

## HYDROGELS A BASE DE CARBOXYMETHYLCELLULOSE DESTINES A L'INCLUSION DES MEDICAMENTS

N. Bajan<sup>1</sup>, M. Popa<sup>1</sup>, M. I. Popa<sup>2</sup>

*Université Technique « Gh. Asachi », Iasi, Roumanie*

<sup>1</sup>*Département Macromolécules,*

<sup>2</sup>*Département Chimie Physique,*

*Bd. D. Mangeron, nr.71 A, 700050 Iasi, e-mail: [mipopa@ch.tuiasi.ro](mailto:mipopa@ch.tuiasi.ro)*

**RESUME:** Le travail présente quelques résultats concernant la réticulation de la carboxyméthyl cellulose (sel de sodium) à l'épichlorhydrine, dans un milieu fort basique. On étudie l'influence de certains paramètres de la réaction (température, durée, rapport polymère/agent de réticulation) sur le degré de réticulation, apprécié d'une manière indirecte par le degré de gonflement dans l'eau. Les produits de réticulation présentent un caractère d'hydrogel superabsorbant, le degré de gonflement à l'équilibre prenant des valeurs qui varient entre 200-800 %, en fonction de la valeur des paramètres de réticulation. Le degré de gonflement varie en fonction de l'agent de gonflement utilisé: l'augmentation du taux d'alcool dans un mélange eau/alcool diminue par l'augmentation du ce dernier.

**KEYWORDS:** *hydrogel, CMC, gonflement, réticulation, cinétique*

## **INTRODUCTION**

Les recherches dans le domaine des systèmes de libération contrôlée des médicaments sont d'une grande actualité, réalisant une jonction du domaine médical et de celui de la chimie macromoléculaire. Lors de leur obtention il faut considérer plusieurs aspects, la nature chimique du support polymérique et des interactions entre celui-ci et le composé biologique s'avèrent très importants. [1]. On préfère les supports à base de polymères naturels, avec une attention particulière sur les polysaccharides et leurs dérivés, qui se caractérisent par leur biocompatibilité, leur biodégradabilité et leur absence de toxicité vis-à-vis des organismes vivants [2 - 4].

On peut réaliser le système polymère-médicament par des méthodes variées, impliquant la liaison chimique (ionique ou covalente) du principe actif, l'inclusion physique dans la structure d'un hydrogel, l'enrobage en micro- ou nanoparticules, etc. [5 - 10].

Les hydrogels constituent des supports très utilisés dans ce but, pouvant être obtenus autant à partir de polymères synthétiques que naturels, de préférence les derniers vu les caractéristiques que nous venons de mentionner. Afin d'obtenir le caractère d'hydrogel on part de polymères linéaires hydrosolubles, soumis à la réticulation en différentes conditions, ce qui détermine finalement la densité du réseau, respectivement sa capacité de retenir l'eau.

On mentionne dans la littérature des hydrogels à base de complexes interpolymères, dans lesquels un composant au moins est de nature polysaccharidique [11], hydrogels qu'on obtient par la fonctionnalisation du polysaccharide suivie du greffage-réticulation au moyen de monomères acryliques [12], hydrogels obtenus par la réticulation au moyen de composés bifonctionnels [13] capables de réagir avec les groupements hydroxyliques, hydrogels du type réseau interpénétré obtenus par la co-réticulation des polysaccharides avec des polymères synthétiques [poly(alcool vinylique)] [14 - 16], hydrogels obtenus par la réticulation avec l'épichlorhydrine [17] etc.

Le présent travail aborde l'étude d'hydrogels à base de carboxyméthylcellulose, par la réticulation avec l'épichlorhydrine en milieu fortement basique. On y étudie les paramètres qui influencent sur le degré de réticulation, estimé de façon indirecte par la capacité de l'hydrogel de gonfler dans l'eau (degré de gonflement, taux d'eau retenue à l'équilibre par l'hydrogel gonflé).

## **PARTIE EXPERIMENTALE**

### **Matériaux**

Carboxyméthylcellulose (sel de sodium) (CMC), Merk, degré de substitution DS = 0,76  
Epichlorhydrine (EPC), Aldrich Chemical Company, Milwaukee WI

### **Mode de travail**

#### **a) Réticulation de CMC**

Dans un bêcher Berzelius de 50 ml on introduit 2 g CMC et 10 ml eau distillée. On agite énergiquement avec une baguette jusqu'à la formation d'une solution visqueuse. On y ajoute 1 ml solution NaOH 10 N, continuant d'agiter pendant 10 minutes, jusqu'à ce que l'on obtienne un gel homogène.

On y introduit ensuite le volume nécessaire d'épichlorhydrine (moment "zéro" de la réaction) agitant vigoureusement pendant 5 minutes. Le mélange de réaction est introduit dans une étuve, à la température et à la durée prévue dans le programme expérimental.

La réaction finie, le gel obtenu est suspendu en 500 ml eau distillée, sous agitation, pendant 6 heures à la température ambiante, afin d'enlever les composants solubles en l'eau (3-chlor-1,2 propylène glycol, NaOH). Afin de rendre définitive cette opération, on extrait le produit pendant 24 heures au Soxhlet, avec de l'eau distillée.

Suit un lavage sous agitation dans un bêcher Berzelius, au méthanol, durant 1 heure, en écartant totalement l'épichlorhydrine qui n'a pas réagit, suivie par l'extraction avec de l'alcool éthylique, au Soxhlet, pendant 24 heures. Le produit purifié de la sorte est séché au vide et soumis ensuite aux analyses.

#### **b. Détermination des caractéristiques de gonflement en l'eau**

Pour les hydrogels obtenus on a étudié les caractéristiques de gonflement (le degré maximum de gonflement et le taux d'eau de l'hydrogel à l'équilibre).

On a déterminé le degré de gonflement avec la relation:

$$Q_t = \frac{m_s - m_d}{m_d} * 100 (\%),$$

où:

$Q_t$  = degré de gonflement

$m_s$  = masse de l'hydrogel gonflé dans le solvan

$m_d$  = masse de l'hydrogel séché

Un autre paramètre lié à la capacité de gonflement est le taux d'eau à l'équilibre dans l'hydrogel,  $q$ :

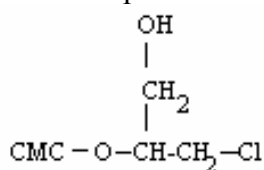
$$q = \frac{m_s - m_d}{m_s}$$

Les hydrogels ont été caractérisés du point de vue de la cinétique du processus de gonflement en l'eau, respectivement en mélanges eau/alcool éthylique conformément à la méthode Dogatkine [18].

## **RESULTATS ET DISCUSSIONS**

La réticulation des polymères renfermant des groupements hydroxyliques, avec de l'épichlorhydrine, a lieu en milieu fortement basique, qui favorise d'une part l'ouverture du cycle époxydique et l'apparition d'un groupement hydroxyle secondaire, et d'autre part le refait du cycle époxydique qui devient apte pour la réaction avec une nouvelle groupement -OH, appartenant à une autre macromolécule.

En principe, la réaction peut avoir lieu en milieu acide aussi. Cependant en ce cas l'ouverture du cycle époxydique se réalise avec la formation du groupe hydroxylique primaire, résultant comme intermédiaire le produit:



Par conséquent, il ne serait plus possible au cycle époxydique de se refaire et de se lier ultérieurement à une nouvelle macromolécule de polymère; il s'en suit qu'une structure réticulée ne pourrait plus être obtenue, et l'atome de Cl resterait dans la composition du produit qui en résulte.

Dans les conditions où plusieurs groupements hydroxyliques primaires et secondaires coexistent sur la même macromolécule, les groupements primaires présentent la plus grande probabilité de réaction. Dans la carboxyméthylcellulose, ceux-ci sont pourtant moins nombreux la plupart étant substitués par la réaction d'éthérification de la cellulose avec l'acide monochloracétique; pour le polysaccharide qu'on étudie dans cet ouvrage, le degré de substitution est élevé, atteignant 76 %. Dans ces conditions, et étant donné le fait que les résultats obtenus ont mis en évidence la possibilité de réaliser de degrés élevés de réticulation, il est évident que la réaction de réticulation se déroule de façon prédominante par la participation des groupements hydroxyliques de la position 2 du cycle glucosidique; d'ailleurs, la littérature du domaine précise que ce groupement est même plus réactif que le groupement hydroxylique primaire, son acidité étant plus élevée suite au voisinage des deux atomes d'oxygène (du cycle  $\beta$ -glucosidique, respectivement glycosidique, de la liaison entre les unités structurales) [19]. Par conséquent, la structure de la CMC réticulée est celle qu'on présente dans la fig. 1.

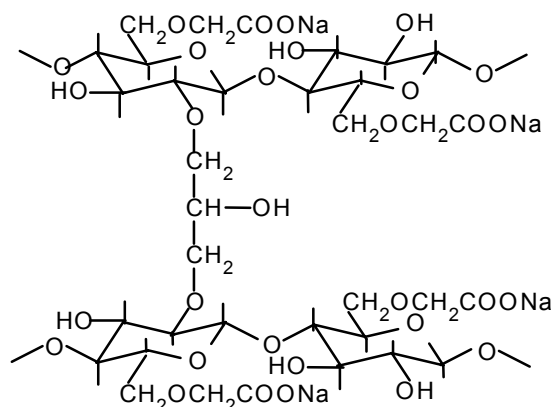


Fig. 1. Structure de la CMC réticulée à l'épichlorhydrine

Des études antérieures ont mis en évidence le fait que le degré de réticulation du polysaccharide dépend de plusieurs facteurs, dont les plus importants se sont avérés la durée et la température de la réaction, respectivement le rapport massique entre l'agent de réticulation et le polymère.

En faisant varier la température dans l'intervalle 40 - 80°C, la durée de la réaction entre 3-9 heures et le rapport CMC/EPC (g/g) dans le domaine 1,5 - 3,5 g CMC/EPC on a obtenu les résultats qu'on présente dans les figures 2 - 9.

On peut remarquer, dès le début, le fait que le degré de gonflement des hydrogels synthétisés varie dans le domaine 200 - 800%, ce qui impose de les placer dans la catégorie des hydrogels superabsorbants. Tous présentent l'allure typique d'un processus à gonflement limité, la valeur maximum du degré de gonflement (à l'équilibre) s'atteignant, dans la plupart des cas, lors de durées autour de 70 minutes.

On constate que, jusqu'à la température de 70 °C, le degré de gonflement s'accroît continuellement avec ce paramètre, pratiquement sur tout le domaine de variation; à la

température de 80 °C on remarque sa diminution. En échange, du point de vue cinétique, le processus se caractérise par des valeurs de la vitesse de gonflement qui augmentent continuellement avec la température (la pente de la portion linéaire de la courbe, pour les premiers moments du processus). Les deux caractéristiques du processus sont en bonne corrélation, mais le mode d'évolution du degré de gonflement avec la température du processus s'abat de celui qui est spécifique aux hydrogels à base de polymères synthétiques.

Afin de vérifier si ce mode de variation se conserve aussi lors de durées plus grandes de réticulation, on a suivi l'évolution dans le temps du degré de gonflement, pour différentes températures, à des durées toujours accrues de réaction. La fig. 3 présente les courbes cinétiques correspondant aux hydrogels synthétisés à 4 heures de durée de réaction. On constate que dans ce cas aussi les courbes de variation du degré de gonflement se placent dans le même ordre, en précisant que du point de vue cinétique la variation dans le temps du degré de gonflement est plus lente que celle de l'hydrogel synthétisé à 70 °C, mais plus rapide que pour celui qu'on a synthétisé à 60 °C; donc, dans ce cas, il y a une parfaite concordance entre les deux caractéristiques du processus de gonflement: degré de gonflement et vitesse du processus.

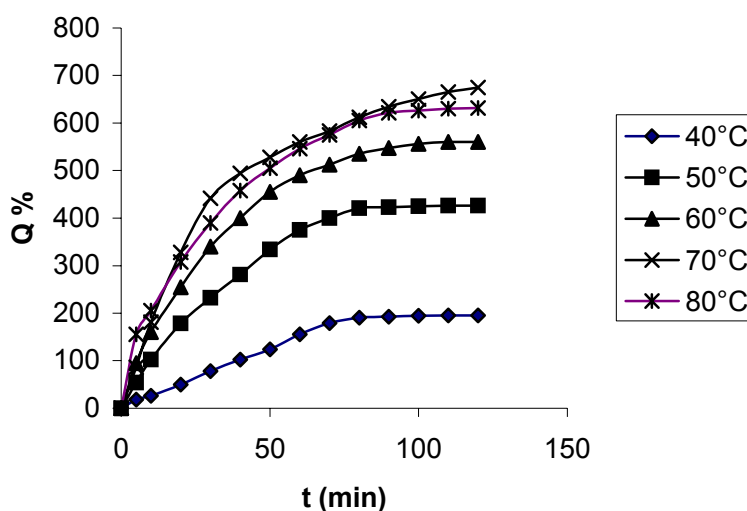


Fig. 2. Variation dans le temps du degré de gonflement pour des hydrogels synthétisés à différentes températures, durée de 3 h ( $r=2,5$  g CMC/gEPC)

Pour les polymères synthétiques, l'augmentation de la température de réaction lors de la réticulation a pour effet un accroissement de la densité du réseau réticulé, qui se manifeste par une diminution du degré maximum de gonflement avec ce paramètre, situation qui ne survient pas dans le cas de la carboxyméthylcellulose, au moins pour l'intervalle 40 – 70 °C. Des résultats similaires à notre étude ont été obtenus aussi lors de la réticulation du xanthan et du gélan, respectivement leur coréticulation avec du poly(alcool vinylique) [15, 17]. L'explication donnée dans ces cas, parfaitement plausible, est valable aussi pour la réticulation de la carboxyméthylcellulose.

Des évolutions similaires du processus de gonflement avec l'augmentation de la température est enregistrée aussi pour d'autres durées de réaction. La fig. 4 présente les courbes cinétiques du processus qui correspondent aux hydrogels synthétisés à la durée

de 6 heures. On observe qu'en ce cas le degré de gonflement des hydrogels synthétisés à la durée de 6 heures, la température étant de 80 °C, devient comparable ou même inférieur à certaines durées de celui de l'hydrogel synthétisé à 60 °C.

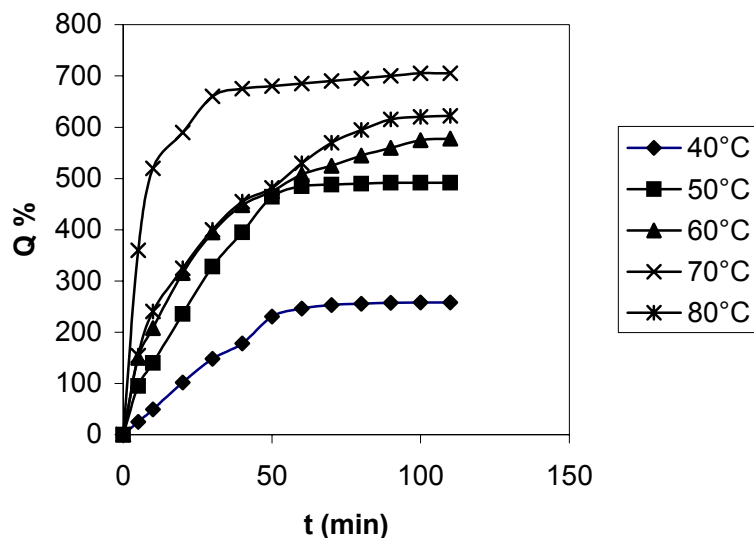


Fig. 3. Variation dans le temps du degré de gonflement pour des hydrogels synthétisés à différentes températures, durée de 4 h ( $r=2,5$  g CMC/gEPC)

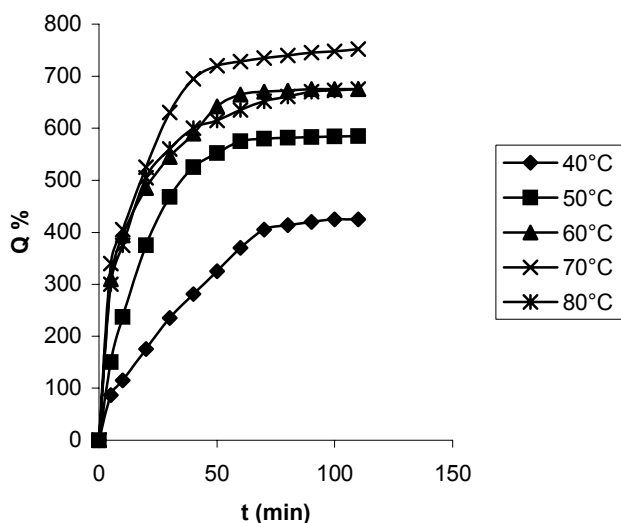


Fig. 4. Variation dans le temps du degré de gonflement pour des hydrogels synthétisés à différentes températures, durée de 6 h ( $r=2,5$  g CMC/gEPC)

Une conclusion similaire résulte de l'analyse des courbes présentées dans la fig. 5. La teneur en eau de l'hydrogel, à l'équilibre (correspondant au degré maximum de gonflement) doit suivre, en principe, la même évolution. Les résultats obtenus sont représentés dans la fig. 6, pour les différentes durées de réticulation.

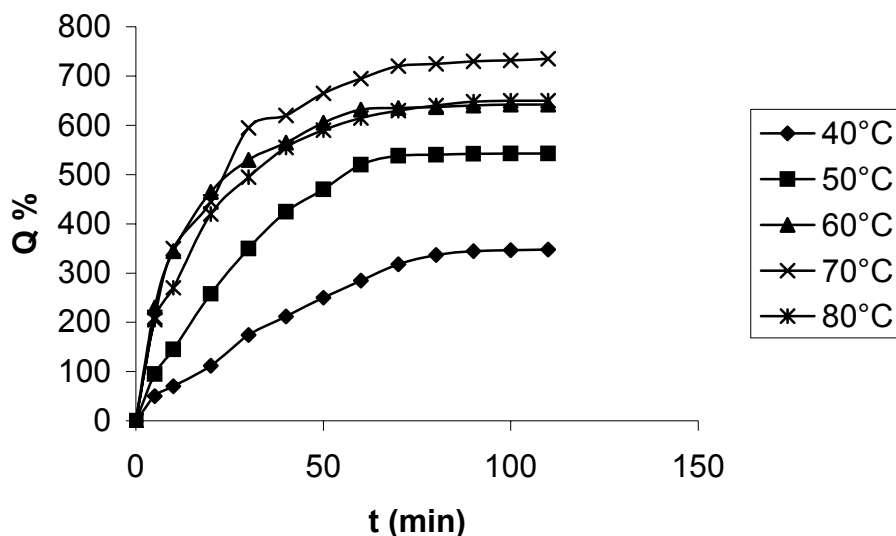


Fig. 5. Variation dans le temps du degré de gonflement pour des hydrogels synthétisés à différentes températures, durée de 9 h ( $r=2,5$  g CMC/gEPC)

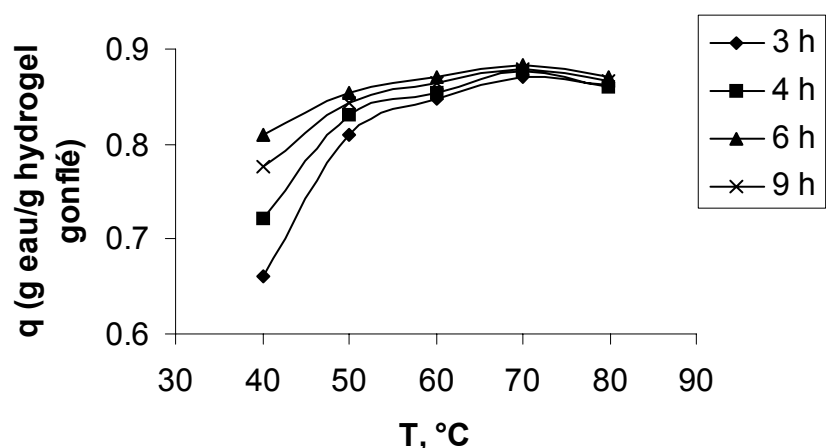


Fig. 6. Variation de la teneur en eau à l'équilibre avec la température pour différentes durées de réaction ( $r=2,5$  gCMC/gEPC).

Il en résulte évidemment que lorsque la température dépasse 70 °C la densité du réseau réticulé s'accroît sensiblement, déterminant la rétention de quantités plus réduites d'eau, en concordance avec les résultats qu'on a exposés précédemment.

La durée de la réticulation constitue un paramètre important du processus. Les résultats présentés dans les fig. 2 - 4 nous mènent à conclure que, par l'accroissement de la durée de réaction dans l'intervalle 3 - 5 heures, la capacité du réseau à retenir l'eau s'accroît aussi; une diminution est enregistrée pour la durée de 9 heures, indifféremment de la température de réticulation. Le phénomène, qu'on rencontre aussi lors de la réticulation d'autres polysaccharides, ou de la synthèse de réseaux interpénétrés à base de polysaccharides, a été expliquée dans des travaux antérieurs [15].

En concordance avec l'évolution du degré maximum de gonflement évolue aussi la

teneur en eau à l'équilibre, avec la durée de la réticulation (fig. 7).

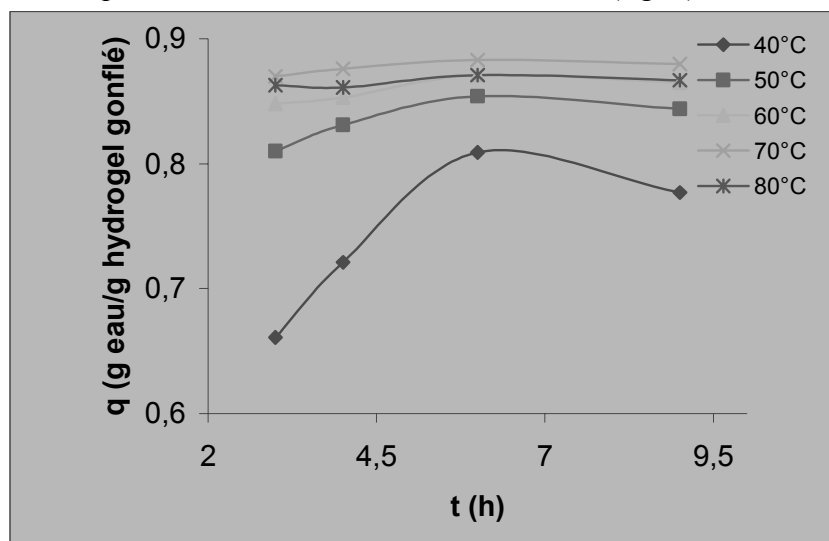


Fig. 7. Variation de la teneur en eau à l'équilibre avec la température pour différentes durées de réaction ( $r=2,5 \text{ gCMC/gEPC}$ )

Indifféremment de la température de réaction, une inflexion plus ou moins marquée survient lors de la durée de 6 heures, au delà de laquelle la densité de réticulation du réseau augmente sensiblement.

Un paramètre important de la réaction de réticulation est constitué par la quantité d'agent de réticulation, exprimé dans notre travail par le rapport ( $r$ ) massique entre le polymère (CMC) et EPC. L'augmentation de la valeur de ce rapport signifie, sans doute, une moindre quantité d'agent de réticulation, et, y correspondant, une moindre densité de réticulation du réseau. *A priori*, les valeurs du degré de gonflement des hydrogels, pour différents temps du processus de gonflement, doit s'accroître avec  $r$ . Les résultats présentés dans la fig. 8 le confirment.

Plus suggestifs en ce sens sont les résultats qu'on présente dans la fig. 9, exprimant la variation du taux d'eau à l'équilibre avec le paramètre en discussion.

Le but dans lequel on a synthétisé ces hydrogels est d'obtenir de nouveaux supports macromoléculaires pour y inclure des médicaments ou d'autres principes actifs, en vue de réaliser des systèmes de libération contrôlée ou soutenue.

Tels hydrogels, capables d'inclure le médicament par diffusion sont à conseiller pour immobiliser les composés biologiquement actifs hydrosolubles, qui ne sont pas très nombreux. Beaucoup de médicaments possèdent une grande capacité de solubilisation en alcool éthylique, ou des mélanges en différentes proportions d'alcool et d'eau. On a estimé intéressant ainsi d'étudier le comportement des hydrogels à base de CMC lors du gonflement dans l'alcool ou dans des mélanges de celui-ci avec l'eau, à des différentes proportions volumiques.

On constate que l'hydrogel étudié ne gonfle pas pratiquement en alcool. Mais, comme on pouvait le prévoir, il gonfle dans des mélanges alcool/eau, le degré de gonflement étant plus élevé au fur et à mesure que le volume d'eau y augmentait. On peut s'attendre à ce que cet hydrogel possède la capacité d'inclure des médicaments dont la solubilité dans des mélanges alcool/eau est toujours d'autant plus élevée que la teneur en eau y est plus élevée.



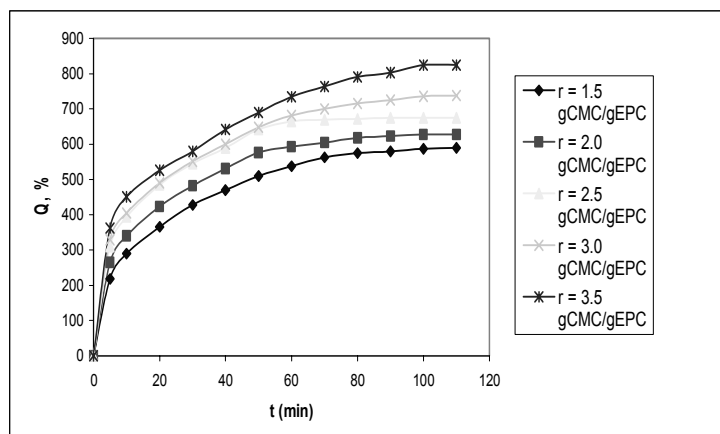


Fig.8. Variation dans le temps du degré de gonflement pour des hydrogels obtenus à la durée de 6 heures, température de 60 °C, pour différentes valeurs de  $r$

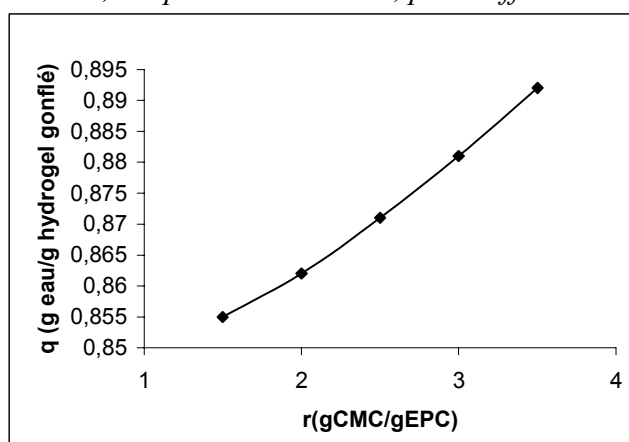


Fig. 9. Variation de la teneur en eau à l'équilibre avec le rapport massique polymère/agent de réticulation pour des hydrogels obtenus à la durée de 6 heures, température de 60 °C

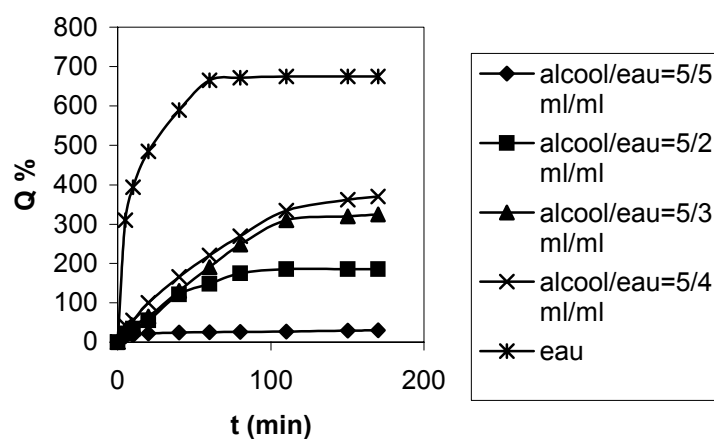


Fig. 10. Variation dans le temps du degré de gonflement pour des hydrogels obtenus à la durée de 6 heures, température de 60 °C,  $r = 2,5$ g CMC/gEPC, pour différentes valeurs du rapport volumique alcool/eau

## CONCLUSIONS

1. La carboxyméthylcellulose peut être réticulée avec de l'épichlorhydrine, en milieu fortement basique, permettant l'obtention des hydrogels à haute capacité de gonflement en l'eau.
2. Les caractéristiques de gonflement en l'eau, respectivement la densité de réticulation du réseau, dépend des paramètres de la réaction de réticulation: durée, température, rapport polymère/agent de réticulation.
3. Les hydrogels à base de carboxyméthylcellulose réticulée avec l'épichlorhydrine présentent de la capacité de gonfler dans des mélanges alcool éthylique/eau, qui dépend de la teneur en eau du mélange.

## REFERENCE

1. Grecu I., Curea E., – *Interactiuni între substante macromoleculare si medicamentoase*, Ed. Dacia, Cluj Napoca, **1976**, pp. 60.
2. \* \* \* *Polysaccharides. Structural Diversity and Functional Versatility.*, (Dumitriu S. ed.), Marcel Dekker Inc., New York, **1998**.
3. \* \* \* *Hydrogels and Biodegradable Polymers for Bioapplications*, (R.M. Ottenbrite, S.J. Huang, K. Park Eds.), ACS, Washington, D.C., **1996**.
4. \* \* \* *Frontiers in Biomedical Polymer Applications* (R. Ottenbrite Ed.), TECHNOMIC Publishing Co.Inc., Lancaster-Basel, **1998**.
5. Dumitriu S., Popa M., Popa M.I., Dumitriu M. - *Acta Polymerica*, **1987**, 38:2.
6. Dumitriu S., Popa M., Dumitriu M. - *J. Bioact. Compat. Polym.*, **1988**, 3:244.
7. Dumitriu S., Popa M., Dumitriu M. - *J. Bioact. Compat. Polym.*, **1988**, 3:403.
8. Dumitriu S., Popa M., Dumitriu M. - *J. Bioact. Compat. Polym.*, **1989**, 4:57.
9. Dumitriu S., Popa M., Dumitriu M. – *J. Bioact. Compat. Polym.*, **1989**, 4:151.
10. Dumitriu S., Popa M., Dumitriu M. – *J. Bioact. Compat. Polym.*, **1990**, 5:89.
11. Dumitriu S., Popa M., Beldie C. - *Makromol. Symposia*, **1988**, 19:313.
12. Popa M., Alupei I.C., Bucevschi M.D., - *European Polymer Journal*, **2001**, 37, 1239-1245.
13. Popa M., Hamcerencu M., Riess G., Strat M., - *Buletinul stiintific al Universitatii "POLITEHNICA" din Timisoara, Romania, Seria Chimie si Ingineria Mediului*, **2003**, 48 (62), fasc. 1-2, 203-208.
13. C. Ivanov, M. Popa, L. Verestiuc - *Buletinul stiintific al Universitatii "POLITEHNICA" din Timisoara, Romania, Seria Chimie si Ingineria Mediului*, **2003**, 48 (62), fasc. 1-2, 171-175.
14. Alupei C.I., Popa M., Hamcerencu M., Savin A., Abadie J.M.- *Eurasian ChemTech Journal*, **2001**, 3, 201-206.
15. Alupei C.I., Popa M., Hamcerencu M., Abadie J.M., - *European Polymer Journal*, **2002**, 38 (11), 2313-2320.
16. Dumitriu L., Popa M., Vasiliu S., Sunel V.- *Journal of Macromolecular Science, Part A – Pure and Applied Chemistry*, **2004**, A 41, 6, 727-739.
17. Popa M., Dumitriu S., Sunel V., Rusu Lacramioara, Bajan N.- *Acta Universitatis Cibiniensis, Seria F, Chemia*, **2001**, 3, 1, 27 – 39.
18. Alupei I.C. – doctor thesis, «Gh. Asachi» Technical University of Iasi, 2002.