

N° d'ordre :

SX-DI 118

Année : 1990

Thèse

présentée à

T

L'Université Jean Monnet de Saint-Etienne

Faculté des Sciences et Techniques

pour obtenir le grade de

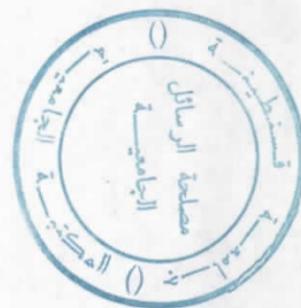
Docteur en Chimie

Spécialité : Chimie des Matériaux Macromoléculaires

par

CHA/2185

Nafa CHAFI



SYNTHESES, CARACTERISATIONS ET HYDROLYSES DE NOUVELLES FORMES GALENIQUES AVEC DES POLYMERES SUPPORTS DE MEDICAMENTS. ETUDE DE LA LIBERATION CONTROLÉE DANS UN MILIEU GASTRIQUE DE pH=1.2. MODELISATION DES TRANSFERTS DE MATIERES.

Soutenue le Juillet 1990, devant le jury composé de :

- Mr A. MESLI : Professeur, Université de SIDI-BEL-ABBES (Algérie).
- Mr J.P. MONTHEARD : Professeur, U.F.R. de SAINT-ETIENNE.
- Mr J. PAULET : Docteur en Pharmacie, Président du Conseil Régional de l'ordre des Pharmaciens.
- Mr J.M. VERGNAUD : Professeur, U.F.R. de SAINT-ETIENNE.

Handwritten text at the top of the page, possibly a title or header, which is mostly illegible due to fading and bleed-through.

Handwritten text on the left side of the page, possibly a date or a reference number, which is mostly illegible.

Handwritten text in the middle of the page, possibly a main heading or a section title, which is mostly illegible.

Handwritten text in the lower middle of the page, possibly a list or a set of notes, which is mostly illegible.

Handwritten text at the bottom of the page, possibly a signature or a footer, which is mostly illegible.

Chimie

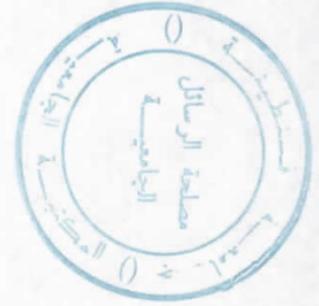


114



A la mémoire de mon père.

A la mémoire de mon frère, Rachid.



A ma mère.

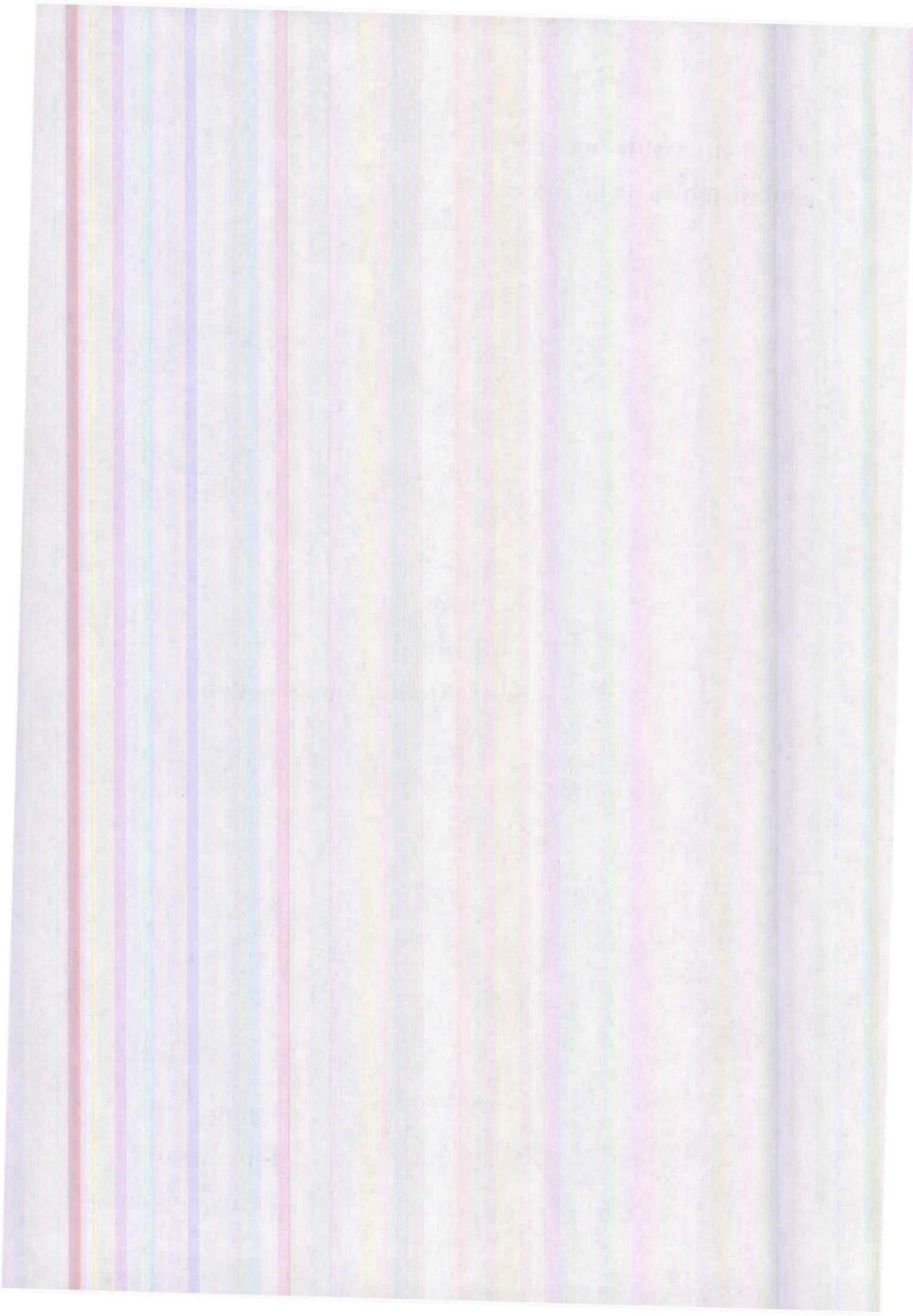
A ma femme.

A mes enfants, Lynda et Ouali

A mon frère.

A mes soeurs.

A tous mes amis.



Ce travail a été entièrement réalisé au Laboratoire de Chimie Organique Macromoléculaire de la Faculté des Sciences et Techniques de l'Université Jean Monnet de Saint-Etienne, dirigé par Monsieur le Professeur J.P. Montheard.

Avant d'aborder les résultats de ce travail, je suis heureux de pouvoir remercier tous ceux qui s'y sont intéressés et tous ceux qui m'ont aidé à le réaliser.

Je remercie vivement Monsieur le Professeur J. P. Monthéard de m'avoir accueilli dans son laboratoire et de m'avoir proposé ce sujet. Qu'il trouve ici mon respect et ma profonde gratitude pour les conseils, remarques et encouragements bienveillants, qu'il n'a cessé de me prodiguer tout au long de ce travail.

Je remercie très chaleureusement Monsieur le Professeur J.M. Vergnaud, avec qui j'ai étudié les phénomènes de diffusion et les modélisations mathématiques des transferts de matières, et avoir accepté d'être le rapporteur. Qu'il soit assuré de ma très grande considération.

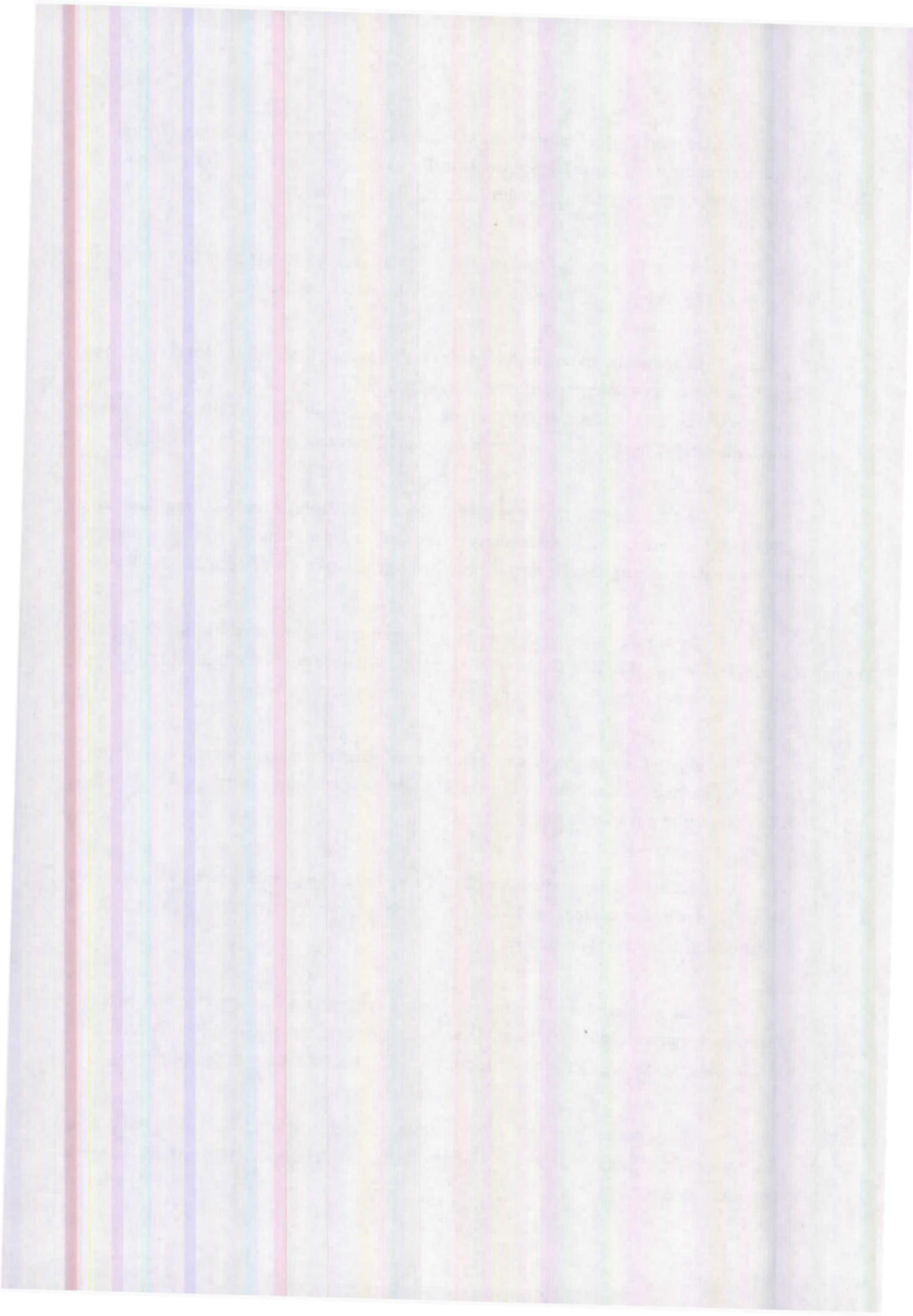
Je suis très touché par la marque d'intérêt que Monsieur A. Mesli, Professeur, Recteur de l'Université de Sidi-Bel-Abbès (Algérie), a témoigné pour cette thèse et m'honore en acceptant de venir à Saint-Etienne juger ce travail. Je l'en remercie vivement.

J'adresse également mes respectueux remerciements à Monsieur J. Paulet, Docteur en Pharmacie, Président du Conseil Régional de l'Ordre des Pharmaciens, d'avoir bien voulu examiner ce travail et de siéger au jury.

Enfin, je salue la mémoire de feu J.Y. Armand pour son aide dans la résolution des problèmes informatiques et Monsieur C. Heim pour sa sympathique aide dans la caractérisation des produits synthétisés.

Et pour terminer, j'exprimerai toute ma sympathie à l'ensemble de mes collègues de laboratoire parmi lesquels j'ai travaillé tout au long de cette thèse, à Monsieur Douplat, pour son travail soigné de tirage, et aux fonctionnaires du Consulat d'Algérie de Saint-Etienne.

Je ne saurais oublier les responsables de l'Université de Sidi-Bel-Abbès, et de la formation de l'Enseignement Supérieur Algérien, de m'avoir détaché de mes fonctions durant la préparation de cette thèse.



Liste des Symboles .

- [A] : Concentration en Amorceur .
- Abs : Absorbé.
- Arom. : Aromatique.
- C : Concentration en Mole.l⁻¹.
- C_d : Concentration de la fraction diluée (Mole.l⁻¹).
- C_R : Concentration réelle de la fraction prélevée (Mole.l⁻¹).
- C_S : Constante de transfert au Solvant .
- C_t : Constante de transfert à l'Agent de Transfert .
- D.O : Densité Optique .
- D.P.: Degré de Polymérisation.
- d : Doublet (RMN).
- D : Coefficient de Diffusion (cm².sec⁻¹).
- F : Forte .
- f : Fine ou Faible .
- K : Catalyseur.
- l : Large (IR).
- l : Largeur de la cellule en Quartz (l=1 cm).
- lib. : Libéré.
- liq. : Liquide.
- litt. : Littérature.
- m : Moyenne (IR).
- m' : Multiplet (RMN).
- MM_{AA} : Masse Molaire de l'Agent Actif étudié.
- [M] : Concentration en Monomère.
- Med. : Médicament.
- M_i ou M₀ : Masse Initiale (t=0).



M_t : Masse à l'instant t .

M_∞ : Masse à l'Equilibre.

n : Ordre de réaction .

q : Quadruplet (RMN).

q.s.p. : Quantité suffisante pour.

R.L : Leichtdurchlässig (Hydrophile).

R.S : Schwerdurchlässig (Hydrophobe).

[RSH] : Concentration en Agent de transfert .

[S] : Concentration en Solvant.

s : Singulet (RMN).

t : Temps.

t : Triplet (RMN).

V_a : Vitesse d'Amorçage.

V_d : Volume de Dilution.

V_p : Vitesse de Polymérisation.

α, β : Coefficients Stoechiométriques des Monomères dans Copolymères.

ϵ : Coefficient d'Extinction Moléculaire ($\text{l.Mole}^{-1}.\text{cm}^{-1}$).

λ' : Longueur de la chaîne macromolécule.

λ'' : Constante reliant le DPn au rapport V_p/V_a .

λ_{max} : Longueur d'Onde présentant un maximum d'absorption en U.V en nm.

ϕ : Noyau Benzénique.



Introduction

Générale

L'emploi de polymères dans le domaine pharmaceutique a fait l'objet d'un développement croissant en raison des nombreuses applications thérapeutiques (1-4). Le développement de tels systèmes thérapeutiques, permettant une libération contrôlée du médicament, dans une période de temps définie, représente une voie significative dans l'optimisation de l'effet retard ou prolongé du principe actif (5-6).

Les premières études ont été consacrées à la fixation de médicaments sur des monomères éthyléniques qui étaient ensuite polymérisés, en même temps, qu'étaient abordés les problèmes de toxicité des produits ainsi préparés (7-8).

Les nouveaux systèmes thérapeutiques offrent particulièrement de nombreux avantages par rapport aux formes galéniques traditionnelles, dans le sens où ils permettent d'obtenir des taux constants de médicament dans le sang sur des périodes plus longues dans la zone thérapeutique

L'une des applications les plus importantes est liée à l'effet retard ou prolongé du médicament, c'est à dire l'étalement dans le temps de son action thérapeutique après absorption ou injection. De tels systèmes permettent à la fois, non seulement d'accroître la durée thérapeutique, mais également permettre des traitements avec des substances pharmacologiques actives qui ne pourraient être utilisées dans les formes galéniques traditionnelles, à cause par exemple de leur toxicité. Dans ce cas précis, l'importance d'une forme galénique ne réside pas seulement dans la dose totale à administrer, mais également dans le taux et la durée de l'administration.

La distribution du médicament dans l'organisme peut seulement être en équilibre quand la vitesse d'administration est constante et égale à la vitesse d'élimination, au delà d'une période donnée. Aussi, une étude des facteurs affectants le taux et la vitesse de libération du médicament, dans ses formes variables physico-chimiques, est sûrement d'une très grande importance.

Le principe de l'effet retard ou prolongé d'un médicament consiste à ralentir le processus de libération et à l'étaler dans une période de temps plus importante.

Quelques études ont été faites dans le but d'obtenir de telles formes galéniques permettant une libération prolongée du principe actif dans le temps.

Kopecek et al. ont étudié la polymérisation et la copolymérisation des **N-Méthacryloyl oligopeptides** résultant de la fixation d'acides aminés (L-leucine et la L-phénylalanine) sur des **dérivés méthacryliques** (51) et ont abondamment étudié la cinétique d'hydrolyse enzymatique d'haptènes fixés sur des copolymères du **N-(2-hydroxypropyl)-méthacrylamide** (HPMA) par des chaînes oligopeptidiques biodégradables (52-53).

Des **amines** telles que la **Phényléthylamine**, l'**Amphétamine** ont été fixées sur des supports **méthacryliques** (7). Les **Acrylamides** ou les **Méthacrylamides** ont été souvent employés comme monomères supports à de nombreux médicaments (54-57).

Ces nouveaux monomères "dérivés" de médicaments permettent d'obtenir des polymères supports thérapeutiques facilement hydrolysables, offrent plus d'avantages par :

- leur possibilité à être **copolymérisés**, afin d'établir de nouvelles propriétés physico-chimiques.

- un degré de **substitution plus grand**, souvent proche de 100%.
- un meilleur **rendement** dans la libération du médicament.
- une meilleure connaissance des polymères ou matrices supports.

Plus récemment, Ringsdorf (58) a proposé et décrit un nouveau modèle type d'**association polymère-médicament**. La chaîne macromoléculaire, peut être stable ou biodégradable, devrait comporter **trois groupes modulaires**:

- un module permettant d'assurer la **solubilité** de l'ensemble dans l'eau ou les lipides.
- un module permettant de **fixer** le médicament sur la chaîne, et enfin
- un module de **transport**, voire même de ciblage destiné à assurer sa distribution et si possible son acheminement vers des sites récepteurs privilégiés.

Le module de fixation peut être un simple bloc polyfonctionnel, mais il est quelquefois utile, voire nécessaire d'introduire une molécule relais bifonctionnelle entre le médicament et la chaîne (molécule "espaceur"), permettant d'en moduler la fixation.

Cette molécule espaceur favorisera la libération du médicament avec ou sans catalyse enzymatique, car elle permet d'éviter toute **interaction** entre les deux molécules de base (polymère support et le médicament) (23)(46)(59). Bien que l'on puisse discuter de l'hypothèse d'additivité qu'il implique, le modèle de Ringsdorf résume l'ensemble des conditions que doit remplir le support polymérique.

Des travaux similaires ont été effectués par J. Kopecek et al., qui ont utilisé comme macromolécule **porteuse** des copolymères du **N-(2-Hydroxypropyl)-méthacrylamide** (30-33), l'hydrolyse enzymatique a été abordée en utilisant la **Chymotrypsine** comme catalyseur (60).

Plus récemment, Duncan et al. (1)(61) ont complété ces propositions pour les substrats susceptibles d'être véhiculés par le sang et aptes à libérer le principe actif au niveau de la cellule cible. Dans ce cas, l'association polymère-médicament devra être soluble, inerte vis à vis des constituants sanguins, non immunogène et biodégradable.

Dans tous les cas le polymère ou ses métabolites devront être éliminés, car l'un des effets secondaires préjudiciables à l'emploi des polymères est certainement leur aptitude à **s'accumuler dans les tissus ou organes**. Cette accumulation est essentiellement fonction, pour la plupart des polymères de synthèse déjà employés, de leur **masse molaire**. Elle est d'autant plus **importante** que celle-ci est **plus élevée** (41).

Enfin, indépendamment de la méthode retenue pour transporter le principe actif, la toxicité des supports macromoléculaires a été également étudiée (62-65).

En règle générale des systèmes de **faibles masses** s'avèrent **inoffensifs** et des dérivés de types **Acryliques** ou **Méthacryliques** ont été proposés comme supports potentiels (65-67).

Notre travail est axé particulièrement sur la **synthèse** et la **caractérisation** de nouveaux **polymères supports** pouvant libérer différents principes actifs dans un **milieu acide**, reproduisant l'**acidité du milieu gastrique**.

Une autre partie portera sur la **diffusion** de ces principes actifs à travers une **matrice polymère d'Eudragit RL**, formant ainsi des formes galéniques, les **polymères supports** se trouvant **dispersés** dans cette matrice à double effet retard.

Deux fonctions ont été étudiées: la fonction **ANHYDRIDE** (le principe actif est relié au polymère de base par une liaison type anhydride) et la fonction **AMIDE** (le principe actif étant relié au polymère de base par une liaison type amide ou peptidique).

En conséquence, nous adopterons le plan suivant:

PARTIE I

I - Introduction sur les formes galéniques:

** Classification et Choix de la matrice d'Eudragit RL.*

II - Conditions et Techniques Expérimentales.

II-1 : Caractéristiques des différents agents actifs choisis.

II-2 : Conditions Opératoires et Facteurs influençants les transferts de matières:

- II-2-1 : L'Agitation.
- II-2-2 : La Température.
- II-2-3 : La Nature du milieu et pH.

II-3 : Mode Opératoire :

II-3-1 : Recherche de λ_{max} .

II-3-2 : Calcul de ϵ .

II-3-3 : Préparation :

- II-3-3-1 : Polymère Support.
- II-3-3-2 : Forme Galénique.

II-3-4 : Analyse des Quantités Transférées .

- II-3-4-1 : Analyse des prélèvements par UV.
- II-3-4-2 : Calcul de la Masse Transférée:
 - * du polymère support.
 - * de la forme galénique.

III- Etude Théorique :

Introduction , Rappel de la loi de Fick , Application du Modèle.

PARTIE III

SYNTHESE, CARACTERISATION, HYDROLYSE et MODELISATION.

I- Introduction.

II- Les POLYANHYDRIDES :

II-1 : Principe actif : le 4-Méthoxy-acide Benzoïque :

- II-1-1: Synthèse et Caractérisation du monomère support.
- II-1-2: Synthèse et Caractérisation du polymère support.
- II-1-3: Cinétique et Diffusion.
- II-1-4: Modélisation.
- II-1-5: Conclusion.

II-2 : Principe actif : l'Acide o-Acétyle-Salicylique :

II-2-1: Synthèse et Caractérisation du monomère support.

II-2-2: Synthèse et Caractérisation du polymère support.

II-2-3: Cinétique et Diffusion.

II-2-4: Modélisation / Simulation.

II-2-5: Conclusion.

II-3 : Principe actif : la Salicylate de Sodium :

II-3-1: Synthèse et Caractérisation du monomère support.

II-3-2: Synthèse et Caractérisation du polymère support.

II-3-3: Cinétique et Diffusion.

II-3-4: Modélisation / Simulation.

II-3-5: Conclusion.

III- Les POLYMETHACRYLAMIDES et les POLYACRYLAMIDES :

III-1 : Introduction.

III-2 : Partie Expérimentale :

III-2-1: Principe actif: l'Aniline :

III-2-1-1: Synthèse et Caractérisation du monomère support.

III-2-1-2: Synthèse et Caractérisation du polymère support.

III-2-2: Principe actif: le 2-Amino-Thiazole 1,3 :

III-2-2-1: Synthèse et Caractérisation du monomère support.

III-2-2-2: Synthèse et Caractérisation du polymère support.

III-2-3 : Principe actif: la Phényléthylamine :

III-2-3-1: Synthèse et Caractérisation du monomère support.

III-2-3-2: Synthèse et Caractérisation du polymère support.

III-2-4 : Principe actif: la Sulfanilamide :

III-2-4-1: Synthèse et Caractérisation du monomère support.

III-2-4-2: Synthèses et Caractérisations des copolymère supports.

III-2-5 : Principe actif: l'Ephédrine :

III-2-5-1: Synthèse et Caractérisation du monomère support.

III-2-5-2: Synthèses et Caractérisations des copolymères supports.

III-2-6 : Réaction de Modification de Structure initiale.

III-3 : CINÉTIQUES DE LIBÉRATION DES PRINCIPES ACTIFS (1-6) :

III-3-1 : Introduction.

III-3-2 : Résultats et Discussion sur :

III-3-2-1: Hydrolyse des polymères IIa, IIb et IIIa, IIIb.

III-3-2-2: Influence de la Masse Moléculaire Moyenne sur la Cinétique de Libération : Polymère IVa.

III-3-2-2-1: Introduction.

III-3-2-2-2: Polymérisations du monomère 4a.

III-3-2-2-3: Hydrolyses des polymères supports IVa.

III-3-2-3: Influence du Substrat.

III-3-2-4: Influence de la Catalyse Enzymatique.

III-3-2-5: Hydrolyses des Copolymères Va₁, Va₂ et VIa₁, VIa₂, VIa₃.

III-3-2-5-1: Hydrolyses des copolymères Va₁ et Va₂.

III-3-2-5-2: Hydrolyses des copolymères VIa₁, VIa₂ et VIa₃.

III-3-2-6: Hydrolyses du principe actif acétylé 7a.

III-4 : ÉTUDE COMPARATIVE DE LA DIFFUSION OU DU RELARGAGE DU 2-AMINO-THIAZOLE 1.3 /

III-4-1: Introduction.

III-4-2: Hydrolyses des polymères supports IIIa et IIIb ; et Hydrolyse du médicament Acétylé 7a.

III-4-3: Hydrolyses des Formes Galéniques.

III-4-4: Traitement et Modélisation Mathématique.

III-4-5: Conclusion.

IV- CONCLUSION GENERALE ET PERSPECTIVES.

V- BIBLIOGRAPHIE.

**VI- ANNEXES : Rappel : Polymérisation Radicalaire / Cinétique.
Techniques Spectrales : RMN, IR et UV.
GPC , DSC.**



PARTIE I

I- Introduction sur les formes galéniques:

Dans la littérature (68-71) , il apparaît que de nombreux types de formulation à libération contrôlée, modifiée ont été envisagés; il est possible de les classer selon plusieurs catégories :

- Formes à libération retardée :

Le début de la réaction présente un temps de latence par rapport à la forme conventionnelle. Il s'agit principalement des formes gastro-résistantes ou entériques, qui sont destinées à éviter la libération du principe actif dans l'estomac.

- Formes à libération répétée :

Avec une prise unique, on obtient une libération semblable à celle correspondant à des prises répétées d'une forme conventionnelle.

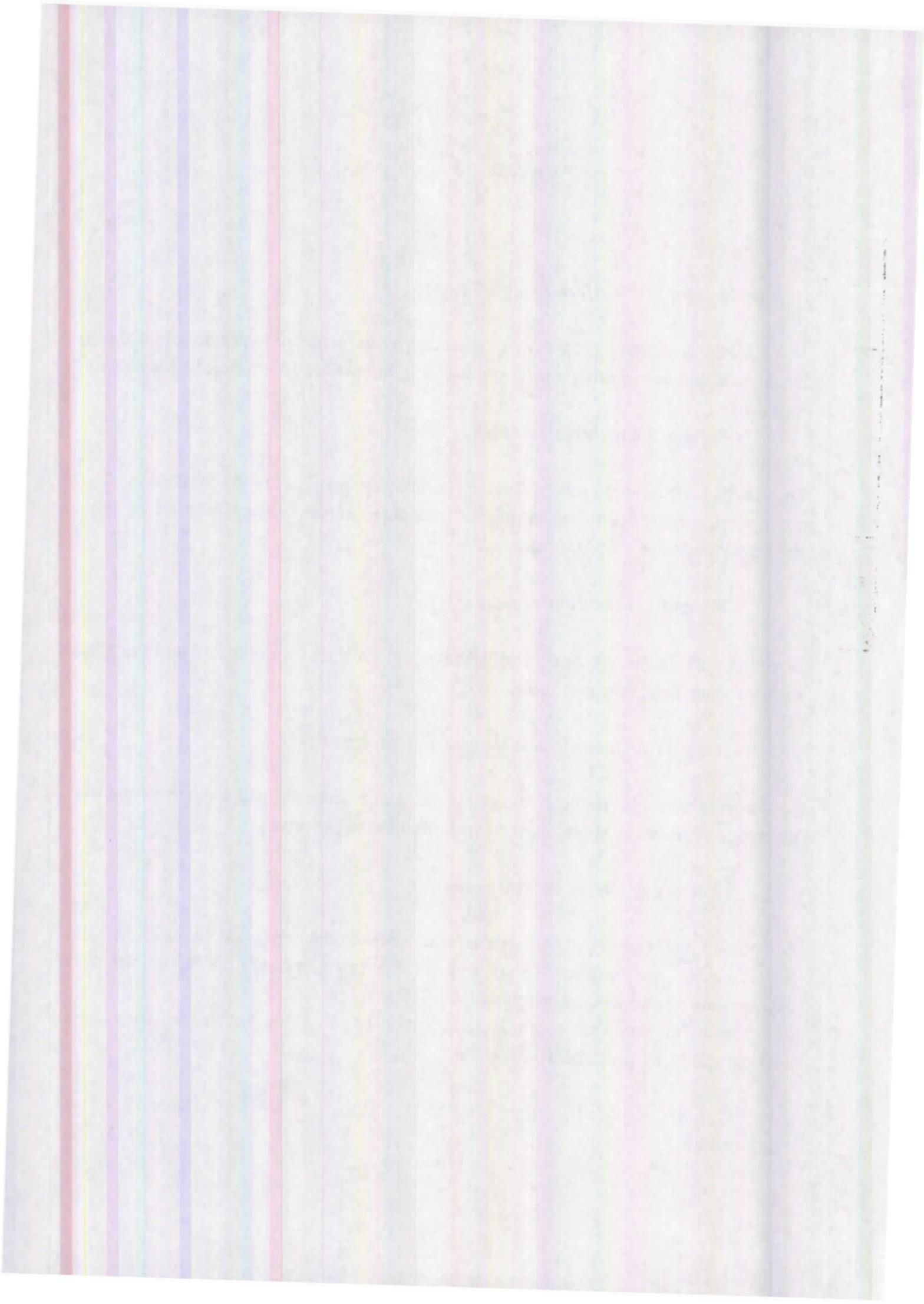
- Formes à libération prolongée (ou progressive) :

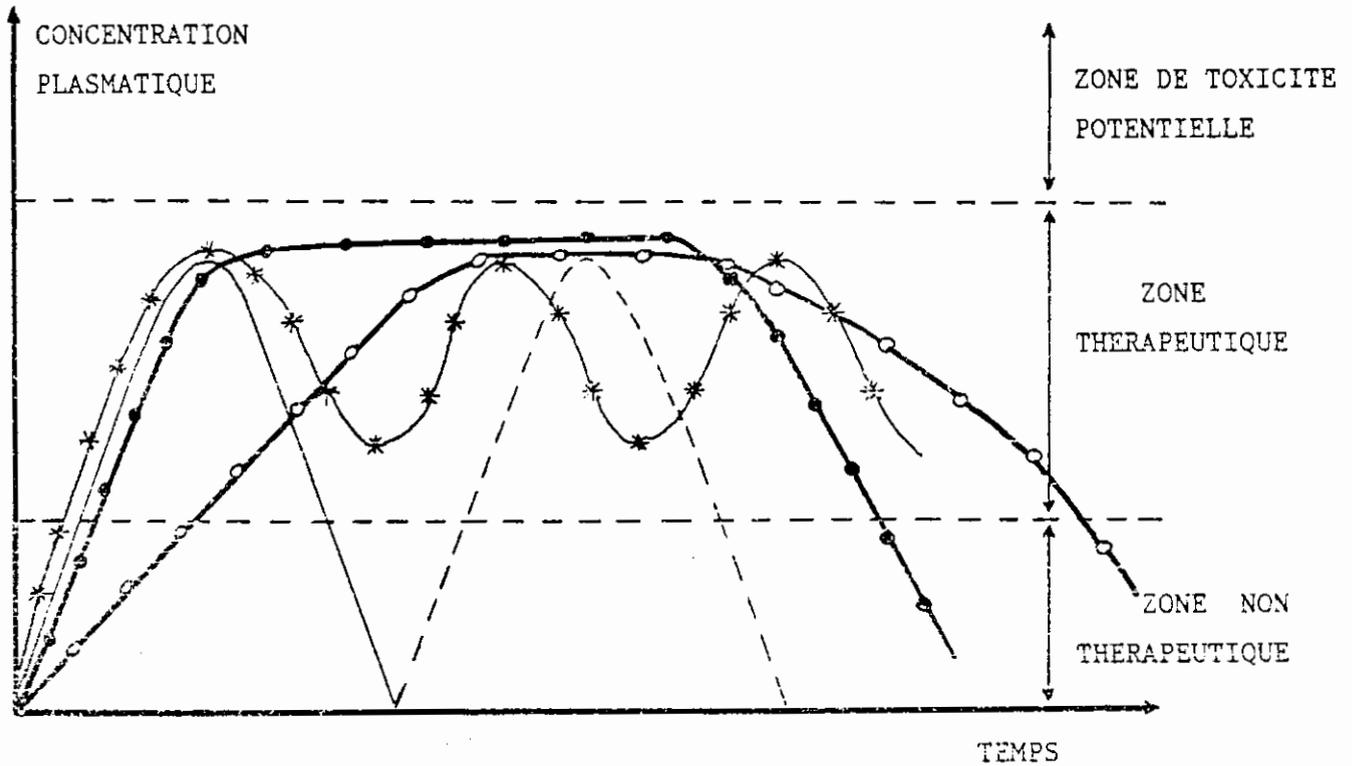
La concentration plasmatique efficace est maintenue beaucoup plus longtemps, mais on observe une diminution de concentration après obtention du maximum.

- Formes à libération soutenue :

La concentration plasmatique efficace est maintenue constante pendant un temps long. La libération suit une cinétique d'ordre zéro, la vitesse de libération est constante, donc indépendante du temps, ce qui représente le cas "idéal".

La figure qui suit représente les profils de concentrations plasmatiques obtenues à partir de ces différentes formes à libération modifiée (72).





* Profil des Concentrations Plasmatiques obtenues à partir des différentes formes à libération modifiée.

- : forme conventionnelle.
- : forme à libération retardée.
- *-*-*-* : forme à libération répétée.
- o-o-o-o- : forme à libération prolongée.
- : forme à libération soutenue.

Ces formes galéniques à libération modifiée peuvent être classées en (73) :

- Systèmes monolithiques :

Le principe actif est dissout ou dispersé dans un polymère jouant le rôle de matrice. La libération se fait, soit par l'intermédiaire de transferts de matières de types diffusionnels, soit par la dégradation progressive de la matrice.

- Systèmes "réservoirs" :

Le principe actif, contenu dans une matrice polymère, est enveloppée par une autre membrane.

L'enrobage du système réservoir peut être constitué par :

- un matériau poreux, qui retient l'agent actif dans ses pores.
- un matériau qui subit une érosion chimique ou biologique (exemple: la Gélucire).
- une membrane hémiperméable qui engendre la formation d'un gradient osmotique.

La vitesse de libération est dépendante :

- des concentrations du principe actif contenu dans le réservoir et à l'extérieur.
- de l'épaisseur de la membrane.
- de la diffusivité du principe actif dans le polymère.
- des interactions chimiques entre le polymère et le principe actif.
- de la dureté des polymères et de la masse moléculaire du principe actif.

L'Absorption par voie **orale** étant largement utilisée, nous avons choisi d'étudier la cinétique d'hydrolyse de fonctions **amides** et de fonctions **anhydrides** fixées sur des supports macromoléculaires **acryliques** et **méthacryliques**.

Cette réaction d'hydrolyse étant une réaction de modification de polymère, donc sensible aux effets stériques (74) liés à la masse moléculaire, nous avons choisi de préparer des monomères éthyléniques fonctionnalisés porteurs de médicaments ou de modèles organiques, puis de les polymériser de manière à obtenir, dans certains cas, des produits de faibles masses moléculaires.

Ces polymères supports ont été dispersés dans une matrice d'Eudragit RL, formant ainsi des formes galéniques à double effet retard.

Les cinétiques d'hydrolyse ont été réalisées dans un milieu de pH=1,2, reproduisant l'acidité du liquide gastrique présent dans le milieu stomacal.

La stratégie choisie dans le cadre de notre étude consiste à préparer de nouvelles formes galéniques, à savoir la **synthèse** et la **caractérisation** de polymères supports de principes actifs, et d'utiliser les propriétés d'absorption d'une matrice polymère : **L'EUDRAGIT RL**.

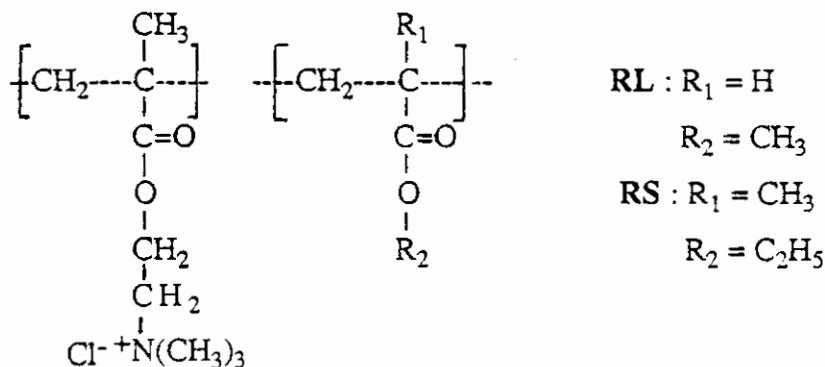
• Choix de la Matrice d'Eudragit RL :

Le polymère utilisé, dans notre étude, comme matrice nécessaire à la formation de formes galéniques est un **copolymère méthacrylique**, très souvent employé dans le domaine pharmaceutique.

Il en existe deux types : l'**Eudragit RS** et l'**Eudragit RL** (75).

Ces produits sont surtout utilisés pour la réalisation de formes pharmaceutiques orales à libération lente (comprimés, dragées, granulés et pellets).

Les **Eudragits RL** et **RS** sont des **copolymères de diméthylamino-éthyl-méthacrylate** et d'**esters neutres d'acide méthacrylique**, de teneur faible en groupements d'Ammonium quaternaire :



Le rapport entre le nombre de groupements Ammonium quaternaires et le nombre de groupements esters neutres d'acide méthacryliques est pour **RL** de 1/20 et de 1/40 pour **RS**. Le poids moléculaire moyen est d'environ 150.000.

Les Eudragits RL et RS possèdent les propriétés suivantes :

- tous deux sont **insolubles** dans l'eau et les sucs **gastro-intestinaux**, mais ils gonflent et deviennent **perméables** dans ces liquides, ce qui permet une **libération** des principes actifs par **diffusion**.

- la perméabilité des enrobages Eudragit RL et RS est **indépendante du pH**, ce qui entraîne une libération du principe actif pratiquement indépendante du milieu et donc constante tout au long du tractus gastro-intestinal.

- les Eudragit RL et RS sont miscibles en toutes proportions, ce qui permet d'ajuster la perméabilité en modifiant le rapport RL/RS.

- ils sont d'une mise en oeuvre rapide et aisée. Ils permettent d'obtenir des résultats reproductibles et correspondent à une technologie galénique moderne pour l'obtention de formes à libération lente.

Les lettres **RL** (**Leichtdurchlässig: hydrophile**) et **RS** (**Schwerdurchlässig, hydrophobe**) indiquent le degré de perméabilité de ces produits d'enrobage dans le tractus gastro-intestinal.

Pour toutes nos formes galéniques, nous avons utilisé l'**Eudragit RL**, présenté sous forme de poudre fine contenant 0,5% de talc, en tant qu'agent d'écoulement. Il provient de la Société Allemande **Röhm-Pharma**.

CONDITIONS ET TECHNIQUES EXPERIMENTALES.

Nous décrivons dans ce paragraphe tout d'abord les caractéristiques des différents agents actifs utilisés dans notre travail, ainsi que la méthode de préparation des différentes formes galéniques sphériques, et enfin exposons les méthodes permettant l'analyse des quantités de matières transférées dans le temps (agent actif et liquide gastrique reconstitué de pH=1,2).

On désignera tout au long de ce travail, sous le terme "**formes galéniques**", les formes obtenues par le mélange **agent actif-polymère** (copolymère) d'enrobage (Eudragit).

Ces formes galéniques étudiées sont simplement constituées, soit avec l'agent actif dispersé dans une matrice d'Eudragit RL, soit avec l'agent actif gréffé sur un polymère support et dispersé dans de l'Eudragit RL.

Toute influence possible qui serait due à la présence d'autres constituants est ainsi supprimée.

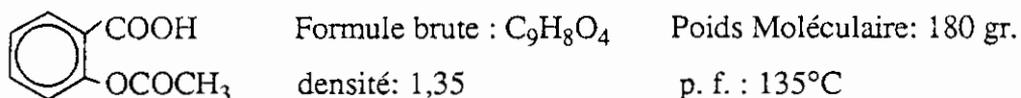
Les différents agents actifs choisis sont :

- 1)- le **4-Méthoxy-Acide Benzoïque** (modèle organique).
- 2)- l'**Acide Acétyl-Salicylique**.
- 3)- le **Salicylate de Sodium**.
- 4)- l'**Aniline** (modèle organique).
- 5)- l'**Ephédrine**.
- 6)- la **Sulfanilamide**.
- 7)- le **2-Amino-Thiazole 1,3**.
- 8)- la **Phényléthylamine**.

Ces agents actifs ont été fixés sur des **Chlorures d'Acryloyle** ou de **Méthacryloyle** et polymérisés par la suite pour donner des polymères supports.

II-1 : Caractéristiques des différents agents actifs choisis :

II-1-1 : Acide o-Acétyle-Salicylique :



Préparé souvent par acétylation de l'acide salicylique avec l'anhydride acétique, en utilisant une petite quantité d'acide sulfurique comme catalyseur.

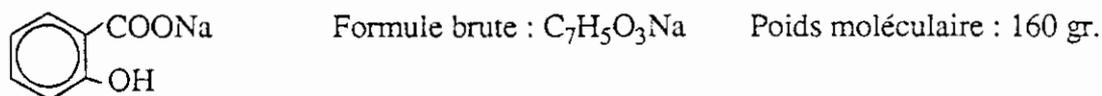
Sans odeur, mais l'humidité de l'air l'hydrolyse graduellement en acide salicylique et en acide acétique. Très stable dans un milieu sec.

1 gramme se dissout dans 300 ml d'eau à 25°C, dans 100 ml à 37°C.

Les sels organiques de l'acide acétyl-salicylique sont solubles dans l'eau, mais se décomposent rapidement.

Utilisé en médecine comme **Analgésique, Antipyrétique, Antirhumatismal.**

II-1-2 : Le Salicylate de Sodium :

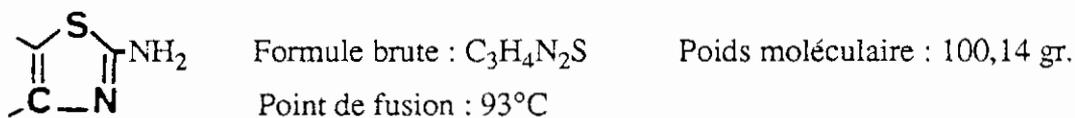


Il se présente sous forme de poudre blanche, fine, soluble dans l'eau : 111 gr dans 100 ml d'eau froide et 125 gr dans 100 ml d'eau chaude.

Signalons qu'en milieu acide (milieu gastrique) , il se trouve en partie sous forme d'acide salicylique, qui est beaucoup moins soluble (20 gr pour 100 ml d'eau à 37°C).

Utilisé anciennement à très forte dose (plusieurs grammes par jour) en **thérapeutique** comme **Antirhumatismal.**

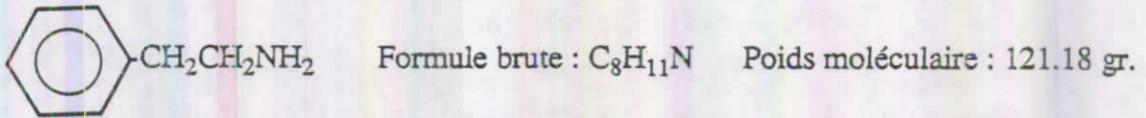
II-1-3 : Le 2-Amino-thiazole :



Il se présente sous forme de paillettes de couleur marron. Soluble dans l'eau chaude, faiblement soluble dans l'eau froide, alcool et ether.

Utilisé en médecine comme agent **Antithyroïdien**, vendu sous le nom d'**Abadol** ou **Basedol.**

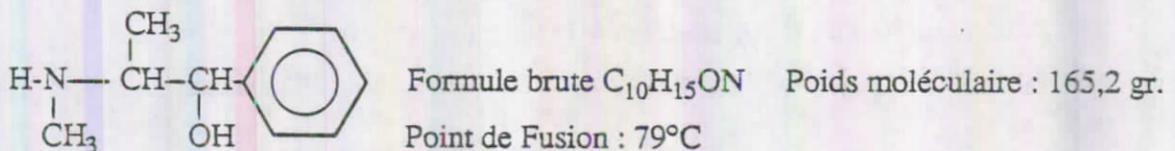
II-1-4 : La Phényléthylamine :



Extraite à partir des huiles d'amandes amères. Préparée par la réduction de Benzylcyanide avec du sodium et de l'alcool, ou par simple réduction en présence de Nickel de Raney.

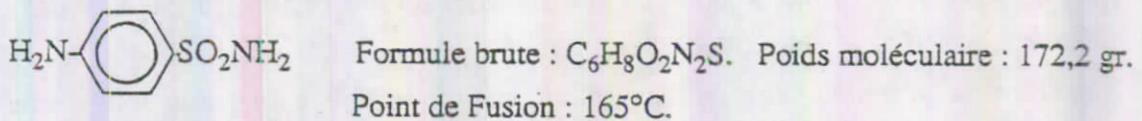
Absorbe le CO_2 de l'air. Base forte, soluble dans l'eau et toxique pour l'homme, irrite la peau. Employé en médecine vétérinaire.

II-1-5 : l'Ephédrine :



Se présente sous forme de poudre blanchâtre. Matière hygroscopique, soluble dans l'eau. Formes isomères en d et l. Utilisé en médecine comme agent sympathomimétique, comme agent vasoconstructeur, et antiallergique. A des effets secondaires: nervosité, insomnie, maux de tête et palpitations.

II-1-6 : La Sulfanilamide :



Poudre cristalline de couleur blanche, soluble dans l'eau (7,5 gr/l à 25°C , 13 gr/l à 35°C et 17 gr/l à 40°C).

Utilisé surtout pour les animaux (vétérinaire) contre certaines infections dues aux streptocoques et staphylocoques.

II-2 : Conditions opératoires et Facteurs influençant les transferts de matières :

Les expériences sont effectuées dans un flacon, avec une agitation contrôlée. Les billes (formes galéniques) , de masse approximative 400 mg, sont placées dans un support en fibres de verre et immergées dans 100 ml de liquide gastrique reconstitué de pH=1,2, et maintenu à 37°C à l'aide d'un bain thermostaté, muni d'une agitation magnétique.

Les mêmes expériences sont faites en immergeant le polymère support, sous forme d'une fine poudre, dans le liquide gastrique, dans les mêmes conditions opératoires de pH, de température et d'agitation, que celles utilisées pour les formes galéniques; ceci nous a permis particulièrement d'étudier le relargage de l'agent actif dans le cas d'un polymère support, dans le cas d'une simple dispersion de l'agent actif pur dans une matrice polymère d'Eudragit RL.

Pour une meilleure reproductibilité des phénomènes observés, les conditions dans lesquelles sont effectuées nos mesures devraient être identiques et répétitives.

Nous nous sommes efforcés de tenir compte des facteurs influençant les transferts de matières, en les maintenant constants au cours des diverses expériences.

Plusieurs facteurs peuvent influencer les transferts de matières, leur connaissance nous permettra une mise au point d'une méthode d'étude, visant les trois objectifs suivants :

- obtention de mesures reproductibles.
- manipulation de mise en oeuvre facile.
- création de conditions expérimentales se rapprochant le plus possible des conditions physiologiques.

C'est pourquoi, certains paramètres doivent être gardés constants au cours d'une manipulation et être identiques à l'autre (reproductibles) :

Ces paramètres sont :

- **La forme galénique** : constituée du même principe actif, et du même polymère support (provenant de la même polymérisation) et de la même matrice d'enrobage (l'Eudragit RL).

- **Les conditions de synthèses et de fabrication** : même conditions opératoires (Cf. paragraphe II-2-1, page 19).

- **La composition du milieu d'étude** : il s'agit d'un milieu digestif artificiel.

La composition du milieu gastrique artificiel (pH=1,2) est la suivante (77) :

- HCl 1N 80 cm³
- NaCl 2 gr.
- Eau distillée q. s. p. 1000 cm³

et celle du milieu intestinal (pH 7,5) (77) :

- Phosphate monopotassique : 6,8 gr.
- NaOH 0,2 N
- Eau Distillée q. s. p. 1000 cm³

Les deux compositions sont conformes aux normes décrites par la pharmacopée Américaine U.S. P XX.

- Les Enzymes : **Pepsine et Albumine:**

- **Pepsine** : N° P-7000 - Lot 97F-0865 de SIGMA Chemical Compagny.
1/10 000 - 536 unités/mg solide - Pepsine de la muqueuse stomacale du porc.

- **Albumine** : N° A-3154 - Lot 56F-0308 de SIGMA Chemical Compagny.
Albumine d'oeufs.

- **L'agitation** : agitation constante et contrôlée à l'aide d'un agitateur magnétique (600 rpm).

- **Le support bille** : en fibres de verre, permettant une bonne agitation et circulation du liquide autour de la forme galénique, et évite les chocs de la "bille" avec le barreau aimanté.

- **La température** : maintenue constante grâce à un bain-marie thermostaté à 37°C

- **La longueur d'onde maximale** : Appareil U.V. calibré à λ_{max} de l'agent actif en cours d'étude.

- **Protocole opératoire de prélèvements et de dilutions** : Identique d'une manipulation à l'autre (Cf. protocole décrit en pages 23, 24).

II-2-1 : L'Agitation :

La non agitation du milieu réactionnel entraînera la formation d'un gradient de concentration à l'intérieur de la solution, donc source d'erreur lors des analyses en spectrophotométrie U.V.

Afin de faciliter la modélisation mathématique des phénomènes observés, la concentration de la solution devrait être uniforme en tout point de la solution, et cette uniformité est

maintenue grâce à l'action d'un agitateur magnétique dans le flacon (vitesse de rotation fixée à 600 rpm pour toutes les expériences).

II-2-2 : La Température :

L'influence de la température est très importante sur les transferts de matières (agent actif et liquide). Toutes nos expériences ont été effectuées à température constante 37°C (température du corps humain), à l'aide d'un bain thermostaté; muni d'une agitation magnétique.

Cette influence est d'autant plus grande sur les cinétiques de libération de l'agent actif du polymère support lorsqu'il est directement mis en contact avec le liquide gastrique synthétique, que lorsqu'il est dispersé dans une matrice polymère.

II-2-3 : La Nature du Milieu :

Comme pour la température, la nature du milieu influe énormément sur le transfert de matière; elle intervient sur la solubilité de l'agent actif considéré, en effet il peut le solubiliser plus ou moins.

Nous avons utilisé un milieu réactionnel acide (pH=1,2) dans la plus grande partie de nos expériences, ce pH reproduisant l'acidité du milieu intestinal. Pour une meilleure simulation du milieu digestif, il est même possible d'y ajouter des enzymes ou des sels biliaires.

Le volume du milieu intervient d'une part sur la solubilité de l'agent actif, et d'autre part sur la masse libérée à l'équilibre (temps infini).

Cette influence du volume du liquide conduit à deux méthodes expérimentales:

- Méthode "**non-sink**" : où le volume choisi (100 ml) est utilisé pour tout le test. La concentration en agent actif augmente donc au cours de l'expérience.

- Méthode "**sink**" : le volume est constamment renouvelé par du liquide vierge (le volume utilisé est alors beaucoup plus faible).

L'avantage de la première méthode est d'être beaucoup plus facile à mettre en oeuvre.

Le pH du milieu influe sur la vitesse d'hydrolyse et sur la solubilité de l'agent actif : exemple du salicylate de sodium, soluble dans l'eau, se transforme en milieu aqueux acide en acide salicylique, qui est beaucoup moins soluble.

On sait aussi que le pH varie beaucoup le long du tractus gastro-intestinal (dans l'estomac, il varie de 1 à 3, et dans l'intestin de 5 à 8).

La figure 2 montre les différents pH dans le tractus digestif, avec des temps de séjours approximatifs (78):

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

* fig. 2 : pH et temps de séjour dans le tractus digestif (78).

II-3 : Mode Opératoire :

Stratégie choisie :

La stratégie choisie dans le cadre de notre étude consiste à utiliser les propriétés d'absorption et de désorption d'une matrice polymère et de comparer celles-ci aux propriétés cinétiques de libération de l'agent actif par un polymère support.

Nous étudierons les courbes cinétiques obtenues après hydrolyses des polymères supports dans un premier cas et dans un deuxième cas les cinétiques obtenues par la dispersion des polymères supports d'agent actif dans une matrice polymère qu'est l'Eudragit RL; et enfin pour comparer le tout, nous avons étudié, dans certains cas, des systèmes monolithiques basés sur les transferts d'agents actifs et de liquide à travers la même matrice sphérique d'Eudragit RL.

Avant de procéder à toute hydrolyse, il y a lieu de suivre le protocole expérimental suivant :

II-3-1 : Recherche de λ_{\max} :

Les valeurs de longueur d'onde, présentant un maximum d'absorption pour les différents agents actifs considérés dans notre travail, sont déterminées en faisant les spectres U.V de solutions diluées (10^{-5} - 10^{-6} mole.litre⁻¹) de ces agents actifs dans le milieu réactionnel considéré.

Ces valeurs de λ_{\max} sont maintenues constantes pour toutes les mesures.

Les Appareils utilisés sont de deux types : **BECKMAN DBG** et le **U 1100 V HITACHI**.

II-3-2 : Calcul de ϵ :

La **Densité Optique (D.O)** ou l'**Absorbance (A)** et la **concentration** (mole/litre) sont liées par la loi de **Beer-Lambert**:

$$D.O = \epsilon \cdot C \cdot l = \log(I_0/I) \quad \text{où}$$

I/I_0 est la Transmittance.

ϵ : le Coefficient d'Extinction Moléculaire (l.mole⁻¹.cm⁻¹).

C : la Concentration en mole.litre⁻¹ de la solution.

l : Largeur de la cellule en quartz (1 cm).

A partir de 4 à 5 solutions de concentrations connues, il est possible de tracer les "Droites Etalon", permettant de déterminer les valeurs de ϵ des différents agents actifs, la valeur de ϵ correspond à la valeur de la tangente de la droite représentant la fonction D.O f(C).

II-3-3 : Préparation :

II-3-3-1 : du polymère support :

Après séchage du polymère support, 50 mg de celui-ci sont secoués (agités) dans un flacon contenant 100 ml de liquide gastrique synthétique.

Le polymère support, étant insoluble, forme ainsi une phase hétérogène dans le milieu réactionnel.

II-3-3-2 : de la forme galénique :

Des quantités bien déterminées, selon la composition désirée de la forme galénique, d'agent actif et de copolymère d'Eudragit RL sont intimement dispersées et mélangées à sec dans un mortier, bien écraser les deux poudres pour une meilleure homogénéisation.

Des pulvérisations d'éthanol absolu (l'alcool étant un solvant pour l'Eudragit RL) sont ensuite effectuées petit à petit afin d'obtenir une masse épaisse et homogène, facilement maléable.

Des formes galéniques sphériques sont formées à partir de cette pâte, et séchées jusqu'à complète évaporation, 4 à 5 jours à température ambiante.

Les compositions massiques des formes galéniques sont toujours exprimées par deux nombres: le premier indiquant le pourcentage d'Eudragit RL, le second, celui de l'agent actif ou celui du polymère support (selon le cas).

Exemple bille **50/50** : 50% en masse d'Eudragit RL et 50% en masse de l'agent actif (ou du polymère support).

II-3-4 : Analyse des Quantités Transférées :

II-3-4-1 : Analyse des prélèvements par UV:

Pour chaque mesure, une fraction aliquot (1 ml) est prélevée à l'aide d'une micropipette et analysée. La quantité d'agent actif présente dans chaque prélèvement est

mesurée sur un spectrophotomètre à U.V., calibré au λ_{\max} correspondant à l'agent actif étudié. La référence est constituée par du solvant pur (pH du milieu considéré), et du fait de l'utilisation de longueurs d'onde appartenant au spectre UV, les cuves utilisées sont en quartz.

II-3-4-2 : Calcul de la Masse Transférée :

Les concentrations mesurées par spectrophotométrie U.V. devant être inférieures à 10^{-4} mole/litre, il est nécessaire de diluer la fraction prélevée de façon à rester dans le domaine de la gamme étalon (10^{-5} mole/litre).

* du polymère support :

L'Analyse de la masse de l'agent actif libéré dans le temps est toujours rapportée à la masse initiale de l'agent actif contenu dans les 50 mg du polymère support, qu'on secoue dans les 100 ml de liquide gastrique.

Exemple : 50 mg du polymère polyanhydride $\left(\text{CH}_2 - \underset{\text{COOCO} \text{---} \text{C}_6\text{H}_4 \text{---} \text{OCH}_3}{\text{C}}(\text{CH}_3) \right)_n$

Le motif de base a une masse de : $\text{C}_{12}\text{H}_{12}\text{O}_4 = 220$ gr. La partie active du polymère représente un pourcentage de $151/220 = 68,63\%$, soit une masse totale à libérer de :
 $50 \times 0,6863 = 34,315$ mg.

Donc sur les 50 mg du polyanhydride, il y a 34,315 mg d'agent actif, représentant les 100% à libérer.

* de la forme galénique :

La forme galénique préparée, de composition connue (Cf méthode de préparation page 22), préalablement pesée (après un séchage complet), est placée dans un support en fibres de verre et immergée dans un flacon contenant 100 ml de liquide gastrique synthétique à pH considéré. La cinétique d'absorption du liquide par la forme galénique est évaluée par **mesure de l'augmentation pondérale** de la forme galénique, assimilée à une sphère parfaite.

Le but de chaque pesée est donc de mesurer la quantité de liquide entrée dans la sphère, cette dernière est retirée soigneusement de son support, est séchée sur papier filtre avant d'être pesée.

Cette opération de séchage tend à éliminer le liquide resté à la surface de la sphère, lorsque son déplacement ne laisse plus de traces visibles sur le papier filtre, la bille est pesée sur une balance de précision (balance type METTLER H-10W au dixième de mg).

Pendant toute la durée de l'absorption, c'est à dire jusqu' à ce que la masse de la forme galénique se stabilise, le flacon est maintenu dans un bain thermostaté à 37°C.

Cette augmentation de masse au cours du temps est donnée par la fonction :

$$f(t) = (M_t - M_i) / M_i = \Delta M(t) / M_i \text{ en } \% \quad \text{où}$$

* M_i : Masse initiale de la forme galénique, après séchage.

* M_t : Masse de la forme galénique mesurée à l'instant "t".

Dans ce protocole expérimental, l'opération de séchage est une source d'imprécision au niveau de la pesée. Cette opération doit être répétée le plus fidèlement possible d'une mesure à l'autre. L'importance du séchage est d'autant plus grande que les variations de masse enregistrées sont faibles, de quelques dixièmes de milligramme.

A chaque prélèvement dilué correspond une certaine concentration recherchée, une densité optique (D.O) est lue.

Connaissant la valeur de ϵ (donnée par la valeur de la tangente de la droite D.O f(C) des solution étalons), il est possible de calculer la concentration "diluée" en mole/litre par le rapport D.O/ ϵ (l étant toujours égale à 1 cm).

La masse totale transférée est donnée par la relation suivante :

$$D.O = \epsilon \cdot C_d \cdot l \quad \text{où}$$

- D.O est la densité optique lue à chaque analyse.
- C_d est la concentration du prélèvement dilué.
- l : largeur de la cuve en quartz (1 cm).

$$C_d = D.O / \epsilon \quad C_R = C_d \cdot V_d \quad C_R : \text{Concentration réelle prélevée.}$$

V_d : Volume de dilution.

$$C_R = D.O / \epsilon \cdot V_d$$

$$M_t = D.O / \epsilon \cdot V_d \cdot MM_{AA} \quad MM_{AA} = \text{Masse Molaire de l'Agent Actif étudié.}$$

Comme nous avons utilisé dans tous nos essais 100 ml de liquide gastrique synthétique, la masse libérée en fonction du temps est donnée par la relation :

$$M_t = D.O / \varepsilon \cdot V_d / 10 \cdot MM_{AA}$$

Remarques : Les sources d'imprécision dans ces analyses se situent principalement au niveau des dilutions; car travailler à de faibles concentrations entraîne une marge d'incertitude au niveau du calcul final.

Pendant le processus de libération de l'agent actif, le volume de la solution reste très grand vis à vis de celui de la forme galénique (100 ml contre 0,3 à 0,4 ml), aussi la concentration de l'agent actif dans le milieu réactionnel peut être considérée comme très faible. Cette hypothèse est nécessaire dans la modélisation pour l'utilisation de l'équation requise.

Dans le cas de la libération, que celui de l'absorption, la représentation de la quantité de l'agent actif libéré, ou de la quantité de liquide absorbé, en fonction de la racine carrée du temps est linéaire pour des temps courts.

Cette constatation expérimentale est donc compatible avec l'hypothèse d'un mécanisme diffusionnel de type Fickien (79).

III- ETUDE THEORIQUE :

III-1 : Introduction:

Après une étude expérimentale, nous nous sommes appliqués à représenter ces résultats expérimentaux par des modèles utilisant des solutions analytiques ou des solutions numériques.

1) Pour des cas simples (Diffusivité constante, conditions aux limites particulières : équilibre des concentrations atteint à la surface du polymère dès que démarre le procédé), l'équation de transfert en régime transitoire admet une solution analytique.

On peut calculer la valeur de la concentration en tout point dans la matrice et à tout instant, en fonction des paramètres qui caractérisent le phénomène : rayon de la sphère, la diffusivité et la capacité d'absorption du liquide par le polymère.

On peut aussi calculer à tout instant la masse de liquide transférée en fonction de ces paramètres.

2) Pour des cas plus complexes (cas d'une diffusivité variant en fonction de la concentration ...), il n'existe pas de solution analytique. Il est nécessaire de recourir à des solutions numériques comme celles, par exemple, utilisant une méthode de calcul aux différences finies.

Les équations prennent en compte tous les paramètres intervenant dans le processus de transfert.

La comparaison entre les courbes calculées et les courbes expérimentales permet de vérifier la validité du modèle. Il est toujours nécessaire de réaliser plusieurs expériences en changeant les conditions, pour s'assurer que l'accord n'est pas que fortuit.

Lorsque le modèle a été validé, il peut être utilisé pour simuler le processus. Pour chaque simulation, on fait varier la valeur de l'un des paramètres, en maintenant les valeurs des autres paramètres constantes et égales aux valeurs expérimentales.

Ces calculs répétés pour chacun des paramètres permettent de dégager le rôle respectif qu'ils forment dans la cinétique de transfert. Cette démarche permet aussi de définir la valeur des paramètres qui permettrait d'obtenir la cinétique désirée, et d'établir ainsi le "cahier de charges" du polymère idéal.

Le premier objectif de notre travail sera d'effectuer une étude de base sur le transfert et dans un deuxième temps de montrer que la masse transférée suit un processus de diffusion en régime transitoire et vérifie les hypothèses suivantes:

- seul l'agent actif est transféré (libéré).
- la diffusivité est constante au cours du temps.
- la concentration de l'agent actif à la surface de la forme galénique sphérique est en équilibre avec le milieu extérieur dès l'instant initial.

La prise en compte de ces hypothèses permet de déterminer la cinétique de la masse transférée grâce à une solution analytique comme celle décrite par Crank (79).

III-2 : Lois de Fick et Coefficient de Diffusion :

La première loi de Fick (79) permet de relier le flux de matière transférée au gradient de concentration :

$$J = 1/S \cdot \Delta Q/\Delta t = -D \cdot \delta C/\delta X \quad (1) \quad \text{où}$$

J : est le flux de matière, exprimé en $\text{gr.cm}^{-2}.\text{sec}^{-1}$.

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

ΔQ : est la quantité de matière (en grammes), ayant traversée cette surface durant un intervalle de temps de durée Δt (en secondes).

C : est la Concentration (en gr/cm^3) de la matière diffusante.

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

D : est le coefficient de Diffusion (en $\text{cm}^2.\text{sec}^{-1}$).

La deuxième équation, dans le cas d'une diffusivité isotrope, donne la variation de la concentration au cours du temps :

$$\frac{\delta C}{\delta t} = \frac{\delta}{\delta x} \left(D \frac{\delta C}{\delta x} \right) + \frac{\delta}{\delta y} \left(D \frac{\delta C}{\delta y} \right) + \frac{\delta}{\delta z} \left(D \frac{\delta C}{\delta z} \right) \quad (2)$$

Dans le cas particulier d'un transfert radial dans une sphère, si r est la distance au centre, l'équation devient :

$$\frac{\delta C}{\delta t} = \frac{1}{r^2} \frac{\delta}{\delta r} \left(D r^2 \frac{\delta C}{\delta r} \right) \quad (3)$$

III-2-1 : Cas d'un coefficient de Diffusion constant : Solutions analytiques :

Les hypothèses posées sont les suivantes :

- Constance du Coefficient de Diffusion.
- Concentration uniforme dans la sphère au temps $t=0$.
- Concentration d'équilibre atteinte dès l'instant initial à la surface de la sphère.
- Transfert radial.

Si on note C_1 la concentration initiale de la sphère et C_0 la concentration d'équilibre, la concentration C en un point d'abscisse radiale " r " est déterminée par la série suivante :

$$\frac{C - C_1}{C_0 - C_1} = 1 + \frac{2R}{\pi r} \sum_{n=1}^{\infty} \frac{(-1)^n}{n} \sin \frac{n \pi r}{R} \exp \left(- \frac{D n^2 \pi^2 t}{R^2} \right) \quad (4)$$

où R est le rayon de la sphère.

Lorsque l'abscisse radiale tend vers 0, la concentration au centre est donnée par l'équation (5) :

$$\frac{C_c - C_1}{C_0 - C_1} = 1 + 2 \sum_{n=1}^{\infty} (-1)^n \exp\left(-\frac{D n^2 \pi^2 t}{R^2}\right)$$

L'Intégration de la fonction précédente permet d'obtenir la quantité de matière transférée au cours du temps (6) :

$$\frac{M_{\infty} - M_t}{M_{\infty}} = \frac{6}{\pi^2} \sum_{n=1}^{\infty} \frac{1}{n^2} \exp\left(-\frac{D n^2 \pi^2 t}{R^2}\right)$$

où M_t est la masse transférée au cours du temps, entre les instants 0 et t

M_{∞} est la masse totale transférée jusqu'à équilibre.

III-2-2 : Calcul du Coefficient de Diffusion :

La diffusivité est déterminée à l'aide d'une solution analytique donnée par Crank (79) :

Les Hypothèses envisagées sont les mêmes que précédemment

* $M_t/M_{\infty} < 10\%$: Détermination de D pour des temps courts :

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

$$\frac{M_t}{M_{\infty}} = 6 \left(\frac{Dt}{R^2}\right)^{\frac{1}{2}} \cdot \left\{ \pi^{-1/2} + 2 \sum_{n=1}^{\infty} \operatorname{ierfc} \frac{nR}{\sqrt{Dt}} \right\} - \frac{3Dt}{R^2}$$

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

Dans ce cas la Diffusivité est donnée par :

$$D = \left(\frac{M_t}{\sqrt{t}} \frac{R \sqrt{\pi}}{6 M_\infty} \right)^2$$

*** $M_t/M_\infty > 40\%$: Détermination de D pour des temps longs :**

Dans l'équation (1), lorsque t est grand, le premier terme de la série devient prépondérant. On a alors :

$$1 - \frac{M_t}{M_\infty} \approx \frac{6}{\pi^2} \exp\left(-\frac{D \pi^2 t}{R^2}\right)$$

$$\text{d'où} \quad \text{Ln}\left(1 - \frac{M_t}{M_\infty}\right) = -\frac{D \pi^2 t}{R^2} + \text{Ln} \frac{6}{\pi^2}$$

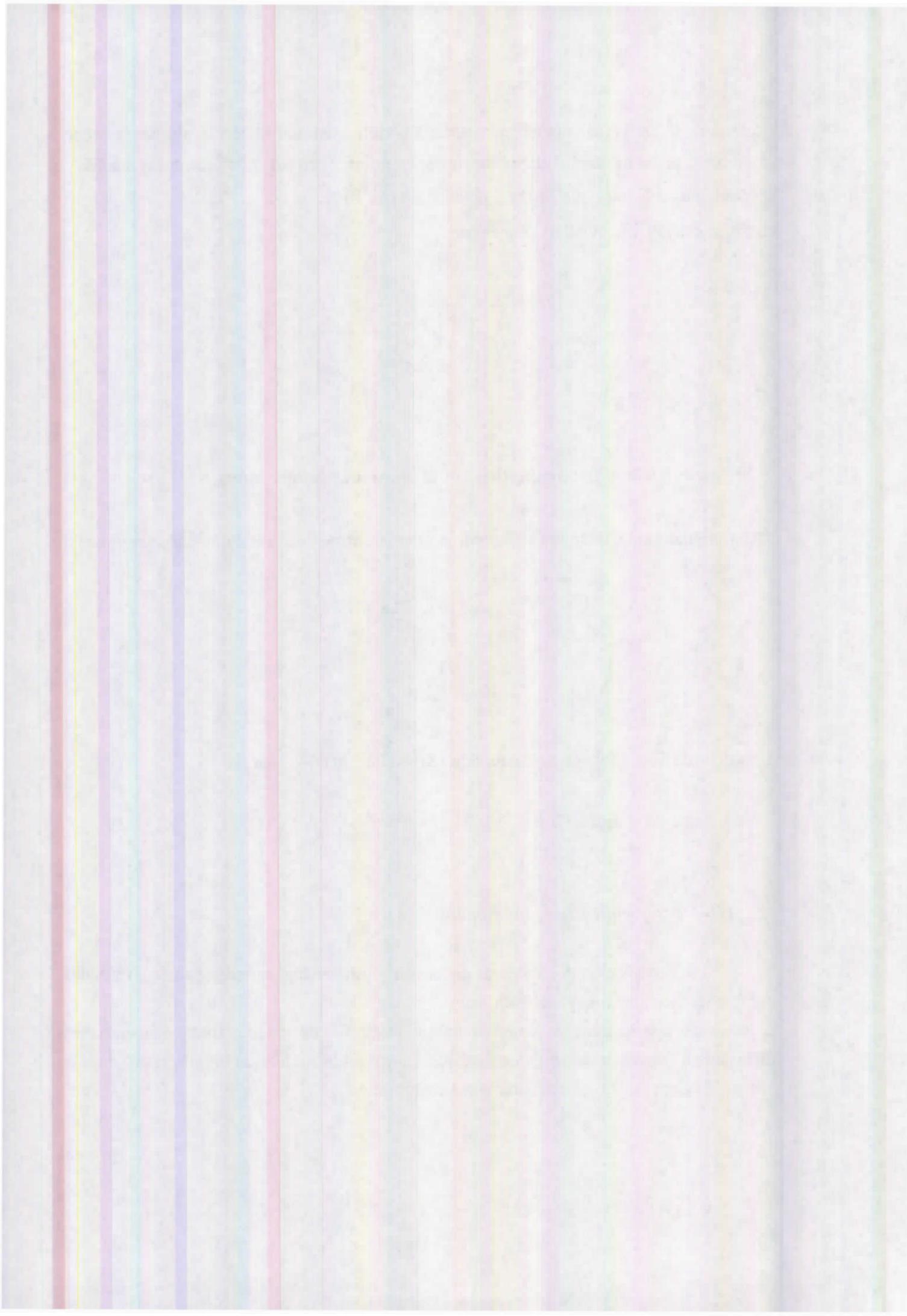
La valeur de D est donnée par l'équation : $D = -P \cdot (R/\pi)^2$ où

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

III-3-3 : Application du modèle :

La modélisation du processus peut avoir plusieurs applications conduisant à mieux comprendre les phénomènes mis en jeu.

L'une de ces applications est la détermination des profils de concentration de la substance diffusante à l'intérieur du polymère matrice, l'autre est la simulation du processus, dans le cas où la valeur de l'un de ces paramètres est modifiée.

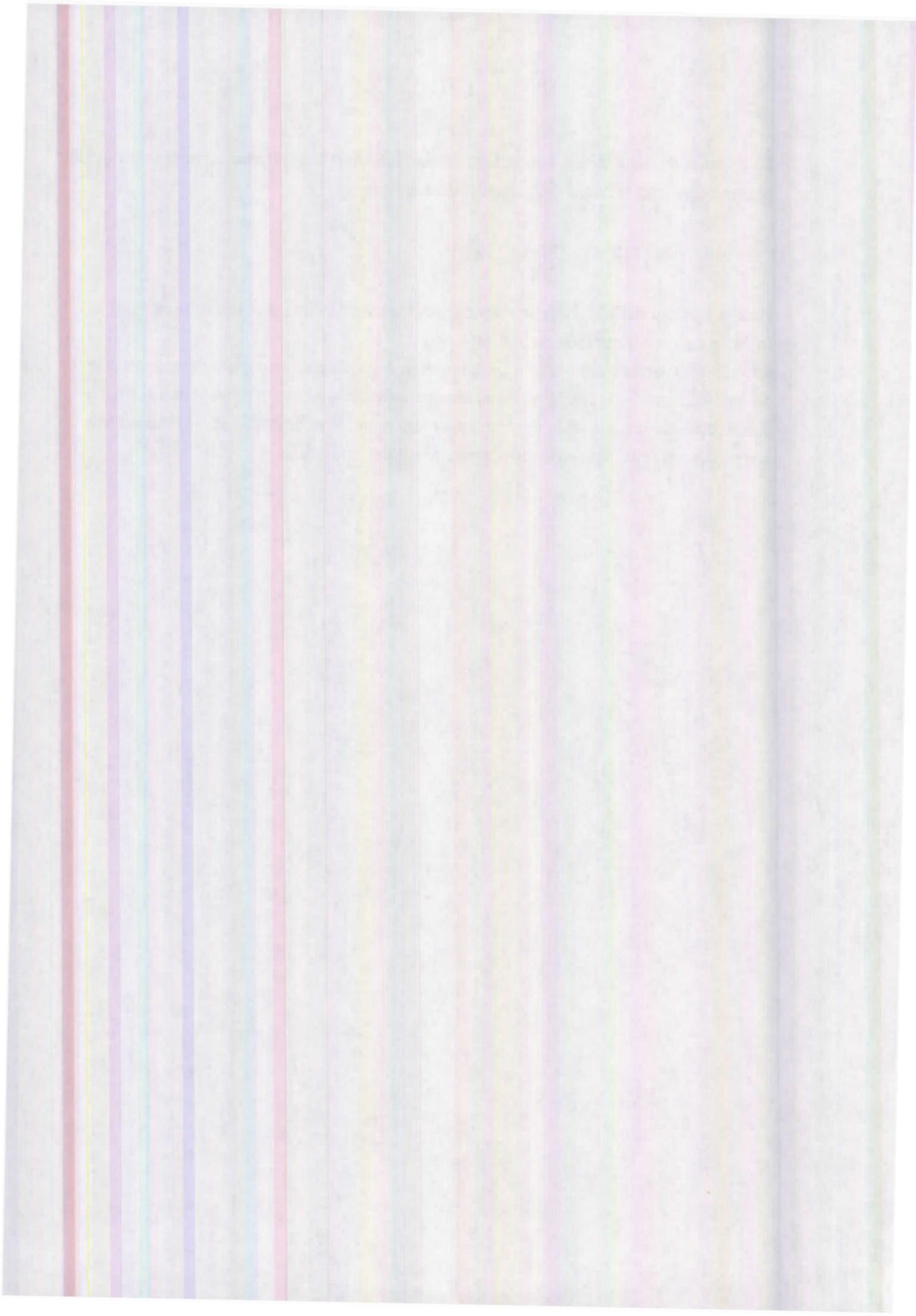


La quantité de médicament produit par la réaction entre le polymère support et le liquide pénétrant pourrait suivre une équation classique type :

$$d[\text{Med.}] / dt = k \cdot [\text{Med.}] \cdot [\text{H}_2\text{O}]^n.$$

Pour une valeur de "n" (ordre de réaction) pouvant varier entre 0 et 1 pour l'eau, elle est fonction de la concentration du liquide.

La valeur "0" est atteinte quand la concentration du liquide est très grande comparée à celle du médicament. Sous ces conditions, aucune solution analytique ne peut être formulée à partir de ces équations, seule une méthode numérique, avec des différences finies et tenant compte de ces faits, peut être trouvée pour résoudre cette équation.



PARTIE II

II-1 : Introduction .

L'Utilisation des polymères comme supports d'espèces biologiquement actives a fait l'objet de plusieurs travaux ces dix dernières années. Le but principal est la **modulation de la pharmacocinétique du médicament** en vue d'obtenir des effets différés ou prolongés, c'est à dire procéder à une meilleure distribution du principe actif dans l'espace, et un meilleur **étalement** de son efficacité dans le temps, en gardant ses propriétés thérapeutiques.

Les polymères à propriétés pharmacologiques peuvent se ranger en deux grandes catégories :

- les polymères **ayant un effet thérapeutique global** (dû aux propriétés physico-chimiques de l'ensemble de la macromolécule).
- les polymères **biologiquement inertes**, mais employés et utilisés comme **supports de médicaments**.

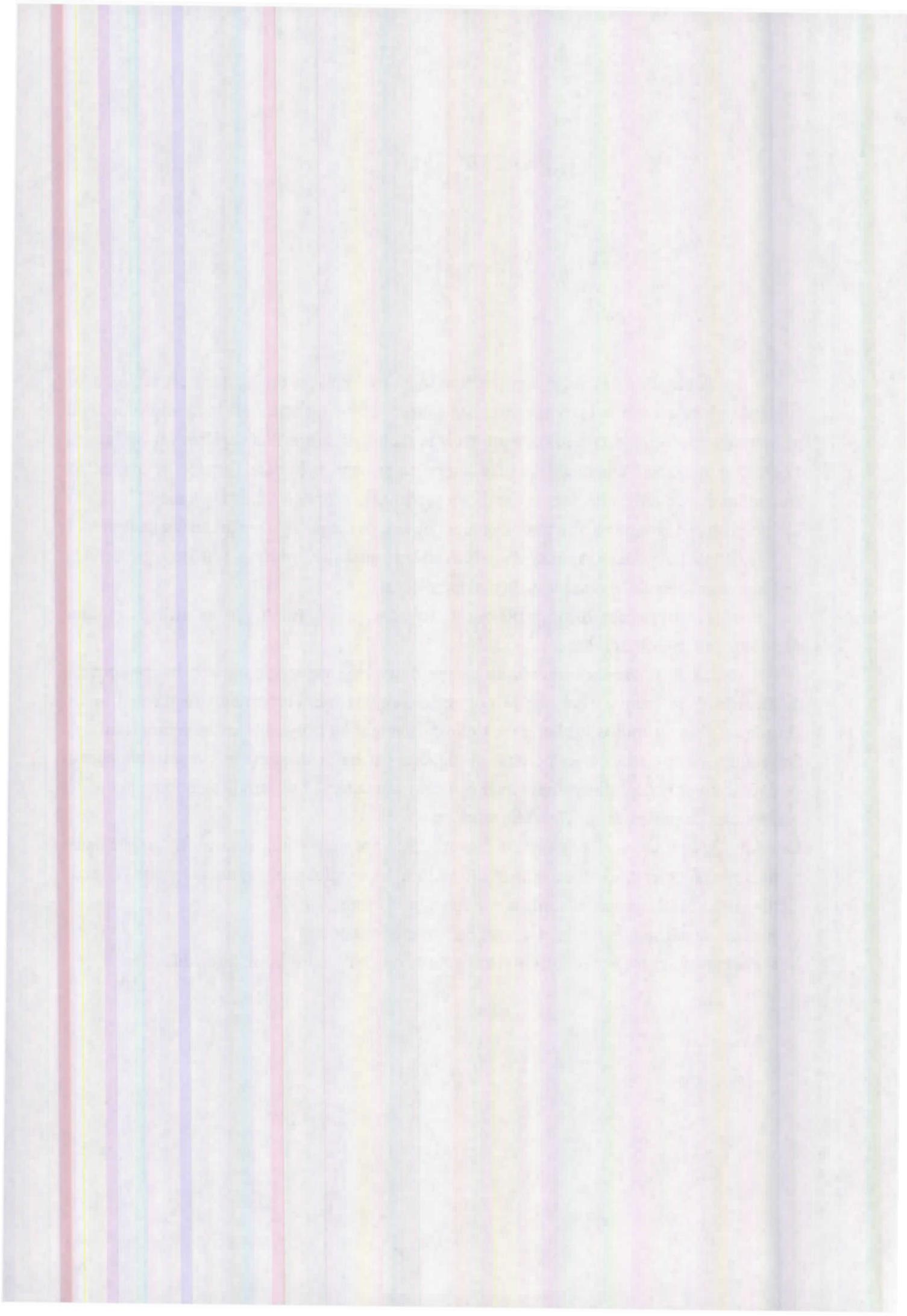
Nous nous sommes intéressés à cette **deuxième** catégorie où le principe actif (le médicament) se trouve **fixé** sur le polymère support par l'intermédiaire d'une **liaison chimique plus ou moins labile**, c'est à dire facilement hydrolysable en milieu digestif.

Différentes voies d'accès à des polymères supports ont été prospectées et qui nous ont permis de définir un protocole de synthèse qu'il convient d'adapter à des familles de principes actifs susceptibles de présenter un effet thérapeutique.

Le choix des principes actifs faisant l'objet de la présente étude s'est porté sur plusieurs médicaments, classés en deux grandes formules, les médicaments possédant une fonction **Acide**, et les médicaments possédant une fonction **Amine**.

Le présent travail se fera sur deux classes de polymères supports :

Les **Polyanhydrides** et les **Polyméthacrylamides** ou les **Polyacrylamides**.



II- LES POLYANHYDRIDES

Résumé :

Le but est de préparer et d'étudier des polymères supports de médicaments (agents actifs) à fonction anhydride, obtenue par la réaction du médicament (sous forme de sel d'acide) avec un chlorure d'acide pour obtenir le monomère support correspondant, puis de le polymériser.

Les médicaments choisis sont :

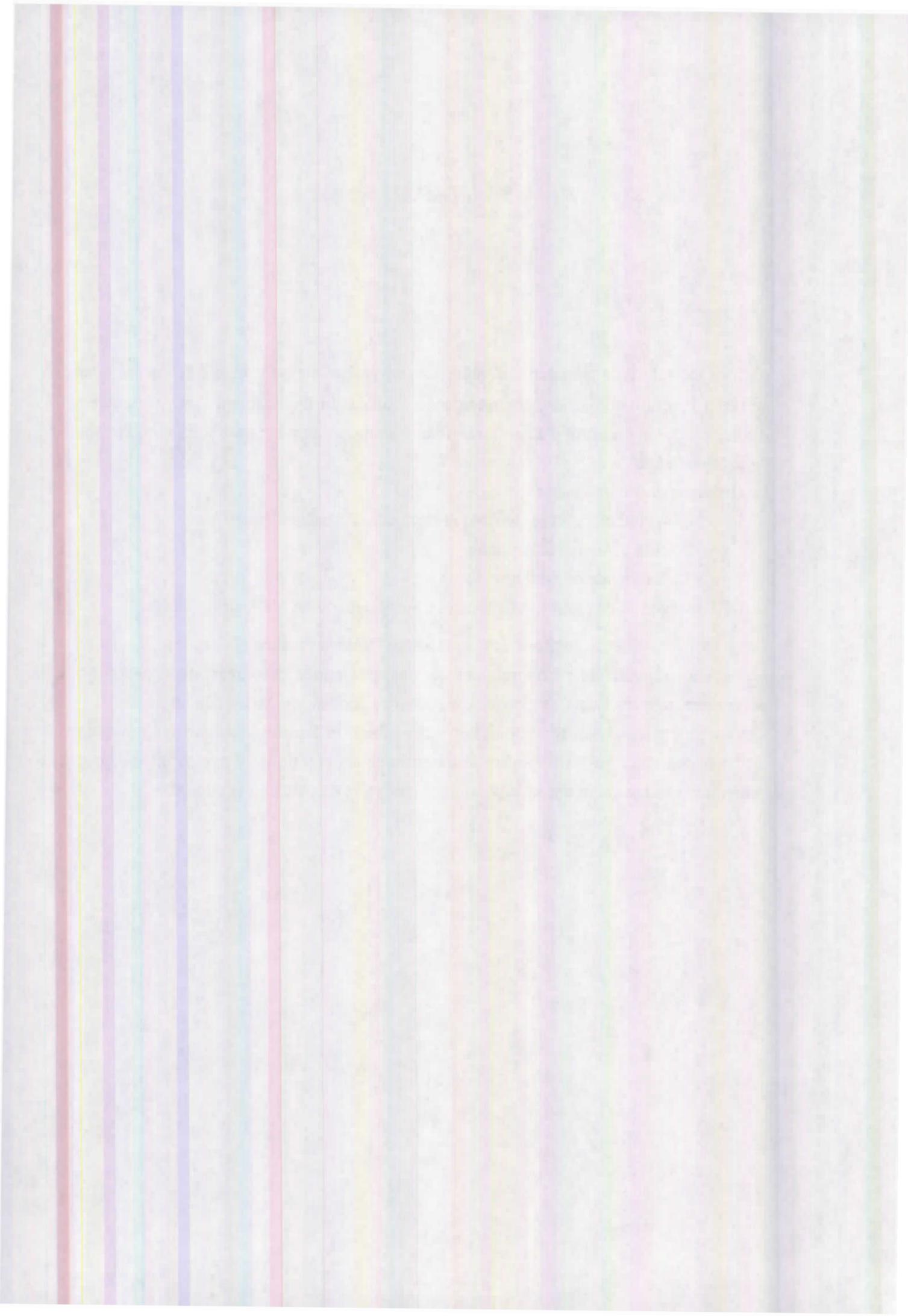
- le 4-Méthoxy-Acide Benzoïque (servant de modèle d'étude).
- l'Acide o-Acéryl-Salicylique.
- Le Salicylate de Sodium.

Les Chlorures d'acides sont des Chlorures d'Acryloyle ou de Méthacryloyle.

Les polymères obtenus se présentent sous forme de fines poudres (2-10 μm).

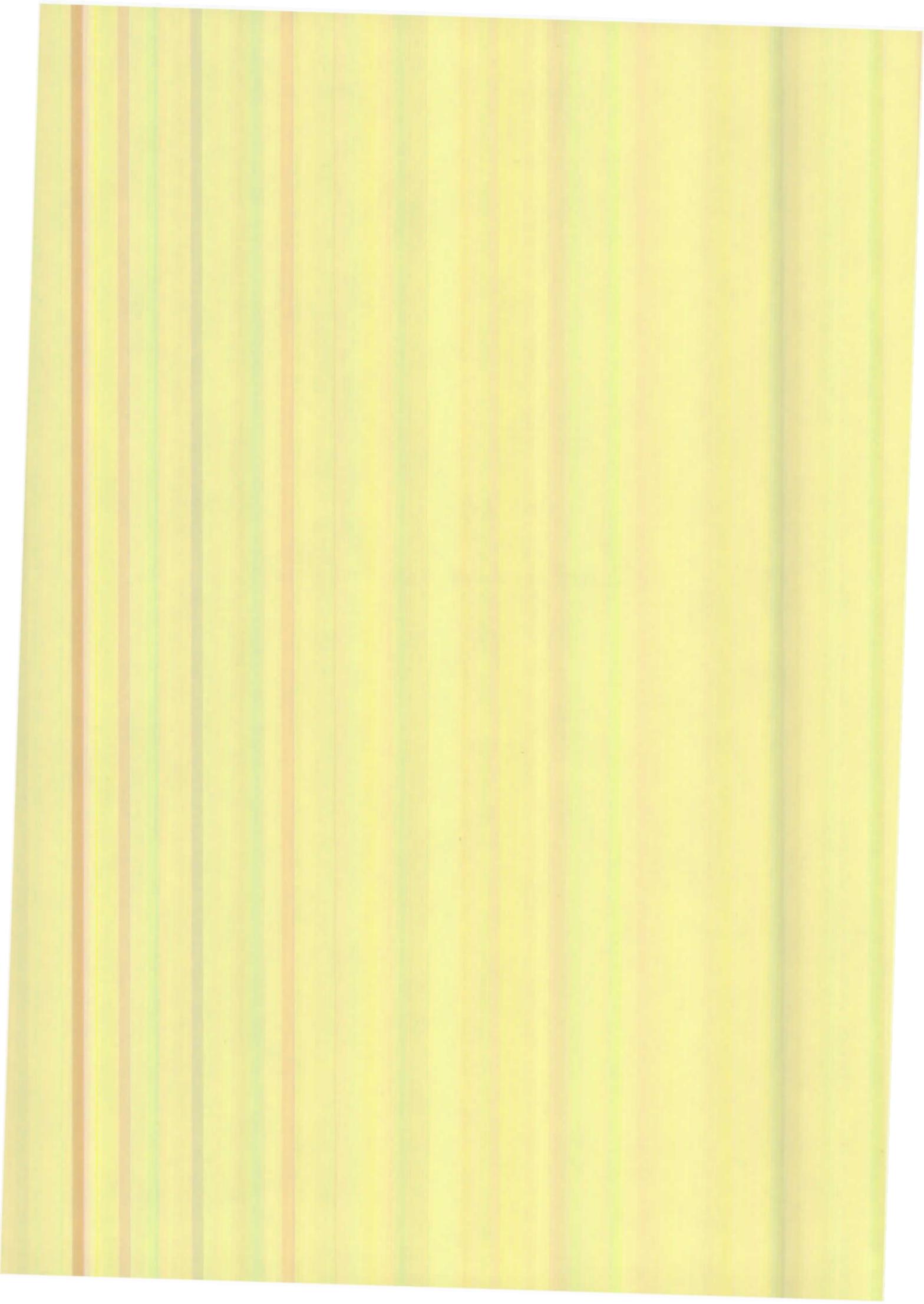
Le second objectif était d'obtenir des formes galéniques préparées en dispersant ces polymères supports dans une matrice constituée de résines acryliques (Eudragit RL).

Ces formes galéniques sont étudiées et testées dans un liquide gastrique synthétique, en utilisant des tests "in-vitro", afin de déterminer les cinétiques de transfert du liquide pénétrant la forme galénique et le polymère support, et du médicament libéré.



Le

4 - Méthoxy-Acide Benzoïque

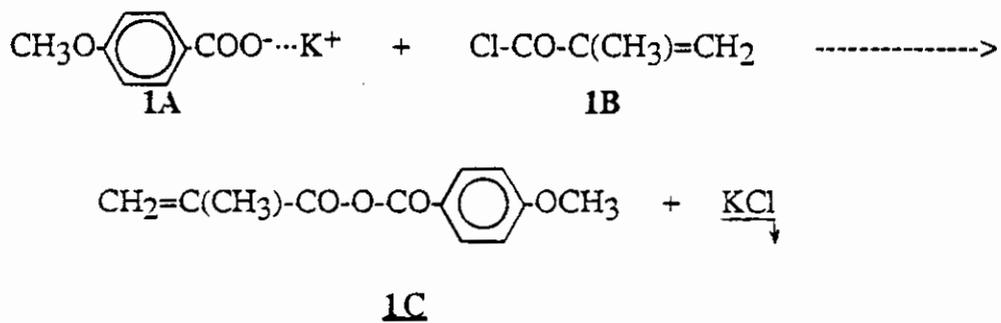


III-1 : 4-METOXY-ACIDE BENZOIQUE

III-1-1 : Synthèse et Caractérisation du monomère support :

II-1-1-1 : Synthèse du monomère suport 1C :

Nous avons utilisé la réaction suivante :



06,14 gr (0,0323 mole) de sel de Potassium du 4-Méthoxy-acide benzoïque (1A) sont dissous dans 10 ml de Tétrahydrofurane (T.H.F) anhydre dans un ballon bicol de 150 ml, équipé d'un réfrigérant surmonté d'un desséchant, et maintenu à une température de 4 à 6°C à l'aide d'un bain de glace.

03 ml (0,0307 mole) de Chlorure Méthacryloyle (1B) sont ajoutés goutte à goutte à la solution contenue dans le bicol et sous agitation continue.

Le bain de glace est maintenu pendant toute l'addition de 1B (10 à 15 mn); ensuite chauffage lent et doux du mélange réactionnel pendant 20 minutes, et la réaction continue à reflux, sous agitation continue pendant 4 heures . Le produit de réaction, d'aspect laiteux et très visqueux, est filtré sur Büchner.

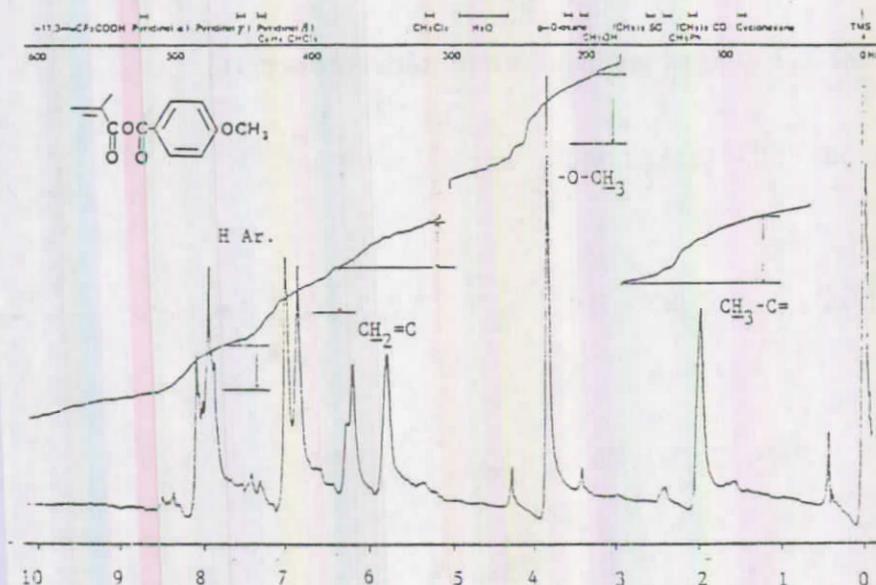
La phase solide KCl est récupérée et lavée avec 10 à 15 ml de THF anhydre, et la phase organique, contenant notre monomère anhydride, est concentrée au rotavapor, sous vide industriel.

Après plusieurs solubilisations suivies de précipitations dans un mélange CCl₄/Ether de Pétrole, on obtient une fine poudre blanchâtre 1C, qui est séchée sous vide pendant plusieurs jours, on obtient 03,60 gr de 1C, soit un rendement de 51%.

II-1-1-2 : Caractérisation du monomère support 1C :

- Point de fusion : 100 - 101 °C.

- Spectre de RMN ^1H (CDCl_3 / TMS) δ (ppm) :



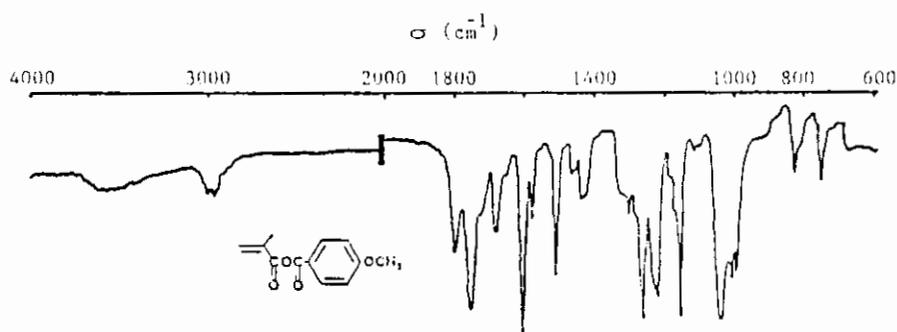
On relève les déplacements chimiques suivants :

$\text{CH}_3-\text{C}=\text{C}$	(1s)	δ : 2,00.
$\text{CH}_3\text{O}-$	(1s)	δ : 3,85.
$\text{CH}_2=\text{C}$	(2d)	δ : 5,80 - 6,20.
	(1m')	δ : 6,80 - 8,00.

- Spectre IR (film sur pastille NaCl) :

On relève les bandes caractéristiques suivantes :

- * 1765 et 1805 cm^{-1} : fonction anhydride (l, F).
- * 1650 cm^{-1} : double liaison vinylique (f).
- * 1600 cm^{-1} : double liaison aromatique (m).

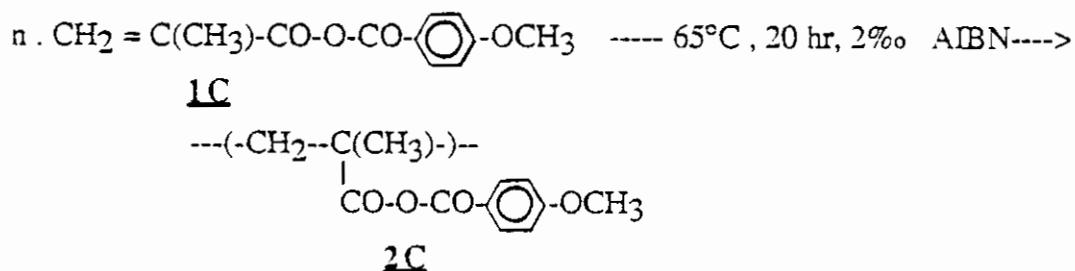


- Spectre IR du monomère 1C.

II-1-2 : Synthèse et Caractérisation du polymère support 2C .

II-1-2-1 : Polymérisation du monomère 1C en 2C :

Nous avons utilisé la réaction suivante :



03,00 gr (0,0136 mole) de monomère 1C dissous dans 8 ml de benzène anhydre en présence de 2‰ d'azo-2'-2'-isobutyronitrile (A.I.B.N.) sont placés dans un tube et scellé sous vide.

Après un chauffage à 65 °C , pendant 20 heures, le produit de réaction est solubilisé à chaud dans le diméthyl formamide (D.M.F.) et précipité avec de l'éthanol absolu (opération répétée plusieurs fois).

Après séchage, on obtient 1g de polymère 2C, soit un rendement de 33%.

Remarque: Le polymère 2C obtenu est insoluble dans les solvants organiques usuels, excepté dans le DMF à chaud.

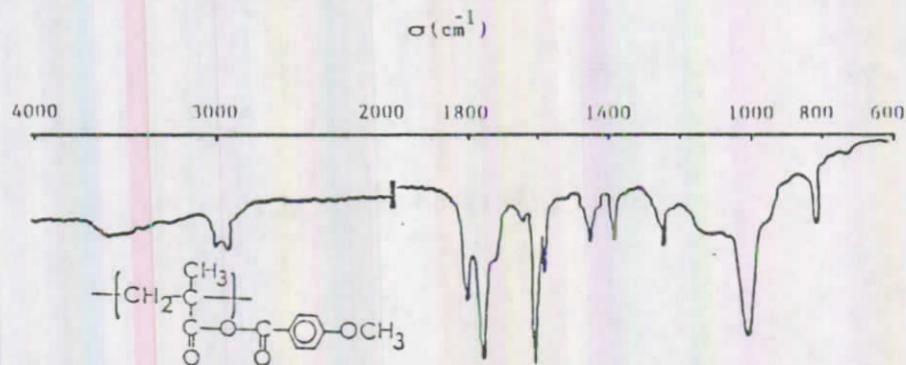
II-1-2-2 : Caractérisation du polymère 2C :

- Microanalyse : n.(C₁₂H₁₂O₄) C, H, O

% calculé : % C : 65,45 % H : 05,45 % O : 29,10

% trouvé : % C : 64,28 % H : 05,16 % O : 30,24

- Spectre IR (en pastille avec du KBr) :



On note la disparition de la bande vinylique .

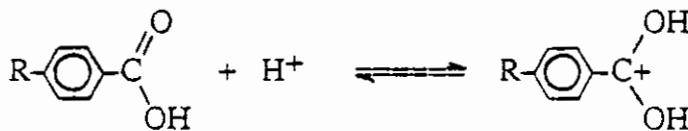
III-1-3 : Cinétique et Diffusion :

II-1-3-1 : Caractéristiques UV de l'agent actif :

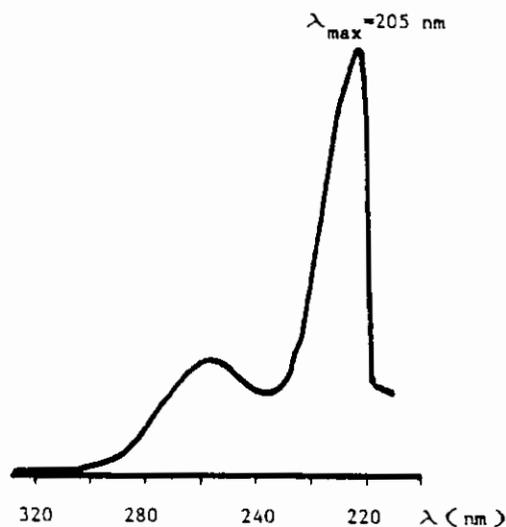
Dans notre étude, le 4-Méthoxy-acide benzoïque est utilisé comme modèle d'étude. Il a été choisi en raison de sa solubilité dans l'eau et de sa structure aromatique permettant la détection de la molécule par spectrophotométrie U.V.

II-1-3-2 : Recherche de λ_{\max} :

Nous avons : 1)-tracé le spectre UV du 4-Méthoxy-acide benzoïque dans un milieu acide (pH= 1,2) pour déterminer le λ_{\max} (du carbocation correspondant) :

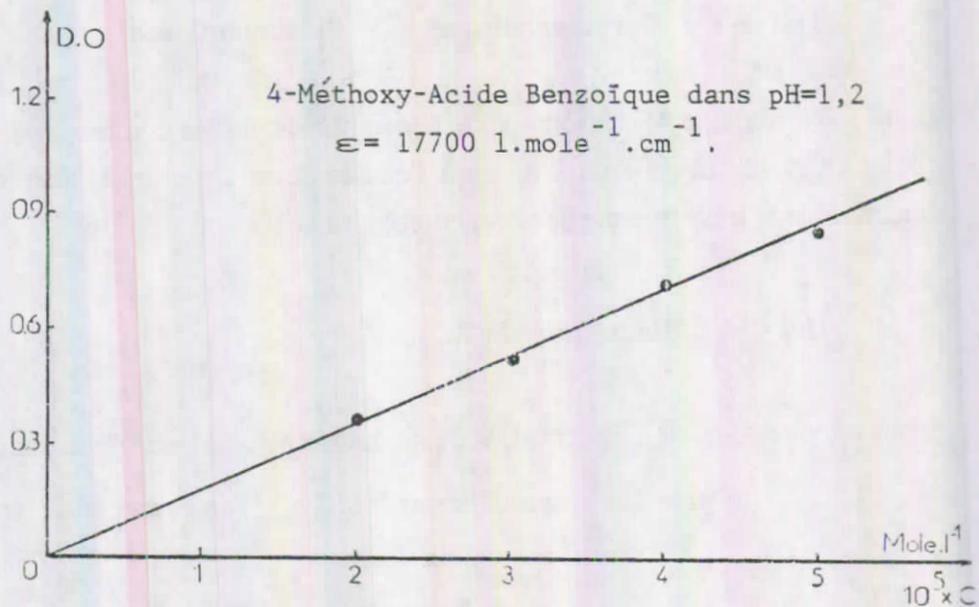


2)- calculé la valeur de ϵ , qui correspond à la valeur de la tangente de la droite D.O f(C) de 4 solutions de concentrations connues.



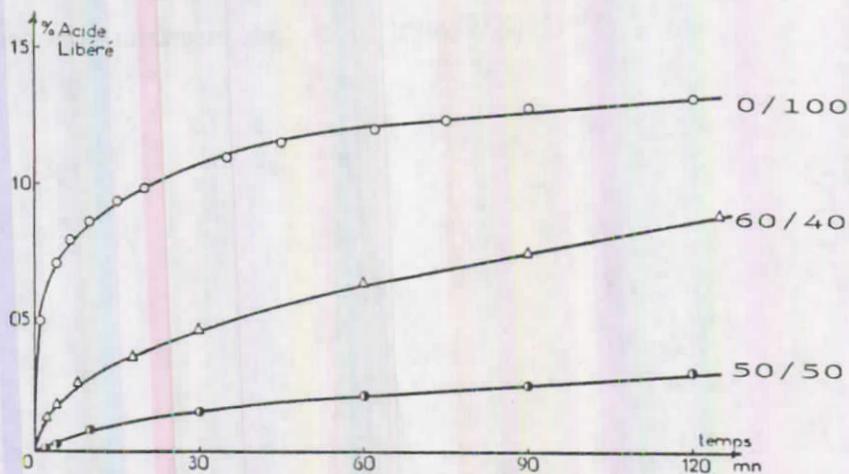
* Spectre UV du 4-Méthoxy-acide benzoïque dans du pH=1,2
(cuve : 1 cm - quartz - UV - Beckman DBG).

On note un maximum d'absorption à 205 nm, valeur qui sera maintenue pour toutes les cinétiques d'hydrolyse de la fonction anhydride du polymère support.



II-1-3-3 : Hydrolyse en milieu pH=1,2 du polymère 2C :

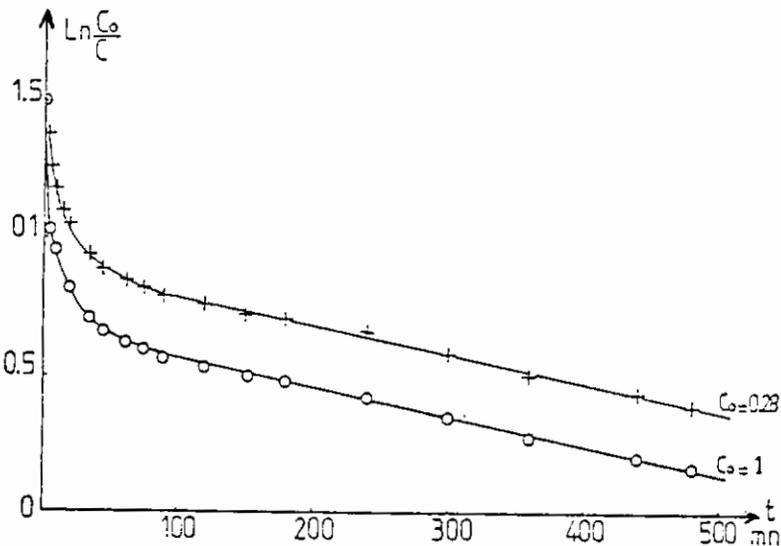
50 mg de 2C sont hydrolysés dans 100 ml de liquide gastrique synthétique, l'hydrolyse a donné les résultats suivants :



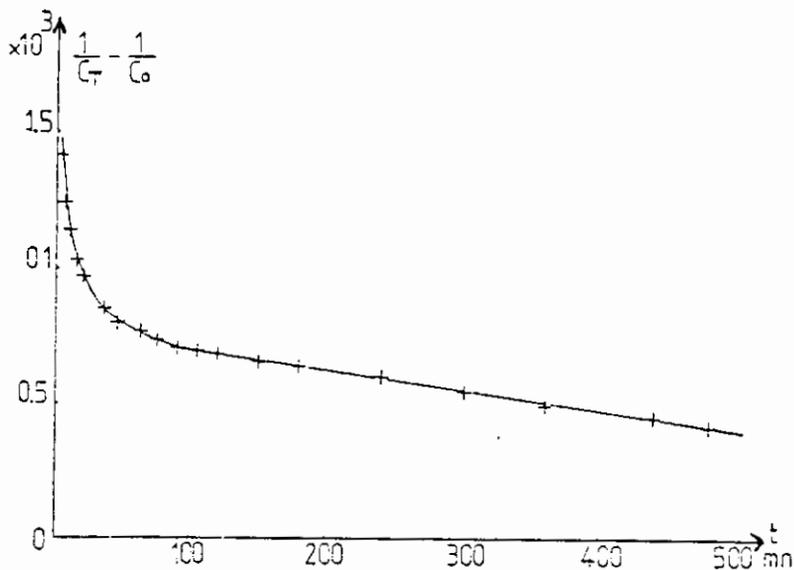
Comme le polymère 2C doit être dispersé dans de l'Eudragit RL, il est nécessaire de bien connaître le type de réaction ayant lieu entre le polymère support et le liquide gastrique reconstitué.

Quelques essais ont été réalisés pour étudier cette réaction "polymère support-liquide", et deux valeurs de n (ordre de réaction) 1 et 0 pour le liquide ont été testées, en maintenant $n=1$ pour le médicament (agent actif) dans les deux cas ($n=0$ et $n=1$).

Comme le montrent la fig. 1, réaction du premier ordre ($n=1$) et la fig. 2 réaction du second ordre ($n=2$), la libération du médicament ne peut être décrite par une équation cinétique classique, particulièrement pour les temps courts

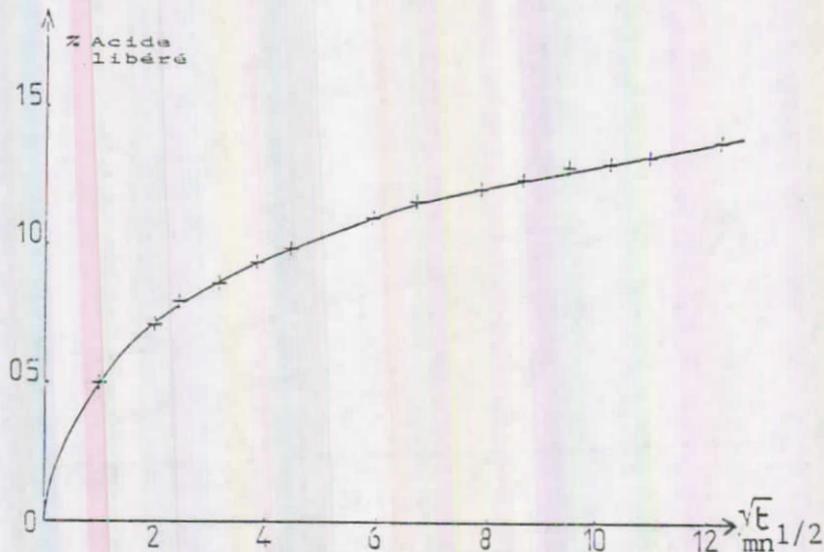


* fig. 1 : Cinétique de libération du polymère 2C, réaction d'ordre 1.
(milieu pH=1,2, T = 37°C, 600 rpm, λ_{\max} 205 nm)



* fig. 2 : Cinétique de libération du polymère 2C, réaction d'ordre 2.
(milieu pH=1,2, T 37°C, 600 rpm, λ_{\max} 205 nm).

Comme le prouvent les expériences, le liquide (pH=1,2) pénétrant le polymère support (porteur), forme avec celui-ci un microgel, et de ce fait il est impossible de suivre le transfert du liquide dans ce cas précis, puisque l'aspect diffusionnel a été illustré dans la fig. 3, où la quantité de médicament libérée est une relation linéaire de la racine carrée du temps, surtout aux temps courts de la réaction, ceci permet donc de vérifier le processus diffusionnel contrôlant la libération du médicament à partir du polymère porteur 2C.



* fig. 3 : % d'Acide libéré, en fonction de la racine carrée du temps, du polymère 2C.

(milieu pH=1,2 , T 37°C , 600 rpm , λ_{max} 205 nm).

A partir de ces résultats expérimentaux, on peut tirer les conclusions suivantes :

- Le processus de libération est complexe pour le polymère porteur, à cause des deux transferts de matières qui ont lieu : le liquide pénétrant dans le polymère, et l'agent actif diffusant du polymère porteur.
- Aucune équation cinétique classique ne peut décrire cette libération.
- Le processus diffusionnel, qui est un facteur limitant, est peut être le meilleur moyen d'expliquer la cinétique de libération de l'agent actif.

II-1-3-4 : Diffusion du principe actif des formes galéniques :

Ces formes galéniques sont obtenues en dispersant le polymère support 2C dans de l'Eudragit RL, jouant le rôle de matrice polymère.

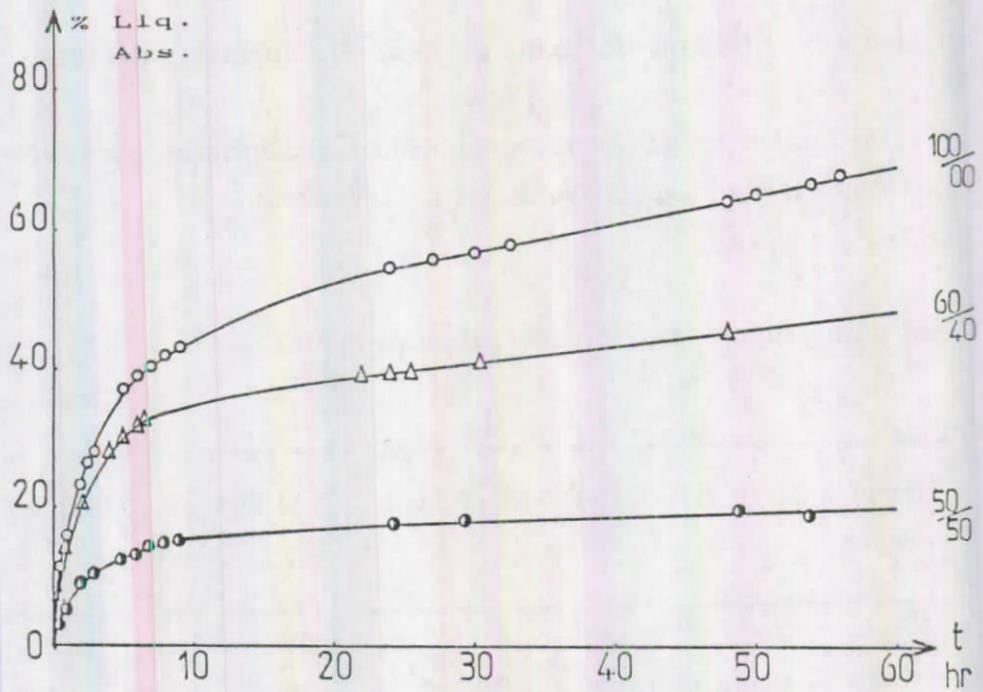
Caractéristiques des formes galéniques étudiées :

Forme	Mi (mg)	R (cm)	Mi en Med.	M % équil.		D (cm ² .sec ⁻¹).10 ⁶	
				Liq.	Med.	Liq.	Med.
100/00	394,4	0,443	----	73,30	----	14,00	----
50/50	394,0	0,455	135,22	24,70	11,50	16,00	10,30
60/40	375,0	0,410	102,96	57,10	26,30	15,50	10,30
70/30	390,2	0,430	80,35	45,80	13,00	16,00	10,10
40/60	375,0	0,410	154,44	39,60	17,40	18,00	13,00

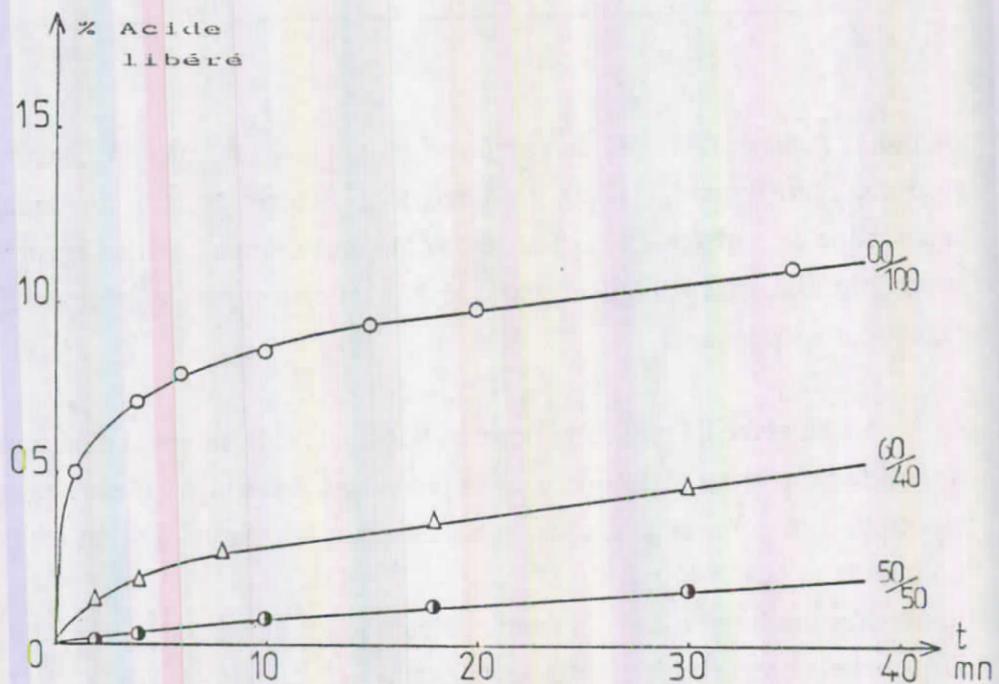
Quand la forme galénique, de composition connue, est mise en contact avec le liquide gastrique synthétique (pH=1,2), il y a lieu de considérer les deux cinétiques de transfert : la cinétique de transfert du liquide, et la cinétique de transfert de l'agent actif libéré, suivi de son transfert dans le liquide gastrique, afin de bien cerner le processus global ayant lieu dans la forme galénique.

A l'inverse du polymère porteur, il est facile de suivre la cinétique de transfert du liquide dans la forme galénique, ceci en procédant, à des intervalles de temps donnés, à des pesées de la dite forme galénique, et en mesurant la quantité d'agent actif libérée comme indiqué dans la fig.4 et la fig.5.

Le transfert du liquide dans la forme galénique est également contrôlé par un processus diffusionnel comme pour une forme galénique d'Eudragit RL à 100% (10)(80-88).



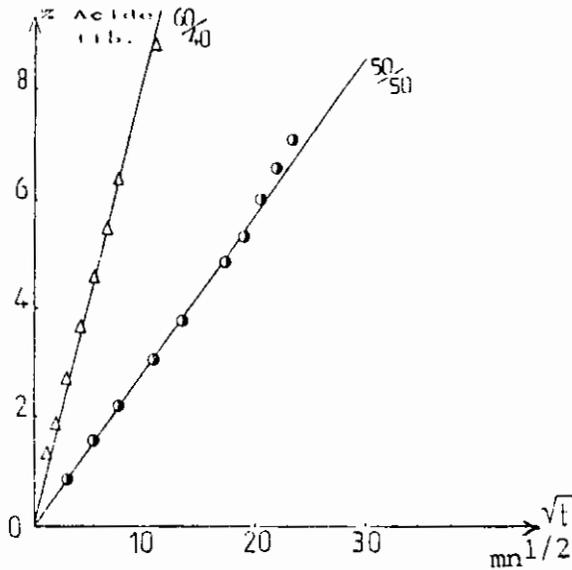
* fig.4 : Pourcentage de liquide absorbé par les formes galéniques de compositions (Eudragit RL /Polymère 2C) 100/00 , 60/40 , 50/50 en fonction du temps.



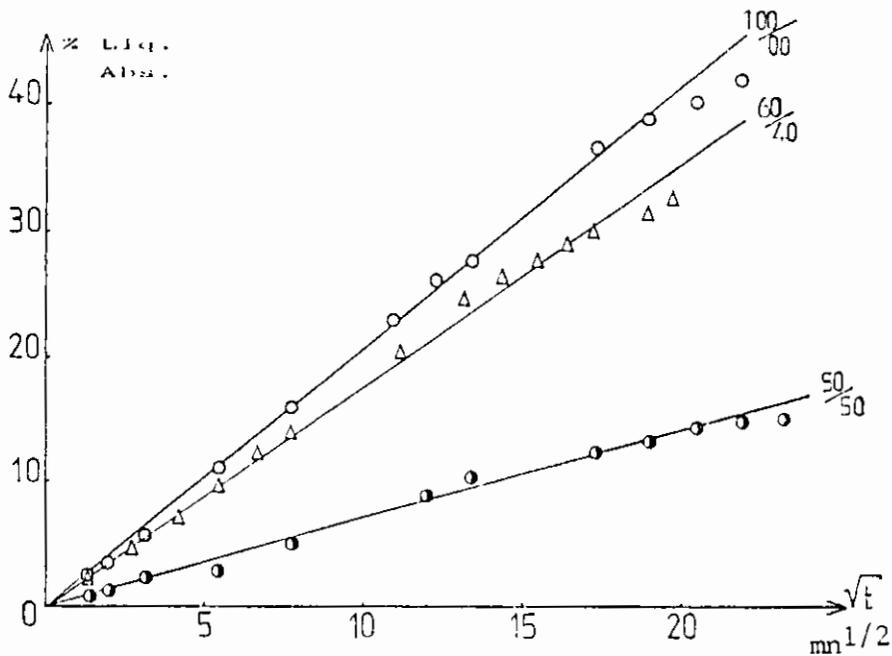
* fig.5 : Pourcentage d'acide libéré par les formes galéniques 100/00 , 60/40 , 50/50 en fonction du temps.

La cinétique de libération de l'agent actif est montrée dans la **fig.5** (en fonction du temps) , et dans la **fig.6** (en fonction de la racine carrée du temps) pour les deux formes galéniques de compositions différentes (60/40 et 50/50).

La quantité de l'agent actif diffusé (**fig.6**) et du liquide absorbé (**fig.7**) , en fonction de la racine carrée du temps , permet d'apprécier l'effet de diffusion.



* **fig.6** : Pourcentage d'acide libéré en fonction de la racine carrée du temps, par les deux formes galéniques 60/40 et 50/50.



* **fig.7** : Pourcentage de liquide transféré dans les formes galéniques 100/00 , 60/40 et 50/50 , en fonction de la racine carrée du temps.

Remarques :

Dans les figures 4, 5, 6, les pourcentages de liquide absorbé par les deux formes galéniques 60/40 et 50/50, sont rapportés aux pourcentages de liquide absorbé par une forme galénique constituée uniquement d'Eudragit RL (100/00).

Dans la figure 5, les quantités d'acide libéré par les deux formes galéniques choisies sont comparées aux quantités d'acide libéré par le polymère support 2C (sans Eudragit RL : 00/100).

De ces résultats expérimentaux, on peut déduire les conclusions suivantes :

- La cinétique de transfert du liquide est plus grande que celle de l'agent actif.
- Le transfert du liquide est décrit par un processus diffusif.
- Le taux d'agent actif libéré est plus faible pour les formes galéniques que pour le polymère support 2C, à cause de la diffusion supplémentaire à travers le polymère matrice qu'est l'Eudragit RL.
- Les formes galéniques sont stables durant tout le processus à l'inverse du polymère support 2C, qui présente l'inconvénient de se transformer en gel en contact du liquide gastrique synthétique (26-28).

III-1-4 : Modélisation :

Afin de bien simuler le processus pour une meilleure description, les hypothèses suivantes sont à considérer (hypothèses déduites de nos expériences) :

- Les formes galéniques sont homogènes, le polymère support 2C étant bien dispersé dans l'Eudragit RL .
- Deux transferts de matière ont lieu (10) (11) (89), le liquide, pénétrant le polymère, réagit avec le médicament, le dissout (liquide contenu dans la structure enchevêtrée du polymère support) et diffuse à travers l'Eudragit RL .
- Ces deux transferts sont contrôlés par un processus de diffusion temporaire (temps courts de la réaction).
- Le taux de transfert et la vitesse de diffusion sont plus grands pour le liquide que pour le médicament. La vitesse de transfert du médicament est contrôlée par la concentration du liquide contenu dans le polymère support 2C (90).
- Un transfert de matière est observé pour le liquide pénétrant le polymère support, transfert contrôlé par une diffusion temporaire (91-92).

Ces hypothèses sont prouvées par nos expériences, le processus est plus complexe que dans le cas d'une simple dispersion d'agent actif dans une matrice polymère.

Dans notre cas, deux transferts de matière ont lieu (aussi bien pour le liquide que pour l'agent actif), car non seulement il y a diffusion à travers la matrice d'Eudragit RL, mais aussi à travers le polymère support de l'agent actif.

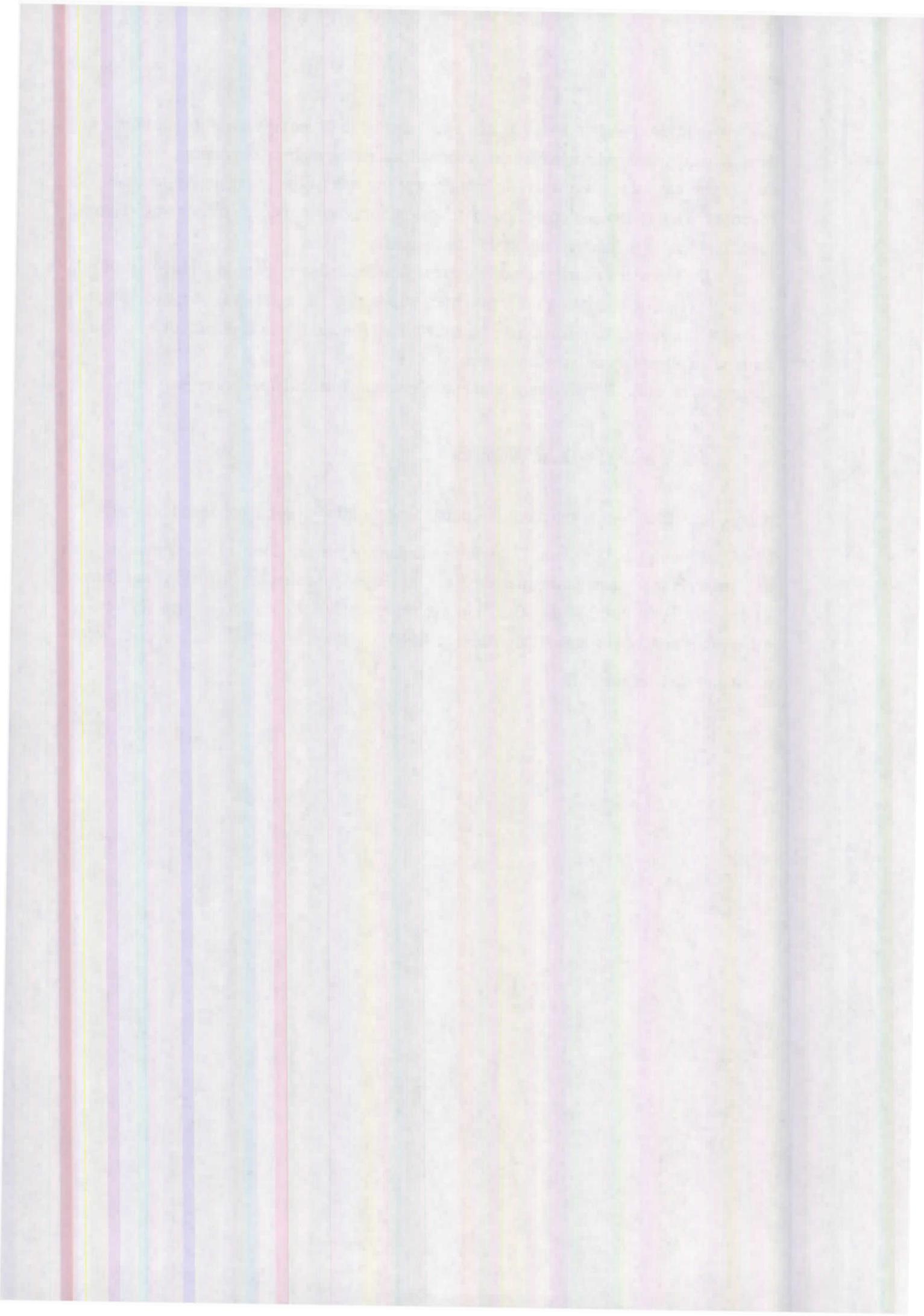
De plus, ces transferts de matières sont dépendants l'un de l'autre (89-90), la vitesse de réaction ayant lieu sur le polymère support est très reliée à la quantité de liquide transférée, la vitesse de diffusion de l'agent actif est fonction de la concentration du liquide contenu au niveau du polymère support.

L'équation de Fick (79) décrivant le phénomène de diffusion d'une sphère est :

$$\delta C / \delta t = 1/r^2 \cdot \delta(D \cdot r^2 \cdot \delta C / \delta r) \delta r$$

pour le liquide et pour l'agent actif, avec une concentration dépendante de la Diffusivité.

Les Coefficients de Diffusion **D** sont donnés dans le tableau donnant les caractéristiques des différentes formes galéniques étudiées en page 43, seules les diffusions des formes galéniques 100/00, 60/40 et 50/50 ont été représentées sur les différentes figures; les diffusivités des formes galéniques 70/30 et 40/60 sont données à titre indicatif, pour voir la constance du coefficient **D**.



III-1-5 : Conclusion :

De nouvelles formes galéniques capables de contrôler la diffusion du médicament dans le liquide gastrique synthétique ont été préparées et étudiées.

Elles sont formées d'un polymère support de médicament dispersé dans un autre polymère stable, jouant le rôle de matrice.

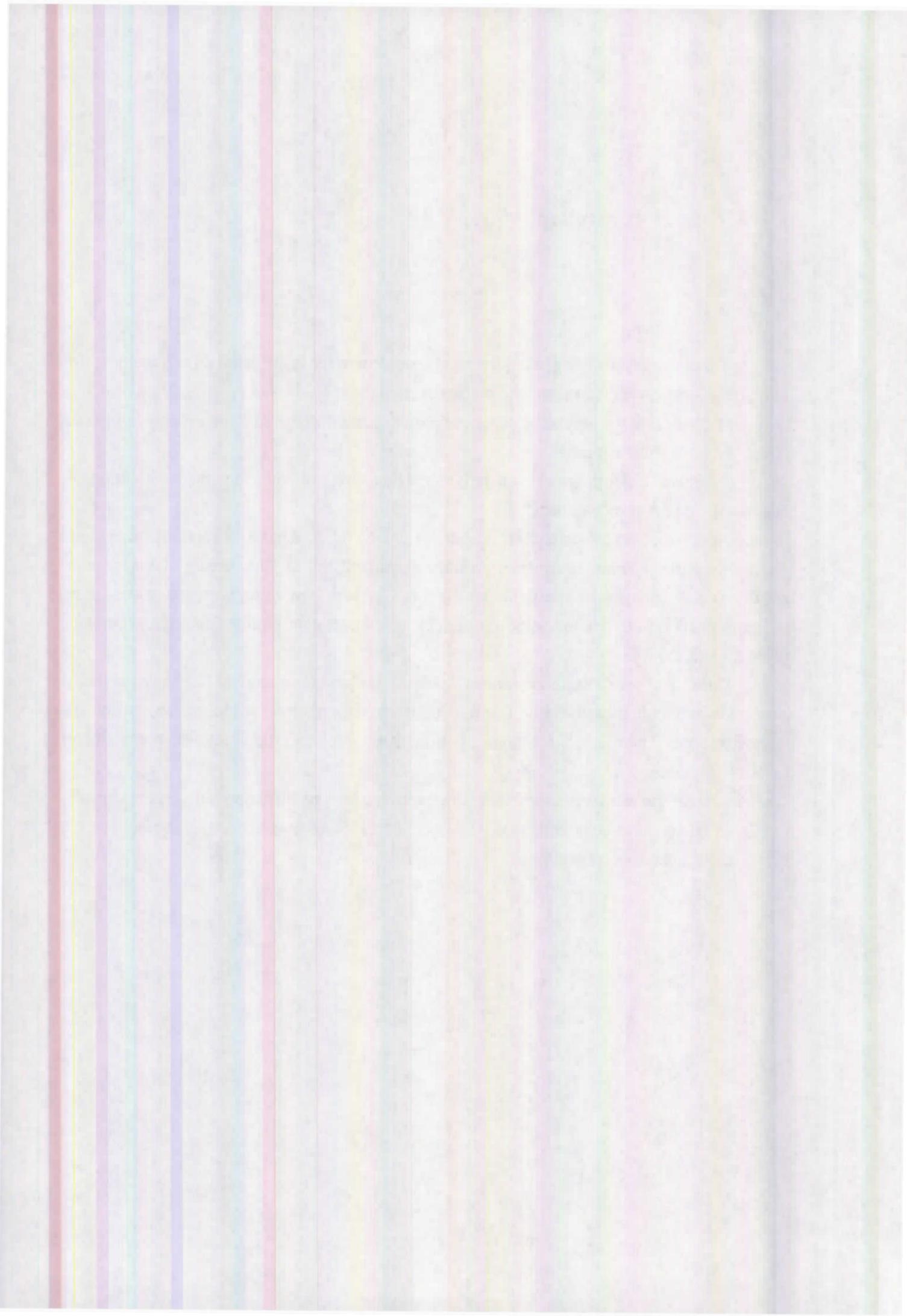
Ce polymère support est un polyanhydride, préparé par une polymérisation du monomère support correspondant.

Ce monomère support est obtenu en faisant réagir un sel du dérivé de l'acide benzoïque (le 4-Méthoxy-acide benzoïque), considéré comme agent actif, sur du Chlorure de Méthacryloyle.

La libération de cet agent actif est étudiée à la fois avec le polymère support et avec des formes galéniques sphériques de compositions connues, au contact d'un liquide gastrique synthétique (pH=1,2) et à T 37°C.

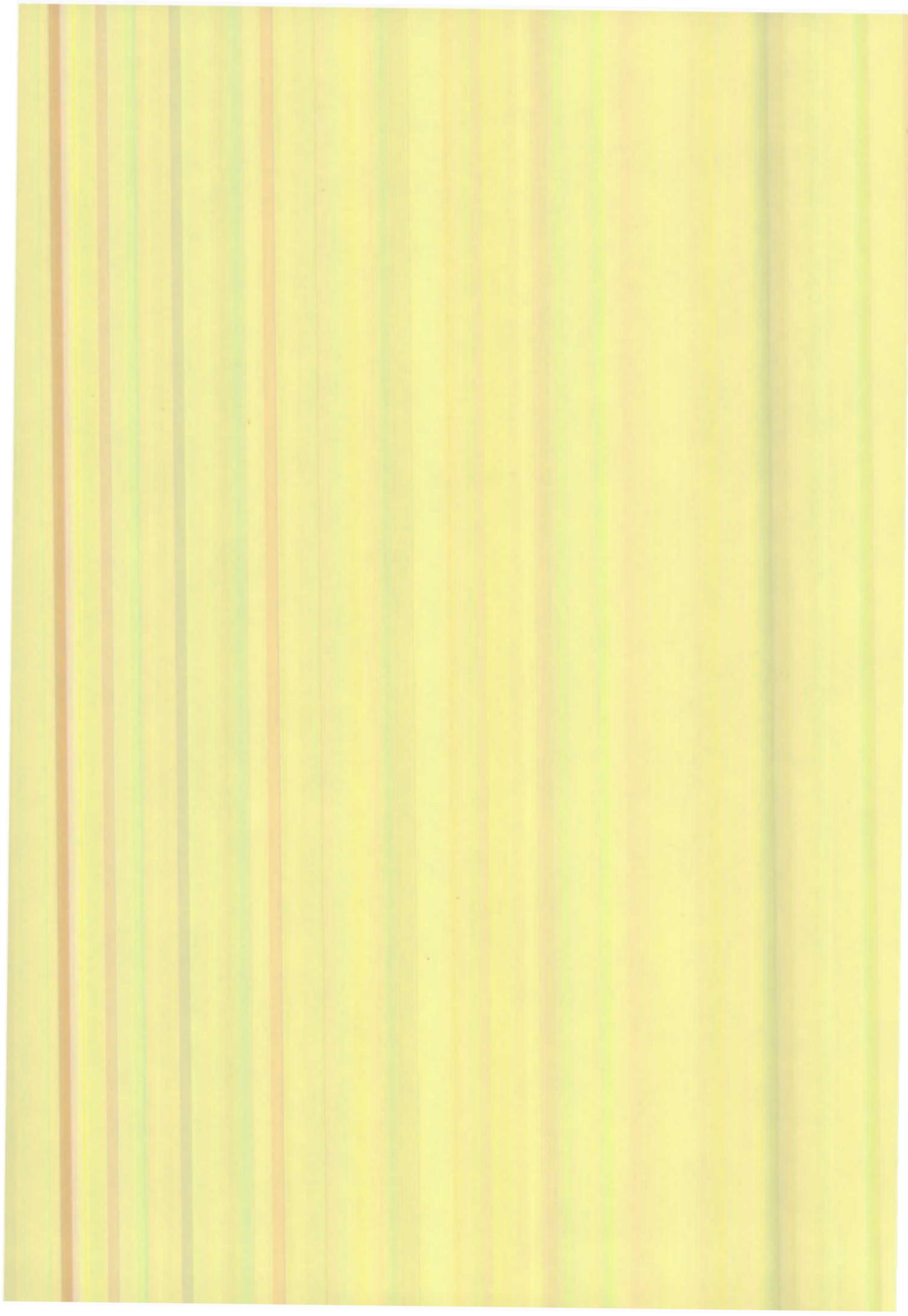
Dans les deux cas, le processus de libération est compliqué du fait de l'existence de deux transferts de matière : - le liquide pénétrant les deux polymères (polymère matrice et le polymère support) permet à la réaction d'avoir lieu, et l'agent actif diffusant également à travers les deux polymères.

Ces deux transferts de matière semblent être contrôlés par une diffusion temporaire, complète pour le liquide et partielle pour l'agent actif (spécialement aux temps courts de la réaction). Ces formes galéniques sont très stables.



L' Acide

o - Acétyl - Salicylique

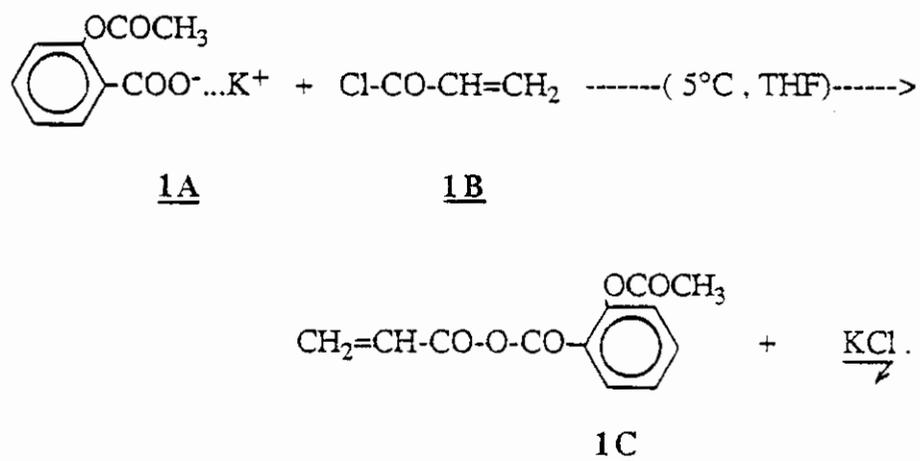


II-2 : L'ACIDE *o*-ACÉTYL-SALICYLIQUE .

II-2-1 : Synthèse et Caractérisation du monomère support :

II-2-1-1 : Synthèse du monomère support 1C :

Nous avons utilisé la réaction suivante :



Le mode opératoire est **identique** à celui du 4-Méthoxy-acide benzoïque.

Nous avons utilisé les quantités suivantes :

A 14 g (0,064 mole) de sel de potassium de l'acide *o*-Acétyl-Salicylique (**1A**) dissous dans 10 cm³ de THF , sont ajoutés lentement 5,8 g (0,064 mole) de Chlorure d'Acryloyle (**1B**) dans 10 cm³ de THF , le tout maintenu à une température de + 5°C.

Le mélange réactionnel est chauffé jusqu'à reflux (65 °C) pendant 4 heures .Après filtration et évaporation du solvant (THF) et après plusieurs solubilisations-précipitations dans un mélange Chloroforme - Héxane, on obtient, après séchage sous vide industriel, 6,52 g de 1C, soit un rendement de 56%.

II-2-1-2 : Caractérisation du monomère support 1C :

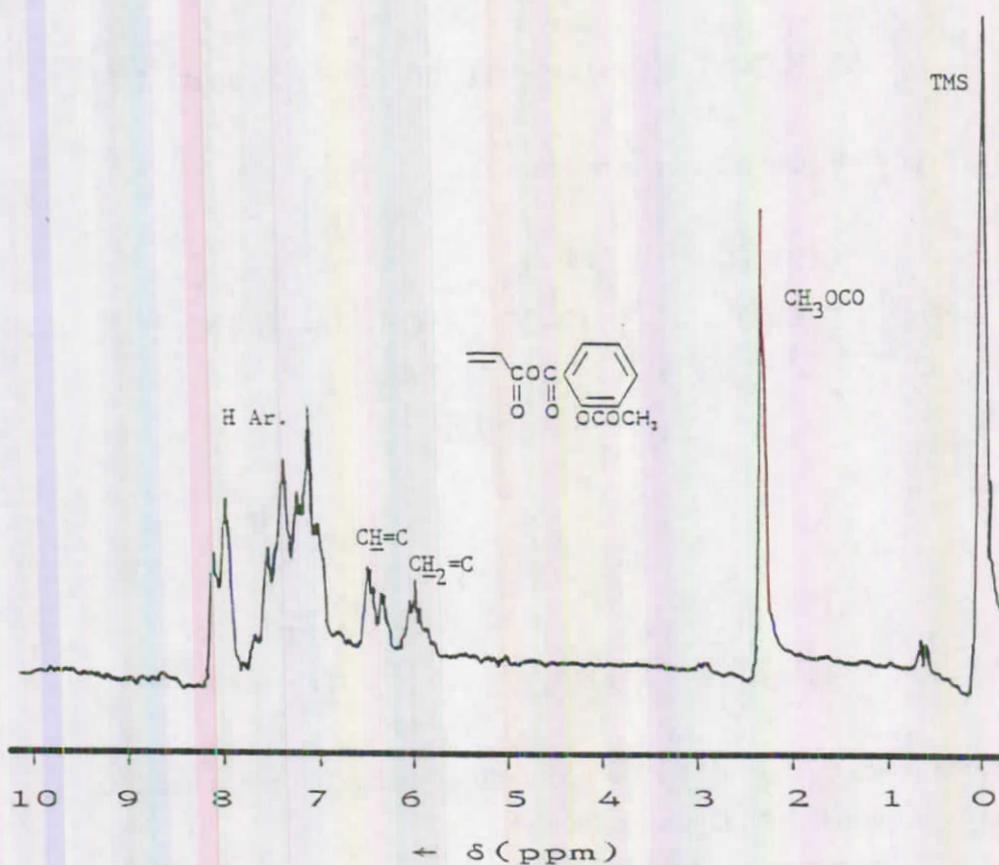
- Point de fusion : 128 - 129 °C.

- Microanalyse : $C_{12}H_{10}O_5$ (234 g/mole) C, H, O

% calculé : % C : 61,53 % H : 04,28 % O : 34,20

% trouvé : % C : 61,49 % H : 04,14 % O : 34,35

- Spectre RMN 1H $CDCl_3$ / TMS δ (ppm) :



* Spectre RMN 1H de 1C dans $CDCl_3$ / TMS.

On relève les déplacements chimiques δ (ppm) suivants:

$\underline{\text{CH}_3}\text{-CO-}$ δ : 2,33 (1s) (3).

$\underline{\text{CH}_2}=\text{C}$ δ : 6,06 (dd) (2).

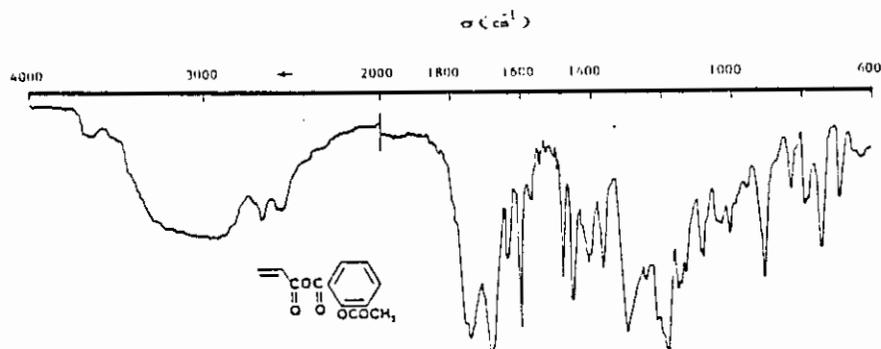
$-\underline{\text{CH}}=\text{C}$ δ : 6,55 (dd) (1).

$\underline{\text{H}}$ Arom. δ : 7,15 -8,10 (m) (4).

- Spectre IR (pur sur pastille NaCl) :

Les bandes caractéristiques attribuées sont les suivantes :

- 1770 et 1755 cm^{-1} : fonction anhydride (F, f).
- 1690 cm^{-1} : acétyl du carbonyle (m).
- 1640 cm^{-1} : double liaison vinylique (f).
- 1600 cm^{-1} : double liaison aromatique (f).

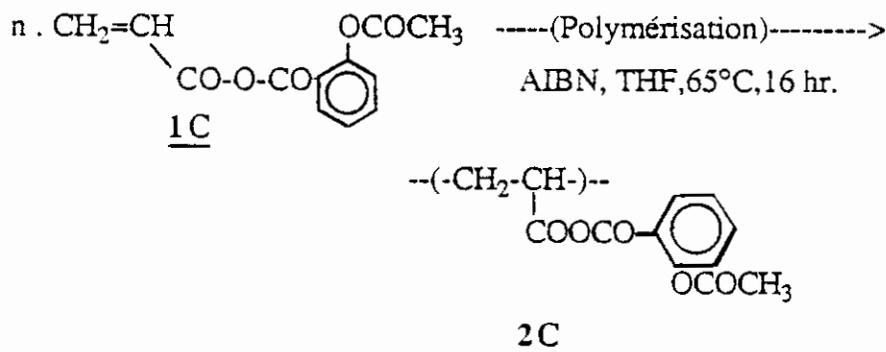


* Spectre IR du monomère 1C .

II-2-2 : Synthèse et Caractérisation du polymère support 2C :

II-2-2-1 : Polymérisation du monomère 1C en 2C :

Nous avons utilisé la réaction suivante :



2,45 g (0,0105 mole) de 1C sont polymérisés dans un minimum de THF anhydre (2 ml), en présence de 2‰ d'AIBN (4,90 mg), dans un tube scellé sous vide (0,1 mm Hg), et porté pendant 16 heures à la température de 65 °C. Le tube étant préalablement balayé par un courant d'azote, pour enlever tout l'air dissout, pendant une dizaine de minutes.

Le polymère 2C obtenu est faiblement soluble dans le THF et très peu dans le Chloroforme. La "solubilisation" est réalisée dans le THF anhydre pendant une semaine, sous agitation continue, et obtention d'un microgel, que l'on fait précipité avec de l'éther de pétrole. Après séchage sous vide industriel, on obtient 1,70 g de 2C, soit un rendement de 69,50% .

II-2-2-2 : Caractérisation du polymère support 2C :
(Poly(Acryloyl-acétyl-salicylique) anhydride)

- Point de fusion : 131 - 132 °C (DSC)

- Tg : 102 °C (DSC)

- Microanalyse : $(C_{12}H_{10}O_5)_n$ C, H, O.

% calculé : % C : 61.53 % H : 04.28 % O : 34.20.

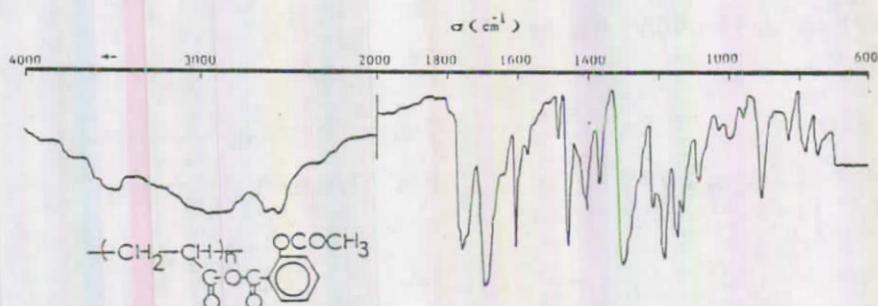
% trouvé : % C : 60.65 % H : 05.09 % O : 33.88.

- Spectre IR (pastille avec du KBr) :

- 1770 - 1755 cm^{-1} et 1300 cm^{-1} fonction anhydride (F, f).

- 1695 cm^{-1} carbonyle du groupe acétyl (F).

- 1600 cm^{-1} double liaison aromatique (f).



* Spectre IR du polymère 2C avec du KBr .

- GPC : Le polymère étant faiblement soluble dans le THF, on a relevé en GPC dans la "partie soluble" des pentamères ($n=5$), le reste formant un gel dans le THF.

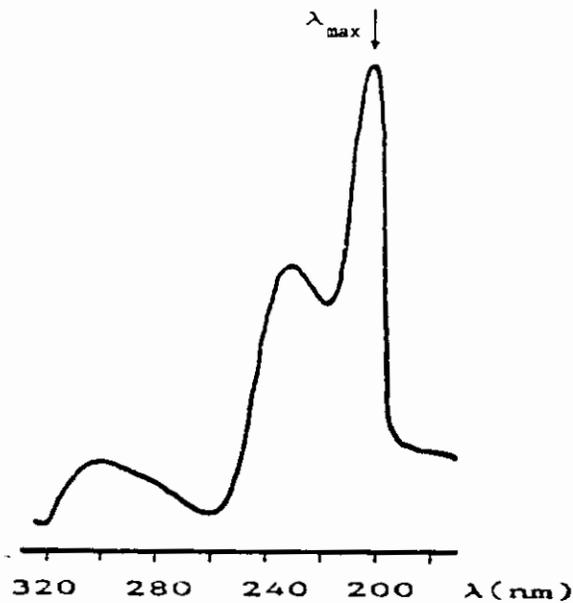
II-2-3 : CINÉTIQUE ET DIFFUSION

II-2-3-1 : Caractéristiques UV de l'agent actif :

II-2-3-1-1 : Recherche de λ_{\max} :

Nous avons tracé le spectre UV de l'acide o-Acétyl-salicylique dans un milieu acide de pH = 1,2, pour déterminer la valeur de λ_{\max} (la fonction acide se trouvant sous forme de carbocation) (idem que pour le 4-Méthoxy-Acide Benzoïque) .

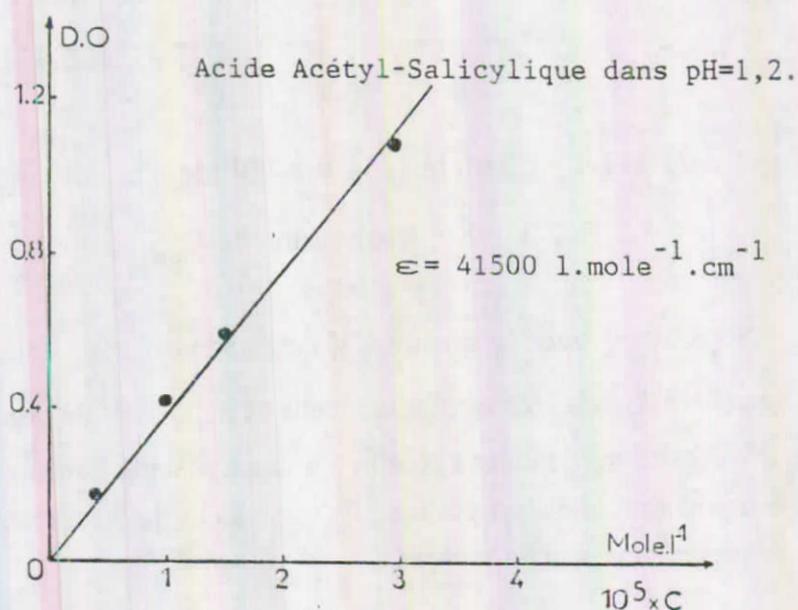
On note un maximum d'absorption à 205 nm, valeur qui sera maintenue fixe pour toutes les cinétiques relatives au polymère 2C.



* Spectre UV de l'Acide o-Acétyl-Salicylique dans du pH=1,2.

II-2-3-1-2 : Calcul de ϵ :

* Droite étalon D.O f(C) de 4 solutions de concentrations connues en acide o-acétyl-salicylique dans du pH=1,2 à T 37°C. La valeur de la tangente de la droite obtenue donne la valeur de ϵ (= 41500 l.mole⁻¹.cm⁻¹).



II-2-3-2 : Caractéristiques des formes galéniques étudiées :

L'Etude portera sur deux formes galéniques ayant les caractéristiques suivantes:

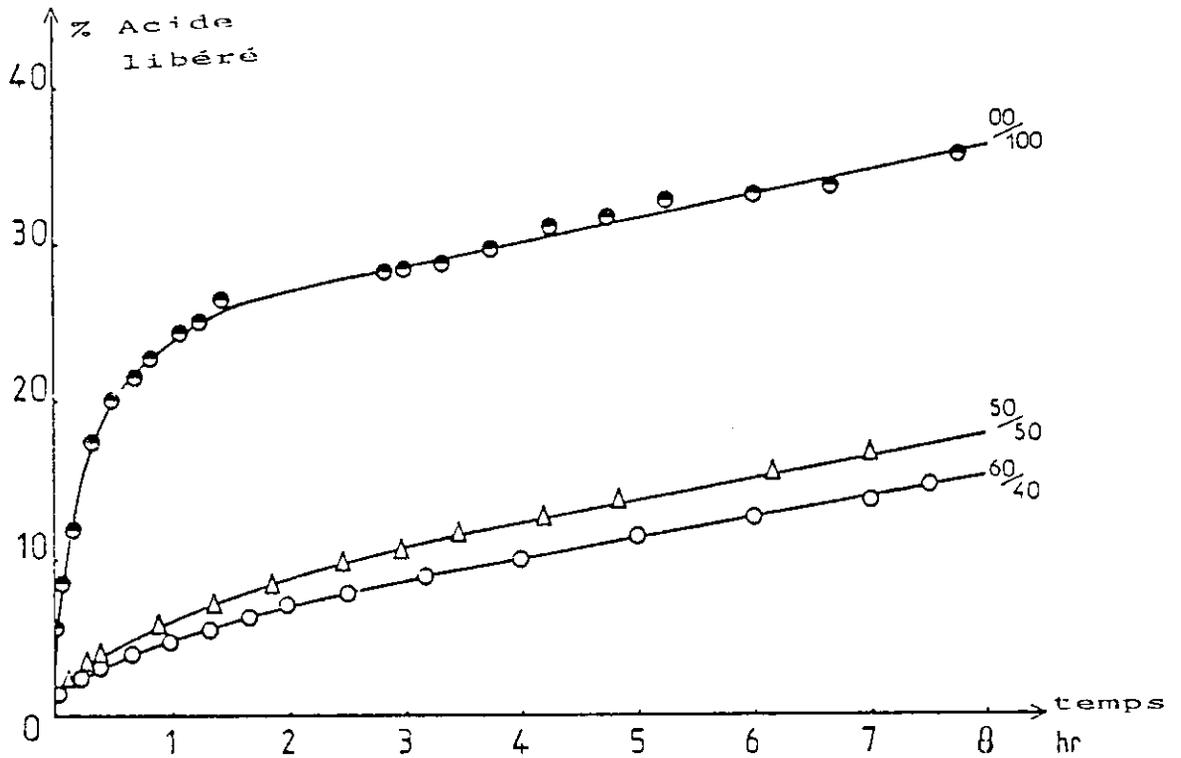
Composition (%) Eudr. / Polym. 2C	Masse Initiale (mg)	Rayon (cm)	Masse Init. acide (mg)	Masse Eudragit (mg)
60 / 40	390	0,42	119,32	234,00
50 / 50	184	0,32	70,37	92,00

Ces formes galéniques de composition 60 / 40 et 50 / 50 sont formées par du polymère support 2C dispersé dans de l'Eudragit RL.

Les cinétiques de ces deux formes galéniques sont réalisées dans les mêmes conditions opératoires que la cinétique du polymère 2C (sans Eudragit RL), mis en contact direct avec le liquide gastrique synthétique.

II-2-3-3 : Hydrolyse du Polymère support 2C dans pH=1,2 :

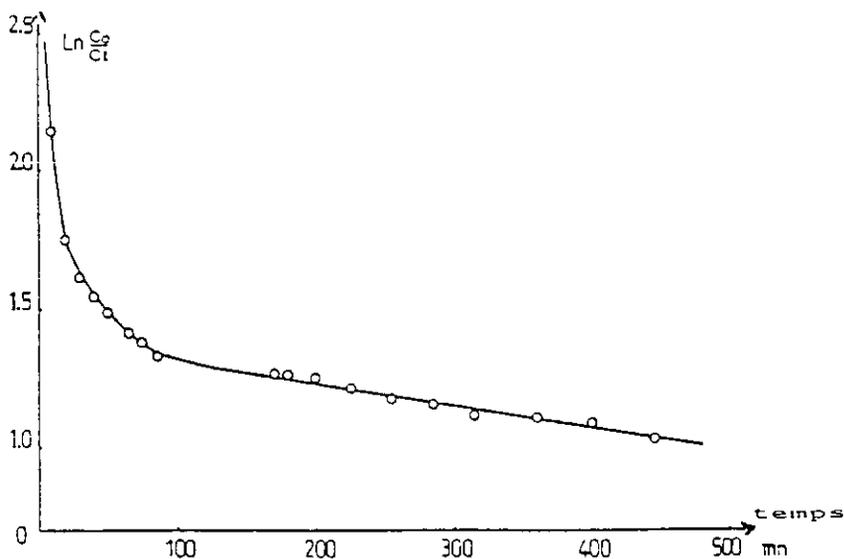
50 mg du polymère 2C, sous forme de poudre, sont mis directement dans 100 ml de liquide gastrique de pH=1,2, et la cinétique d'hydrolyse de la liaison anhydride polymère-médicament est suivie en fonction du temps, et a donné les résultats suivants :



* % d'acide libéré en fonction du temps du polymère support 2C, dans du pH=1,2.

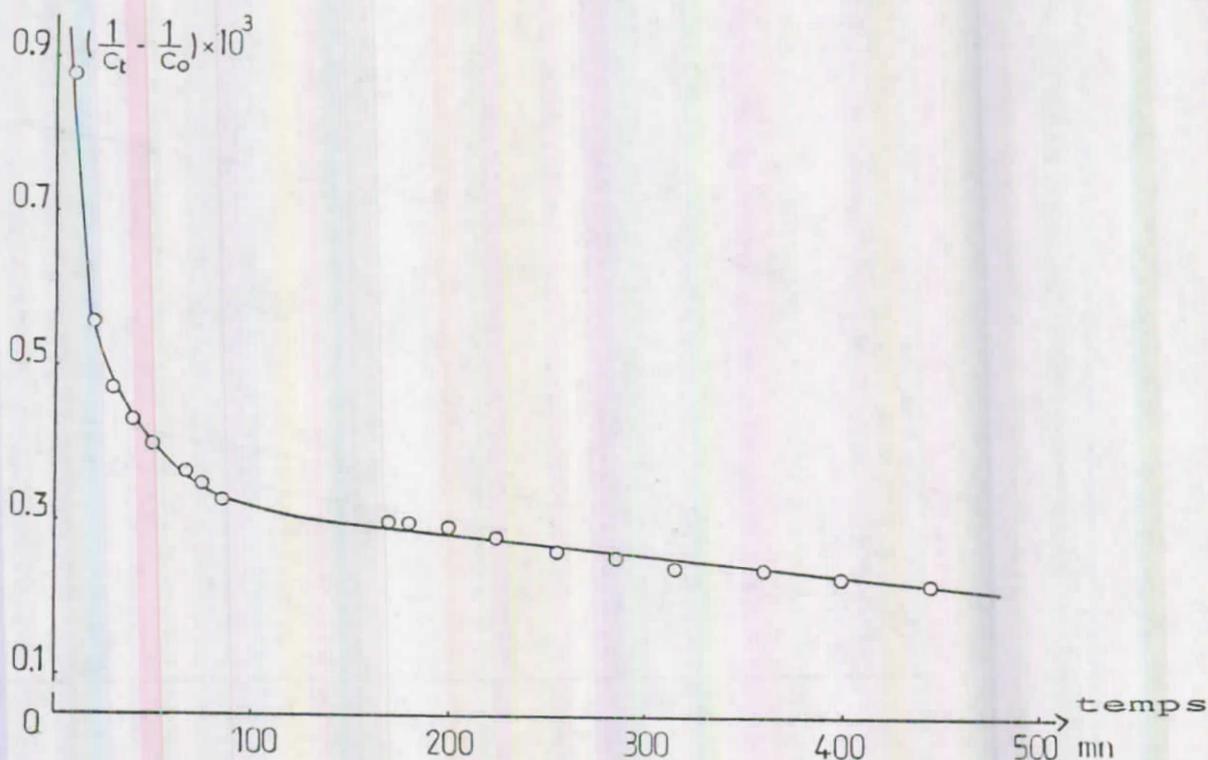
Cette cinétique de libération est étudiée, et aucune linéarité n'a pu être obtenue avec les ordres de réaction $n=1$ et $n=2$, comme le montrent les fig. 1 et 2.

On peut donc dire que cette cinétique de libération ne pourra être décrite par une simple équation cinétique classique, particulièrement pour les temps courts.



* Fig. 1 : Cinétique de libération de l'acide o-acétyl-salicylique du polymère 2C

dans du pH=1,2 à T 37°C, 600 rpm et λ_{\max} 204 nm.



* Fig. 2 : Cinétique de libération de l'acide o-acétyl-salicylique du polymère 2C dans du pH = 1,2 à T 37°C , 600 rpm et λ_{\max} 204 nm.

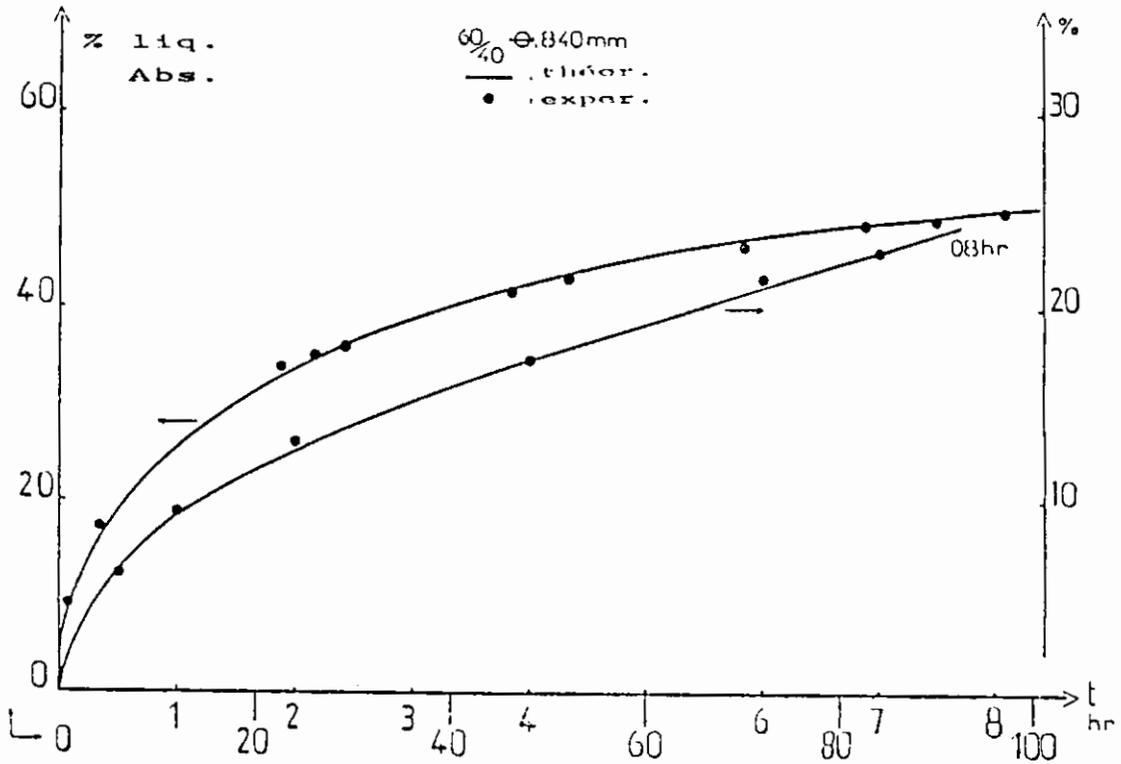
Il est très difficile de calculer la quantité de liquide diffusant dans le polymère support à cause des petites dimensions des grains du polymère support 2C. De plus, ce dernier se transforme sous forme de gel au cours du processus réactionnel.

II-2-3-4 : Transfert du liquide dans les formes galéniques :

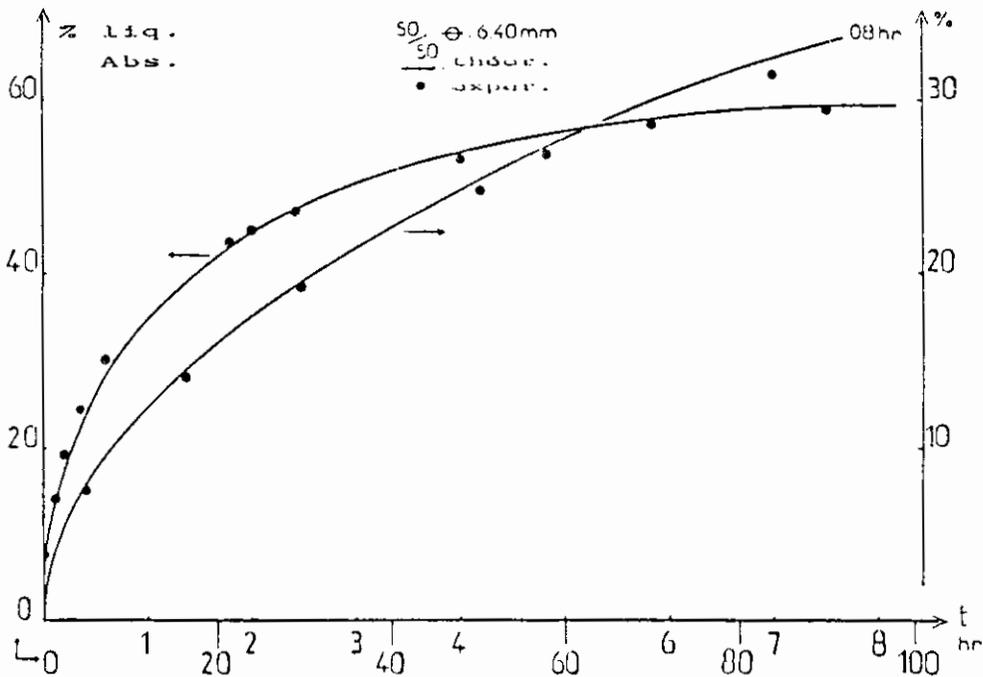
La cinétique d'absorption du liquide est déterminée en utilisant les formes galéniques décrites en page 55 , et immergées dans un milieu gastrique synthétique de pH=1,2 à T 37°C et une vitesse d'agitation de 600 rpm.

Les figures 3 et 4 illustrent les résultats obtenus avec les deux formes galéniques 60/40 et 50/50 , formes galéniques obtenues par la dispersion de 2C dans de l'Eudragit RL.

Les résultats donnent le pourcentage du liquide absorbé (M_t/M_0) par la forme galénique en fonction du temps (temps courts et temps longs , puisque deux échelles de temps sont portées sur les fig. 3 et 4). (M_t indique la masse absorbée à l'instant t et M_0 indique la masse initiale de la forme galénique, avant immersion).



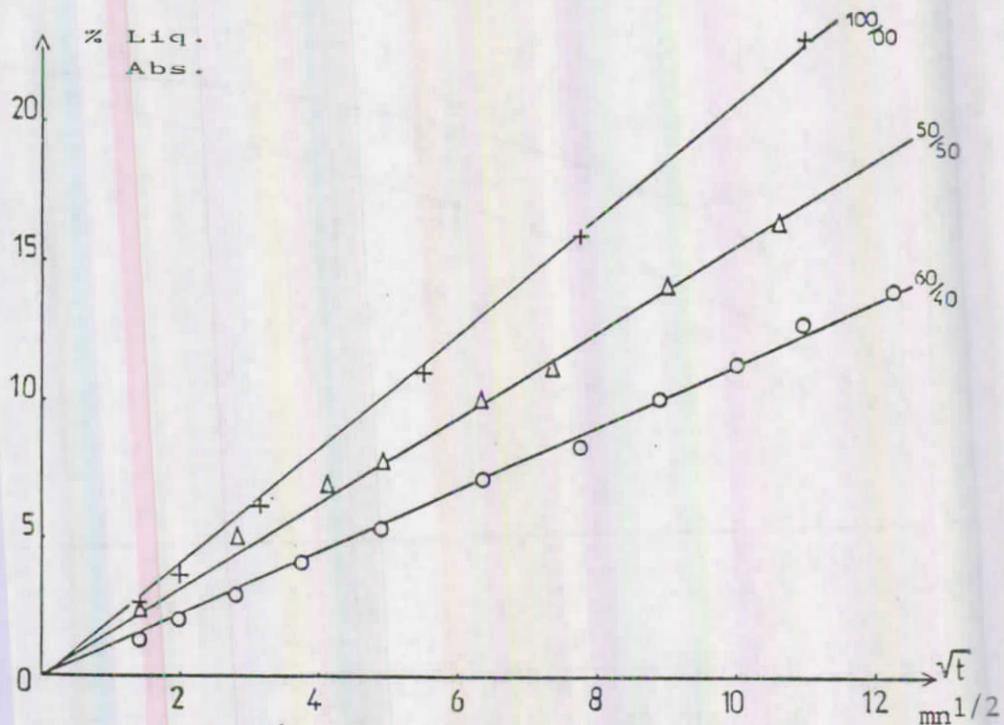
* Fig. 3 : % de liquide absorbé (pH=1,2) , en fonction du temps (2 échelles) , par la forme galénique 60/40 , de rayon 0,42 cm , à T 37°C .
Le trait plein représente la courbe théorique, les points noirs représentent les points expérimentaux.



* Fig. 4 : % de liquide absorbé (pH=1,2) en fonction du temps (2 échelles) , par la forme galénique 50/50 de rayon 0,32 cm , à T 37°C .
(Trait plein : courbe théorique , points noirs : points expérimentaux).

Les résultats des trois transferts (liquide) dans les trois formes galéniques sont rassemblés dans la **fig. 5** en fonction de la racine carrée du temps.

Les résultats obtenus par les formes galéniques 60/40 et 50/50, sont comparés à ceux obtenus par une forme galénique à 100% Eudragit RL.



* **Fig. 5** : % de liquide absorbé en fonction de la racine carrée du temps par les trois formes galéniques : 100/00, 60/40 et 50/50.

De ces résultats expérimentaux, on peut déduire les conclusions suivantes :

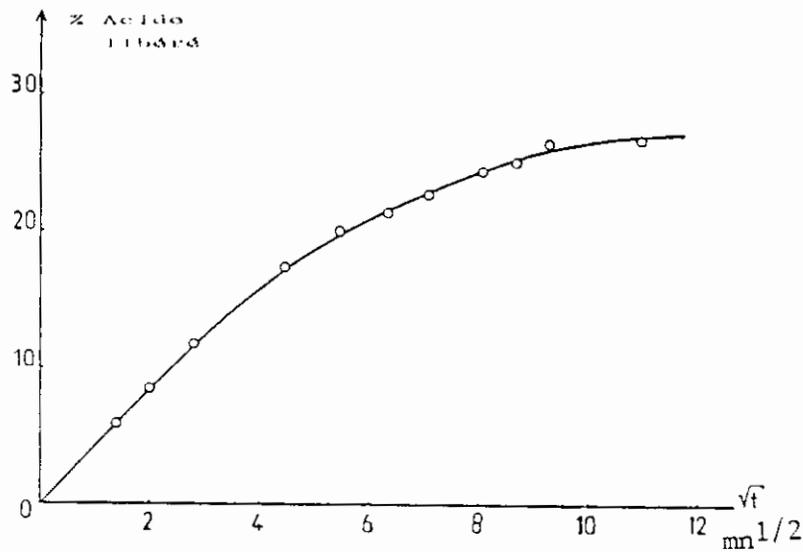
- Le processus de transfert du liquide peut être considéré comme un processus contrôlé par une diffusion, puisqu'on observe bien une relation linéaire entre le pourcentage absorbé et la racine carrée du temps.
- La diffusivité varie faiblement avec la composition de la forme galénique, et peut être considérée comme constante durant tout le processus d'absorption.
- La quantité de liquide absorbé à l'équilibre varie entre 50 et 60 % pour les deux formes galéniques.
- La validité du modèle mathématique peut être appréciée en comparant la cinétique expérimentale, avec les valeurs obtenues en utilisant l'équation (6) de la page 29 pour les deux formes galéniques (Fig.3 et 4).

II-2-3-5 : Libération de l'acide o-acétyl-salicylique dans le pH=1,2 par les formes galéniques :

Il est facile de mesurer la quantité de médicament libérée dans le liquide par les formes galéniques (Cf calcul de la masse transférée page 24). Cette cinétique de libération est déterminée aussi bien pour le polymère support 2C , que pour les formes galéniques (résultats regroupés en page 63).

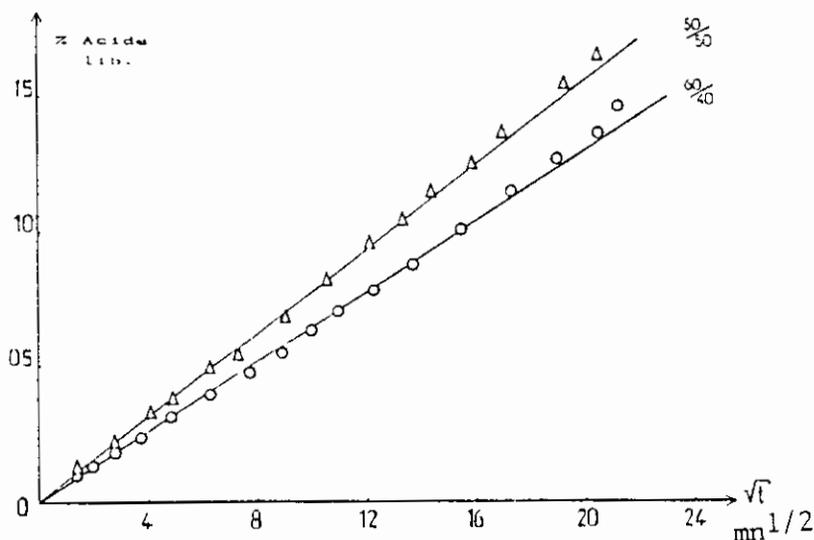
On pourra apprécier le caractère diffusionnel, principalement aux temps courts, en portant le pourcentage d'acide o-acétyl-salicylique libéré en fonction de la racine carrée du temps

* du polymère 2C (Fig.6) .



* Fig.6 : % d'acide libéré par le polymère 2C , en fonction de la racine carrée du temps, dans un pH 1,2 , à T 37°C et 600 rpm.

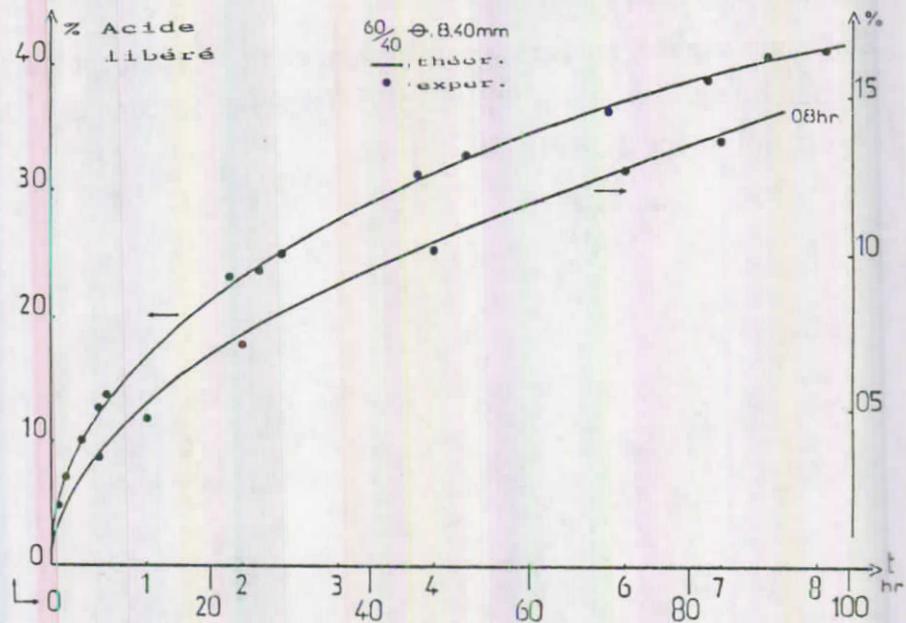
* des formes galéniques 60/40 et 50/50 (Fig.7).



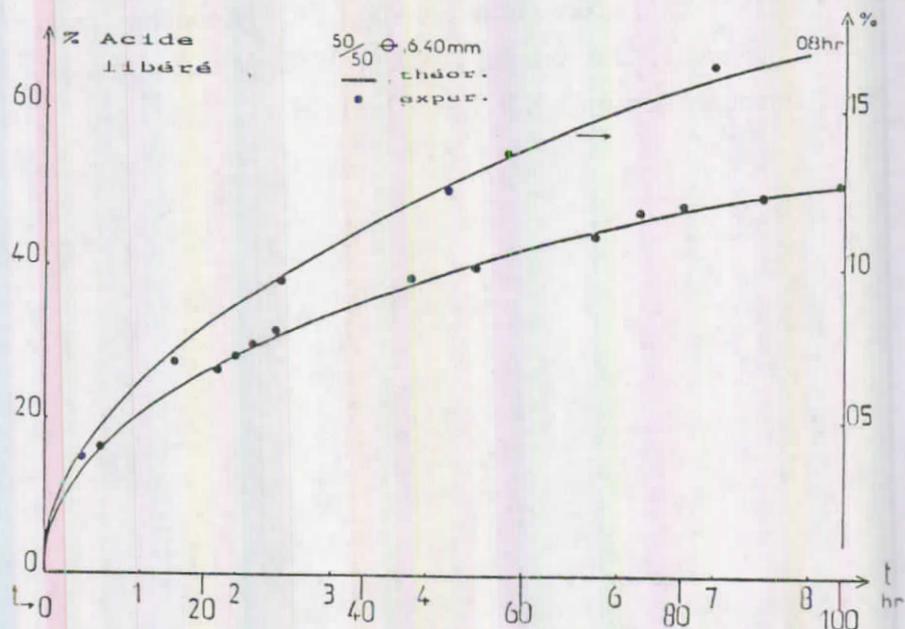
* Fig.7 : % d'acide libéré par les formes galéniques 60/40 et 50/50 dans du pH 1,2 , à T 37°C , en fonction de la racine carrée du temps.

De ces résultats expérimentaux, on peut déduire les conclusions suivantes :

- Le processus de libération de l'acide des formes galéniques et du polymère support 2C est contrôlé par une diffusion temporaire, avec une diffusivité constante (fig.6 et 7). La cinétique peut être décrite par les séries bien connues (79), comme le prouve la bonne concordance entre les valeurs théoriques (courbes pleines) et les valeurs expérimentales (points noirs sur les courbes). Ces résultats cinétiques, pour les deux formes galéniques 60/40 et 50/50 sont regroupés dans les figures 8 et 9 .



* Fig.8 : % d'acide libéré par la forme galénique 60/40 dans un pH =1,2 ,en fonction du temps (2 échelles 8 h et 100 h), avec les valeurs théoriques et expérimentales.



* Fig.9 : % d'acide libéré par la forme galénique 50/50 en fonction du temps (2échelles) dans du pH=1.2, à T 37°C. (Les points expérimentaux sont portés sur la courbe théorique.).

- La quantité de médicament libéré à l'équilibre atteint environ 80% de la quantité initiale en médicament introduite dans la forme galénique.
- Les formes galéniques décrites (page 55) , présentent l'avantage par rapport aux formes galéniques classiques (où le médicament pur est simplement dispersé dans une matrice), que la libération du médicament est contrôlée par la diffusion du liquide, non seulement à travers la matrice d'Eudragit, mais aussi à travers la structure enchevêtrée du polymère support. Il y a donc coexistence de deux limitations sur la libération du médicament et celles-ci sont de grand intérêt, particulièrement, si la forme galénique venait à être endommagée (cassée) dans la bouche du patient et machée.
La libération du médicament est toujours assujétie à la diffusion du liquide dans le polymère support.

II-2-4 : MODELISATION

Les figures 3,4 et 8,9 montrent les courbes théoriques par rapport aux points expérimentaux. Les hypothèses données pour le 4-Méthoxy-acide benzoïque sont à considérer à nouveau puisque le problème est similaire.

La quantité de médicament produite par la réaction entre le liquide et le polymère support peut suivre l'équation cinétique classique:

$$d[\text{Med.}] / dt = k \cdot [\text{Med.}] \cdot [\text{H}_2\text{O}]^n .$$

où la valeur de l'ordre n varie de 1 à 0, elle est atteinte quand la concentration du liquide (pH=1,2) est très grande au regard de celle du médicament. Le liquide (100 ml) est en excès et sa concentration peut être considérée comme constante. Sous ces conditions, aucune solution analytique ne peut être obtenue à partir des équations données en page 28 de la loi de Fick (79).

Cependant, dans le cas des temps courts, et seulement si le taux de matière transférée est contrôlé par diffusion, l'équation ci-dessous peut être solution de l'équation (6) de Fick, aussi bien pour le liquide que pour le médicament :

$$M_t / M_\infty = 6 \cdot [D \cdot t / R^2 \cdot \pi]^{0,5} .$$

Le cas particulier simple montré ci-dessus peut être considéré dans notre étude.

Une solution aqueuse de chlorure de sodium est introduite dans un tube capillaire de diamètre constant, et qu'elle se diffuse à l'équilibre en fonction de la distance \$x\$ dans le liquide.

Les coefficients de diffusion \$D\$ sont calculés à partir des données obtenues en mesurant les \$M_t/M_\infty\$ en fonction de la racine carrée de temps pour le chlorure de sodium (fig. 11).

Les résultats des Coefficients de Diffusion et les données à l'équilibre sont résumés dans le tableau ci-dessous :

Temps \$t\$ (min)	Abaissement de la solution \$M_t\$ (mg)	Abaissement de la solution \$M_\infty\$ (mg)	Distance \$x\$ (cm)
0	0	0	0
10	0,15	0,30	0,5
20	0,25	0,30	1,0
30	0,30	0,30	1,5
40	0,32	0,30	2,0
50	0,33	0,30	2,5
60	0,34	0,30	3,0
70	0,35	0,30	3,5
80	0,35	0,30	4,0
90	0,35	0,30	4,5
100	0,35	0,30	5,0



Fig. 11 - Coefficients de diffusion et les données à l'équilibre pour le chlorure de sodium. Les données à l'équilibre sont résumées dans le tableau ci-dessus.

III-2-5 : CONCLUSION :

Cette étude a pris en considération la nouvelle méthode de synthèse de formes galéniques capables de contrôler la libération du médicament dans l'estomac.

Elles sont obtenues en dispersant un polymère support dans une matrice d'Eudragit RL.

Le polymère support est préparé par réaction d'un médicament (le sel d'acide o-acétyl-salicylique) sur un monomère convenable, le Chlorure d'Acryloyle, et ce monomère support est polymérisé.

On a obtenu un polyanhydride support. Le processus de libération du médicament dans le liquide gastrique synthétique a été étudié, en déterminant les cinétiques d'absorption du liquide, pour des formes galéniques, ainsi que la cinétique du polymère support seul.

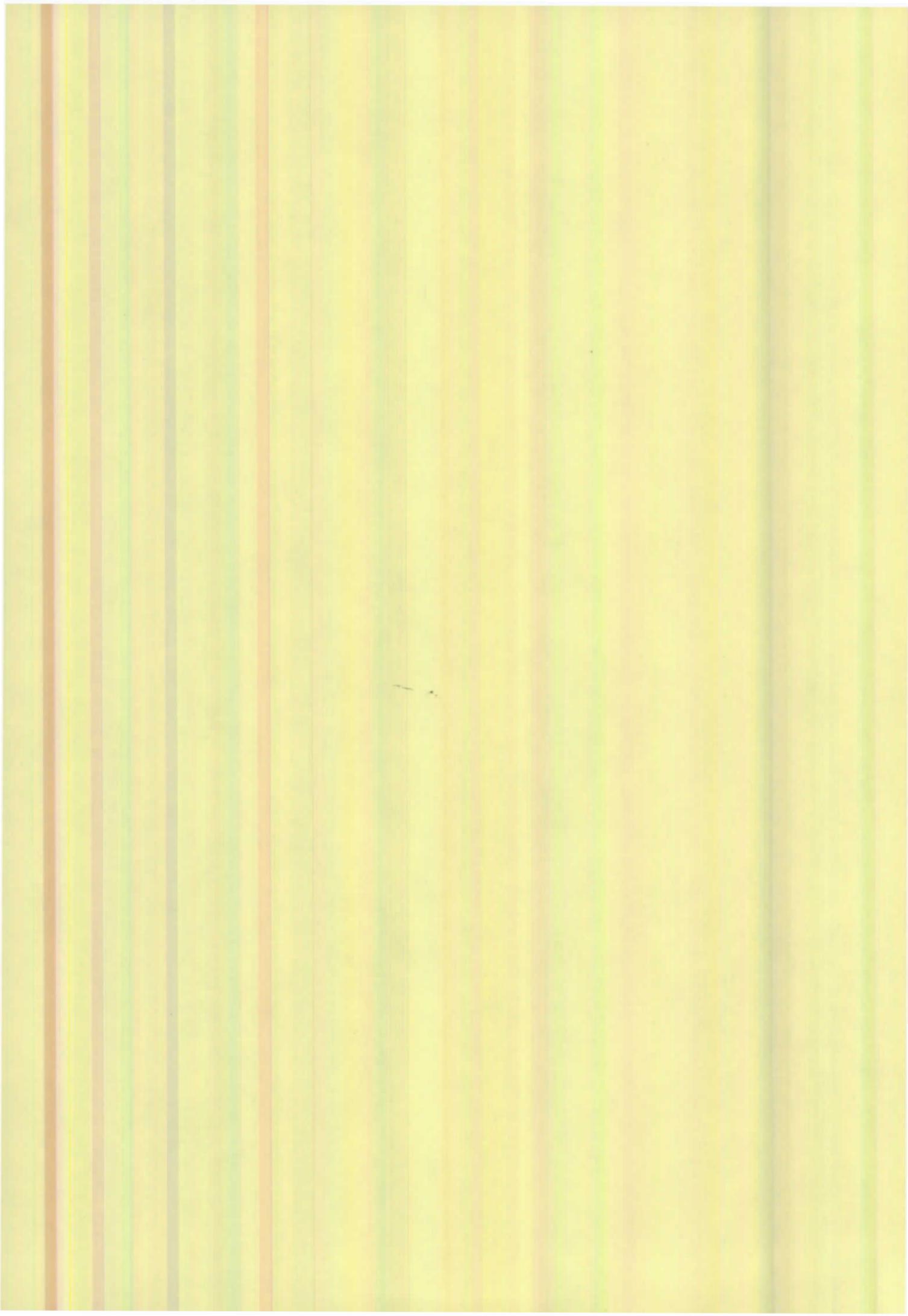
Les deux transferts de matières (médicament et liquide) sont contrôlés par un processus diffusionnel, avec diffusivités constantes, et sont décrits par un modèle mathématique très simple.

Le polymère support présente un effet retard dans la libération du médicament dans le liquide gastrique, il est claire que ces types de formes galéniques présentent un avantage supplémentaire par rapport aux formes galéniques classiques, à savoir un double effet retard : efficace si la forme galénique est cassée et machée par le patient, la cinétique de libération du médicament est alors contrôlée par la diffusion à travers le polymère support.



Le

Salicylate de Sodium

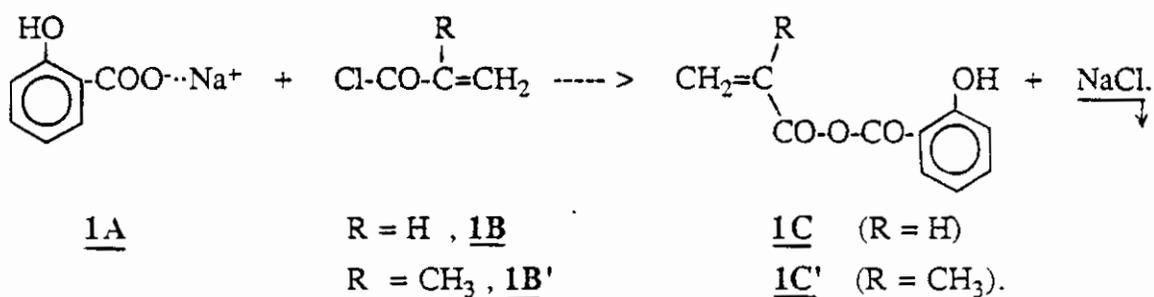


II-3 : Le SALICYLATE DE SODIUM

II-3-1 : Synthèse et Caractérisation du monomère support .

II-3-1-1 : Synthèse du (des) monomère(s) support(s) :

Nous avons utilisé les réactions suivantes :



Les modes opératoires sont identiques aux deux précédents décrits :

* 1C' (R = CH₃) :

- 0,05 mole (8 g) de sel de Salicylate de Sodium (1A) dans 12 ml de THF anhydre.
- 0,05 mole (5,23 g) de Chlorure de Méthacryloyle (1B') dans 6 ml de THF anhydre.
- Poudre purifiée par une succession de solubilisation-précipitation dans un mélange Chloroforme / Hexane.
- Après séchage sous vide, on obtient 5,30 g de monomère 1C', soit un rendement de 52%.

* 1C (R = H) :

- 0,05 mole (8 g) de sel de Salicylate de Sodium (1A) dans 12 ml de THF anhydre .
- 0,05 mole (4,53 g) de Chlorure d'Acryloyle (1B) dans 5 ml de THF anhydre.
- Poudre purifiée par une succession de solubilisation-précipitation dans un mélange Chloroforme / Hexane.

II-3-1-2 : Caractérisations des monomères supports 1C' et 1C :

* monomère 1C' :

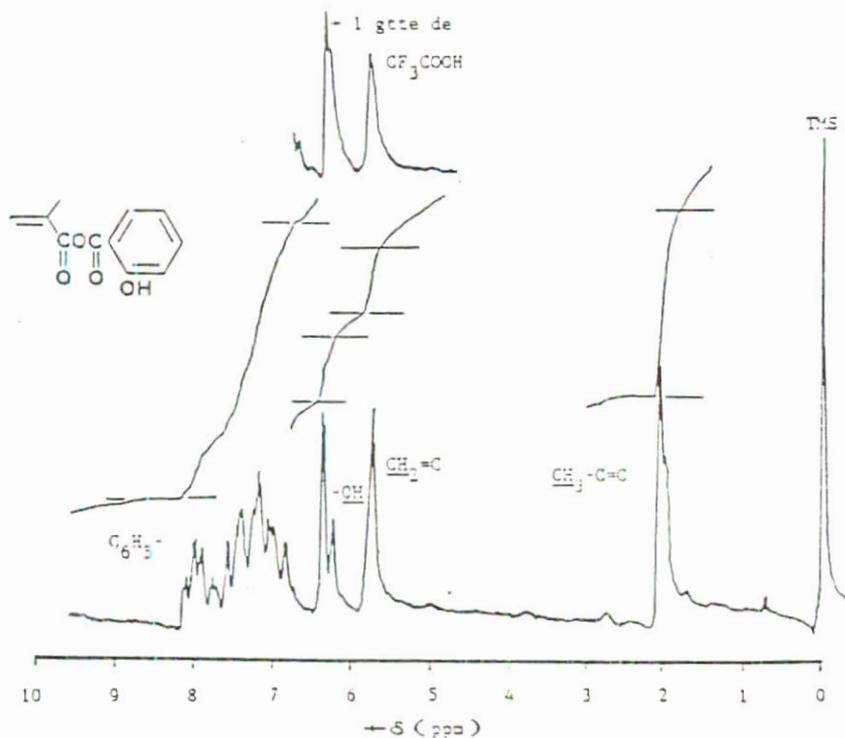
- Point de fusion : 69 °C.

- **Microanalyse** : C₁₁H₁₀O₄ (206 g/mole) C, H, O

% calculé : % C : 64,07 % H : 4,85 % O : 31,07

% trouvé : % C : 63,49 % H : 4,90 % O : 31,31

- Spectre RMN ¹H CDCl₃ / TMS δ (ppm) :



* Spectre RMN ¹H du monomère 1C' dans CDCl₃ / TMS.

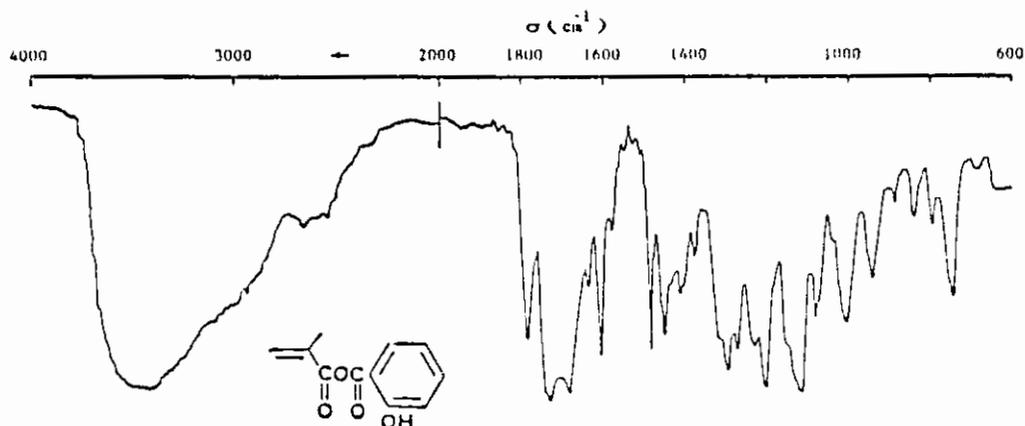
Les pics relevés δ (ppm) sont attribués à :

<u>CH₃-C=C</u>	1s	δ : 2	(3H)
<u>CH₂=C</u>	2d	δ : 5,73 - 6,38	(2H)
<u>Ar.-OH</u>	1s	δ : 6,23	(par addition d'une goutte de CF ₃ COOH)
<u>Ar.</u>	1m'	δ : 6,85 - 8,10	(4H).

- Spectre IR (pur sur pastille NaCl) :

On relève les bandes caractéristiques suivantes :

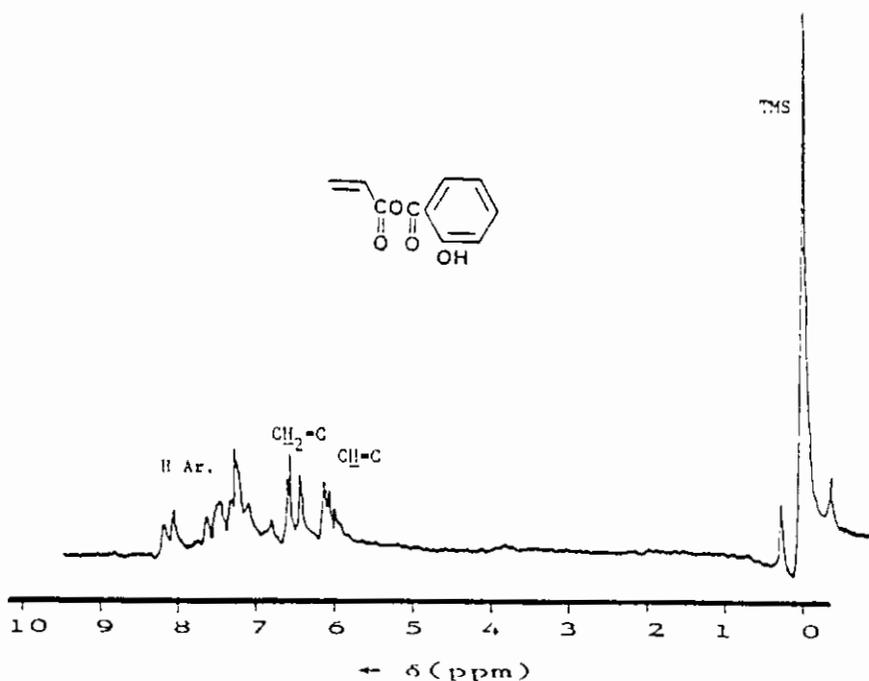
- 3500 cm^{-1} : fonction alcool (F,l).
- 1695 et 1740 cm^{-1} : fonction anhydride (m,m).
- 1640 cm^{-1} : double liaison vinylique (fine).
- 1600 cm^{-1} : double liaison aromatique (f).



* Spectre IR du monomère 1C' (pur sur pastille NaCl).

* Monomère 1C :

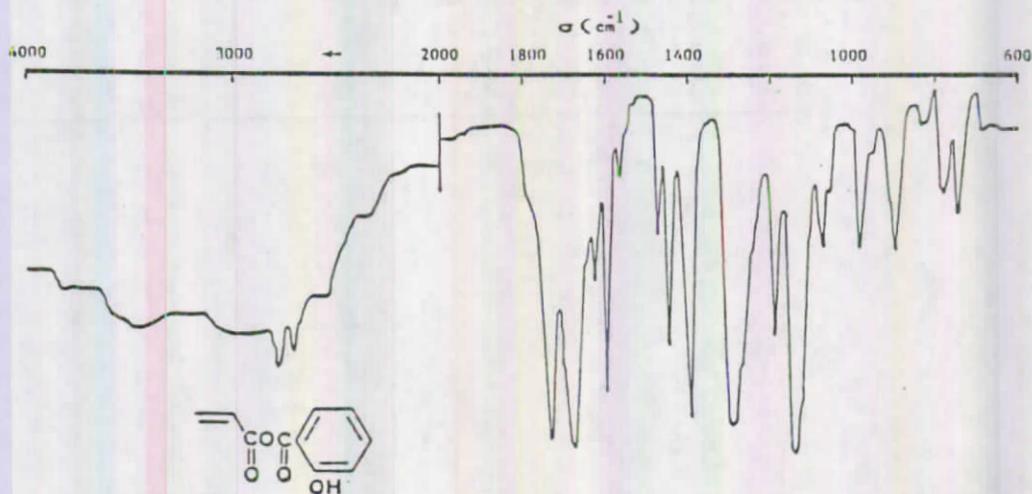
- Spectre RMN ^1H CDCl_3 / TMS $\delta(\text{ppm})$:



* Spectre RMN ^1H du monomère 1C dans CDCl_3 / TMS .

- Spectre IR (film sur pastille NaCl) :

- 3500 cm^{-1} : fonction alcool (F, l).
- 2900 cm^{-1} : -CH aromatiques (f).
- 1740 et 1685 cm^{-1} : fonction anhydride (F, fine).
- 1635 cm^{-1} : double liaison vinylique (f).
- 1600, 790 et 750 cm^{-1} double liaison aromatique (f).

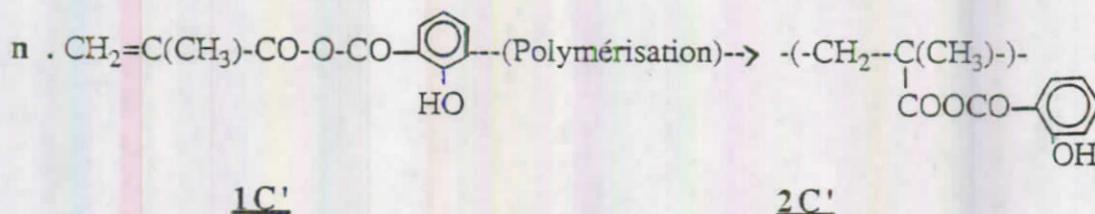


* Spectre IR du monomère 1C sur pastille NaCl.

III-3-2 : Synthèses et Caractérisations des polymères 2C et 2C' .

III-3-2-1 : Polymérisation du monomère 1C' en 2C' :

Nous avons utilisé la réaction suivante :



Le polymère 2C' est préparé par chauffage, dans un tube scellé sous vide, d'un mélange de 4 gr (0,0194 mole) de 1C', d' 1 ml de THF anhydre et de 8 mg (2%) d'AIBN. Après 16 heures de chauffage à 65 °C, le contenu du tube est solubilisé dans du THF pendant 4 jours et sous forte agitation (obtention d'un microgel) et précipité par de l'éther de pétrole.

Le polymère **2C'** est séché sous vide à l'étuve à 20 °C pendant plusieurs jours : 3,63 g de **2C'** sont obtenus, soit un rendement de 91 %.

C'est un solide blanchâtre **caractérisé** par :

- D.S.C. : Tf : 114 °C.

- **Microanalyse** : n (C₁₁H₁₀O₄) C , H , O .

% calculé : % C : 64,07 % H : 4,85 % O : 31,07.

% trouvé : % C : 63,81 % H : 5,12 % O : 30,93.

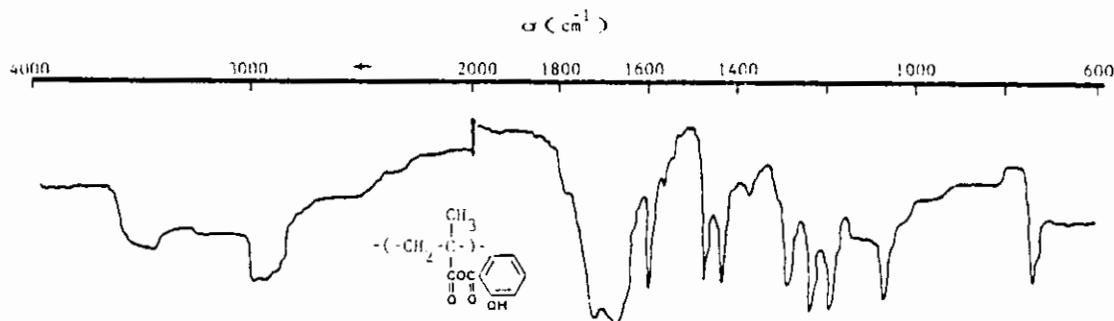
- **Spectre IR** (pastille avec du KBr) :

On relève les bandes suivantes :

- 3500 cm⁻¹ fonction alcool (F,I).

- 1745 et 1690 cm⁻¹ : fonction anhydride (F,F).

- 1600 cm⁻¹ double liaison aromatique (f).



- Le polymère support **2C'** , formant un microgel , il nous a été impossible de déterminer sa masse par GPC.

* **caractérisation du polymère support 2C** :

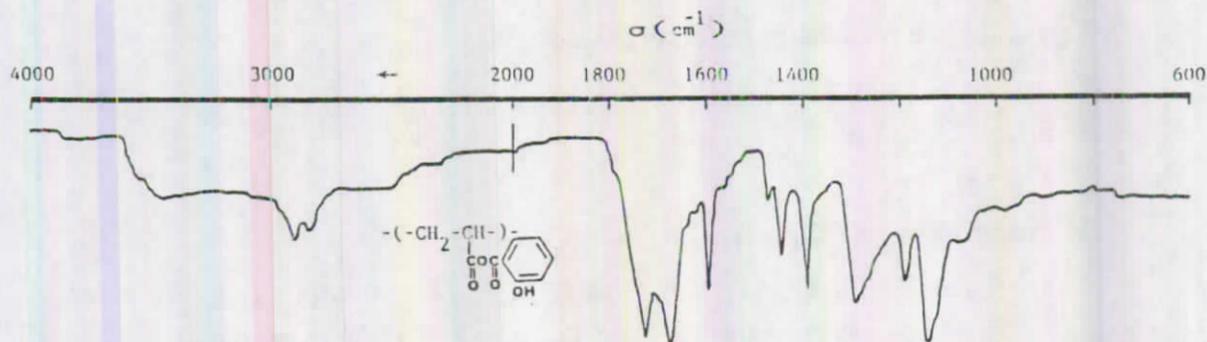
- DSC : Tg : 58 °C et Tf : 113 °C .

- **Microanalyse** : n . (C₁₀H₈O₄) C , H , O .

% calculé : % C : 62,50 % H : 4,16 % O : 33,34.

% trouvé : % C : 61,72 % H : 5,25 % O : 32,56.

- Spectre IR (en pastille avec du KBr) :

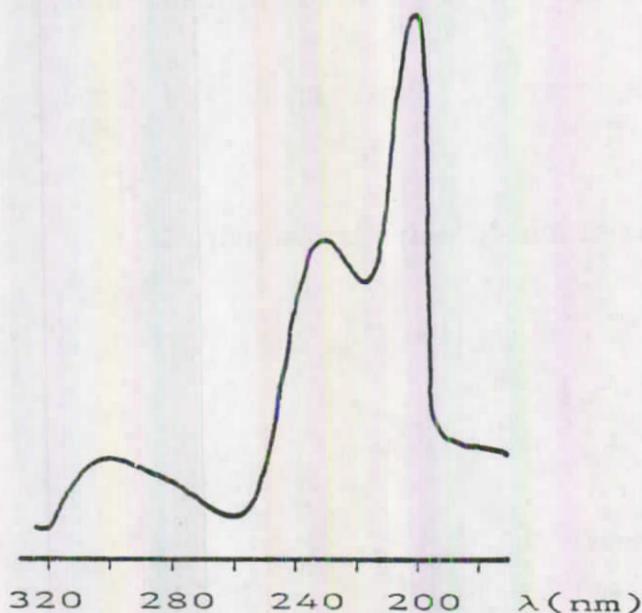


III-3-3 : CINETIQUE ET DIFFUSION

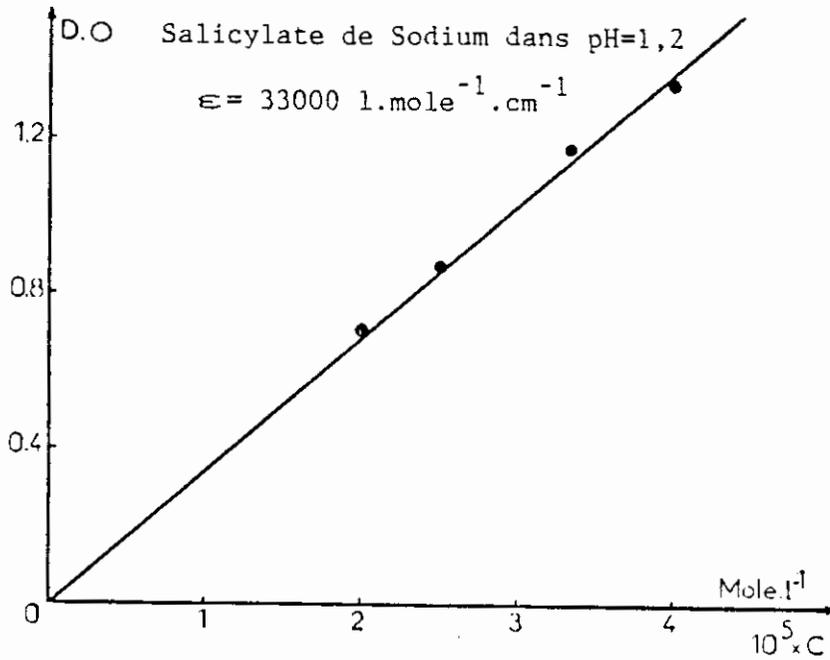
II-3-3-1 : Caractéristiques UV du Salicylate de Sodium.

Nous avons tracé le spectre UV du Salicylate de Sodium dans du pH=1,2 et à T 37°C, il y a destruction du sel, on note un maximum d'absorption à 204 nm , valeur qui sera maintenue constante pour toutes les analyses.

La valeur de ϵ trouvée ($33000 \text{ l} \cdot \text{mole}^{-1} \cdot \text{cm}^{-1}$) correspond à la forme carbocationique formée par le sel dans le pH=1,2.



* Spectre UV du Salicylate de Sodium dans du pH=1,2 et à T 37°C.



* Droite d'étalonnage D.O f(C) de 4 solutions de concentrations connues en salicylate dans du pH=1,2 , à T 37°C.

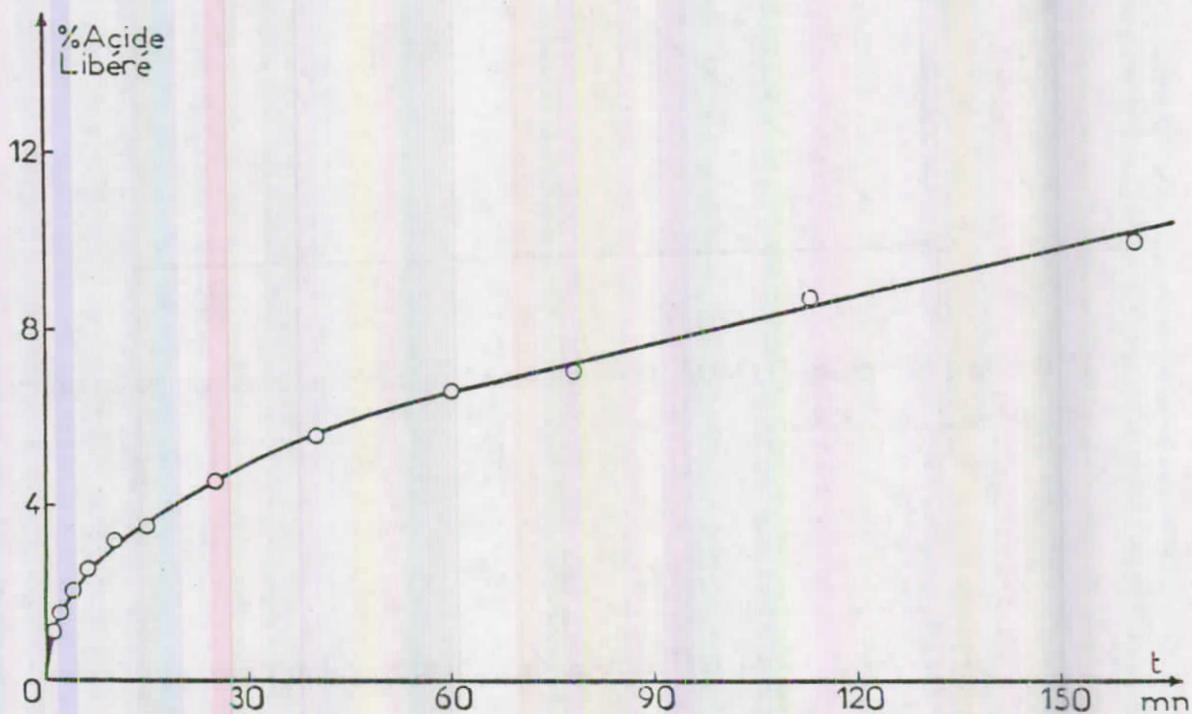
II-3-3-2 : Caractéristiques des formes galéniques étudiées :

Forme Galénique	pH	Masse Initiale (mg)	Masse Initiale d'acide (mg)	Diamètre (mm)	Composition Eudragit RL +
70/30	1,2	395,4	78,87	8,50	Polymère support 2C'
60/40	1,2	386,8	102,80	8,70	Polymère support 2C'
50/50	1,2	392,8	130,60	8,40	Polymère support 2C'
50/50	1,2	389,4	194,70	8,36	Salicylate de Sodium.
50/50	8	368,0	122,36	9,00	Polymère support 2C'
70/30*	8	321,5	48,80	7,90	Polymère support 2C'

* Forme galénique hydrolysée dans du pH=1,2 et remise dans du pH=8.

II-3-3-3 : Hydrolyse du polymère support 2C dans du pH=1,2 :

L'Hydrolyse du polymère 2C dans du pH=1,2 a donné les résultats suivants :

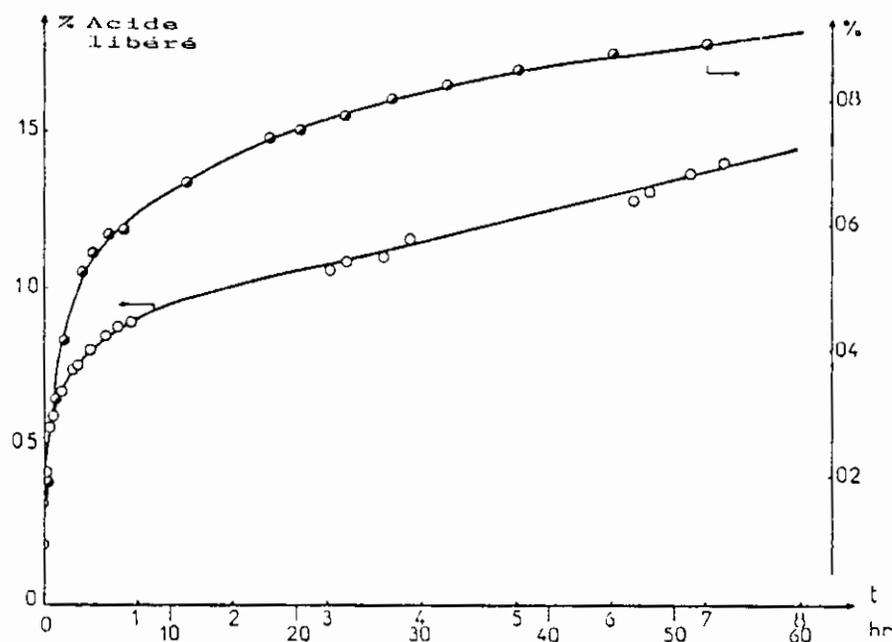


* L'Etude complète se fera sur le polymère 2C'.

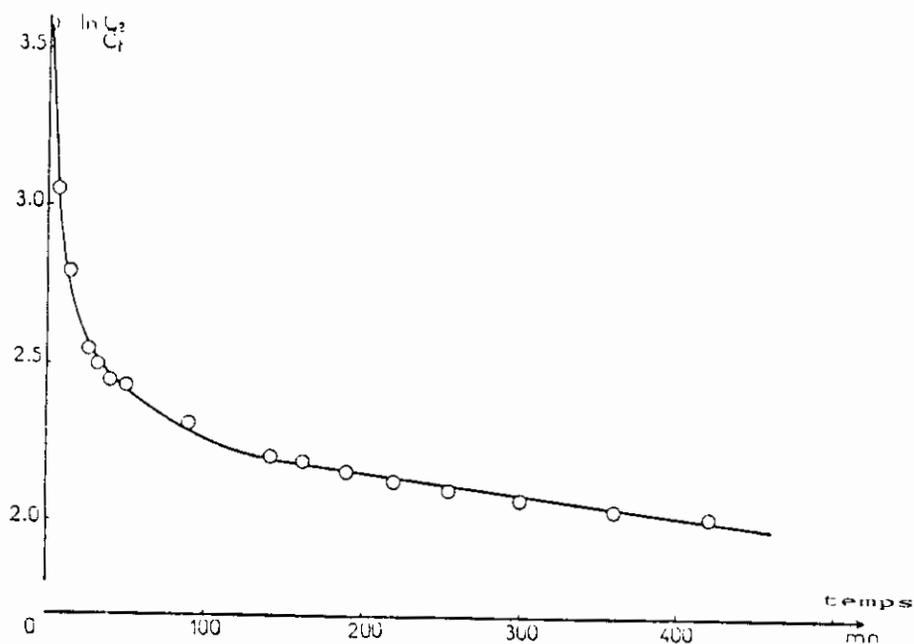
II-3-3-4 : Hydrolyse en milieu pH=1,2 du polymère support 2C' :

Quand 50 mg de 2C', sous forme de poudre, sont immergés et agités dans 100 ml de liquide pH=1,2, T 37°C, une libération d'acide salicylique est observée avec une cinétique montrée en figure 1.

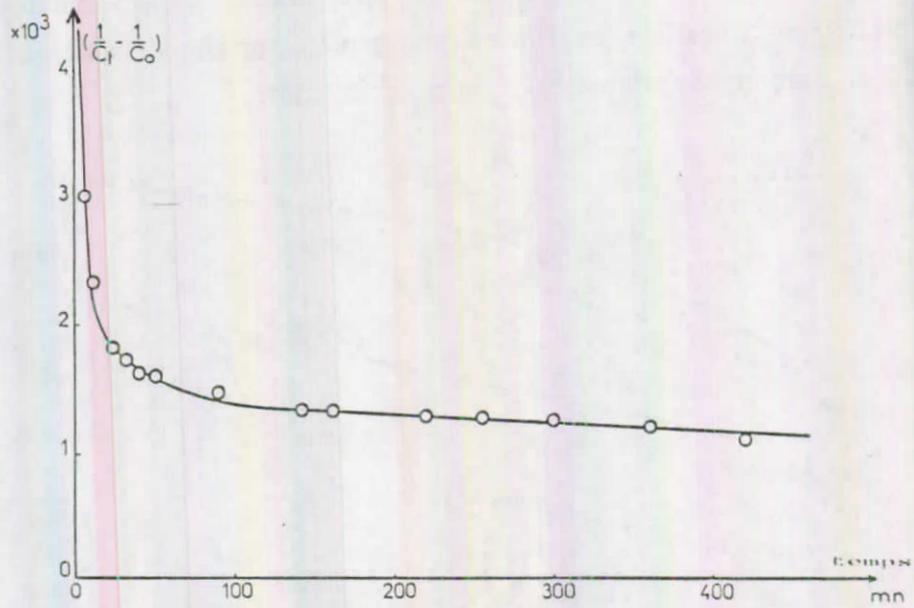
Ces cinétiques de libération ne peuvent être décrites par des lois cinétiques d'ordre 1 et 2, puisqu'on ne peut linéariser les points expérimentaux, principalement aux temps courts. Les figures 2 et 3 montrent l'allure de ces ordres de réaction.



* Fig. 1 : Cinétique de libération de l'acide salicylique du polymère support 2C' dans du pH = 1,2 , à T 37°C , 600 rpm.

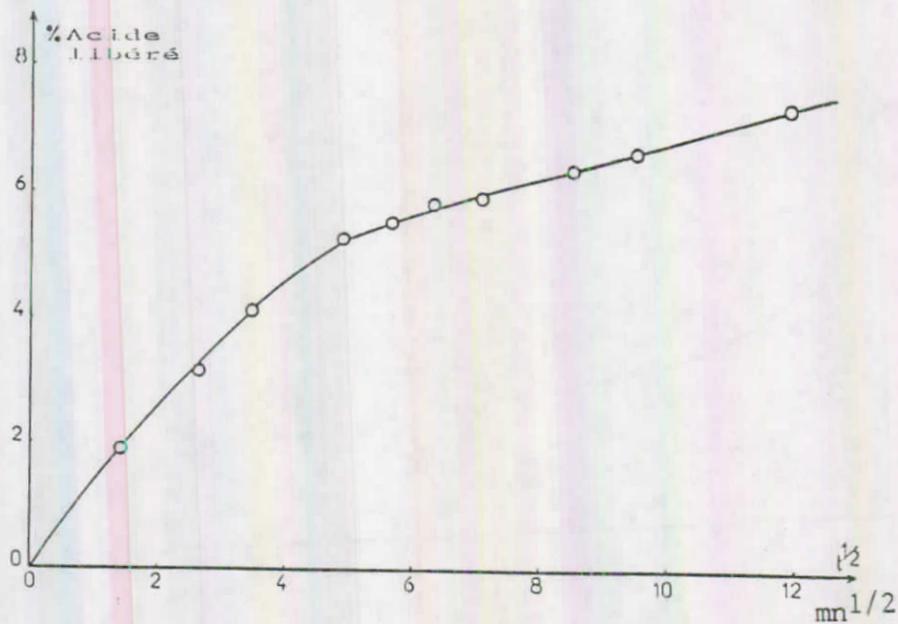


* Fig.2 : Ordre de réaction $n=1$ pour la cinétique de libération de l'acide salicylique du polymère 2C' dans du pH=1,2.



* Fig.3 : Ordre de réaction $n=2$ pour la cinétique de libération de l'acide salicylique du polymère 2C' dans du pH=1,2.

Cependant l'aspect diffusionnel est illustré dans la figure 4, où la quantité de médicament libérée est une fonction linéaire de la racine carrée du temps, surtout aux temps courts de la réaction d'hydrolyse, ceci correspond donc bien à un processus contrôlé par diffusion (79).



* Fig.4: % d'acide libéré du polymère 2C', en fonction de la racine carrée du temps.

Deux transferts de matière ont lieu : 1)-le liquide pénétrant le polymère , provoque d'une part , un important gonflement (gel) et d'autre part une dissolution du médicament, permettant alors sa diffusion.

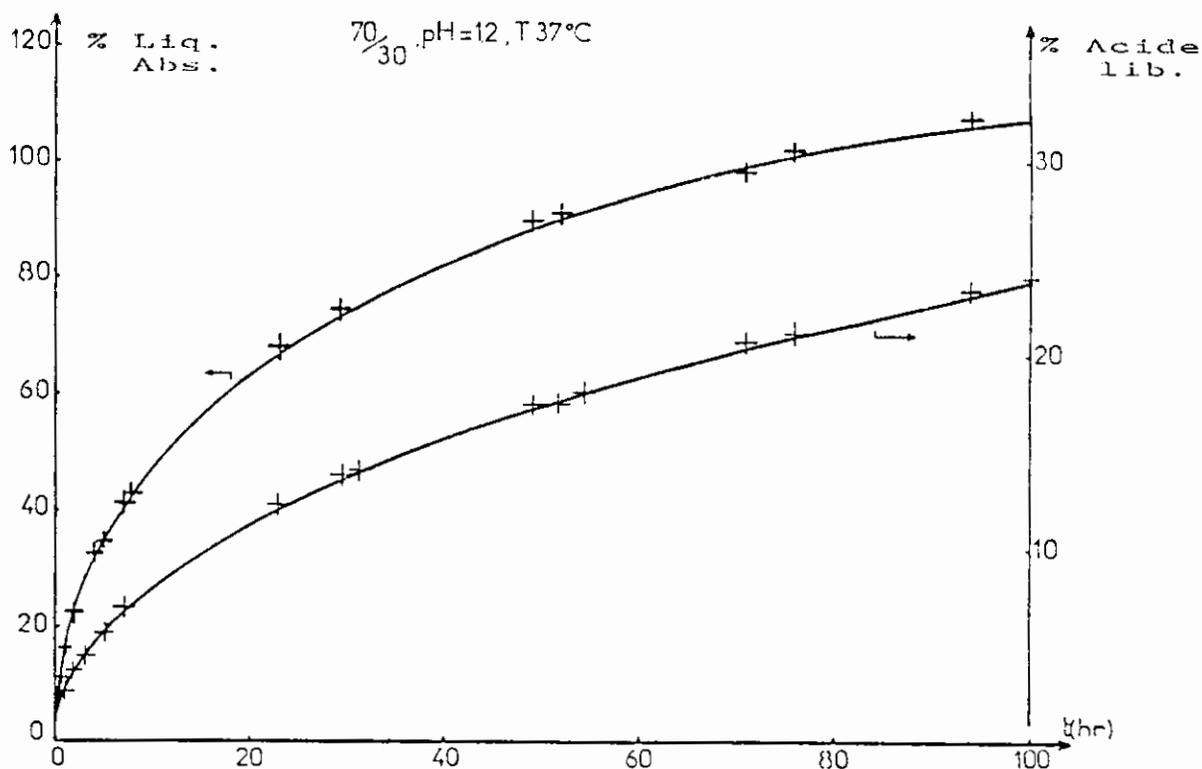
2)- le processus de libération du médicament est contrôlé par diffusion au niveau du polymère support, malgré l'existence de la réaction entre la partie active du polymère support et le liquide.

II-3-3-5 : Libération du médicament des formes galéniques

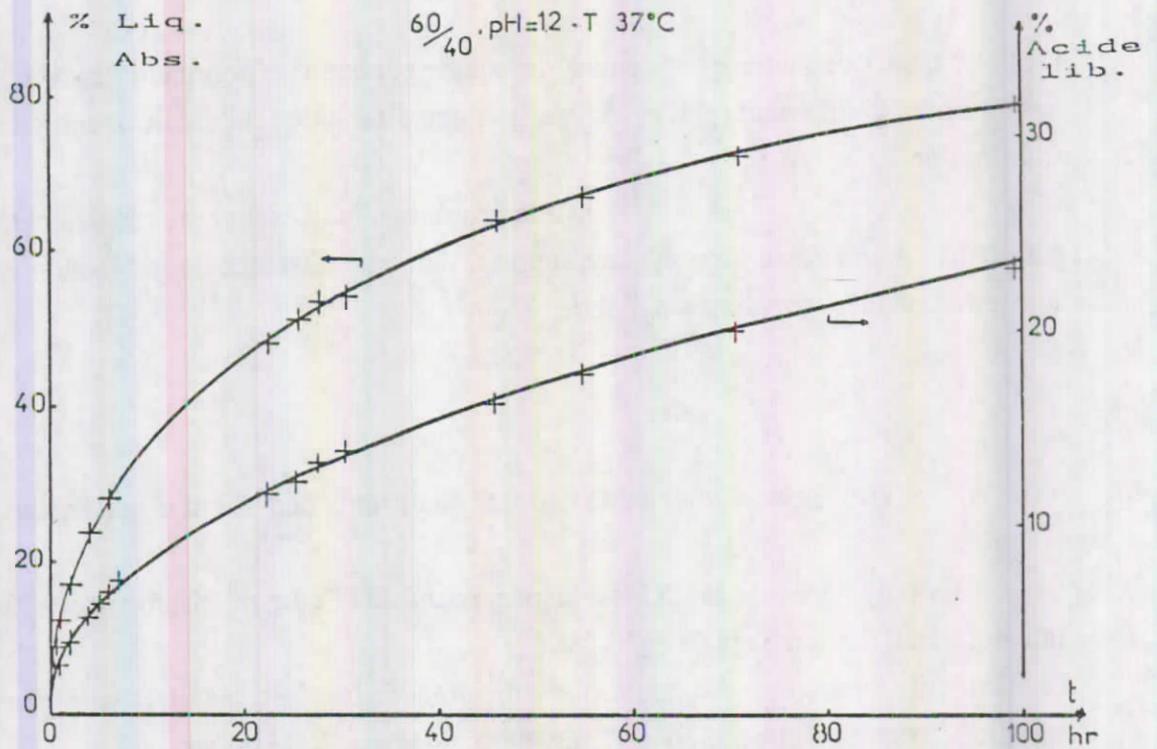
Le polymère support 2C' est dispersé dans de l'Eudragit RL, formant ainsi des formes galéniques décrites en page 73 (26-28).

Le protocole opératoire est identique aux précédents. Les résultats expérimentaux sont rapportés dans les figures 5, 6 et 7 pour trois formes galéniques.

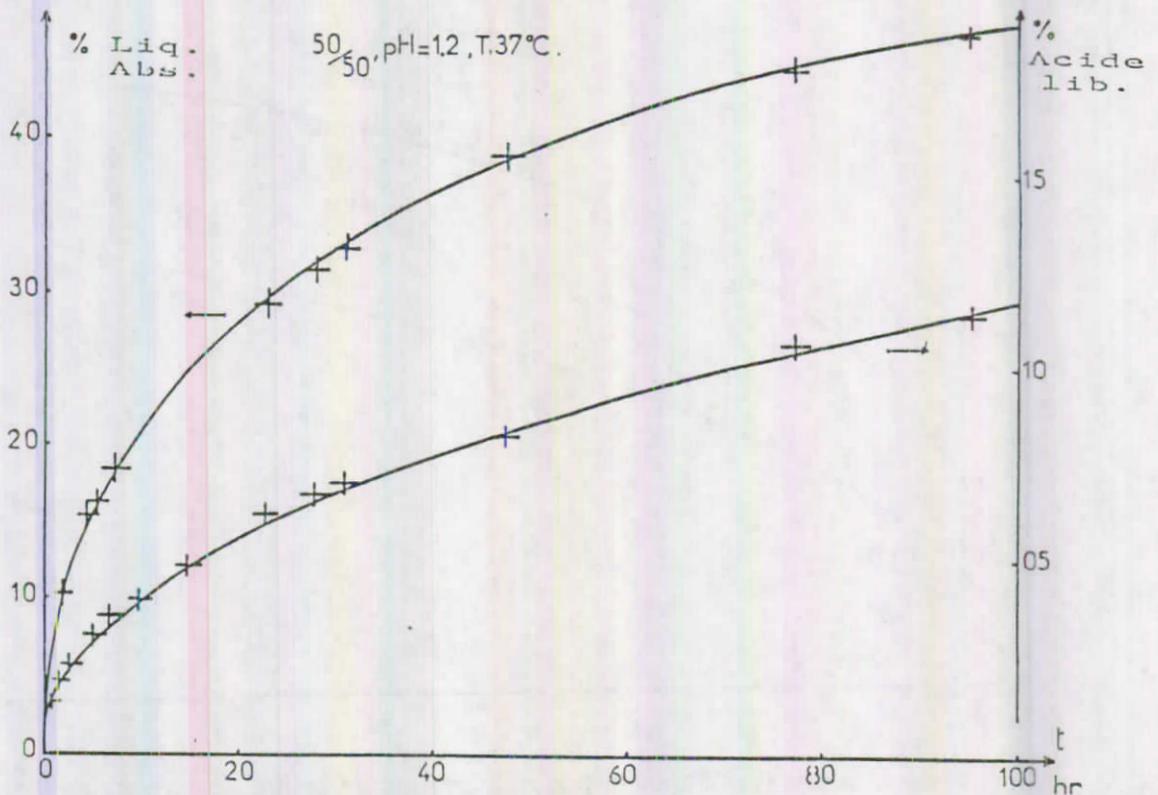
Les trois figures montrent les quantités de liquide absorbé et les quantités d'acide salicylique libéré (en pourcentage) en fonction du temps.



* Fig.5 : Cinétiques de transfert de matières (acide et liquide) avec la forme galénique 70/30 dans du pH=1,2 à T 37°C. (trait plein : courbe théorique ; + : points expérimentaux).

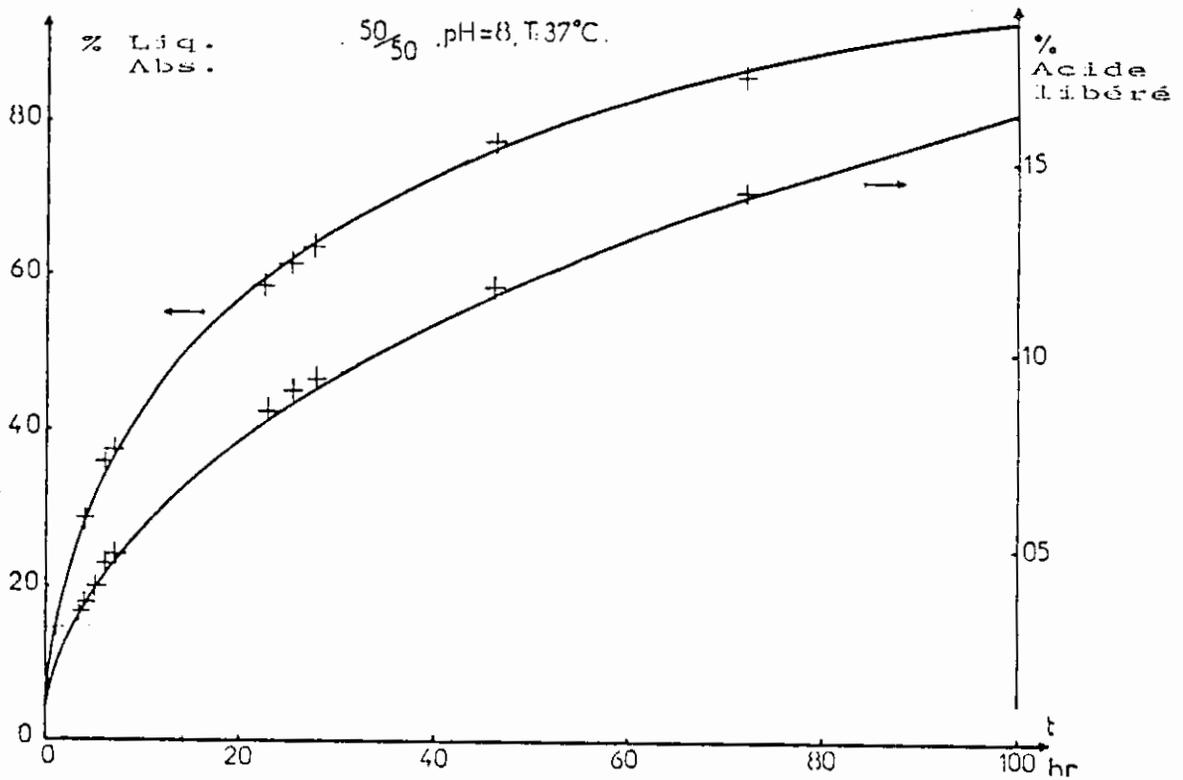


* Fig.6 : Cinétiques de transfert de matières (acide et liquide) avec la forme galénique 60/40 dans du pH=1,2 , à T 37 °C. (trait plein : courbe théorique ; + : points expérimentaux).



* Fig.7 : Cinétiques de transfert de matières (acide et liquide) avec la forme galénique 50/50 dans du pH = 1,2 , à T 37 °C. (trait plein : courbe théorique ; + points expérimentaux).

Un autre paramètre est pris en compte dans cette étude, il concerne le **pH** du milieu réactionnel puisque des cinétiques de transfert ont été analysées sur la forme **50/50**, immergée cette fois-ci dans du **pH = 8**, et les résultats expérimentaux sont reportés dans la **figure 8** ci-dessous:



* **Fig. 8** : Cinétiques de transfert de matières (médicament et liquide) obtenues avec la forme galénique **50/50** dans du **pH = 8**, à **T 37 °C**.
(trait plein : courbe théorique ; + : points expérimentaux).

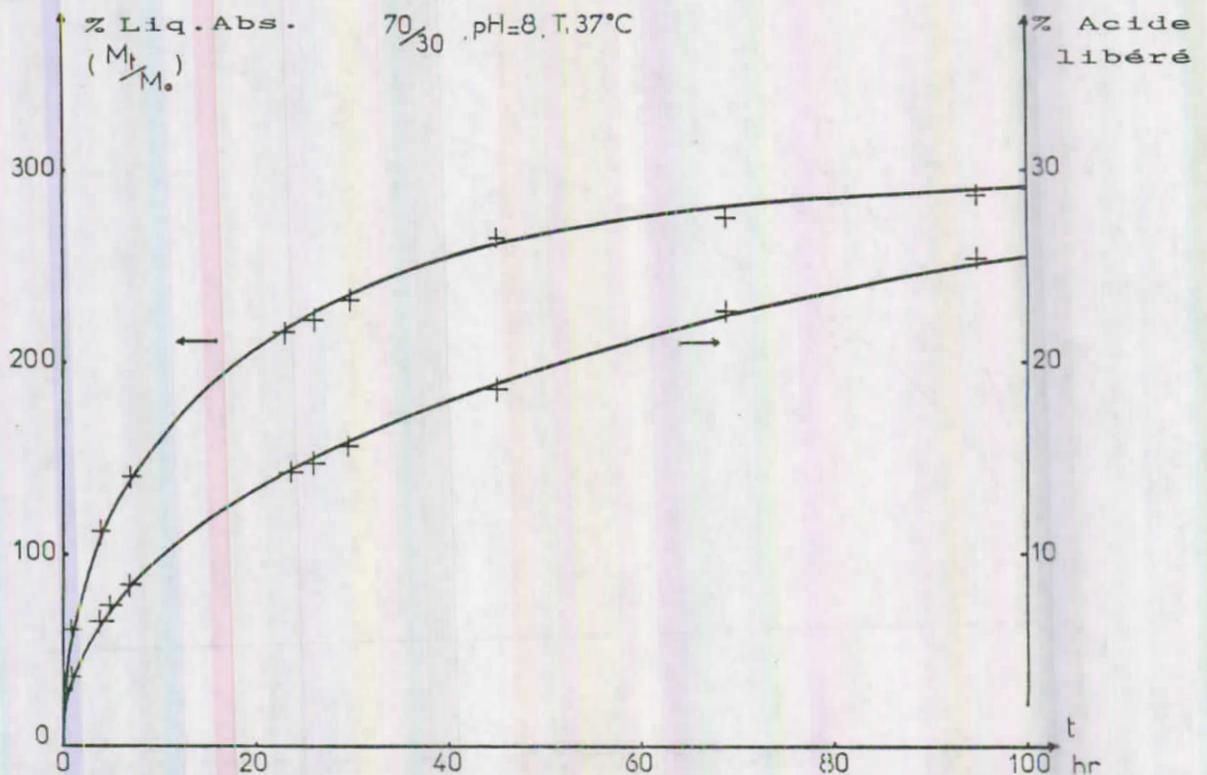
Un autre essai a été réalisé sur la forme **70/30** : il consiste en deux immersions successives de la dite forme galénique dans deux milieux différents.

La **première** immersion s'est effectuée dans un milieu acide (**pH = 1,2**) jusqu'à **équilibre** de transfert du liquide et d'acide salicylique (résultats reportés dans la **figure 5**), retirée et séchée totalement, elle est **remise** dans un milieu basique (**pH = 8**), les résultats des transferts de liquide absorbé et d'agent actif libéré sont donnés dans la **figure 9**.

On remarque une très forte augmentation dans la capacité d'absorption de la forme galénique, passant de 1 à 3 fois la quantité absorbée: exemple ; en 20 heures d'immersion on a 60 % d'absorption dans le **pH = 1,2** et 200 % dans le **pH = 8**; quant à la vitesse d'hydrolyse de

l'agent actif, elle est sensiblement la même : puisqu'ayant atteint un état d'équilibre dans un milieu acide, la forme galénique a continué à libérer de l'agent actif dans le milieu gastrique vierge (pH = 8) lors de la seconde immersion, il y a donc une influence du milieu environnant sur l'état d'équilibre de la réaction.

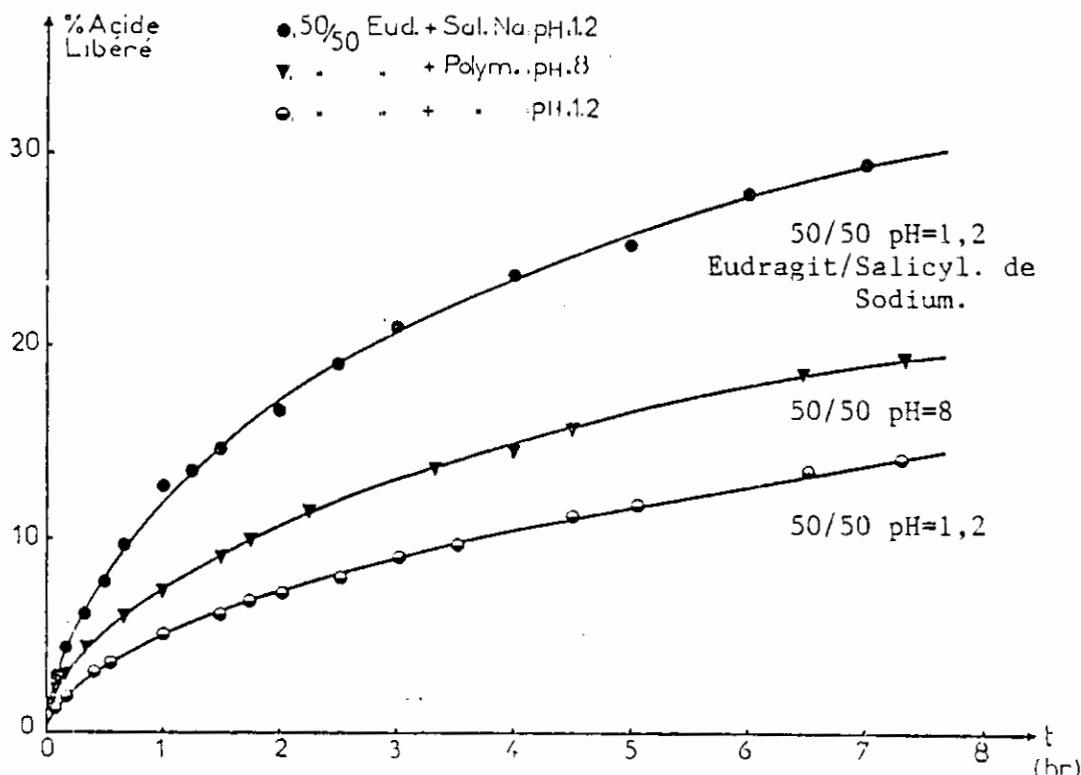
La quantité totale d'agent actif libéré à la fin de ces deux immersions est d'environ 80 % de la quantité initiale en médicament.



* Fig. 9 : Cinétiques de transfert de matières (acide et liquide) par la forme galénique 70/30, lors de sa deuxième immersion dans du pH = 8, à T 37 °C.

Ces résultats expérimentaux ont été comparés à ceux obtenus avec une forme galénique constituée par du Salicylate de Sodium pur dispersé dans de l'Eudragit RL.

Les résultats obtenus prouvent l'effet retard dû à la réaction liquide-polymère support, dans le cas d'une forme galénique constituée d'Eudragit RL et de polymère support d'acide salicylique. La figure 10 montre les résultats cinétiques de libération d'acide salicylique pour une même composition de bille, à savoir 50/50, et dans deux pH différents pour le polymère support.



* Fig. 10 : % d'acide libéré en fonction du temps pour une forme galénique de composition (50/50) :

- 50/50 : Eudragit RL + Polymère support dans pH = 1,2.
- 50/50 : Eudragit RL + Polymère support dans pH = 8.
- 50/50 : Eudragit RL + Salicylate de Sodium dans pH = 1,2.

A partir de ces résultats expérimentaux, on peut tirer les conclusions suivantes :

- Le transfert du liquide dans les formes galéniques est décrit par un processus diffusif, avec une diffusivité constante (Cf tableau page 82).
- Le transfert du médicament est également contrôlé par une diffusion constante.
- Le taux de transfert de matière à l'équilibre est plus grand pour le liquide que pour le médicament.
- Les formes galéniques gardent leurs bonnes propriétés physiques durant tout le processus de libération, à l'inverse du polymère support, qui présente l'inconvénient à devenir gel, en contact du liquide gastrique synthétique.

- Le taux de médicament libéré est plus petit pour les formes galéniques que pour le polymère support, l'effet retard de la matrice d'Eudragit RL se superpose à l'effet retard dû au polymère support : réaction chimique médicament - milieu, avant libération.
- La quantité de médicament fixée ou dispersée n'est pas complètement libérée (entre 40 et 69 %).

* **Table 1** : Résultats obtenus sur les formes galéniques décrites en page .

Forme Galénique	pH	D liquide (a) (cm ² /sec . 10 ⁸)	D médicam.(a) (cm ² /sec .10 ⁸)	M. (%) liquid. (b)	M. (%) médicam. (c)
70/30	1.2	8,30	0,67	122	68
60/40	1,2	8,30	0,67	90	69
50/50	1.2	8.30	0,47	53	41
50/50	8	11,00	1,00	102	42
70/30 (d)	8	17,00	33,00	295	38

(a) : Les diffusivités sont exprimées en cm²/sec. pour la diffusion.

(b) : Pourcentage de liquide (M_l/M_i).

(c) : Les quantités de médicament libéré à l'équilibre sont exprimées en pourcentage, par rapport à la masse initiale.

(d) : Ces résultats correspondent à une seconde immersion dans un pH = 8.

II-3-4 : Modélisation :

Il est souvent très intéressant de construire un modèle mathématique, même simple, capable de décrire le processus; des simulations mathématiques sont alors possibles.

Dans le cas des formes galéniques contenant le polymère support, le modèle diffusionnel à diffusivité constante, exprimée par l'équation (6) de la page 29 , est testée avec succès aussi bien pour le transfert du médicament que celui du liquide, comme indiqué dans les figures 5, 6, 7, 8 et 9, où l'on voit la bonne concordance entre les valeurs expérimentales et les valeurs théoriques.

* Calcul des Coefficients de Diffusion :

Ces coefficients de diffusion sont donnés par la relation (6) de la page 29 de l'étude théorique :

$$D = [M_t / \sqrt{t} \cdot R \cdot \sqrt{\pi} / 6 M_{\infty}]^2$$

où M_t : est la Masse libérée ou absorbée à l'instant t .

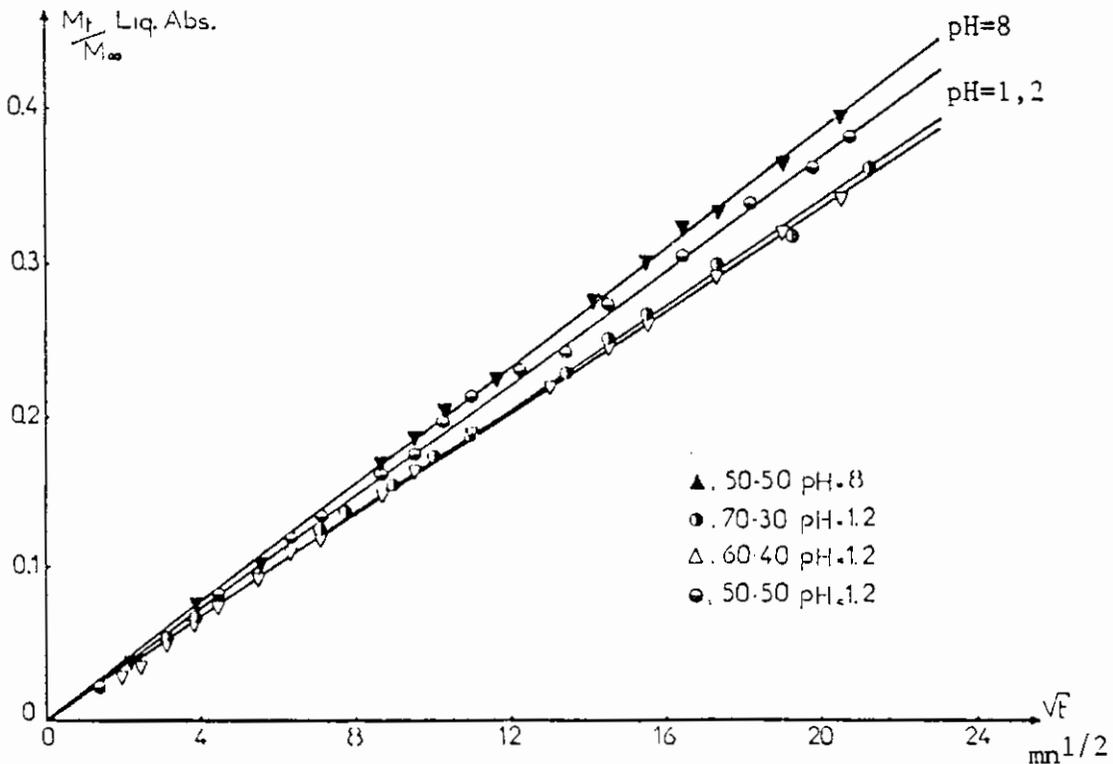
M_{∞} : est la Masse libérée à l'équilibre à t_{∞}

On trace la fonction $M_t / M_{\infty} f(\sqrt{t})$ et la valeur de la pente de cette droite permet de calculer la valeur de D :

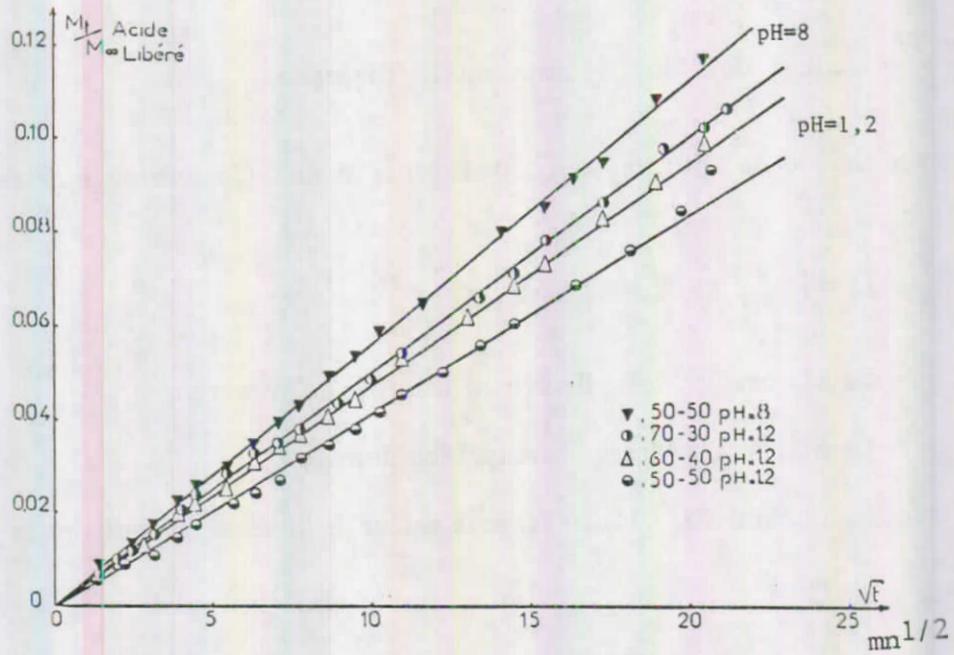
$$D = \pi/36 \cdot R^2 \cdot (\text{tg}\alpha)^2$$

Les coefficients D sont calculés pour le liquide et pour l'acide libéré, pour les 5 formes galéniques décrites en page 73 .

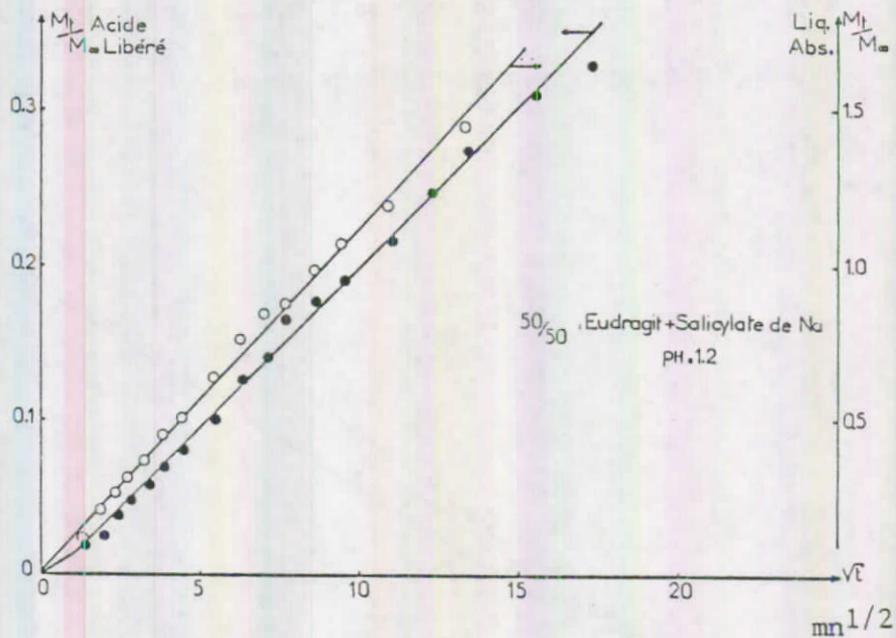
Les figures 11, 12 et 13 montrent les droites obtenues avec la fonction $M_t/M_{\infty} f(\sqrt{t})$, la pente de chacune de ces droites correspond à l'expression : $(\sqrt{D} \cdot 6 / R \cdot \sqrt{\pi})$.



* Fig.11 : M_t / M_{∞} du liquide absorbé en fonction de la racine carrée du temps pour les 4 formes galéniques.



* Fig.12 : M_t / M_∞ de l'acide libéré en fonction de la racine carrée du temps pour les 4 formes galéniques.



* Fig.13 : M_t / M_∞ en fonction de la racine carrée du temps pour la forme galénique Eudragit RL - Salicylate de Sodium dans du pH = 1,2 (Acide salicylique libéré et liquide absorbé).

Les valeurs des coefficients de diffusion D obtenus à partir de ces droites sont rassemblés dans la table 1 de la page 82 .

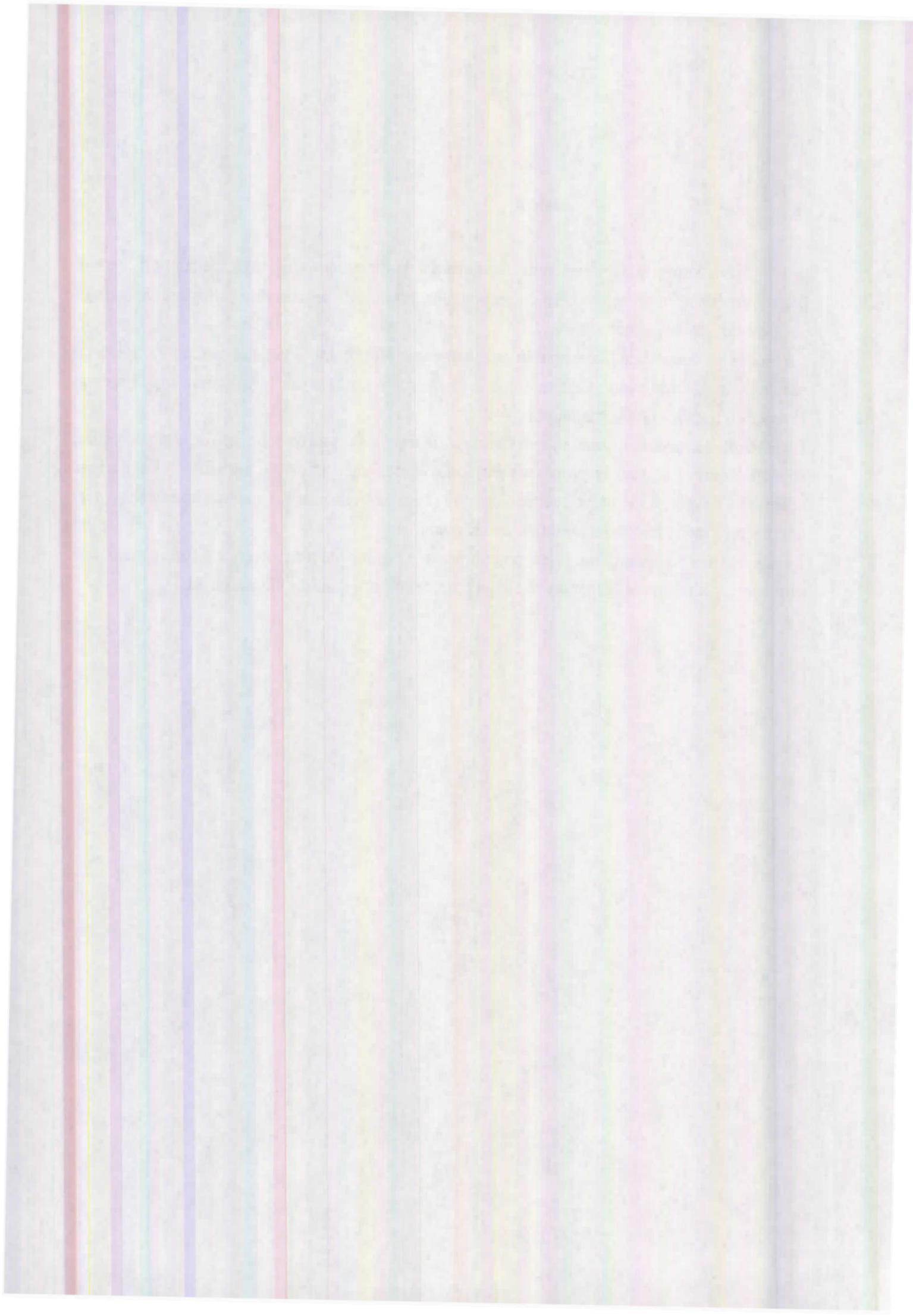
III-3-5 : Conclusion

Des formes galéniques sont obtenues par la dispersion du polymère support, obtenu par polymérisation du monomère correspondant, produit de réaction du salicylate de sodium sur du chlorure de méthacryloyle.

Le processus détaillé de libération du médicament est fort compliqué, à cause des transferts de matières du liquide et du médicament, à la fois sur la matrice et sur le polymère support, et de la réaction liquide -polymère support.

Cependant, un modèle mathématique simple a été testé avec succès pour ces formes galéniques, en considérant que tout le processus est contrôlé par une diffusion, à diffusivité apparente constante, l'expression analytique bien connue (loi de Fick) sur les sphères homogènes, peut décrire ces cinétiques de libération du médicament.

Les cinétiques de libération ont été comparées avec celles obtenues avec une forme galénique obtenue par une simple dispersion du salicylate de sodium dans de l'Eudragit RL.



Les Polacrylamides
et
Les Polyméthacrylamides.



III - LES POLYACRYLAMIDES et LES POLYMETHACRYLAMIDES .

III-1 : Introduction :

Nous avons choisi de préparer des monomères fonctionnalisés porteur de médicament ou d'un modèle organique (l'Aniline, bien que celle-ci soit un poison pour l'homme), puis de les polymériser de manière à obtenir, dans certains cas des produits de faibles masses moléculaires qui sont plus facilement hydrolysables et moins toxiques.

Des cinétiques ont été réalisées dans un milieu de pH = 1,2 reproduisant l'acidité du liquide gastrique présent dans le milieu stomacal, et dans un exemple plus précis, l'hydrolyse en milieu basique pH = 8 , reproduisant la basicité du milieu intestinal a été également entreprise.

Enfin, et bien qu'il soit encore aujourd'hui très difficile de connaître la **nature exacte** des catalyses **enzymatiques** au niveau de l'estomac (93), nous avons complété l'étude de l'hydrolyse en milieu acide par l'emploi de catalyseurs tels que la **pepsine** et l'**albumine**.

Le liquide gastrique, en plus des enzymes, contient également des sels biliaires (94 - 95), et compte tenu de l'optique de notre travail, nous nous sommes surtout intéressés à la **synthèse** et à l'**hydrolyse** de ces polymères supports :

La préparation de polymères **Acryliques** ou **Méthacryliques** reliés à un modèle organique ou médicament par une **fonction amide** est décrite avec l'**Aniline**, le **2-Amino-Thiazole**, la **Phényléthylamine**, la **Sulfanilamide** et l'**Ephédrine**.

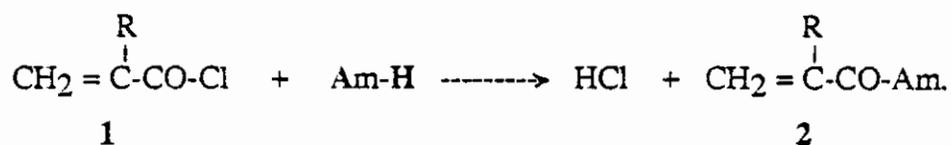
L'Influence des masses moléculaires sur la vitesse de libération a été également abordée sur un polymère support (celui de la Phényléthylamine); de même que fut abordé l'aspect de modification de structure d'agent actif, permettant une meilleure hydrolyse, donc une plus grande libération du médicament dans le liquide gastrique. Cette question de modification de structure initiale a été étudiée sur le **2-Amino-thiazole**. Il existe très peu de travaux sur la fixation du 2-Amino-thiazole. Des amides dérivés du chlorure d'acryloyle ou du méthacryloyle ont été préparés (96-97), mais leur polymérisation ou copolymérisation ne semblent pas avoir été décrites.

Nous proposons donc, dans cette partie, les méthodes de synthèses des polymères supports de médicaments, ainsi qu'une étude préliminaire sur leurs hydrolyses.

Tous les produits ont été synthétisés au laboratoire, à l'exception de produits de départ dont on précisera l'origine. Les caractéristiques et descriptions des médicaments sont présentées dans la partie expérimentale, qui comprendra le mode opératoire, les caractérisations (RMN , IR Rendement ...).

L'Énumération des produits étudiés tient compte de celle des réactifs de départ, un schéma de préparations des monomères et polymères est donné en détail, résumant ainsi les modes opératoires des synthèses.

* Schéma de préparation des monomères supports.

1a : R = CH₃ Am-H = Amine primaire ou secondaire .

1b : R = H

Tableau 1 : Liste des monomères et polymères préparés :

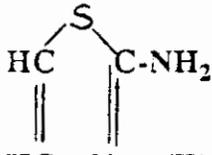
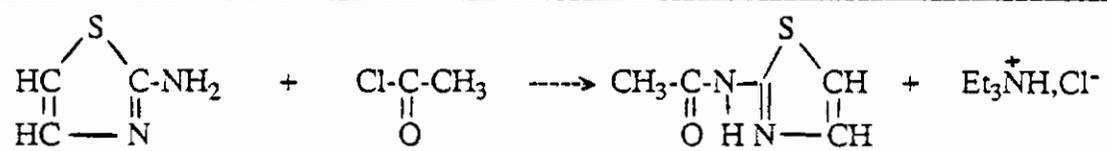
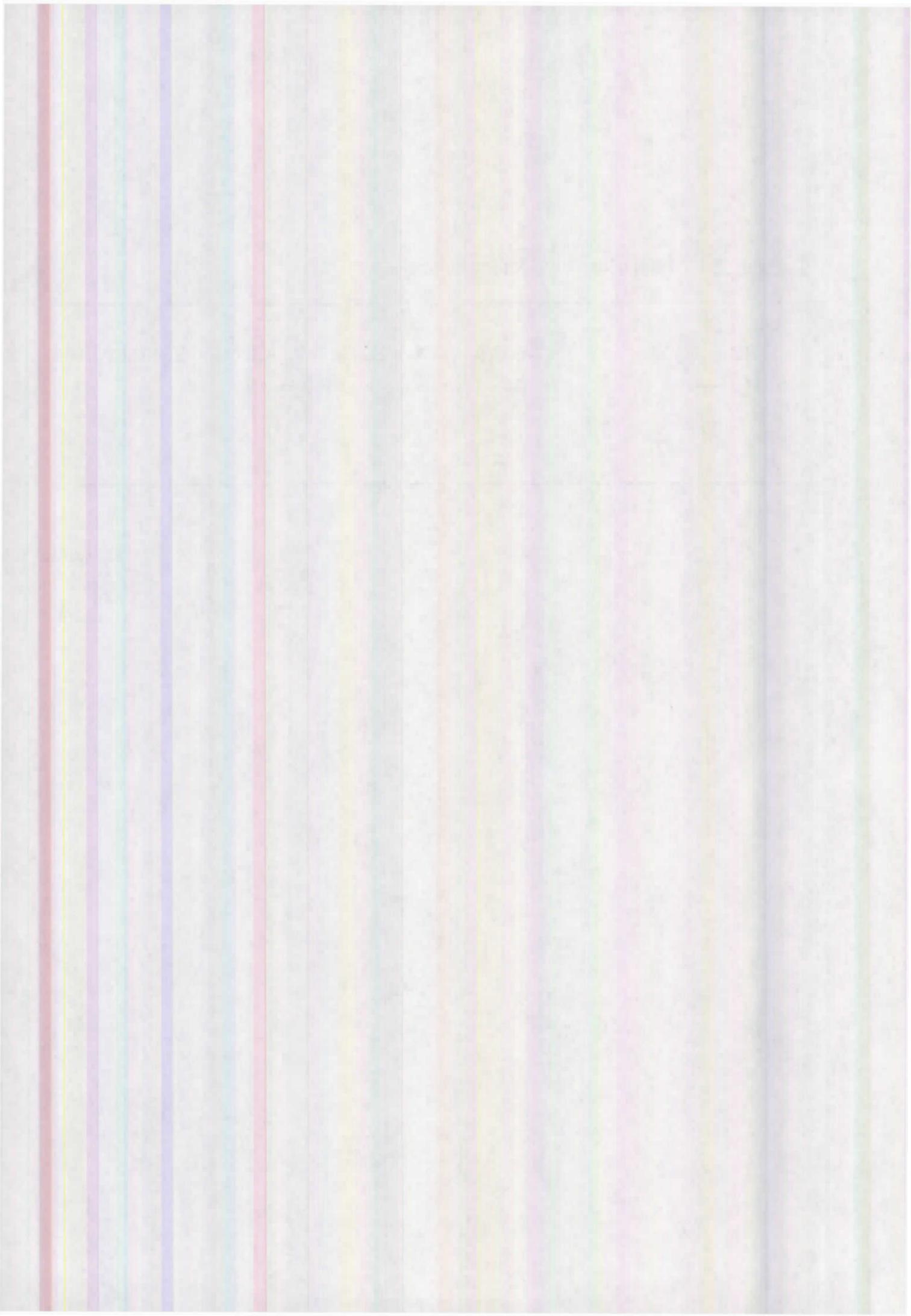
Amine initiale	Monomère	Polymère.
$\text{C}_6\text{H}_5\text{-NH}_2$ (An-H) Aniline	$\text{CH}_2 = \underset{\text{2a : R = CH}_3}{\overset{\text{R}}{\text{C}}}\text{-CO-An.}$ 2b : R = H	$-(\text{-CH}_2\text{-}\underset{\text{CO-An.}}{\overset{\text{R}}{\text{C}}}\text{-})-$ $\text{IIa : R = CH}_3.$ IIb : R = H
 HC-N (Thiaz-H) 2-Amino-thiazole	$\text{CH}_2 = \underset{\text{3a : R = CH}_3}{\overset{\text{R}}{\text{C}}}\text{-CO-Thiaz.}$ 3b : R = H	$-(\text{-CH}_2\text{-}\underset{\text{CO-Thiaz.}}{\overset{\text{R}}{\text{C}}}\text{-})-$ $\text{IIIa : R = CH}_3.$ IIIb : R = H.
$\text{Ø-CH}_2\text{-CH}_2\text{-NH}_2$ (PEA-H) Phényléthylamine.	$\text{CH}_2 = \underset{\text{4a : R = CH}_3}{\overset{\text{R}}{\text{C}}}\text{-CO-PEA.}$	$-(\text{-CH}_2\text{-}\underset{\text{CO-PEA.}}{\overset{\text{R}}{\text{C}}}\text{-})-$ $\text{IVa : R = CH}_3.$

Tableau 2 : liste des monomères et copolymères préparés :

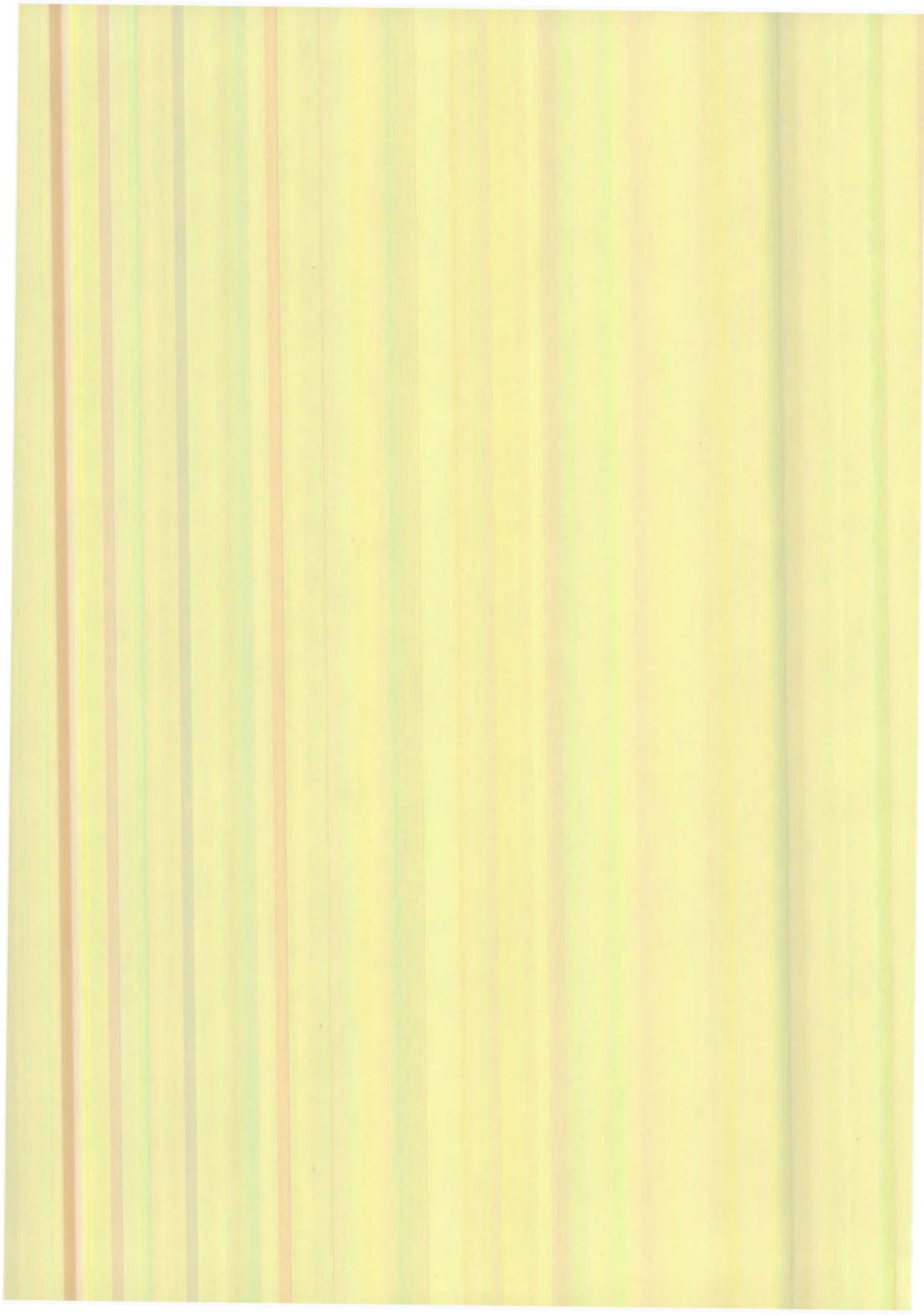
Amine initiale	Monomère	Copolymères.
$\text{H}_2\text{N}-\text{Ø}-\text{SO}_2\text{NH}_2$ Sulf.-H Sulfanilamide.	$\text{CH}_2 = \overset{\text{R}}{\underset{ }{\text{C}}}-\text{CO}-\text{Sulf.}$ 5a : R = CH₃	$\left(\text{CH}_2 - \overset{\text{CH}_3}{\underset{\text{COOH}}{ }{\text{C}}} \right) \left(\text{CH}_2 - \overset{\text{CH}_3}{\underset{\text{CO-NH-Ø-SO}_2\text{NH}_2}{ }{\text{C}}} \right)$ Va₁
		$\left(\text{CH}_2 - \overset{\text{CH}_3}{\underset{\text{COOCH}_3}{ }{\text{C}}} \right) \left(\text{CH}_2 - \overset{\text{CH}_3}{\underset{\text{CO-NH-Ø-SO}_2\text{NH}_2}{ }{\text{C}}} \right)$ Va₂
$\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\ \\ \text{H-N-CH-CH(OH)-Ø \\ \\ \text{CH}_3 \end{array}$ Eph-H Ephédrine	$\text{CH}_2 = \overset{\text{R}}{\underset{ }{\text{C}}}-\text{CO}-\text{Eph.}$ 6a : R = CH₃	$\left(\text{CH}_2 - \overset{\text{CH}_3}{\underset{\text{COOH}}{ }{\text{C}}} \right) \left(\text{CH}_2 - \overset{\text{CH}_3}{\underset{\text{CO-N-CH(CH}_3\text{)CH-Ø}}{ }{\text{C}}} \right)$ $\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\ \\ \text{CH}_3 \end{array} \quad \begin{array}{c} \text{OH} \\ \\ \text{Ø} \end{array}$ VIa₁
		$\left(\text{CH}_2 - \overset{\text{CH}_3}{\underset{\text{COOCH}_3}{ }{\text{C}}} \right) \left(\text{CH}_2 - \overset{\text{CH}_3}{\underset{\text{CO-N-CH(CH}_3\text{)CH-Ø}}{ }{\text{C}}} \right)$ $\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\ \\ \text{CH}_3 \end{array} \quad \begin{array}{c} \text{OH} \\ \\ \text{Ø} \end{array}$ VIa₂
		$\left(\text{CH}_2 - \overset{\text{H}}{\underset{\text{Ø}}{ }{\text{C}}} \right) \left(\text{CH}_2 - \overset{\text{CH}_3}{\underset{\text{CO-N-CH(CH}_3\text{)CH-Ø}}{ }{\text{C}}} \right)$ $\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\ \\ \text{CH}_3 \end{array} \quad \begin{array}{c} \text{OH} \\ \\ \text{Ø} \end{array}$ VIa₃

Tableau 3 : Acétylation du 2-Amino-thiazole :

7a



L' Aniline



III-2 Partie Expérimentale

III-2-1 : Principe actif : l'Aniline :

III-2-1-1: Synthèse et Caractérisation des monomères supports 2a,2b:

III-2-1-1-1: Synthèse du N-Méthacryloyl-Anilide 2a :

Le produit est préparé selon la méthode de **Schotten-Baumann** :
 A 5,20 g (0,056 mole) d'aniline fraîchement distillée et 45 ml d'une solution aqueuse à 10 % d'Hydroxyde de Sodium (NaOH) sont ajoutés 8,50 g (0,0813 mole) de Chlorure de Méthacryloyle (1a) , sous une vigoureuse agitation (la réaction est fortement exothermique).
 Après 20 mn , le mélange réactionnel est versé dans 200 ml d'eau (s'assurer que la réaction est terminée, détectée par l'odeur du méthacryloyle et que le mélange ait un pH alcalin).
 Le précipité obtenu est filtré sur Büchner, lavé à l'eau, puis recristallisé avec un mélange équimolaire d'eau et d'alcool (éthanol).
 Un rendement de 77.5 % est obtenu après séchage sous vide , soit une masse de 6,85 g de 2a.

III-2-1-1-2 : Caractérisation du monomère 2a :

- **Point de fusion** : 85 - 86 °C (litt. 87 °C) (96-97).

- **Microanalyse** : C₁₀H₁₁ON 161 g/mole C , H , O , N ?

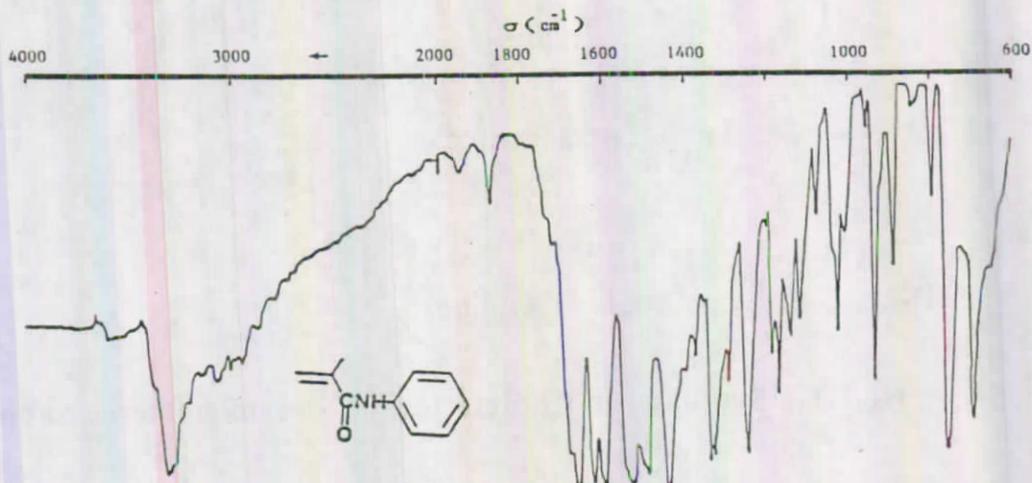
% calculé : % C : 74,53 % H : 06,83 % O : 09,94 % N : 08,69.

% trouvé : % C : 74.32 % H : 06,75 % O : 10,22 % N : 08,45.

- **Spectre IR** (en pastille avec du KBr) :

On relève sur le spectre les bandes d'absorption principales suivantes:

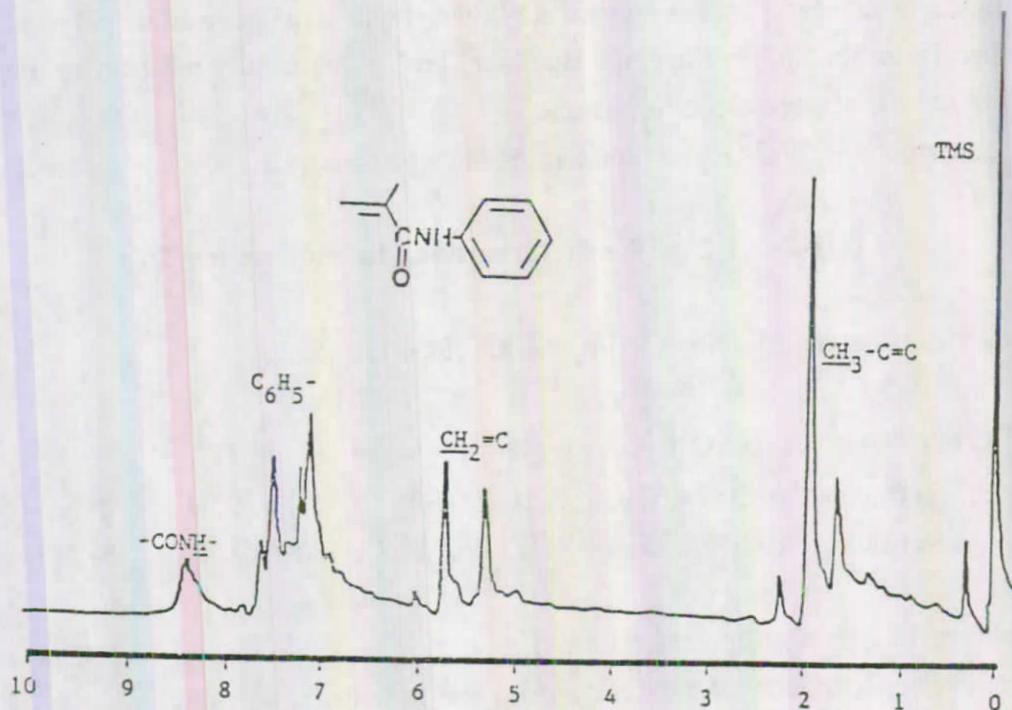
- 3300 cm⁻¹ vibration de valence de -N-H (m).
- 1600 cm⁻¹ fonction amide carbonyle (F).
- 1630 cm⁻¹ double liaison vinylique (m).
- 1600 cm⁻¹ double liaison aromatique (f).



* Spectre IR du monomère 2a , en pastille avec du KBr.

- Spectre RMN ^1H CDCl_3 / TMS δ (ppm) :

Les déplacements chimiques δ relevés sont donnés dans le tableau 4 de la page 95.



* Spectre RMN ^1H du monomère 2a dans CDCl_3 / TMS.

II-2-1-1-3 : Synthèse du N-Acryloyl-Anilide 2b :

0,110 mole (10,28 g) d'Aniline fraîchement distillée sont mis goutte à goutte sur 0,055 mole (05 g) de Chlorure d'Acryloyle (1b), en solution dans 30 ml de Benzène, le tout maintenu à reflux et sous agitation constante pendant 2 heures.

La couche amide est séparée et la phase aqueuse est traitée (trois fois 50 ml) avec de l'éther.

La couche amide et les phases étherées sont rassemblées et concentrées au rotavapor. Obtention d'une poudre blanchâtre, lavée et filtrée sur Büchner.

Masse obtenue après séchage 7,05 g de 2b, soit un rendement de 87,00 %.

II-2-1-1-4 : Caractérisation du monomère 2b :

- Point de fusion : 104 °C (litt. 104 - 105 °C) (96 - 97).

- Microanalyse : C₉H₉ON 147 g/mole C , H , O , N ?

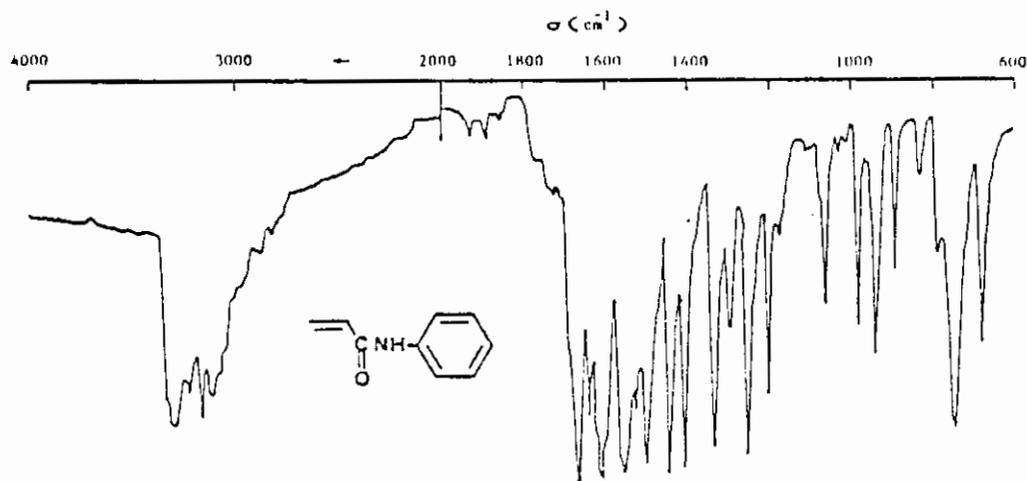
% calculé : % C : 73,47 % H : 06,12 % O : 10,88 % N : 09,52.

% trouvé : % C : 73,92 % H : 06,23 % O : 10,50 % N : 09,83.

- Spectre IR (pastille avec du KBr) :

On relève sur le spectre les bandes d'absorption suivantes :

- 3580 cm⁻¹ : vibration de valence de -N-H (m).
- 1660 cm⁻¹ : carbonyle amide (F).
- 1630 cm⁻¹ : double liaison vinylique (m).
- 1600 cm⁻¹ : double liaison aromatique (F) .
- 1325 cm⁻¹ : vibration de valence de -C-N (m).



* Spectre IR du monomère support 2b.

- Spectre RMN ^1H CDCl_3 / TMS δ (ppm) :

Les déplacements chimiques δ relevés sont rassemblés dans le tableau 4 de la page 95.

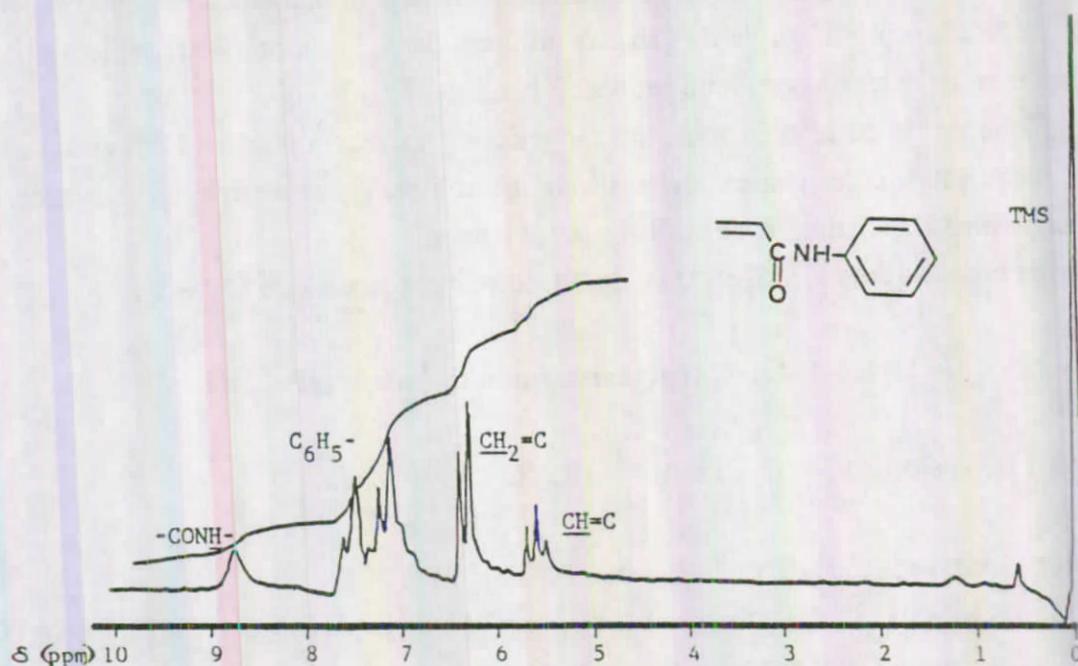
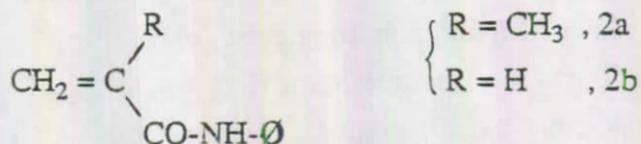


Tableau 4 : Déplacements chimiques des monomères 2a et 2b :



Protons	δ (ppm)		Multiplicité et Nombre de protons	
	2a	2b	2a	2b
$\text{CH}_2 = \text{C}$	5,33 - 5,75	6,32 - 6,41	2d (2)	d (2)
$\text{C} = \text{CH-}$		5,53 - 5,73		t (1)
$\text{C} = \text{C-CH}_3$	1,98		1s (3)	
H - Aroma.	7,15 - 7,65	7,13 - 7,63	1m' (5)	1m' (5)
$-\text{CO-NH-}$	8,41	8,76	1s (1)	1s (1).

III-2-1-2: Synthèse et Caractérisation des polymères supports **IIa** et **IIb** :

III-2-1-2-1 : Préparation du poly(N-méthacryloylanilide) **IIa** et du poly(N-acryloylanilide) **IIb** :

Les polymérisations des monomères **2a** et **2b** ont été effectuées en tubes scellés sous vide, par chauffage, en présence d'un amorceur (AIBN) à 2 ‰ durant 8 heures à 70 °C.

Les contenus des tubes sont ensuite solubilisés et précipités par un mélange solvant - non solvant. Cette opération est répétée plusieurs fois, afin d'éliminer toutes traces de monomères résiduels.

Les quantités utilisées sont respectivement pour :

- **2a** : monomère **2a** : 2,0 g (0,0124 mole).

A.I.B.N (2 ‰) : 4 mg .

Benzène anhydre : 4 ml.

- **2b** : monomère **2b** : 2,50 g (0,0170 mole).

A.I.B.N (2 ‰) : 5 mg.

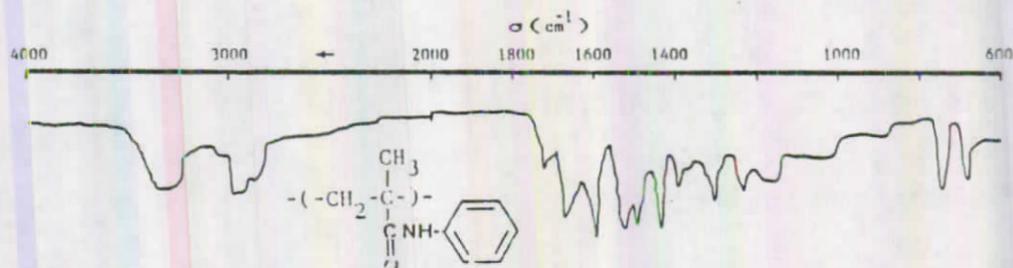
Benzène anhydre : 4 ml.

- Le polymère **IIa** est solubilisé dans le Chloroforme et précipité avec du méthanol. Après séchage à l'étuve, on obtient 1,20 g de **IIa**, soit un rendement de 60 %.

- Le polymère **IIb** est solubilisé dans du THF et précipité avec de l'ether. Séché à l'étuve pendant plusieurs jours, on obtient 1,18 g de **IIb**, soit un rendement de 48 %.

III-2-1-2-2 : Caractérisations des polymères IIa et IIb :

	IIa	IIb
- Tg (DSC)	105 °C	89 - 90 °C
- Mn et Mp (GPC)	Mn = 1,8 . 10 ⁴ Mp = 2,4 . 10 ⁴ I = 1,33	Mn = 12,5 . 10 ⁴ Mp = 30,0 . 10 ⁴ I = 2,40.
- IR (film THF/NaCl)	-N-H -CO-NH- double liaison aromatique :	3300 cm ⁻¹ 1670 cm ⁻¹ 1600 cm ⁻¹
	3300 cm ⁻¹ 1670 cm ⁻¹ 1600 cm ⁻¹	3300 cm ⁻¹ 1670 cm ⁻¹ 1600 cm ⁻¹



* Spectre IR du polymère IIa .

- Microanalyse :	n . (C ₁₀ H ₁₁ ON)	n . (C ₉ H ₉ ON).
% calculé/%trouvé	%C : 74,53 / 74,33	%C : 73,47 / 73,42
	% H : 06,83 / 06,86	%H : 06,12 / 06,28
	%O : 09,94 / 10,22	%O : 10,88 / 10,30
	%N : 08,69 / 08,45	%N : 09,52 / 09,88.

Le

2 - Amino - Thiazole 1,3

III-2-2 : Principe actif : le 2-Amino-Thiazole :

III-2-2-1 : Synthèse du 2-Méthyl-N-2-Thiazolyle-2-propénamide **3a** et du N-2-Thiazolyle-2-propénamide **3b** :

Les deux monomères supports **3a**, **3b** (amides) sont obtenus en utilisant la même technique de synthèse :

-Monomère 3a :

Une solution de Chlorure de Méthacryloyle **1a** (0,04 mole - 04,20 g) dans 20 ml de THF anhydre est ajoutée goutte à goutte, sous forte agitation magnétique continue, pendant 30 minutes sur une solution de 2-Aminothiazole (**Thiaz-H**) (0,04 mole - 4,00 g), de triéthylamine (TEA) (0,04 mole - 4,04 g) et de 120 ml de THF anhydre, solution refroidie à l'aide d'un bain de glace et de sel (température -2°C).

Le mélange réactionnel est ensuite agité pendant 20 heures à température ambiante, puis filtré sur Büchner, afin d'éliminer les sels insolubles ($\text{Et}_3\text{NH}^+\text{Cl}^-$), et la partie organique est concentrée avec un rotavapor.

On obtient une glue jaunâtre que l'on fait précipiter avec de l'Hexane. Cette opération dissolution - précipitation est répétée deux fois (la précipitation n'est apparente qu'après deux heures au congélateur).

Après séchage à l'étuve sous vide, une masse de 3,50 g de **3a** est obtenue, soit un rendement de 52%.

- Monomère 3b :

Les conditions opératoires sont identiques que pour **3a** :

- 0,05 mole (4,53 g) de Chlorure d'Acryloyle **1b** dans 20 ml de THF anhydre.
- 0,05 mole (5,00 g) de 2-Amino-thiazole (**Thiaz-H**) + 0,05 mole de TEA + 120 ml de THF anhydre.
- Masse obtenue après séchage 06,60 g de **3b** , soit un rendement de 86%.

III-2-2-2 : Caractérisations des monomères supports 3a et 3b :

III-2-2-2-1 : Caractérisation du monomère 3a :

- Point de fusion : 100 - 102 °C litt.(101°C) (98).

- Microanalyse : $C_7H_8ON_2S$ 168 g/mole C, H, O, N, S ?

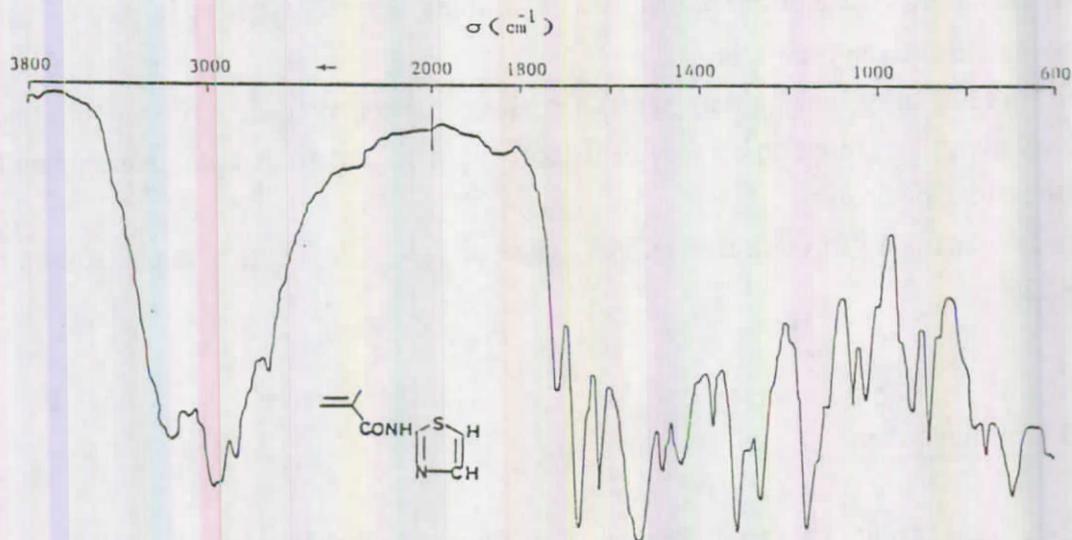
% calculé : % C : 50,00 %H : 40,76 %O : 09,52 %N : 16,66 %S : 19,05 .

% trouvé : %C : 49,70 %H : 04,73 %O : 09,52 %N : 16,48 %S : 18,66 .

- Spectre IR (film sur pastille NaCl) :

On relève les bandes caractéristiques suivantes :

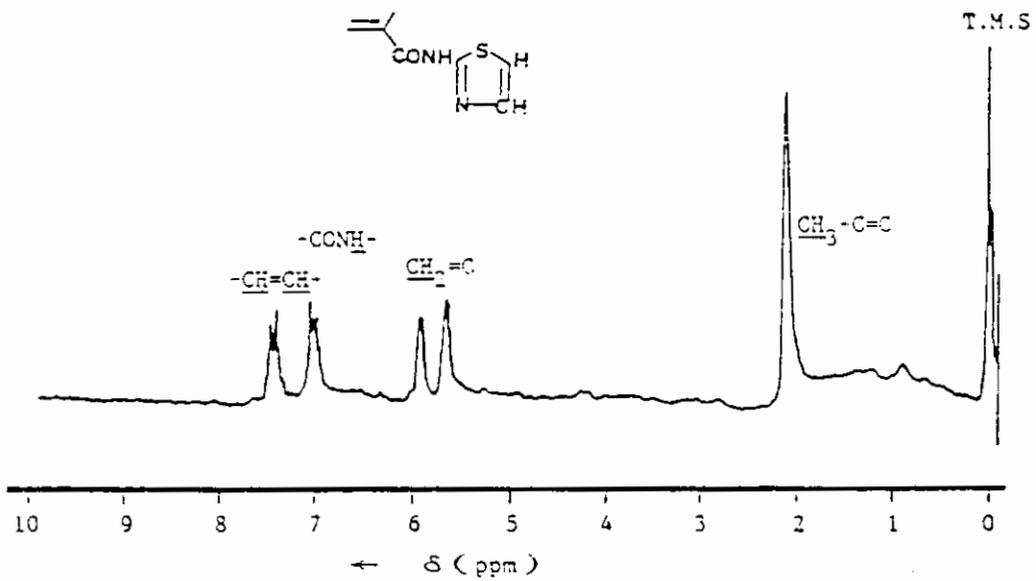
- 3400 cm^{-1} : -N-H (amide) (l).
- 1670 et 1540 cm^{-1} : carbonyle amide II (m).
- 1630 cm^{-1} : double liaison vinylique (f).
- 1260 cm^{-1} : C-S-C (f).



* Spectre IR du monomère 3a (film sur pastille NaCl).

- Spectre RMN 1H de 3a dans $CDCl_3$ / TMS :

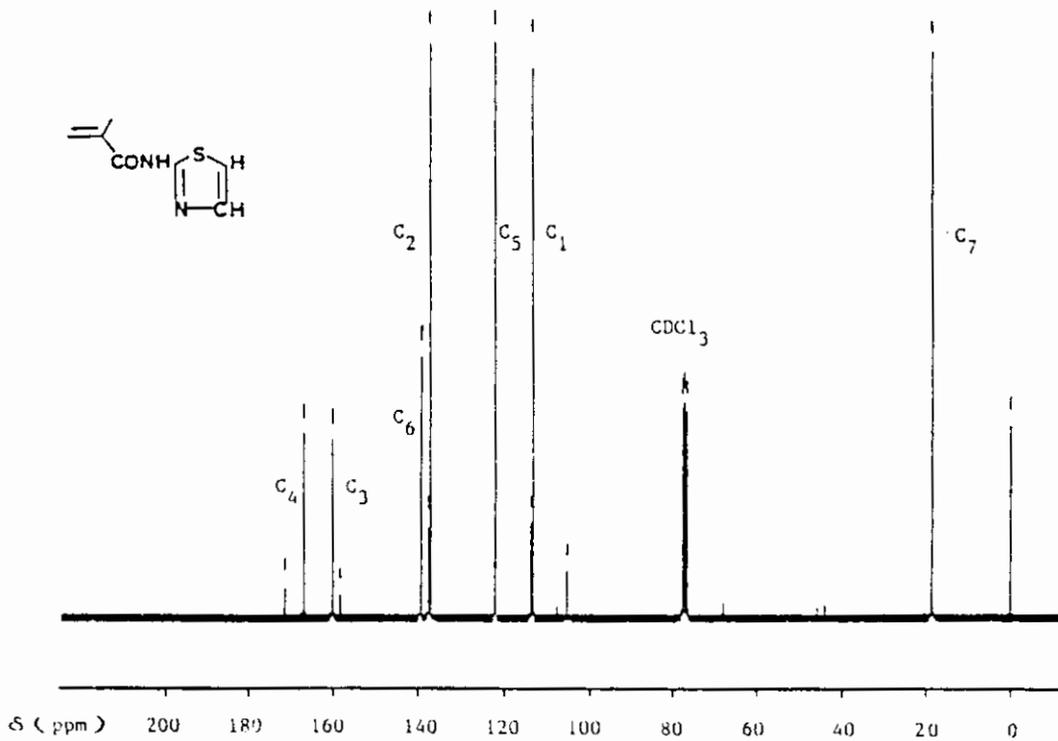
Les déplacements chimiques δ (ppm) relevés sur le spectre sont rassemblés dans le tableau 5 de la page 103 .



* Spectre RMN ^1H du monomère 3a .

- Spectre RMN ^{13}C de 3a dans CDCl_3 / TMS :

Les déplacements chimiques δ (ppm) relevés sur le spectre sont rassemblés dans le tableau 6 de la page 103 .



* Spectre RMN ^{13}C du monomère 3a dans CDCl_3/TMS .

III-2-2-2-2 : Caractérisation du monomère 3b :

- Point de fusion : 128 - 130 °C litt.(130°C) (99).

- Microanalyse : $C_6H_6ON_2S$ 154 g/mole C, H, O, N, S ?

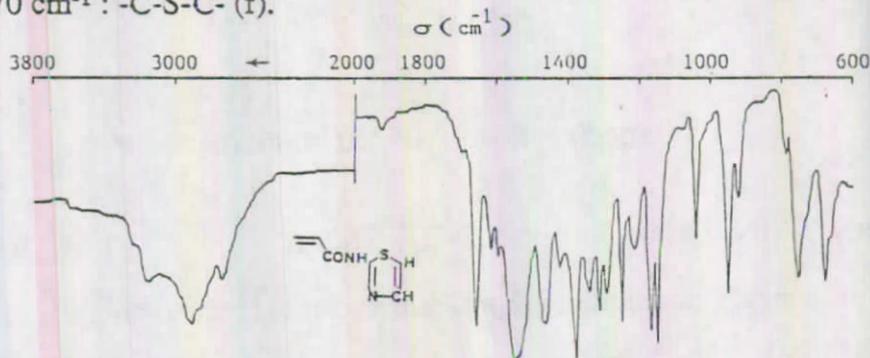
% calculé : % C : 46,75 %H : 03,90 %O : 10,39 %N : 18,18 %S : 20,78

% trouvé : %C : 46,64 %H : 04,19 %O : 10,72 %N : 18,05 %s : 20,20

- Spectre IR (film sur pastille NaCl) :

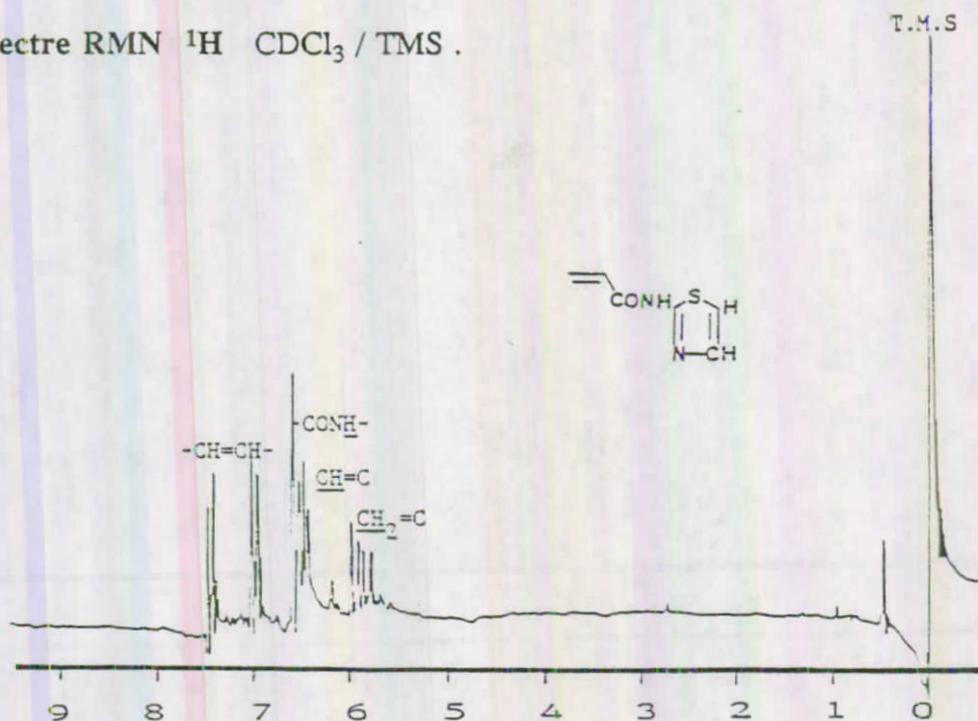
On relève les bandes caractéristiques suivantes:

- 3300 cm^{-1} : -N-H amide (l).
- 1670 cm^{-1} : carbonyle amide (f).
- 1640 cm^{-1} : double liaison vinylique (f).
- 1270 cm^{-1} : -C-S-C- (f).



* Spectre IR du monomère 3b.

- Spectre RMN 1H $CDCl_3$ / TMS .

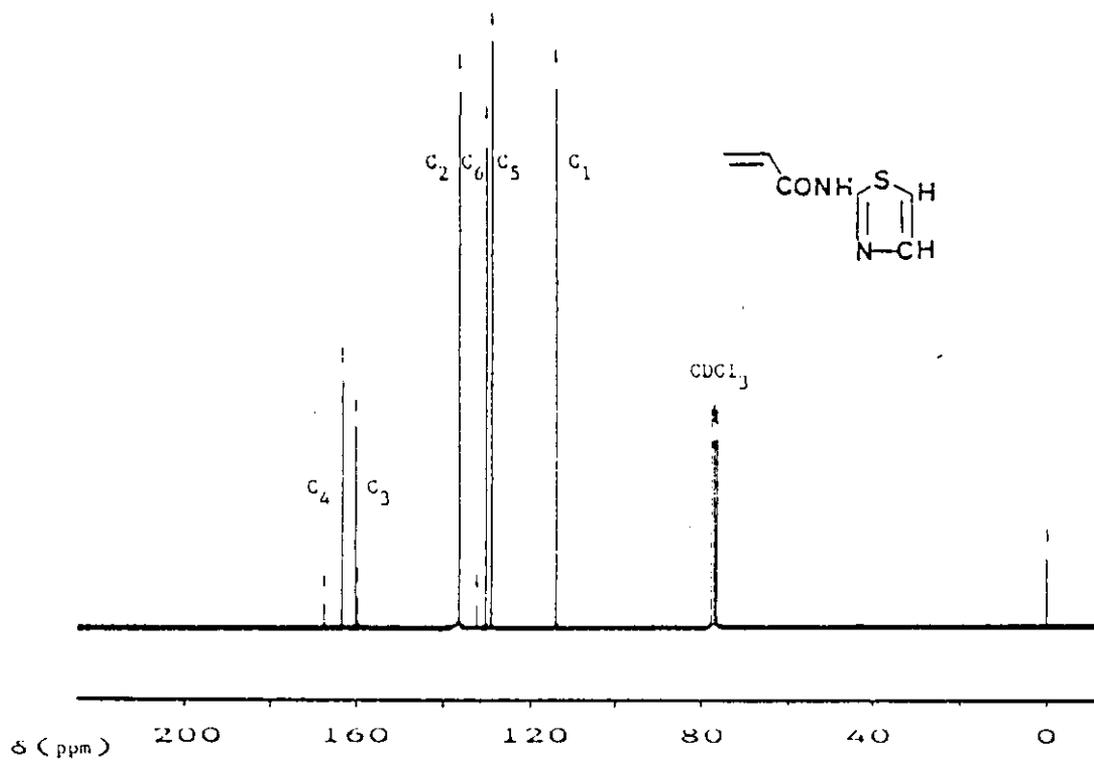


* Spectre RMN 1H du monomère 3b dans $CDCl_3$ /TMS , 25°C.

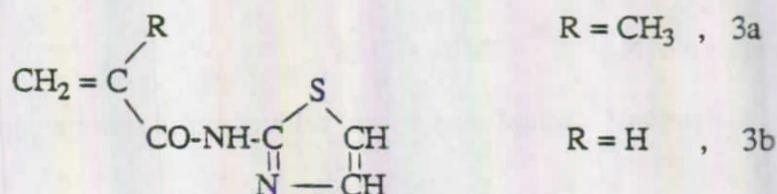
Les déplacements chimiques δ (ppm) relevés sur le spectre sont rassemblés dans le **tableau 5** de la page 103

- Spectre RMN ^{13}C CDCl_3 / TMS :

Les déplacements chimiques δ (ppm) relevés sur le spectre sont rassemblés dans le **tableau 6** de la page 103 .

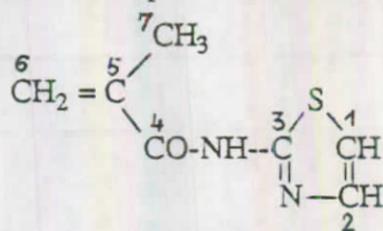


* Spectre RMN ^{13}C du monomère 3b dans CDCl_3/TMS , 25°C.

Tableau 5 : Déplacements chimiques des monomères 3a et 3b (RMN ^1H) :

Protons	d (ppm)		Multiplicité et Nombre de protons	
	3a	3b	3a	3b
$\text{CH}_2 = \text{C}$	5,66 - 5,93	5,78 - 6,00	2d (2)	2d (2) ou q
$\text{C} = \text{CH}$		6,43		2d (1)
$\text{C} = \text{C}-\text{CH}_3$	2,12		1s (3)	
$-\text{CO}-\text{NH}-$	7,08	6,62	1s (1)	1s (1)
$\begin{array}{c} \text{S} \\ \diagup \quad \diagdown \\ \text{C} \quad \text{CH} \\ \parallel \quad \parallel \\ \text{N} \quad \text{CH} \end{array}$	7,02 - 7,45	7,43 - 7,50	2d (2)	2d (2)

* s : singulet , 2d : paire de doublets , q : quadruplet.

Tableau 6 : Déplacements chimiques des monomères 3a et 3b (RMN ^{13}C) :

N° C	3a	δ (ppm)	3b
1	113,35		114,05
2	137,08		136,32
3	160,14		160,30
4	166,97		163,32
5	121,93		128,94
6	139,25		130,11
7 (CH3)	18,60		-----

III-2-2-2: Synthèse et Caractérisation des polymères supports IIIa et IIIb :

III-2-2-2-1: Préparation du poly(2-méthyl-N-2-thiazole-2-propénamide) IIIa et du poly(N-2-thiazole-2-propénamide) IIIb :

Les polymérisations des deux monomères **3a**, **3b** ont été effectuées en tubes scellés sous vide, par chauffage, en présence de 2‰ d'A.I.B.N, à 70 °C durant 20 heures.

Les contenus des deux tubes sont ensuite lavés avec du méthanol, vu l'insolubilité qui caractérise les deux polymères dans les solvants organiques usuels (les polymères **IIIa** et **IIIb** sont lavés au méthanol pour éliminer toutes traces de monomères subsistants, lesquels sont solubles dans le méthanol).

Préparation:

- **IIIa** : monomère **3a** : 2,0 g (0,0119 mole).

A.I.B.N 2 ‰ : 4,0 mg .

THF anhydre : 2 ml

- **IIIb** : monomère **3b** : 2,0 g (0,0130 mole).

A I B N 2‰ : 4,0 mg.

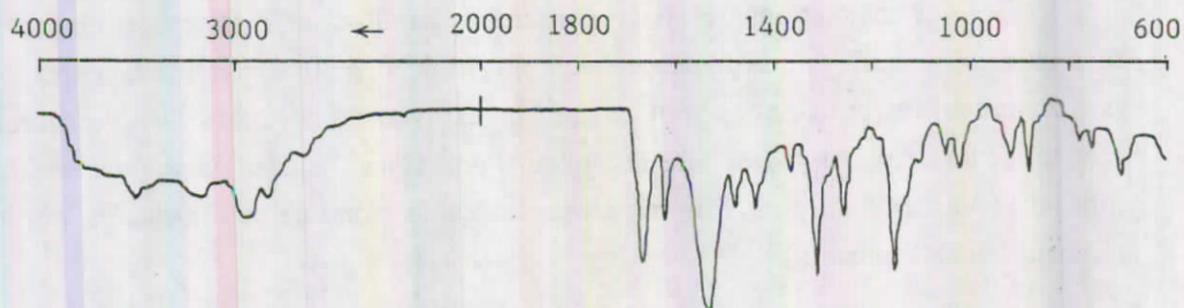
THF anhydre : 2 ml.

Les deux polymères **IIIa** et **IIIb** sont insolubles dans les solvants organiques. Après plusieurs lavages au méthanol et séchage de plusieurs jours à l'étuve sous vide, on obtient respectivement 1,5 g de **IIIa** et 1,8 g de **IIIb**, soient des rendements de 75% et de 90%.

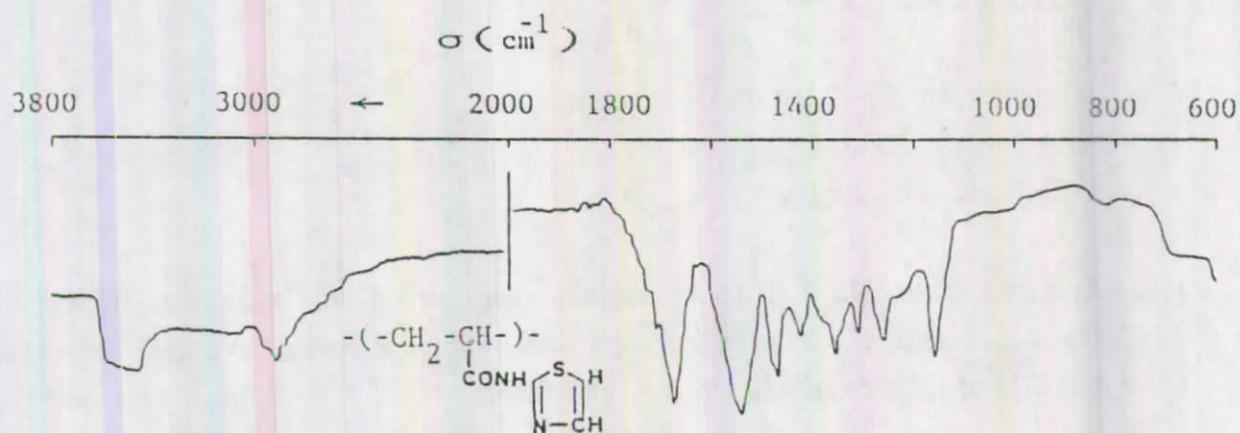
III-2-2-2-2 : Caractérisations des polymères IIIa et IIIb :

	IIIa	IIIb
- T _g (DSC)	98 °C	124 °C
- M _n , M _p (GPC)	Insoluble	Insoluble
- Microanalyse :	n . (C ₇ H ₈ ON ₂ S)	n . (C ₆ H ₆ ON ₂ S)
% calculé/%trouvé		
% C :	50,00 / 49,86	46,75 / 46,56
% H :	04,76 / 04,97	03,90 / 03,81
% O :	09,52 / 09,65	10,39 / 10,08
% N :	16,66 / 16,65	18,18 / 18,46

- I.R (avec du KBr)	-N-H	3400 cm^{-1}	3460 cm^{-1}
	-CO-NH-	1680 cm^{-1}	1680 cm^{-1}
	"	1540 cm^{-1}	1550 cm^{-1}
	-C-S-C-	1270 cm^{-1}	1270 cm^{-1}

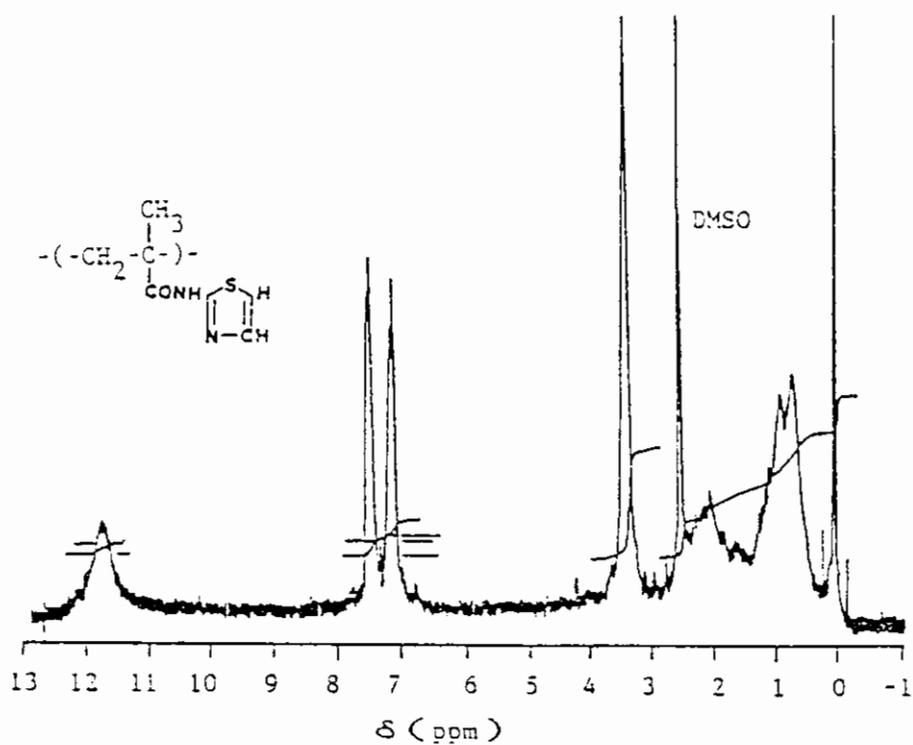


* Spectre IR du polymère IIIa .

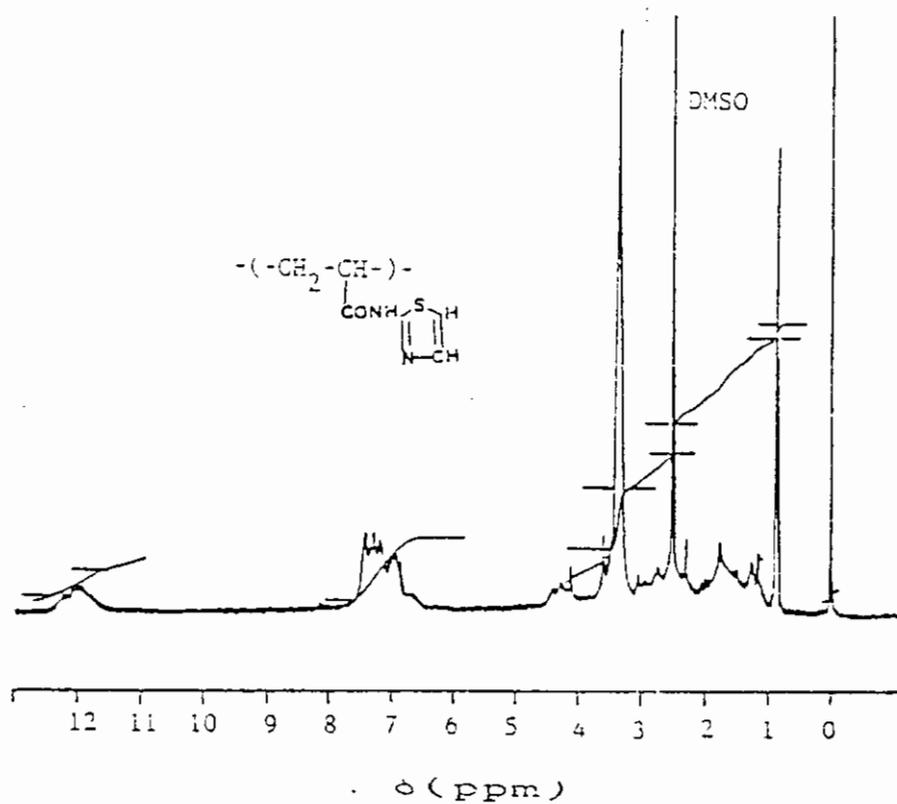


* Spectre IR du polymère IIIb.

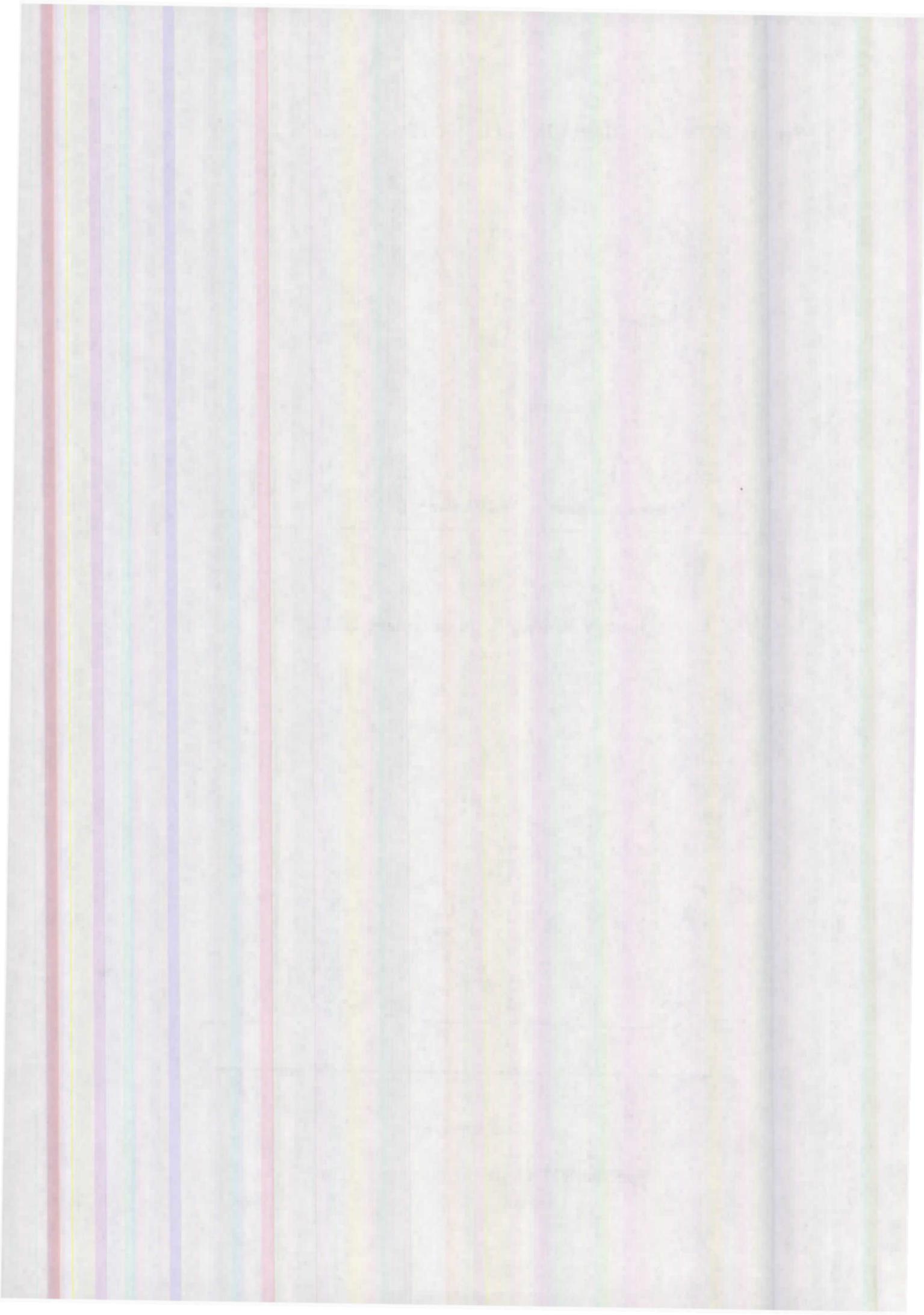
- Spectre RMN ^1H de IIIa et IIIb (DMSO/TMS à chaud) :



* Spectre RMN ^1H du polymère IIIa .



* Spectre RMN ^1H du polymère IIIb .



La Phényléthylamine

III-2-3 : Principe actif : la Phényléthylamine .

III-2-3-1 : Synthèse du monomère support 4a :

(N-Méthacryloyle - β -phényléthylamine)

Le mode opératoire décrit dans les références (7) et (46) a été modifié (pour non reproductibilité) comme suit :

A une solution de 0,04 mole (04,85 g) de phényléthylamine (PEA-H), de 0,04 mole (04,04 g) de triéthylamine dans 150 ml de Chloroforme, solution refroidie à -2 °C à l'aide d'un bain de glace plus sel, on ajoute goutte à goutte une solution de 0,04 mole (04,20 g) de chlorure de méthacryloyle **1a** dans 20 ml de chloroforme, et sous agitation magnétique continue.

Après la fin de l'addition, l'agitation est maintenue durant 1 heure à cette température (-2°C), puis pendant 16 heures à température ambiante.

On procède ensuite à l'élimination du chlorhydrate de triéthylamine par deux lavages successifs (2 fois 60 ml) à l'eau distillée. On filtre sur du sulfate de sodium anhydre pour éliminer les traces d'eau, et on concentre avec un rotavapor avant de distiller sous vide (Eb(0,7) = 135-137 °C). On obtient un monomère d'aspect huileux et jaunâtre, masse obtenue 4,60g de **4a**, soit un rendement de 61%.

III-2-3-1 : Caractérisation du monomère 4a :

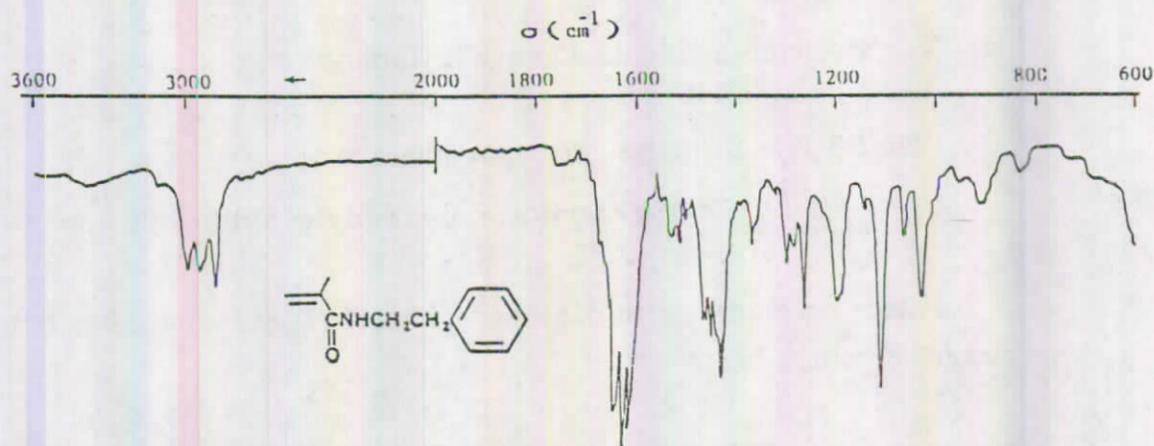
- Point de fusion : 32 °C lit.(32,5 °C) (7).

- Température d'Ébullition : 135 - 137 °C à 0,7 torr.

- Spectre IR (film sur pastille NaCl) :

On relève les bandes caractéristiques suivantes :

- 3300 cm⁻¹ : -N-H Amide (f,l).
- 2900 cm⁻¹ : -CH aromatique (F).
- 1660 cm⁻¹ : carbonyle amide (F,f).
- 1615 cm⁻¹ : double liaison vinylique (f).
- 700 et 750 cm⁻¹ : aromatique (f,f).

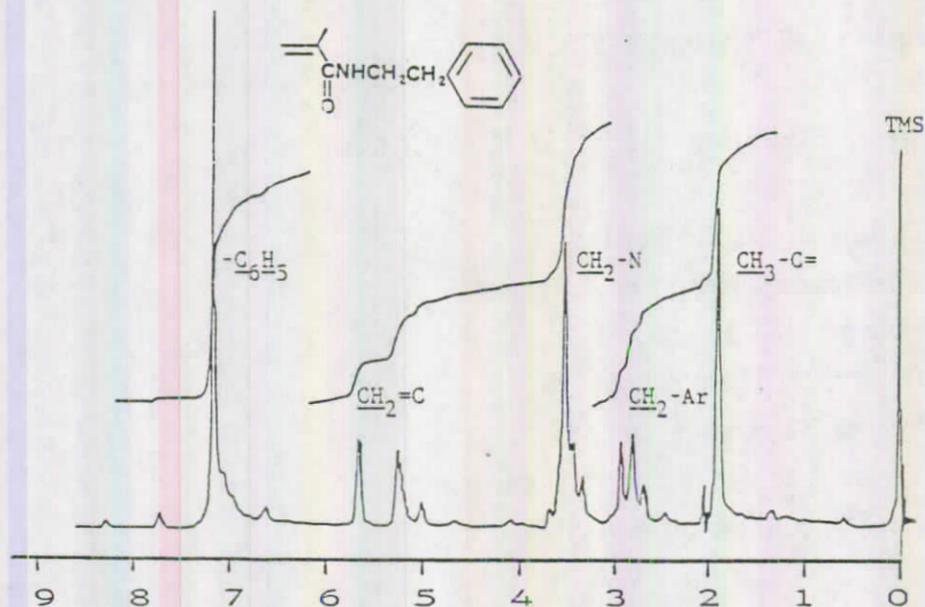


* Spectre IR du monomère 4a (pastille avec du KBr).

- Spectre RMN ¹H CDCl₃ / TMS δ(ppm) :

On note les déplacements chimiques suivants :

<u>CH</u> ₃ -C = C	δ : 1,90	1s (3)
- <u>CH</u> ₂ -Ø	δ : 2,70 - 2,95	1t (2)
- <u>CH</u> ₂ -N	δ : 3,35 - 3,68	1q (2)
<u>CH</u> ₂ = C	δ : 5,23 - 5,66	1d (2)
<u>Ø</u>	δ : 7,25	1s (5).



* Spectre RMN ¹H du monomère 4a .

III-2-3-2 : Synthèse et Caractérisation du polymère IVa :

III-2-3-2-1 : Préparation du monomère IVa :

Plusieurs polymérisations ont été effectuées en faisant varier la durée et la concentration en amorceur (ces polymérisations ont été réalisées avec et sans solvant). Cette partie sera détaillée par la suite, dans le paragraphe consacré à la synthèse de télomères.

III-2-3-2-2 : Caractérisation du polymère IV a :

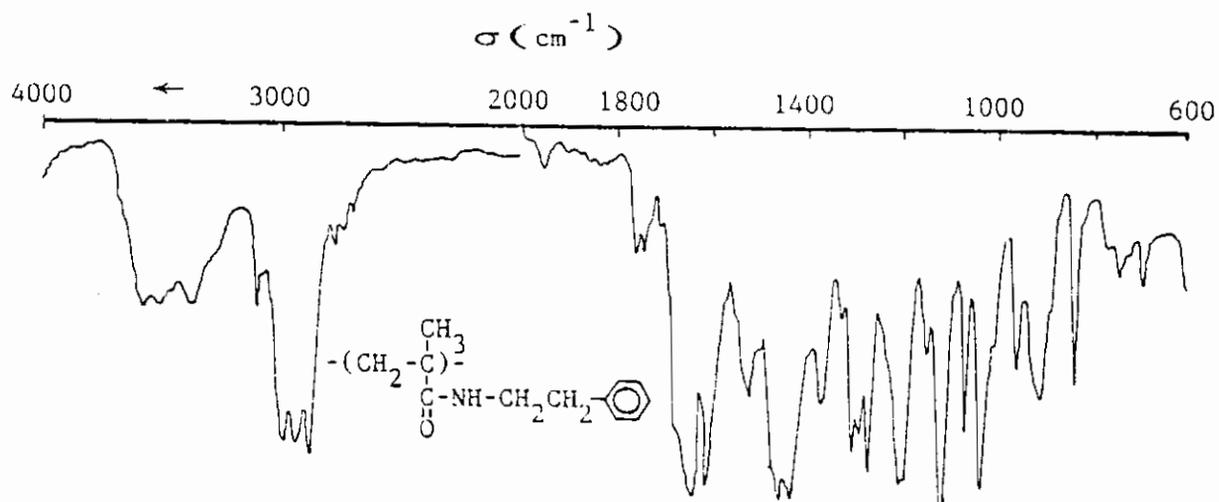
- Tg (DSC) : 19 - 20 °C.

- Point de fusion (DSC) : 140 - 142 °C (Un deuxième passage, après refroidissement à l'azote liquide, a montré une forte diminution du pic de fusion. (lit. 143°C)(7).

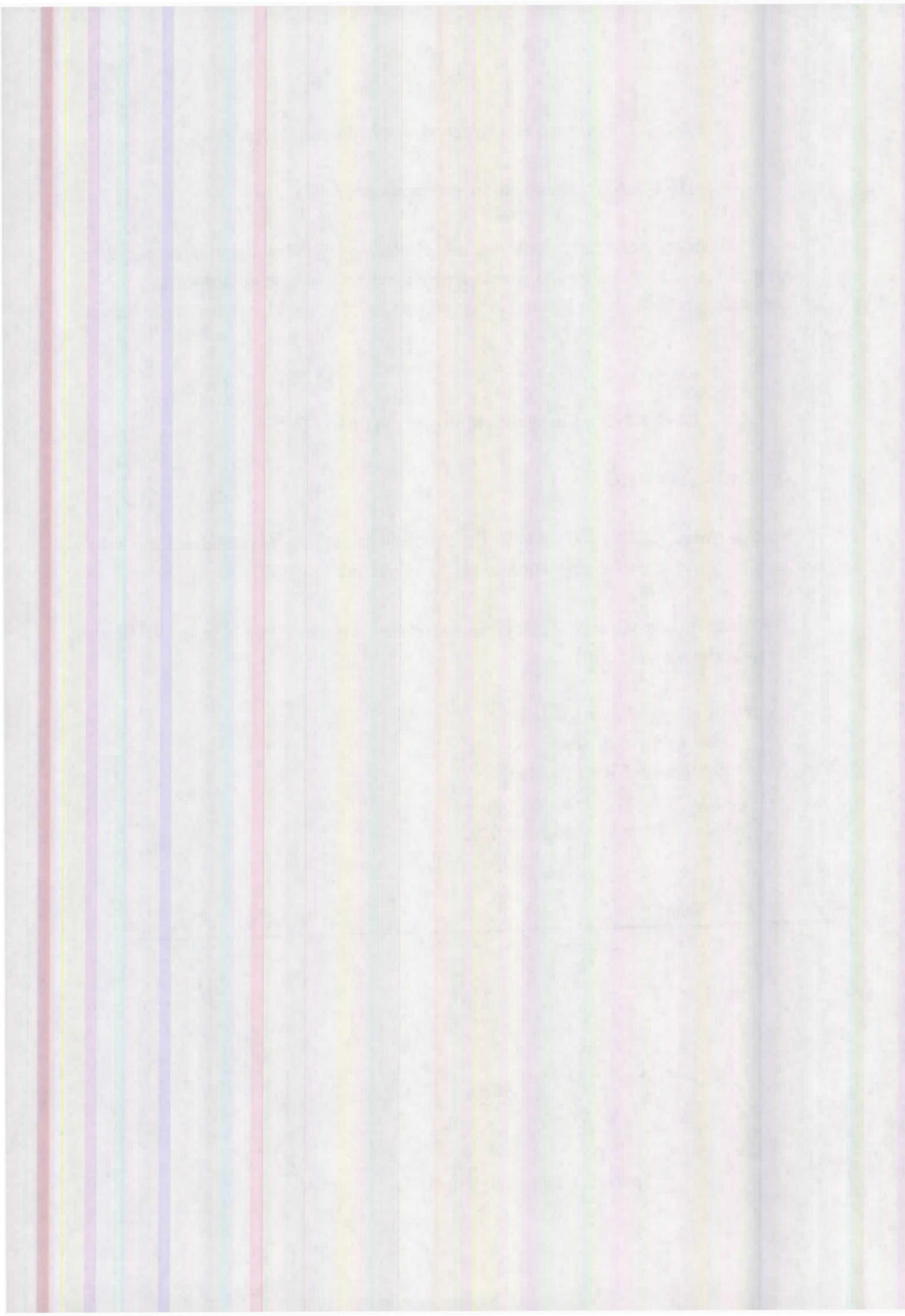
- GPC : Les masses Mn et Mp sont rassemblées dans le tableau 2 de la page 138, donnant les masses des 8 essais.

- Spectre IR (en pastille avec du KBr) :

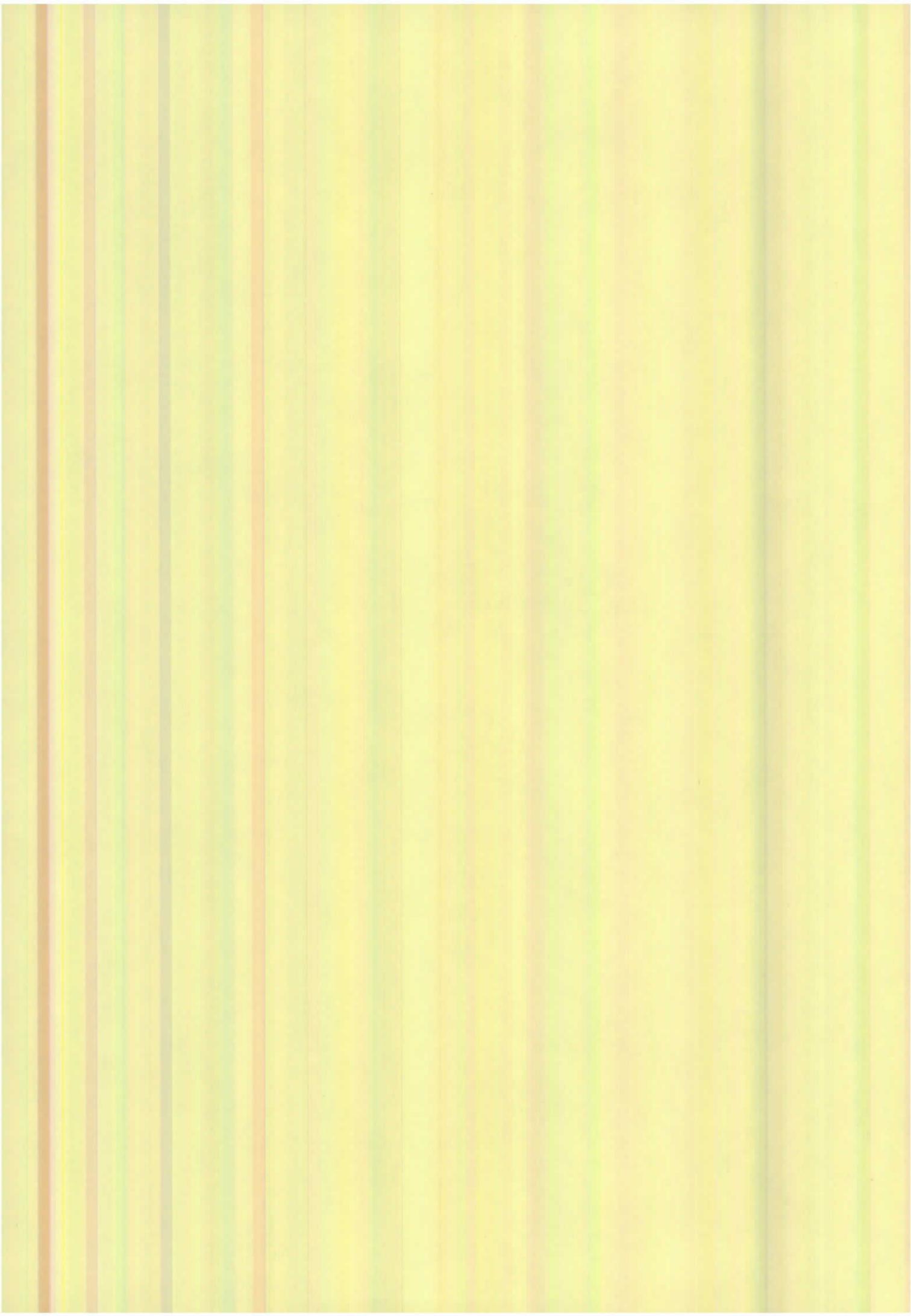
- 3340 cm^{-1} : -NH- amide (f).
- 2920 cm^{-1} : -CH aromatique (F).
- 1670 cm^{-1} : carbonyle amide (F).
- 700 et 740 cm^{-1} : aromatique (f,f).



* Spectre IR du polymère IVa.



La Sulfanilamide



III-2-4 : Principe actif : la Sulfanilamide .

III-2-4-1 : Synthèse et Caractérisation du monomère 5a :

III-2-4-1-1 : Synthèse du monomère 5a :

(N-[4-(Aminosulfonyl)-phényl]-2-Méthyl-2 propénamide)

Même mode opératoire que les autres précédemment décrits.

Nous avons utilisé les quantités suivantes :

- 0,036 mole (3,76 g) de chlorure de méthacryloyle **1a**, dans 25 ml de THF anhydre (solution N°1).

- 0,035 mole (06,10 g) de sulfanilamide (**Sulf-H**) + 0,035 mole (3,60 g) de triéthylamine dans 120 ml de THF anhydre (solution N°2).

- Après plusieurs opérations solubilisation-précipitation (mélange THF / Ether de pétrole) et un séchage sous vide à l'étuve pendant plusieurs jours, on obtient 3,48 g de monomère **5a**, soit un rendement de 42%.

Le monomère **5a** est insoluble dans le CCl₄, le benzène , eau , CHCl₃ , le CH₂Cl₂ et l'éther , soluble dans le THF, DMF et le DMSO.

III-2-4-1-2 : Caractérisation du monomère 5a :

- Point de fusion : 192 - 194 °C litt.(190-191) (46).

-Microanalyse : C₁₀H₁₂O₃N₂S 240 g/mole C, H, O, N, S ?

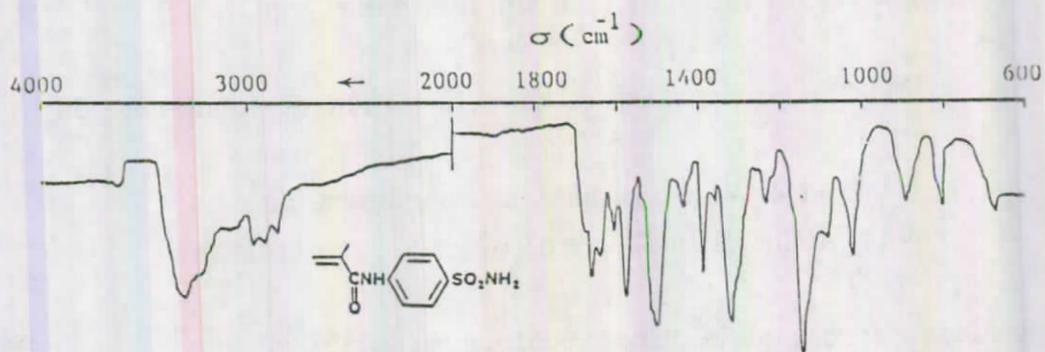
% calculé : % C : 50,00 % H: 05,00 % O: 20,00 % N: 11,66 % S : 13,34.

% trouvé : % C : 49,78 % H : 05,21 % O: 19,45 % N : 11,73 % S : 13,53.

- Spectre IR (film sur pastille NaCl) :

On relève les bandes caractéristiques suivantes :

- 3300 cm⁻¹ : -NH- amide (F).
- 1680 cm⁻¹ : carbonyle amide (F)
- 1620 cm⁻¹ : double liaison vinylique (f).
- 1600 cm⁻¹ : -CH aromatique (m).
- 1155 cm⁻¹ : -SO₂-N- (m).

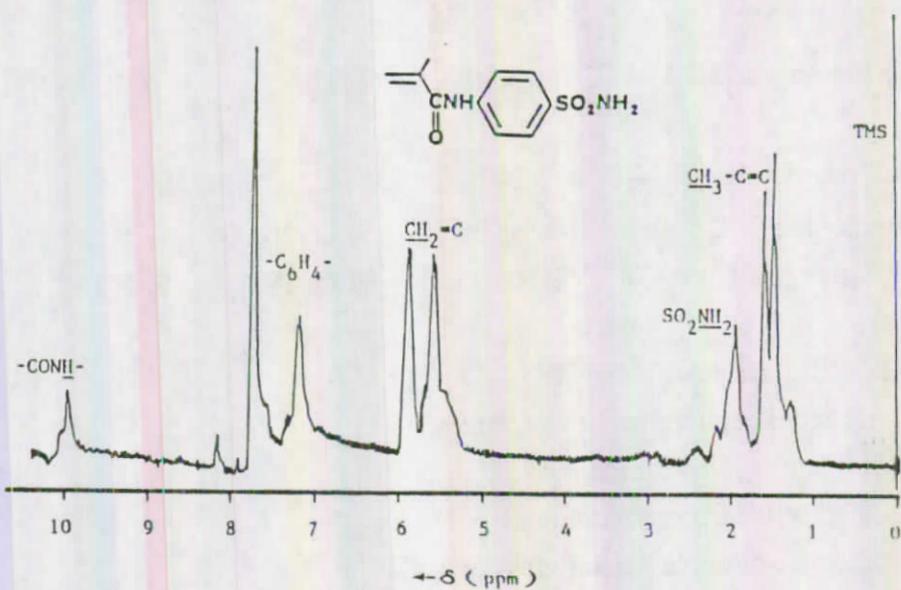


* Spectre IR du monomère 5a .

- Spectre RMN ^1H DMSO / TMS :

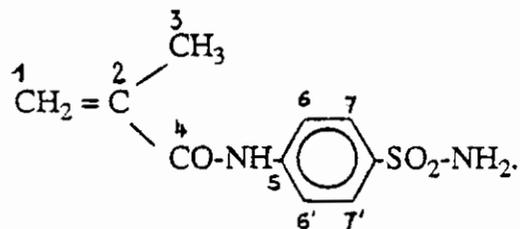
On relève les déplacements chimiques δ (ppm) suivants :

<u>CH₃</u> -C	δ	1,53 - 1,64	d (3).
- <u>NH₂</u>	δ	1,93	s (2).
<u>CH₂</u> =C	δ	5,53 - 5,95	2d (2).
- <u>NH</u> -	δ	7,16	s (1).
- <u>Q</u> -	δ	7,70	s (4).



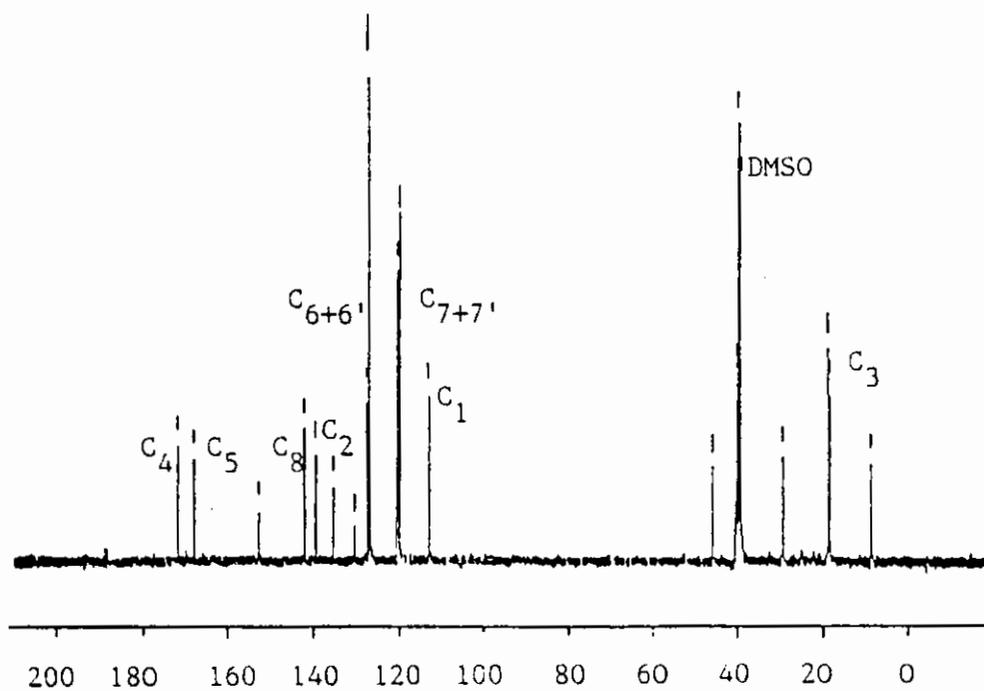
* Spectre RMN ^1H du monomère 5a dans du DMSO/ D_6 /TMS - 25°C.

-Spectre RMN ^{13}C (DMSO/ D_2TMS) :

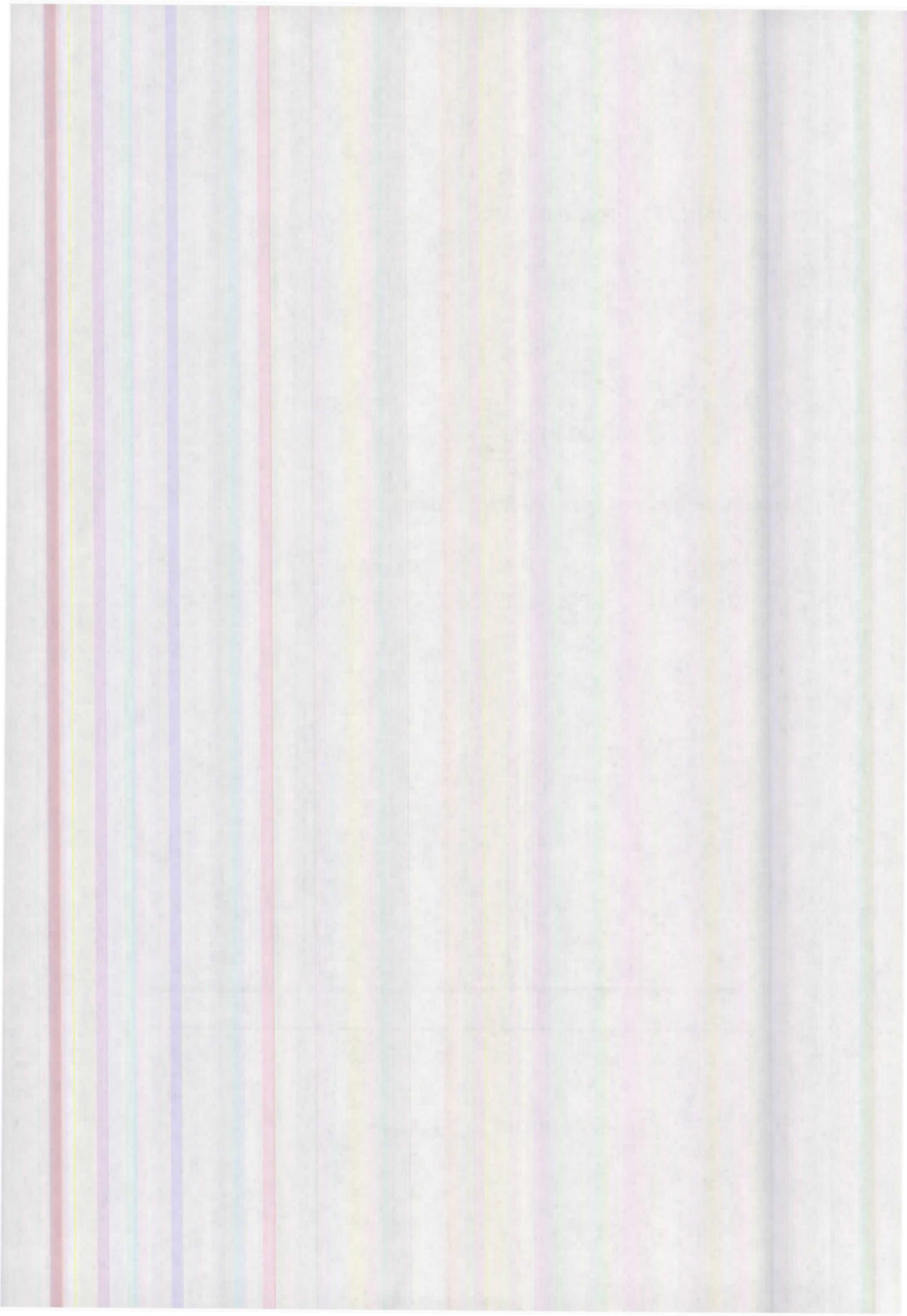


On note les déplacements chimiques δ (ppm) suivants :

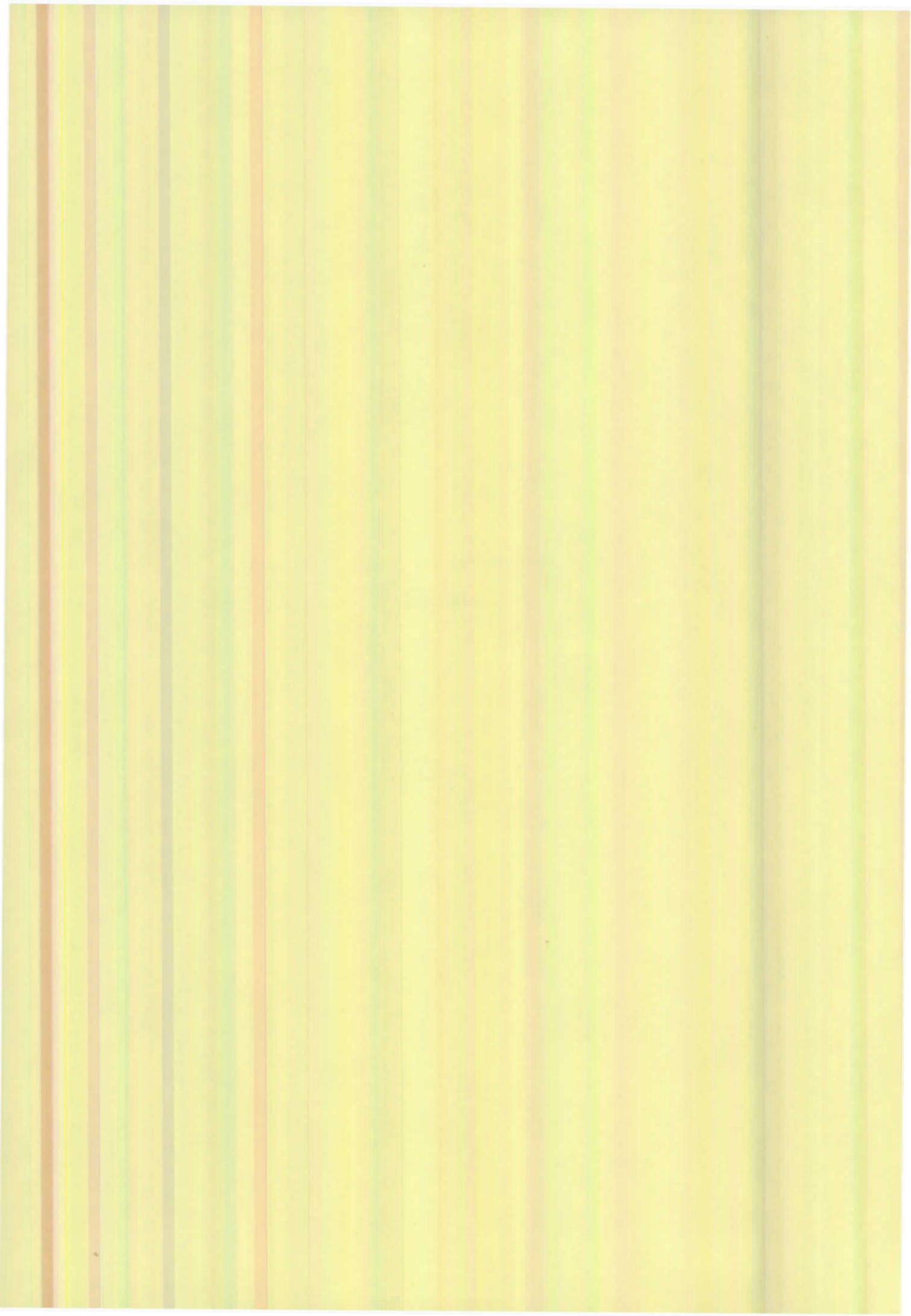
C_1 : 112,39	C_2 : 138,45	C_3 : 18,60	C_4 : 171,12
C_5 : 167,11	$\text{C}_{6+6'}$: 126,63	$\text{C}_{7+7'}$: 119,58	C_8 : 141,36.



* Spectre RMN ^{13}C du monomère 5a .



*Les Copolymères avec
la Sulfanilamide*



III-2-4-2 : Synthèses et Caractérisations des copolymères .

Le monomère **5a** a été copolymérisé avec :

A - L'ACIDE METHACRYLIQUE (Copolymère **Va₁** dans le schéma réactionnel de la page 90).

A-1 : Mode opératoire :

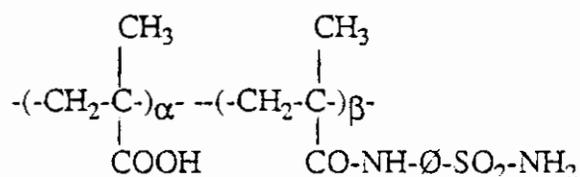
La copolymérisation, (4,80 g - 0,0558 mole) d'acide méthacrylique, et 2 g (0,0083 mole) du monomère **5a** ($\text{CH}_2 = \text{C}(\text{CH}_3)\text{CONH}\emptyset\text{SO}_2\text{NH}_2$), avec 5‰ d'AIBN (35 mg), a été réalisée en masse (sans solvant) dans un tube scellé sous vide, et plongé dans un bain à 70°C pendant 16 heures.

Le copolymère **Va₁** est insoluble dans les solvants organiques usuels, même à chaud, et est finement broyé et lavé avec du THF pour éliminer toutes traces du monomère **5a** (soluble dans le THF), suivi d'un deuxième lavage rapide à l'eau distillée.

Après séchage à l'étuve sous vide pendant plusieurs jours, on obtient 5,20 g de **Va₁**, soit un rendement de 76.50%.

NB : L'Acide Méthacrylique a été purifié et distillé avant d'être copolymérisé.

A-2 : Caractéristiques du copolymère **Va₁** :



. Tg (DSC) : 203-204 °C.

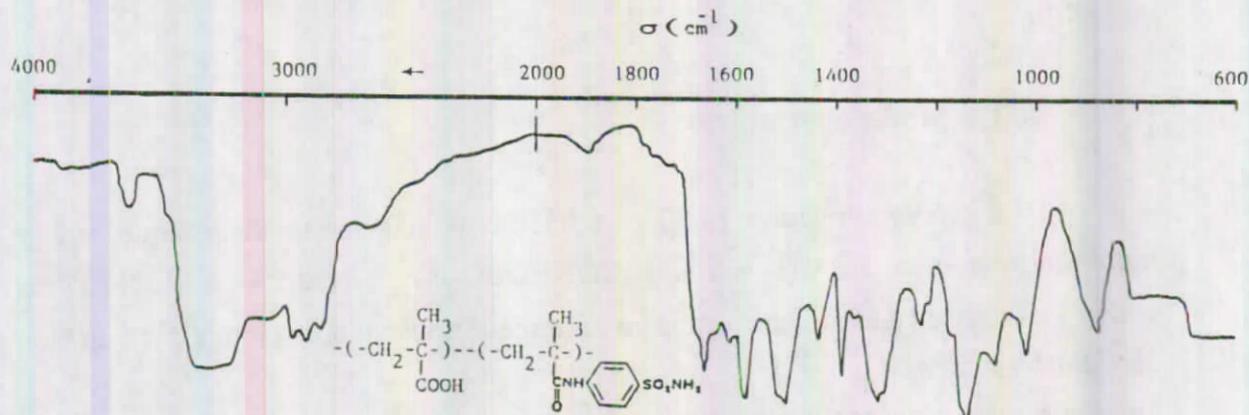
- GPC : Insoluble dans les solvants de GPC .

- RMN : Insoluble dans les solvants usuels .

- Spectre IR (en pastille avec du KBr) :

On relève les bandes caractéristiques suivantes :

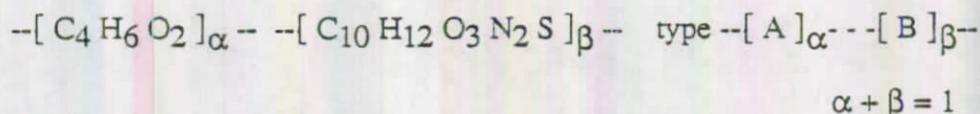
- 33000 cm^{-1} : -NH- amide (f,l).
- 1675 cm^{-1} : carbonyle amide (m).
- 1600 cm^{-1} : double liaison aromatique (f).
- 1030 cm^{-1} : S=O vibration (m) .



*** Spectre IR du copolymère Va₁.**

- Microanalyse : Elle a donné les résultats suivants:

% C : 54,50 % H : 06,59 % O : 33,55 % S : 02,83 % N : 02,52.



Un exemple de calcul est donné pour connaître le taux d'intégration de B dans AB :

$$\text{---} [86 \text{ g}]_{\alpha} \text{---} + \text{---} [240 \text{ g}]_{\beta} \text{---} \quad \alpha + \beta = 1 \quad \beta = 1 - \alpha$$

La microanalyse a donné **2.52 % d'Azote** (élément de base de notre médicament):

$$\% \text{ N} = [(2 \cdot 14) \cdot \beta] / [(86 \cdot \alpha + 240 \cdot \beta)] = 2,52 \%$$

$$\text{Soit : } 0,0252 = 28 \cdot (1 - \alpha) / [(86\alpha + 240(1 - \alpha))]$$

ce qui donne $\alpha = 0,9101$ $\beta = 0,0899$.

$$\text{Soit : } \alpha / \beta = 0,9101 / 0,0899 = 10,12 \quad \alpha = 10,12 \quad \beta = 1.$$

Calculons le pourcentage en monomère **5a** (B) dans le copolymère **Va1** :

$$\% B = \beta \cdot B / [\alpha \cdot A + \beta \cdot B] = 1 \cdot B / [10,12 \cdot A + 1 \cdot B].$$

$$\% B = 1 \cdot 240 / [10,12 \cdot 86 + 1 \cdot 240] = 0,2161 \quad \% B = 21,61.$$

Calcul théorique de B dans -A-B- :

Les masses copolymérisées étaient de 4,8 g en A (Acide méthacrylique) et de 2 g en B (monomère **5a**) :

Calculons α et β :

$$- 4,80 \text{ g de A} \quad \alpha = 4,80 / 86 = 0,05581.$$

$$- 2,00 \text{ g de B} \quad \beta = 2,00 / 240 = 0,00833.$$

$$\text{Soit } \alpha / \beta = 6,70 \quad \alpha = 6,70 \quad \beta = 1.$$

$\%$ en monomère **5a** = $\beta \cdot B / [\alpha \cdot A + \beta \cdot B] = 1 \cdot 240 / [(6,70 \cdot 86) + (1 \cdot 240)] = 29,40\%$.
dans -A--B-.

Théoriquement on devrait obtenir 29,40 % de B dans AB .

Soit une réactivité de $21,61 / 29,40 = \underline{73,50 \%}$.

$$\% N = \beta \cdot B / (\alpha \cdot A + \beta \cdot B) = (14 \cdot 2) \cdot 1 / [(86 \cdot 6,70) + (1 \cdot 240)] = 28 / 816,2 = 3,43 \%$$

La microanalyse a donné $\% N : 2,52 \%$, soit une réactivité de $2,52 / 3,43 = \underline{73,47 \%}$.

Calculs théoriques des différents pourcentages:

Les résultats théoriques sont calculés à partir du rapport $\alpha / \beta = 6,70$ (masses polymérisées).

On trouve les pourcentages suivants :

% Élément	% C	% H	% O	% N	% S
($\alpha / \beta = 6,70$)	54,10	06,40	32,14	03,43	03,92

La microanalyse a donné les résultats suivants ($\alpha/\beta = 10,12$) :

**	54,50	06,59	33,55	02,52	02,83
----	-------	-------	-------	-------	-------

et les pourcentages calculés à partir de $\alpha / \beta = 10,12$ donnent :

*	54,55	06,56	33,49	02,52	02,88.
---	-------	-------	-------	-------	--------

On observe une bonne concordance entre les valeurs trouvées en utilisant α / β trouvé par analyse(*), et les valeurs données par l'analyse (**).

B - Le METHYLMETHACRYLATE : (Copolymère Va_2 dans le schéma de préparation donné en page 90).

B-1 : Mode Opératoire :

Mêmes conditions opératoires de copolymérisation que Va_1 :

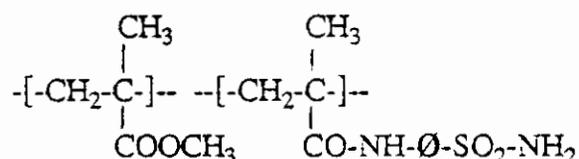
3 g (0,030 mole) de Méthylméthacrylate, et 3 g (0,0125 mole) du monomère $5a$, en présence de 5‰ d'AIBN (30 mg), à 70 °C pendant 65 heures.

Solubilisation dans du Chloroforme, sous forte agitation pendant 5 jours et précipitation avec de l'Ether de pétrole.

Après un séchage de 4 jours à l'étuve sous vide, on obtient 05 g de Va_2 , soit un rendement de 84 %.

Le copolymère Va_2 est insoluble dans le CCl_4 , le Toluène, le Benzène, le Xylène, les Alcools, et le Dioxane.

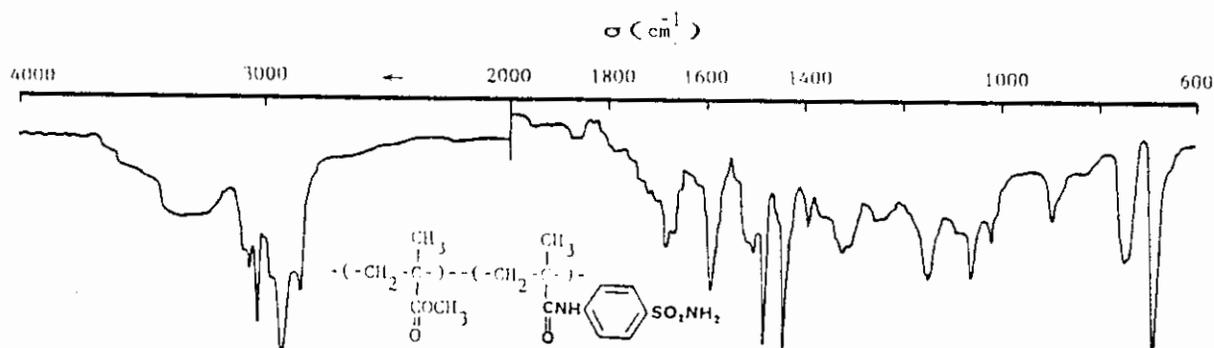
B-2 : Caractéristiques du copolymère Va_2 :



- DSC : Décomposition du produit .

- Mn et Mp (GPC) : Mn = 20 000 ; Mp = 37 000 I = 1,85.

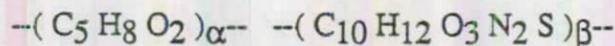
-Spectre IR (en pastille avec du KBr) :



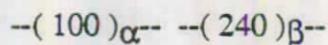
* Spectre IR du copolymère Va_2 .

- **Microanalyse** : La microanalyse a donné les résultats suivants :

% C : 56,45 % H : 06,89 % O : 28,43 % N : **03,58** % S : 04,16.



$$-(A)_\alpha - (B)_\beta \qquad \alpha + \beta = 1 \qquad \beta = 1 - \alpha$$



Même méthode de calcul que pour l'Azote du copolymère **Va1**.

A partir du pourcentage d'azote (3,58), on trouve :

- $\alpha = 5,418$ et $\beta = 1$.

- % en monomère **B** dans **AB** de 30,70 % . (expérimental).

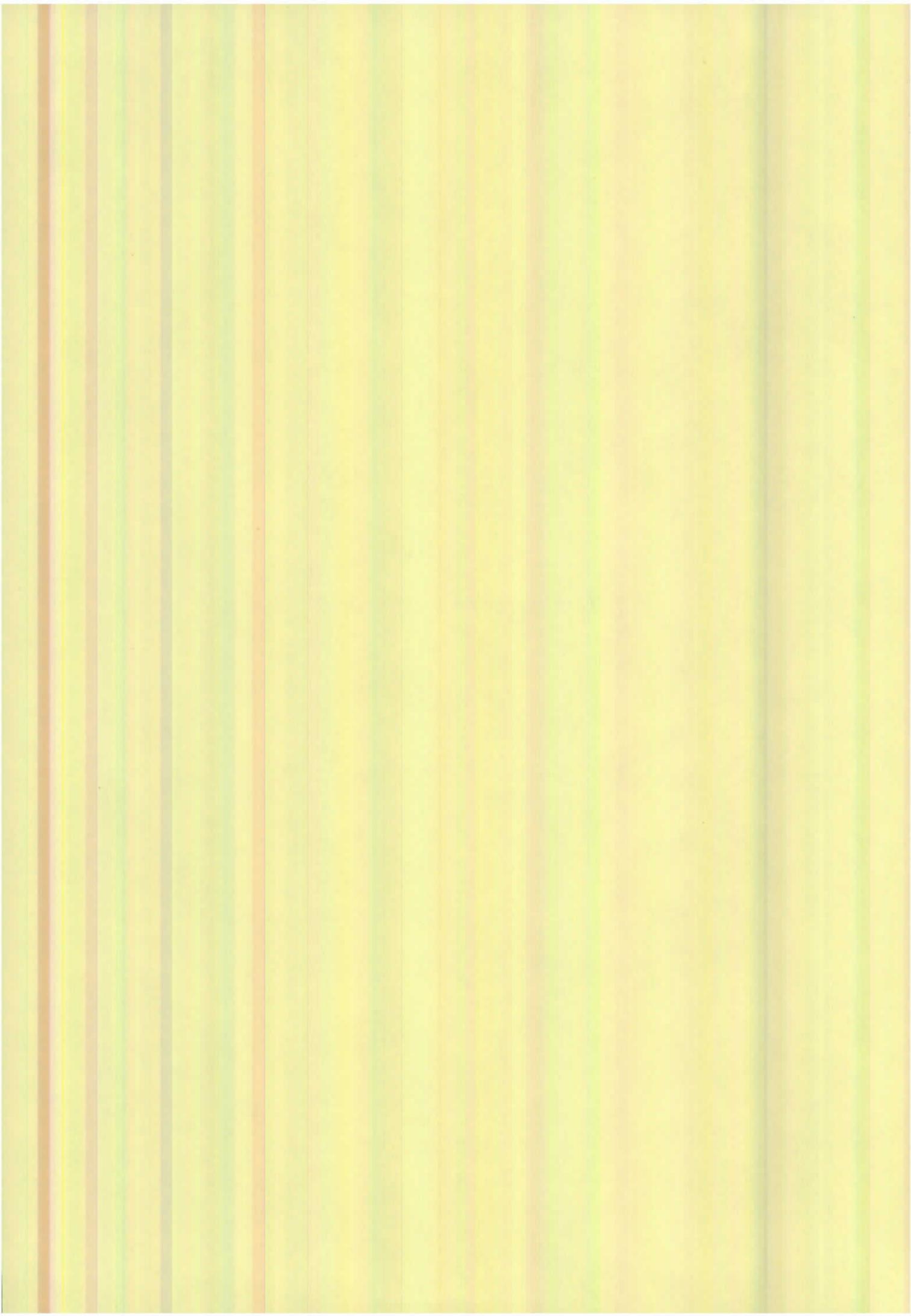
- % en monomère de **B** dans **AB** de 50 % (théorique, à partir des masses polymérisées)
où $\alpha = 2,40$ et $\beta = 1$.

- Une réactivité de **B** de : $30,70 / 50,0 = 61,40$ %.

On trouve les résultats suivants :

% Elément	% C	% H	% O	% N	% S
trouvé	56,45	06,89	28,43	03,58	04,09.
calculé ($\alpha/\beta=5,4$)	56,92	07,08	28,31	03,58	04,09.

L' Ephédrine



III-2-5 : Principe actif : l'Ephédrine.

III-2-5-1 : Synthèse et Caractérisation du monomère support 6a :

III-2-5-1-1 : Synthèse du monomère 6a :

(N-Méthacryloyl-Ephédrine).

Même protocole opératoire que ceux décrits précédemment :

- 0,04 mole (4,20 g) de Chlorure de Méthacryloyle **1a** dans 25 ml d'éther anhydre.
- 0,04 mole (6,61 g) d'**Ephédrine** + 0,04 mole (4,04 g) de triéthylamine dans 150 ml d'éther anhydre (solution refroidie à -2 °C à l'aide d'un bain de glace plus sel).
- Après concentration au rotavapor, le résidu très visqueux (pâteux) est recristallisé plusieurs fois dans un mélange éther-éther de pétrole (la précipitation n'est apparente qu'au bout de 24 heures au congélateur).
- Séchage du monomère **6a** à l'étuve sous vide. On obtient une masse de 06,50 g, soit un rendement de 70 %.

III-2-5-2-2 : Caractéristiques du monomère 6a :

- **Point de fusion** : 70 - 72 °C (litt.72°C)(7).

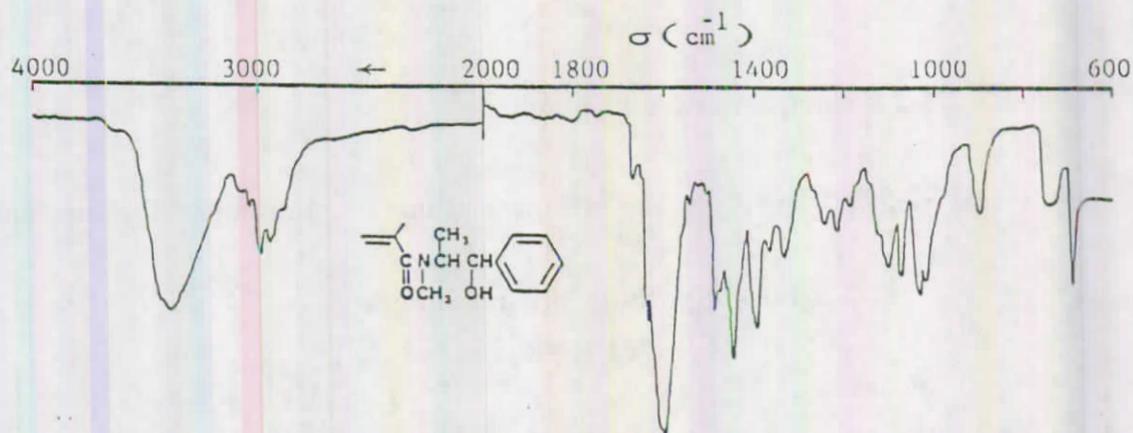
- **Microanalyse** : C₁₄ H₁₉ N O₂ 233 g/mole C, H, O, N ?

% calculé :	% C : 72,10	% H : 08,15	% O : 13,75	% N : 06,00.
% trouvé :	% C : 71,70	% H : 08,18	% O : 14,30	% N : 05,82.

- **Spectre IR** (film sur pastille NaCl) :

On relève les bandes caractéristiques suivantes :

- 3380 cm⁻¹ : fonction OH (F,l).
- 2990 cm⁻¹ : -CH aromatique (F).
- 1640 cm⁻¹ : carbonyle amide (F).
- 1600 , 760 et 710 cm⁻¹ : cycle aromatique (F,f,f).

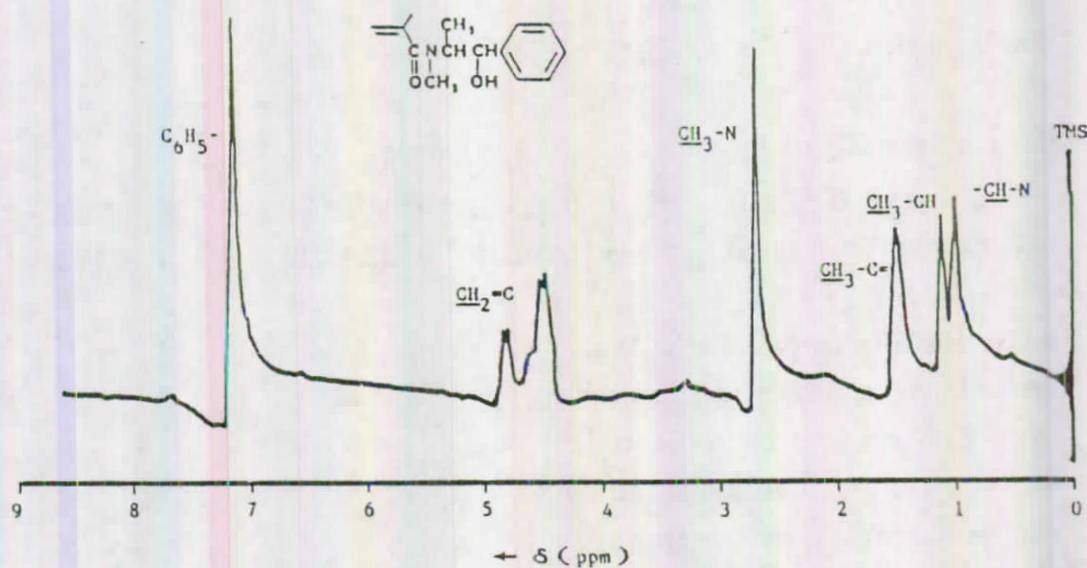


* Spectre IR du monomère 6a.

- Spectre RMN ^1H CCl_4/TMS :

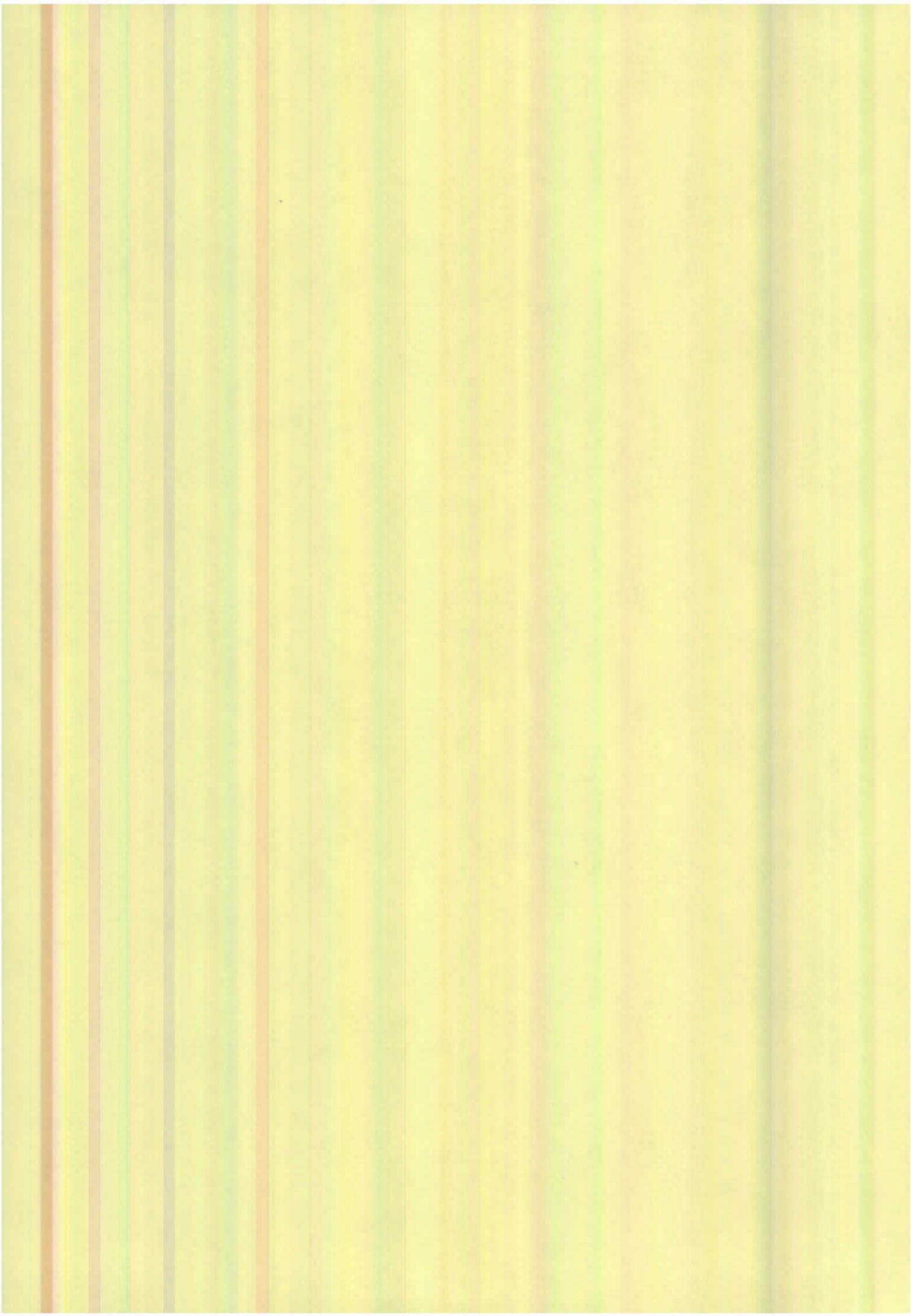
On attribue les déplacements chimiques δ (ppm) suivants à :

$\text{CH}_3\text{-CH-}$	δ 1,0 - 1,17	d (3).
$\text{CH}_3\text{-C} = \text{C}$	δ 1,60	s (3).
$\text{CH}_3\text{-N-}$	δ 2,72	s (3).
$\text{CH}_2 = \text{C}$	δ 4,55 - 4,87	d (2).
-OH	δ 4,15	s (1)
O-	δ 7,25	s (5).



* Spectre RMN ^1H du monomère 6a dans CCl_4/TMS - 25 °C.

*Les Copolymères avec
L ' Ephédrine*



III-2-5-2 : Copolymérisations du monomère 6a .

Le monomère 6a [$\text{CH}_2 = \text{C}(\text{CH}_3)\text{CONH}(\text{CH}_3)\text{-CH}(\text{CH}_3)\text{-CH}(\text{OH})\text{-}\emptyset$] a été copolymérisé avec :

A - L'ACIDE METHACRYLIQUE : Copolymère **VIa₁** dans le schéma de préparation de la page 90 .

A-1 : Mode Opératoire :

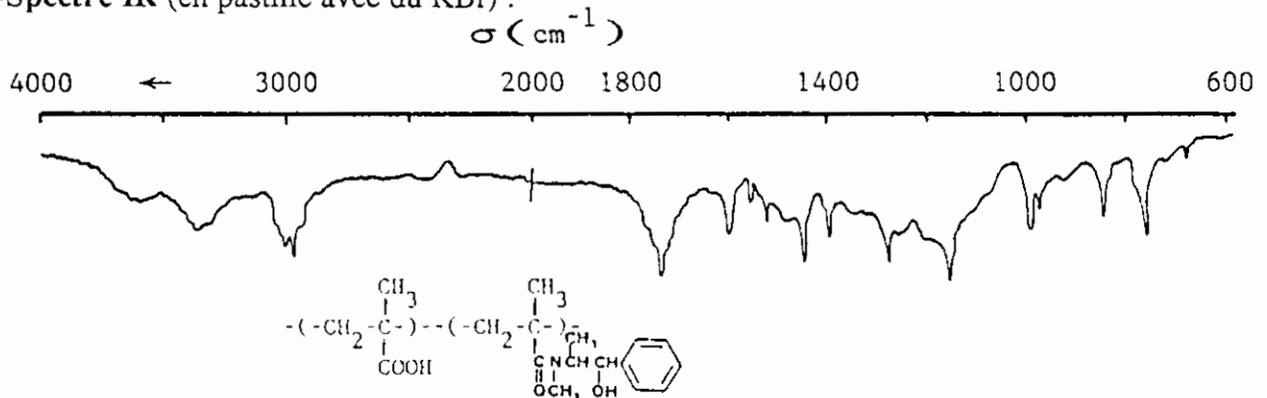
Même protocole opératoire que celui décrit pour **Va₁** .

- 2,50 g (0,01073 mole) du N-Méthacryloyl-Ephédrine **6a** et 6,35 g (0,0738 mole) d'Acide Méthacrylique, avec 5‰ en AIBN (45 mg).
- Chauffé à 70 °C pendant 16 heures.
- Le copolymère **VIa₁** insoluble est finement broyé et lavé à l'éther pour éliminer toutes traces de monomère **6a** , suivi d'un second lavage rapide à l'eau distillée.
- Masse obtenue, après séchage à l'étuve sous vide : 7 g de **VIa₁**, soit un rendement de 79 %.

A-2 : Caractéristiques du copolymère **VIa₁** :

- Tg (DSC) : 127 - 128 °C.
- Mn et Mp : Insoluble dans les solvants de GPC .
- RMN : Insoluble dans les solvants usuels deutériés.

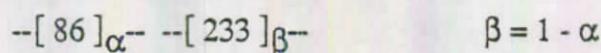
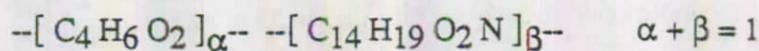
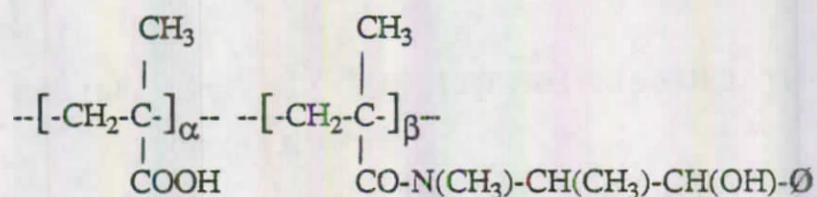
-Spectre IR (en pastille avec du KBr) :



* Spectre IR du copolymère **VIa₁** .

- **Microanalyse** : La microanalyse a donné les résultats suivants :

% N : 1,52 .



Avec un pourcentage d'Azote de 1.52 , on trouve $\alpha = 8$ et $\beta = 1$.

Même calcul que celui du copolymère Va_1 :

On trouve les résultats suivants :

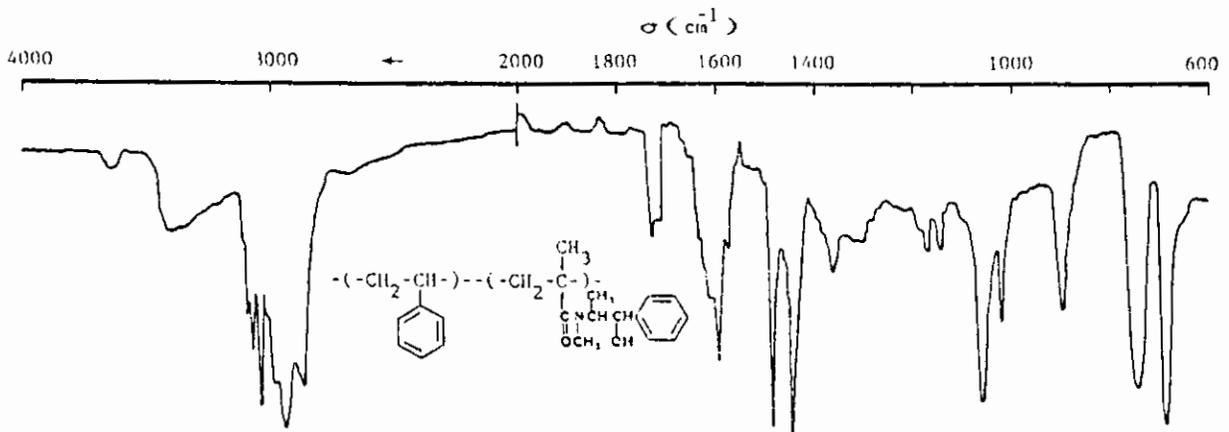
% Élément	% C	% H	% O	% N
calculé	59,93	07,27	31,27	01,52
trouvé	59,58	07,36	31,50	01,52.

B - Le METHYLMETHACRYLATE : Copolymère VIa_2 dans le schéma de préparation donné en page 90 .

B-1 : Mode Opérateur :

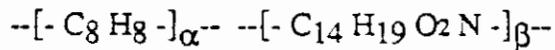
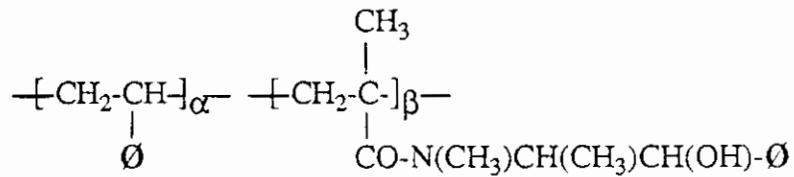
Même protocole opératoire que celui décrit pour Va_1 .

- 01,60 g (0,0160 mole) de méthylméthacrylate + 4,00 g (0,01716 mole) de monomère 6a , avec 5 % d'AIBN (28 mg) , chauffé à 70 °C pendant 20 heures.
- Solubilisation dans du THF et précipitation avec du méthanol (opération répétée deux fois).
- Masse obtenue, après séchage total à l'étuve sous vide 1,45 g de VIa_2 , soit un rendement de 34.50 %.



* Spectre IR du copolymère VIa₃ .

- Microanalyse : la microanalyse a révélé un pourcentage d'azote assez faible : 0,78.



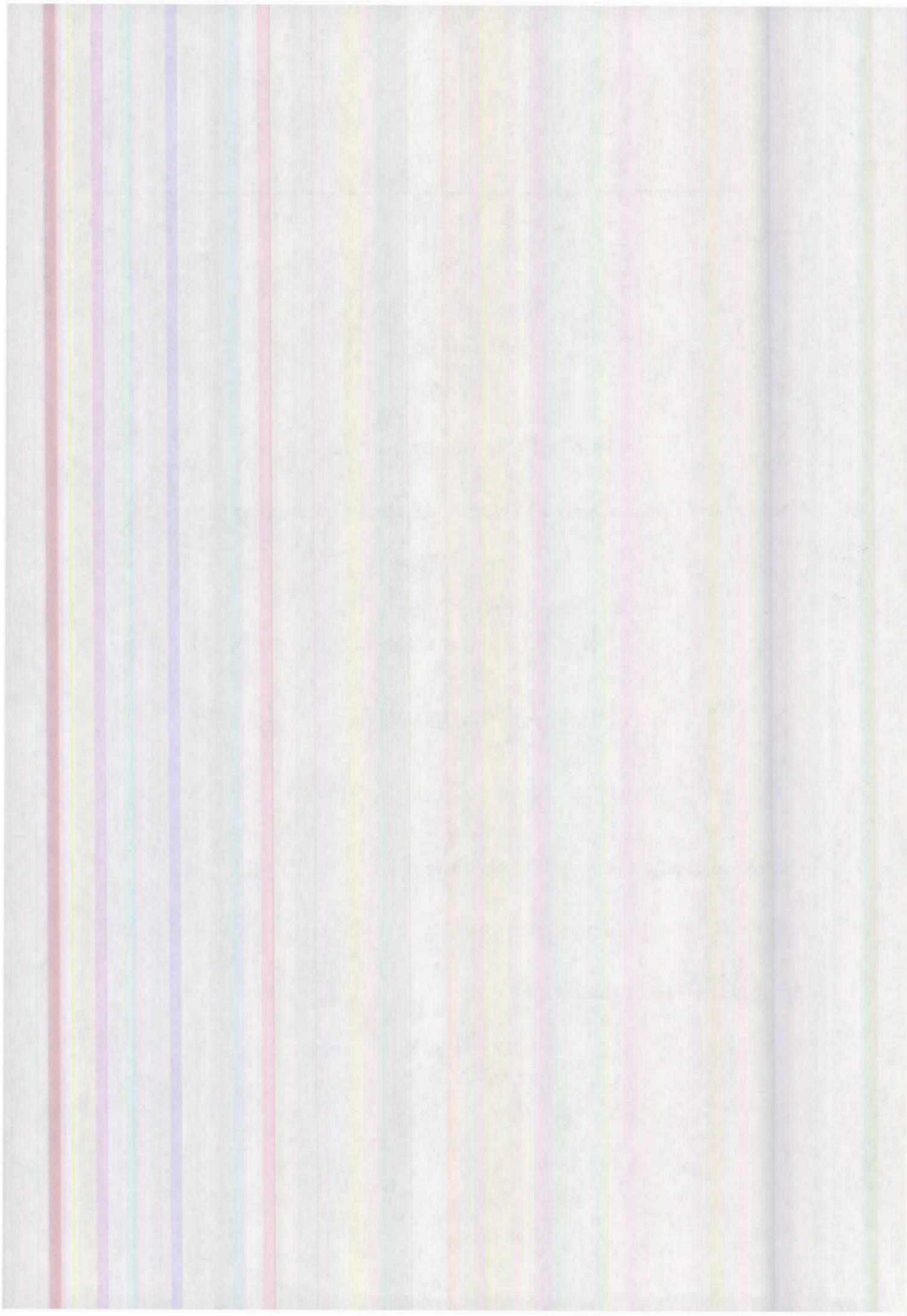
$$\text{---}[104]_{\alpha}\text{---} \quad \text{---}[238]_{\beta}\text{---} \qquad \alpha + \beta = 1 \qquad \beta = 1 - \alpha$$

Avec un pourcentage d'azote de 0,78, on trouve $\alpha = 15$ et $\beta = 1$.

-Même calcul que celui du copolymère Va₁ .

- On trouve les résultats suivants :

% Élément	% C	% H	% O	% N
calculé	89,68	07,75	01,78	00,78
trouvé	89,55	07,89	01,65	00,78



B-2 : Caractéristiques du copolymère VIa₂ :

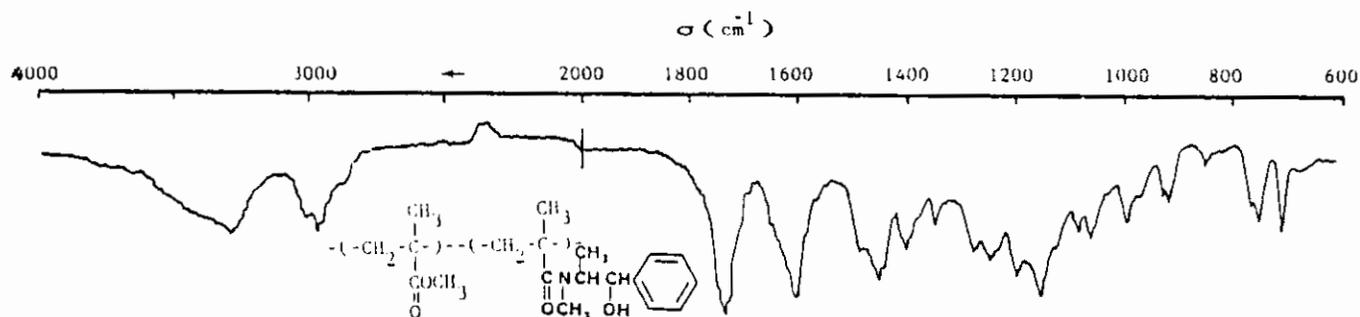
- Point de fusion (DSC) : 70 °C .

- Mn et Mp (GPC) : Mn = 9 400 Mp = 14 000 I = 1,49.

- Spectre IR (en pastille avec du KBr) :

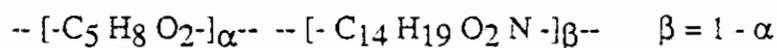
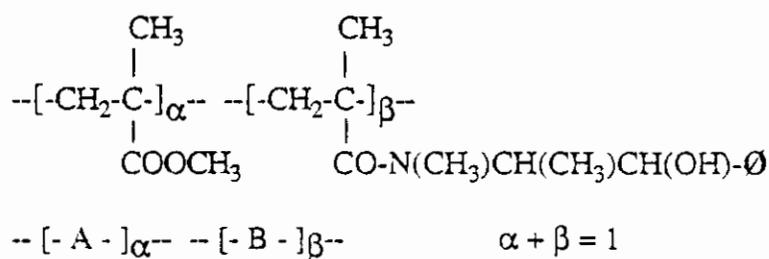
On note les bandes caractéristiques suivantes :

- 3280 cm⁻¹ : -OH fonction alcool (f,l).
- 2980 cm⁻¹ : -CH aromatique (F).
- 1600 , 760 , et 710 cm⁻¹ : cycle aromatique (F,m,f).
- 1400 et 1000 cm⁻¹ : -C-N aliphatique (F,m).
- 1200 cm⁻¹ : -COO- vibration ester (l).



* Spectre IR du copolymère VIa₂ .

- Microanalyse : la microanalyse a donné un pourcentage d'Azote de 4,07 % .



$$A = 100 \qquad B = 233$$

Avec un pourcentage d'azote de 4,07 %, on trouve $\alpha = 1,11$ et $\beta = 1$.

- Même calcul que celui du copolymère Va_1 :

- On trouve les résultats suivants :

% Élément	% C	% H	% O	% N
calculé	68,20	08,10	19,62	04,07
trouvé	68,08	08,20	19,37	04,07

C : Le STYRENE : Copolymère VIa_3 dans le schéma de préparation de la page 90 .

C-1 : Mode Opérateur :

Même protocole opératoire que celui décrit pour Va_1 .

- 03 g (0,02885 mole) de Styrene + 03 g (0,01287 mole) de monomère 6a avec 5 % d'AIBN, chauffé à 70 °C pendant 48 heures .

- Solubilisation du copolymère obtenu dans du chloroforme et qu' on précipite avec de l'éther de pétrole (opération solubilisation-précipitation répétée deux fois).

-Masse obtenue après séchage à l'étuve sous vide 3,20 g de VIa_3 , soit un rendement de 54 %.

C-2 : Caractérisation du copolymère VIa_3 :

- Tg (DSC) : 67 °C.

- Mn et Mp (GPC) : Mn = 34 000 Mp = 46 500 I = 1,367.

- Spectre IR (en pastille avec du KBr) :

*Réaction de Modification
de Structure*

v1

731

III-2-6 : REACTION DE MODIFICATION DU 2-AMINO-THIAZOLE EN N-ACETYL-AMINO-2-THIAZOLE (7a).

III-2-6-1 : Mode Opérateur.

Nous avons effectué une réaction d'acétylation sur le 2-Amino-thiazole :

Le mode opératoire est identique à celui de l'amide 3a (page 98).

- 3,14 g (0,04 mole) de Chlorure d'Acétyl dans 20 ml de THF anhydre, solution ajoutée goutte à goutte sur une solution, refroidie à -2°C de,

- 4,0 g (0,04 mole) du 2-Amino-thiazole + 4,04 g (0,04 mole) de triéthylamine, dans 120 ml de THF anhydre.

- Après concentration au rotavapor, on obtient une glue jaunâtre qu'on précipite avec de l'Hexane (la précipitation n'est apparente qu'après 3 heures au congélateur).

- Séchage du produit 7a à l'étuve sous vide. On obtient une masse de 4,20 g, soit un rendement de 74 %.

III-2-6-2 : Caractérisation de 7a :

- Point de fusion : $207 - 208^{\circ}\text{C}$.

- Microanalyse : $\text{C}_5 \text{H}_6 \text{O N}_2 \text{S}$ 142 g/mole C, H, O, N, S ?

% Élément	% C	% H	% O	% N	% S
calculé	42,25	04,22	11,27	19,72	22,53
trouvé	42,41	04,31	11,17	19,27	21,88

- Spectre IR (film sur pastille NaCl) :

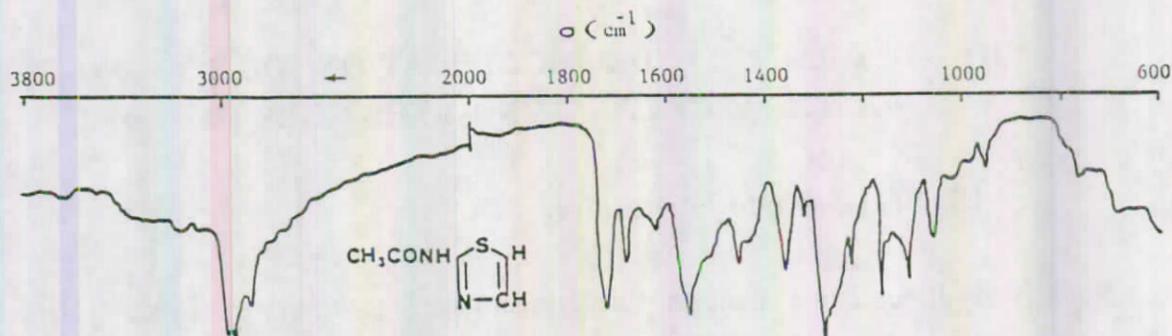
On note les bandes caractéristiques suivantes :

- 3300 cm^{-1} : -NH- amide (f,l).

- 2950 cm^{-1} : -CH du thiazole (F).

- 1720 et 1550 cm^{-1} : carbonyle amide II (m,F).

- 1360 cm^{-1} : -C-N (f).

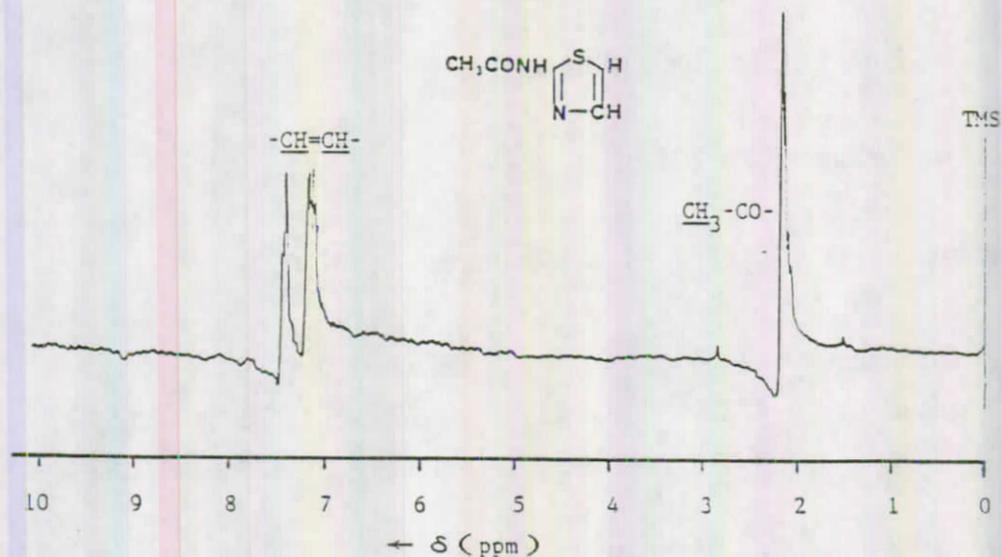


* Spectre IR du produit acétylé 7a .

- Spectre RMN ^1H de 7a dans CDCl_3 / TMS :

On attribue les déplacements chimiques δ (ppm) relevés à :

- $\text{CH}_3\text{-CO-}$ δ : 2,15 1s (3).
 -NH-CO δ : 7,10 1s (1).
 -CH = CH- δ : 7,15 - 7,41 2d (1+1).
 (thiazolyle)



* Spectre RMN ^1H du 2-Amino-thiazole acétylé 7a .

*Cinétiques de Libération des
Principes Actifs*



III-3 : CINÉTIQUES DE LIBÉRATION DES PRINCIPES ACTIFS (1-6).

III-3-1 : Introduction

Les vitesses de libération des différents principes actifs des polymères supports ont été mesurées à l'aide d'un spectrophotomètre U.V.

Un échantillon de chacun de ces polymères (50, 100, ou 200 mg) est secoué dans 100 ml du liquide gastrique reconstitué (pH = 1,2 ou pH = 8) selon le cas.

Le dosage du médicament, sous forme de sel d'Ammonium de l'amine, par prélèvement de 1 ml de solution acide ou basique contenant le polymère support à hydrolyser, est suivi par la lecture de la Densité Optique (D.O) de la solution diluée en fonction du temps (Cf page 73).

L'appareil étant préalablement calibré à la longueur d'onde λ_{\max} du médicament étudié, sous forme de sel d'ammonium ($R-\overset{+}{N}H_3$).

Les caractéristiques U.V des différents principes actifs sont résumées ci-dessous :

Principe actif	Milieu	λ_{\max} (nm)	ϵ l / mole . cm.
Aniline	pH = 1,2	201	7480
2-Amino-thiazole	pH = 1,2	252	9250
Phényléthylamine	pH = 1,2	204	7600
Sulfanilamide	pH = 1,2	216	11375
Ephédrine	pH = 1,2	207,4	7200

Le pourcentage du médicament libéré est calculé par rapport à la masse initiale du médicament contenue dans l'échantillon.

HOMOPOLYMERES			COPOLYMERES - [A] - [B]*-				
N°	% du Med.	Mt à libérer	N°	% B / AB	% Med./B	% Med. (100 mg)	Mt à libérer
IIa	57,14	57,14	Va ₁	21,61	71,25	15,40	30,80
IIb	62,58	62,58	Va ₂	30,70	71,25	21,87	21,87
IIIa	58,93	58,93	VIa ₁	25,30	70,38	17,80	17,80
IIIb	64,28	64,28	VIa ₂	67,74	70,38	47,67	47,67
IVa	63,49	31,75	VIa ₃	13,00	70,38	09,15	18,30

B* : Monomère porteur du principe actif.

%B/AB : Pourcentage d'incorporation du motif B dans le copolymère AB.

% Med. : Pourcentage du Médicament dans le motif B.

Mt : Masse totale à libérer, représentant le 100 % à libérer.

IIa, IIb, IIIa, IIIb et IVa : Homopolymères décrits en page 89.

III-3-2 : Résultats et Discussion sur :

Les polymères et les copolymères préparés sont tous insolubles en milieu aqueux et sont donc placés dans un liquide gastrique de pH = 1,2 ou pH = 8 et agités énergiquement.

La libération du modèle organique ou du médicament suppose **deux étapes principales successives** : la diffusion du liquide à travers la macromolécule, puis la réaction d'hydrolyse de la fonction amide.

Plusieurs paramètres peuvent rentrer en compte dans cette modification d'un polymère, par exemple les **masses molaires** des polymères supports initiaux, l'influence d'une **catalyse** et encore la **nature du substrat libéré**.

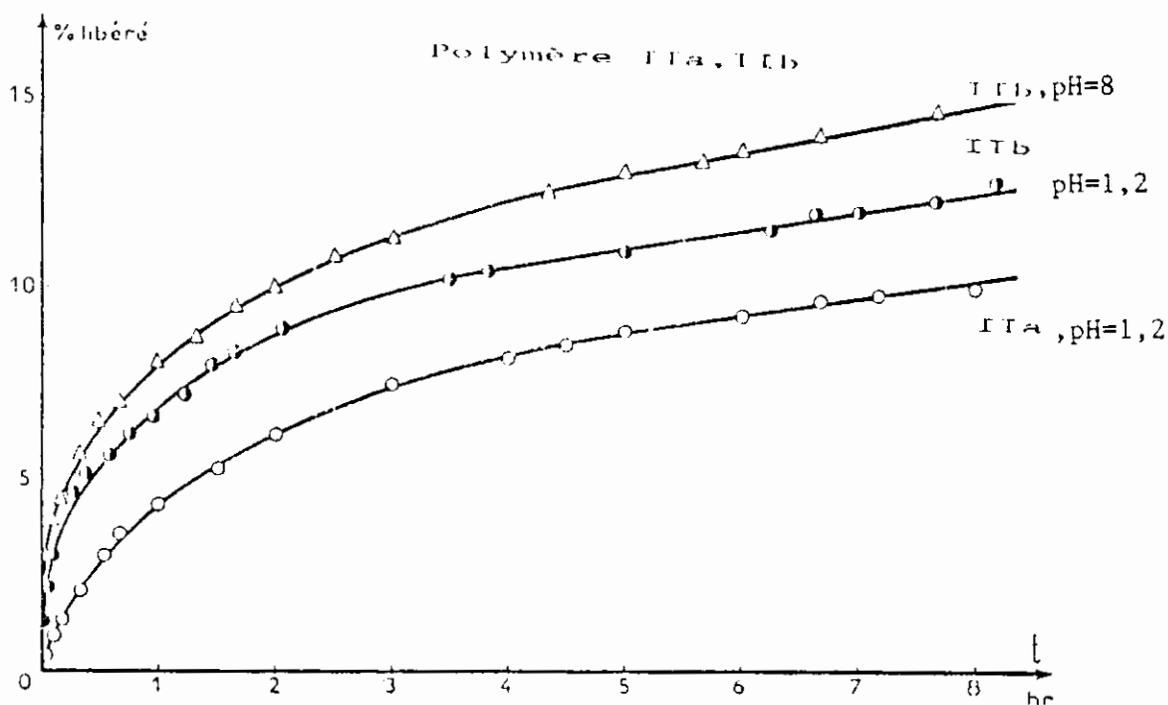
III-3-2-1 : Hydrolyse des polymères IIa , IIb et IIIa , IIIb .

Les premiers résultats observés avec les polymères supports IIa, IIb, IIIa et IIIb sont dans l'ensemble décevants (Cf fig. 1), car après quelques heures le pourcentage libéré demeure faible, résultats consignés dans le **tableau 1** qui suit :

Tableau 1 : Pourcentage d'hydrolyse en milieu acide ou basique des polyacrylamides et des polyméthacrylamides IIa, IIb et IIIa , IIIb .

Polymère	Durée (heures)				
	1	4	24	72	100
IIa	04,35	08,50	13,60	15,00	--
IIb	06,90	10,50	11,50	12,60	--
IIIa	02,00	03,60	08,50	12,10	14,15
IIIb	02,90	05,30	10,00	14,00	14,85
IIb*	08,00	12,30	13,60	14,80	--

* Hydrolyse effectuée en milieu pH = 8.



* **Figure 1** : % de principe actif (aniline) libéré en fonction du temps des polymères supports IIa et IIb dans pH = 1,2 (IIa et IIb) et pH = 8 (IIb).

Les courbes cinétiques d'hydrolyse des polymères **IIIa** et **IIIb**, dans un milieu acide de $\text{pH} = 1,2$, sont données avec celles des cinétiques avec catalyse enzymatique, effet de catalyse enzymatique qui sera abordé ultérieurement (page 142).

Les Masses molaires moyennes en nombre (M_n) de **IIa** et **IIb** sont respectivement de $1,8 \cdot 10^4$ et de $12,5 \cdot 10^4$, tandis que celles des composés **IIIa** et **IIIb** n'ont pu être déterminées en raison de l'insolubilité de ces produits dans la totalité des solvants organiques et sont donc probablement élevées. On retrouve ce phénomène avec le composé **IVa**, où une masse molaire M_n de 64 000 donne néanmoins une libération de 12 % après une heure d'hydrolyse (tableau 3 page 140, essai n° 1).

On remarque une nette **influence** de la **masse molaire** des polymères supports sur la cinétique de libération du principe actif; c'est pourquoi, nous nous proposons d'étudier **l'Influence de la Masse Moléculaire Moyenne sur les cinétiques de libération sur le polymère IVa**.

III-3-2-2 : Influence de la Masse Molaire Moyenne sur la Cinétique de libération.

III-3-2-2-1 : Introduction.

La fixation de médicaments sur des polymères a fait, depuis quelques années, l'objet de nombreuses études.

En particulier, l'emploi de polymères ou de copolymères des acides acryliques ou méthacryliques comme supports de médicaments, a souvent été envisagé, mais l'utilisation de ces polymères sur le plan thérapeutique pose cependant le problème de leur toxicité.

Si l'on ne peut apporter actuellement de réponse à ce sujet pour les copolymères, la toxicité des homopolymères de l'acide acrylique, de ses amides ou de certains méthacrylamides est mieux connue.

Niblack (100) a montré que la dose létale 50 % (DL 50) par voie orale, mesurée sur des souris, passait de 20 mg/kg pour un poly(acide acrylique) de masse 20 000 à plus de 1 000 mg pour le même polymère de masse 1 000 (en abaissant la masse de 20 fois, on augmente la DL de plus de 50 fois).

Ce résultat a été confirmé par E.M. Hodnett et al. (101), la toxicité aigüe des acides polyacryliques augmente donc avec leur degré de polymérisation moyen (D_p).

Les polymères de masses moléculaires élevées sont difficilement éliminés par l'organisme et s'accumulent dans le système réticulo-endothélial.

Des résultats analogues ont été observés avec le poly(acide acrylique) lui-même par Mueck et al. (102), ces auteurs se sont intéressés à des polymères marqués au ^{14}C de masses moléculaires moyennes en nombre (M_n) comprises entre 5 000 et 83 400 :

- pour les polymères de M_n variant entre 5 000 et 32 800, la quantité accumulée dans les reins et la rate augmente avec la masse.

- dans les mêmes conditions, un polyacide de M_n 83 400 est très toxique et entraîne la mort des souris témoins au bout de 1 à 2 jours.

De même Kalal et al. (103) ont étudié des poly[N-(Hydroxy-2-Propyl) Méthacrylamide]s marqués au ^{14}C . Ils ont montré qu'au bout de 24 heures, la quantité de ce polymère de masse moléculaire moyenne en poids (M_p) de 33 000, présente dans la plupart des organes était bien plus importante que pour le polymère de $M_p = 11 000$.

Des données cinétiques sur le taux sanguin et l'élimination urinaire de ce même polymère ont été fournies par Kopecek et al. (104) et les résultats sont dans le même sens que les précédents.

L'Ensemble de ces résultats met bien en évidence l'intérêt que peut présenter la synthèse et l'étude pharmacologique d'oligomères.

Ces oligomères devront être assez "lourds" pour présenter un effet "dépot" convenable et assez "légers" pour être éliminés totalement de l'organisme, dans un temps raisonnable.

Il semble donc que l'utilisation de composés de masses moléculaires relativement faibles puisse diminuer, voir supprimer ces inconvénients de toxicité et d'effets secondaires, tout en gardant une activité pharmacologique. C'est dans ce sens que nous avons également cherché une méthode simple d'obtention de produits de basses masses moléculaires.

B. Pucci et al.(63) (65) ont récemment étudié la synthèse de télomères de types acryloyl-peptides, en utilisant comme amorceur l'AIBN, l'acétonitrile comme solvant, ainsi qu'un agent de transfert le décanethiol.

En effet, l'équation générale donnant le degré de polymérisation moyen DP_n d'un polymère est (en l'absence de réaction de transfert au monomère, à l'amorceur et au polymère) :

$$1 / DP_n = 1 / DP_0 + C_s \cdot [S / M] + C_t \cdot [RSH / M]$$

où - C_s et C_t sont respectivement les constantes de transfert au solvant et à l'agent de transfert.

- DP_0 : le degré de polymérisation en l'absence de réaction de transfert.

- $[s]$, $[M]$, $[RSH]$: les concentrations respectives en solvant, monomère et agent de transfert (Mercaptan).

III-3-2-2-2 : Polymérisation du monomère 4a :

Une autre manière de diminuer le DP_n est, en gardant la durée de la réaction identique, d'augmenter la concentration d'amorceur (74), car on sait que le rendement et le degré de polymérisation des "télomères" sont fonction de divers paramètres :

- les réactions de transfert entre les divers réactifs.
- leurs concentrations relatives.
- la température, et le temps de réaction.

Nous avons, en premier lieu, fixé certaines variables en fonction des données de la littérature, et avons effectué des polymérisations avec et sans solvant, en utilisant l'AIBN comme amorceur (polymérisation type radicalaire) et fixé le temps de réaction à 20 heures, puisque la polymérisation est uniquement d'origine radicalaire.

Aussi, dans le but d'obtenir des masses moléculaires aussi petites que possible, le rapport molaire de l'amorceur au monomère est pris comme seul paramètre, et c'est pourquoi nous avons progressivement augmenté la proportion d'amorceur, car rappelons que dans le cas d'une polymérisation en phase homogène (lorsqu'il s'établit un régime stationnaire), la longueur λ' de la chaîne est déterminable par la formule :

$$\lambda' = V_p / V_a = K_p \cdot [M] / (2 \cdot f \cdot K_d \cdot K_t)^{0.5} \cdot [A]^{0.5} .$$

où V_p : est la vitesse de propagation.

V_a : est la vitesse d'amorçage.

K_p : est la constante de vitesse de polymérisation.

K_t : est la constante de vitesse de terminaison.

f : est la fraction des radicaux d'amorceur qui débutent une chaîne.

$[M]$: est la concentration courante en Monomère.

$[A]$: est la concentration courante en Amorceur.

On a donc intérêt, d'une part, à utiliser la concentration la plus élevée en monomère, c'est à dire de travailler sans solvant, et d'autre part, à employer une quantité très forte d'amorceur.

Nous avons donc entrepris différents essais qui ont permis de diminuer la masse moléculaire moyenne et de voir l'influence de celle-ci sur la quantité de médicament libéré dans le temps.

Ces essais sont réalisés avec le monomère support 4a ($CH_2 = C(CH_3)CO-NH-CH_2CH_2-O$).

Le **tableau 2** qui suit consigne les résultats de GPC, obtenus avec l'utilisation d'un agent de transfert (le n-dodécane-thiol) dans du benzène et différents pourcentages en amorçeur d' α - α '-azobisisobutyronitrile (AIBN), à température identique pour les 8 essais, et à durée de polymérisation (20 heures) identique pour 6 essais.

Tableau 2 : Résultats de GPC du polymère IVa fonction des différentes conditions opératoires de polymérisation du monomère 4a.

Essai N°	A.I.B.N. en poids	R-SH et Solvant	Durée (heures)	Mp	Mn	I
1	2,00 ‰	1 mg - 1 ml C ₆ H ₆	20	163 000	64 000	2,54
2	2,00 ‰	4 mg - 1 ml C ₆ H ₆	20	54 000	32 700	1,67
3	1,50 ‰	0	20	43 000	26 200	1,64
4	0,75 ‰	0	20	25 000	15 300	1,63
5	1,00 ‰	0	20	23 300	13 700	1,70
6	0,25 ‰	0	20	24 300	11 500	2,11
7	4,00 %	0	0,2	16 500	8 900	1,85
8	6,00 %	0	0,2	13 800	7 500	1,84

Une constatation s'impose : le temps de polymérisation est plus court , et on relève un accord qualitatif satisfaisant avec la formule donnant λ' : longueur de chaîne.

λ' décroît lorsque la concentration en amorçeur croît. Lorsque la température augmente, on constate que cette dépendance devient de plus en plus floue. La masse moléculaire moyenne ne dépend pratiquement plus de la concentration en amorçeur.

Tous les essais, notamment la variation de la concentration en amorçeur, ne fournissent pas obligatoirement une diminution des masses molaires lorsque la concentration en amorçeur augmente à durée égale.

La viscosité du milieu (polymérisation en masse) peut expliquer ces anomalies : l'explication que nous proposons est que l'amorçeur, produit au début, une petite quantité d'oligomères, qui élève la viscosité du milieu, cette augmentation de viscosité du milieu réactionnel a pour conséquence de freiner la diffusion des macroradicaux, ainsi les premiers radicaux sont gênés pour réagir les uns sur les autres; par contre ils sont presque normalement alimentés en

molécules de monomère. Ceci revient à favoriser la réaction de propagation au dépend des réactions de terminaison jusqu'au moment où la viscosité est telle que la diffusion même des molécules de monomère ne peut plus s'effectuer et la propagation s'arrête alors.

La partie "polymère", formée au début radicalairement et thermiquement, influe donc considérablement sur le déroulement de la polymérisation, qui tend, rapidement vers une polymérisation thermique.

Ceci est à rapprocher du fait que le mélange polymère-monomère se polymérise plus vite et mieux que le monomère seul. Le rôle de l'amorceur, en réalisant une polymérisation radicalaire limitée est donc d'augmenter la viscosité et de favoriser, ainsi, une polymérisation qui se poursuit par voie thermique (on arrive au même résultat en dissolvant le polymère dans du monomère).

La technique la plus simple consiste finalement à employer une **quantité très forte en amorceur** (AIBN) (4 à 6 %), et surtout de stopper la polymérisation dès qu'apparaît une solidification de la masse organique; c'est ainsi qu'après 12 minutes environ, on obtient des produits de M_n 9 000 et 7 500 (essais 7 et 8 dans le **tableau 2**).

III-3-2-2-3 : Hydrolyses des polymères supports IVa :

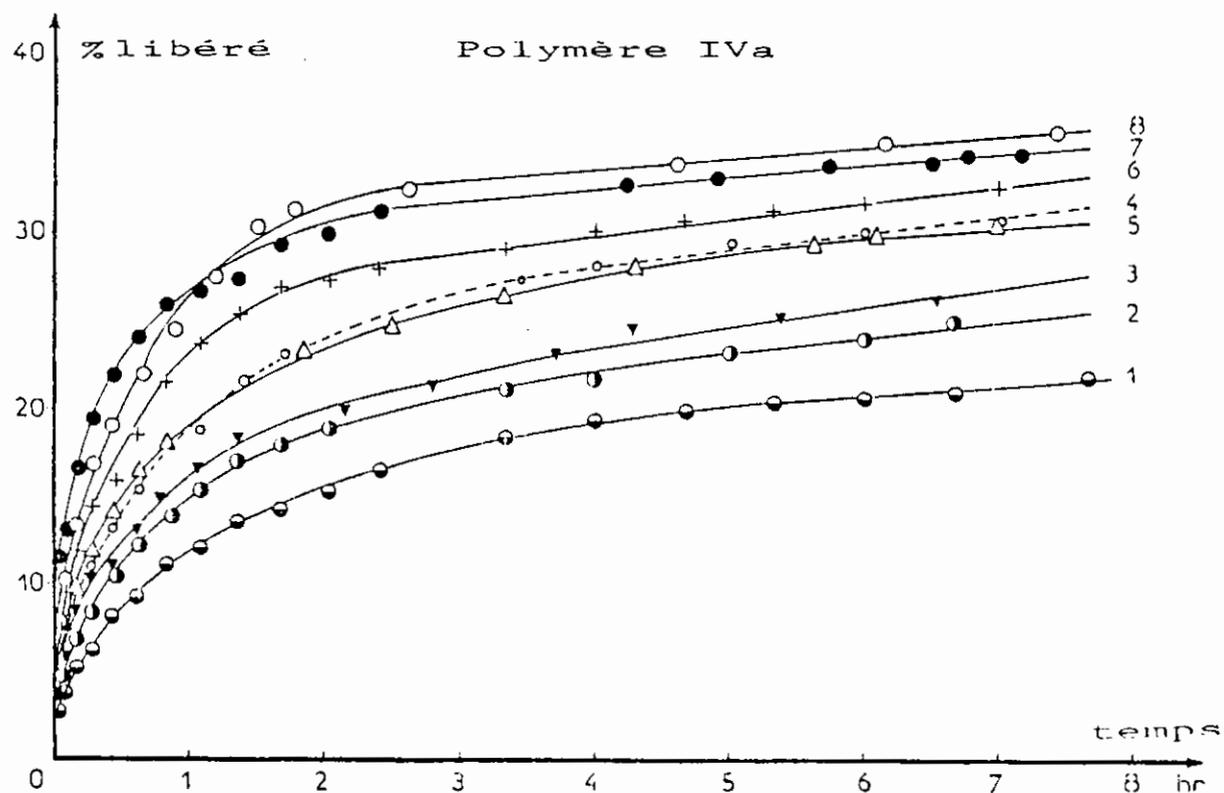
Le **tableau 3**, qui suit rassemble les résultats des cinétiques d'hydrolyses en milieu acide ($pH = 1,2$), effectuées sur les polymères supports **IVa** (cinétiques donnant les pourcentages de médicament libéré dans le temps en fonction de la masse molaire des différents polymères obtenus, au nombre de 8 (Cf **tableau 2**).

Quelle que soit la technique de préparation utilisée, l'hydrolyse a été effectuée pour les 8 polymères **IVa**, et montre que la vitesse de libération de la phényléthylamine est inversement proportionnelle à la masse molaire du polymère (**figure 2**).

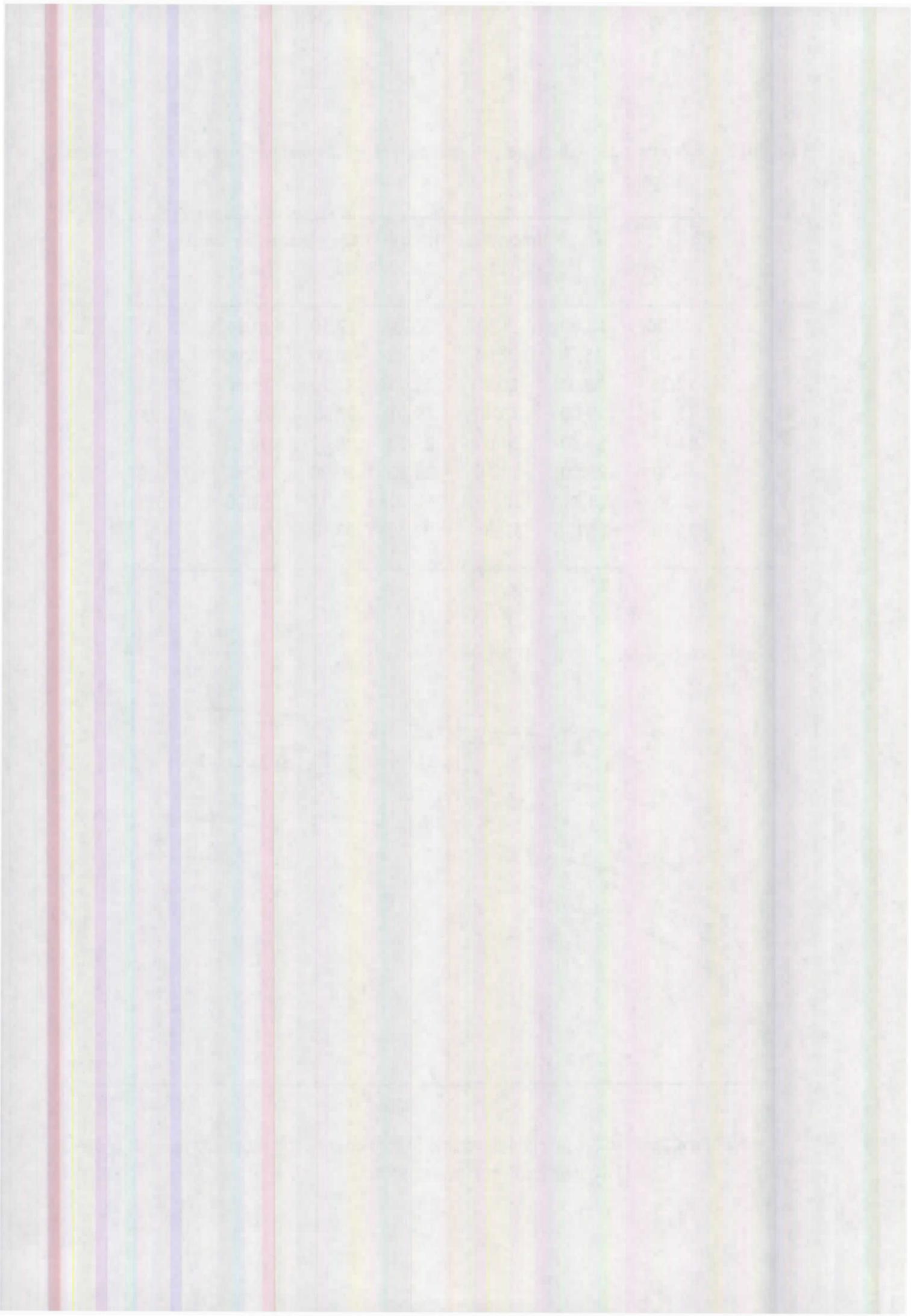
Ainsi pour un produit de $M_n = 7\ 500$ (essai N° 8), on note 30 % d'hydrolyse après deux heures de réaction, cette vitesse tendant à se stabiliser après quelques heures (36 % en 8 heures).

Tableau 3 : Résultats des cinétiques en milieu pH = 1,2 obtenus avec les 8 polymères supports IVa.

Essai N°	Pourcentage libéré et Durée en heures.						
	0,5	1	2	3	4	6	8
1	09,00	12,00	15,50	18,00	19,50	20,80	22,20
2	11,20	15,00	19,00	21,00	22,00	24,00	26,00
3	12,25	16,25	20,00	22,00	23,70	25,80	27,50
4	15,00	19,00	23,40	25,80	27,50	29,60	31,25
5	14,25	18,80	24,00	26,70	28,00	30,00	32,00
6	18,20	23,50	27,50	28,80	30,00	31,80	33,80
7	22,50	26,70	30,70	31,60	32,05	33,00	35,50
8	20,50	26,70	31,60	32,80	33,50	35,00	36,00



* Figure 2 : % de la phényléthylamine libérée en fonction du temps dans du pH = 1,2, pour les 8 polymères IVa.

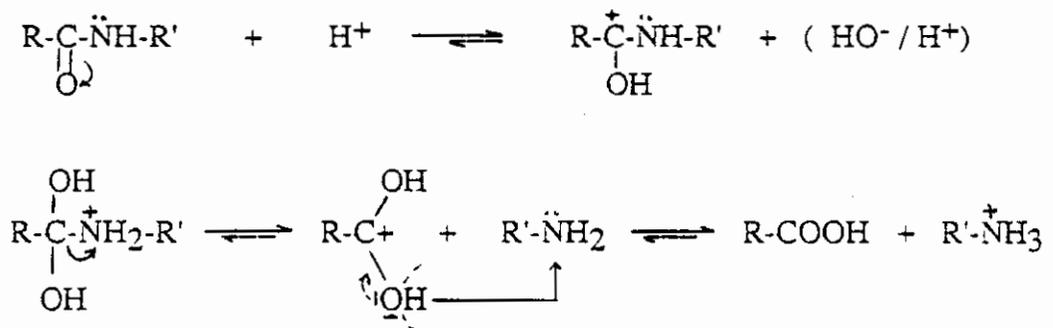


III-3-2-3 : Influence du Substrat :

La structure du médicament ou du modèle organique doit contribuer à la variation de la vitesse de libération.

Nous avons choisi un modèle organique tel que l'Aniline et le 2-Amino-thiazole où la fonction amine est directement fixée sur le cycle aromatique, la Phényléthylamine, qui présente une structure analogue à celle de l'Amphétamine possède une courte chaîne aliphatique entre la fonction amine et le cycle aromatique.

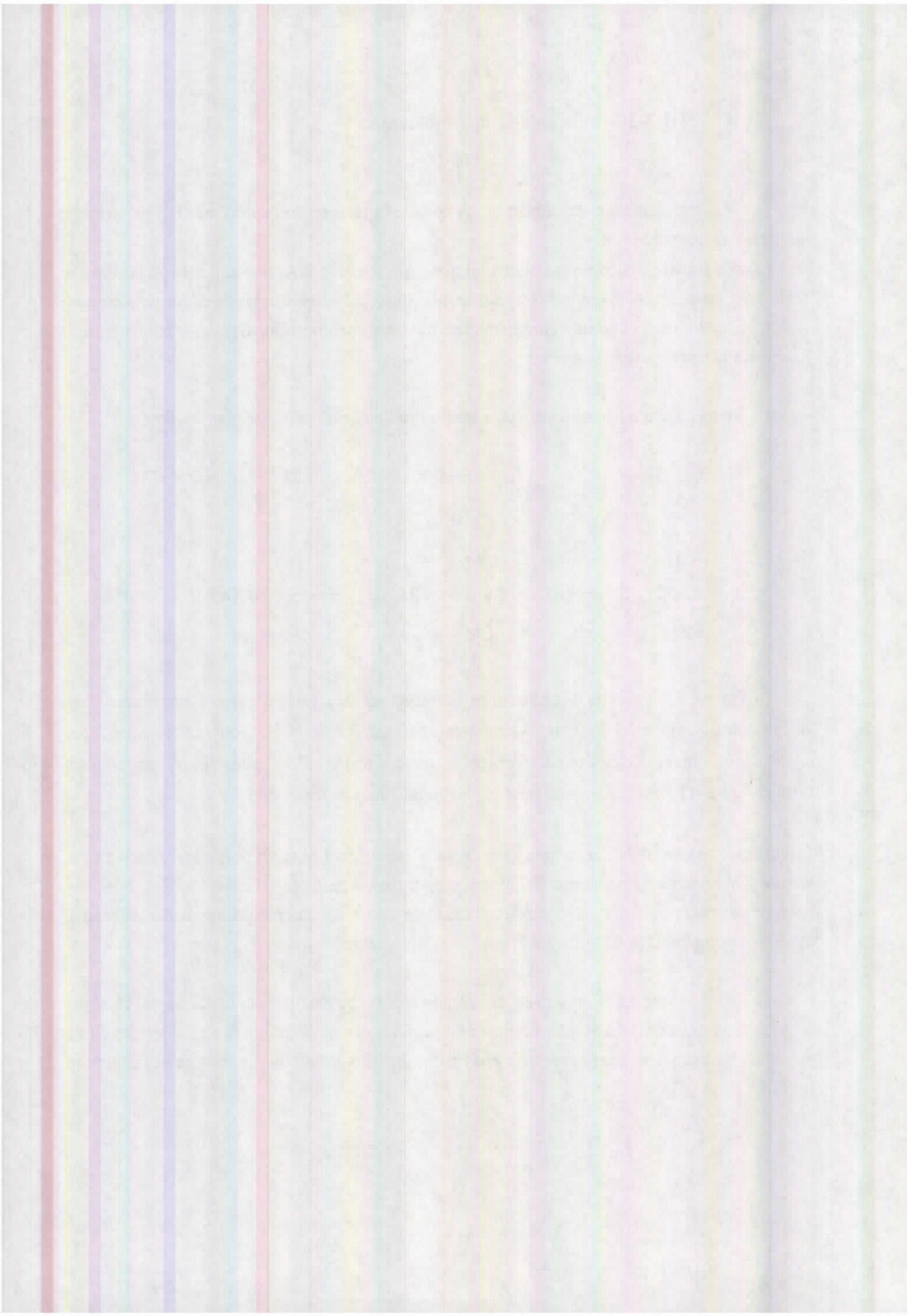
Le mécanisme d'hydrolyse d'un amide en milieu acide peut être ainsi résumé :



On est donc amené à former dans le milieu stomacal des cations ammoniums : Les cations anilinium ($\text{Ø}-\overset{+}{\text{N}}\text{H}_3$) et 2-amino-thiazolium ($\text{thiaz}-\overset{+}{\text{N}}\text{H}_3$) sont stables parceque délocalisés, mais difficiles à former ; au contraire l'ion phényléthylammonium ($\text{Ø}-\text{CH}_2\text{CH}_2-\overset{+}{\text{N}}\text{H}_3$) est moins stable, mais plus rapide dans sa formation.

Ces observations sont en bon accord avec ce qui a été observé pour les polymères étudiés où la vitesse d'hydrolyse du polymère IIa, porteur d'Aniline, atteint en 1 heure 4,35 %, alors que pour un polymère porteur de la phényléthylamine de masse sensiblement équivalente (tableau 3, essai 4), le pourcentage d'hydrolyse atteint 19 % en 1 heure.

Ces pourcentages observés ne tiennent pas compte du phénomène de catalyse enzymatique qui existe au niveau stomacal : il semble bien qu'au moment de l'ingestion d'une substance se produisent des sécrétions enzymatiques dans lesquelles la pepsine et l'albumine sont présentes (93).



III-3-2-4 : Influence de la Catalyse Enzymatique :

Bien qu'il soit encore aujourd'hui très difficile de connaître la nature des catalyses enzymatiques au niveau de l'estomac, nous avons complété cette étude d'hydrolyse en milieu acide par l'emploi de catalyseurs tels que la **pepsine** et l'**albumine**.

Les études cinétiques avec catalyse enzymatique ont été réalisées en ajoutant à 1 litre de liquide gastrique reconstitué soit **2 g d'albumine** , soit **2 g de pepsine** (580 unités/mg) , soit **2 g d'albumine et 2 g de pepsine** (580 unités/ mg).

On a observé des effets hypsochromes ou bathochromes sur les longueurs d'onde maximales des différents médicaments en présence des deux enzymes, dont le λ_{\max} est situé vers 201 nm.

Nous avons choisi d'étudier l'hydrolyse d'un polymère porteur de 2-amino-thiazole (**IIIa**), ce produit, contrairement, à la phényléthylamine ou à l'aniline, en milieu acide, a une **absorption bien différenciée** de celle de la pepsine et de l'albumine.

Les concentrations de ces deux enzymes ont été choisies arbitrairement et leur activités n'ont pas été préalablement mesurées comme cela peut être fait pour la chymotrypsine (60).

On constate (**tableau 4**), que pour certaines concentrations, le pourcentage du 2-amino-thiazole peut atteindre 15 % en 4 heures pour un produit de masse élevée.

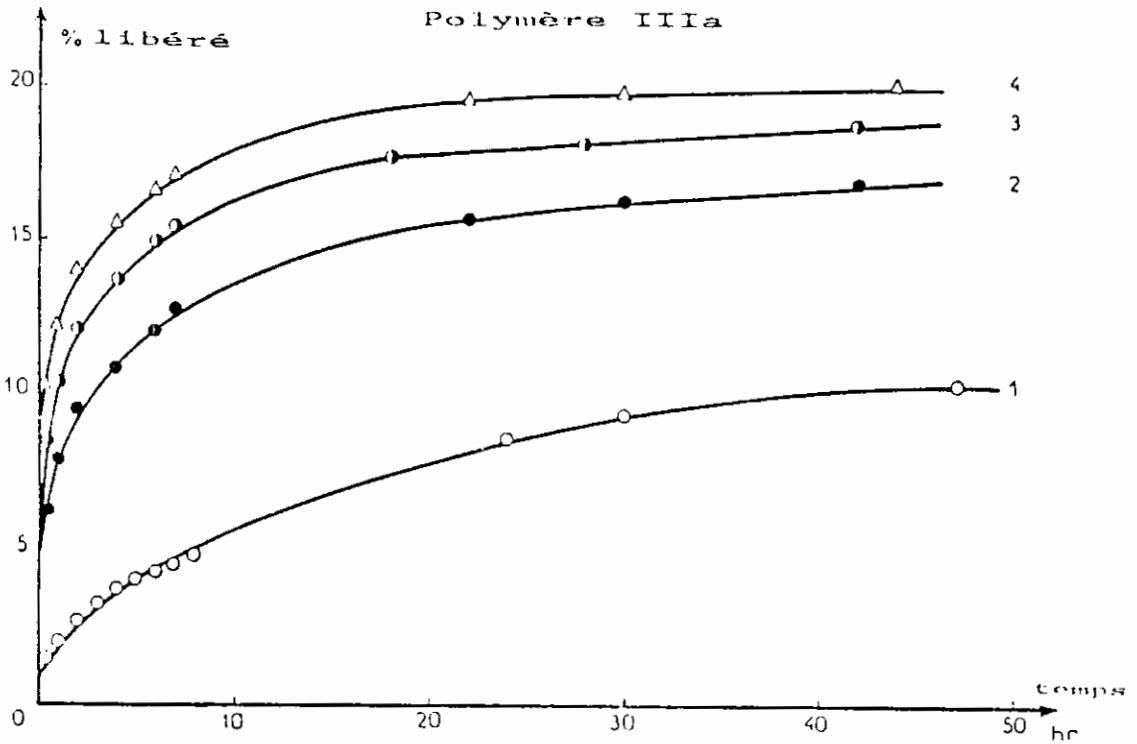
Ces résultats laissent à penser que pour le polymère **IVa** en catalyse enzymatique donnerait probablement un pourcentage plus élevé de substance libérée, si l'étude avait pu être réalisée avec des catalyseurs enzymatiques.

Tableau 4 : % du 2-Amino-thiazole, libéré des polymères **IIIa** et **IIIb** en milieu acide et en catalyse enzymatique, en fonction du temps.

Milieu	Polymère	Durée en minutes.					
		5	10	30	60	120	240
pH = 1,2 sans catalyse	IIIa	0,88	1,10	1,50	1,90	2,60	3,60
	IIIb	0,60	0,90	1,90	3,00	4,25	5,35
pH = 1,2 avec pepsine	IIIa	3,50	4,40	6,12	7,75	9,40	10,75
	IIIb	3,10	4,00	5,20	6,10	7,20	08,10
pH = 1,2 avec albumine	IIIa	4,40	5,75	8,35	10,25	12,00	13,55
	IIIb	2,10	2,55	3,45	4,30	5,20	06,13
pH = 1,2 avec pepsine + albumine	IIIa	5,60	7,00	10,12	12,00	14,00	15,40
	IIIb	7,00	7,70	9,00	9,80	10,20	10,70

Il est donc très intéressant de connaître la cinétique de libération du principe actif obtenu lorsque le polymère est mis en contact avec le liquide gastrique synthétique, en présence ou non de catalyseurs enzymatiques.

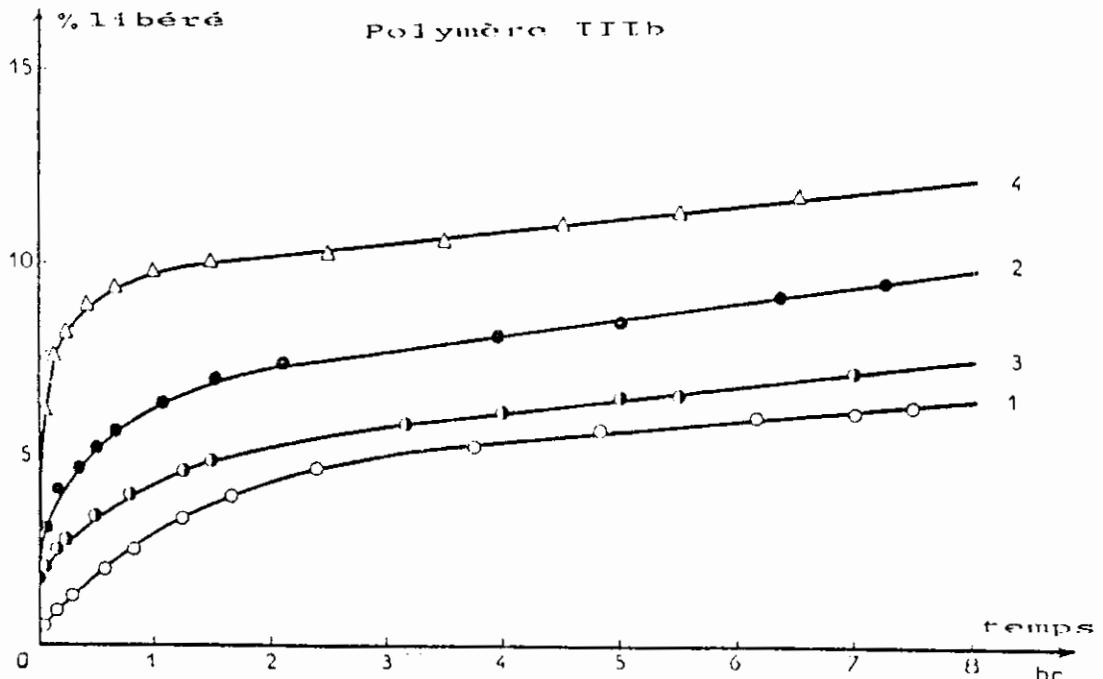
Les cinétiques d'hydrolyses des polymères **IIa**, **IIb**, **IIIa**, **IIIb** et **IVa** sont représentées dans la figure 1 page 134 pour **IIa**, **IIb** ; figures 3, 4 page 144 pour **IIIa**, **IIIb** et figure 2 page 140 pour **IVa**.



* Figure 3 : % du 2-Amino-thiazole libéré en fonction du temps du polymère

IIIa :

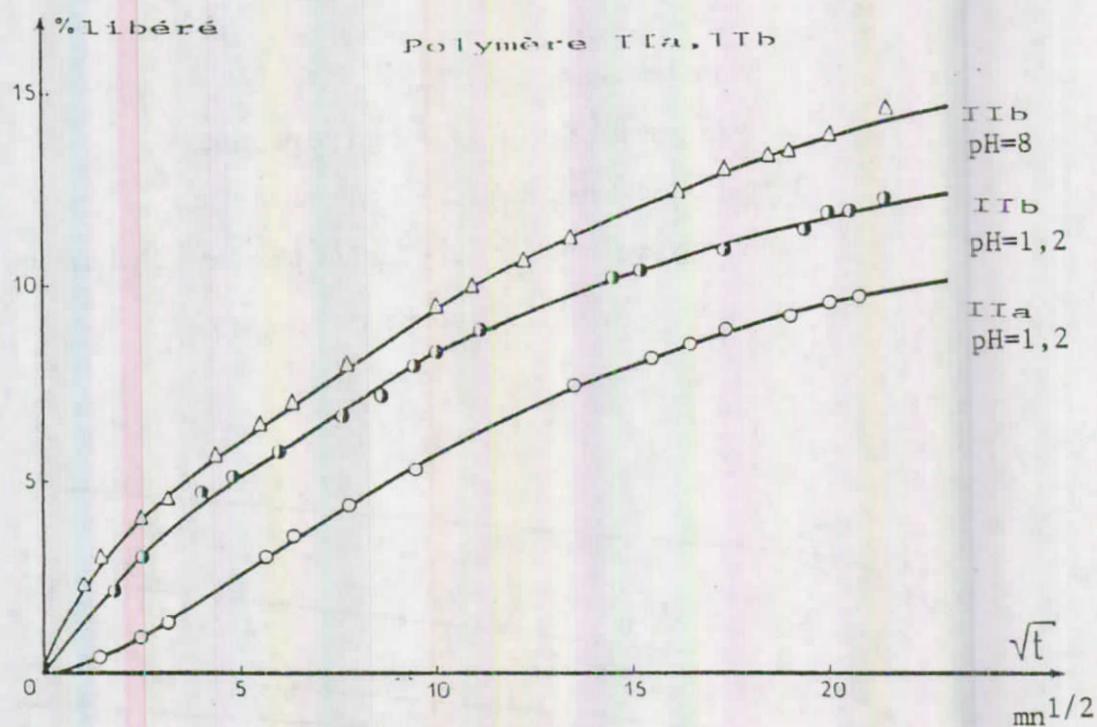
- 1 : hydrolyse dans pH = 1,2.
- 2 : hydrolyse dans pH = 1,2 + 2 g/l de pepsine.
- 3 : hydrolyse dans pH = 1,2 + 2 g/l d'albumine.
- 4 : hydrolyse dans pH = 1,2 + 2 g/l de pepsine + 2 g/l d'albumine.



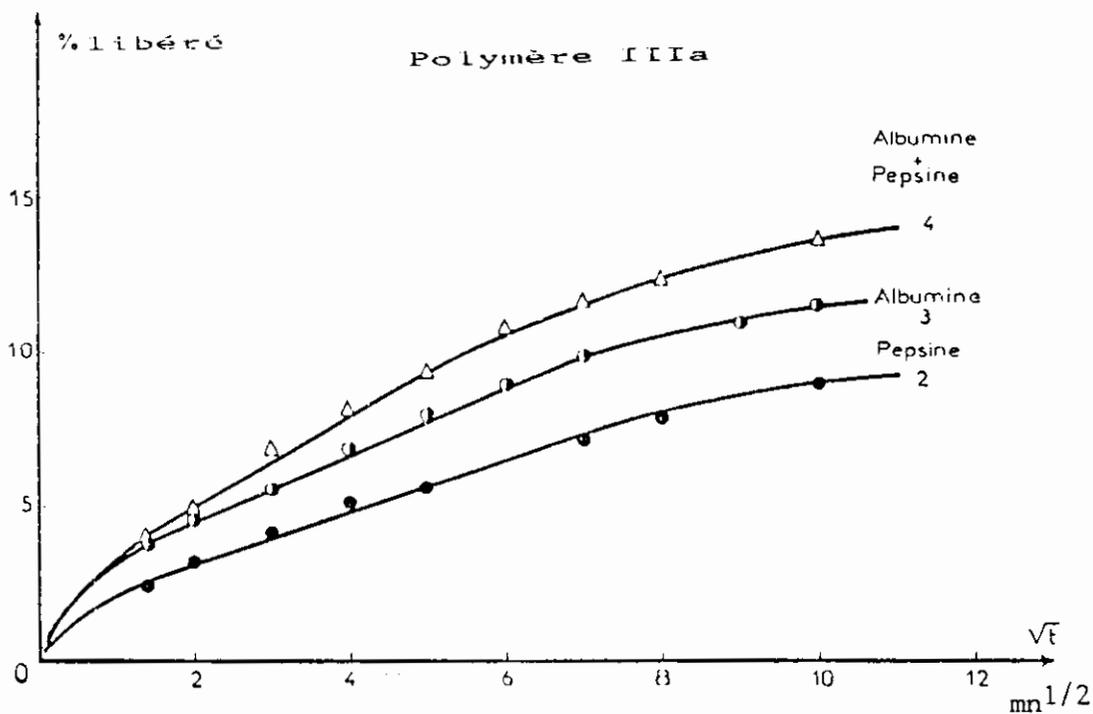
* Figure 4 : % du 2-Amino-thiazole libéré en fonction du temps du polymère IIIb.

La libération du principe actif ne peut être décrite par une équation cinétique classique, surtout aux temps courts de la réaction d'hydrolyse, où il est très difficile de suivre et de comprendre d'une façon exacte le transfert du liquide dans la structure enchevêtrée des chaînes macromoléculaires. Ce phénomène de transfert est limité par un processus diffusionnel (24 - 25).

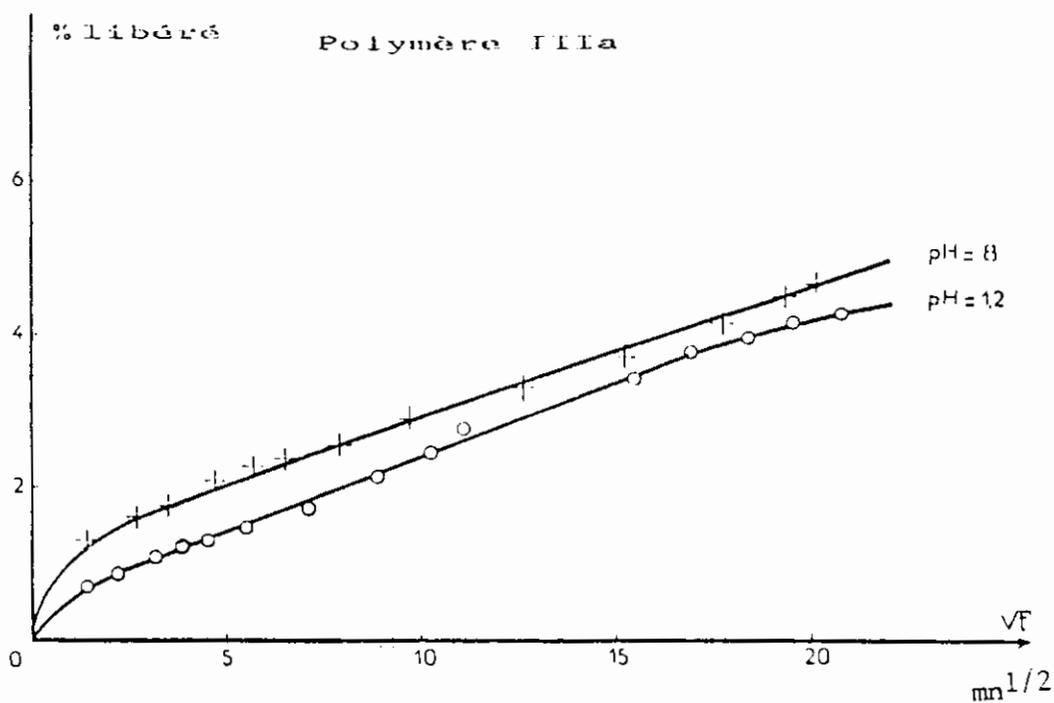
L'allure des courbes de libération du médicament en fonction du temps semble correspondre à un phénomène contrôlé par la diffusion, avec une tangente verticale au début du processus. Ce fait est confirmé sur les figures 5, 6, 7 et 8, où l'on constate une variation linéaire de la masse (en pourcentage) du principe actif libéré en fonction de la racine carrée du temps.



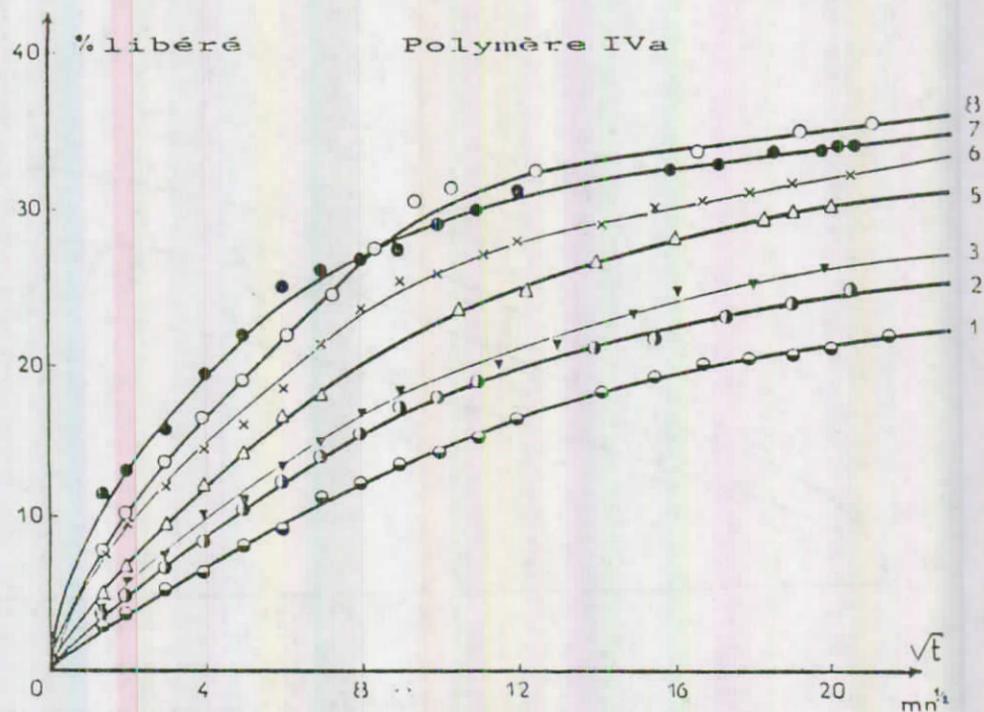
* Figure 5 : % d'Aniline libérée en fonction de la racine carrée du temps des polymères IIa et IIb.



* Figure 6 : % du 2-Amino-thiazole libéré en fonction de la racine carrée du temps du polymère IIIa.



* Figure 7 : % du 2-Amino-thiazole libéré en fonction de la racine carrée du temps du polymère IIIa, dans pH = 1,2 et pH = 8.



* **Figure 8** : % de la Phényléthylamine libérée en fonction de la racine carrée du temps du polymère IVa (pour les 8 essais du tableau 3).

Comme cela a été indiqué précédemment, le phénomène est assez complexe, et pourrait être représenté par les étapes suivantes :

- Transfert du liquide gastrique à l'intérieur de la structure enchevêtrée du polymère support.
- Réaction chimique entre le liquide et les sites actifs du polymère, suivi de la libération du principe actif.
- Transfert du principe actif au sein du liquide situé dans le polymère support.

Les transferts du liquide et du principe actif à l'intérieur du polymère support sont contrôlés par une diffusion en régime transitoire. Le polymère, initialement sous la forme d'une poudre solide, gonfle au cours de la réaction d'hydrolyse et il est difficile de déterminer d'une façon exacte la valeur de la diffusivité à partir de ce type de courbes, en raison de la complexité de la mesure, d'une manière précise, de la taille moyenne des grains du polymère support.

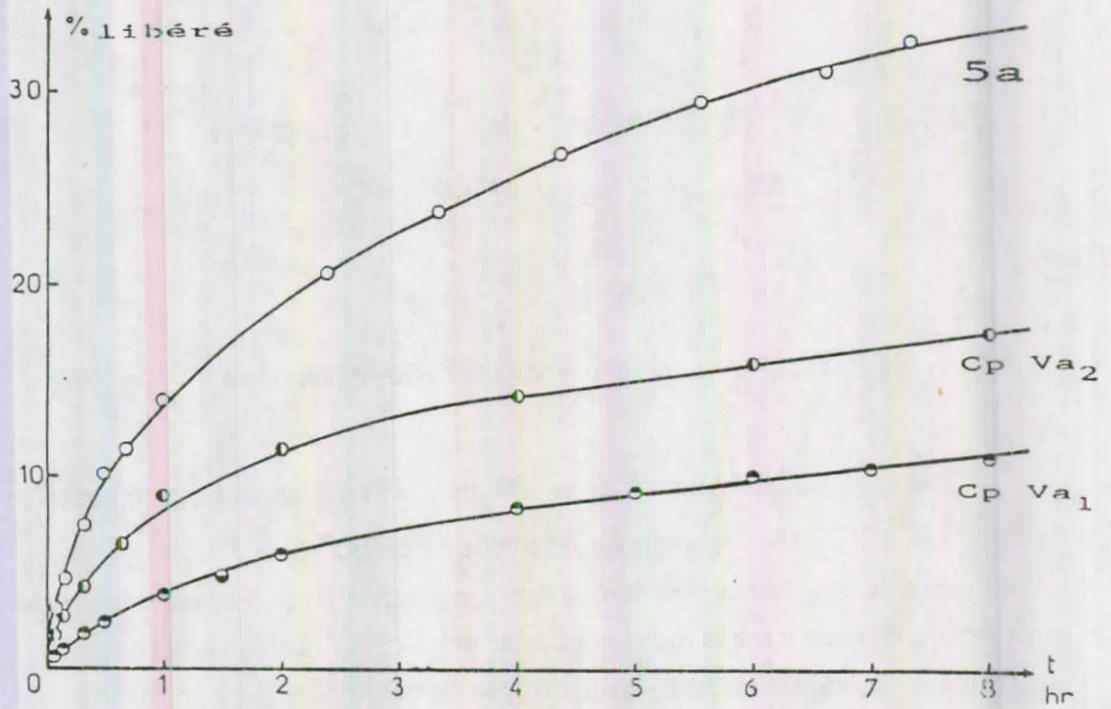
III-3-2-5 : Hydrolyses des Copolymères Va₁ , Va₂ et
Vla₁ , Vla₂ , Vla₃.

III-3-2-5-1 : Hydrolyses des Copolymères Va₁ et Va₂

200 mg du copolymère Va₁ et 100 mg de Va₂ sont secoués séparément dans 100 ml de pH = 1,2, à T 37°C et une vitesse de rotation de 600 rpm.

Les résultats de ces hydrolyses sont donnés en pourcentages, ramenés aux masses initiales du médicament contenu dans le motif porteur de celui-ci (Cf tableau de la page 133); et comparés aux résultats cinétiques obtenus par hydrolyse du monomère porteur 5a.

Monomère / Copolymère	Pourcentage libéré de Sulfanilamide (temps en heures)				
	1	2	4	6	8
CH ₂ = C(CH ₃)CO-NH-Ø-SO ₂ NH ₂	14,02	19,20	25,80	30,40	33,40
Copolymérisé avec l'acide Méthacrylique (Va ₁).	03,82	05,92	08,42	10,16	11,18
Copolymérisé avec le Méthyl- Méthacrylate (Va ₂).	09,00	11,50	14,37	16,12	17,70

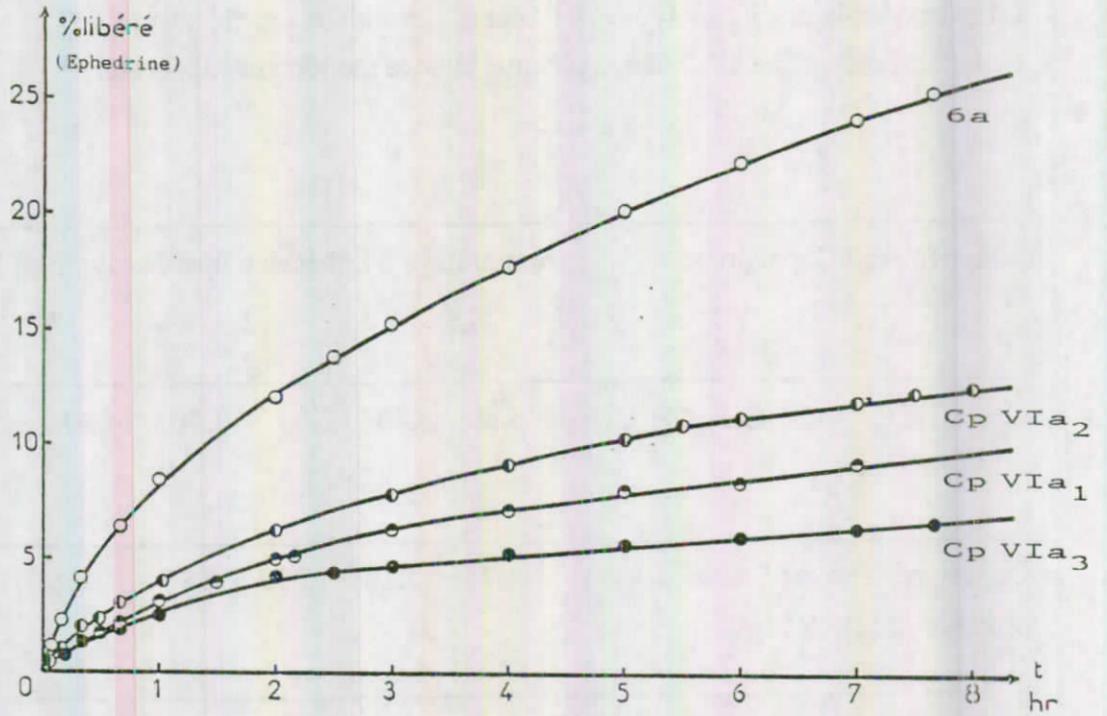


* % de Sulfanilamide libéré en fonction du temps des copolymères Va₁ et Va₂, résultats comparés aux % libérés du monomère support 5a.

III-3-2-5-2 : Hydrolyses des Copolymères VIa₁, VIa₂ et VIa₃ :

L'Hydrolyse de ces 3 copolymères a donné les résultats (en %) suivants :
(résultats comparés à la cinétique obtenue avec le monomère support 6a).

Monomère / Copolymère	Pourcentage d'Ephédrine libérée (durée en heures).						
	0,5	1	2	4	7	24	100
$\text{CH}_2=\text{C}-\text{CO}-\text{N}-\underset{\text{CH}_3}{\text{CH}}(\text{CH}_3)\text{CH}(\text{OH})-\text{Ø}$	5,40	8,40	12,03	17,70	24,20	39,60	57,01
Copolymérisé avec l'acide Méthacrylique (VIa ₁).	1,75	3,12	5,00	7,13	9,24	13,75	21,60
Copolymérisé avec le Méthyl-Méthacrylate (VIa ₂).	2,40	4,00	6,30	9,20	11,91	19,20	30,80
Copolymérisé avec le Styrène (VIa ₃).	1,70	2,53	4,27	5,26	6,34	9,50	13,14



* % d'Ephédrine libérée en fonction du temps des 3 copolymères, résultats comparés à la cinétique du monomère 6a.

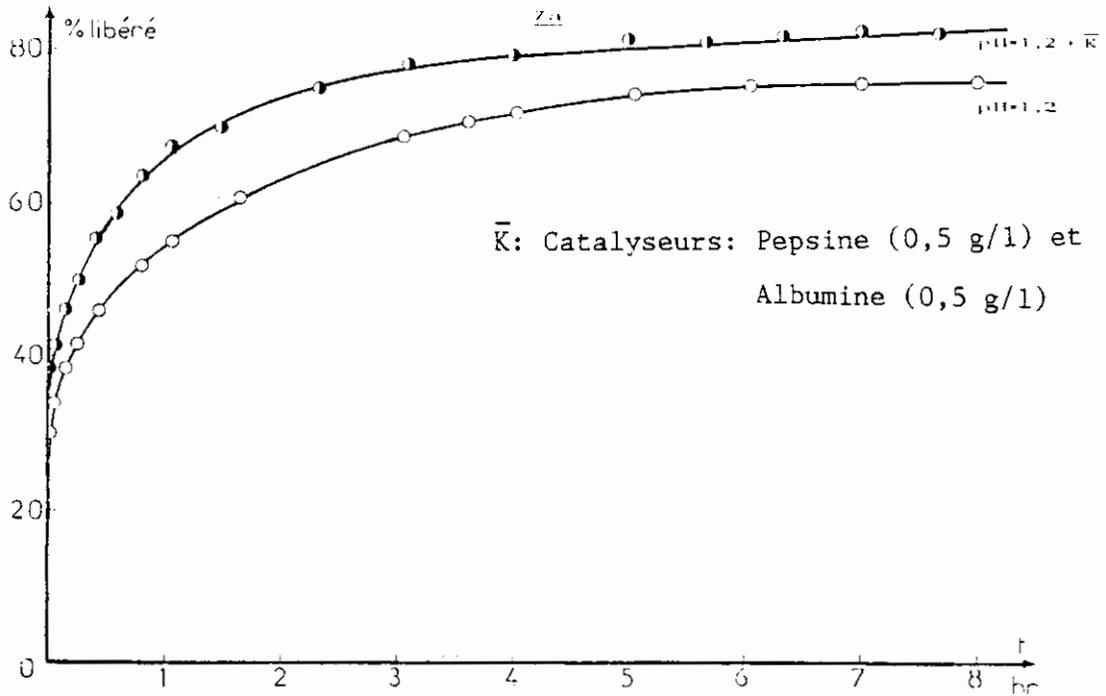
III-3-2-6 : Hydrolyse du principe actif Acétylé (7a) :

L'Hydrolyse acide (pH = 1,2), sans et avec catalyse enzymatique du N-Acétyl-2-Amino-thiazole 7a, a donné les résultats suivants :

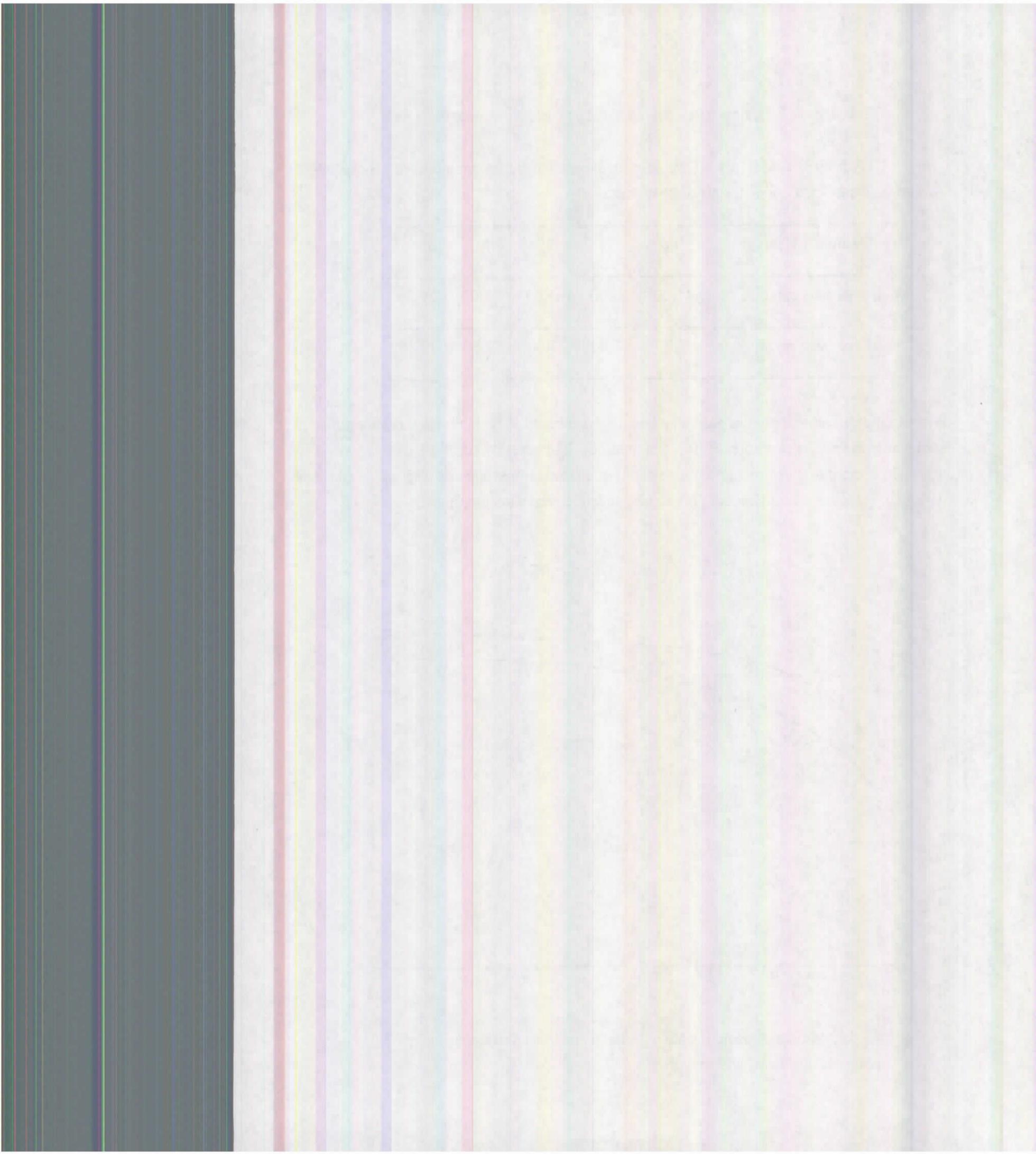
Temps (Heures)	0,5	1	2	4	7
% libéré sans catalyse	47,00	54,00	63,00	72,00	76,00
% libéré avec enzymes	58,00	67,40	73,00	79,50	82,50

Hydrolyse relativement rapide, puisqu'au bout de 1 heure, 54 % de la masse initiale est libérée, atteignant une masse équilibre de 80 % au bout de 24 heures d'hydrolyse.

On remarque qu'en présence d'une catalyse enzymatique (pepsine (0,5 g/l) + albumine (0,5 g/l)), les résultats sont encore plus élevés, spécialement au début du processus.



* % du 2-Amino-thiazole libéré en fonction du temps de 7a, dans un milieu acide (pH = 1,2) avec et sans enzymes.



III-4 : ETUDE COMPARATIVE DE LA DIFFUSION OU DU RELARGAGE DU 2-AMINO-THIAZOLE 1.3 .

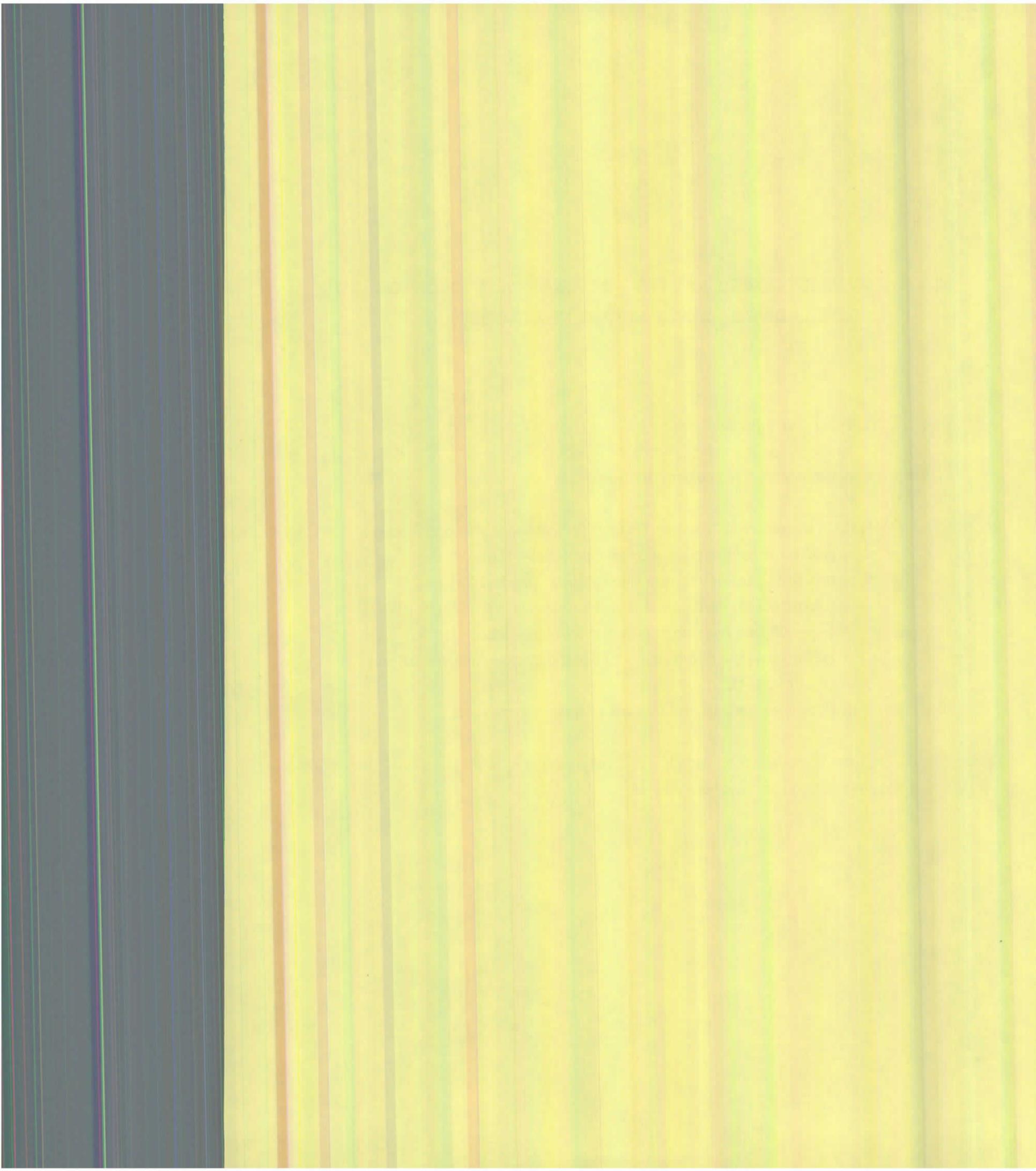
III-4-1 : Introduction :

Cette partie sera consacrée à l'étude comparative portant :

- 1) sur la libération du 2-Amino-Thiazole présenté sous plusieurs formes :
 - gréffé sur un polymère support (polymère IIIb).
 - substitué par une réaction d'acétylation (produit 7a).
 - substitué (7a) et dispersé dans une matrice d'Eudragit RL.
 - dispersé pur dans une matrice d'Eudragit RL.
 - gréffé sur le polymère support IIIb et dispersé dans une matrice d'Eudragit RL.

dans un milieu digestif reconstitué, avec et sans catalyse enzymatique.

- 2) sur la modélisation dans le cas d'une dispersion du principe actif pur, et dans le cas d'une dispersion du principe actif acétylé.



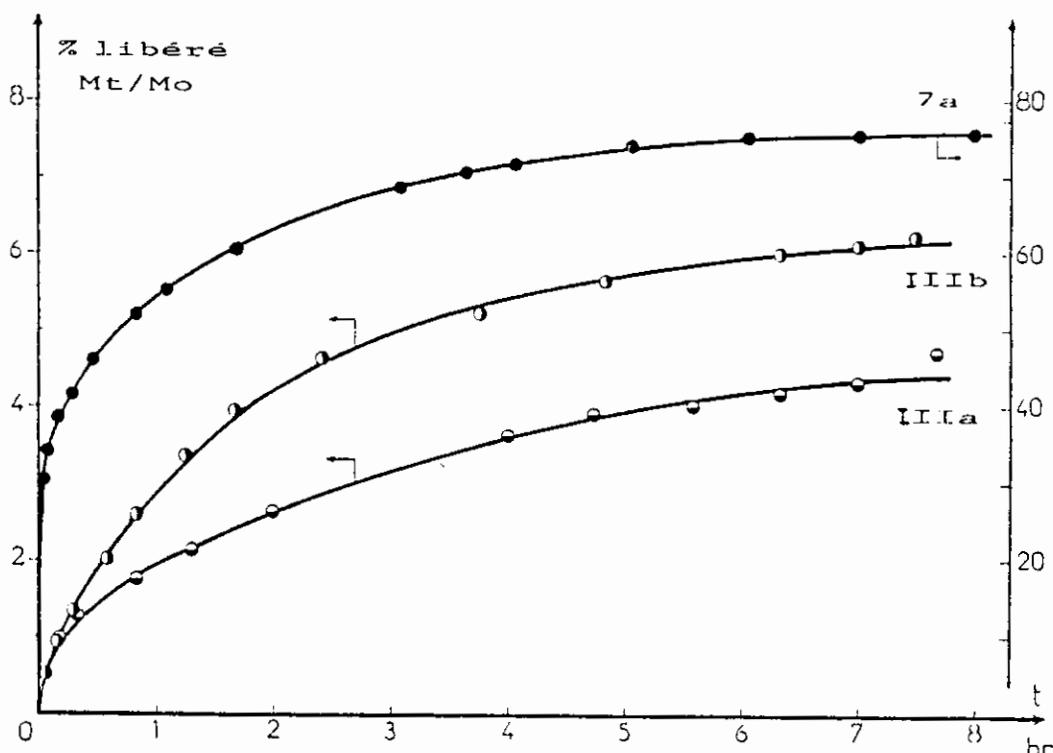
III-4-2 : Hydrolyses des polymères supports IIIa et IIIb et du médicament acétylé 7a :

Au cours de l'hydrolyse du médicament substitué 7a, on a observé une légère variation du pH du milieu réactionnel, variation dûe certainement à la formation d'acide acétique au cours de la réaction d'hydrolyse.

Les résultats de cette hydrolyse sont donnés dans la figure de la page 152.

Dans le paragraphe précédent, on a pu voir l'influence d'une catalyse enzymatique sur les vitesses de libération du principe actif, elles sont fortement améliorées (105); c'est pourquoi dans cette étude comparative, nous ne considérons que les cinétiques réalisées en milieu pH = 1,2 sans addition d'enzymes (106).

L'Hydrolyse des polymères supports IIIa, IIIb, et du produit 7a a donné les résultats suivants :



* Libération du 2-Amino-thiazole dans du pH = 1,2, à T 37°C, à partir :

- 1) : 7a : 2-Amino-thiazole acétylé (7a).
- 2) : IIIb : 2-Amino-thiazole fixé sur polymère IIIb.
- 3) : IIIa : 2-Amino-thiazole fixé sur polymère IIIa.

III-4-3 : Hydrolyse des Formes Galéniques :

Etudions les cinétiques de libération du principe actif et les cinétiques d'absorption du liquide gastrique synthétique sur deux formes galéniques de **même composition (50/50)**, la première constituée d'Eudragit RL et du 2-Amino-thiazole, la seconde d'Eudragit RL et du 2-Amino-thiazole acétylé. (Ci-dessous les caractéristiques de ces deux formes galéniques).

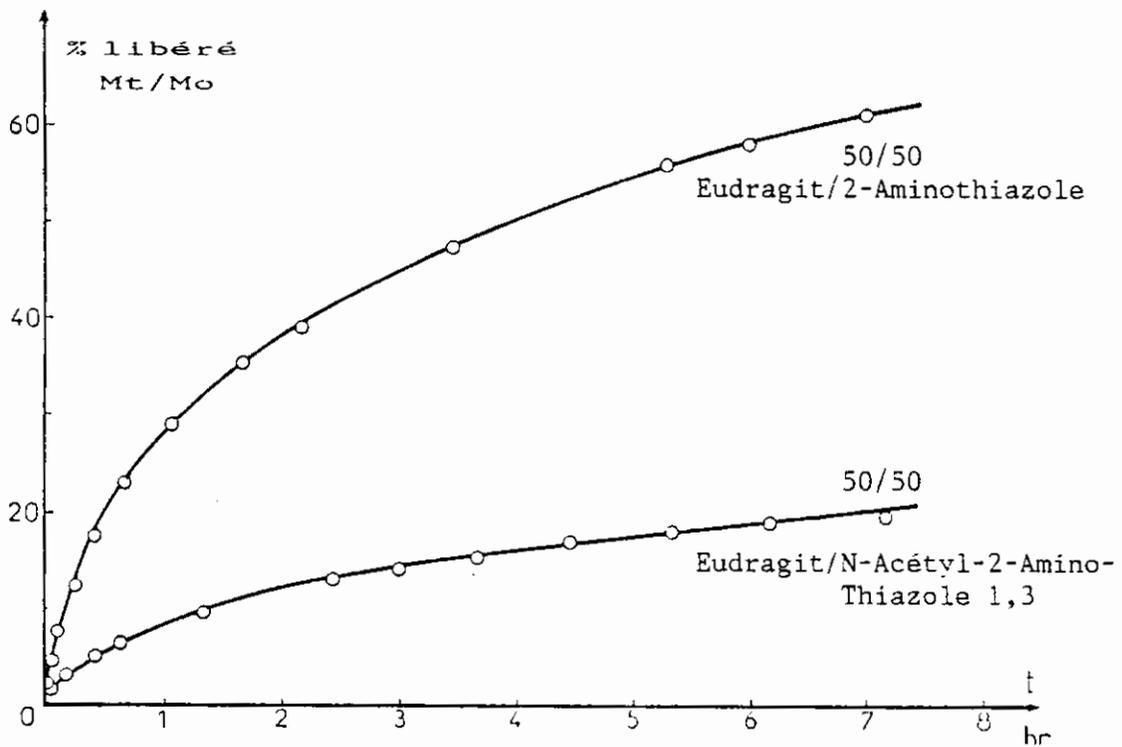
N°	Composition Eudrag./Médic.	Médicament	Masse Initiale	Diamètre (cm)	Masse initiale (mg)
1	50 / 50	2-Amino-thiazole	390 mg	0,80	195
2	50 / 50	N-(thiazol 1,3 yl-2) Ethanamide.	383,4 mg	0,83	133,65

L'Hydrolyse de ces formes galéniques a donné les résultats suivants :

N°	Pourcentage du 2-Amino-thiazole 1,3 libéré (Durée en heures)					
	1	2	3	4	6	8
1	27,00	36,70	44,50	49,00	58,00	62,50
2	08,40	11,60	14,20	15,70	18,60	20,60

N°	Pourcentage de liquide absorbé (Durée en heures)					
	1	2	3	4	6	8
1	15,80	21,75	26,00	29,25	34,50	38,50
2	09,30	12,90	15,70	17,80	21,40	24,00

On constate que la forme galénique N°1 (avec principe actif pur) libère beaucoup plus que la forme galénique N°2 (avec principe actif acétylé), ceci est dû à la réaction supplémentaire d'hydrolyse de la liaison amide ; il n'y a libération du principe actif qu'après réaction d'hydrolyse de la part du liquide absorbé par la forme galénique, qui dissout celui-ci.



* % du 2-Amino-thiazole libéré en fonction du temps par les deux formes galéniques 50/50 dans du pH = 1,2 et à T 37°C.

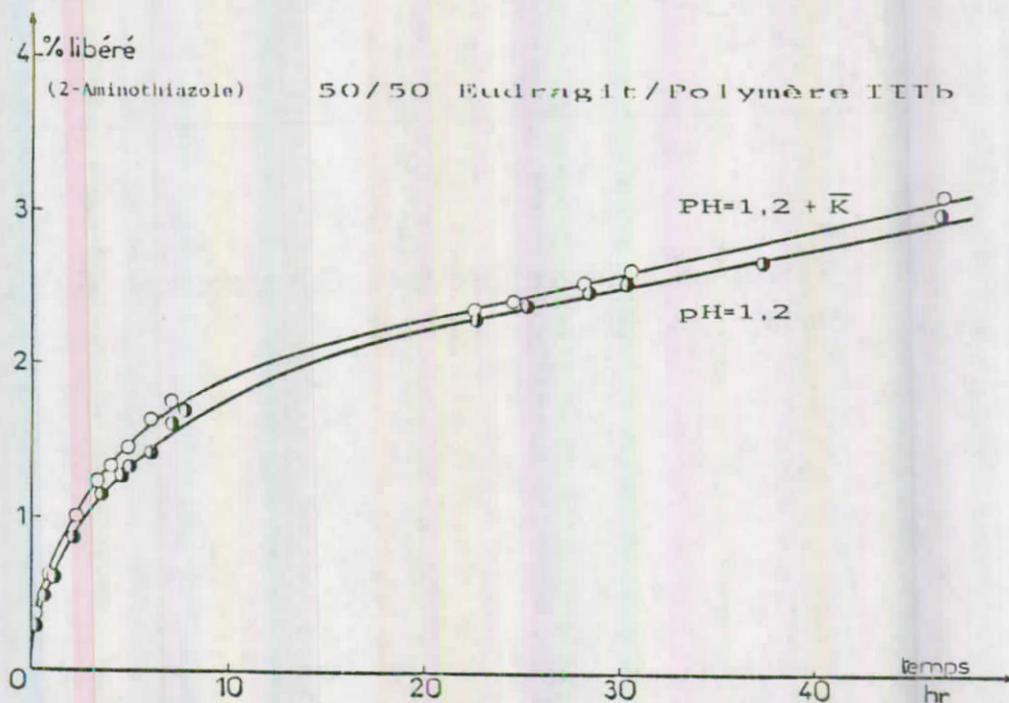
Hydrolyses des formes galéniques obtenues par la dispersion du polymère IIIb dans une matrice d'Eudragit RL, avec et sans catalyse enzymatique :

Le polymère IIIb a été dispersé dans une matrice d'Eudragit RL, formant ainsi des formes galéniques de composition 50/50, et l'hydrolyse a été suivie dans un milieu de pH = 1,2 et dans un milieu de pH = 1,2 + 1,5 g/l de pepsine et d'albumine.

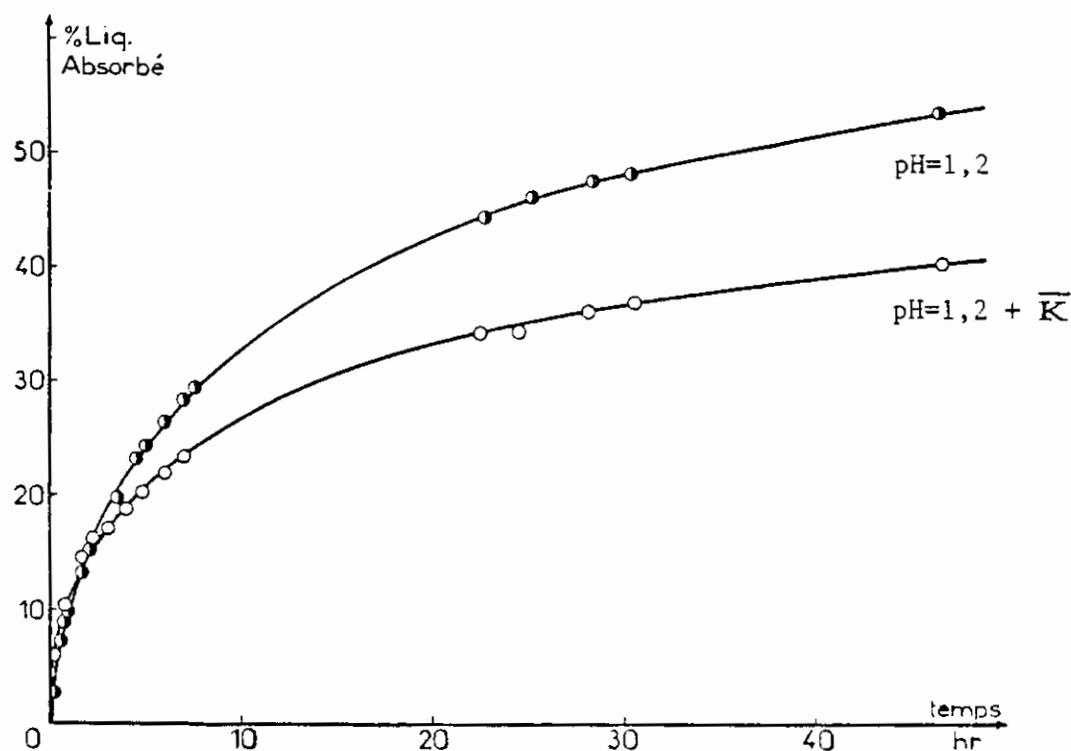
*** Caractéristiques des deux formes galéniques étudiées :**

Forme galénique Eudragit / IIIb	Masse Initiale Form. galén.	Masse Initiale Médicament	Rayon (cm)	Milieu
1 50 / 50	387,40 mg	124,52 mg	0,44	pH = 1,2.
2 50 / 50	390,00 mg	125,30 mg	0,46	pH=1,2 + 1.5 g/l enzymes.

Les cinétiques de libération du principe actif et d'absorption du liquide ont donné les résultats suivants :



* % de 2-Amino-thiazole libéré en fonction du temps par les deux formes galéniques ci-dessus décrites dans du pH=1,2 et du pH=1,2 + 1.5 g/l de pepsine et d'albumine et à T 37 °C.



* % de liquide absorbé par les deux formes galéniques ci-dessus décrites en fonction du temps dans du pH=1,2 et du pH=1,2 + 1,5 g/l de pepsine et d'albumine et à T 37°C.

On constate que : - le taux de médicament libéré est sensiblement le même dans les deux milieux (avec ou sans catalyse enzymatique : Cf. courbes).

- le taux de liquide absorbé par la forme galénique est bien supérieur dans un pH=1,2, que dans le même milieu avec enzymes (Cf. courbe comparative).

Ceci peut s'expliquer par le fait que les molécules des enzymes (pepsine et albumine) soient des macromolécules, formant ainsi un obstacle, une sorte de pellicule autour de la forme galénique, qui empêche de ce fait une diffusion normale du liquide dans la matrice d'Eudragit RL. Ces macromolécules que sont la pepsine et l'albumine ne peuvent diffusées ainsi à travers les pores de la matrice.

III-4-4 : Traitement et Modélisation mathématique :

Représentons ces résultats expérimentaux par un modèle mathématique utilisant des solutions analytiques de la loi de Fick.

La solution analytique bien connue (79), obtenue à partir de l'équation 6 de l'étude théorique, (page 28) avec les hypothèses suivantes :

- dans la forme galénique:

$$t = 0 \quad 0 \leq r < R \quad C = C_{in}.$$

- à la surface de la forme galénique :

$$t > 0 \quad r = R \quad C = C_{\infty}$$

où : R : est le rayon de la sphère (forme galénique).
 C_{in} : la concentration initiale du principe actif diffusant.
 C_{∞} : la concentration à l'infini, quand l'équilibre est atteint.

$$[M_{\infty} - M_t] / M_{\infty} = 6 / \pi^2 \cdot \sum 1 / n^2 \cdot \exp. [- n^2 \cdot \pi^2 \cdot D \cdot t / R^2] \quad (1)$$

où M_t et M_{∞} sont respectivement les quantités de matière transférée au temps t , et à l'infini (à l'équilibre).

Les coefficients de diffusion sont déterminés pour les temps courts et pour les temps longs, pour les formes galéniques 50/50 :

Les Diffusivités D sont déterminées par les valeurs des tangentes représentant les équations suivantes :

$$* \text{ temps courts : } M_t / M_{\infty} = 6 / R \cdot [D \cdot t / \pi]^{0.5}.$$

$$* \text{ temps longs : } \ln [(M_{\infty} - M_t) / M_{\infty}] = - (\pi^2 / R^2) \cdot D \cdot t + \ln (6 / \pi^2).$$

en traçant M_t / M_{∞} en fonction de \sqrt{t} pour le médicament (libération) et le liquide gastrique (absorption) (figure 1 et 2).

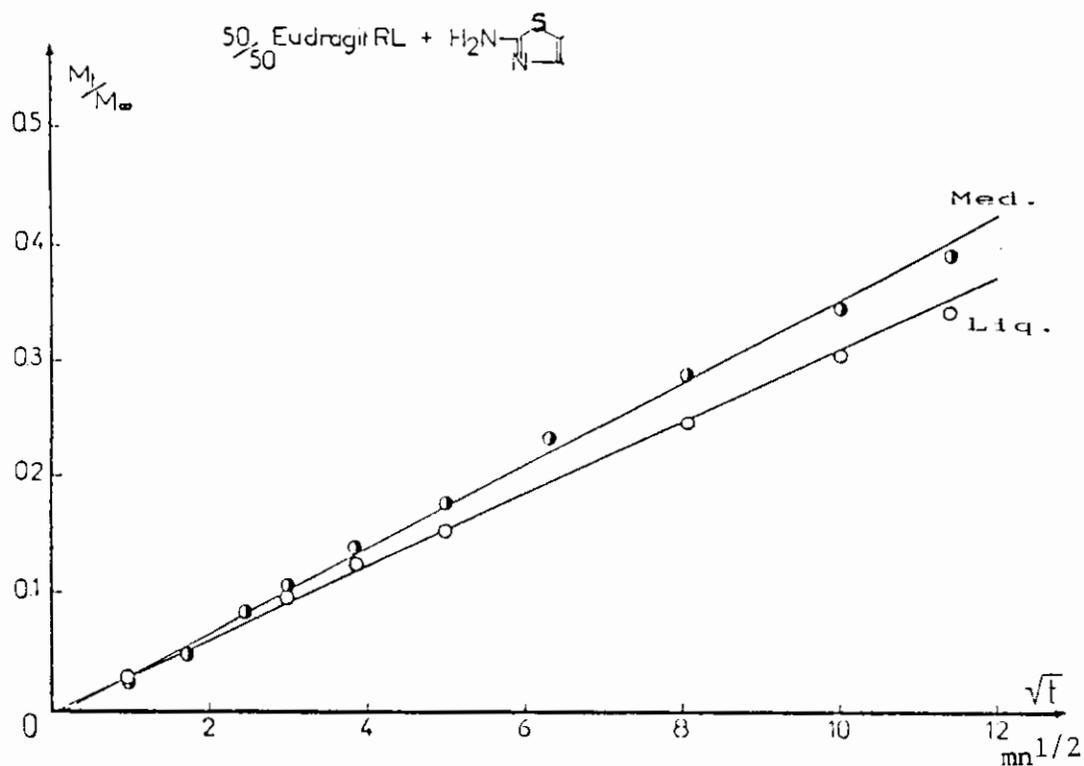
Les diffusivités D et les masses à l'équilibre sont rassemblées dans le tableau qui suit :

Diffusivités & Masses à l'équilibre.				
Forme Galénique	D ($\text{cm}^2.\text{sec.}^{-1}$). 10^7		Masses à t_∞ (%)	
	Liquide	Médicament	Liquide	Médicament
* 1	2,70	4,30	64,90	88,70
* 2	1,10	2,30	60,65	38,00
** 1	2,10	3,70	--	--
** 2	0,90	2,10	--	--

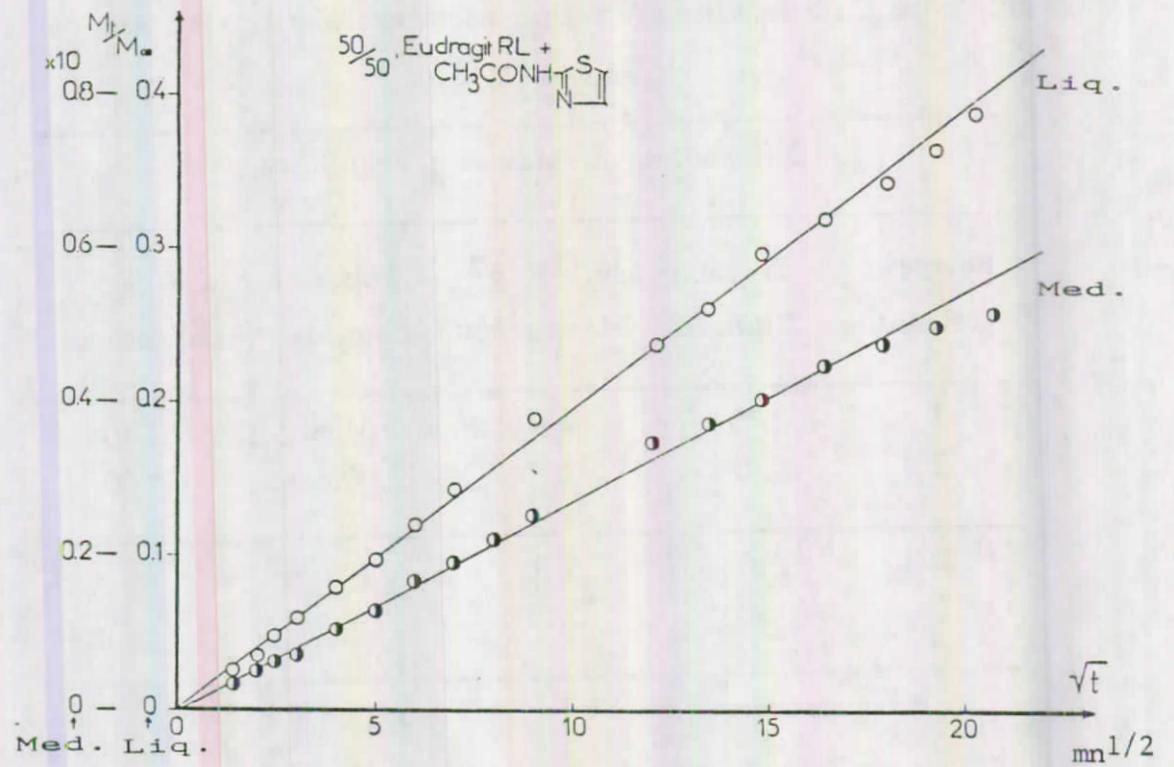
* : temps courts

** : temps longs.

Ces valeurs de D et de M_∞ (%) sont déterminées pour les mêmes formes galéniques décrites en page 157 , (formes galéniques de même composition : 50/50).

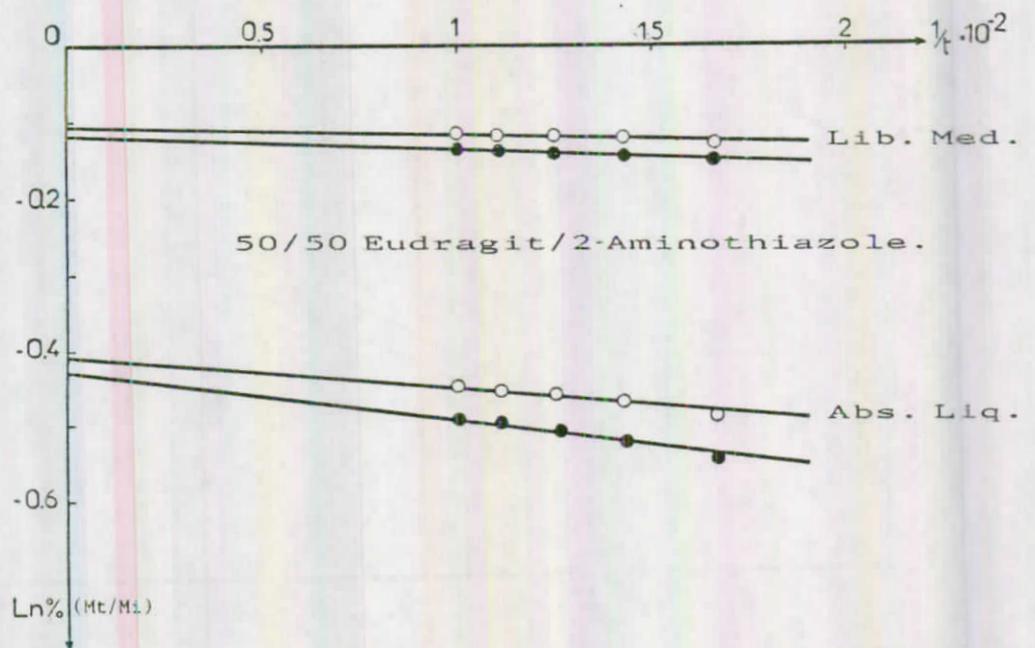


* Figure 1 : M_t / M_∞ (médicament et liquide) en fonction de la racine carrée du temps pour la forme galénique N° 1, dans du pH = 1,2 , et à T 37°C.



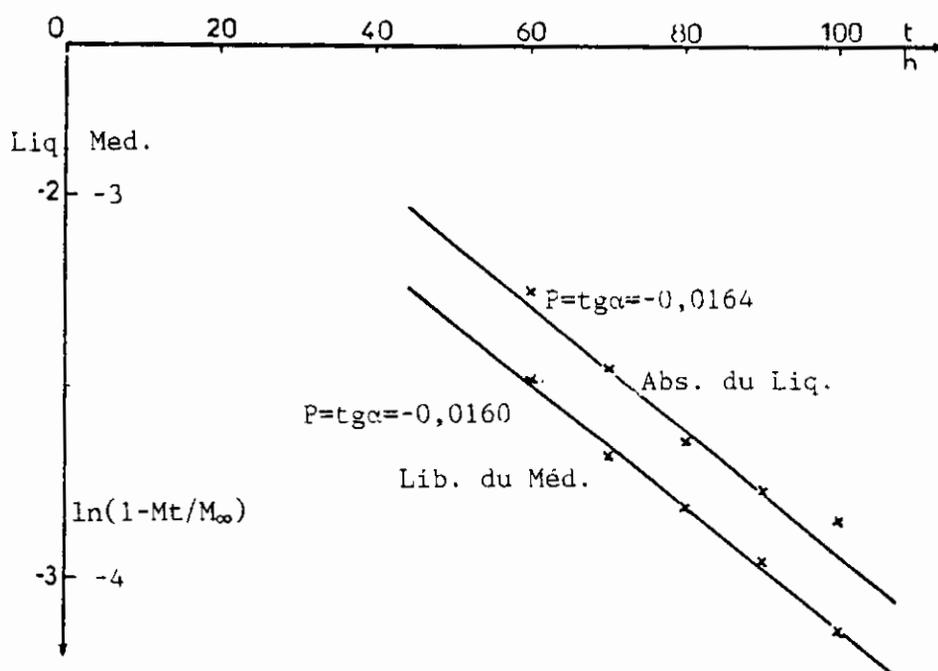
* **Figure 2** : M_t/M_∞ (médicament et liquide) en fonction de la racine carrée du temps pour la forme galénique N° 2, dans du pH = 1,2, et à T 37°C.

Les valeurs de M_∞ sont déterminées en portant $\ln [M_t/M_i] f [1/t]$:



Par extrapolation, on détermine la valeur de $\ln (M_t / M_i)$ lorsque $t \rightarrow \infty$, connaissant la valeur de M_i , on en déduit le $M_t = M_\infty$.

Pour les temps longs, on détermine D par la pente de la droite $\ln [(M_\infty - M_t) / M_\infty] f(t)$, exemple de droite pour la forme galénique N°1, ci-dessous.

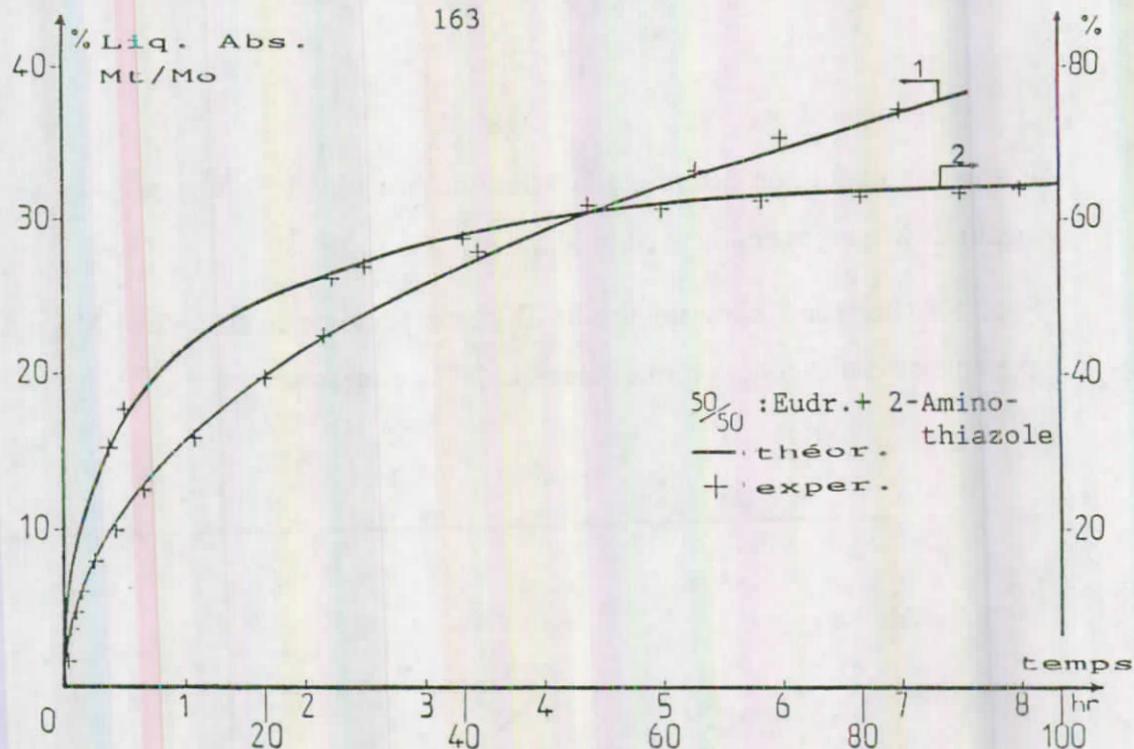


En portant les valeurs de M_∞ , de D , de R dans l'équation (6) de la page 29: On peut déterminer les masses libérées (pour le principe actif) et absorbées (pour le liquide gastrique) en fonction du temps, valeurs qui nous permettront de tracer les courbes théoriques, que nous comparerons aux courbes expérimentales, afin de bien vérifier le modèle mathématique choisi. Le nombre "n" d'intégration est choisi de telle façon à avoir une bonne concordance entre les valeurs expérimentales et les valeurs théoriques, dans notre cas, $n = 20$.

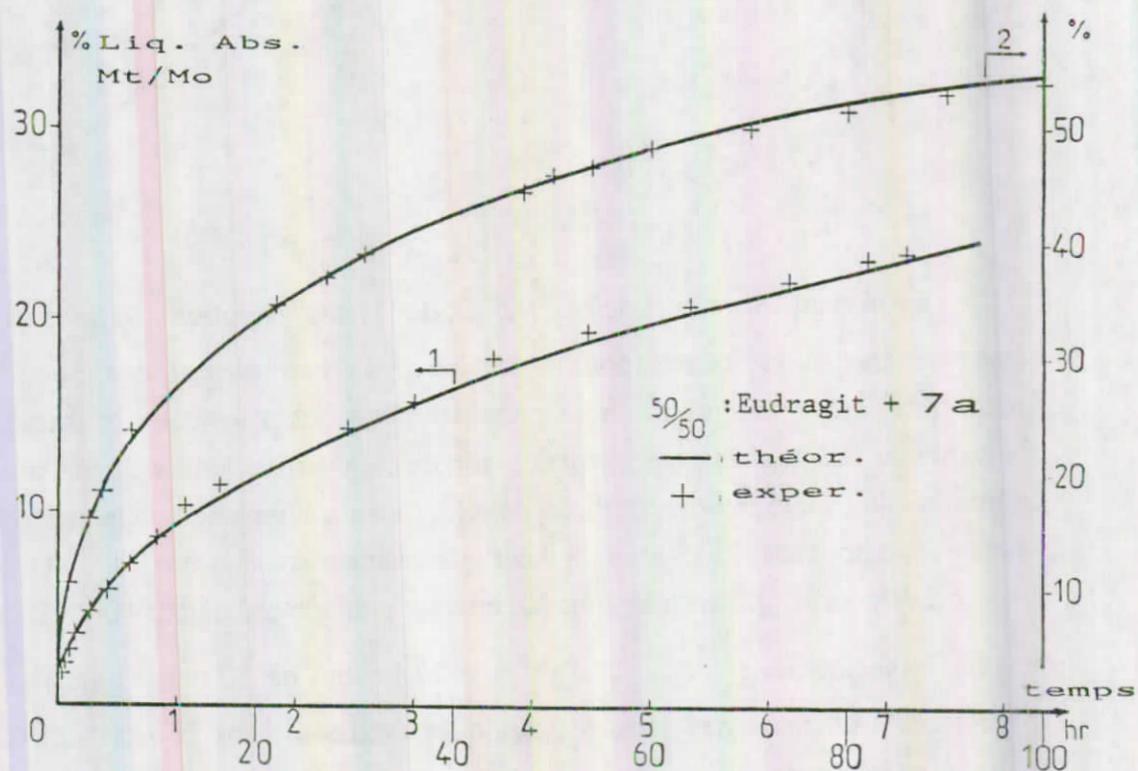
Les courbes théoriques sont obtenues sur micro-ordinateur HP.86B, en injectant les valeurs expérimentales M_∞ , D , R et $n = 20$ (calcul de 20 termes dans la série choisie) respectives à chacune des formes galéniques étudiées, dans la série donnant la solution analytique (équation 6 de la page 29).

Les deux formes galéniques ont donné les résultats suivants :

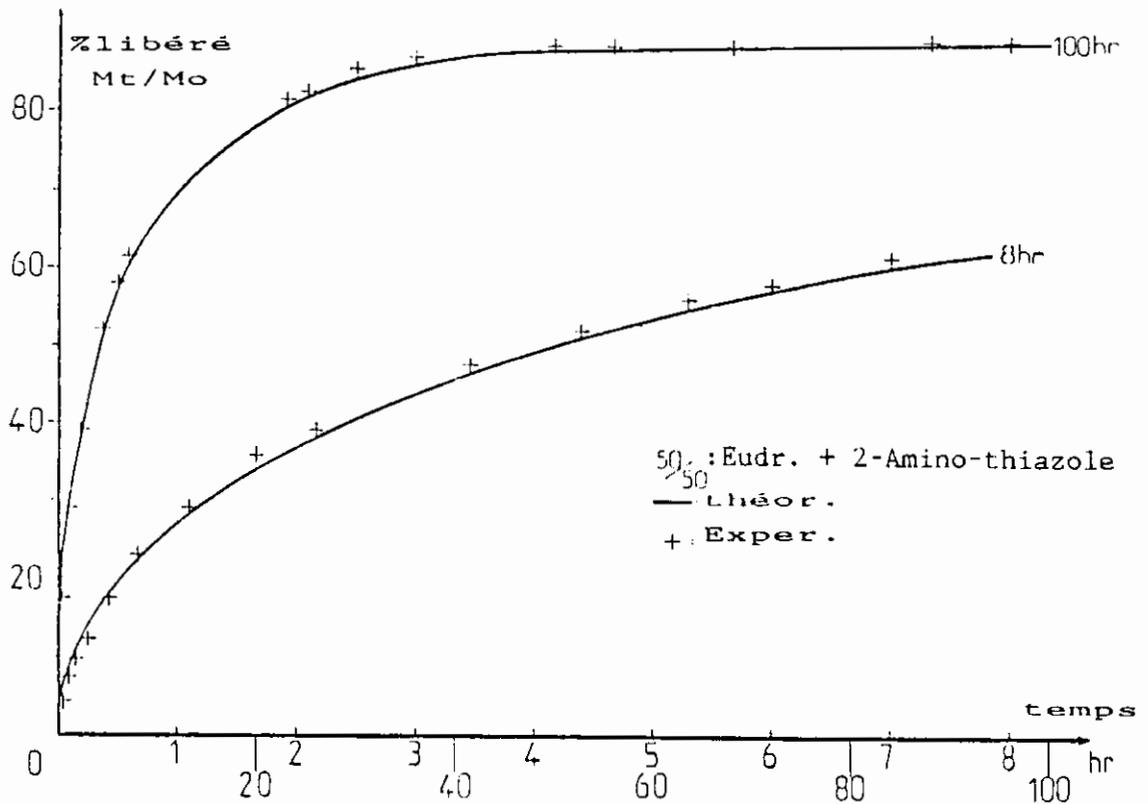
(les différentes courbes théoriques sont en trait plein dans les figures 3, 4, 5 et 6, par rapport aux points expérimentaux représentés par des signes + .



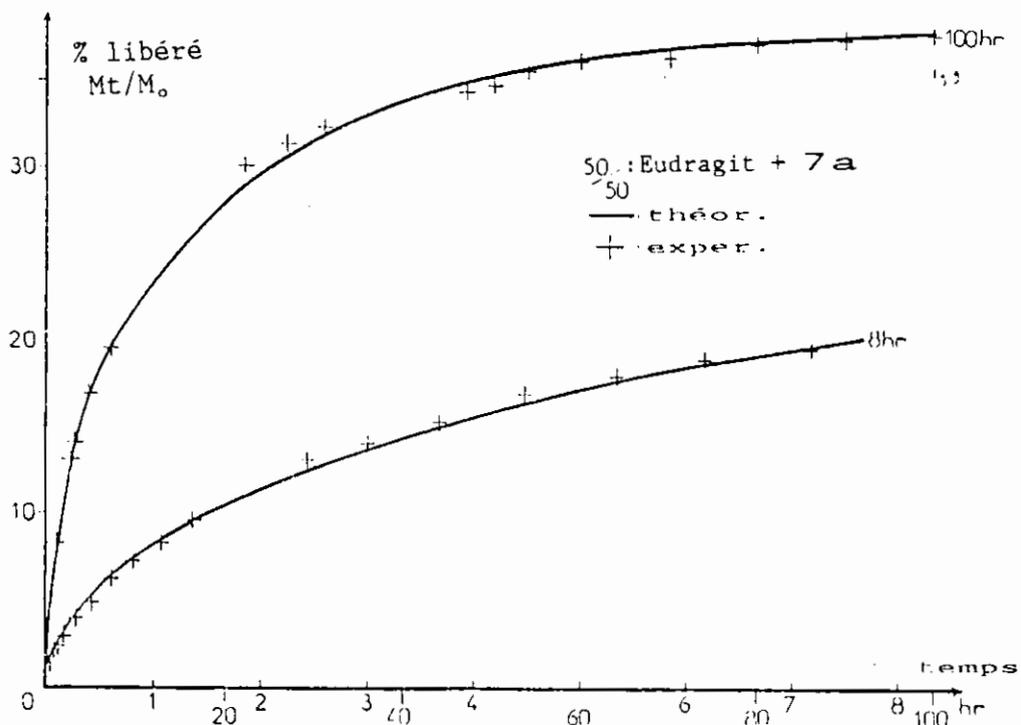
* Figure 3 : Pourcentage de liquide absorbé en fonction du temps (2 échelles de temps : temps courts et temps longs) par la forme galénique 50/50 N°1, avec courbe théorique et points expérimentaux.



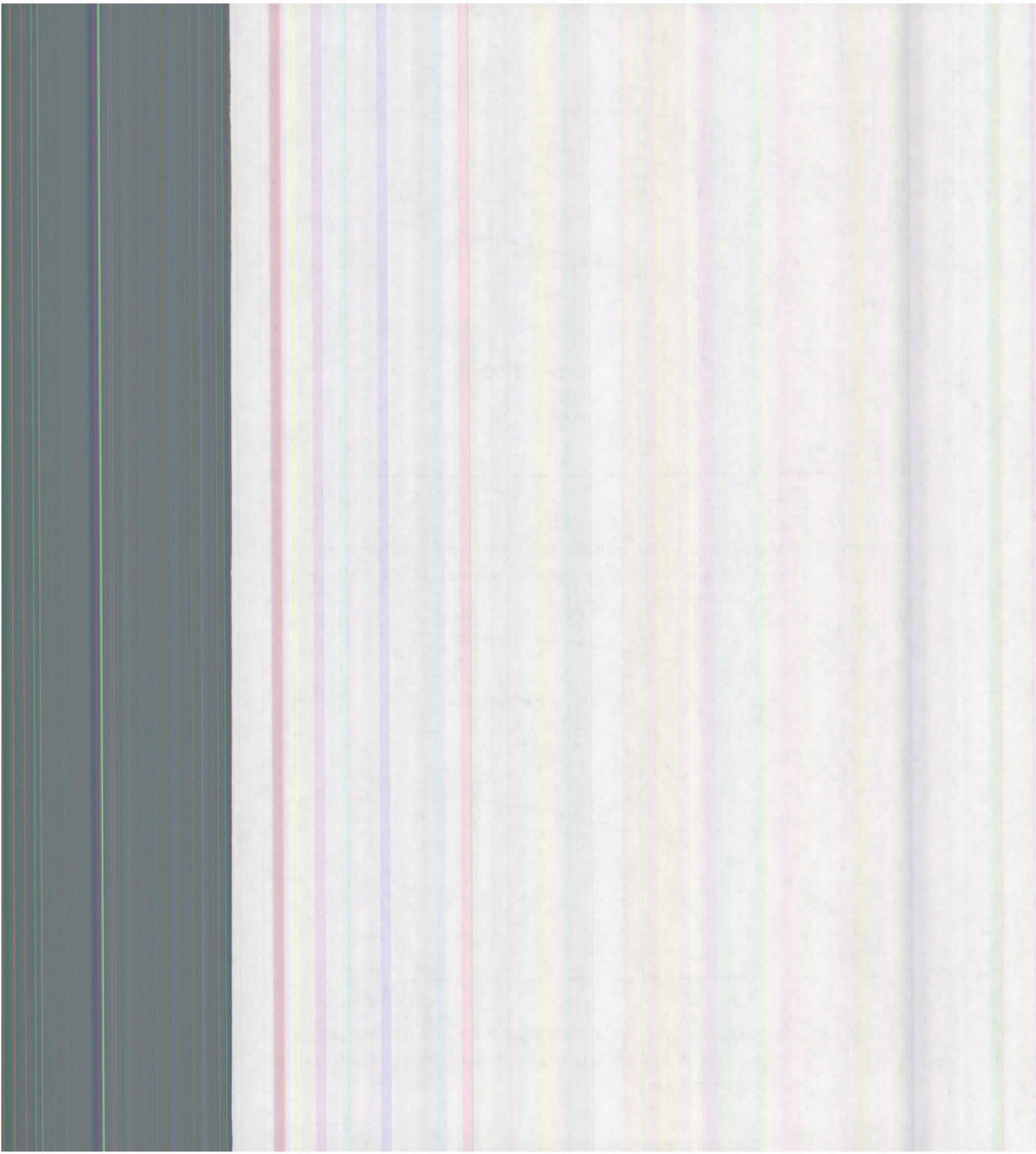
* Figure 4 : Pourcentage du liquide absorbé en fonction du temps (2 échelles de temps : temps courts et temps longs) par la forme galénique 50/50 N°2, avec courbe théorique et points expérimentaux.



* **Figure 5** : Pourcentage du 2-Amino-thiazole libéré en fonction du temps par la forme galénique 50/50 N°1 (2 échelles de temps , courbe théorique et points expérimentaux).



* **Figure 6** : Pourcentage du 2-Amino-thiazole libéré en fonction du temps par la forme galénique 50/50 N°2 (2 échelles de temps , courbe théorique et points expérimentaux).



III-4-5 : Conclusion.

De ces résultats expérimentaux, nous pouvons conclure que :

- La quantité du médicament libéré dans le liquide gastrique à l'équilibre, à la fin du processus de libération, n'est pas totale, comparée à la quantité initiale du médicament.

- Le transfert du liquide est décrit par un processus diffusionnel, avec une très légère variation de la diffusivité .

La libération du médicament est aussi contrôlée par un processus diffusionnel, puisque les quantités de liquide absorbé, ou de médicament libéré sont en relation linéaire avec la racine carrée du temps (**figure 1 et 2**).

Les valeurs des diffusivités obtenues à la fin du processus sont données en page 160, ainsi que les valeurs des masses transférées à l'équilibre.

- La quantité de médicament libéré est plus importante avec des formes galéniques , obtenues par une simple dispersion du médicament dans une matrice d'Eudragit RL, que celle obtenue avec des polymères supports mis directement en contact du liquide.

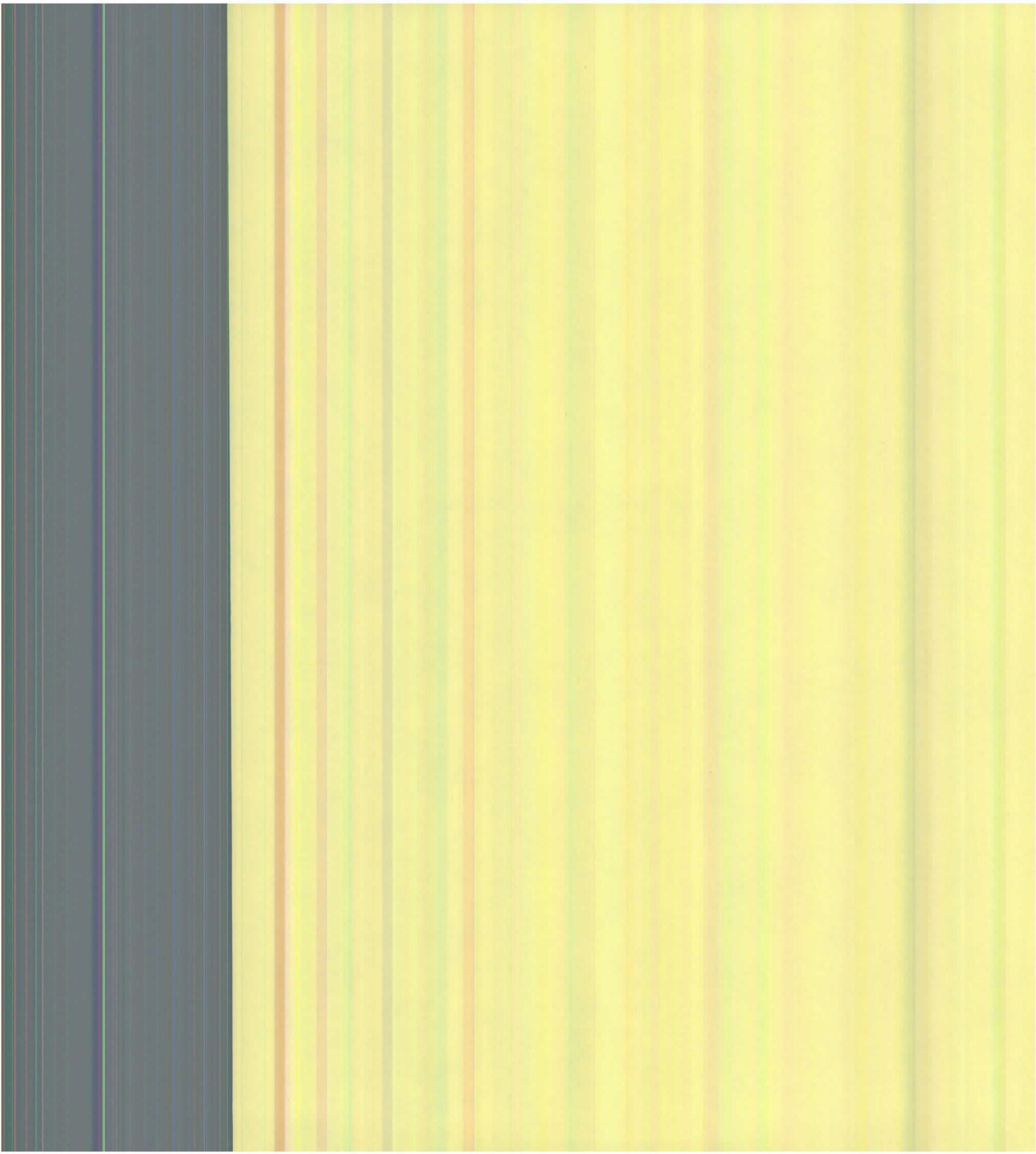
- La vitesse de transfert et la quantité transférée sont plus grandes pour le liquide que pour le médicament.

- Les formes galéniques gardent de bonnes propriétés physico-chimiques à la fin du processus, comparées aux polymères supports, lesquels présentent l'inconvénient de se transformer en gel à la fin du processus de libération.

- Les quantités de médicament libéré , et de liquide absorbé sont plus grandes pour la forme galénique contenant le 2-Amino-thiazole que celle avec le N-Acétyl-2-Amino-thiazole.



Conclusion Générale



CONCLUSION GENERALE

De nouvelles formes galéniques, capables de contrôler la diffusion du médicament dans le liquide gastrique synthétique ont été préparées et étudiées, et pourraient être employées comme vecteurs de médicaments dans les organismes vivants.

Les polymères supports doivent être biodégradables, et facilement éliminés par l'organisme, car ils peuvent être administrés de plusieurs manières : orale, sous cutanée, intramusculaire, implantation

C'est dans ce sens que nous avons synthétisé et caractérisé deux familles de polymères supports : les **polyanhydrides** et les **polyméthacrylamides** ou **polyacrylamides**.

Ces polymères supports ont été préparés par **polymérisation de monomères** correspondants :

- Pour les **polyanhydrides**, les monomères ont été obtenus en faisant réagir des sels d'acides (médicaments à fonction acide) sur des chlorures d'Acryloyle ou de Méthacryloyle.

- Pour les **polyacrylamides** ou les **polyméthacrylamides**, les monomères supports ont été préparés par réaction de la fonction amine (médicament porteur d'une fonction amine) sur des chlorures d'Acryloyle ou de Méthacryloyle.

Ces différents polymères supports de principes actifs ont été **caractérisés** et **hydrolysés** dans un **milieu acide**, reproduisant l'acidité du milieu gastrique.

L'agent médicamenteux se trouve ainsi distribué tout le long de la chaîne du polymère de base. La cinétique de libération ou de diffusion du médicament est fonction du type de liaison polymère-médicament, et de la manière avec laquelle le médicament est distribué au niveau du polymère support.

La vitesse de l'apport des molécules du médicament du polymère support dans l'organisme détermine l'activité de son action physiologique.

C'est pourquoi, différentes équipes de recherche (J. Kopecek , H. Ringsdorf , R. Duncan) s'intéressent aujourd'hui à améliorer l'activité du médicament au niveau de l'organisme, notamment par l'introduction d'une molécule "espaceur" entre le polymère de base (support) et la molécule du médicament, dans le but d'éviter toute interaction médicament - polymère , et de ce fait améliorer la libération contrôlée de la substance active.

La structure de cet espaceur peut être choisie en fonction de la spécificité de certaines enzymes connues.

Ces différents polymères supports synthétisés ont été également dispersés dans une matrice polymère, très souvent employée en pharmacologie, l'Eudragit RL; ceci dans le but de mieux étaler dans le temps la pharmacocinétique du médicament considéré, et des modèles mathématiques très simples ont permis de simuler les phénomènes de diffusion observés au cours des différentes hydrolyses effectuées dans le liquide gastrique reconstitué.

Les processus de libération sont fort complexes du fait de l'existence de plusieurs phénomènes à la fois, car tester le comportement de nouveaux polymères supports, avec des agents pharmacologiques, n'aboutit qu'à une vue très approximative de leur potentiel thérapeutique.

Dans de telles expériences "in-vitro", le succès peut être seulement évalué en termes de réponses "cinétique de libération" observées, et il est souvent difficile de proposer un mécanisme cellulaire responsable de la réaction polymère-milieu environnant physiologique ou biologique.

En conséquence, quand des polymères supports ne produisent pas de réponses biologiques souhaitées ("in-vivo"), bien que les expériences "in-vitro" soient satisfaisantes, il est très difficile de déterminer les caractéristiques particulières du polymère, qui empêchent toute interaction bénéfique dans cet environnement biologique.

En utilisant simplement des systèmes "in-vitro", en parallèle aux expériences "in-vivo", pouvons-nous comprendre plus clairement les mécanismes ayant lieu dans le processus cellulaire au contact de ces polymères supports, car la connaissance des propriétés intrinsèques de ces polymères, tels que la **biodégradation** du polymère même ou des liaisons chimiques médicament-polymère, l'**affinité** pour les cellules de surfaces, le **mécanisme de capture** par les cellules, la biocompatibilité ... , nous aident seulement dans la conception des médicaments polymères et des polymères supports de médicaments, qui satisferont certaines fonctions dans les systèmes biologiques.

Enfin, on pourra conclure que la vitesse de libération du médicament dans l'organisme est déterminée par :

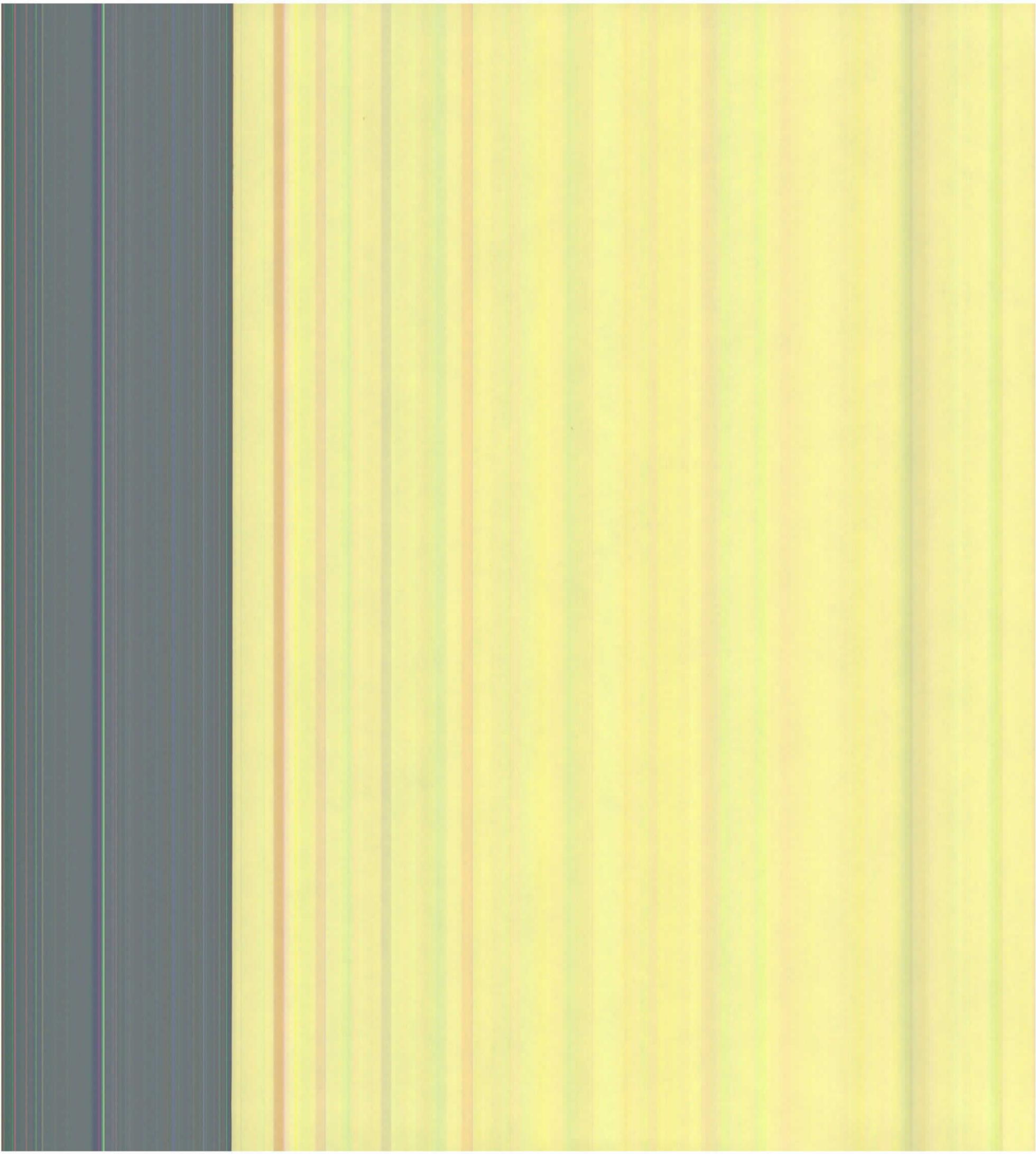
- sa **vitesse d'élimination de la chaîne macromoléculaire**, selon une équation cinétique d'ordre zéro, cette équation cinétique contenant une constante usuellement de nature enzymatique (24 - 25), qui pourra inclure la biodestruction, la concentration de l'enzyme de destruction et d'élimination au niveau des tissus.

- la **forme géométrique du polymère support**, mais aussi par la nature des liaisons chimiques entre les molécules du médicament, et la chaîne de base.

Notre travail pourra donc être **complété** par une étude en **catalyse enzymatique** plus approfondie, en essayant de reproduire le plus fidèlement possible la nature exacte du suc gastrique humain, avec toutes les enzymes et les sels biliaires ..., rentrant dans la métabolisme, et de disposer d'une animalerie pour une meilleure approche et un meilleur constat, principalement, en ce qui concerne la **toxicité** de ces polymères supports.



Annexes



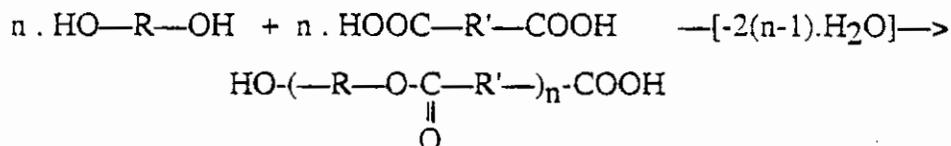
VI - A N N E X E S .

VI-1 : RAPPEL POLYMERISATION RADICALAIRE /
CINETIQUE .

VI-1-1 : La Polymérisation Radicalaire :

Les mécanismes de formation des polymères se répartissent en deux groupes principaux :

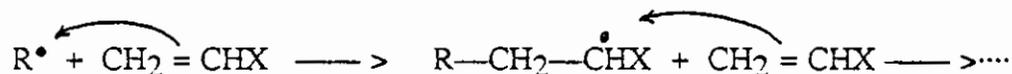
- a) Les réactions de **Polycondensation** : Réactions par étapes successives, avec éventuellement élimination de petites molécules, et gouvernées par des cinétiques classiques :



- b) Les réactions de **Polyaddition** : Ce sont des réactions en chaîne se développant à partir de molécules activées, entités radicalaires ou ioniques, ce dernier critère sert à distinguer deux groupes de réaction de polymérisation :

- La polymérisation par voie radicalaire :

L'agent de croissance de la chaîne est un **radical libre** :

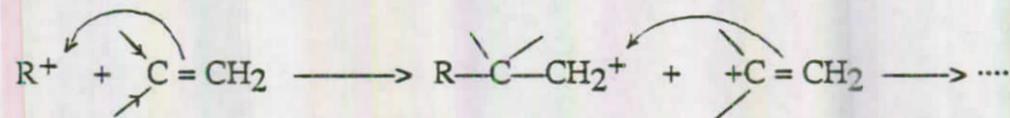


- La polymérisation par voie ionique :

L'agent responsable de la croissance de la chaîne est une **espèce ionique**, en conséquence, elle peut être **cationique** ou **anionique** :

*** Polymérisation par mécanisme cationique :**

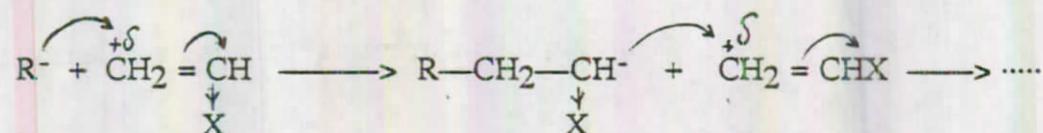
La molécule activée est donc **un cation**, d'où la mise en oeuvre d'un mécanisme **Electrophile** (attaque de la liaison multiple par R^+) :



*** Polymérisation par mécanisme anionique :**

L'espèce active est un **anion**, le mécanisme réactionnel est du type **Nucléophile**.

L'attaque nucléophile de l'anion se fait sur le site de **faible densité électronique** du monomère :



Parmi les nombreux produits insaturés polymérisables par l'un des mécanismes radicalaires ou ioniques, on peut citer : les hydrocarbures éthyléniques, les dérivés acétyléniques, vinyliques et acryliques, les diènes, les cyclodiènes et dérivés, les aldéhydes, les cétones, les hétérocycles (époxydes ...).

*** MECANISME DE LA POLYMERISATION RADICALAIRE .**

Comme toutes réactions radicalaires, il y a 3 étapes réactionnelles de cinétiques différentes :

- Phase d'Activation ou Amorçage :

C'est la phase **initiale** (d'initiation), elle correspond à l'étape de formation de molécules activées : les **Radicaux libres**. Son Energie d'Activation est relativement élevée, de l'ordre de 20 à 40 KCal/mole; elle est caractérisée par une cinétique lente par rapport aux cinétiques suivantes.

- Phase de Propagation :

Cinétique très rapide, environ 10^4 fois plus rapide que la première. Les macromolécules y atteignent des D.P de 1 000 en 10^{-3} seconde. Elle nécessite une Energie d'Activation relativement faible de 3 à 10 KCal/mole.

Au cours de cette étape, le mélange réactionnel est formé de macromolécules ayant atteint leur D.P final et de radicaux libres, de sorte que globalement le temps de réaction n'a pas d'effet sur le D.P, mais intervient surtout sur le nombre de macromolécules formées.

- Phase d'Interruption ou de Terminaison :

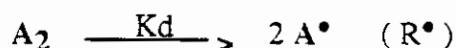
Les chaînes macromoléculaires cessent de croître par désactivation des radicaux libres.

* Outre les réactions d'amorçage, de propagation et de terminaison, se produisent des réactions secondaires, notamment des réactions de transfert ou d'autoaccélération qui viennent perturber les cinétiques de polymérisation et altérer les régularités structurales des polymères finaux, principalement par des pontages ou des ramifications.

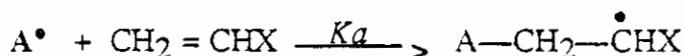
VI-1-2 : ETUDE DE LA CINETIQUE :

- Schéma réactionnel :

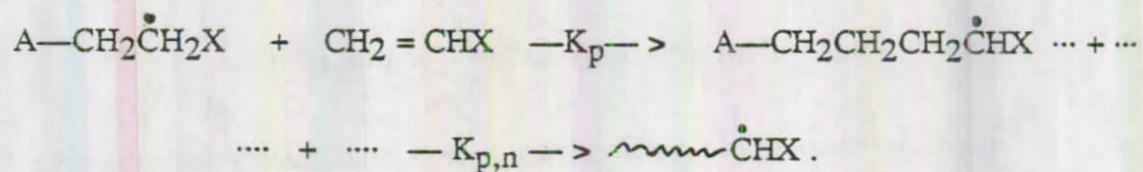
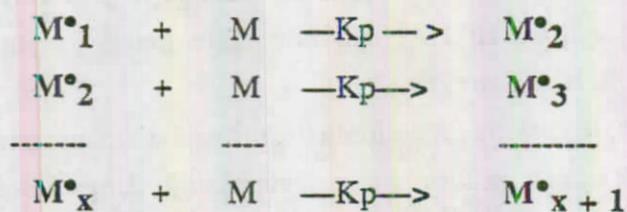
* Décomposition de l'Amorceur (Initiateur) :



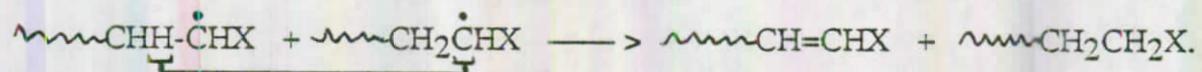
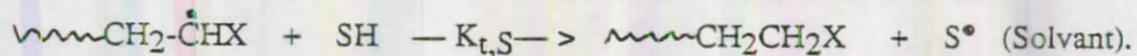
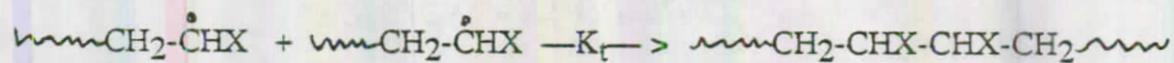
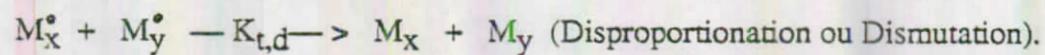
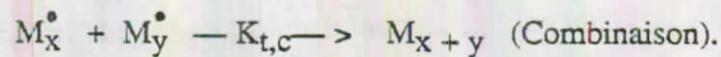
* Phase d'Amorçage de l'unité Monomère (M) :



* Phase de Propagation :



* Phase de Terminaison :



* CINÉTIQUE :

Cinétique en phase homogène (en masse ou en solution) :

Les calculs seront faits dans le cas d'un amorçage chimique :

Posons : - V_d : Vitesse de décomposition de l'Amorçeur.

- V_a : Vitesse d'Amorçage.

- V_p : Vitesse de polymérisation, c'est à dire vitesse de disparition des monomères, elle correspond à la vitesse de propagation, car à chaque disparition d'une molécule de monomère, la chaîne s'accroît d'un motif.

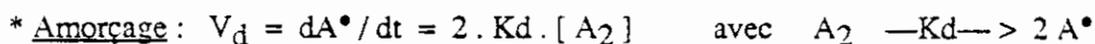
- A^\bullet : Radical provenant de la décomposition d'une molécule d'Amorçeur.

- M : Molécule du monomère.

- P : Molécule de polymère inactif de DP final.

* Dans les calculs seront négligées les réactions de transfert, car elles n'affectent que le D.P, et n'ont pas d'influence sur la cinétique de polymérisation.

Les équations cinétiques pour chaque phase :

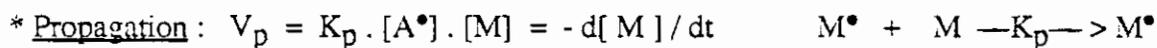


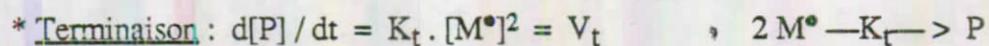
$$V_a = dM^\bullet_1 / dt = -f \cdot (dA / dt) \quad (K_a \gg K_d).$$



f : facteur d'efficacité de l'amorçeur, tous les radicaux formés par la décomposition de l'amorçeur n'amorcent pas de chaîne, seule une fraction sera efficace, elle est définie par ce facteur f .

$$-d[A^\bullet] / dt = K_a \cdot [A^\bullet] \cdot [M] = V_a.$$





$$[M^\bullet] = [V_t / K_t]^{0.5}$$

La vitesse de formation des radicaux libres ne dépend que de la concentration en amorceur, leur vitesse de disparition est proportionnelle à $M^{\bullet 2}$.

Cette vitesse nulle au début de l'expérience, croît rapidement jusqu' à atteindre un état d'équilibre, c'est à dire un état pour lequel la vitesse de formation des radicaux est égale à leur vitesse de consommation, c'est l'hypothèse de l'état **quasi-stationnaire**, qui se traduit par l'égalité :

$$V_a = V_t \text{ , appliquée à l'espèce } M^\bullet$$

$$K_t \cdot [M^\bullet]^2 = 2 \cdot f \cdot K_d \cdot [A_2]$$

$$[M^\bullet]^2 = 2 \cdot f \cdot K_d \cdot [A_2] / K_t$$

$$[M^\bullet] = [2 \cdot f \cdot K_d \cdot [A_2] / K_t]^{0.5}$$

$$V_p = K_p \cdot [M] \cdot [M^\bullet] = K_p \cdot [M] \cdot [2 \cdot f \cdot K_d \cdot [A_2] / K_t]^{0.5}$$

$$V_p = K_p \cdot [2 \cdot f \cdot K_d / K_t]^{0.5} \cdot [M] \cdot [A_2]^{0.5}$$

La vitesse de polymérisation est donc **proportionnelle** à la **concentration en monomère** et à la **racine carrée en amorceur**.

Le Degré de Polymérisation moyen étant proportionnel au rapport V_p / V_a , On a donc :

$$DP_n = \text{Nombre de monomères polymérisés} / \text{Nombre de chaînes amorcées} = \lambda'' \cdot V_p / V_a$$

λ'' : dépend du mode de terminaison et est compris entre 1 et 2 :

$\lambda'' = 2$ Terminaison par couplage .

$\lambda'' = 1$ Terminaison par dismutation.

Le degré de polymérisation moyen en nombre , a donc pour expression :

$$DP_n = \lambda'' \cdot K_p \cdot K_t^{-0,5} \cdot [2 \cdot f \cdot K_d]^{-0,5} \cdot [M] \cdot [A_2]^{-0,5}.$$

Il ressort de ce qui précède, qu'en phase liquide homogène :

- la vitesse et le DP moyen sont proportionnels à la concentration en monomère.
- la vitesse de polymérisation croît avec la concentration en amorceur, alors que le DP évolue en sens inverse.



VI-2 : LES TECHNIQUES EXPERIMENTALES D'IDENTIFICATION .

VI-2-1 : La Microanalyse :

Par définition, un polymère a la même formule brute que le monomère dont il est issu. Cependant, une macromolécule peut aussi se former avec élimination de petites molécules, un amorçage thermique implique une coupure homolytique ou hétérolytique, qui peut s'accompagner de réaction d'élimination ou de transposition, aussi, il est jugé nécessaire de comparer l'analyse élémentaire des polymères supports avec celle des monomères supports correspondants.

Les concordances peuvent être bonnes, sans être parfaites, cela est sans doute dû à la difficulté de purifier parfaitement par précipitations successives les polymères, des traces de solvant peuvent encore subsister. Il faut aussi tenir compte des molécules d'amorceur des bouts de chaînes.

On pourra, donc, admettre que les polymérisations s'effectuent sans réaction d'élimination.

Les Analyses élémentaires sont effectuées par le **SERVICE CENTRAL D'ANALYSE DE VERNAISON** (Lyon).

Chaque élément est dosé deux fois, la valeur **moyenne** du résultat est prise en considération.

VI-2-2 : Les Techniques Spectrales :

VI-2-2-1 : Spectroscopie Infrarouge (IR) (109-110) :

Les spectres IR sont enregistrés sur des appareils **BECKMAN ACCULAB DBG** et **PERKIN-ELMER 197** (4 000 à 400 cm^{-1}).

Les positions des bandes d'absorption caractéristiques sont données en nombre d'ondes σ exprimé en cm^{-1} .

L'intensité de ces bandes est désignés par des lettres :

F : Forte , **f** : faible , **m** : moyenne , **l** : large .

Les polymères insolubles dans les solvants organiques usuels sont dispersés dans du Bromure de Potassium (KBr) parfaitement sec, et le spectre est réalisé sur pastille Polymère / KBr .

Les spectres des polymères solubles (généralement dans le Chloroforme) sont obtenus sur pastille de NaCl (la solution polymérique est étalée sur la pastille de NaCl, et après évaporation du solvant, on obtient un film transparent de polymère sur la pastille).

VI-2-2-2 : Résonance Magnétique Nucléaire (RMN) :

Les structures chimiques de nos produits de synthèse ont été caractérisées par résonance magnétique nucléaire du ^1H et du ^{13}C .

La résonance du Carbone 13 est une technique particulièrement utilisée pour déterminer la structure des polymères et confirmer ainsi leur formules développées .

Le Solvant est généralement le Chloroforme Deutéié, additionné de 5% de Tétraméthylsilane (TMS), pris comme référence interne.

Les déplacements chimiques sont exprimés en ppm (partie pour million) par rapport au TMS ($\delta = 0$).

On indiquera dans les tableaux regroupant les déplacements chimiques δ (ppm) des différents monomères et polymères , leur multiplicité par les lettres :

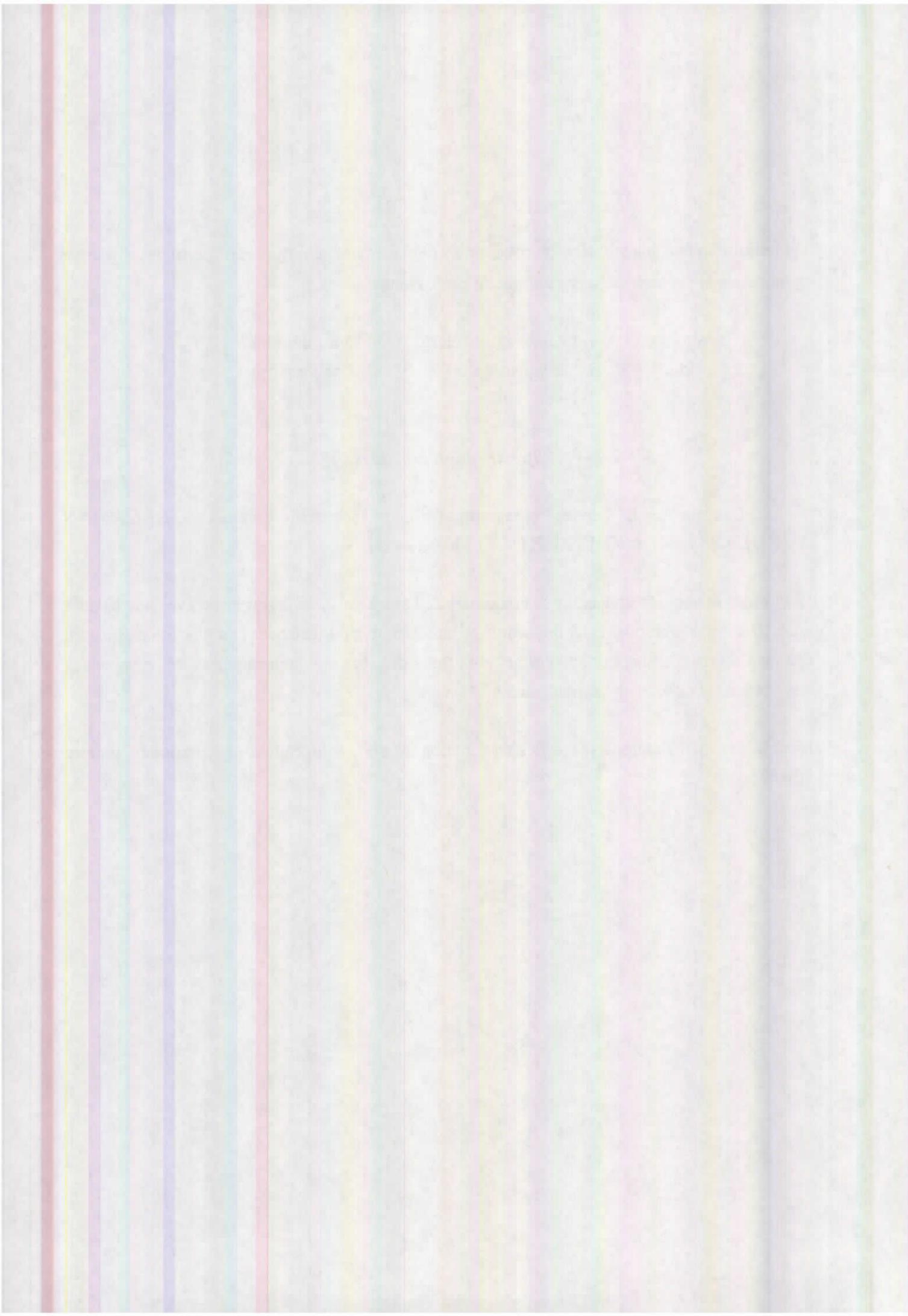
* s : singulet	* s.e : singulet élargi	* d : doublet.
* t : triplet	* q : quadruplet	* m' : multiplet.

VI-2-2-3 : Spectrophotométrie U.V :

Les spectres UV ont été enregistrés sur deux spectrophotomètres : le BECKMAN ACCULAB DBG et l'HITACHI U 1100.

Les pesées ont été effectuées sur des quantités de l'ordre du 10 milligrammes avec une balance au 1/10 000 de gramme, aussi nos résultats intéressants pour préciser l'emplacement spectral des maximums d'absorption, ne permettent , toutefois , pas une détermination très très précise des coefficients d'extinction moléculaire.

L'étude des modifications spectrales en fonction du pH , et du milieu enzymatique a pu être effectuée.



VI-3 : CHROMATOGRAPHIE PAR PERMEATION DE GEL (GPC) (108) :

La GPC est aussi appelée **filtration sur gel**, **chromatographie sur gel**, **chromatographie d'exclusion** ou encore **chromatographie sur tamis moléculaire**. Utilisée depuis une vingtaine d'années, c'est une méthode rapide et élégante, qui permet à la fois, de **fractionner** des échantillons de polymère et de déterminer les **masses moléculaires moyennes**.

Contrairement aux **méthodes de fractionnement** classiques basées sur la variation de solubilité des espèces macromoléculaires avec leur DP, la GPC conduit à un fractionnement suivant la **taille des macromolécules**, c'est à dire suivant l'ordre de grandeur de leur **volume hydrodynamique en solution**, car la connaissance de la distribution moléculaire d'un polymère est très importante pour expliquer certaines propriétés fondamentales : fluidité, caractéristiques mécaniques

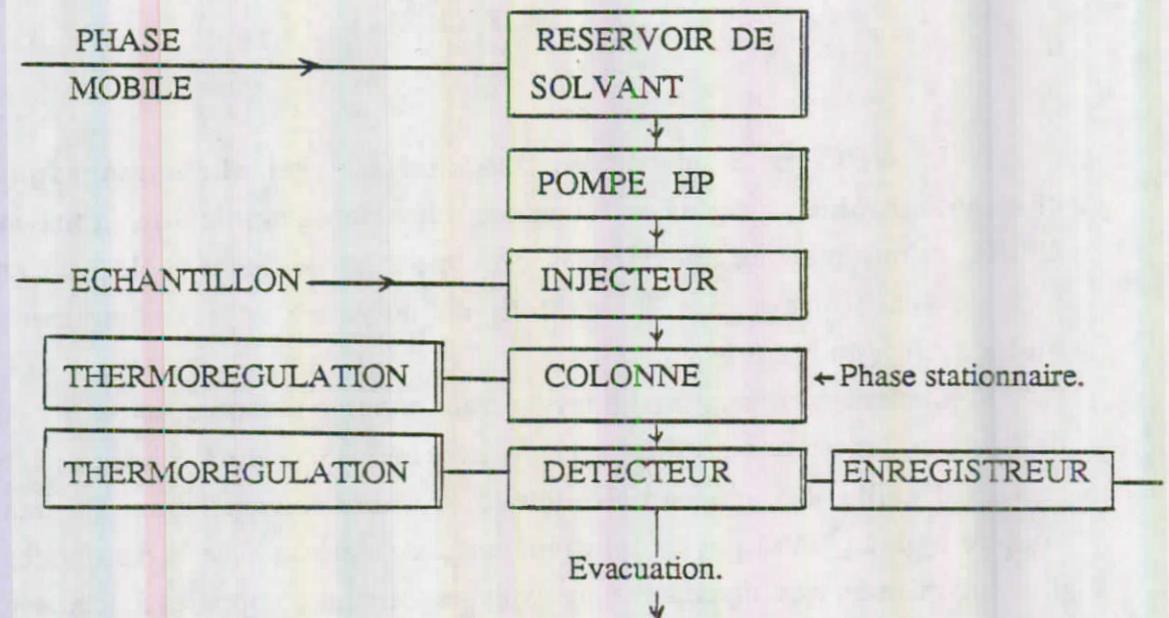
I : Principe de la GPC :

Cette méthode consiste à **éluer** une solution d'espèces chimiques de masses moléculaires différentes (par exemple, un **échantillon polymoléculaire de polymère**) dans une colonne contenant, en tant que **phase stationnaire**, des grains, le plus souvent sphériques, d'un **matériau** ou **gel** présentant une **structure poreuse** .

Dans cette méthode, on sépare suivant la **taille** des molécules, cette séparation est fondée sur leur **différence de pénétration** dans les **pores d'un gel de polymère réticulé et gonflé** (par exemple le polystyrène) ou également dans des **billes de Silice poreuse** ou de **verre** (dimensions de pores de 10 \AA à 10^6 \AA) .

Les molécules inférieures à une certaine dimension pénètrent et sont retardées, les autres s'écoulent dans les **interstices** avec le solvant, comme la taille est, en général, proportionnelle à la masse moléculaire, on peut obtenir un **fractionnement** des espèces .

II : Schéma général du dispositif expérimental :



Le gel est contenu dans une colonne, il suffit donc de calibrer cette dernière avec des échantillons de polymère de distribution étroite (polyoxyéthylène ou polystyrène) en fonction du volume d'éluion (volume écoulé entre l'injection et la sortie du détecteur) (Fig. 1).

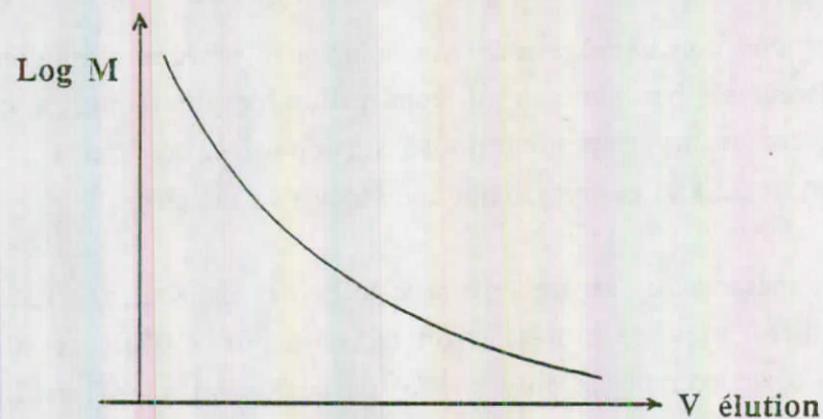


Fig. 1 : exemple de courbe d'étalonnage.

Le détecteur peut être un réfractomètre différentiel. On obtient les courbes suivantes (Fig.2), qui donnent une idée de la distribution des masses moléculaires. Il faut calculer, toutefois, les véritables courbes de distribution à partir de celles-ci.

Le solvant le plus couramment utilisé est le THF. La colonne chromatographique contient un gel constitué le plus souvent par un copolymère styrène-divinylbenzène fortement réticulé, pratiquement insoluble dans tous les solvants organiques.

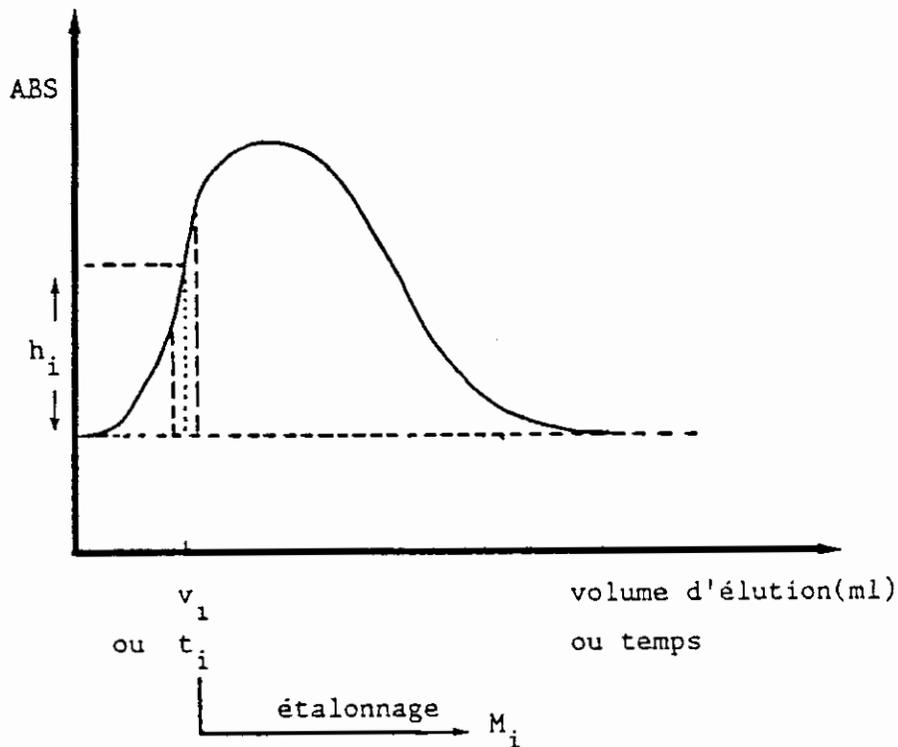


Fig.2 : exemple de courbe de distribution moléculaire.

La différence d'indice h_i ($h_i = n_i - n_0$, dans laquelle n_i est l'indice réfractométrique de la solution et n_0 celui du solvant) est proportionnelle à la concentration des molécules, et on connaît, grâce au volume d'élution (étalonnage), la taille (ou la masse moléculaire) des macromolécules.

A chaque tranche " i " , correspond un volume d'élution V_i qui permet de déterminer la masse molaire M_i de cette fraction du soluté. La hauteur h_i est proportionnelle à la concentration C_i en poids de la fraction de soluté.

$$h_i = k \cdot C_i$$

$$C_i = N_i \cdot M_i \quad h_i = k \cdot N_i \cdot M_i$$

N_i = Nombre de moles de soluté de masses molaires M_i

$$k \cdot N_i = h_i / M_i \quad \text{et} \quad k \cdot N_i \cdot M_i^2 = h_i \cdot M_i$$

Rappelons par ailleurs :

$$\overline{Mn} = \sum \cdot N_i \cdot M_i / \sum \cdot N_i = \sum \cdot C_i / \sum \cdot (C_i / M_i) \quad \text{et}$$

$$\overline{Mp} = \sum \cdot N_i \cdot M_i^2 / \sum \cdot N_i \cdot M_i = \sum \cdot C_i \cdot M_i / \sum \cdot C_i$$

\overline{Mn} : Masse Molaire moyenne en nombre.

\overline{Mp} : Masse Molaire moyenne en poids.

I : Indice de Polymolécularité égale à Mp / Mn .

$$\overline{Mn} = \sum \cdot N_i \cdot M_i / \sum \cdot N_i = \sum \cdot h_i / \sum \cdot (h_i / M_i) \quad \text{et}$$

$$\overline{Mp} = \sum \cdot C_i \cdot M_i / \sum C_i = \sum \cdot N_i \cdot M_i^2 / \sum \cdot N_i \cdot M_i = \sum \cdot h_i \cdot M_i / \sum \cdot h_i$$

Il suffit alors de faire un tableau à partir des courbes $h_i = f(M_i)$ et de calculer \overline{Mp} et \overline{Mn} au moyen des formules ci-dessus : (à défaut de programme informatique).

Fractions	M_i	h_i	h_i / M_i	$h_i \cdot M_i$
1	---	---	---	---
2	---	---	---	---
..	---	---	---	---
i	---	---	---	---
n	---	---	---	---
		$\sum h_i$	$\sum h_i / M_i$	$\sum h_i \cdot M_i$

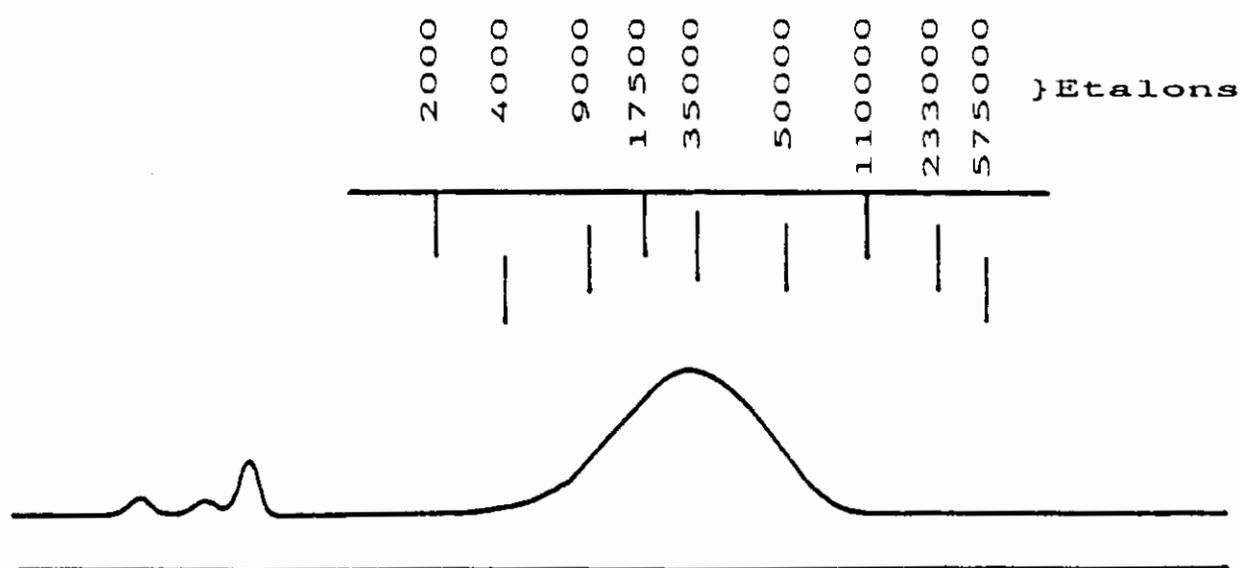
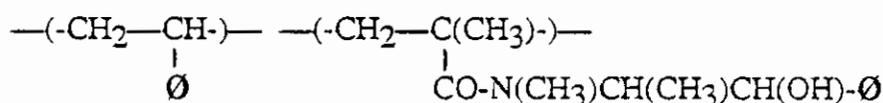
Dans notre travail, nous avons pu mesurer les masses molaires moyennes des divers polymères et copolymères étudiés, en solution dans du THF anhydre (4 mg de produit dans 2 ml de solvant) au moyen d'un appareil KNAUER, équipé d'un ensemble de colonnes ultrastyrigel 10^3 , 10^4 et 10^5 A .

L'Eluant a un débit de 0,7 à 0,8 ou 1,1 ml/mn, suivant les manipulations effectuées.

Les masses molaires moyennes en nombre (M_n) et en poids (M_p) sont déterminées par rapport à 9 polystyrènes étalons de masses comprises entre 2 000 et 575 000. Le détecteur est un spectrophotomètre U.V qui mesure l'absorbance à 254 nm de la solution.

La détermination des masses molaires a été réalisée par traitement informatique sur ordinateur Apple IIe .

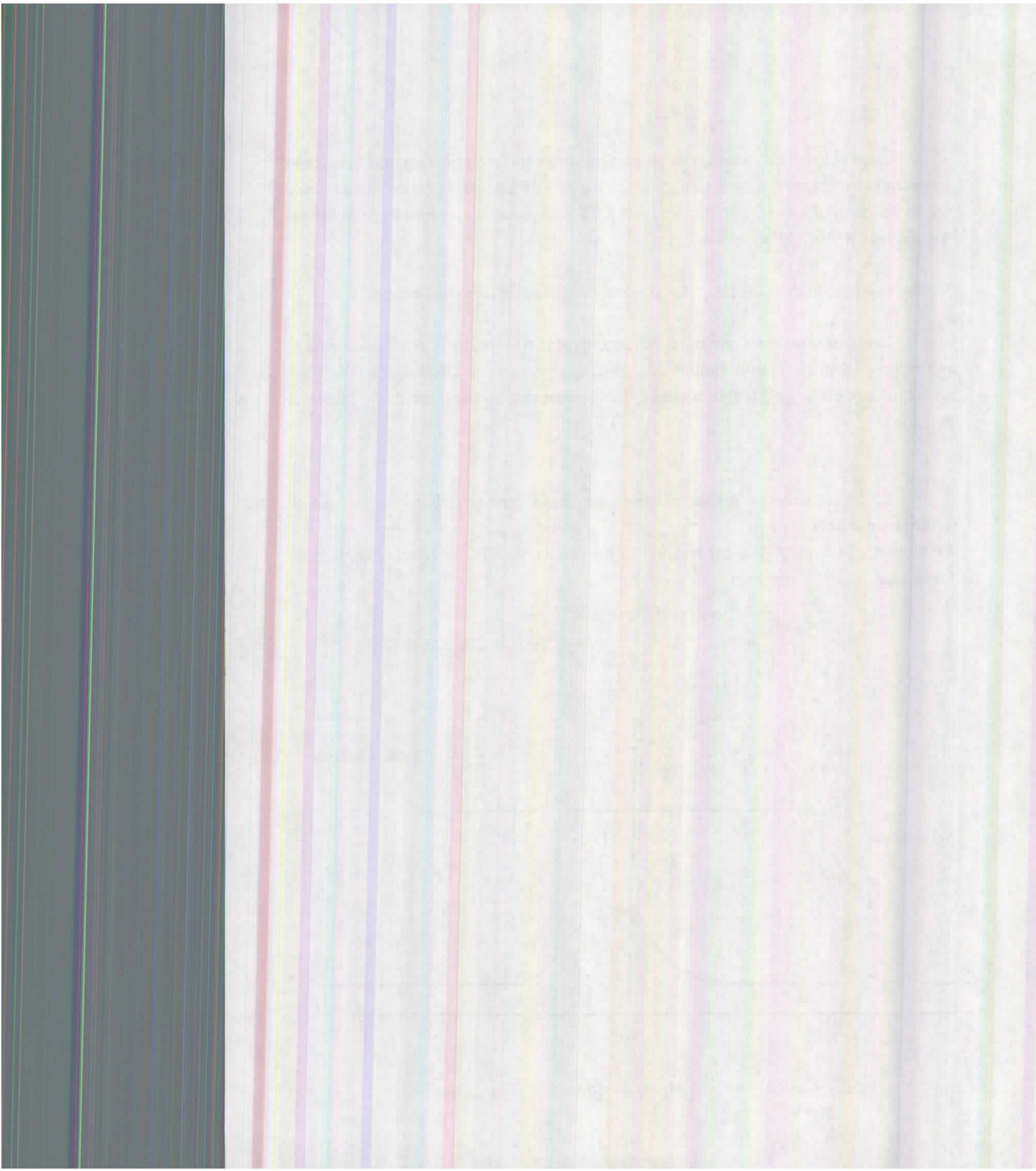
Donnons à titre d'exemple le chromatogramme obtenu par GPC, avec un échantillon du copolymère VIa₃:



$M_n = 34\ 000$

$M_p = 46\ 500$

$I = 1,36.$



VI-4 : ANALYSE PAR CALORIMETRIE DIFFERENTIELLE
(DSC) (Differentiel Scanning Calorimeter) (108).

Les températures de "**transition vitreuse : Tg** " ont été déterminées à l'aide d'un **calorimètre différentiel** programmé, le **DSC 101 SETARAM** , adapté particulièrement aux études du comportement thermique des polymères.

** Mise en évidence de la transition vitreuse :*

Un polymère à **basse** température est un **solide rigide et cassant**. Son **module de Young** dépasse 10^{10} dynes/cm² . Sous l'action d'une force, il n'y a pas ou presque pas d'**écoulement visqueux** dépendant du **temps** , c'est à dire de **fluage**.

Quand la température s'élève, ces propriétés varient lentement. Cependant, ayant atteint un certain domaine de température, on constate une **chute brutale** du **module** et une **augmentation** considérable du **phénomène de fluage**. Ces variations importantes se produisent dans un intervalle de **2 à 5** degrés sans pouvoir définir, quelle que soit la finesse des mesures, un point précis de transition.

Ce comportement est donc différent de celui rencontré lors de la fusion d'un cristal, qui est une transition de premier ordre.

Nous sommes ici en présence d'une **transition du deuxième ordre**, au cours de laquelle la vitesse d'évolution de divers paramètres, en fonction de la température, est fortement modifiée. La chaleur spécifique, par exemple, subira une **discontinuité** dans le cas d'une transition du premier ordre, alors que c'est seulement sa **dérivée première** qui subit une discontinuité dans le cas d'une transition de deuxième ordre.

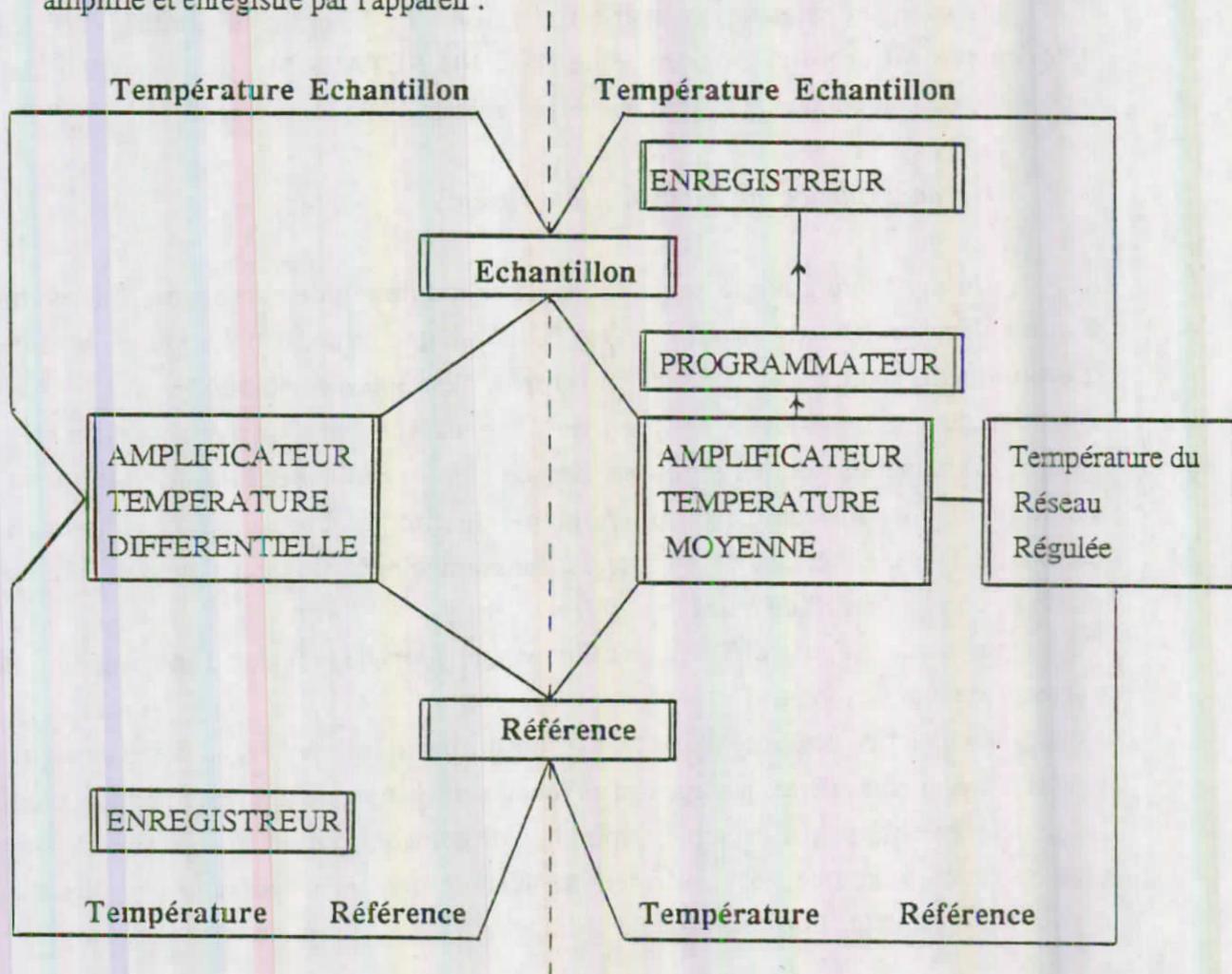
* Dans le cas des polymères, ce changement de la dérivée première de certains paramètres n'apparaît pas aussi brutal que dans une véritable transition du deuxième ordre. On a donc préféré appeler cette **transition** d'un nom spécifique : **la transition vitreuse** (point de passage entre l'état vitreux et l'état élastique).

Les changements de variation de la chaleur spécifique en fonction de la température ont été beaucoup utilisés sous la forme de l'**Analyse Calorimétrique Différentielle**.

Le **Tg** se manifeste par la présence d'un **décalage endothermique** sur le thermogramme.

*** Dispositif expérimental :**

Dans deux cellules de faibles volumes , sont placés un témoin (de propriétés thermiques simples et connues) et l'échantillon. En fonction de la température, les transitions de l'échantillon provoquent un déséquilibre thermique entre les deux cellules. Ce déséquilibre est amplifié et enregistré par l'appareil :



Les T_g des différents polymères supports étudiés ont été déterminés sur des échantillons de 15 à 20 mg, sous forme de poudres fines et parfaitement séchées pour assurer un bon contact thermique, avec une vitesse de chauffe de $10^\circ\text{K}/\text{minute}$, dans un domaine de température allant de -60°C à 220°C .

La température, qui est lue, est celle correspondant au programmeur, il existe un décalage entre la température enregistrée (T_p) et la température réelle de l'échantillon contenu dans la cellule (T_e).

Cette différence de température (ΔT) est fonction de la température et de la vitesse de chauffe programmées.

Elle peut être calculée par un étalonnage, et peut se mettre sous la forme :

$$\Delta T = T_p - T_e = a_0 + a_1 \cdot T_p + b_1 \cdot V$$

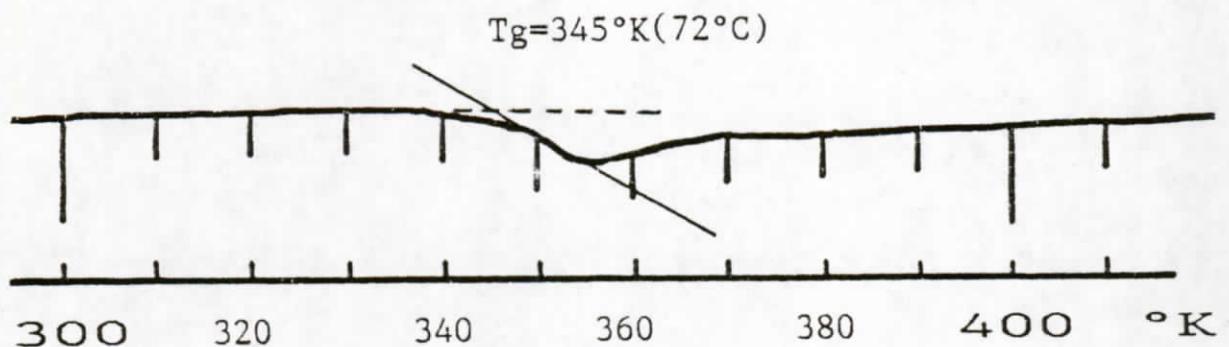
où T_p : est la température lue en $^{\circ}\text{K}$.

V : est la vitesse de chauffe en $^{\circ}\text{K} / \text{minute}$.

a_0 , a_1 , b_1 sont des coefficients de corrélations de température et sont propres à chaque appareil.

Dans notre cas : $a_0 = -4,6233$ $a_1 = +1,3133 \cdot 10^{-2}$ et $b_1 = +0,4837$.

Donnons à titre d'exemple le thermogramme obtenu par DSC avec un échantillon du copolymère Styrène/ N-L-Ephédrine-méthacrylamide (VIa₃) :



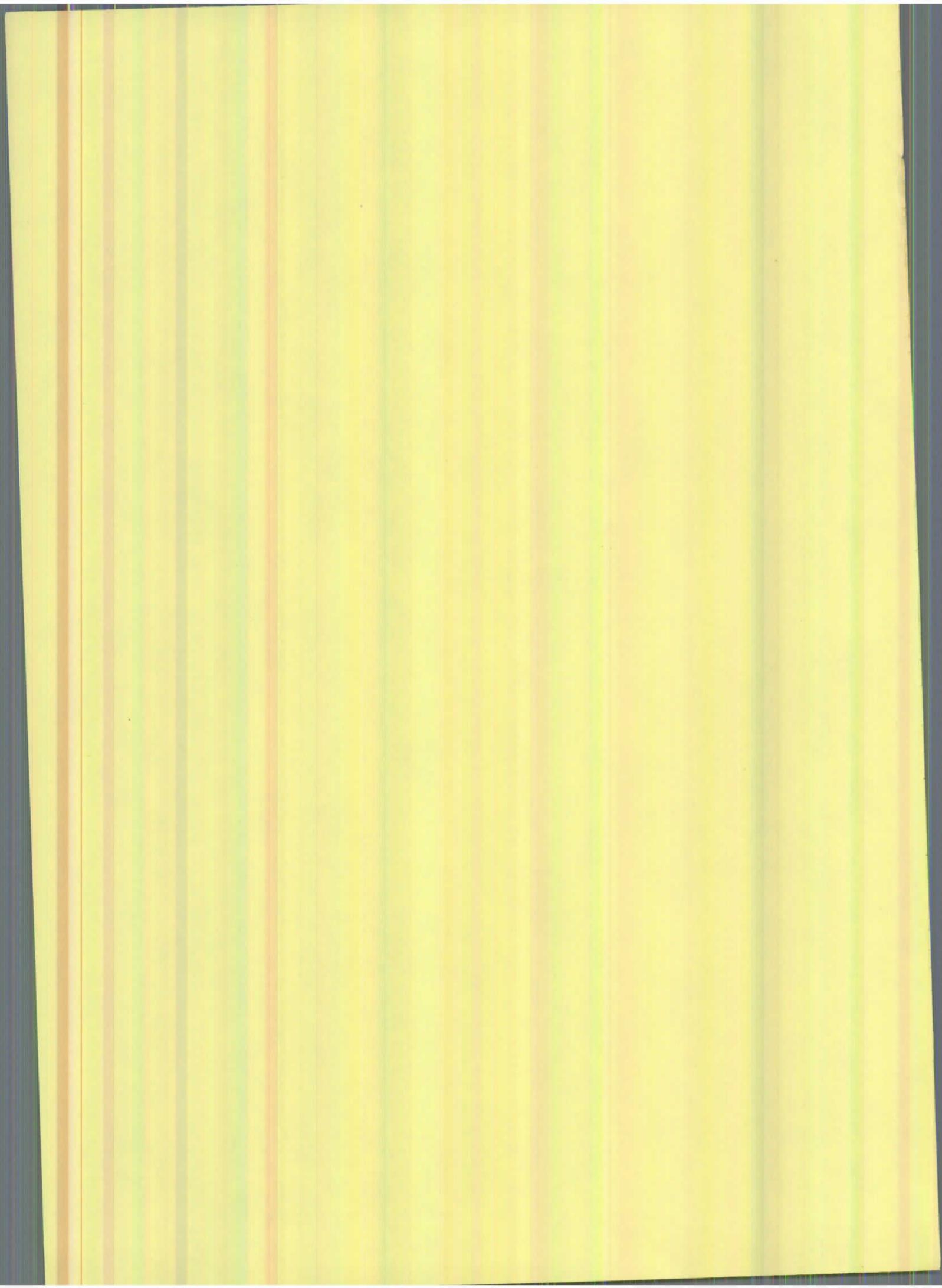
$$\Delta T = -4,6233 + 1,3133 \cdot 10^{-2} \cdot T_p + 0,4837 \cdot V$$

$$\Delta T = -4,6233 + 1,3133 \cdot 10^{-2} \cdot 345 + 0,4837 \cdot 10$$

$$\Delta T = 4,7445 \quad T_g = 345 - 4,74 - 273 = 67,25^{\circ}\text{C}.$$



Bibliographie



Références

- 1- R. Duncan et J. Kopecek, Soluble Synthetic Polymers as Potentiel Drug Carriers, *Advances in Polymer Science*, Vol.57, Springer-Verlag, Berlin , Heidelberg, pp.51-101 (1984).
- 2- A. Zaffaroni, Biomedical and Dental Application of Polymers, Ed. C.G. Gebelin, F.K. Koblitz, Vol.14, *Polymer Science and Technology*, New-York, Plenum Press (1981).
- 3- Y.W. Chien, *Novel Drug Delivery Systems: Fundamental Developmental Concepts and Biomedical Assessments*, Marcel Dekker Inc. New-York (1982).
- 4- A. Zaffaroni, *Pharm. J.* , 205, 400-402 (1970).
- 5- K. Heilmann, *Therapeutic Systems: Fundamental Development Concepts and Biomedical Assessments*, Marcel Dekker Inc., New-York (1982).
- 6- K. Heilmann, *Therapeutic Systems, Rate Controlled Drug Delivery, Concept and Development*, Thieme Stratton, New-York (1984).
- 7- B.Z. Weiner, M. Tahan et A. Zilkha, *J. of Medicinal Chem.*, 15, N°14, 410-413 (1972).
- 8- M. Tahan, N. Lander et A. Zilkha, *Israël J. of Chem.*, 11, 835 (1973).
- 9- J. Feijen, *Controlled Drug Delivery Based on the Use of Synthetic Polymers*, XIV Meeting of French Polymer Group, Rouen, Nov. 1984.
- 10- A. Droin, C. Chaumat, M. Rollet, J.L. Taverdet et J.M. Vergnaud, *Int. J. Pharm.*, 27, 233 - 244 (1985).
- 11- I. Malley, J. Bardon, M. Rollet, J.L. Taverdet et J.M. Vergnaud, *Drug Develop. and Ind. Pharm.*, 13, 67-69 (1987).
- 12- J.Y. Armand, F. Magnard, J. Bouzon, M. Rollet, J.L. Taverdet et J.M. Vergnaud, *Int. J. of Pharm.*, 40, 33-41 (1987).
- 13- M.B. Huglin et D. J. Sloan , *Die Angewandte Makromolek. Chem.*, 118, 197-202 (1983).

- 14- H.W. Gibson, F.C. Bailey et J.Y.C. Chu, *J. of Polym. Sci.*, Vol.17, 777-782 (1979).
- 15- H.W. Gibson, F.C. Bailey et J.Y.C. Chu, *J. of Polym. Sci.*, Vol.13, 1951-1955 (1975).
- 16- J. Drobnik, V. Saudek, J. Vlasak et J. Kalal, *J. of Polym. Sci.: Polymer Symposium* 66, 65-74 (1979).
- 17- Y. Nakatsuji, S. Furuyoshi, M. Okahara et K. Takemoto, *Makromol. Chem.*, 187, 105-109 (1986).
- 18- S. Watarai, *Polymer Bulletin*, 3, 291-296 (1980).
- 19- C.I. Simionescu et V. Percec, *Polymer Bulletin*, 2, 427-434 (1980).
- 20- V. Percec, D.C. Tocaciu, E. Man et C.I. Simionescu, *Polymer Bulletin*, 5, 233-238 (1981).
- 21- H. Ringsdorf, *J. of Polym. Sci., Symp.* 51, 135-153 (1975).
- 22- L.A. Carpino, H. Ringsdorf et H. Ritter, *Makromol. Chem.*, 177, 1631-1635 (1976).
- 23- V. Hofmann, M. Przybylsky, H. Ringsdorf et H. Ritter, *Makromol. Chem.*, 177, 1791-1813 (1976).
- 24- G.E. Zaïkov et V.S. Livshits, *Polym. Degrad. and Stab.*, 9, 41-50 (1984).
- 25- G.E. Zaïkov et A.L. Iordansky, *Polym. Degrad. and Stab.*, 15, 327-334 (1986).
- 26- N. Chafi, J.P. Montheard et J.M. Vergnaud, *Int. J. of Pharm.*, 45, 229-236 (1988).
- 27- N. Chafi, J.P. Montheard et J.M. Vergnaud, *Drug Develop. and Ind. Pharm.*, 15, 629-648 (1989).
- 28- N. Chafi, J.P. Montheard et J.M. Vergnaud, *Int. J. of Pharm.*, 52, 203-211 (1989).
- 29- J. Heller, *CRC Crit. Rev., Therapeutic Drug Carriers Systems*, 1, 39-90 (1984).

- 30- H. Fessy, J.P. Marty, F. Puisieux et J.T. Carstensen, *J. Pharm. Sci.*, 71, 749-752 (1982).
- 31- B. Focher, A. Marzetti, V. Sarto, P.L. Baltrame et P. Carmitti, *J. Appl. Polym. Sci.*, 29, 3329-3338 (1984).
- 32- B.Z. Weiner et A. Zilkha, *J. Med. Chem.*, 16, 573-574 (1973).
- 33- B.Z. Weiner, A. Zilkha, G. Porath et Y. Grunfeld, *Eur. J. Med. Chem.*, 11, 525-526 (1976).
- 34- B.Z. Weiner, A. Havron et A. Zilkha, *Isr. J. Chem.*, 12, 863-872 (1974).
- 35- S. Zalipsky, C. Gilon et A. Zilkha, *Eur. Polym. J.*, 19, 1177-1183 (1983).
- 36- F.F. Davis, T. Van Es et N.C. Polczuk, *Ger. Offen.*, 2, 433, 883 (1976).
- 37- C. Pinazzi, J.C. Rabadeux et A. Pleurdeau, *J. of Polym. Sci., Part C*, 15, 2909-2917 (1977).
- 38- G. Gramichon, P. Hemery, B. Raynal et S. Raynal, *J. of Polym. Sci., Chem. Ed.*, 20, 3255-3259 (1982).
- 39- V.A. Kropatchev, E.M. Lavrenteva, K.S. Podgorskaya et T. Semenova, *Viso Komol Soedin Ser. B.*, 11, 857-860 (1969); *Chem. Abstr.*, 72, 67642 (1970).
- 40- F.D. Popp, E. Cullen, R.B. Davis et W. Kirsch, *Notes*, Vol. 5, 398-403, Mars 1962.
- 41- A. Nganié, D. Derouet, A. Fernandez et C.P. Pinazzi, *Eur. Polym. J.*, Vol. 22, N° 6, 431-438 (1986).
- 42- Y. Tanaka, K. Noguchi, M. Kato, M. Shiraki et M. Ibonai, *Makromol. Chem.*, 178, 3253-3256 (1977).
- 43- C.I. Simionescu et V. Percec, *Polymer Bulletin*, 2, 51-56 (1980).
- 44- J.S. Roman et E.L. Madruga, *Polymer*, Vol. 30, 949-954, Mai 1989.

- 45- J.C. Meslard, L. Yean, F. Subira et J.P. Vairon, *Makromol. Chem.*, 187, 787-794 (1986).
- 46- G. Friedman, H. Aïchaoui et M. Brini, *Makromolek. Chem.*, 182, 337-347 (1981).
- 47- M. Przybylsky, H. Ringsdorf, C. Wilk, G. Volker et H.J. Hohorst, *Adv. Mass. Spectrom. Biochem. Med.*, 2, 19 (1977).
- 48- J.C. Brosse et J.C. Soutif, *Polym. Prepr., Am. Chem. Soc.*, 27, 7-8 (1986).
- 49- C. Pinazzi, J.P. Benoît, J.C. Rabadeux et A. Pleurdeau, *Eur. Polym. J.*, 15, 1069-1074 (1979).
- 50- B. Rihova, K. Ulbrich, J. Kopecek et P. Mancal, *Folia Microbiol.*, 28, 217-227 (1983).
- 51- J. Kopecek, *Recent Advances in Drug Delivery Systems*, Plenum Press, New-York (1984).
- 52- J. Kopecek et K. Ulbrich, *Prog. Polym. Sci.*, 9, 1-11 (1983).
- 53- R. Duncan, J.B. Lloyd, P. Rejmanova et J. Kopecek, *Makromolek. Chem., Suppl.*, 9, 3-10 (1985).
- 54- C.L. Mc Cormick, T. Nonaka et C. Brent Johnson, *Polymer*, Vol.29, 731-737 (1988).
- 55- J.S. Roman et B. Levenfeld, *Macromolecules*, 23, 423-427 (1990).
- 56- J. Brown, P. Goddard et K. Petrak, *J. Polym. Sci., Part C*, 27, 515-525 (1989).
- 57- Y. Okamoto, H. Hayashida et K. Hatada, *Polym. J.*, Vol. 21, 543-549 (1989).
- 58- H. Ringsdorf, *J. of Polym. Sci., Symp. N° 51*, 135-153 (1975).
- 59- L.A. Carpino, H. Ringsdorf et H. Ritter, *Makromol. Chem.*, 177, 1631-1635 (1976).
- 60- J. Kopecek, P. Rejmanova et V. Chytrý, *Makromol. Chem.*, 182, 799-809 (1981).

- 61- R. Duncan et J.B. Lloyd, *Recent Advances in Drug Delivery System*, p. 9, Plenum Press, New-York (1984).
- 62- G. Bauduin, D. Bondon, Y. Pietrasanta, B. Pucci et F. Vial-Reveillon, *Eur. J. Med. Chem.*, 14, 119-122 (1979).
- 63- G. Bauduin, D. Bondon, J. Martel, Y. Pietrasanta, B. Pucci, J.J. Serrano et C. François, *Makromol. Chem.*, 182, 2589-2603 (1981).
- 64- G. Bauduin, D. Bondon, J. Martel, Y. Pietrasanta et B. Pucci, *Makromol. Chem.*, 182, 773-784 (1981).
- 65- B. Pucci, B. Ragonnet et A.A. Pavia, *Eur. Polym. J.*, Vol. 24, N°11, 1087-1091 (1988).
- 66- Y. Pietrasanta et G. Rigal, *Eur. Polym. J.*, 10, 933-943 (1974).
- 67- B. Pucci, E. Guy, F.V. Reveillon et A.A. Pavia, *Eur. Polym. J.*, Vol. 24, N°11, 1077-1086 (1988).
- 68- C. Brossard, *Labo. Pharma. Prob. Techn.*, 30, 75-85 (1982).
- 69- D. Wouessidjewe, C. Brossard, J. J. Goujon, F. Puisieux et J.P. Devissaget, *Labo. Pharma. Prob. Techn.*, 32, 772-774 (1984).
- 70- Y. Capan, *Labo. Pharma. Prob. Techn.*, 31, 837-841 (1983).
- 71- C. Brossard, D. Lefort des Ylouses, D. Duchène, F. Puisieux et J. T. Carstensen, *J. Pharm. Sci.*, 72, 162-169 (1983).
- 72- P. Buri, *J. Suisse de Pharm.*, 114, 405-411 (1976).
- 73- S. Segot-Chicq, E. Teillaud et N.A. Peppas, *S. T. P. Pharma.*, 1, 25-36 (1985).
- 74- G. Odian, *Reactions of Polymers. Principles of Polymerization*, 2nd Ed., John Wiley, New -York (1981).
- 75- Röhm Pharma, *Eudragit RL et RS, Emploi dans l'Industrie Pharmaceutique*, Document Info. RL/RS, 1984.

- 108- F.W. Billmeyer Jr, Textbook of Polymer Science, 2nd Ed., A. Wiley, Interscience Publication, John Wiley & Sons, New-York, 1971.
- 109- J. Bellamy, The Infrared Spectra of Complex Molecules, John Wiley, 3rd Ed., New-York, 1975.
- 110- The Aldrich Library of Infrared Spectra, 2nd Ed., Charles J. Pouchert, Aldrich Chemical Company Inc., 1975.

TABLE DES MATIERES

2	INTRODUCTION GENERALE
6	PLAN DE THESE
11	INTRODUCTION SUR LES FORMES GALENIQUES
14	CHOIX DE LA MATRICE D'EUDRAGIT RL
15	CONDITIONS ET TECHNIQUES EXPERIMENTALES
16	CARACTERISTIQUES DES DIFFERENTS AGENTS ACTIFS CHOISIS.
18	CONDITIONS OPERATOIRES ET FACTEURS INFLUENCANTS LES TRANSFERTS DE MATIERES :
19	1 : L'Agitation.
20	2 : La Température .
20	3 : La Nature du milieu .
	MODE OPERATOIRE :
22	1 : Recherche de λ max .
22	2 : Calcul de ϵ .
	3 : Préparation :
23	3-1 : du polymère support.
23	3-2 : de la forme galénique.
	4 : Analyse des quantités transférées :
23	4-1 : Analyse des prélèvements par UV.
	4-2 : Calcul de la masse transférée :
24	* du polymère support .
24	* de la forme galénique.
	ETUDE THEORIQUE :
26	1 : Introduction.
27	2 : Lois de Fick et Coefficient de Diffusion .

PARTIE II

32 INTRODUCTION.

33 LES POLYANHYDRIDES (Résumé)

1 : Le 4-Méthoxy-Acide Benzoïque :

35 1-1: Synthèse et Caractérisation du monomère support 1C.

37 1-2: Synthèse et Caractérisation du polymère support 2C.

1-3: Cinétique et Diffusion :

39 a) Caractéristiques UV de l'agent actif.

40 b) Hydrolyse en milieu pH=1,2 du polymère 2C.

43 c) Diffusion du principe actif des formes galéniques.

46 1-4: Modélisation.

48 1-5: Conclusion.

2 : L'Acide o-Acétyle-Salicylique :

50 2-1 : Synthèse et Caractérisation du monomère support 1C.

52 2-2 : Synthèse et Caractérisation du polymère support 2C.

2-3 : Cinétique et Diffusion :

54 a) Caractéristiques UV de l'agent actif .

55 b) Caractéristiques des formes galéniques étudiées.

55 c) Hydrolyse du polymère support 2C dans pH=1,2.

57 d) Transfert du liquide dans les formes galéniques.

60 e) Libération de l'acide o-acétyle-salicylique dans le pH=1,2 par les formes galéniques .

62 2-4 : Modélisation.

65 2-5 : Conclusion

3- Le Salicylate de Sodium :

67 3-1 : Synthèse et Caractérisation des monomères supports.

70 3-2 : Synthèses et Caractérisations des polymères supports.

3-3 : Cinétique et Diffusion :

72 a) Caractéristiques UV du Salicylate de Sodium.

- 124 b) avec le Méthylméthacrylate .
- 126 c) avec le Styrène.
- 129 REACTION DE MODIFICATION DU 2-AMINO-THIAZOLE .
- 132 CINETIQUES DE LIBERATION DES PRINCIPES ACTIFS :
- 132 1- Introduction .
- 2- Résultats et Discussion sur :
- 134 2-1 : Hydrolyse des polymères IIa , IIb et IIIa , IIIb .
- 2-2 : Influence de la Masse Molaire Moyenne sur la cinétique de libération :
- 135 2-2-1 : Introduction .
- 137 2-2-2 : Polymérisation du monomère 4a .
- 139 2-2-3 : Hydrolyses des polymères supports IVa .
- 141 2-3 : Influence du Substrat .
- 142 2-4 : Influence de la Catalyse Enzymatique .
- 148 3- Hydrolyses des Copolymères Va₁ et Va₂ .
- 150 4- Hydrolyses des Copolymères VIa₁, VIa₂ et VIa₃ .
- 152 5- Hydrolyse du principe actif acétylé 7a .
- ETUDE COMPARATIVE DE LA DIFFUSION OU DU RELARGAGE DU
2-AMINO-THIAZOLE 1,3 :
- 153 1- Introduction .
- 154 2- Hydrolyses des polymères supports IIIa et IIIb, et du médicament acétylé 7a.
- 155 3- Hydrolyse des Formes Galéniques .
- 157 4- Hydrolyses des formes galéniques obtenues par la dispersion du polymère IIIb
dans une matrice d'Eudragit RL, avec et sans catalyse enzymatique .
- 159 5- Traitement et Modélisation mathématique.
- 165 6- Conclusion .
- 167 CONCLUSION GENERALE .

ANNEXES :

171	1- Rappel Polymérisation Radicalaire / Cinétique .
	2- Les Techniques Expérimentales d'Identification :
178	2-1 : La Microanalyse .
	2-2 : Les Techniques Spectrales :
179	2-2-1 : Spectroscopie Infrarouge (IR) .
179	2-2-2 : Résonance Magnétique Nucléaire (RMN) .
180	2-2-3 : Spectrophotométrie U.V .
181	3- Chromatographie par Perméation de Gel (GPC) .
186	4- Analyse Thermique Différentielle (DSC) .
190	5- Références .
198	6- Table des Figures .

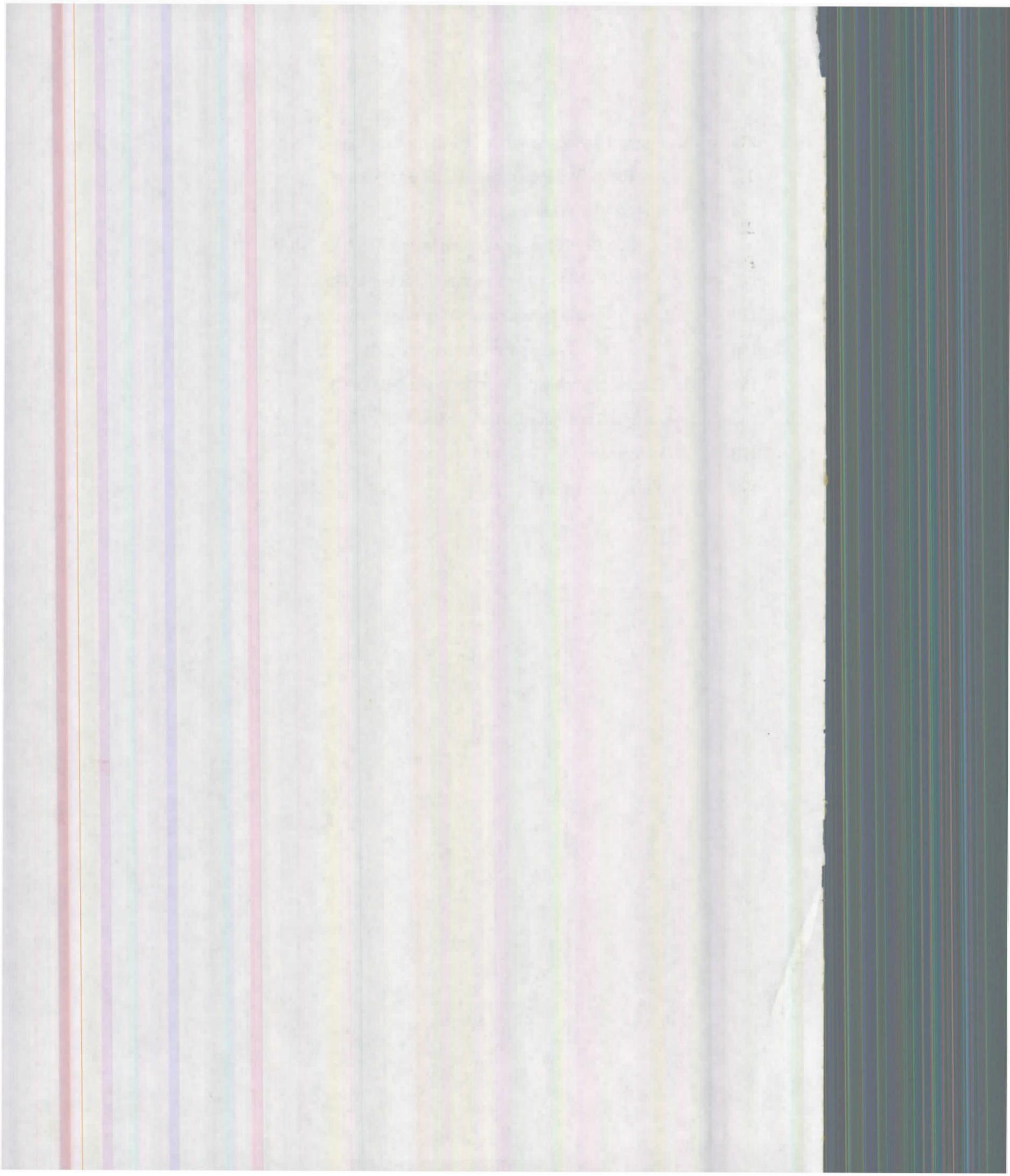


TABLE DES FIGURES

Partie I :

- 12 Fig.1 : Profil des concentrations plasmatiques obtenues à partir des différentes formes à libération modifiée.
- 21 Fig.2 : pH et Temps de séjour dans le tractus digestif .

Partie II :

le 4-Méthoxy-Acide Benzoïque :

- 41 Fig.1 : Cinétique de libération de l'acide du polymère 2C (n=1) dans du pH=1,2.
- 41 Fig.2 : Cinétique de libération de l'acide du polymère 2C (n=2) dans du pH=1,2.
- 42 Fig.3 : Pourcentage d'acide libéré par 2C en fonction de la racine carrée du temps.
- 44 Fig.4 : Pourcentage de liquide absorbé par les formes galéniques 100/00 , 60/40 , 50/50 en fonction du temps.
- 44 Fig.5 : Pourcentage d'acide libéré par les formes galéniques 100/00 , 60/40 ,50/50 en fonction du temps.
- 45 Fig.6 : Pourcentage d'acide libéré par les deux formes galéniques 60/40 et 50/50 en fonction de la racine carrée du temps .
- 45 Fig.7 : Pourcentage de liquide transféré dans les formes galéniques 100/00 , 60/40 et 50/50 en fonction de la racine carrée du temps.

l'Acide o-Acétyle-Salicylique :

- 56 Fig.1 : Cinétique de libération de l'acide du polymère 2C (n=1) dans du pH=1,2.
- 57 Fig.2 : Cinétique de libération de l'acide du polymère 2C (n=2) dans du pH=1,2.
- 58 Fig.3 : Pourcentage du liquide absorbé en fonction du temps (2 échelles de temps) par la forme galénique 60/40 (points expérimentaux sur courbe théorique).
- 58 Fig.4 : Pourcentage de liquide absorbé en fonction du temps (2 échelles de temps) par la forme galénique 50/50 (points expérimentaux sur courbe théorique).
- 59 Fig.5 : Pourcentage de liquide absorbé par les 3 formes galéniques 100/00 , 60/40 et 50/50 en fonction de la racine carrée du temps.
- 60 Fig.6 : Pourcentage d'acide libéré par le polymère 2C en fonction de la racine carrée du temps.
- 60 Fig.7 : Pourcentage d'acide libéré par les 2 formes galéniques 60/40 et 50/50 en fonction de la racine carrée du temps.
- 61 Fig.8 : Pourcentage d'acide libéré par la forme galénique 60/40 dans du pH=1,2, en fonction du temps (2 échelles de temps) (valeurs expérimentales sur courbe théorique).

- 61 Fig.9 : Pourcentage d'acide libéré par la forme galénique 50/50 dans du pH=1,2, en fonction du temps (2 échelles de temps),(valeurs expérimentales sur courbe théorique).
- 64 Fig.10 : M_t/M_∞ du liquide absorbé en fonction de la racine carrée du temps par les 2 formes galéniques 60/40 et 50/50 .
- 64 Fig.11 : M_t/M_∞ de l'acide libéré en fonction de la racine carrée du temps par les 2 formes galéniques 60/40 et 50/50 .

le Salicylate de Sodium :

- 75 Fig.1 : Cinétique de libération de l'acide salicylique du polymère 2C' dans du pH=1,2, en fonction du temps.
- 75 Fig.2 : Cinétique de libération de l'acide du polymère 2C' dans pH=1,2 (ordre de réaction $n=1$).
- 76 Fig.3 : Cinétique de libération de l'acide du polymère 2C' dans du pH=1,2 (ordre de réaction $n=2$) .
- 76 Fig.4 : Pourcentage d'acide libéré du polymère 2C', en fonction de la racine carrée du temps.
- 77 Fig.5 : Cinétiques de transfert de matières (acide et liquide) avec la forme galénique 70/30 dans du pH=1,2 (courbe théorique avec points expérimentaux).
- 78 Fig.6 : Cinétiques de transfert de matières (acide et liquide) avec la forme galénique 60/40 dans du pH=1,2 (courbe théorique avec points expérimentaux) .
- 78 Fig.7 : Cinétiques de transfert de matières (acide et liquide) avec la forme galénique 50/50 dans du pH=1,2 (courbe théorique avec points expérimentaux).
- 79 Fig.8 : Cinétiques de transfert de matières (acide et liquide) obtenues avec la forme galénique 50/50 dans du pH=8 (courbe théorique avec les valeurs expérimentales).
- 80 Fig.9 : Cinétiques de transfert de matières (acide et liquide) obtenues avec la forme galénique 70/30, lors d'une seconde immersion dans du pH=8.
- 81 Fig.10 : Pourcentage d'acide libéré en fonction du temps par ungalénique de composition 50/50: Eudragit + Polymère support (pH=1,2) ; Eudragit + Polymère support (pH=8) et Eudragit + Salicylate de Sodium (pH=1,2).
- 83 Fig.11 : M_t/M_∞ du liquide absorbé en fonction de la racine carrée du temps pour les 4 formes galéniques.
- 84 Fig.12 : M_t/M_∞ de l'acide libéré en fonction de la racine carrée du temps pour les 4 formes galéniques.
- 84 Fig.13 : M_t/M_∞ (acide et liquide) , en fonction de la racine carrée du temps pour la forme galénique 50/50 (Eudragit + Salicylate de Sodium) dans du pH=1,2.

CINETIQUES DE LIBERATION DES PRINCIPES ACTIFS :

- 134 Fig.1 : Pourcentage d'Aniline libérée en fonction du temps par les polymères supports IIa (pH=1,2) et IIb (pH=1,2 et pH=8).

- 140 Fig.2 : Pourcentage de la Phényléthylamine libérée en fonction du temps dans du pH=1,2 par les 8 polymères IVa.
- 144 Fig.3 : Pourcentage du 2-Amino-Thiazole libéré dans pH=1,2 en fonction du temps par le polymère IIIa , avec et sans catalyse enzymatique.
- 144 Fig.4 : Pourcentage du 2-Amino-Thiazole libéré en fonction du temps dans pH=1,2 par le polymère IIIb, avec et sans catalyse enzymatique.
- 145 Fig.5 : Pourcentage d'Aniline libérée en fonction de la racine carrée du temps par les polymères IIa (pH=1,2) et IIb (pH=1,2 et pH=8).
- 146 Fig.6 : Pourcentage du 2-Amino-Thiazole libéré par le polymère IIIa, en fonction de la racine carrée du temps , dans pH=1,2 , avec catalyse enzymatique.
- 146 Fig.7 : Pourcentage du 2-Amino-Thiazole libéré par le polymère IIIa, en fonction de la racine carrée du temps, dans du pH=1,2 et pH=8.
- 147 Fig.8 : Pourcentage de la Phényléthylamine libérée en fonction de la racine carrée du temps par les 8 polymères supports IVa , dans du pH=1,2 .

Copolymères :

- 149 - Pourcentage de Sulfanilamide libérée en fonction du temps, dans du pH=1,2, par les 2 copolymères Va1 , Va2 et le monomère support 5a .
- 151 - Pourcentage d'Ephédrine libérée en fonction du temps, dans dpH=1,2, par les 3 copolymères VIa1 , VIa2 , VIa3 et le monomère support 6a.

Principe actif acétylé (7a) :

- 152 - Pourcentage du 2-Amino-Thiazole libéré dans du pH=1,2 (avec et sans catalyse enzymatique), en fonction du temps par le principe actif acétylé 7a .

ETUDE COMPARATIVE DE LA DIFFUSION OU DU RELARGAGE DU 2-AMINO-THIAZOLE :

- 154 - Pourcentage du 2-Amino-Thiazole libéré dans du pH=1,2, par 7a , IIIa et IIIb, en fonction du temps .
- 156 - Pourcentage du 2-Amino-Thiazole libéré par les 2 formes galéniques 50/50 dans du pH=1,2, en fonction du temps.
- 157 - Pourcentage du 2-Amino-Thiazole libéré dans du pH=1,2 , en fonction du temps , par la forme galénique 50/50 , avec et sans catalyse enzymatique (1.5g/l).
- 158 - Pourcentage de liquide absorbé par les 2 formes galéniques 50/50 (avec et sans catalyse enzymatique) en fonction du temps .
- 160 Fig.1 : M_t/M_∞ (médicament et liquide) en fonction de la racine carrée du temps pour la forme galénique N°1, dans du pH=1,2.

- 161 Fig.2 : M_t/M_∞ (médicament et liquide) en fonction de la racine carrée du temps pour la forme galénique N°2, dans du pH=1,2 .
- 163 Fig.3 : Pourcentage de liquide absorbé en fonction du temps (2 échelles de temps) par la forme galénique 50/50 N°1 (courbe théorique et points expérimentaux) .
- 163 Fig.4 : Pourcentage de liquide absorbé en fonction du temps (2 échelles de temps) par la forme galénique 50/50 N°2 (courbe théorique et points expérimentaux).
- 164 Fig.5 : Pourcentage du 2-Amino-thiazole libéré , en fonction du temps, par la forme galénique 50/50 N°1 (2 échelles de temps, courbe théorique et points expérimentaux) .
- 164 Fig.6 : Pourcentage du 2-Amino-thiazole libéré, en fonction du temps par la forme galénique 50/50 N°2 (2 échelles de temps, courbe théorique et points expérimentaux).