuvent être composées de un à trois atomes de phosphore. Enfin, lors de la formation de nœuds (E,A), il peut y avoir formation de liens intermoléculaires ou intramoléculaires. Les schémas suivants illustrent le mécanisme réactionnel déterminé par RMN.

- étape d'ouverture du cycle par un alcool (formation de STPP_g) :



- Formation des nœuds de réticulation et des espèces pendantes :



D'un point de vue purement cinétique, la dégradation du STMP par la soude est quasi-immédiate (moins de 12 min). Parallèlement à cette réaction, la première étape de la réticulation est l'ouverture du cycle par un alcoolate, elle aussi est pratiquement instantanée. Cependant la formation de STPP_g se prolonge bien après que la dégradation du STMP est atteint son équilibre. Passé 3 heures, la formation de nœuds de réticulation est observée. La réticulation est stoppée lorsque le pH de la solution est voisin de 9,5. Ce pH n'est pas suffisamment élevé pour assurer la formation d'alcoolate par conséquence de réaction sur le STMP ou le STPP_g. Le pH semble d'ailleurs être un élément crucial de la réaction. En effet, selon le pH du mélange certaines espèces semblent majoritairement formées. Il est peut être même possible de limiter la dégradation du STMP en se plaçant à un pH inférieur à 13. Cette hypothèse reste cependant à vérifier.

Ce chapitre est scindé en deux parties: Dans la première partie, nous détaillerons la synthèse du carboxyméthylpullulane (CMP), le protocole suivi pour la préparation d'hydrogels à base de CMP ainsi que leurs caractérisations. Dans la deuxième partie, nous avons élaboré des hydrogels à base pullulane/alginate ainsi que leurs caractérisations.

Dans les deux parties nous étudierons le comportement des gels face à des stimuli extérieurs afin d'évaluer le potentiel de ces systèmes dans des applications types matrices intelligentes.

1-Synthèse du CMP et d'hydrogels :

1-1-Carboxyméthylation du pullulane :

La réaction de réticulation par le STMP s'opère sur les fonctions "alcool" et peut donc s'envisager non seulement sur le pullulane mais également sur le carboxyméthylpullulane (CMP). En effet, cette réticulation est intéressante car le CMP réticulé présente deux types de fonctions acides : les groupes phosphorés (acides forts) apportés par les nœuds de réticulation et les groupes carboxyméthylés (acides faibles) du CMP. Ces deux acidités très différentes au sein de la matrice sont susceptibles d'apporter des comportements pH dépendant très intéressants.

1-1-1-Réaction de carboxyméthylation :

La carboxyméthylation consiste à faire réagir le chloroacétate de sodium avec la forme alcoolate de sodium du pullulane. Cette forme alcoolate est obtenue par action de la soude sur les groupes hydroxyles du polysaccharide.

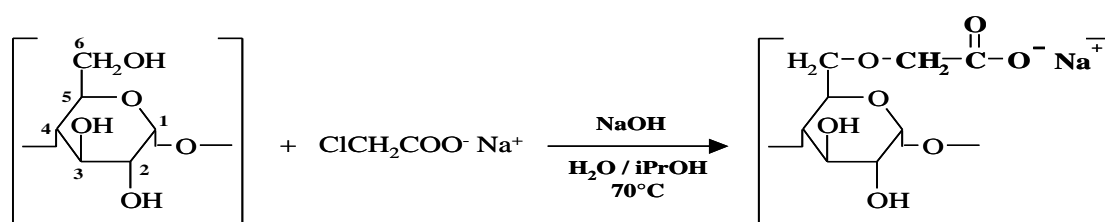


Figure B-II-1: Schéma réactionnel de la carboxyméthylation du pullulane

La présence de soude à des concentrations élevées dans le milieu réactionnel peut conduire à une hydrolyse du réactif. Pour minimiser cette inconvénient, la réaction s'effectue en milieu hétérogène dans un mélange eau/alcool isopropylique (38/62; v/v) et progressivement les réactifs ont été introduits en plusieurs fractions. En fin de réaction, après élimination de la

phase organique, le polymère est purifié par dialyse contre de l'eau jusqu'à disparition des ions Cl⁻ (contrôle par conductimétrie).

La réaction de carboxyméthylation (

Figure B-II-1) est représentée arbitrairement sur le groupement hydroxyle en C₆ mais, elle peut en réalité avoir lieu sur les quatre fonctions hydroxyle (C₂, C₃, C₄ et C₆) de trois cycles différents d'une unité maltotriose. Une étude antérieure réalisée au laboratoire par RMN ¹H et ¹³C a permis de déterminer la répartition des substituants (17). Il apparaît que la substitution en C₂ est prédominante et diminue selon l'ordre C₂>C₃>C₆>C₄. En tenant compte de la disponibilité de chacun des groupes hydroxyle, l'ordre des réactivités relatives des groupes hydroxyles a été établi. Il décroît selon le classement (OH)₂>(OH)₄>(OH)₆>(OH)₃.

1-1-2-synthèse du CMP :

30 g pullulane sont dissous dans 120 mL d'eau milli-Q sous agitation mécanique (hélice sur moteur bioblock) à la vitesse de 140 tr.min⁻¹. Lorsque le pullulane est complètement dissous, une pastille de borohydure de sodium (Na₂BH₄) est ajoutée, suivi de 240 mL d'isopropanol ajoutés à la solution (en 2 fois) toujours sous agitation mécanique. Il y a alors formation d'une gomme dans la solution d'isopropanol. Sont ensuite ajoutés 20g de NaOH, 59,3g de ClAcNa, 25 mL d'eau (utilisés pour dissoudre la soude) et 49 mL d'isopropanol selon les proportions et dans l'ordre suivant: 4,5g de NaOH (dans 5mL d'H₂O); 13,5g de ClAcNa; 4,5g de NaOH (dans 5mL d'H₂O) + 24mL d'isopropanol; 13,5g de ClAcNa; 4,5g de NaOH (dans 5mL d'H₂O); 13,5g de ClAcNa; 6,5g de NaOH (10 mL H₂O); 18,8g de ClAcNa + 25mL d'isopropanol. Le délai entre chaque ajout est de 15 min.

La réaction est laissée 4 heures sous agitation. Enfin de réaction l'eau est ajoutée dans le réacteur puis les phases organique et aqueuse sont séparées, la phase aqueuse étant conservée. Cette dernière est neutralisée par ajout de HCl 4N puis purifiée par dialyse contre de l'eau milli-Q (environ 9 jours). Le CMP est récupéré de la phase aqueuse par lyophilisation.

1-1-3-Caractérisation :

1-1-3-1-Degré de substitution :

Le carboxyméthylpullulane (CMP) obtenu est caractérisé par son degré de substitution (DS) défini comme le nombre de groupes carboxyliques par unité anhydroglucose (AGU).

Le DS peut donc varier théoriquement de 0 à 3. Il est déterminé par la méthode d'Eyler (18) à l'aide d'un conductimètre type radiomètre CDM-2. Le CMP est dissous dans de l'eau milli-Q (solution à 5 g.L⁻¹) et introduit dans un réacteur, à double enveloppe, thermostaté à 25°C en présence d'argon. Un excès de soude est ajouté à la solution (1mL de NaOH 1M) afin de s'assurer que toutes les fonctions carboxyliques soient déprotonées. Une solution de HCl est alors ajoutée au goutte à goutte et le potentiel de la solution est mesuré en fonction des ajouts. La courbe suivante représente le dosage d'un CMP de DS=0,64.

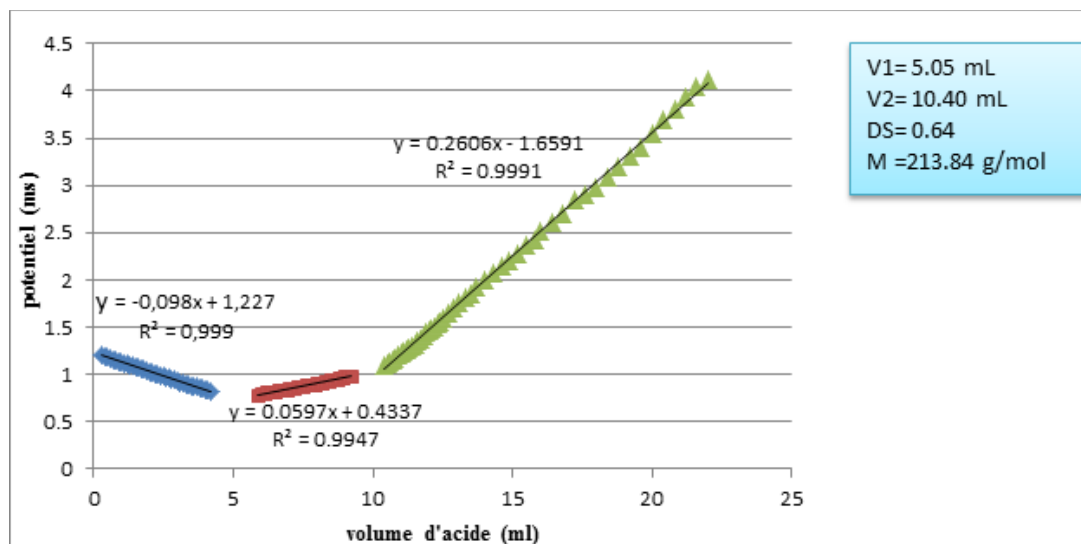


Figure B-II-2 : Exemple de dosage conductimétrique.

La courbe se décompose en trois parties:

- La première partie ($v < v_1$) correspond à la neutralisation de la soude ajoutée.
- La deuxième ($v_1 < v < v_2$) correspond à la protonation des fonctions carboxyliques.
- La dernière partie correspond au dosage de l'excès d'acide ajouté après protonation de tous les sites

Le DS est calculé comme suit:

$$DS = \frac{n_{COOH} * M_1}{m - n_{COOH} * M_2}, \text{Équation B-II-1}$$

$$n_{COOH} = \frac{C_{HCl} (v_2 - v_1)}{1000}, \text{Équation B-II-2}$$

avec m la masse de CMP dosé, C_{HCl} la concentration de la solution d'acide, v_2 et v_1 les volumes obtenus sur la courbe conductimétrique, M_1 la masse molaire d'un motif de répétition (162g.mol⁻¹ pour le pullulane) et M_2 (l'augmentation de masse due à l'ajout du substituant -CH₂CO₂Na et à la perte d'un atome d'hydrogène ($M_2 = 80 \text{ g/mol}^1$)).

Nous avons synthétisé quatre CMP de DS 0,20 ; 0,64 ; 0,75 et 0,85. Les résultats des DS sont regroupés dans le tableau B-II-1 ci-dessous.

1-1-3-2-Détermination des masses molaires moyennes :

Les distributions des masses molaires des CMP ont été déterminées par couplage SEC/MALLS en milieu LiNO_3 $0,1 \text{ mol.L}^{-1}$. Les résultats, ainsi que ceux correspondant au pullulane précurseur, sont rassemblés dans le tableau B-II-1 ci-dessous.

1-1-3-2-1-Chromatographie d'exclusion stérique :

Les masses molaires des CMP ont été déterminées par SEC. Le matériel utilisé est le suivant: Colonnes Shodex Ohpak SB-804 et HQ-806 montées en série (phase stationnaire: gel de polyhydroxyméthylméthacrylate) précédées d'une précolonne SWXL (Toso Haas). L'éluant utilisé est une solution de LiNO_3 $0,1\text{M}$. Le dispositif comprend un dégaseur en continu, un pré filtre d'une porosité de $0,45\mu\text{m}$ précédent les colonnes. Le débit fixé par la pompe est de $0,5$ à $0,6 \text{ mL.min}^{-1}$. Le système est relié à une double détection réfractométrique (ERC-7515A) et diffusion de la lumière multi-angle (DAWN DSP-F MALLS). Toutes les solutions sont filtrées sur filtre $0,45\mu\text{m}$ avant injections à une concentration voisine de 10g.L^{-1} .

Tableau B-II-1: Degré de substitution (DS) et les masses molaires moyennes des carboxyméthylpullulanes

Echantillons	DS	\overline{M}_n (KDa)	\overline{M}_w (KDa)	I_p
pullulane	0	101,7	216,5	2,12
C1	0,20	126,7	182,9	1,44
C2	0,64	68,46	148,2	2,16
C3	0,75	175,4	271,4	1,64
C4	0,85	140,3	269,7	1,92

1-2-Synthèse d'hydrogel :

1-2-1-Protocole de synthèse :

Les hydrogels ont été synthétisés selon la méthode suivante: Le polymère est dissous dans l'eau milli-Q (ou dans une solution de NaCl (1mol.L^{-1}) pour les gels de CMP afin d'écranter les répulsions électrostatiques entre les groupes carboxylate qui contrarient la réaction de réticulation). Une solution de soude est alors ajoutée à température ambiante et la solution obtenue est laissée sous agitation pendant 2 heures afin d'activer au maximum les fonctions alcoolate. L'agent réticulant est alors ajouté et le mélange réactionnel est laissé au

minimum pendant 24 heures. Les hydrogels obtenus sont alors neutralisés avec une solution d'acide chlorhydrique $0,1\text{mol.L}^{-1}$ puis dialysés contre de l'eau milli-Q afin d'éliminer toutes traces de sel ou de STMP n'ayant pas réagi.

1-2-2-Caractérisation des gels :

Nous avons caractérisé les gels synthétisés par le taux de gonflement et par une étude rhéologique. L'objectif est de synthétiser une gamme d'hydrogels de taux de gonflement et de matrices variables (CMP ou pullulane/alginate), afin d'étudier leur comportement vis-à-vis de stimuli extérieurs (variation de la salinité et du pH ...).

1-2-2-1-Gels de CMP :

1-2-2-1-1-Taux de gonflement

Le taux de gonflement des gels a été déterminé par gonflement dans de l'eau milli-Q (détermination de la masse du gel à l'état gonflé par gravimétrie) suivi d'une précipitation dans de l'acétone et d'un séchage dans une étuve à 45°C (détermination de la masse du gel à l'état sec). Une cinétique de gonflement a été réalisée sur un hydrogel (échantillon G3) afin de déterminer un temps minimum de séjour dans l'eau milli-Q (Fig. B-II-3).

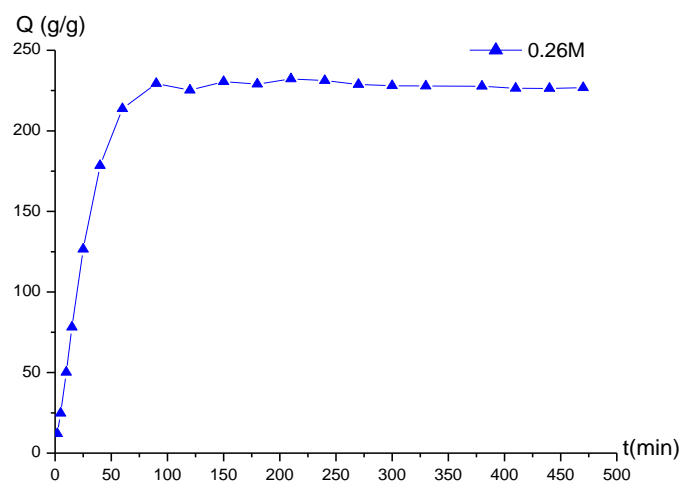


Figure B-II-3 : Cinétique de gonflement de G3

Au bout de 90 minutes, le gel a atteint son taux de gonflement maximum. Toutefois pour les mesures de gonflement suivantes, nous avons décidé de majorer le temps de gonflement à 24 heures. Toutes ces précautions sont prises afin de s'assurer que le gel soit bien dans un état d'équilibre.

Le tableau B-II-2 ci-dessous regroupe les principales caractéristiques des gels obtenus, les conditions de synthèse et les taux de gonflement.

Tableau B-II-2: Caractéristiques des principaux hydrogels de CMP synthétisés, les conditions de synthèse et taux de gonflement.

Echantillons	Polymère	[Polymère] (g/L)	[NaOH] (mol.L ⁻¹)	[STMP] (mol.L ⁻¹)	Q (g/g)
G1	pullulane	200	0,20	0,26	42
G2	C1	200	0,20	0,26	60
G3	C2	200	0,20	0,26	230
G4	C3	200	0,20	0,26	270
G5	C2	200	0,20	0,07	311
G6	C2	200	0,20	0,13	261
G7	C2	200	0,20	0,20	243
G8	C2	200	0,20	0,32	140
G9	C4	200	0,20	0,26	Gel non retenu

D'après le tableau B-II-2, les résultats obtenus sont conformes à la tendance attendue puisque logiquement le gonflement diminue avec l'augmentation de la concentration en STMP. La densité de réticulation augmente donc bien avec la concentration en STMP. Toutefois, il apparaît que l'augmentation du DS (c'est-à-dire du caractère ionique) entraîne une augmentation du gonflement, en conséquence, la densité de réticulation, donc le nombre de nœuds chimiques, diminue avec le DS. Ce résultat semble indiquer que malgré la présence du sel (1mol.L⁻¹) l'ensemble des répulsions n'est pas totalement écranté. Autre possibilité, le greffage des fonctions carboxyliques étant réalisé sur les alcools du pullulane, une augmentation du DS a pour effet une diminution du nombre d'alcool, donc du nombre de site actif et finalement une baisse de la probabilité de rencontre et donc de nœuds.

Les quatre hydrogels synthétisés (G2, G3, G6 et G7) ont été conservés afin de mettre en évidence leur comportement en fonction de variations du milieu extérieur (pH, salinité ...) par des mesures de taux de gonflement.

1-2-2-1-2- Effet des paramètres physico-chimiques sur le gonflement :

Cette partie est consacrée à l'étude du comportement des hydrogels de CMP en fonction de l'environnement.

1-2-2-1-2-1- Effet de la force ionique du liquide gonflant :

Cinq solutions de concentration en NaCl (de 10^{-3} mol.L⁻¹ à 10^{-1} mol.L⁻¹) ont été préparées. Les hydrogels sont immergés pendant 24 heures dans la solution de concentration la plus faible puis pesés et plongés dans la solution de concentration croissante.

La figure B-II-4 ci-après représente à titre d'exemple le taux de gonflement Q de G3 en fonction de la concentration en sel de sodium de la solution, à pH = 6,07 et température ambiante.

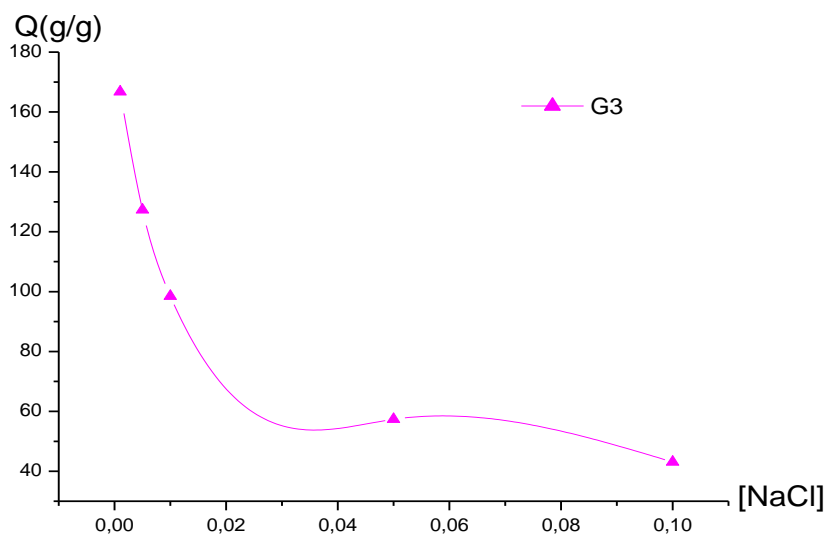


Figure B-II-4: Influence de la salinité sur le gonflement de G3.

Il apparaît clair d'après ces résultats que le taux de gonflement chute lorsque la force ionique augmente. Ce phénomène peut s'expliquer d'une part par l'insertion des ions Na⁺ entre les chaînes polymériques provoquant de ce fait un effet d'écran sur les groupes carboxylates et les groupes phosphates ce qui réduit l'intensité des répulsions électrostatiques entre les charges négatives (-COO⁻, POO⁻) et d'autre part, par la différence de concentration entre le milieu interne du polymère et le milieu externe contenant l'eau chargée au sel qui empêche l'eau de pénétrer dans le réseau macromoléculaire : le polymère absorbe moins l'eau chargée de sels qu'il n'absorbe l'eau pure (effet d'osmose).

Pour les quatre hydrogels (G2, G3, G6 et G7), nous obtenons le même profil de gonflement, les figures correspondantes sont présentées dans l'annexe.

1-2-2-1-2-2- Effet des cations métalliques :

Deux solutions chargées en ions métalliques de valences différentes ont été préparées à une même concentration (1000ppm) à pH= 4,23: un monovalent (Ag^+) et un divalent (Cu^{2+}). La cinétique de gonflement de G3 pour les deux ions métalliques est représentée sur la figure B-II-5.

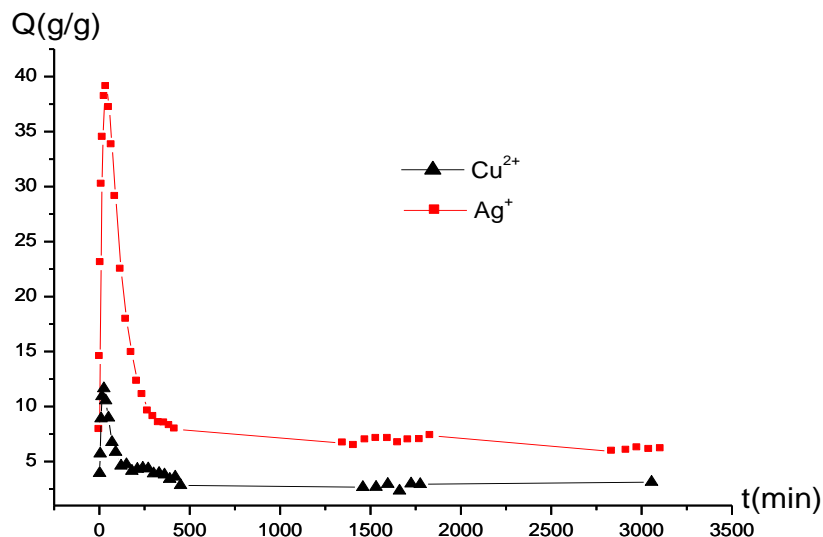


Figure B-II-5: variation du taux de gonflement de G3 dans les solutions Cu^{2+} , Ag^+ en fonction du temps.

Durant les premières minutes de contact de G3 avec la solution métallique, on constate une augmentation rapide du taux de gonflement. Ce phénomène peut être expliqué par le fait que le polymère absorbe préférentiellement l'eau par rapport aux ions métalliques. Ensuite, on assiste à la diffusion de ces derniers dans le gel. Leur coordination sur les sites carboxylates et même de phosphates provoque un dégonflement du gel à cause de la formation des complexes métalliques interchaînes, ce qui conduit de ce fait à l'expulsion des molécules d'eau en dehors du réseau polymérique. La capacité d'absorption du polymère en eau décroît avec l'accroissement de la concentration de la solution en ion métallique. Cet effet est plus accentué en présence des cations divalents. Ces derniers peuvent former des complexes interchaînes avec les groupes carboxylates et phosphates empêchant ainsi l'expansion du réseau polymérique.

1-2-2-1-2-3- Effet du pH sur le gonflement :

Plusieurs solutions tampons de pH compris entre 2 et 10 ont été préparées. A nouveau, les gels ont été immergés pendant 24 heures dans une solution et pesés avant d'être immergés dans la solution suivante.

La Figure B-II-6 représente l'évolution du taux de gonflement de G3 en fonction du pH.

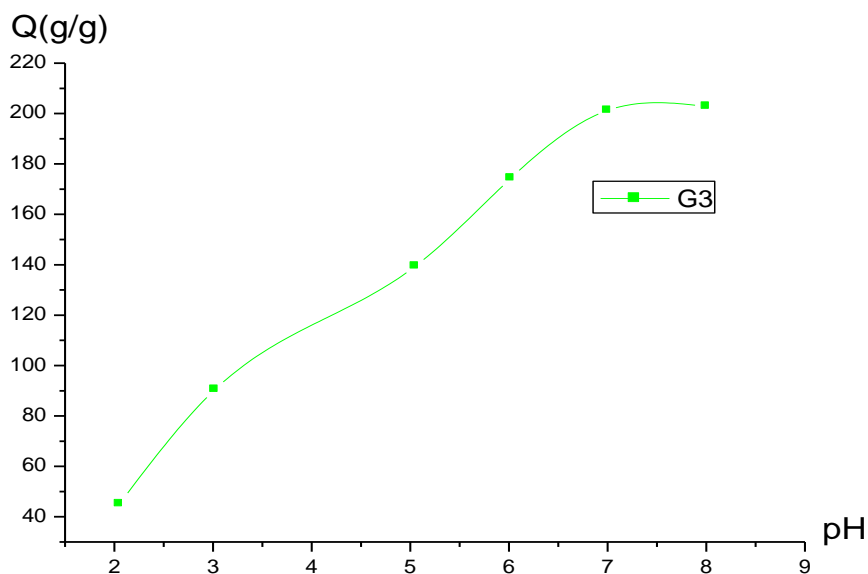


Figure B-II-6: Influence du pH sur le gonflement de G3

L'augmentation des valeurs du pH favorise l'ionisation des groupements acides et par conséquent les répulsions électrostatiques entre sites chargés. Ce qui facilite la pénétration de l'eau dans le gel et augmente son taux de gonflement. Nous avons remarqué la même allure pour les échantillons G6 et G7, par contre G2 nous a donné un comportement différent, la comparaison du profil de G3 et G2 est représenté sur la figure B-II-7 suivante :

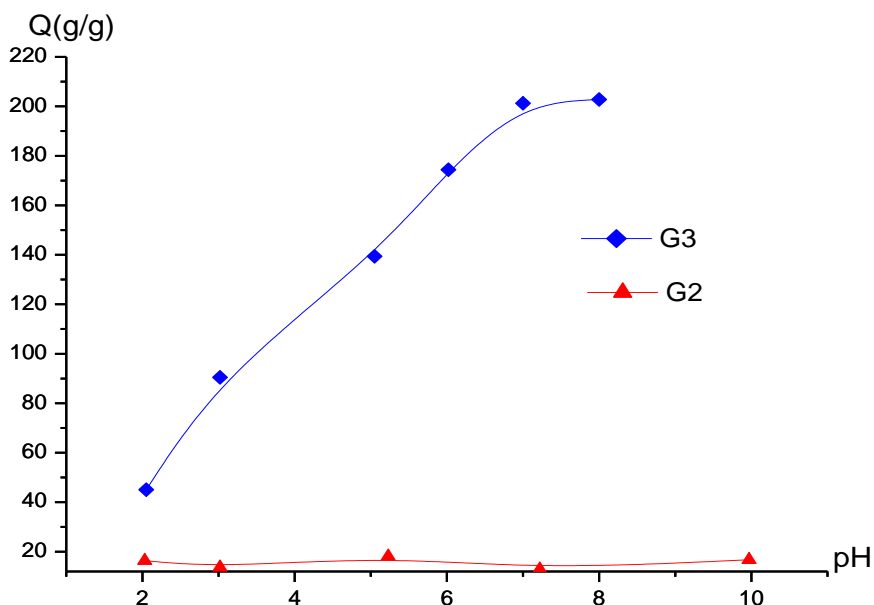


Figure B-II-7: Influence du pH sur le taux de charge.

Ces hydrogels sont sensibles au pH. En effet ces gels possèdent deux types d'acide, des acides forts (acides phosphoriques) et des acides faibles (acides carboxyliques) et ce sont ces derniers qui assurent une sensibilité au pH.

1-2-2-1-2-4-Influence de la température sur le taux de gonflement

L'influence de la température sur la capacité d'absorption du polymère a été également étudiée. Les expériences ont été réalisées dans des cellules en verre à double paroi et thermorégulées à différentes températures (25- 60 °C). Les résultats obtenus sont donnés sur les figures (B-II-8 et 9) ci-contre :

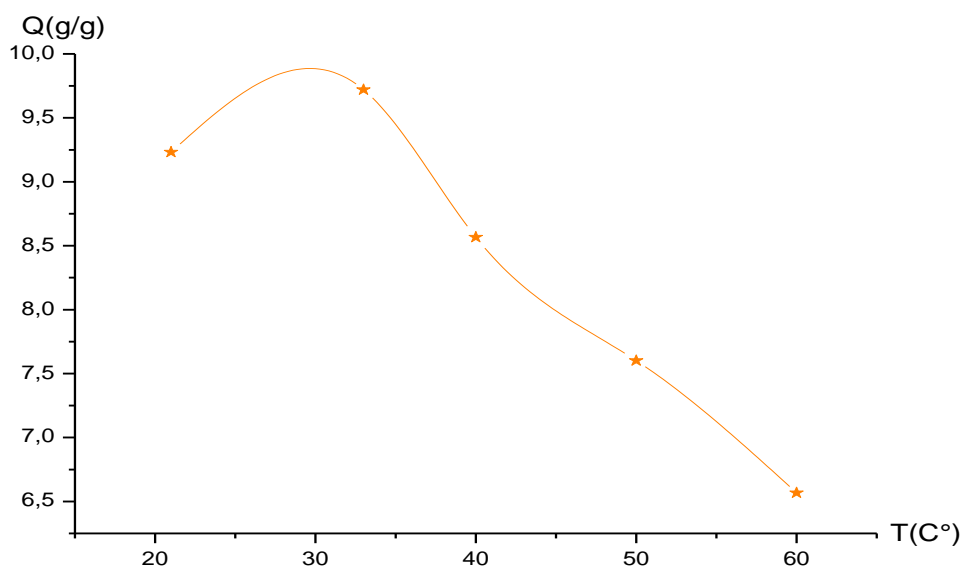


Figure B-II-8: Influence de la température sur le gonflement de G3

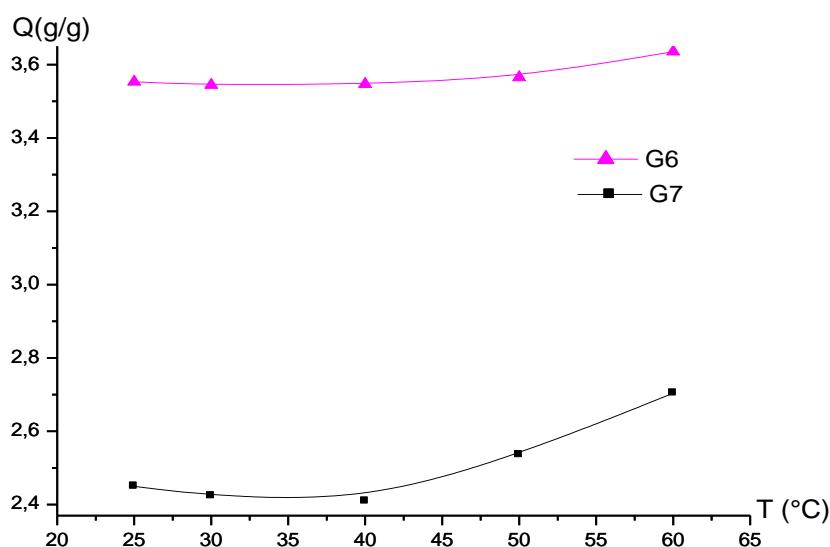


Figure B-II-9: Influence de la température sur le gonflement de G6 et G7

D'après les résultats obtenus nous remarquons deux comportements différents, pour le gel G3 où la concentration de l'agent réticulant est plus élevée, le taux de gonflement augmente entre 20 et 30 °C, au delà, il commence à diminuer jusqu'à 60°C. Donc, l'élévation de la température provoque une diminution de taux de gonflement par destruction des nœuds de connexion (qui sont nombreux, 0,26M de STMP) entre les chaînes. Sous l'action de la chaleur une forte contraction du volume a lieu (12). Par contre, la diminution de la concentration de l'agent réticulant n'empêche pas l'augmentation de taux de gonflement avec l'augmentation de la température, L'accroissement peut affecter les propriétés élastiques des chaînes polymériques, qui fait augmenter le volume du gel.

1-2-2-1-3- Caractérisation des gels par rhéologie :

La rhéologie est la science qui s'intéresse au comportement des matériaux soumis à des sollicitations mécaniques afin de caractériser ces matériaux mais également de prédire leurs propriétés.

Les trois modes d'étude rhéologique sont l'écoulement, l'oscillation et le fluage. Parmi ces trois modes, nous avons uniquement utilisé l'oscillation (détermination du point de gel et de la valeur de G' des hydrogels).

1-2-2-1-3-1- Oscillation :

Le principe consiste à soumettre l'échantillon à une déformation sinusoïdale (γ) au cours du temps, la contrainte résultante (σ) est également sinusoïdale de même fréquence (ω) mais présentant un déphasage appelé angle de perte (δ) (Fig : B-II-10).

$$\gamma = \gamma_0 \sin \omega t \quad \text{et} \quad \sigma = \sigma_0 \sin(\omega t + \delta), \text{ Équation B-II-1}$$

La valeur de δ peut servir à caractériser les propriétés viscoélastiques de l'échantillon dont les deux cas limites sont l'état purement élastique ($\delta=0$) et l'état purement visqueux ($\delta=\pi/2$).

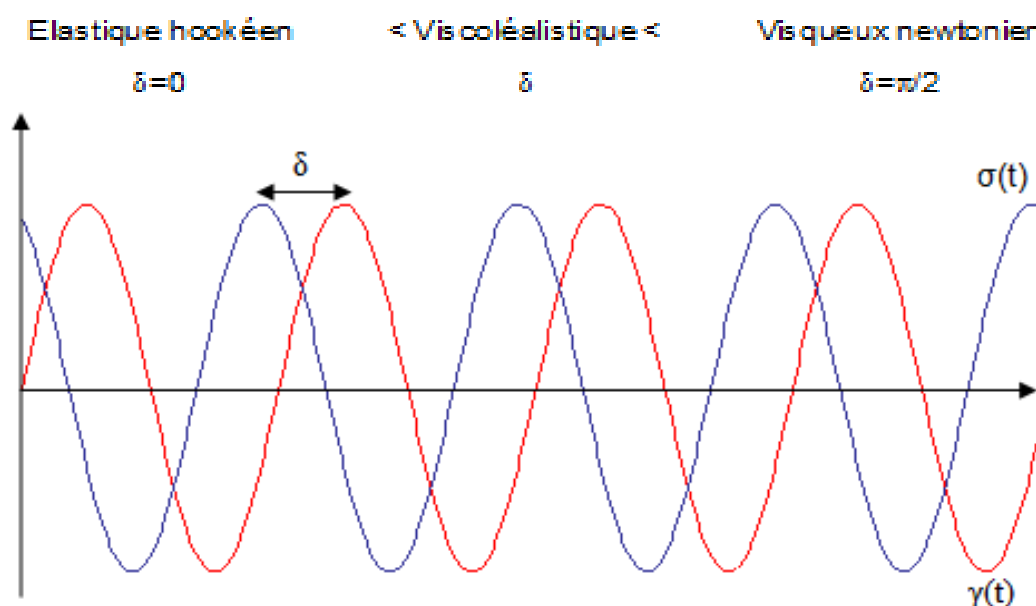


Figure B-II-10: Variation de contrainte et de déformation en fonction du temps

La représentation de la déformation et de la contrainte par des vecteurs tournants (représentation de Fresnel) permet d'écrire:

$$\gamma^* = \gamma_0 \cdot e^{i\omega t} \quad \text{et} \quad \sigma^* = \sigma_0 \cdot e^{i(\omega t + \delta)} \quad , \text{Équation B-II-2}$$

On définit alors le module de complexe de cisaillement:

$$G^* = \frac{\sigma^*}{\gamma^*} = G' + iG'' = \frac{\sigma_0}{\gamma_0} (\cos \delta + i \sin \delta) \quad , \text{Équation B-II-3}$$

$$\text{avec } G' = \frac{\sigma_0}{\gamma_0} \cos \delta, \quad G'' = \frac{\sigma_0}{\gamma_0} \sin \delta \quad \text{et} \quad \tan \delta = \frac{G''}{G'}$$

G' est la partie réelle de G^* et est appelé Module de Conservation ou Module Elastique, il caractérise l'énergie emmagasinée sous forme élastique et donc récupérable.

G'' est la partie imaginaire de G^* et est appelé module de perte ou module visqueux, il caractérise l'énergie dissipée par l'écoulement visqueux et est donc irrécupérable.

1-2-2-1-3-2- Le rhéomètre utilisé :

L'AR2000 est un appareil à contraintes imposées qui possède un capteur de forces normales. Bien qu'étant capable de travailler également en déformation imposée. La géométrie utilisée dans cette étude est une géométrie cône-plan (Fig. B-II-11) ci-dessous.

La géométrie cône-plan présente l'avantage de pouvoir imposer un gradient de cisaillement constant dans tout l'espace compris entre le plan et le cône si l'angle au sommet n'excède pas 4°. La géométrie utilisée possède les caractéristiques suivantes : diamètres 4cm, 2° angle au sommet et troncature 47 µm. Ce type de géométrie est particulièrement adapté à l'étude des solutions concentrées ainsi que les gels.

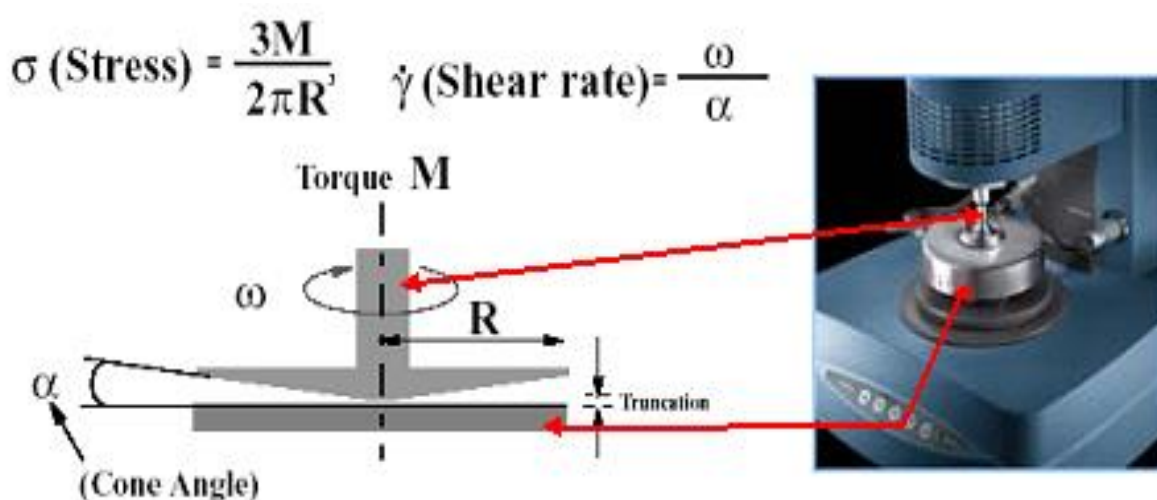


Figure B-II-11: Représentation schématique et photo de la géométrie cône-plan

Les gels ont été caractérisés par la valeur de G' en fin de gélification. Le protocole suivant a été suivi: La solution réactive contenant le polymère, la soude préparée, puis le STMP est ajoutée sous vive agitation, cette dernière est maintenue pendant 2 min. Enfin x mL de cette solution sont placés sur le plan et la mesure lancée. La descente du cône se fait de façon linéaire afin d'être le plus rapide possible, la vitesse de descente est suffisamment faible pour ne pas déstructurer l'échantillon, la réaction est stoppée lorsque la valeur de G' a atteint un plateau. La contrainte utilisée est de 2,5 Pa.

1-2-2-1-3-3- Cinétique de la réticulation :

L'objectif de cette partie est de comprendre dans quelles mesures la structure des hydrogels peut être modifiée par des variations de la concentration de l'agent réticulant. Pour

ce faire, nous avons déterminé la valeur du module élastique (G') au plateau (et G'' en parallèle), c'est-à-dire en fin de gélification à différentes fréquences (Figure B-II-12).

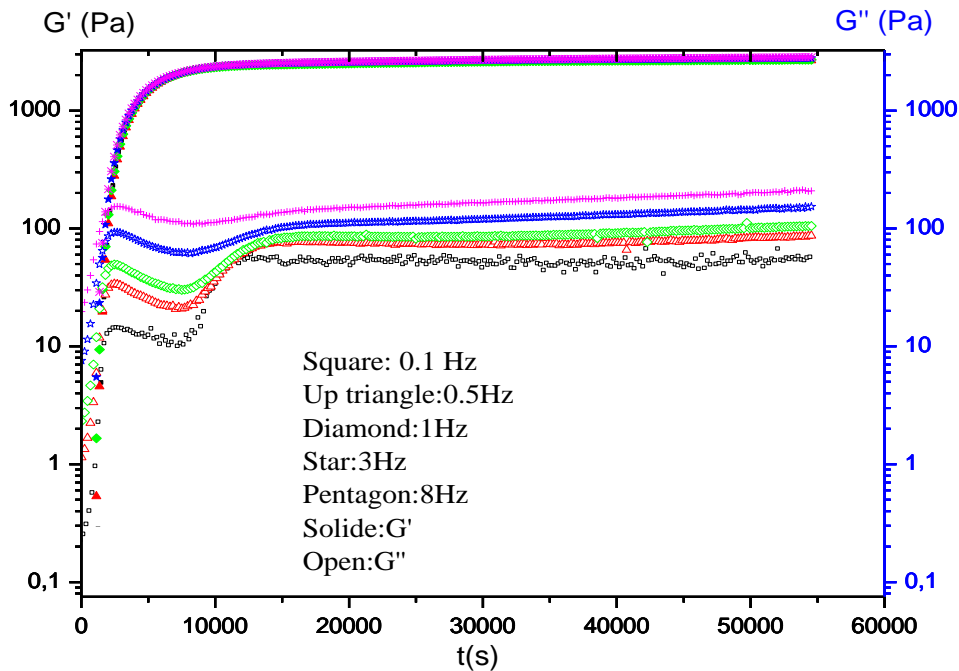


Figure B-II-12: Evolution de G' et G'' de G3 au cours de la réticulation et à différentes fréquences.

Initialement une augmentation de deux modules est observée au cours du temps, avant leur croisement, G'' est supérieur à G' , par exemple à $t = 1359$ s, $G'' = 2,228$ Pa et $G' = 0,2777$ Pa. Au point de gel les modules sont égaux, au-delà G' est supérieur à G'' (à $t = 53870$ s, $G' = 2596$ Pa et $G'' = 56,61$ Pa) donc au plateau G' devient nettement supérieur à G'' . On remarque aussi d'après la figure B-II-12 ci-dessus que la valeur de G' au plateau devient indépendante de la fréquence. Ces résultats nous confirment la formation du gel.

1-2-2-1-3-4- Détermination du point de gel :

Le suivi des propriétés viscoélastiques semble un moyen particulièrement adapté pour l'étude de la gélification. Afin de déterminer de façon précise le point de gel ou temps de gel (t_{gel}), la réticulation a été suivie en mode dynamique à plusieurs fréquences de sollicitation de l'échantillon. Le temps de gel correspond au moment précis où les tangentes δ sont indépendantes de la fréquence d'étude. En d'autres termes, la percolation est atteinte lors du croisement des courbes représentant $\log(\tan(\delta))$ au cours du temps, chaque courbe correspondant à une fréquence donnée (Figure B-II-13).

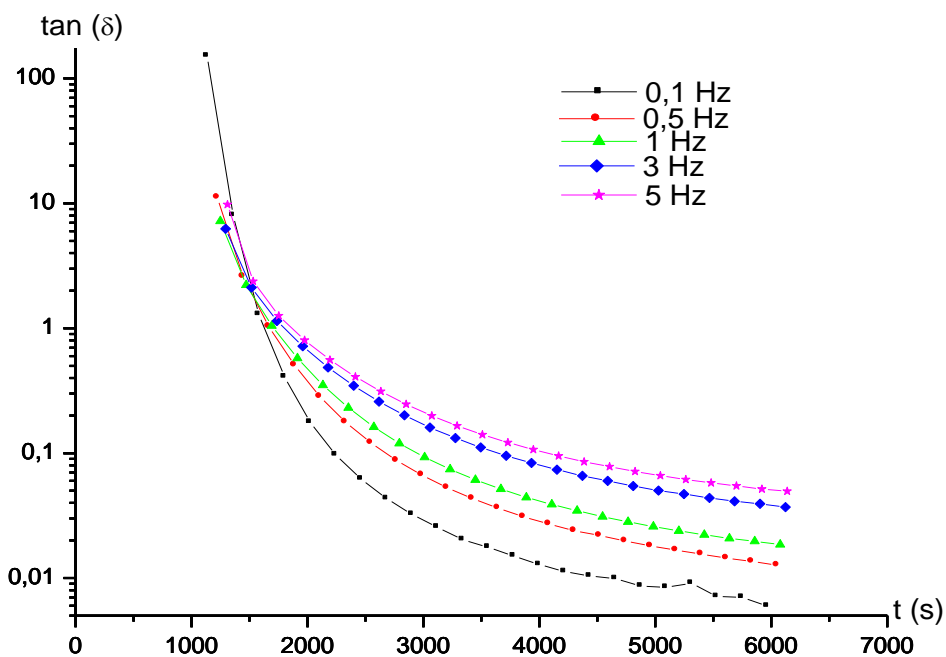


Figure B-II-13: Point de croisement des courbes $\tan(\delta)$ en fonction du temps à 5 fréquences différentes pour le gel G3

A partir de la Figure B-II-13, il est également possible de déterminer le temps de gel, le tableau B-II-3 suivant regroupe les valeurs du point de gels pour les trois hydrogels G3, G6 et G7. Le choix de ces derniers n'est pas arbitraire, nous avons voulu étudier l'effet de la variation de la concentration de STMP sur la structure du gel.

Tableau B-II-3 : les valeurs du temps de gel

Echantillons	temps de gel (min)
G3	25
G7	33
G6	55

1-2-2-1-3-5- Influence de la concentration en agent réticulant :

La concentration en agent réticulant est le paramètre qui classiquement permet de contrôler l'état final de réticulation et donc les caractéristiques d'un hydrogel. Le module élastique de trois hydrogels a été déterminé (Figure B-II-14).

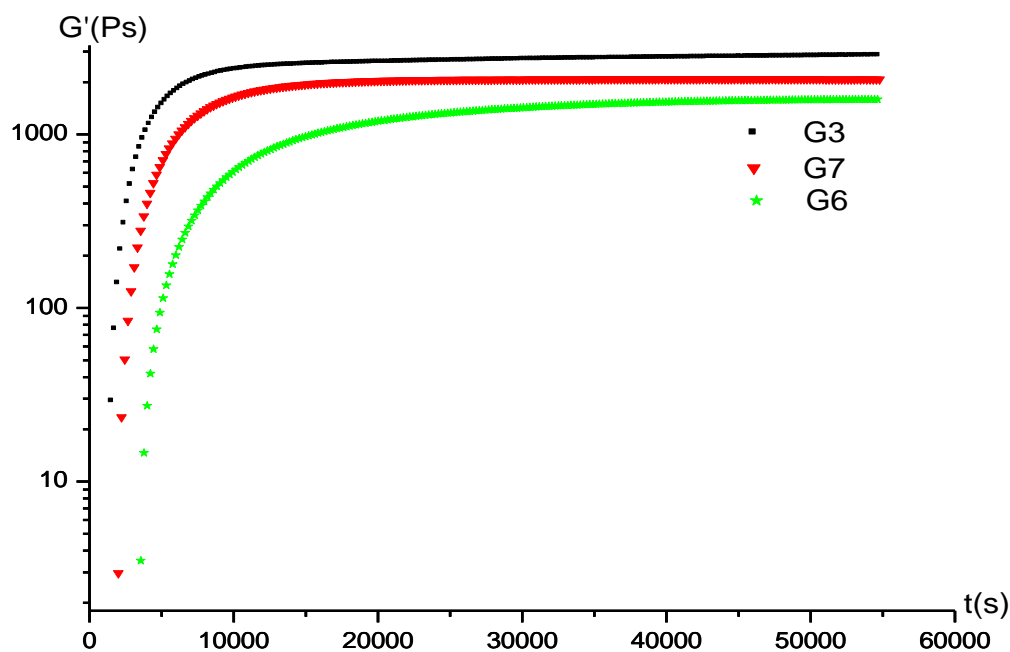


Figure B-II-14 : Evolution de G' de trois gels G3, G6, G7 en fonction du temps à la fréquence 8Hz

Le module élastique augmente avec le taux de STMP, en effet l'élévation de la concentration de l'agent réticulant fait augmenter le nombre de nœuds de réticulation ce qui entraîne une dureté de gel.

1-2-2-1-3-6- Influence de la concentration en agent réticulant sur le temps de percolation :

La figure B-II-15 représente l'évolution de t_{gel} en fonction de la concentration de l'agent réticulant.

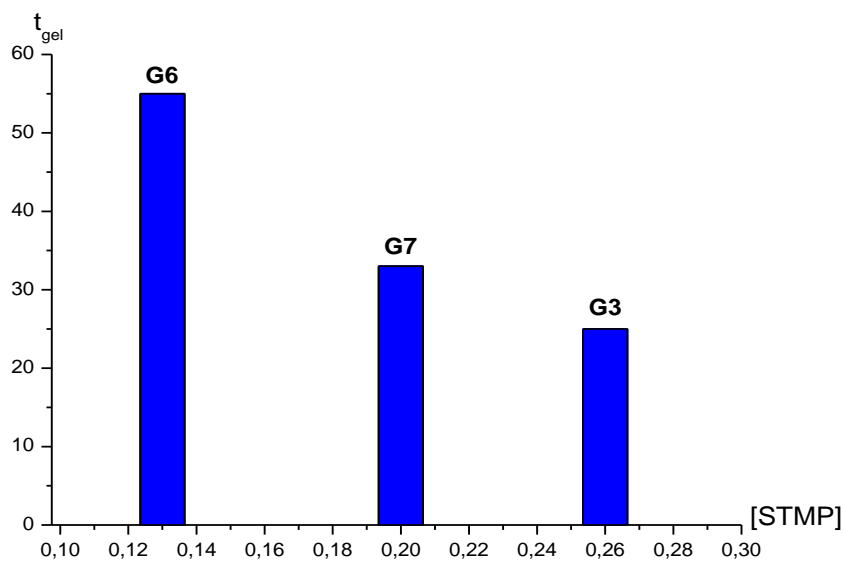


Figure B-II-15: temps de gel en fonction de la concentration de STMP

Le nombre de moles d'agent réticulant a un effet direct sur t_{gel} , en effet, une hausse de la concentration en STMP entraîne une diminution de t_{gel} . Il est probable que cette hausse facilite la formation de nœuds intermoléculaires et donc diminue la durée de la création d'un gel.

1-2-2-1-4- Caractérisation des gels par FTIR :

L'analyse infrarouge de la CMP et du gel G6 a été effectuée pour vérifier la mise en place des nouveaux groupes fonctionnels (Figure B-II-16). En effet le spectre IR du G6 a montré deux nouvelles bandes. Une bande a été centrée entre 1100 et 1200 cm^{-1} qui est attribuée à P=O, et la bande entre 900-1050 cm^{-1} est attribuée à P-O. Sur le même spectre, il y a la disparition de la bande entre 3200- 3400 cm^{-1} attribuée à O-H.

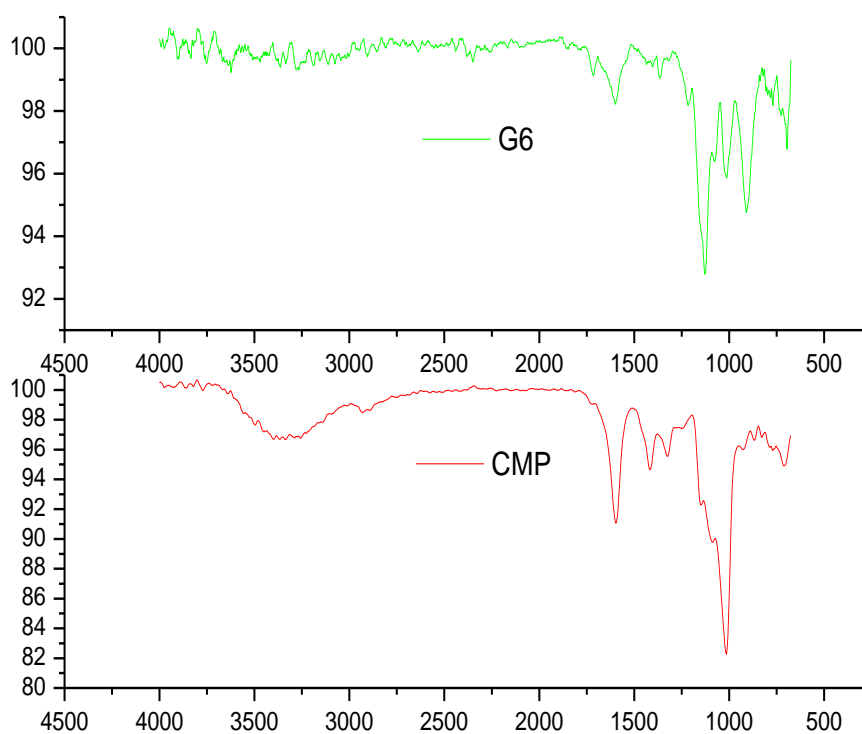


Figure B-II-16: Spectre IR de CMP et G6

1-2-2-2- Les hydrogels à base du pullulane/ alginate :

L'objectif de cette synthèse est l'obtention d'un matériau moins coûteux que le gel de CMP, il nous permet de séquestrer et libérer les principes actifs, pouvant être modulables en fonction des paramètres comme par exemple par modification du pH.

Le pullulane et l'alginate sont les deux polysaccharides disponibles en grande quantité à l'état naturel. Ils sont non toxiques, biocompatibles, biodégradables et constitués de nouveaux systèmes qui permettent la modélisation et un meilleur contrôle de la cinétique de libération du principe actif.

Dans un premier temps, nous avons tenté d'élaborer des hydrogels à base d'alginate, puisque le taux des fonctions carboxylates sur la chaîne d'alginate est 100%, par contre, dans le CMP, le taux ne dépasse pas le 26% malgré toutes les précautions prises. Toutes les tentatives que nous avons réalisées afin d'obtenir un gel d'alginate ont échoué. Dans ce cas là, nous avons pensé à élaborer un gel mixte en mélangeant le pullulane avec l'alginate. Effectivement, avec un tel système, nous avons pu obtenir un gel.

Le tableau B-II-4 suivant regroupe les caractéristiques des gels synthétisés.

Tableau B-II-4: Caractéristiques des principaux hydrogels de pullulane/alginate synthétisés.

Echantillons	[Pullulane] (g/L)	[Alginate] (g/L)	[NaOH] (mol.L ⁻¹)	[STMP] (mol.L ⁻¹)
A1	200	1	0,20	0,26
A2	200	2	0,20	0,26
A3	200	3	0,20	0,26
A4	200	4	0,20	0,26
A5	200	5	0,20	0,26
A6	200	10	0,20	0,26
A7	200	2	0,20	0,20
A8	200	2	0,20	0,13

1-2-2-2-1-Taux de gonflement :

Le taux de gonflement des ces gels a été déterminé par le même protocole précédent. Une cinétique de gonflement a été réalisée sur un hydrogel (échantillon A5) afin de déterminer un temps minimum de séjour dans l'eau milli-Q (Figure B-II-17).

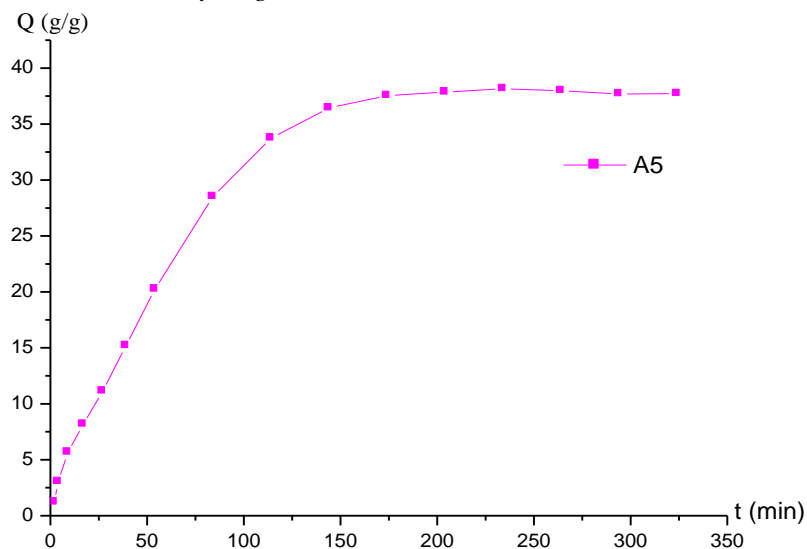


Figure B-II-17 : Cinétique de gonflement du gel A5

Au bout de 150 minutes le gel atteint son taux de gonflement maximum. Comme pour les gels de CMP, nous avons décidé de majorer le temps de gonflement à 24 heures pour les mesures de gonflement des gels pullulane /alginate.

1-2-2-2-1-1- Effet du pH, sel, Température, taux d'alginate et de STMP sur le gonflement :

Comme les gels de CMP et avec la même méthode, nous avons étudié l'influence du pH, sel, la température, la concentration d'alginate et de l'agent réticulant sur le taux de gonflement des gels pullulane/alginate.

La Figure B-II-18 ci-dessous représente l'évolution du taux de gonflement de A5 en fonction du pH.

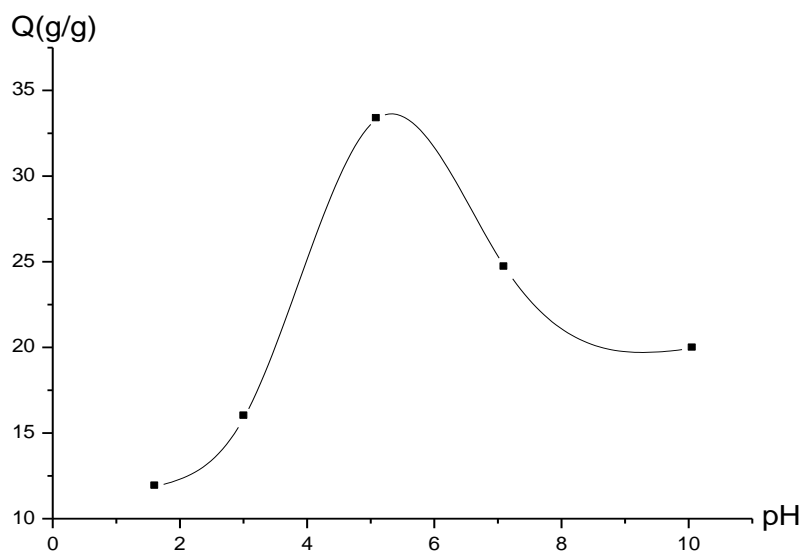


Figure B-II-18: Influence du pH sur le gonflement du gel A5

Pour un pH compris entre 1 et 5, le taux de gonflement des gels chute lorsque le pH diminue ce phénomène est expliqué par l'écrantage des charges avec réduction des forces de répulsion électro négatives entre les chaînes. De plus, lorsque les charges sont écrantées, le caractère hydrophile du polymère baisse, induisant une diminution du taux de gonflement. Pour un pH supérieur à 5, contre toute attente, un dégonflement du gel est observé. Ce processus est attribué à une meilleure solvation des chaînes.

L'évolution du taux de gonflement de A1 et A6 en fonction du pH est représenté sur la Figure B-II-19.

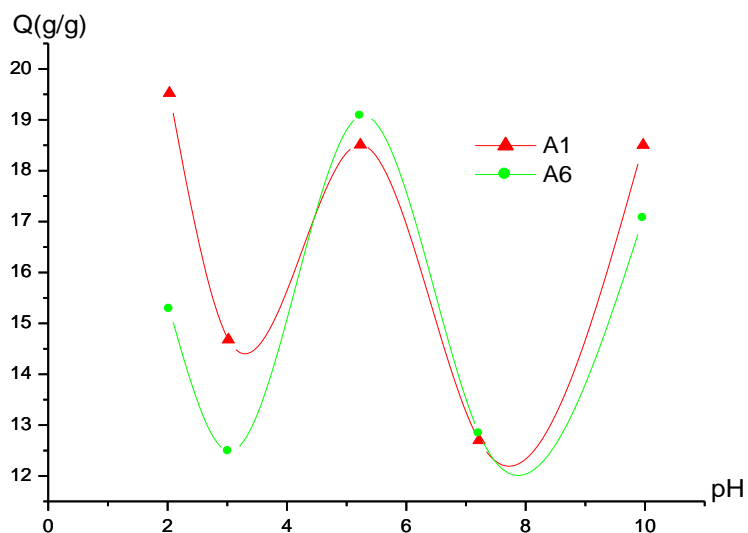


Figure B-II-19: Influence du pH sur le gonflement du gel A1 et A6

D'après les résultats représentés sur les figures B-II-18 et 19, ces gels sont sensibles au pH, on peut expliquer ce phénomène par le taux de charge porté par l'alginate.

L'effet de la salinité sur le gonflement est représenté dans la figure B-II-20 ci-après :

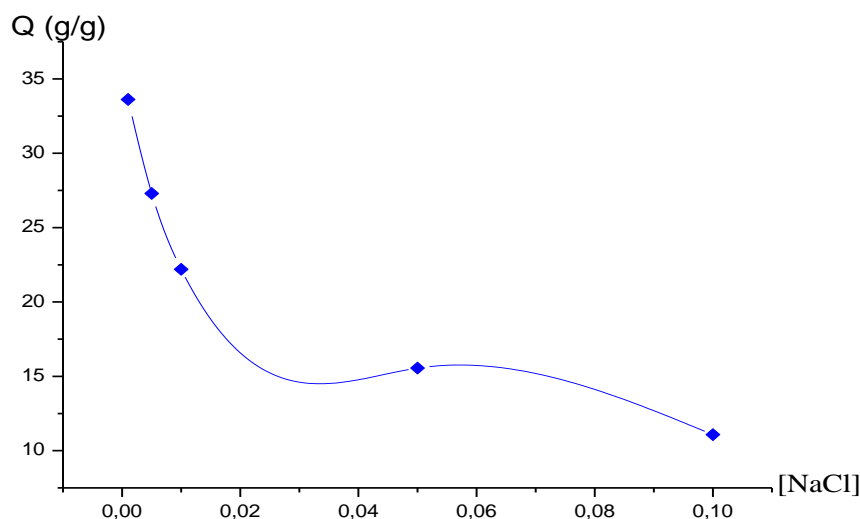


Figure B-II-20: Taux de gonflement de A5 en fonction de la concentration en NaCl, à pH = 6,07 et température ambiante.

Il apparaît clairement, d'après ces résultats que le taux de gonflement chute lorsque la force ionique augmente. Ce phénomène peut s'expliquer par l'insertion des ions Na^+ entre les chaînes polymériques provoquant de ce fait un effet d'écran de charges ce qui réduit l'intensité des répulsions électrostatiques entre les charges négatives. Aussi, il faut tenir compte de la baisse de la différence des pressions osmotiques interne et externe au gel, ce qui se répercute immédiatement sur le gonflement du gel. Nous avons remarqué le même profil de gonflement pour les autres échantillons (annexe).

Par la suite, l'effet de la température sur le gonflement des deux échantillons A1 et A5 a été entamé, les résultats obtenus sont donnés sur la figure (B-II-21).

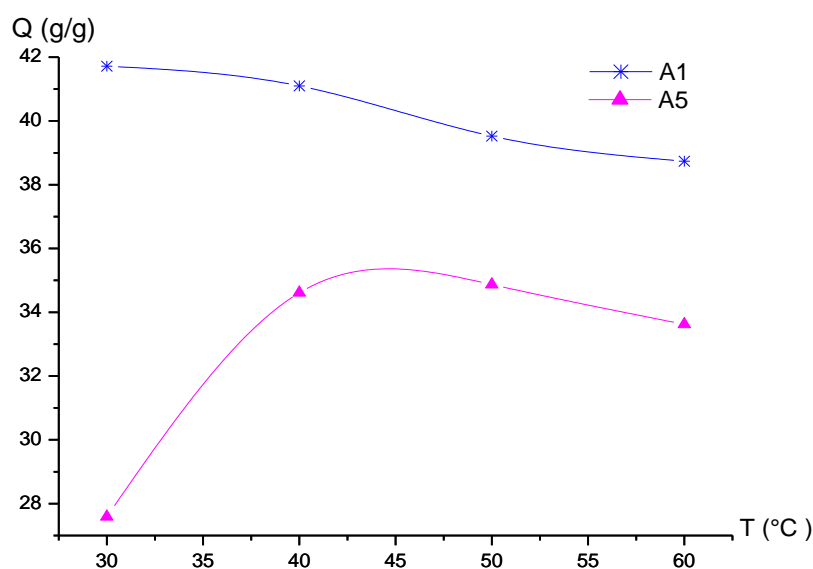


Figure B-II-21: Influence de la température sur le gonflement de A1 et A5

Avant 40°C, l'élévation de la température favorise l'éloignement des chaînes macromoléculaires les unes par rapport aux autres. L'accroissement peut affecter les propriétés élastiques des chaînes polymériques. Sous l'effet de la température, ces dernières peuvent se dilater et absorber de ce fait des quantités maximales d'eau. Ce caractère est d'autant plus marqué que le taux d'incorporation de l'alginate augmente. Pour les faibles concentrations d'alginate, nous avons remarqué une légère diminution de taux de gonflement.

Au delà de 50 °C, l'élévation de la température provoque une diminution de taux de gonflement. Comme, il a été expliqué pour les gels de CMP, sous l'action de la chaleur une perte accentuée de masse accompagnée d'une forte contraction du volume a lieu.

Enfin, pour comprendre dans quelle mesure le taux de gonflement peut être modifié par l'élévation ou diminution de la concentration d'alginate, nous avons suivi la variation du gonflement de ces gels en fonction de la concentration d'alginate dans l'eau à pH= 5,4 et à température ambiante. Les résultats obtenus sont représentés sur la figure B-II-22 suivante.

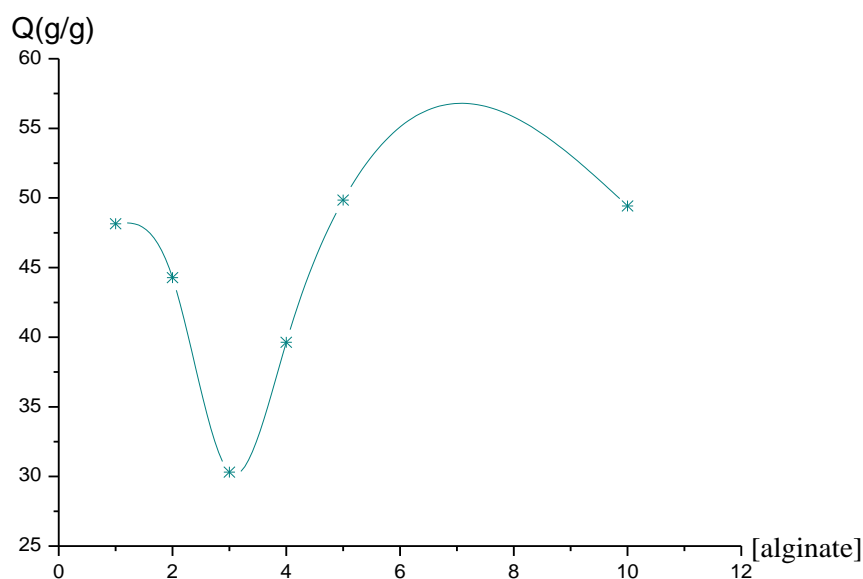


Figure B-II-22: Influence de taux d'alginate sur le gonflement

Contre toute attente, entre 1 et 3g/L d'alginate, le taux de gonflement diminue avec l'augmentation de la concentration d'alginate : deux explications sont possibles, d'une part la force ionique apportée par le liquide gonflant induit l'état d'écrantage des charges qui peut masquer de petites variations et d'autre part les fonctions acides portées par l'alginate sont facilement protonables.

Pour une concentration comprise entre 3 et 10 g/L, le taux de gonflement augmente avec l'élévation en concentration de l'alginate qui induit l'augmentation des charges à l'intérieur de réseau, donc apportent un fort gonflement en raison des répulsions électrostatiques.

1-2-2-2-1-2- Caractérisation des gels par rhéologie :

Cette partie est consacrée à l'étude de comportement des gels vis-à-vis des concentrations d'alginate et d'agent réticulant. Dans un premier temps, nous avons suivi la réticulation en faisant un balayage (G' et G'') dans le temps à des fréquences variantes. La figure B-II-23 suivante présente l'évolution de G' et G'' en fonction du temps de gel A1.

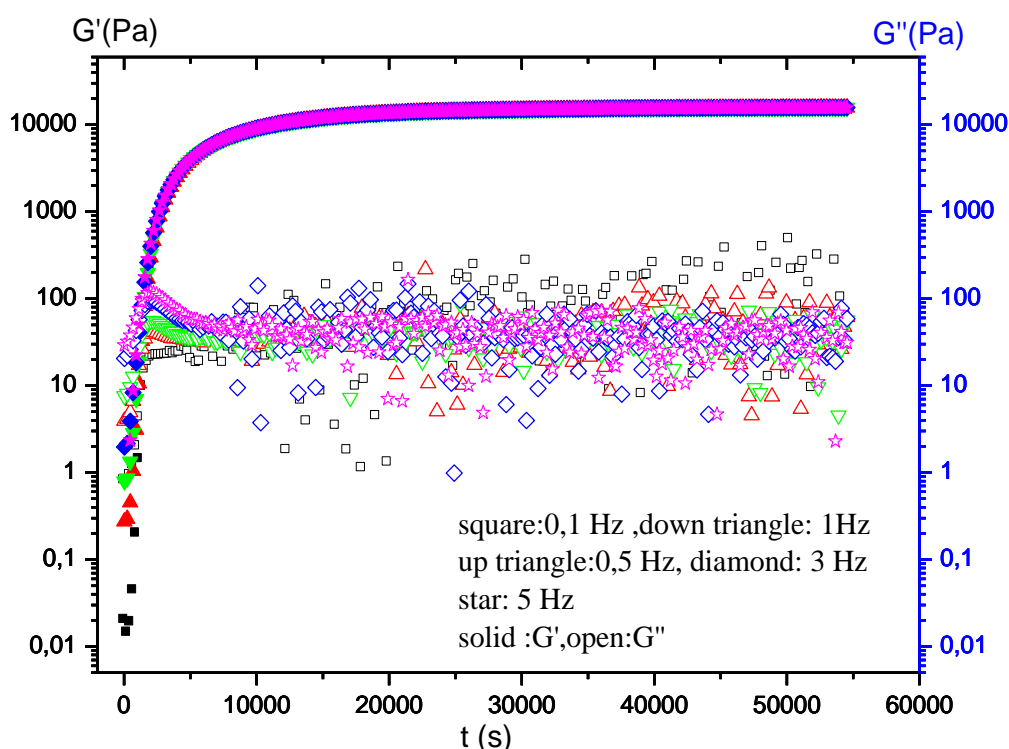


Figure B-II-23: Evolution de G' et G'' de A1 au cours de la réticulation et à différentes fréquences.

Au début, une augmentation des modules est observée au cours du temps, avant le croisement des ces deux, G'' est supérieur à G' , par exemple à $t = 908$ s et 0,1 Hz, $G'' = 1,987$ Pa et $G' = 0,1979$ Pa, au point de gel les modules sont égaux, au-delà G' est supérieur à G'' (à $t = 54540$ s, $G' = 15620$ Pa et $G'' = 47,09$ Pa) donc au plateau G' devient nettement supérieur à G'' , on remarque aussi que la valeur de G' au plateau devient indépendante de la fréquence. Ces résultats nous confirment la formation du gel.

Le module élastique étant proportionnel au degré de réticulation, il est tout particulièrement adapté pour caractériser la structure d'un gel, la figure B-II-24 suivante représente l'évolution de G' pour trois concentrations de STMP.

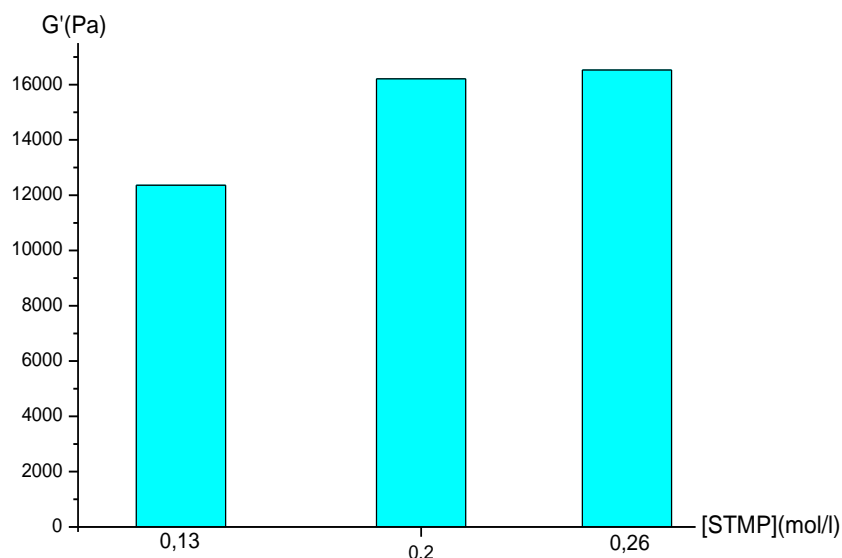


Figure B-II-24: Valeur de G' pour trois concentrations en STMP.

La figure B-II-24 met en évidence une augmentation de G' avec $[STMP]$, effectivement, une augmentation en agent réticulant induit une élévation de nombre de nœuds de réticulation et donc G' suivra la même évolution.

Après ce que nous avons étudié, l'évolution de G' avec la concentration de STMP, il est important d'évaluer G' en fonction de la concentration d'alginate, la figure suivante représente l'influence du taux d'alginate sur G' .

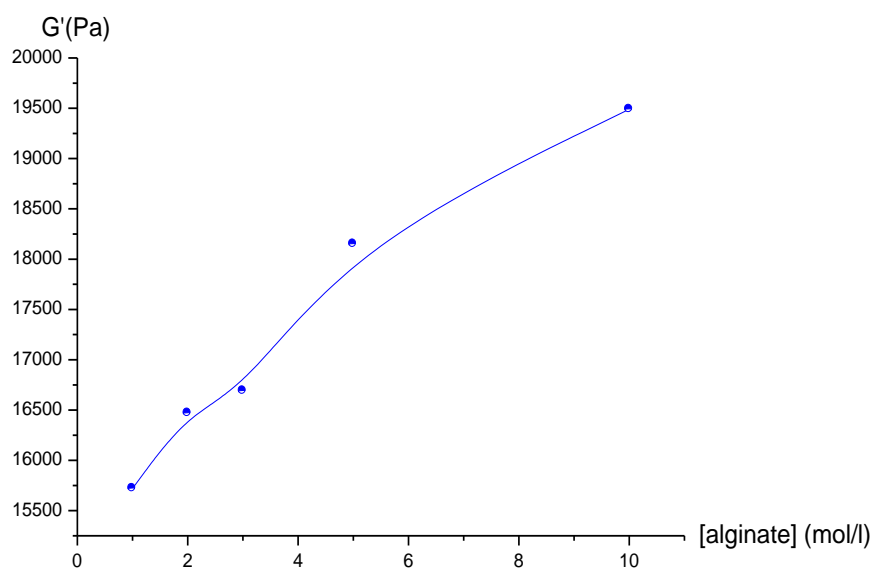


Figure B-II-25: Evolution de G' avec la concentration d'alginate à 0,5 Hz.

Il apparait ici de manière évidente que le taux d'alginate a une forte influence sur la cinétique de gélification, en effet une hausse de la concentration en alginate entraîne une augmentation de G' . Il est probable que cette hausse favorise le rapprochement des centres réactifs facilitant la formation des nœuds intermoléculaires et donc la création d'un gel.

Nous finalisons cette partie par l'étude de l'influence de la concentration d'alginate et d'agent réticulant sur le point de gel. Le tableau B-II-4 suivant regroupe le temps de gels pour tous les échantillons fabriqués.

Tableau B-II-4: Caractéristiques des principaux hydrogels de pullulane/alginate synthétisés.

Echantillons	[Alginate] (g/L)	r_1^*	t_{gel} (min)
A1	1	0,21	21
A2	2	0,21	21
A3	3	0,21	19
A4	4	0,21	25
A5	5	0,21	25
A6	10	0,21	25
A7	2	0,16	33
A8	2	0,10	42

$$* r_1 = [STMP]/[AGU]$$

Tout comme pour les gels de CMP, une augmentation du nombre de moles d'agent réticulant a un effet direct sur t_{gel} avec une diminution de ce dernier. Par contre, la variation de la concentration d'alginate n'a aucune influence sur le temps de gel pour des concentrations allant de 1 à 3g/L. Après une légère augmentation entre 3 et 4 g/L, le t_{gel} revient de stabilisé jusqu'à une concentration de 10g/L. on peut expliquer ce phénomène d'une part, par la hausse de la concentration de pullulane qui était fixe vers 200g/L et d'autre part par la faible concentration d'alginate.

Conclusion :

La réaction de réticulation est très complexe, de nombreux paramètres ont une influence sur la cinétique d'une part et sur la structure des gels obtenus d'autre part. Nous avons montré la faisabilité de gels à base de carboxyméthylpullulane et de pullulane/alginate réticulés par le STMP. Le comportement adaptatif de tels systèmes vis-à-vis de stimuli

extérieurs tels que la force ionique, le pH ou la température semble particulièrement intéressant.

Cette partie a mis en évidence des comportements plutôt singuliers, notamment la forte dépendance du module de conservation en fonction de la concentration en STMP dans la gamme étudiée pour les deux séries d'hydrogels et l'influence de la concentration d'alginate pour les gels pullulane/alginate. De plus, nous travaillons à des concentrations relativement élevées en pullulane, ce qui induit un enchevêtrement prononcé, enchevêtrement qui prend certainement une part active dans l'augmentation de G' (piégeage de nœuds "physiques") et hausse de l'efficacité de la réticulation par rapprochement des fonctions alcoolate.

Bibliographie :

- (1) Woo K.; Seib P.A. "Cross-linking of wheat starch and hydroxypropylated wheat starch in alkaline slurry with sodium trimetaphosphate" *Carbohydr. Polym.* 1997, 33, 263-271.
- (2) Lim S.; Seib P.A. "Preparation and pasting properties of wheat and corn starch phosphates" *Cereal Chem.* 1993, 70, 137-144.
- (3) Muhammad K.; Hussin F.; Man Y.C.; Ghazali H.M.; Kennedy J.F. "Effect of pH on phosphorylation of sago starch" *Carbohydr. Polym.* 2000, 42, 85-90.
- (4) Nabeshima E.H.; Grossmann M.V.E. "functional properties of pregelatinized and crosslinked cassava starch obtained by extrusion with sodium trimetaphosphate" *Carbohydr. Polym.* 2001, 45, 347-353.
- (5) Wattanachant E.; Muhammad K.; Hashim D.M. Abd.Rahman R., Effect of crosslinking reagents and hydroxypropylation levels on dual-modified sago starch properties, *Food Chemis.* 2003, 80 463–471.
- (6) Kasemsuwan T.; Bailey T.; Jane J. "Preparation of clear noodles with mixtures of tapioca and high-amylose starches" *Carbohydr. Polym.* 1998, 36, 301-312.
- (7) Le Bail P.; Morin F.; Marchessault R.H. "Characterization of a crosslink kind high amylose starch excipient" *Bio. Macromol.* 1999, 26, 193-200.
- (8) Rubens R.W. "Process for preparing cross-linked starches using STMP" US PATENT 1980, 4,219,646.
- (9) Hubbard E.D.; Harvey R.D.; Mark L. "Starch phosphates and amphoteric starch phosphates" US PATENT 1986, 4,566,910.
- (10) Cartilier L.; Chebli C. "Cross-linked cellulose as a tablet excipient" US PATENT 1999, 5,989,589.
- (11) Lenaerts V.; Chouinard F.; Mateescu M.A.; Ispas-Szabo P. "Cross-linked high amylose starch resistant to amylase as a matrix for the slow release of biologically active compounds" US PATENT, 2001, 6,284,273.
- (12) Seib P.A.; Woo K. "Reversibly swellable starch products" US PATENT 2001, 6,299,907.
- (13) Lenaerts V.; Chouinard F.; Mateescu M.A.; Ispas-Szabo P. "Cross-linked high amylose starch having functional groups as matrix for the slow release of pharmaceutical agents" US PATENT 2002, 6,419,957.
- (14) Gliko-Kabir I.; Yagen B.; Penhasi A.; Rubinstein A. "Phosphated crosslinked guar for colon-specific drug delivery" *J. Controlled Release* 2000, 63, 121-127.

- (15) Gliko-Kabir I.; Penhasi A.; Rubinstein A. "Characterization of crosslinked guar by thermal analysis" *Carbohydr. Res.* 1999, 316, 6-13.
- (16) Lack S., Dulong V., Picton L., Le Cerf D. and Condamine E. ,High-resolution nuclear magnetic resonance spectroscopy studies of polysaccharides crosslinked by sodium trimetaphosphate: a proposal for the reaction mechanism, *Carbohydrate Research*, 2007, 342 943–953
- (17) Glinel K.; Sauvage J-P.; Oulyadi H.; Huguet J. "Determination of substituents distribution in carboxymethylpullulans by NMR spectroscopy" *Carbohydr. Res.* 2000, 328, 343-354.
- (18) Eyley R.W; Klug E.D.; Diephuis F. "Determination of degree of substitution of sodium carboxymethylcellulose" *Anal. Chem.* 1947, 19, 24-27.

CHAPITRE II

CINÉTIQUE DE RELARGAGE DE L'AGENT ACTIF

INTRODUCTION

Les recherches dans le domaine des systèmes de libération contrôlée des médicaments sont d'une grande actualité, réalisant une jonction du domaine médical et de celui de la chimie macromoléculaire. Lors de leur obtention, il faut considérer plusieurs aspects, la nature chimique du support polymérique et les interactions entre celui-ci et le composé biologique qui s'avèrent très importants (1). Dans ce domaine, les polymères synthétiques occupent une place particulière grâce aux faibles variations dans leurs structure et à leurs propriétés physiques, chimiques et mécaniques bien définies, mais actuellement, les recherches sont orientées vers l'utilisation de polymères naturels, avec une attention particulière pour les polysaccharides et leurs dérivés, caractérisées par leur biocompatibilité, biodégradabilité et l'absence de toxicité vis-à-vis des organismes vivants (2 – 4).

L'objectif de cette partie a été l'obtention d'hydrogels à base de pullulane, réticulés par voie chimique, afin de les utiliser comme matrices pour l'inclusion et libération de principes actifs. Pour résoudre ce sujet de recherche, nous avons opté pour le carboxymethylpullulane et l'alginate, respectivement, comme matières premières dans la synthèse des hydrogels et le STMP comme agent de réticulation pour obtenir une toxicité globale réduite du système.

Dans ce chapitre, nous montrerons les résultats prometteurs de ces hydrogels, en ce qui concerne d'une part les propriétés d'hydrogels, essentielles pour l'inclusion et la libération des principes actifs, et d'autre part la modélisation de la cinétique de libération des médicaments dispersés ultérieurement dans ces hydrogels.

A ce stade de l'étude, nous avons choisi le bleu de méthylène (BM) comme principe actif modèle, qui est une petite molécule cationique (

Figure B-II-1). Son principal avantage tient en sa coloration bleue. Il est ainsi possible de suivre de visu son incorporation dans les hydrogels, ces derniers se colorant rapidement en bleu. De plus, Gliko-Kabir (5) a utilisé le BM pour déterminer la proportion de phosphore incorporé lors de la réticulation de la gomme guar par le STMP et même estimer le degré de réticulation de son système.

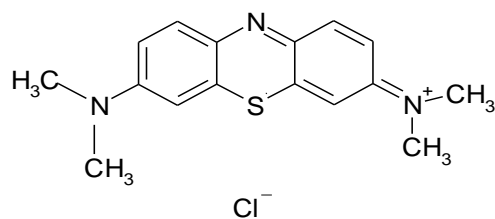


Figure B-II-1: formule développée du bleu de méthylène

Le deuxième principe actif que nous avons choisi est la 3-Aminopyridine, qui est la partie principale de la triapine (3-aminopyridine-2-carboxaldéhyde thiosemicarbazone) puissant inhibiteur de l'activité rubonucléotide réductase avec un spectre d'activité anticancéreuse très large. Les aminopyridines sont aussi utilisées pour les traitements des blessures et maladies neurologiques (6,7).

Ce chapitre est donc divisé en deux parties, la première est consacrée à l'étude de séquestration et de libération des Pa à partir de ses supports, tandis que la deuxième partie portera sur une étude comparative de la libération de la 3AP à partir d'un polymère synthétique de bas poids moléculaires pour un meilleur contrôle de libération.

Dans tout les cas l'idée est la suivante (

Figure) : dans un premier temps, faire encapsuler le Pa par complexation entre les charges du Pa et celles de la matrice puis libérer le Pa par échange de charges, en immergeant les hydrogels supports dans les différents pH physiologiques préparés précédemment, puis étudier la libération de ce principe actif cationique. Pour faire, nous avons choisi deux pH, le premier acide (pH= 1,2) et le deuxième basique (pH= 8).

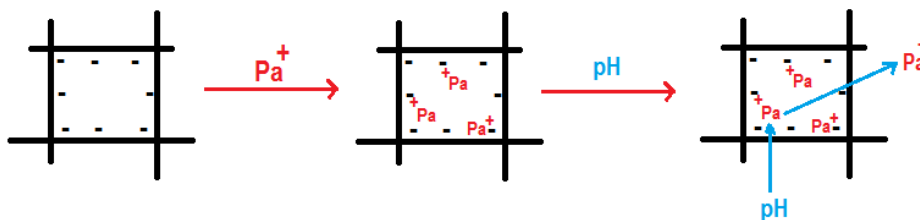


Figure B-II-2: Schématisation de l'encapsulation et de la libération de Pa.

1- Cinétique de relargage de l'agent actif à partir d'hydrogels :

1-1- Séquestration du bleu de méthylène :

La séquestration de BM dans les hydrogels a été réalisée par regonflement des gels, ces derniers étant immergés à l'état sec (0,18 g), dans une solution de BM ($[BM] = 600 \text{ mg.L}^{-1}$). Nous avons suivi la diminution de la concentration en BM de la solution mère par spectrophotométrie, la quantité disparue correspondant à la quantité séquestrée, en utilisant un spectrophotomètre UV- Vis SHIMADZU UV-2401 PC à doubles faisceaux calibré à la longueur d'onde « $\lambda_{\text{max}} = 663,5 \text{ nm}$ » du BM.

Les études de séquestration ont été réalisées sur les deux types des gels synthétisés précédemment, les hydrogels à base de carboxyméthylpullulane et les hydrogels à base du

pullulane interpénétré par l'alginate. Le tableau B-II-1 suivant regroupe les caractéristiques des hydrogels utilisés.

Tableau B-II-1 : Caractéristiques des hydrogels utilisés et la masse de Pa séquestré.

Echantillons	Polymère	[Polymère] (g/L)	[NaOH] (mol.L ⁻¹)	[STMP] (mol.L ⁻¹)
G3	C2	200	0,20	0,26
G6	C2	200	0,20	0,13
G7	C2	200	0,20	0,20
A1	Pullulane/alginate	200/1	0,20	0,26
A2	Pullulane/alginate	200/2	0,20	0,26
A3	Pullulane/alginate	200/3	0,20	0,26
A4	Pullulane/alginate	200/4	0,20	0,26
A5	Pullulane/alginate	200/5	0,20	0,26
A6	Pullulane/alginate	200/10	0,20	0,26
A9	Pullulane/alginate	200/5	0,20	0,20
A10	Pullulane/alginate	200/5	0,20	0,13

Pour chaque hydrogel, nous avons calculé la masse initiale de principe actif après la séquestration, la figure suivante représente la quantité de BM séquestré dans les différents hydrogels.

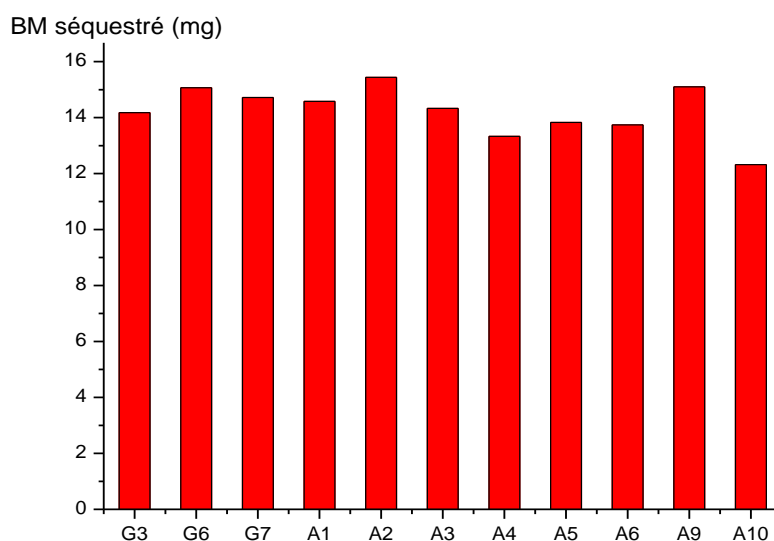


Figure B-II-3 : Quantité de BM séquestré dans les différents hydrogels.

L'étude de l'influence des différents paramètres sur la séquestration de bleu de méthylène a été reportée au chapitre B-III qui est consacré à l'élimination du principe actif libéré.

1-2- Conditions expérimentales et techniques d'analyse :

1-2-1- Composition du milieu d'étude :

Le pH est le facteur le plus important conditionnant l'absorption des médicaments (8). Les valeurs physiologiques du pH rencontrées dans le tractus gastro-intestinal sont susceptibles de varier selon l'état de réplétion de l'estomac ou selon les cas de pathologie (ulcères, gastrites, etc...). La grande variation de ces valeurs permet la dissolution de la plupart des principes actifs au niveau des zones plus ou moins étendues du tractus gastro-intestinal. Dans l'estomac, le pH varie de 1 à 3 et dans l'intestin de 5 à 8 (Voir Figure B-II-4 ci-dessous).

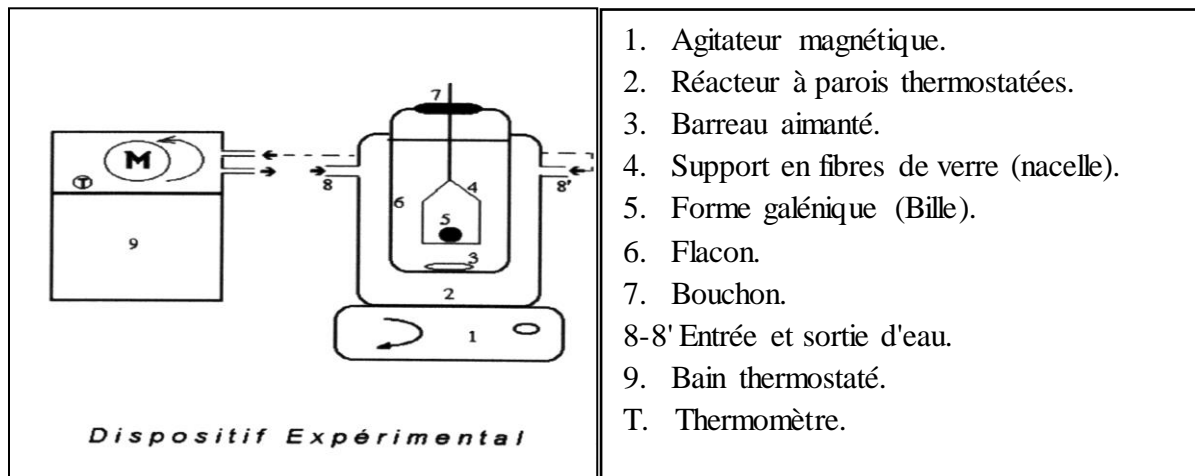
Position	pH moyens	Temps de séjour moyens
Bouche Oesophage	6,7 à 7	2 à 10 secondes selon la consistance.
Estomac	1 à 2 = 3 pdt les repas	Petit volume de liquide à jeun : 10 mn à 1 h. Repas : 1 à 8 h. Premiers passages en quelques minutes.
Duodénum	4 à 6	5 à 15 minutes
Jéjunum	6 à 7	2 à 3 h 30 mn
Iléon	7 à 8	3 à 6 h (Stagnation assez longue avant le passage dans le caecum).
Colon	7 à 8	Caecum et colon ascendant : 1 h. Colon transverse : 3 à 4 h Colon descendant : 3 h Le colon pelvien est atteint en 18 h environ.

Figure B-II-4 : pH et temps de séjour le long du tractus digestif

Les liquides artificiels doivent simuler les milieux digestifs, ils sont préparés conformément aux normes décrites par la pharmacopée Américaine U.S.P (9).

1-2-2- Dispositif Expérimental :

La libération de l'agent actif a été suivie dans le dispositif expérimental de libération suivant à une température réglée à 37°C.



1. Agitateur magnétique.
2. Réacteur à parois thermostatées.
3. Barreau aimanté.
4. Support en fibres de verre (nacelle).
5. Forme galénique (Bille).
6. Flacon.
7. Bouchon.
- 8-8' Entrée et sortie d'eau.
9. Bain thermostaté.
- T. Thermomètre.

Figure B-II-5 : Dispositif Expérimental de libération

Ce dispositif expérimental a été adopté à l'ensemble de nos cinétiques.

Le dosage du principe actif libéré s'effectue au cours du temps à partir de solutions diluées obtenues avec les prises du milieu physiologique étudié afin de pouvoir évaluer le taux libéré en fonction du temps. Ce dernier est calculé par rapport à la masse initiale du principe actif piégé dans les différents supports.

La masse libérée à l'instant t (m_t) est donnée par la relation :

$$m_t = D.O \cdot V_d \cdot V_f \cdot M_{Pa} / \epsilon \cdot V_p.$$

D.O : Densité Optique lue à chaque prélèvement ;

ϵ : Coefficient d'extinction moléculaire ;

V_d : Volume de dilution du prélèvement ;

M_{Pa} : Masse Molaire du principe actif.

V_f : Volume du flacon (réacteur) 100ml ;

V_p : Volume prélevé.

1-2-3- Facteurs influençant les transferts de matières:

L'agitation du milieu :

L'agitation joue un rôle important sur les vitesses de transferts de matières. L'influence de l'agitation a été décrite par une étude sur le transport d'un plastifiant à partir d'un polymère plongé dans un liquide (10). Elle permet d'homogénéiser la température et la composition du liquide environnant et d'éviter ainsi la formation de gradient de concentration et par conséquent éviter les erreurs lors des analyses par spectrophotométrie U.V.

La composition de la solution est maintenue uniforme grâce à l'action d'un agitateur magnétique. Elle est constamment agitée de la même façon.

La température du milieu:

Le facteur de température joue un rôle très important sur le phénomène de diffusion. Il intervient directement sur la solubilité du principe actif donc il influe sur les transferts de matières. Toutes nos expériences ont été effectuées à température constante 37°C, température physiologique du corps humain.

La nature du milieu, son pH et son volume:

La nature du milieu, c'est-à-dire son pH et sa composition, de même son volume possèdent un grand effet sur les transferts de matières puisqu'ils agissent énormément sur la solubilité de l'agent actif, sa mobilité et la quantité transférée à l'équilibre.

Concernant le volume du milieu, deux méthodes expérimentales sont souvent utilisées pour l'étude de libérations in-vitro des médicaments:

- La méthode « **non sink** », où le volume est utilisé pour toute la manipulation. La concentration en principe actif augmente au cours de l'expérience.
- La méthode « **sink** », où le volume est constamment renouvelé par du liquide vierge. L'avantage de la première méthode est d'être beaucoup plus facile à mettre en œuvre tandis que la seconde reproduit au mieux les conditions du tube digestif.

Les paramètres suivants doivent être maintenus constants d'une manipulation à l'autre.

- ❖ La composition du milieu d'étude (préparation des grandes quantités afin d'assurer toutes les dilutions avec le même liquide pour toute la durée de l'expérience)
- ❖ La température : maintenue constante à 37°C à l'aide d'un bain thermostaté.
- ❖ L'agitation : constante durant toutes nos expériences, et fixée sur 500 r.p.m à l'aide d'un agitateur magnétique.

1-3- Suivi de la libération de BM à partir des hydrogels :

Nous avons suivi la libération de BM dans les deux milieux artificiellement reconstituée de pH =1,2 et 8,0. Après avoir fourni des conditions opératoires de température (37°C) et d'agitation (500 rpm) similaires pour les deux milieux d'étude, on fait immerger une quantité de 0,05 g de chaque gel dans 100 mL de liquide physiologique de pH : 1,2 ou 8,0, selon le cas. Ce liquide étant placé dans le même dispositif expérimental que celui décrit précédemment. Pour cela, il y a lieu d'arrêter l'agitation un laps de temps (3 à 4 secondes) (pour une meilleure décantation du milieu), on prélève un volume du milieu réactionnel qu'on dilue avec le même pH « Vierge » du milieu d'étude et analysé, par la suite, par spectrophotométrie UV-Vis calibré à la longueur d'onde correspondante au maximum d'absorption du principe actif, (les densités optiques mesurées doivent appartenir à l'intervalle de la gamme étalon). La figure B-II-6 suivante représente les deux courbes d'étalonnage du BM dans le pH= 1,2 et le pH=8 respectivement.

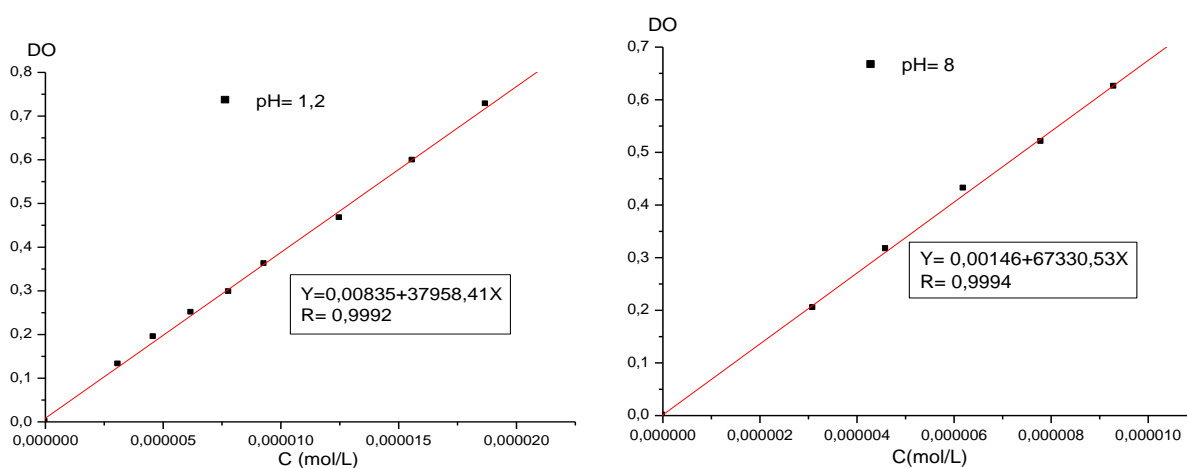


Figure B-II-6: Courbes d'étalonnage de BM dans les deux milieux pH= 1,2 et pH= 8.

En traçant le pourcentage de principe actif libéré (BM) en fonction du temps à partir de deux types des gels préparés, on obtient les courbes expérimentales suivantes (figures B-II- 7-12).

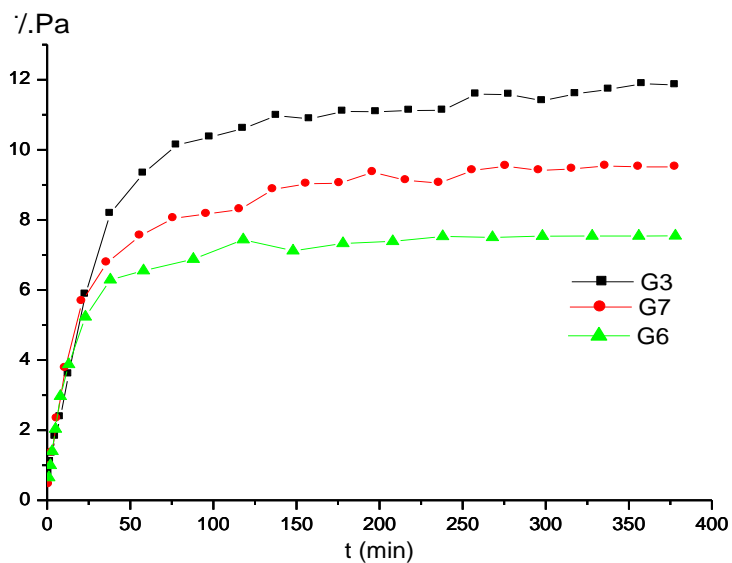


Figure B-II-7 : % du principe actif libéré par les trois hydrogels à base de carboxyméthylpullulane en fonction du temps dans le pH= 1,2

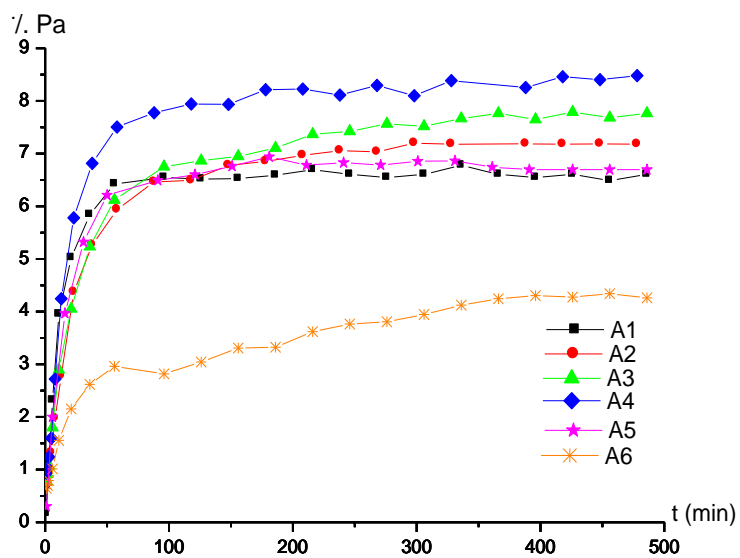


Figure B-II-8 : % du principe actif libéré par les hydrogels à base de pullulane/alginate en fonction du temps dans le pH= 1,2

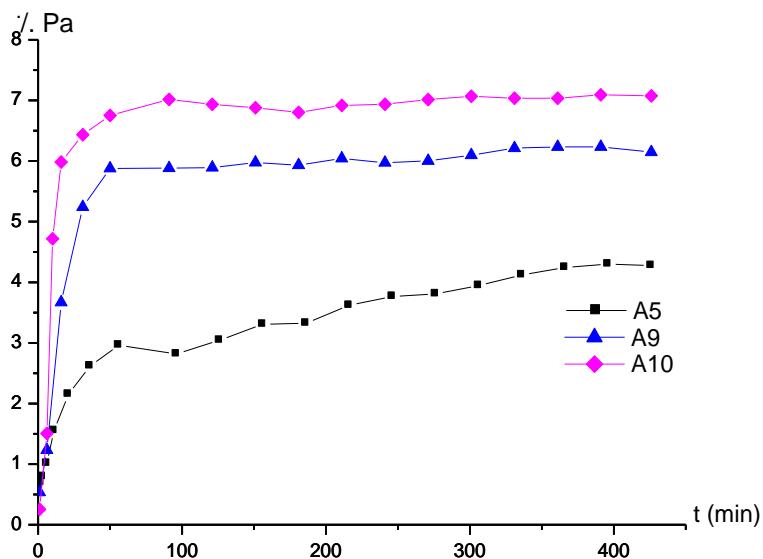


Figure B-II-9 : % du principe actif libéré par les hydrogels à base de pullulane/alginate en fonction du temps dans le pH= 1,2

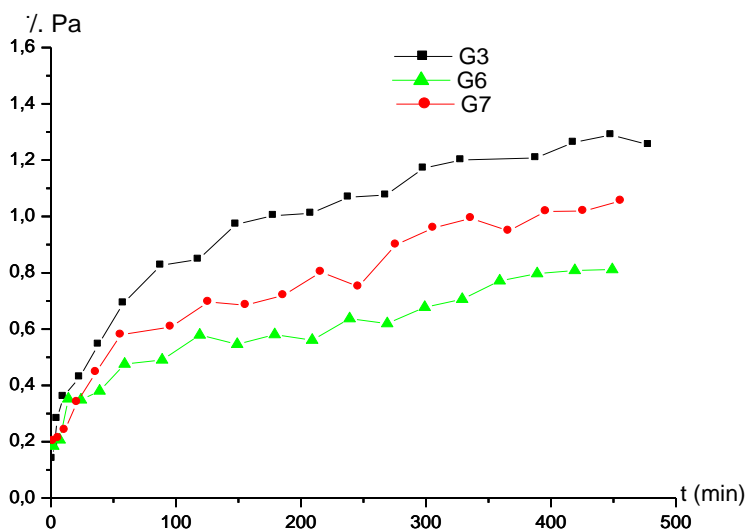


Figure B-II-10 : % du principe actif libéré par les trois hydrogels à base de carboxymethylpullulane en fonction du temps dans le pH= 8

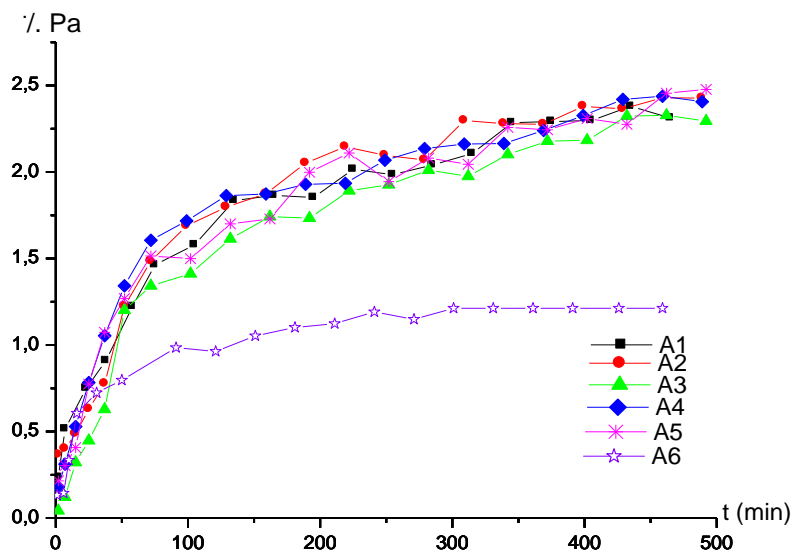


Figure B-II-11 : % du principe actif libéré par les hydrogels à base de pullulane/alginate en fonction du temps dans le pH= 8.

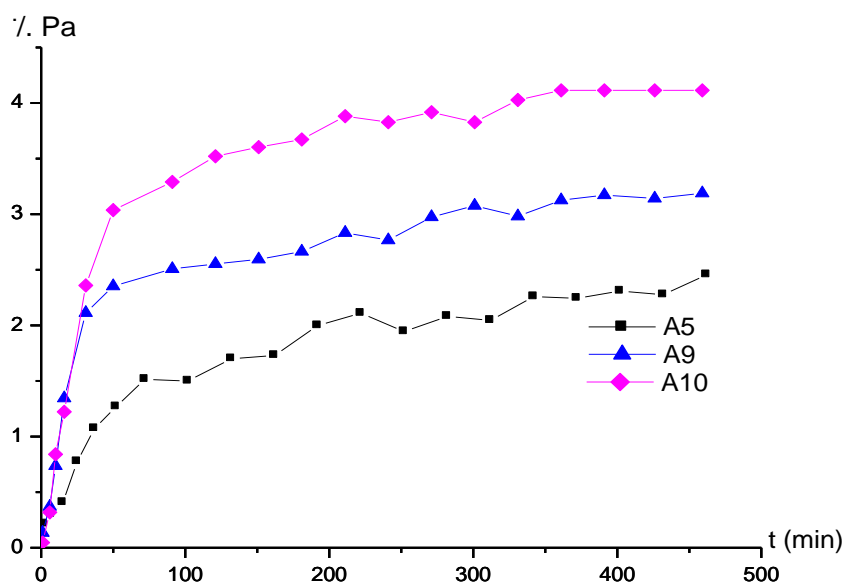


Figure B-II-12 : % du principe actif libéré par les hydrogels à base de pullulane/alginate en fonction du temps dans le pH= 8.

A partir de ces résultats expérimentaux, on peut relever les remarques suivantes :

Pour tous les hydrogels, nous obtenons le même profil de libération en deux étapes. Durant les cent premières minutes une forte quantité de BM est libérée dans le milieu. Puis la vitesse de libération diminue jusqu'à l'équilibre. Le pourcentage du principe actif libéré est

relativement faible ; n'excédant pas les 11 % dans les deux séries des gels. Concernant les hydrogels à base du carboxyméthylpullulane, le taux d'agent actif libéré pour le même temps de séjour augmente avec l'augmentation de la concentration de l'agent actif et cette augmentation a été observée dans les deux milieux d'étude, pH 1,2 et pH 8. Le BM étant une molécule de petite taille, la taille du maillage ne perturbe pas sa libération, le seul paramètre pouvant contrôler sa vitesse de libération est le pH du milieu d'étude (acide ou basique).

Pour cette série de gels, nous avons remarqué que la libération du principe actif est quasiment huit fois plus en passant de pH 8 au pH 1,2. En effet, le milieu acide est riche en proton, cette protonation rend les associations électrostatiques faibles entre le Pa et la matrice qui fait libérer le BM par échange ionique.

Pour les gels à base du pullulane/alginate, nous avons évalué le taux du relargage du principe actif par rapport à la variation de la concentration d'alginate, les résultats obtenus montrent une légère augmentation de la concentration de l'agent actif avec l'augmentation du taux d'alginate, mais cette observation est valable que pour le milieu acide (pH=1,2) en passant d'une concentration de 1 à 4g/L , au delà une diminution de pourcentage de libération a été observée.

Dans le pH 8, la concentration d'alginate n'a aucune influence sur la libération du principe actif, sauf pour l'échantillon A6 qui a un comportement différent où le pourcentage de libération diminue de 2 jusqu'à 1g/L.

Pour cette série de gels, et au contraire des gels de CMP, le pourcentage de libération du principe actif augmente avec la diminution de la concentration de l'agent actif. Ce comportement est observé pour les deux milieux d'étude.

En comparant la libération du principe actif pour cette série des gels dans les deux milieux d'étude, la quantité de l'agent actif libéré dans le pH 1,2 est trois fois plus que dans le pH 8.

1-3-1- Vérification de l'ordre réactionnel :

La libération du principe actif, pour la plupart des formes à libération contrôlée et notamment pour les systèmes polymériques de type matriciel, est contrôlée par la diffusion Fickienne , donc les quantités de matières transférées suivent un processus de diffusion en régime transitoire.

On a essayé d'attribuer un ordre réactionnel classique à ces différentes cinétiques ; mais vaine fut notre tentative. On donne ci-dessous, à titre d'exemple, les courbes obtenues pour les ordres cinétiques classiques $n= 0, 1$ et 2 pour le G3 à pH =1,2. (Figure B-II-13, 14 et 15).

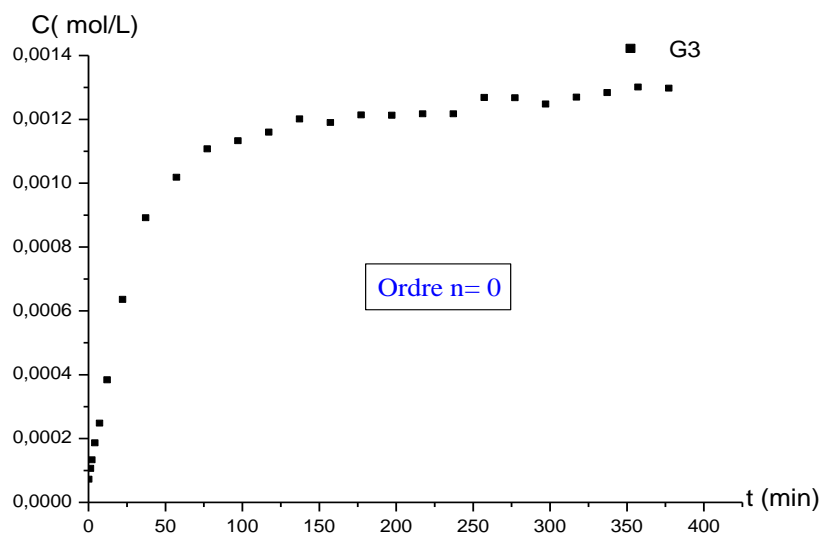


Figure B-II-13: Concentration du principe actif libéré par G3 en fonction du temps dans le pH=1,2.

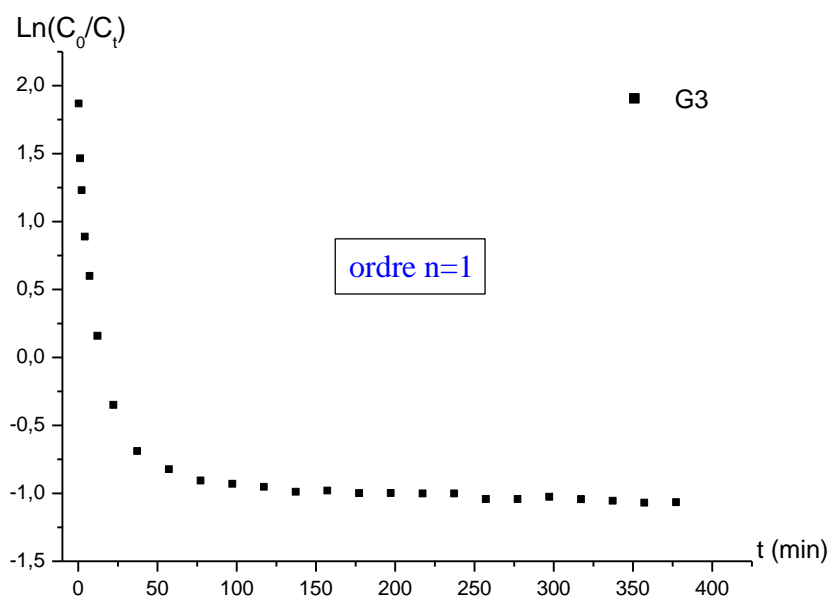


Figure B-II-14: Ln (C₀/C_t) en fonction du temps en fonction du temps pour G3 dans le pH=1,2.

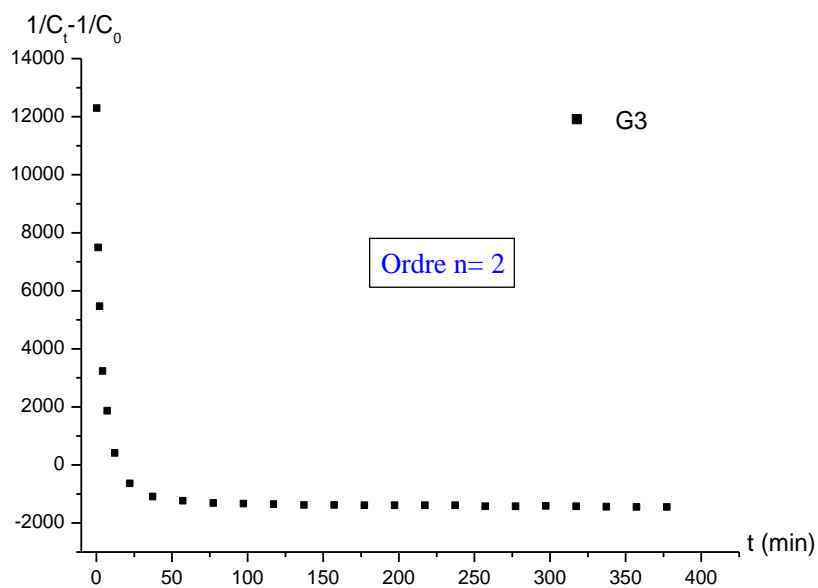


Figure B-II-15: $(1/C_t) - (1/C_0)$ en fonction du temps pour G3 en fonction du temps dans le pH=1,2.

Cette non linéarité des points expérimentaux par les lois cinétiques classiques, nous a amené à penser au phénomène de diffusion, seul phénomène pouvant décrire ces systèmes. Le tracé du pourcentage de principe actif libéré en fonction de la racine carrée du temps principalement, pour les temps courts, a confirmé notre hypothèse (figure B-II-16).

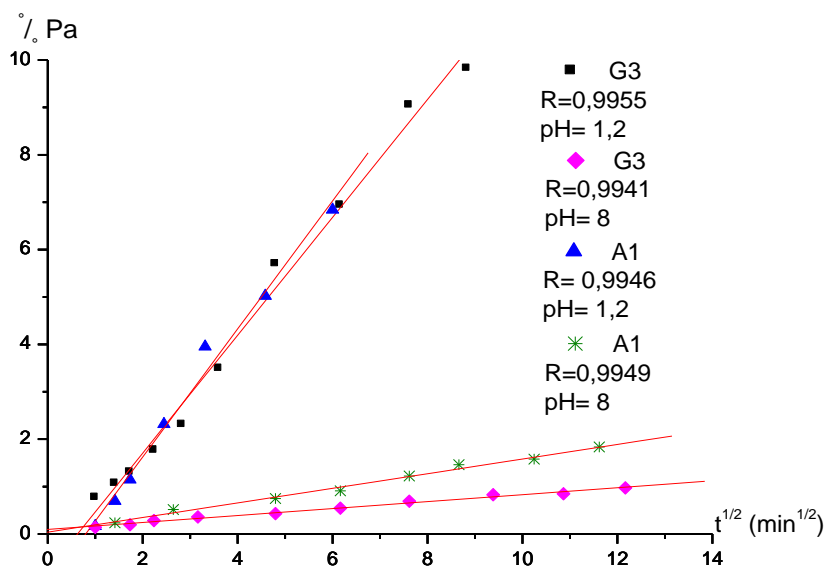


Figure B-II-16 : % du principe actif libéré par G3 et A1 en fonction de la racine carrée du temps dans le pH=1,2 et pH=8.

1-3-2- Calcul de la masse infinie (m_{∞}):

Le traitement mathématique du modèle de Cranck nous permet d'évaluer la masse de la matière transférée à l'équilibre (au temps infini).

Dans le tableau B-II-2 qui suit, on récapitule les valeurs de masses à l'infini du principe actif libéré à partir des hydrogels utilisés.

Tableau B-II-2: Valeurs des masses du principe actif libéré à l'infini aux pH = 1,2 et 8 par les différents gels utilisés.

échantillon	m_{∞}	
	pH= 1,2	pH= 8
G3	5,60	1,23
G7	5,29	1,18
G6	4,72	1,03
A1	3,39	1,85
A2	3,93	1,84
A3	4,02	1,84
A4	4,57	1,90
A5	2,48	1,06
A6	3,74	0,81
A9	3,94	2,20
A10	4,00	2,80

La masse du principe actif libéré à l'infini est atteinte 5mg pour les gels à base du CMP au pH acide et n'excède pas le 2mg dans le milieu basique, on remarque aussi une très légère augmentation de m_{∞} avec l'augmentation de la concentration de l'agent réticulant, ce qui nous permet de dire que la concentration de l'agent réticulant ne perturbe pas la libération du principe actif.

Pour les gels de pullulane/alginate, nous avons remarqué que la quantité du Pa libéré est plus grand dans le pH1,2 que dans le pH8. En effet pour le milieu acide la masse du Pa libéré est atteinte 4,57 mg par contre elle ne dépasse pas les 2 mg dans le pH8. La masse du principe actif libéré à l'infini augmente légèrement avec l'augmentation du taux d'alginate dans le milieu acide pour une concentration d'alginate allant de 1 à 4g/L, par contre dans le milieu basique, la concentration d'alginate n'a aucune influence sur la masse libérée à l'infini.

Enfin, en comparant la masse de principe actif libérée à l'infini en fonction de la concentration de l'agent réticulant, on remarque que m_{∞} augmente avec la diminution de la concentration de STMP.

1-4- La libération de la 3aminopyridine (3AP) dispersé a l'intérieure du gel

Les premières essais de séquestration de principe ont été réalisés sur la 3aminopyridine par la méthode du regonflement, mais vaine fut notre tentative, pour cela nous avons dispersé ce principe actif directement a l'intérieure du gel lors de sa formation. Par cette méthode, le 3AP est incluse dans le gel sans interaction du celui-ci avec la matrice du polymère.

Pour évaluer la quantité du 3AP libéré et la comparer avec celle libéré dans le cas ou le Pa piégé à l'intérieur du gel par interaction ionique, nous avons formé deux disques à base du CMP puis étudier la libération de Pa dans les deux milieux physiologiques 1,2 et 8. Le tableau suivant rassemble les caractéristiques de ces formes galéniques.

Tableau B-II-3: les caractéristiques des disques utilisé pour la libération de la 3AP

Concentration du CMP	200 g/L
Concentration de NaOH	0,2 mol/L
Concentration de STMP	0,26 mol/L
Concentration de NaCl	1 mol/L
La masse du 3AP	0,2 g
La masse du disque après séchage	0,4839 g (utilisé pour la cinétique au pH1,2)
	0,4717 g (utilisé pour la cinétique au pH8)

Au contraire de la molécule du BM, la 3AP change la longueur d'onde en passant de milieu acide au milieu basique, la figure suivante représente la courbe d'étalonnage de la 3AP dans les deux pH 1,2 et 8.

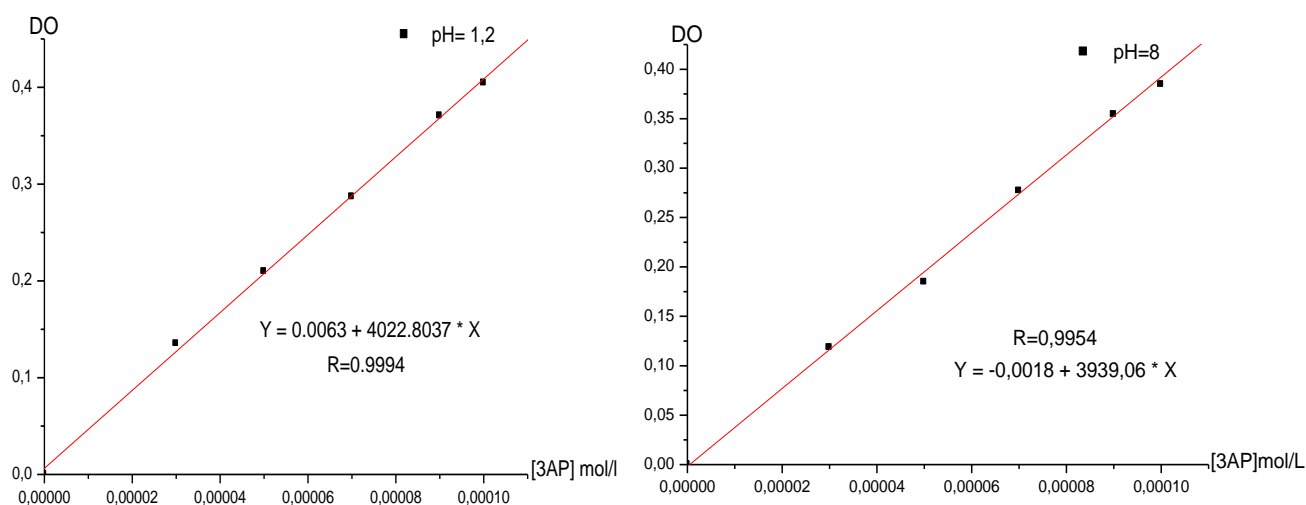


Figure B-II-17 : Courbe d'étalonnage de la 3AP dans les deux milieux pH 1,2 à $\lambda=315\text{nm}$ et pH 8 à $\lambda=288\text{nm}$

Le pourcentage de la 3AP libéré en fonction du temps dans les deux milieux physiologiques est représenté dans la figure suivante.

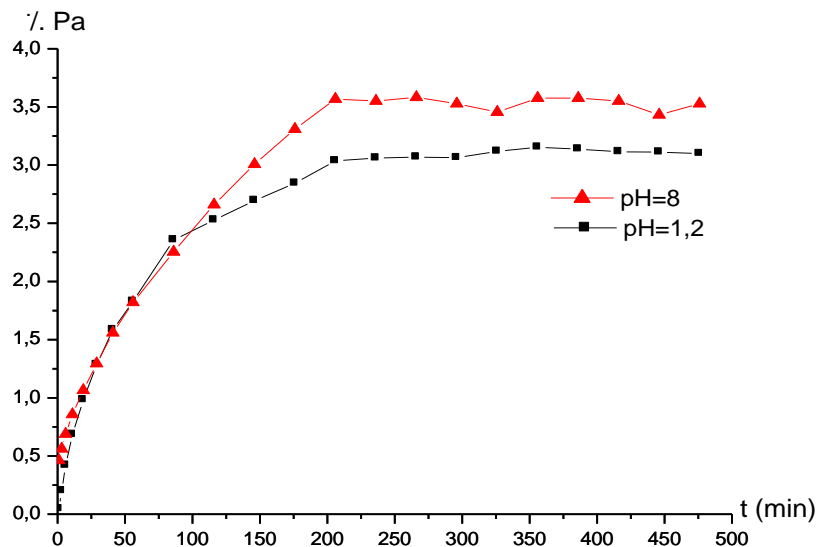


Figure B-II-18 : la quantité du Pa libéré en fonction du temps dans les deux pH 1,2 et 8.

D'après les résultats, on remarque que la quantité du Pa largué est légèrement supérieure en milieu basique contrairement à la première formulation (séquestration par regonflent). Le pourcentage de la 3AP ne dépasse pas 3,5 %, est une faible quantité malgré qu'il n'y ait pas des interactions ioniques entre 3AP et la matrice du polymère.

Conclusion :

L'étude de la libération du principe actif à partir des hydrogels utilisés pour cet objectif montre que la quantité du Pa libéré en fonction du temps est faible quelque soit le support ou le milieu d'étude.

Concernant le gonflement de ces gels, on remarque que durant la séquestration ou la libération du BM, le taux du gonflement n'excède pas 2g/g. En revanche, pour la 3AP, le taux du gonflement est 3,70 g/g dans le pH 1,2 et 18,93g/g dans le pH 8. On peut conclure que la séquestration du principe actif est plus compatible avec la première formulation où le Pa est fixé sur les gels par des interactions ioniques.

À la fin on peut conclure que l'encapsulation de Pa va grandement dépendre de l'affinité entre le PA et la matrice du système séquestrant. Dans le cas de Pa moléculaire (bleu de méthylène) la taille de la matrice n'a aucune influence sur la libération.

2- Cinétique de relargage de la 3AP à partir de polymère à base de vinylpyrrolidone :

Ces dernières années, la libération contrôlée des principes actifs a permis de développer des formulations qui facilitent grandement leur utilisation en prolongeant leur action. Cela est rendu possible grâce à une grande variété de polymères synthétiques qui ont l'intelligence de gérer la concentration des molécules actives, libérées en fonction des conditions externes. Cette approche améliore le respect de la posologie et limite aussi les effets secondaires causés par des injections massives ou des prises répétées (11-13).

Afin d'atteindre des concentrations optimales du principe actif au site d'action et d'améliorer les effets thérapeutiques, il est possible de contrôler dans le temps la libération du principe actif hors de sa forme galénique. Ceci peut être obtenu via des systèmes matriciels, dans lesquels le principe actif est piégé dans le réseau de chaînes de l'agent matriciel (14). De cet objectif là, est née l'idée de la combinaison chimique du couple « principe actif-polymère support ».

Dans cette optique de l'usage de polymères capables de transporter des principes actifs et réguler leur libération, nous avons suivi la libération de la 3AP à partir de différentes formes galéniques sphériques. Ces dernières sont composées de la matrice Eudragit RL et du principe actif ou copolymère support à composition 80/20.

La composition de chaque forme galénique est exprimée par deux chiffres :

- ❖ Le premier indiquant le pourcentage d'Eudragit RL.
- ❖ Le second indiquant le pourcentage du principe actif ou du support copolymère présent dans la forme galénique.

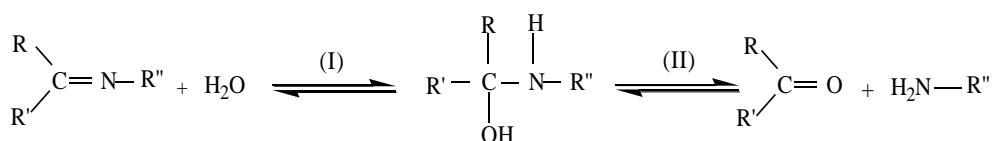
Le copolymère utilisé, a été synthétisé selon le protocole décrit dans la littérature (15). Le but de cette étude est d'évaluer la différence quand à l'effet retard que peut présenter le principe actif soumise à différentes conditions opératoires.

Dans le cas où le médicament est dispersé seul dans la matrice d'enrobage, sa libération par diffusion à travers cette matrice dépend de trois facteurs essentiels :

- La vitesse de « **pénétration** » du liquide dans la forme galénique à travers la structure du copolymère-matrice (capacité d'absorption du liquide par l'Eudragit).
- La vitesse de « **dissolution** » du médicament dans le liquide piégé.
- La « **diffusion** » du principe actif à travers l'Eudragit.

Si la molécule du principe actif est fixée sur un support moléculaire, un quatrième facteur s'ajoute aux précédents : c'est la réaction chimique qui permet la rupture de la liaison relais entre le principe actif et son support.

Le monomère support utilisé dans notre cas, est une base de SCHIFF, son mécanisme d'hydrolyse est résumé de la manière suivante :



Etape 1 : formation de l' α -amino-alcool, par addition de l'eau sur la double liaison activée par la protonation de l'azote.

Etape 2 : la rupture du carbinole-amine qui conduit aux produits d'hydrolyse.

Pour étudier l'effet du support polymère sur la libération contrôlée du Pa, nous avons procédé aux cas suivants :

- 1- Principe actif pur dispersé dans le copolymère matrice Eudragit RL.
- 2- Copolymère (Cop) support dispersé dans le copolymère matrice Eudragit RL.

Les différentes caractéristiques des formes galéniques sphériques sont rassemblées dans les tableaux suivants :

Tableau B-II-4 : Caractéristiques des formes galéniques.

Forme	Comp.	Masse initiale de la f.g (mg)	Masse init. en pa (mg)	Masse init. d'Eudr (mg)	Rayon de la f.g (cm)
(80/20)	3AP	185,30	37,06	148,24	0,6764
	Cop	193,90	1,97	191,93	0,7070

Afin d'évaluer le taux relargué de principe actif dans les pH: Gastrique (1,2), du Duodénum (4,0), celui du Jéjunum (6,0) et Intestinal (8,0) en fonction du temps, nous avons préparé des formes galéniques (Eudragit/ principe actif pur ou copolymère) à composition massique (80/20) que nous avons successivement plongées dans ces différents pH physiologiques artificiellement reconstitués selon le temps de séjour le long du tractus digestif (16):

- gastrique pH = 1,2, temps de séjour : 2heures
- duodénum pH = 4,0, temps de séjour : 1 heure
- jéjunum pH = 6,0, temps de séjour : 2heures
- intestinal pH = 6,0 temps de séjour : plus de 3heures

À l'instant initial $t=0$, la forme galénique préalablement pesée, est placée dans une nacelle en fil puis plongée dans le réacteur contenant 100 mL du milieu gastrique (pH = 1,2). À chaque instant « t », un volume du milieu liquide est prélevé, convenablement dilué puis

analysé par spectrophotométrie UV-Vis. Après deux heures, on plonge la forme galénique dans un autre réacteur contenant aussi 100 mL de solution à $\text{pH} = 4$ (duodénum) et on suit la libération du principe actif dans le milieu de chaque instant t pendant 1 heure. Ensuite on enlève la forme galénique du milieu précédent et on la replonge dans un autre dispositif contenant le milieu physiologique à $\text{pH} = 6$ puis $\text{pH} = 8$ en suivant la libération selon le temps de séjour de chaque milieu.

Pour illustrer les résultats de libération, on a tracé le % p.a. libéré en fonction du temps (figures B-II-19 et 20).

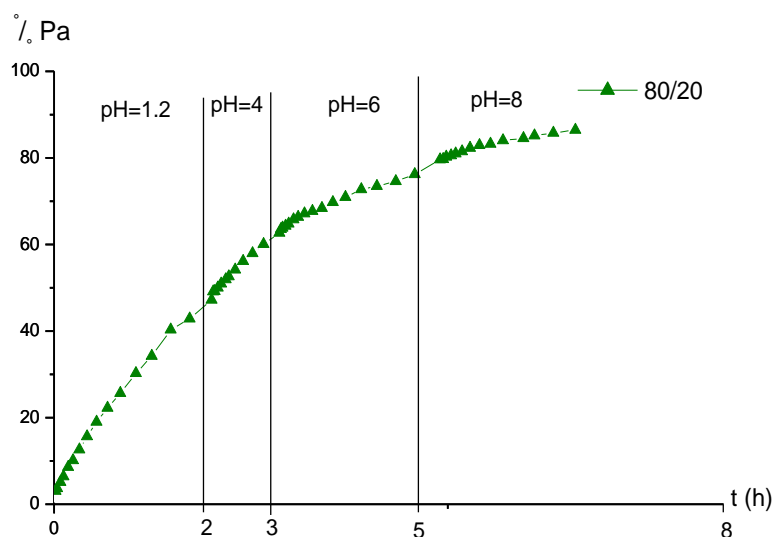


Figure B-II-19 : % du principe actif libéré par la forme galénique (Eud/3AP) en fonction du temps de séjour le long du tractus digestif.

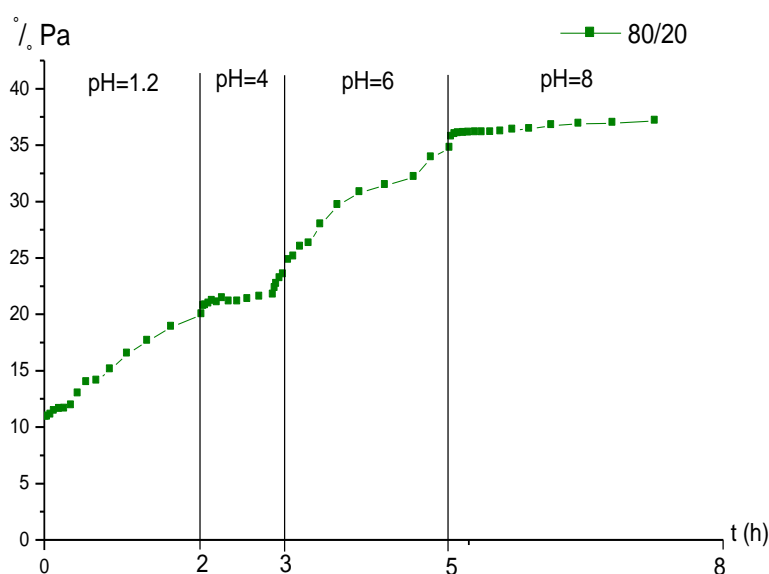


Figure B-II-20 : % du principe actif libéré par la forme galénique (Eud/Cop) en fonction du temps de séjour le long du tractus digestif.

Nous avons attribué un ordre réactionnel classique à ces différentes cinétiques ; on donne ci-dessous, à titre d'exemple, les courbes obtenues pour les ordres cinétiques classiques $n= 0, 1$ et 2 pour la forme galénique 80/20 de la 3AP à $\text{pH}=1,2$ (Figures B-II-21-23).

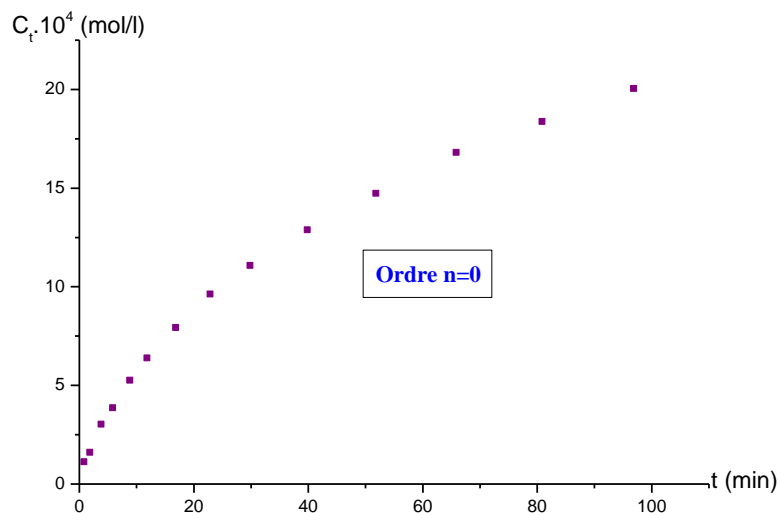


Figure B-II-21 : Concentration du principe actif libéré par la forme galénique (Ed/3AP) en fonction du temps dans le $\text{pH}=1,2$.

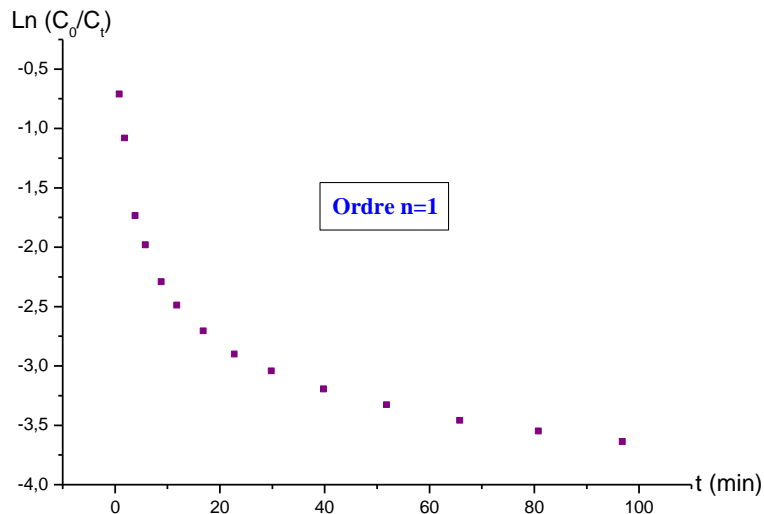


Figure B-II-22 : $\text{Ln}(C_0/C_t)$ en fonction du temps pour la forme galénique (Ed/3AP) en fonction du temps dans le $\text{pH}=1,2$.

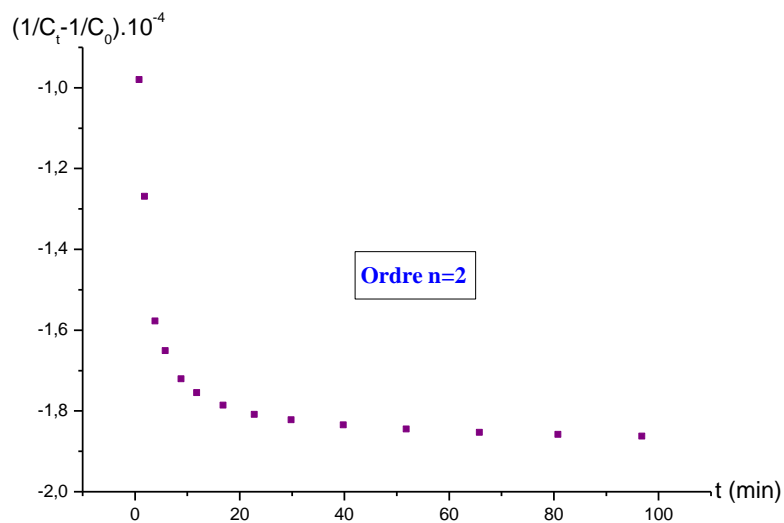


Figure B-II-23: $(1/C_t) - (1/C_0)$ en fonction du temps pour la forme galénique (Ed/ 3AP) en fonction du temps dans le pH=1,2.

Cette non linéarité des points expérimentaux par les lois cinétiques classiques, nous a amené à penser au phénomène de diffusion, seul phénomène pouvant décrire ces systèmes. Le tracé du pourcentage de principe actif libéré ou celui du liquide absorbé en fonction de la racine carrée du temps principalement, pour les temps courts, a confirmé notre hypothèse (figures B-II-24).

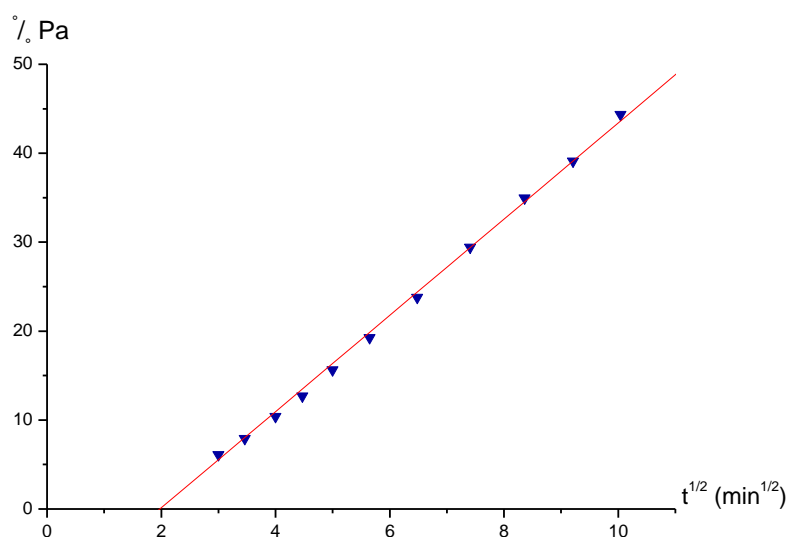


Figure B-II-24 : % du principe actif libéré par la forme galénique (Ed/3AP) en fonction de la racine carrée du temps dans le pH=1,2.

L'application du modèle de Cranck, nous a permis de calculer les différentes diffusivités ($D_{t,c}$: diffusivités pour les temps courts en $\text{cm}^2 \text{sec}^{-1}$) et d'évaluer la quantité de principe actif libérée à l'équilibre (m_{∞} en mg). Les résultats obtenus sont représentés dans le tableau suivant.

Tableau B-II-5 : Valeur de $D_{t,c}$ et m_{∞} des formes galéniques (Eud/Pa) dans les différents pH.

pH	1,2		4,0		6,0		8,0	
Composition	$D_{t,c}$	m_{∞}	$D_{t,c}$	m_{∞}	$D_{t,c}$	m_{∞}	$D_{t,c}$	m_{∞}
3AP	$2,68.10^{-4}$	15,59	$2,49.10^{-4}$	28,93	$2,68.10^{-4}$	35,29	$2,53.10^{-4}$	36,72
Cop	$3,92.10^{-7}$	1,36	$2,94.10^{-7}$	1,76	$5,96.10^{-7}$	2,19	$3,92.10^{-7}$	2,36

D'après les résultats obtenus, on peut relever les remarques suivantes :

- Le pourcentage du principe actif libéré après 8 heures est atteint 90% pour la forme galénique qui contient le Pa pur. Concernant le copolymère, le taux d'agent actif libéré pour le même temps de séjour est largement inférieur et ne dépassant pas les 40%.
- Les valeurs de la diffusivité de la 3AP dispersé seul dans l'Eudragit sont nettement supérieures à celles de copolymère dans l'Eudragit, ceci est dû à la copolymérisation du monomère support de ce principe actif avec la VP rend la libération plus lente. En effet, l'enchevêtrement des structures pelotonnées lié à la masse moléculaire du copolymère empêche la pénétration du principe actif après hydrolyse et rend la diffusion à travers la structure de la matrice Eudragit difficile.
- En comparant les milieux de libération, dans l'ensemble, les diffusivités en milieux acides sont légèrement supérieures aux diffusivités en milieux neutres et basiques. En effet, en milieu acide, la forme protonée de l'amine est prédominante et elle est plus soluble que la forme neutre et donc elle diffuse plus facilement.

Conclusion :

Dans le but de moduler la libération, l'amine choisie dans cette étude la 3-aminopyridine a été formulée par modification chimique (greffage sur des

monomères supports, puis copolymérisation avec la VP) et dispersion dans une matrice hydrophile RL. Les résultats de la libération de cet agent actif ont montré une libération gouvernée par la diffusion. De même, ces résultats permettent de conclure que la libération du Pa est fortement dépendante de la nature du support et du pH du milieu.

Bibliographie :

- (1) Grecu I., Curea E., Interactiuni între substante macromoleculare si medicamentoase, Ed. Dacia, Cluj Napoca, 1976, pp. 60.
- (2) Polysaccharides. Structural Diversity and Functional Versatility., (Dumitriu S. ed.), Marcel Dekker Inc., New York, 1998.
- (3) Hydrogels and Biodegradable Polymers for Bioapplications, (R.M. Ottenbrite, S.J. Huang, K. Park Eds.), ACS, Washington, D.C., 1996.
- (4) Frontiers in Biomedical Polymer Applications (R. Ottenbrite Ed.), TECHNOMIC Publishing Co.Inc., Lancaster-Basel, 1998.
- (5) Gliko-Kabir I.; Yagen B.; Penhasi A.; Rubinstein A. Phosphated crosslinked guar for colon-specific drug delivery, *J. Controlled Release* 2000, 63, 121-127.
- (6) Rick Finch A., Mao C. L., Susan P. G., William C. R., Regina L, Karen M. V, Yung C. C. et Sartorelli C. A. , Triapine (3-aminopyridine-2-carboxaldehyde-thiosemicarbazone): A potent inhibitor of ribonucleotide reductase activity with broad spectrum antitumor activity. *Biochemical Pharmacology*, 2000, 59, 983-991.
- (7) Li J., Chen S. H., Li X., Niu C. and Doyle T.W, efficient synthesis of ribonucleotide reductase inhibitors 3-aminopyridine-2-carboxaldehyde thiosemicarbazone (3-ap) and 3-amino-4-methylpyridine-2-carboxaldehyde thiosemicarbazone (3-amp) via palladium mediated cross-coupling reactions *Tetrahedron.*, 1998, 54, 393-400.
- (8) Guyot Hermann A.M., Ayache J.M., Devissagnet J.Ph., Galemca II biopharmacie, *Technique et Documentation*, Paris 1^{ère} Ed., P.233-321 (1978).
- (9) *Handbook of Chemistry and physics*, CRC press, Florida, 60th Ed., (1980).
- (10) D.Messadi, J.L.Taverdet, J.M. Vergnaud, *I.E.C.Prod.Res.and develop.*, Plasticizer migration from plasticized PVC into liquids. Effect of several parameters on the transfer, 1983, 22, 142-146.
- (11) Popa, M., Dumitriu, C. L., *systeme polymere-medicament a base de 1-(2-hydroxyethyle)-2-methyle-5-nitroimidazole immobilise sur poly(methyle methacrylate-co-acide acrylique)*, *Scientific Study& Research.*, 2003, 4, 69-78.
- (12) Zaffaroni, A., *Overview and Evolution of Therapeutic Systems*, *Annals of New York Academy of Sciences*, 1991, 618, 405-421.
- (13) Bernik, D. L., Zubiri, D., Monge, M. E., Negri, R. M., *New kinetic model of drug release from swollen gels under non-sink conditions. Physicochem. Eng. Aspects.*, 2006, 273, 165-173.

(14) Merine, H., Bengharez, Z., Belarbi, L., Mesli, A., controlled release of benzocaine from monomer and copolymer carriers in synthetic gastro-intestinal media, *J Sociét Chim Tunis*, 2006, 8, 259.

(15) Sehil H., Bengharez Z. , El Bahri Z., Merine H. and Guemra K, 3-aminopyridine release study from polymeric supports in homogeneous and heterogeneous media, *Med J Chem* 2011, 3, 125-134.

(16) Ammar H.O., Khalil R.M., Preparation and evaluation of sustained-release solid dispersions of drugs with Eudragit polymers, *Drug Dev Indus Pharm* , 1997, 23, 1043-1054.

CHAPITRE III

ELIMINATION DU BM

Introduction

Les médicaments améliorent la santé des populations humaines et animales et contribuent à l'augmentation de l'espérance de vie. Cependant, leur usage conduit au rejet de principes actifs et de métabolites dans les milieux naturels. L'augmentation du nombre de publications scientifiques nationales et internationales traitant de cette thématique depuis les années 1990 met en évidence une préoccupation grandissante envers les conséquences environnementales de l'utilisation des médicaments pour la protection de la santé humaine et animale.

La préoccupation liée à la présence des résidus de médicaments dans l'environnement fait suite à l'émergence d'outils et de méthodes efficaces capables d'éliminer ces molécules présentes à l'état de traces et à la mise en évidence d'effets biologiques associés.

C'est dans cet objectif que nous avons étudié le potentiel de nos gels synthétisés sur l'élimination de ces molécules qui deviennent polluantes après leur libération par le patient.

A ce stade de l'étude nous avons utilisé le bleu du méthylène que nous avons choisi auparavant comme principe actif modèle, mais l'évaluation de la capacité des hydrogels sur la dépollution des eaux des effluents hospitaliers a été touchée l'élimination de BM comme colorant pour qu'on puisse généraliser à la fin la puissance de ces gels sur la dépollution des eaux usées et l'adsorption des polluants organiques et inorganiques et non pas seulement sur l'élimination des médicaments.

Dans le chapitre précédent, nous avons choisi le bleu du méthylène comme modèle organique afin de faciliter l'étude et contrôler sa libération, mais à la fin, il reste un colorant, pour cela et durant ce chapitre, on va changer son appellation de principe actif au colorant.

Au cours de ce chapitre, nous étudierons le comportement des gels fabriqués vis-à-vis de l'adsorption de colorant modèle choisi (le bleu de méthylène chargé positivement). La comparaison des quantités de colorant adsorbé par ces hydrogels permettra d'évaluer l'influence de plusieurs paramètres sur son adsorption.

Dans un premier temps, nous observerons le comportement du système à l'équilibre.

La mesure de la quantité de colorant adsorbé par les gels a permis de construire les isothermes d'adsorption. Ces isothermes donnent des informations sur les mécanismes d'adsorption impliqués et permettent de déterminer la capacité d'adsorption de nos gels.

L'impact de la nature du l'adsorbant (notamment les conditions de synthèse) et le milieu d'étude (son pH, sa salinité, son composition massiques, sa température) sur les quantités de colorant adsorbé sera également étudié.

Dans un deuxième temps, nous étudierons les cinétiques d'adsorption du colorant par les gels à base du pullulane, ces hydrogels sont synthétisés dans notre laboratoire BBS par Mr Stéphane Lake dans le cadre de la préparation de sa thèse du doctorat, de façon à évaluer la valeur de la modification du pullulane que nous avons effectué surtout qu'elle est onéreuse.

1- Cinétique d'adsorption

1-1- Méthodes d'analyse

Les expériences d'adsorption ont été effectuées en batch a différentes conditions expérimentales.

Les essais de cinétique ont été réalisés en introduisant une quantité précisément pesée d'adsorbant dans un volume de 100 mL de solution pure du colorant bleu de méthylène a une concentration donnée selon le cas, sous une agitation constante de 500 rpm, à 25 °C.

Les échantillons prélevés sont filtrés sur membrane à porosité de 0.45µm. Les mesures d'absorbance ont été effectuées à l'aide d'un spectrophotomètre UV- Vis SHIMADZU UV-2401 PC à doubles faisceaux. La longueur d'onde maximum d'absorption du BM est 663,5 nm. La quantité adsorbée est calculée en utilisant la formule suivante :

$$q = \frac{(C_0 - C_e).V}{m} \quad \text{Équation A.III.1}$$

avec,

q : la capacité d'adsorption (mg/g),

C₀ : La concentration initiale de l'adsorbant (mg/L),

C_e : la concentration à l'équilibre en soluté dans la solution (mg/L),

V : le volume de la solution (l)

m : la masse de l'adsorbant (g).

La concentration en colorant résiduel dans le mélange de réaction a été calculée à l'aide de la courbe d'étalonnage représenté dans la figure suivante.

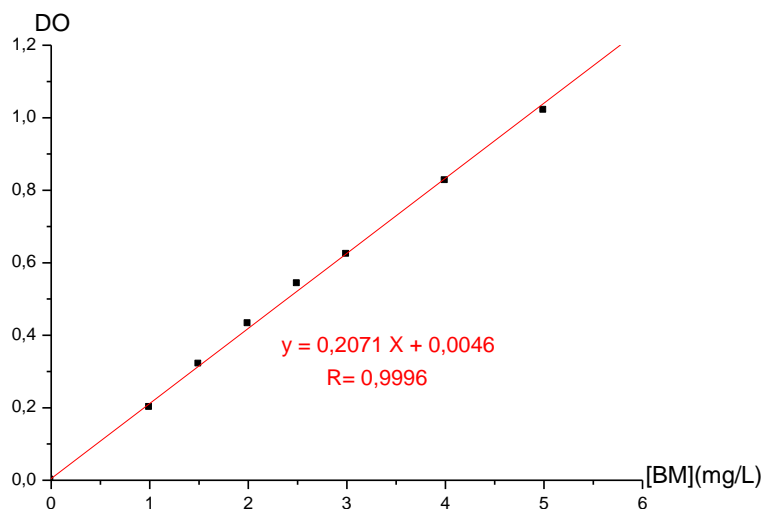


Figure C-III-1 : Courbe d'étalonnage du BM aux maximums d'absorption.

1-2- Etude de l'élimination du bleu du méthylène par Adsorption sur les gels a base du CMP :

1-2-1- Etude de l'établissement de l'équilibre :

L'étude de l'adsorption du bleu de méthyle sur le gel, implique de toute évidence la détermination du temps contact, temps qui correspond à l'équilibre d'adsorption ou à un état de saturation du support par le substrat.

Ainsi la détermination du temps d'équilibre, a permis l'établissement des isothermes d'adsorption qui sont essentielles pour le calcul de la capacité maximale d'adsorption et pour l'identification du type d'adsorption devant se produire en mono ou multicouches.

Pour l'établissement de l'équilibre d'adsorption du BM sur les hydrogels, nous avons suivi, au cours du temps et à une température de 25°C, la variation du pourcentage d'élimination du BM. Une quantité de 0,05 g du gel a été mise en contact avec 100 mL d'une solution du BM à une concentration initiale de 500 mg/L. Le mélange est mis sous agitation dans un bain thermostaté. Le pourcentage du BM éliminé par adsorption est calculé à partir de l'équation suivante (C-III-1)

$$\% BM_{\text{éliminé}} = \frac{C_0 - C_e}{C_0} \times 100 \quad \text{Équation C.III.1}$$

avec C_0 et C_e sont les concentrations du BM avant et après équilibre, respectivement.

La courbe représentant la variation du pourcentage d'élimination du BM en fonction du temps est représentée dans la figure C-III-2.

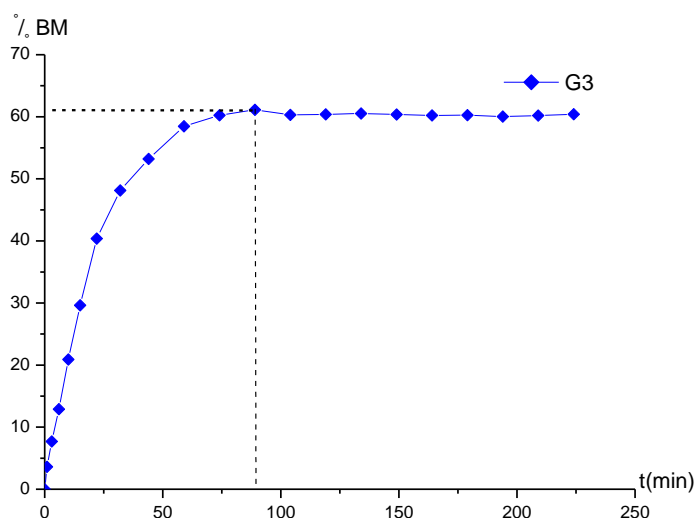


Figure C-III-2 : Variation du pourcentage du BM éliminé en fonction du temps.

Nous ne constatons que la cinétique d'adsorption du BM présente deux étapes distinctes. La première étape est rapide et correspond au transfert de masse externe tandis que le second est lent et liée au phénomène de diffusion (transfert de masse interne), au-delà la quantité adsorbée reste pratiquement constante.

La variation du pourcentage de l'élimination du BM en fonction du temps montre que l'équilibre d'adsorption sur le gel est atteint au bout de quatre-vingt-dix minutes et que le taux d'élimination est presque de 60 %. Dans la suite de notre étude, nous travaillerons avec un temps de 180 min.

1-2-2- Paramètres affectant l'adsorption :

L'adsorption est affectée par plusieurs paramètres comme, le pH, la concentration initiale du BM, la force ionique, la température, la masse initiale de l'adsorbant et ces paramètres de la synthèse (le taux d'agent réticulant, le degré de la substitution).

1-2-2-1- Influence du pH :

Le pH joue un rôle primordial dans l'étude des phénomènes d'adsorption des colorants sur des substrats organiques, Le potentiel de charges de surface des adsorbants, le comportement

de l'adsorbat (degré d'ionisation du bleu de méthylène) et le mécanisme d'interaction entre ce colorant et les différents adsorbants utilisés changent selon le pH de la solution (1-2).

Nous avons donc trouvé judicieux d'étudier l'effet du pH sur l'adsorption du BM par les gels. Nous avons considéré une concentration initiale de BM 500 mg/L et une quantité d'adsorbant de 0,05 g pour une solution de 100 mL et ce pour un domaine de pH variant de 1–10 tout en maintenant la température constante est égal à 25 °C, sous agitation 500 rpm. Le pH de la solution est fixé par ajout de HCl (0,1 M) ou de NaOH (0,1 M). Les échantillons sont analysés conformément à la méthode décrite et validée auparavant.

Les courbes représentant la variation du pourcentage du BM éliminé en fonction du temps pour chaque pH est donnée par la figure C-III-2.

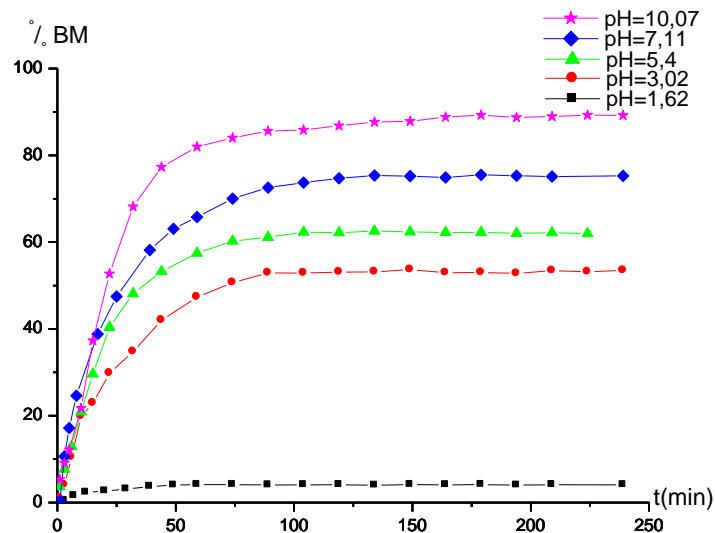


Figure C-III-2 : Variation du pourcentage du BM éliminé en fonction du temps pour chaque pH.

La courbe montre que lorsque le pH de la solution augmente de 1 à 10, le taux d'adsorption croît de 5% jusqu'à 90%. L'augmentation du pH augmente la capacité d'adsorption du bleu de méthylène. En effet les capacités d'adsorption à l'équilibre sont respectivement 42 mg/g pour un pH=1,62 et 900 mg/g pour un pH=10,07 (figure C-III-3). Ces résultats peuvent être expliqués par la charge de la surface de l'adsorbant qui est chargée négativement à des pH basiques, ce qui favorise l'attraction électrostatique entre les cations du BM et la surface de gel. Par contre, dans les conditions de pH acides, la surface du gel est chargée positivement, ce qui engendre des répulsions électrostatiques entre les cations de BM et la surface du sorbant. Par conséquent, la sorption à pH basiques est meilleure. Des résultats similaires ont été trouvés dans la littérature (3-5).

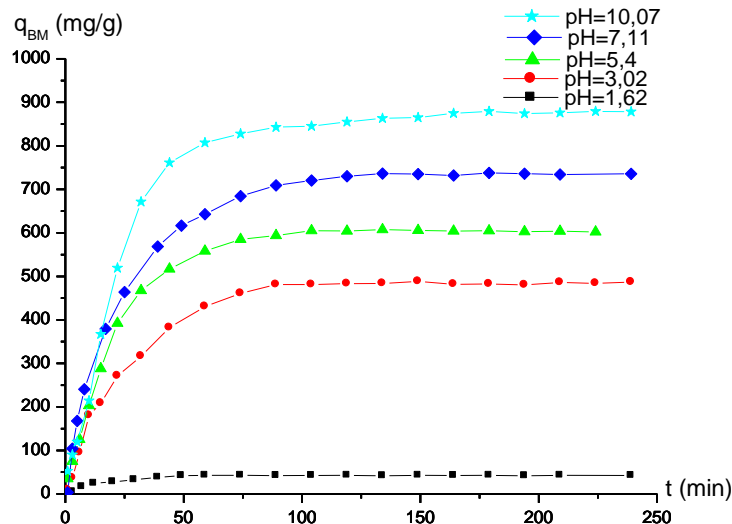


Figure C-III-3 : Variation de la capacité d'adsorption du BM en fonction du temps aux différents pH.

Pour élucider le rôle de la charge nette portée par la surface de l'adsorbant dans la fixation du colorant, nous avons procédé à la détermination du point de charge zéro ou pH_{PZC} . Celui-ci correspond à la valeur de pH du milieu pour laquelle la résultante des charges positives et négatives (charge nette) de la surface est nulle. Le pH_{PZC} est très important dans les phénomènes d'adsorption, surtout lorsque les forces électrostatiques sont impliquées dans les mécanismes, ce qui est le cas avec les biomasses. Ainsi, pour déterminer le pH_{PZC} , des essais de pH ont été réalisés par une méthode simple et rapide (6). La méthode consiste à placer 50 cm^3 de solution de NaCl 0,01 M en matras fermés et d'ajuster le pH de chacun (valeurs comprises entre 2 et 10) par addition de solution de NaOH ou HCl 0,1 M. Dans chaque matras, nous ajoutons 0,05 g d'adsorbant. Les suspensions doivent être maintenues en agitation constante, à température ambiante, pendant 48 h, afin de déterminer le pH final. Le pH_{PZC} est le point où la courbe pH_{final} en fonction du $\text{pH}_{\text{initial}}$ intercepte la ligne $\text{pH}_{\text{final}} = \text{pH}_{\text{initial}}$.

La figure C-III-4 montre que le pH_{PZC} du gel est égal à 6,7. La charge globale de la surface est positive pour les solutions de pH inférieur à cette valeur et elle est négative lorsque les pHs sont supérieurs au pH_{PZC} . Comme le colorant utilisé est basique, sa dissolution dans l'eau fait libérer des ions colorés de charge positive (cations).

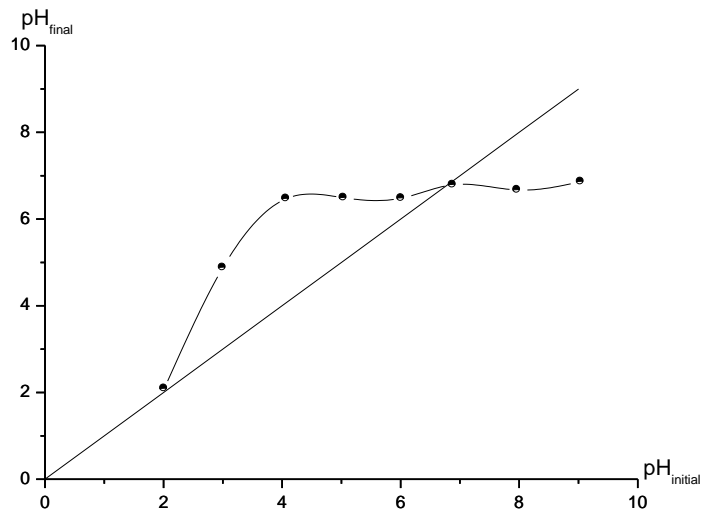


Figure C-III-4 : Le point charge zéro (pH_{PZC}) du gel.

1-2-2-2- Effet de la masse de l'adsorbant :

L'effet de la masse du sorbant sur la sorption du bleu de méthylène par les gels a été étudié en variant la masse du sorbant de 0,01 à 0,05 g. Le volume de la solution et la concentration initiale sont de 100 mL et 400 mg/L respectivement. Les Figures C-III-5, 6 montrent l'effet de la masse du sorbant sur la cinétique de sorption du colorant.

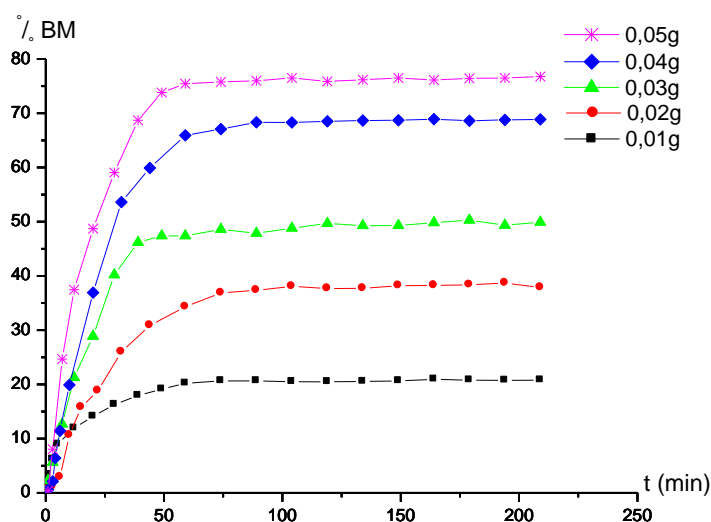


Figure C-III-5 : Evolution du pourcentage d'élimination du colorant en fonction du temps pour différentes masses de sorbant.

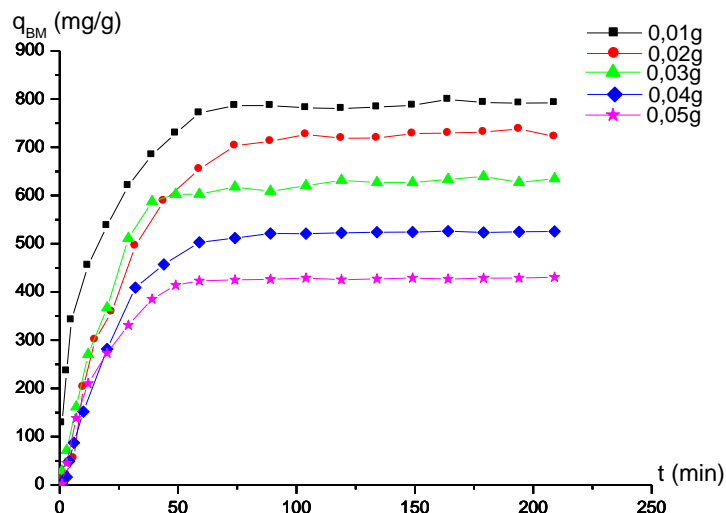


Figure C-III-6 : Evolution de la quantité du BM sorbée en fonction du temps pour différentes masses de sorbant.

Ces figures révèlent que : l'augmentation de la masse de gel entraîne une diminution de la capacité de sorption par unité de masse de sorbant et une diminution de la concentration du colorant en solution, c'est-à-dire une meilleure élimination du polluant. Lorsque la masse du sorbant passe de 0,01 à 0,05 g, la capacité de sorption diminue de 800 à 400 mg/g respectivement, mais le pourcentage d'élimination augmente de 20 à 75%. Ceci peut être attribué à l'augmentation de la surface disponible et à l'augmentation du nombre de sites actifs à la surface du matériau utilisé. Des résultats similaires ont été montrés qu'une élévation de la masse de l'adsorbant fait diminuer la capacité d'adsorption du colorant (7).

1-2-2-3-Effet de la concentration initiale de colorant :

L'effet de la concentration initiale du colorant sur la sorption du bleu de méthylène par les gels a été étudié en variant la concentration initiale de 500 à 900 mg/L en présence de 0,05 g de biosorbant dans 100 mL de solution. Chaque solution est agitée pendant un temps correspondant au temps d'équilibre du colorant à une vitesse de 500 rpm et une température de 25 °C. Les prélèvements effectués au cours du temps permettent de suivre l'évolution de la concentration du colorant restant en solution. L'influence de la concentration initiale sur la sorption du BM par le gel est présentée sur les Figures C-III-7 et 8.

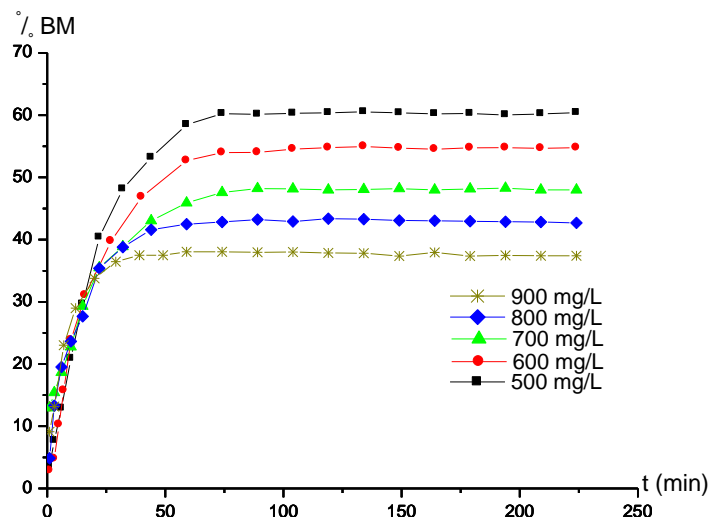


Figure C-III-7 : Evolution du pourcentage d'élimination du colorant en fonction du temps pour différentes concentrations initiales.

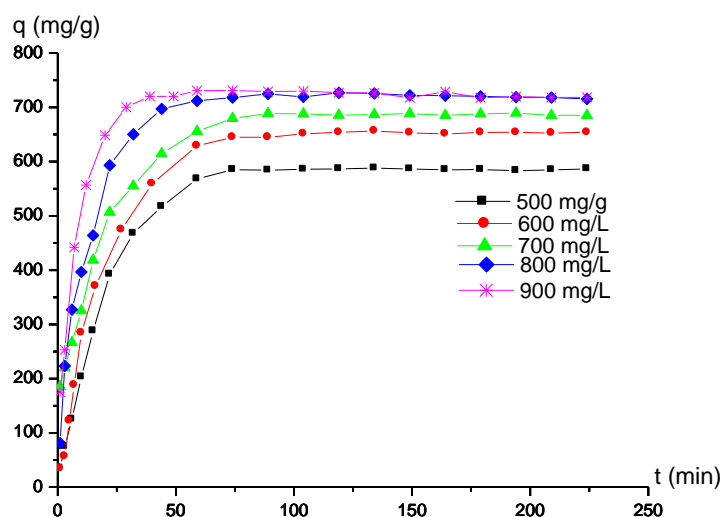


Figure C-III-8 : Effet de la concentration initiale sur la quantité d'adsorption du bleu de méthylène.

D'après les résultats obtenus, nous remarquons qu'une augmentation de la concentration de 500 à 900 mg/L entraîne une augmentation de la capacité de sorption de 550 à 750 mg/g et une diminution du pourcentage d'élimination de 60 à 35 % respectivement. En effet l'augmentation de la concentration initiale en colorant, entraîne une augmentation de sa quantité adsorbée sur la surface de l'adsorbant utilisé. Dans ce cas, les résultats obtenus semblent indiquer que si la concentration initiale du bleu de méthylène dans la solution est faible, il s'adsorbe uniquement en surface pour former une monocouche et lorsque la

concentration initiale est élevée, il y aura en conséquence plus de molécules qui vont diffuser vers la surface des sites des particules de l'adsorbant que par conséquent la rétention devient plus importante (8, 9).

1-2-2-4- Influence de la force ionique (effet de sel) :

Les eaux industrielles et naturelles contiennent beaucoup des sels qui ont un effet sur l'adsorption des colorants donc il est très important d'évaluer l'effet de la force ionique sur l'adsorption, Dans cette étude, on a pris le NaCl comme modèle pour étudier son influence sur l'adsorption du bleu de méthylène sur les gels.

L'étude de l'effet de la salinité du milieu sur le rendement d'élimination du BM par le gel a été réalisée en présence de NaCl à différentes concentrations : 50, 100, 150 et 200 mg/L dans une solution du BM à 500mg/L, en présence de 0,05g de gel. Les résultats obtenus sont représentées sur les figures II-9 et10.

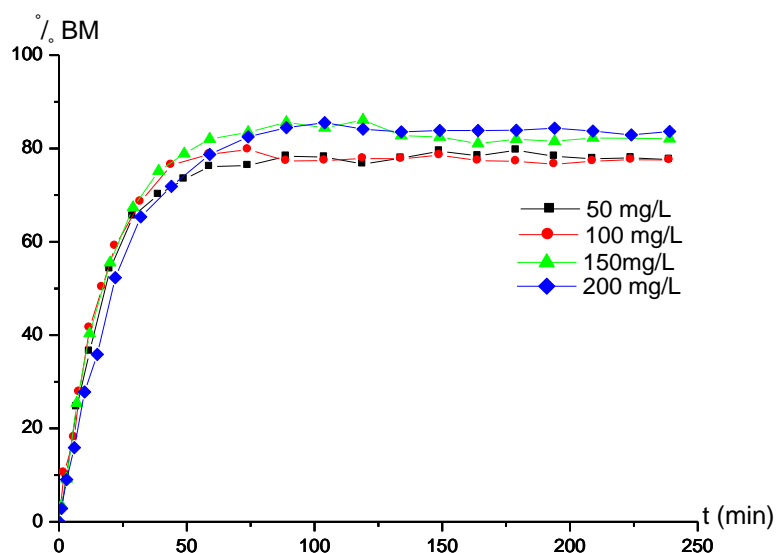


Figure C-III-9 : Effet de la force ionique sur le pourcentage d'adsorption du bleu de méthylène.

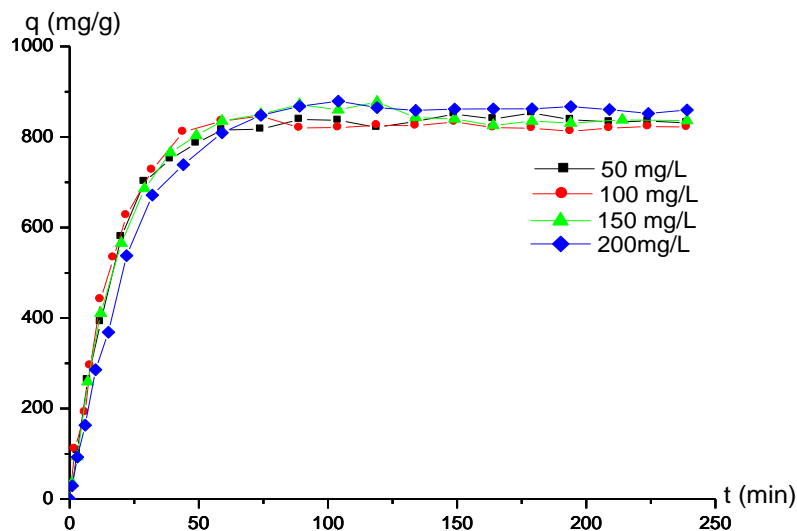


Figure C-III-10 : Effet de la force ionique sur la quantité d'adsorption du bleu de méthylène.

Les résultats présentés dans les figures ci-dessus ont montré que l'influence de NaCl est pratiquement insignifiante tant sur le pourcentage que sur la capacité maximale d'adsorption. Des résultats similaires ont été obtenus avec le Bleu de Méthylène (10).

1-2-2-5-Influence de la température :

La température est un paramètre très considérable dans le processus d'adsorption. Pour étudier l'influence de ce paramètre sur le processus d'adsorption, des expériences ont été réalisées à différentes températures (30, 40, 50 et 60°C), sur des mélanges de 100 mL de solutions de colorant à la concentration de 500 mg/L, avec une masse 0,05 g de gel au pH initial de 5,4. Ces mélanges sont maintenus à des agitations constantes de 500 rpm.

La figure C-III-11 présente l'influence de la température sur le taux et la capacité de rétention du colorant sur l'adsorbant.

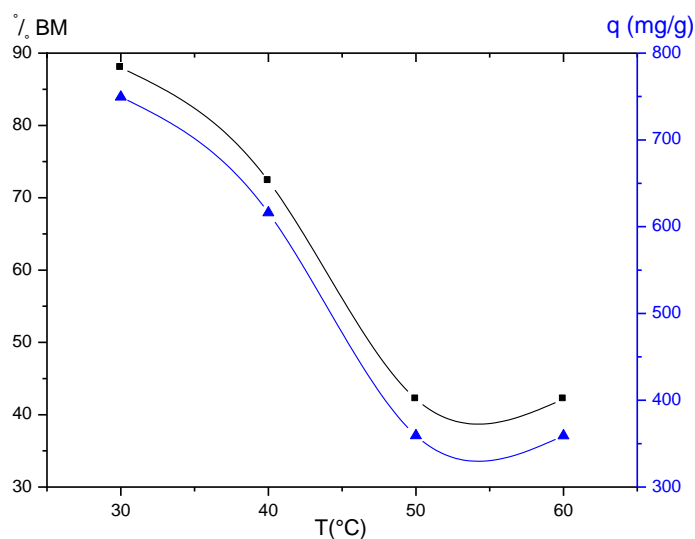


Figure C-III-11 : l'influence de la température sur la rétention du bleu de méthylène.

À partir de la figure, nous remarquons que le taux ainsi que la capacité diminuent avec l'augmentation de la température du réacteur. Ce phénomène, en accord avec la loi d'Arrhenius, laisse supposer que la réaction de surface est exothermique et dont chaque augmentation de la température défavorise son déroulement (11). Donc les meilleurs résultats sont obtenus dans le domaine de la température ambiante.

1-2-2-6-Influence de la concentration de l'agent réticulant sur l'adsorption du BM :

L'effet de la concentration de l'agent réticulant sur la sorption du bleu de méthylène par les gels a été étudié sur des hydrogels à des concentrations de STMP variant de 0,07 à 0,32M, dans 100 mL de solution de colorant à 500mg/L en présence de 0,05 g de sorbant. Chaque solution est agitée pendant un temps correspondant au temps d'équilibre à une vitesse de 500 rpm et une température de 25 °C. Les résultats sont illustrés sur les figures suivantes.

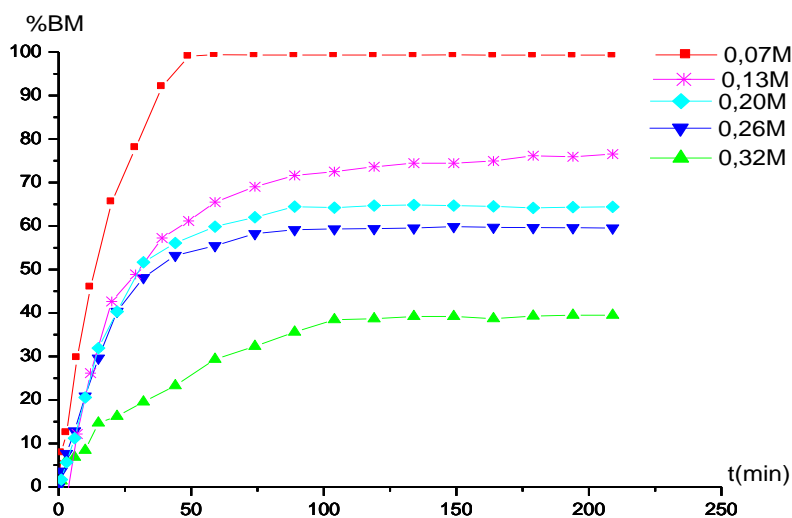


Figure C-III-12 : Effet de la concentration de STMP sur le pourcentage d'élimination du bleu de méthylène.

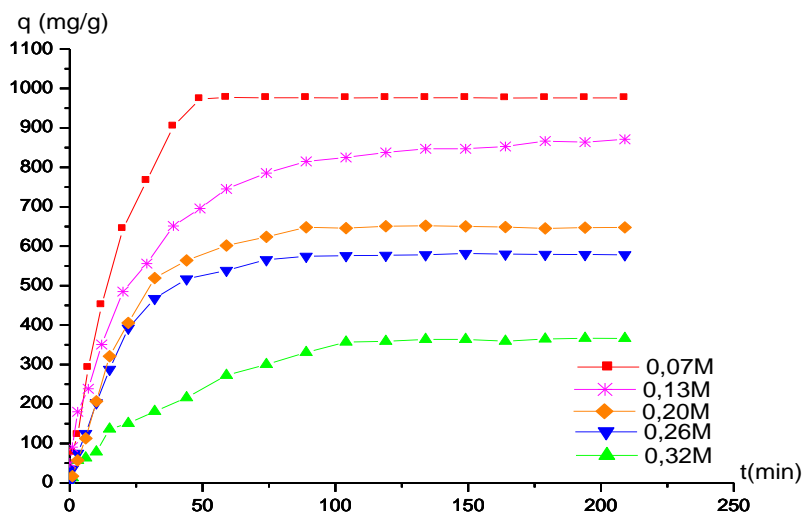


Figure C-III-13 : Effet de la concentration de STMP sur la quantité d'adsorption du bleu de méthylène.

D'après les résultats obtenus, nous remarquons que l'effet de maillage a une grande influence sur le processus d'adsorption. En effet, le pourcentage d'élimination de BM augmente de 30 à 100% lorsque le taux de STMP passe de 0,32 à 0,07M et la capacité d'adsorption augmente de 300 à 1000 mg/g lorsque la concentration de STMP passe de 0,32 à 0,07.

Donc que ce soit le pourcentage ou la capacité d'élimination diminue avec l'augmentation de la concentration de l'agent réticulant.

1-2-2-7-Influence du degré de substitution sur l'adsorption du BM :

Dans le but d'étudier l'influence du degré de substitution de CMP sur le processus d'adsorption du BM, nous avons utilisé des hydrogels à différents degrés de substitution (0, 0,2, 0,64 et 0,75) dans 100 mL de solution de BM à 600mg/L en présence de 0,05 g de sorbant. Les résultats obtenus sont représentés sur les figures ci-après.

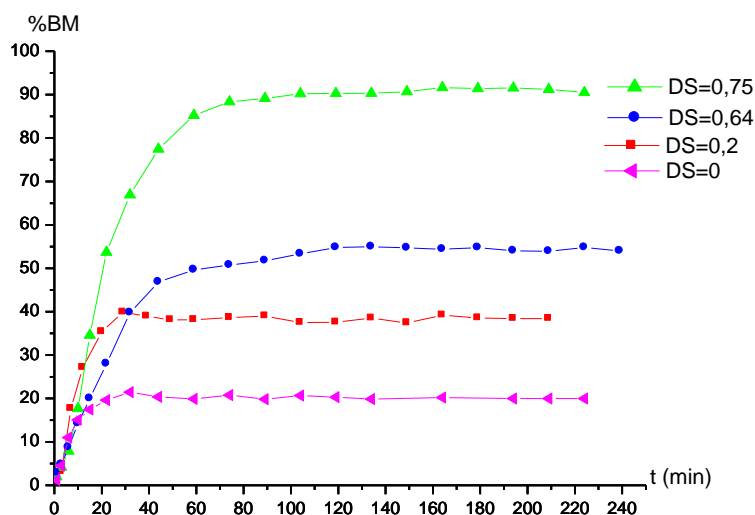


Figure C-III-14 : Influence du degré de substitution sur le pourcentage d'adsorption du bleu de méthylène.

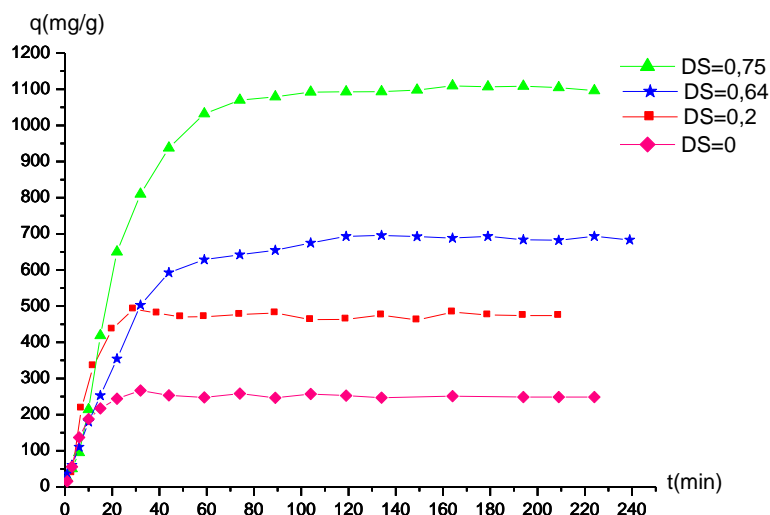


Figure C-III-15 : Influence du degré de substitution sur la capacité d'adsorption du bleu de méthylène.

Les figures ci-dessus montrent que le degré de substitution affecte grandement la quantité d'adsorption de BM, lorsque DS passe de 0 à 0,75, le pourcentage d'élimination augmente

de 20 à 90% et en parallèle la capacité d'adsorption augmente de 200 à 1100 mg/g. ces résultats indiquent la valorisation de la modification effectuée sur le pullulane.

1-3- Etude de l'élimination du bleu du méthylène par Adsorption sur les gels pullulane/alginate :

Afin d'étudier la cinétique d'adsorption de Bleu de méthylène sur cette série des matériaux, les expériences ont été menées dans les mêmes conditions opératoires cités précédemment. 100 mL de solutions colorées à 300 mg/L du colorant sont agitées à 500 rpm en présence de 0,05 g de support à pH normal de la solution (sans correction), la température est maintenue constante à 25°C. Des échantillons pour analyse ont été prélevés à des intervalles de temps réguliers en vue de déterminer les concentrations résiduelles des colorants.

Nous avons étudié l'effet des principaux paramètres ayant une influence sur la capacité et le pourcentage d'adsorption tels que le temps de contact, le pH, le taux d'alginate, la masse de l'adsorbant et la température.

1-3-1- Influence du temps de contact:

Le sorbant étudié montre deux phases de cinétique de sorption, Une vitesse d'enlèvement rapide due à une sorption rapide par la surface externe du solide et à la différence entre la concentration du soluté dans la solution et à la surface du solide : la force motrice.

Un ralentissement de la vitesse de sorption au fur et à mesure que le soluté est adsorbé du fait de la diminution du nombre de sites de sorption jusqu'à un stade d'équilibre, où il n'y a plus de site de sorption libre ou accessible. Le début de cette phase est indiqué par un temps appelé temps d'équilibre qui s'étale, selon le sorbant et les paramètres opératoires.

La courbe représentant la variation du pourcentage d'élimination du BM en fonction du temps est représentée dans la figure C-III-16.

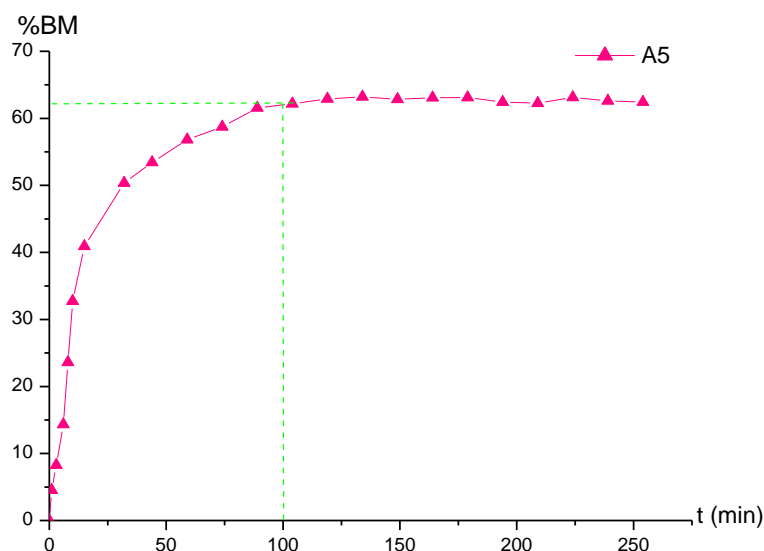


Figure C-III-16 Variation du pourcentage du BM éliminé en fonction du temps.

La variation du pourcentage de l'élimination du BM en fonction du temps montre que l'équilibre d'adsorption sur le gel est atteint au bout de cent minutes et que le taux d'élimination est 60 %. Dans la suite de notre étude, nous travaillerons avec un temps de 200 min.

1-3-2- Influence du pH :

Le pH est un facteur important dans toute étude d'adsorption, du fait qu'il peut influencer à la fois la structure d'adsorbant et d'adsorbât ainsi que le mécanisme d'adsorption. Pour cela , nous avons étudié l'efficacité d'adsorption de BM en variant le pH de 1 à 10 à l'aide d'une solution d'acide chlorhydrique HCl (0,1M) ou de la soude NaOH (0,1M) selon le pH voulu. Sous ces conditions de pH, une masse de 0,05 g de l'adsorbant a été agitée dans 100 mL de la solution colorée à 300 mg/L. Les résultats obtenus lors de ces essais, sont présentés sur les figures C-III-17 et 18.

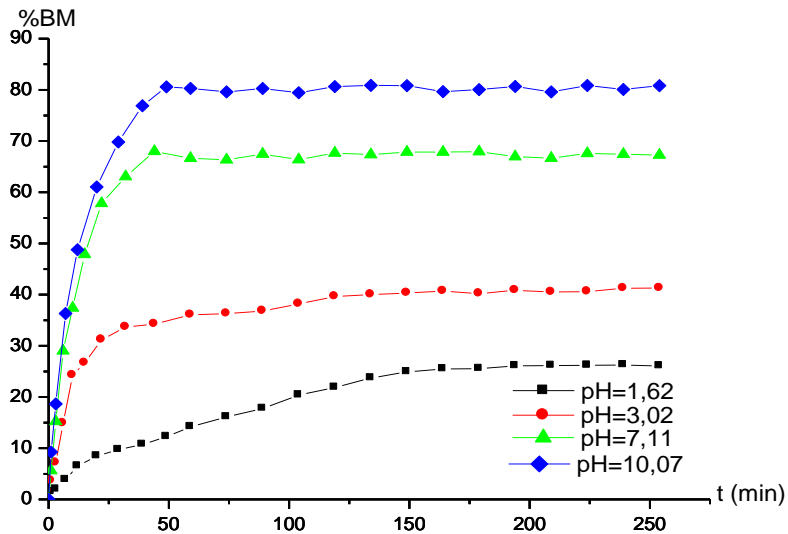


Figure C-III-17 : Variation du pourcentage du BM éliminé en fonction du temps pour chaque pH.

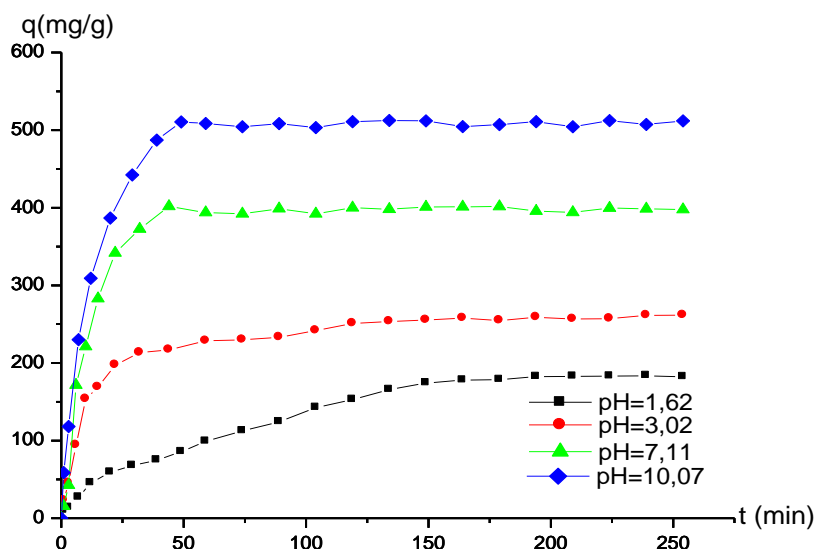


Figure C-III-18 : effet du pH sur la capacité d'élimination de BM

Les résultats représentés sur les deux figures ci-dessus montrent que le pourcentage d'adsorption augmente avec l'augmentation du pH, effectivement le pourcentage augmente de 20 à 80% lorsque le pH passe de 1,62 à 10,07. Durant ce passage la capacité augmente de 150 à 500 mg/g. comme les gels de CMP, ces résultats peuvent être expliqués par la charge de la surface de l'adsorbant qui est chargée négativement à des pH basiques, ce qui favorise l'attraction électrostatique entre les cations du BM et la surface de gel. Par contre, dans les

conditions de pH acides, la surface du gel est chargée positivement, ce qui engendre des répulsions électrostatiques entre les cations de BM et la surface du sorbant.

A ce stade d'étude et pour élucider le rôle de la charge nette portée par la surface de l'adsorbant dans la fixation du colorant, nous avons procédé à la détermination du point de charge zéro ou pH_{PZC} par la même procédé décrite pour les gels de CMP. Le résultat est présenté sur la figure suivante.

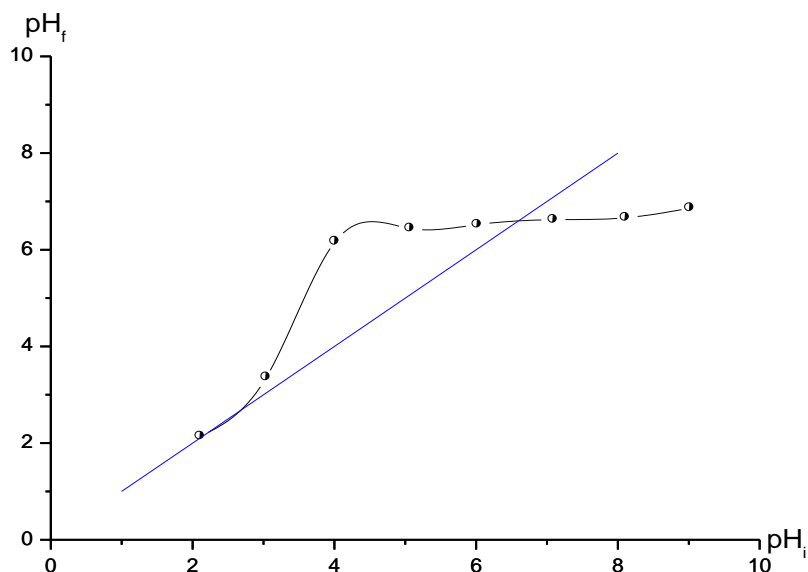


Figure C-III-19 : Le point charge zéro (pH_{PZC}) du gel

La figure C-III-4 montre que le pH_{PZC} du gel est égal à 6,59. La charge globale de la surface est positive pour les solutions de pH inférieur à cette valeur et elle est négative lorsque les pHs sont supérieurs au pH_{PZC} .

1-3-3- Influence de la concentration de l'alginate sur l'élimination du BM:

Afin d'étudier l'effet de taux d'alginate utilisé lors de la synthèse des gels pullulane /alginate sur l'élimination de bleu de méthylène, nous avons utilisé des hydrogels à différents taux d'alginate (1, 2, 3, 4, 5, 10 g/L). Cette étude a été réalisée dans les mêmes conditions opératoires précédentes. Les résultats obtenus sont représentés sur les figures suivantes.

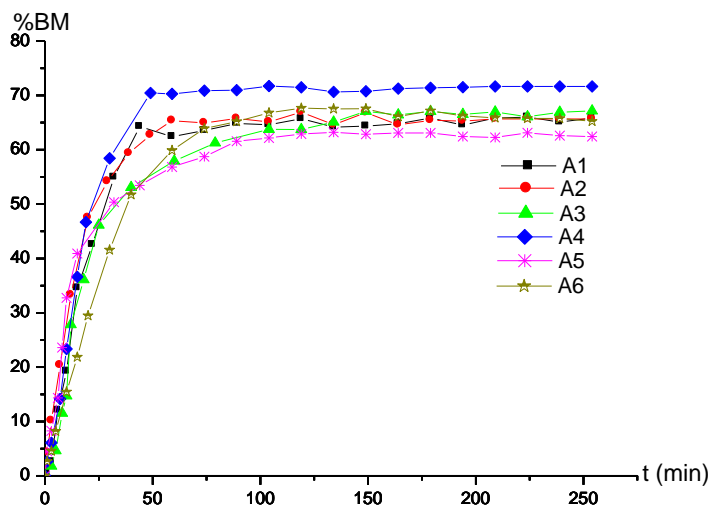


Figure C-III-20: effet de la concentration de l'alginate sur le pourcentage d'élimination de BM

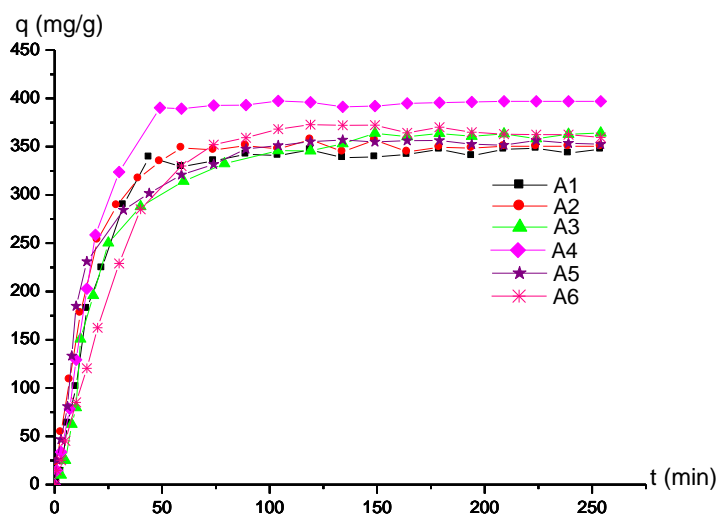


Figure C-III-21 : l'influence de taux d'alginate sur la capacité d'élimination de BM.

D'après les résultats obtenus, nous remarquons que la quantité de bleu de méthylène adsorbé reste inchangée malgré l'augmentation de la concentration d'alginate, à l'exception de l'échantillon A4 où le taux d'alginate est égal à 4g/L qui montre une légère augmentation de l'élimination du BM.

1-3-4- Effet de la masse du sorbant :

Pour examiner l'effet de la masse d'adsorbant sur le processus d'adsorption du BM, on fait varier la quantité initiale de l'adsorbant tout en conservant constante la concentration du

colorant dans la solution (300 mg/L). Les masses que nous avons choisi sont 0,03/ 0,04/ 0,05 et 0,09g. L'étude de l'influence de la masse du gel sur les quantités adsorbées de ce polluant est représentée par les courbes des figures ci-dessous.

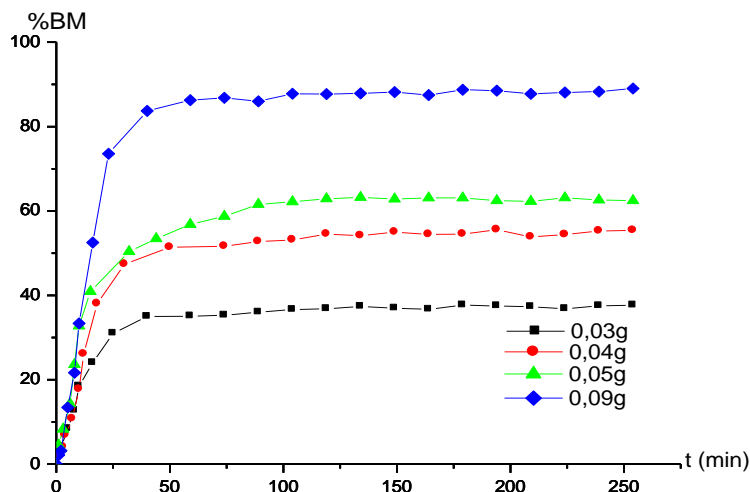


Figure C-III-22 : variation de pourcentage d'élimination de BM en fonction du temps pour différents concentration d'alginate.

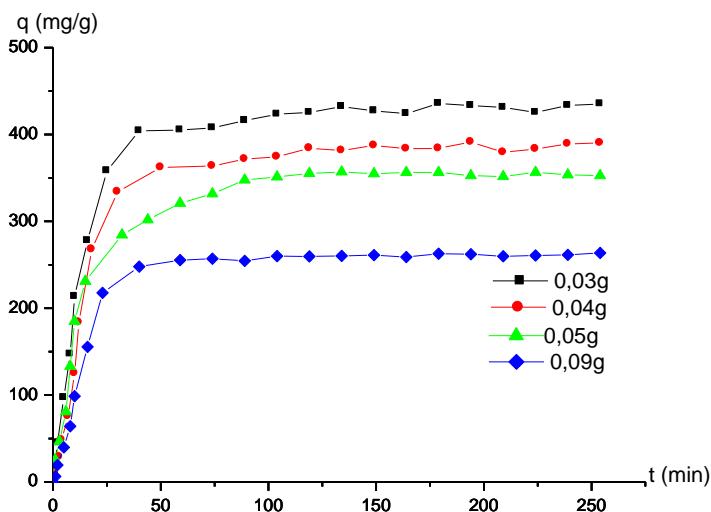


Figure C-III-23 : l'influence de taux d'alginate sur la capacité d'élimination de BM.

D'après les courbes, nous remarquons que le pourcentage d'élimination de BM augmente avec l'augmentation de la masse d'adsorbant. En effet, lorsque la masse de gel augmente de 0,03 à 0,09g le pourcentage d'adsorption augmente de 30 à 90%. Par contre, la capacité d'élimination augmente de 250 à 400mg/g lorsque le taux de l'adsorbant diminue de 0,09 à 0,03g. Comme nous avons expliqué pour les gels de CMP, ceci peut être attribué à

l'augmentation de la surface disponible et à l'augmentation du nombre de sites actifs à la surface du matériau utilisé.

1-3-5- Effet de la température :

Afin de déterminer la température optimale qui permet d'avoir la meilleure adsorption, des études ont été faites, en utilisant un bain marie, permettant le maintien de la température à la valeur désirée (entre 30°C et 60°C). Les expériences ont été réalisées en ajoutant 0,05 g du sorbant à la solution du BM (300 mg/L, pH initial). La figure suivante représente la variation du pourcentage et la capacité d'adsorption de BM en fonction de la température.

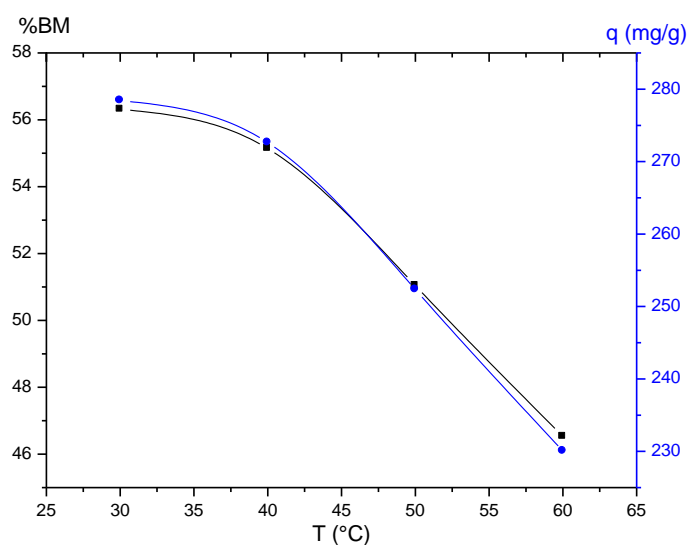


Figure C-III-24: l'influence de la température sur la rétention du bleu de méthylène.

La figure C-III-24 montre une diminution de la rétention de BM en fonction de l'augmentation de la température, ce qui indique que la réaction est exothermique. L'élévation de la température défavorise le déroulement du phénomène d'adsorption. Donc les meilleurs résultats sont obtenus dans le domaine de la température ambiante.

1-3-6- Influence de la concentration de l'agent réticulant sur la quantité adsorbée de BM :

Le dernier paramètre qui peut affecter le processus d'adsorption est la concentration de l'agent réticulant. Afin d'étudier l'influence de ce paramètre, nous avons réalisé trois essais d'adsorption à différentes concentrations de STMP 0,26 ; 0,20 et 0,13M, dans 100ml de

solution de BM à 300g/L en présence de 0,05g de gel. Les résultats sont indiqués sur les figures suivantes.

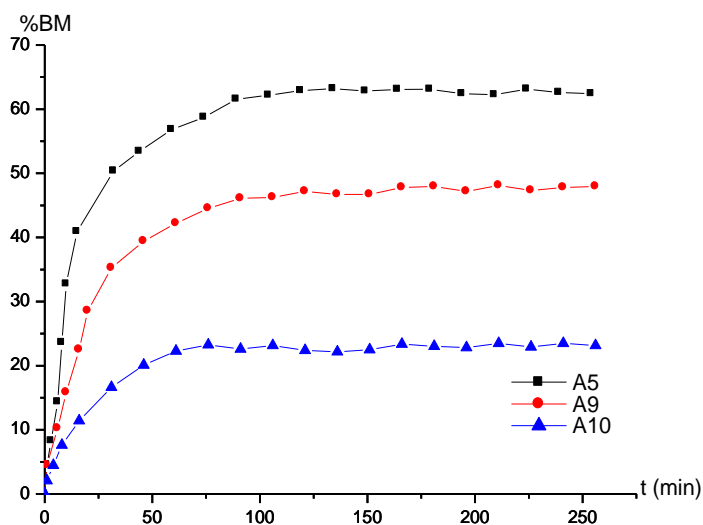


Figure C-III-25: l'influence de la concentration de STMP sur le pourcentage de rétention du bleu de méthylène.

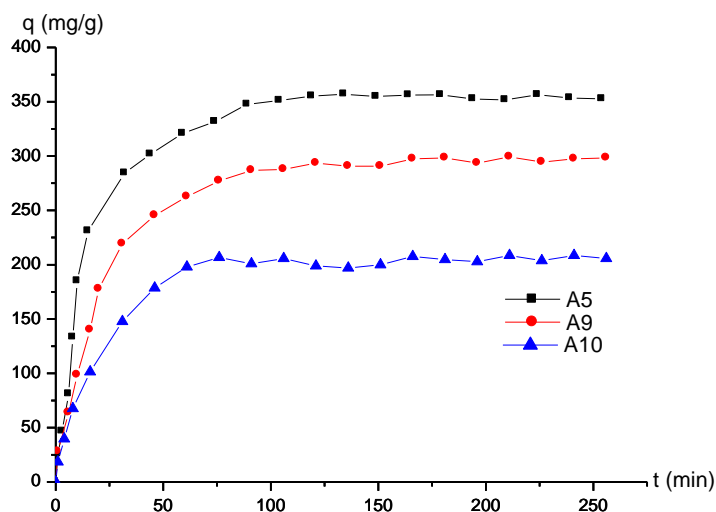


Figure C-III-26: l'influence de la concentration de STMP sur la capacité de rétention du bleu de méthylène.

Contrairement aux gels de CMP, les gels pullulane/alginate ont été montrés une diminution de la quantité de BM adsorbé avec la diminution de la concentration de l'agent réticulant.

Lorsque le taux de STMP passe de 0,13 à 0,26 M, le pourcentage d'adsorption augmente de 20 à 60%, avec ce même passage la capacité augmente de 200 à 350 mg/g. donc il ya proportionnalité entre le taux d'agent réticulant et la quantité de BM adsorbé.

1-4- Etude de l'élimination du bleu du méthylène par Adsorption sur les gels de pullulane :

Dans le but d'estimer la modification du pullulane qui a été entamé pour ce travail de thèse et la valorisée, nous avons utilisé des gels a base de pullulane comme des adsorbants pour éliminer le bleu de méthylène.

Ces hydrogels ont été synthétisés au laboratoire « polymère, biopolymères et surface » par Monsieur Stéphane Lack dans le cadre de son travail de doctorat pour la libération contrôlé des médicaments.

Le tableau suivant rassemble les différentes caractéristiques de ces hydrogels.

Tableau C-III-1: caractéristiques des hydrogels de pullulane.

Echantillons	Polymère	[Polymère] (g/L)	[NaOH] (mol.L ⁻¹)	[STMP] (mol.L ⁻¹)
GP1	pullulane	200	0,20	0,26
GP2	pullulane	200	0,20	0,20
GP3	pullulane	200	0,20	0,13

Sur ces trois hydrogels, nous avons étudié la cinétique d'adsorption de BM et testé les différents paramètres affectant cette adsorption avec le même protocole utilisé précédemment. Nous commençons par la détermination de temps de contact ou nous avons suivi, au cours du temps la variation du pourcentage d'élimination du BM dans 100 mL d'une solution de colorant à une concentration initiale de 300 mg/L avec une quantité de 0,05 g du gel. sur la figure suivante, nous avons tracé la variation du pourcentage d'adsorption en fonction du temps.

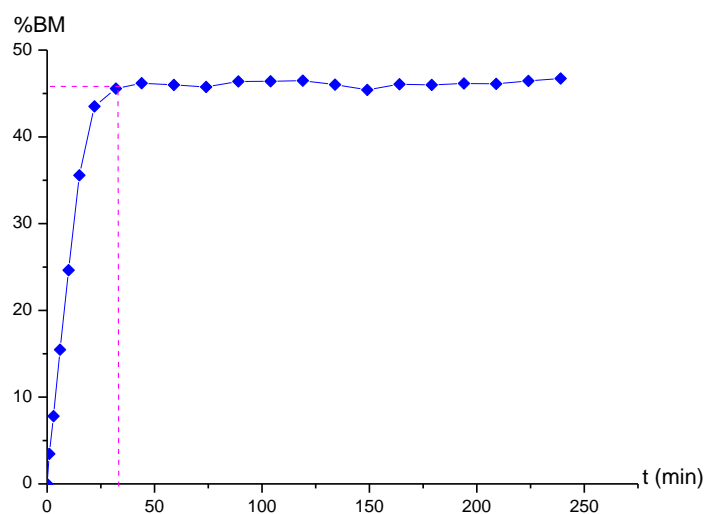


Figure C-III-27: la variation de pourcentage d'adsorption en fonction du temps.

Le résultat obtenu montre que l'équilibre d'adsorption sur le gel du pullulane est atteint au bout de trente deux minutes et que le taux d'élimination est 46%. Pour établir les isothermes d'adsorption, nous travaillerons avec un temps de 65 min.

Le deuxième paramètre que nous avons étudié est l'effet de pH, pour cela, nous avons suivi la variation de la quantité de BM adsorbé en fonction du temps, en utilisant 0,05g de gel dans 100ml de solution de BM à 400 mg/L, les pHs choisis pour cette étude sont variés de 1 à 10. Les résultats obtenus sont présentés sur les figures ci-dessous.

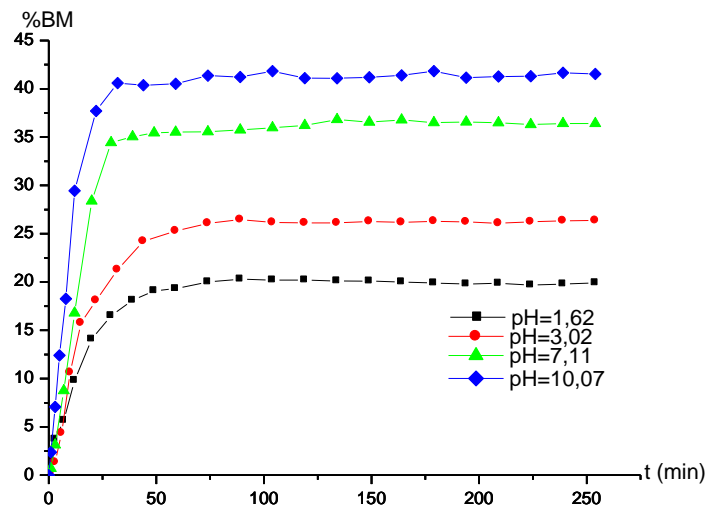


Figure C-III-29: l'influence du pH sur le pourcentage de rétention du bleu de méthylène.

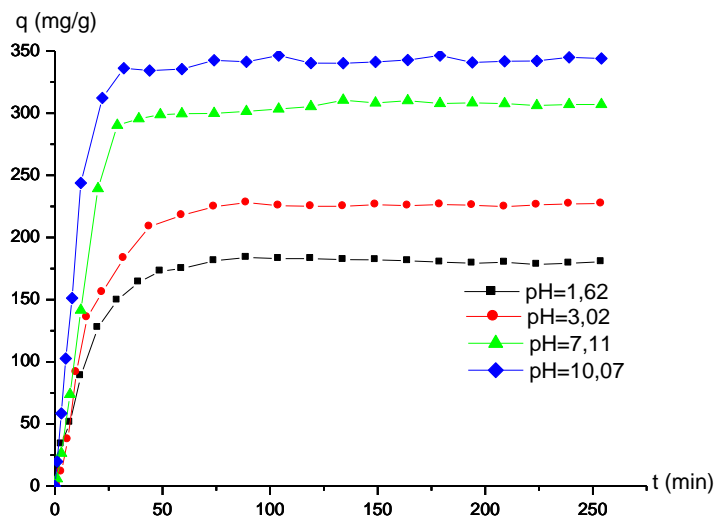


Figure C-III-29: l'influence du pH sur la capacité de rétention du bleu de méthylène.

Comme les deux séries des gels précédentes, les gels de pullulane montrent une augmentation accentuée de la quantité de BM adsorbé avec l'augmentation de pH. En effet, pour un pH

allant de 1,62 à 10,07 le pourcentage et la capacité d'élimination augmente de 20 à 40% et de 150 à 350mg/g respectivement. Nous avons expliqué ce résultat trouvé précédemment par la charge de la surface de l'adsorbant qui est chargée négativement à des pH basiques, ce qui favorise l'attraction électrostatique entre les cations du BM et la surface de gel. Par contre, dans les conditions de pH acides, la surface du gel est chargée positivement, ce qui engendre des répulsions électrostatiques entre les cations de BM et la surface du sorbant.

Le troisième paramètre qui peut affecte le processus d'adsorption est la masse de l'adsorbant, afin d'étudier l'effet de ce dernier sur la quantité de BM adsorbé, nous avons réalisé des cinétiques en variant la masse du sorbant de 0,02 à 0,05 g. Le volume de la solution et la concentration initiale sont de 100 mL et 300 mg/L respectivement.

Les Figures ci-dessous montrent l'effet de la masse du sorbant sur la cinétique de sorption du colorant.

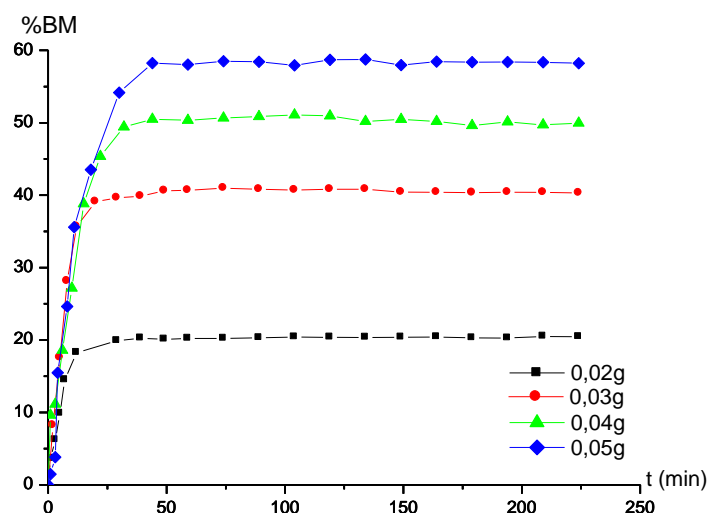


Figure C-III-30: l'influence de la masse de sorbant sur le pourcentage de rétention du bleu de méthylène.

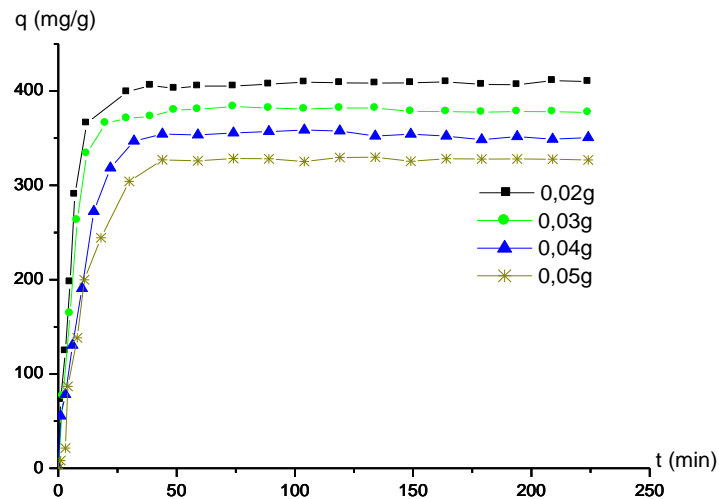


Figure C-III-31: l'influence de la masse de sorbant sur la capacité de rétention du bleu de méthylène.

Ces courbes montrent que le pourcentage d'adsorption est proportionnel avec la masse de gel, quand la masse de gel passe de 0,02 à 0,05g ; le pourcentage augmente de 20 à 60%. Au contraire, la capacité d'adsorption augmente avec la diminution de la masse de sorbant, elle est passée de 300 à 400mg/g lorsque la masse de gel est diminuée de 0,05 à 0,02g. Ce résultat est déjà expliqué avant pour les autres séries des gels par l'augmentation de la surface disponible et par l'augmentation du nombre de sites actifs à la surface du matériau utilisé.

Le quatrième paramètre étudié dans cette partie est l'influence de la concentration initiale de bleu de méthylène sur le processus d'adsorption, des essais ont été effectués en variant la concentration initiale de 300 à 600 mg/L en présence de 0,05 g de sorbant dans 100 mL de solution. L'influence de la concentration initiale sur la sorption du BM par le gel est présentée sur les Figures suivantes.

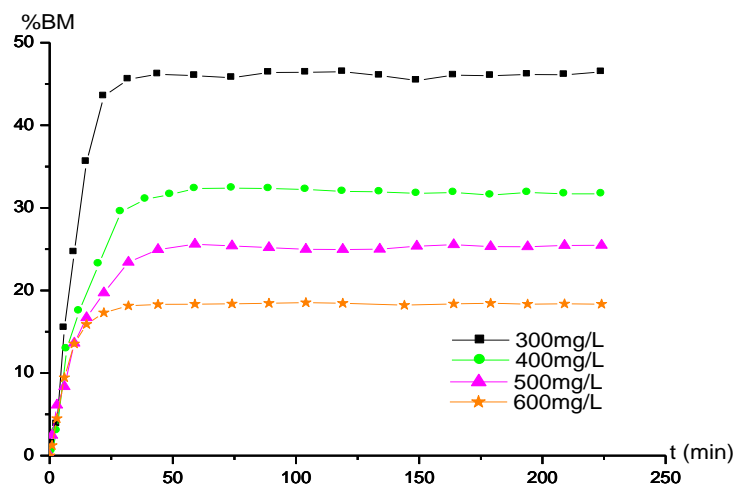


Figure C-III-32: l'influence de la concentration initiale de BM sur le pourcentage de rétention.

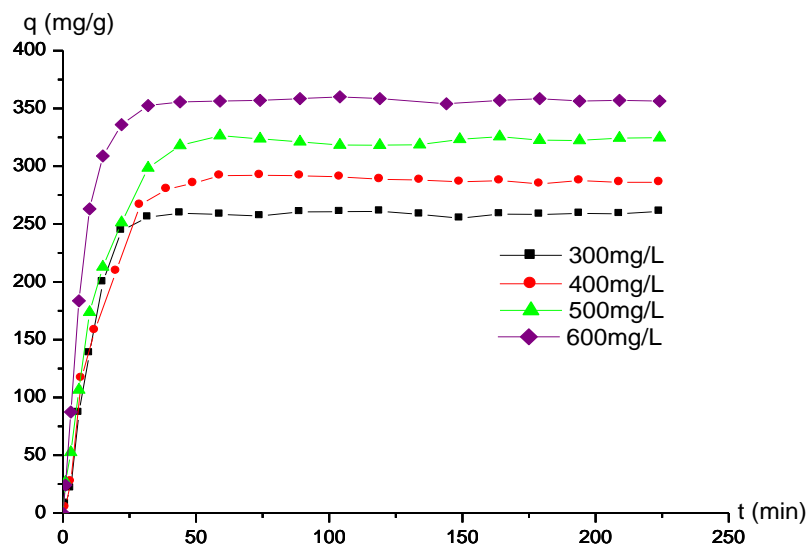


Figure C-III-33: l'influence de la concentration initiale de BM sur la capacité de rétention.

Nous remarquons d'après les résultats obtenus qu'une augmentation de la concentration de 300 à 600 mg/L entraîne une augmentation de la capacité de sorption de 250 à 350 mg/g et une diminution du pourcentage d'élimination de 45 à 18% respectivement. En effet l'augmentation de la concentration initiale en colorant, entraîne une augmentation de sa quantité adsorbée sur la surface de l'adsorbant. Dans ce cas, les résultats obtenus semblent indiquer que si la concentration initiale du bleu de méthylène dans la solution est faible, il s'adsorbe uniquement en surface pour former une monocouche et lorsque la concentration initiale est élevée, il y aura en conséquence plus de molécules qui vont diffuser vers la surface des sites des particules de l'adsorbant que par conséquent la rétention devient plus importante.

L'effet de la salinité du milieu sur l'adsorption de BM est le cinquième paramètre qui a été étudié, la réalisation de ces cinétiques ont été étudiée en présence de NaCl à différentes concentrations : 50, 100, 150 et 200 mg/L dans une solution du BM à 500mg/L, en présence de 0,05g de gel. Les résultats obtenus sont représentés sur les figures suivantes.

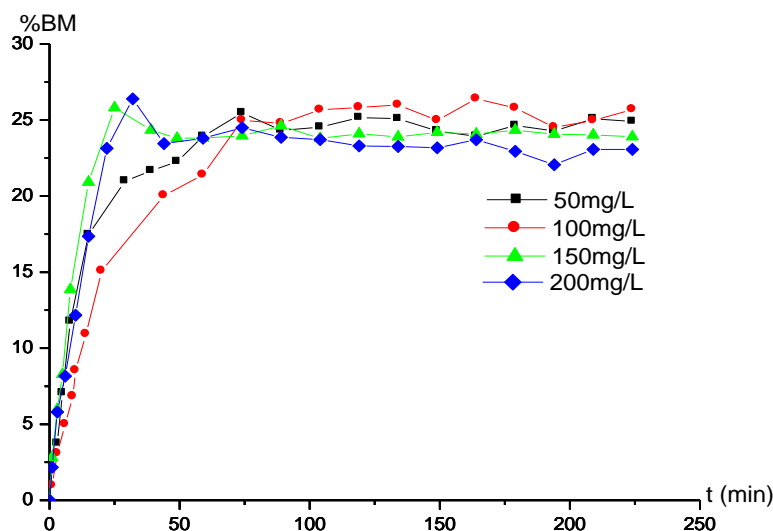


Figure C-III-34: l'effet de sel sur le pourcentage de rétention du bleu de méthylène.

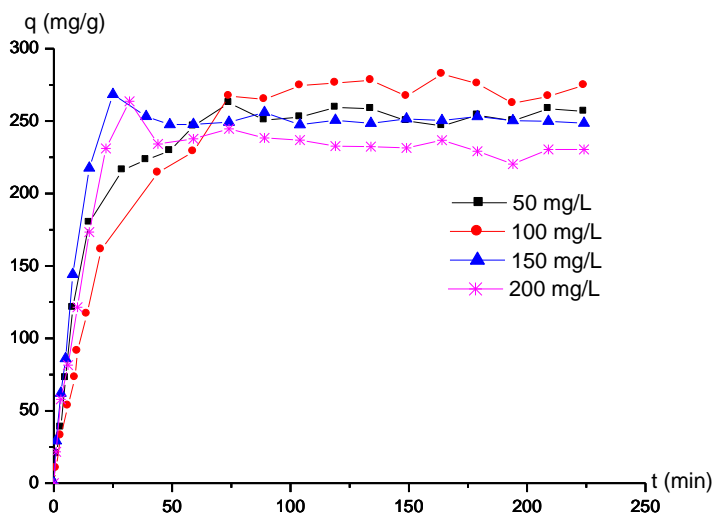


Figure C-III-35: l'effet de sel sur la capacité de rétention du bleu de méthylène.

Selon les courbes présentées ci-dessus, on peut conclure que le NaCl n'a aucune influence sur le pourcentage et sur la capacité d'adsorption, c'est le même résultat trouvé pour les gels de CMP.

Le dernier paramètre que nous avons étudié son influence sur l'adsorption de BM est la concentration de l'agent réticulant. Pour cela, des essais ont été étudié sur des hydrogels de pullulane à des concentrations de STMP variant de 0,13 à 0,26M, dans 100 mL de solution de

colorant à 600mg/L en présence de 0,05 g de sorbant. Les résultats sont illustrés sur les figures suivantes.

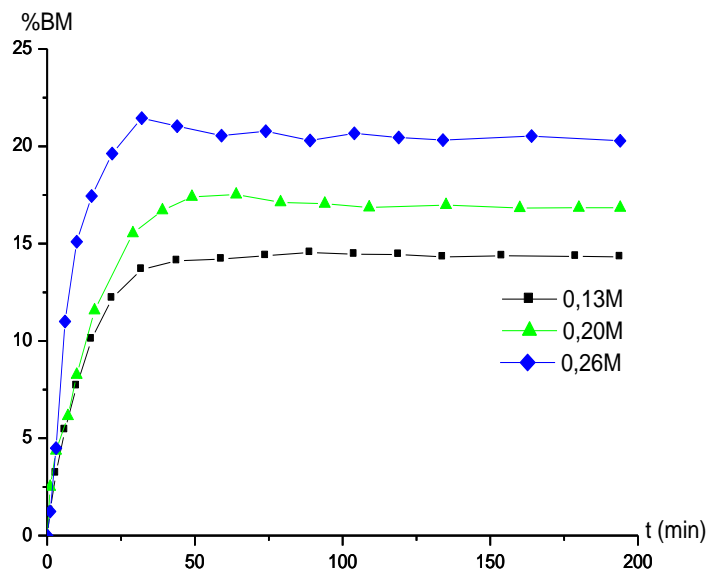


Figure C-III-36: l'effet de la concentration de STMP sur le pourcentage de rétention du bleu de méthylène.

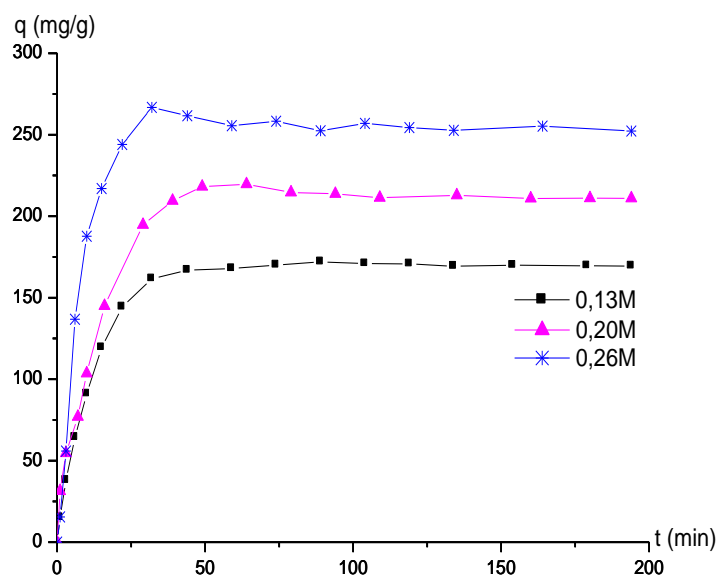


Figure C-III-36: l'effet de la concentration de STMP sur la capacité de rétention du bleu de méthylène.

Nous remarquons d'après les résultats obtenues qu'une augmentation de la concentration de STMP entraîne une augmentation de pourcentage d'adsorption de 14 à 20% et de capacité de 150 à 250 mg/g respectivement. Ces gels sont chargés négativement par réticulation avec le

STMP, la charge négative augmente avec le taux de STMP et donc l'adsorption de BM augmente.

1-5- Modélisation des résultats de l'adsorption :

1-5-1- Modèle cinétique :

La connaissance de la cinétique d'adsorption présente un intérêt pratique considérable pour la mise en oeuvre optimale d'un adsorbant dans une opération fondée sur les phénomènes d'adsorption. Pour décrire les données expérimentales de cette adsorption au cours du temps, la littérature rapporte plusieurs modèles cinétiques (12-15) mais une grande majorité se base traditionnellement sur des schémas réactionnels de premier-ordre ou de second-ordre par rapport à la quantité de soluté fixée. Ces modèles sont particulièrement utiles pour leur facilité d'emploi et leur bonne capacité à décrire l'expérience, pour cela nous avons adopté le modèle de Pseudo-premier-ordre et Modèle de Pseudo-second-ordre.

La modélisation des résultats expérimentaux des cinétiques de sorption pour différentes concentrations de STMP par les deux modèles a été établi pour les trois séries des gels en utilisant les équations A.III.3 et A.III.5.

$$\ln(q_e - q_t) = \ln q_e - K_1 t \quad \text{Équation A.III.3}$$

$$\frac{t}{q_t} = \frac{1}{K_2 q_e^2} + \frac{t}{q_e} \quad \text{Équation A.III.5}$$

Où :

k_1 : La constante de vitesse pour une cinétique du pseudo premier ordre ;

q_t : la capacité d'adsorption à l'instant t ;

q_e : la capacité d'adsorption à l'équilibre ;

k_2 : la constante de vitesse pour une cinétique du deuxième ordre.

Nous donnons à titre d'exemple sur les Figures ci-dessous les Modèles de la cinétique selon le pseudo-premier et second ordre.

Les paramètres de la modélisation de pseudo-premier et seconde-ordre, sont montrés dans les tableaux C-III-2 et 3. Dans ces tableaux, nous avons donné les différentes constantes des modèles d'adsorption à savoir les constantes de vitesse, les quantités adsorbées théoriques, expérimentales et les coefficients de corrélation R .

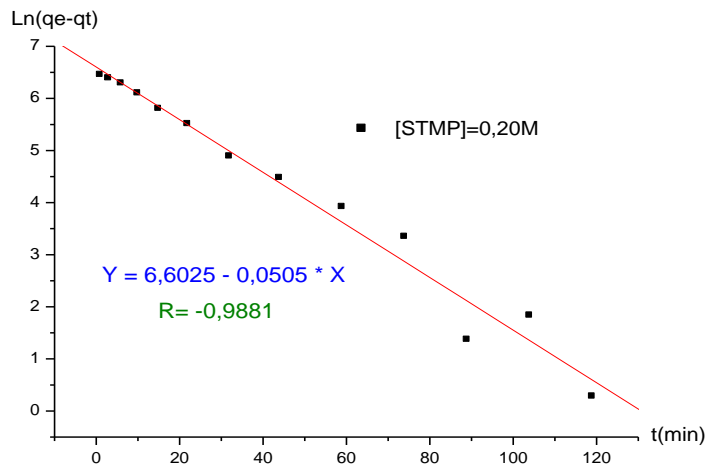


Figure C-III-37: Modélisation de la cinétique d'adsorption du BM pour le modèle pseudo-premier-ordre

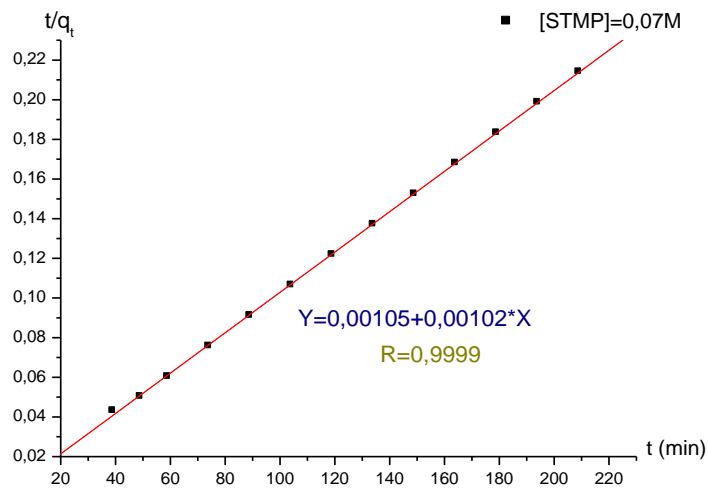


Figure C-III-38: Modélisation de la cinétique d'adsorption du BM pour le modèle pseudo-second-ordre.

Tableau C-III-2: Résultats de modèle de pseudo- premier- ordre de cinétiques d'adsorption du BM

Gel	[STMP] M	K_1 (min^{-1})	q_e^{cal} (mg/g)	q_e^{exp} (mg/g)	R
Gel de CMP	0,07	0,0945	1385,89	976.48	0,9301
	0,13	0,0267	754,98	882.05	0,9880
	0,20	0,0505	736,93	652.03	0,9881
	0,26	0,0421	511,01	586.42	0,9908
	0,32	0,0306	402,70	366.58	0,9743
Gel de Pullulane /alginate	0,13	0,0552	237,46	208,58	0,9783
	0,20	0,0254	211,87	299,37	0,9584
	0,26	0,0401	319,51	356,44	0,9908
Gel de pullulane	0,13	0,0638	141,17	171,99	0,9816
	0,20	0,0931	258,70	219,59	0,9810
	0,26	0,0925	235,78	256,95	0,9895

Tableau C-III-2: Résultats de modèle de pseudo- seconde -ordre de cinétiques d'adsorption du BM

Gel	[STMP]M	$K_2 \cdot 10^3$ ($\text{mg} \cdot \text{g}^{-1} \cdot \text{min}^{-1}$)	q_e^{cal} (mg/g)	q_e^{exp} (mg/g)	R
Gel de CMP	0,07	0.990	980.39	976.48	0.9999
	0,13	0.082	917,43	882.05	0.9996
	0,20	0.184	666.66	652.03	0.9993
	0,26	0.227	613.49	586.42	0.9990
	0,32	0.509	375.93	366.58	0.9990
Gel de Pullulane/alginate	0,13	0,356	219,29	208,58	0,9996
	0,20	0,229	317,46	299,37	0,9995
	0,26	0,359	367,64	356,44	0,9995
Gel de pullulane	0,13	0,846	178,25	171,99	0,9990
	0,20	1,088	219,29	219,59	0,9982
	0,26	2,522	257,06	256,95	0,99951

Comme il est montré sur ces tableaux, en comparant les deux modèles : le modèle de pseudo-premier-ordre et le modèle de pseudo-second-ordre, pour toutes les concentrations de STMP utilisées, nous remarquons que le modèles pseudo-seconde-ordre décrive mieux les résultats de l'adsorption du bleu de méthylène sur les différents adsorbants. Les valeurs de la

quantité adsorbée trouvées dans ce modèle sont très proches à celles des quantités adsorbées expérimentales (16,17).

Les valeurs du coefficient de corrélation R pour le modèle du seconde-ordre était plus proche à un que ceux du modèle du premier-ordre. Le modèle du pseudo-second-ordre est le plus fiable pour déterminer l'ordre des cinétiques d'adsorption de colorant sur les différents adsorbants et qui donne une meilleure description de la cinétique d'adsorption par rapport au modèle du pseudo-premier-ordre. Des résultats semblables ont été rapportés sur l'adsorption du bleu de méthylène sur différents adsorbants (18-21).

1-5-2- Isothermes d'adsorption :

Les isothermes d'adsorption sont souvent exploitées pour la détermination des capacités maximales de fixation des polluants et pour l'identification du type d'adsorption. Les résultats traités selon les modèles mathématiques de Langmuir et Freundlich, nous ont permis de calculer la capacité maximale d'adsorption ainsi que les paramètres d'adsorption.

Modèle de Langmuir : La forme linéaire de l'isotherme de Langmuir est donnée par l'équation suivante:

$$\frac{C_e}{q_e} = \frac{1}{q_m K_L} + \frac{C_e}{q_m}$$

Avec C_e (mg/L) est la concentration à l'équilibre, q_e (mg/g) est la quantité adsorbée à l'équilibre, q_m (mg/g) est la quantité maximale adsorbée et K_L (L/mg) est la constante de Langmuir.

Modèle de Freundlich : La forme linéaire de l'isotherme de Freundlich est donnée par l'équation suivante :

$$\ln(q_e) = \ln(K_f) + \frac{1}{n_f} \ln(C_e)$$

K_f, n_f : Constantes empiriques de Freundlich

Les isothermes d'adsorption ont été étudiées sur la concentration de l'agent réticulant et sur le degré de substitution en agitant une masse de chaque adsorbant 0,05 g dans une solution colorée à 500 mg/L pour le STMP et 600mg/L pour le DS. L'adsorbant et l'adsorbât ont été mis en contact pendant le temps que nous avons considéré lors de la détermination de temps de contact pour gel de CMP, sous une agitation de 500 rpm. Après analyse des surnageants et détermination des concentrations résiduelles, nous avons suivi, d'une part l'évolution de $1/q_e$ en fonction de $1/C_e$ selon le modèle de Langmuir et d'autre part, l'évolution de $\log q_e$ en

fonction de $\log C_e$ selon le modèle de Freundlich. Les résultats obtenus sont illustrés sur les figures suivantes.

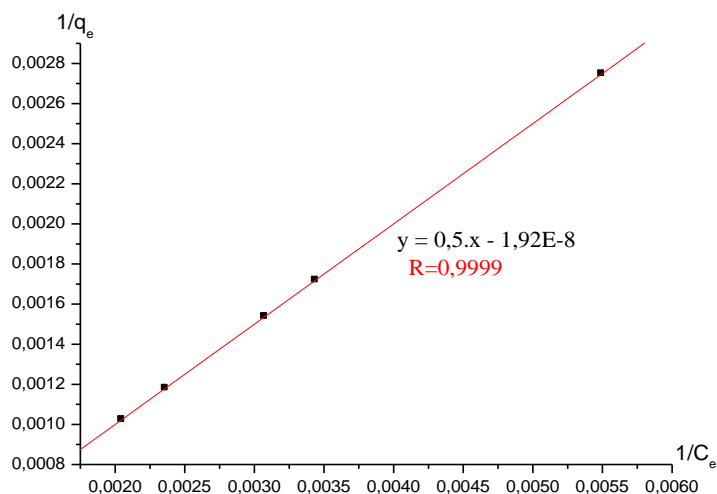


Figure C-III-39: modèle de Langmuir à différentes concentrations de STMP pour les gel de CMP

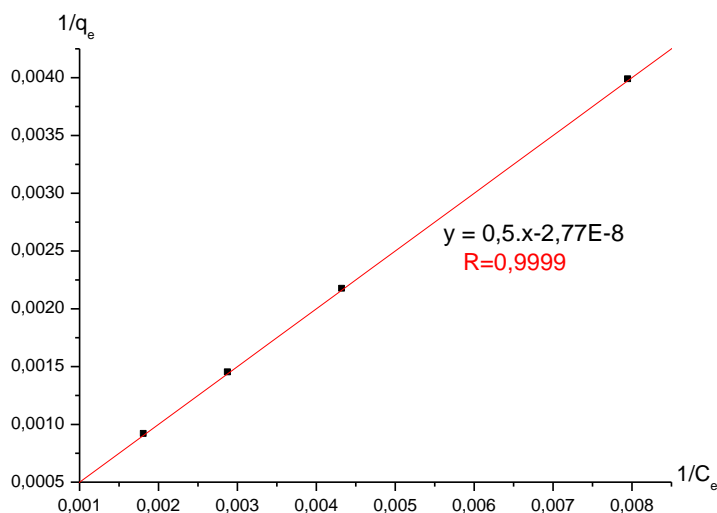


Figure C-III-40: modèle de Langmuir aux différentes DS pour les gel de CMP

D'après les droites obtenues selon le modèle de Langmuir, on constate que le coefficient de corrélation R est très proches de l'unité. Néanmoins, la quantité adsorbée maximale q_{max} n'a pu être calculée, car la droite $1/q_e = f(1/C_e)$ présente une ordonnée à l'origine négative. Cette valeur négative est très probablement due au poids des points de l'isotherme correspondant aux concentrations plus élevées de colorant. Dans ce cas, la détermination de q_{max} n'est pas possible car la capacité maximale d'adsorption (q_{max}) ne peut pas prendre des valeurs négatives. De même, le paramètre K_L déduit en utilisant q_{max} n'a pas pu être déterminé. D'où

le modèle de Langmuir ne permet donc pas de décrire les isothermes d'adsorption du BM (22).

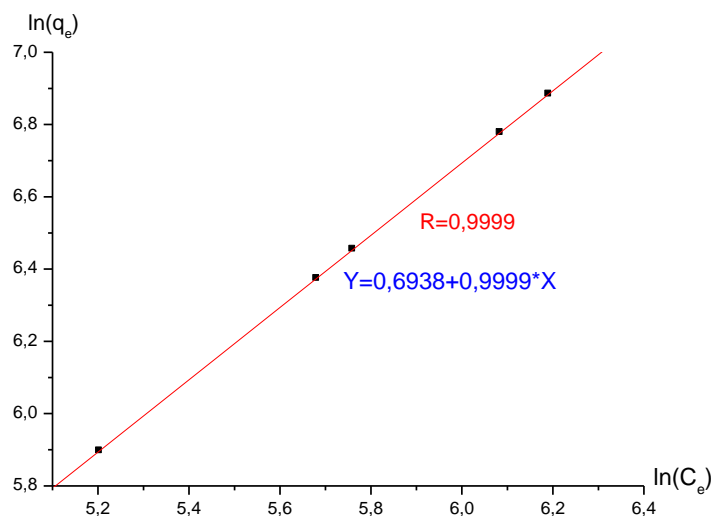


Figure C-III-41: modèle de Freundlich aux différents taux de STMP pour les gel de CMP

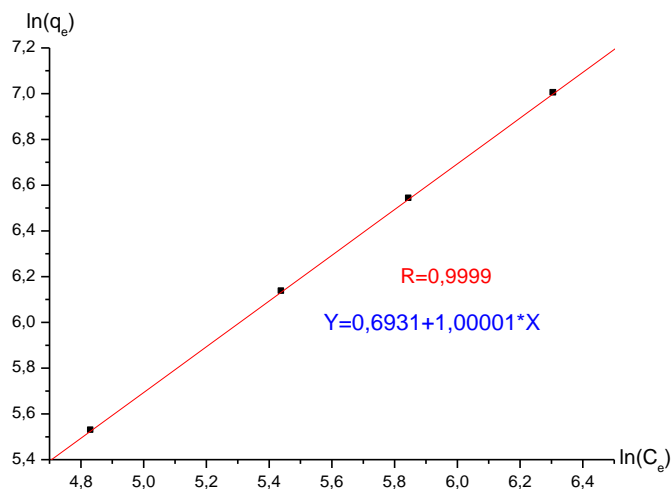


Figure C-III-42: modèle de Freundlich aux différents DS des gel de CMP

La représentation graphique de $\ln(q_e)$ en fonction de $\ln(C_e)$ est une droite de coefficient directeur $1/n_f$ et d'ordonnée à l'origine $\ln(K_f)$. Les valeurs numériques de K_f et de n_f calculées respectivement, à partir de l'intersection avec l'ordonnée à l'origine et la pente de la droite, sont représentées sur le tableau C-III-3.

Tableau C-III-3 : Paramètres d'équilibres d'adsorption selon le modèle de Freundlich.

	n_f	K_f	R
STMP	1	2	0,9999
DS	1	1,9999	0,9999

D'après ces résultats, nous constatons qu'il y a une bonne corrélation entre les données expérimentales et le modèle de Freundlich pour les deux paramètres étudiés (STMP et DS). Ce qui indique que le modèle de Freundlich est le plus probable pour caractériser l'adsorption du bleu de méthylène sur les différents adsorbants et décrit mieux l'adsorption par rapport à l'isotherme de Langmuir (avec d'excellents coefficients de régression linéaire R qui sont très proches de l'unité).

2- Régénération des supports :

L'aspect économique et environnemental de l'utilisation des matériaux adsorbants, rend important la réutilisation des gels, vue leur faible coût et leur pouvoir à se régénérer.

L'effet de la régénération sur la capacité d'adsorption des gels utilisés a été étudié par le traitement des différents adsorbants par un simple lavage avec une solution de HCl à 0,1 M pendant 24h après adsorption à température ambiante. puis une réadsorption du BM a été réalisée sur les adsorbants régénérés, nous avons effectué trois cycles de sorption, pour une concentration initiale de 700 et 500 mg/L pour les gels de CMP et plulane/alginate respectivement, des nouvelles capacités d'adsorption ont été obtenues qui sont relativement moins importantes à celles obtenues avant régénération (Tableau C-III-4).

Tableau C-III-4: Régénération des adsorbants

Adsorbant	Capacité d'adsorption (mg/g)		
	1^{er} cycle	2^{ème} cycle	3^{ème} cycle
Gel CMP	775,47	734,84	676,25
Gel Pullulane/alginate	537,15	487,15	428,56

La différence de capacité d'adsorption par rapport au premier cycle de régénération des gels est due à la diminution de la surface spécifique de ces matériaux suite au traitement acide effectué qui fait diminuer l'interaction entre le colorant et le gel due à la déprotonation et protonation des groupes chargés lors de chaque cycle.

3- Analyse morphologique :

La morphologie de la surface de gel était observée sur un microscope électronique à balayage. L'analyse quantitative de la composition élémentaire a été étudiée par spectroscopie à dispersion d'énergie de rayons X (EDX).

L'un des échantillons a été analysé par microscopie électronique à balayage MEB, l'utilisation de cette technique permet de visualiser la morphologie de la surface de l'adsorbant avant et après adsorption. Les images (a) : avant adsorption et (b) : après adsorption de la Figure C-III-43. L'échantillon présenté sur les figures est un gel de CMP(G3), l'image (a) montre que ce gel a un aspect poreux qui facilite l'adsorption du colorant. La comparaison des deux images montre qu'il ya une adsorption. Cette analyse est couplée par la microanalyse figure C-III-44, (a) : avant et (b) après adsorption qui confirme l'adsorption de BM par le gel.

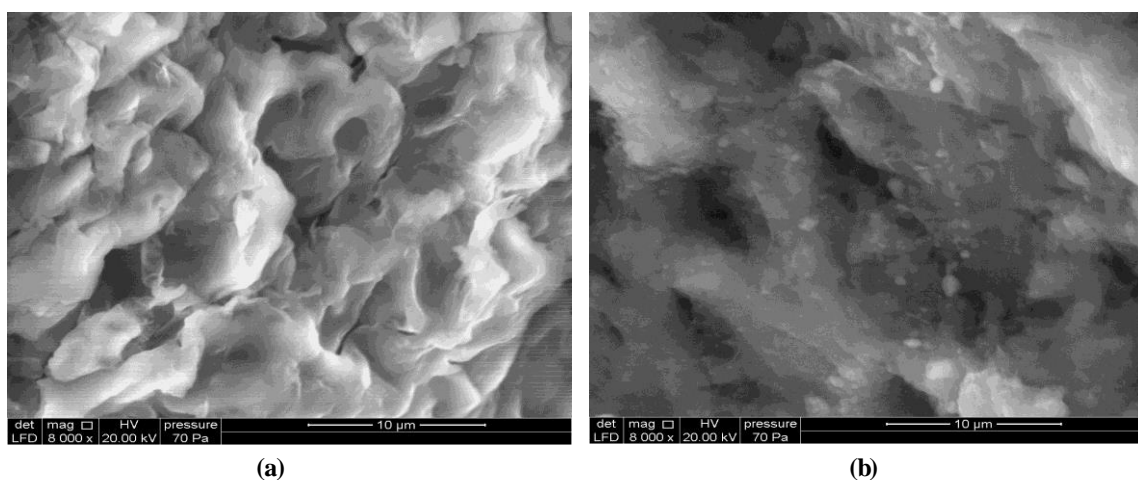


Figure C-III-43 : Micrographie MEB de gel G3

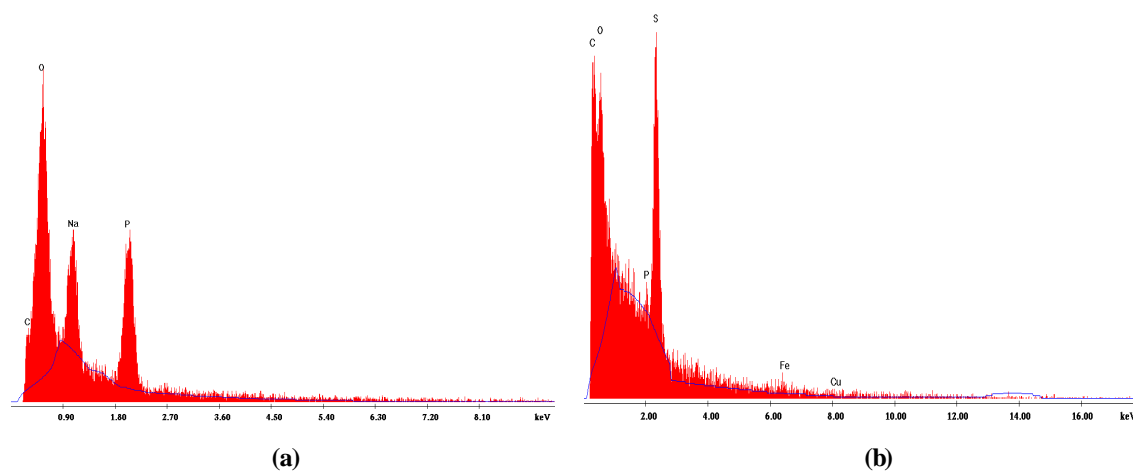


Figure C-III-44 : analyse EDX du gel avant et après adsorption

Conclusion :

Après cette étude expérimentale réalisée dans le but de tester nos matériaux préparés au laboratoire vis-à-vis de la dépollution des eaux usées, Le procédé d'élimination des espèces polluantes est basé sur la technique d'adsorption dont la performance et l'efficacité dépendent en grande partie de la nature du support utilisé comme adsorbant.

D'après les résultats obtenus, nous avons pu conclure que la surface de ces matériaux a des fonctions qui a le pouvoir d'éliminer les polluants cationiques. Ainsi, les résultats de l'étude cinétique indiquent que le taux d'adsorption est très élevé, cela montre que l'équilibre d'adsorption du colorant bleu de méthylène par les deux adsorbants utilisés est très important.

Les effets des paramètres opératoires tels que le pH, la concentration initiale du soluté, la masse du sorbant, la force ionique, la température, la concentration de STMP et de l'alginate ont été examinés.

Ces études montrent que la capacité d'adsorption de BM par les gels augmente avec l'augmentation de pH, de la concentration initiale de colorant, de la concentration de l'agent réticulant pour le gel du pullulane/alginate et avec le degré de substitution de CMP. Par contre elle diminue avec l'augmentation de la masse de gel, la température et avec la concentration de STMP pour le gel de CMP.

En outre, la concentration d'alginate n'influe pas de manière significative la capacité d'adsorption de BM par le gel pullulane /alginate et la salinité du milieu n'a aucune influence sur l'élimination du ce colorant.

La modélisation de la cinétique de sorption du BM par la variation de la concentration de STMP, montre que la cinétique est bien décrite par le modèle de pseudo-second ordre.

La détermination des isothermes de sorption du BM par les gels, réalisée en réacteur fermé et parfaitement agité. L'ajustement des résultats expérimentaux de l'isotherme de sorption du BM obtenues par l'équation de Freundlich est plus adéquat que le modèle de Langmuir.

Enfin, l'aspect économique de l'utilisation des adsorbant, rend important la réutilisation de ces matériaux vis leur pouvoir à se régénérer, pour être réutilisés dans l'adsorption du colorant.

Bibliographie :

- (1) Kumar Djamel Belaid et Smaïl Kacha, *Revue des sciences de l'eau / Journal of Water Science*, vol. 24, n° 2, 2011, p. 131-144
- (2) F. Sakr, A. Sennaoui, M. Elouardi, M. Tamimi, A. Assabbane, *J. Mater. Environ. Sci.* 6 (2) (2015) 397-406.
- (3) Ncibi M.Ch., Mahjoub B.a.b., Seffen M. Kinetic and equilibrium studies of methylene blue biosorption, by *Posidonia oceanica* (L.) fibres. *Journal of Hazardous Materials B139*, 280–285, 2007.
- (4) Racemosa C.var. Sevilay Cengiz C., Cavas L. Removal of methylene blue by invasive marine seaweed. *Bioresource Technology* 99, 2357–2363, 2008.
- (5) Hameed B.H. Removal of cationic dye from aqueous solution using jackfruit peel as non-conventional low-cost adsorbent. *Journal of Hazardous Materials* 162, 344–350, 2009.
- (6) CRINI G. et P.M. BADOT (2007). *Traitement et épuration des eaux industrielles polluées*. Presses Universitaires de Franche-Comté, Besançon, France, 352 p.
- (7) Samaneh Saber-Samandari & Hayrettin Ozan Gulcan & Saeed Saber-Samandari & Mustafa Gazi, *Water Air Soil Pollut* (2014) 225:2177.
- (8) V.K. Garg, R. Gupta, A.B. Yadav, R. Kumar. 2003 « Dye removal from aqueous solution by adsorption on treated sawdust, *Bioresour. Technol.* 89, 121–124 ».
- (9) K. Kadirvelu, C. Karthika, N. Vennilamani, S. Pattabhi. 2005 « Activated carbon from industrial solid waste as an adsorbent for the removal of Rhodamine-B from aqueous solution: kinetic and equilibrium studies, *Chemosphere* 60, 1009–1017 ».
- (10) O. Baghriche, K. Djebbar, T. Sehili, D. A. Rouag and A. Bouchoul, *Asian J. Chem.*, 18 (2006)111.
- (11) Aarfane A., Salhi A., El Krati M., Tahiri S., Monkade M., Lhadi E.K., Bensitel M. J. *Mater. Environ. Sci.* 5 (2014) 1927-1939.
- (12) Lagergren S. 1898 « Zur theorie der sogenannten adsorption geloster stoffe. *Kungliga Svenska Vetenskapsakademiens Handlingar*, Band 24(4), 1-39 ».
- (13) Ho Y. S. and McKay, G. 2000 « The kinetic of sorption of divalent metal ions onto sphagnum moss peat. *Water Research*, 34, 735-742 ».
- (14) Malkoc E. 2006 « Ni (II) removal from aqueous solutions using cone biomass of *Thujaorientalis*. *Journal of hazardous, Materials*, 137, 899-908 ».
- (15) Oliveira W. E., Franca A. S. , Oliveira L. S. and Rocha, S.D. 2008 « Untreated coffee husks as biosorbents for the removal of heavy metals from aqueous solution. *Journal of Hazardous Materials*, 152, 1073-1081 ».

- (16) F. Spurlock, J. Biggar.1994« Thermodynamics of organic chemical partition in soils. 2.Nonlinear partition of substituted phenylureas from aqueous solution, Environ. Sci. Technol. 28, 996–1002 ».
- (17) M. Ghaedi et al. 2011 « A novel acorn based adsorbent for the removal of brilliant green. Desalination 281, 226–233 ».
- (18) J. Ma et al. 2012 « Kinetics and thermodynamics of methylene blue adsorption by cobalt-hectorite composite. Dyes and Pigments 93, 1441-1446 ».
- (19) C.A.P. Almeida et al.2008 « Removal of methylene blue from colored effluents by adsorption on montmorillonite clay. Journal of Colloid and Interface Science ».
- (20) A.L. Cazetta et al. 2011 « NaOH-activated carbon of high surface area produced from coconut shell: Kinetics and equilibrium studies from the methylene blue adsorption. Chemical Engineering Journal 174, 117– 125 ».
- (21) N. Gupta et al. 2012 « Adsorption studies of cationic dyes onto Ashoka (Saraca asoca) leaf powder. Journal of the Taiwan Institute of Chemical Engineers 43, 604–613 ».
- (22) F. Sakr, A. Sennaoui, M. Elouardi, M. Tamimi, A. Assabbane, J. Mater. Environ. Sci. 6 (2) (2015) 397-406

CONCLUSION GÉNÉRALE
ET
PERSPECTIVE

Conclusion générale

La libération contrôlée permet de maîtriser la vitesse et le site de libération d'un principe actif. Il est possible de moduler les paramètres de libération grâce aux nombreux supports polymériques développés pour des applications pharmaceutiques. Dans cette optique de l'usage de polymères capables de transporter des principes actifs et réguler leur libération, nous avons élaboré des hydrogels à base de pullulane et utilisé un copolymère à base de N-vinyl-2-pyrrolidone comme matériau à bas poids moléculaire pour bien contrôler la libération des médicaments.

L'objectif principal de ce travail est de concevoir des hydrogels à base de polysaccharide permettant l'encapsulation et la libération contrôlée de principes actifs et pouvant être modulables en fonction de la nature du principe actif utilisé.

La matrice choisie est à base du pullulane puisqu'il présente l'avantage d'être biodégradable et biocompatible. En prenant le sodium trimétaphosphate (STMP) comme agent de réticulation, nous avons préparé des matrices anioniques (phosphate et carboxyle).

Les hydrogels sont obtenus en milieu basique à température ambiante soit par la réticulation de carboxyméthylepullulane avec le STMP pour élaborer des gels de CMP soit par la réticulation de pullulane interpénétré par l'alginate avec le STMP pour former les gels pullulane/alginate. Le carboxyméthylepullulane a été obtenu par la modification du pullulane par le chloroacétate de sodium et caractérisé par son DS.

Une étude rhéologique a été entreprise afin de caractériser le réseau chimique qui influencera la libération des principes actifs. Le comportement adaptatif de tels systèmes vis-à-vis de stimuli extérieurs tels que la force ionique, le pH ou la température a été étudié, ce comportement semble particulièrement intéressant.

Nous avons finalisé cette étude par la séquestration et la libération de la 3-aminopyridine et le bleu de méthylène qui a été opté comme modèle. Ainsi, nous avons étudié l'influence des différents paramètres comme la nature du gel, le taux d'agent réticulant et le pH sur la libération des principes actifs. Les résultats obtenus montrent que la quantité de Pa libéré est plus efficace dans le pH 1,2 par rapport au pH 8, tandis que cette quantité reste faible dans tous les cas étudiés.

Une étude de la libération de la 3AP par un copolymère à base de la vinylpyrrolidone a été réalisée. Le but de cette partie d'étude est l'application de l'une des techniques de formulation utilisées dans le domaine pharmaceutique qui est l'élaboration de formes galéniques type

Conclusion générale

sphériques. Ce type de forme présente un très grand intérêt puisqu'il contribue à l'augmentation de l'efficacité du traitement thérapeutique et la diminution des effets indésirables des médicaments causés par les inévitables surdosages rencontrés dans la plupart des formes conventionnelles. Les formes matricielles sphériques sont fabriquées par dispersion du principe actif soit à l'état pur soit modifié dans une matrice hydrophile biocompatible qui est l'Eudragit RL. L'objectif assigné à cette étude est la recherche à travers ces systèmes thérapeutiques un effet retard dans la libération du médicament. Cette approche expérimentale, *in vitro*, montre que quelque soit la forme et la nature de support, la libération du principe actif est régie par le phénomène de la diffusion Fickienne et que la copolymérisation retarde la libération, cette étude nous a permis de calculer les coefficients de diffusion.

En fin, nous avons étudié la possibilité des nos gels pour l'élimination de BM. Cette idée est née pendant la réalisation des essais de séquestration du BM. Pour cela, les différents paramètres qui affect ce processus ont été étudiés comme l'influence de la nature de support, le pH, la masse du gel, la concentration de BM, le taux de l'agent réticulant, le DS, la concentration de l'alginate et la salinité du milieu d'étude.

Ces études montrent que la capacité d'adsorption de BM par les gels augmente avec l'augmentation de pH, de la concentration initiale de colorant, de la concentration de l'agent réticulant pour le gel du pullulane/alginate et avec le degré de substitution de CMP. Par contre elle diminue avec l'augmentation de la masse de gel, la température et avec la concentration de STMP pour le gel de CMP. En outre, la concentration d'alginate n'influe pas de manière significative la capacité d'adsorption de BM par le gel pullulane /alginate et la salinité du milieu n'a aucune influence sur l'élimination du BM.

Ensuite, la modélisation de la cinétique de sorption du BM par la variation de la concentration de STMP a été étudié, elle montre que la cinétique est bien décrite par le modèle de pseudo-second ordre. La détermination des isothermes de sorption du BM par les gels a été encor réalisée. L'ajustement des résultats expérimentaux de l'isotherme de sorption du BM obtenues par l'équation de Freundlich est plus adéquat que le modèle de Langmuir.

Tous ces essais ont été réalisés sur le Bleu de Méthylène qui est un colorant cationique, ils ont montrés que sa rétention est importante et les gels utilisés sont des biomatériaux qu'à des capacités d'adsorption intéressantes qui peut être une alternative aux autres supports commerciaux.

Conclusion générale

Nous finalisons cette conclusion par l'aspect économique de l'utilisation de ces adsorbants pour être réutilisés dans l'adsorption du colorant. Les essais de régénération effectué rend important la réutilisation de ces matériaux vis leur pouvoir à se régénérer.

Perspective

Dans le but de développer nouveaux matériaux prometteurs non seulement pour l'inclusion et la libération des principes actifs mais aussi pour la modélisation de la cinétique de libération des médicaments, nous pensons de refaire la synthèse de CMP par une autres méthode qui nous permet d'augmenter le DS, car les résultats obtenus montres que l'inclusion de Pa augmente avec le DS. Ce CMP sera élaboré par l'alkylation du pullulane avec chloroacétamide dans une première étape, laquelle sera suivie par une réaction d'hydrolyse de la fonction amide dans des conditions basiques. Effectivement le premier essai de cette synthèse montre l'obtention d'un CMP avec un DS de 1 (fig.1). En perspectives, nous pensons d'une pare de refaire cette synthèse avec les précautions nécessaires afin de cibler un taux d'alkylation maximum et éviter la dégradation de pullulane et d'autre part de préparer des gels avec ce précurseur.

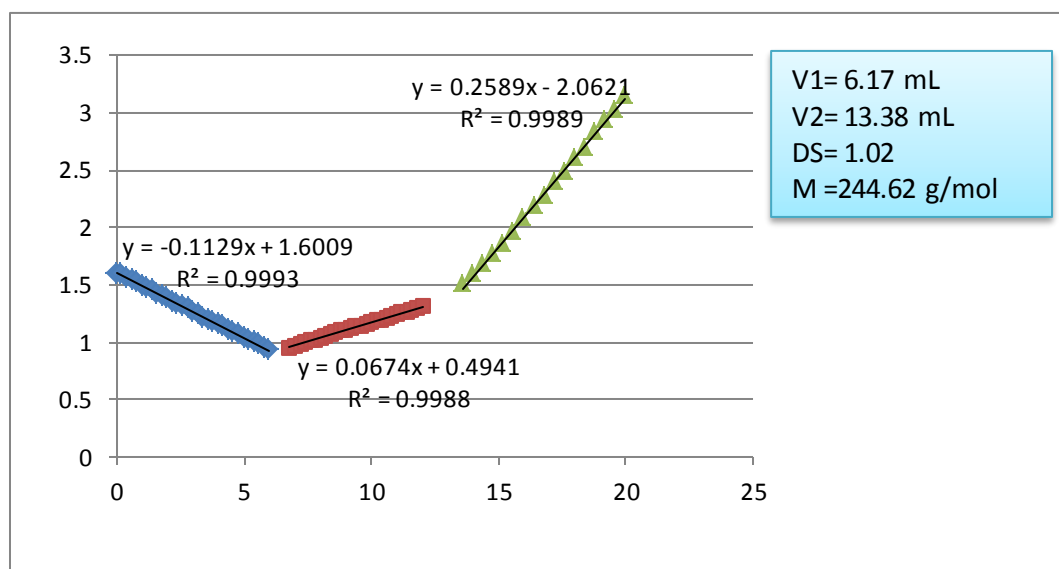


Figure 1 : DS obtenu après l'alkylation et l'hydrolyse de pullulane

En ce qui concerne le développement de nouvelle technique de formulation des médicaments et permet de modéliser la cinétique de libération, notre attention est focalisé sur la technique de microencapsulation, pour cela nous avons établi un essai de synthèse de microgel a base de CMP, la vérification de la forme et la taille de ce dernier par le microscope a montré qu'il faut

Perspective

refaire la synthèse et d'étudiera les paramètres permettant d'obtenir cette formulation avec les meilleures condition de l'encapsulation et la libération du principe actif.

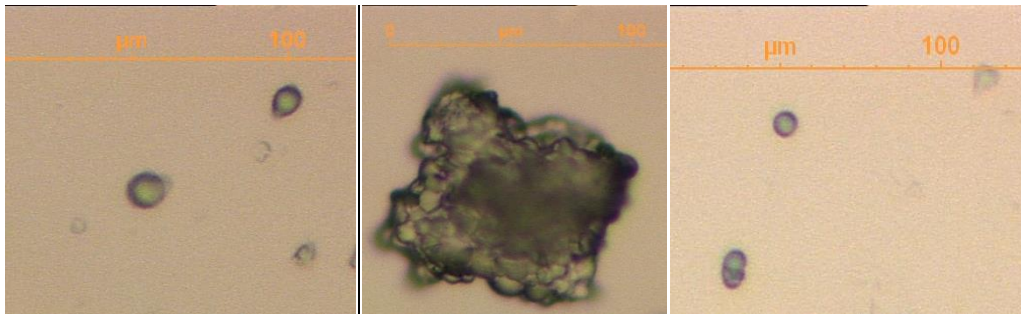


Figure 2 : l'aspect de microgel par un microscope.

En fin et toujours comme perspective, nous pensons de testera la puissance de nos gels synthétisés pour l'élimination des métaux lourds et d'appliquer la technique d'adsorption comme méthode efficace et facile pour protégé l'environnement.

ANNEXE

Annexe

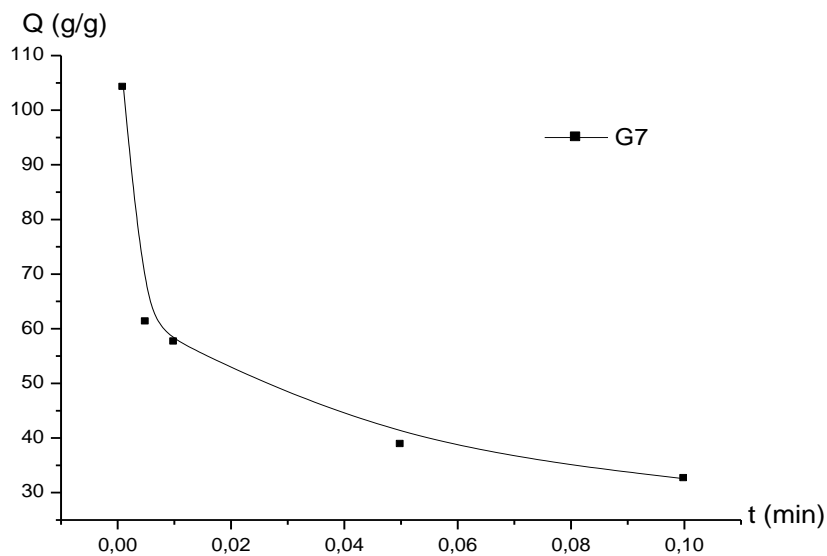


Figure 1: Effet de sel sur le gonflement de G7

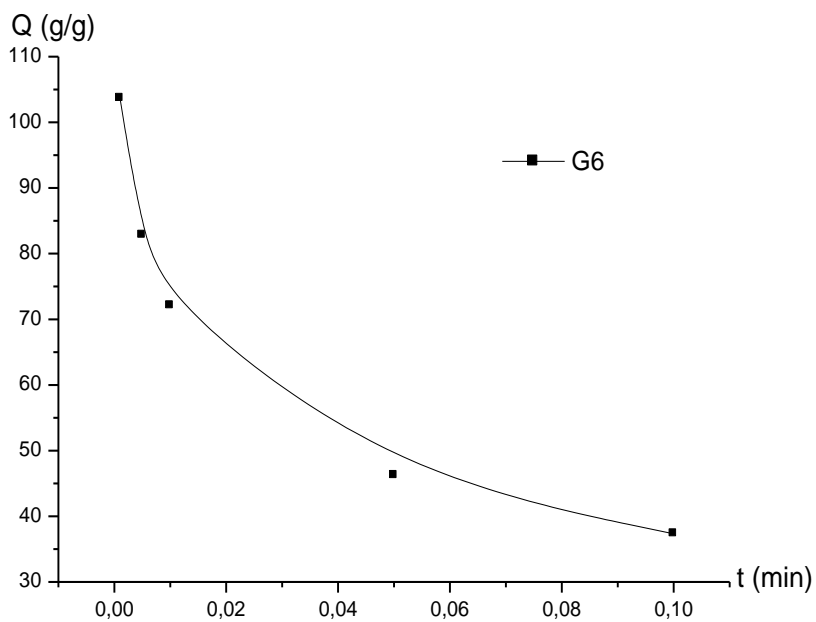


Figure 2: Effet de sel sur le gonflement de G6

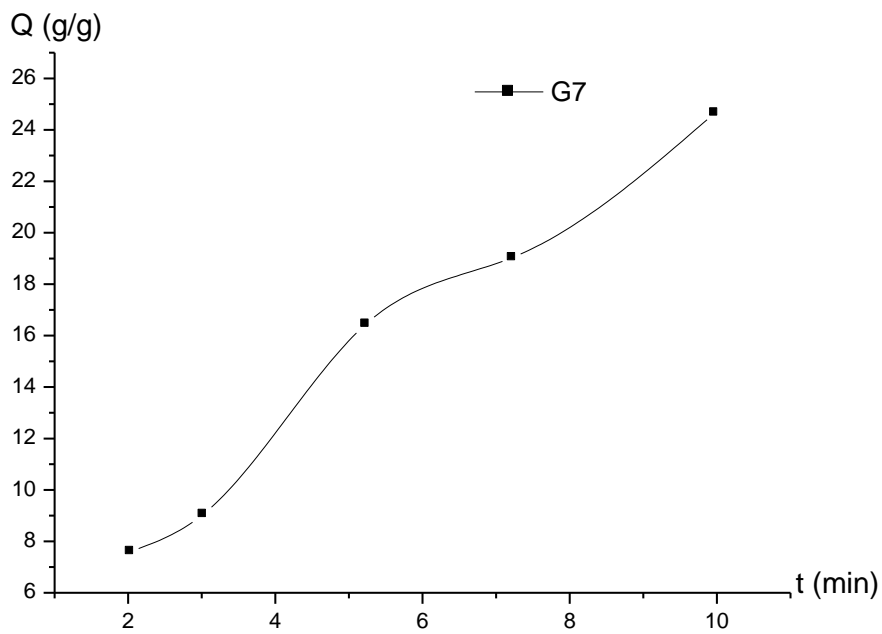


Figure 3: Effet de pH sur le gonflement de G7

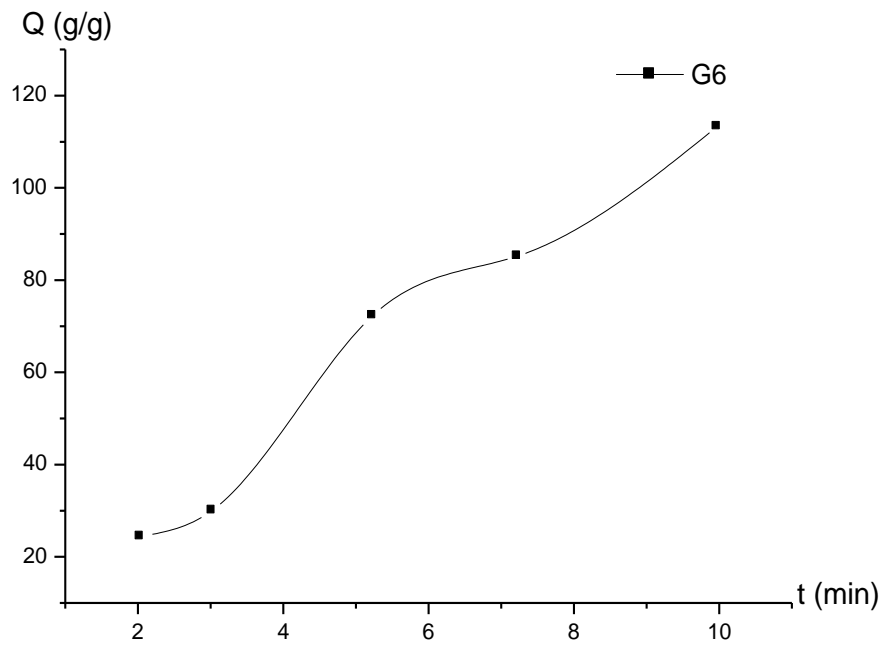


Figure 4: Effet de pH sur le gonflement de G6

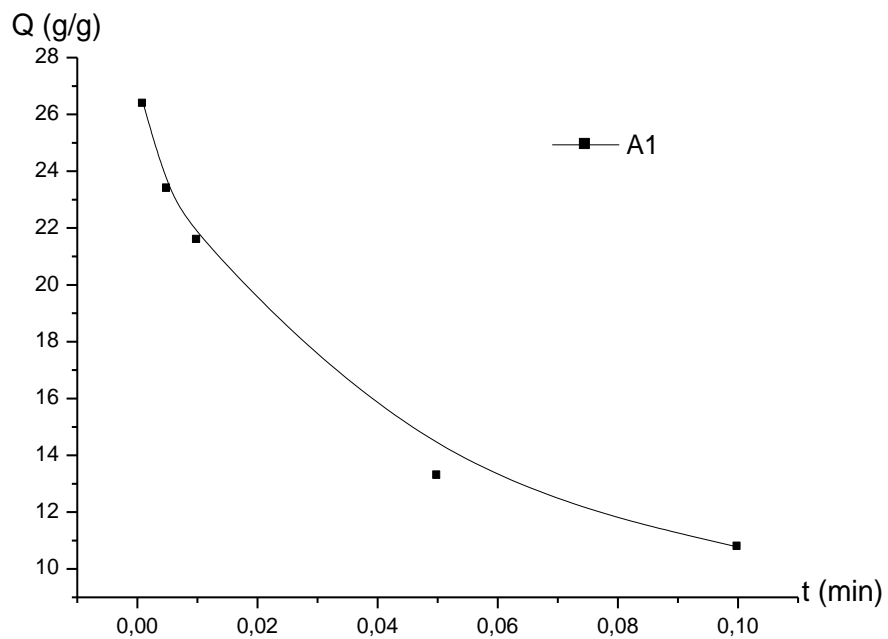


Figure 5 : Effet de sel sur le gonflement de A1

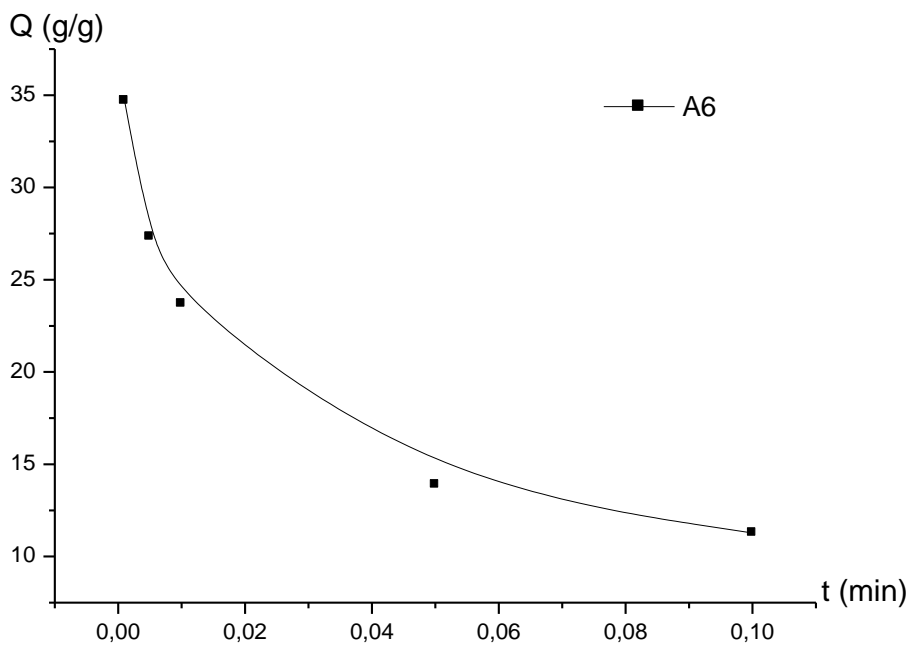


Figure 6 : Effet de sel sur le gonflement de A6

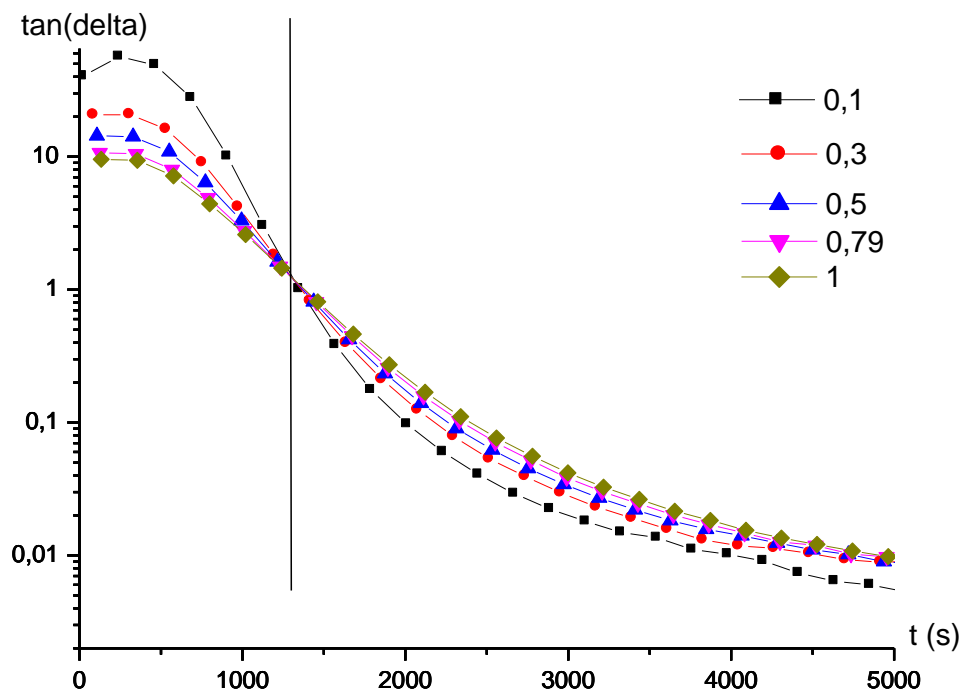


Figure 7: point de croisement des courbes $\tan(\delta)$ en fonction du temps à 5 fréquences différentes pour le gel A1

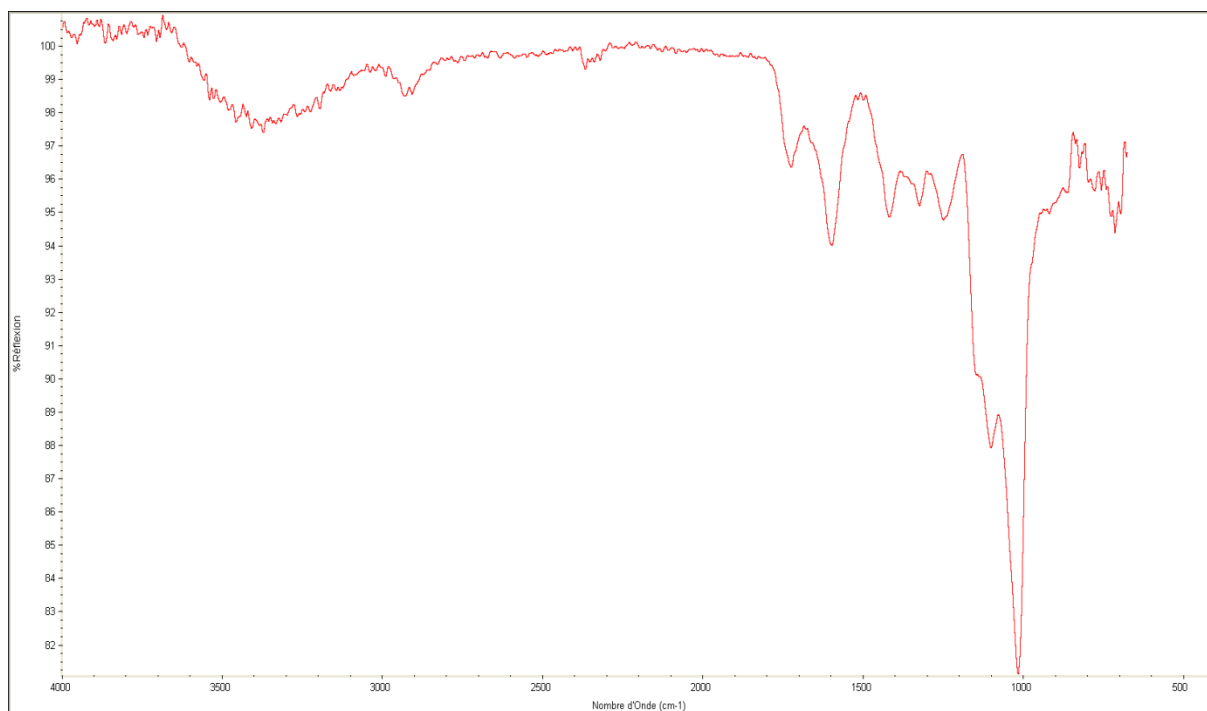


Figure 8 : spectre IR de pullulane hydrolysé après l'alkylation

RESUME

Ce travail a eu pour objectif la conception de nouveaux matériaux à base de polysaccharide pour la libération contrôlée de principes actifs et pour d'éventuelles applications environnementales. Pour cela, des gels ont été préparés par réticulation du carboxyméthylpullulane CMP et du pullulane interpénétré par l'alginate avec le sodium trimétaphosphate STMP. Les hydrogels obtenus ont été caractérisés et leurs propriétés physico-chimiques et rhéologiques ont été investiguées.

La séquestration de principes actifs modèles dans les hydrogels a été réalisée par regonflement des gels dans une solution de bleu de méthylène BM ou par dispersion de la 3-aminopyridine 3AP à l'intérieur des gels. L'influence des différents paramètres comme la nature du gel, le taux d'agent réticulant et le pH sur la libération des principes actifs a permis de conclure sur la performance des gels comme matrice à libération contrôlée. D'autre part, ces hydrogels de morphologies différentes se sont révélés être des adsorbants prometteurs, les tests sur le BM servant dans ce cas comme polluant modèle ont montré des capacités d'adsorption plus de 1000 mg/g pour les gels à base de CMP et de 500 mg/g pour les gels Pullulane/alginate. Les capacités d'adsorption étaient sensibles à la quantité du STMP, au degré de substitution du CMP et aux variations du pH. Les résultats expérimentaux étaient bien modélisés par une équation cinétique de pseudo-second ordre et l'isotherme de Freundlich décrivait d'une manière satisfaisante le phénomène.

Mots clés: Pullulane, alginate, réticulation, hydrogel, rhéologie, principe actif, libération contrôlée, adsorption, modélisation.

ABSTRACT

This work has aimed at the design of new polysaccharide-based materials for the controlled release of active ingredients and for possible environmental applications. For this, gels were prepared by crosslinking the carboxymethylpullulan CMP and the pullulan interpenetrated by the alginate with the sodium trimetaphosphate STMP. The hydrogels obtained were characterized and their physico-chemical and rheological properties were investigated.

The sequestration of model active ingredient in the hydrogels was carried out by re-inflation gels in a solution of BM or dispersion of 3AP within the gels. The influence of the various parameters such as the nature of the gel, the level of crosslinking agent and the pH on the release of the active ingredients made it possible to conclude on the performance of the gels as a controlled-release matrix. On the other hand, these hydrogels of different morphologies have proved to be promising adsorbents, the tests on the BM used in this case as a model pollutant showed an adsorption capacity of more than 1000 mg / g for CMP-based gels and 500 mg / g for Pullulane / alginate gels. Adsorption capacities were sensitive to the amount of SMTP, the degree of CMP substitution, and pH changes. The experimental results were well modeled by a pseudo-second order kinetic equation and the Freundlich isotherm satisfactorily described the phenomenon.

Keywords: Pullulan, alginate, crosslinking, hydrogel, rheology, active ingredient, controlled release, adsorption, modeling.

ملخص

يهدف هذا العمل إلى تصميم مواد جديدة قائمة على البوليسكراريد من أجل إطلاق سراح رقابة من المكونات النشطة والتطبيقات البيئية المحتملة. لهذا، تم إعداد مواد هلامية بنشابك كربوكسيمثيل بولولان و البوليلان المتداخل مع الاجينات بواسطة تخمقوسفات الصديوم. تميزت الهلاميات المائية التي تم الحصول عليها وجرى التحقيق الخصائص الفيزيائية والكيميائية والريولوجية بهم. تم تنفيذ نماذج عزل المكونات النشطة في الهلاميات المائية من خلال إعادة التضخم من المواد الهلامية في محلول أزرق الميثيلين أو تشتت 3-امينوبردين ضمن المواد الهلامية. تأثير المعايير لمختلفة مثل طبيعة هلام، معدل المشابك ودرجة الحموضة في الإفراج عن المكونات النشطة من المصفوفة على أداء المواد الهلامية التي تسيطر عليها. وعلاوة على ذلك، تم العثور على هذه الهلاميات المائية مع الأشكال المرطوجية المختلفة لتكون ممتازة وواعدة في مجال الامتصاص، وأظهرت الاختبارات التي أجريت على أزرق الميثيل نموذج الملوثات في هذه الحالة على قدرة امتصاص أكثر من 1000 ملغ / غ لهلام كربوكسيمثيل بولولان و 500 ملغ / غ لهلام بولولان / الجينات. كانت قدرات امتصاص حساسة لكمية العنصر المشابك، درجة استبدال كربوكسيمثيل بولولان وتغيرات درجة الحموضة. نمذجة النتائج التجريبية بواسطة المعادلة الحركية من الدرجة الثانية و خط تحاور فروندليش وصفت بظاهرة مرضية جيداً.

الكلمات المفتاحية: بولولان، الجينات، مشابكة، هيدروجيل، الريولوجيا، العنصر النشط، إطلاق مراقب، الامتزاز، النمذجة.