

Hydrogels mixtes thermosensibles à base de Poloxamer 407/Chitosane comme outils potentiels pour la libération contrôlée de substances actives médicamenteuses : Influence de la concentration en chitosane sur le comportement rhéologique des formulations

Thermosensitive mixed hydrogels based on Poloxamer 407/Chitosan as potential tools for the controlled release of active drug substances: Influence of the chitosan concentration on the rheological behavior of the formulations

Lia Gnahore Jose Arthur, Dally Laba Ismaël*

Laboratoire de Pharmacotechnie, Biopharmacie. UFR des sciences pharmaceutiques et Biologiques. Université Félix Houphouët Boigny ; BPV 34 Abidjan 01. Côte d'Ivoire

*Auteur de la correspondance, Email : dismaelfr@yahoo.fr

*Reçu le 12 décembre 2022, accepté le 27 mars 2023 et publié le 5 avril 2023
Cet article est distribué suivant les termes et les conditions de la licence CC-BY
(<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/deed.fr>)*

Résumé

Le chitosane est un biopolymère qui présente beaucoup d'avantages en formulation à savoir d'une part sa biocompatibilité et sa biodégradabilité et d'autre part son caractère mucoadhésif.

L'objectif de cette étude était d'étudier l'influence de la concentration en chitosane sur les caractéristiques rhéologiques des gels mixtes thermosensibles Poloxamer 407/chitosane obtenus.

Diverses formulations de solutions de chitosane à 1%, 2%, 3% et 4% (g/g) et de mélanges Poloxamer 407/chitosane ont été préparées en solution aqueuse acide (acide acétique 0,1M).

Lorsque la masse molaire en chitosane augmente, on n'observe pas de température de début de micellisation sur le plan rhéologique. Lorsque la concentration de chitosane augmente dans les systèmes, il n'y a pas de variations très importantes de la température de gélification (T_{gel}). L'ajout de chitosane semble désorganiser les micelles formées, effet non observé avec le chitosane thiolé (CT₂) 145000g/mol. Les systèmes se comportent comme des gels élastiques et il n'y a pas d'effet dû à la teneur en chitosane

La présence de chitosane fait varier la viscosité de la solution avant la gélification et influence très peu la température de gélification des mélanges.

Mots-clés : Chitosane, hydrogel, rhéologie, libération contrôlée, thermosensible.

Abstract

Chitosan is a biopolymer which presents many advantages in formulation, namely on the one hand its biocompatibility and biodegradability and on the other hand its mucoadhesive character.

The objective was to study the influence of the chitosan concentration on the rheological characteristics of Poloxamer 407/chitosan mixed thermosensitive gels obtained.

Various formulations of 1%, 2%, 3% and 4% (g/g) chitosan solutions and Poloxamer 407/chitosan mixtures were prepared in aqueous acid solution (0.1M acetic acid).

As the molar mass of chitosan increases, no rheological temperature of micellisation onset is observed. When the concentration of chitosan increases in the systems, there is no significant variation in the gelation temperature (T_{gel}). The addition of chitosan seems to disorganize the micelles formed; an effect not observed with the thiolated chitosan (CT₂) 145000g/mol. The systems behave like elastic gels and there is no effect due to the chitosan content

The presence of chitosan varies the viscosity of the solution before gelling and has very little influence on the gelling temperature of the mixtures.

Keywords : Chitosan, hydrogel, rheology, controlled release, thermosensitive

1. Introduction

Les formulations pharmaceutiques thermosensibles sont des systèmes liquides à la température ambiante et qui se solidifient à 37°C.

Les Poloxamers sont des polymères peu toxiques et leurs solutions aqueuses peuvent passer réversiblement de l'état sol à l'état gel à des températures avoisinant la température corporelle. Cette caractéristique est à l'origine de leur intérêt pour leur utilisation comme système réservoir de principe actif [1]. Le chitosane, est un biopolymère qui présente beaucoup d'avantages en formulation à savoir sa biocompatibilité, sa biodégradabilité, sa non toxicité et surtout sa mucoadhésion [2]. Ces propriétés de mucoadhésion peuvent être accrues par une thiolation du chitosane [3-4].

Les mélanges Poloxamer/Chitosane sont des systèmes proposés généralement dans le contrôle de la libération de principes actifs. Il s'avère donc judicieux d'étudier ces systèmes afin d'en expliquer le comportement et aussi les améliorer pour obtenir des matériaux satisfaisants pour la pharmacie dans le domaine de la libération contrôlée. Le poloxamer permettrait une administration aisée à l'état liquide, suivie d'une gélification in situ à la température corporelle. Les gels obtenus seraient bioadhésifs grâce à la présence de chitosane [5-6].

L'application envisagée serait le traitement de certains ulcères cutanés de type l'ulcère de Buruli [7].

L'objectif de cette étude était de caractériser d'un point de vue rhéologique les formulations sans principes actifs obtenues afin de déterminer leur éventuelle température de gélification et d'évaluer la texture des gels formés.

2. Matériel et méthodes

2.1. Matériels utilisés pour la formulation des gels

Le Lutrol® F127 (Poloxamer 407) nous a été fourni par BASF. Il avait pour référence Art : 51632903, Lot : WPHB615B (67056 Ludwigshafen, Allemagne). Le chitosane commercial (CC 1550000) de références : lot : 37H1327 [9012-76.4] degré de déacétylation minimum 85% et de masse moléculaire 1550000g/mol provient de chez SIGMA. Le chitosane commercial (CC 400000) de références : lot : 433278/1122606245 [9012-76.4] masse moléculaire 400000g/mol provient de Fluka Biochemika. Un autre chitosane non thiolé (CNT) obtenu par dépolymérisation du chitosane commercial et de masse moléculaire de 145 000g/mol, puis deux chitosanes thiolés (CT) obtenus par thiolation de l'échantillon précédent (un chitosane thiolé précédemment CT₁ et un chitosane thiolé de synthèse (CT₂). L'acide acétique 99-100% RECTAPUR™ de masse molaire 60,05g/mol, de densité d= 1,05 code 20 103.295 Lot L212 a été utilisé pour la préparation d'une solution aqueuse à 0,1M qui a servi de solvant.

Pour toutes les préparations, nous avons utilisé de l'eau ultrapure préparée au laboratoire par osmose inverse, par le RIOS 5 et le Synergy 185 (Millipore®).

2.2. Préparation des systèmes étudiés

Les solutions de chitosane et les mélanges Poloxamer 407/chitosane ont été préparés en solution aqueuse d'acide acétique 0,1M car le chitosane n'est soluble que pour les pH inférieurs à 6,5. Des solutions de chitosane à 1%, 2%, 3% et 4% (g/g) ont été également préparées dans l'acide acétique 0,1M.

Brièvement, le chitosane est versé dans un pilulier contenant une solution d'acide acétique 0,1M puis ce système est laissé sous agitation magnétique pendant 4h. La solution obtenue est mise au réfrigérateur toute une nuit jusqu'à utilisation.

2.3. Etude rhéologique des solutions

Nous avons donc mené une étude rhéologique en mode dynamique afin de déterminer T_{gel}.

Un cisaillement oscillatoire à une fréquence F est imposé à l'échantillon. Au cours de ce mouvement périodique, la contrainte $\tau(t)$ et la déformation de cisaillement $\gamma(t)$ évoluent sinusoidalement au cours du temps, à la même fréquence, mais en présentant un déphasage δ l'une par rapport à l'autre.

On peut définir un certain nombre de grandeurs viscoélastiques caractéristiques des échantillons. Les deux grandeurs qui nous intéressent principalement sont les modules élastique et visqueux, G' et G'' respectivement :

$$G' = G^* \cdot \cos \delta \quad (\text{Equation 1})$$

$$G'' = G^* \cdot \sin \delta \quad (\text{Equation 2})$$

avec $G^* = \tau_0 / \gamma_0$

où τ_0 et γ_0 représentent respectivement les amplitudes maximales de la contrainte et de la déformation.

G' est proportionnel à l'énergie élastique emmagasinée et restituée au cours d'une période, et G'' correspond à l'énergie dissipée par frottement au cours d'une même période. G' et G'' ont la dimension d'une contrainte et s'expriment donc en Pascal (Pa) ou N/m^2 .

G' et G'' sont mesurés en fonction de la température à une fréquence constante et sous une contrainte fixe. La gélification correspond à la brusque augmentation de G' et G'' .

2.4. Appareillage

Pour effectuer toutes les mesures, nous avons utilisé un rhéomètre rotatif de type Carri-Med CSL100 (Rhéo, Champlan, France). Il s'agit d'un rhéomètre à contrainte imposée, équipé d'une géométrie cône/plan (4 cm de diamètre, 2° d'angle et $54 \mu m$ d'entrefer). Au cours des mesures, la température est contrôlée à l'aide d'un système de diodes à effet Peltier. Nous avons pris soin pour chaque mesure d'utiliser un dôme de protection avec un réservoir d'eau afin d'éviter une évaporation dans l'échantillon. L'ensemble des résultats présentés est une moyenne sur la base de trois mesures.

3. Résultats et discussion

3.1. Influence de la présence de chitosane sur les mélanges

Pour les différents mélanges réalisés, nous avons fait varier la concentration du chitosane :

- de 0,5% à 2% pour les chitosanes 145000 thiolé (CT₂) et non thiolé (CNT)
- de 0,5% à 1,5% pour le chitosane 400000
- et de 0,5% à 1% pour le chitosane 1550000.

Il faut signaler que pour les chitosanes 400000 et 1550000, on ne pouvait pas aller au-delà des concentrations sus mentionnées car les solutions mères de chitosane étaient irréalisables, en raison de leur forte viscosité.

3.2. Effets de l'ajout de chitosane

3.2.1. Sur la température de micellisation du F127

Les valeurs des différentes températures de début de micellisation en fonction de la concentration en chitosane ont été rapportées sur la figure 1 :

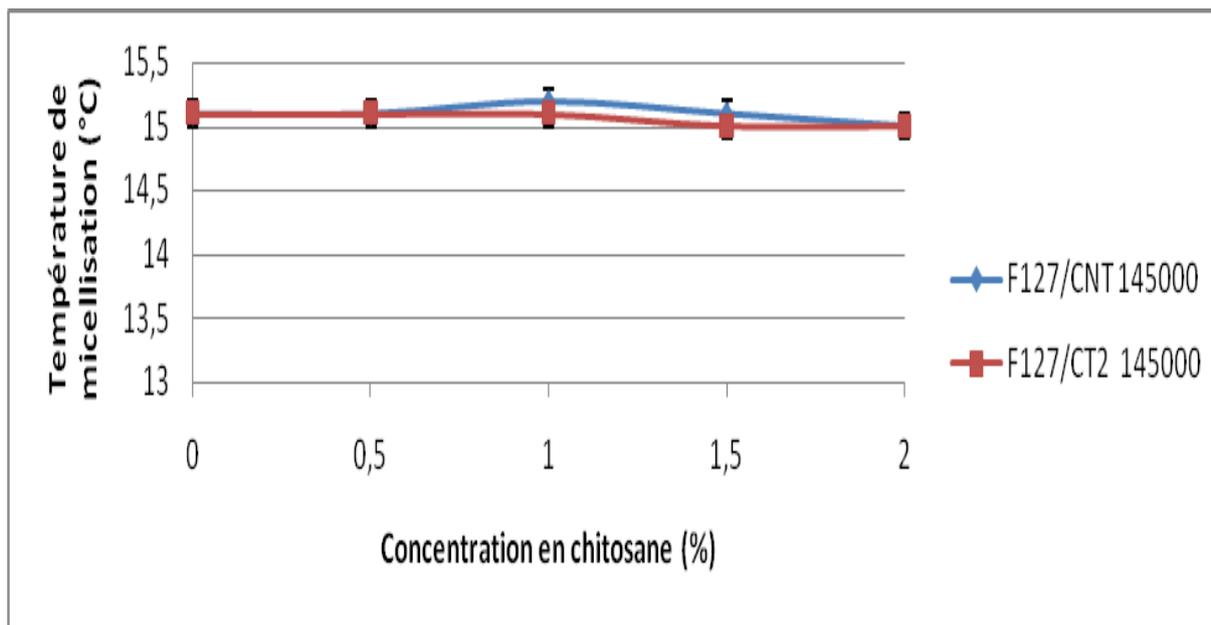


Figure 1: Variations des températures de micellisation du F127 en fonction de la concentration en chitosane

La figure 1 montre que la concentration en chitosane et en chitosane thiolée n'ont pas d'effets significatifs sur la température de début de micellisation du Pluronic F127 qui se situe dans tous les cas autour de $15^\circ C$.

Lorsque la masse molaire en chitosane augmente, on n'observe pas de température de début de micellisation sur le plan rhéologique. Des analyses de la structure du gel formé à cette température permettront de préciser les réelles potentialités de ce gel formé.

3.2.2. Sur la température de gélification ($T_{gel.}$)

Les valeurs des différentes températures de gélification en fonction de la concentration en chitosane sont rapportées sur la figure 2 :

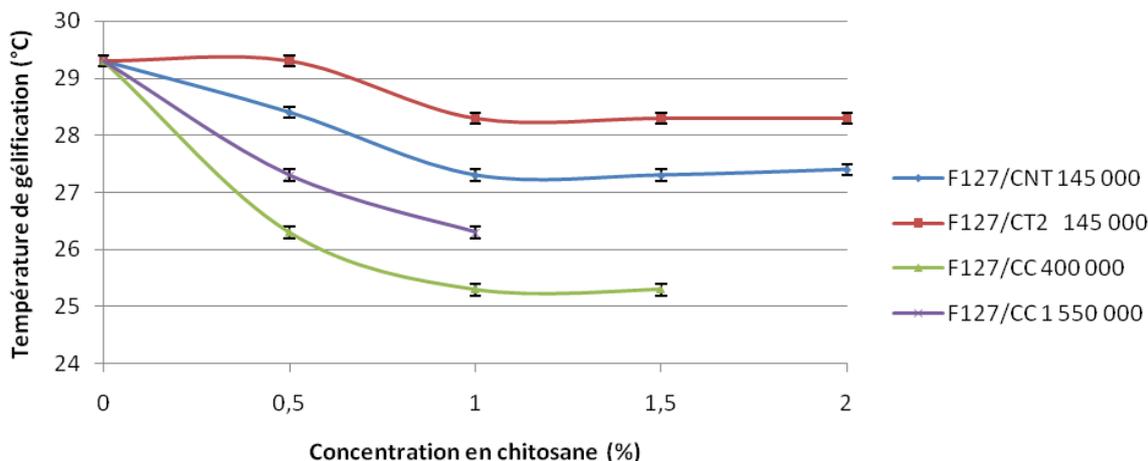


Figure 2: Variations des températures de gélification ($T_{gel.}$) en fonction de la concentration en chitosane

L'analyse des tracés permet de constater de manière générale que lorsque la concentration de chitosane augmente dans les systèmes, il n'y a pas de variations très importantes de $T_{gel.}$. Il semble y avoir une légère diminution de $T_{gel.}$ jusqu'à 1% de chitosane, ensuite $T_{gel.}$ n'évolue plus avec la concentration en chitosane. Cette diminution semble plus marquée pour les chitosanes de masse moléculaire élevée 400 000g/mol et 1 550 000g/mol.

Les chaînes de chitosane semblent s'interpénétrer dans le réseau des micelles sans en entraver l'organisation lors de la gélification [8]. Cet effet a été également rapporté par Minatchy (2006).

La présence de chitosane thiolé entraîne une augmentation de la température de gélification (de l'ordre de 1°C (figure 2) par rapport au chitosane non thiolé de même masse molaire.

3.2.3. Sur la variation de la largeur du plateau après gélification (ΔT_{LP}).

Les variations de l'étendue du plateau après gélification en fonction de la concentration en chitosane sont rapportées sur la figure 3 :

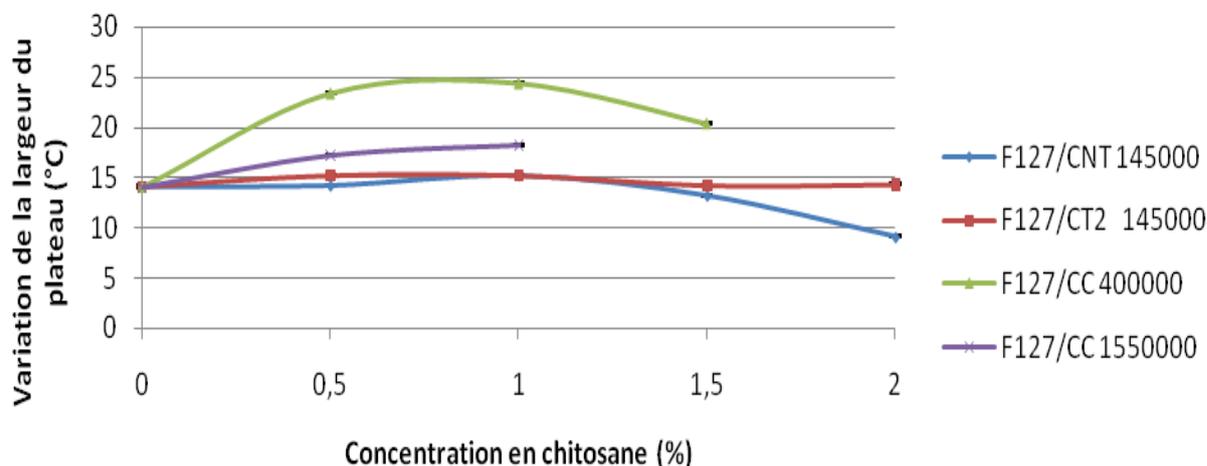


Figure 3: Variations de la largeur du plateau après gélification en fonction de la concentration en chitosane

L'ajout de chitosane semble désorganiser les micelles formées. Mais cet effet n'est pas observé pour le chitosane thiolé (CT₂) 145000g/mol.

D'une manière générale, l'augmentation de la masse molaire entraîne une augmentation de l'étendue du plateau après gélification.

La concentration en chitosane semble ne pas avoir d'effet notable sur le plateau. Quant à la thiolation elle stabiliserait ce plateau.

3.3. Caractérisation de la texture des gels à 25°C et 37°C

Concernant la caractérisation de la texture des systèmes à 25°C, la figure 4 représente les variations de G' et G'' en fonction de la concentration en chitosane :

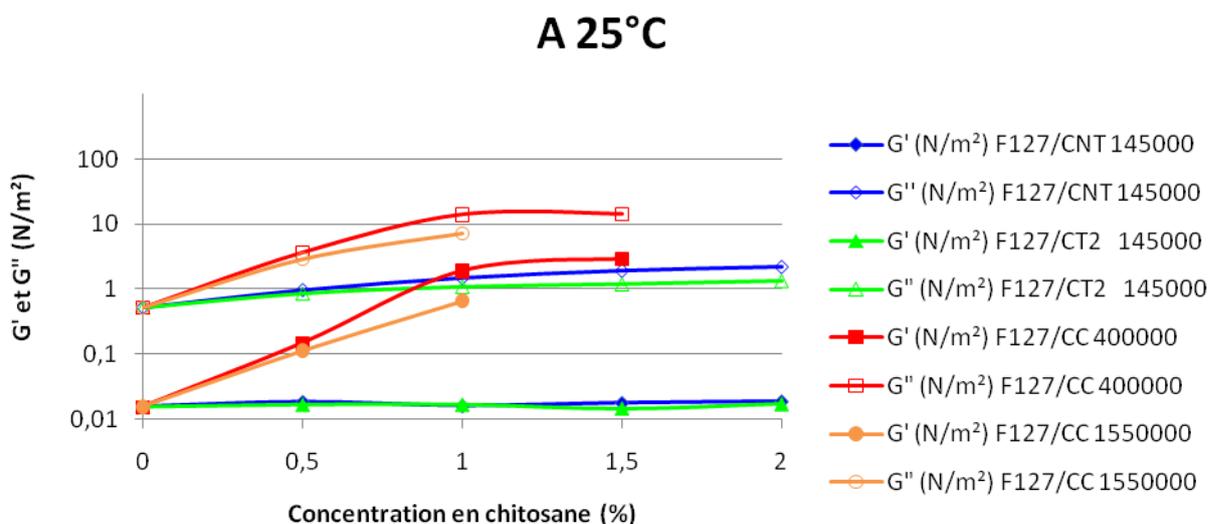


Figure 4 : Caractérisation de la texture des gels à 25°C en fonction des variations de G' et G''

A 25°C et pour tous les systèmes on est en-dessous de la température de gélification (Figure 4).

Pour les différents systèmes, l'écart entre G' et G'' n'est pas important. Lorsque $G'' > G'$, les systèmes se comportent comme des liquides visqueux à 25°C. Il n'y a pas d'effet de la thiolation, ni de la teneur en chitosane sur la texture des systèmes à 25°C.

En revanche, lorsque la masse moléculaire augmente, on note un effet de l'ajout de chitosane (400000 et 1550000g/mol).

Concernant la caractérisation de la texture des systèmes à 37°C, la figure 5 représente les variations de G' et G'' en fonction de la concentration en chitosane :

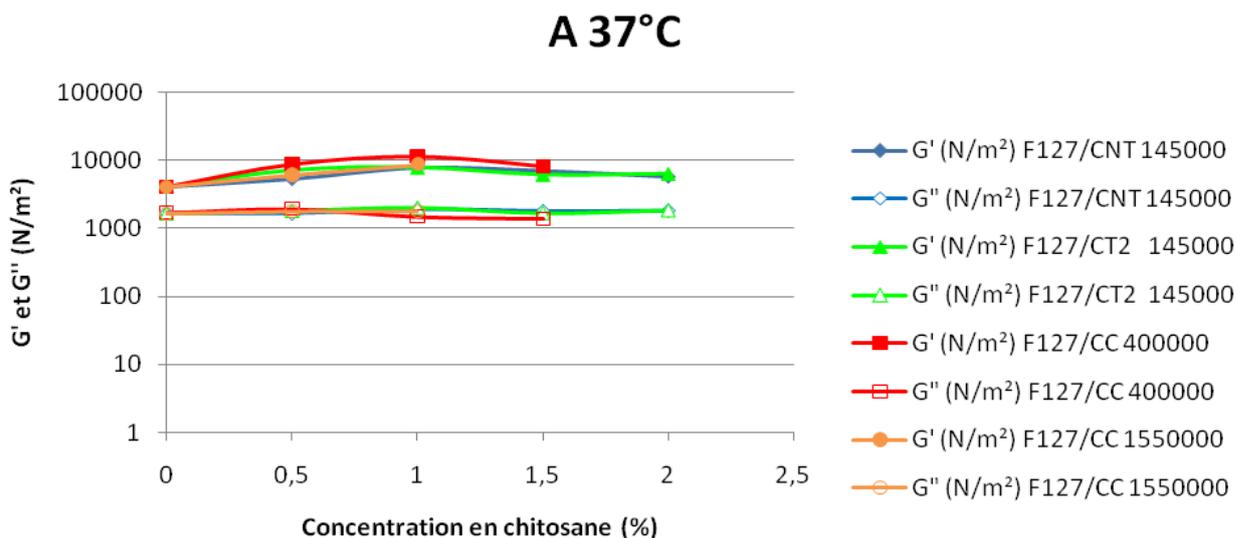


Figure 5 : Caractérisation de la texture des gels à 37°C en fonction des variations de G' et G''

A 37°C, $G' > G''$ pour tous les systèmes. Les systèmes se comportent comme des gels élastiques. En outre, quels que soient les systèmes, il n'y a pas d'effet de la teneur en chitosane.

On peut supposer que les chaînes de chitosane s'interpénètrent dans le réseau cristallin des micelles de poloxamer sans modifier l'arrangement. Mais cette hypothèse demande à être étayée par des expériences de diffraction des rayons X aux petits angles.

Conclusion

Dans l'optique de développer un traitement topique de l'ulcère de Buruli, nous nous sommes intéressés à des systèmes thermogélifiants et bioadhésifs à base de poloxamer F127 et de chitosanes de masses molaires variables thiolés ou non.

Cette étude a permis de mettre en évidence que la température de gélification des mélanges F127/Chitosane est essentiellement contrôlée par le poloxamer. Quant à la présence de chitosane, elle fait varier essentiellement la viscosité de la solution avant la gélification et très peu la température de gélification.

A 25°C, nos systèmes ont le comportement d'un liquide élastique, alors qu'à 37°C le comportement est plutôt élastique et est imposé par le poloxamer.

Ces hydrogels mixtes seraient des outils intéressants tant pour leurs propriétés thermogélifiantes que mucoadhésives et exploitées comme véhicules de substances actives pour traiter l'ulcère de Buruli.

Références bibliographiques

- 1-E. S. A. Ibrahim, S. Ismail, G. Fetih, O. Shaaban, K. Hassanein, N. H. Abdellah "Development and characterization of thermosensitive pluronic-based metronidazole in situ gelling formulations for vaginal application" *Acta Pharm.* 62 (2012) 59–70
- 2- Kim I.Y., Yoo M.K., Seo J.H., Park S.S., Na H.S., Lee H.C., Kim S.K., Cho C.S. (2007) "Evaluation of semi-interpenetrating polymer networks composed of chitosan and poloxamer for wound dressing application." *Int. J. Pharma.* 341:35-43
- 3- Langoth, N., Kahlbacher, H., Schömann, G., Schmerold, I., Schuh, M., Franz, S., Kurba, P., Bernkop-Schnürch, A.(2006) "Thioled chitosans: Design in vivo evaluation of mucoadhesive buccal peptide drug delivery system." *Pharma. Res.* 23(3):573-579
- 4- Cafagi S., Leardi R., Parodi B., Caviglioli G., Russ E., Bignardi G. (2005) "Preparation and evaluation of a chitosan-salt poloxamer 407 based matrix for buccal drug delivery." *J. of Contr. Rel.* 102:159-169
- 5- Cho C.W., Shin S.C. and Oh I.J. (1997) "Thermorheologic properties of aqueous solutions and gels of poloxamer 407." *Drug. dev. Ind. Pharm.* 23(12):1227-1232

- 6- Westerink M.A.J., Smithson S.L., Srivastava N., Blonder J., Coeshoot C., Rosenthal G.J. (2002) ``ProJuvant™ (Pluronic F127®/Chitosan) enhances the immune response to intranasally administered tetanus toxoid.`` Vaccine. **20**:711-723
- 7-Aka Any-Grah S., Koffi AA., Dally LI., N'guessan A., N'guessan C., Guei I., Kablan L., Dade J., Agnely F. Formulation d'un hydrogel à base de *Sacoglottis gabonensis* pour le traitement de l'ulcère de Buruli. J sci pharm biol 2015;16, 2 : 23-33
- 8-Attwood D., Collet J.H., Tait C.J. (1985) ``The micellar properties of the poly(oxyethylene)-poly(oxypropylene) copolymer Pluronic F127 in water and electrolyte solution.`` Int. J. Pharma. **26**:25-33