

REPUBLIQUE ALGERIENNE DEMOCRATIQUE ET POPULAIRE

MINISTRE DE L'ENSEIGNEMENT SUPERIEUR ET DE LA RECHERCHE SCIENTIFIQUE



UNIVERSITE KASDI MERBAH
OUARGLA



FACULTÉ DES SCIENCES ET SCIENCES DE L'INGÉNIEUR
DEPARTEMENT GENIE DES PROCÉDES

Mémoire de fin d'études

En vue de l'obtention du diplôme d'ingénieur d'état

Spécialité : Génie des procédés

Option : Génie chimique

Présenté par :

LASSOUED Houda

Thème :

Synthèse et étude d'hydrogels à Utilisation pharmaceutique

Soutenu publiquement le : 17 / 09 / 2005

Devant le jury :

Dr. OUAHRANI.M.R	MC	Université de Ouargla	Président
M ^{elle} . ZOUBEIDI.H	MA	Université de Ouargla	Examineur
Dr. SIGNIL	M.C.	Université de Ouargla	Encadreur
Mr. BENYAGZER.M	Ch.L	CRD Saidal à El harrache	Co- Encadreur

Année Universitaire : 2004-2005



Dédicaces

Je dédie ce modeste travail à :

- Ceux qui m'ont donné la vie, symbole de fierté et de patience.
- Ceux qui sont la source de mon inspiration et de mon courage et que j'aime le plus au monde : mes très chers parents - ils ont fait d'énormes sacrifices pour mon éducation et mon instruction.
- Mon adorable sœur que je n'oublierai jamais pour son aide et son soutien : ma sœur Fatima.
- Mes frères Abderrazak et Mohamed.
- Mon futur mari Massaoudi Brahim pour son aide morale : que Dieu Le Tout Puissant le protège et lui donne longue vie avec moi.
- Mes sœurs Aouatif, Nawel et la petite Férial.
- A ma seconde famille, mon frère Taher et son épouse Sabah et ses filles : Chourouk, Amira, Omaima.
- Mes très chères amies de toujours : S.Fatima, Safa, Samira, Ouassima.
- Mes copines : Zineb, Leila, Hidi, Saida, Najet, souad.
- Toute ma famille sans aucune exception.
- Toute ma promotion de 2005.
- Que Dieu Vous garde tous !

HOUDA



Remerciements

D'abord, je remercie le Bon Dieu Le Tout Puissant qui m'a donné la force, le courage, la patience et la volonté dont j'ai besoin au bon moment pour faire ce modeste travail de fin d'études.

Je tiens à remercier profondément et sincèrement tous ceux qui ont participé de près ou de loin à la réalisation de ce travail, particulièrement :

- Mon promoteur, Mr BENYGZER Mourad Chef de laboratoire au niveau du CRD Saidal à El Harrache pour ses conseils et l'aide apportée pendant toute la durée de mon travail.
- Mon encadreur Dr SIGNIE LAADJEL maître de conférence, pour toute l'aide donnée afin de réaliser ce travail.
- Mr Lassoued Abdelghani pour ses conseils.
- Les travailleurs du laboratoire CHIMIE ANALYTIQUE, au niveau du CRD SAIDAL à El Harrache, en particulier : Naima, Amina.
- Mes remerciements les plus sincères vont aussi aux membres du Jury qui m'accordent l'honneur de juger et d'apprécier mon travail.
- Mes remerciements s'adressent aussi à tous les enseignants du Département de CHIMIE INDUSTRIELLE de l'Université de Ouargla.



Sommaire

Liste des figures	
Liste des tableaux	
Liste des symboles	
Introduction	Page 1
Chapitre I	Page 3
I- 1-Généralités sur les hydrogels.....	Page 4
I-2- Les différents types d'hydrogels.....	Page 5
I-2-1-Les hydrogels chimiques	Page 5
I-2-2- Les hydrogels physiques	Page 5
I-3- Sensibilité des hydrogels à l'environnement.....	Page 6
I-3-1- Sensibilité à la variation du pH	Page 6
I-3-2- Gonflement des hydrogels	Page 7
I-4- Système de livraison de drogues	Page 8
I-5- Hydrogels réticulés par rayonnement	Page 9
I-5-1 Principe général.....	Page 9
I-5-2- Définition et classification des rayonnements	Page 9
I-5-3- Source des rayonnements ionisants	Page 10
I-5-4- Caractéristiques des irradiateurs	Page 13
Chapitre II	Page 15
II- 1-La spectrophotométrie infrarouge FTIR	Page 16
II-2- La spectrométrie ultra violet et visible.....	Page 16
II-3- L'acide acrylique	Page 18
II-4- L'acide itaconique.....	Page 19
II-5- Le N-vinyl-2- pyrrolidone	Page 20
II-6- Le Bleu de méthylène.....	Page 21
II-7- Le Métopropramide chlorhydrate.....	Page 21

Chapitre III	Page 22
III-1 l'Identification par spectroscopie infrarouge à Transformée de Fourier FTIR.....	Page 23
III-2- l'Etude par spectroscopie UV visible	Page 24
III-3- Contrôle du pH des matières premières	Page 24
III-4- Mesure du poids des hydrogels	Page 25
III-5- Synthèse des hydrogels	Page 25
Chapitre IV	Page 26
IV-1 : Caractérisation par FTIR.....	Page 27
IV-2 : Obtention d'hydrogels.....	Page 28
IV-3 : Etude du gonflement dans l'eau.....	Page 30
IV-4 : Etude du dégonflement en fonction de la température.....	Page 32
IV-5 : Diffusion du bleu de méthylène.....	Page 34
IV-5 : Diffusion du métoclopramide chlorhydrate.....	Page 40
Conclusion	Page 50
Bibliographie	Page 51

Liste des figures

N°	Intitulé	Page
I-1	Gonflement des hydrogels dans l'eau	8
I-2	Libération de molécules par : (a) gonflement, (b) par érosion.	9
I-3	Pouvoir de pénétration des rayonnements gamma	12
I-4	Irradiation par flux d'électrons	13
II-1	Principe de l'UV-Visible	17
III-1	L'équipement FTIR utilisé	23
III-2	Paille en PVC	25
IV-1	Spectre FTIR du métoclopramide HCl	27
IV-2	gonflement des hydrogels VA7 et VAA3 dans l'eau à température ambiante.	31
IV-3	dégonflement du VA7 à 25°C	32
IV-4	dégonflement du VA7 à 40°C	33
IV-5	courbe d'étalonnage de l'absorbance à 641nm en fonction de la concentration des solutions de bleu de méthylène	34
IV-6	diffusion du bleu de méthylène à pH10 dans le cas du VA7	35
IV-7	diffusion du bleu de méthylène à pH7 dans le cas du VA7	36
IV-8	diffusion du bleu de méthylène à pH10 dans le cas du VAA3	37
IV-9	diffusion du bleu de méthylène à pH7 dans le cas du VAA3	38
IV-10	gonflement du VAA3 dans le bleu de méthylène	39
IV-11	courbe d'étalonnage de l'absorbance à 272nm en fonction de la concentration des solutions de métoclopramide HCl	40
IV-12	spectres UV des solutions de métoclopramide HCl relatifs aux concentrations $2 \cdot 10^{-4}$ (a), $4 \cdot 10^{-4}$ (b), $8 \cdot 10^{-4}$ (c), $12 \cdot 10^{-4}$ (d), $2 \cdot 10^{-3}$ (e).	41
IV-13	spectres UV du milieu de diffusion du VA7 à pH2	42
IV-14	spectres UV du milieu de diffusion du VA7 à pH4	43
IV-15	spectres UV du milieu de diffusion du VA7 à pH7	44
IV-16	spectres UV du milieu de diffusion du VA7 à pH10	45
IV-17	spectres UV du milieu de diffusion du VAA3 à pH10	46
IV-18	variation de l'absorbance à 272nm du milieu de diffusion et VAA3 à pH2, pH4, pH7 et pH10	47
IV-19	variation de la concentration en métoclopramide dans milieu de diffusion du VA7 et VAA3 à pH2, pH4, pH7 et pH10	48

Liste des Tableaux

N°	Intitulé	Page
IV-1	composition des mélanges VP/IA/eau	28
IV-2	composition en moles des mélanges VP/IA/eau	28
IV-3	composition des mélanges VP/AA/eau	29
IV-4	composition en moles des mélanges VP/AA/eau	29

Liste des symboles utilisés

symboles	signification
IR	Infra rouge
UV	Ultra violet
°C	Degré celcuce
+	Conforme
P	Poids
KGy	Kilo Gray
g	Gamme
Cm	centimètre
ml	millilitre
nm	Nanomètre
µl	Microlitre
rad	Radion
J/Kg	Joule par kilo gramme
mol/l	mol par litre
U	Uranium
Co	Cobalt
Cs	Césium
Ba	baryum
Ni	Nickel
HCl	Chlorhydrique

INTRODUCTION

Se soigner mieux pour vivre mieux. Un souhait commun, mais aussi un enjeu social et politique face aux coûts de la santé publique. Parmi les mesures relatives au financement de la sécurité sociale figure la prescription de médicament générique. Ce dernier, est une copie conforme du médicament de référence ou princeps amis il est vendu moins cher que le prix du médicament d'origine.

La pharmacie galénique moderne occupe un champ considérable dans la réalisation et l'utilisation des médicaments princeps ou génériques. Cette discipline recouvre les secteurs de la biopharmacie, de la pharmacotechnie et de la chimie. La biopharmacie entrevoit qualitativement et quantitativement, les avantages voire les progrès d'une nouvelle forme médicamenteuse en terme de biodisponibilité galénique, pharmacocinétique (pharmacodynamique) et de toxicité. La pharmacotechnie est engagée, pour une part, dans la création de formes galéniques mieux adaptées aux besoins thérapeutiques et au confort du malade, tandis que la chimie gouverne tous les aspects liés aux interactions macro et microscopiques, inter et intra constituants.

Les échecs passés de mise en forme de certains principes actifs conditionnent des recherches galéniques innovantes, souvent complexes pour une thérapie à succès. Dans une future proche, l'administration non invasive de peptides et de protéines à effet thérapeutique sera rendu possible au moyen de nouvelles formes médicamenteuses et de procédés originaux de mise à disposition dans l'organisme. Ainsi, le traitement et la prise en charge de certaines maladies chroniques seront-ils sans nul doute, profondément modifiés et améliorés par l'émergence de nouvelles formes orales et transdermiques.

La vectorisation de principes actifs dans des organes, des tissus ou cellules au moyen de système particulaire (liposomes, micro et nanoparticules) ouvre une large fenêtre sur des traitements jusqu'ici hors portée.

Néanmoins, aussi sophistiqués que soit les systèmes, la durée totale de libération « utile » par voie orale est limitée à la durée du transit gastro-intestinal.

En conséquence, parvenir à concevoir des formes d'administration orale dont la durée d'action pourrait être plus indépendante du transit, présente un réel enjeu. C'est ainsi qu'est né le concept d'augmentation du temps de résidence gastrique. Il s'adresse aux molécules pour lesquelles une réduction de biodisponibilité est observée lorsqu'elles sont formulées dans des systèmes à libération modifiée.

Dans le présent travail, nous avons synthétisé par rayonnement ionisant de type gamma, des hydrogels à base de vinylpyrrolidone et acide acrylique. C'est hydrogels ont été examinés du point de vue comportement dans un milieu aqueux, puis utilisés comme matrice régulant ainsi la libération du principe actif.

L'effet du pH du milieu a été aussi abordé et le comportement des hydrogels étudiés a révélé une nette différence qui est liée sans doute à la nature du monomère utilisé.

CHAPITRE I: LES HYDROGELS

CHAPITRE I : LES HYDROGELS

I- 1-Généralités sur les hydrogels:

Les hydrogels sont obtenus à partir d'une polymérisation en présence d'eau gélifiés grâce à des substances divers selon les spécialités (carboxymethylcellulose, pectine, poly vinyl alcool PVA, poly vinyl pyrrolidone PVP, alginate, de calcium, polypropylène glycol "conservateur", gomme xanthane,...etc.). Ces substances sont largement utilisées dans différents domaines de la pharmacie, du biomédical, de l'alimentation...etc ^[1-10].

Les hydrogels sont des matériaux qui offrent des possibilités très intéressantes pour l'usage dans des applications biomédicales et autres. Ils peuvent être aussi employés dans les domaines de la médecine et de la pharmacie pour les avantages qu'ils offrent, comparés aux matières biologiques ordinaires. Un des secteurs les hydrogels sont joué un rôle principal dedans est technologie commandé de la livraison de drogue. Les hydrogels peuvent se former par irradiation ou par augmentation de la température. Selon les conditions du milieu, ils peuvent présenter un aspect macroscopique, microscopique ou nanoscopique.

L'hydrogel qui obtenir par technique de rayonnement connue comme un outil très approprié pour la formation des hydrogels^[11-15]. Basés sur la réticulation des chaînes de polymère lancés par radiation ionisante.

L'application du rayonnement pour la formation des hydrogels pour l'usage biomédical offre une possibilité unique pour combiner la formation et la stérilisation du produit dans une étape technologique simple. Ceci laisse simplifier la technologie et réduire les coûts de production, puisque la radiation ionisante (sous les formes : rayonnement gamma ou faisceaux d'électrons) peut pénétrer les matériaux d'emballage.

La principale caractéristique de l'hydrogel est sa capacité à gonfler en présence d'eau et à se contracter en l'absence d'eau. En effet, l'hydrogel est un réseau tridimensionnel de polymères hydrophiles dans lequel une grande quantité d'eau est présente, comprise

entre 20% et 95% du poids total. Cette propriété est conditionnée par la nature des chaînes du polymère et par leur densité d'enchevêtrement. Dépendant des interactions mises en jeu, les hydrogels peuvent être soit chimiques soit physiques.

I-2- Les différents types d'hydrogels :

I-2-1- Les hydrogels chimiques :

Les hydrogels sont dits "chimiques" lorsqu'ils sont maintenus par des liaisons covalentes. Ces hydrogels atteignent un niveau de gonflement à l'équilibre dans des solutions aqueuses qui dépendent principalement de la densité de liaisons (estimée par l'augmentation du poids moléculaire MW de la chaîne moléculaire). Ces gels ne sont pas homogènes et contiennent habituellement des zones d'enchevêtrement élevé contenant peu d'eau, dispersées parmi des zones de bas enchevêtrement qui présentent un gonflement élevé.

Dans certains cas, dépendamment de la composition du solvant, de la température et de la concentration des solides durant la formation du gel, une phase de séparation peut se produire, et des pores peuvent se former. De plus, les bouts de chaînes libres et les boucles représentent des zones défectueuses qui ne peuvent contribuer à l'élasticité du réseau.

I-2-2- Les hydrogels physiques :

Les hydrogels sont dits "physiques" quant ils sont maintenus par des liaisons notamment de faible énergie incluant les forces ioniques, les liaisons de type hydrogène ou hydrophobes.

Les hydrogels physiques sont moins homogènes que les hydrogels chimiques, car ils présentent de nombreuses régions d'enchevêtrements élevés. Les bouts de chaîne libre et les boucles représentent aussi des réseaux défectueux transitoires dans les gels physiques. Quand un polyélectrolyte est combiné avec un ion multivalent de charge opposée, il peut former un hydrogel physique connu sous le nom d'hydrogel "ionotrope". De plus, quand les polyélectrolytes de charges opposées sont mélangés, ils peuvent se gélifier ou précipiter suivant leur concentration, la force ionique ou le pH de la solution. Les produits d'un tel système ionique inter relié sont connus comme complexes "coacervats", polyions complexes ou polyélectrolytes complexes^[15,16]..

Quelquefois, les gels physiques peuvent former une sorte de reconnaissance biospécifique. Toutes ces interactions sont réversibles, et peuvent être perturbées par de simples changements des conditions du milieu tels que la force ionique, le pH, la température ou l'application d'un stress.

I-3- Sensibilité des hydrogels à l'environnement :

Les hydrogels sont utilisés pour protéger les molécules bioactives d'un environnement hostile. De plus, ils peuvent libérer ces molécules par simple réponse à des stimuli physiques ou chimiques.

Les stimuli physiques incluent principalement la température, mais également les champs électriques, la pression, le son ou les champs magnétiques.

Les stimuli chimiques ou biochimiques comprennent le pH, les ions et la reconnaissance d'événements moléculaires spécifiques. Ces hydrogels sont particulièrement utilisés dans diverses applications, telles que la fabrication de muscles artificiels, les valves chimiques, l'immobilisation d'enzymes et fabrication de muscles artificiels, les valves chimiques, l'immobilisation d'enzymes et de cellules, etc.

Les hydrogels sensibles aux variations de la température sont en général, de nature synthétique^[17-18].

I-3-1- Sensibilité à la variation du pH :

Les hydrogels sensibles aux variations du pH contiennent des groupements acides ou des groupements basiques qui acceptent ou libèrent des protons en fonction du pH de l'environnement, générant ainsi des polymères ionisés connus sous le nom de polyélectrolytes.

Les hydrogels constitués de polyélectrolytes présentent de grandes différences dans leurs propriétés de gonflement en fonction du pH de l'environnement^[19-22]. Les groupes acides ou basiques des polyélectrolytes subissent une ionisation de la même

façon que les groupes acides ou basiques des monoacides ou monobases. Ces groupements ionisés entraînent le gonflement des hydrogels bien au-delà de ce qui peut être obtenu par les polymères non-chargés.

Puisque le gonflement des hydrogels polyélectrolytes est principalement dû à la répulsion électrostatique entre les charges présentes sur la chaîne polymérique, l'extension du gonflement est influencée par toute condition qui module la répulsion électrostatique, tel que le pH et la force ionique.

Spécialement en médecine et en biotechnologie, on peut mettre en valeur les avantages de ces changements de phase stimulés et les appliquer dans différents domaines : ces hydrogels sont utilisés, par exemple, dans le cadre d'application de nouvelles implantations médicales, comme inclusion d'un des médicaments au sein d'un hydrogel qui sera chargé de le transporter à l'endroit approprié.

I-3-2- Gonflement des hydrogels :

Un autre aspect important à prendre en considération est la relation entre le réseau formé et l'eau. Le caractère de l'eau dans un hydrogel peut déterminer la rétention des molécules piégées.

Quand un hydrogel sec commence à absorber de l'eau, les premières molécules d'eau entrant dans la matrice vont hydrater les régions les plus "polaires" des groupes hydrophiles menant à de "l'eau primaire liée".

Dés que les groupements polaires sont hydratés, le réseau gonfle, et expose les groupes hydrophobes, qui interagissent alors à leur tour avec les molécules d'eau, menant à une organisation particulière de l'eau de solvation des régions hydrophobes ou une "eau secondaire liée".

Les eaux liées (primaire et secondaire) sont souvent combinées par l'expression "total d'eau liée". Quand les zones polaires et hydrophobes auront interagi avec les molécules d'eau liée, le réseau va imbiber de l'eau additionnelle, en raison de sa force d'énergie d'osmose. Ce gonflement additionnel est apposé aux forces de rétraction du réseau. L'eau de gonflement additionnel est appelée "eau libre" et est présumée remplir l'espace entre les chaînes du réseau, et/ou le centre des pores plus larges.

Quand le réseau est gonflé, les interactions entre les constituants du réseau sont dépendantes de la composition et des conditions environnementales.

Une des propriétés d'un hydrogel est sa capacité à maintenir sa forme initiale avant et pendant le gonflement. La figure I-1 illustre un gel sec (c'est-à-dire avant absorption d'eau) et le même gel après gonflement.

Le gonflement change uniquement les dimensions originales de l'échantillon sans que la forme initiale ne soit modifiée.

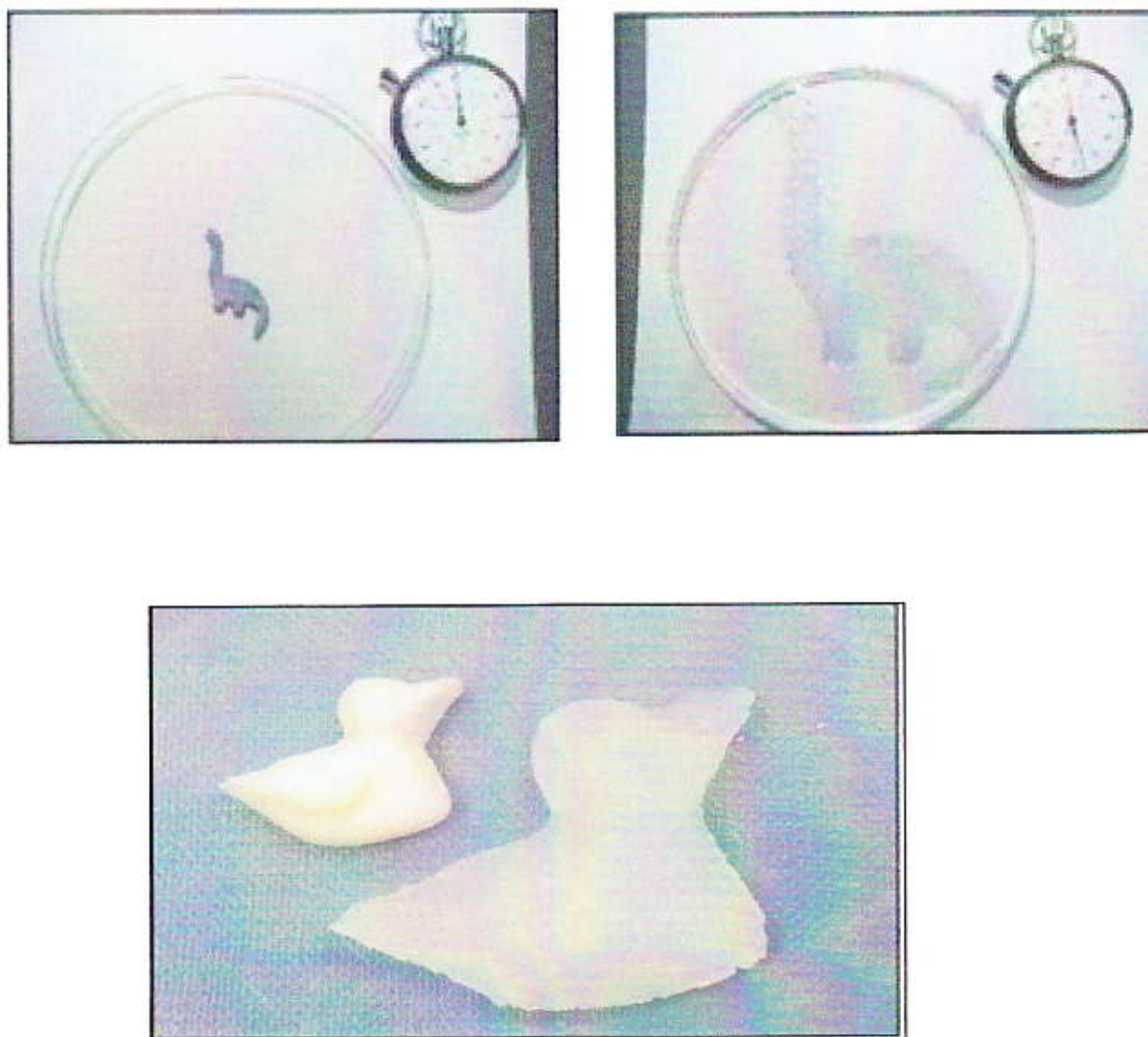


Figure I-1 : gonflement des hydrogels dans l'eau

I-4- Système de livraison de drogues :

Une des méthodes de préparation des systèmes à libération prolongée est l'emploi d'excipients polymères hydrophiles qui gonflent en présence d'eau pour former des structures hydrogels à partir desquelles le principe actif est libéré par diffusion lente. Il est bien connu que la libération du principe actif est liée au gonflement du système et à la structure des gels ainsi produits.

Ces systèmes d'hydrogels permettent de limiter ou de contrôler la diffusion des molécules actives médicamenteuses dans les liquides biologiques après leur implantation, injection ou autre forme d'administration dans l'organisme ^[23-24].

Généralement parlant, il existe deux différents concepts de ces systèmes, figure I-2: le premier consiste à libérer, par gonflement, des petites molécules actives. Le second système permet de libérer ces molécules par une érosion graduelle de la matrice polymérique, figure .

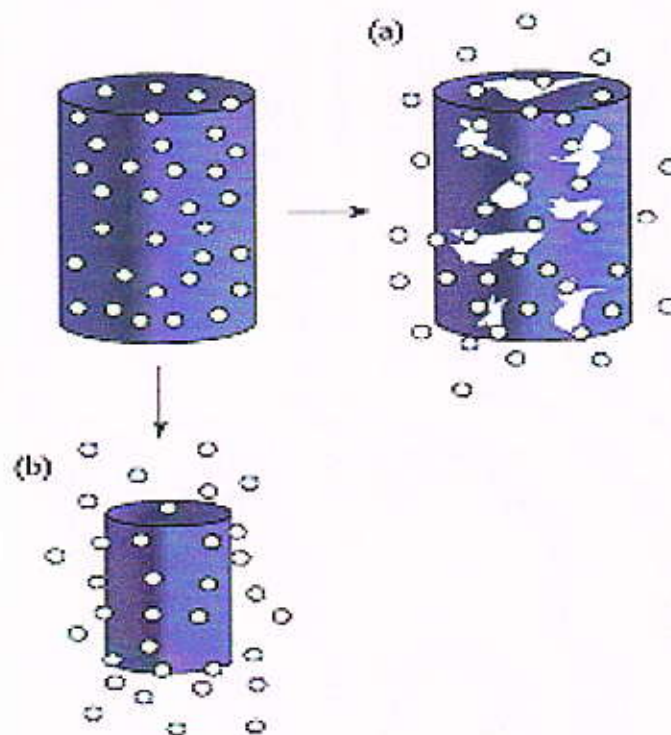


Figure I-2 : libération de molécules par : (a) gonflement, (b) par érosion.

Les formes à gonflement contrôlé, destinées à la libération *in vivo* de principes actifs conventionnels ou de biomolécules, constituent une classe récente de systèmes polymériques possédant la propriété, dans certaines conditions expérimentales bien précises, de libérer ces molécules à vitesse constante pendant une période prolongée. L'incorporation de médicaments hydrosolubles à des polymères hydrophiles et vitreux aboutit à des matrices qui ne peuvent libérer leur substance active que lorsque l'agent pénétrant (l'eau ou un fluide biologique) a provoqué le gonflement du polymère.

I-5- Hydrogels réticulés par rayonnement :

I-5-1 Principe général

Les hydrogels peuvent être obtenus par technique de rayonnement de quelque manière, y compris l'irradiation du polymère, de la solution du polymère ou du monomère (en vrac ou en solution).

En effet, le rayonnement cause la formation de radicaux libres le long des chaînes de polymère et, à ces emplacements de radical libre, les chaînes deviennent réticulées. La source du rayonnement peut être un générateur de faisceau d'électrons ou une source gamma de rayon. Les doses d'irradiation préférées du rayonnement s'étendent de 10 kGy environ à 50 kGy. Ces dosages de rayonnement dépendent du poids moléculaire et de la concentration de la solution à irradier et aussi des propriétés mécaniques désirées.

Les propriétés mécaniques de l'hydrogel sont commandées par la densité de réticulation, qui peut mieux être manoeuvrée par le poids moléculaire, par la concentration, et par la dose de rayonnement. Pour la plupart des cas, la densité de réticulation peut être augmentée avec l'augmentation du poids moléculaire, de la concentration, et de la dose de rayonnement.

I-5-2- Définition et classification des rayonnements :

Un rayonnement est un mode de propagation de l'énergie dans l'espace sous forme d'ondes électromagnétique ou de particules. Selon leur nature, les rayonnements peuvent être scindés en deux catégories :

1. Les rayonnements électromagnétiques qui sont constitués par un flux de photons. Ils sont classés selon la valeur de leur longueur d'onde ou de leur fréquence.
2. Les rayonnements particuliers : ces derniers sont formés par un flux de particules matérielles possédant une masse au repos (deutons, électron, particules α).

Selon les effets des interactions des rayonnements et de la matière ^[25-26], on distingue :

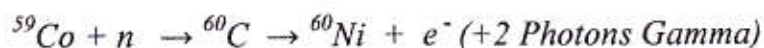
- Les rayonnements ionisants dont l'énergie est suffisante pour détacher un électron orbitale des atomes du milieu rencontré. C'est ce type qui est utilisé pour la réticulation.
- Les rayonnements non ionisants : dont l'énergie est insuffisante pour provoquer l'ionisation de l'atome ciblé.

I-5-3- Source des rayonnements ionisants :

Les radiations ionisantes sont définies comme étant une énergie qui peut ioniser (ou exister) la matière d'une façon directe ou indirecte. C'est un type de radiation formée par des (particules alpha, particule chargées, électrons, positron, proton) ou des particules non chargée (photons, neutrons) ou alors la combinaison des deux.

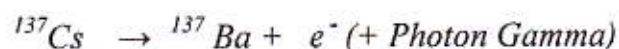
Les radiations gamma produites par une conversion interne est émise d'une manière continue à partir d'éléments radioactifs tels que le Cobalt 60 ou le Césium 137 .

L'isotope ^{60}Co (dont la demi-vie est de 5,26 ans) est produit par bombardement du ^{59}Co pur (inactif) avec des neutrons dans les réacteurs nucléaires.



La puissance totale des rayonnements gamma ainsi obtenus est de 0.0148 Watt (3,33 x 1021 ev/heure).

Le Césium ^{137}Cs (dont le demi-vie est de 30ans) est une autre source de rayonnement gamma. C'est un produit de la fission de l'uranium 235 ^{235}U , obtenu par une opération de séparation chimique.



L'énergie du rayonnement obtenu est de 0.662 Mev

Le flux d'électrons, produit par des accélérateurs, est un bombardement monodirectionnel en électrons ayant été accélérés par des champs électrostatiques ou électromagnétiques à une haute énergie. La profondeur de pénétration de ces électrons est limitée et dépend essentiellement de leur énergie. l'énergie obtenue : 0.15 à 10 Mev et le domaine de puissance obtenue est compris entre 1 à 200 K Watt.

Pour n'importe quel type de radiation ionisante, la dose est définie comme étant la quantité d'énergie absorbée par unité de masse du produit irradié :

$$1\text{Gy} = 1\text{J/Kg} = 100 \text{ rad}$$



Figure I-3 : Pouvoir de pénétration des rayonnements gamma

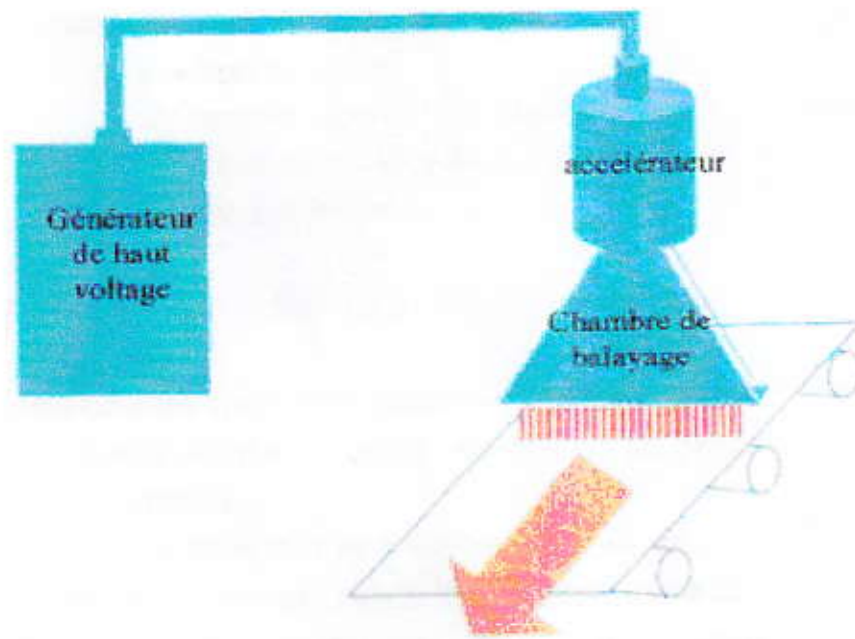


Figure I-4 : Irradiation par flux d'électrons

I-5-4- Caractéristiques des irradiateurs :

Une installation d'irradiation comporte les éléments essentiels suivants :

- 1- Une source de rayonnement.
- 2- Une chambre d'irradiation : l'épaisseur approximative des murs doit être comprise entre 1.5 et 2 mètres dépendant de l'activité de la source. Quand celle-ci n'est pas utilisée, elle est introduite dans une chambre en plomb ou dans un puits d'eau (d'une profondeur de 3 à 6 mètres) situé au centre de la chambre d'irradiation.
- 3- Un système de transfert des produits (product transfer system) : est un système mécanique, pneumatique ou hydraulique permettant de faire rentrer et sortir les produits à traiter dans la chambre d'irradiation. Il doit être en cohérence avec la spécificité du produit.

4-Equipement de contrôle & de sécurité : qui permet de déterminer la vitesse de traitement, le positionnement des produits, les mouvements de la source etc. L'installation doit obligatoirement posséder un système de sécurité afin de protéger le personnel et le produit d'un éventuel accident.

Les principales caractéristiques des irradiateurs gamma et flux d'électrons peuvent être résumés comme suit :

Irradiateurs gamma	Irradiateur à flux d'électrons
Très bonne pénétration	Pénétration limitée
Emission continue de l'énergie	La source peut être éteinte (on/of)
Vitesse de traitement faible	Vitesse de traitement élevée

CHAPITRE II :
METHODES D'ANALYSE
& MATIERES UTILISEES

CHAPITRE II : METHODES D'ANALYSE & MATIERES UTILISEES

II- 1-La spectrophotométrie infrarouge FTIR :

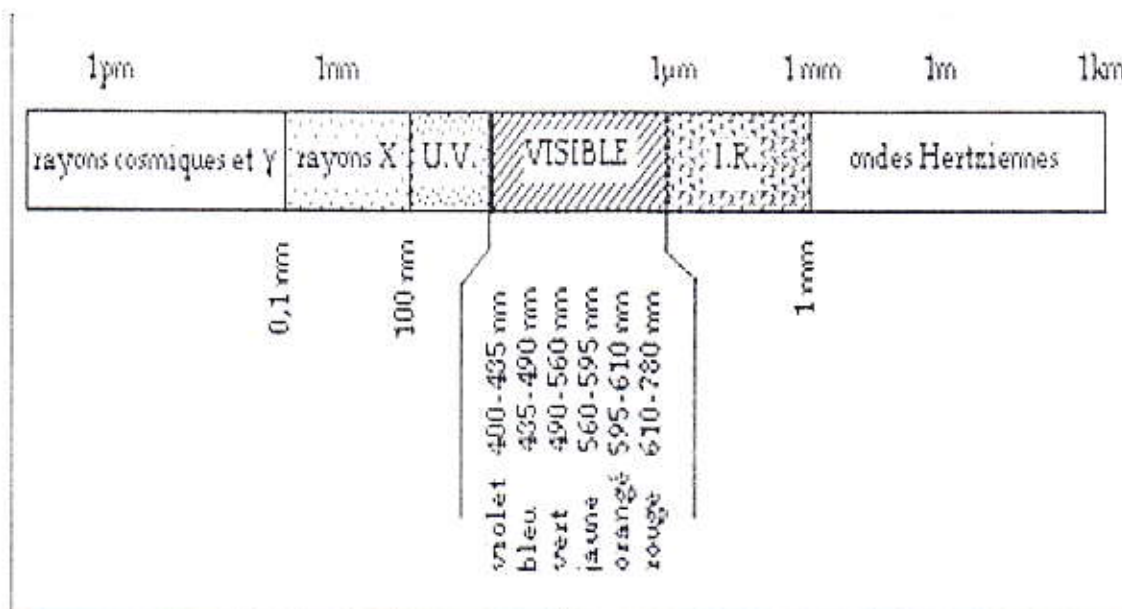
La spectrophotométrie IR est l'un des outils spectroscopie les plus utilisés pour déterminer le type de la liaisons présentes dans une molécule celles qui absorbent la lumière IR doivent posséder des liaisons polarisées, raison pour la quelle les molécules symétriques telles que $H_2 - Cl_2 - N_2$ n'absorbent pas dans IR.

L'absorption du rayonnement IR traduit donc la variation des modes de vibration de la molécule chaque fréquence et ont spécifique d'un type de liaison. Elle utilise principalement pour l'analyse qualitative d'une molécule.

Les spectrophotomètres adoptés aux mesures dans la région de IR sont constitués par un système optique susceptible de fournir une lumière monochromatique dans la région de 4000 cm^{-1} à 600 cm^{-1} ou éventuellement jusqu'à 200 cm^{-1} par un dispositif de mesure du rapport de l'intensité de la lumière transmise à celle de la lumière incidente ^[27].

II-2- La spectrométrie ultra violet et visible :

La spectrométrie d'absorption moléculaire dans le domaine UV –Visible ($\lambda = 200\text{-}800\text{ nm}$) est une technique courante de contrôle et d'analyse de composé chimique.



Cette technique s'applique à des groupements d'atomes (ex : molécule, ion, polymères) qui absorbent le rayonnement électromagnétique dans le domaine UV – VISIBLE.

L' UV –VISIBLE est axé principalement sur des applications quantitatives (beaucoup plus que l'analyse qualitative) utilisant la loi Beer – Lambert^[27].

Soit un rayon lumineux traverser une solution d'un corps absorbante de concentration C . Soit I_0 l'intensité du rayon lumineux à l'entrer de la solution et I son intensité à la sortie.

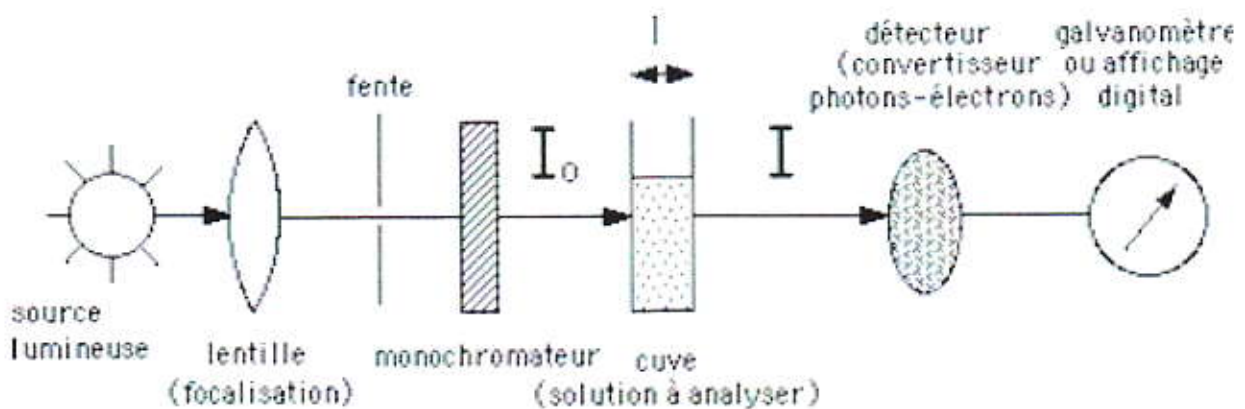
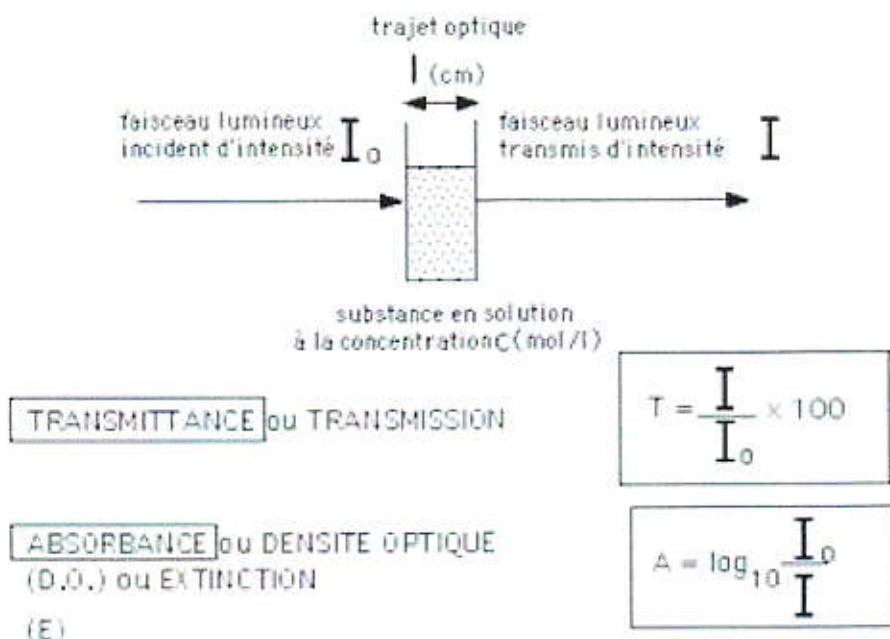
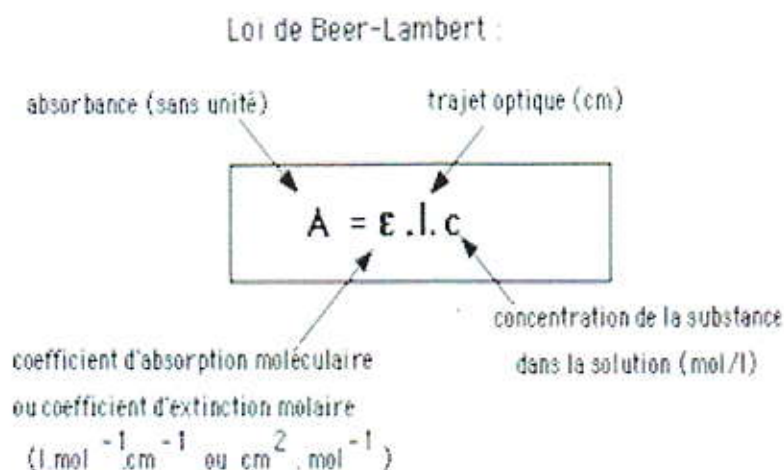


Figure II-1 : principe de l'UV-Visible



L'absorption de la lumière est directement proportionnelle à la fois à la concentration du milieu absorbant et à l'épaisseur de la cuve où se trouve le milieu.

La loi de Beer et celle de Lambert peuvent exprimer en une relation unique :



II-3- L'acide acrylique :

L'acide acrylique est une substance à été découvert par le chimiste allemand Josef Redthenbacherde, sa formule est comme suit:



L'acide acrylique est également connue comme étant l'acide 2- propeonic. Cette molécule d'usine se produit naturellement dans les algues marines et à été trouvée dans le fluide de rumen des moutons.

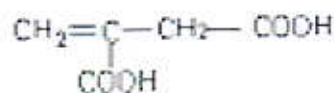
L'acide acrylique est un liquide sans couleur qui a une odeur amère irritante. Il est :

- miscible au benzène.
- miscible à l'eau, l'alcool, le chloroforme et l'éther.
- Corrosive aux métaux.
- Polymérise aisément en présence de l'oxygène.

L'acide acrylique est largement appliqué dans les réactions de polymérisation comme celles de la production des polyacryliques.

II-4- L'acide itaconique :

C'est l'acide succinique de méthylène et possède la formule suivante :



L'acide itaconique est un solide cristallin blanc qui est

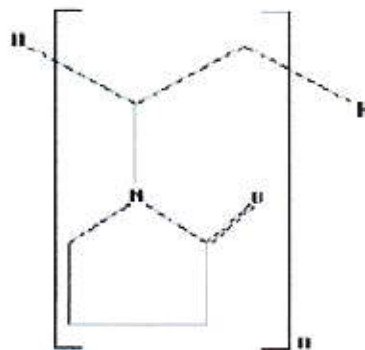
- soluble dans le méthanol et dans l'alcool.
- modérément soluble dans l'acide acétique.
- légèrement soluble dans les solvants organiques.
- moins soluble dans le benzène, l'éther de pétrole.

Ce monomère peut être utilisé :

- comme agent d'édition absolue
- pour le matériel de reliure : l'émulsion acrylique qui contient l'acide itaconique est une excellente reliure de fibre de tissage.
- pour produire des détergents.
- pour la production des adhésifs Production des polymères de l'émulsion acide acrylique, des adhésifs, des liquides de lubrification.
- comme agent de cimentage.

II-5- Le N-vinyl-2- pyrrolidone :

Le N-vinyl-2- pyrrolidone sert à la fabrication du polyvinylpyrrolidone, formule ci-dessous, en présence de divers catalyseurs.



Le polyvinylpyrrolidone est également appelé N- vinylbutyrolactama polymere, povidone, c'est un matière première d'un densité 1.26 g/ml à 20 c°

Le polyvinylpyrrolidone est un poudre ou paillettes, blanches ou blanc jaune, hygroscopique, inodore.

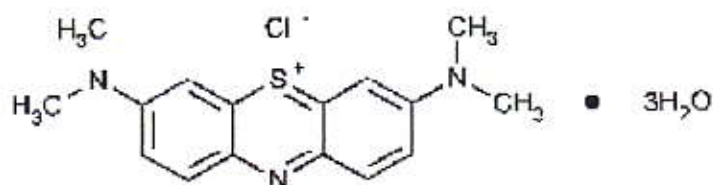
- facilement soluble dans l'eau et dans l'alcool (méthanol)
- peu soluble dans l'acétone
- pratiquement insoluble dans l'éther

Il est utilisé dans la fabrication des produits pharmaceutiques et des agents dispersant et aussi :

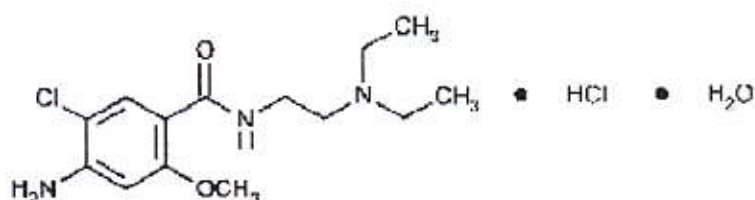
- comme agent solubilisation.
- comme auxiliaire de granulation dans les aliments pour poissons.
- Stabilisant et modificateur de viscosité dans les solutions et les suspensions.

II-6- Le Bleu de méthylène: (chlorure de méthylthionine)

Le bleu de méthylène contient au minimum 95.0 pour cent et au maximum l'équivalent de 101.1 pour cent de chlorure de 3.7 bis (diméthylamino)-phénothrazin-5-ylmim, calculé par rapport à la substance desséchée de formule :



Le bleu de méthylène est une poudre cristalline, bleu sombre à reflets broyés. Il est soluble dans l'eau et peu soluble dans l'alcool.

II-7- Le Métopropramide chlorhydrate :

C'est une poudre cristalline ou cristaux ^[28] blancs ou sensiblement blancs, très solubles dans l'eau, facilement solubles dans l'alcool, assez solubles dans le chlorure de méthylène, pratiquement insolubles dans l'éther.

Le chlorhydrate de métopropramide fond en se décomposant vers 183 °C.

Le métopropramide est un principe actif qui peut être employé dans le traitement symptomatique des nausées et vomissements y compris les nausées et vomissements retardés induits par les antimétopropramiques. C'est un neuroleptique antagoniste de la dopamine et stimulant de la motricité intestinale. Il prévient les vomissements par blocage des sites dopaminergiques.

Le métopropramide est principalement éliminé dans les urines sous forme libre ou sulfoconjuguée. La demi-vie d'élimination est de 5 à 6 heures mais elle augmente en cas d'insuffisance rénale ou hépatique.

CHAPITRE III :

PARTIE EXPERIMENTALE

CHAPITRE III : PARTIE EXPERIMENTALE

III-1 l'Identification par spectroscopie infrarouge à Transformée de Fourier FTIR:

La caractérisation par infrarouge à transformée de Fourier FTIR du bleu de méthylène et du métopropramole a été réalisée à l'aide d'un équipement de marque « Nicolet 550 » série II, figure III-1 muni d'un assécheur d'air de marque « Parker » et d'un micro-ordinateur pour l'acquisition et le contrôle.

Les paramètres d'acquisition utilisés pour aboutir aux spectres sont :

- nombre de balayages 64 scans .
- résolution 2 cm^{-1} .



Figure III-1 : l'équipement FTIR utilisé

La préparation des échantillons pour l'analyse FTIR est résumée comme suit :

- Mélanger le produit à analyser avec le KBr spectroscopique; qui est considéré comme un diluant neutre.

- Broyer le mélange dans un mortier.
- Introduire une quantité du mélange de façon à obtenir une pastille de diamètre 13mm dans un moule à pastille.
- Placer le moule dans la presse.
- Fermer la presse.
- Comprimer la pastille à l'aide du bras de la presse en faisant des va et vient, la pression exercée ne doit pas dépasser les 10 tonnes/cm².
- Ouvrir la vis de la presse graduellement.
- Faire sortir le moule.
- Introduire la pastille dans le porte- échantillon de l'appareil.
- Commencer l'analyse par spectrométrie infrarouge de chaque échantillon, selon le mode d'utilisation de l'équipement.

L'équipement en question a été vérifié au préalable par le manipulateur avec un film de polystyrène certifié.

Le logiciel Gram/386 TM version 3.01B a été utilisé pour le traitement des spectres obtenus.

III-2- l'Etude par spectroscopie UV visible :

L'équipement qui a été utilisé pour l'étude de la diffusion des matières à partir des hydrogels synthétisés est de type « JASCO V-530 » à double faisceau. Les échantillons ont été analysés sous forme de solutions.

L'équipement a été préalablement étalonné et vérifié.

III-3- Contrôle du pH des matières premières :

Le pH-mètre utilisé est de marque « JENWAY ». Il a été étalonné avant son utilisation, à l'aide de solutions tampons pH = 4, pH = 7, et pH = 10.

III-4- Mesure du poids des hydrogels :

La mesure du poids des hydrogels, en fonction du temps, a été effectuée utilisant une balance analytique de marque Sartorius avec une précision allant jusqu'à 4 chiffre après la virgule.

III-5- Synthèse des hydrogels :

Des mélanges contenant acide itaconique/vinylpyrrolidone/eau, acide acrylique/vinylpyrrolidone/eau ont été préparés dans des pailles en PVC scellées , figure III-2, puis irradiés à température ambiante sous pression atmosphérique, par rayonnement gamma au niveau du centre des recherches nucléaires d'Alger.

La source d'irradiation est de type cobalt 60 qui a une vitesse d'irradiation de 15KGy/h.

La dose choisie pour notre travail est de 50KGy.



Figure III-2 : paille en PVC

Après réception des échantillons un examen visuel sur la formation d'un hydrogel a été effectué.

CHAPITRE IV :

RESULTATS & DISCUSION

CHAPITRE IV : RESULTATS & DISCUSION

IV-1 : Caractérisation par FTIR:

La caractérisation par spectroscopie infrarouge à transformée de Fourier a révélé une bonne concordance entre les spectres obtenus et ceux rapportés dans la littérature Clarke. La figure IV-1, illustre à titre d'exemple le spectre infrarouge du métopropramide chlorhydrate.

Nous pouvons remarquer la présence d'un pic au voisinage de 1600cm^{-1} relatif au cycle benzylque et un pic à environ 3100cm^{-1} .

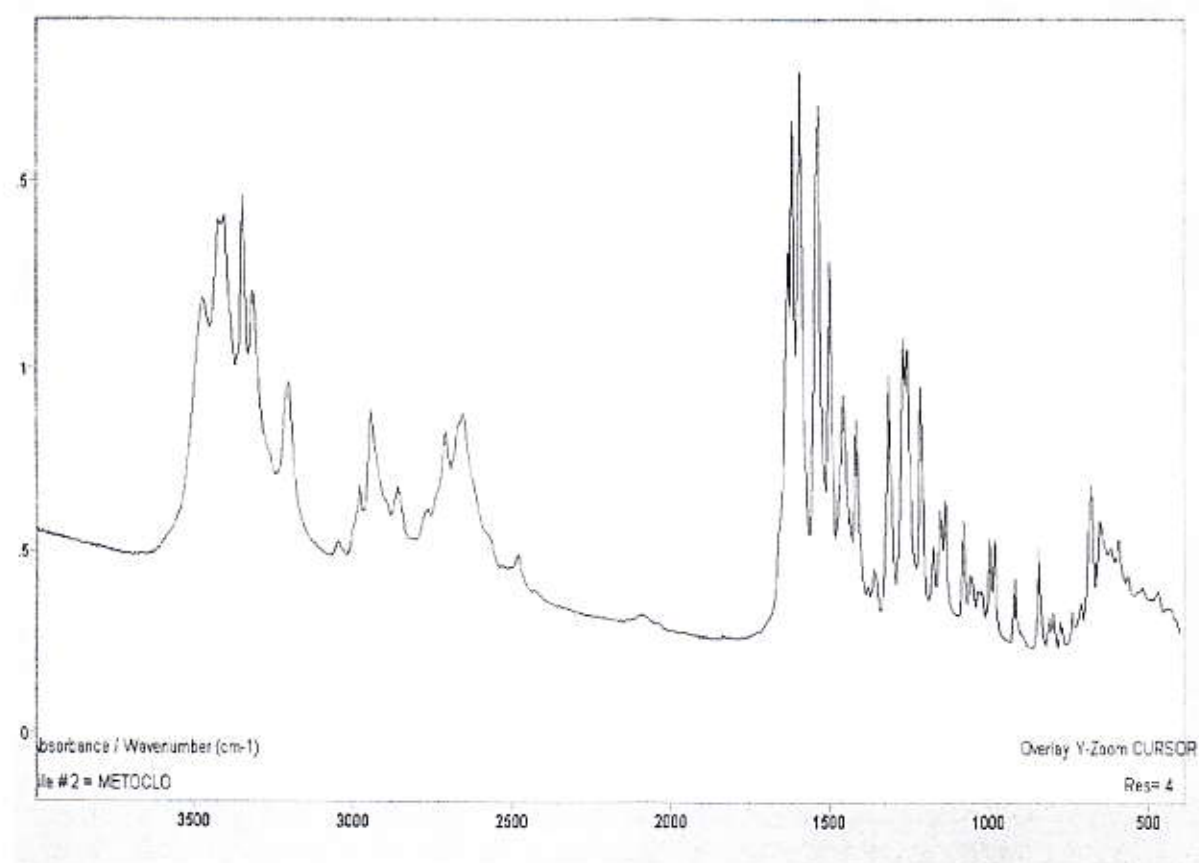


Figure IV-1 : spectre FTIR du métopropramide HCl

IV-2 : Obtention d'hydrogels :

Les tableaux IV-1 à IV-4 résument les résultats obtenus après irradiation par rayonnement gamma des mélanges de vinylpyrrolidone(VP)/eau avec l'acide itaconique (IA) ou l'acide acrylique(AA).

Tableau IV-1 : composition des mélanges VP/IA/eau

Echantillons	Compositions			Obtention de l'hydrogel
	H2O (ml)	IA (mg)	VP (ml)	
VA1	1	60	2	+
VA2	1	120	2	+
VA3	1	180	2	-
VA4	1	240	2	-
VA5	2	300	4	-
VA6	2	400	4	-
VA7	1	0	2	+++
VA8	1	180	0	-

Tableau IV-2 : composition en moles des mélanges VP/IA/eau

Echantillons	Compositions		Obtention de l'hydrogel
	IA %	VP %	
VA1	4.18	95.82	+
VA2	8.02	91.97	+
VA3	11.58	88.41	-
VA4	14.86	85.14	-
VA5	9.84	90.15	-
VA6	12.70	87.29	-
VA7	0	100	+++
VA8	100	0	-

Tableau IV-3 : composition des mélanges VP/AA/eau

Echantillons	Compositions			Obtention de l'hydrogel
	H2O (ml)	AA (ml)	VP (ml)	
VAA1	1	1.7	1	++
VAA3	1	2	0	+++
VAA4	1	2	1	++
VAA5	1	1	1	++
VAA6	1	0.5	1	+
VAA7	1	0.2	1	++

Tableau IV-4 : composition en moles des mélanges VP/AA/eau

Echantillons	Compositions		Obtention d'hydrogel
	AA %	VP %	
VAA1	27.49	72.51	++
VAA3	100	0	+++
VAA4	75.59	24.41	++
VAA5	60.81	39.19	++
VAA6	43.69	56.31	+
VAA7	23.68	76.32	++

Remarque :

+++ : obtention d'un hydrogel rigide

++ : obtention d'un hydrogel moins rigide et collant

+ : obtention d'une solution visqueuse

- : obtention d'une non visqueuse

Pour des raisons pratiques, nous allons exposer juste les résultats de l'étude relative des hydrogels VA7 et VAA3. Sachant que c'est les seuls mélanges ayant permis l'obtention d'un hydrogel bien visible et rigide. Les autres mélanges peuvent faire l'objet d'un autre travail.

Il est aussi intéressant de noter que pour les mélanges VP/IA/eau, l'augmentation de la composition de l'échantillon préparé avant irradiation tend à former une solution qui ne présente pas de différence d'aspect. La formation d'un hydrogel est dans ce cas peu probable.

Nous pouvons aussi constater que l'acide itaconique mélangé à l'eau et irradié à 50Kgy ne forme pas un hydrogel, contrairement à l'acide acrylique et au vinylpyrrolidone.

IV-3 : Etude du gonflement dans l'eau:

La figure IV-2 illustre les résultats de la mesure du poids des hydrogels VA7 et VAA3 dans l'eau à différents temps.

La méthode de mesure consiste à placer les gels secs dans l'eau distillée, à température ambiante, puis les extraire, les déposer soigneusement sur un papier filtre afin d'éliminer les traces d'eau se trouvant sur les surfaces avant de les peser. Après chaque pesée, l'échantillon est replacé dans l'eau pour continuer la mesure du poids.

Nous pouvons constater clairement que la vitesse d'augmentation du poids du VA7 est nettement plus importante que celle du VAA3. Par ailleurs, le poids du gel VA7 se stabilise à une valeur nettement plus importante que celle du VAA3, ce qui conduit à dire que cet hydrogel est plus absorbant.

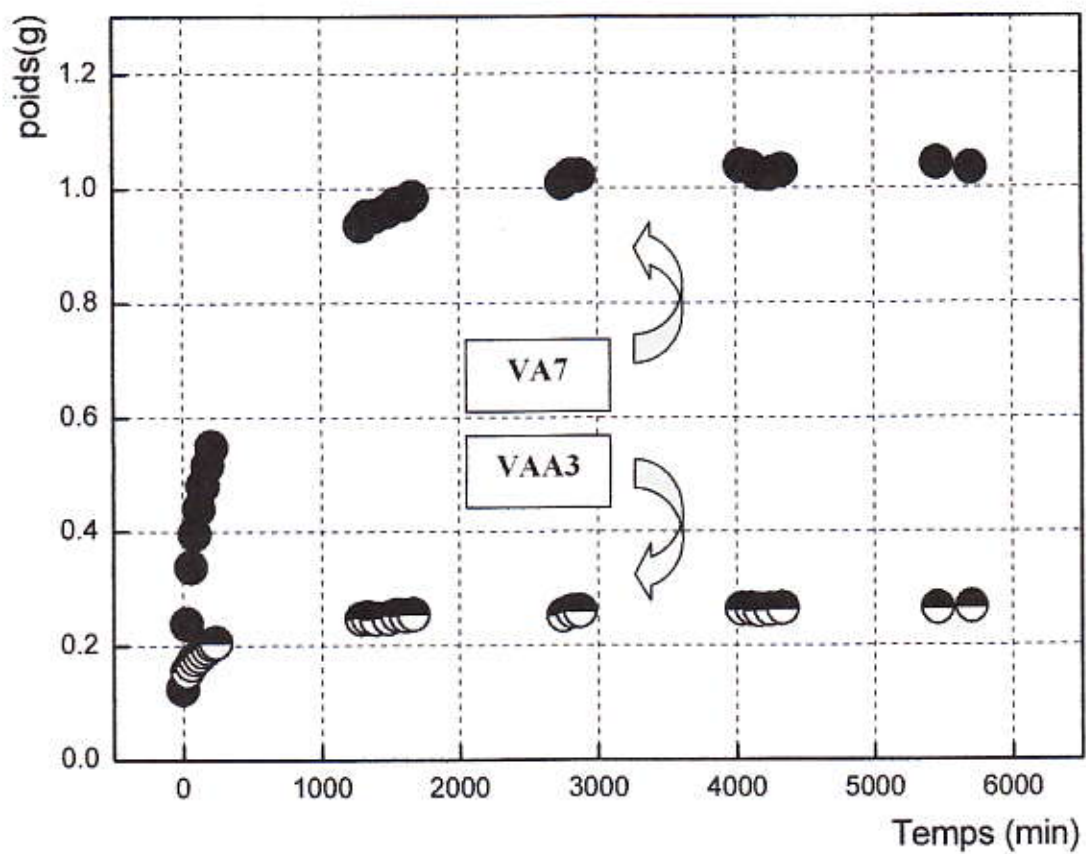


Figure IV-2 : gonflement des hydrogels VA7 et VAA3 dans l'eau à température ambiante.

IV-4 : Etude du dégonflement en fonction de la température :

Après avoir visualiser le comportement de nos hydrogels dans l'eau, nous avons pris le cas du VA7 après un gonflement maximum, et nous avons suivi la variation de son poids à deux températures différents. La première est de 25°C et la deuxième est de 40°C.

Les résultats de ces mesures sont illustrés par les figures IV-3 et IV-4.

Nous remarquons que cet hydrogel revient à son poids initial et se stabilise après environ 100h à la température 25°C. Cependant, pour atteindre la même valeur de poids, il suffit de le sécher à 40°C à pression atmosphérique, pendant une durée ne dépassant pas 46h environ.

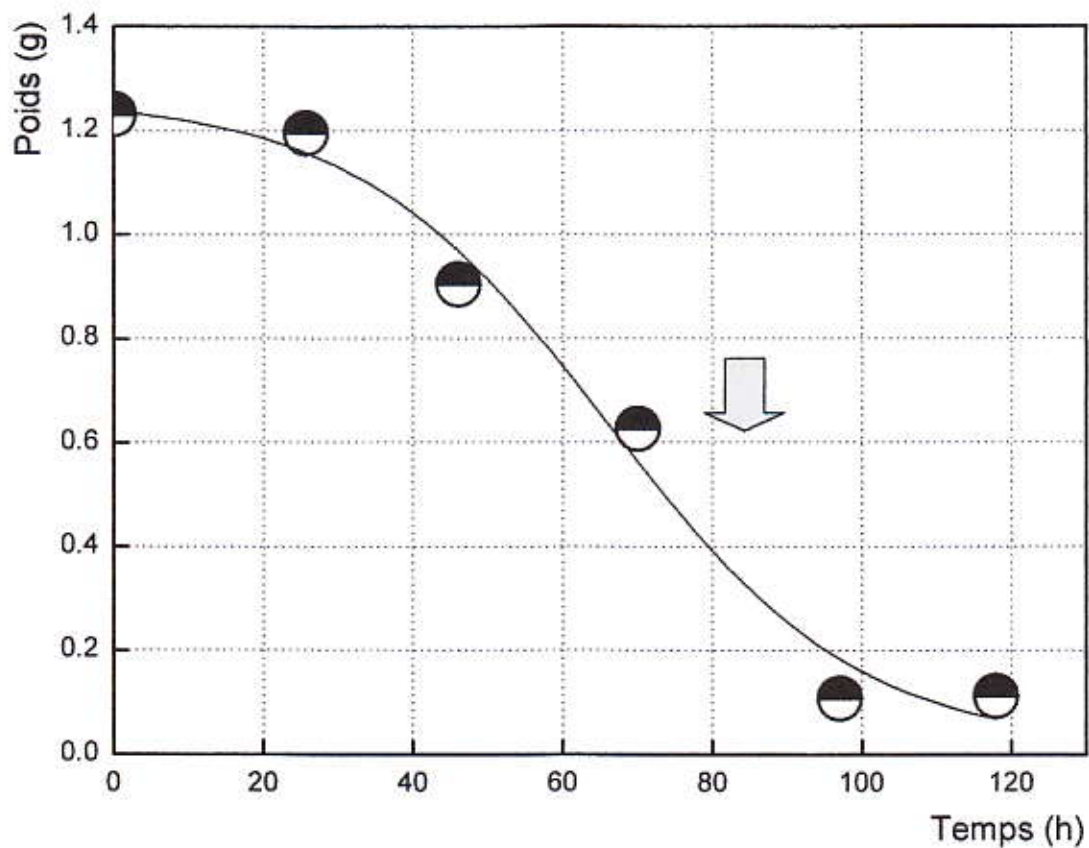


Figure IV-3 : dégonflement du VA7 à 25°C

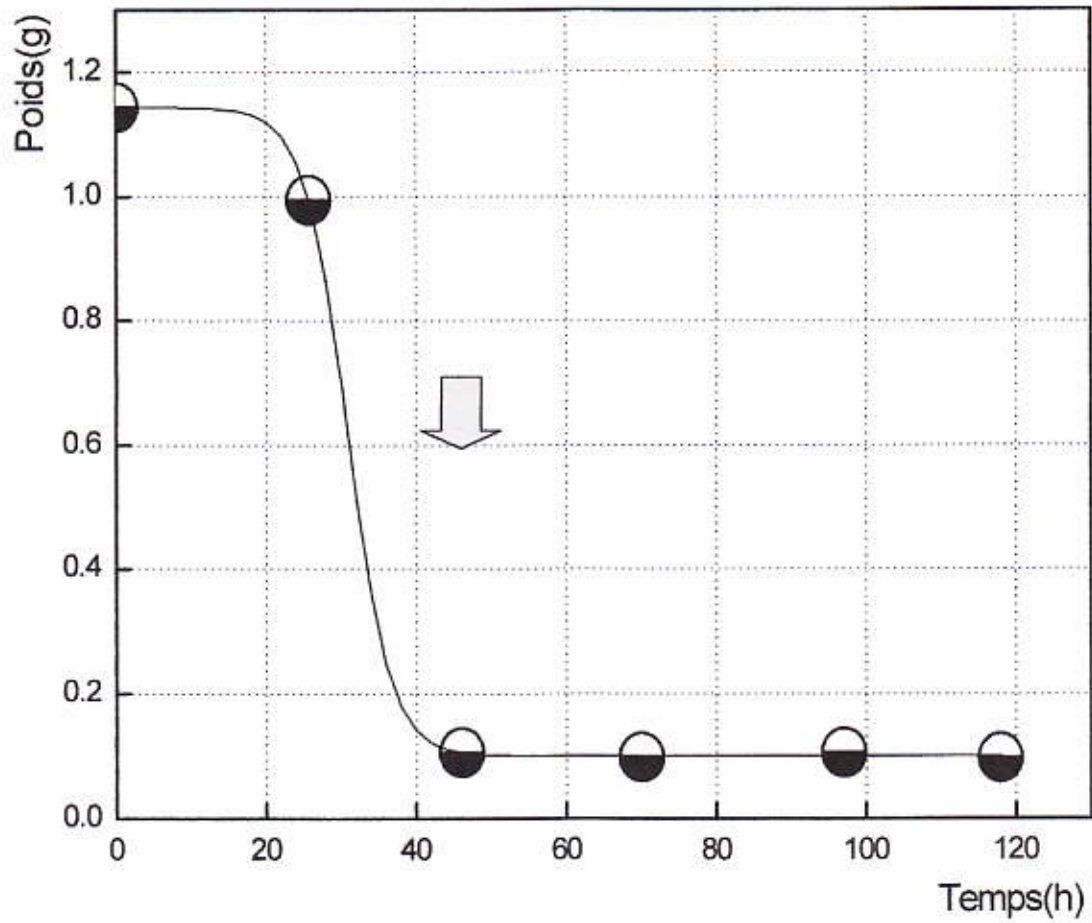


Figure IV-4 : dégonflement du VA7 à 40°C

IV-5 : Diffusion du bleu de méthylène :

Après avoir eu une idée claire relative au comportement des hydrogels VA7 et VAA3 dans l'eau, une étude de la diffusion du bleu de méthylène à travers ces hydrogels a été entreprise et ce, à différents pH.

En effet, le bleu de méthylène est souvent utilisé comme modèle de simulation de la diffusion des principes actifs ^[14].

Afin de pouvoir calculer la concentration en temps réel du bleu de méthylène qui diffuse à travers les hydrogels VA7 et VAA3, une courbe d'étalonnage a été tracée en prenant l'absorbance à 641nm comme longueur d'onde de mesure, figure IV-4.

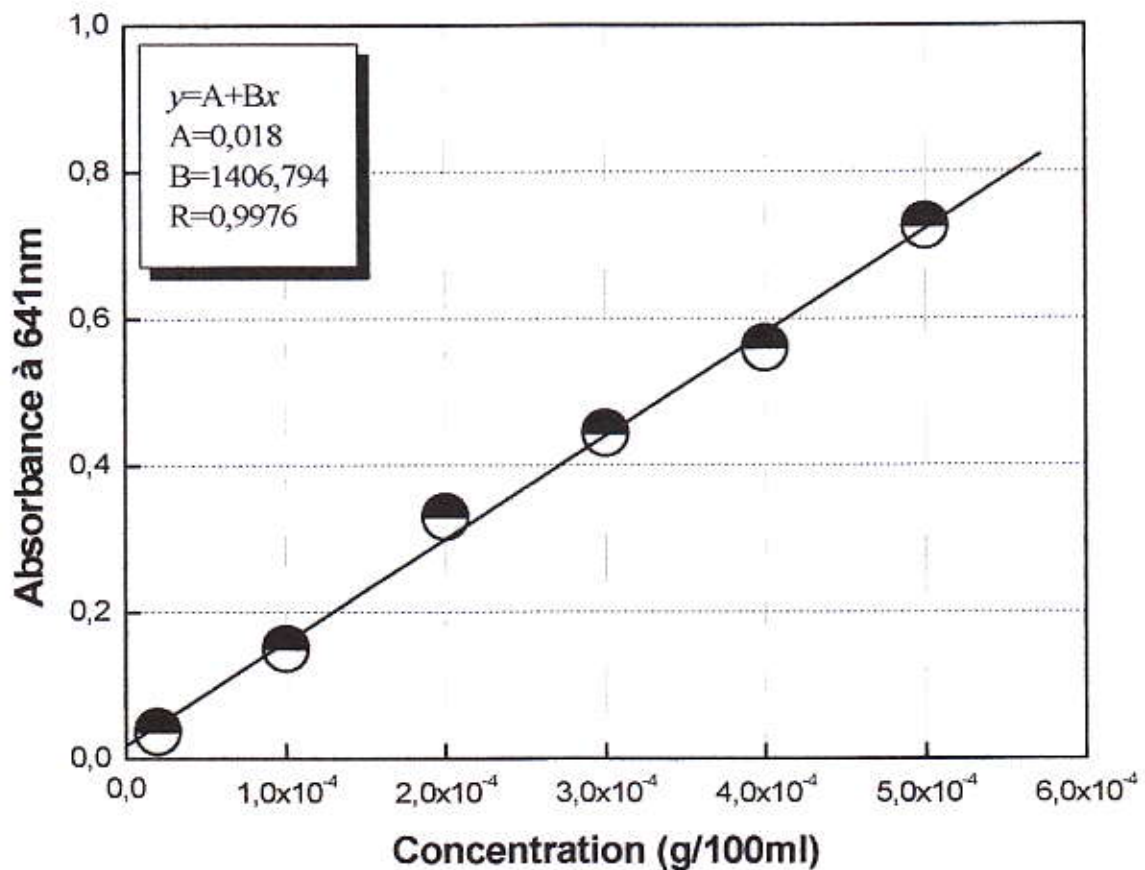


Figure IV-5 : courbe d'étalonnage de l'absorbance à 641nm en fonction de la concentration des solutions de bleu de méthylène

Les figures IV-6 à IV-9 montre la variation de la concentration de la solution en bleu de méthylène en fonction du temps, à pH7 et pH10 des hydrogels VA7 et VAA3.

Nous remarquons que la diffusion du bleu de méthylène pour les deux valeurs de pH (7 et 10) ne sont pas très différentes. Elles suivent la même évolution pour indépendamment du pH du milieu dans lequel est immergé l'hydrogel.

Par contre, en comparant la valeur maximale de concentration obtenue entre le VA7 et VAA3, nous constatons que la diffusion du bleu de méthylène est plus favorisée dans le cas de l'hydrogel VAA3.

En effet, après 4500min de diffusion à pH10, la concentration du bleu de méthylène est de $8,6 \cdot 10^{-5}$ g/100ml pour le VA7 alors qu'elle atteint la valeur approximative de $3,9 \cdot 10^{-4}$ g/100ml pour le VAA3.

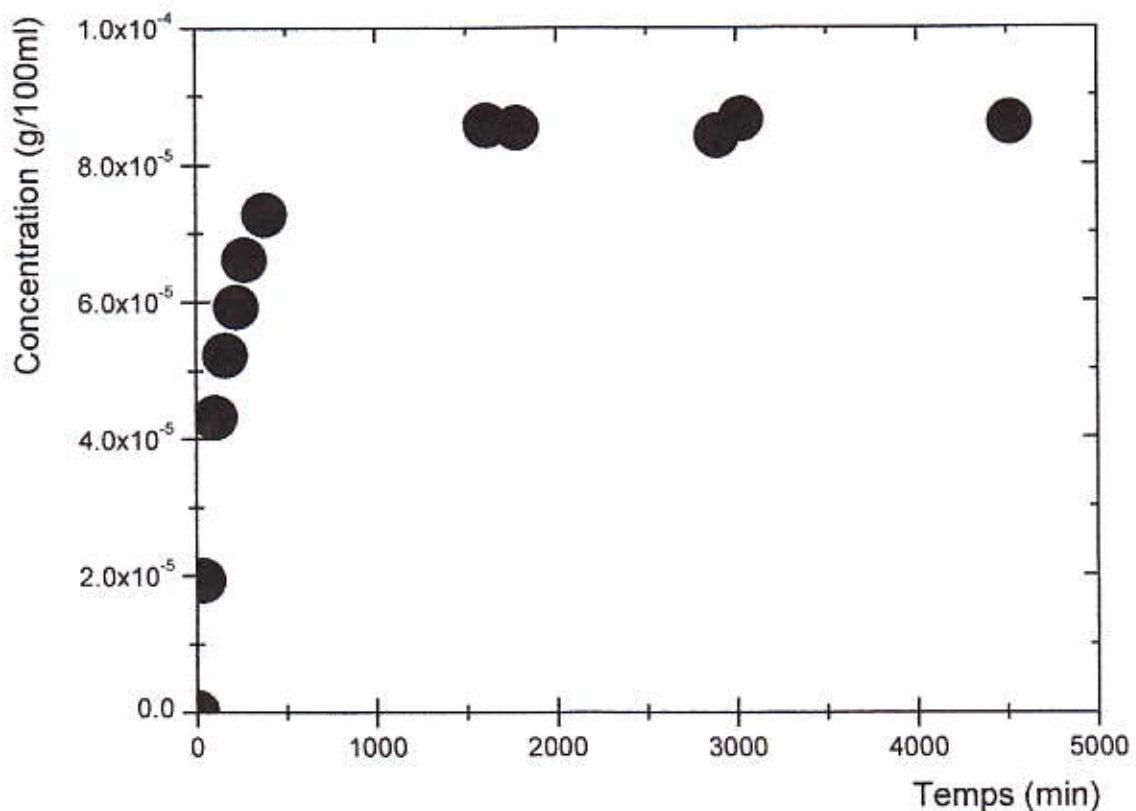


Figure IV-6 : diffusion du bleu de méthylène à pH10 dans le cas du VA7

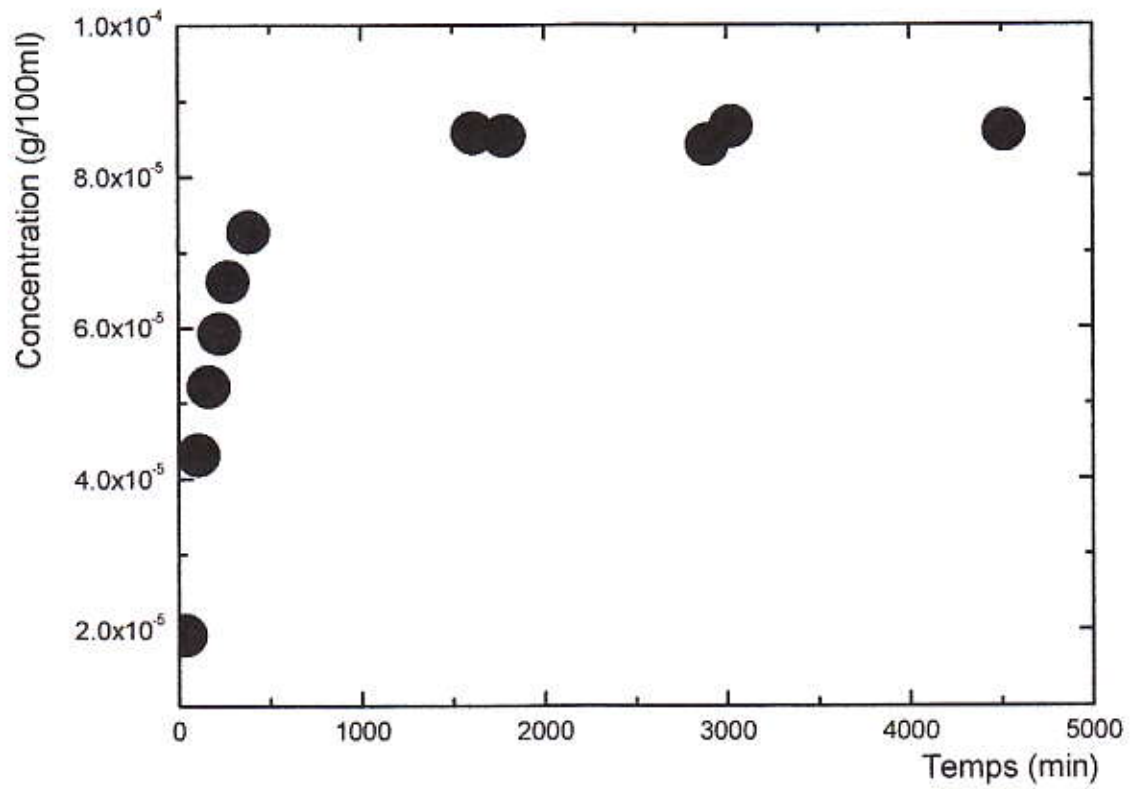


Figure IV-7 : diffusion du bleu de méthylène à pH7 dans le cas du VA7

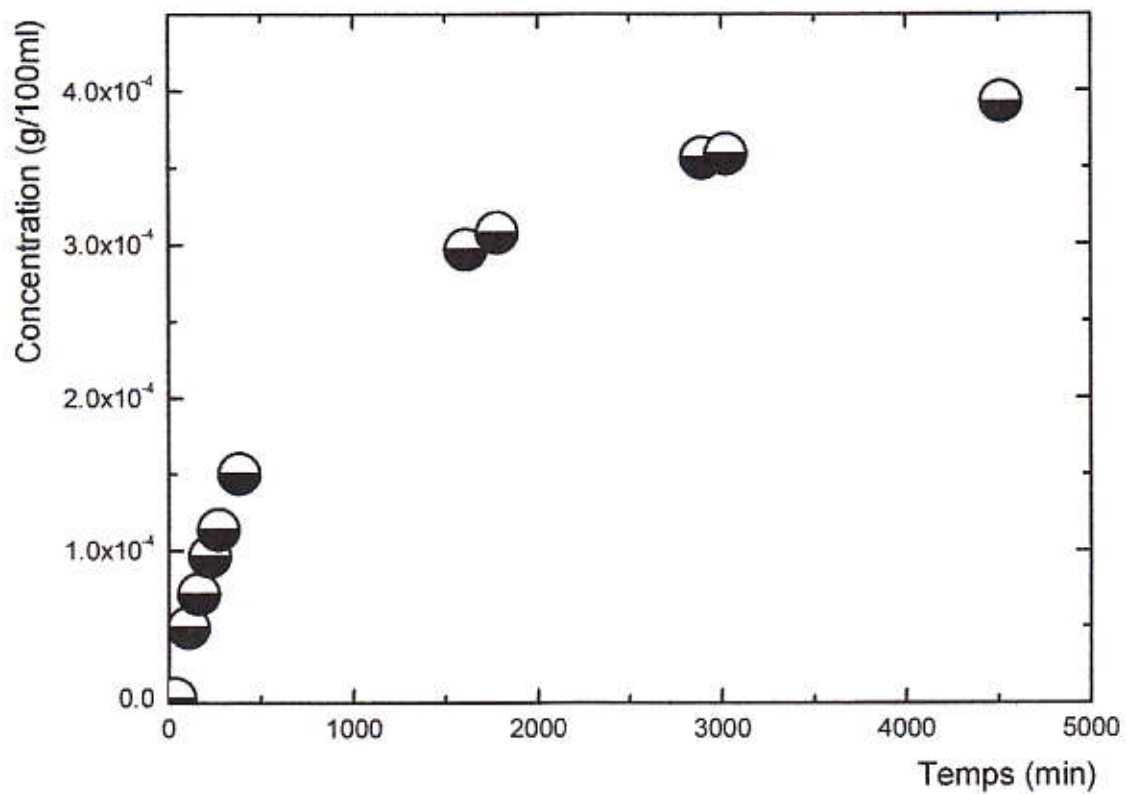


Figure IV-8 : diffusion du bleu de méthylène à pH10 dans le cas du VAA3

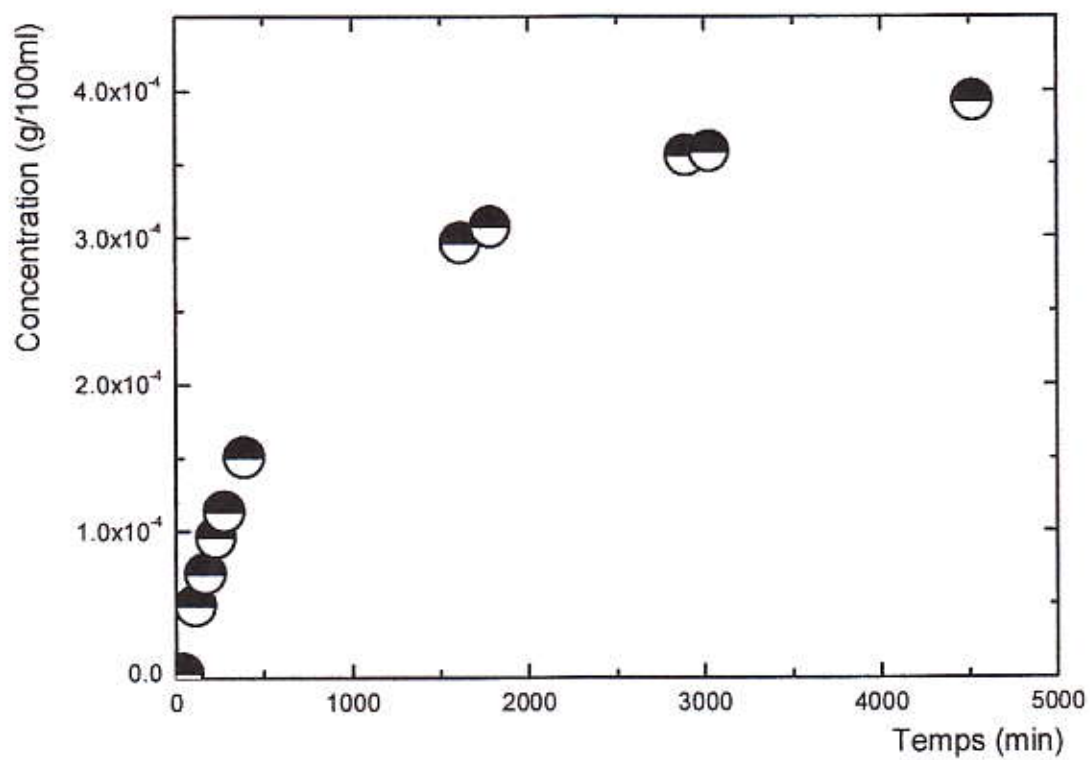


Figure IV-9 : diffusion du bleu de méthylène à pH7 dans le cas du VAA3

La figure IV-9 : montre l'amplitude de gonflement du VAA3 dans une solution contenant le bleu de méthylène dans laquelle il a été immergé pendant 48h.

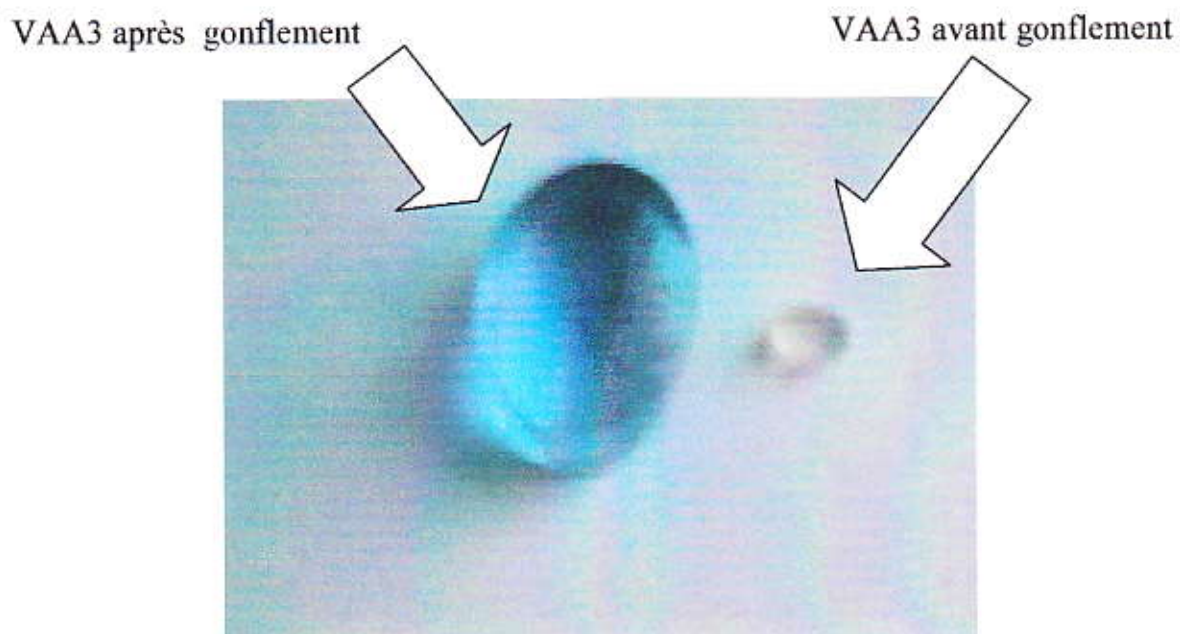


Figure IV-10 : gonflement du VAA3 dans le bleu de méthylène

IV-5 : Diffusion du métopropramide chlorhydrate :

Après avoir étudié les hydrogels synthétisés VA7 et VAA3 utilisant le milieu de simulation qui est une solution de bleu de méthylène, nous avons entamé une étude de la diffusion de métopropramide chlorhydrate, principe actif connu pour son effet contre le vomissement.

Afin de pouvoir calculer la concentration du milieu dans lequel est plongé le hydrogel, nous avons tracé une courbe d'étalonnage de l'absorbance du métopropramide à 272nm. Cette courbe est présentée par la figure IV-9. Les spectres UV obtenus avec les solutions de la gamme d'étalonnage sont représentés dans la figure 10.

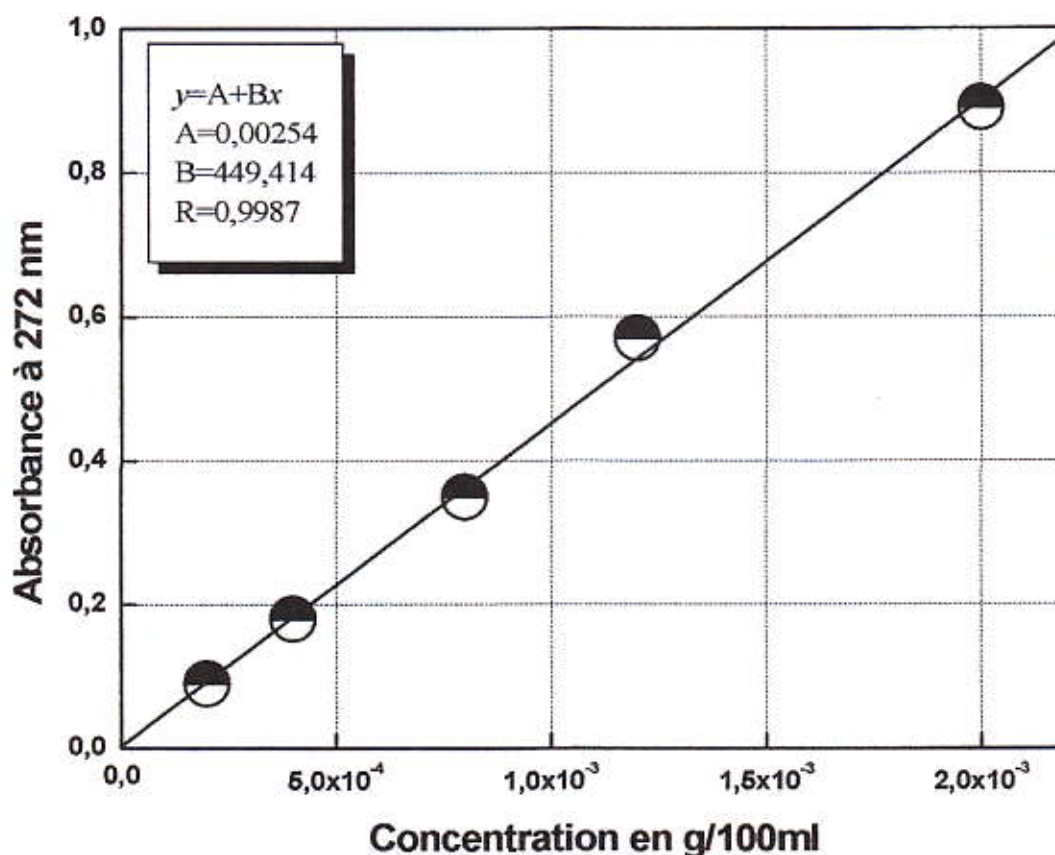


Figure IV-11 : courbe d'étalonnage de l'absorbance à 272nm en fonction de la concentration des solutions de métopropramide HCl

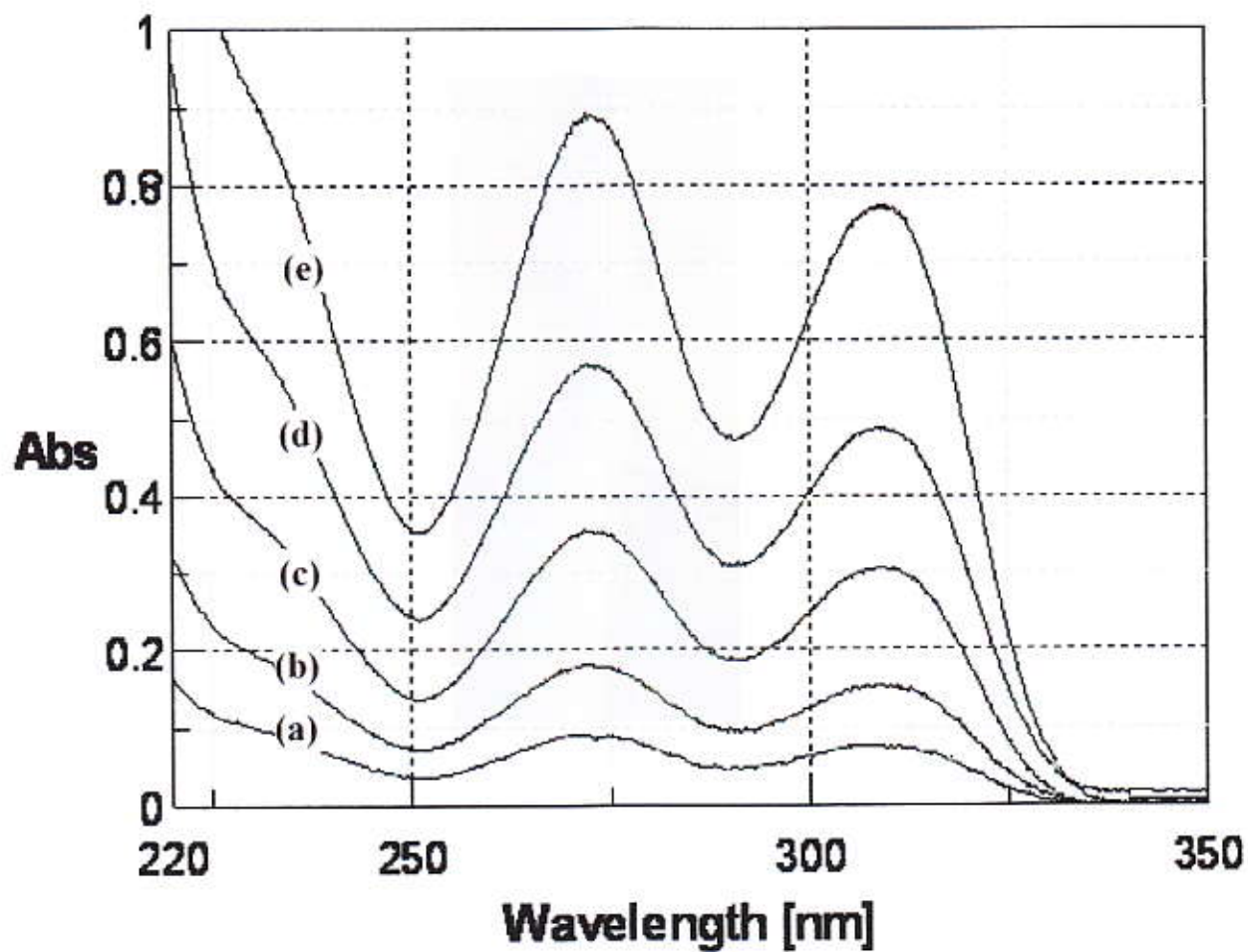


Figure IV- 12 : spectres UV des solutions de métoprolamide HCl relatifs aux concentrations $2 \cdot 10^{-4}$ (a), $4 \cdot 10^{-4}$ (b), $8 \cdot 10^{-4}$ (c), $12 \cdot 10^{-4}$ (d), $2 \cdot 10^{-3}$ (e).

Nous avons cette fois, étendu la gamme de pH du milieu à pH2 et pH4.

Par ailleurs, nous avons procédé à l'étude de la diffusion de ce principe actif, non pas à température ambiante, mais à la température de 37°C qui s'approche le plus de la température du corps humain.

Les figures IV-13 à IV-19, regroupent les résultats obtenus pour les deux hydrogels en question.

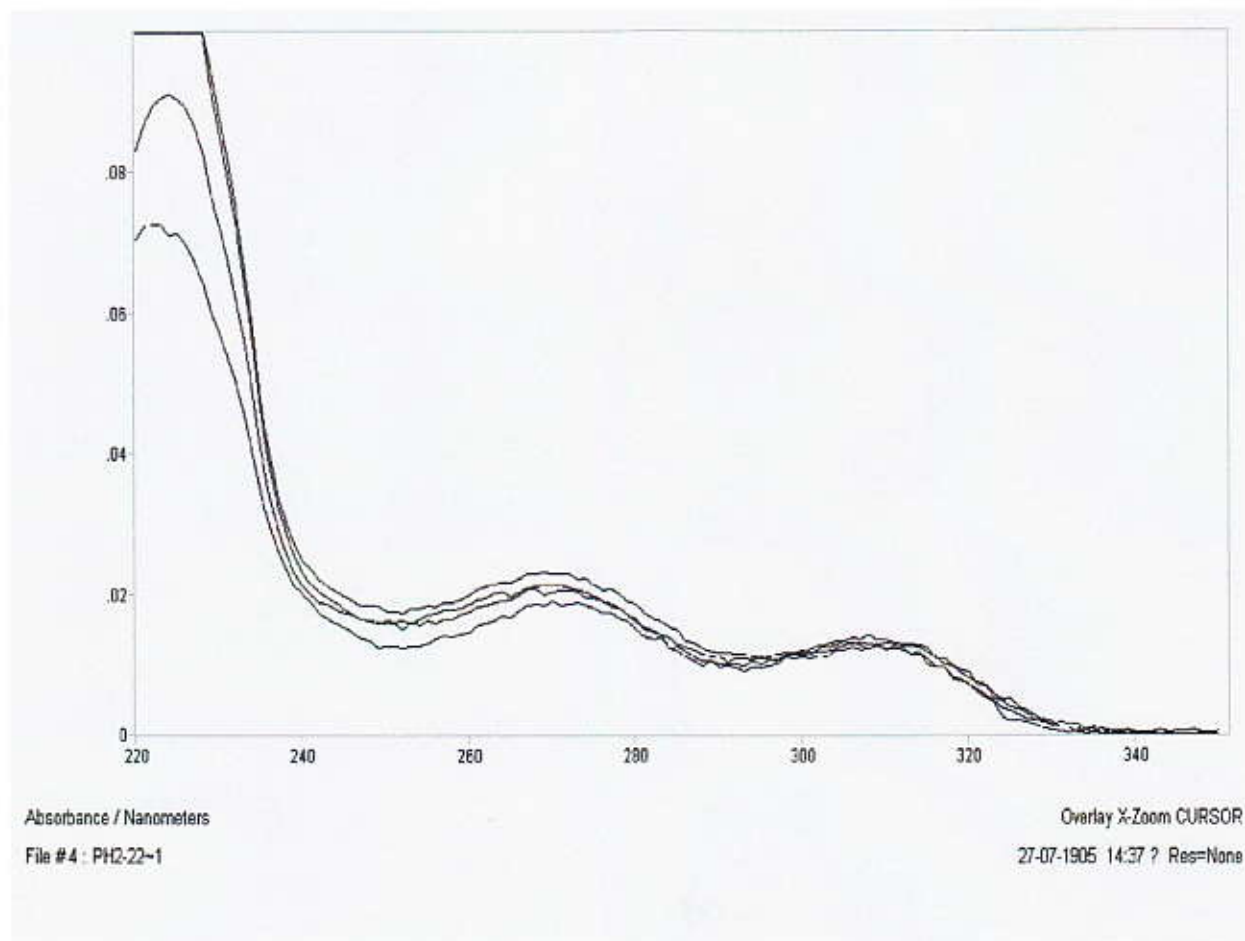


Figure IV-13 : spectres UV du milieu de diffusion du VA7 à pH2

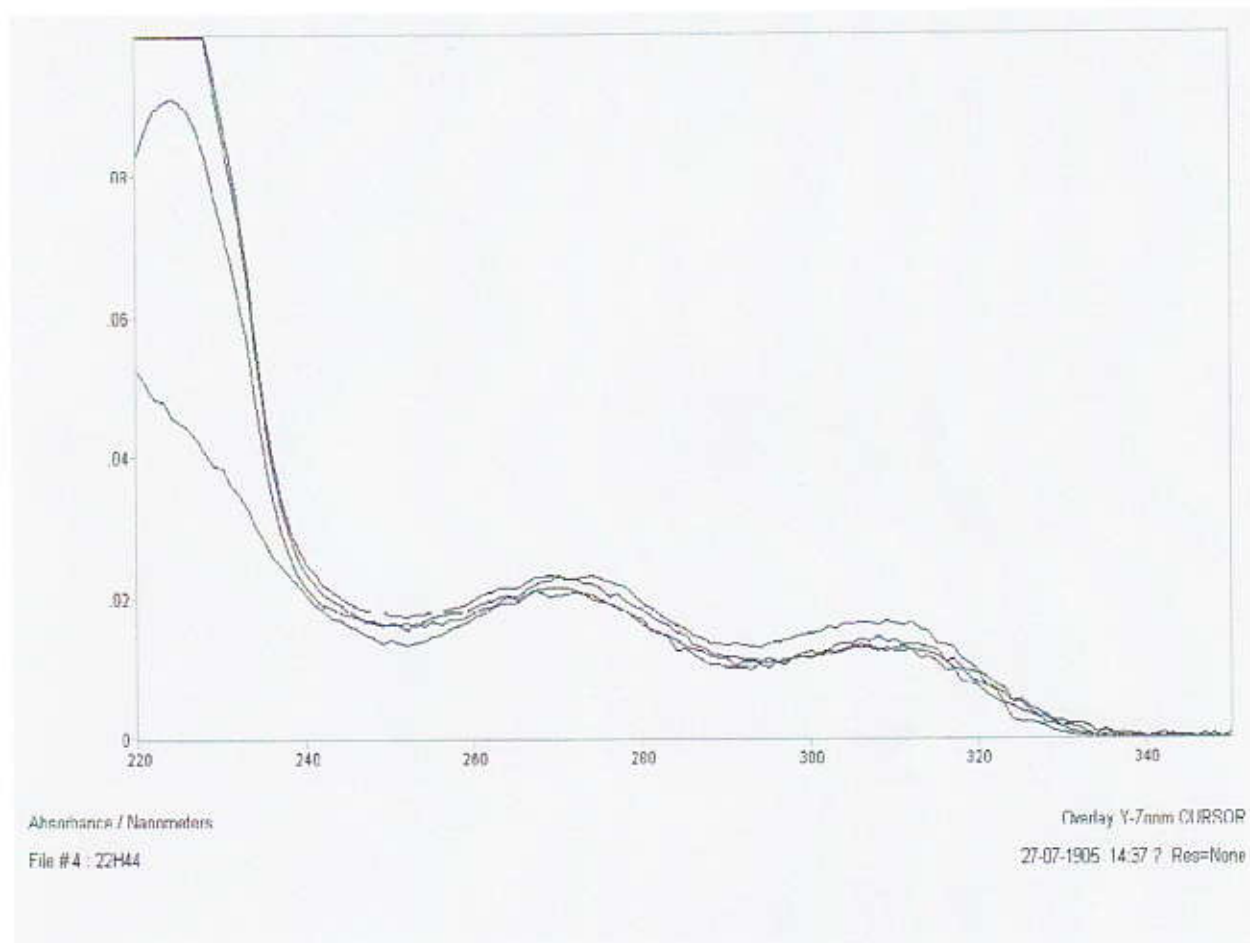


Figure IV-14 : spectres UV du milieu de diffusion du VA7 à pH4

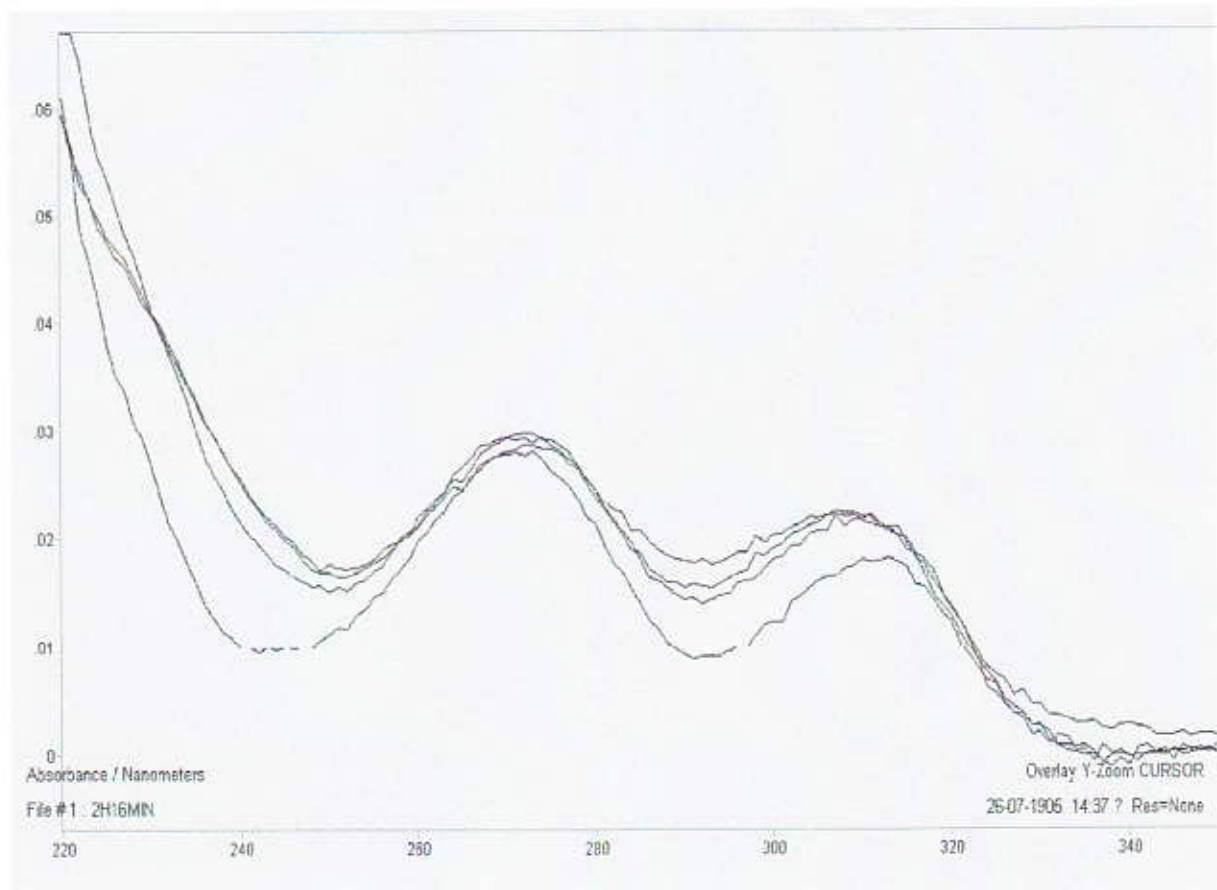


Figure IV-15 : spectres UV du milieu de diffusion du VA7 à pH7

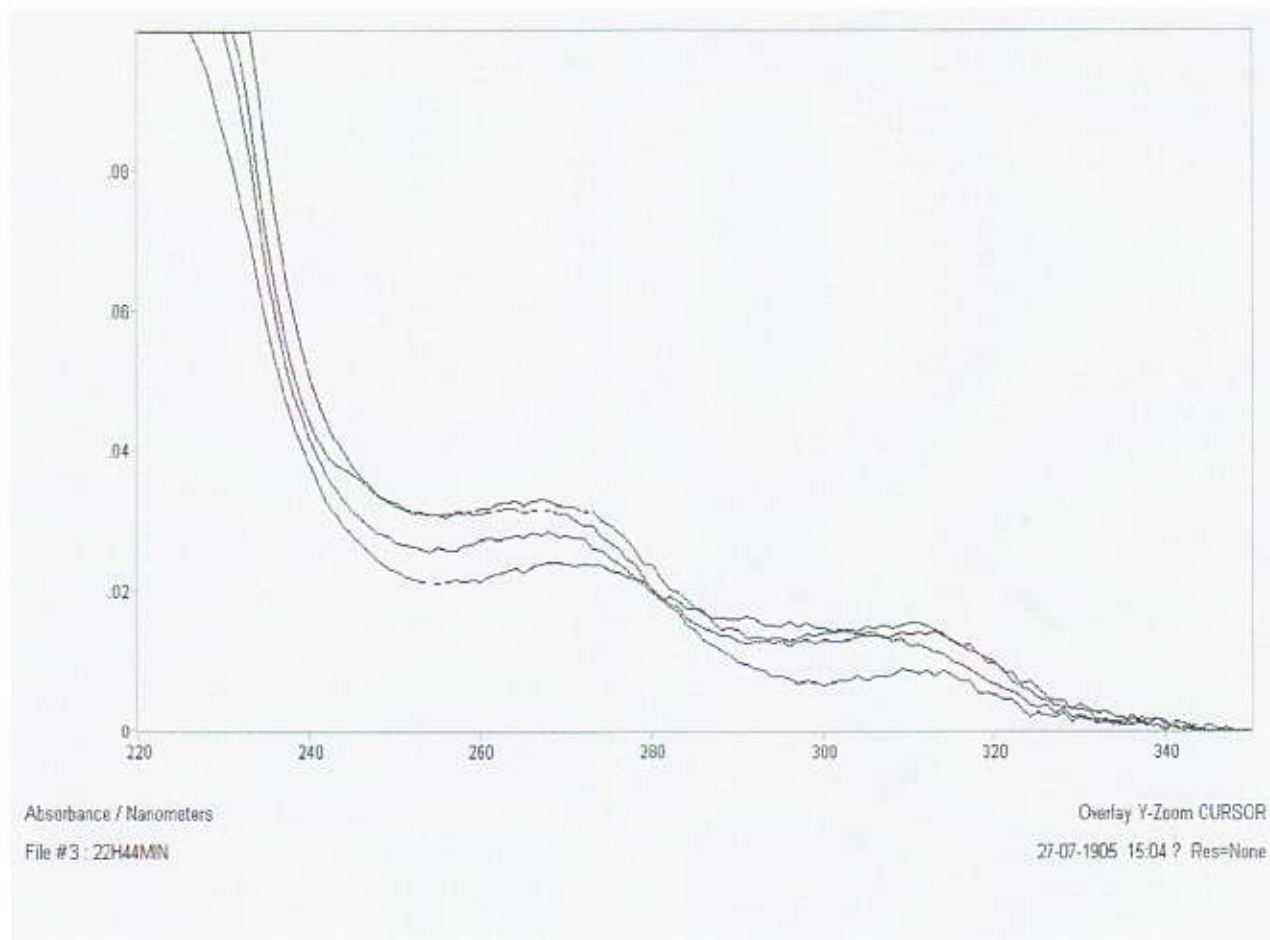


Figure IV-16 : spectres UV du milieu de diffusion du VA7 à pH10

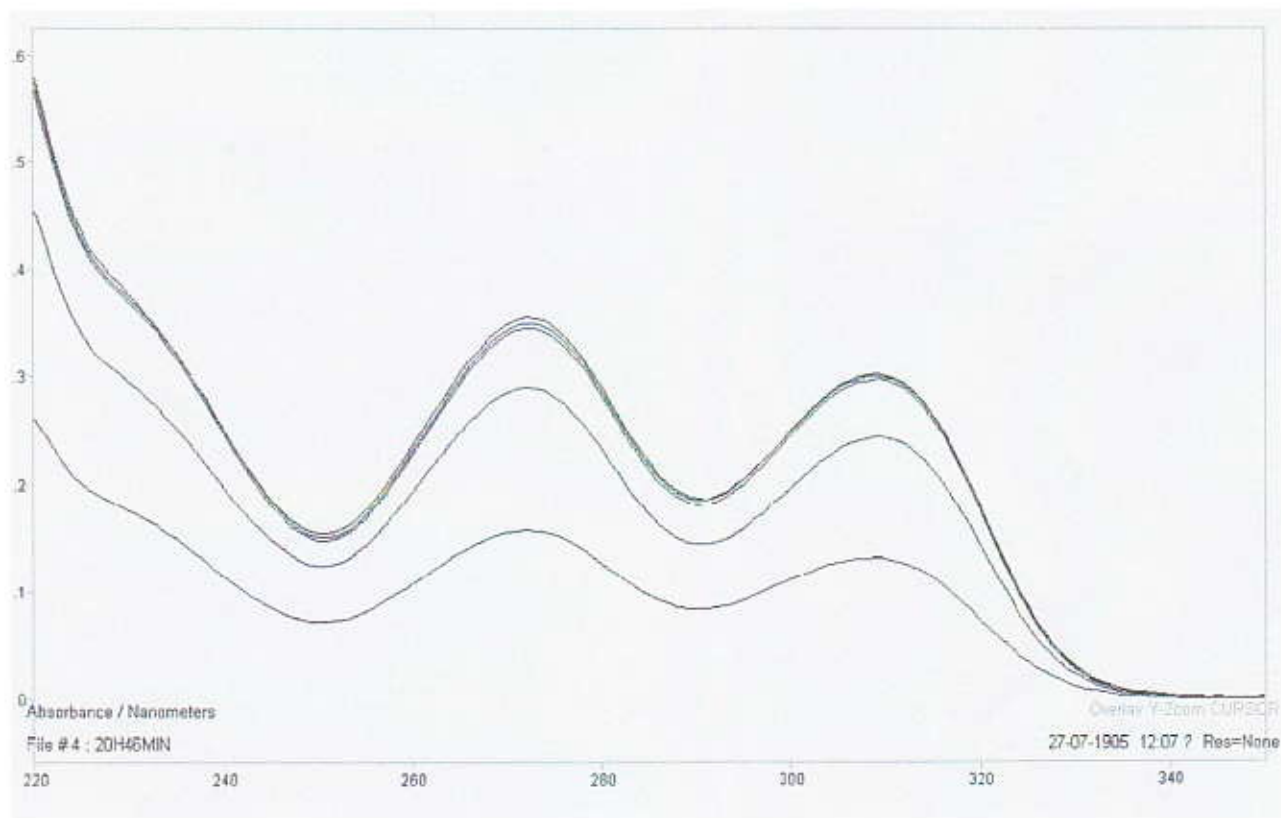


Figure IV-17 : spectres UV du milieu de diffusion du VAA3 à pH10

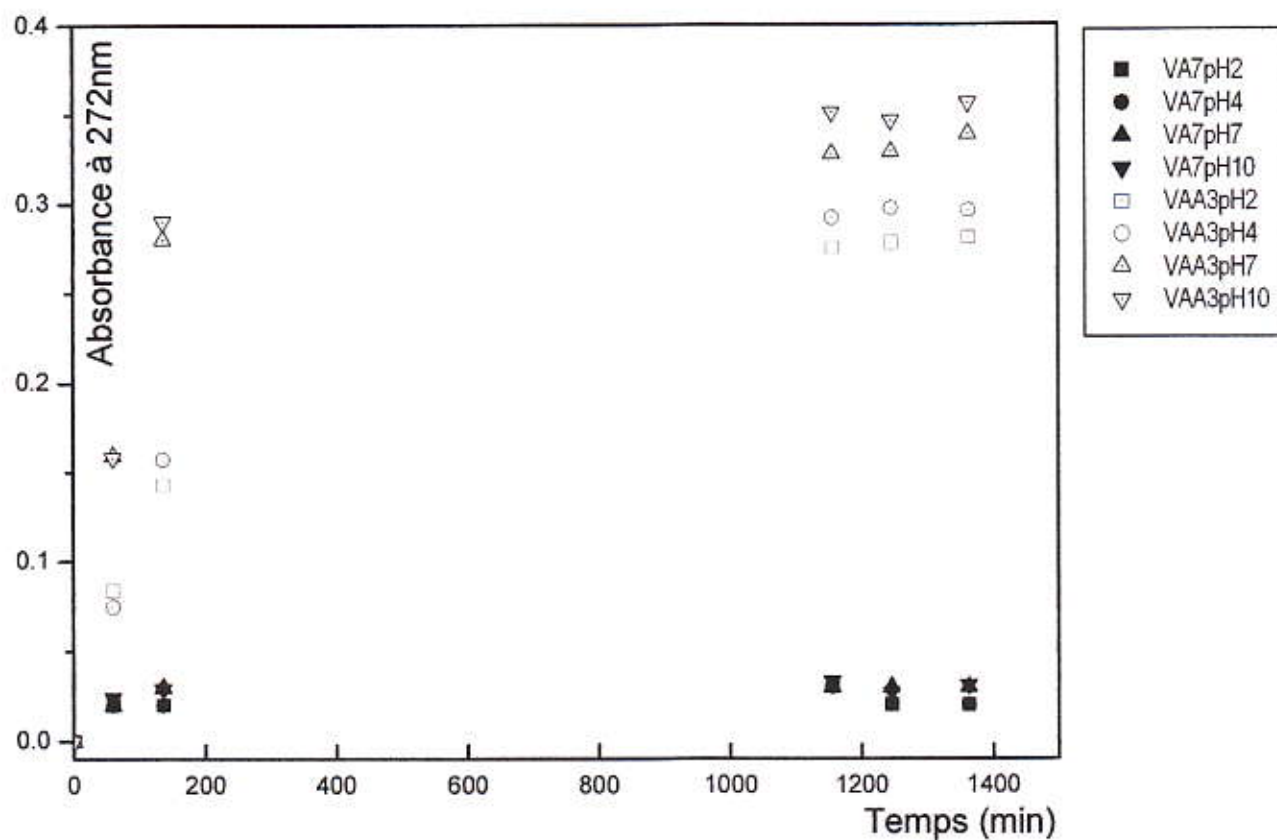


Figure IV-18 : variation de l'absorbance à 272nm du milieu de diffusion du VA7 et VAA3 à pH2, pH4, pH7 et pH10

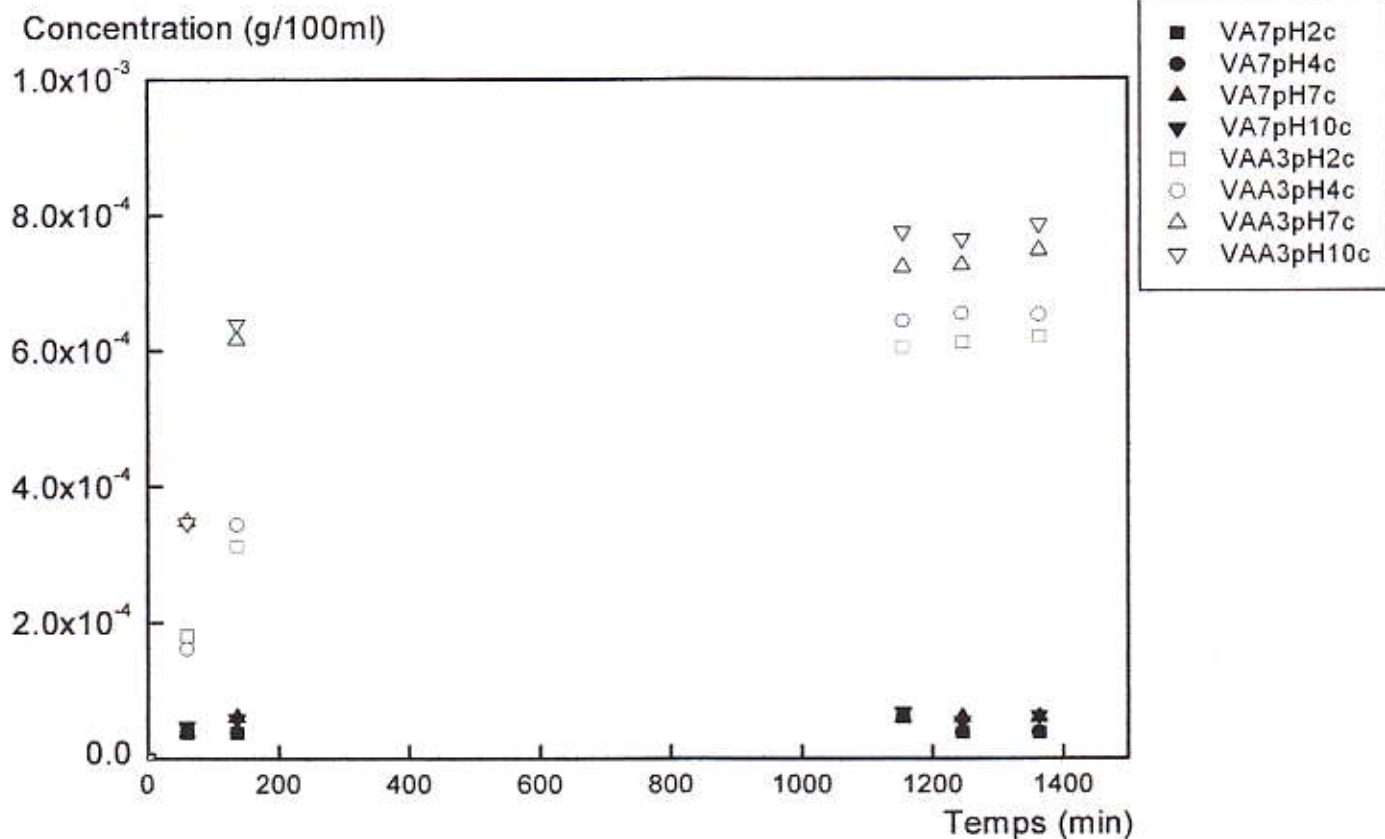


Figure IV-19 : variation de la concentration en métoclopramide dans milieu de diffusion du VA7 et VAA3 à pH2, pH4, pH7 et pH10

Nous remarquons que la diffusion du métoprolol chlorhydrate est plus favorable et plus visible dans le cas du VAA3.

En étudiant la gamme de pH pour le VAA3, nous pouvons voir que la migration des molécules de métoprolol est d'autant plus importante en allant vers un milieu basique.

La variation de la concentration pour le VA7 reste toujours négligeable par rapport à celle du VAA3.

CONCLUSION

La synthèse des hydrogels à base de monomères a été réalisée en présence d'eau distillée à 50K Gy, utilisant une source de rayons gamma de type cobalt 60.

Par ailleurs, seuls les mélanges faisant intervenir le vinylpyrrolidone et ou l'acide acrylique ont pu donner naissance à des hydrogels consistants. Les mélanges de vinylpyrrolidone/acide itaconique n'ont pas permis d'avoir un résultat semblable à celui des mélanges vinylpyrrolidone/acide acrylique.

L'étude du comportement de l'hydrogel constitué du vinylpyrrolidone dans l'eau (VA7) ainsi que celui de l'acide acrylique (VAA3) a révélé que ces deux matériaux peuvent absorber une grande quantité d'eau en se gonflant à un poids dépassant énormément leurs poids initial.

Bien que le gonflement du VAA3 soit moins intense que celui du VA7, la diffusion du bleu de méthylène et du métoprolamide chlorhydrate à partir de cet hydrogel est meilleur. Néanmoins, elle dépend sensiblement du pH du milieu.

Au terme de ce travail, il serait judicieux d'approfondir d'avantage cette étude par des essais de gonflement, dégonflement et de diffusion de systèmes intermédiaires regroupant le monomère basique « vinylpyrrolidone » et le monomère acide « acide acrylique » afin d'aboutir à des caractéristiques de bonne capacité d'absorption d'eau avec une diffusion plus intéressante. Bien qu'il est envisageable d'après les résultats obtenus, d'employer le VAA3 comme vecteur de médicaments vers des sites ayant un pH basique.

Dans le cas des mélanges d'acide itaconique, nous pensons qu'il est possible d'obtenir à des hydrogels en modifiant la quantité d'eau dans le mélange ainsi que la dose ou la vitesse d'irradiation.

Résumé

Le présent travail relatif a la synthèse d'hydrogels à partir de monomères par rayonnement gamma et utilisation de ces hydrogels dans le domaine pharmaceutique comme matrice de libération contrôlé de principes actifs.

L'étude exprimable abordée les aspects suivants :

- Etude le gonflement des hydrogels dans l'eau.
- Etude le dégonflement des hydrogels en fonction de la température.
- Etude la diffusion du bleu de méthylène à travers les hydrogels.
- Etude la diffusion du métoprolol chlorhydrate travers les hydrogels comme un principe actif.

ملخص

هذا العمل يجمع نتائج المتحصل عليها و المتعلقة بتصنيع مراهم (hydrogels) عن طريق أشعة قاما (gamma) ، واستعمالها في المجال الصيدلاني كحامل لمراقبة المادة الفعالة .

هذه الدراسة العلمية تحتوي على:

- دراسة تضخم المراهم في الماء.
- دراسة تضخم المراهم بدلالة تغير درجة الحرارة.
- دراسة إنتشارية أزرق الميثيلين عبر المراهم.
- دراسة إنتشارية الميتوكلوبراميد كلور هيدرات عبر المراهم كمادة فعالة.