

Immobilisation réversible sur polymères et libération contrôlée. Application aux lentilles cornéennes réservoirs de médicaments

J.P. Vairon
L. Yean *
J.C. Meslard *
F. Subira
C. Bunel

Introduction

Le problème de l'administration prolongée de médicaments à faible dose et suivant des cinétiques contrôlables le plus souvent d'ordre zéro ainsi que la maîtrise de l'effet retard constituent depuis de nombreuses années une des préoccupations majeures des pharmacologues. Ceci est particulièrement vrai dans le domaine de l'ophtalmologie où des thérapeutiques locales prolongées sont souvent nécessaires, qu'il s'agisse du traitement de maladies chroniques, le glaucome par exemple, ou de soins post-chirurgicaux ou post-traumatologiques. La forme galénique la plus traditionnellement employée en thérapeutique externe demeure l'instillation quotidienne de collyres, avec les inconvénients majeurs que sont l'administration brutale de la drogue, sa dilution et son drainage rapides par les larmes, et les effets systémiques provoqués par l'élimination vers le corps de la très grande majorité d'un médicament qui est rarement spécifique. Ainsi les anti-glaucomeux actuels, du type β -bloquant, peuvent-ils agir parallèlement sur le système cardio-vasculaire. La mise au point de méthodes conduisant à la lente libération de doses faibles dans la zone précornéenne est donc un problème clé, mal résolu jusqu'à maintenant. Les polymères ont été parmi les premiers supports envisagés pour immobiliser la drogue, qu'il s'agisse d'inserts oculaires "réservoirs" où la diffusion ralentit et contrôle la libération d'inserts biodégradables, de pommades ou de solutions visqueuses. Dans tous ces exemples où la drogue est seulement dispersée dans la matrice, il est difficile d'atteindre une vitesse constante et les durées d'activité sont limitées à quelques jours, voire une semaine. Il s'y ajoute des difficultés sérieuses de confort (insert dans le cul-de-sac oculaire) ou de vision (solutions ou dispersions visqueuses) [1]. Ce sont, tout à la fois, ces objectifs et ces contraintes qui nous ont conduits, d'une part, à utiliser les lentilles cornéennes comme supports et, d'autre part, à proposer une immobilisation chimique réversible de la drogue pour contrôler sa cinétique de libération.

Le concept de lentille-médicament et le choix des systèmes

Un des moyens de réduire considérablement la quantité de médicament introduite sur l'œil sans affecter pour autant son efficacité consiste à le localiser et à le maintenir en faible concentration, pour des durées prolongées, au contact direct de la cornée par laquelle il pénètre. Le renouvellement environ cinq fois moins important du fluide lacrymal sous lentille permet, a priori, d'atteindre cet objectif, surtout si la lentille est elle-même la

réserve de principe actif. D'autre part, les lentilles souples actuellement à fort taux d'hydrophilie ($\approx 70\%$ d'eau) sont suffisamment perméables à l'oxygène pour autoriser un port prolongé et elles sont à l'évidence le corps étranger le mieux toléré par l'œil. L'idée de les utiliser comme réservoir n'est pas neuve [2], mais la simple imprégnation libère trop rapidement la drogue (heures ou jours) par un processus diffusif qui, par ailleurs, n'autorise pas une vitesse constante [3].

Pour contourner cette difficulté, nous nous sommes proposé d'immobiliser chimiquement les médicaments sur les macromolécules de l'hydrogel par des liaisons lentement dégradables. La libération de la drogue dans le film précornéen suppose la rupture de ces liaisons, soit par simple hydrolyse au pH neutre des larmes, soit encore par voie enzymatique (lysozyme lacrymal, par exemple). Pourvu qu'ensuite la diffusion hors de la lentille soit plus rapide, la cinétique est alors contrôlée par cette rupture. Elle est maîtrisable par le jeu des concentrations et peut conduire aux vitesses lentes et constantes recherchées.

Partant de ce concept, nous nous sommes intéressés à l'immobilisation réversible d'un certain nombre de principes actifs sur les matrices polymères d'hydrogels utilisés en contactologie [4]. Le tableau I présente quelques associations et les types de liaisons hydrolysables que nous avons utilisées. La drogue est reliée au polymère par l'intermédiaire d'un espaceur dont la longueur et la nature peuvent intervenir sur l'hydrophilie locale et la cinétique d'hydrolyse, et la nécessité de libérer intacte la molécule de médicament implique généralement que la liaison réversible utilise une des fonctions chimiques de celui-ci.

TABLEAU I. - Choix des systèmes.

Principes actifs	Liaisons hydrolysables	Hydrogels (lentilles)
- Antibiotique : <i>Chloramphénicol</i>	- Ester aromatique - Acétal	- Poly HEMA (eau : 37 %) - Poly MMA-co-VP (eau : 70 %)
- β -Bloquant : <i>Timolol</i>	- Siloxane etc.	- Poly HEMA-co-VP (eau : 70 %)
- Anti-inflammatoire : <i>Indométacine</i>		et leurs copolymères avec l'acide méthacrylique

La conception générale du système supporté suppose donc la fonctionnalisation de la drogue (liaison réversible, espaceur, groupe polymérisable), puis l'étude de sa copolymérisation avec le ou les monomère(s) précurseur(s) de l'hydrogel de la lentille (figure 1). Le système final doit, d'autre part, conserver l'hydrophilie, les caractéristiques optiques, morphologiques et mécaniques du gel de base, que ce dernier soit un homopolymère comme le polyméthacrylate d'hydroxyéthyle (PHEMA) ou un copolymère comme le poly[méthacrylate de méthyle-co-N-vinylpyrrolidone, 30/70] utilisé commercialement (Lunelle® Essilor). L'étude de la libération du médicament fait ensuite intervenir des approches séparées de la cinétique de rupture chimique et de la cinétique de diffusion, et enfin des essais in-vivo (figure 2).

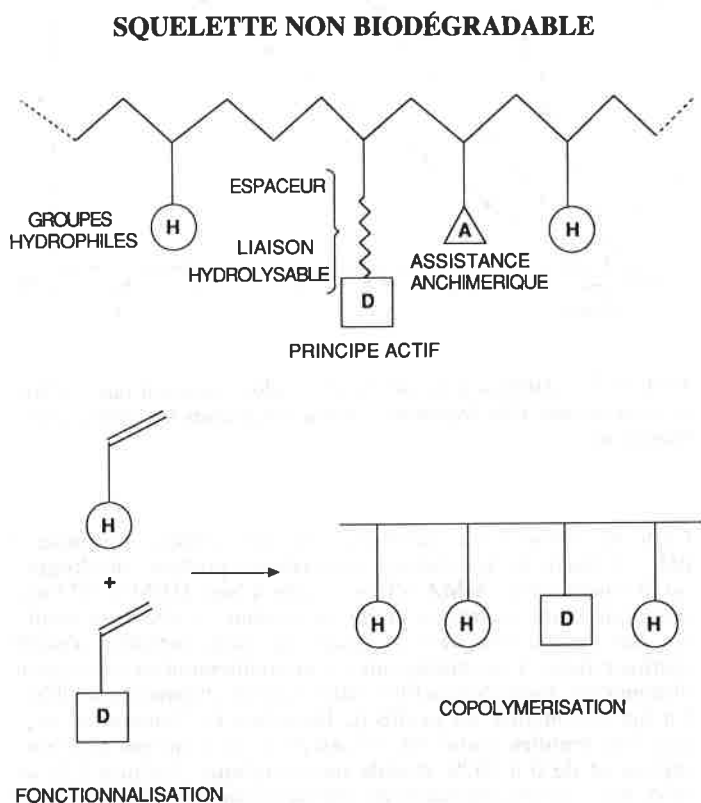


FIGURE 1. - Conception du système de libération.

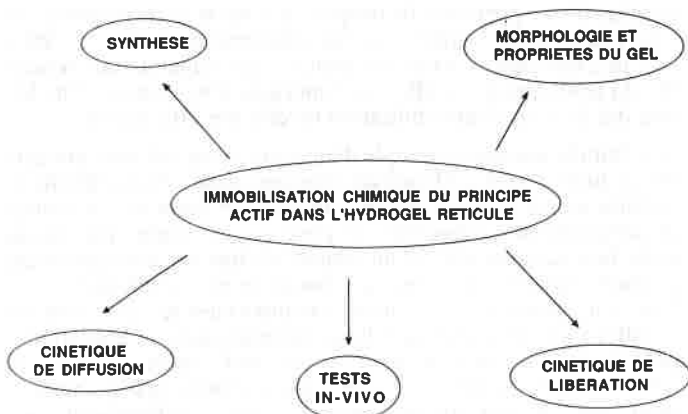


FIGURE 2. - Conception générale des systèmes.

Un exemple réaliste : L'immobilisation réversible d'un anti-inflammatoire, l'indométacine

L'indométacine, anti-inflammatoire non stéroïdien largement utilisé actuellement, a été immobilisée par sa fonction carboxylique sur le méthacrylamidophénol, et l'ester aromatique résultant est susceptible de s'hydrolyser lentement à pH neutre sans que l'amide ne se dégrade (figure 3). Le monomère ainsi formé

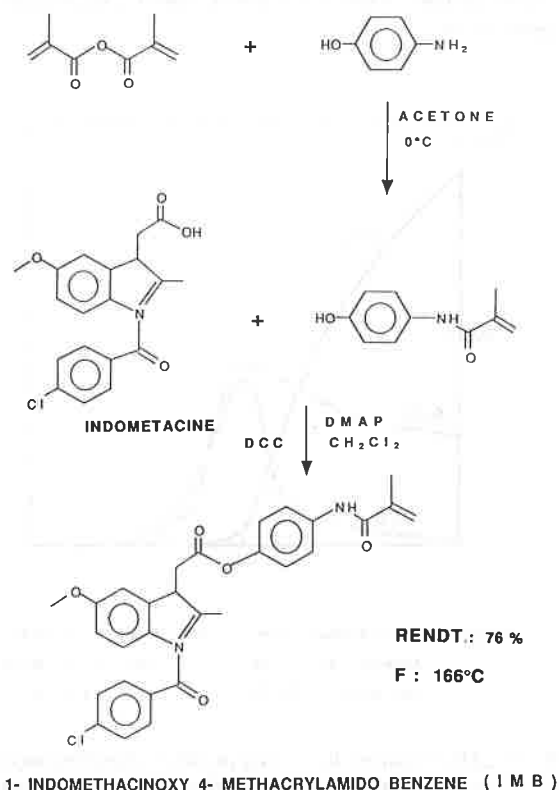


FIGURE 3. - Fonctionnalisation de l'indométacine.

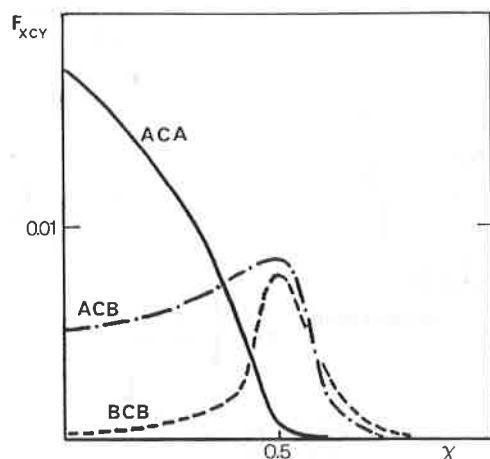
(IMB) est copolymérisé en masse, par exemple avec le couple méthacrylate de méthyle (MMA)-N-vinylpyrrolidone (VP) et des quantités de 1 à 5 % en poids de la drogue fonctionnalisée ont été ainsi introduites sans que les propriétés de transparence ou d'élasticité du gel soient sensiblement modifiées. Cet hydrogel copolymère à haute hydrophilie (70 %) présente l'intérêt d'associer un précurseur hydrophobe (MMA) et un précurseur hydrophile (VP), de réactivités très différentes ($r_{MMA} = 4,6$, $r_{VP} = 0,02$). Les macromolécules sont donc hétérogènes en composition avec des séquences riches en MMA qui démangent lors du gonflement à l'eau. En présence de réticulations adaptées, la transparence est conservée et nous avons pu montrer, par diffraction de neutrons aux petits angles, que les microdomaines peu accessibles à l'eau ont une taille suffisamment faible ($< 100\text{\AA}$) pour n'être pas diffusants dans le visible. A la réticulation chimique, il s'ajoute donc une réticulation physique, ce qui justifie l'excellente tenue mécanique de lentilles gonflées à 70 %. Par ailleurs, on peut moduler l'accessibilité à l'eau des microdomaines par adjonction d'un comonomère hydrophile de réactivité comparable à celle du MMA, comme par exemple l'acide méthacrylique (AM). Une étude détaillée de la terpolymérisation MMA-VP-IMB [8-10] nous a permis de déterminer les rapports de réactivité des différents couples (tableau II) et d'en déduire la distribution des différentes séquences dans le copolymère [4,8,10]. La drogue fonctionnalisée ne s'homopolymérise pas et se localise préférentiellement dans les microdomaines méthacrylates (figure 4). La modulation du gonflement à l'eau de ces domaines doit donc permettre le contrôle de la vitesse d'hydrolyse de la fonction ester immobilisant l'indométacine.

TABLEAU II. - Rapports de réactivité des différents couples de monomères intervenant dans la terpolymérisation radicalaire MMA-VP-IMB.

M ₁ - M ₂ *	MMA-IMB	VP - IMB	MMA - VP **
M ₁	0,8	0,15	4,6
M ₂	≈ 0	≈ 0	0,02

* Copolymérisation : AIBN (0,6 %) / 60 °C, dans le 2-méthoxyéthanol.

** D'après réf. 11.



SEQUENCES MMA-IMB-MMA (A-C-A)	DROGUE dans	A-C-A : 50.1%
MMA-IMB-VP (A-C-B)	dans	A-C-B : 36.2%
VP-IMB-VP (B-C-B)	dans	B-C-B : 13.7%

FIGURE 4. - Distribution des motifs porteurs d'indométacine dans les terpolymères : fractions molaires des différentes séquences en fonction de la conversion.

Des lentilles cornéennes ou des disques de taille comparable ont été usinés à partir de blocs cylindriques de terpolymères synthétisés radicalairement en masse, suivant un cycle thermique adapté pour avoir la conversion la plus complète.

La diffusion de l'indométacine hors de l'hydrogel a été étudiée par spectrométrie UV à partir de disques dans lesquels la drogue libre avait été simplement piégée lors de la copolymérisation. Cette diffusion est totale en quelques heures et suit la seconde loi de Fick, dans l'approximation de Crank (figure 5),

$$\frac{M_t}{M_\infty} = 4 \left(\frac{Dt}{L^2} \right)^{1/2} \left[\pi^{-1/2} + 2 \sum_{n=0}^{\infty} (-1)^n \operatorname{ierfc} \frac{nL}{2\sqrt{Dt}} \right]$$

$$\frac{M_t}{M_\infty} = 4 \left(\frac{Dt}{L^2} \right)^{1/2} \quad 0 \leq M_t \leq 0,6$$

Ce comportement diffusif rapide et fickien ($D = 5.10^{-9}$ à $3.10^{-7} \text{cm}^2 \text{s}^{-1}$ suivant le gel et le gonflement) a été rencontré dans tous les systèmes que nous avons étudiés associant une drogue non macromoléculaire et un hydrogel, et ce quel que soit le taux de gonflement dans l'eau (20 à 96 %). Dans la plupart des cas, la décroissance du coefficient de diffusion avec le taux de réticulation est monoexponentielle, indiquant que le processus diffusif pourrait relever d'une loi type volume libre. Quoiqu'il en

soit, ce processus est suffisamment rapide pour que la cinétique de libération puisse n'être contrôlée que par la seule hydrolyse de la liaison réversible, ester de phénol dans le cas présent.

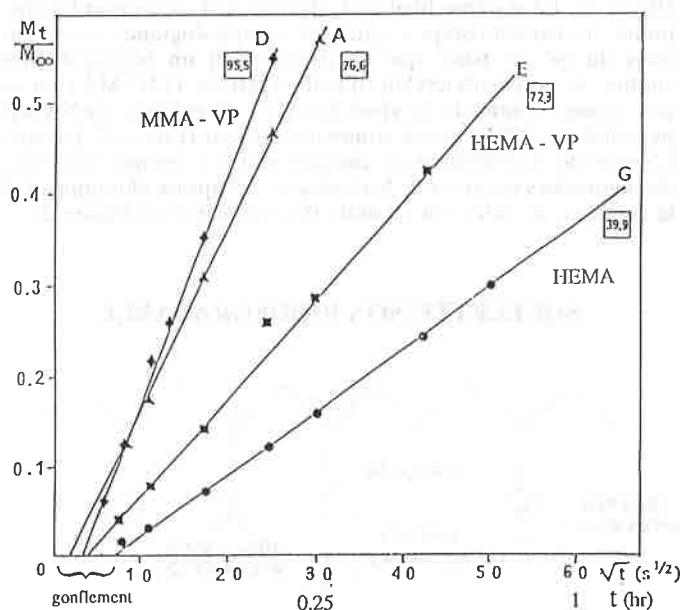


FIGURE 5. - Diffusion fickienne de l'indométacine à partir d'hydrogels de taux d'hydratation variable (noté dans les carrés, en % massique).

Cette hydrolyse a été suivie à 37 °C, en tampon phosphate à pH 7, à partir de lentilles en copolymères porteurs de drogue, qu'ils soient à base MMA-VP ou encore à base HEMA-VP puisque nous avons également étudié ce système, et elle a été modulée par l'adjonction dans la chaîne de taux variables d'acide méthacrylique. Les lentilles ont été préalablement extraites pour éliminer les traces de réactifs résiduels et les oligomères solubles. La figure 6 montre les profils de libération de l'indométacine à partir de lentilles contenant 5 % en poids de la drogue fonctionnalisées et de 0 à 10 % d'acide méthacrylique. Jusqu'à 2 % de AM, des vitesses constantes de libération ont été observées pendant des durées allant jusqu'à plusieurs mois. Théoriquement, du premier ordre, l'hydrolyse suit une loi de type pseudo-zéro tant qu'elle est suffisamment lente et elle est parfaitement contrôlable avec l'acide méthacrylique puisque 2 % de cet acide suffisent pour augmenter la vitesse d'un facteur 6. Aux taux plus élevés, la libération s'accélère fortement ($\times 23$ pour 10 % AM) mais n'est plus linéaire, puisqu'on observe alors un véritable premier ordre. Le rôle exact des unités acide méthacrylique, incorporées avec les unités porteuses de drogue dans les séquences méthacrylate, reste encore à établir. Si leur intervention dans la modification de l'hydrophilie locale est prouvée par l'augmentation notable du gonflement, un effet anchimérique d'assistance à l'hydrolyse des liaisons d'immobilisation ne doit pas être écarté.

Une lentille cornéenne souple d'environ 30 mg est ainsi susceptible de libérer de 5 à 30 $\mu\text{g}/\text{jour}$ d'indométacine. Il est difficile de déduire de ces résultats obtenus in-vitro les quantités moyennes de médicament susceptibles de pénétrer la cornée, puisqu'une seule face de la lentille est au contact du film pré-cornéen et que d'autres facteurs interviennent comme le renouvellement de ce film. Par contre, les essais in-vivo réalisés chez le lapin, avec des lentilles sans acide méthacrylique donnant donc la libération la plus lente, ont montré qu'après un bref "burst effect", une concentration moyenne de 1 μg d'indométacine par gramme de tissu cornéen était atteinte après 24 heures et demeurerait constante pendant toute la durée d'application de la lentille (tableau III) [12]. Cette concentration est de l'ordre de grandeur de ce qui est obtenu avec les collyres commerciaux les moins

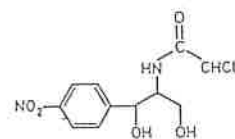
concentrés et peut être considérablement augmentée par adjonction d'acide méthacrylique dans le copolymère. Aucune réaction d'intolérance à ces lentilles modifiées n'a été observée sur les yeux des lapins.

Un exemple plus complexe : l'immobilisation réversible du chloramphénicol

Cet autre système que nous avons étudié se voulait être un cas modèle : l'association d'une molécule simple aisément fonctionnalisable par sa structure β -diol,

TABLEAU III. - Essais in-vivo sur le lapin (collab. avec le C.R. de Merck-Sharp-Dohme-Chibret, Riom). Lentilles (MMA-VP-IMB) : 15 mg, 5 % en masse d'IMB ; préconditionnées 12 h à 60 °C dans du sérum physiologique.

Temps	Tissu	Indométacine		
		Cornée µg/g	Humeur aqueuse µg/g	Iris + corps ciliaire µg/g
0,5 (heures)		1,06 ± 0,19	0,02 ± 0,01	0,05
1		1,38 ± 0,17	0,05 ± 0,02	0,05 ± 0,01
2		1,81 ± 0,14	0,11 ± 0,01	0,07 ± 0,02
4		2,15 ± 0,35	0,12 ± 0,01	0,07 ± 0,01
6		2,24 ± 0,95	0,07 ± 0,02	0,07 ± 0,02
1 (jours)		0,93 ± 0,24	0,06 ± 0,02	0,06 ± 0,01
2		0,57 ± 0,27	0,02 ± 0,02	0,05 ± 0,01
3		0,92 ± 0,13	0,05 ± 0,01	0,07 ± 0,01
7		0,85 ± 0,19	0,02 ± 0,01	0,06 ± 0,00



D(-) thréo

et d'une matrice hydrogel homogène issue d'un précurseur unique, le méthacrylate d'hydroxyéthyle (HEMA) [5-8,13,15]. L'immobilisation a été réalisée en acétalisant l'antibiotique par le *m*-(ou *p*-)hydroxybenzaldéhyde [7], puis en estérifiant l'acétal résultant par l'acide méthacrylique. Le monomère ainsi obtenu - noté 3 dans les tableaux - est ensuite copolymérisé radicalairement en masse avec l'HEMA, en présence d'un réticulant approprié. Les réactivités des deux comonomères ($r_{\text{HEMA}} = 1,08$, $r_3 \approx 0$) sont telles que, d'une part, l'incorporation de la drogue fonctionnalisée n'est totale que si sa concentration initiale ne dépasse pas 10 % et, d'autre part, que les motifs porteurs de la drogue sont isolés au sein des chaînes de PHEMA.

HYDROGELS	REF.	MA % massique	$k_c \times 10^4$ (h^{-1})	HYDR. %
MMA-co-VP co-MA	A	0	2.0 ± 0.7	76.6
	B	1	6.9	
	C	2	11. ± 2	
	D	10	46.0	95.5
HEMA-co-VP co-MA	E	0	2.3	72.3
	F	2	5.	

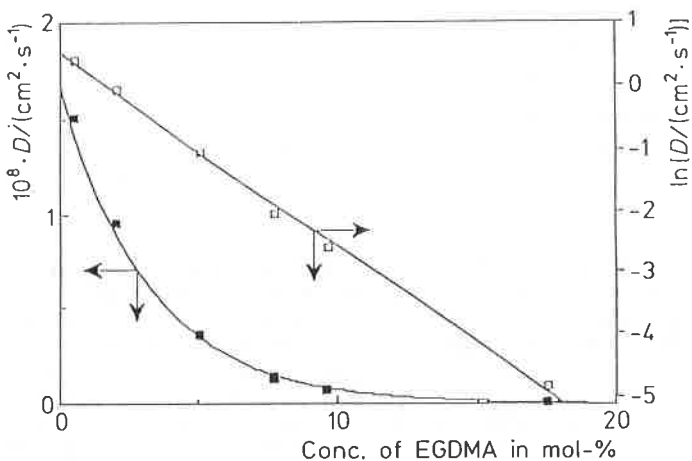


FIGURE 7. - Variation monoexponentielle du coefficient de diffusion du chloramphénicol en fonction du taux de réticulation (hydrogel de PHEMA).

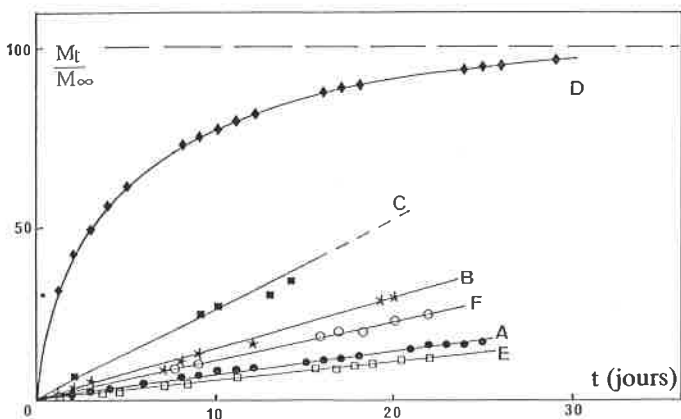


FIGURE 6. - Profils de libération de l'indométacine à partir d'hydrogels MMA-VP et HEMA-VP. Effet de l'acide méthacrylique comme comonomère.

La diffusion hors du gel du chloramphénicol non immobilisé est, comme précédemment, très rapide et fickienne ($D = 1,51 \cdot 10^{-8} \text{ cm}^2 \cdot \text{s}^{-1}$, pour un hydrogel gonflé à 37 % en masse). La décroissance du coefficient de diffusion avec le taux de réticulation est monoexponentielle (figure 7). Le modèle de Yasuda [14],

$$\frac{D_{2g}}{D_{2w}} = \varphi(q_2) \exp \left[-B(q_2 V_{f,w}) \left(\frac{1}{H} - 1 \right) \right]$$

- où D_{2g} , D_{2w} sont respectivement les coefficients de diffusion du soluté dans le gel gonflé et dans l'eau seule, q_2 la section du soluté, $\varphi(q_2)$ un facteur préexponentiel qui tend vers 1 quand q_2 est petit par rapport à la maille, $V_{f,w}$ le volume libre de l'eau dans le gel et H la fraction volumique de cette eau -, apparaît correctement vérifié (figure 8) et, comme nous le signalions précédemment, est en accord avec un processus diffusionnel gouverné par le seul volume libre de l'agent gonflant, ici l'eau. Une valeur de $D_{2w} = 3,5 \cdot 10^{-7} \text{ cm}^2 \cdot \text{s}^{-1}$ peut en être déduite pour la diffusion du chloramphénicol dans l'eau seule.

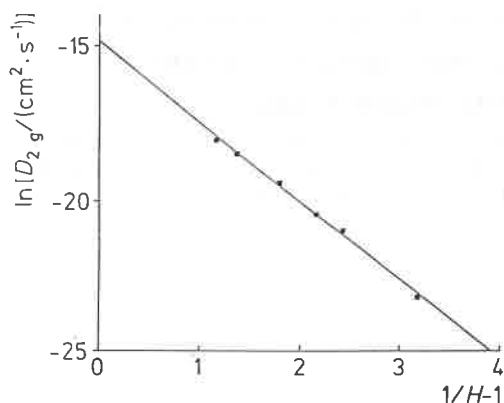


FIGURE 8. - Variation de $\ln D_{2,g}$ vs. $(1/H^{-1})$ suivant le modèle de Yasuda.

TABLEAU IV. - Valeurs des constantes de vitesse d'hydrolyse à 37 °C des liaisons ester (k_e), et acétal (k_a) immobilisant le chloramphénicol.

Échantillon	Milieu CH ₃ OH/H ₂ O (rap. vol.)	k_e (h ⁻¹)		k_a (h ⁻¹)	
		pH 7	pH 1	pH 7	pH 1
Monomère 3	70/30	8.10^{-2}	9.10^{-2}	—	6.10^{-2}
Copolymères solubles :					
HEMA-co-3	50/50	$1,5.10^{-3}$	—	3.10^{-5}	—
HEMA-co-AA-co-3	50/50	$2,5.10^{-3}$	—	3.10^{-5}	—
Copolymères réticulés :					
HEMA-co-3	0/100	6.10^{-5}	—	3.10^{-5}	6.10^{-4}
HEMA-co-AA-co-3	35/65	20.10^{-5}	—	3.10^{-5}	—

L'étude de l'hydrolyse et de la libération du chloramphénicol immobilisé, réalisée en utilisant de façon complémentaire la spectrométrie UV et une technique HPLC, a, par contre, traduit un comportement plus complexe que dans l'exemple précédent. On pouvait raisonnablement espérer, compte tenu de l'effet d'espaceur, qu'à pH neutre l'hydrolyse du groupe acétal serait notablement plus rapide que celle de l'ester. En fait il n'en est rien, et trois réactions compétitives interviennent simultanément après hydratation de la lentille (figure 9), libérant soit l'acétal

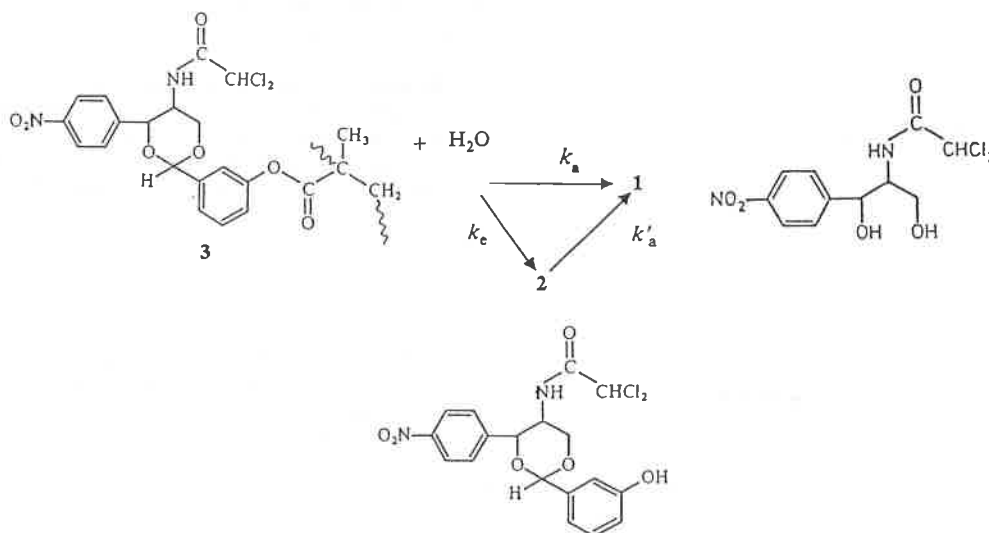


FIGURE 9. - Hydrolyse du motif porteur du chloramphénicol.

soit le principe actif à partir du polymère et de l'acétal précédemment libéré. Le traitement cinétique est complexe [15] et n'a pas à être détaillé ici, mais il a permis de déterminer les différentes constantes de vitesse d'hydrolyse de l'acétal et de l'ester, en milieu neutre et acide, d'une part sur la petite molécule du monomère 3, d'autre part sur les copolymères solubles et les hydrogels en présence ou non de comonomère acide acrylique (AA), tableau IV. On remarque d'abord que, partant du monomère 3, l'immobilisation sur polymère soluble puis sur polymère réticulé ralentit considérablement les hydrolyses des deux fonctions ($\approx 1300/25/1$). Par ailleurs, la sensibilité à l'hydrolyse en milieu neutre apparaît beaucoup plus élevée pour une fonction ester de phénol que pour une fonction acétal, même si les réactivités se rapprochent pour le système supporté sur hydrogel. A pH acide, ces réactivités deviennent comparables.

On notera enfin que la présence du comonomère carboxylique augmente sensiblement la vitesse d'hydrolyse de l'ester, confirmant l'assistance anchimérique évoquée dans l'exemple précédent.

Dans l'échelle de temps concernée, les lentilles libèrent donc essentiellement l'acétal du chloramphénicol et non le principe actif. Les antibiogrammes réalisés à partir de ces lentilles fonctionnalisées ont été négatifs, confirmant ainsi les résultats ci-dessus. Ce système, que nous avons choisi à titre de modèle, s'avère donc irréaliste.

Conclusion

Outre les aspects libération à vitesse constante et confort du patient - et ce dernier n'est pas le moindre -, un des intérêts majeurs de la lentille-médicament est de limiter considérablement la quantité de drogue globalement introduite dans la zone pré-oculaire et, par suite, dans l'organisme. Ainsi, dans l'exemple présenté ci-dessus, la quantité quotidienne d'indométacine libérée dans l'œil est environ 100 fois plus faible que celle introduite avec des collyres, et ce à efficacité comparable. L'utilisation de ces lentilles-médicaments n'est envisageable pour l'instant que pour des libérations lentes et des doses locales faibles, avec des hydrogels suffisamment perméables à l'oxygène pour autoriser un port prolongé. Elle s'adresse essentiellement au traitement de maladies chroniques comme le glaucome, et c'est aux médicaments correspondants que nous nous intéressons maintenant.

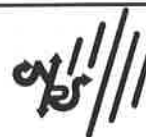
Remerciements

Les auteurs tiennent à remercier les sociétés Essilor Intl., MSD-Chibret et le ministère de la Recherche pour leur soutien financier et/ou leur contribution scientifique à ces travaux.

Références

- [1] J.R. Robinson, V.H.K. Li, *Recent Advances in Glaucoma* (U. Tich, R. David, éditeurs), Elsevier, 1984.
- [2] J. Sedlacek, *Cesk. Oftalmol.*, 1965, 21, 509.
- [3] G. Wajs, J.C. Meslard, *CRC Critical Reviews in Therapeutic Drug Carriers Systems*, 1986, 2 (3), 275.
- [4] J.P. Vairon, *Flash-Recherche*, Université P. et M. Curie, 1989, 65-69.
- [5] Brev. fr. 2548673, Essilor Intl., 1985.
- [6] L. Yean, thèse D.I., université P. et M. Curie, 1985.
- [7] J.C. Meslard, L. Yean, F. Subira, J.P. Vairon, *Makromol. Chem.*, 1986, 187, 787-94.
- [8] J.C. Meslard, thèse, Université P. et M. Curie, 1988.
- [9] Brev. fr. 2629084, Essilor Intl., 1989, extension : Eur. Pat. 335785, Essilor Intl., 1989.
- [10] J.C. Meslard, F. Subira, C. Bunel, J.P. Vairon, *Polym. Prepr.*, 1989, 30 (1), 488.
- [11] H. Tamura, M. Tanaka, N. Murata, *Kobunshi Kagaku*, 1970, 27, 736.
- [12] J. Grove, C. Bunel, J.C. Meslard, J.P. Vairon, B. Plazonnet, *IV World Conf. Clin. Pharm. Ther.*, Mannheim, 1989.
- [13] L. Yean, C. Bunel, J.P. Vairon, *Makromol. Chem.*, 1990, 191, 1119-29.
- [14] H. Yasuda, A. Peterlin, C.K. Colton, K.A. Smith, E.W. Merrill, *Makromol. Chem.*, 1969, 126, 177.
- [15] L. Yean, J.C. Meslard, F. Subira, C. Bunel, J.P. Vairon, *Makromol. Chem.*, 1990, 191, 1131-42.

CENTRE NATIONAL DE LA RECHERCHE SCIENTIFIQUE



CNRSFormation

au service de l'Entreprise

Initiation aux spectrométries infrarouge par transformée de Fourier et Raman
du 11 au 15 janvier 1993 à TALENCE (33)

Décontamination radioactive au laboratoire
du 18 au 20 janvier 1993 à MARSEILLE (13)

Formation de la Personne Compétente à la radioprotection - Option IIA : sources scellées
du 18 au 22 janvier et du 8 au 11 février 1993 à LYON (69)

Formation de la Personne Compétente à la radioprotection - Option IIB : sources non-scellées
du 18 au 22 janvier et du 15 au 18 mars 1993 à LYON (69)

Initiation aux méthodes de spectroscopie laser : applications à la chimie et à la biochimie
du 29 mars au 2 avril 1993 à ORSAY (91)

Catalogue, programmes et inscriptions :

CNRSFormation

1 place Aristide Briand - 92195 MEUDON Cédex
Tél. : (33-1) 45 07 56 72 - Fax : (33-1) 45 07 59 00