

## Nanogels obtenus par interactions électrostatiques ; Formulation, caractérisations et études de libérations

### Nanogels obtained by electrostatic interactions; Formulation, characterization, and release studies

Sidy Mouhamed Dieng,<sup>1,2,3\*</sup> Ahmédou Bamba Koueimel Fall<sup>2</sup>, Papa Mady Sy<sup>3</sup>, Alphone Rodrigue Djiboune<sup>3</sup>, Mamadou Niass<sup>1</sup>, Moussa Diop<sup>2</sup>, Louis Augustin Diagua Diouf<sup>3</sup>, Gora Mbaye<sup>3</sup>, Oumar Thioune,<sup>2</sup> Mounibé Diarra,<sup>3\*</sup>

<sup>1</sup>Université de Thiès, laboratoire de pharmacie galénique, (Unité Mixte de Recherche d'Exploration et de Diagnostic) UMRED, UFR santé de Thiès, Thies, Sénégal Cité Malick SY BP 967 Thiès

<sup>2</sup>Université cheikh Anta Diop de Dakar, laboratoire de pharmacie galénique, Faculté de Médecine, de Pharmacie et d'Odontologie Faculté de Médecine, de Pharmacie et d'Odontologie, BP : 5005, Dakar Fann, Sénégal

<sup>3</sup>Université cheikh Anta Diop de Dakar, laboratoire de physique pharmaceutique, Faculté de Médecine, de Pharmacie et d'Odontologie Faculté de Médecine, de Pharmacie et d'Odontologie, BP: 5005, Dakar Fann, Sénégal

**Auteur correspondant :** Sidy Mouhamed Dieng, sidym.dieng@univ-thies.sn

*Reçu le 30 décembre 2022, accepté le 10 juin 2023 et publié le 08 juillet 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

La nanoformulation est un domaine en plein essor depuis le développement de vecteurs permettant d'encapsuler des molécules hydrosolubles, liposoluble et ou amphiphiles pour la délivrance de médicaments. Les nouveaux agents thérapeutiques étant en majeure partie lipophiles, le développement de nouvelles formulations permettant leur transport au niveau de leurs sites d'action constitue de nos jours un enjeu majeur. Les nanogels pourraient jouer ce rôle en servant de réservoir et permettre le transport et la libération des principes actifs au niveau des sites d'actions. En effet, les nanogels ont une grande faculté de pénétration, Ils augmentent la solubilité et l'index thérapeutique des PA diminuant ainsi la toxicité. Dans notre étude nous avons élaboré des nanogels mixtes de type huile-dans-eau, de quelques dizaines de nanomètres de diamètre, stabilisées par un surfactant composé d'huile de ricin et d'agents de furtivité (PEG). Nous avons formulé des nanogels mixtes en utilisant un polymère lipophile (poly (Maleic anhydride-alt-1-Octadecene)) PMAO qui est solubilisé dans la phase huileuse, et un polymère hydrophile le chitosane solubilisé dans la phase aqueuse. La formulation repose sur les interactions électrostatiques avec un polymère chargé positivement dans la phase aqueuse et des groupements carboxylates à la surface des nanogouttelettes de nanogels. La caractérisation a été effectuée par diffusion dynamique de la lumière, zétamétrie et spectrophotométrie UV Visible. Sur l'ensemble des préparations retenues aucun phénomène d'instabilité n'a été observé. Concernant la taille et l'indice de polydispersité des nanogels, nous avons trouvé qu'ils dépendent du pourcentage de Chitosane. Le potentiel zêta évolue en fonction de la quantité de Chitosane. La libération du Kétoprofène est comparable à celle des molécules lipophiles). En effet, nous n'avons observé que 6% de libération après 210 min. Notre étude à montrer la possibilité d'élaborer des nanogels mixtes constitué de lipide et de polymère en vue du transport et de la libération de PA lipophiles.

### Mots clés :

Nano-émulsion ; Nanogels ; Polymères ; kétoprofène

### Abstract

The nanomedicine sector has been booming since the development of nanovectors for encapsulating water-soluble or amphiphilic molecules for drug delivery. As the new therapeutic agents synthesized are increasingly lipophilic, the development of new nanoparticulate vectors for their transport and targeting is now a major challenge. Nanogels could be used in the pharmaceutical industry to protect active ingredients, to act as a reservoir for them, and to allow their controlled release thanks to their very high capacity for penetration. They can also increase the solubility and therapeutic index of PAs (reduced toxicity, increased efficacy). In this study, we formulated mixed oil-in-water nanogels, a few tens of nanometers in diameter, stabilized by a surfactant layer composed of castor oil and stealth agents. We have developed a new method for formulating nanogels using a lipophilic polymer (poly (Maleic anhydride-alt-1-Octadecene)) PMAO which is inserted into the oil phase of a previously formed nano-emulsion and hydrophilic polymer chitosan solubilized in the water phase. The new formulation method is based on electrostatic interactions with a positively charged polymer in the aqueous phase and carboxylate groups on the surface of the nanogel droplets. The characterization was done by dynamic light scattering, zetametry, and UV spectrophotometry. No instability phenomena were observed in any of the selected preparations. Concerning the size and the polydispersity index of the nanogels, we have shown that they depend on the percentage of Chitosan. The zeta potential evolves with the amount of Chitosan. The release of encapsulated Ketoprofen is compatible with the release of molecules at very low concentrations (like hormones). Indeed, we note that only 6% of releases after 210 min. Our study shows the possibility of formulating mixed nanogels with lipids and biocompatible and biodegradable polymers for use in therapeutics.

**Keywords:** Nanoemulsion; Nanogels; Polymer; Ketoprofen

## 1. Introduction

Dans le besoin récent d'amélioration des thérapies actuelles et des investigations diagnostiques (1-3), la nanotechnologie permet d'obtenir de nouveaux produits pharmaceutiques plus efficaces (4). Dans ce contexte, les nanohydrogels ou nanogels présentent des atouts en tant que matériaux multifonctionnels à base de polymères avec une grande capacité à adapter leurs propriétés. Ils présentent un grand potentiel en nanomédecine, en pharmacie et en bio-nanotechnologie. En raison de leurs propriétés uniques, les nanogels font l'objet d'un grand intérêt dans des domaines multidisciplinaires, comme en témoigne le grand nombre de publications sur la préparation, les propriétés et les applications (3;5-8).

Les nanogels ont une structure tridimensionnelle formée par des réticulations chimique ou physique avec des chaînes macromoléculaires hydrophiles ou amphiphiles, capables de se gonfler, en retenant une grande quantité d'eau, sans dissolution et en maintenant la structure intacte. Ils peuvent être constitués d'une variété de polymères naturels, de polymères synthétiques ou d'une combinaison de ceux-ci. La grande capacité d'absorption de l'eau est attribuée à la présence de groupes fonctionnels hydrophiles, tels que  $-OH$ ,  $-CONH-$ ,  $-CONH_2$  et  $-SO_3H$ , le long des chaînes macromoléculaires dans la structure du polymère (9-11). Les formulations à base de nanogels sont prometteur en nanomédecine notamment dans les domaines de la conception de : biocapteurs, muscles artificiels, biomatériaux, séparation biochimique, systèmes de culture cellulaire, biocatalyse, photonique, biomimétique, administration de médicaments, thérapie anticancéreuse, etc... (12-14).

En tant que système d'administration de médicaments, les nanogels peuvent être utilisés pour de multiples combinaisons pour diverses thérapies. Le système est conçu pour enfermer des substances bioactives avec des propriétés chimiques et fonctionnelles différentes, comme les vaccins, les nucléides, crée une nouvelle solution dans le traitement des cancers et même dans les maladies auto-immunitaires, dans les futures applications (7;15-16).

L'objectif de ce travail est de formuler un nanogel mixte à base de lipides et de polymère. Le principal but de notre étude est de réaliser la formulation de nanogels biodégradable, biocompatible et utilisable en thérapeutique. L'hypothèse de départ était de pouvoir obtenir des nanogels, en jouant sur des interactions électrostatiques. Ces interactions électrostatiques étaient créées en insérant un polymère lipophile (le Le poly anhydride maléique- alt- octadécène (PMAO)) dans la phase huileuse et le Chitosane dans la phase aqueuse. Ainsi en insérant le PMAO dans l'huile et après mélange avec la phase aqueuse, les groupements anhydrides du PMAO s'hydrolysent et nous donnent des groupements carboxylates et carboxylique  $COO^-$  et  $COOH$ . Dans la phase aqueuse nous avons le Chitosane avec des groupements  $NH_3^+$ . Nous étudions donc, la formation de nanogel par interaction électrostatique après mélange des macromolécules.

## 2. Matériel et méthodes

### 2.1 Matières premières

L'huile utilisée tout au long de l'étude est le Labrafac TM lipophile WL1349 (Gattefossé) qui est un triglycéride à chaîne moyenne compatible avec l'administration parentérale. Le surfactant utilisé est le Kolliphor ELP (BASF) obtenu par purification après réaction entre l'huile de ricin et l'oxyde d'éthylène. C'est un agent tensioactif non ionique. Le poly anhydride maléique- alt- octadécène, PMAO (Sigma) a une masse moléculaire d'environ 30000-50000 g/mol. Comme phase aqueuse nous avons utilisé de l'eau MilliQ (Millipore). Le Chitosane (low molecular weight, Deacetylated chitin, Poly (D-glucosamine)) (Sigma Aldrich) qui est un polymère naturel avec des propriétés physico-chimiques et biologiques remarquables a aussi été utilisé. Divers autres produits chimiques ont été utilisés au cours des différentes étapes de ces études expérimentales : l'acide chlorhydrique (Sigma Aldrich), de l'hydroxyde de sodium (Sigma Aldrich). Comme phase huileuse, nous avons utilisé un mélange composé de Kolliphor<sup>®</sup> ELP (tensioactif), de labrafac et de P.M.A.O à 5%.

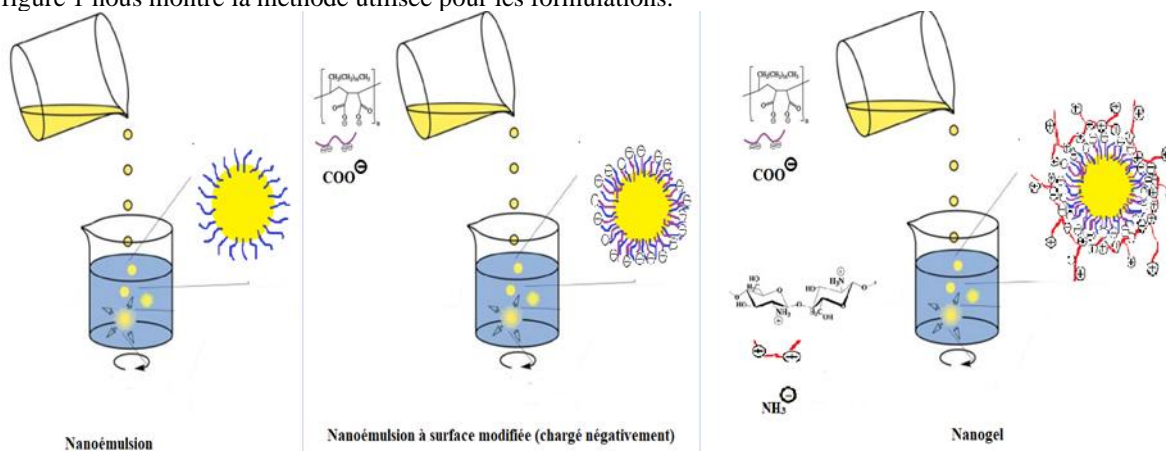
### 2.2. Matériel

Les appareillages ont servi à l'étude : Thermomixeur (Eppendorf), Zetasizer Malvern, une membrane de dialyse (4 spectra/ por 12-14,000 Dialysis), un spectrophotomètre UV-visible (Thermo scientific Evolution 300), un bain ultrason (DK Sonic, 42kHz).

### 2.3. Méthode de préparation

Les méthodes de préparation des nanogels mixtes lipidiques sont nombreuses et largement décrite dans la littérature (7). Le principe de base de ces méthodes repose sur la préparation de nanogels avec ou sans apport d'énergie dans le système. Les nanogels sont obtenues à partir d'une nanoémulsion directe (phase aqueuse/phase huileuse préparée à une température particulière). Les nanogels sont formées spontanément lorsque l'on mélange les différents constituants. Les méthodes d'émulsification spontanée varient en fonction de la composition des phases huileuses et aqueuses, des conditions environnementales (température, pH et force ionique) et des conditions du procédé de mélange. Celui-ci peut être mené soit par l'addition progressive de la

phase huileuse contenant l'huile, les tensioactifs hydrophobes à la phase aqueuse, soit par l'ajout de la phase aqueuse à la phase huileuse. Nous avons fait des essais de formulations avec une formulation avec ou sans PMAO et avec ou sans chitosane. La figure 1 nous montre la méthode utilisée pour les formulations.



**Figure 1 :** Schéma de la formulation de nos nanogels

Sur le tableau nous montrons les différentes formulations retenues pour la préparation des nanogels.

**Tableau 1 :** formulation avec PMAO et avec chitosan

Tubes	T1	T2	T3	T4	T5	T6	T7	T8	T9	T10	T0
% chitosane	0,1	0,2	0,3	0,4	0,5	0,6	0,7	0,8	0,9	1	0
% PMAO	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5

Volume phase huileuse : 1,5 mL

Volume phase aqueuse : 2 mL

Ces derniers essais de formulation ont été choisis pour la suite de notre étude.

## 2.4. Caractérisation des nanogels

### 2.4.1. Examen macroscopique

Après formulation des gels, nous avons procédé à l'examen macroscopique. Les nanogels sont laissés verticalement au repos à l'abri de la lumière et à température ambiante (25°C) dans des tubes à essai. Le but de cette inspection visuelle est de mettre en évidence certains phénomènes d'instabilité de la formulation telle que la formation de dépôt (saturation), la séparation des phases, la formation d'agrégat.

### 2.4.2. Taille et Indice de Polydispersité

Afin d'évaluer la taille des particules mises à dispositions dans la phase aqueuse des résines étudiées, la zétamétrie a été utilisée. La mesure est faite par diffusion dynamique de la lumière (DLS). La DLS est une technique d'analyse spectroscopique permettant d'accéder à la taille des particules en suspension dans le liquide. Pour cela, l'échantillon est placé dans une cuve de mesure de 1 mm<sup>3</sup> sur laquelle un faisceau lumineux est envoyé. En fonction de la variation de l'intensité, l'appareil est capable par traitement mathématique (Zetasizer Nano software V3.30) de déduire la taille de la particule.

### 2.4.3. Potentiel zêta

Les mesures de mobilité électrophorétique ont été réalisées à l'aide d'un Zetasizer Nano ZS 90 (Malvern Instruments, Angleterre). Ces mesures sont basées sur le principe de la technique « laser Doppler anemometry ». Celle-ci consiste à provoquer la migration des particules d'un échantillon contenu dans la cellule de mesure en appliquant une tension alternative entre deux électrodes. Lors du déplacement des particules dans un champ électrique, les contre-ions spécifiquement adsorbés dans la couche de Stern sont entraînés avec celle-ci. La lumière diffusée par les particules est combinée avec un faisceau de référence permettant ainsi la formation d'un signal d'intensité fluctuant et proportionnel à la vitesse des particules. La mobilité électrophorétique  $\mu_{ep}$  ( $\mu\text{m}\cdot\text{cm}\cdot\text{s}^{-1}\cdot\text{V}^{-1}$ ) est calculée en appliquant la théorie de Von Smoluchowski modifiée par Henry. Le potentiel zêta ( $\zeta$ ) peut ensuite être calculé par l'application de l'équation de Henry (17). Le potentiel  $\zeta$  ou potentiel électrocinétique correspond au potentiel au niveau de la surface de cisaillement c'est-à-dire au niveau de la couche de Stern. Une valeur élevée, en valeur absolue,

du potentiel  $\zeta$  empêche la floculation. A l'inverse, une valeur proche de zéro permet aux particules de se rapprocher les unes des autres et de floculer.

$$\mu E_p = \frac{2\varepsilon\zeta f(Ka)}{3\eta}$$

$\varepsilon$ : constante diélectrique,

$\zeta$ : potentiel zeta,

$f(Ka)$ : fonction de Henry,

$\eta$ : viscosité

Un Zetasizer Nano ZS 90 (Malvern Instruments, Angleterre) équipé d'un laser de longueur d'onde  $\lambda = 633$  nm et d'un angle de détection de  $90^\circ$  a été utilisé.

#### 2.4.4. Etudes de libération

**Préparation des milieux gastrique et intestinal simulés** : La réalisation du milieu intestinal simulé (SIF) consiste à dissoudre 6,8 g de  $KH_2PO_4$ , 1,52 g de NaOH dans 250 mL d'eau distillée et d'ajuster pour obtenir 1000 mL de solution. En fin, on procédera à une vérification du pH qui doit être égale à 6,8. Le milieu gastrique simulé (SGF) est réalisé en dissolvant 2 g de NaCl dans l'eau avec du HCl, puis ajuster à un pH égal à 1,2.

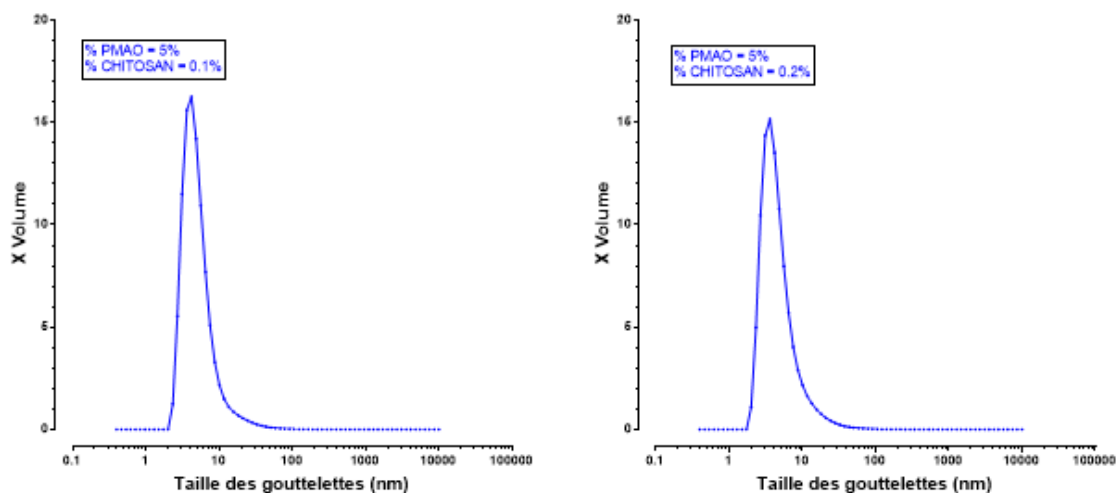
**Méthode de libération** : Un médicament modèle hydrophobe, le kétoprofène, a été solubilisé dans le Labrafac TM lipophile WL1349 à  $0,33 \text{ mg.mL}^{-1}$  en utilisant un thermomélangeur à  $37^\circ\text{C}$  pendant 15 min. Ensuite, les nanogels ont été formulées comme décrit plus haut. Des profils de libération *in vitro* ont été établis, plaçant 5 mL du nanogel chargées le kétoprofène dans des tubes de dialyse (SpectraPor, cellulose régénérée, seuil de Mw: 12–14 kDa). Le tube de dialyse a été introduit dans le milieu de libération *in vitro* (250 mL, agité magnétiquement à 100 tr / min), qui était, un liquide gastrique simulé à pH = 1,2, ((i) pendant 30 min) et, PBS à pH = 6,8 ((ii) pendant les 04 heures), à des intervalles de temps prédéterminés. Des échantillons de 5 mL du dialysat ont été collectés et analysés par spectrophotométrie UV-Vis, analyse effectuée dans une cuve en quartz, des expériences d'absorbance de la lumière ont été effectuées à 258,5 nm et 260 nm, pour pH = 1,2 et 6,8, respectivement). Les conditions du puits ont été maintenues en remplaçant 5 ml du milieu de libération par un milieu frais à chaque point d'échantillonnage. Les profils de libération *in vitro* ont été déterminés à une température fixe et les expériences entières ont été reproduites 3 fois à  $37^\circ\text{C}$ .

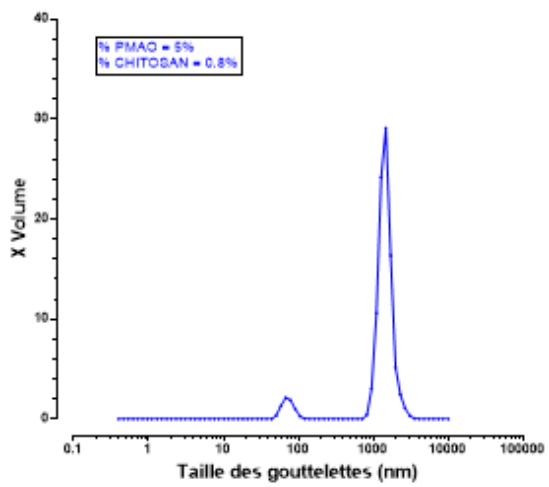
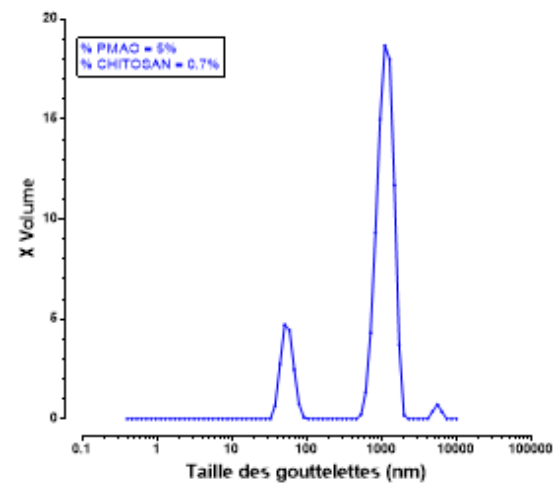
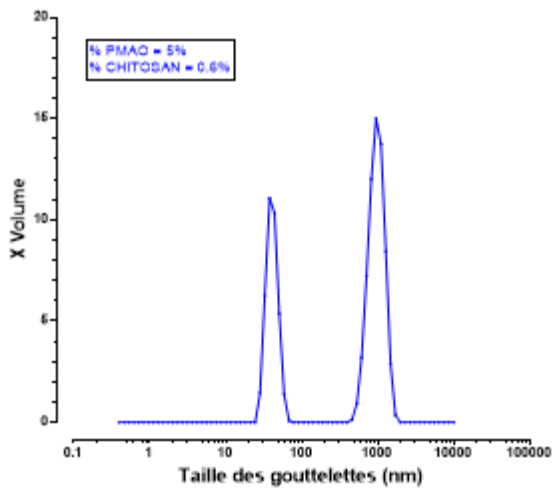
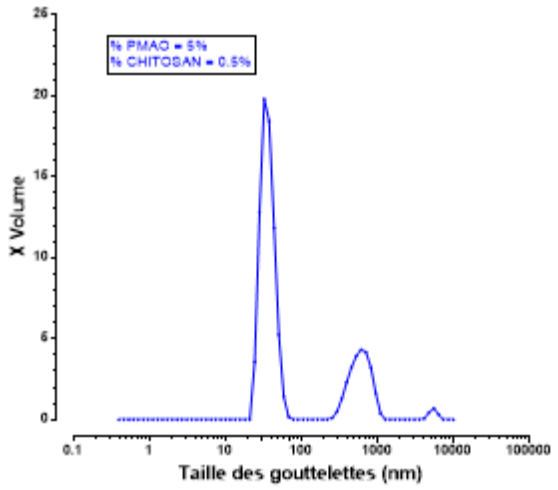
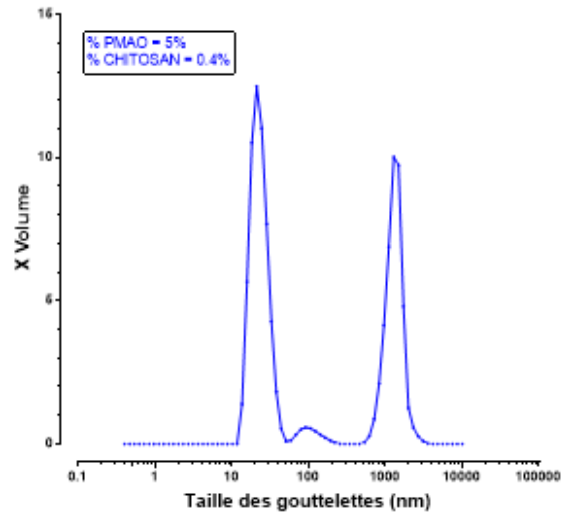
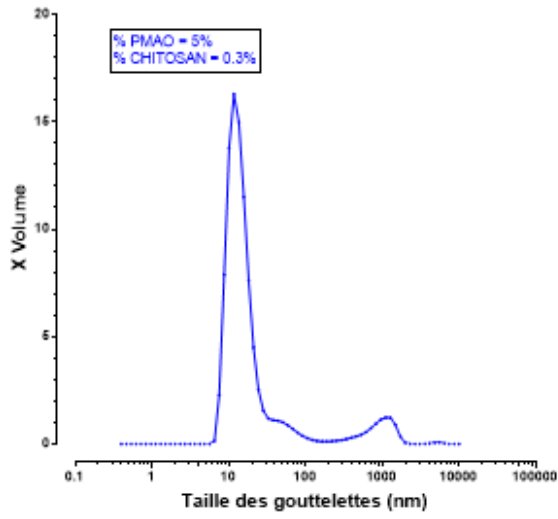
### 3. Résultats

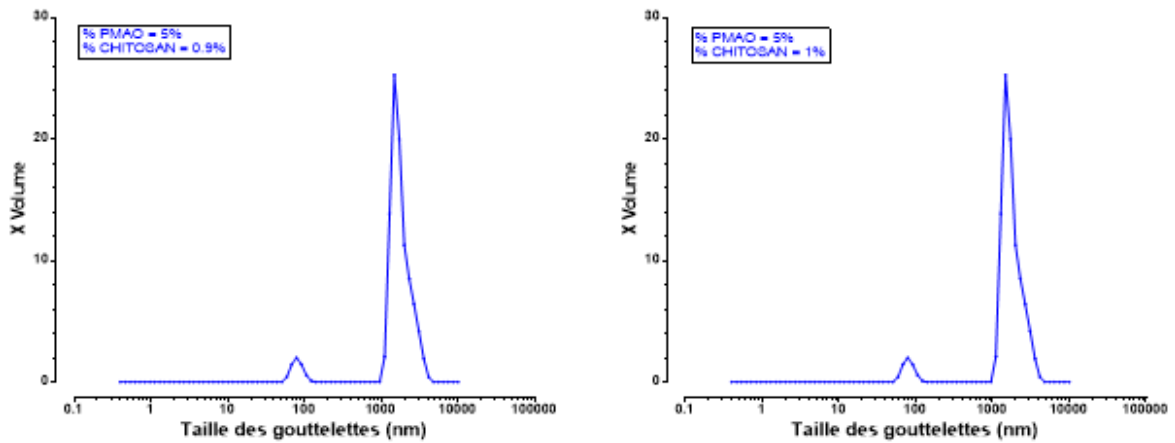
L'étude des paramètres physicochimiques des différentes préparations nous a permis de suivre l'évolution de l'état des préparations en fonction du temps à température ambiante. Elle a été réalisée pendant 28 jours suivant la formulation.

#### 3.1. Taille

La taille moyenne des nanogels a été déterminée par diffusion dynamique de la lumière à l'aide d'un Zetasizer. Sur la figure 2, nous présentons les distributions de taille obtenue pour la gamme de formulation retenue.



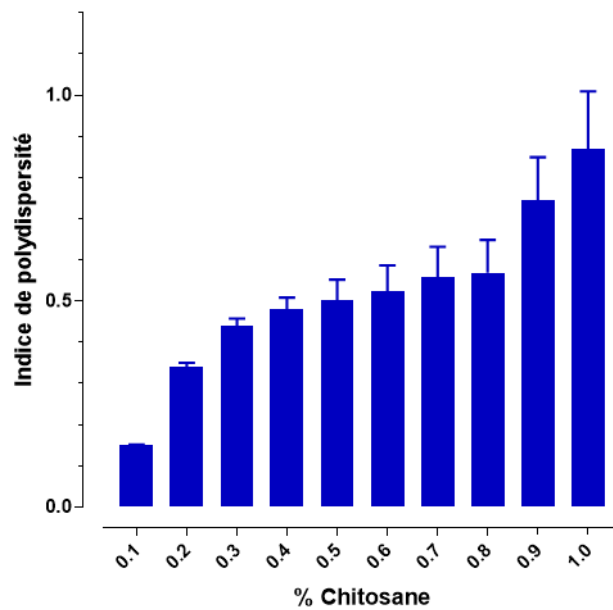




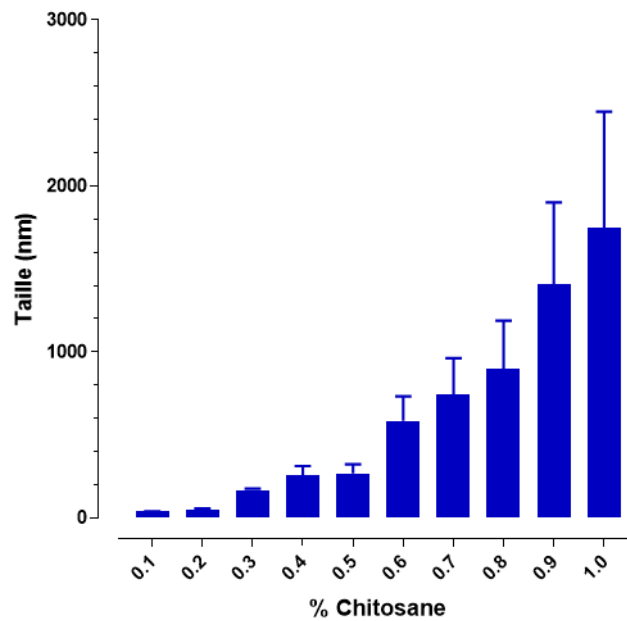
**Figure 2 :** Représentation des distributions de taille des nanogels en fonction du % de Chitosane

**2.1 Indice de Polydispersité (P.D.I.)**

Sur les Figures 3 et 4, nous présentons l'évolution de l'indice de polydispersité et de la taille en fonction du pourcentage de chitosane. Sur les tableaux 2 et 3, nous présentons les moyennes de tailles ainsi que le coefficient de variation obtenu.



**Figure 3 :** Evolution de l'indice de polydispersité en fonction du pourcentage de chitosane.



**Figure 4 :** Evolution de la taille en fonction du pourcentage de chitosane

**Tableau 2 :** Indice de Polydispersité

%CHITOSANE	Indice de Polydispersité		
X	Moyenne	%CV	N
0,1	0,150	1,000	3
0,2	0,340	3,000	3
0,3	0,440	4,000	3
0,4	0,480	6,000	3
0,5	0,502	10,000	3
0,6	0,524	12,000	3
0,7	0,559	13,000	3
0,8	0,569	14,000	3
0,9	0,745	14,000	3
1,0	0,870	16,000	3

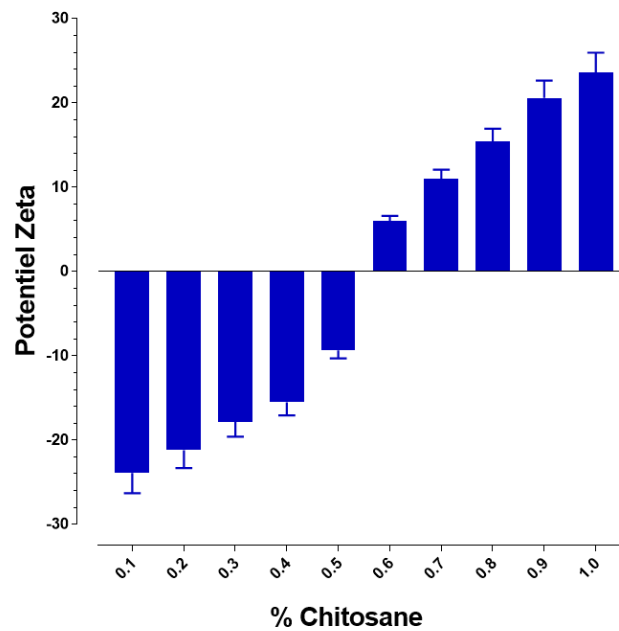
**Tableau 3 :** Taille des nanogels

%CHITOSANE	TAILLE		
X	Moyenne	%CV	N
0,1	39,20	1,58	3
0,2	52,22	6,79	3
0,3	167,20	5,42	3
0,4	258,40	21,17	3
0,5	267,40	21,17	3
0,6	585,90	25,00	3
0,7	741,00	30,00	3
0,8	900,00	32,00	3
0,9	1408,00	35,00	3
1,0	1749,00	40,00	3

### 3.2. Potentiel Zeta

Le Potentiel Zeta déterminé donne des valeurs comprises entre -30 et +30 mVs en fonction de la concentration de chitosane. Cela témoigne une bonne stabilité des nanogels préparés.

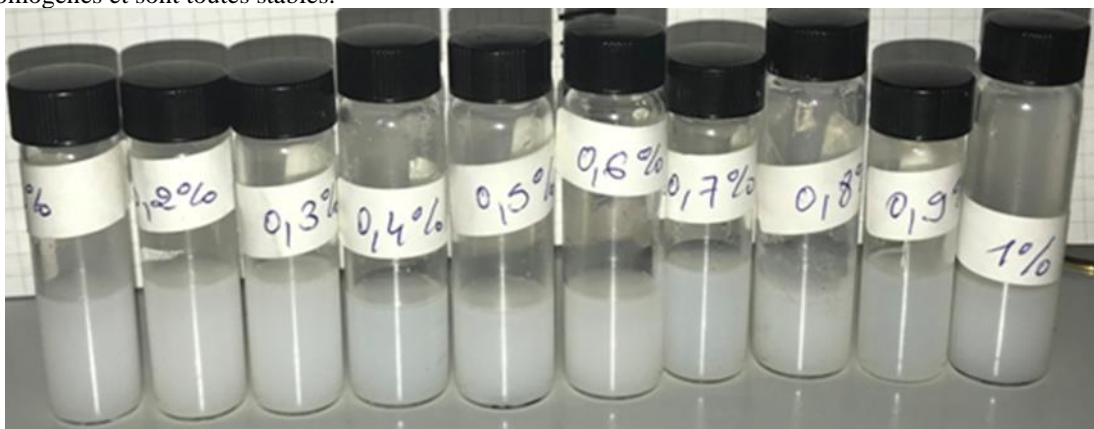
Ce diagramme (figure 5) nous montre l'évolution du potentiel zêta en fonction de la concentration en Chitosane



**Figure 5 :** Evolution du potentiel zêta en fonction du pourcentage de Chitosane

### 3.3. Examen macroscopique

Sur la Figure 6, nous présentons les aspects macroscopiques des différentes formulations réalisées. Les nanogels sont transparent à trouble, homogènes et sont toutes stables.

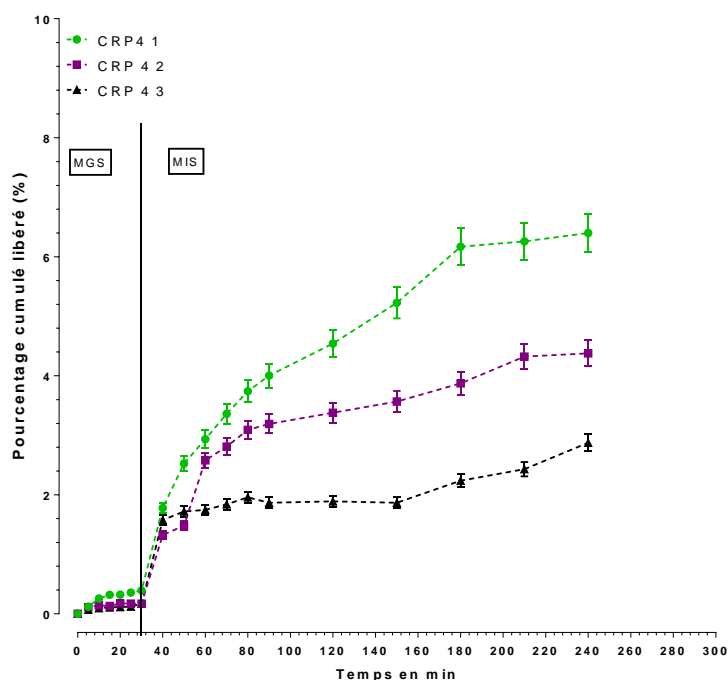


**Figure 6 :** Aspect des nanogels en fonction du % de Chitosane

### 3.4. Etude de libération

L'étude de libération d'une molécule modèle le Kétoprofène à partir des nanogels à 0,1 ; 0,2 et 0,3 % de chitosane a été effectués. Sur la figure 7 nous présentons les profils de libération obtenus dans le milieu gastrique et le milieu intestinal simulés.





**Figure 7 :** Profils de libération du Kétoprofène dans le milieu gastrique et le milieu intestinal simulés en fonction du temps.

#### 4. Discussion

Les principaux résultats obtenus en ce qui concerne les propriétés physiques ont montré que macroscopiquement tous les tubes ont un aspect homogène et stable sans formation de dépôts ni de séparation de phase lors d'une inspection visuelle et pendant toute la durée de conservation. La variation de la quantité de Chitosane dans la phase aqueuse n'a pas d'influence sur l'aspect et la stabilité macroscopique des nanogels formulés.

Cependant, l'absence ou la présence de changement perçu à l'œil nu ne préjuge pas de la stabilité des nanogels. Ce qui permet de définir la stabilité des nanogels et des gels est la nature des liaisons (18). En effet, la nature de la liaison définit le type de nanogel. Les nanogels ont été classés en fonction de la méthode de réticulation en tant que nanogels réticulés physiquement ou chimiquement. Physiquement l'assemblage des macromolécules dans le nanogel peut être caractérisé de deux manières : d'une part, par leur répartition dans l'espace, qu'on appelle structure du nanogel, et d'autre part, par les chemins mécaniques qu'elles forment, qu'on appelle connectivité (19).

L'objectif principal de notre étude était de réaliser la formulation de nanogels biodégradable, biocompatible et utilisable en thérapeutique. L'hypothèse de départ était de pouvoir obtenir des nanogels, en jouant sur des interactions électrostatiques. Ces interactions électrostatiques étaient créées en insérant un polymère lipophile (le PMAO) dans la phase huileuse et le Chitosane dans la phase aqueuse. Ainsi en insérant le PMAO dans l'huile et après mélange avec la phase aqueuse, les groupements anhydrides du PMAO s'hydrolysent et nous donnent des groupements carboxylates et carboxylique  $\text{COO}^-$  et  $\text{COOH}$ . Dans la phase aqueuse nous avons le Chitosane avec des groupements  $\text{NH}_3^+$ . Le nanogel se forme après mélange des macromolécules et la liaison électrostatique ainsi créée permet d'avoir la texture de nanogel.

On se sert alors de processus chimiques ou physiques pour établir des jonctions entre ces macromolécules. Les leviers qui permettent de déclencher la transition sol-gel correspondent à la nature des jonctions. En effet, on peut établir des jonctions électrostatiques, en effectuant des réactions chimiques. La transition sol-gel est alors irréversible et les caractéristiques sont fixées une fois pour toutes ou établir des jonctions temporaires, en basculant un levier physique ou physico-chimique (par exemple en ajoutant des ions) (19). Des mécanismes faisant appel à un des interactions électrostatiques sont exploités pour réaliser la gélification. Les groupements carboxylates ( $\text{COO}^-$ ) du PMAO sont connectés au groupement ( $\text{NH}_3^+$ ) du Chitosane. Ainsi nous formons des nanogels physico-chimiques caractérisés par des liaisons de faible énergie.

Les systèmes physiquement réticulés, bien que formés dans des conditions douces, ont tendance à être plus fragiles que leurs homologues réticulés de manière covalente car ils sont stabilisés par des interactions relativement faibles entre les chaînes polymères telles que la liaison hydrogène, les interactions hydrophobes ou les interactions ioniques (20). Mais nos nanogels obtenus sont très stables.

La détermination de la taille et du potentiel zêta effectués par diffusion dynamique de la lumière et par mobilité électrophorétique nous a permis d'observer que le pourcentage de Chitosane influence grandement la taille et l'indice de polydispersité. Les tubes 1 et 2 ont donné des tailles de 39,20 et 52,22 nm et des indices de polydispersité inférieur à 0,3. Les tubes 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 et 10 montrent une augmentation de la taille et de l'indice de polydispersité (figures 3 et 4).

La taille des nanogels est fortement dépendante du % de Chitosane. Pour le plus faible % (0,1%) le diamètre moyen est d'environ 39,20 nm et il croît progressivement pour atteindre plus de 900 nm pour le 0,8%. Au-delà de ce % limite, nous n'obtenons plus de nanogels mais des agrégats macroscopiques. On peut envisager comme hypothèse pour expliquer cette évolution que la fraction d'amines protonées avec l'augmentation du Chitosane puisse avoir un effet gélification macroscopique délétère sur la stabilité colloïdale. La diminution des charges négatives en surface des particules entraînerait, en effet une diminution de la répulsion électrostatique, favorisant donc la formation d'agrégats.

La polydispersité augmente avec l'augmentation du chitosane. Cet effet attendu est peut-être dû au comportement du chitosane en solution qui a un comportement de polyélectrolyte fort. Ces chaînes avec une viscosité significative pourraient rendre difficile le procédé de formulation nous donnant ainsi une mauvaise distribution en taille (21). Cela est confirmé par les analyses de zétamétrie qui mettent en évidence une augmentation du potentiel zêta des nanogels lorsque la force ionique du milieu augmente. Ces résultats de zétamétrie nous permettent de conclure que nous avons bien formulé des nanogels par interaction électrostatique.

Finalement, nous avons étudié la libération du Kétoprofène à partir des nanogels. Cette étude, en particulier a pour but de nous aider à déterminer la cinétique de la libération de Kétoprofène à partir NGs, Le pourcentage de Kétoprofène libéré est obtenu à partir de la quantité de Kétoprofène initialement présente dans les nanogels comparée à celle mesurée sans les milieux de dissolution. Les pourcentages libérés dans le milieu gastrique simulé étaient relativement nuls et faibles dans le milieu intestinal simulé aux environs de 6%. En effet, le Kétoprofène possède une faible solubilité dans l'eau et dans les solutions acides (22). Nous avons constaté que tous les tubes présentaient le même profil de libération suivant une cinétique du premier ordre, correspondant à un mécanisme de diffusion contrôlée, attendu dans ce cas. Ces études de libération viennent compléter le travail effectué sur les nanogels ces dernières années dans le même laboratoire et qui ont montré la possibilité d'incorporer un ou plusieurs P.A dans les gels ou nanogels (23).

## 5. Conclusion

Les nanogels sont des systèmes colloïdaux dont la taille est comprise entre 10 et 1000 nm.

Récemment, les nanoformulations à base de nanogel sont devenues un système extrêmement prometteur de délivrance de médicaments. Dans notre travail, la préparation et la caractérisation des nanogels sont examinées. Les nanogels construits par des interactions électrostatiques présentent la capacité d'encapsuler des produits thérapeutiques hydrophiles ou hydrophobes. Sur l'ensemble des préparations retenues aucun phénomène d'instabilité macroscopique n'a été observé. Concernant la taille et l'indice de polydispersité des nanogels, nous avons montré qu'ils dépendent du pourcentage de Chitosane. En effet, l'augmentation de la concentration du Chitosane influence sur la taille et indice de polydispersité des nanogels. Pour le plus faible % (0,1%) le diamètre moyen est d'environ 39,20 nm et il croît progressivement pour atteindre plus de 900 nm pour le 0,8%. Au-delà de ce % limite, nous n'obtenons plus de nanogels mais des agrégats macroscopiques. Le potentiel zêta évolue en fonction de la quantité de Chitosane. Notre étude montre la possibilité de formuler des nanogels mixtes avec des lipides et des polymères. La libération du Kétoprofène encapsulé est compatible avec la libération de molécules à très faible concentration (comme les hormones). En effet on note que 6% de libération après 210 min. Cette libération serait pH sensible. La suite de cette étude sera consacrée à l'encapsulation de molécule d'intérêts et d'effectuer des évaluations *in vitro* et *in vivo*.

## Conflits d'intérêts

Il n'y a aucun conflit d'intérêt

## Conflicts of interest

There are no conflicts to declare.

**RÉFÉRENCES**

1. Etheridge ML, Campbell SA, Erdman AG, Haynes CL, Wolf SM, McCullough J. The big picture on nanomedicine: The state of investigational and approved nanomedicine products. *Nanomedicine Nanotechnol Biol Med.* janv 2013;9(1):1-14.
2. Farjadian F, Ghasemi A, Gohari O, Roointan A, Karimi M, Hamblin MR. Nanopharmaceuticals and nanomedicines currently on the market: challenges and opportunities. *Nanomed.* janv 2019;14(1):93-126.
3. Yallapu MM, Jaggi M, Chauhan SC. Design and engineering of nanogels for cancer treatment. *Drug Discov Today.* mai 2011;16(9-10):457-63.
4. Sahoo SK, Labhasetwar V. Nanotech approaches to drug delivery and imaging. *Drug Discov Today.* 15 déc 2003;8(24):1112-20.
5. Vinogradov SV. Polymeric nanogel formulations of nucleoside analogs. *Expert Opin Drug Deliv.* 1 janv 2007;4(1):5-17.
6. Kannan R, Katti KV. Targeted Gold Nanoparticles for Imaging and Therapy. In: *Biomedical Applications of Nanotechnology* [Internet]. John Wiley & Sons, Ltd; 2007 [cité 8 août 2022]. p. 173-89. Disponible sur: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1002/9780470152928.ch7>
7. Soni KS, Desale SS, Bronich TK. Nanogels: An overview of properties, biomedical applications and obstacles to clinical translation. *J Controlled Release.* 28 oct 2016;240:109-26.
8. Pereira Camelo SR. Encapsulation de molécules hydrophobes par des structures bi-gels générées par prilling : relation structure-propriétés [Internet] [These de doctorat]. Ecole nationale des Mines d'Albi-Carmaux; 2015 [cité 8 août 2022]. Disponible sur: <https://www.theses.fr/2015EMAC0002>
9. Wang X, Zhou Z, Guo X, He Q, Hao C, Ge C. Ultrasonic-assisted synthesis of sodium lignosulfonate-grafted poly(acrylic acid-co-poly(vinyl pyrrolidone)) hydrogel for drug delivery. *RSC Adv.* 11 avr 2016;6(42):35550-8.
10. Vasile C, Pamfil D, Stoleru E, Baican M. New Developments in Medical Applications of Hybrid Hydrogels Containing Natural Polymers. *Molecules.* 27 mars 2020;25(7):1539.
11. Attia MF, Dieng SM, Collot M, Klymchenko AS, Bouillot C, Serra CA, et al. Functionalizing Nanoemulsions with Carboxylates: Impact on the Biodistribution and Pharmacokinetics in Mice. *Macromol Biosci.* 2017;17(7):1600471.
12. Cabane B, Henon S. Liquides : solutions, dispersions, émulsions, gels [Internet]. Belin; 2007 [cité 8 août 2022]. 464 p. Disponible sur: <https://hal.archives-ouvertes.fr/hal-00530545>
13. Bae KH, Mok H, Park TG. Synthesis, characterization, and intracellular delivery of reducible heparin nanogels for apoptotic cell death. *Biomaterials.* 1 août 2008;29(23):3376-83.
14. Brunel F, El Gueddari NE, Moerschbacher BM. Complexation of copper(II) with chitosan nanogels: Toward control of microbial growth. *Carbohydr Polym.* 15 févr 2013;92(2):1348-56.
15. Neamtu I, Rusu AG, Diaconu A, Nita LE, Chiriac AP. Basic concepts and recent advances in nanogels as carriers for medical applications. *Drug Deliv.* 1 janv 2017;24(1):539-57.
16. Ges Naranjo A, Viltres Cobas H, Kumar Gupta N, Rodríguez López K, Artimez Peña A, Sacasas D, et al. 5-Fluorouracil uptake and release from pH-responsive nanogels: An experimental and computational study. *J Mol Liq.* 15 sept 2022;362:119716.
17. O'Brien RW, Hunter RJ. The electrophoretic mobility of large colloidal particles. *Can J Chem.* juill 1981;59(13):1878-87.
18. Pereira Camelo SR. Encapsulation de molécules hydrophobes par des structures bi-gels générées par prilling : relation structure-propriétés [Internet] [These de doctorat]. Ecole nationale des Mines d'Albi-Carmaux; 2015 [cité 10 déc 2020]. Disponible sur: <https://www.theses.fr/2015EMAC0002>
19. Cabane B, Henon S. Liquides : solutions, dispersions, émulsions, gels [Internet]. Belin; 2007 [cité 4 déc 2020]. Disponible sur: <https://hal.archives-ouvertes.fr/hal-00530545>
20. Bae KH, Mok H, Park TG. Synthesis, characterization, and intracellular delivery of reducible heparin nanogels for apoptotic cell death. *Biomaterials.* 1 août 2008;29(23):3376-83.
21. Brunel F, El Gueddari NE, Moerschbacher BM. Complexation of copper(II) with chitosan nanogels: Toward control of microbial growth. *Carbohydr Polym.* 15 févr 2013;92(2):1348-56.
22. Soto R, Svärd M, Verma V, Padrela L, Ryan K, Rasmuson ÅC. Solubility and thermodynamic analysis of ketoprofen in organic solvents. *Int J Pharm.* 15 oct 2020;588:119686.

23. Ousmane Diene. [cité 10 déc 2020]. Disponible sur: <https://bibnum.ucad.sn/vie-wer.php?c=thm&d=thm%5f2015%5f0306>