

REPUBLIQUE ALGERIENNE DEMOCRATIQUE ET  
POPULAIRE  
MINISTERE DE L'ENSEIGNEMENT SUPERIEURE ET DE LA RECHERCHE  
SCIENTIFIQUE



**UNIVERSITE ABOU-BEKR BELKAID -  
TLEMCCEN**

**MEMOIRE**

Présenté à :

FACULTE DES SCIENCES – DEPARTEMENT DE CHIMIE

Pour l'obtention du diplôme de :

**MASTER EN CHIMIE**

Spécialité : Chimie des matériaux

Par :

**M<sup>elle</sup> BABA AHMED Narimen**  
**M<sup>elle</sup> BOUKLIKHA Fatiha**

Sur le thème

---

**Elaboration et caractérisation d'hydrogels à base de  
poly(HEMA) : Application à la libération contrôlée  
d'un agent anticancéreux**

---

Soutenu publiquement le 07 Juin 2023 à Tlemcen devant le jury composé de :

Mme Bedjaoui Lamia	Professeure	Université de Tlemcen	Présidente
Mr Ziani Cherif Hocine	Professeur	Université de Tlemcen	Examineur
Mme Bouchikhi Nouria	MRA	Centre de recherche CRAPC	Encadrante

# **Remerciements**

*Le travail présenté dans ce mémoire a été réalisé au laboratoire de recherche sur les macromolécules (LRM) de la faculté des sciences de l'université ABOU BAKR BELKAID Tlemcen, sous la direction de Mme ARRABECHE Khadidja, Professeur à l'université de Tlemcen, à qui nous adressons nos sincères remerciements.*

*Au terme de ce travail, nous saisissons cette occasion pour exprimer nos vifs remerciements tout d'abord à notre dieu ALLAH le tout puissant de nous avoir donné le courage, la volonté et la patience de mener à terme ce mémoire.*

*Nos grands remerciements à notre encadrante Mme BOUCHIKHI Nouria maitre de recherche 'A' au centre de recherche (CRAPC) pour l'intérêt qu'elle a porté à ce travail et pour son soutien ainsi que sa disponibilité et ses encouragements qui nous ont été très utiles pour mener à bien ce travail.*

*Nos sincères remerciements à Mme BEDJAOUI-ALACHAHER Lamia, Professeur à l'université ABOUBEKR BELKAID de Tlemcen, pour l'honneur qu'elle nous a fait en acceptant la présidence du jury.*

*Nos remerciements s'adressent aussi à Monsieur ZIANI CHERIF Houcine Professeur à l'université ABOUBEKR BELKAID de Tlemcen, Pour d'être intéressé à ce travail et avoir voulu l'examiner et le juger.*

*Nous tenons à exprimer nos gratitude à tous nos enseignants et professeurs pour la formation qu'ils nous ont dispensés pendant toute nos années d'études.*

*Je remercie également Mr BENABDELLAH Sidahmed, attaché des laboratoires, pour sa disponibilité, sa rigueur, son énergie, et ses compétences scientifiques qui nous ont tellement aidé pour effectuer notre travail.*

*Enfin, nous remercions nos deux familles, pour leur soutien moral et financier qui nous a aidé à réaliser ce travail.*

# *Dédicaces*

*Avec l'aide de dieu, j'ai pu réaliser ce modeste travail que je dédie :*

*A mes très chers parents qui m'ont encouragé d'aller en avant et qui m'ont donné tout leur amour pour prendre mes études, de leur soutien permanent durant toutes mes années d'études, leurs sacrifices illimités, leur réconfort moral, eux qui ont consenti tant d'effort pour mon éducation, mon instruction et pour me voir atteindre ce but. Que dieu les garde pour moi.*

*A mes chères sœurs et belle-sœur ainsi que mon cher frère pour leur dévouement, leur compréhension et leur grande tendresse, qui en plus de m'avoir encouragé tout au long de mes études, m'ont consacré beaucoup de temps et disponibilité, et qui par leur soutien, leurs conseils et leur amour, m'ont permis d'arriver jusqu'ici car ils ont toujours cru en moi, Merci de m'avoir toujours soutenu et merci pour tous les bons moments passés ensemble.*

*A ma famille et toutes les personnes que j'aime.*

*A mon encadrante Mme BOUCHIKHI Nouria.*

*A mon binôme BOUKLIKHA Fatiha*

*A toutes mes amies surtout qui m'ont toujours soutenu et m'encouragé au cours de la réalisation de ce mémoire, en leur espérant bonne continuation dans leurs travaux.*

*A tous ceux, qui de près ou de loin m'ont aidée pour mener à bien la réalisation de ce travail.*

***Narimen***

## *Je dédie ce mémoire*

*À mes chers parents qui ont sacrifié leur vie pour ma réussite et qui ont éclairé mon chemin  
avec leur conseils judicieux.*

*À ma sœur, ma confidente ma deuxième maman Leïla, ma source d'espoir et de tendresse.  
Je prie dieu le tout puissant pour qu'il accuse tes souhaits.*

*À mes sœurs et leurs époux, qui m'ont toujours soutenu.*

*À mon cher frère, qui a toujours donné un goût à ma vie.*

*À toi chère grand-mère, ceci est ma profonde gratitude pour ton éternel amour.*

*À ma nièce et mes neveux, source de joie.*

*À mon binôme Baba-Ahmed narimen, je te souhaite tout le succès que tu mérites dans ta  
vie.*

*À tout mes ami(e)s, en souvenir nos bons moments, et de tout ce qu'on a vécu ensemble.*

*Au lecteur.*

*Fatiha*

# Sommaire

<b>Introduction Générale .....</b>	<b>2</b>
------------------------------------	----------

## **Chapitre I : Recherche bibliographique**

I.1 Introduction .....	5
I.2 Le cancer.....	5
I.3 Le système de la libération contrôlée.....	6
I.4 Les hydrogels.....	7
I.4.1 Généralité.....	7
I.4.2 Classification des hydrogels .....	8
I.4.2.1 Les hydrogels chimiques.....	8
I.4.2.2 Les hydrogels physiques.....	8
I.4.2.3 Les hydrogels naturels.....	9
I.4.2.4 Les hydrogels synthétiques.....	9
I.4.2.5 Les hydrogels hybrides.....	10
I.4.2.6 Les hydrogels stimuli réactifs .....	11
I.4.2.7 Les structures des hydrogels .....	11
I.4.3 Les propriétés des hydrogels .....	14
I.5 Les méthodes de préparation des hydrogels .....	15
I.5.1 Polymérisation radicalaire.....	15
I.5.2 Réticulation photochimique.....	16
I.5.3 technique induite par irradiation.....	16
I.6 Application des hydrogels à la libération contrôlée de médicaments.....	17
I.6.1 Les mécanismes de la libération contrôlée.....	17
I.6.1.1 La libération par diffusion .....	17
I.6.1.2 La libération contrôlée par dégradation.....	18
I.6.2 La libération contrôlée d'un agent anti cancéreux par PHEMA.....	18
I.7 Conclusion .....	18

## **Chapitre II : Partie expérimentale**

II.1 Introduction.....	21
II.2 Matériels utilisés.....	21
II.3 Produits utilisés.....	22
II.4 Techniques d'analyses .....	23
II.4.1 Spectroscopies FTIR.....	23
II.4.2 L'analyse mécanique dynamique (DMA).....	27
II.4.3 La calorimétrie différentielle à balayage (DSC).....	28
II.4.4 L'étude de gonflement .....	29
II.4.5 La spectroscopie UV visible .....	30
II.5 Préparations des hydrogels .....	31
II.6 La caractérisation de la Doxorubicin par UV visible.....	34
II.7 Conclusion.....	35

## **Chapitre III : Résultat et discussion**

III.1 Introduction.....	37
III.2 La caractérisation des hydrogels obtenus par FTIR.....	37
III.3 Caractérisation de la température de la transition vitreuse.....	42
III.4 Caractérisation du comportement viscoélastique.....	43
III.5 Caractérisation du taux de gonflement.....	44
III.6 Application des hydrogels.....	46
III.6.1 L'étalonnage de la solution de Doxo.....	46
III.6.2 Test d'encapsulation de la solution de Doxo.....	47
III.6.3 La quantité de la solution de Doxo absorbée.....	47
III.6.4 L'étude de la cinétique de la libération de la solution de Doxo.....	49

<b>Conclusion générale.....</b>	<b>54</b>
---------------------------------	-----------



## Liste des abréviations

**Doxo** : Doxorubicin

**PVA** : L'alcool polyvinylique

**PEG** : Poléthylène glycol

**PHEMA** : Polyhydroxyéthylméthacrylate

**IPN** : Hydrogel à réseau de polymère interpénétré

**EGPEMA** : éthylène glycol phényl éther méthacrylate

**TPGEDA** : Tripropylène glycol diacrylate

**PBS** : Phosphate buffer

**FTIR** : Spectroscopie Infrarouge à Transformée de Fourier

**DMA** : L'analyse dynamique mécanique

**DSC** : La calorimétrie Différentielle à balayage

**UV-visible** : Spectroscopie ultraviolet visible

**Tg** : Température de transition vitreuse

**E'** : module de stockage

**E''** : module de perte

## Liste des figures

<b>Figure I.1</b> : La structure chimique de la doxorubicin (Doxo).....	6
<b>Figure I.2</b> : Les paramètres influençant sur le système de la libération contrôlée.....	6
<b>Figure I.3</b> : La structure de l'hydrogel.....	7
<b>Figure I.4</b> : Classification des hydrogels.....	8
<b>Figure I.5</b> : La structure chimique du PHEMA.....	10
<b>Figure I.6</b> : Schéma comparatif entre l'IPN complet et semi IPN.....	10
<b>Figure I.7</b> : La structure des microgels.....	12
<b>Figure I.8</b> : La structure des nanogels.....	12
<b>Figure I.9</b> : Les différentes structures des hydrogels multicouches.....	13
<b>Figure I.10</b> : Structure d'un hydrogel macroporeux.....	13
<b>Figure I.11</b> : La polymérisation radicalaire sous la lumière UV.....	16
<b>Figure I.12</b> : Schéma de mécanismes de libération par les hydrogels.....	17
<b>Figure I.13</b> : Schéma du mécanisme de libération de Doxo par gonflement.....	18
<b>Figure II.1</b> : Spectromètre IR-TF.....	24
<b>Figure II. 2</b> : Spectre IR du monomère HEMA.....	25
<b>Figure II.3</b> : Spectre du monomère EGPEMA.....	26
<b>Figure II.4</b> : Spectre de l'agent réticulant TPGDA.....	27
<b>Figure II.5</b> : Appareillage DMA.....	28
<b>Figure II.6</b> : Appareillage DSC.....	29
<b>Figure II.7</b> : La balance utilisée pour l'étude de gonflement .....	30
<b>Figure II.8</b> : Spectrophotomètre UV visible.....	31
<b>Figure II.9</b> : Moule de verre.....	32
<b>Figure II.10</b> : Protocole expérimentale suivi pour l'élaboration des hydrogels PHEMA.....	33

<b>Figure II.11</b> : Photographie des hydrogels obtenus.....	<b>33</b>
<b>Figure II.12</b> : Photographie des hydrogels secs. ....	<b>34</b>
<b>Figure II.13</b> : Solution de Doxorubicin, .....	<b>34</b>
<b>Figure II.14</b> : Spectre UV-Visible de la solution de Doxo (0.1mg/ml).....	<b>35</b>
<b>Figure III.1</b> : Spectres IR du mélange (HEMA+TPGDA), réseau PHEMA.....	<b>38</b>
<b>Figure III.2</b> : Spectres IR du mélange (HEMA+TPGDA+EGPEMA), réseau P (HEMA-EGPEMA 5%) .....	<b>39</b>
<b>Figure III.3</b> : Spectres IR des réseaux PHEMA, P(HEMA-EGPEMA 5%).....	<b>40</b>
<b>Figure III.4</b> : Thermogrammes DSC des réseaux P(HEMA), P(HEMA-co-EGPMA5%).....	<b>41</b>
<b>Figure III.5</b> : Evolution des modules de conservation E', E'' et Tangente $\delta$ en fonction de la température des réseau PHEMA.....	<b>42</b>
<b>Figure III.6</b> : Evolution des modules de conservation E' et de perte E'' et Tangente $\delta$ en fonction de la température du réseau P (HEMA- EGPEMA 5%).....	<b>43</b>
<b>Figure III.7</b> : Evolution du taux de gonflement des réseau PHEMA, P(HEMA-EGPEMA 5%) en fonction du temps.....	<b>44</b>
<b>Figure III.8</b> : La courbe d'étalonnage de la solution de Doxo.....	<b>45</b>
<b>Figure III.9</b> : Pastille PHEMA, Pastille P(HEMA-EGPEMA5%) après incubation dans 80 $\mu$ g/ml de Doxo.....	<b>46</b>
<b>Figure III.10</b> : Taux d'encapsulation de la solution de Doxo (80 $\mu$ g/ml).....	<b>47</b>
<b>Figure III.11</b> : La masse de la solution de Doxo absorbée par 1g d'hydrogel.....	<b>48</b>
<b>Figure III.12</b> : La libération contrôlée de la solution de Doxo en fonction du temps à pH=7.4 et à une T=37°C.....	<b>49</b>
<b>Figure III.13</b> : Les pastilles après 7 jours dans la solution de libération. a) PHEMA. (b) P (HEMA-EGPEMA 5%).....	<b>50</b>
<b>Figure III.14</b> : a) Spectre IR de la pastille PHEMA avant, après incubation et après libération. b) Agrandissement de la zone 600-850 $\text{cm}^{-1}$ .....	<b>51</b>



## Liste des tableaux

<b>Tableau II.1</b> : Matériels et équipements utilisés.....	<b>21</b>
<b>Tableau II.2</b> : Produits et réactifs utilisés.....	<b>23</b>
<b>Tableau II.3</b> : Les bandes caractéristiques du HEMA.....	<b>25</b>
<b>Tableau II.4</b> : Les bandes caractéristiques du monomère EGPEMA.....	<b>26</b>
<b>Tableau II.5</b> : Les bandes caractéristiques d'agent réticulant TPGDA.....	<b>27</b>
<b>Tableau II.6</b> : Composition des formulations photo-réactives initiales.....	<b>32</b>

# **Introduction Générale**

## Introduction Générale

---

Le cancer est une maladie caractérisée par la prolifération incontrôlée de cellules anormales qui peut envahir et endommager les tissus environnants. Il peut toucher n'importe quelle partie du corps et peut se propager à d'autres parties, rendant le traitement plus difficile. Les approches thérapeutiques habituelles se concentrent d'abord sur la chirurgie, puis sur la radiothérapie et la chimiothérapie [1].

La chimiothérapie est l'un des traitements les plus utilisés pour lutter contre cette maladie, l'inconvénient majeur de cette voie de traitement est qu'elle peut tuer même les cellules saines et causer des effets secondaires indésirables, tel que des nausées, des vomissements, une perte de cheveux, une fatigue et une susceptibilité accrue aux infections. Pour cela, l'utilisation des biomatériaux à base d'hydrogels comme système d'encapsulation et de libération contrôlée de médicaments a été proposée comme une alternative prometteuse à la chimiothérapie, en raison de leur structure tridimensionnelle qui est composée de matrice polymère hydrophile biocompatible dotée d'une excellente capacité d'absorption de l'eau et de leur propriété de gonflement en réponse à des stimuli (température, pH) [2].

Le poly Hydroxy Ethyl Methacrylate (PHEMA) est un matériau biocompatible qui peut encapsuler et libérer de manière contrôlée des médicaments anti-cancéreux. Avec la recherche continue et les progrès de la science et de la technologie, de nombreuses approches ont été proposées pour surmonter l'inconvénient de la libération instantanée "burst release" de médicaments par exemple l'incorporation des monomères hydrophobes dans un réseau hydrophile, dans ce cas les groupements hydrophobes peuvent limiter le taux de gonflement et par la suite retarder la vitesse de la libération de médicaments [3].

Notre grande motivation est de proposer un nouveau système de libération contrôlée contenant un monomère hydrophile et hydrophobe afin de protéger la Doxorubicine, et contrôler sa libération ce qui permet de réduire sa toxicité sur les organes sains.

Dans cette contribution, l'hydrogel PHEMA a été choisi comme système de libération de médicaments et le monomère EGPEMA comme molécule hydrophobe pour retarder la vitesse de libération de médicaments anti-cancéreux comme la Doxorubicine qui est largement utilisée pour le traitement de cancer du sein.

Ce manuscrit est organisé en trois chapitres :

## Introduction Générale

---

Le premier chapitre comporte des généralités sur les hydrogels en particulier la classification, les propriétés, quelques techniques d'élaboration ainsi que leur application à la libération contrôlée de médicaments.

Le deuxième chapitre présente les réactifs utilisés, la méthodologie employée pour la préparation des hydrogels PHEMA, P(HEMA-EGPEMA 5%) et les différentes techniques d'analyses utilisées pour la caractérisation des réactifs et les hydrogels obtenus

Le troisième chapitre expose et discute les résultats de la caractérisation physico-chimique des hydrogels PHEMA, P(HEMA-EGPEMA 5%) obtenus. Et l'étude de la cinétique de libération de médicament Doxorubicin. La conclusion générale regroupera les résultats marquants de ce travail et quelques perspectives.

**CHAPITRE I**  
**Recherche**  
**bibliographique**

### I.1 Introduction

Le développement de la chimie des polymères a donné naissance à de nouvelles formes pharmaceutiques pour l'administration et la libération contrôlée des agents anti cancéreux. Les hydrogels à base de poly (méthacrylate d'hydroxyéthyle) PHEMA sont des matériaux biocompatibles largement utilisés comme systèmes de libération contrôlée en raison de leurs propriétés compatibles. Dans ce chapitre on fait appel à des notions sur les hydrogels et leur application à la libération contrôlée.

### I.2 Le cancer

Le cancer présente des maladies provoquées par la transformation et la propagation excessive de cellules anormales. Les principales interventions pour traiter le cancer sont : la chirurgie, la radiothérapie et la chimiothérapie.

La chimiothérapie est un traitement majeur pour contrôler les tumeurs et pour prévenir la rechute, elle repose sur l'utilisation des médicaments tels que le paclitaxel, et la doxorubicin. L'inconvénient de celle-ci, est la production des effets secondaires comme la toxicité systémique. Minimiser cette toxicité des thérapies médicamenteuses contre le cancer tout en délivrant une dose efficace au site cible est un défi fondamental dans le traitement du cancer. Les approches traditionnelles d'administration de médicaments sont limitées par leur faible efficacité, biodistribution et la faible capacité de ciblage. Avec le développement de la découverte de médicaments, une grande attention a été accordée aux méthodes d'administration de ces substances actives [4].

La doxorubicin est un agent anticancéreux largement utilisé pour le traitement de plusieurs tumeurs tel que le cancer du sein. La molécule de Doxo provoque de la cardiotoxicité à cause de l'attaque des muscles du cœur par les espèces de l'oxygène libérées par la réaction d'oxydoréduction de la doxorubicin. La structure de la doxorubicin est présentée dans la figure I.1.

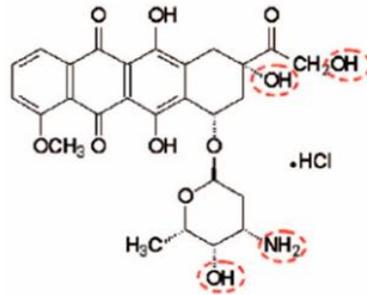


Figure I.1: La structure chimique de la doxorubicin [5].

### I.3 Les systèmes de la libération contrôlée

Très récemment, Les nouveaux systèmes à la libération contrôlée de médicaments (DDS) ont été développés, ils proviennent de l'expression « drug delivery systems » ; ce sont des systèmes thérapeutiques qui peuvent administrer et libérer des médicaments de manière prolongée à un rythme constant [6]. Plusieurs paramètres influent sur la conception de système de la libération contrôlée qui sont la nature des matériaux utilisés, la nature du principe actif, le mécanisme de la libération et la voie d'administration (figure I.2).

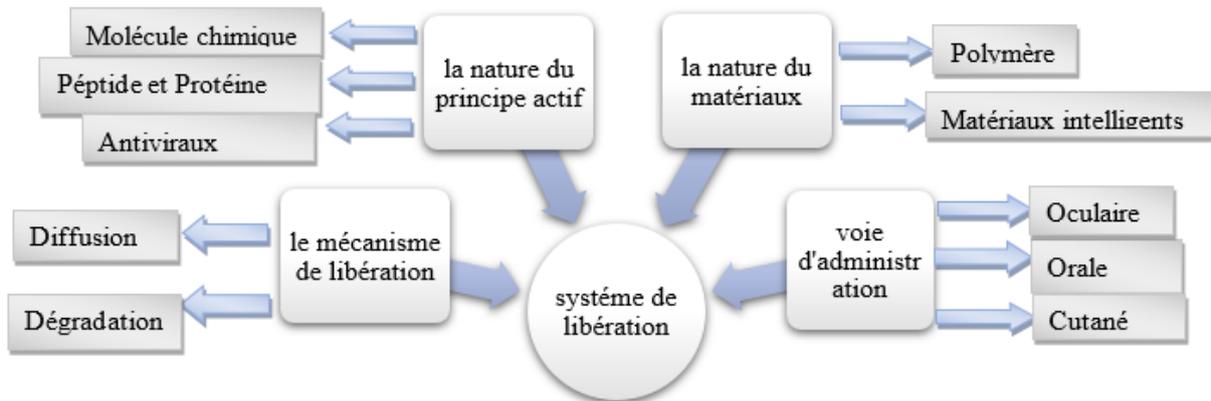


Figure I.2 : Les paramètres influençant la libération contrôlée [7].

Les systèmes de la libération contrôlée sont appliqués dans plusieurs traitements tels que le traitement d'asthme, le traitement des maladies cardiaques, et le traitement du cancer...

Les avantages du système de la libération contrôlée sont :

- Limitation des effets secondaires.
- Amélioration de l'efficacité des principes actifs.

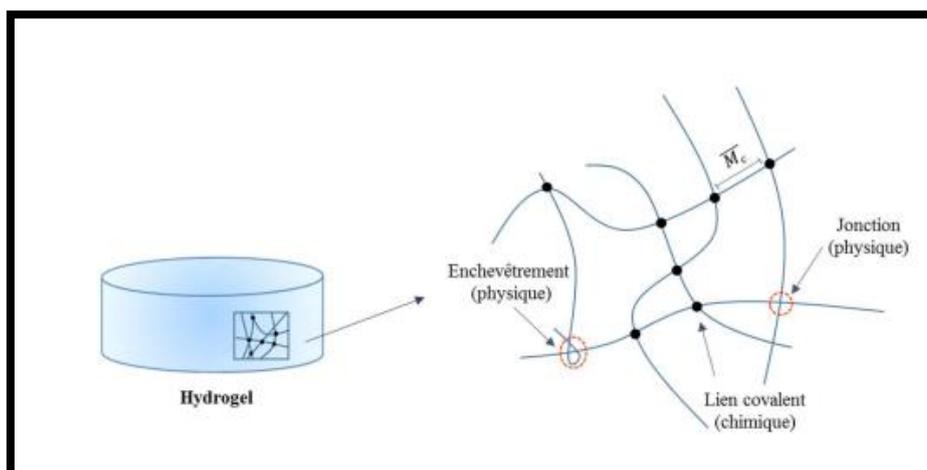
- Maintenir une concentration constante du composé thérapeutiquement actif dans le sang

Les différents systèmes d'administration et de la libération contrôlée de médicaments à base de polymères tels que les hydrogels ont donné un développement à la chimiothérapie. Les médicaments peuvent être contenus dans un réseau 3D réticulé de chaînes de polymères hydrophiles, ils ont la capacité de délivrer les médicaments sur le site de la tumeur de manière constante et efficace [8].

### I.4 Les hydrogels

#### I.4.1 Généralités

D'après Lee al. et selon SciFinder, le mot « hydrogel » est apparu pour la première fois dans un article publié en 1894.[9] Les hydrogels sont des gels en forme de réseau tridimensionnel constitués de chaînes de polymères hydrophiles réticulés qui sont perméables à l'eau ou à des fluides sans dissociation et sans perdre leur structure. La caractéristique principale des hydrogels est leur capacité à gonfler, ils se comportent comme des matériaux intelligents à cause de leur propriété de réponse à des stimuli tels que le pH, la température et les enzymes. En raison de leur porosité, ils peuvent être appliqués dans plusieurs domaines tels que le domaine pharmaceutique comme systèmes d'administration et libération contrôlée de médicaments [10]. À l'échelle macroscopique, les hydrogels sont des matériaux souples à base de matrice solide, leur structure réticulée qui est déterminée par trois paramètres : la fraction volumique, la masse molaire  $M_c$  et la distance entre les nœuds, est obtenue par réticulation chimique ou réticulation physique. La figure I.3 présente la structure réticulée des hydrogels :

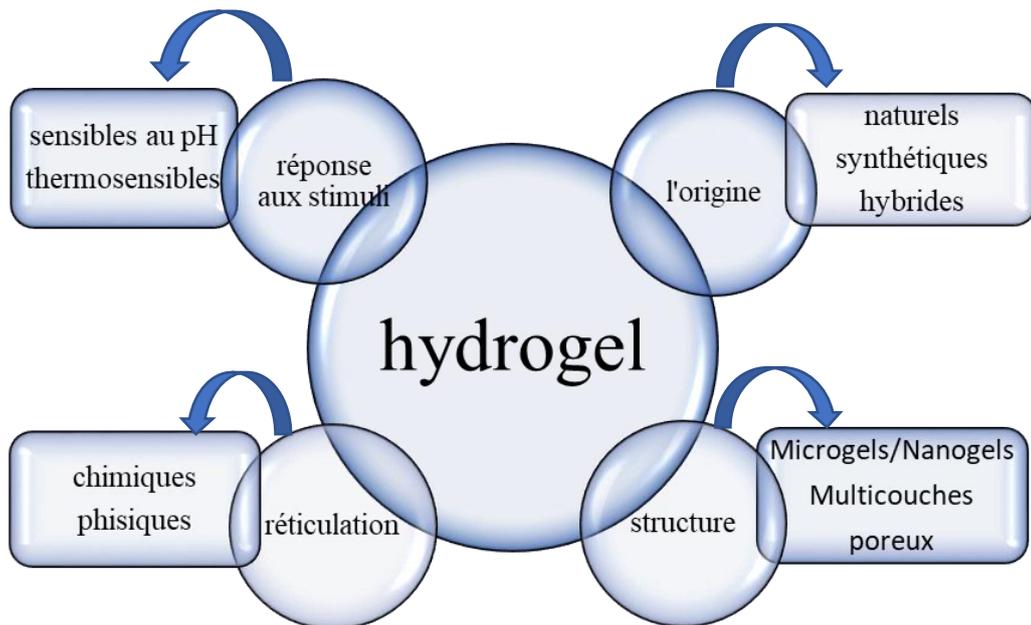


**Figure I.3 :** La structure de l'hydrogel [11].

## I.4.2 Classification des hydrogels

Les hydrogels sont classés selon :

- L'origine (naturels, synthétiques, hybrides)
- La composition (homopolymères, copolymères)
- La réticulation (chimiques ou physiques)
- La réponse aux stimuli (sensibles au pH, thermosensibles)
- La structure (microgels/nanogels, multicouches, poreux)



**Figure I.4 :** Classification des hydrogels.

### I.4.2.1 Les hydrogels chimiques

Les hydrogels chimiques sont des réseaux formés de chaînes polymères hydrophiles réticulées entre elles par des liaisons covalentes et permanentes, ce qui donne une structure élastique. Ils sont obtenus par la polymérisation radicalaire des monomères ou par la réticulation des chaînes de polymères.

### I.4.2.2 Les hydrogels physiques

Les hydrogels physiques sont des gels formés de chaînes de polymères réticulées de manière non covalente, ils sont obtenus par des interactions physiques telles que la liaison hydrogène, et les interactions ioniques. Ils sont classés en deux catégories, les hydrogels

physiques forts et les hydrogels physiques faibles. Les hydrogels physiques forts sont caractérisés par leur structure lamellaire ou en hélice, les chaînes sont liées par des liaisons physiques fortes et permanentes, ils sont similaires aux gels chimiques. Dans les hydrogels physiques faibles, la réticulation est formée par les interactions faibles et non permanentes entre les chaînes.

### **I.4.2.3 Les hydrogels naturels**

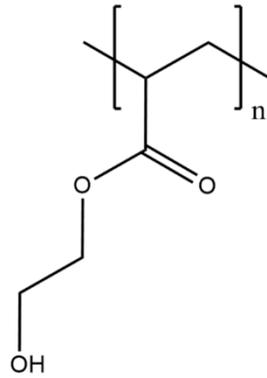
Les hydrogels naturels sont constitués de polymères d'origine naturelle, leurs propriétés importantes sont la biodégradabilité et la biocompatibilité et ils ont une forte adhésion cellulaire. En tenant compte de ces propriétés on peut citer les hydrogels à base de polysaccharides comme, le chitosane, l'alginate et la cellulose, ainsi que les hydrogels à base de protéine comme le collagène, la fibrine, et l'acide hyaluronique.

### **I.4.2.4 Les hydrogels synthétiques**

Les hydrogels synthétiques sont des réseaux tridimensionnels constitués soit de chaînes d'homopolymères obtenus par polymérisation d'un seul monomère hydrophile, tels que le PVA, le PEG et le PHEMA. Ou de chaînes de copolymères qui sont constituées au moins de deux types de monomère dont l'un est hydrophile et le deuxième est hydrophobe.

En 1960, Wichterle et Lim ont synthétisé le premier hydrogel poly (2-hydroxyethyl méthacrylate) PHEMA dans le cadre du développement des lentilles de contact [12]. C'est un matériau hydrophile, biocompatible, transparent et non dégradé, résistant à la fissuration. Ils permettent la diffusion des liquides et ils sont caractérisés par leurs propriétés mécaniques, optiques, perméabilité à l'eau et à l'oxygène et par leur comportement de gonflement.

Les hydrogels PHEMA poreux sont obtenus par polymérisation thermique ou photochimique du monomère HEMA en présence d'eau [13]. Au fil des années, le PHEMA a été utilisé dans le domaine de recherche anti cancéreuse comme système d'administration de médicament [14]. La figure I.5 présente la structure chimique du PHEMA.

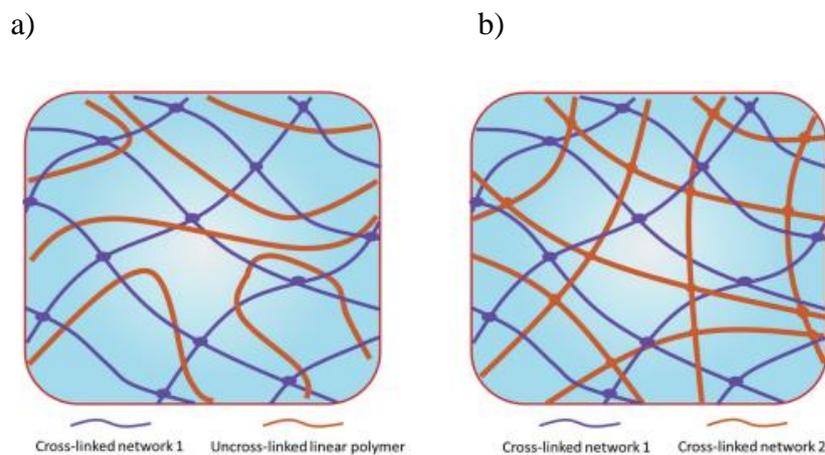


**Figure I.5 :** La structure chimique du PHEMA.

#### I.4.2.5 Les hydrogels hybrides

Les hydrogels hybrides par définition sont des matériaux composés de chaînes de polymère dont les monomères sont assemblés en bloc. Il existe plusieurs types d'hydrogels tels que les hydrogels à réseau de polymères interpénétrés IPN (figure I.6)

Les hydrogels à réseau de polymères interpénétrés (IPN) sont classés selon la structure en IPN complet et semi IPN, le premier est un polymère composé de deux ou plusieurs réseaux qui sont partiellement enchevêtrés mais qui ne sont pas liés par covalence et ne peuvent pas être séparés sans rupture de la liaison chimique (figure I.6.b). Pour les semi IPN l'un des composants est linéaire et l'autre réticulé (figure I.6.a). La principale caractéristique du réseau semi IPN est la séparation des chaînes linéaires du réseau sans rupture [15]. Dans le cas du réseau IPN complet la structure enchevêtrée rend les composants miscibles et donc leur efficacité sera assimilée.



**Figure I.6 :** Schéma comparatif entre l'IPN complet et semi IPN [16]

a) Semi IPN, b) IPN.

### **I.4.2.6 Les hydrogels stimuli-réactifs**

Les hydrogels stimuli-réactifs ont récemment reçu un grand intérêt pour le développement de matériaux utilisés dans différents domaines. Ils sont classés comme matériaux intelligents « smart Materials » en raison de leur réponse à des stimuli tels que le pH, les enzymes, la chaleur et la lumière, leurs réponses possibles sont le changement de phase ou de volume [17].

Les hydrogels sensibles au pH sont des matériaux constitués des groupes acides ou bases dans la chaîne polymère, ils présentent des propriétés physiques ou chimiques adaptées à un domaine de pH. Ils sont caractérisés par leur propriété de gonflement en réponse au pH ; Certains hydrogels se dégradent en réponse au pH comme les polysaccharides.

Les hydrogels thermosensibles sont des hydrogels qui peuvent changer leur phase sol-gel en changeant la température, à cause d'un déséquilibre entre les chaînes de polymères hydrophobes et les chaînes hydrophiles. La transition sol-gel est une transition pour laquelle l'hydrogel se transforme de l'état liquide à l'état gel à des températures élevées à cause des interactions hydrophobes.

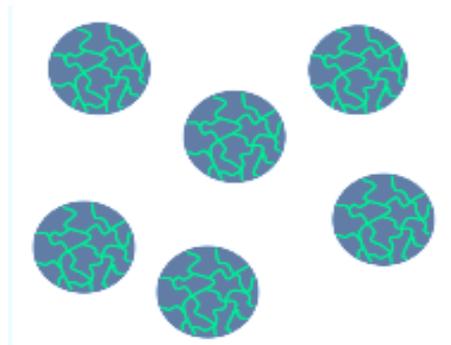
Les hydrogels injectables sont thermosensibles des mélanges de polymère qui ont la propriété de transition sol-gel. Les hydrogels injectables comprennent les hydrogels à base d'acide hyaluronique, à base de collagène et à base de gélatine.

### **I.4.2.7 Les structures des hydrogels**

Les hydrogels sont classés en trois catégories en fonction de leur forme : les macro gels sous forme de sphères, d'éponges, matrices, films, fibres et les microgels et les nanogels. En raison de leur forme et taille, ils peuvent être appliqués dans différents domaines.

#### **□ Les microgels**

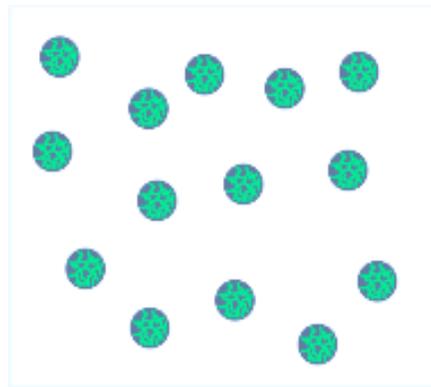
Les microgels sont des particules de taille micrométrique dispersés de façon colloïdale. Ils ont des propriétés importantes telles que la fonctionnalisation, la souplesse, la déformabilité, la perméabilité, la réponse aux stimuli et le gonflement. Les microgels sont obtenus par la polymérisation en émulsion [18]. En raison de la fonctionnalisation de leur surface ou de leur intérieur, ils peuvent se lier avec différentes fonctions en plus de leur structure ouverte à l'état gonflé permettant la diffusion des molécules à l'intérieur. La structure des microgels est présentée dans la figure I.7.



**Figure I.7 :** La structure des microgels.

#### Les nanogels

Les nanogels sont des particules de taille nanométrique. En raison de leur taille nanométrique, ils peuvent pénétrer facilement dans l'organisme. Les nanogels sont appliqués dans le domaine pharmaceutique comme un administrateur de médicament à cause de leur taille, de leur biodégradabilité de leur grande surface et la longue durée de circulation dans le sang. [19]. La structure des nanogels est présentée dans la figure I.8.



**Figure I.8 :** La structure des nanogels.

#### Les hydrogels multicouches

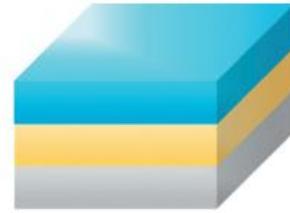
Les hydrogels multicouches sont caractérisés par une structure complexe. En raison de leurs caractéristiques, les hydrogels multicouches sont obtenus sous forme de particules ou de sphères, de fibres ou de membranes. Les différentes structures des hydrogels multicouches sont présentées dans la figure I.9 [20].



Nano/Microgel



Hydrogel fibreux

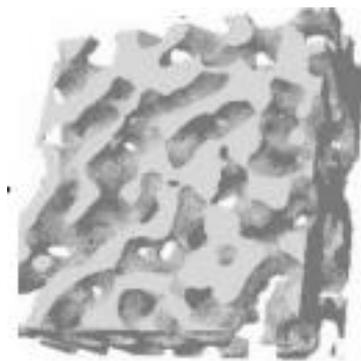


Hydrogel membranaire

**Figure I.9 :** Les différentes structures des hydrogels multicouches.

### ☐ Les hydrogels poreux

Les hydrogels poreux sont des réseaux poreux réticulés et absorbants de l'eau. Leur propriété de gonflement fait de ces hydrogels des matériaux efficaces pour certaines applications telles que la libération contrôlée de médicament [21]. La structure poreuse des hydrogels forme un canal capillaire par lequel l'hydrogel absorbe l'eau, ainsi qu'elle augmente la surface spécifique, ce qui favorise la diffusion des molécules dans le réseau. Les hydrogels sont classés en trois catégories : les hydrogels microporeux (10-100nm), les hydrogels macroporeux (100 nm-10  $\mu\text{m}$ ) et les hydrogels super macroporeux (supérieur à 10  $\mu\text{m}$ ) (Figure I.10).



**Figure I.10 :** Structure d'un hydrogel macroporeux [22].

### I.4.3 Les propriétés des hydrogels

Les hydrogels ont des propriétés importantes telles que la biodégradabilité, la biocompatibilité, les propriétés mécaniques, le gonflement, la porosité et la réponse à des stimuli. Ces propriétés sont décrites ci-dessous :

#### ❖ La biodégradabilité

La biodégradabilité est la décomposition des matières par les organismes vivants. La dégradation des hydrogels se fait par la bio-absorption par l'hydrolyse chimique, par la solubilisation en fonction de la température et du pH [23] et par l'hydrolyse enzymatique [24]. La biodégradabilité dépend des molécules incluses dans le système et de la manière dont elles sont préparées.

#### ❖ Les propriétés mécaniques

Les propriétés mécaniques des hydrogels sont très importantes pour le choix du matériau à utiliser dans une application spécifique. Ses propriétés se résument dans la résistance à la traction, le pourcentage d'allongement à la rupture, la ténacité ainsi que la viscoélasticité qui est composée de deux propriétés, la viscosité qui est définie par la mobilité de l'eau dans le réseau et l'élasticité qui provient du polymère [25].

#### ❖ La porosité

La porosité est une propriété qui détermine la taille des pores des hydrogels, Celle-ci influe sur le gonflement et la libération des médicaments [26]. Les hydrogels fortement poreux sont très perméables à différents types de médicaments qui seront administrés à l'endroit spécifié dans des conditions contrôlées.

#### ❖ Le gonflement

Les hydrogels peuvent absorber une grande quantité d'eau sans rupture, ils sont caractérisés par leur propriété de gonflement qui dépend de plusieurs paramètres tels que, la force ionique, la réticulation, les hydrogels fortement réticulés gonflent moins [27], ainsi que la structure chimique. Les hydrogels constitués des groupes hydrophobes sont moins gonflants par rapport aux hydrogels qui contiennent des groupes hydrophiles [28].

#### ❖ La biocompatibilité

La biocompatibilité désigne la capacité d'un matériau à être utilisé dans un milieu biologique sans produire de réaction, elle est composée de deux éléments qui sont la bio

fonctionnalité pour assurer la fonction qui lui est demandée et la biosécurité. Elle caractérise les hydrogels pour l'application dans le domaine biomédical [29]. Parmi les hydrogels biocompatibles, il existe le poly (acide méthacrylique) et le poly (acide acrylique) ainsi que les polysaccharides naturels.

### **I.5 Les méthodes de préparation des hydrogels**

#### **I.5.1 Polymérisation radicalaire**

La polymérisation radicalaire est une polymérisation en chaîne qui produit des hydrogels chimiques, elle se fait en trois étapes : l'initiation, la propagation et la terminaison. Les techniques de polymérisation radicalaire comprennent la polymérisation en masse, la polymérisation en solution et la polymérisation en émulsion. La figure I.11 présente la polymérisation radicalaire par la lumière UV.

La polymérisation en masse consiste à polymériser le monomère liquide en présence d'un initiateur soluble et d'agent réticulant.

Les avantages de cette méthode sont :

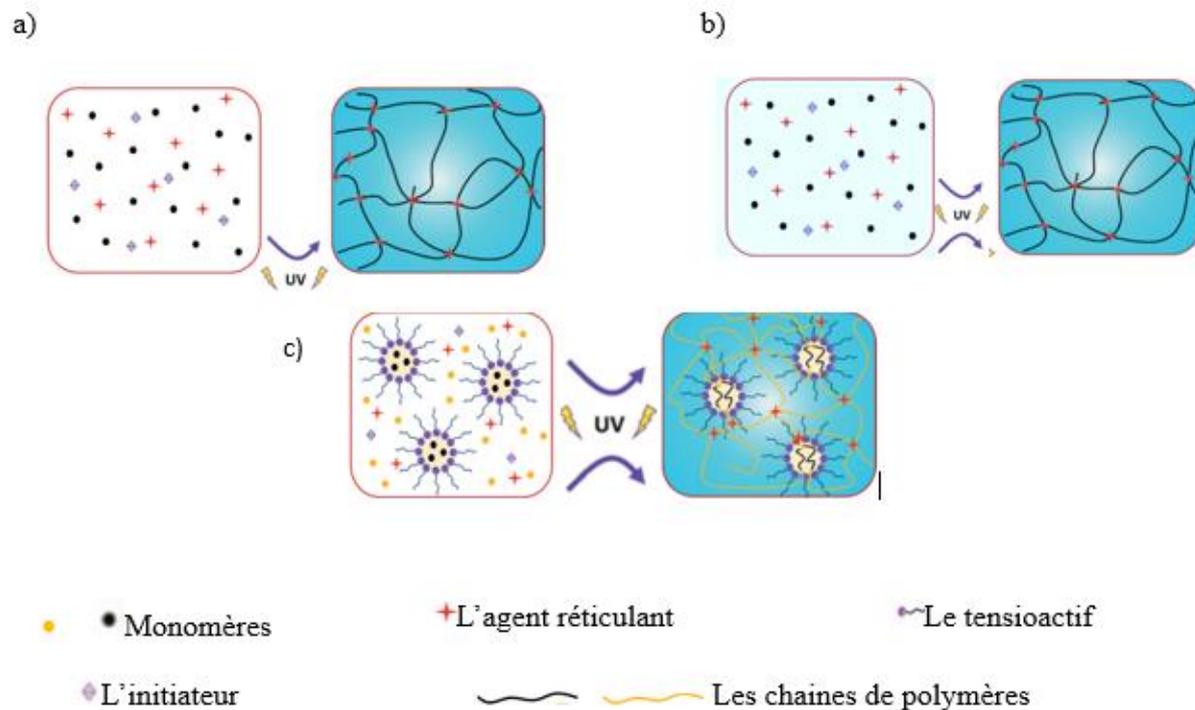
- ✓ Une haute vitesse de polymérisation
- ✓ Une augmentation rapide de la viscosité

La polymérisation en solution se fait en présence d'un monomère et d'un solvant (l'éthanol, l'eau, éthylène glycol ou un mélange de solvant), d'un agent réticulant multifonctionnel et d'un initiateur.

Les avantages de cette technique sont :

- ✓ Une facilité de synthèse
- ✓ Un traitement peu coûteux
- ✓ Une haute vitesse de polymérisation

La polymérisation en émulsion nécessite un initiateur soluble dans l'eau, un tensioactif, des réticulant ainsi que des monomères, les polymères résultants sont en forme des particules.



**Figure I.11** : La polymérisation radicalaire sous la lumière UV. a) polymérisation en masse, b) polymérisation en solution, c) polymérisation en émulsion [16].

### I.5.2 La réticulation photochimique

La réticulation photochimique des hydrogels se réalise par une irradiation à haute énergie telles que la lumière ultraviolet (UV) et la lumière ruthénium (Ru), elle forme des hydrogels avec des propriétés mécaniques et de gonflement réglables, la résistance mécanique, la stabilité et la réticulation ainsi que la biodégradation des hydrogels sont contrôlés par cette technique [30]. Les avantages de la réticulation photochimique sont :

- ✓ Une réaction douce
- ✓ Formation minimale de sous-produits
- ✓ Formation facile du gel

### I.5.3 Technique induite par irradiation

Cette technique est utilisée pour la polymérisation par greffage en utilisant des monomères spécifiques sous des rayons gamma afin d'obtenir une chaîne greffée sur mesure. La technique de réticulation induite par rayonnement est respectueuse de l'environnement dans la préparation des hydrogels [31]. Les avantages de cette technique c'est qu'elle peut être réalisée :

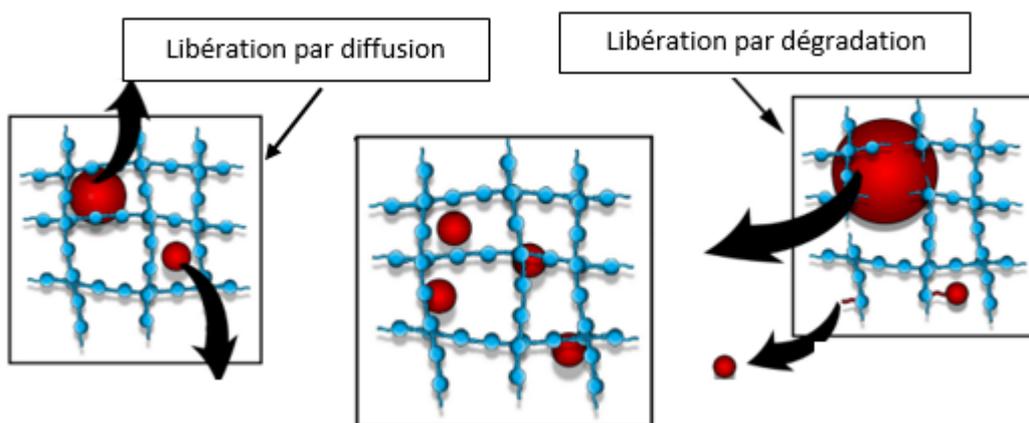
- ✓ Sans catalyseur
- ✓ Sans produits chimiques
- ✓ Avec une efficacité et rapidité de synthétiser un hydrogel homogène en une seule étape

## I.6 Application des hydrogels à la libération contrôlée des médicaments

Les hydrogels ont la capacité de stocker et libérer des médicaments à des taux prédéterminés pendant certaines périodes, en raison de leur propriété de réponse aux stimuli telles que la température, le pH, les enzymes, porosité et de gonflement. La libération contrôlée de médicaments est appliquée dans plusieurs domaines tels que le domaine pharmaceutique pour le traitement du cancer [32].

### I.6.1 Les mécanismes de la libération contrôlée

Les hydrogels libèrent les principes actifs de façon prolongée et avec un taux régulier. Cette libération est contrôlée par diffusion et par dégradation, le schéma de mécanismes de libération est présenté dans la figure I.12.



**Figure I.12** : Schéma de mécanismes de libération par les hydrogels [33].

#### I.6.1.1 La libération par diffusion

La libération par diffusion est un mécanisme basé sur la différence de concentration entre le milieu intérieur et le milieu extérieur du système, l'agent actif diffusera d'un milieu concentré vers un milieu moins concentré jusqu'à l'équilibre. Le relargage est contrôlé par le taux de gonflement de la matrice suite à l'absorption du fluide, formant une couche épaisse et

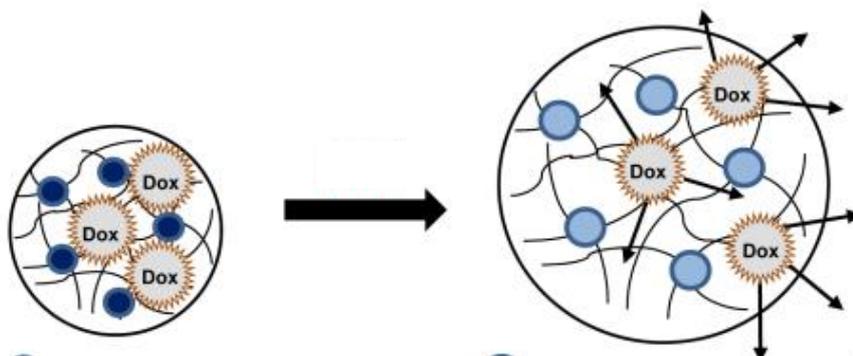
souple comme une barrière qui contrôle la libération des agents actifs qui diffusera vers le milieu extérieur [34].

### I.6.1.2 La libération contrôlée par dégradation

La libération du principe actif se fait par la dégradation de la matrice qui due à une réaction chimique dans celle-ci, la dégradation se fait en présence des enzymes. Dans le cas où le principe actif est lié à la matrice polymère de manière covalente, la libération est contrôlée par la rupture de cette liaison par une réaction chimique puis la diffusion [35].

### I.6.2 La libération contrôlée d'un agent anti cancéreux par PHEMA

En ce qui concerne les propriétés physiques adaptable du PHEMA et sa compatibilité avec le sang [36], il est utilisé comme système d'administration de médicaments passif et ciblé, seul ou en combinaison avec d'autre composés. Pour cela, Wichterle et Lim ont synthétisé des nanoparticules de PHEMA de dimension entre 100 et 300 nm comme système d'administration et de libération de la Doxorubicin pour la thérapie du cancer, le glycol diméthacrylate a été utilisé comme agent réticulant. 28% de Doxo a été encapsulé dans les nanoparticules PHEMA, [37]. Les études ont montré une libération contrôlée par gonflement de la matrice du polymère [38]. Le mécanisme de la libération de la Doxorubicin par gonflement est schématisé dans la figure I.13.



**Figure I.13** : Schéma du mécanisme de libération de Doxo par gonflement.

## I.7 Conclusion

La littérature montre que les hydrogels peuvent être utilisés pour différentes applications telles que les systèmes d'administrations et la libération de médicaments, en raison de leurs différentes propriétés physico-chimiques et de leurs différentes structures. L'hydrogel choisi

dans notre étude est le PHEMA du fait qu'il possède les propriétés de biocompatibilité et de la réponse aux stimuli ainsi que la propriété de gonflement qui est très importante lors de la libération contrôlée des agents anticancéreux.

# **CHAPITRE II**

## **L'élaboration et la caractérisation des hydrogels**

### II.1 Introduction

Comme nous venons de mentionner dans le premier chapitre, les hydrogels synthétiques sont souvent préparés par polymérisation radicalaire par voie thermique ou photo-chimique.

L'élaboration et la caractérisation des hydrogels se font en utilisant des produits et des méthodes de caractérisation bien définies. Ce chapitre sera donc consacré à la présentation des différents produits qui seront utilisés pour l'élaboration des hydrogels et les différentes techniques mises en œuvre pour caractériser les mélanges de pré-polymérisation et les polymères obtenus.

L'élaboration d'hydrogels a été réalisée en présence de deux monomères à savoir le 2-hydroxyethyl méthacrylate (HEMA) et l'Éthylène glycol phényl éther méthacrylate (EGPEMA) en présence de Tripropylène glycol diacrylate (TPGDA) comme agent de réticulation, La polymérisation elle se fait par voie photo-chimique en présence de Darocur comme photo-amorceur.

### II.2 Matériels utilisés

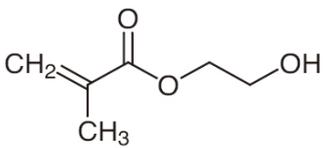
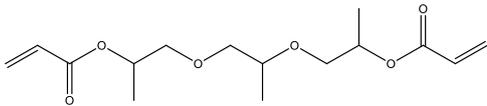
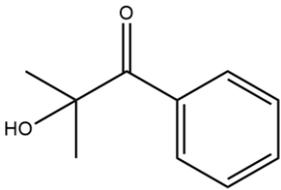
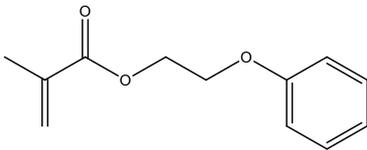
Le tableau II.1 ci-dessous regroupe les différents appareils utilisés dans la partie pratique.

Matériels	Marque
Balance pour la pesée	OHAUS
Agitateur	IKA KS 130
La lampe UV	/
L'étuve	Memmert
Balance	FA2004B
Spectromètre infrarouge à transformée de Fourier (FTIR)	Agilent Technologies Cary 640
L'analyse mécanique dynamique (DMA)	Q800 (TA instrument)
La calorimétrie différentielle à balayage (DSC)	Q2000 (TA instrument)
Spectromètre UV visible	SPECORD 200

**Tableau II.1 :** Matériels et équipements utilisés.

### II.3 Les produits utilisés

Le tableau II.2 représente les produits chimiques utilisés pour l'élaboration des hydrogels, poly (hydroxyethyl méthacrylate) PHEMA et poly (hydroxyethyl méthacrylate-co-Ethylène glycol phényl éther méthacrylate) P(HEMA-co-EGPEMA).

Les produits chimiques	La structure chimique	Les fournisseurs	La masse molaire
Monomère 2-hydroxyethyl méthacrylate (HEMA)		PROCHIMA-SIGMA	M=130.16 g/mol
Agent réticulant Tripropylène glycol diacrylate (TPGDA)		PROCHIMA-SIGMA	M=300.35 g/mol
Photoamorceur 2-hydroxy- 2methylpropiophenone (Darocur)		PROCHIMA-SIGMA	M=164.20 g/mol
Monomère hydrophobe 2.phénoxy éthyl méthacrylate (EGPEMA)		PROCHIMA-SIGMA	M=206 g/mol

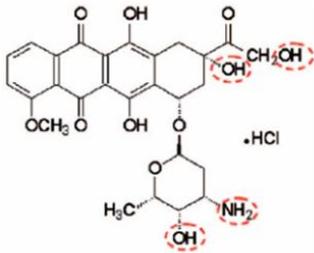
<p>Hydrochloride Doxorubicin</p> <p>Solution rouge-orange</p>		<p>Ebewe PHARMA (CHU Tlemcen)</p>	<p>M=543.52 g/mol Tf=204-205 °C</p>
<p>Solvant L'eau distillé</p>	<p>H2O</p>	<p>/</p>	<p>M=18 g/ mol</p>
<p>Solvant Éthylène glycol (EG)</p>		<p>PROCHIMA- SIGMA</p>	<p>M=62.07 g/mol</p>
<p>Solution phosphate buffer (PBS)</p>	<p>/</p>	<p>PROCHIMA- SIGMA</p>	<p>/</p>

Tableau II.2 : Produits et réactifs utilisés.

## II.4 Les techniques d'analyse

### II.4.1 Spectroscopie infrarouge à transformée de Fourier FTIR

La spectroscopie infrarouge est une technique utilisée pour caractériser la structure chimique des matériaux. Elle est basée sur l'absorption d'un rayonnement par les liaisons chimiques de l'échantillon à des fréquences caractéristiques des types de liaisons, Cette technique est utilisée aussi pour comparer la structure des matériaux obtenus avec celle des produits de départ ainsi que pour calculer le taux de conversion des monomères lors d'une réaction de polymérisation.

Avant l'obtention d'hydrogels, les monomères HEMA, EGPEMA et l'agent réticulant TPGDA ont été analysés par spectroscopie FTIR de marque Agilent technologies Cary 640

## Chapitre II : Partie expérimentale

---

(Figure II.1). Les spectres ont été acquis dans la gamme de  $4000-400\text{ cm}^{-1}$  avec 32 balayages et une résolution de  $2\text{ cm}^{-1}$ . Dans cette étude, nous avons utilisé l'infra-rouge pour la caractérisation des produits de départ et les polymères obtenus et pour la caractérisation des hydrogels après polymérisation.



**Figure II.1** : Spectromètre IRTF.

Les spectres IR obtenus pour les différents monomères HEMA, EGPEMA, TPGDA sont présentés dans les figures (II.2, II.3, II.4) respectivement. Les spectres présentés sont suivis de tableaux qui résument les bandes caractéristiques de chaque molécule avec leurs nombres d'ondes.

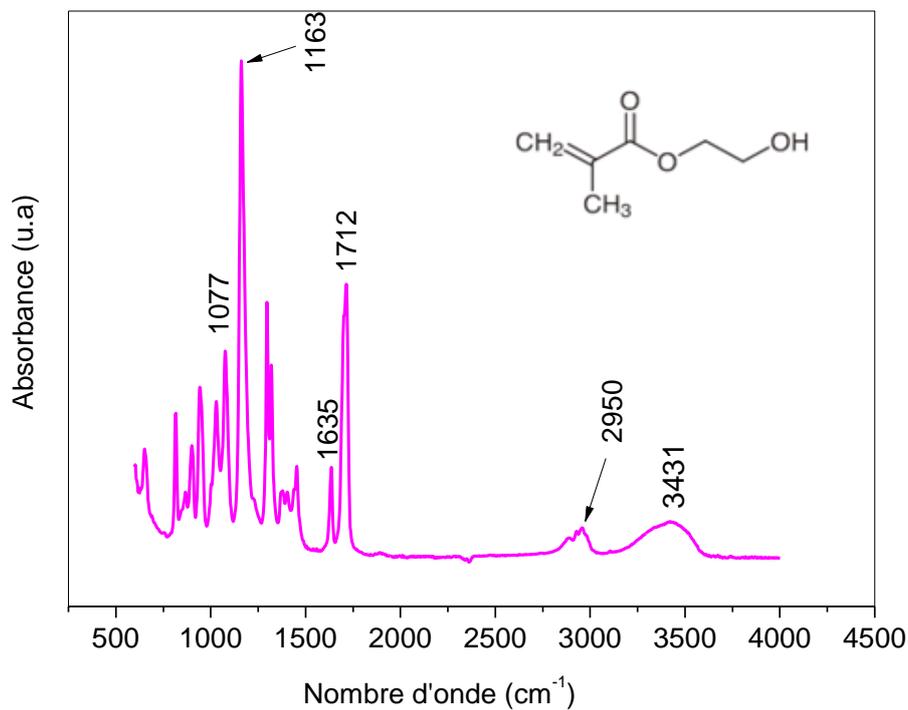
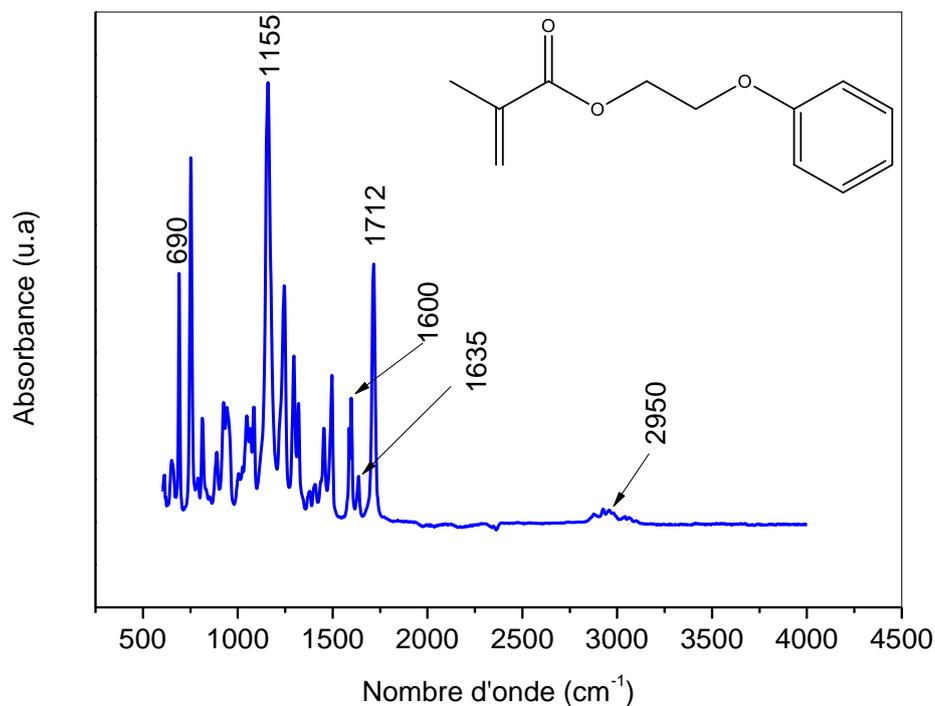


Figure II. 2 : Spectre IR du monomère HEMA.

Liaisons	Nombre d'onde $\nu$ (cm <sup>-1</sup> )	Type de vibration
C=C acrylique	1635	Élongation
C=O ester	1750-1700	Élongation
C-O ester	1163	Élongation
O-H lié	3431	Élongation
C-H	2950	Élongation
C-O alcool	1077	

**Tableau II.3** : Les bandes caractéristiques du monomère HEMA.



**Figure II.3** : Spectre du monomère EGPEMA.

Attributions	Nombre d'onde $\nu$ (cm <sup>-1</sup> )	Type de vibration
C=C aromatique	1600	Élongation
C=O ester	1712	Élongation
C-O ester	1155	Élongation
C-H	2950	Élongation
C=C acrylique	1635	Élongation
C-H aromatique	690	Déformation

**Tableau II.4:** Les bandes caractéristiques du monomère EGPEMA.

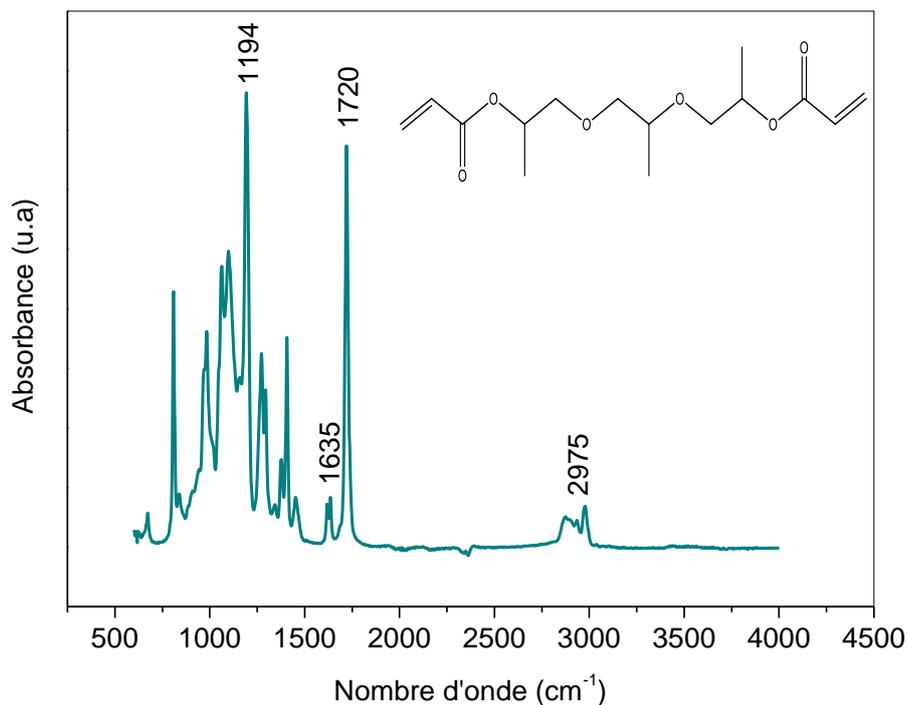


Figure II.4 : Spectre de l'agent réticulant TPGDA.

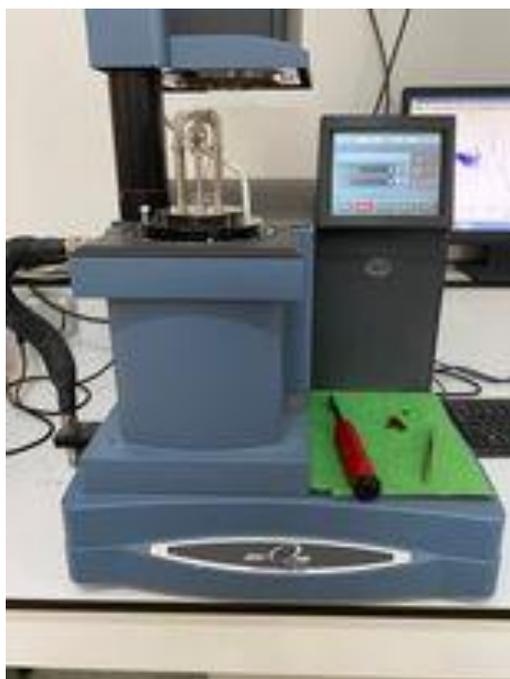
Attributions	Nombre d'onde $\nu$ (cm <sup>-1</sup> )	Type de vibration
C=O ester	1720	Élongation
C-O ester	1194	Élongation
C-H	2975	Élongation
C=C acrylique	1635	Élongation

Tableau II.5: Les bandes caractéristiques de l'agent réticulant TPGDA.

#### II.4.2 L'analyse mécanique dynamique

L'analyse mécanique dynamique (DMA) est une technique utilisée pour caractériser le comportement élastique et visqueux des matériaux, elle permet de mesurer le module de stockage  $E'$  et le module de perte  $E''$  en fonction de la température et de la fréquence lorsque l'on applique une déformation, le module de stockage  $E'$  qui désigne l'élasticité du matériau et le module de perte  $E''$  désigne la viscosité du matériau.

Dans notre travail, des hydrogels obtenus ont été caractérisés par l'analyseur DMA de marque « DMA Q 800 » (Figure II.5) dans un intervalle de 30°C à 250 °C sous une fréquence de 1 Hz, les échantillons sont placés entre les deux mors de la DMA. Cette technique a été utilisée dans notre étude pour caractériser le comportement viscoélastique des réseaux élaborés.



**Figure II.5 : Appareillage DMA.**

### II.4.3 La calorimétrie différentielle à balayage DSC

La calorimétrie différentielle à balayage est une technique utilisée pour caractériser les propriétés thermiques des matériaux telles que la température de transitions vitreuse ( $T_g$ ), la température de fusion ( $T_f$ ) ainsi que la température de cristallisation ( $T_c$ ), elle est basée sur la différence des échanges de chaleur entre l'échantillon et une référence ceci permet de mesurer le flux de chaleur en fonction de la température.

Les hydrogels obtenus dans ce travail ont été caractérisés à l'aide d'un Calorimètre DSC Q 2000 (TA Instruments) (Figure II.6), équipé d'un bloc de refroidissement (RCS). Les analyses peuvent être réalisées dans un intervalle de -90°C à 400°C. Dans cette étude la DSC a été utilisée pour déterminer les températures de transition vitreuse des polymères obtenus. La vitesse de chauffage et de refroidissement adaptée est de 10°C/min sous atmosphère d'azote. Les thermogrammes présentés dans cette étude ont été enregistrés lors du deuxième chauffage.

Pour cela une masse de 7 à 10 mg de l'hydrogel sec a été mis dans un creuset puis placé dans le four. La gamme de température a été fixée de 0 à 100 °C



**Figure II.6 :** Appareillage DSC.

### **II.4.4 L'étude de gonflement**

L'étude de gonflement est une technique pour mesurer le taux de gonflement des hydrogels lors de l'absorption des liquides. L'analyse de la cinétique de gonflement est basée sur la gravimétrie qui consiste à mesurer la masse du gel immergé dans l'eau en fonction du temps jusqu'à l'équilibre. Dans notre étude, on a suivi la cinétique de gonflement des hydrogels obtenus dans l'eau par gravimétrie dans une balance de marque « FA2004 » pour calculer leur taux de gonflement.



**Figure II.7 :** La balance utilisée pour l'étude de gonflement.

### II.4.5 La spectroscopie UV visible

La spectroscopie UV-visible est une technique utilisée pour étudier le changement de l'absorbance en fonction de la variation de la concentration de l'échantillon. Elle est basée sur des rayons électromagnétiques à des différentes longueur d'onde, qui sont absorbé par l'échantillon, la lumière absorbée est enregistrée en fonction de la longueur d'onde par un détecteur adapté. La loi de Beer-Lambert indique que la quantité d'énergie absorbée par une solution est proportionnelle à la longueur du trajet optique et à la concentration de l'échantillon. (Equation 3)

La loi de Beer-Lambert donne :  $A = \log \frac{I_0}{I} = \epsilon \cdot L \cdot C$  (Equation 3)

$I_0$  : l'intensité du faisceau incident

$I$  : l'intensité du faisceau traversant l'échantillon

$\epsilon$  : coefficient d'extinction molaire ( $L \text{ mol}^{-1} \text{ cm}^{-1}$ )

$L$  : la longueur du trajet optique (cm)

$C$  : la concentration de la solution (mol/L)

La linéarité de la loi de Beer- Lambert qui existe dans un certain domaine de concentration est déterminée par la courbe d'étalonnage.

Pour la quantification de Doxo encapsulée et libérée, nous avons utilisé le spectrophotomètre Analytik jena SPECORD/200 (Figure II.7) piloté par le logiciel Aspect en utilisant une micro-cuve en verre avec le PBS comme solvant de référence. Les spectres obtenus montrent l'absorbance en fonction de la longueur d'onde.



**Figure II.8 : Spectrophotomètre UV visible.**

### **II.5 Préparation des hydrogels**

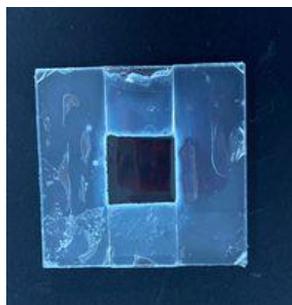
Dans cette étude, nous avons préparé deux types d'hydrogel à base de poly(2-hydroxyethyl méthacrylate) (PHEMA) réticulés avec du diacrylate tripropylène glycol (TPGDA), l'un est un homopolymère à base de (HEMA) et l'autre est un copolymère à base de (HEMA) et du monomère hydrophobe qui est l'Éthylène glycol phényl éther (EGPEMA). Pour cela, nous avons préparé deux mélanges dont les composants sont mentionnés dans le tableau II.6. Pour l'obtention des hydrogels de PHEMA, un volume équimolaire d'H<sub>2</sub>O et d'EG a été ajouté au mélange réactionnel afin d'obtenir des pastilles souples facile à couper. Le choix du l'EG est porté sur sa miscibilité avec de l'eau et le monomère hydrophobe.

Formulation	HEMA (mol%)	EGPEMA (mol%)	Darocur (mol%)	TPGDA (mol%)
PHEMA	100	0	0.5	0.1
P(HEMA-EGPEMA 5%)	95	5		

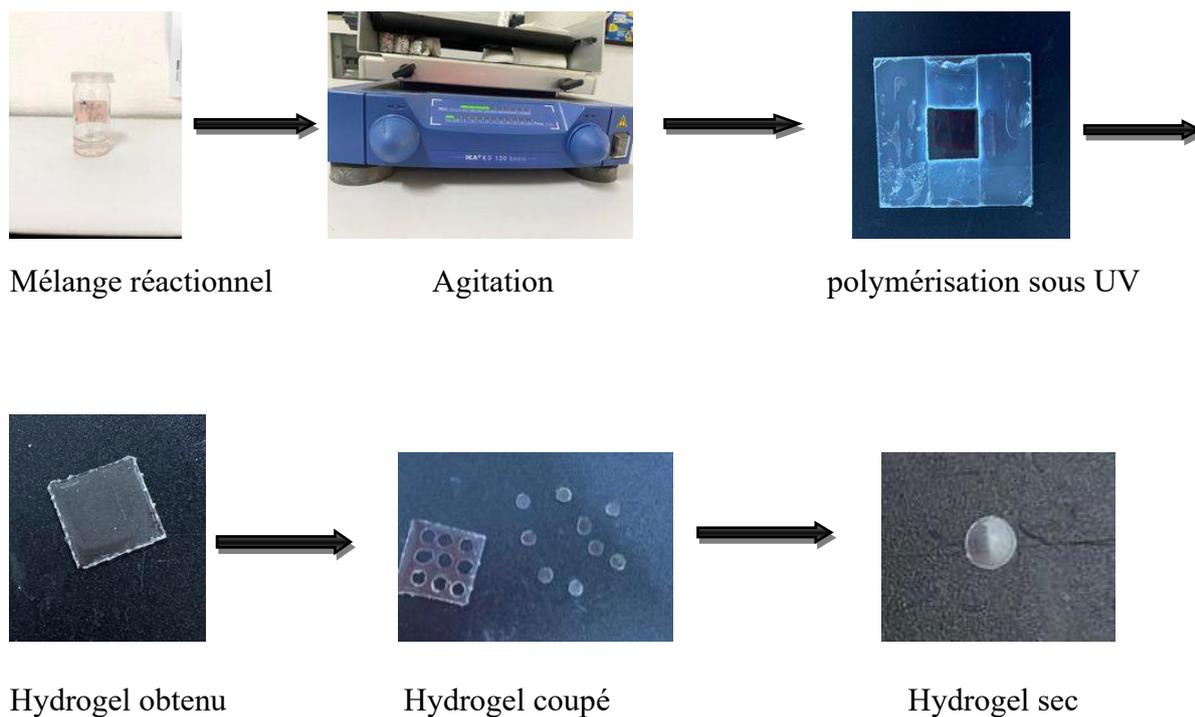
**Tableau II.6 :** Composition des formulations photo-réactives initiales.

Après 24h d'agitation, nous avons versé 600 $\mu$ L du mélange réactionnel dans un moule de verre (figure II.8). Afin d'obtenir des pastilles avec des épaisseurs contrôlées, des espaisseurs en verre ont été collés pour avoir une épaisseur de 1mm. Le tout a été mis sous irradiation sous azote dans une chambre UV ( $\lambda=365$  nm et d'intensité 0.7 mW/cm<sup>2</sup> pendant 30 min). Une fois la polymérisation est terminée, nous avons coupé les hydrogels obtenus à l'aide d'une perce bouchon pour avoir des pastilles en forme ronde avec un diamètre de 0.7 mm. Les pastilles obtenues ont subi un lavage avec l'eau distillée pour extraire les monomères qui n'ont pas réagi et l'EG piégé dans les hydrogels. Après lavage, les pastilles ont été séchées dans une étuve sous vide à une température de 60°C pendant 4 heures (jusqu'à l'obtention d'une masse constante).

Les hydrogels résultants présentent une matrice de polymère avec un aspect vitreux et transparent qui gonflent et deviennent flexibles lors de l'immersion dans l'eau ou dans des solutions tamponnées. Les figures (II.9, II.10, II.11) présentent les étapes suivies pour l'obtention des hydrogels PHEMA et P(HEMA-co-EGPEMA 5%), les hydrogels obtenus et les hydrogels après séchage, respectivement.

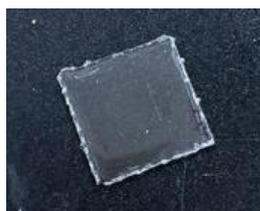


**Figure II.9 :** Moule de verre.

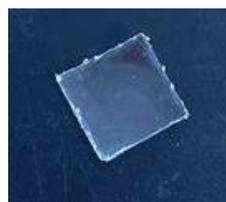


**Figure II.10** : Protocole expérimentale suivi pour l'élaboration des hydrogels PHEMA et P(HEMA-co-EGPEMA5%).

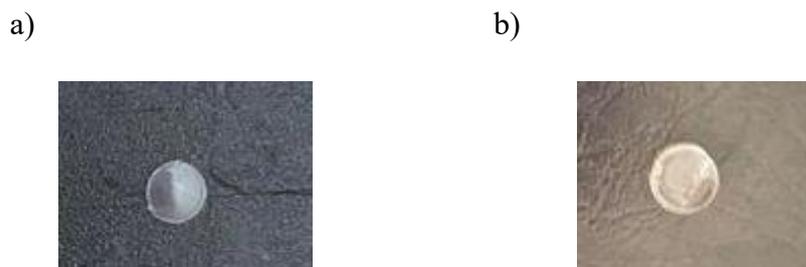
a)



b)



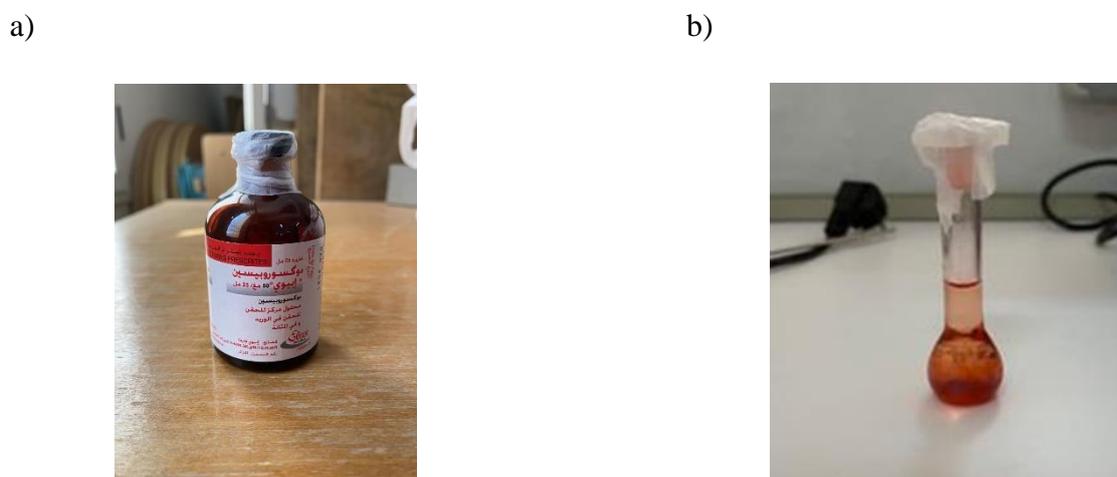
**Figure II.11** : Photographie des hydrogels obtenus. a) hydrogel PHEMA, b) hydrogel P(HEMA-co-EGPEMA5%).



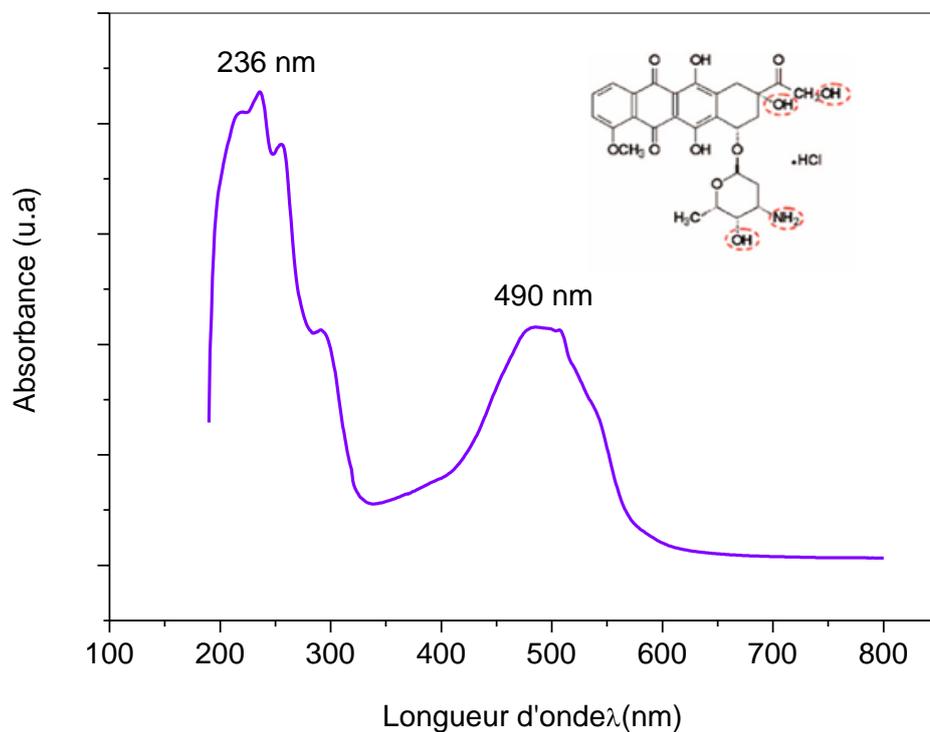
**Figure II.12 :** Photographie des hydrogels secs. a) hydrogel PHEMA sec, b) hydrogel P(HEMA-co-EGPEMA) sec.

## II.6 La caractérisation de la Doxorubicin par UV visible

La molécule d'hydrochloride de Doxorubicine est une molécule soluble dans l'eau et dans la solution tamponnée (Phosphate Buffer Solution PBS, pH=7.4). Pour l'analyse UV-Visible nous avons préparé une solution de Doxorubicin de concentration 0.1 mg/ml dans le PBS (la figure II.13). Le spectre obtenu est présenté dans la figure II.14.



**Figure II.13 :** a) Hydrochloride de Doxorubicin, b) Solution de Doxorubicin 0.1 mg/ml.



**Figure II.14** : Spectre UV-Visible de la solution de Doxo (0.1mg/ml).

Le spectre obtenu présente deux bandes d'absorption, la première bande située à 236 nm correspond à la transition  $\pi \rightarrow \pi^*$  issue de la double liaison C=C, et la deuxième bande située à 490 nm correspond à la transition  $n \rightarrow \pi^*$  issue du doublet non liant de l'oxygène.

## II.7 Conclusion

Dans le but d'atteindre les objectifs de l'étude, les constituants menant à l'élaboration des hydrogels ainsi que les méthodes de caractérisation ont été discutés dans ce chapitre. La caractérisation des hydrogels préparés et la discussion des résultats font l'objet du chapitre suivant.

# **CHAPITRE III**

## **Résultats et discussion**

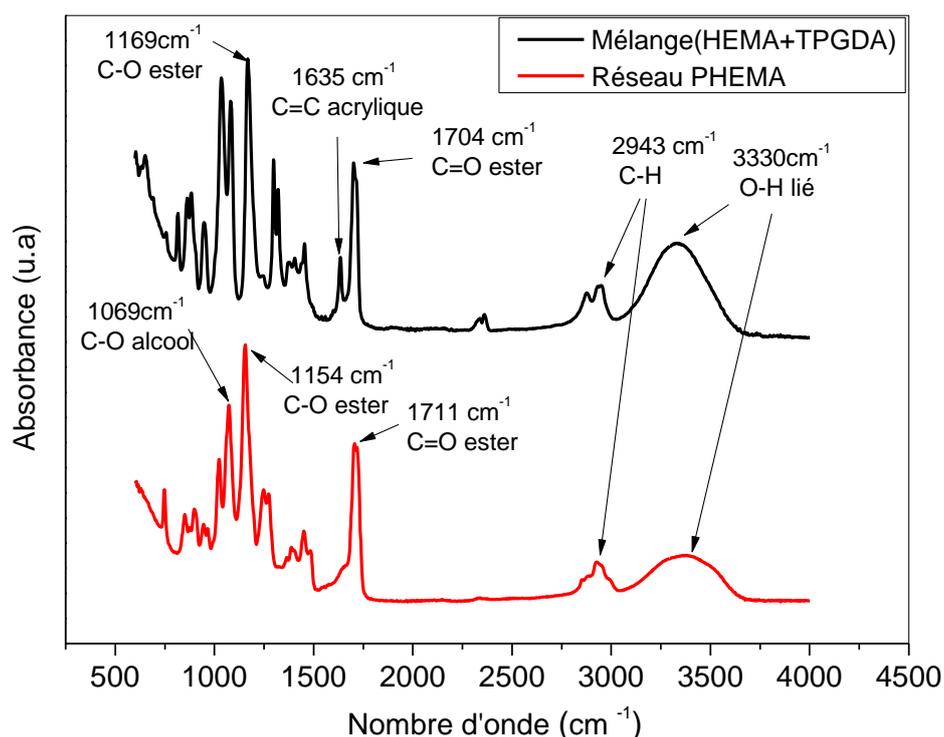
### III.1 Introduction

Les hydrogels ont des propriétés importantes telles que les propriétés mécaniques et les propriétés de gonflement ce qui explique leur utilisation dans la libération contrôlée des principes actifs. Dans ce chapitre nous exposons et discutons la caractérisation des propriétés physiques (la température de transition vitreuse) des propriétés mécaniques (comportement viscoélastique) et la propriété de gonflement des hydrogels synthétisés PHEMA et P(HEMA-EGPEMA 5%) ainsi que l'étude de l'encapsulation et de la libération contrôlée de l'agent anticancéreux ; la Doxorubicin.

### III.2 Caractérisation des hydrogels obtenus par IRTF

L'analyse infrarouge a donné des spectres IR du réseau PHEMA et son mélange (HEMA+TPGDA) ainsi que du réseau P(HEMA-EGPEMA5%) et son mélange (HEMA+TPGDA+EGPEMA) qui sont présentés dans les figures (III.1, III.2), respectivement.

a)



b)

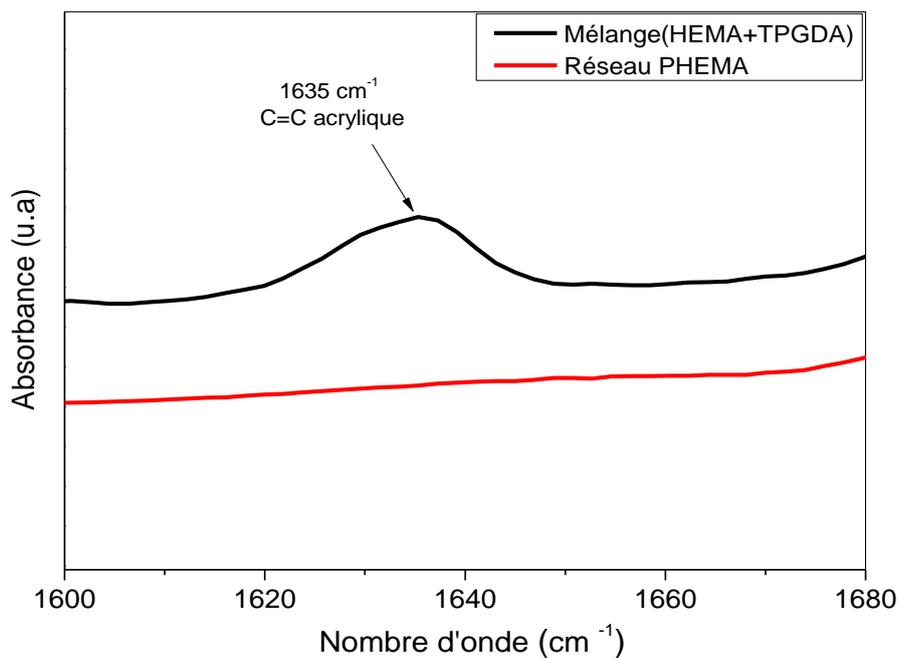
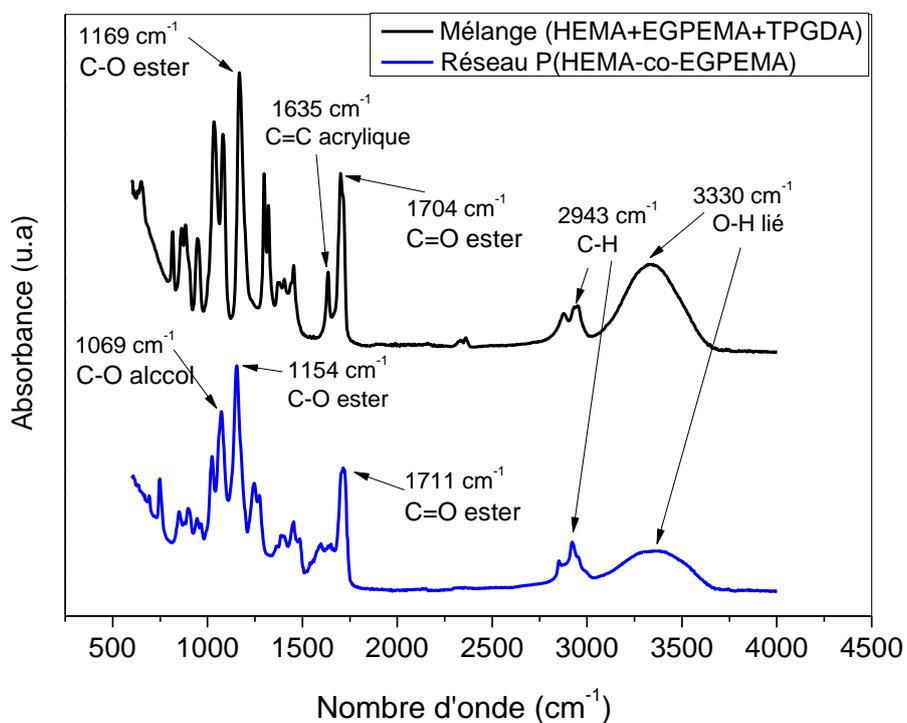
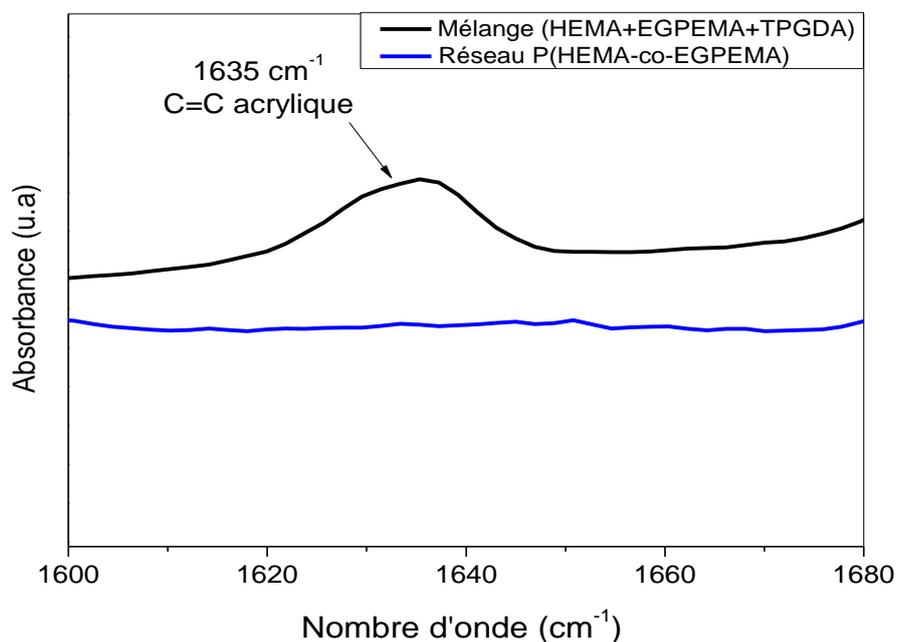


Figure III.1 : a) Spectres IR du mélange (HEMA+TPGDA), réseau PHEMA. b) Agrandissement de la région 1600 cm<sup>-1</sup>-1680 cm<sup>-1</sup>.

a)



b)



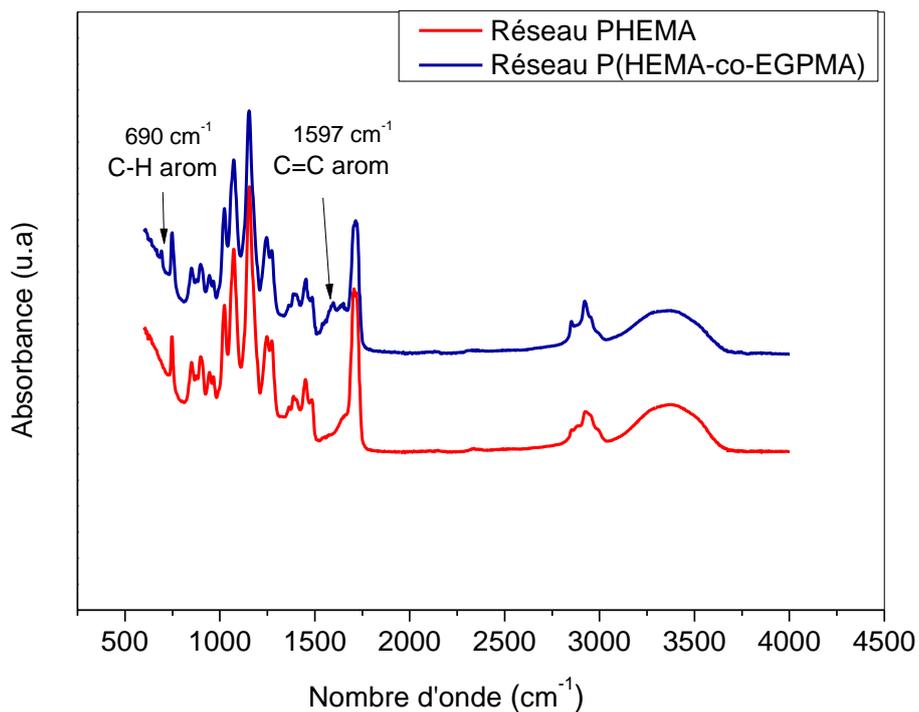
**Figure III.2 :** a) Spectres IR du mélange (HEMA+TPGDA+EGPEMA), réseau P(HEMA-EGPEMA 5%). b) Agrandissement de la région  $1600\text{ cm}^{-1}$ - $1680\text{ cm}^{-1}$ .

Les spectres IR dans les figures (III.1.a, III.2.a) possèdent des bandes d'absorption à  $1635\text{ cm}^{-1}$  qui correspondent à la liaison  $\text{C}=\text{C}$  acrylate qui est présente dans le spectre des mélanges, une bande à  $3330\text{ cm}^{-1}$  qui correspond à l'élongation de la liaison O-H de l'alcool lié et une bande à  $2943\text{ cm}^{-1}$  qui correspond à la l'élongation de la liaison C-H. La bande qui apparaît à  $1704\text{ cm}^{-1}$  est attribuée à la fonction C=O de l'ester, et la bande à  $1154\text{ cm}^{-1}$  correspond à la liaison C-O de l'ester, ces deux dernières bandes se décalent dans le cas des réseaux, ceci est due à la réaction de polymérisation.

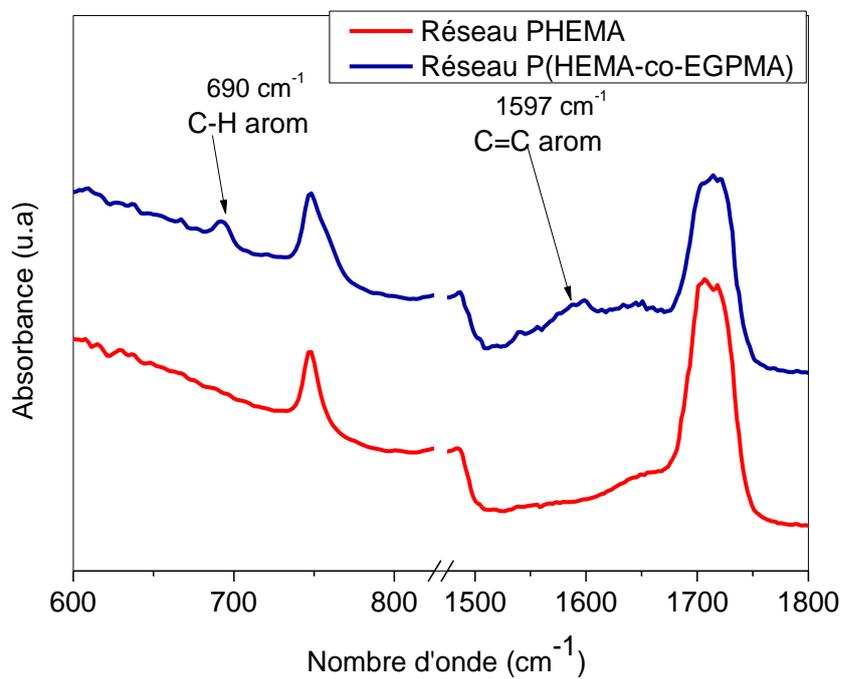
Les figures (II.1.b, III.2.b) montrent clairement la disparition de la bande caractéristique de la double liaison des acrylates à  $1635\text{ cm}^{-1}$  pour les réseaux PHEMA, P(HEMA-EGPEMA 5%) ce qui indique une consommation totale de la double liaison lors de la photopolymérisation.

Pour confirmer l'insertion du monomère EGPEMA dans la matrice de PHEMA, la figure III.3.a) montre les spectres IR des deux hydrogels élaborés avec un zoom.

a)



b)

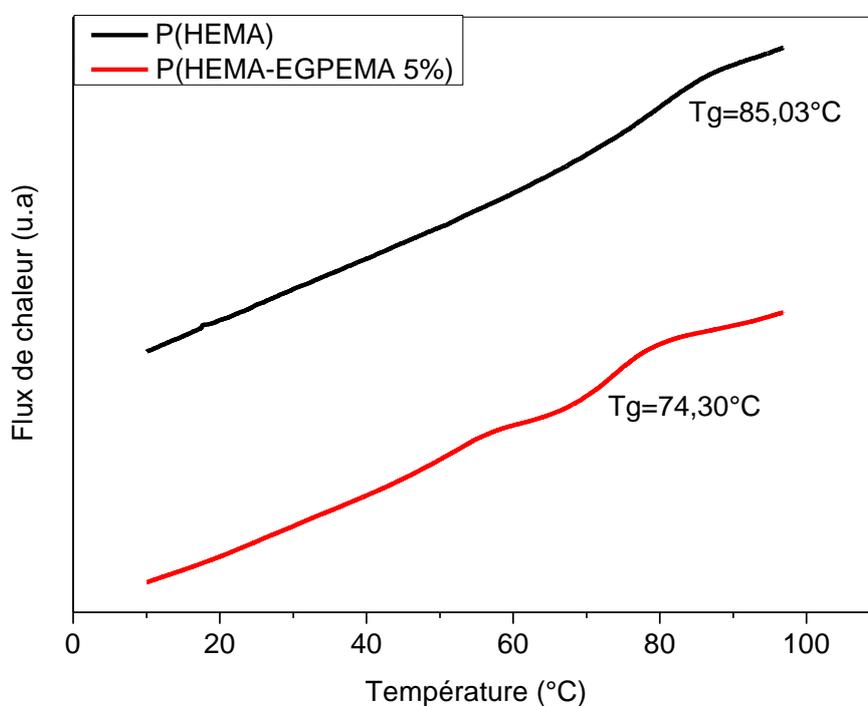


**Figure III.3 :** a) Spectres IR des réseaux PHEMA, P(HEMA-EGPEMA 5%). b) Agrandissement de la région 1597 cm<sup>-1</sup>.

En comparant les spectres des réseaux synthétisés PHEMA et P(HEMA-EGPEMA 5%) dans la figure III.3 on constate l'apparition des deux bandes dans le spectre du P(HEMA-EGPEMA 5%) à  $1597\text{cm}^{-1}$  et à  $690\text{cm}^{-1}$ , respectivement. Ces deux bandes sont attribuées à l'élongation de la bande C=C aromatique et la déformation de C-H aromatique présents dans le EGPEMA. Ces résultats confirment l'obtention du copolymère.

### III.3 Caractérisation de la température de transition vitreuse

Les thermogrammes résultants de l'analyse calorimétrique des hydrogels élaborés PHEMA, P(HEMA-EGPEMA 5%) sont présentés dans la figure III.4, pour déterminer leur température de transition vitreuse à laquelle le réseau passe de l'état vitreux à l'état caoutchoutique.

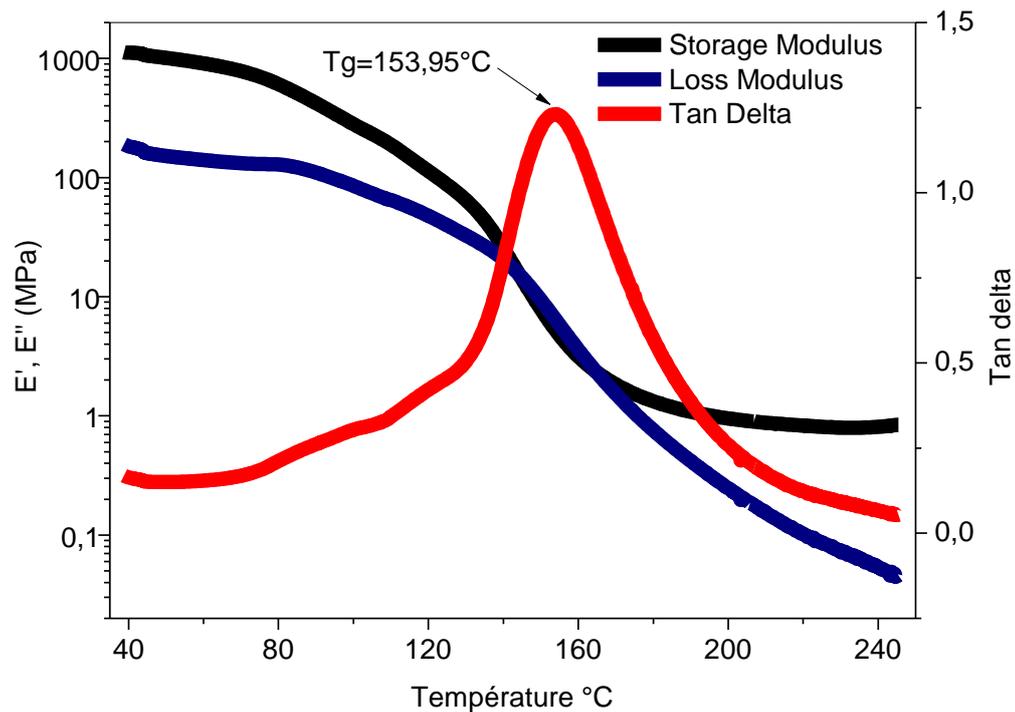


**Figure III.4 :** Thermogrammes DSC des réseaux P(HEMA), P(HEMA-co-EGPEMA 5%).

Le réseau PHEMA, P(HEMA-EGPEMA 5%) se caractérise par une transition vitreuse d'environ  $85^{\circ}\text{C}$ , cette température a diminué à  $74^{\circ}\text{C}$ . Ceci explique que le monomère EGPEMA a pour effet de faciliter la mobilité des chaînes. Il est important de noter que le thermogramme de P(HEMA-EGPEMA 5%) montre une seule Tg ceci s'explique par la formation d'un copolymère statistique en présence de EGPEMA.

### III.4 Caractérisation du comportement viscoélastique

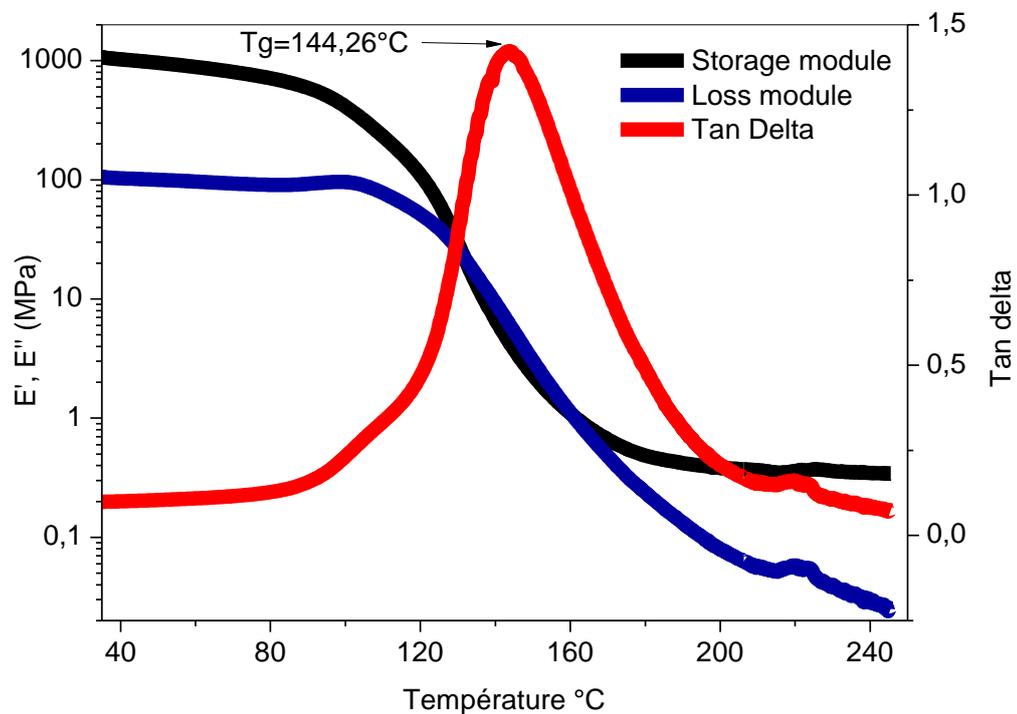
Les résultats de l'analyse dynamique mécanique des hydrogels élaborés sont présentés dans les figures (III.5 et III.6) qui représentent l'évolution des modules de conservation  $E'$  et de perte  $E''$  et Tangente  $\delta$  en fonction de la température des réseaux PHEMA et P(HEMA-EGPMA 5%), respectivement.



**Figure III.5 :** Evolution des modules de conservation  $E'$ ,  $E''$  et Tangente  $\delta$  en fonction de la température des réseaux PHEMA.

Au premier abord on remarque qu'à basse température, le module de stockage  $E'$  donne un plateau vitreux de comportement élastique d'environ 1231 MPa et le module de perte  $E''$  est de 192 MPa qui caractérise le comportement visqueux du réseau PHEMA, par la suite les deux modules diminuent en raison de l'apparition de la transition vitreuse à une température de 153.95°C ( $T_g$ ) qui est représentée par le pic de la tangente  $\delta$ . Ceci est due à la mobilité des chaînes de polymères. Le module de stockage  $E'$  donne un plateau caoutchoutique confirmant le comportement élastique.

La  $T_g$  qui est visualisée comme un pic dans les tracés de tangente  $\delta$  en fonction de la température à environ 153.95°C, était similaire aux valeurs trouvées dans la littérature pour d'autres produits à base de PHEMA [40].



**Figure III.6** : L'évolution des modules de conservation  $E'$  et de perte  $E''$  et Tangente  $\delta$  en fonction de la température du réseau P(HEMA- EGPEMA 5%).

Dans le cas de PHEMA-EGPEMA 5%, le plateau vitreux est d'environ 1070 MPa et le module de perte  $E''$  est d'environ 103 MPa, les modules  $E'$ ,  $E''$  diminuent à une température de transition vitreuse qui est de l'ordre de 144.26°C. On remarque que les modules  $E'$  et  $E''$  et la  $T_g$  ont diminué par rapport à ceux du PHEMA.

La diminution des module  $E'$  et  $E''$  et la température de transition vitreuse dans le réseau PHEMA-EGPEMA 5% est due à la présence de EGPEMA dans le réseau PHEMA. Cette diminution peut s'expliquer par l'augmentation de la mobilité des chaines en présence de EGPEMA ce dernier va jouer le rôle d'un plastifiant qui sert à espacer les chaines de PHEMA et faciliter leur mobilité [41].

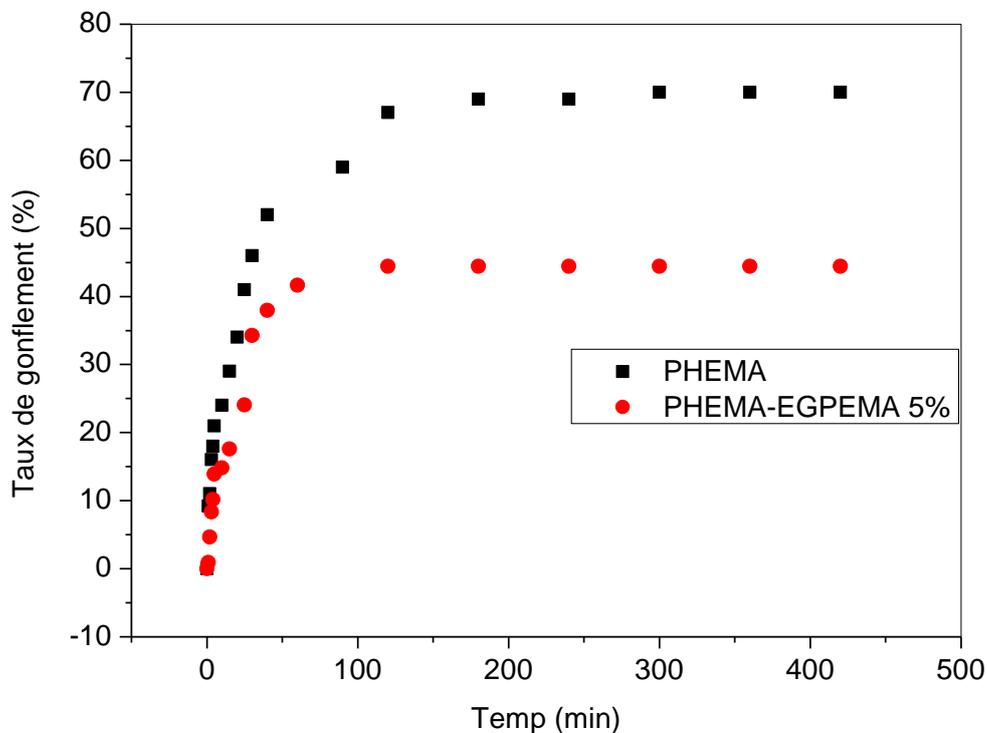
### III.5 Caractérisation du taux de gonflement

Le taux de gonflement des hydrogel élaborés a été calculé en utilisant la formule suivante. La figure III.6 montre le taux de gonflement des deux réseaux PHEMA, P(HEMA-EGPEMA 5%) en fonction du temps à une température ambiante (25°C).

$$\text{Taux de gonflement} = \frac{mg - ms}{ms} \times 100$$

mg : la masse d'hydrogel à l'état gonflé

ms : la masse d'hydrogel à l'état sec



**Figure III.7 :** L'évolution du taux de gonflement des réseaux PHEMA, P(HEMA-EGPEMA 5%) en fonction du temps.

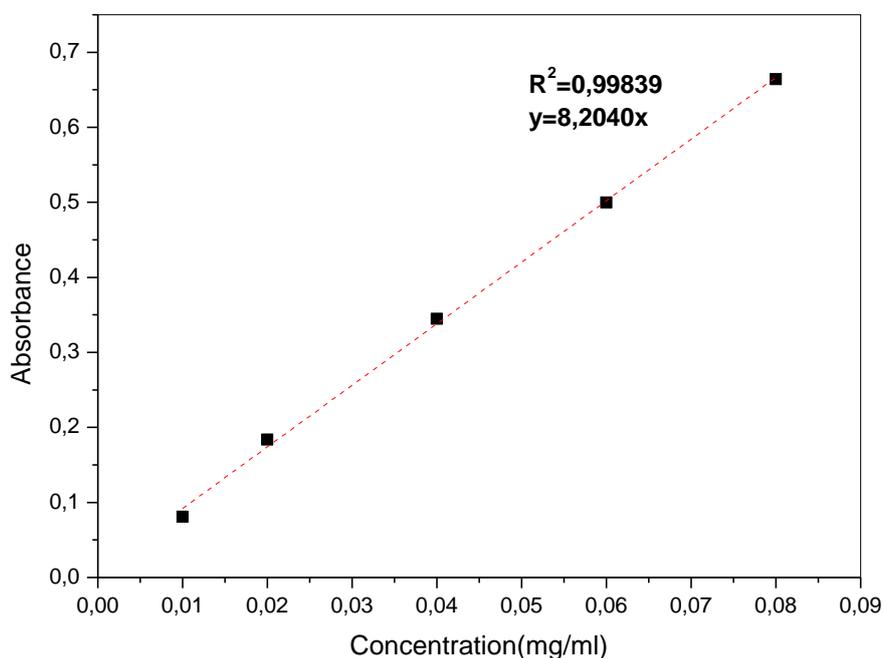
Dans la figure III.7, on remarque que le taux de gonflement a augmenté jusqu'à 67% pour les hydrogels PHEMA et 45% pour le P(HEMA-EGPEMA 5%) pendant 2h à cause de l'effet de la relaxation des chaînes. La diminution du taux de gonflement dans le cas de P(HEMA-EGPEMA 5%) peut s'expliquer par la présence du monomère hydrophobe EGPEMA qui a comme effet de limiter la diffusion des molécules d'eau dans le réseau. Après 2h, les hydrogels atteignent le plateau d'équilibre qui est due à l'état de saturation.

### III.6 Application des hydrogels

Dans notre étude, Les hydrogels PHEMA, P (HEMA -EGPEMA 5%) sont utilisés pour l'encapsulation et la libération contrôlée d'un agent anticancéreux qui est le Doxorubicin. La libération a été contrôlée en suivant sa bande d'absorption UV à 490 nm après un temps d'incubation t. Les mesures d'absorbance nous ont permis de déterminer la concentration à l'aide de la courbe d'étalonnage.

#### III.6.1 L'étalonnage des solutions de Doxo

Les solutions de Doxorubicin ont été préparées à différentes concentrations dans la solution tamponnée phosphate buffer (PBS) 0.1M, pH=7.4. L'analyse des solutions a été réalisée par spectroscopie UV visible, dans des cuves standard en verre de 1 cm de trajet optique à une longueur d'onde maximal fixe à 490 nm. La figure III.8 présente la variation de l'absorbance en fonction de la concentration. La courbe obtenue est linéaire avec un  $R^2$  de 0.998, ce qui obéit à la loi de Beer Lambert.



**Figure III.8 :** La courbe d'étalonnage de la solution de Doxo.

### III.6.2 Test d'encapsulation de la solution de Doxo

Les pastilles PHEMA, P(HEMA-EGPEMA5%) de même masse et épaisseur ont été immergées dans 2 ml de solution de Doxorubicin de concentration 80µg/ml suivi d'une agitation pendant 24h à température ambiante. La Figure III.9 représente les pastilles des hydrogels après 24h d'incubation.



**Figure III.9 :** a) Pastille PHEMA. b) Pastille P(HEMA-EGPEMA5%) après incubation dans 0.08 mg/ml de Doxo.

### III.6.3 La quantité de la solution de Doxo absorbée

Le taux d'encapsulation de la solution de Doxo représente la quantité de la solution absorbée par rapport à la quantité initiale de Doxo dans la solution d'incubation, elle est calculée par la formule suivante.

$$\text{Taux d'encapsulation} = \frac{m_{\text{abs}}}{m_0} * 100$$

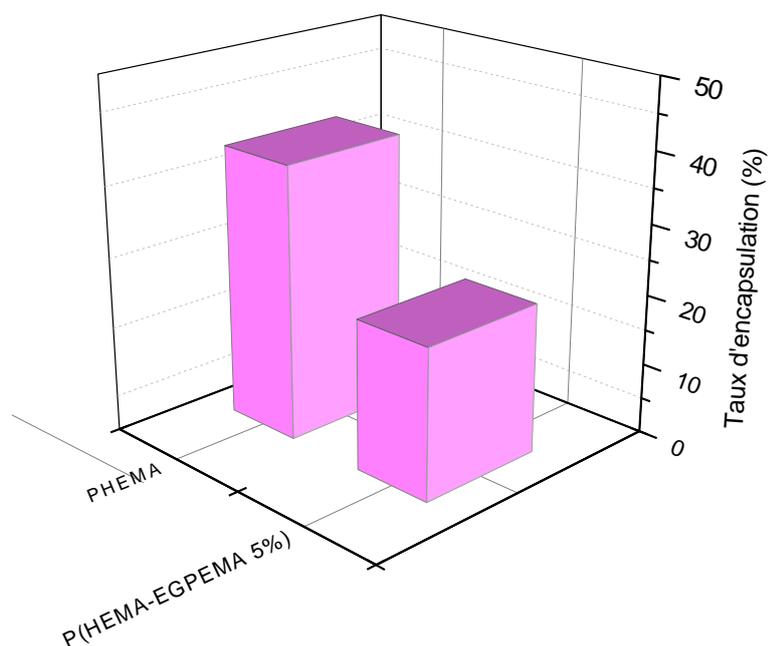
$m_{\text{abs}}$  : la masse absorbée de la solution de Doxo

$$m_{\text{abs}} = n_0 - n_{\text{eq}}$$

$$m_{\text{abs}} = C_0 * V_0 - C_{\text{eq}} * V_{\text{eq}}$$

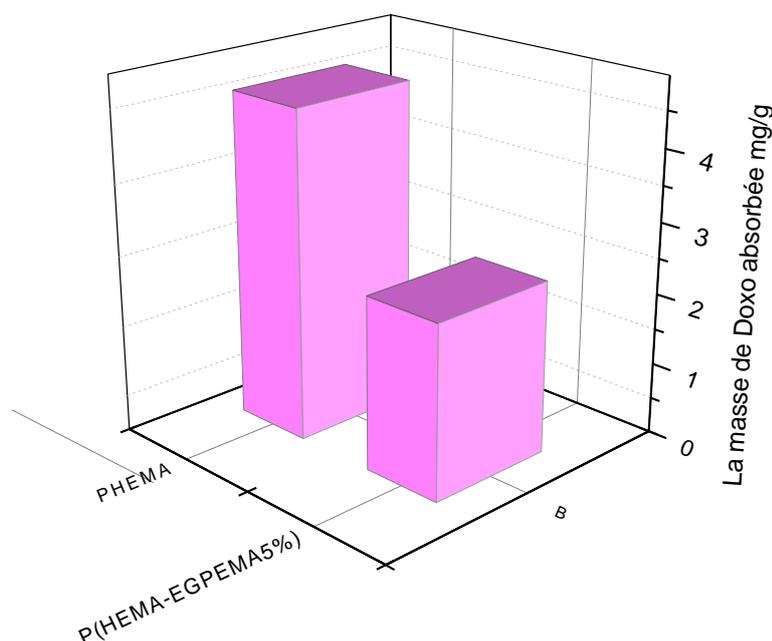
$m_0$  : la masse initiale de la solution de Doxo

Les histogrammes illustrés dans La figure (III.10, III.11) représentent le taux d'encapsulation des hydrogels, et la masse de la solution de Doxo absorbée par 1g d'hydrogel PHEMA et P (HEMA-EGPEMA 5%), respectivement.



**Figure III.10 :** Taux d'encapsulation de la solution de Doxo (80µg/ml).

Le taux d'encapsulation de la solution de Doxo par le PHEMA est de 38.75 % et par le PHEMA-EGPEMA 5% est de 21.25 %. On remarque que le taux a diminué à cause du monomère hydrophobe qui limite l'absorption de la solution de la Doxo-PBS.

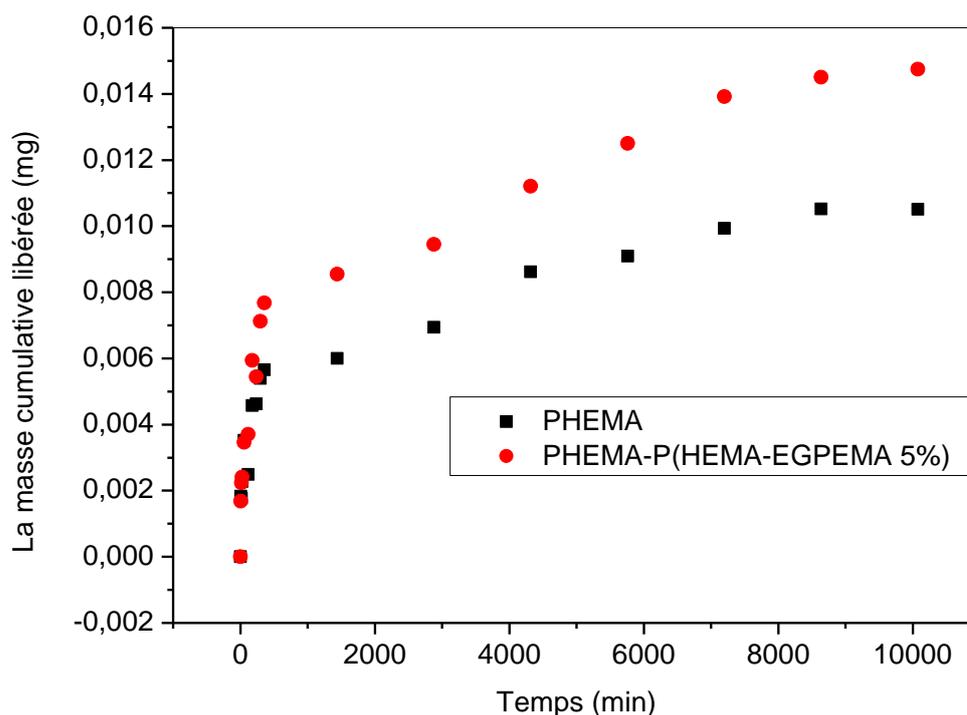


**Figure III.11:** La masse de la solution de Doxo absorbée par 1g d'hydrogel.

Nous remarquons que la quantité absorbée par le PHEMA est importante que celle adsorbée par le P (HEMA-EGPEMA 5%). Ceci est due au taux de gonflement qui est plus important dans le cas de PHEMA permettant la diffusion d'une grande quantité de Doxo dans le réseau polymère.

### III.6.4 L'étude de la cinétique de la libération de la solution de Doxo

Avant de passer à l'étape de la libération les pastilles contenant le Doxo ont été séchés à l'étuve sous vide à une température de 40°C pendant 6h (jusqu'à l'obtention d'une masse constante). Pour l'étude de la libération de Doxo, les pastilles ont été immergées dans 2 ml de solution tamponnée phosphate buffer (PBS), ensuite le pilulier a été mis dans une étuve à 37 °C (température du corps). Après un temps d'incubation, nous avons prélevé, 600µl de surnageant qui a été analysé par UV pour déterminer la quantité libérée à temps t. Ensuite un volume de 600µl de PBS a été ajouté à la solution de libération pour garder le même volume de la solution. L'opération a été répétée plusieurs fois jusqu'à atteindre un plateau après six d'incubation. Les figures III.11 et III.12 présentent la masse cumulative de Doxo libérée en fonction du temps par les hydrogels PHEMA, P (HEMA-EGPEMA5%) à pH=7.4 et à une T=37°C.



**Figure III.12:** La libération contrôlée de la solution de Doxo en fonction du temps à pH=7.4 et à une T=37°C.

De la figure III.12, nous avons constaté que les hydrogels de PHEMA et P (HEMA-EGPEMA 5%) séchés ont commencé à libérer leur petite charge de médicament dès qu'ils ont gonflent dans le PBS. Pendant les premiers 8h, la masse cumulative libérée par le PHEMA est de 0.0079mg, et de 0.0055mg pour le P (HEMA-EGPEMA 5%), respectivement. Il est à noter aussi de la figure III.12 que la libération instantanée (burst release) est moins importante dans le cas de P (HEMA-EGPEMA 5%), ce qui signifie que la présence du monomère hydrophobe joue un rôle essentiel pour limiter l'effet burst et permettant la libération immédiate d'une quantité moindre et contrôlée de Doxo.

Aux septièmes jours, la masse cumulative de la solution de Doxo libérée par le PHEMA est de 0.015mg et par le P(HEMA-EGPEMA5%) est de 0.010mg. Ce résultat signifie que la présence de segments hydrophobes d'EGPEMA peut retarder légèrement la libération de Doxo. Des résultats similaires à ceux que nous avons observés ont déjà été signalés par Liu et al [44].

La figure III.13 montre une photographie des pastilles de PHEMA et P (HEMA-EGPEMA 5%) après libération du Doxo. De la Figure III.13, nous constatons que la pastille

PHEMA est devenue transparente ce qui confirme que le réseau PHEMA libère une quantité importante de Doxo.

a)



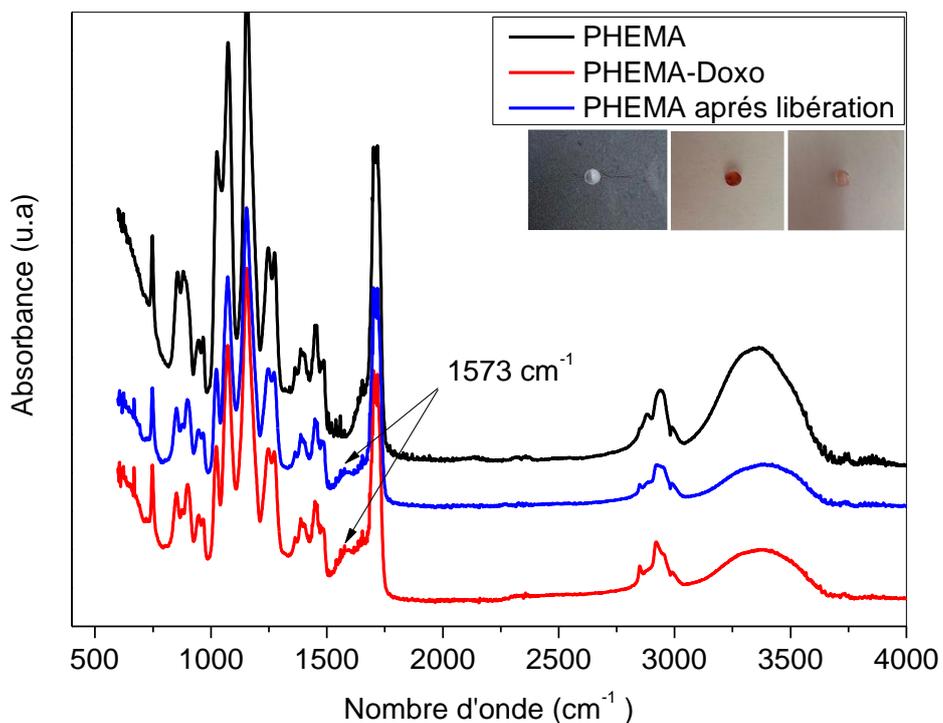
b)



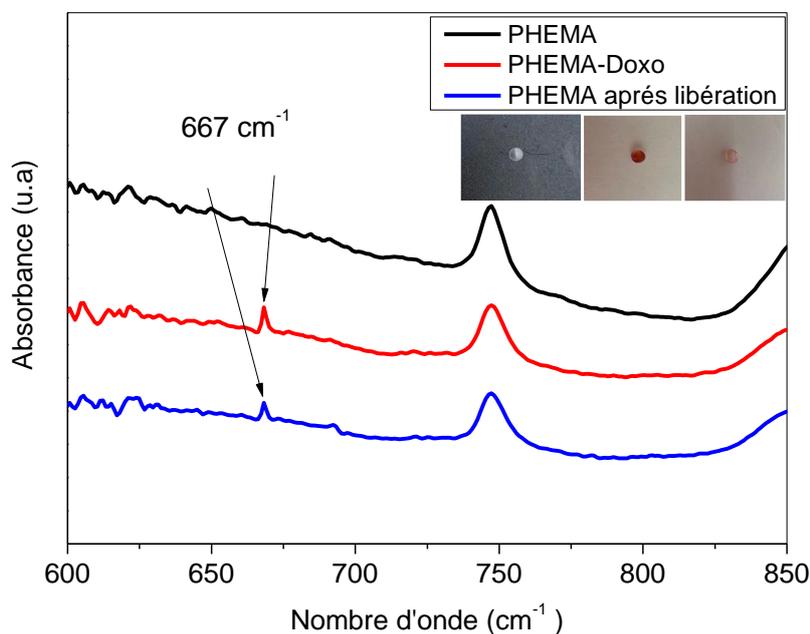
**Figure III.13:** Les pastilles après 7 jours dans la solution de libération. a) PHEMA. (b) P (HEMA-EGPEMA 5%).

Pour confirmer l'insertion de Doxo dans le réseau PHEMA et sa libération après une semaine d'incubation, la figure III.14 montre les spectres FTIR de la pastille de PHEMA avant et après incubation et libération.

a)



b)



**Figure III.14 :** a) Spectre IR de la pastille PHEMA avant, après incubation et après libération.

b) Agrandissement de la zone 600-850  $\text{cm}^{-1}$ .

De la figure III.14, nous observons l'apparition des deux bandes à 1573  $\text{cm}^{-1}$  (figure III.14.a) et à 667  $\text{cm}^{-1}$  (figure III.14.b) après encapsulation. Ces bandes peuvent être attribuées à la liaison C-H aromatique N-H de l'amine primaire et C-C aromatique présentent dans la molécule de Doxo.

Ces bandes ne sont pas observées dans le spectre de PHEMA. Ce résultat confirme que la molécule de Doxo a été bien insérer dans le réseau PHEMA après incubation et que des traces de molécules restent piégées dans le réseau après une semaine de libération contrôlée.

# Conclusion Générale

## Conclusion générale

---

L'objectif de cette étude était d'élaborer des hydrogels biocompatibles à base de HEMA pour la libération contrôlée d'un agent anticancéreux (Doxorubicin) et d'étudier l'effet de l'insertion d'un monomère hydrophobe sur la quantité cumulative de Doxo libérée.

Une étude bibliographique nous a permis de mettre en évidence l'intérêt de l'encapsulation des principes actifs par des hydrogels biocompatibles et de tirer les principales méthodes utilisées pour l'obtention de ces hydrogels. Dans ce travail la molécule de Doxorubicin a été prise comme modèle pour étudier l'impact de l'ajout d'un monomère hydrophobe pour retarder la libération instantanée "burst release".

L'étude expérimentale s'est articulée autour de deux parties :

La première partie a été consacrée à la caractérisation des réactifs utilisés pour la préparation des hydrogels PHEMA, P(HEMA-EGPEMA 5%) à savoir, le monomère HEMA, l'agent réticulant TPGDA, l'EGPEMA comme monomère hydrophobe et le Darocur comme initiateur de polymérisation. L'infrarouge à Transformé de Fourier (IRTF) et la spectroscopie UV-Visible ont été utilisées pour caractériser les produits de départ. Par la suite nous avons présenté la méthode suivie pour la photopolymérisation des solutions réactives initiales.

La deuxième partie se rapporte à la caractérisation des hydrogels obtenus par FTIR, DSC, DMA et des études de gonflement. L'étude de l'encapsulation et la libération contrôlée a été réalisée à l'aide de la technique UV-Visible. La caractérisation par FTIR a montré une consommation totale des monomères après 30min d'irradiation pour le PHEMA et le P(HEMA-EGPEMA 5%).

Les températures de transition vitreuse des hydrogels PHEMA et le P(HEMA-EGPEMA 5%) après caractérisation par l'analyse calorimétrique différentielle DSC sont 85°C et 74°C, respectivement. Leurs propriétés mécaniques ont été étudiées par l'analyse dynamique mécanique DMA et l'étude de gonflement a été faite par gravimétrie. Les résultats obtenus montrent que l'ajout du monomère EGPEMA a pour effet de diminuer la température de transition vitreuse de PHEMA, les modules  $E'$ ,  $E''$  ainsi que son taux de gonflement.

Après la caractérisation des hydrogels à l'état sec, des tests d'encapsulation ont été réalisés en présence d'une solution de doxorubicin de concentration 0.08 mg/ml pour les hydrogels PHEMA, P(HEMA-EGPEMA 5%) qui ont des épaisseurs et des masses très proches pendant 24h.

Vers la fin nous avons étudié la libération de la molécule de Doxo par la spectroscopie UV visible dans une solution tamponnée (PBS pH=7,4). Nous avons constaté que la masse

## Conclusion générale

---

cumulative libérée par le PHEMA est supérieure à celle qui a été libérée par le P(HEMA-EGPEMA 5%), ce qui confirme que la présence du monomère hydrophobe EGPEMA retarde la libération instantanée de Doxo.

Comme perspectives, nous prévoyons l'élaboration d'hydrogels à base de PHEMA pour d'autres pourcentages du monomère EGPEMA, et d'étudier la libération contrôlée pour d'autres principes actifs hydrophobes à différents pH.

# Références

- [1] Chu, B. T. C. (2018). Conception d'un transducteur défocalisé pour l'administration ciblée de médicaments anticancéreux par hyperthermie médiée par ultrasons (thèse de doctorat, Université d'Oxford).
- [2] Gerber, D. E. (2008). Targeted therapies: a new generation of cancer treatments. *American family physician*, 77(3), 311-319.
- [3] Pradeepkumar, P., Subbiah, A., & Rajan, M. (2019). Synthesis of bio-degradable poly (2-hydroxyethyl methacrylate) using natural deep eutectic solvents for sustainable cancer drug delivery. *SN Applied Sciences*, 1, 1-13.
- [4] Lanier, O. L., Monsalve, A. G., McFetridge, P. S. et Dobson, J. (2019). Libération de produits biologiques déclenchée magnétiquement. *International Materials Reviews*, 64(2), 63-90.
- [5] Yang, X., Zhang, X., Liu, Z., Ma, Y., Huang, Y., & Chen, Y. (2008). High-efficiency loading and controlled release of doxorubicin hydrochloride on graphene oxide. *The Journal of Physical Chemistry C*, 112(45), 17554-17558.
- [6] Puisieux, F., Seiller, M., & Devissaguet, J. P. (2006, July). Les systèmes de délivrance des médicaments: un réel progrès pour la thérapeutique. In *Annales pharmaceutiques françaises* (Vol. 64, No. 4, pp. 219-259). Elsevier Masson.
- [7] Park, K. (2014). Controlled drug delivery systems: past forward and future back. *Journal of Controlled Release*, 190, 3-8.
- [8] Zhou, L., & Gui, J. (2017). Natural and artificial polyploids in aquaculture. *Aquaculture and Fisheries*, 2(3), 103-111.
- [9] Lee, S. C., Kwon, I. K., & Park, K. (2013). Hydrogels for delivery of bioactive agents: a historical perspective. *Advanced drug delivery reviews*, 65(1), 17-20.
- [10] Ahmad, Z., Salman, S., Khan, S. A., Amin, A., Rahman, Z. U., Al-Ghamdi, Y. O., ... & Khan, S. B. (2022). Versatility of hydrogels: from synthetic strategies, classification, and properties to biomedical applications. *Gels*, 8(3), 167.
- [11] D. Buenger, F. Topuz, J. Groll. *Polym. Sci.* 2012, 37, 1678-1719. Thèse de doctorat. Université Sfax et de Jean Monnet Saint-etienne.
- [12] Barui, A. (2018). Synthetic polymeric gel. In *Polymeric Gels*; Elsevier: Amsterdam, The Netherlands,; pp. 55–90
- [13] Pradeepkumar, P., Subbiah, A., & Rajan, M. (2019). Synthesis of bio-degradable poly (2-hydroxyethyl methacrylate) using natural deep eutectic solvents for sustainable cancer drug delivery. *SN Applied Sciences*, 1, 1-13.

- [14] Zare, M., Bigham, A., Zare, M., Luo, H., Rezvani Ghomi, E., & Ramakrishna, S. (2021). pHEMA: Une vue d'ensemble des applications biomédicales. *International Journal of Molecular Sciences*, 22(12), 6376.
- [15] Pradeepkumar, P., Subbiah, A., & Rajan, M. (2019). Synthesis of bio-degradable poly (2-hydroxyethyl methacrylate) using natural deep eutectic solvents for sustainable cancer drug delivery. *SN Applied Sciences*, 1, 1-13.
- [16] Li, J., Jia, X., & Yin, L. (2021). Hydrogel: Diversity of structures and applications in food science. *Food Reviews International*, 37(3), 313-372.
- [17] Davidson-Rozenfeld, G., Stricker, L., Simke, J., Fadeev, M., Vázquez-González, M., Ravoo, B. J., & Willner, I. (2019). Light-responsive arylazopyrazole-based hydrogels: Their applications as shape-memory materials, self-healing matrices and controlled drug release systems. *Polymer Chemistry*, 10(30), 4106-4115.
- [18] Zhou, X., Zhou, Y., Nie, J., Ji, Z., Xu, J., Zhang, X., & Du, B. (2014). Thermosensitive ionic microgels via surfactant-free emulsion copolymerization and in situ quaternization cross-linking. *ACS Applied Materials & Interfaces*, 6(6), 4498-4513.
- [19] Gao, Y., Xie, J., Chen, H., Gu, S., Zhao, R., Shao, J., & Jia, L. (2014). Conception intelligente de médicaments basée sur la nanotechnologie pour le traitement des métastases cancéreuses. *Biotechnology advances*, 32(4), 761-777.
- [20] Wu, J., Zhang, D., He, X., Wang, Y., Xiao, S., Chen, F., ... & Yang, J. (2019). "Janus-Featured" hydrogel with antifouling and bacteria-releasing properties. *Industrial & Engineering Chemistry Research*, 58(38), 17792-17801.
- [21] Omidian, H., Rocca, J. G., & Park, K. (2005). Advances in superporous hydrogels. *Journal of controlled release*, 102(1), 3-12.
- [22] Esquirol, A. L., Sarazin, P., & Virgilio, N. (2014). Tunable porous hydrogels from cocontinuous polymer blends. *Macromolecules*, 47(9), 3068-3075.
- [23] Kim, M., & Cha, C. (2018). Integrative control of mechanical and degradation properties of in situ crosslinkable polyamine-based hydrogels for dual-mode drug release kinetics. *Polymer*, 145, 272-280.
- [24] Obst, M., & Steinbüchel, A. (2004). Microbial degradation of poly (amino acid) s. *Biomacromolecules*, 5(4), 1166-1176.

- [25] Oyen, M. L. (2014). Mechanical characterisation of hydrogel materials. *International Materials Reviews*, 59(1), 44-59.
- [26] Salerno, A., Borzacchiello, R., & Netti, P. A. (2011). Pore structure and swelling behavior of porous hydrogels prepared via a thermal reverse-casting technique. *Journal of Applied Polymer Science*, 122(6), 3651-3660.
- [27] Qu, X.; Wirsén, A.; Albertsson, A.C. (1999). Structural change and swelling mechanism of pH-sensitive hydrogels based on chitosan and D, L-lactic acid. *J. Appl. Polym. Sci.*, 74, 3186–3192.
- [28] Zhang, R., Tang, M., Bowyer, A., Eisenthal, R., & Hubble, J. (2005). A novel pH-and ionic-strength-sensitive carboxy methyl dextran hydrogel. *Biomaterials*, 26(22), 4677-4683.
- [29] El-Sherbiny, I. M., & Yacoub, M. H. (2013). Hydrogel scaffolds for tissue engineering: Progress and challenges. *Global Cardiology Science and Practice*, 2013(3), 38.
- [30] Zainal, S. H., Mohd, N. H., Suhaili, N., Anuar, F. H., Lazim, A. M., & Othaman, R. (2021). Preparation of cellulose-based hydrogel: A review. *Journal of Materials Research and Technology*, 10, 935-952.
- [31] González-Torres, M., Leyva-Gómez, G., Rivera, M., Krötzsch, E., Rodríguez-Talavera, R., Rivera, A. L., & Cabrera-Wrooman, A. (2018). Biological activity of radiation-induced collagen–polyvinylpyrrolidone–PEG hydrogels. *Materials Letters*, 214, 224-227.
- [32] Barclay, T. G., Day, C. M., Petrovsky, N., & Garg, S. (2019). Review of polysaccharide particle-based functional drug delivery. *Carbohydrate polymers*, 221, 94-112.
- [33] Madduma-Bandarage, U. S., & Madihally, S. V. (2021). Synthetic hydrogels: Synthesis, novel trends, and applications. *Journal of Applied Polymer Science*, 138(19), 50376.
- [34] benyerbah, n. (2019). nouveaux dérivés ampholytiques et complexes polyelectrolytiques à base d'amidon comme matrices pour la libération contrôlée des médicaments. Thèse de doctorat. Université Guebec.
- [35] Racine, I. (2016). élaboration de biomatériaux pour la délivrance contrôlée de principes actifs hydrophobes (doctoral dissertation, université grenoble alpes).

- [36] Peppas, N. A., Huang, Y., Torres-Lugo, M., Ward, J. H., & Zhang, J. (2000). Physicochemical foundations and structural design of hydrogels in medicine and biology. *Annual review of biomedical engineering*, 2(1), 9-29.
- [37] Chouhan, R.; Bajpai, A.K. (2009). An in vitro release study of 5-fluoro-uracil (5-FU) from swellable poly-(2-hydroxyethyl methacrylate) (PHEMA) nanoparticles. *J. Mater. Sci. Mater. Med.*, 20, 1103–1114.
- [38] Chouhan, R., & Bajpai, A. K. (2009). Real time in vitro studies of doxorubicin release from PHEMA nanoparticles. *Journal of nanobiotechnology*, 7, 1-12.
- [39] Di Marco, G., Lanza, M., & Pieruccini, M. (1994). Dynamical mechanical measurements in dry PHEMA and its hydrogels. *Il Nuovo Cimento D*, 16(7), 849-854.
- [40] Andrade-Vivero, P., Fernandez-Gabriel, E., Alvarez-Lorenzo, C., & Concheiro, A. (2007). Improving the loading and release of NSAIDs from pHEMA hydrogels by copolymerization with functionalized monomers. *Journal of pharmaceutical sciences*, 96(4), 802-813.
- [41] Liu, Y. Y., Liu, W. Q., Chen, W. X., Sun, L., & Zhang, G. B. (2007). Investigation of swelling and controlled-release behaviors of hydrophobically modified poly (methacrylic acid) hydrogels. *Polymer*, 48(9), 2665-2671.

## Résumé

L'objectif de cette étude est l'élaboration d'hydrogels biocompatibles à base de HEMA pour contrôler la libération d'un médicament anticancéreux (Doxorubicin). Deux hydrogels ont été élaborés et caractérisés; le PHEMA et le P(HEMA- EGPEMA5%) modifié hydrophobe. Les hydrogels ont été élaborés par photopolymérisation sous UV. La caractérisation par FTIR a montré une consommation totale des monomères après 30min d'irradiation. Les résultats DSC et DMA montrent que la présence du monomère EGPEMA diminue la température de transition vitreuse de PHEMA, les modules E',E" ainsi que son taux de gonflement. La libération de Doxo a été suivie par la spectroscopie UV visible. Les résultats de la libération confirme que l'ajout du monomère EGPEMA retarde la libération contrôlée du Doxo.

**Mots clés:** Hydrogel, libération contrôlée, Doxorubicin, gonflement.

## Abstract

The objective of this study is the elaboration of biocompatible HEMA-based hydrogels to control the release of an anticancer drug (Doxorubicin). Two hydrogels were developed and characterized; PHEMA and hydrophobically modified P(HEMA- EGPEMA5%). The hydrogels were obtained by UV photopolymerization. The FTIR characterization showed a total consumption of monomers after 30min of irradiation. DSC and DMA results show that the presence of EGPEMA monomer decreases the glass transition temperature of PHEMA, the E',E" modulus as well as its swelling rate. The release of Doxo was monitored by UV visible spectroscopy. The release results confirm that the addition of EGPEMA monomer delays the controlled release of Doxo.

**Key words :** Hydrogel, controlled release, Doxorubicin, swelling.

## خلاصة

الهدف من هذه الدراسة هو تطوير الهلاميات المائية المتوافقة حيويًا القائمة على HEMA للتحكم في إطلاق عقار مضاد للسرطان (doxorubicin) تم تطوير وتمييز اثنين من الهلاميات المائية PHEMA، والمعدلة بفارهة للماء P(HEMA-EGPEMA 5%) . ثم الحصول على الهلاميات المائية بواسطة البلمرة الضوئية فوق البنفسجية أظهر توصيف FTIR استهلاكًا إجماليًا للمونومرات بعد 30 دقيقة من التشعيع. تظهر نتائج DSC و DMA أن وجود مونومر EGPEMA يقلل من درجة حرارة التزجج لمعامل PHEMA و معامل E' و E" بالإضافة إلى معدل التورم. تمت مراقبة إطلاق DOXO بواسطة التحليل الطيفي المرئي للأشعة فوق البنفسجية. تؤكد نتائج الإطلاق أن إضافة مونومر EGPEMA يؤخر الإطلاق المتحكم فيه لـ DOXO.

الكلمات المفتاحية : هيدروجيل , اطلاق متحكم فيه , دوكسوروبيسين , انتفاخ .