

2m11.2631.2

Université de Montréal

Préparation de N-acyle et N-aryle chitosane. Étude de leurs propriétés
sur la libération de l'acétaminophène.

Par

MILOUD RAHMOUNI

Faculté de pharmacie

Mémoire présenté à la faculté des études supérieures
en vue de l'obtention du grade de
Maîtrise ès sciences (M.Sc.)
en sciences pharmaceutiques

mars, 1997

© Miloud Rahmouni, 1997



5000 2435

QV

705

U58

1998

V.006

Université de Montréal

Présentation de la thèse et N. André Charest Étude de l'impact des

sur la gestion de l'investissement

Par

MILoud RAHMOUNI

et

Faculté de médecine

Mémoire présenté à la Faculté des études supérieures

en vue de l'obtention du grade de

Maîtrise en sciences (M.Sc.)

en sciences pharmaceutiques

mai 2000

© Miloud Rahmouni, 1997



Université de Montréal

Faculté des études supérieures

Ce mémoire est intitulé

**Préparation de N-acyle et N-aryle chitosane. Étude de leurs propriétés
sur la libération de l'acétaminophène.**

Présenté par

Miloud Rahmouni

à été évalué par un jury composé des personnes suivantes :

Professeur J.N. Mc Mullen

directeur de recherche

Professeur J.G. Besner

co-directeur de recherche

Mémoire accepté le

REMERCIEMENTS

J'adresse mes remerciements tout particulièrement au professeur Jean Norbert McMullen pour m'avoir accueilli dans son laboratoire et m'avoir donné l'occasion de travailler sur ce sujet de recherche très intéressant. Je le remercie également pour sa disponibilité chaque fois que j'ai eu besoin d'éclaircissements sur un sujet et surtout pour la patience remarquable dont il a fait preuve.

Au professeur Jean Guy Besner co-directeur de recherche, pour son aide précieuse surtout lors de l'étape de la synthèse des dérivés de chitosane. Je remercie Mme. Ginette Giasson pour son aide technique considérable, ses conseils précieux et surtout pour sa patience remarquable et sa gentillesse .

Je remercie également le professeur Albert Adam responsable des études supérieures à l'époque, pour m'avoir donné la chance d'étudier à la faculté de pharmacie.

Je remercie mon père, ma mère, ma femme, ainsi que tous mes frères et soeurs pour leur précieux soutien moral, sans oublier mes très chers amis.

SOMMAIRE

Le présent travail s'inscrit dans le domaine de la libération contrôlée des médicaments. Un biopolymère naturel, la chitosane (Sandford, P.A. 1989) modifiée par acylation partielle fait l'objet de l'étude en tant que nouvel excipient pour le contrôle de la libération du principe actif dans les comprimés à matrices gonflables administrés par voie orale.

La chitosane est chimiquement préparée à partir de la chitine par un traitement alcalin, à haute température (Muzzarelli, R.A.A. 1977). Elle ne possède pas de propriétés de gonflement mais si elle est partiellement acylée par des substances hydrophiles ou hydrophobes, cela génère des dérivés capables de gonfler dans l'eau jusqu'à dix fois son volume initial.

La libération d'un médicament à partir d'un système matriciel gonflable comporte deux processus : d'abord il y a pénétration du solvant (milieu de dissolution, fluides physiologiques) dans la matrice causant ainsi son gonflement puis dissolution et diffusion rapide du médicament à travers la zone gonflée (Gander B., Gurny R., Doelker E. 1986)

Cette étude est divisée en deux parties, la première partie concerne la préparation et la caractérisation des dérivés de chitosane, la seconde partie concerne l'étude de leurs potentiel comme systèmes gonflables, capables de contrôler la cinétique de libération d'un médicament.

La caractérisation des dérivés de chitosane se fait par analyse spectrales; par infra-rouge à transformé de fourrier (FT-IR) et par RMN (^1H), la détermination du degré de substitution se fait par RMN (^1H).

L'étude cinétique d'absorption d'eau (gonflement) a été faite dans l'eau distillée et dans la solution tampon à pH 7.4. L'acétaminophène a été choisi comme modèle pour l'étude cinétique de libération des médicaments.

Les résultats expérimentaux sont interprétés à l'aide d'une modélisation mathématique de la cinétique de libération basée sur le modèle de Ritger et Peppas (Ritger , Peppas N.A.1987). Par analogie à ce modèle, l'analyse a été étendue aussi à l'étude de la cinétique d'absorption d'eau. Cette extension a permis de montrer que les deux processus (cinétique d'absorption d'eau et cinétique de libération du médicament) sont gouvernées par les mêmes paramètres cinétiques.

TABLES DES MATIÈRES

	PAGES
SOMMAIRE	I
LISTE DES FIGURES	VIII
LISTE DES TABLEAUX	XII

PARTIE THÉORIQUE

FORMES À LIBÉRATION CONTROLÉE

1.1 Généralités	1
1.2 Terminologie des formes à libération contrôlée	3
1.2.1 Formes à libération modifiée	3
1.2.2 Formes à libération lente	3
1.2.3 Formes à libération différée	3
1.2.4 Formes à libération contrôlée	3

2 NOTIONS GÉNÉRALES

2.1 Diffusion	4
2.2 Mécanisme de diffusion des solutés dans les polymère	5
2.2.1 Transport de type fickien ou " cas I "	6

2.2.2	Transport de type " cas II "	7
2.2.3	Transport de type " cas III "	7
2.3	Différentes structures de milieux diffusionnels	9
2.3.1	Systèmes macroporeux	9
2.3.2	Systèmes microporeux	10
2.3.3	Systèmes non poreux	10
2.4	Différents types de polymères utilisés dans les formes à libération contrôlée	
2.4.1	Généralités	11
2.4.2	Classification des polymères selon leurs modes de libération	13
2.4.2.1	Polymères non biodégradables	13
2.4.2.1.1	Polymères hydrophiles	13
	i Polymères à gonflement continu	14
	ii Polymères à gonflement limité	15
2.4.2.1.2	Polymères hydrophobes	17
2.4.2.2	Polymères biodégradables	17
	i Polymères hydrophiles	18
	ii Polymères hydrophobes	20
2.5	Relation entre les propriétés des polymères et le mécanisme de libération des solutés	21

3 CLASSIFICATION DES FORMES À LIBÉRATION CONTROLÉE

3.1	Systèmes contrôlés par la diffusion	24
3.1.1	Systèmes réservoirs	24
3.1.2	Systèmes matriciels	25
3.2	Système chimiquement contrôlé	27
3.2.1	Systèmes biodégradables	27
3.2.2	Systèmes à chaînes greffées	31
3.3	Systèmes activés par pénétration de solvant	33
3.3.1	Systèmes gonflants et à gonflement contrôlé	33
3.3.2	Systèmes contrôlés par la pression osmotique	38
3.4	Systèmes activés par ondes magnétiques	41

4 LA CHITOSANE, MATRICE HYDROPHILE À LIBÉRATION CONTRÔLÉE

4.1	Généralité	43
4.2	Propriétés physico-chimiques de la chitosane	45
4.3	Application de la chitosane	46
4.4	Dérivés de chitosane	46
4.5	Objectif du travail	48

PARTIE EXPÉRIMENTALE

1 MATÉRIAUX ET MÉTHODES

1.1 Matériaux utilisés	49
1.2 Appareillages	51
1.3 Méthodes	52
1.3.1 Remarques générales	52
1.3.2 Purification de la chitosane	54
1.3.3 Caractérisation de la chitosane	55
1.3.3.1 Détermination de la masse moléculaire	55
1.3.3.2 Détermination du degré d'acétylation	56
1.3.4 Préparation des anhydrides symétriques	58
1.3.4.1 L'anhydride 4-acétoxybenzoyl	58
1.3.4.2 L'anhydride 4-méthylbenzoyl	59
1.3.4.3 L'anhydride 4-méthoxybenzoyl	60
1.3.5 Préparation des dérivés aliphatiques de chitosane	61
1.3.6 Préparation des dérivés aromatiques de chitosane	62
1.3.7 Détermination du degré de substitution	64
1.3.8 Cinétique d'absorption d'eau par les comprimés	65
1.3.9 Cinétique de libération de l'acétaminophène	66

2	RÉSULTATS ET DISCUSSION	
2.1	Cinétique d'absorption d'eau	68
2.1.1	Influence de la force ionique	73
2.1.2	Influence du degré de substitution	76
2.2	Cinétique de libération de l'acétaminophène	80
2.2.1	Milieu de dissolution : eau distillée	81
2.2.2	Milieu de dissolution : tampon phosphate 7.4	93
2.3	Influence du degré de substitution	98
3	DISCUSSION GENERALE ET CONCLUSION	101
4	BIBLIOGRAPHIE	107
5	ANNEXES	115

LISTE DES FIGURES

Figures	Pages
1. Profils des concentrations plasmatiques obtenues à partir de différentes formes à libération contrôlé	2
2. Gonflement d'un polymère hydrophile	6
3. Représentation théorique d'une libération de type fickien (a), anomal (b) et cas II (c)	9
4. Schéma macromoléculaire d'un réseau polymérique amorphe réticulé	11
5. Mécanisme de libération des principes actifs dans les systèmes réservoirs	24
6. Section d'un système matriciel à diffusion contrôlée	26
7. Mécanisme de bioérosion des polymères	28
8. Mécanisme de libération des principes actifs dans les systèmes à chaîne greffés	32
9. Section d'un système matriciel gonflant	34
10. Gonflement d'un polymère vitreux	35

11. Coupe de la pompe osmotique élémentaire OROS	39
12. Coupe de la mini-pompe osmotique en activité	41
13. Molécule de glucosamine (monomère de la chitosane)	47
14. Protocole de préparation des dérivés de chitosane	63
15. Unité de glucosamine substituée par le groupement butyryl	64
16. Cinétique d'absorption d'eau des dérivés de chitosane	69
17. Influence de la longueur de la chaîne carbonique sur le degré de gonflement	71
18. Profils d'absorption d'eau par les comprimés de dérivés de chitosane (représentation log-log)	72
19. Influence de la force ionique sur la cinétique d'absorption d'eau par les comprimés du dérivé butyryle de chitosane	74
20. Influence de la force ionique sur le degré de gonflement maximal (α_{\max}) du dérivé butyryle de chitosane	75
21. Influence du degré de substitution sur le degré de gonflement du dérivé butyryle de chitosane	77
22. Les liaisons hydrogène, avant et après acylation de la chitosane	79

23. Profils de libération de l'acétaminophène dans l'eau distillée à partir des comprimés de chitosane et des dérivés aliphatiques de chitosane	82
24. Profils de libération de l'acétaminophène dans l'eau distillée à partir des comprimés de chitosane et des dérivés aromatiques de chitosane	82
25. Profils de libération de l'acétaminophène à partir des comprimés des dérivés aliphatiques chitosane (représentation log-log)	84
26. Profils de libération de l'acétaminophène à partir des comprimés de chitosane et du dérivé palmityle chitosane (modèle de Higushi)	85
27. Profils de libération de l'acétaminophène à partir des comprimés de dérivés aromatique chitosane (représentation log-log)	86
28. Vitesse de libération de l'acétaminophène à partir des comprimés de dérivés de chitosane	89
29. linéarisation selon la loi de Hixson et Crowell des profils de libération de l'acétaminophène à partir des comprimés de dérivés de chitosane	91
30. Profils de libération de l'acétaminophène dans le tampon 7.4 à partir des comprimés des dérivés aliphatiques de chitosane	94
31. Profils de libération de l'acétaminophène dans le tampon 7.4 à partir des comprimés des dérivés aromatiques de chitosane	95

32. Profils de libération de l'acétaminophène dans le tampon 7.4
à partir des comprimés des dérivés aliphatiques de chitosane
(représentation log-log) 95
33. Profils de libération de l'acétaminophène dans le tampon 7.4
à partir des comprimés des dérivés aromatiques de chitosane
(représentation log-log) 96
34. Variation de la vitesse de libération de l'acétaminophène
en fonction du temps 97
35. Influence du degré de substitution (d.s.) sur la libération de
l'acétaminophène à partir des comprimés du dérivé butyryle
de chitosane (milieu de dissolution : tampon 7.4) 98
36. Influence du degré de substitution (d.s.) sur la libération de
l'acétaminophène (représentation log-log) 100

LISTE DES TABLEAUX

Tableaux	Pages
1. Mode de transport en fonction des valeurs de n	8
2. Classification des polymères pour les formes à libération contrôlée	13
3. Principaux polymères hydrophiles utilisés dans les matrices gonflables	16
4. Correspondance entre mécanismes de libération des solutés et nature des polymères	23
5. Mécanisme de dégradation des systèmes polymériques	29
6. Estimation annuelle de la quantité des sources accessibles de la chitine à travers le monde	44
7. Degré de gonflement maximal (α_{\max}) de la chitosane et de ces dérivés	70
8. Valeurs des paramètres cinétiques d'absorption d'eau " n " et " k " des comprimés de dérivé de chitosane	71
9. Vitesse de pénétration d'eau dans les comprimés de dérivés de chitosane	73

10. Influence de la force ionique sur le degré de gonflement maximal
(α_{\max}) du dérivé butyryle de chitosane 74
11. Variation du degré de gonflement du dérivé N-butyryle de chitosane en
fonction du degré de substitution (solvant tampon 7.4) 76
12. Valeurs des paramètres cinétiques de libération de l'acétaminophène
dans l'eau distillée déterminées selon le modèle de Peppas 87
13. Valeurs des constantes de vitesse de libération de l'acétaminophène
dans le tampon 7.4 d'après le modèle de Hixson et Crowell 90
14. Valeurs des paramètres cinétiques de libération de l'acétaminophène
dans le tampon 7.4 déterminées selon le modèle de Peppas 94
15. Variation des paramètres cinétiques de libération de l'acétaminophène
de dérivé butyryle de chitosane en fonction du degré de substitution 100

1 FORMES À LIBÉRATION CONTRÔLÉE

1.1 Généralités

Les formes à libération contrôlée sont des formes pharmaceutiques où la libération peut durer de quelques heures à plusieurs mois. L'intérêt pour le développement de ces formes est apparu suite aux avantages thérapeutiques et économiques qu'elles présentent par rapport à celles à action immédiate.

Si on considère une forme galénique classique ou conventionnelle, lors de l'administration d'une dose unique de médicament, nous observons une absorption rapide avec une période initiale où la concentration plasmatique augmente jusqu'à un maximum, puis une diminution du taux correspondant à l'élimination progressive du principe actif du sang (élimination urinaire ou autre, métabolisme, dégradation, etc.). courbe 1, Figure 1 (Buri. P., Doelker. E. et collaborateurs 1990). Pour maintenir une concentration plasmatique située dans la fenêtre thérapeutique, donc pour obtenir une thérapie efficace, il est recommandé de multiplier les prises des doses. Ce type de posologie présente des désavantages tels que les fluctuations des taux plasmatiques " pics et creux", des effets secondaires (la valeur maximale de la concentration plasmatique peut se trouver dans une zone considérée comme toxique, due au fait de l'assimilation parfois rapide du principe actif médicamenteux) ou perte d'efficacité (la concentration plasmatique peut chuter rapidement et atteint la zone de concentration inefficace si le principe actif a une demi-vie

courte). Pour ces raisons il est important de contrôler la libération du principe actif de façon à ce que les taux plasmatiques soient constants et que l'intervalle entre les prises du médicament augmentent. Ceci est possible soit en diminuant la vitesse de dissolution (par modification de l'état physique du principe actif: taille, forme cristalline...), soit en diminuant la vitesse de libération du principe actif, par adaptation de la forme pharmaceutique; dans ce cas la libération est alors l'étape limitante du processus d'absorption.

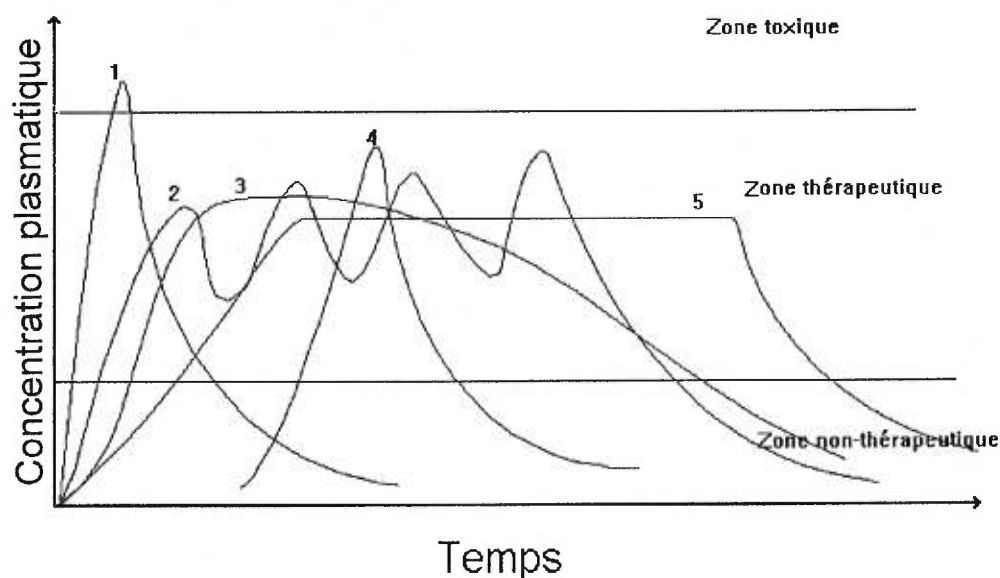


Figure 1 : Profil des concentrations plasmatiques obtenues à partir des différentes formes à libération contrôlée.

- | | |
|------------------------------|-----------------------------|
| 1 - Forme conventionnelle | 2 - Forme à action répétée |
| 3 - Forme à action prolongée | 4 - Forme à action retardée |
| 5 - Forme à action soutenue | |

1.2 Terminologie des formes à libération contrôlée

1.2.1 Formes pharmaceutiques à libération modifiée

Préparations dont la vitesse de libération du principe actif est différente de celle d'une forme pharmaceutique à libération conventionnelle destinée à la même voie. Cette modification est réalisée volontairement en utilisant une méthode appropriée et reproductible. La vitesse de dissolution ou de diffusion du principe actif est étroitement liée à la formulation (N.T. Pharmacopea No 365).

1.2.2 Formes à libération prolongée

Préparation dont la vitesse de libération du principe actif est plus lente que celle d'une forme à libération conventionnelle destinée à la même voie (Figure 1, courbe 3), (N.T. Pharmacopea, No 365), .

1.2.3 Formes à libération retardée

Préparation dont la libération du principe actif est retardée dans l'organisme grâce à un mode de fabrication approprié (Figure 1, courbe 4), (N.T. Pharmacopea, No 365).

1.2.4 Formes à libération soutenue

Préparation dont la libération est régie par le système lui-même; permettant ainsi une vitesse d'administration plus exacte, plus reproductible et plus prévisible (Baker, R.W. et Lonsdale H.K. 1974) (Figure 1, courbe 5).

2 Notions générales

2.1 Diffusion

Le phénomène de diffusion moléculaire peut être défini comme un processus de transfert de masse se traduisant par le déplacement des molécules d'un soluté sous l'effet du mouvement brownien, engendré par l'existence d'un gradient de concentration (Bird, Steward et Lightfoot 1960).

La diffusion est décrite par la loi de Fick qui s'exprime par :

$$\mathbf{J} = (dM_t) / (s.dt) = -D . dc/dx \quad (\text{eq. 1})$$

Dans cette expression

J : représente le flux de matière diffusante ou vitesse de transfert (mol/cm².sec)

M_t : est la masse de soluté ayant diffusé au temps *t* (mol ou g).

S : est la surface de diffusion (cm²).

D : est le coefficient de diffusion du principe actif (cm² / sec)

dc/dx : est le gradient de concentration (mol / cm⁴)

Le signe négatif traduit simplement le fait que le vecteur flux (**J**) a un sens opposé au vecteur gradient de concentration.

Cette première loi est utilisée pour dériver les équations se rapportant aux systèmes réservoirs dans lesquels le gradient de concentration est constant (état stationnaire). Par contre, dans les systèmes de type matriciel, le gradient de concentration varie avec le temps, puisque la distance de diffusion croît continuellement à mesure que le soluté disparaît de la forme

médicamenteuse, dans ce cas il faut utiliser la seconde loi de Fick décrite pour un régime de diffusion non stationnaire ou transitoire (Peppas N.A.et Segotchiq S. 1984) :

$$\frac{\partial c}{\partial t} = D \cdot \frac{\partial^2 c}{\partial x^2} \quad (\text{eq. 2})$$

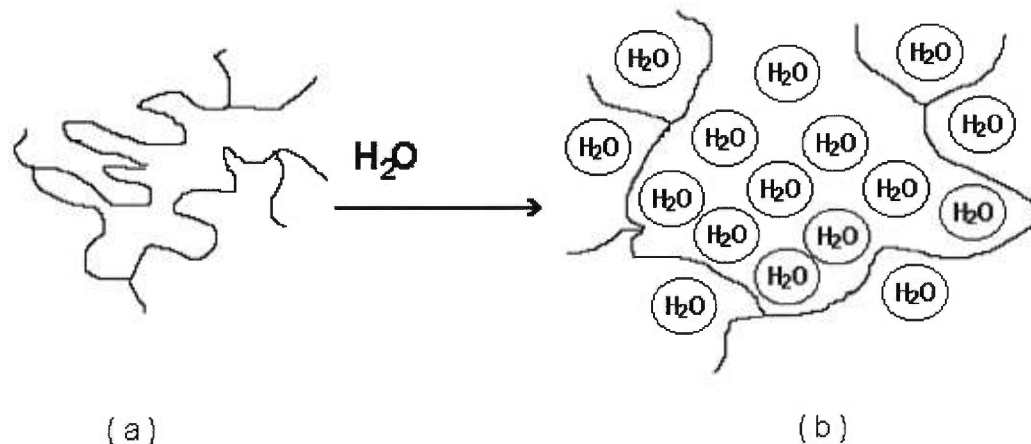
Il faut enfin préciser que les deux lois de Fick (Equation 1 et 2) ne sont applicables que si on suppose que le coefficient de diffusion " D " est constant à température donnée.

2.2 Mécanisme de diffusion des solutés dans les polymères

Lorsqu'un principe actif est distribué uniformément dans une matrice polymérique, le mécanisme de libération de celui-ci se fait de la manière suivante : Au contact de l'eau ou d'un autre fluide biologique, ce dernier pénètre à l'intérieur du polymère, dissout progressivement le principe actif qui va diffuser vers l'extérieur, soit à travers le réseau poreux, soit à travers les espaces intramoléculaires. Ces deux types de transfert dépendent énormément de l'état du polymère (état vitreux ou caoutchouteux) (Vergnaud J.M. 1993). Selon la température, les polymères sont, soit à l'état vitreux (si $T < T_g$), soit à l'état caoutchouteux (si $T > T_g$). " T_g " étant la température de transition vitreuse et " T " la température du polymère.

Lorsqu' un polymère est à l'état caoutchouteux, ces chaînes macromoléculaires sont continuellement en mouvement, créant ainsi des

espaces vides ou des "poches" permettant aux molécules de solvant de se déplacer le long du polymère (Figure 2).



(a) --- Polymère à l'état vitreux (b) --- Polymère à l'état caoutchouteux

Figure 2 : Gonflement d'un polymère hydrophile

On distingue trois types de transport (Vergnaud J.M. 1993) :

2.2.1 Transport de type Fickien ou " cas I " :

Ce type de transport s'applique aux polymères à l'état caoutchouteux dont les chaînes macromoléculaires sont très flexibles et s'ajustent rapidement à la présence des molécules du solvant. La vitesse de diffusion des molécules de solvant est beaucoup plus faible que la relaxation des chaînes macromoléculaires. Dans ce cas la diffusion est de type Fickienne ou " cas I".

La quantité de substance diffusée (M_t) au temps (t) est exprimée par :

$$M_t = k \cdot \sqrt{t} \quad \text{eq. 3}$$

Sa vitesse de diffusion (dérivée de l'équation précédente) est :

$$dM/dt = 1/2 \cdot K \cdot t^{-0.5} \quad \text{eq. 4}$$

"k" étant une constante qui dépend de la forme du polymère et du coefficient de diffusion.

2.2.2 Transport de type " cas II "

Ce type de transport s'applique aux polymères à l'état vitreux où la relaxation des chaînes macromoléculaires est beaucoup plus faible que la diffusion des molécules de solvant qui progressent à vitesse constante et délimitent la zone hydratée de la zone non hydratée.

La quantité de solvant absorbée ou résorbée est exprimée par :

$$M_t = k \cdot t \quad \text{eq. 5}$$

Sa vitesse de diffusion est : $dM/dt = K$ eq. 6

2.2.3 Transport de type " cas III "

Lorsque la vitesse de diffusion des molécules du solvant et la relaxation des chaînes macromoléculaires ont le même ordre de grandeur, on observe un phénomène appelé " anomal " ou diffusion non-Fickienne.

Ce type de transport est entre le " cas I " et le " cas II ". La quantité de solvant absorbée ou résorbée est donnée par :

$$M_t = k \cdot t^n \quad \text{eq. 7}$$

Sa vitesse de diffusion est :

$$dM/dt = n \cdot K \cdot t^{n-1} \quad \text{eq. 8}$$

A noter que si : $n = 0.5$, le transport suit la loi de Fick (cas I); si la valeur du paramètre n est comprise entre 0.5 et 1, le processus est anomal (cas III); lorsque l'exposant n tend vers l'unité, le transport des solutés dans les polymères s'approche d'une cinétique d'ordre zéro (cas II). Le Tableau 1 résume bien ces trois cas (Peppas N.A.1986)

Une représentation graphique théorique du profil de diffusion (ou de libération) des solutés dans les polymères est donné par la Figure 3 et illustre bien les trois situations discutées plus haut.

Valeur de " n "	Mode de transport	Vitesse de diffusion (dM/dt)
0.5	Diffusion fickienne (cas I)	Fonction de $t^{-1/2}$
$0.5 < n < 1$	Transport type anomal (cas III)	Fonction de t^{n-1}
1	Transport type cas II	Constante
$n > 1$	Transport type super-cas II	Fonction de t^{n-1}

Tableau 1 : Mode de transport en fonction des valeurs de n

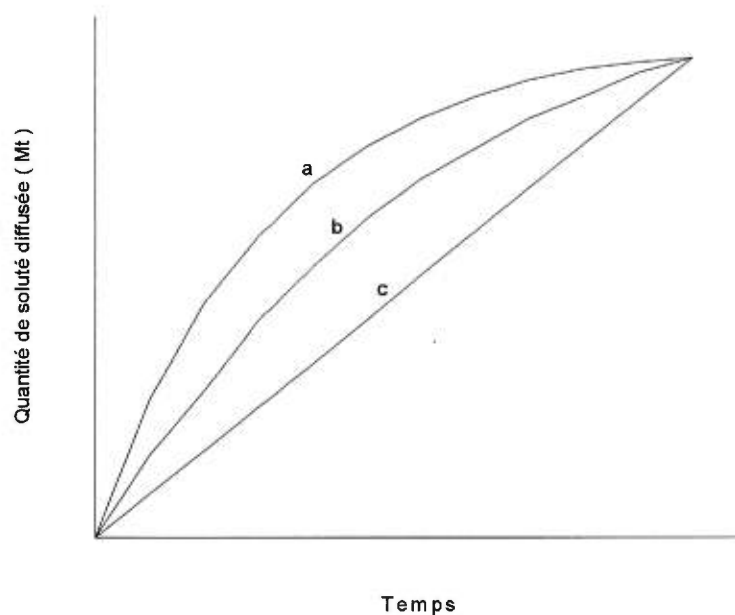


Figure 3 : Représentation théorique d'une libération de type fickien (a), de type anomal (b) et de type cas II (c).

2.3 Différentes structures de milieux duffusionnels

Selon la structure moléculaire des polymères, les systèmes à libération contrôlée peuvent être classés en trois groupes (Langer R.S, Peppas N.A. 1981) :

2.3.1 Systèmes macroporeux

Ces systèmes renferment des pores d'un diamètre moyen compris entre 0.1 μm et 1 μm . Le trajet suivi par la molécule est tortueux et irrégulier. Bien qu'on puisse observer une diffusion, le transport par convection reste le

mécanisme de libération ou de passage des principes le plus important. Le processus est ici contrôlé en quasi totalité par la taille et la distribution du réseau poreux ainsi que par la tortuosité du trajet à effectuer par la molécule.

Ce type de système prévaut dans les enrobages classiques insolubles (ethylcellulose, polyméthacrylate), dans les matrices inertes classiques à libération prolongée ainsi que dans certains systèmes matriciels lorsque le principe actif est très peu soluble dans le polymère.

2.3.2 Systèmes microporeux

Le diamètre des pores est ici compris entre 10 et 50 nm. Il est donc supérieur aux dimensions de la plupart des principes actifs incorporés. Le cheminement du soluté, essentiellement assuré par diffusion dépend donc de la géométrie du réseau mais aussi de son partage entre le liquide de dissolution remplissant les canaux et le polymère (Peppas N.A. et Segot-chiq S. 1984). On trouve ce type de système dans les membranes cellulosiques et les gels.

2.3.3 Systèmes non poreux

Ce sont des systèmes ne comportant pas de véritables pores ou canalicules mais des mailles macromoléculaires dont la taille est de l'ordre de 1 à 10 nm (Figure 4). Seule la diffusion moléculaire est possible dans ces systèmes ; elle est fonction de la taille et de la configuration respectives de

l'espace et de la molécule qui diffuse.

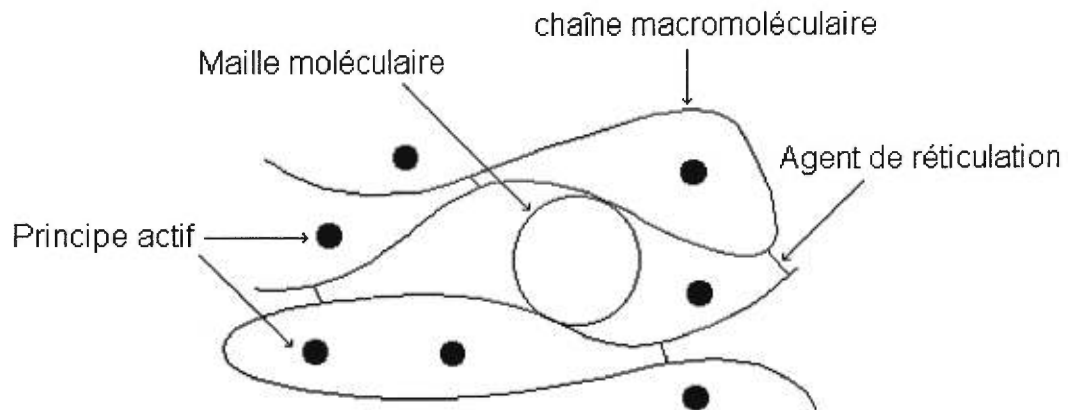


Figure 4 : Schéma macromoléculaire d'un réseau polymérique amorphe réticulé.

2.4 Différents types de polymères utilisés dans les formes à libération contrôlée

2.4.1 Généralités

La recherche et le développement de nouveaux systèmes d'administration et de délivrance à base d'excipients polymériques se sont considérablement accrus ces vingt dernières années.

Le contrôle de la libération des principes actifs à partir des formes galéniques repose aujourd'hui le plus souvent sur le choix d'un polymère approprié. Ce choix doit être réalisé en fonction des caractéristiques du principe actif, de la voie d'administration, et surtout à partir d'une très bonne

connaissance de ce polymère (connaissances de ces propriétés intrinsèques, son interaction avec le principe actif et avec le système vivant).

Les chimistes disposent de divers moyens pour ajuster les propriétés d'un polymère, mis à part ceux qui nécessitent la combinaison d'additifs tels que les plastifiants, les colorants ou les stabilisants, on peut citer ceux qui modifient la structure physique et chimique des polymères par copolymérisation, modifications chimiques (réticulation, greffes des petites molécules sur la chaîne polymérique...) ou mélange avec d'autres polymères.

Les propriétés des polymères dépendent avant tout des interactions entre macromolécules (polymère - polymère) et entre macromolécules et petites molécules (polymère - solvant) dans le cas des solutions ou (polymère - plastifiant et autres additifs dispersés moléculairement) dans le cas de l'état solide. A titre d'exemple, dans le cas des interactions entre macromolécules, l'établissement d'une liaison hydrogène entre un donneur et accepteur de proton a, dans une certaine mesure, les mêmes effets réticulants qu'une liaison covalente pour assurer la cohésion des édifices macroscopiques (Vert M 1987). La seule différence est que le réseau de liaisons hydrogène peut être détruit par un solvant avec solubilisation des macromolécules ou par la chaleur avec fusion tandis que le réseau de liaisons covalentes définitivement établi, est stable vis à vis des solvants et donnera lieu tout au plus à un gonflement mais pas à une solubilisation.

2.4.2 Classification des polymères selon leurs modes de libération

Doelker (Doelker E. 1987) a proposé une classification des polymères selon leurs mode de libération des principes actifs (Tableau 2).

<ul style="list-style-type: none">➤ Polymères non biodégradables<ul style="list-style-type: none">★ Hydrophiles<ul style="list-style-type: none">- à gonflement continu- à gonflement limité★ Hydrophobes ➤ Polymères biodégradables<ul style="list-style-type: none">★ Hydrophiles★ Hydrophobes

Tableau 2 : classification des polymères pour les formes à libération contrôlée

2.4.2.1 Polymères non biodégradables

2.4.2.1.1 - Polymères non biodégradables hydrophiles

Dans cette partie on peut citer les polymères d'origine naturelle, tel que l'alginate, ou issus de produits naturels (dérivés cellulosiques). Les polymères les plus intéressants et les plus utilisés sont ceux issus de la synthèse et qui comportent des groupements hydroxyles (PVA, PHEMA) ou des ponts oxygène (PEG). On peut diviser ces polymères en deux classes :

i - Polymères hydrophiles à gonflement continu

Les chaînes macromoléculaires de ces polymères sont généralement linéaires et au contact de l'eau ils subissent un gonflement continu qui peut aller jusqu'à leur solubilisation complète. La libération des principes actifs à partir de ces systèmes est relativement rapide. Le gonflement de ces polymères peut être limité, soit par la création d'une certaine cristallinité qui restreint la mobilité des chaînes macromoléculaires (réticulation physique), soit par la formation de liaisons covalentes entre les chaînes (réticulation chimique). On peut diviser les polymères de cette série en deux groupes: polysaccharides cellulosiques et polysaccharides non-cellulosiques.

➤ Polysaccharides cellulosiques

- L'hydroxypropylméthylcellulose (HPMC) est le polymère le plus souvent utilisé à cause de ses qualités; il a une bonne compressibilité, une bonne compatibilité avec les électrolytes et sa viscosité n'est pas affecté par le pH (Ford, Rubinstein et Hogan; 1985). La libération des médicaments dépend de la taille des particules, du degré de viscosité et du taux de substitution des groupements méthyles et hydroxypropyles. Le mécanisme de libération est principalement par érosion.

- L'hydroxypropylcellulose (HPC) est un autre polymère utilisé, mais contrairement au HPMC, il se prête mal à la compression directe ce qui limite son utilisation.

- Le mélange d' HPMC avec le carboxyméthylcellulose de sodium (NaCMC) ou avec des agents complexants permet d'obtenir des profils de libération qui passent d'une diffusion fickienne à une cinétique d'ordre zéro (Devi K.P. et al; 1989). Ce phénomène est peut être dû, soit aux liaisons hydrogène formées entre les groupements carboxyles et hydroxyles, soit à l'expansion spiralée du polyélectrolyte.

➤ Dérivés non-cellulosiques

Dans cette partie on peut citer le mélange chitosane, acide citrique et carbomère (Melia C.D. 1991, Shiraishi S. et al, 1993), la gomme xanthane seule ou mélangée avec le galactomane (Ingani H. 1987), le scléroglycane et les dérivés d'acide acrylique tel que le carbopol-934 (Buri P. et Doelker E. 1980), .

ii - Polymères hydrophiles à gonflement limité

Les polymères hydrophiles à gonflement limité possèdent un intérêt de taille: lorsqu'ils sont vitreux à la température corporelle, il peut arriver dans certaines conditions que la libération soit contrôlée par la vitesse de pénétration de l'eau dans la matrice.

Dans ce cas, la libération est de type non fickien ou même de type cas II (ordre zéro) (Peppas N.A. et Gurny R. 1983).

Les polymères utilisés dans ce cas sont surtout ceux issus de la synthèse (Tableau 3), réticulés ou non tels que les dérivés polyméthacrylates (PHEMA, PMMA, PMEMA). Certains dérivés de chitosane partiellement substitués, tel que le butyryle chitosane substitué à 10%, constituent d'excellents systèmes à gonflement limité dont la cinétique de libération s'approche, dans certains cas, de l'ordre zéro comme nous allons le voir un peu plus loin dans ce mémoire.

NOM	ABRÉVIATION
polyacrylonitrile	PAN
polyacrylamide	PAA
polyvinylpyrrolidone	PVP
poly(alcool de vinyle)	PVA
polyéthylène glycol	PEG
poly(méthacrylate d'hydroxyéthyle)	PHEMA
poly(méthacrylate de méthyl)	PMMA
poly(méthacrylate de méthoxyéthyle)	PMEMA
poly(éthylène-co-alcool de vinyle)	EVA

Tableau 3 : Principaux polymères hydrophiles utilisés dans les matrices gonflables.

2.4.2.1.2 - Les polymères non biodégradables hydrophobes

De nombreux polymères hydrophobes sont classiquement utilisés comme excipients pour les matrices inertes, obtenues par compression directe.

L'éthylcellulose, le polyméthacrylate, le polyamide, le polystyrène, le polyéthylène, le polypropylène et le chlorure de polyvinyle ne sont qu'une partie d'une longue liste de cette classe de polymère. Récemment on a utilisé l'acétate de cellulose secondaire (CA) d'une teneur de 40% en groupements acétyl pour l'élaboration d'un système osmotique à membrane de type OROS® (Bindschaedler C. 1985).

Le polydiméthylesiloxane (PDMS) et ses dérivés voisins sont la classe de polymère hydrophobe la plus étudiée (Clauss L.C. 1986). De nombreux médicaments à base de PDMS ont été commercialisés ces dernières années, citons l'implant Norplant® de la compagnie Leiras avec lévonorgestrel comme principe actif, les implants vétérinaires Compudose® de la compagnie Eli Lilly et le système transdermique Nitrodisc® de Searle.

2.4.2.2 Polymères biodégradables

Le terme biodégradable signifie que ces polymères, une fois dans l'organisme sont scindés en entités éliminables, de façon enzymatique ou non, pour ensuite être éliminés par les voies habituelles (urinaire, fécale et respiratoire). Évidemment, lors de la dégradation, les monomères ou oligomères ne doivent pas présenter des signes de toxicité.

B - Les polymères non biodégradables hydrophobes

De nombreux polymères hydrophobes sont classiquement utilisés comme excipients pour les matrices inertes, obtenues par compression directe. L'éthylcellulose, le polyméthacrylate, le polyamide, le polystyrène, le polyéthylène, le polypropylène et le chlorure de polyvinyle ne sont qu'une partie d'une longue liste de cette classe de polymère. Récemment on a utilisé l'acétate de cellulose secondaire (CA) d'une teneur de 40% en groupements acétyl pour l'élaboration d'un système osmotique à membrane de type OROS® (Bindschaedler C. 1985).

Le polydiméthylesiloxane (PDMS) et ses dérivés voisins sont la classe de polymère hydrophobe la plus étudiée (Clauss L.C. 1986). De nombreux médicaments à base de PDMS ont été commercialisés ces dernières années, citons l'implant Norplant® de la compagnie Leiras avec lévonorgestrel comme principe actif, les implants vétérinaires Compudose® de la compagnie Eli Lilly et le système transdermique Nitrodisc® de Searle.

2.4.2.2 Polymères biodégradables

Le terme biodégradable signifie que ces polymères, une fois dans l'organisme sont scindés en entités éliminables, de façon enzymatique ou non, pour ensuite être éliminés par les voies habituelles (urinaire, fécale et respiratoire). Évidemment, lors de la dégradation, les monomères ou oligomères ne doivent pas présenter des signes de toxicité.

Les composés à liaisons labiles, et donc susceptibles de constituer des polymères biodégradables sont nombreux. On peut mentionner à titre d'exemple les polymères à liaison carbone-carbone activée par des groupes latéraux tels que : polyamides, polyuréthanes, polycarbonates, polycétals, polyacétals, poly(cyanures de vinélidène) poly(α -cyanoacrylates d'alkyle), polymères inorganiques tels que le polyorgano-phosphazène, et polymères naturels tels que les polysaccharides et le collagène.

La susceptibilité des principales fonctions chimiques à l'hydrolyse dépend de la nature de cette liaison chimique ainsi que de certaines propriétés du polymère tels que:

Sa perméabilité à l'eau, sa cristallinité, sa température de transition vitreuse et la longueur de la chaîne macromoléculaire.

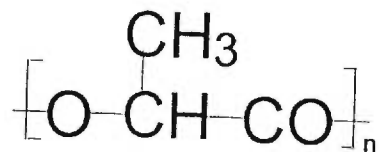
Ces polymères ont commencé à être plus intéressants à cause de leur absence de toxicité (Doelker E. 1987).

i - Polymères biodégradables hydrophiles

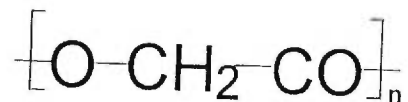
Les polymères biodégradables hydrophiles les plus courants sont constitués de monomères semblables aux produits de dégradations issus par une des trois voies métaboliques de notre organisme (Doelker, E. 1987) :

1- polymères constitués de monomères semblables aux produits de la glycolyse

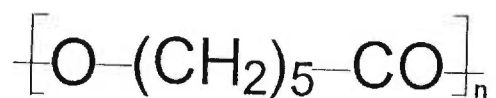
- Acides polylactiques (PLA : formes optiquement actives L(-), D(+) et mélange racémique dl). Il est un des plus utilisés de cette classe de polymère, sa dégradation est de type non-enzymatique.



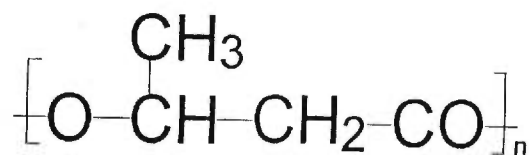
- Acide polyglycolique (PGA).



- Acide polycaprolactone (PCL).



- Acide polyhydroxybutyrate (PHB)



2 - Polymères constitués de monomères semblables aux produits issus du métabolisme des acides aminés

Ces polymères sont souvent hydrosolubles et donc ne conviennent pas à l'élaboration de formes à libération contrôlée.

3 - Polymères constitués de monomères semblables aux produits issus du cycle de Krebs

Les acides citrique, isocitrique, fumarique et maléique ont été estérifiés avec des β -monoglycérides pour des études biomédicales (Doelker, E. 1987).

ii - Polymères biodégradables hydrophobes

Les polymères réellement hydrophobes ne peuvent subir une érosion qu'en surface, érosion hétérogène qui n'a lieu qu'en présence de liaisons suffisamment labiles.

Pour les polymères moins hydrophobes, l'érosion peut rester confinée à la surface si la rupture des liaisons dépend du pH. L'incorporation d'un additif permet alors d'inhiber la réaction dans l'ensemble de la masse. Les composés les plus intéressants de ces deux catégories sont respectivement les polyanhydrides et les poly(ortho-esters).

1 - Poly(ortho-esters) : l'additif incorporé dans ces polymères est en général du carbonate de sodium ou l'hydroxyde de magnésium. Les liaisons ortho-esters, stables à pH élevé, ne peuvent être attaquées qu'en surface où l'additif a été neutralisé par le milieu aqueux environnant. Les laboratoires Alza ont développé une série de polymères sous le nom d'AlzamerTM, permettant d'obtenir une durée de vie des implants de 10 jours à 20 semaines (Heller, J. et al. 1980 et Pharis, B. et al. 1980). Un représentant type de cette série est le poly (dioxo-2,2 trans cyclohexanediméthylène-1,4 tétrahydrofurane).

2 - Polyanhydrides : L'association de fonctions anhydrides, extrêmement réactives vis-à-vis de l'eau, à un squelette polymérique hydrophobe aboutit à un type de substrat subissant une érosion de nature hétérogène, tel est le cas des poly [bis-(*p*-carboxyphénoxy) alkane anhydrides] (Langer, R et Ron, E. 1992).

2.4.3 Relation entre les propriétés des polymères et les mécanismes de libération des solutés

Les caractéristiques d'un polymère (biodégradabilité, hydrophilie) ne dicte pas a priori le processus de libération d'un principe actif qui y incorporé. Un polymère hydrophile peut donner lieu à un système dont la libération peut être contrôlée par la diffusion du soluté ou au contraire par la vitesse de gonflement de la matrice. Les polymères biodégradables permettent

gonflement de la matrice. Les polymères biodégradables permettent d'envisager deux cas: On peut prévoir que sa décomposition interviendra après libération totale de la forme médicamenteuse par diffusion. On peut aussi avoir une dégradation progressive qui contrôle la libération. Il faut ajouter également que la nature du principe actif (sa solubilité, sa diffusivité), ainsi que la structure du système de libération (matrice, réservoir), jouent évidemment un rôle prépondérant.

A un type de polymère donné ne correspond donc pas toujours un seul mécanisme. Langer et Peppas (Langer, R. et Peppas, N.A., 1981) ont proposé un lien entre les mécanismes de libération des principes actifs et la nature des polymères (Tableau 4).

Mécanisme	polymères non biodégradables		polymères biodégradables	
	hydro-phile	hydro-phobe	hydro-phile	hydro-phobe
Système contrôlé par la diffusion : a) Systèmes réservoirs b) Systèmes matriciels	+	+	+	
Systèmes contrôlé chimiquement : a) Avec érosion homogène b) Avec érosion hétérogène			+	+
Systèmes activés par le solvant : a) Pompe osmotique b) matrice gonflable	+	+		
Systèmes contrôlés magnétiquement		+		

Tableau 4 : Correspondance entre mécanismes de libération des solutés et nature des polymères.

Le signe (+) exprime la possibilité d'observer un mécanisme de libération avec un type de polymère donné.

3 CLASSIFICATION DES FORMES À LIBÉRATION CONTRÔLÉE

Les systèmes à libération contrôlée peuvent être classés d'après leurs mécanismes de libération du principe actif incorporé (Ségot-Chicq, S., Teillaud, E. et Peppas, N.A. 1985).

3.1 Les systèmes contrôlés par la diffusion

Les systèmes contrôlés par la diffusion sont les plus fréquemment étudiés et utilisés, on trouve deux types de ces systèmes :

3.1.1 Systèmes réservoirs

Ce sont des systèmes dans lesquels un réservoir de principe actif est entouré d'une barrière polymérique qui contrôle cette diffusion (Figure 5).

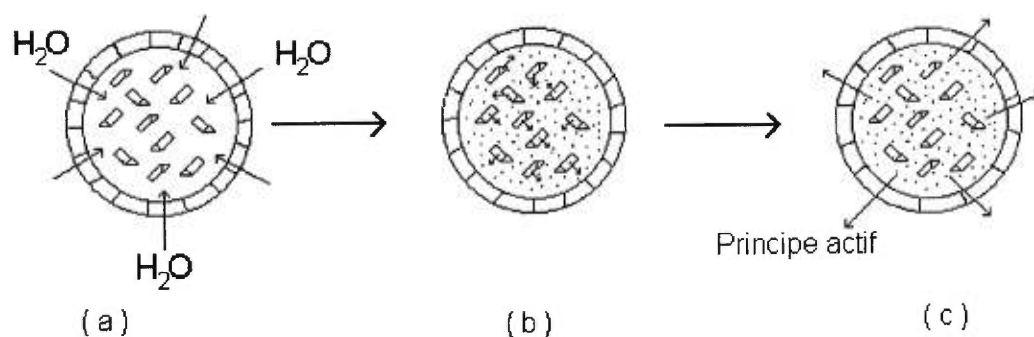


Figure 5 : Mécanisme de libération du principe actif dans les systèmes réservoirs : (a) ----- Diffusion de l'eau à l'intérieur du réservoir
 (b) ----- Dissolution du principe actif
 (c) ----- Diffusion du principe actif à travers la membrane polymérique

On inclut généralement dans ces systèmes les membranes, les macrocapsules, les microcapsules, les liposomes et les fibres creuses.

L'avantage fondamental de ces systèmes réside dans leur capacité à assurer une libération d'ordre zéro, difficile à obtenir avec d'autres dispositifs. Le principal désavantage est la non biodégradabilité (Buri, P. 1987), ce qui sous entend le retrait chirurgical dans le cas d'implants. Leur utilisation pour des principes actifs de haut poids moléculaires (>600 environ) reste hypothétique actuellement (Dunn, R.L., 1991). Parmi les systèmes réservoirs, qu'on trouve actuellement sur le marché, on peut citer ceux qui sont constitués de silicones, d' hydrogels, d'éthylcellulose, d'acétate de cellulose et d'éthylène vinylacétate. Cette technologie est souvent employée pour la réalisation de systèmes oraux, transdermiques ou même transmuqueux.

3.1.2 Systèmes matriciels

Dans les systèmes matriciels le principe actif à l'état pulvérulent est réparti uniformément dans un polymère solide. Le solvant d'éluion, pénétrant dans le système, dissout progressivement le principe actif qui va diffuser vers l'extérieur soit par le réseau poreux, soit à travers les espaces intermoléculaires (Figure 6).

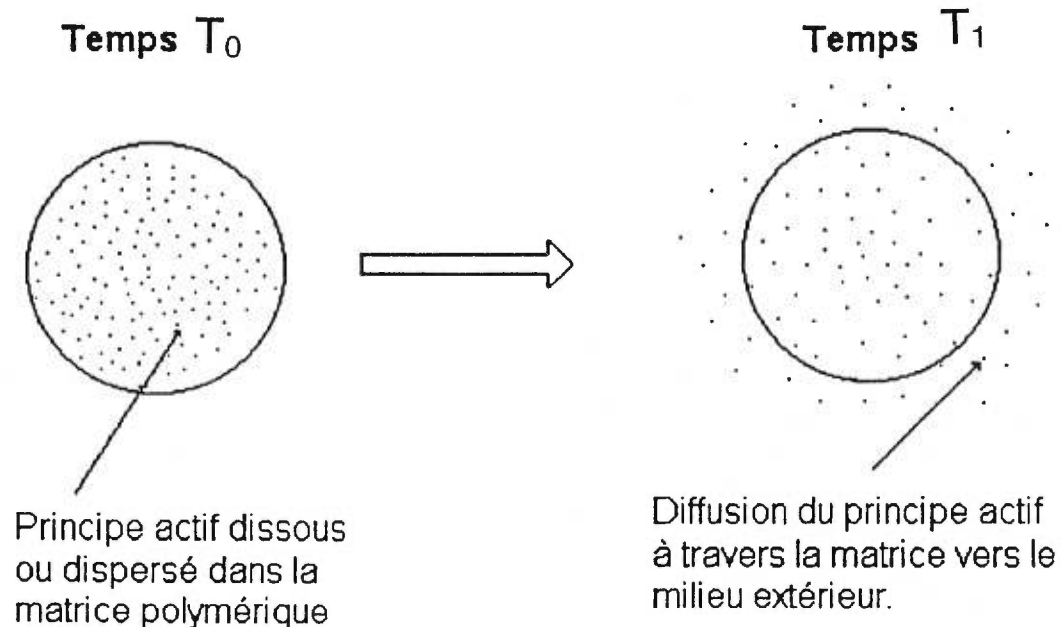


Figure 6 : Section d'un système matriciel à diffusion contrôlée.

Les systèmes matriciels sont, à l'heure actuelle, les formes à libération contrôlée le plus souvent rencontrées. Ils ont des formes et des tailles diverses et sont particulièrement applicables aux voies d'administrations orales, rectales ou par implantation et potentiellement pour tous les types de médicaments. L'avantage souvent cité pour ces systèmes est leur facilité de fabrication impliquant un coût de production raisonnable. Par contre, il est souvent illusoire d'espérer une cinétique d'ordre zéro avec ces systèmes, exception faite avec les systèmes à gradient de concentration (Mc Mullen, J.N. et Hilgen, P. 1995)

ou par une modification judicieuse de leurs géométrie (McMullen, J.N. et Bechard, S. 1988, Mc mullen, J.N. et Benkorah, A.Y. 1994)

Les systèmes matriciels peuvent être classés en fonction de la nature de la matrice, de la structure de celle-ci, du mécanisme de contrôle de la libération et de leur rôle (Ingani, H. 1987, Buri, P. 1987). Chaque système a son modèle mathématique de libération approprié. Dans la pratique, la libération est parfois très complexe et suit plusieurs de ces modèle simultanément, ce qui explique le nombre important d'équations proposées par les investigateurs pour des cas parfois très spécifiques.

3.2 Systèmes chimiquement contrôlés

3.2.1 Systèmes biodégradables

Les systèmes biodégradables utilisent le plus souvent une technologie matricielle, mais il existe également des systèmes réservoirs biodégradables (les microcapsules). Dans le premier cas, les systèmes s'érodent au cours du temps, libérant au fur et à mesure la substance qu'ils renferment (Heller, J. 1985, Buri, P. 1987). Cette dégradation peut être chimique (Rosen, H.B. et al 1988, Li, N.H. 1989, Daculi, G. et al 1990) ou enzymatique (Ron, A. et Langer, R. 1992); les segments qui en résultent sont métabolisés ou éliminés tels quels. Dans le second, l'enveloppe polymérique est dégradée après libération totale du principe actif (Figure 7).

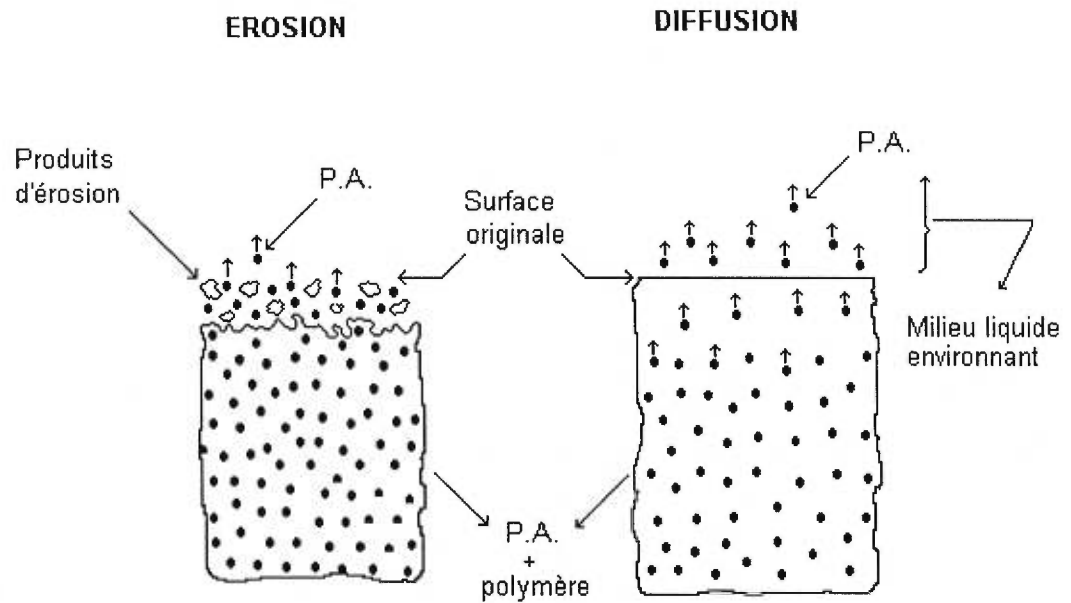


Figure 7 : Mécanisme de bioérosion des polymères

Heller (Heller, J. 1985) classe ces systèmes en trois groupes (Tableau 5)

1. Polymères solubles dans l'eau, rendu insoluble par des ponts de réticulation dégradables.
2. Polymères insolubles dans l'eau, solubilisés par clivage enzymatique ou hydrolytique de chaînons de faibles poids moléculaire.
3. Polymères insolubles dans l'eau, solubilisés par ionisation de certains groupements.

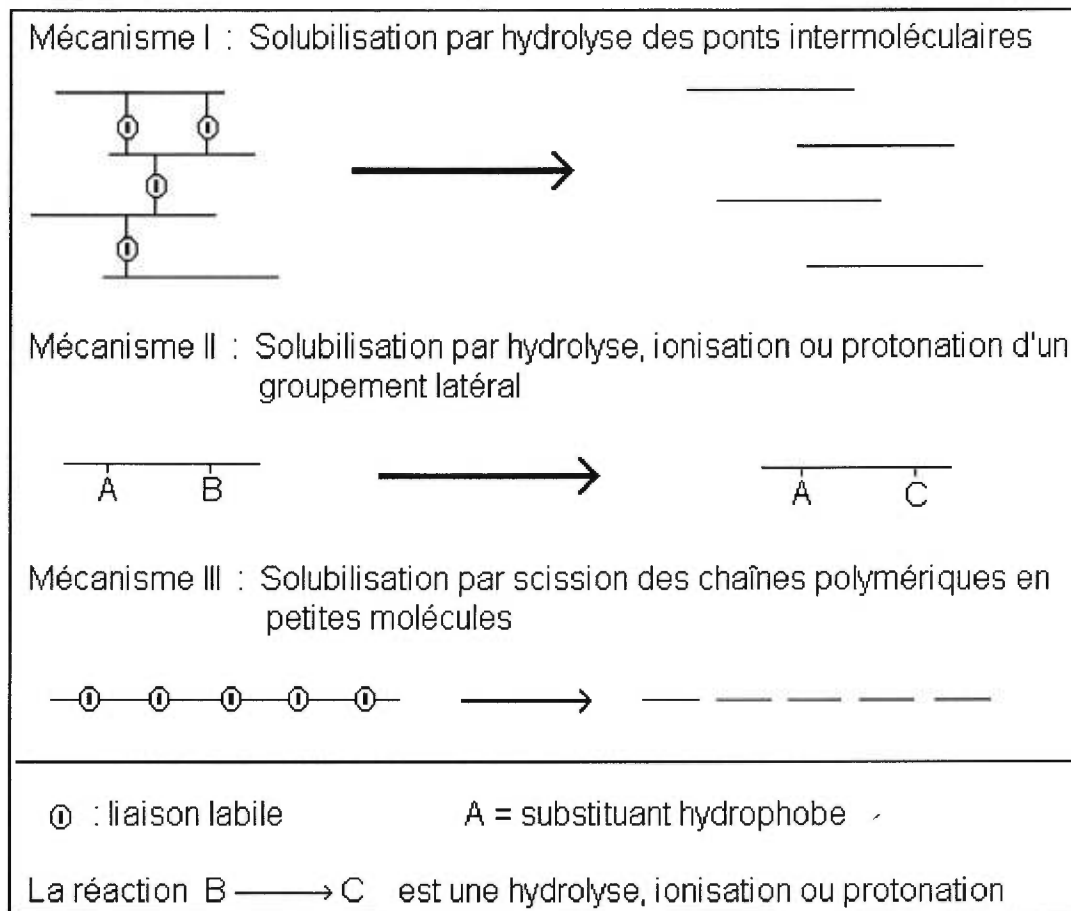


Tableau 5 : Mécanisme de dégradation des systèmes polymériques

En fonction de la nature du polymère, l'érosion peut être homogène ou hétérogène. Dans l'érosion homogène, le substrat est hydrophile et l'eau peut pénétrer la matrice. La matrice reste intacte tant que la masse moléculaire du polymère se maintient à une valeur plus grande que la valeur critique à laquelle le polymère perd sa forme. La libération du principe actif se fait par un double mécanisme d'érosion et de diffusion. Jusqu'à présent, il n'a pas été possible d'obtenir une cinétique de libération d'ordre zéro (Doelker, E 1987).

Dans l'érosion hétérogène, la dégradation reste un phénomène de surface. Les polymères sont hydrophobes et le front de solvant ne pénètre pas à l'intérieur. A la surface a lieu généralement une hydrolyse qui dépend du pH environnant (Rosen, H.B. et al 1988). Hopfenberg (Hopfenberg, H.B. 1976) a montré qu'on peut théoriquement atteindre une cinétique de libération d'ordre zéro si la géométrie est telle que la surface d'érosion reste presque constante dans le temps et si la dissolution du polymère est une fonction linéaire de la surface. Des études récentes ont montré que le caractère hydrophobe-hydrophile des polymères, leur morphologie ainsi que la séquence des groupements réactionnels contrôlent la vitesse et le type d'érosion (Langer, R. et al 1992).

Les deux types d'érosion (homogène et hétérogène) ne sont en fait que deux cas limites, la plupart des systèmes érodables à libération contrôlée présentent une combinaison des deux mécanismes. En pratique, une situation dans laquelle l'érosion est le processus limitant de la libération reste difficile à obtenir pour deux raisons majeures:

- 1) L'érosion n'est pas un phénomène constant mais survient par fragments successifs,
- 2) La diffusion du principe actif se surajoute fréquemment rendant difficile la modélisation de tels systèmes.

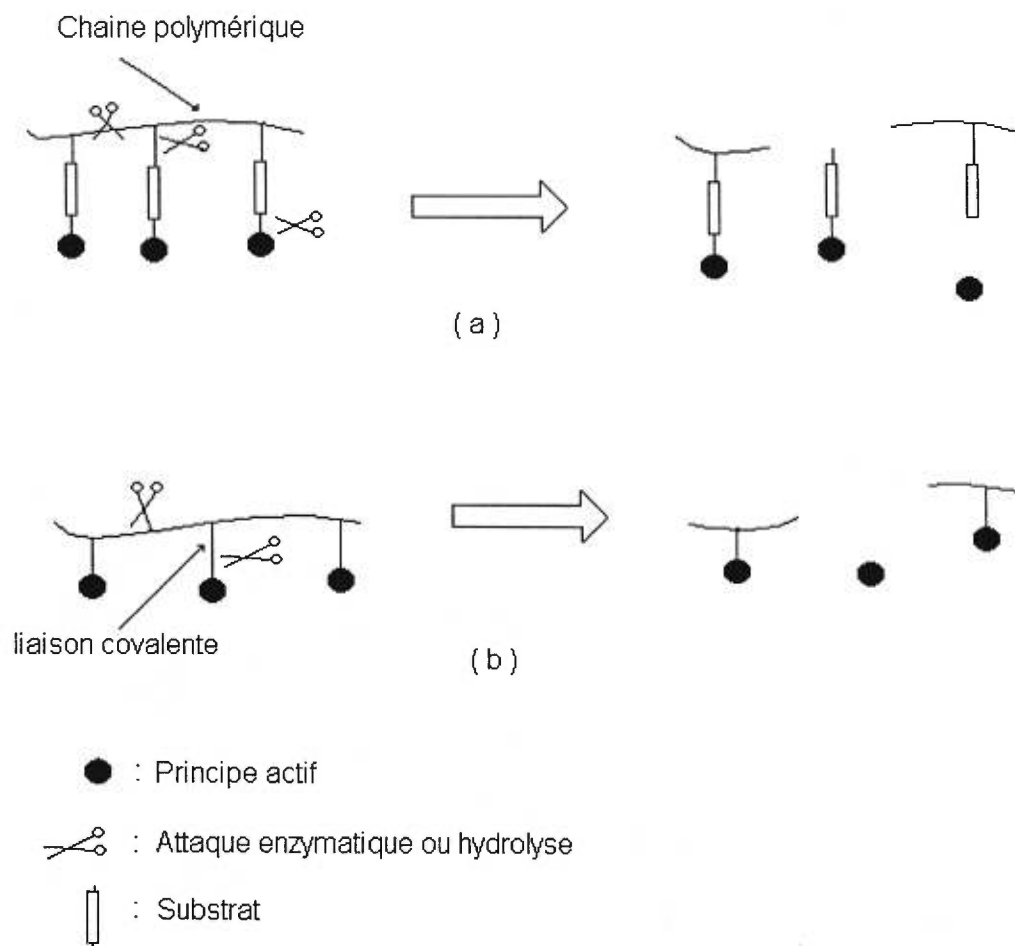
L'avantage de ce type de formulation intéressant les implants est, qu'étant dégradable, il ne nécessite pas d'intervention chirurgicale pour être retiré. Ceci

implique néanmoins que les produits formés lors de la désagrégation du système ne soient ni toxiques, ni immunogéniques, ni carcinogéniques ou mutagéniques (Christ, F. et Pourcelot, Y. 1987).

3.2.2 Systèmes à chaînes greffées

Dans les systèmes à chaînes greffées, le principe actif fixé chimiquement sur un squelette polymérique, est libéré par clivage hydrolytique ou enzymatique. Le squelette lui même peut être ou non biodégradable. La fixation du principe actif pourra être soit directe, soit réalisée par l'intermédiaire d'un chaînon, pouvant affecter l'hydrophilie du système et ainsi la vitesse de libération du principe actif (Figure 8) (Ron, E. et Langer, R. 1992).

Lorsque le squelette polymérique est dégradable et soluble, on peut envisager l'utilisation de ces dispositifs comme vecteurs de principe actif vers des cellules ou organes cibles. S'ils restent intacts, ils sont intéressants en tant qu'implants pour couvrir une libération sur une très longue période (Peppas et al 1984). En effet, leur avantage principal est l'importante proportion de substance médicamenteuse que l'on peut y incorporer (jusqu'à 80%) (Ron, E. et Langer, R. 1992). On peut donc envisager une action thérapeutique à très long termes. Enfin en variant les groupes de liaisons, voir les méthodes de fixation des principes actifs sur le polymère, des cinétiques de libération très différentes peuvent être obtenues (P.L. Lee et W.R. Good 1987).



(a) : greffé au polymère par l'intermédiaire d'un substrat (pont)

(b) : greffé directement au polymère

Figure 8 : Mécanisme de libération du principe actif dans les systèmes à chaînes greffées

3.3 Systèmes activés par pénétration de solvant

Les formes à libération contrôlée activées par un solvant incluent tous les systèmes polymériques pour lesquels la libération du principe actif est initiée et éventuellement contrôlée par un agent pénétrant (eau ou fluide biologique). Parmi ceux-ci, il faut citer:

- Les systèmes gonflants,
- Les systèmes à gonflement contrôlé,
- Les systèmes contrôlés par pression osmotique.

3.3.1 Les systèmes gonflants et systèmes à gonflement contrôlé

Les systèmes gonflants comprennent généralement des polymères gonflant plutôt rapidement, ce phénomène pouvant s'accompagner ou non d'une dissolution de la matrice polymérique; leur cinétique de libération est contrôlée avant tout par le réseau poreux plutôt que par le polymère lui même. Dans cette catégorie, on peut inclure par exemple les matrices préparées par compression de dérivés cellulosiques tel que HPMC (Lusiano, L.J. et al 1989). Les systèmes à gonflement contrôlé sont constitués de polymères permettant un transport contrôlé de l'agent pénétrant; il en résulte que c'est le gonflement proprement dit, et ses aspects mécanistiques, qui contrôlent la libération (Figure 9).

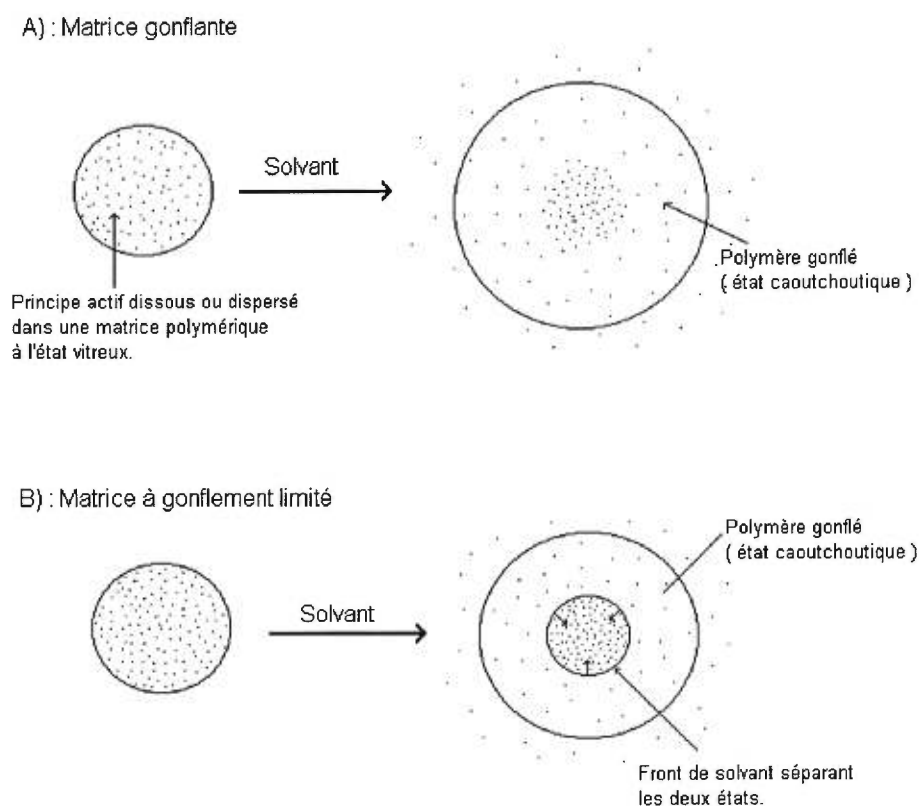


Figure 9 : Section d'un système matriciel gonflant (Schéma de principe)

Quant un principe actif est incorporé à un polymère initialement vitreux, cette substance ne peut pas diffuser, en raison de son coefficient de diffusion extrêmement faible dans un tel polymère. Cependant, suite à la pénétration de l'eau avec une vitesse V , le polymère gonfle, sa température de transition vitreuse est abaissée sous la température de l'expérience (37°C) et on observe alors le passage du polymère à l'état caoutchouteux (Figure 10) à partir duquel la diffusion du principe actif est possible.

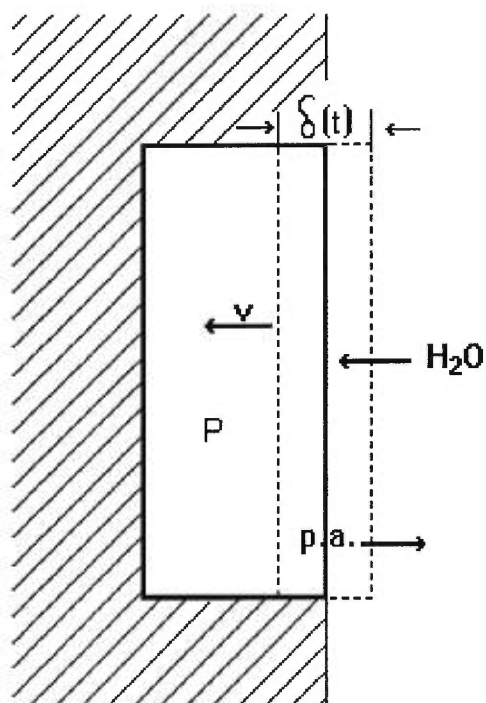


Figure 10

Gonflement d'un polymère vitreux (P) par un agent pénétrant (H_2O) s'accompagnant de la formation d'un front de pénétration se mouvant à la vitesse (V) et de la diffusion en sens opposé du principe actif, au travers de la couche caoutchouteuse d'épaisseur $\delta (t)$.

Ce type de système est caractérisé par :

- Un front net de pénétration qui sépare le polymère vitreux de la zone extérieure gonflée où aucun gradient réel de concentration du solvant n'existe.
- Un front de pénétration qui progresse à une vitesse constante v et qui contrôle le processus de libération du médicament.
- Une augmentation constante du poids de l'échantillon au cours du temps.

Au niveau moléculaire, le passage du polymère de l'état vitreux à l'état caoutchouteux correspond à un phénomène de relaxation. Au départ, les chaînes macromoléculaires sont dans un état à rotation interne non perturbées. En présence de l'agent pénétrant elles deviennent flexibles et s'ajustent rapidement à la présence des molécules d'eau.

Ces relaxations selon leur vitesse et leur amplitude ont un rôle majeur car elles contrôlent le mode de diffusion du principe actif et donc sa libération vers le milieu extérieur. Ce processus est caractérisé par un temps de relaxation qui dépend du poids moléculaire du polymère, de son hydrophilie, du degré de réticulation et de la nature des interactions entre le solvant et le polymère.

Plusieurs chercheurs ont examiné les caractéristiques moléculaires de ce phénomène et ont proposé des modèles physico-chimiques et mathématiques (Peppas, N.A. et Kosrmeyer, R.W. 1983) pour analyser le transport dit « anomal » (ou non-fickien) des solvants dans les polymères vitreux. Les travaux de Thomas et Windle (Thomas, N.L et Windle, A.H. 1980) ainsi que ceux de Gastoli et Sarti (Gastoli, C. et Sarti, G.C 1982) ont montré que cette diffusion « anomal » est le résultat de la relaxation des chaînes macromoléculaires à l'arrière du front de solvant, cette relaxation engendrant en effet une pression osmotique considérable.

D'autres travaux, notamment ceux de Peppas et Korsmeyer (Peppas, N.A. et Korsmeyer, R.W. 1983) ont rapporté que pendant le laps de temps durant lequel ces phénomènes de relaxation ont lieu, la molécule active diffuse à travers les couches de polymère à l'état caoutchouteux qui n'ont pas encore atteint l'état d'équilibre. Cette diffusion ne suit pas la loi de Fick, mais tend dans certaines conditions à s'approcher d'un transport de type « cas II ». Un tel transport est caractérisé par une cinétique de libération d'ordre zéro de la substance active.

Dans une autre optique, un groupe de chercheurs dirigé par Peppas (Peppas, N.A. et al 1986) ont proposé un critère simple pour évaluer l'aptitude d'un système de type principe actif / polymère à permettre la réalisation d'une forme galénique fournissant une libération d'ordre zéro. D'après cette analyse, il est nécessaire d'examiner deux grandeurs sans dimension, le nombre de Deborah (De) et le nombre d' «interface de gonflement» (Sw) qui sont définis par les équations suivantes:

$$De = \lambda \theta$$

$$\theta = l^2 / D_{wp}$$

$$Sw = v \delta / D_{ip}$$

où : λ est le temps de relaxation du système polymère / eau.

θ est le temps de diffusion caractéristique de l'eau dans le polymère.

l est l'épaisseur de la forme polymérique testée, D_{wp} et D_{ip} sont les coefficients de diffusion de l'eau et du principe actif dans le polymère, δ est l'épaisseur de la couche gonflée. v est la vitesse de déplacement du front de solvant.

D'après ce groupe de chercheur, Il suffit que deux conditions soient remplies pour que le processus de libération de la substance médicamenteuse suive une cinétique d'ordre zéro :

- 1 - le nombre de Deborah caractérisant le transport de l'eau au sein du polymère doit être voisin de l'unité ($De \approx 1$).
- 2 - Le nombre d' «interface de gonflement» doit être inférieur à 0.01 ($Sw < 0.01$).

Cette analyse offre une méthode simple pour guider le choix des systèmes principe actif-polymère susceptibles de donner une cinétique de libération d'ordre zéro par un mécanisme de gonflement contrôlé.

3.3.2 Systèmes contrôlés par la pression osmotique

Les systèmes osmotiques ont été mis au point par la compagnie ALZA Corp. Ces systèmes sont capables d'éviter les inconvénients techniques reliés à la nature du principe actif. La cinétique de libération des principes actifs à partir de ces systèmes est caractérisée par un ordre zéro. Ce système comporte deux variantes : OROS[®] et OROS push-pull (Theeuwes, F. 1975 et Eckenhoff, B. 1981).

Dans le cas le plus simple (OROS[®]), le dispositif est constitué d'un noyau solide contenant le principe actif souvent mélangé à un agent osmotique (NaCl ou KCl) et d'une membrane polymérique semi-perméable entourant l'ensemble. Cette dernière présente un petit orifice percé au laser destiné au passage du produit dans le milieu extérieur (Figure 11).

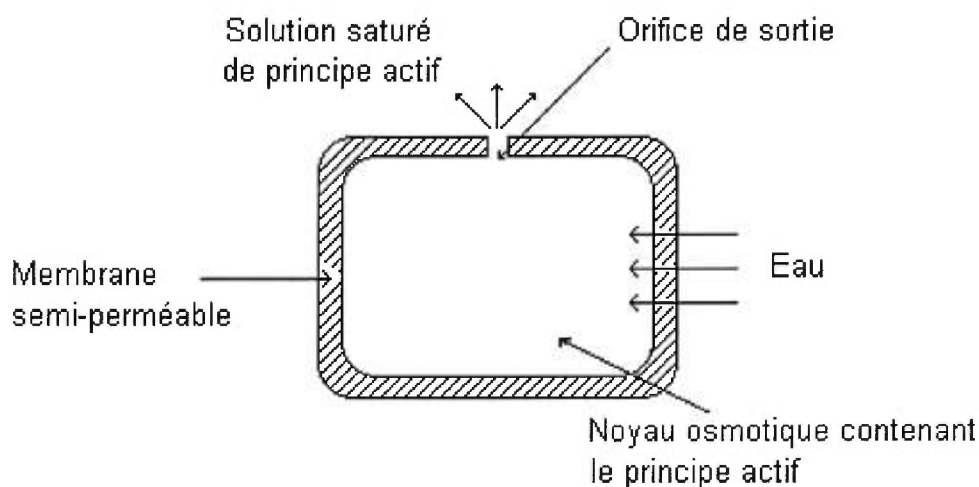


Figure 11 : Coupe de la pompe osmotique élémentaire OROS[®]

L'eau pénètre donc à travers la membrane par simple appel osmotique. Cet apport de solvant augmente la pression et assure la libération d'un volume égal de solution saturée de principe actif à travers l'orifice.

La vitesse de libération est contrôlée par les propriétés osmotiques du noyau, la surface de la membrane, son épaisseur et sa perméabilité à l'eau. Ce système libère le médicament selon une cinétique d'ordre zéro tant qu'il y a une certaine quantité de médicament non dissoute dans le noyau et ensuite, selon une cinétique d'ordre un. Ce système est applicable à un grand nombre de médicament parmi lesquels la théophylline, l'acétazolamide, l'indométhacine.

L'autre système OROS push-pull (ALZET® et OSMET®) est différent du précédent du fait qu'il a deux compartiments séparés par une membrane flexible et imperméable à l'eau. Une solution (ou suspension) de principe actif est contenue à l'intérieur de la membrane interne (réservoir). Un sel remplit l'espace compris entre les deux membranes. Il assure l'attraction de l'eau qui pénètre dans le système. L'augmentation de pression qui résulte comprime la poche interne permettant la libération du principe actif vers le milieu extérieur par l'orifice (Figure 12).

Les systèmes ALZET® et OSMET® sont souvent classés sous le terme de mini-pompe osmotique. OSMET® est destiné surtout à la voie orale pour une utilisation inférieure à 24 heures. ALZET® est destiné à être implanté par voie sous-cutanée ou intra-péritonéale pour une utilisation de une à deux semaines.

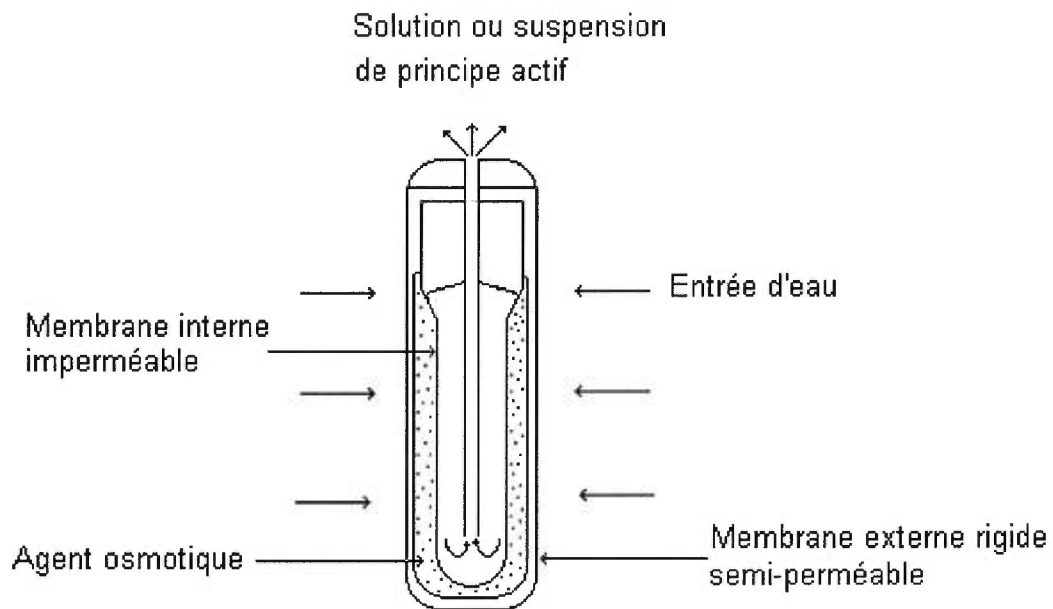


Figure 12 : Coupe de la mini-pompe osmotique en activité.

3.4 Systèmes activés par ondes magnétiques

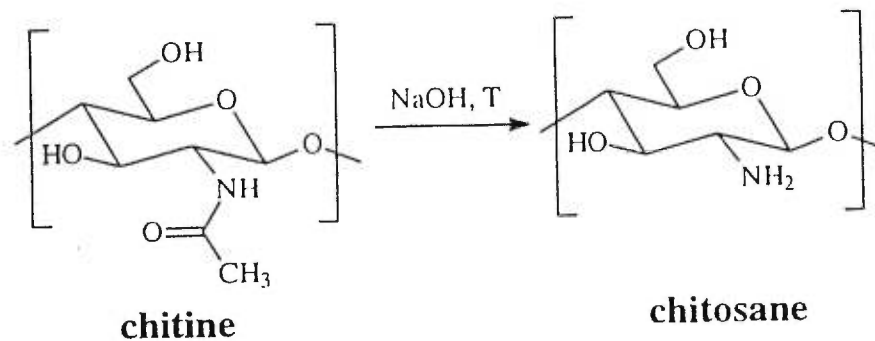
Le principe actif et de petites billes magnétiques sont dispersés uniformément dans la matrice polymérique. Placé dans un milieu aqueux, le principe actif est libéré selon un mécanisme diffusionnel classique déjà évoqué pour les matrices. Exposé à un champ magnétique extérieur oscillant, le principe actif est alors libéré beaucoup plus rapidement.

Ce phénomène peut être expliqué par une augmentation du diamètre des canalicules poreux due à l'attraction et répulsion alternatives des billes les unes vers les autres. Cette agitation subie par le système permettrait une meilleure évacuation du principe actif dans le milieu de dissolution.

4 LA CHITOSANE, MATRICE HYDROPHILE À LIBÉRATION CONTRÔLÉE

4-1 Généralité

La chitosane ou [(1→4) 2-amino-2-deoxy-β-D-glucan] est un polysaccharide obtenu par déacétylation de la chitine selon la réaction suivante (Li, Q. et al. 1992) :



La chitosane a été découverte pour la première fois par Rouget en 1859 (Muzzarelli, R.A.A., 1977), lorsqu'il chauffa la chitine dans une solution concentrée d'hydroxyde de potassium, cependant la recherche fondamentale sur la chitosane n'a débuté qu'un siècle après cette découverte. En 1934 deux brevets ont été déposés par Rigby, un pour la production de la chitosane (Rigby, G.W., 1934) et l'autre pour la fabrication des fibres et des films à partir de la chitosane (Rigby, G.W., 1934). Depuis cette année et jusqu'à aujourd'hui des milliers d'articles venant du monde entier ont été publiés sur l'utilisation de la chitosane et de ces dérivés, et ceci dans différents domaines.

La chitine est un produit de déchet dans l'industrie des fruits de mer, elle constitue une vaste ressource naturelle non utilisée. Elle représente 25% de la composition globale de la carapace sèche des crustacés (Muzzarelli, R.A.A. et Jeuniaux, 1986). Une étude récente estime qu'actuellement la quantité de chitine qu'on peut produire à travers le monde est de 150 000 tonnes par année dont 39 000 tonnes par année peuvent provenir uniquement des résidus de crustacés (Tableau 6). Au Québec, on estime à 2000 tonnes par année la quantité de chitine qu'on peut produire à partir des résidus de crabe et de crevette (Goswami, T. et Mahfoud, A. 1992). Actuellement la production de la chitosane à travers le monde est évaluée à 1200 tonnes par années.

Sources de chitine	Résidus contenant la chitine (x 10 ³ tonnes)				
	Quantité débarquée	Poids humide	Solides (%)	Poids sec	Potentiel en chitine
Crustacés	1,700	468	30-35	154	39
Krill	18,200	3,640	22	801	56
Mye/huîtres	1,390	521	90-95	482	22
Encornet	660	99	21	021	01
Champignons	790	793	20-26	182	32
Total	22,740	5,118		1,640	150

Tableau 6 : Estimation annuelle de la quantité des sources accessibles de la chitine à travers le monde d'après le ministère de l'agriculture et de la pêche du Québec.

4-2 Propriétés physico-chimiques de la chitosane

La chitosane est un nom collectif donné à un groupe de polymères déacétylés à partir de la chitine. La différence entre la chitine et la chitosane réside dans le degré de déacétylation. Généralement, la réaction de déacétylation de la chitine dans les solutions alcalines n'est jamais complète, pour cela le degré de déacétylation varie entre 75% et 95%.

La chitosane est un polysaccharide polycationique contenant la glycosamine comme constituante principale. Elle est le seul polysaccharide ayant des propriétés basiques, ce qui lui attribue des propriétés chimiques uniques. Elle peut facilement générer des liaisons hydrogènes ou donner des viscosités élevées à faible concentration. Elle est aussi un polyamine aliphatique primaire qui peut subir toutes les réactions typiques des amines, la valeur intrinsèque de son pKa est voisine de 6.5 (Domard, A. 1991).

La chitosane est insoluble dans presque tous les solvants organiques, par contre elle est soluble dans les solutions aqueuses des acides organiques tel que l'acide acétique 0.1N. Cependant, il faut noter que cette solubilité est directement proportionnelle au degré de déacétylation.

La conformation moléculaire de la chitosane a été particulièrement étudié par Averbach (Averbach, B.L. 1975) qui propose une conformation semblable à celle de α _chitine c'est à dire un arrangement anti-parallèle des molécules.

4-3 Utilisations de la chitosane

La chitosane possède des propriétés attrayantes pour diverses applications dans différents secteurs (agricole, textile, cosmétique, biomédicale, pharmaceutique, et chimique). Dans un récent article (Q. Li, E.T. Dunn et al., 1992) des chercheurs de l'université Queen's à Kingston (Ontario) ont dressé une longue liste de toute les applications de la chitosane. A titre d'exemple, dans les domaines biomédicaux et pharmaceutiques, la chitosane est utilisée comme:

- Substance hypolipidimique qui capte les matières grasses et provoque leur excrétion,
- Fibres biodégradables pour sutures chirurgicales,
- Pansements pour blessures,
- Agent hémostatique,
- Membrane pour dialyse,
- Excipients dans les systèmes à libération contrôlée.

4-4 Dérivés de chitosane

Certains auteurs ont rapporté l'utilisation des dérivés de chitosane tels que l' hydroxypropylchitosane comme implant polymérique (Collumbel, C., O. 1988), le N-carboxybutyl chitosane dans le traitement des plaies après chirurgie

(Biagini, G. et al 1991), le O-sulfate N-acétylchitosane comme agent anti-coagulant (Motosugi, K.Y. et al 1988, kibune, K.Y., et al, 1988), ainsi que plusieurs autres dérivés pour diverses applications.

Si nous partons de l'hypothèse qui postule qu'une chitosane partiellement acylée (N-acylation) génère des dérivés dont les propriétés dépendent fortement de la nature des substituants utilisés, par conséquent, nous pourrions noter que le caractère hydrophobe/hydrophile des substituants pourra influencer le taux de libération des substances contenues dans ces dérivés de chitosane. D'après la structure moléculaire de la chitosane (Figure 13), on voit qu'il y a deux possibilités de fixer une molécule sur celle-ci : soit la fixer du côté de l'amine, soit du côté de l'alcool. Il est plus facile de faire une N-acylation que de faire une O-acylation à cause de la grande réactivité de l'azote.

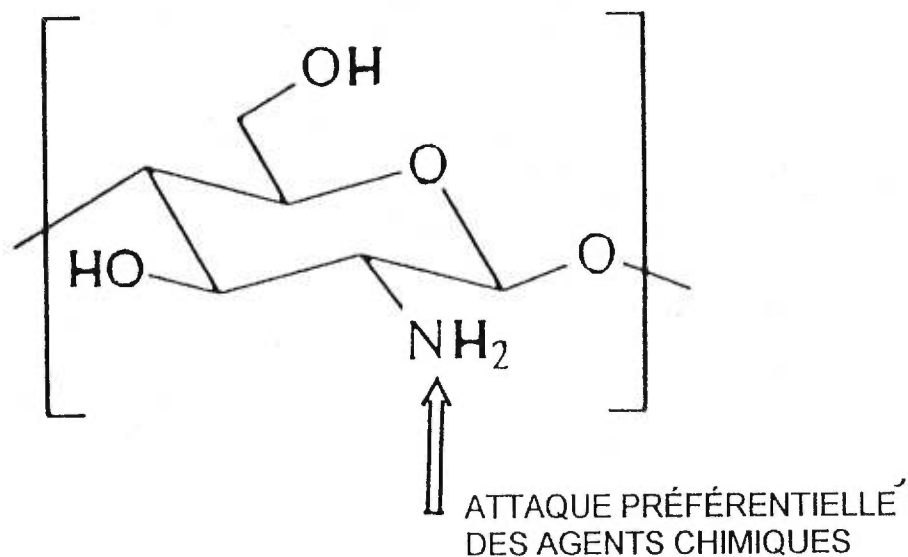


Figure 13 : Molécule de glucosamine (monomère de la chitosane)

4-5 Objectif du travail

Les avantages de la chitosane exposés précédemment sont un argument en faveur d'une étude approfondie concernant la cinétique de libération des médicaments à partir des comprimés de dérivés de chitosane destinés à la voie orale et obtenus par compression directe.

Le premier objectif est de synthétiser six dérivés de chitosane par des greffes de petites molécules (choisies selon leur caractères hydrophobe-hydrophile) sur la chaîne principale (polyglucosamine). Après caractérisation de ces dérivés par spectroscopie infra-rouge à transformé de Fourier FT-IR et par RMN (H^1), vient le second objectif qui concerne les études cinétiques de gonflement et de libération de l'acétaminophène (choisi comme modèle pour la caractérisation de ce système).

Six groupements moléculaires ont été choisis, trois aliphatiques complètement hydrophobes : le butyrique, l'héxanoïque et le palmitique, et trois aromatiques plus ou moins hydrophiles : le 4-acétoxybenzoïque, le 4-méthoxybenzoïque et le 4-méthylbenzoïque.

1 MATÉRIAUX ET MÉTHODES

1-1 Matériaux utilisés

Tous les produits cités dans cette partie ont un grade réactif, sauf indication contraire.

- Chitosane (15% acétylé, faible masse moléculaire $M_r = 70,000$ daltons, lot: 334707/1 794 , fournisseur : Fluka Biochemika N.Y.)
- Acétaminophène (Anachemia Montréal, Canada lot 390811)
- Acide acétique glacial (Sigma Chem. Co. St. Louis USA, lot 83H0035)
- Anhydride acétique (Sigma Chem. Co. St. Louis USA, lot 81H1327)
- Acide palmitique (Sigma Chem. Co. St. Louis USA, lot 23H0678)
- Anhydride butyrique (Sigma Chem. Co. St. Louis USA, lot 82H3536)
- Acide hexanoïque (Sigma Chem. Co. St. Louis USA, lot 1DH3424)
- Acide p-hydroxybenzoïque (Sigma Chem. Co. St. Louis USA, lot 121H0539)
- Acide p-méthylbenzoïque (Aldrich Chem. Co. Milwaukee USA, lot 1526DJ)
- Acide p-méthoxybenzoïque (Sigma Chem. Co. St. Louis USA, lot 112H0662)
- Dicyclohexylcarbodiimide DCC (Aldrich Chem. Co. Milwaukee USA, lot 00929TZ)
- N,N diméthylformamide DMF (Sigma Chem Co. St. Louis USA, lot 53H0079)
- Salicylate de sodium (Anachemia Montréal, lot 290127)
- Sulfate de sodium (Sigma Chem Co. St. Louis USA, lot 51H05942)

- Carbonate de sodium (Anachemia Montréal, lot 390811)
- Anhydride de phosphore (P_2O_5) (Anachemia Montréal, lot 490715)
- Azidure de Sodium (NaN_3) (Anachemia Montréal, lot 390115)
- Phosphate de potassium (Anachemia Montréal, lot 290827)
- Bromure de potassium (IR grade, Fisher Scientific 923464)
- Acide (d1) acétique (d3) (Aldrich Chem. Co. Milwaukee USA, lot 10807EZ)
- Oxyde de deutérium (MSD isotopes division of Merck Frost Montréal, lot 2498-N)
- Chloroforme (d) (MSD isotopes division of Merck Frost Montréal, lot 745-L)
- Solvants organiques : chloroforme, dichlorométhane, toluène, etc ...

1-2 APPAREILLAGES

- Évaporateur rotatif Buchi® (RE-51 WATERBATH BM-51)
- Viscosimètre de type Cannon-Fenske® Fisher No. 5088.
- Agitateur mécanique à hélice.
- lyophilisateur de marque Freezemobile 24, VIRTIS company, gardiner N.Y.
12525
- Spectrophotomètre infra-rouge à transformé de Fourier (FT-IR) IR-42
NICOLET
- Spectrophotomètre à résonance magnétique nucléaire du proton (RMN ¹H):
appareil Bruker AMX-300 (300 MHz).
- Appareil de dissolution USP (DISTEK dissolution system 2100A)
- Machine à compression (Presse Carver®)
- Centrifugeuse de marque BHG. HERMLE ZK 380
- Broyeur à marteau de type Analytical mill A10 TEKMAR
- Tamis : U.S. standard sieve series, ENDECOTTS (FILTERS) LIMITED,
ENGLAND. Numéro de série 118787
- Filtre de tissu de coton (la gaze)
- Filtre de papier Whatman # 1
- Appareil pour point de fusion GALLENKAMP NQ 889339

1-3 Méthodes

1.3.1 Remarques générales sur la partie expérimentale

L'évaporation des solvants après chaque réaction a été faite par un évaporateur rotatif fonctionnant sous vide à une température de 50-55 °C. Les points de fusion ont été mesurés avec un appareil à capillaire (Gallenkamp) et ne sont pas corrigés.

Les spectres FT-IR sont obtenus à l'aide d'un appareil Nicolet (modèle IR-42) utilisant un nombre de balayage (scan) de 400 et une résolution de 4 cm^{-1} . Les spectres sont enregistrés entre 400 et 5000 cm^{-1} et présentés entre 600 et 2000 cm^{-1} qui est la région la plus fertile en informations sur les vibrations des groupements de la chitosane. La bande à 1601 cm^{-1} du polystyrène a été utilisée comme référence. Les spectres sont donnés à l'annexe I et II.

Les échantillons sont préparés en mélangeant 2 mg de chitosane avec 200 mg de KBr sec. Le mélange est broyé en fine poudre puis comprimé à l'aide de la presse Carver® sous une pression de 10 tonnes/ cm^2 . La pastille transparente obtenue est séchée pendant 12 heures sous vide et en présence de P_2O_5 .

Les spectres de résonance magnétique nucléaire du proton (RMN ^1H) ont été enregistrés sur un appareil Bruker AMX-300 (300 MHz) à 25 °C. Les solvants utilisés sont l'oxyde de deutérium (D_2O), l'acide acétique deutérié

(CD_3COOD) et le chloroforme deutérié (CDCl_3). Les déplacements chimiques (δ) sont exprimés en partie par million (ppm) et sont évalués par rapport à un étalon interne, le tétraméthylsilane ($\delta = 0.00$).

La chromatographie sur couche mince (CCM) est effectuée sur des plaques de gel de silice 60 F_{254} (Merck), 0.2 mm d'épaisseur, sur un support de plaque d'aluminium. Deux mélanges de solvants sont utilisés comme systèmes d'élution :

Systeme I : toluene/chloroforme/acétone/acide acétique (7:7:7:1)

Systeme II : diéthyle éther/éther de pétrole (1:1)

La révélation est faite par visualisation directe sous la lumière ultraviolette et par trempage dans une solution de permanganate de potassium suivie d'un chauffage à environ 200 °C sur une plaque chauffante.

1-3-2 Purification de la chitosane

La méthode utilisée pour la purification de la chitosane est celle de John Doczi brevetée en 1957 (Doczi, J. 1957). Le protocole de purification est le suivant :

Une quantité de 16.1 grammes de chitosane est mélangée avec 88 ml d'acide acétique 1N. La solution visqueuse obtenue est diluée avec 500 ml d'eau, chauffée à une température voisine de 50 à 55 °C pendant 20 minutes et filtrée à travers un filtre de tissu de coton (la gaze) afin d'éliminer toutes les particules solides insolubles. Le volume de la solution filtrée est ajusté à 640 ml avec de l'eau distillée.

Un volume de 560 ml d'une solution aqueuse de salicylate de sodium à 10% est ajouté à la solution précédente de chitosane. Le mélange des deux solutions est chauffé à 50 °C et agité à l'aide d'un agitateur mécanique à hélice jusqu'à obtention d'une solution claire, puis placé dans une chambre froide à 4 °C pour toute la nuit sans interrompre l'agitation. Le précipité formé est séparé par centrifugation ($\Omega=6000$ rpm, $t=30$ min, $T=5$ °C) puis dissout dans un minimum d'eau. La solution obtenue est filtrée à travers un filtre de tissu (la gaze), son pH est ajusté entre 8 et 9 à l'aide d'une solution méthanolique de diéthylamine 2N. Au voisinage de ces valeurs de pH, la chitosane précipite et elle est récupérée par filtration sous vide en utilisant un papier filtre Whatman.

Le précipité est lavé plusieurs fois avec du méthanol chaud jusqu'à disparition complète de toute trace de salicylate de sodium (le test d'identification du salicylate USP XXII <191>), puis lavé 2 fois avec l' éther éthylique anhydre et séché à 70 °C sous vide.

Le rendement massique de cette opération est situé entre 70% et 80% .

1-3-3 Caractérisation de la chitosane

1.3.3.1 Détermination de la masse moléculaire (M_v)

La masse moléculaire de la chitosane a été déterminée par une méthode viscosimétrique en utilisant un viscosimètre de type Cannon-Fenske à 25 °C ± 1 °C. La procédure est décrite par ASTM standard D445-72 (Annuel book of ASTM).

Trois relations empiriques de type $[\eta] = K \cdot M^a$ ont été choisies

i) La première relation est (Lee, V. 1974) :

$$\text{Formule : } [\eta] = 8.93 \cdot 10^{-2} \cdot M_v^{0.71}$$

Solvant : acide acétique 0.2M, chlorure de sodium 0.1M et l'urée 4M

Résultat : 58900 daltons

ii) La seconde relation est (Roberts, et Domszy 1982) :

$$\text{Formule : } [\eta] = 1.81 \cdot 10^{-3} \cdot M_v^{0.93}$$

Solvant : acide acétique 0.1M et chlorure de sodium 0.2M

Résultat : 80000 daltons

iii) La dernière relation est (Gamzazad, Pavlova et Rogozhine 1985) :

Formule : $[\eta] = 1.28 \cdot 10^{-4} \cdot M_v^{0.85}$

Solvant : acide acétique 0.33M et chlorure de sodium 0.3M

Résultat : 10300 daltons

Ces trois relations donnent une masse moléculaire se situant entre 60,000 et 100,000 Daltons. La masse moléculaire fournie par la compagnie Fluka est de 70,000 daltons, cette légère différence est due probablement à la sensibilité de la méthode utilisée, à noter que la relation de Roberts et Domszy (Relation No 2) donne les meilleurs résultats.

1.3.3.2 Détermination du degré d'acétylation

Pendant le traitement alcalin de la chitine, la déacétylation de celle-ci qui conduit à la chitosane n'est jamais complète, pour cela il sera intéressant de connaître le degré d'acétylation de la chitosane. Ce dernier a été déterminé par la méthode de titration d'après Rutherford et Austin (Rutherford, F.A. et Austin, P.R. 1978), basée sur une hydrolyse complète de la chitosane puis dosage de l'acide acétique résultant de cette hydrolyse, le protocole utilisé est le suivant: Une quantité de 100 mg de chitosane est ajoutée à 40 ml d'une solution aqueuse de NaOH à 50%. Le mélange est chauffé sous reflux pendant une heure et demie à 100°C, puis soigneusement additionné de 25 ml d'acide

phosphorique concentré et finalement distillé en utilisant une colonne Vigreux. L'acide acétique récupéré est dosé par une solution de NaOH à 0.01 N, en utilisant la phénolphthaleine comme indicateur.

% Acétyl = Nombre de gramme d'acétyl / masse de chitosane pesée. Ou bien

$$\% \text{ Acétyl} = V \cdot 43 \cdot 10^{-4} \cdot 100 / w \quad \text{où}$$

V = volume de NaOH en ml

w = masse de la chitosane en gramme

la valeur "43" est la masse moléculaire du groupement acétyl ($\text{CH}_3\text{-CO}$)

La chitosane utilisée contient 15.7 % en masse de groupement acétyl.

Le degré d'acétylation peut être également déterminé par la relation suivante : $\% \text{ Acétyl} = [(8.695 - \% \text{ N}) / 1.799] \cdot 100$ où

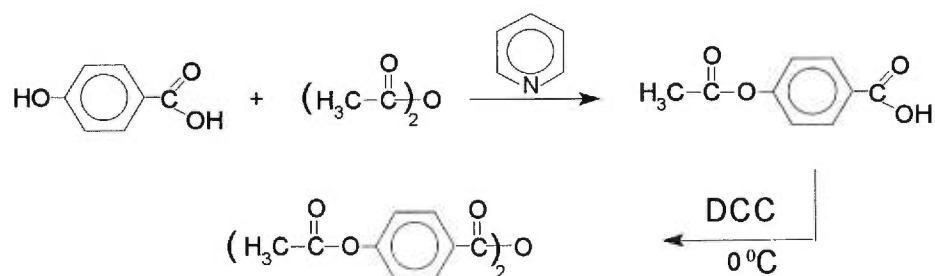
% Acétyl : degré d'acétylation de la chitosane

% N : pourcentage d'azote de la chitosane déterminé par analyse élémentaire.

La valeur 8.695 correspond au pourcentage d'azote lorsque la chitosane est complètement déacétylée, alors que la valeur 1.799 correspond à la différence entre 8.695 et 6.896. Cette dernière valeur correspond au pourcentage d'azote lorsque la chitosane est complètement acétylée.

1.3.4 Préparation des anhydrides symétriques

1.3.3.1 L'anhydride 4-acétoxybenzoyl



1er étape

Ce produit est obtenu en faisant réagir, dans un ballon de 250 ml muni d'un réfrigérant à reflux, une quantité de 13.8 g (0.1 mol) de 4-hydroxybenzoïque et 10 ml (0.1 mol) d'anhydride acétique dans 100 ml de pyridine pendant 18 heures à température ambiante et sous agitation. Après évaporation de cette solution, le résidu est dissout dans l'acétate d'éthyle puis versé dans une ampoule à décantation contenant 100 ml d'une solution d'acide chlorhydrique 1N, après agitation et séparation des phases, la solution organique est lavée 2 fois avec de l'eau puis séchée sur sulfate de sodium (Na_2SO_4) et évaporée.

Le produit se recristallise dans le mélange acétate d'éthyle / éther de pétrole. Son point de fusion est de 177 °C et il présente une seule tache ($R_f=0.7$) sur la plaque de CCM en utilisant le système I comme phase mobile.

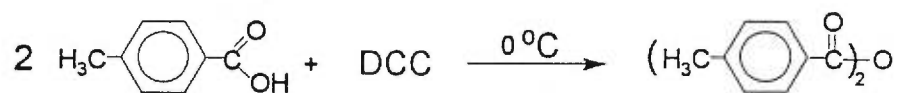
2ème étape

10 g (0.05 mol) du produit précédent est dissout dans 100 ml du mélange $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{DMF}$ (10:1) et placé dans un ballon de 250 ml contenant 5.15 g de DCC dans 10 ml de CH_2Cl_2 . Le ballon est placé dans un bain de glace (0°C) pendant une heure sous agitation. Après filtration et évaporation du solvant, le produit obtenu est recristallisé dans le mélange acétate d'éthyle - éther de pétrole.

Identification

- Point de fusion = 95°C
- CCM (système I) = une tache dont le $R_f = 0.9$
- RMN (^1H) : singulet ($\delta=2.5$), doublet ($\delta=7.3$) et doublet ($\delta=8.1$) annexe II
- FT-IR : 1789 cm^{-1} (fort), 1712 cm^{-1} (fort), 1045 cm^{-1} (large), annexe II

1.3.3.2 l'anhydride 4-méthylbenzoyl



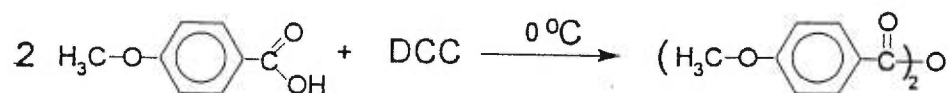
13.6 g (0.1 mol) d'acide méthylbenzoïque et 10.3 g (0.05 mol) de DCC sont solubilisés dans 100 ml CH_2Cl_2 et placés dans un ballon de 200 ml.

Le mélange est maintenu sous agitation pendant 1 heure à une température de 0 °C (bain de glace). Après filtration et évaporation du solvant, le produit obtenu est recristallisé dans le mélange diéthyle éther - éther de pétrole.

Identification

- Point de fusion : 129 °C
- CCM (système II) = une tache dont le $R_f = 0.5$
- RMN : singulet ($\delta=2.25$), doublet ($\delta=7.35$), doublet ($\delta=8.1$)
- FT-IR : 1790 cm^{-1} (fort), 1712 cm^{-1} (très faible) 843 cm^{-1} (fort)

1.3.3.3 L'anhydride 4-méthoxybenzoyl

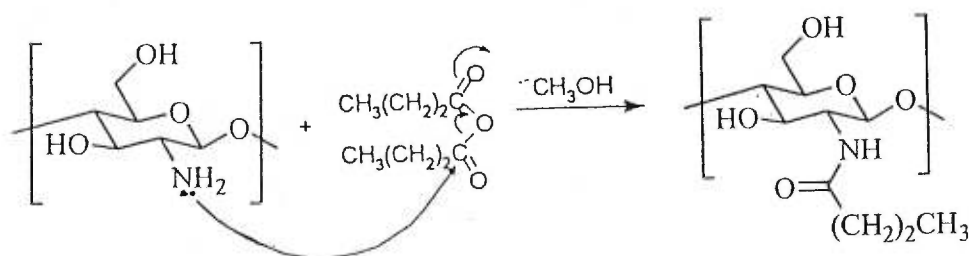


15.2 g (0.1 mol) d'acide méthoxybenzoïque et 10.3 g de DCC sont solubilisés dans 100 ml de THF. Le mélange est placé dans un ballon de 200 ml et maintenu sous agitation pendant 1 heure à une température de 0 °C. Après filtration et évaporation du solvant, le solide obtenu est placé dans une colonne de gel de silice et éluée avec un mélange diéthyle éther - éther de pétrole (3 : 7).

Identification

- Point de fusion : 113.5 °C
- CCM (système II) = une tache dont le $R_f = 0.8$
- RMN : singlet ($\delta=3.8$), doublet ($\delta=7.4$), doublet ($\delta=8.0$)
- FT-IR : 1785 cm^{-1} (fort), 1708 cm^{-1} (très faible), 1117 cm^{-1} (moyen).

1.3.5 Préparation des dérivés aliphatiques chitosane

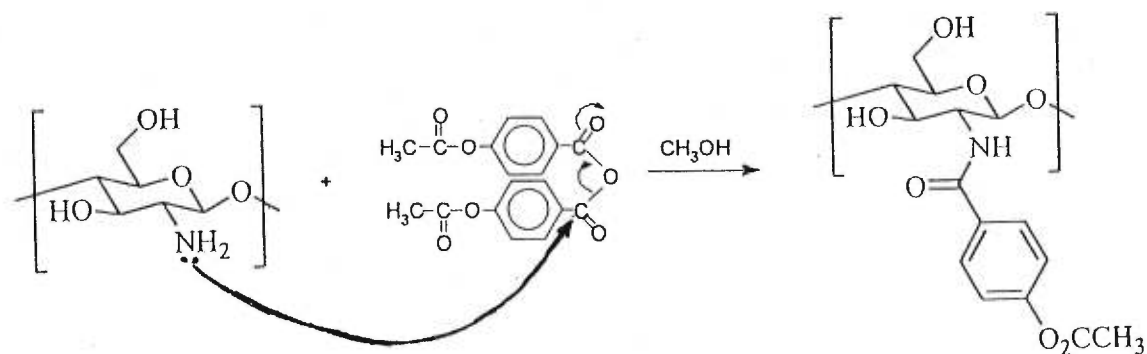


Selon une modification de la procédure de la littérature (Hirano, S. 1976), 5 g de chitosane sont solubilisés dans 200 ml d'une solution aqueuse d'acide acétique à 10% et maintenues sous agitation pendant 12 heures à température ambiante. Un volume de 300 ml de méthanol est ajouté à la solution visqueuse de chitosane, après 15 minutes d'agitation, 3.3 millimoles*

* cette valeur correspond à un degré de substitution de 10%

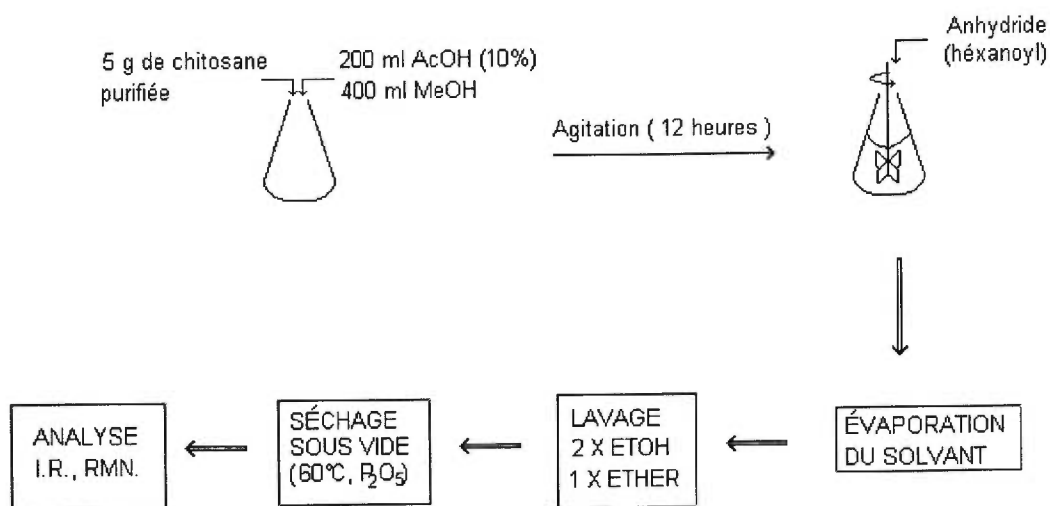
d'anhydride approprié sont ajoutés, le tout est agité pendant 12 heures à température ambiante sauf dans le cas de l'anhydride palmitoyl où la température est maintenue à 55 °C et où 5 à 10 ml de DMF sont ajoutés à la solution afin de bien solubiliser l'anhydride. Après évaporation des solvants, la solution visqueuse est diluée par 1000 ml d'éthanol anhydre puis laissée sous agitation mécanique pendant 30 minutes. Le précipité est récupéré par centrifugation (10 000 rpm, 10 min), lavé une fois encore par l'éthanol anhydre, 2 fois par le diéthyl éther, filtré sur papier filtre Whatman puis séché sous vide pendant 12 heures à 60 °C en présence de P_2O_5 .

I.3.6 Préparation des dérivés aromatiques chitosane



La préparation des dérivés 4-méthylbenzoïque et 4-méthoxybenzoïque chitosane se fait exactement de la même manière que celle décrite un peu plus haut pour les dérivés aliphatiques. Cependant, dans le cas du dérivés 4-acétoxybenzoïque chitosane la procédure est un peu modifiée; Après réaction

de 5 g de chitosane avec 3.3 mmols de cet anhydride, le mélange est dilué par 1000 ml d'une solution aqueuse de carbonate de calcium 1N (Na_2CO_3) et laissé sous agitation pendant 15 minutes. Le précipité est récupéré par centrifugation (10 000 rpm, 10 min), lavé avec de l'eau jusqu'à neutralité puis solubilisé dans 100 ml d'acide acétique 1N à laquelle 1 litre d'éthanol anhydre est ajouté. Après centrifugation (10 000 rpm, 10 min) et lavage 1 fois par l'éthanol anhydre et 2 fois par le diéthyle éther, le précipité est séché sous vide pendant 12 heures à 60°C en présence de P_2O_5 . La Figure 14 montre les différents étapes du protocole.



AcOH : acide acétique

MeOH : méthanol

Figure 14 : Protocole de préparation des dérivés de chitosane

1.3.7 Détermination du degré de substitution (d.s.)

Le degré de substitution est déterminé par RMN, il est défini par le rapport des intensités des signaux des groupements méthyles de la chaîne à substituer et méthylènes de l'unité glucosamine (Figure 15)

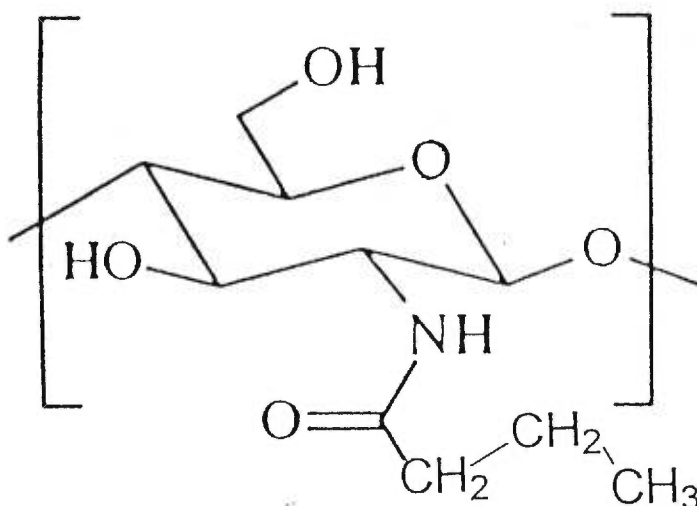


Figure 15 : Unité de glucosamine N-substitué par le groupement butyrique

Exemple de détermination du d.s. du dérivé butyrique chitosane:

D'abord, on prépare le dérivé butyrique chitosane à 100% substitué en faisant réagir un excès de 2 à 3 moles d'anhydride butyryl pour une unité de glucosamine, puis à partir du spectre de RMN du proton (^1H) on détermine le rapport suivant :

$$R1 = (\text{Intensité du pic } \text{CH}_3 (\delta = 2.1)) / (\text{Intensité du pic } \text{CH}_2 (\delta = 3.6))$$

* on vérifie par infra-rouge l'absence de la bande ester vers 1740 cm^{-1} correspondant à une O-acylation.

En faisant la même chose pour les autres dérivés partiellement substitués, on trouve R2 et finalement le d.s. se calcul par :

$$\text{d.s.} = (R2 / R1) * 100$$

1.3.8 Cinétique d'absorption d'eau dans les comprimés

La mesure de l'absorption d'eau par les comprimés de dérivé de chitosane a été réalisé selon la méthode classique, qui consiste à placer un comprimé de 250 mg dans un bêcher rempli d'eau ou d'une solution tampon phosphate à pH 7.4 maintenue à 37°C. A un intervalle de temps régulier de 30 minutes, le comprimé est sorti du bêcher, asséché en surface, pesé à l'aide d'une balance analytique puis remis de nouveau dans le bêcher.

Les comprimés ont été obtenus par compression directe à une pression de 3 tonnes par cm² à l'aide d'une presse hydraulique Carver® équipé de poiceaux plats de 12 mm de diamètre. Les comprimés avaient une épaisseur de 2 mm.

Le degré de gonflement α de l'hydrogel est déterminé en pesant les comprimé de dérivé de chitosane avant et après leur immersion dans l'eau ou dans la solution tampon 7.4 et est défini par :

$$\alpha = (\text{masse du gel hydraté} - \text{masse du gel sec}) / \text{masse du gel sec}$$

En traçant α en fonction du temps, α_{\max} est obtenu lorsque la valeur de α atteint son maximum représenté par le plateau de la courbe. La capacité de gonflement " Q " est déterminé par l'expression suivante :

$$Q = (\text{masse du gel à son gonflement maximum}) / (\text{masse du gel sec})$$

L'influence de la force ionique sur le degré de gonflement des dérivés de chitosane a été étudiée avec le N-butryle chitosane. Les milieux de dissolution de force ionique croissante ($\mu = 0.0$ à 0.4) sont obtenus par dissolution des quantités croissantes de chlorure de sodium (NaCl).

1.3.8 Cinétique de libération de l'acétaminophène

La chitosane et ces dérivés sont broyés dans un petit broyeur à marteau puis tamiser, la fraction des particules dont le diamètre moyen est situé entre 70 et 150 μm est retenue pour la préparation des comprimés. La poudre préalablement séchée à 60 °C en présence du P_2O_5 durant toute la nuit, est mélangée avec l'acétaminophène micronisé dans une capsule en cristal. Les comprimés de 350 mg contenant 10% d'acétaminophène ont été obtenus par compression directe à une pression de 3 tonnes par cm^2 à l'aide d'une presse hydraulique Carver® équipé de poceaux plats de 12 mm de diamètre. Les comprimés avaient une épaisseur de 3 mm.

La cinétique de libération de l'acétaminophène à partir des comprimés est évaluée à 37 °C en utilisant un appareil à dissolution U.S.P.XX n° 2 muni d'un agitateur à pales tournant à 50 rpm. Les comprimés ont été placés individuellement dans 900 ml de milieu de dissolution (eau distillée ou solution tampon phosphate 2 mM à pH 7.4).

La libération de l'acétaminophène a été suivie pour des longueurs d'onde de 242-250 nanomètres de manière continue en utilisant une courbe de calibration linéaire entre les concentration 0 et 0.03 mg/ml.

Les données recueillies ont été analysées selon le modèle de Peppas à l'aide de l'équation $M_t / M_\infty = K \cdot t^n$. La vitesse de libération de l'acétaminophène a été déduite à partir de l'équation précédente, son expression est :

$$V = d(M_t/M_\infty) = k.n.t^{n-1} .$$

2 Résultats et discussions

2-1 Cinétique d'absorption d'eau

Cette étude a été menée dans deux milieux de dissolution différents: l'eau distillée et la solution tampon phosphate à pH 7.4. Les résultats sont présentés sous forme de graphique illustrant les profils d'absorption d'eau en fonction du temps et dans des tableaux représentant les paramètres cinétiques extraits de ces profils. Les mesures ont été faites sur une période de temps de 24 heures à intervalle de 30 minutes.

Les paramètres cinétiques sont évalués selon le modèle de Peppas, puisque nous avons fait l'hypothèse que cette cinétique à une forme exponentielle par rapport au temps. Nous avons utilisé une formule semblable à celle de Peppas, où le rapport M_t / M_∞ a été remplacé par le degré de gonflement α . Sous sa nouvelle forme, la formule s'écrit : $\alpha = k \cdot t^n$. Cette hypothèse s'avère juste puisque les graphiques $\log(\alpha)$ en fonction de $\log(t)$ sont linéaires et leurs coefficients de régression sont supérieur à 0.96 (Figure 16).

Les comprimés de chitosane pure ne gonflent ni dans l'eau distillée ni dans la solution tampon à pH 7.4, contrairement a ce qui a été rapporté par certains chercheurs (Polk, A. et al 1993, Hirokazu, K. et al 1989). La structure

La substitution partielle d'un proton de l'azote de l'unité glucosamine par des groupements aliphatiques ou aromatiques a pour conséquence d'éloigner les chaînes macromoléculaires les unes des autres, ce qui se traduit par une diminution des interactions entre les chaînes polymériques et donc par une possibilité de formation d'un gel (polymère gonflé).

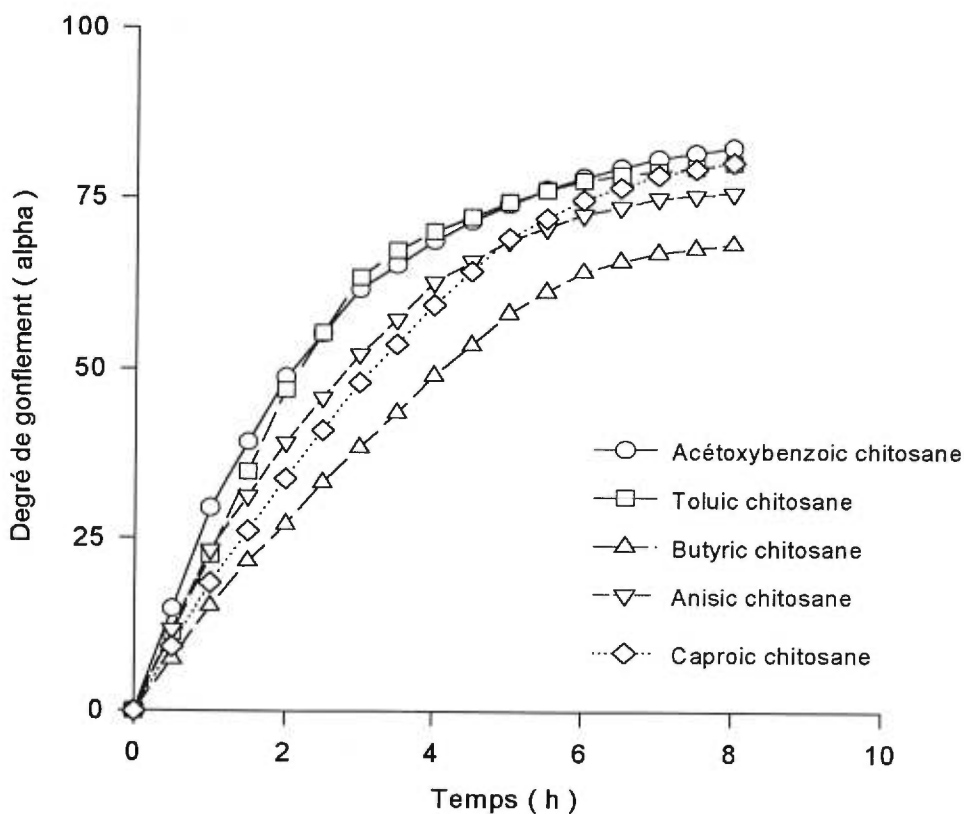


Figure 16 : Cinétique d'absorption d'eau des dérivés de chitosane

Les résultats obtenus lors de l'étude cinétique d'absorption d'eau, représentés par le graphique 16, confirment cette hypothèse. Puisque, quelque soit la nature du substituant à greffer sur la chitosane, celle-ci conduit automatiquement à un dérivé dont les propriétés de gonflement sont identiques (cinétique menue dans l'eau distillée).

Les quantités maximales d'eau absorbée (α_{\max}) sont données par le tableau 7. L'examen statistique de ces résultats (test de Student) a montré que lorsque la cinétique d'absorption d'eau est menue dans l'eau distillée, il n'existe alors, aucune différence significative entre les différentes α_{\max} des dérivés aromatiques de la chitosane. Par contre, dans le tampon 7.4, α_{\max} diminue au fur et mesure que la longueur de la chaîne du substituant aliphatique augmente (Figure 17). A noter également que dans le tampon 7.4, seul le dérivé N-butyryle de chitosane est capable d'absorber une certaine quantité d'eau, relativement importante par rapport aux autres dérivés.

N-Dérivés de chitosan	Chito-sane	Buty-ryle	Hexa-noyle	Palmi-toyle	Méthyl benzoyle	Méthoxy benzoyle	Acétoxy benzoyle
Eau distillée	3.5	76.1	89.6	-	85.7	84.7	86.8
Tampon 7.4	1.25	13.76	4.40	1.73	1.91	3.32	2.70

Tableau 7: Degré de gonflement maximal α_{\max} (g d'eau / g de produit sec) de la chitosane et de ces dérivés.

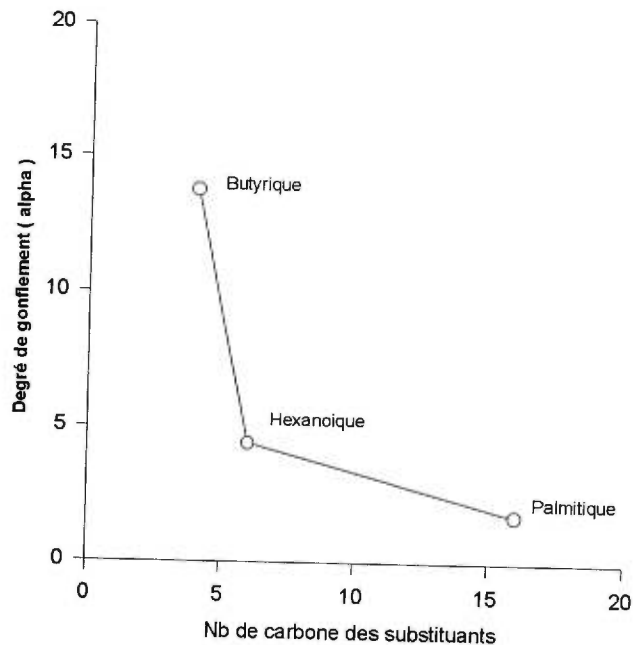


Figure 17 : Influence de la longueur de la chaîne des substituants aliphatiques sur le degré de gonflement (milieu de dissolution : tampon 7.4)

N-Dérivés de chitosane	Butyryle	Héxanoyle	Méthylbenzoyle	Méthoxybenzoyle	Acétoxybenzoyle
Valeur de ' n '	0.86	0.85	0.74	0.76	0.57
Valeur de ' k '	14.59	17.99	22.65	21.98	31.19

Tableau 8 : Valeurs des paramètres cinétiques d'absorption d'eau " n " et " k " des comprimés de dérivés de chitosane.

D'après le tableau 8, on constate que les dérivés aliphatique chitosane (hydrophobes) possèdent des paramètres cinétiques " n " et " k " respectivement plus élevés et plus faibles que celles des dérivés aromatiques

de chitosane (hydrophiles). Le N-acétoxybenzoyle chitosane, le dérivé le plus hydrophile de cette série, possède la plus basse valeur de " n " et la plus grande valeurs de " k ".

La figure 18 représente la variation de la masse d'eau absorbée dans le temps (cinétique conduite dans l'eau distillée). Après élimination des derniers points où les comprimés commencent à atteindre la saturation, les pentes des droites obtenues représentent les valeurs des vitesses moyennes d'absorption d'eau exprimées en gramme d'eau par minute (g /min). Ces valeurs sont regroupées dans le Tableau 9.

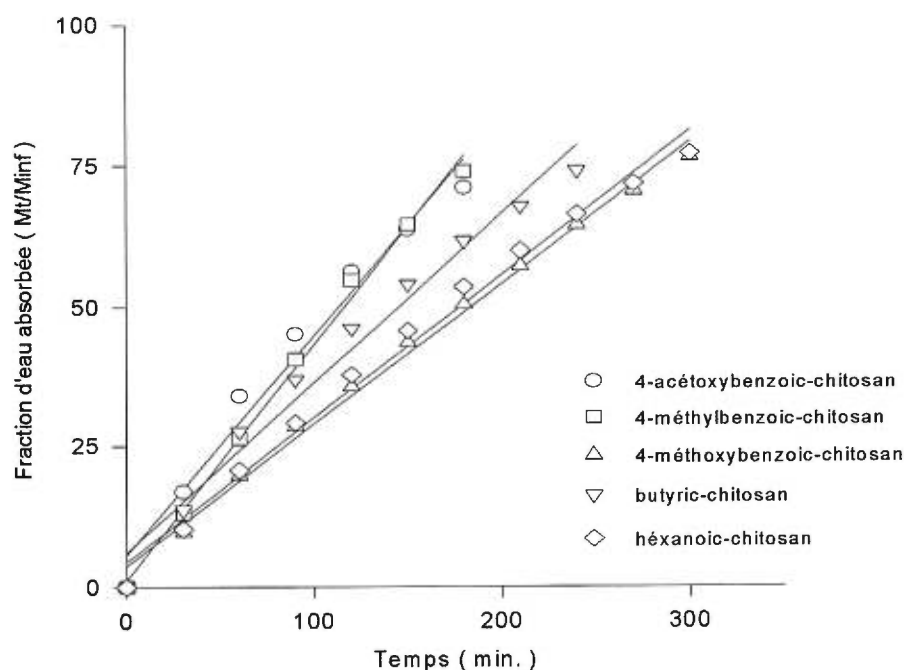


Figure 18 : Profils d'absorption d'eau par les comprimés de dérivés de chitosane (représentation log-log). Milieu de dissolution : eau distillée

N-Dérivés de chitosane	Butyryle	Héxanoyle	Méthylbenzoyle	Méthoxybenzoyle	Acétoxybenzoyle
Vitesses moyennes g d'eau / min	0.25	0.26	0.42	0.30	0.39

Tableau 9 : Vitesse de pénétration d'eau dans les comprimés de dérivés de chitosane.

2.1.1 Influence de la force ionique

La différence de la cinétique d'absorption d'eau dans le tampon phosphate à pH 7.4 et celle obtenue dans l'eau distillée est due principalement à l'influence de la force ionique du milieu de dissolution. En effet, une force ionique de 0.25 (tampon phosphate à pH 7.4) diminue de 45 fois la capacité maximale d'absorption d'eau dans le cas du dérivé 4-méthylbenzoyle chitosane (Tableau 7). Ceci peut s'expliquer par le fait que les ions présents dans la solution tampon tels que les ions HPO_4^- , PO_4^{2-} et Cl^- solvatent une partie des groupements OH et NH_2 du polymère. Ces derniers sont responsables de la formation des liaisons hydrogènes, indispensables à la formation du gel.

L'influence de la force ionique sur le degré de gonflement du dérivé N-butyryle chitosane (d.s.=10%) a été étudié. Les résultats sont regroupés dans le tableau 10 et présentés par le graphique 19.

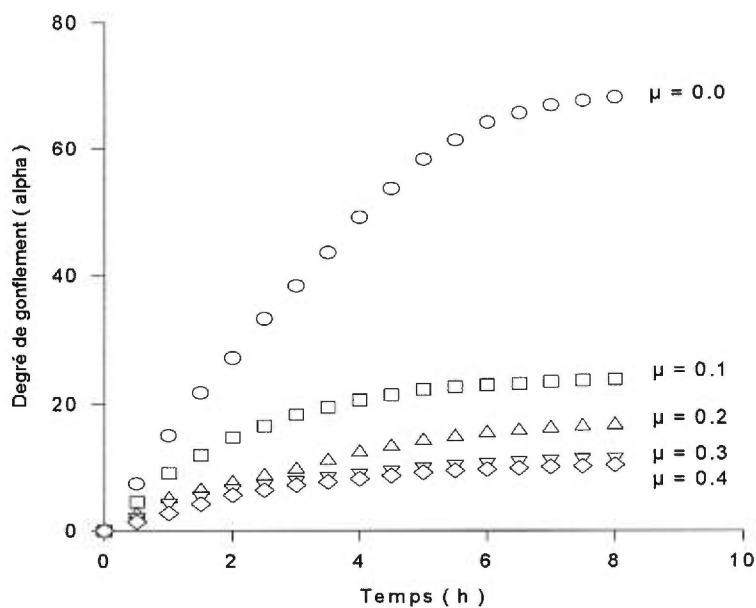


Figure 19 : Influence de la force ionique sur la cinétique d'absorption d'eau du dérivé N-butyryle chitosane.

Force ionique (μ)	0.0	0.1	0.2	0.3	0.4
α_{\max} (g d'eau / g de produit sec)	76.1	27.02	19.15	12.68	11.27

Tableau 10 : Influence de la force ionique sur le degré de gonflement maximum (α_{\max}) du dérivé N-butyryle chitosane.

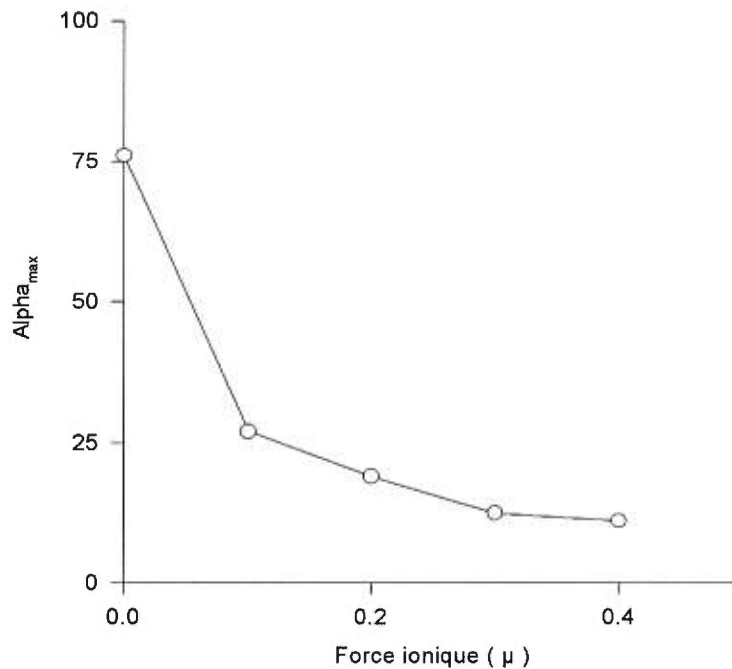


Figure 20 : Influence de la force ionique sur le degré de gonflement maximum (α_{\max}) du dérivé N-butyryle chitosane.

On remarque que le profil du graphique α_{\max} en fonction de la force ionique (μ) (Figure 20) ressemble à celui d'une fonction exponentielle décroissante de type $Y=Y_0 \cdot \text{EXP}(-k \cdot X)$. En remplaçant Y par α_{\max} et X par μ , l'équation précédente devienne : $\alpha_{\max} = (\alpha_{\max})_0 \cdot \text{EXP}(-k \cdot \mu)$ avec :

α_{\max} : degré de gonflement maximal (g d'eau / g de produit sec)

$(\alpha_{\max})_0$: degré de gonflement maximal lorsque $\mu=0.0$

k : constante sans unité

μ : force ionique du milieu de dissolution

Le calcul de ces paramètres a été fait par régression linéaire et donne :

$$k = 7.3 \quad \text{et} \quad (\alpha_{\max})_0 = 73.45.$$

L'utilisation de cette équation comme modèle représentant les valeurs expérimentales d'absorption d'eau en fonction de la force ionique constituent une bonne approximation, puisque le coefficient de régression de la courbe $\log(\alpha_{\max})$ en fonction de $\log(\mu)$ est égale à 0.97.

2.1.2 Influence du degré de substitution

L'étude a été menée sur le dérivé N-butyryle chitosane à différent degré de substitution. Les conditions expérimentales n'ont pas été changé (solution tampon 7.4, $T = 37 \text{ }^\circ\text{C}$), les résultats sont regroupés dans le tableau 11 et présentés par le graphique 21.

degré de substitution	0%	5%	10%	20%	40%	60%	80%
α_{\max} (g d'eau par g de produit sec)	1.25	5.84	13.75	6.73	1.38	1.34	1.29

Tableau 11 : Variation du degré de gonflement du dérivé N-butyryle chitosane en fonction du degré de substitution (solvant tampon 7.4)

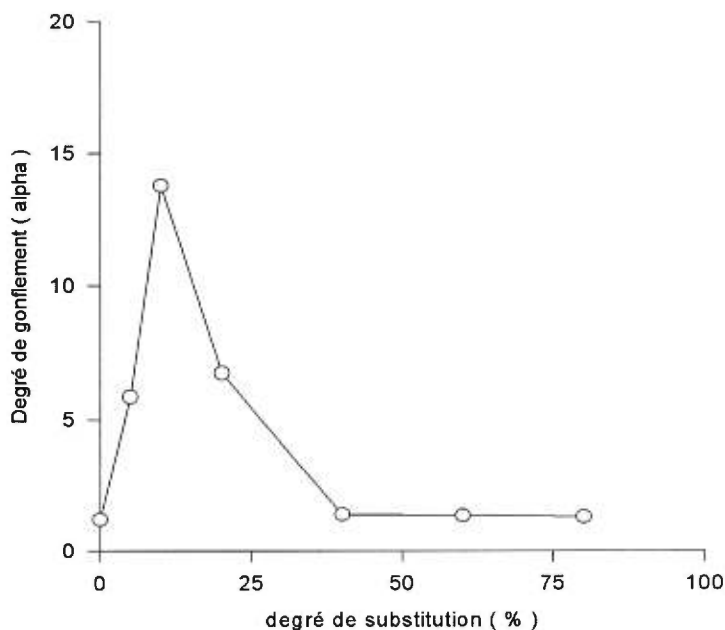


Figure 21 : Influence du degré de substitution sur le degré de gonflement du dérivé N-butyryle chitosane (solvant tampon 7.4).

L'examen global des résultats obtenus dans cette partie de l'étude, montre qu' en présence de l'eau distillée, il n'y a pas de différence majeure dans le comportement des cinétiques d'absorption d'eau des différents dérivés de chitosane. Les vitesses de pénétration d'eau dans les comprimés ont le même ordre de grandeur indépendamment de l'hydrophilicité des substituants.

Par contre, dans le tampon 7.4, le dérivé N-butyryle chitosane présente la meilleure cinétique d'absorption d'eau et semble moins affecté par la présence des ions. Son degré de substitution optimale se situe autour de 10%.

Le graphique 21 démontre que ce dérivé ne gonfle pas lorsque son degré de substitution est inférieur à 5% ou supérieur à 20%, alors que son gonflement est au maximum lorsqu'il est à 10%. Il est probable que l'explication réside dans la nature et l'intensité des forces entre les chaînes macromoléculaires. Prenons comme exemple la chitosane à l'état solide, ces chaînes polymériques sont fortement liées entre elles par des liaisons de type hydrogène (majoritaire), van der Waals ou dipole-dipole. Lorsque la chitosane est solubilisée, ces chaînes polymériques sont continuellement en mouvement (mouvements Brownien) et sont faiblement liées entre elles. Entre ces deux cas extrêmes il existe un état intermédiaire où les interactions entre chaînes polymériques sont moins importantes que dans l'état solide mais beaucoup plus importantes que dans l'état où la chitosane est solubilisée : c'est la formation d'un gel.

Dans le cas du dérivé N-butyryle chitosane, les liaisons intermoléculaires sont principalement de type hydrogène lorsque le degré de substitution est faible. Plus ce dernier augmente, plus les liaisons hydrogènes diminuent et plus les liaisons de type van der Waals augmentent. Entre ces deux cas extrêmes, il existe une plage de degrés de substitution pour laquelle les forces intermoléculaires seront faibles, pouvant permettre le gonflement du polymère (Figure 22).

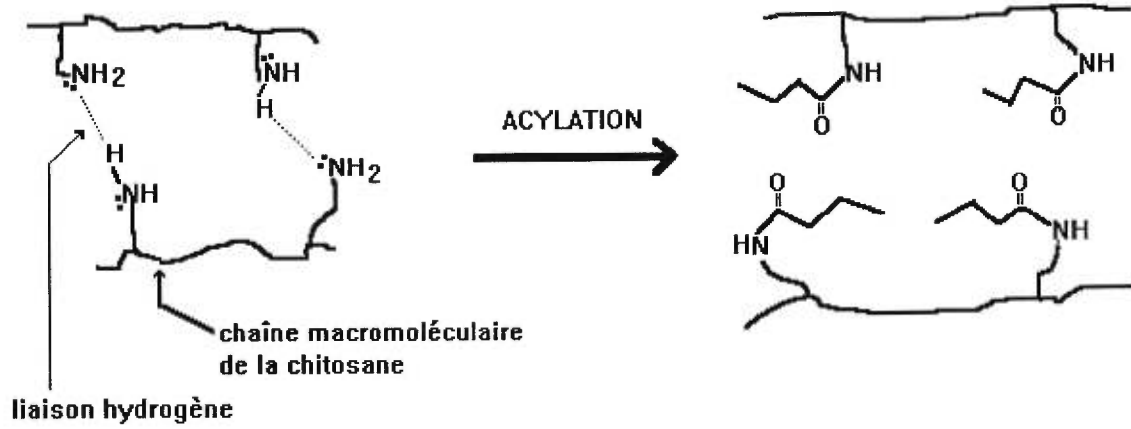


Figure 22 : Les liaisons hydrogènes, avant et après acylation de la chitosane (schéma de principe)

2.2 Cinétique de libération de l'acétaminophène

L'étude cinétique de libération de l'acétaminophène a été réalisée dans deux milieux de dissolution différents à savoir la solution tampon phosphate à pH 7.4 et l'eau distillée. La température est maintenue à 37 °C durant toute l'expérience. Les résultats obtenus ont été présentés sur des graphiques illustrant la libération de l'acétaminophène exprimée en pourcentage de la quantité de principe actif libérée (M_t) au moment " t " divisée par la quantité de principe actif mesurée à la fin du processus de libération (M_∞). Cette normalisation permet d'observer la variation dans le temps de la fraction du principe actif libéré et le type de mécanisme de libération associé à celle-ci (selon le modèle de Peppas).

Les vitesses de libération ont été calculées à l'aide de la dérivée par rapport au temps de l'équation de Peppas. L'expression de celle-ci devient ainsi :

$$d(M_t/M_\infty) / dt = V = k.n.t^{n-1}$$

Cette vitesse exprime la fraction du médicament libérée par heure et l'unité de mesure est alors : h^{-1} .

2.2.1 Milieu de dissolution : eau distillée

Les résultats obtenus (Figures 23 et 24) montrent une libération rapide du principe actif au cours du temps à partir des comprimés de chitosane. Environ 50% de la charge globale est libérée en 1 heure et 90% en 3 heures. En fait, nous avons observé pendant l'expérimentation que les comprimés de chitosane se séparent en deux parties lors du processus de libération; cette augmentation de la surface de dissolution entraîne donc une libération rapide de l'acétaminophène. Cependant, l'étude cinétique d'absorption d'eau a montré que les comprimés de chitosane ont une très faible capacité d'absorption d'eau et donc un très faible degré de gonflement, ceci nous amène à conclure que la libération de l'acétaminophène à partir de ces comprimé se fait principalement par diffusion fickienne. Les paramètres cinétiques obtenus à partir du graphique $\log(M_t / M_\infty)$ en fonction du $\log(t)$ confirme ce type de mécanisme (Tableau 12).

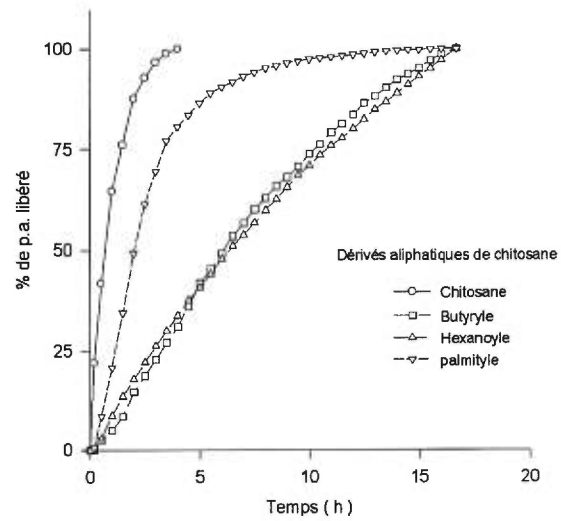


Figure 23 : Profils de libération de l'acétaminophène à partir des comprimés de chitosane et de dérivés aliphatiques de chitosane dans l'eau distillée.

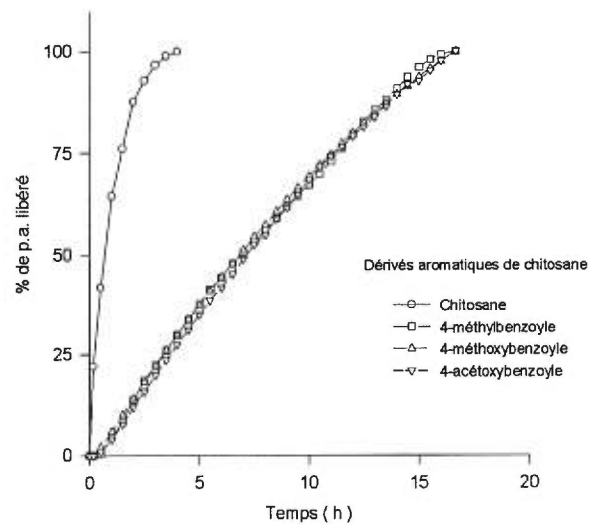


Figure 24 : profils de libération de l'acétaminophène à partir des comprimés de chitosane et de dérivés aromatiques de chitosane dans l'eau distillée.

Tous les dérivés de chitosane, à l'exception du dérivé palmityle de chitosane, ont une libération progressive du principe actif au cours du temps (Figures 23 et 24). Cette libération s'étend sur une période de temps allant jusqu'à 20 heures, les profils M_t / M_∞ en fonction du temps se confondent tous et présentent le même type de cinétique. La polarité des substituants greffés sur la chitosane n'a aucun effet sur la libération de l'acétaminophène puisque ce dernier se libère selon un mécanisme contrôlé par la relaxation des chaînes polymériques (chap. 3.3.1).

Les comprimés de dérivé palmityle de chitosane libèrent rapidement leur contenu en principe actif; environ 50% sont libérés en 2 heures et 90% en 6 heures. En effet, ces comprimés, en contact de l'eau, se désagrègent rapidement en petites granules gonflables qui libèrent le principe actif par un mécanisme semblable à celui observé pour les autres dérivés de chitosane, c'est à dire par gonflement du polymère. Cependant, l'augmentation de la surface de dissolution, due à la désagrégation, et le gonflement des agrégats conduisent à une cinétique de libération beaucoup plus rapide par rapport à celle observée pour les autres dérivés de chitosane mais moins rapide que celle obtenue avec les comprimés de chitosane pure (Figure 23).

L'équation de Peppas, $M_t / M_\infty = k.t^n$ décrite à la section 2.2.1 est utilisée pour déterminer les paramètres cinétiques de libération qui nous conduisent à l'évaluation du type de transport. La procédure de calcul usuelle

pour l'estimation des paramètres cinétiques "k" et "n" consiste en une régression linéaire faite sur les valeurs logarithmiques du temps et du rapport M_t / M_∞ (Figure 25).

L'équation de Peppas, sous sa forme linéarisée, devient :

$$\log(M_t / M_\infty) = \log(k) + n \cdot \log(t)$$

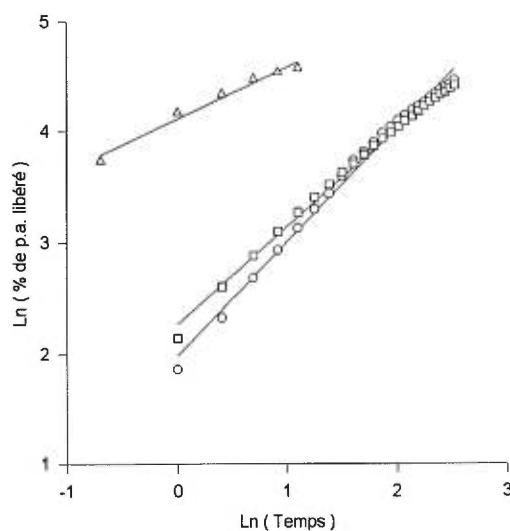


Figure 25 : profil de libération de l'acétaminophène à partir des comprimés de chitosane (-Δ-) et des dérivés hexanoyle (-□-) et butyryle (-○-) de chitosane. représentation log-log.

Équation des droites : -□-□- $Y = 1.02 + 0.82.X$ ($R^2 = 0.997$)

 -○-○- $Y = 0.89 + 0.98.X$ ($R^2 = 0.987$)

 -Δ-Δ- $Y = 4.11 + 0.55.X$ ($R^2 = 0.985$)

Afin de déterminer les paramètres cinétiques de libération du principe actif à partir des comprimés de chitosane et de dérivé palmitique-chitosane, nous avons utilisé le modèle de HIGUCHI (Higuchi, W.I. 1967). Sous sa forme simplifiée, l'équation de Higuchi peut s'écrire de la manière suivante : $y = k \cdot \sqrt{t}$ où : "y" représente la quantité de principe actif libérée au temps "t" k : constante de vitesse de libération du principe actif du premier ordre, déterminée sur la partie linéaire du graphique (en éliminant le " burst " et les derniers points correspondant à l'épuisement du système.) (Figure 26)

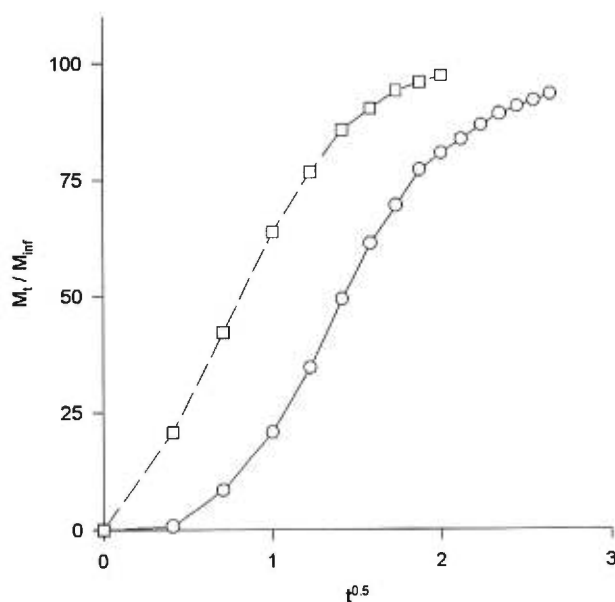


Figure 26 : profil de libération de l'acétaminophène à partir des comprimés de chitosane (-□-□-) et du palmityle de chitosane (-o-o-). Cinétique conduite dans l'eau distillée. (représentation $M_t / M_{\infty} = f(\sqrt{t})$)

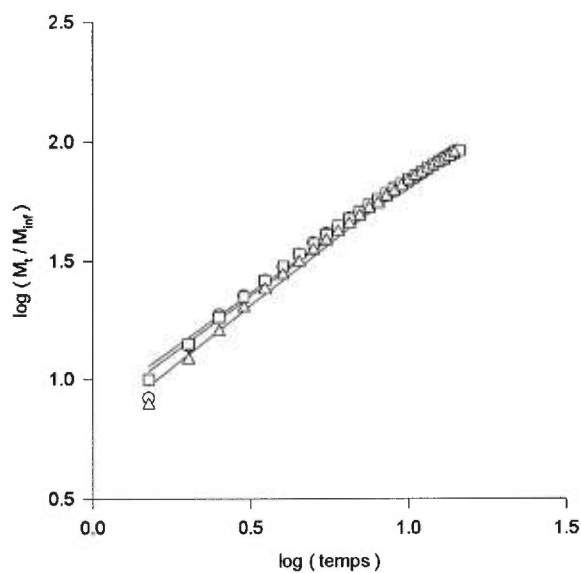


Figure 27 : profil de libération de l'acétaminophène à partir des comprimés des dérivés aromatiques de chitosane (□-□-) 4-méthoxybenzoïque, (o-o-) 4-méthylbenzoïque et (Δ-Δ-) 4-acétoxybenzoïque. Cinétique conduite dans l'eau distillée. (représentation log-log).

Les équation des droites du graphiques 27 sont :

$$-\square- \quad Y = 2.15 + 0.89.X \quad (R^2 = 0.998)$$

$$-o- \quad Y = 2.05 + 0.95.X \quad (R^2 = 0.994)$$

$$-\Delta- \quad Y = 1.89 + 0.98.X \quad (R^2 = 0.995)$$

En comparant les valeurs du coefficient cinétique " k " avec celles résultant directement des données expérimentales (étant donné que pour $t = 1h$, $M_t / M_\infty = k$), on constate une légère différence expliquée par la faible précision d'estimation de la méthode utilisée. (Tableau 12)

N-dérivé de chitosane	Paramètres cinétiques selon le modèle de Peppas		
	$k_{exp} (h^{-1})$	$k (h^{-1})$	n
Chitosane	12.5	0.81	0.55
Butyryle	5.00	2.44	0.98
Hexanoyle	7.56	2.77	0.82
4-Méthylbenzoyle	4.88	6.62	0.89
4-Méthoxybenzoyle	5.94	7.77	0.95
4-Acétoxybenzoyle	4.04	8.58	0.98

Tableau 12 : valeurs des paramètres cinétiques " k " et " n " selon le modèle de Peppas

On peut considérer que le coefficient " k " a la dimension d'une vitesse (en faite, M_t / M_∞ est égale à k lorsque $t = 1h$). L'examen statistique (test de student) des résultats obtenus au Tableau 12 montre que les constantes de vitesse expérimentales " k_{exp} " de tous les dérivés de chitosane sont de même ordre de grandeur et sont significativement supérieures aux valeurs calculées selon le modèle de Peppas. Par contre, les constantes de vitesse calculées

des dérivés aromatiques sont significativement supérieures à celles des dérivés aliphatiques de la chitosane (Tableau 12).

Le Tableau 12 démontre que la valeur de " n " est voisine de l'unité pour tous les dérivés de chitosane, ce qui correspond à une cinétique de libération d'ordre zéro. Cependant, elle est égale à 0.55 dans le cas de la chitosane correspondant à une cinétique de libération de type fickienne. En faite, ce dernier résultat était prévisible, puisque durant l'étude cinétique d'absorption d'eau, il a été constaté que les comprimés de chitosane ont un très faible degré de gonflement et ils se comportent comme des matrices inertes non gonflables à partir duquels la libération des principe actifs se fait par diffusion à travers les pores du réseau polymérique.

Pour une meilleure évaluation du comportement des polymères des dérivés de chitosane sur la libération de l'acétaminophène, la figure 28 illustre la variation de la vitesse de libération en fonction du temps.

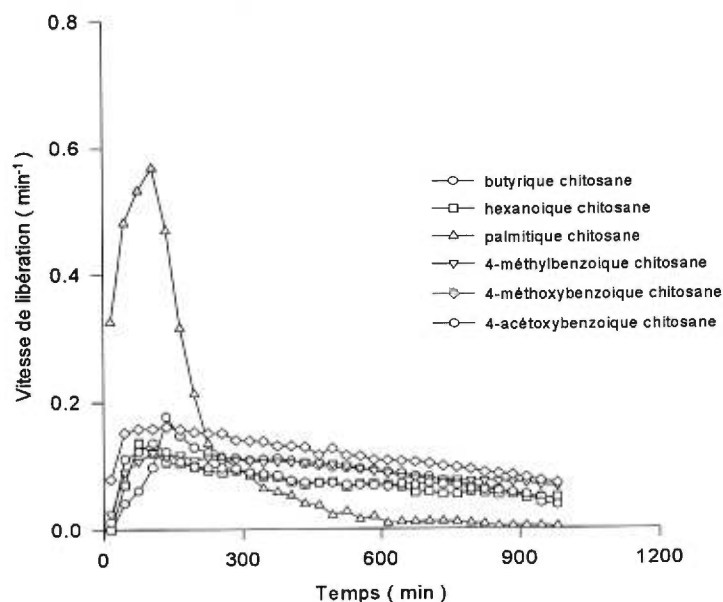


Figure 28 : Vitesse de libération de l'acétaminophène à partir des comprimés des dérivés de chitosane. Milieu de dissolution eau distillée

La Figure 28 démontre que les vitesses de libération du principe actif exprimées en min^{-1} varient très peu en fonction de la nature du substituant hydrophile ou hydrophobe (à l'exception du dérivé palmityle de chitosane où les comprimés de ce dernier, au contact de l'eau, se désagrègent rapidement en petites granules). Comme on pouvait s'y attendre, plus la valeur de "n" est proche de l'unité, plus le profil de vitesse de libération est constant.

Afin d'améliorer la qualité de l'estimation des paramètres cinétiques "k" et "n", nous avons utilisé le modèle de Hixson et Crowell (Hixson, A.W et Crowell, J.H 1931). Ce modèle est souvent appliqué dans le cas des matrices hydrophiles, son expression est donnée par l'équation suivante :

$${}^3\sqrt{m_0} - {}^3\sqrt{m} = k.t \quad \text{ou sous une autre forme} \quad {}^3\sqrt{100} - {}^3\sqrt{(100 - y)} = k.t$$

où m_0 est la masse initiale de principe actif

m est la masse non dissoute au temps t

k constante de vitesse selon Hixson et Crowell

y = quantité de principe actif dissoute

La Figure 29 montre la linéarisation des profils de libération de l'acétaminophène à partir des comprimés de dérivés de chitosane, selon la loi de Hixson et Crowell. Le tableau 13 regroupe les valeurs des constantes de vitesse de libération de l'acétaminophène déterminées à partir du modèle précédent.

N-dérivé de chitosane	Butyryle	Hexanoyle	4-méthyl benzoyle	4-méthoxy benzoyle	4-Acétoxy benzoyle
k (h ⁻¹)	0.020	0.016	0.035	0.023	0.027

Tableau 13 : valeurs de " k " d'après le modèle de Hixson et Crowell.

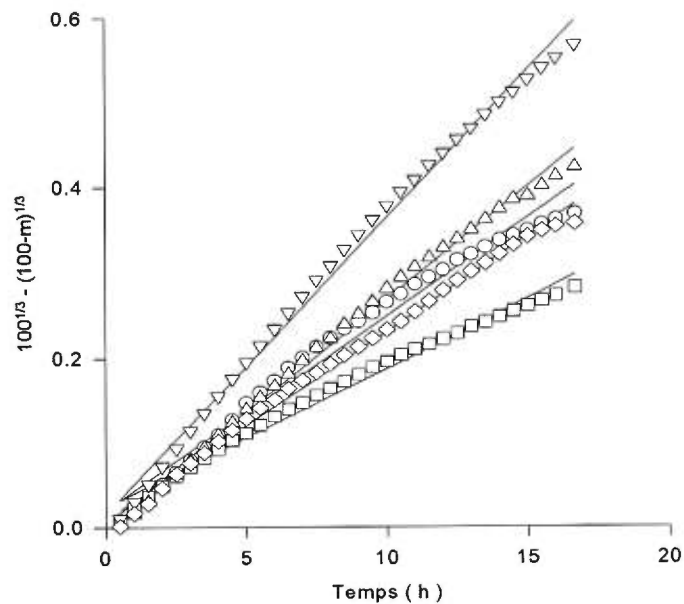


Figure 29 - linéarisation selon la loi de Hixson et Crowell des cinétiques de libération de l'acétaminophène à partir des comprimés de dérivés de chitosane.

Dérivé de chitosane	Equation de droite	Coefficient de régression
-o-o- Butyryle	$Y = 0.02 + 0.023.X$	($R^2 = 0.981$)
-□-□- Hexanoyle	$Y = 0.023 + 0.016.X$	($R^2 = 0.987$)
-Δ-Δ- 4-Méthylbenzoyle	$Y = 0.003 + 0.026.X$	($R^2 = 0.994$)
-▽-▽- 4-Méthoxybenzoyle	$Y = 0.015 + 0.035.X$	($R^2 = 0.994$)
-◇-◇- 4-Acétoxybenzoyle	$Y = 0.008 + 0.027.X$	($R^2 = 0.994$)

On peut remarquer sur le Tableau 13 que les valeurs de " k " sont presque identiques pour tous les dérivés de chitosane, l'analyse statistique ne révèle aucune différence significative entre ces valeurs. Ceci nous amène à conclure que la libération de l'acétaminophène à partir des comprimés de dérivés de chitosane se fait selon une cinétique d'ordre zéro dans un milieu aqueux.

Le modèle de Hixson et Crowell bien qu'il soit conçu initialement pour expliquer la dissolution d'une substance à partir des particules solides, s'applique assez bien aux matrices hydrophiles surtout lorsqu'il y a érosion de la partie gélifiée, les graphiques obtenus (Figure 29) sont tous linéaires, possédant un coefficient de régression supérieur à 0.99 dans la plupart des cas.

2.2.2 Milieu de dissolution : tampon phosphate à pH 7.4

L'étude cinétique de libération de l'acétaminophène dans le tampon phosphate à pH 7.4 a été réalisée dans les mêmes conditions expérimentales. Les résultats obtenus sont présentés par des graphiques illustrant la variation de la fraction de médicament libérée (M_t / M_∞) en fonction du temps. Le modèle de Peppas a été utilisé afin de déterminer le type de mécanisme de libération, ainsi que la vitesse à laquelle le principe actif est libéré.

Les résultats obtenus (Figure 30 et 31) montrent une libération rapide du principe actif à partir des comprimés de dérivés de chitosane. Environ 30% de la charge globale est libérée en 1 heure et 80% en 4 heures. La linéarisation des profils de libération par l'équation de Peppas (Figures 32 et 33) permet de déterminer un ordre " n " de cinétique de libération variant entre 0.62 et 0.71, ce qui correspond à un mécanisme de libération de type "anomal". L'analyse statistique des résultats obtenus (paramètres cinétiques " k " et " n ") montre que les cinétiques de libération de l'acétaminophène à partir des comprimés de dérivés de chitosane sont identiques (Tableau 14 et Figures 30 et 31).

N-dérivé de chitosane	Paramètres cinétiques (modèle de Peppas)		
	$k_{exp} (h^{-1})$	$k (h^{-1})$	n
butyryle	30.13	28.61	0.70
hexanoyle	32.21	31.61	0.71
palmityle	35.64	34.10	0.71
4-méthylbenzoyle	35.97	34.47	0.62
4-méthoxybenzoyle	35.79	34.12	0.64
4-acétoxybenzoyle	36.61	35.52	0.63

Tableau 14 : valeurs des paramètres cinétiques " n " et " k " des dérivés de chitosane milieu de dissolution tampon 7.4

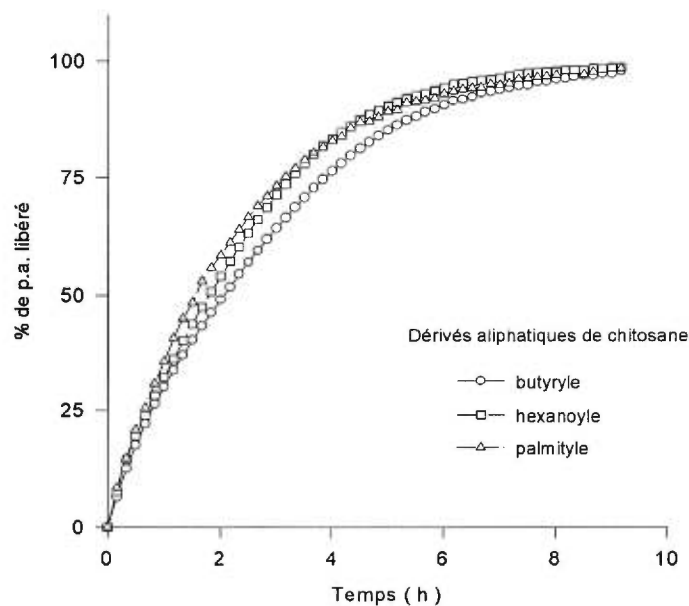


Figure 30 : profils de libération de l'acétaminophène à partir des comprimés de dérivés aliphatiques de chitosane (solvant : le tampon 7.4)

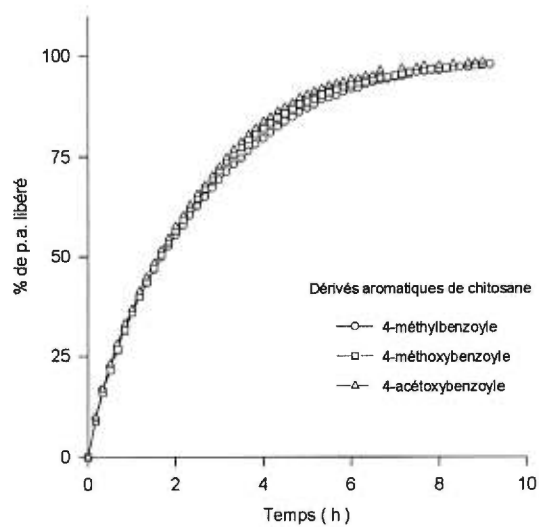


Figure 31 : profils de libération de l'acétaminophène à partir des comprimés de dérivés aromatiques de chitosane (solvant : tampon 7.4)

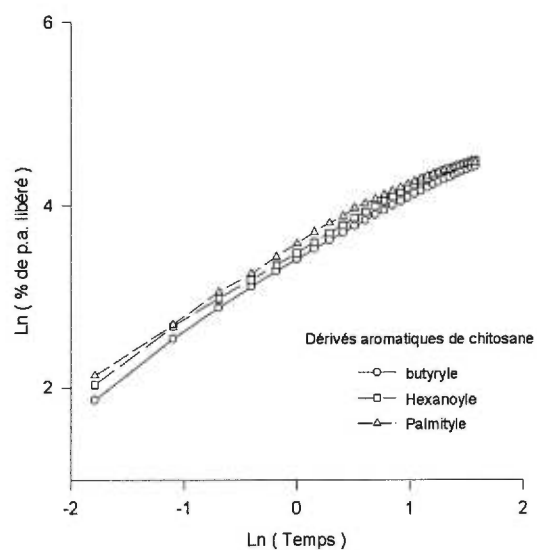


Figure 32 : profils de libération de l'acétaminophène à partir des comprimés de dérivé aliphatique chitosane (représentation log-log)

Equation des droites du graphique 32

dérivés de chitosane	équation	coefficient de régression
-o- butyryle	$Y = 3.35 + 0.70.X$	($R^2 = 0.992$)
-□- hexanoyle	$Y = 3.45 + 0.71.X$	($R^2 = 0.993$)
-Δ- palmityle	$Y = 3.53 + 0.71.X$	($R^2 = 0.994$)

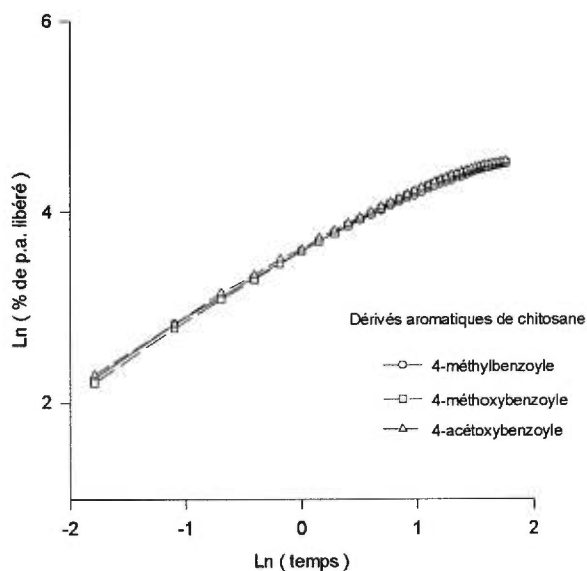


Figure 33 : profils de libération de l'acétaminophène à partir des comprimés de dérivés aromatiques de chitosane (représentation log-log)

dérivés de chitosane	équation	coefficient de régression
-o- 4-méthylbenzoylé	$Y = 3.54 + 0.62.X$	($R^2 = 0.991$)
-□- 4-méthoxybenzoylé	$Y = 3.53 + 0.64.X$	($R^2 = 0.991$)
-Δ- 4-acétoxybenzoylé	$Y = 3.57 + 0.63.X$	($R^2 = 0.992$)

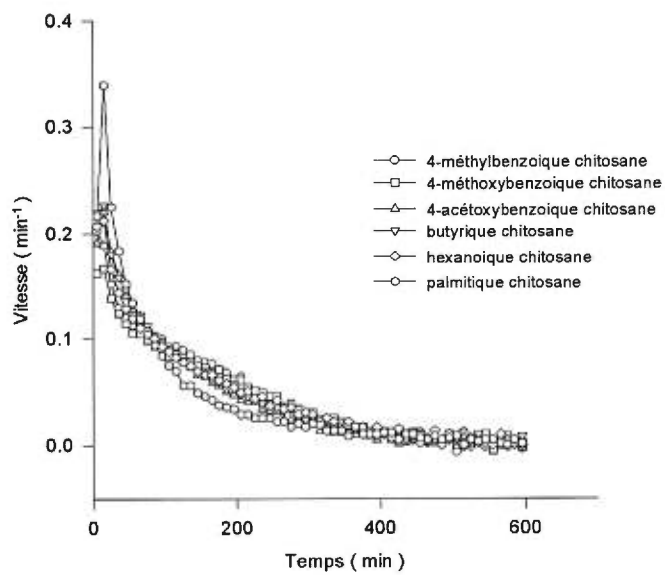


Figure 34 : variation de la vitesse de libération de l'acétaminophène en fonction du temps. Milieu de dissolution : tampon 7.4

2.3 Influence du degré de substitution

L'étude a été réalisée dans le tampon phosphate à pH 7.4, la variation dans le temps de la fraction de médicament libérée (M_t / M_∞) est représentée par le graphique 35. Une représentation log-log de cette dernière est donnée au graphique 36. Les paramètres cinétiques déterminés par le modèle de Peppas sont regroupés dans le tableau 15.

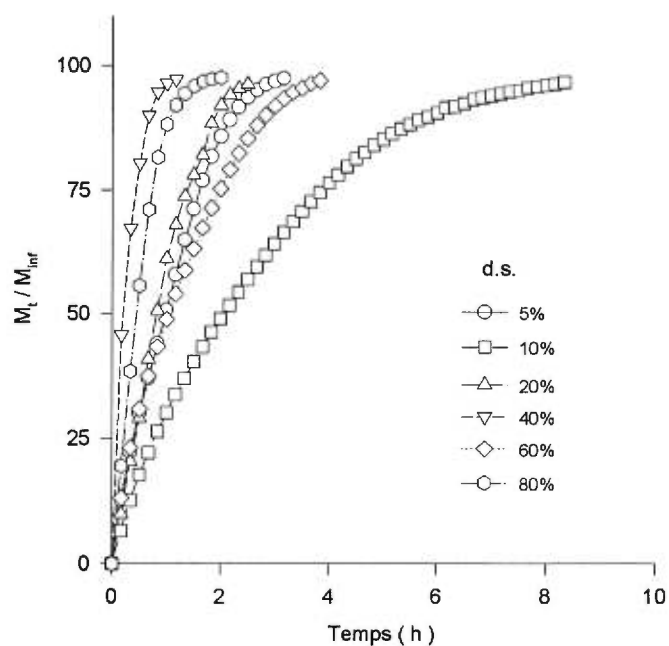


Figure 35 : Influence du degré de substitution (d.s.) sur la libération de l'acétaminophène à partir des comprimés de dérivé butyryle de chitosane.

Les résultats obtenus par cette étude montrent que le degré de substitution des dérivés de chitosane conditionne le type de mécanisme de libération des principes actifs. Sur la Figure 35, on remarque l'influence du degré de substitution sur la cinétique de libération de l'acétaminophène. Nous remarquons également qu'au degré de substitution de 10%, cette libération est lente et s'étend sur une période allant jusqu'à 8 heures, elle se fait selon un mécanisme de type anomal. Par contre, aux autres degrés de substitution la libération est rapide et passe progressivement d'un type anomal à un type fickien.

En fait, ces résultats confirment ceux obtenus lors de l'étude cinétique d'absorption d'eau où nous avons observé un degré de gonflement maximum lorsque le degré de substitution du dérivé butyryle de chitosane était de 10%. Dans ce cas, La barrière gélifiée se forme de façon rapide dans le milieu tampon de pH 7.4, limitant ainsi la quantité de principe actif libérée. Comme nous l'avons expliqué au chapitre 2.1.2, la substitution d'un atome d'hydrogène de l'amine de la chitosane par un substituant de forte masse moléculaire tel que le butyryl (C_4H_7O) augmente les distances interchaînes macromoléculaires, diminuant ainsi l'intensité des liaisons hydrogènes qui relient le réseau polymérique. Ces dernières, rappelons-le, sont essentielles pour avoir un gonflement du polymère.

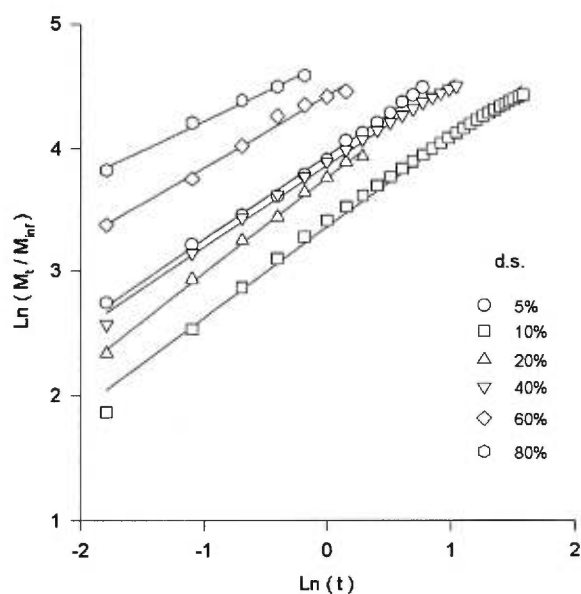


Figure 36 : Influence du degré de substitution (d.s.) sur la libération de l'acétaminophène (représentation log-log)

% de d.s. butyryle de chitosane	Paramètres cinétiques (modèle de Peppas)		
	$k_{exp} (h^{-1})$	$k_{cal} (h^{-1})$	n
0 %	12.50	0.81	0.55
5 %	50.84	51.26	0.68
10 %	30.13	28.59	0.73
20 %	44.35	42.82	0.67
40 %	48.90	47.42	0.65
60 %	88.11	83.68	0.58
80 %	96.50	109.62	0.47

Tableau 15 : variation des paramètres cinétiques "k" et "n" en fonction du degré de substitution

3 DISCUSSION GÉNÉRALE ET CONCLUSIONS

Les propriétés gélifiantes des dérivés de chitosane ont été mises à profil, afin de formuler les comprimés à libération prolongée de type matrice hydrophile. L'influence du caractère hydrophobe / hydrophile des substituants greffés sur la chitosane, du degré de substitution et de la force ionique sur la vitesse de libération et sur la cinétique d'absorption d'eau a été examinée.

La préparation des dérivés de chitosane a été réalisée en deux étapes. La première constitue la préparation des anhydrides d'acides des substituants à greffer sur la chitosane, ces derniers sont choisis d'après leur caractère hydrophobe / hydrophile. Ils sont au nombre de six: trois aliphatiques complètement hydrophobes et trois autres aromatiques plus ou moins hydrophiles. La seconde étape est la réaction à température ambiante entre ces anhydrides et les amines de la chitosane. Les rendements des réactions varient entre 70% et 55%, l'identification des dérivés de chitosane a été faite par analyse spectroscopique infra-rouge (FT-IR) et par RMN (^1H). La détermination du degré de substitution a été faite par RMN (^1H). Certains dérivés de chitosane donnent des solutions visqueuses à très faible concentration ou comme c'est souvent le cas, en variant le degré de substitution nous obtenons des dérivés pratiquement insolubles dans tout les

solvants ordinaires. Dans ce cas, la détermination du degré de substitution par cette méthode n'est pas recommandée et il est préférable d'utiliser l'analyse élémentaire. Une formule simple a été donnée au chapitre 1.3.2-B permettant la détermination du degré de substitution à partir de pourcentage d'azote contenu dans les dérivés de chitosane.

La chitosane ne possède pas des propriétés gélifiantes qui lui permettent d'être utilisée comme matrice hydrophile gonflable. La libération des principes actifs à partir des comprimés de chitosane suit une cinétique d'ordre premier. La substitution d'un proton de l'amine de la chitosane par des molécules hydrophobes ou hydrophiles provoque des modifications majeures au niveau de la structure moléculaire de la chitosane, qui se traduit par un changement des propriétés physico-chimiques du polymère.

Les dérivés de chitosane sur lesquels l'étude a été faite présentent le même type de cinétique d'absorption d'eau lorsque le milieu de dissolution considéré est l'eau distillée. Par contre dans le milieu tampon phosphate de pH 7.4, un seul dérivé est capable de gonfler, cependant, ce gonflement reste faible par rapport à celui observé lorsque l'eau distillée est utilisée comme milieu de dissolution. Cette différence est due principalement à l'influence de la force ionique. Les ions tels que Cl^- , OH^- ou HPO_4^{2-} se fixent sur les fonctions amines ou alcools porteurs d'une charge électrique partielle δ^+ , réduisant ainsi le nombre de liaisons hydrogène formées à l'intérieur du réseau polymérique.

l'influence du degré de substitution sur la cinétique d'absorption d'eau a été étudiée, Les dérivés ayant un degré de substitution inférieur à 10% ou supérieur à 20% possèdent un degré de gonflement très faible et n'ont aucun intérêt à être utilisés comme systèmes gonflables. Les résultats montrent également que pour chaque degré de substitution correspond une cinétique d'absorption d'eau et une cinétique de libération du principe actif bien définies. La substitution crée un encombrement stérique au niveau de la structure moléculaire du polymère d'où les chaînes macromoléculaires ont tendance à se repousser les une contre les autres, ceci a pour conséquence d'affaiblir l'intensité des liaisons hydrogène établies à l'intérieur du réseau polymérique et donc de diminuer la capacité de formation du gel. A noter que dans une matrice polymérique, le gel constitue une barrière diffusionnelle que le principe actif doit franchir afin d'être libéré et que la vitesse de formation du gel (vitesse constante) contrôle la cinétique globale de libération des principes actifs.

Les résultats obtenus par l'étude cinétique de libération de l'acétaminophène vont de pair avec ceux enregistrés lors de l'étude cinétique d'absorption d'eau. Une cinétique de libération pratiquement d'ordre zéro en milieu eau distillée et une cinétique de type anormal en milieu tampon phosphate à pH 7.4 ont été observées. En fait, on s'attendait à ces résultats, puisque l'étude cinétique d'absorption d'eau a montré que ces polymères

gonflent tous dans l'eau distillée et très peu dans le tampon phosphate à pH 7.4. La polarité des substituants n'a aucun effet sur la cinétique de libération du principe actif, cette dernière est contrôlée par les propriétés du polymère lui-même. A chaque degré de substitution des dérivés de chitosane correspond une cinétique de libération bien définie.

La formation d'un gel durant le processus de gonflement agit comme une barrière supplémentaire réduisant ainsi la libération des principes actifs vers le milieu extérieur. Ce gel est formé grâce à la présence des liaisons hydrogène établies entre un donneur et un accepteur de proton et qui agissent comme des véritables ponts entre les chaînes macromoléculaires assurant ainsi la cohésion des édifices macroscopiques. Cependant, ce réseau de liaison hydrogène est fragile et peut être détruit par un solvant avec solubilisation des macromolécules ou par la présence des ions dans le milieu d'épreuve tels que Cl^- , HPO_4^{2-} , Na^+ et K^+ qui bloquent les sites des donneurs et accepteurs de protons. L'élévation du degré de substitution affaiblit l'intensité des ponts hydrogène en accroissant la distance qui sépare les macromolécules. Le choix du principe actif joue un rôle très important dans la compréhension de la cinétique de libération et d'absorption d'eau par ces systèmes. La molécule choisie doit être neutre pour éviter toute interaction avec le polymère, l'acétaminophène constitue un excellent modèle pour cette étude.

La cinétique de libération des principes actifs à partir des comprimés de dérivés de chitosane peut être contrôlée en choisissant le dérivé approprié avec un degré de substitution qui lui permette un gonflement maximal. Par contre, l'effet de la force ionique du milieu de dissolution sur cette cinétique est très marqué, rappelons que ces comprimés sont destinés à la voie orale et donc il faut tenir compte de l'effet des sels biliaires et de l'alimentation.

Il serait intéressant d'étudier, dans l'avenir, le comportement d'autres dérivés de chitosane substituée par des molécules aliphatiques à courtes chaînes carboniques ramifiées, d'étudier également l'influence de la force ionique ainsi que la nature des principes actifs sur la libération de ces derniers à partir des comprimés de chitosane ou de des dérivés de chitosane partiellement réticulés par des liaisons covalentes.

Le modèle de Peppas s'avère un excellent outil pour l'étude et la compréhension des mécanismes de libération des principes actifs à partir des matrices hydrophiles. Le modèle de Hixson et Crowell s'applique bien aux matrices hydrophiles mais contrairement au modèle de Peppas, la compréhension du mécanisme de libération n'est pas chose évidente. En conclusion le but de ce travail était de préparer des dérivés aliphatiques et aromatiques de chitosane et d'étudier la cinétique de libération de l'acétaminophène à partir de ces comprimés gonflables.

La force ionique du milieu de dissolution, le degré de substitution et la nature des substituants influencent les cinétiques de libération et d'absorption d'eau. Des cinétiques de libération s'approchant de l'ordre zéro ont été observées pour tout les dérivés de chitosane considérés dans cette étude lorsque l'eau distillée est utilisée comme milieu de dissolution et l'acétaminophène comme principe actif.

Ces conclusions préliminaires demandent naturellement à être confirmées par une étude plus approfondie qui sera réalisée dans le cadre d'un travail de thèse.

BIBLIOGRAPHIE

1. **AVERBACH, B. L.** Report MITSG 75-17, NOAA 75102204, National Information Service, U.S. Department of Commerce. (1975).
2. **BEKER, R.W et LONSDALE H.K.** "Controlled release: Mechanisms and rates, in Controlled release of biologically active agents, Tanquary, A.C. and Lacey, R.E., Eds. Plenum Press., New York Page 7-47 (1974)
3. **BIAGINI, G., BERTANI, A., MUZZARELLI, R., DAMADEI, A., DIBENIDETO, G., BELLIGOLLI, A., ET RICCOTTI, G.** " Wound management with N-carboxybutyl chitosan " Biomateriels vol.12 page 281-186 April (1991)
4. **BINDSCHAEDLER, C.** : "Étude thermodynamique des microdispersions aqueuses d'acétate de cellulose et processus de formation de membranes semi-perméables. Caractéristiques de perméabilité et application à des comprimés osmotiques." Thèse No. 2147, Université de Genève (1985).
5. **BIRD, R.B., STEWARD, W.E., et LIGHTFOOT, E.N.** Transport phenomena (eds.) John Wiley and sons, Inc. page 495-496 (1960)

6. **BURI, P. et DOELKER, E.** : "Formulation des comprimés à libération prolongée. II Matrices hydrophiles." *Pharma. Acta Helv.* vol.55 No.7, page 189-195 (1980).

7. **BURI, P.** "Les systèmes matriciels polymériques biocompatibles", colloque organisé par l'A.P.G.I. S.T.P. *Pharma* 3 (3) 193-199, 1987.

8. **BURI, P., DOELKER, E., et collaborateurs** " La mise à disposition de l'organisme des principes actifs - voie orale - " dans " traité de biopharmacie et pharmacocinétique " éditions Les presses de l'université de Montréal. page 67-95 (1990).

9. **CHRIST, F. ET POUCELOT, Y.** " Biopolymères et pharmacotechnie ", S.T.P. *Pharma* vol.3 No.3 page 251-258 (1987).

10. **CLAUSS, L.C., PFISTER, W.B., SWEET, R.P. et WALTERS, P.A.** : "Les élastomères de silicone médicale, biocompatibilité, interaction avec différents principes actifs et modulation de leurs perméabilité." 4ème congrès international de technologie pharmaceutique, APGI, Paris, vol.4, page 82-93 juin (1986)

- 11. COLLUMBEL, C., DAMOUR, O., GAGNIEU, C., POISIGNON, F., ECHINARD, C. ET MARICHY, J.** "Biomaterials for artificial skin and implants containing acetylated chitosane, collagens and glycosaminoglycans.", Eur. pat. appl. EP 296,078. (1988).
- 12. DACULI, G., PASSUTI, N., MARTIN, S., DUEDON, C., LEGEROS, R.Z. ET RAHER, S.** "Zero-order controlled-release polymer matrices for micro and macromolecules." J. Biomed. Mat. Res., vol.24 page 379-393 (1990).
- 13. DEVI, K.P., RANGA RAO, K.V., BAYEJA, S., FATHI, M. et ROTH, M.** "Zero-order release formulation of oxprenolol hydrochloride with swelling and erosion control." Pharm. Res. vol.6 No.4, page 313-316 (1989).
- 14. DOELKER, E.** "Proposition de classification des polymères biocompatibles pour les formes médicamenteuses à libération contrôlée." S.T.P. pharma vol.3 No.3 page 207-215 (1987).
- 15. DOCZI, J.** " Process for purification of chitosan by means of the salicylic acid salt there-of " U.S. 2, 795, 579 Juin (1957)

- 16. DOMARD, A.** " Chitine, chitosane, production, propriétés physico-chimique et applications. In: IFREMER, 2ème colloque biotechnologie marine, page 194-199 Mai (1991)
- 17. DUNN, R.L.** "Polymeric matrices" dans : Polymeric drug and drug delivery systems, chap. 2 page 11-37, edition Press N.Y. (1991)
- 18. ECKENHOFF, B.** " Osmotically Driven Pumps For Rate Controlled Delivery of solutions and Viscous Suspensions. AICHE. Symposium series. vol.77 (206), page 1-9, (1981)
- 19. FORD, J.L., RUBENSTEIN, M.H. et HOGAN, J.E.** : "Formulation of sustained release promethazine-HCl tablets using hydroxypropylmethylcellulose." Int. J. Pharm. vol.24, page 327-338 (1985).
- 20. GAMZAZAD, A.I., PAVLOVA, S.S.A. et ROGOZHINE, S.V.** "Highly deacetylated chitosane and its properties Acta polym., vol. 8, page 420-424, (1985).

21. GANDER, B., GURNY, R. et DOELKER, E., "Matrice à libération contrôlée par le gonflement du polymère. Partie I : Mécanisme de pénétration des solvants dans les polymères." Pharm. Acta Helv. 61, Nr. 5-6 (1986).

22. GASTOLI, C. ET SARTI, G.C. " Diffusion and Localized Swelling Resistances in Glassy Polymers" Polym. Eng. Sci. 22, 1018-1026, 1982.

23. GOSWAMI, T. et MAHFOUD, A. " La valorisation des résidus de crustacés. Synthèse d'informations sur la chitine et la chitosane. " Ministère de l'agriculture, des pêcheries et de l'alimentation. Direction de la recherche scientifique et technique. Gaspé, Québec, CANADA. Nov. 1992.

24. HELLER, J., PENHALE, DWH., HELWING, RF et FRITZINGER, B.K.
"Controlled release of norethindrone from poly(ortho esters)" in "Controlled release delivery systems", Roseman T.J. et Mansdorf Z. Edition : Marcel Dekker, New-York, page : 91 - 105 (1980).

25. HELLER, J. " Controlled release of biologically active compounds from bioerodible polymers ". Journal of controlled release vol.2 page 167-175 (1985).

26. HIGUCHI, W.I. " Diffusional models useful in biopharmaceutics : Drug release rate processes." J. pharm. sci. vol.56, No.3 (315 - 324) 1967.

27. HILDGEN, P. " Matrices polymériques à gradient de concentration : Formulation, évaluation et modélisation. Thèse de doctorat, université de Montréal, Canada. 1995.

28. HIRANO, S., OHE, Y. et ONO, H. " Selective N-acylation of chitosane." Carbohydrate Research, 47, pp. 315-320, (1976).

29. HIRAKAZU, K., MACHIDA, Y., SANNAN, T., ET NAGAI, T. " Buoyant sustained release granules based on chitosan ". Drug design and delivery, vol.4 page 55-67 (1989)

30. HIXSON, A.W. et CROWELL, J.H. " Dependence of reaction velocity upon surface and agitation ". I.- Theoretical consideration. in Ind. Eng. Chem. Vol.23, page : 1002 - 1009, (1931).

31. HOPFENBERG, H.B., " Controlled release from erodible slabs, cylinders and spheres, in controlled release polymeric formulation ", Paul, D.R. et Harris,

F.W., Eds., American chemical society symposium series, Washington, D.C., 33, 26. 1976.

32. INGANI, H. : "Étude des paramètres de formulation influencent les caractéristiques de libération de principes actifs à partir des matrices hydrophiles à base de gomme de xanthane et conception de comprimés matriciels bicouche flottants." Thèse de doctorat, Université Libre de Bruxelles, Faculté de médecine et pharmacie, Bruxelles (1987).

33. KIBUNE, K., YAMAGUCHI, Y. ET MOTOSUGI, K., "Manufacture of bandages from chitin fibres", 1988, Jpn. Kokai Tokkyo koho JP 63,209,661 [88, 209,661].

34. LANGER, R.S. et PEPPAS, N.A. " Present and future application of biomaterials in controlled drug delivery systems. *Biomaterials*, 2, 201-214, (1981)

35. LANGER, R.S et RON, E. " Erodible system. in *Treatise on controlled drug delivery. Fundamentals, optimization and application* ". Eds. Agis Kydonieus 1992 (pp 199 - 225).

- 36. LEE, PING I. ET GOOD, W.R.** " Overview of controlled-release drug delivery" dans Controlled-release technology ; Pharmaceutical application. Par P.I. Lee et Good, W.R. (Ciba-geigy corporation), edition A.C.S. U.S.A. 1987.
- 37. LEE, V.** " The viscosity of chitosan solutions, Thèse de doctorat (Ph D), Université de Michigan, U.S.A. 1974.
- 38. LEONG, K.W., AMORE, P.D., MARLETTE, M. et LANGER, R. :** "Bioerodible polyanhydrides as drug-carrier matrices. II. Biocompatibility and chemical reactivity." J. Biomed. Mater. Res. vol. 20 page 51-64 (1986).
- 39. LEONG, K.W., BROTT, B.C. et LANGER, R. :** "Bioerodible polyanhydrides as drug-carrier matrices. I. Characterisation, degradation and release characteristics." J. Biomed. Mater. Res. vol.19 page 941-955, (1985).
- 40. LI, N.H., RICHARDS, M., BRANDT, K. ET LEONG, K.** Controlled release of biconcave agents from lactide/glycolide polymers." dans Polym. Prep., vol. 30 page 454-453 (1989)

41. LI, Q., DUNN, E.T., GRANDMAISON, E.W. ET GOOSEN, M.F.A. :

"Applications and properties of chitosan. Journal of bioactive and compatible polymers." Vol. 7 page 370-397 october 1992.

42. LUSCIANO, L.J., BREECH, J.A., ANGEL, L.A. et FRANZ, R.M. "

Evaluation of alternate source of hydroxypropylmethylcellulose for use in a sustained release tablet ", Pharm. technol. vol. 13 No.3, page 88-100 (1989).

43. MC MULLEN, J.N., ET BECHARD, S. " Solute release from a porous

polymeric matrix : Inwardly tapered disc with a central releasing hole." Journal of Pharmaceutical Sciences. vol. 77, No 3, Mars 1988.

44. MC MULLEN, J.N., ET BENKORAH, A. Y.: " Biconcave coated centrally

perforated tablets for oral controlled drug delivery " Journal of controlled release vol.32 page 155-160 (1994)

45. MC MULLEN, J.N., ET HILDGEN, P. " A new gradient matrix: formulation

and characterization " Journal of controlled release vol.34 page 263 - 271 (1995)

- 46. MELIA, C.D.** : "Hydrophilic matrix sustained release systems based on polysaccharide carriers." CRC press, N.Y., page 395-421 (1991).
- 47. MOTOSUGI, K., YAMAGUCHI, Y. AND KIBUNE, K.** "Chitosan sponges as surgical dressings", 1988, Jpn. Kokai Tokkyo Koho JP 63,90,507[88,90,507]
- 48. MUZZARELLI, R.A.A.** "chitin. The polysaccharides" chap.3 page 417-45 Pergamon Press, Oxford, UK. (1977)
- 49. MUZZARELLI, R.A.A. JEUNIAUX, C. ET GOODAY, G.W.** " Chitin in nature and technology. edition plenum Press, N.Y. page 54-89 (1986)
- 50. PEPPAS, N.A.** " Mathematical Models for Controlled Release Kinetics " dans Medical applications of controlled Release. Vol. II, Langer, R. S., Wise, D. L. (eds.), CRC Press, Inc., Boca Raton, Florida, page 169-186 (1984)
- 51. PEPPAS, N.A.** " Swelling Controled Release Systems ", Recente Development and Applications. in B.W., Muller (eds.) Controlled drug delevery. page 161-187 (19886)

52. PEPPAS, N.A. et SEGOT-CHICQ, S. " Délivrance des principes actifs médicamenteux. II. Aspects fondamentaux de la diffusion des principes actifs dans les polymères." S.T.P. pharma. vol.2 page 121-127 (1984).

53. PEPPAS, N.A. ET KORSMEYER R.W. " Dynamically swelling hydrogels in controlled release applications " dans hydrogels in medicine and pharmacy. Volume III : Proprieties and applications. page 110-131 (1987).

54. PEPPAS, N.A. ET KORSMEYER R.W. " Macromolecular and modeling aspects of swelling-controlled systems, in Controlled release delivery systems. Roseman, T.J. et Mansdorf, S.Z., Eds., Marcel Dekker, N. Y., page 77-89 (1983)

55. PEPPAS, N.A. ET GURNY, R. " Relation entre la structure des polymères et la libération contrôlée des principes actifs " Pharma. Acta Helv., vol. 58, No.1 page 2-8 (1983)

56. PHARIS, B. et SCHMITT, E. : "Development of bioerodible contraceptive insert. dans biodegradables and delivery systems for contraception." Hahez, E.S.E., et Vanos, W.A.A., edition MTP press, Int. Med. Publ., vol I, page 177-178 (1980).

- 57. PING, I. LEE** " Diffusion-controlled matrix systems " dans *Traite on controlled drug delivery, Fundamentals, optimization and applications.* par Ron, E. et Langer, R. Edition Agis Kydonieus, N.Y. page 199-224 (1992)
- 58. POLK, A., AMSDEN, B., DE YAO, K., PENG, T., ET GOOSEN, M.F.A.**
"Controlled Release of albumine from chitosan-alginate microcapsules " *journal of pharmaceutical sciences* vol.83, No.2 (1994)
- 59. RIGBY, G.W.** 1934. "Substantially undergraded deacetylated chitin and process for producing the same.", U.S. Patent 2,040,879.
- 60. RIGBY, G.W.** 1934 "Process for the preparation of films and filaments and products thereof", U.S. patent 2,040,880.
- 61. RITGER, P.L. et PEPPAS, N.A.** "A simple equation for description of solute release. II- Fickian and anomalous release from swellable devices." *J.Controlled Release.* vol.5 page 23-26 (1987)
- 62. ROBERTS, G.A.F. et DOMSZY, J.G.** Department of physical sciences, Trent polytechnic Nottingham U.K. dans : *Int. J. Biol. Macromol.*, vol.4 page 374-377 (1982).

63. RON, E. ET LANGER, R. "Erodible systems" dans Treatise on controlled drug delivery, Fundamentals, optimization and applications. Edition Agis Kydonieus, N.Y. page 199-224 (1992).

64. ROSEN, H.B., CHANG, J., WNEK, G.E. LINHARDT, R.J., et LANGER, R.
" Bioerodible polyanhydrides for controlled drug delivery. " Biomaterials, vol.4 page 131-133 (1983).

65. ROSEN, H.B., KOHN, J., LEONG, K. ET LANGER, R. dans Controlled Release Systems. "Fabrication Technology, Vol. 11, (Hsieh, D.S., Ed), CRC Press, Boca Raton, Fla. page 83-110 (1988).

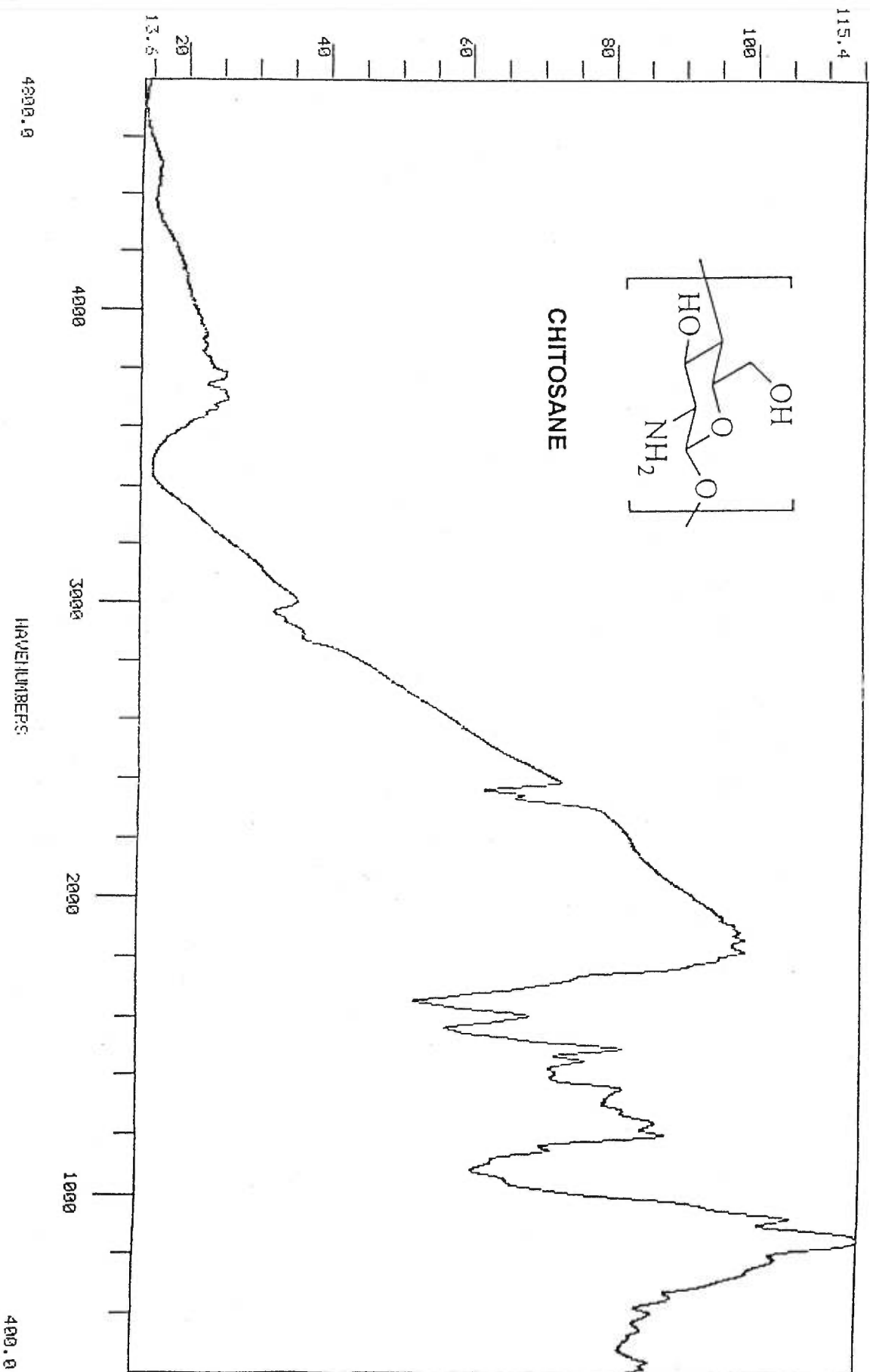
66. RUTHERFORD, F.A., ET AUSTINE, P.R. dans " Proceedings of the 1st International conference on chitin and chitosan ". Eds. Muzzarelli, R.A.A. et Pariser, E.R., MIT-SG-78-7, page 182-103 (1978).

67. SANDFORD, P.A. chitosan: commercial uses and potentiel application, in " chitin and chitosan. Sources, chemistry, biochemistry, physical properties and application." Skjak-Braek, G., Anthonson, T. et Sandford, P. edition Elsevier Applied Science, New York, page 51-69 (1989)

- 68. SÉGOT-CHICQ, S., TEILLAUD, E. ET PEPPAS, N.A.** " Les dispositifs à libération contrôlée pour la délivrance des principes actifs médicamenteux. I. Intérêt et applications". S.T.P. Pharma vol.1 No.1, page 25-36 (1985)
- 69. SHIRAISHI, S., IMAI, T. et OTAGIRI, M.** : "Controlled release of indomethacin by chitosan-polyelectrolyte complex. Optimisation and *in vivo* / *in vitro* evaluation." Journal of controlled release vol.25 page 217-225 (1993).
- 70. THEEUWES, F.** " Elementary Osmotic Pump." Journal of pharmaceutical sciences vol. 64 page 1987-1991 (1975)
- 71. THOMAS, N.L. ET WINDLE, A.H.** "A theory of case II diffusion." Polymer vol.21 page 613-623 (1980).
- 72. VERGNAUD, J.M.,** "Controlled drug release of oral dosage forms." édition Ellis horwood series in Pharmaceutical technology. Page 2-3 (1993)
- 73. VERT, M.** "Structure et comportement des polymères. Exemples des polymères biorésorbables." S.T.P. pharma vol.3 No.3, page 216-222 (1987).

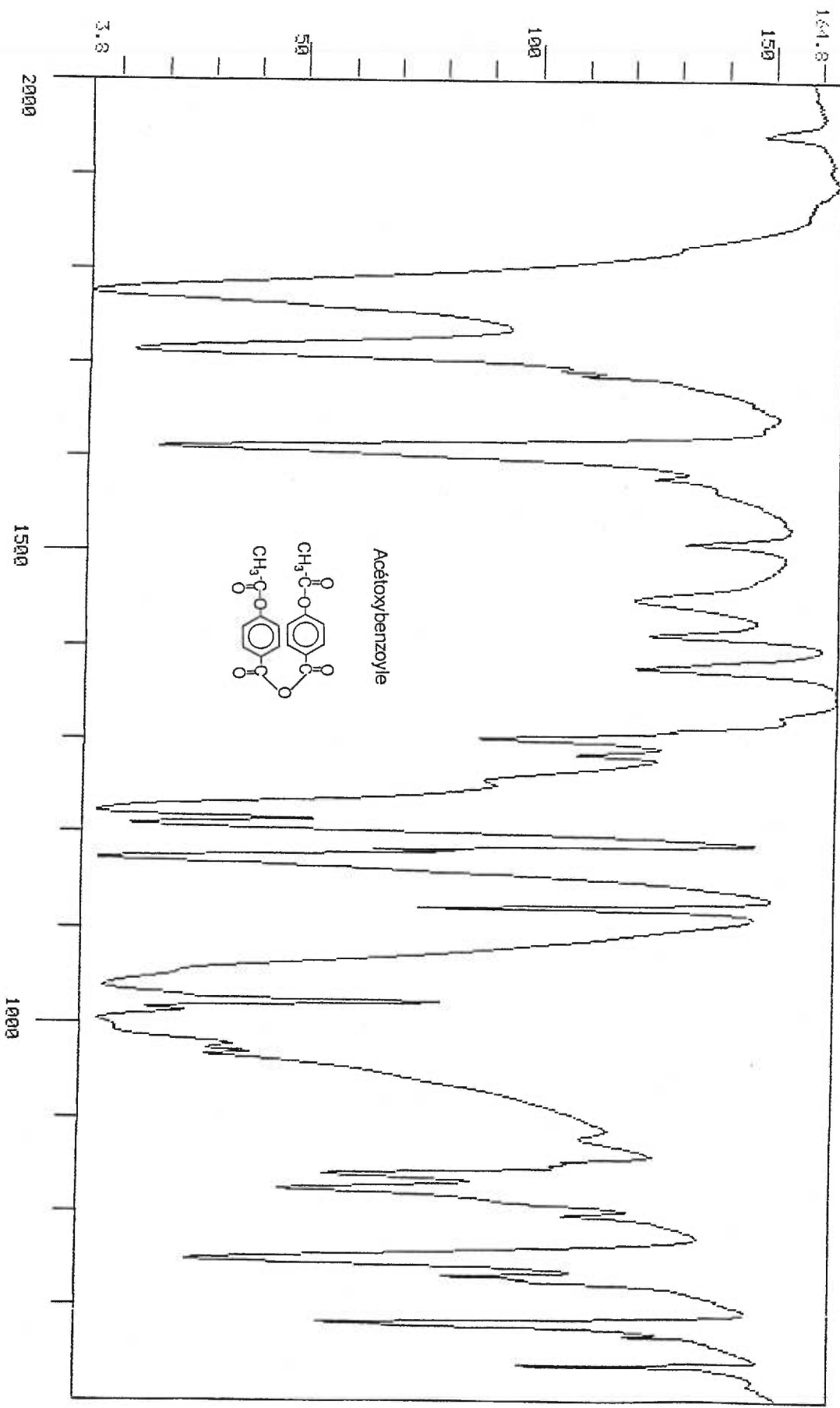
ANNEXE I

RESULT



ANNEXE II

SAMPLE

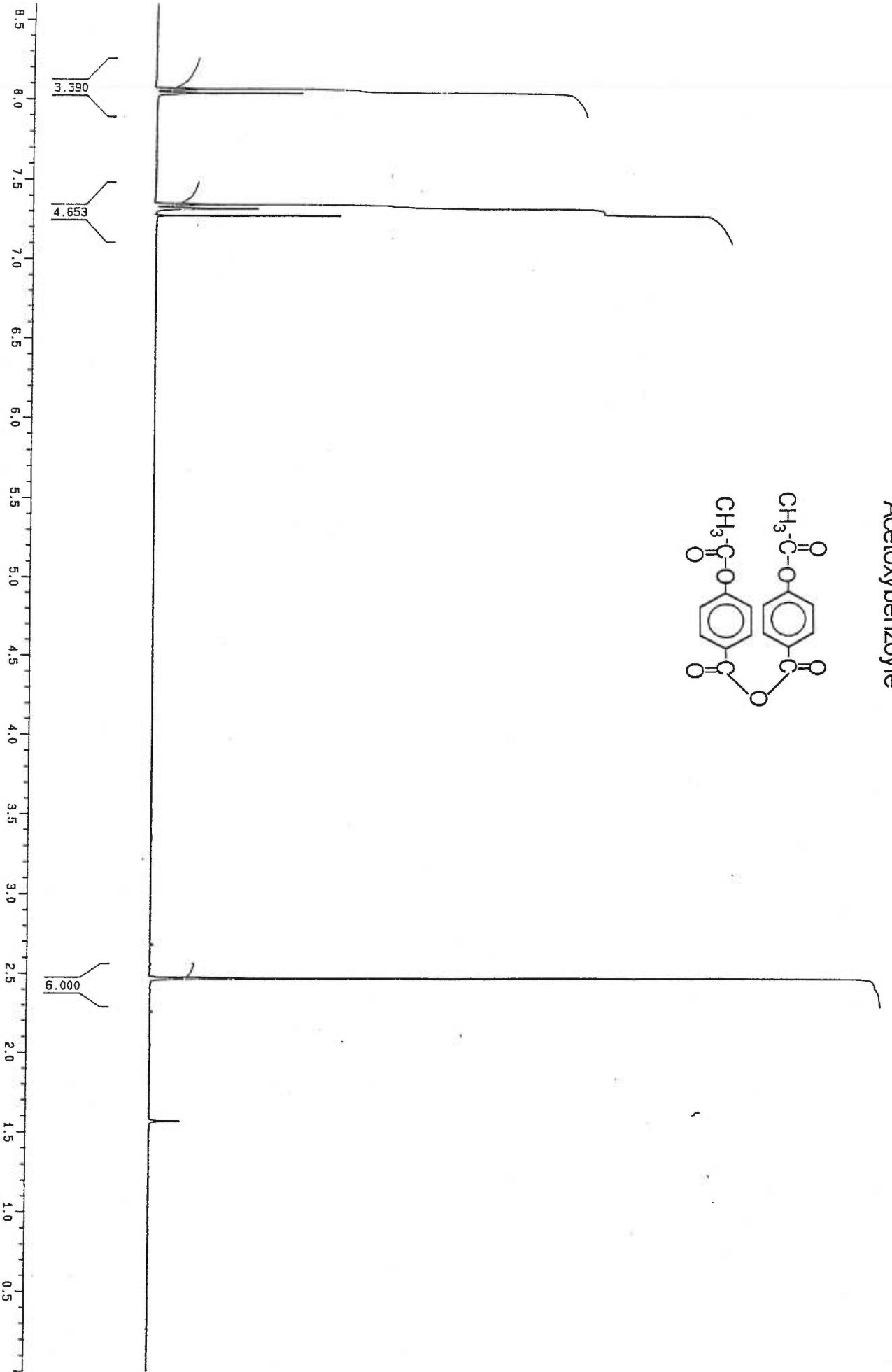
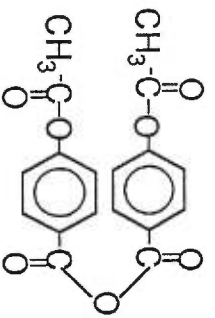


WAVENUMBERS

600.0

ANNEXE III

Acétoxybenzoyle



N-butyryl chitosane ds = 100%

