UNIVERSITE YAHIA FARES DE MEDEA

FACULTE DES SCIENCES

DEPARTEMENT DES SCIENCES DE LA MATIERE

Mémoire

Présenté pour obtenir le diplôme de **Master**

En Chimie

Spécialité : Chimie Pharmaceutique

Par :

SAHRAOUI ASMAA

MEBARKI MARWA

Thème :

Développement d'une formulation à libération modifiée : Mise au point et caractérisation

Soutenue publiquement le : 25 /06 /2025, Devant le jury composé de :

Dr. GHERDAOUI Dahbia	MCA	**UYFM**	Président
Dr. TOUMI Selma	MCB	**UYFM**	Examinateur
Dr.BOUDOUKHANI Meriem	MCA	**UYFM**	Examinateur
Dr. YAHOUM Madiha Melha	MCA	**UYFM**	Encadreur
Pr. LEFNAOUI Sonia	PROFESSUR	**UYFM**	Co-encadreur

Année universitaire 2024/2025

بِسۡمِ ٱللَّهِ ٱلرَّحۡمَٰنِ ٱلرَّحِيمِ

وَأَن لَّيۡسَ لِلۡإِنسَٰنِ إِلَّا مَا سَعَىٰ ﴿٣٩﴾ وَأَنَّ سَعۡيَهُۥ سَوۡفَ يُرَىٰ ﴿٤٠﴾

سُورَةُ النَّجْمِ الآيتين: ٣٩- ٤٠.

ملخص

يهدف هذا العمل إلى تطوير تركيبة فموية للأطفال من الباراسيتامول على شكل هلام مائي، تعتمد على بوليمرات حيوية طبيعية: صمغ الزانثان(GX) ، ألجينات الصوديوم(ALG) ، والجيلاتين(GEL) . الغاية هي تصميم نظام توصيل يجمع بين الفعالية العلاجية والسلامة والقبول لدى الأطفال. أكدت دراسة ما قبل التركيب باستخدام مطيافية الأشعة تحت الحمراء بتقنية فوريه (FTIR) عدم وجود تفاعلات كيميائية بين المادة الفعالة والسواغات. طُوّرت خمس تركيبات، تحتوي إما على بوليمر حيوي واحد (GX ، ALG أوGEL) أو على مزيج من بوليمرين (GX/ALG أو GX/GEL). أبرز تقييم الخصائص الفيزيائية والكيميائية والريولوجية والميكروبيولوجية الأداء المتفوق لتركيبتي (F2) GX/ALG و(F3) GX/GEL، اللتين تتميزان بلزوجة مثالية، وسهولة في البثق، وثبات حسي، وإطلاق ممتد للباراسيتامول. تشير هذه النتائج إلى الإمكانات الواعدة لهذه الهلاميات المائية كبدائل فعالة للمستحضرات التقليدية المخصصة للأطفال.

الكلمات المفتاحية: الهلاميات المائية، الباراسيتامول، صمغ الزانثان، ألجينات الصوديوم، الجيلاتين، تركيبة فموية للأطفال.

Résumé

Ce travail vise à développer une formulation orale pédiatrique de paracétamol sous forme d'hydrogel, à base de biopolymères naturels : gomme xanthane (GX), alginate de sodium (ALG) et gélatine (GEL). L'objectif est de concevoir un système d'administration alliant efficacité thérapeutique, sécurité et acceptabilité chez l'enfant. Une étude de préformulation par spectroscopie FTIR a confirmé l'absence d'interactions chimiques entre le principe actif et les excipients. Cinq formulations ont été élaborées, contenant soit un seul biopolymère (GX, ALG ou GEL), soit une association de deux polymères (GX/ALG ou GX/GEL). L'évaluation des propriétés physico-chimiques, rhéologiques et microbiologiques a mis en évidence les performances supérieures des formulations GX/ALG (F2) et GX/GEL (F3), caractérisées par une viscosité optimale, une extrudabilité satisfaisante, une stabilité organoleptique et une libération prolongée du paracétamol. Ces résultats suggèrent un fort potentiel de ces hydrogels comme alternatives efficaces aux formes pédiatriques conventionnelles.

Mots-clés : Hydrogels, Paracétamol, Gomme xanthane, Alginate de sodium, Gélatine, Formulation pédiatrique orale.

Abstract

This work aims to develop a pediatric oral formulation of paracetamol in hydrogel form, based on natural biopolymers : xanthan gum (GX), sodium alginate (ALG), and gelatin (GEL). The objective was to design a delivery system combining therapeutic efficacy, safety, and acceptability in children. A preformulation study using FTIR spectroscopy confirmed the absence of chemical interactions between the active ingredient and the excipients. Five formulations were developed, containing either a single biopolymer (GX, ALG, or GEL) or a combination of two polymers (GX/ALG or GX/GEL). Evaluation of the physicochemical, rheological, and microbiological properties highlighted the superior performance of the GX/ALG (F2) and GX/GEL (F3) formulations, characterized by optimal viscosity, satisfactory extrudability, organoleptic stability, and prolonged release of paracetamol. These results suggest strong potential for these hydrogels as effective alternatives to conventional pediatric formulations.

Keywords : Hydrogels, Paracetamol, Xanthan gum, Sodium alginate, Gelatin, Pediatric oral formulation.

Remerciements

*L*ouange à Allah, digne de toute louange, paix et bénédictions sur notre Prophète Muhammad, que la paix soit sur lui. Avant toute chose, nous remercions sincèrement Allah, le Tout-Puissant, qui nous a accordé la force, la patience et la volonté pour mener à bien ce travail.

En premier lieu, nous tenons à exprimer notre profond respect et notre sincère gratitude à notre promotrice, **Dr.YAHOUM Madiha Melha**, Maître de conférences classe A à l'Université de Médéa, pour avoir cru en nous et nous avoir guidées avec tant de générosité tout au long de ce travail . Nous vous remercions sincèrement pour votre bienveillance constante, votre disponibilité sans faille, vos conseils avisés, ainsi que pour votre rigueur scientifique et votre esprit critique, qui ont grandement contribué à la qualité exceptionnelle de ce mémoire. En second lieu, Nous souhaitons exprimer nos plus vifs remerciements et notre profonde reconnaissance à notre co-promotrice, **Pr. LEFNAOUI Sonia,** Professeur à l'université de Médéa. Merci pour votre accompagnement attentif, ainsi que pour votre bienveillance constante et votre disponibilité . Votre professionnalisme exemplaire et votre encouragement précieux ont largement contribué à notre progression et à la réussite de ce mémoire. Votre soutien indéfectible tout au long de ce travail a été une source essentielle de motivation et de confiance.

Un remerciement particulier est adressé au **Dr. GHERDAOUI Dahbia** Maître de conférences classe A à l'Université de Médéa, pour avoir accepté de présider le jury. Nous tenons également à exprimer notre vive gratitude au **Docteur BOUDOUKHANI Meriem** et au **Docteur TOUMI SELMA** pour avoir accepté d'examiner notre travail.

L'ensemble des travaux exposés dans notre mémoire ont été réalisés au sein des laboratoires de chimie de la faculté des sciences de l'université de Médéa ainsi que dans les laboratoires de contrôle qualité de l'établissement SAIDAL-Antibiotical de Médéa .Nous exprimons tous nos remerciements à l'équipe du laboratoire de chimie 4 de l'université de Médéa ainsi que l'ensemble du personnel du laboratoire de SAIDAL -Antibiotical de Médéa pour leur accueil ainsi que pour la bienveillance dont ils ont fait preuve à notre égard. Il nous paraît tout à fait naturel de leur exprimer notre profonde gratitude, en particulier à **Mme Bakhti Farida**, directrice du laboratoire de contrôle qualité, ainsi que **Mme Boukara Karima** pour sa disponibilité constante, son soutien précieux et son engagement sans faille. Nous exprimons également notre profonde gratitude à **Mr. Douifi Abderraouf** pour son aide précieuse, ses conseils judicieux et son accompagnement attentif tout au long de notre travail, sans oublier **M. Chaabane** pour son aide, son soutien et sa collaboration précieuse.

Enfin, nous exprimons nos sincères remerciements à l'ensemble de nos enseignants formateurs de l'université Yahia Farés de Médéa pour la richesse des connaissances théoriques et pratiques transmises à travers les divers cours dispensés tout au long de ces années, ainsi qu'à toutes les personnes ayant participé de près ou de loin à la réalisation de ce travail.



Dédicace

Dans l'amour et la gratitude les plus sincères, je dédie humblement ce travail :

*À **Allah**, Le Tout-Puissant, en espérant qu'Il l'agrée, qu'Il le rende bénéfique, et qu'Il me pardonne mes manquements.*

À ceux qui ont semé en moi les valeurs, et m'ont élevé dans l'amour du savoir, de la religion et de la vérité. À mes parents bien-aimés, piliers de mon existence…

***Maman**, lumière de mon cœur, douceur de mes jours, prière de mes nuits. Merci pour ton amour sans limite, ta tendresse infinie, ton soutien, tes innombrables sacrifices et tes précieux conseils. Merci pour ton écoute, ta présence rassurante à chaque étape de mon parcours.Merci d'être toujours là, tout simplement. Tu as porté mes rêves avant même que je puisse les nommer.*

À mon pilier, mon repère, mon modèle de persévérance et de sagesse…

***papa**, Merci pour ton soutien sans relâche, ton engagement sans condition, et tes efforts discrets mais immenses. Tu t'es sacrifié pour me voir réussir, et ce mémoire est le fruit de tes années de dévouement. Merci pour les valeurs que tu m'as transmises, pour ta force tranquille, et pour m'avoir toujours montré qu'avec courage, rien n'est impossible.*

Vous êtes, tous deux, la racine profonde de chaque réussite que je peux revendiquer. Du fond du cœur, je prie Allah de vous préserver en santé et en paix.

*À mes frères **Taki eddine** et **Zakaria** , pour la force que vous m'avez transmise et pour avoir été un soutien indéfectible tout au long de ce travail.*

*À toute la famille **SAHRAOUI** et la famille **TURCOU**, Ce Mémoire est également le sien.*

À mes sœurs chéries et amis fidèles, qui ont su m'offrir des instants de légèreté Merci pour vos mots doux, vos attentions constantes, vos encouragements et votre amour sans condition. Vous avez été mon refuge et mon soutien, dans les moments d'épuisement comme dans les instants de joie. Vous avez rendu ce chemin moins solitaire, plus riche, plus humain.Votre présence a illuminé les jours sombres et rendu les jours heureux encore plus éclatants.

*À ma précieux binôme et à ma sœur **Marwa**, pour leur soutien précieux, leur patience infinie, leur écoute et leur présence ont rendu ce parcours mille fois plus léger. Merci du fond du cœur*

À mes encadrants et enseignants, pour leur disponibilité, leur patience et la rigueur intellectuelle qu'ils m'ont transmise. Votre passion pour la connaissance, votre exigence bienveillante et vos conseils avisés ont profondément marqué mon parcours. Ce travail porte aussi l'empreinte de votre engagement.

Enfin, à toutes celles et ceux qui, de près ou de loin, ont contribué à la réalisation de ce mémoire par une parole bienveillante, une prière murmurée ou un geste offert avec sincérité. Qu'Allah, dans Sa sagesse infinie, vous récompense pour chaque instant partagé. Ce travail, au fond, est aussi le vôtre. Qu'Il vous comble de Ses bienfaits. Merci..

***Asmaa**...*

Dédicace

Celui qui a dit : « Je suis à la hauteur » a fini par y parvenir. Et si elle résistait, je la poursuivais jusqu'à la conquérir.

*Le voyage n'a pas été court, et il ne devait pas l'être. Le rêve n'était pas proche, et le chemin n'était pas pavé de facilités. Mais par la grâce d'**Allah**, je l'ai fait… et je l'ai atteint.*

Avec les sentiments d'amour et de gratitude les plus sincères, je dédie ce couronnement de toutes les années de mes études :

À celui qui m'a soutenue sans limites et donné sans attendre en retour.

À celui qui m'a appris que la vie est un combat, dont l'arme est le savoir.

À celui qui a enraciné en moi les plus nobles valeurs.

Mon premier soutien, ma force, mon refuge après Allah :

*À ma fierté et mon honneur, **mon père.***

À celle pour qui Allah a placé le Paradis sous ses pieds, dont le cœur m'a accueillie avant même ses bras, qui a apaisé les épreuves par ses prières.

*Au cœur tendre, à la lumière de mes nuits sombres, à la source de ma force, à la lumière de ma vie, mon paradis : **ma mère**.*

*À la douceur de mes jours, la prunelle de mes yeux, à mes sœurs et à mes frères **Hadjer**, **Ibrahim**, **Younes** et la petite **Sirine**.*

*À ma cousine et mon amie, **Kholoud**.*

*À ma compagne de voyage universitaire, mon binôme **Asmaa.***

À tous : ma famille, mes amis, à ceux qui m'aiment et me respectent, à ceux qui ont été là pour m'encourager ou me soutenir, ou dont la simple présence a été précieuse…

À tous ceux qui m'ont transmis un savoir, éclairant ainsi mon chemin.

À tous ceux qui ont laissé dans ma vie une trace de science ou un mot d'encouragement : Qu'Allah vous récompense pour tout cela.

*À l'âme **des étudiants de Gaza** tombés en martyrs. Qu'Allah les accueille au plus haut des paradis et fasse de leur savoir une aumône continue et une lumière dans leur tombe.*

*Et enfin… merci à **moi-même**, pour la patience, la persévérance, le dévouement, l'effort et la constance.*

J'ai été à la hauteur des défis, et me voici au terme de ce parcours.

Je prie Allah de me faire profiter de ce que j'ai appris, de m'enseigner ce que j'ignore, et de faire de ce savoir une lumière sur mon chemin, et non un fardeau sur mes épaules.

***Marwa**...*

Tableau des matières

Liste des abréviations

Liste des symboles

Liste des figures

Liste des tableaux

INTRODUCTION GENERALE 17

CHAPITRE I : *REVUE BIBLIOGRAPHIQUE*

I.1. LES BIOPOLYMÈRES 4
I.1.1. Introduction 4
I.1.2. Généralités 4
I.1.3. Classification des biopolymères 5
I.1.4. Les polysaccarides 5
I.1.4.1. Généralités 5
I.1.4.2. Classification 7
I.1.4.3. La gomme de xanthane 7
a) Défenition et structure chimique 7
b) Propriétés de la gomme xanthane 8
c) Application de la gomme de xanthane 9
d) Application de la gomme de xanthane dans la formulation des hydrogels 9
I.1.4.4. L'alginate de sodium 10
a) Défenition et structure chimique 10
b) Propriétés de l'alginate de sodium 10
c) Application de l'alginate de sodium 11
d) Application de l'alginate de sodium dans la formulation des hydrogels 11
I.1.5 Les protéines 12
I.1.5.1 Définitions et classification 12
I.1.5.2 La gélatine 13
a) Défenition et structure chimique 13
b) Propriétés de la gélatine 16

c) Application de la gomme de xanthane 16
d) Application de la gomme de xanthane dans la formulation des hydrogels 18
I.1.6. Mélanges des biopolymères 18
a) Définition 18
b) Types des mélanges 18
b.1) Mélanges miscibles 19
b.2) Mélange non miscible 19
I.1.6.1. Mélange gomme xanthane / alginate de sodium 19
I.1.6.2. Mélange gomme xanthane / gélatine 19
I.2. HYDROGELS 20
I.2.1. Généralités 20
I.2.2. Types des hydrogels 21
I.2.2.1. Gel permanent (chimique) 22
I.2.2.2. Gel réversible (physique) 22
I.2.3. Classification des hydrogels 23
I.2.4. Propriétés des hydrogels 24
I.2.5. Mécanisme de formation du réseau des hydrogels 24
I.2.6 Procédés de fabrication d'un hydrogel 26
I.2.6.1 Méthodes de réticulation physique 26
a) Echauffement/ Refroidissement une solution polymère 26
b) Coacervation Complex 27
c) Coacervation ou autoassemblage par liaison hydrogène 28
d) Maturation (agrégation induite par la chaleur) 29
e) Congélation-décongélation 30
I.2.6.2. Méthodes de réticulation chimique 30
a) Réticulant chimiques 30
b) Greffage 31
b.1) Greffage chimique 31
b.2) Greffage par rayonnement 31
I.2.6.3. Réticulation par rayonnement 32
I.3. CONCLUSION 33

CHAPITRE II: *MATERIEL ET METHODES*

II.1. INTRODUTION 34
II.2. APPAREILLAGE ET PRODUITS UTILISES 35
II.2.1. Appareillage 35
II.2.2. Réactifs chimiques et microbiologiques 35
II.2.3. Matières premières utilisées 36
II.2.3.1. Principe actif : Paracétamol 37
II.2.3.2. Les biopolymères 39
a.Gomme Xanthane 39
b.Algiante de sodium 42
c.Gélatine 41
II.3. METHODES 42
II.3.1. Préformulation 42
II.3.1.1. Evaluation des interactions Principe actif/ Excipient par FTIR 42
a. Principe de l'analyse FTIR 42
b. Mode opératoire 42
II.3.2. Formulation des hydrogels 44
II.3.2.1. Protocole de formulation des hydrogels 44
II.3.3. Contrôle qualité des hydrogels formulés 47
II.3.3.1. Contrôles macroscopiques et organoleptiques 47
II.3.3.2. Test d'extrusion des hydrogels 48
II.3.3.3. Contrôle du pH 49
II.3.3.4. Contrôle de la conductivité 50
II.3.3.5. Titre en principe actif par HPLC 51
II.3.3.6. Analyse rhéologique des hydrogels 53
II.3.3.7. Test de dissolution in vitro 55
II.3.3.8. Contrôle de la qualité microbiologique des hydrogels 57
II.4. CONCLUSION 59

CHAPITRE III : *RESULTATS ET DISCUSSION*

III.1. INTRODUCTION 60
III.2. RESULTATS ET DISCUSSIONS 60
III.2.1. Préformulation 60

III.2.1.1 Evaluation des interactions Principe actif/ Excipient par FTIR 60
III.2.2. Formulation 66
III.2.3. Contrôle qualité des hydrogels formulés 67
III.2.3.1. Contrôles macroscopiques et organoleptiques 67
III.2.3.2. Test d'extrusion des hydrogels 69
III.2.3.3. Contrôle du pH 71
III.2.3.4. Contrôle de la conductivité 72
III.2.3.5. Titre en principe actif par HPLC 73
III.2.3.6. Analyse rhéologique des hydrogels 76
III.2.3.7. Test de dissolution in vitro 79
III.2.3.8. Contrôle de la qualité microbiologique des hydrogels 81
III.3. CONCLISION 87
CONCLUSION GENERALE 88
REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUE

Liste des abréviations

Abréviation	Définition
ALG	Alginate de sodium
AINS	Anti-Inflammatoires Non Stéroïdiens
CAB	Cétrimide agar base
CHAP	Mannitol-sel
CMC	CarboxyMéthylCellulose
DCI	Dénomination Commune Internationale
DO	Densité Optique
Eq	Equation
FTIR	Fourier-transform infrared spectroscopy
GEL	Gélatine
GX	Gomme xanthane
HPLC	Chromatographie en Phase Liquide à Haute Performance
IUPAC	Union internationale de chimie pure et appliquée
ICH	Conseil International d'Harmonisation
MCA	Mac conkey agar
PA	Principe Actif
PCL	Polycaprolactone
PVA	PolyVinylique Alcool
UV/VIS	Ultra-Violet visible

Liste des symboles

Symbole	Désignation	Unité
DGAT	Dénombrer des Germes Aérobies Totaux	UFC/g
DMLT	Dénombrement des Moisissures/Levures Totales	UFC/g
T	Taux de libération	(%)
η	Viscosité	(mPa.s)
λ	Longeur d'onde	(nm)

Liste des figures

Chapitre I : *Revue bibliographique*

Figure I.1 Classification des biopolymères selon leur origine. 5
Figure I.2 Configurations des liaisons α-(1,4) et β-(1,4)-glucane 6
Figure I.3 Structure chimique de l'unité de base de la gomme xanthane 8
Figure I.4 Structure moléculaire de l'alginate. 10
Figure I.5 Niveaux d'organisation structurale des protéines. 13
Figure I.6 Structure de la gélatine 14
Figure I.7 Représentation schématique d'un hydrogel. 20
Figure I.8 Schéma de formation d'un gel permanent. 22
Figure I.9 Schéma de formation d'un gel réversible. 23
Figure I.10 Classification des hydrogels 23
Figure I.11 Déférentes méthodes de formation des hydrogels. 25
Figure I.12 Formation d'un gel après refroidissement d'une solution de gélatine. 27
Figure I.13 Coacervation complexe entre un polyanion et une polycation. 27
Figure I.14 Formation d'un réseau d'hydrogels due à une liaison H intermoléculaire dans la CMC à faible pH. 28
Figure I.15 Maturation de la gomme arabique provoquant l'agrégation de la partie protéique des molécules conduisant à un réseau d'hydrogel réticulé. 29
Figure I.16 Illustration schématique de l'utilisation d'un réticulant chimique pour obtenir un réseau d'hydrogel réticulé. 31
Figure I.17 Greffage d'un monomère sur squelette polymérique préformé conduisant à une ramification et une réticulation infinie. 31

Chapitre II : *Matériels et méthodes expérimentales*

Figure II.1 Structure chimique du paracétamol. 38
Figure II.2 Aspect physique de la gomme xanthane. 39
Figure II.3 Aspect physique de l'alginate de sodium. 40
Figure II.4 Aspect physique de la gélatine. 41
Figure II.5 Schéma représentant les principales composantes d'un spéctrométre FTIR 43
Figure II.6 Spectromètre infrarouge FTIR-8400S. 44
Figure II.7 Procédé de formulation des hydrogels 47

Figure II.8 pH-mètre (Metrohm). 50
Figure II.9 Conductimètre (Wtw Lf197). 51
Figure II.10 Appareil de Chromatographie HPLC (Shimadzu Prominence-I LC-2030 Plus).52
Figure II.11 Mesure de la Rhéologie (Anton Paar). 55
Figure II.12 Appareil de dissolution dissolu-test (Sotax At7). 56

Chapitre III : *Résultats et discussion*

Figure III.1 Spectres FTIR du Paracétamol (PA) et des excipients GEL, ALG et GX. 61
Figure III.2 Spectres FTIR du Paracétamol (PA) et des mélanges physiques (PA/GX), (PA/ALG) et (PA/GEL). 64
Figure III.3 Spectres FTIR du Paracétamol (PA) et des mélanges physiques (PA/GX/ALG) et (PA/GX/GEL). 65
Figure III.4 Procédé de formulation des hydrogels : (a) Ajout du PA, (b) Ajout des biopolymères, (c) Ajout de l'édulcorant, le colorant et l'arôme, (d) Homogénéisation. 66
Figure III.5 Aspect macroscopique des hydrogels formulés : 68
Figure III.6 Résultats du test d'extrusion des hydrogels (F1-F5). 71
Figure III.7 Résultats de pH des hydrogels formulés (F1-F5). 72
Figure III.8 Résultats de la conductivité des hydrogels formulés (F1-F5). 73
Figure III.9 Chromatogrammes (HPLC) du Paracétamol dans les hydrogels (F1–F5). 74
Figure III.10 Courbes d'écoulement des hydrogels à base de : (a) GX (F1), (b)GX/ALG (F2), (c)GX/GEL (F3),(d) ALG (F4), (e) GEL (F5), aux températures de 25°C et 37°C. 77
Figure III.11 Courbe d'étalonnage du paracétamol par spectrophotométrie UV-Vis à $\lambda = 243$ nm dans un milieu gastrique simulé (solution tampon à pH 1.2). 80
Figure III.12 Cinétique de libération in vitro du Paracétamol à partir des hydrogels (F1-F5). 81
Figure III.13 Dénombrement des germes aérobies totaux (DGAT) 83
Figure III.14 Dénombrement des moisissures et levures (DMLT) dans les hydrogels sur le milieu Sabouraud agar (SAB). 84
Figure III.15 Aspect macroscopique de l'absence de colonies d'*Escherichia coli* sur le milieu MacConkey agar (MCA). 85
Figure III.16 Aspect macroscopique de l'absence des colonies de *Pseudomonas aeruginosa* sur le milieu cétrimide agar base (CAB). 85
Figure III.17 Aspect macroscopique de l'absence de colonies de *Staphylococcus aureus* sur le milieu mannitol-sel(CHAP). 86

Liste des tableaux

Chapitre I : *Revue bibliographique*

Tableau I.1 Différentes fractions en acides aminés entrant dans la composition de la gélatine 15

Chapitre II : *Matériel et méthodes*

Tableau II.1 Différents appareils utilisés. 35
Tableau II.2 Liste des réactifs chimiques utilisés. 36
Tableau II.3 Désignation et origine des milieux de culture utilisés. 36
Tableau II.4 Propriétés physico-chimiques du paracétamol. 38
Tableau II.5 Propriétés physico-chimiques de la gomme xanthane. 39
Tableau II.6 Propriétés physico-chimiques de l'alginate de sodium. 40
Tableau II.7 Propriétés physico-chimiques de la gélatine. 41
Tableau II.8 Compositions massiques centésimales des différentes formules des hydrogels. 46

Chapitre III : *Résultats et discussion*

Tableau III.1 Compositions massiques centésimales des différentes formules des hydrogels. 67
Tableau III.2 Résultats du test d'extrusion des hydrogels (F1-F5). 70
Tableau III.3 Résultats de l'analyse HPLC des hydrogels (F1-F5) : Identification et quantification du principe actif (Paracétamol). 75
Tableau III.4 Résultats des tests microbiologiques 82

INTRODUCTION GENERALE

INTRODUCTION GENERALE

L'administration de médicaments par voie orale chez les enfants représente un défi majeur en raison des difficultés liées à la déglutition, à l'acceptation des formes pharmaceutiques classiques telles que les comprimés et les sirops, ainsi qu'à la nécessité d'assurer une posologie précise et une observance thérapeutique rigoureuse [1]. Les formulations liquides présentent des inconvénients notables, notamment l'instabilité des principes actifs et des problèmes organoleptiques tels que l'amertume ou la difficulté de manipulation, susceptibles de compromettre l'adhésion au traitement [2]. Cependant, ces formes restent les plus utilisées, surtout en pédiatrie, en raison de leur facilité d'administration et de dosage qui peut être adapté à l'âge et au poids de l'enfant comme dans le cas des antipyrétiques.

Le paracétamol est un médicament analgésique et antipyrétique couramment utilisé pour le traitement de la fièvre et des douleurs légères à modérées chez les nourrissons et les enfants. Il est considéré comme un traitement de première intention pour les deux indications [3].

Différentes formes orales de paracétamol pédiatrique existent sur le marché, sous forme de sirops ou suspensions buvables. Ces formes liquides, contiennent souvent une forte concentration en sucre, afin d'améliorer le goût en masquant l'amertume du principe actif, de stabiliser la formulation par un effet antimicrobien mais aussi d'obtenir la consistance visqueuse tant recherchée pour son effet apaisant sur les tissus. Cependant, cette forte teneur en sucre, fait que les sirops sont d'une part non adaptée aux patients présentant des maladies métaboliques comme le diabète, pouvant, d'autre part, présenter des risques de caries dentaires ou d'addiction au sucre surtout en cas de traitement prolongé.

Dans ce contexte, les hydrogels oraux émergent comme une alternative innovante et prometteuse aux sirops sucrés, offrant la possibilité de les remplacer par des sirops sans sucre. Les hydrogels, constitués de réseaux tridimensionnels de polymères hydrophiles biocompatibles, contiennent une phase solide polymérique et une phase aqueuse, leur conférant une capacité d'absorption pouvant dépasser mille fois leur masse sèche, ce qui leur confère un caractère mou et élastique

Ces systèmes polymériques viscoélastiques hydrophiles forment des matrices capables de faciliter l'administration médicamenteuse, en particulier chez les enfants, en réduisant le risque d'étouffement et en améliorant la sensation en bouche. De plus, ils optimisent l'efficacité thérapeutique tout en minimisant les effets secondaires potentiels, et leur texture gélifiée favorise une meilleure acceptabilité, améliorant ainsi l'observance du traitement.

Les hydrogels peuvent être classés en deux catégories différentes en fonction de leur origine naturelle ou synthétique. Il est également possible de fabriquer des hydrogels composés de polymère naturel et synthétique, tels que la gomme xanthane, l'alginate de sodium et la gélatine, reconnus pour leur biocompatibilité, leur innocuité et leurs propriétés mucoadhésives. Ces polymères jouent un rôle structurant essentiel dans la formation du gel. Des études récentes ont montré que l'association synergique de ces biopolymères améliore la stabilité physico-chimique, la viscosité et l'adhésion à la muqueuse buccale, tout en réduisant les risques d'irritation liés aux excipients synthétiques conventionnels [4]. Par ailleurs, les hydrogels oraux présentent l'avantage d'être compatibles avec une large gamme de principes actifs et peuvent être conçus pour assurer une stabilité à température ambiante, une caractéristique cruciale dans les pays en développement où les conditions de stockage sont souvent difficiles [5]. Ces propriétés renforcent leur potentiel d'utilisation dans le cadre de traitements pédiatriques accessibles et efficaces.

L'objectif principal de ce travail est de développer une formulation d'hydrogel oral à base de paracétamol, destinée à une utilisation pédiatrique sans sucre. L'hydrogel a été formulé à base de biopolymères naturels, notamment, la gomme xanthane (GX), l'alginate de sodium (ALG) et la gélatine. De plus, des hydrogels à base des mélanges, (GX/ALG) et (GX/GEL), ont été formulés. L'ensemble des formulations ont été préparées en utilisant un édulcorant naturel appelé stévia qui est extrait à partir de la plante *Stevia rebaudiana*.

Dans cette optique, le manuscrit de ce mémoire a été structuré en trois chapitres principaux :

Le premier chapitre est consacré à une revue bibliographique approfondie portant sur deux thématiques majeures : les biopolymères et les hydrogels. Cette partie comprend une présentation des concepts fondamentaux relatifs aux biopolymères, notamment les polysaccharides naturels telles que la gomme xanthane et l'alginate de sodium, ainsi que les protéines, notamment la gélatine. Elle aborde également les mélanges à base de biopolymères ainsi que les connaissances essentielles sur les hydrogels.

Les travaux expérimentaux réalisés sont exposés en détail dans le deuxième chapitre, qui documente l'ensemble des matières premières, des équipements utilisés ainsi que la totalité des modes opératoires suivis aussi bien pour les protocoles de formulation que pour les différentes techniques de caractérisation physico-chimiques et biopharmaceutiques mises en œuvre.

Le troisième chapitre est dédié à la présentation, à l'analyse et à la discussion des résultats obtenus à partir des tests réalisés.

Enfin, le mémoire se conclut par une synthèse générale des résultats, accompagnée de perspectives pour des travaux futurs.

CHAPITRE I
REVUE BIBLIOGRAPHIQU

I.1. LES BIOPOLYMÈRES

I.1.1. Introduction

Les biopolymères, en raison de leur biocompatibilité, de leur biodégradabilité et de leurs propriétés physico-chimiques adaptables, jouent un rôle majeur dans le domaine de la délivrance contrôlée de médicaments. Utilisés comme matrices ou agents d'encapsulation, ils permettent d'améliorer la stabilité, la libération ciblée et l'efficacité thérapeutique de nombreux principes actifs [6,7]. Ces matériaux offrent des avantages significatifs par rapport aux polymères synthétiques, notamment une meilleure compatibilité biologique et une dégradation sûre dans l'organisme. De plus, les avancées récentes dans les techniques de formulation et de modélisation ont permis d'optimiser leurs propriétés pour répondre à des exigences spécifiques de libération prolongée ou ciblée [8].

I.1.2. Généralités

Les biopolymères sont des molécules en forme de chaîne composées d'unités répétitives de longueur variable et comprenant des protéines (constituées d'acides aminés), des polysaccharides (constitués d'unités de sucre) et des acides nucléiques (constitués de nucléotides). La composition des biopolymères détermine leurs propriétés telles que la dureté, la résistance, la flexibilité et la durabilité. Ces polymères naturels connaissent depuis quelques années un réel essor du fait de leurs origines biologiques et surtout de leur caractère biodégradable [9].

Le préfixe « bio » signifie des matériaux qui proviennent d'êtres vivants et qui sont biodégradables. Le terme « bio polymère » est généralement utilisé pour désigner des matériaux dérivés de sources biologiques telles que des micro-organismes, des plantes ou des arbres. Les matériaux produits par synthèse chimique, à partir de sources biologiques telles que les résines, les acides aminés, les protéines, les huiles végétales, les graisses, les sucres, etc. peuvent, également, être décrits comme biopolymères. Les biopolymères sont des assemblages moléculaires complexes qui adoptent des formes et des structures tridimensionnelles précises et spécifiques par rapport aux polymères synthétiques qui ont une structure plus simple et plus aléatoire, une propriété qui fait des biopolymères des molécules actives dont la forme et la structure déterminent leur fonction in-vivo [10].

I.1.3. Classification des biopolymères

En raison de la variété de formes, les biopolymères peuvent être classés en adoptant plusieurs critères : par exemple, le classement s'effectue en fonction de leur origine naturel ou synthétique comme le montre la Figure I.1. Sur la base de leur dégradabilité, les biopolymères peuvent être classés en biodégradables et non biodégradables. Ils peuvent également être classés, selon le squelette du polymère, on retrouve donc les groupes suivants : polyester, polysaccharide, polycarbonate, polyamide et polymères vinyliques. Aussi, selon le type de monomères, on retrouve des polysaccharides, des protéines et des acides nucléiques [11].

Les familles de biopolymères les plus couramment utilisées dans le domaine pharmaceutique, en tant qu'excipients ou substances actives, sont les polysaccharides et les protéines.

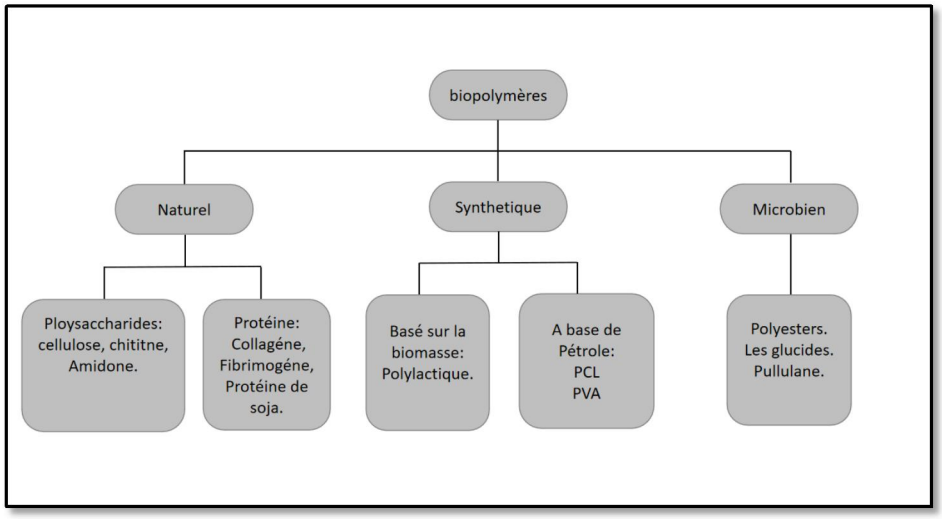


Figure I.1 Classification des biopolymères selon leur origine.

I.1.4. Les polysaccarides

I.1.4.1. Généralités

Les polysaccharides sont des polymères naturels de haut poids moléculaire, résultant de la condensation d'un grand nombre de molécules de chaînes linéaires ou ramifiées d'oses, reliés entre eux par des liaisons glycosidiques [12]. Ces liaisons ainsi formées peuvent avoir les configurations α ou β [13].

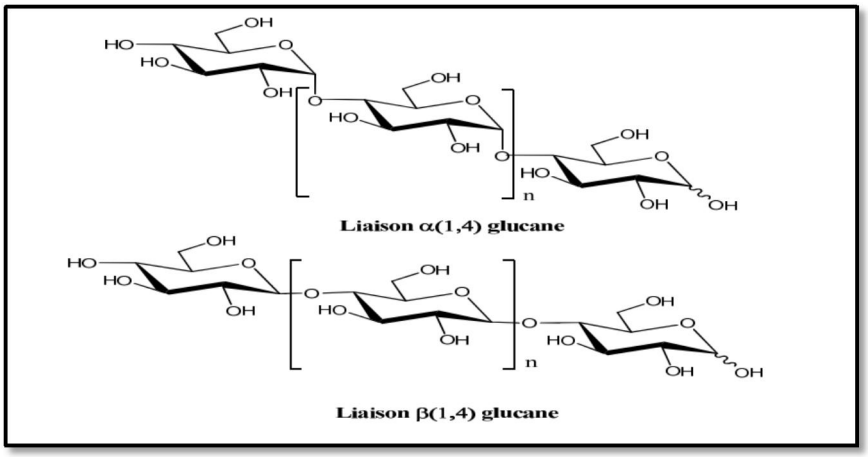


Figure I.2 Configurations des liaisons α-(1,4) et β-(1,4)-glucane [13].

Le terme "polysaccharides" est couramment utilisé pour englober à la fois les oligosaccharides, les polysaccharides et leurs mélanges. On distingue deux catégories de polysaccharides selon la composition chimique :

- Les homopolysaccharides dits « homogènes » comportant un seul type d'unités monosaccharides.
- Les hétéropolysaccharides dits « hétérogènes » résultant de la condensation de différents types de monosaccharides [14].

Les polysaccharides présentent des critères intéressants qui suscitent un grand intérêt pour leur application dans des secteurs variés : agro-alimentaire, pharmaceutique, cosmétique, industrie du papier, du textile et autres.

Ce sont des polymères naturels, hydrosolubles, biodégradables et biocompatibles [15,16]. Ils peuvent être utilisés comme des épaississants (ex : le xanthane), des stabilisants, des agents de suspension, des gélifiants (ex : l'alginate), des filmogènes, des agents d'aération, des floculants, des liants, des émulsifiants, des lubrifiants ou encore des agents de texture et de structuration [14].

I.1.4.2. Classification

Les polysaccharides peuvent être classés selon plusieurs critères, notamment : leur charge, leur structure ou encore leur origine [17] :

a) Selon leur charge on compte :

- Les polysaccharides anioniques : Gomme arabique et pectine.
- Les polysaccharides cationiques : Chitosane.
- Les polysaccharides non-ioniques : Cellulose.

b) Selon leur structure :

- Linéaire : Amylase, pectine…
- Ramifiées, à courte chaine (Gomme guar…), et à longue chaine (Gomme karaya…).

c) Selon leur origine :

- Marine (Extrait d'algues) : Alginates, agar, carragheenans.
- Animale : chitine et chitosane.
- Végétale : Amidon et cellulose.
- Microbienne (Bactéries ou champignons) : Glycane, pullulane, dextrane, xanthane.

Dans cette présente étude, le choix a été porté sur deux polysaccharides qui ont été utilisés en tant qu'excipients lors de l'étape de formulation, notamment : la gomme xanthane (GX) et l'alginate de sodium (ALG).

I.1.4.3. La gomme de xanthane

a) Définition et structure chimique

La gomme xanthane est un exo-polysaccharide hydrosoluble d'une espèce bactérienne GRAM négatif "*Xanthomonas campestris (Pseudomonaceae)"* produite industriellement par fermentation à partir d'une source de carbone [18]. Cette gomme est un hétéropolysaccharide ayant une structure primaire constituée d'unités pentasaccharidiques répétées. La structure chimique de la chaîne principale est identique à celle de la cellulose (β-D-(1→4)-glucopyrannose) **(**Figure I.3**)**. Les chaînes latérales trisaccharidiques contiennent une unité d'acide α-D-glucuronique entre deux unités D mannose liées à la position 3 de tous les résidus de glucose de la chaîne principale. Près de la moitié des résidus D-mannose terminaux contient un résidu d'acide pyruvique lié aux positions 4 et 6, avec une distribution inconnue. Le D- mannose lié à la chaîne principale contient un groupe acétyle en position 6.

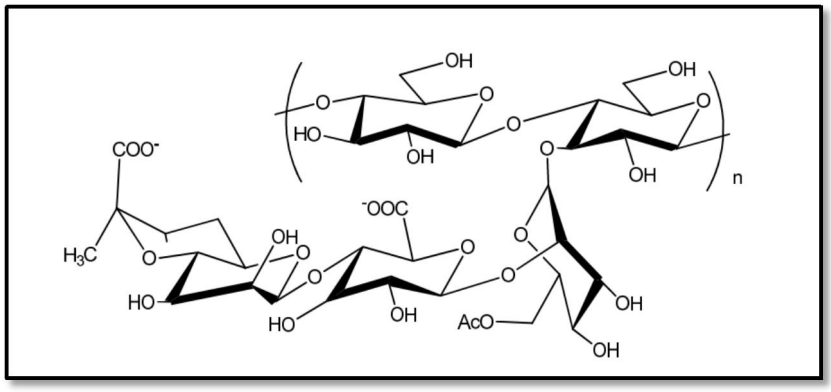


Figure I.3 Structure chimique de l'unité de base de la gomme xanthane [19].

b) Propriétés de la gomme xanthane

La gomme xanthane est un agent stabilisant des suspensions, viscosifiant, épaississant et émulsifiant. Elle est largement utilisée dans les industries pharmaceutiques comme excipient dans les formulations orales et topiques et également dans les industries alimentaires et cosmétiques [20].

La gomme xanthane est fortement soluble dans l'eau froide ou chaude, son comportement est relié à la nature du polyélectrolyte de la molécule de xanthane. Elle est compatible avec les autres épaississants et gélifiants industriels (amidons, pectine, gélatine, alginate, cellulose et ces dérivés). Elle est connue pour sa qualité de reproductibilité [21], contrairement à certains polysaccharides végétaux (guar et caroube), ses propriétés stables, sa résistance à la dégradabilité par les enzymes, sa facilité de préparation et sa longue conservation sous forme de poudre, expliquent l'ampleur de ses utilisations [21].

Les solutions de xanthane sont pseudoplastiques ou rhéoépaississantes, la viscosité diminue avec l'augmentation du cisaillement. La viscosité dépend aussi de la température de dissolution et de la mesure, de la concentration du biopolymère, de la quantité de sel et du pH [22]. Le xanthane se distingue par une viscosité élevée à faible cisaillement, même à faible concentration. De plus, sa viscosité reste relativement stable dans une large plage de pH (entre 1 et 11) et jusqu'à des températures de 120 °C [23].

c) Applications de la gomme xanthane

Les qualités exceptionnelles de la Xanthane rendent son utilité irremplaçable dans divers domaines d'applications, principalement dans : les industries chimiques, pétrochimiques, alimentaires et pharmaceutiques [20].

Dans le domaine alimentaire, le xanthane est employé comme additif pour les nourritures et des boissons. Elle est utilisée comme agent épaississant dans l'agroalimentaire sous la dénomination E415. En cosmétique, le xanthane est utilisé comme ingrédient de base dans la formulation des gels douches, des crèmes et des pâtes dentifrices garantissant l'obtention de produits avec une texture satisfaisante [18,24].

Dans le domaine pharmaceutique, la gomme xanthane est largement utilisée comme excipient dans les formes orales et topiques [18], notamment dans les comprimés et les suspensions [25,26,27]. Elle agit également comme agent stabilisant dans diverses formulations thérapeutiques [13,15,21]. Grâce à sa capacité à former des matrices hydrophiles, elle permet la libération contrôlée de principes actifs tels que la théophylline [23,29] ou la céphalexine [30]. En tant qu'épaississant ou émulsifiant, elle est efficace à des concentrations aussi faibles que 0,1–0,5 % [31]. Plus récemment, la gomme xanthane a été explorée dans le domaine de l'ingénierie tissulaire [20]. Ses propriétés pseudo-plastiques facilitent l'étalement des pommades tout en conservant leur forme, ce qui en fait un excipient idéal pour des formulations topiques. Elle constitue également un véhicule de suspension adapté à l'administration locale de médicaments antispasmodiques le long de l'œsophage [26].

d) Applications de la gomme xanthane dans la formulation des hydrogels

Plusieurs études ont démontré l'intérêt croissant pour l'utilisation d'hydrogels à base de gomme xanthane dans les systèmes de libération contrôlée de médicaments. En raison de sa biocompatibilité, de sa capacité de gonflement et de sa viscosité élevée, la gomme xanthane est souvent utilisée seule ou réticulée avec d'autres polymères naturels ou semi-synthétiques, tels que la gomme karaya, la gomme guar, l'hydroxypropylméthylcellulose (HPMC) et la polyvinylpyrrolidone (PVP), afin d'améliorer les propriétés mécaniques et de libération du système. Ces hydrogels ont été employés avec succès pour la délivrance contrôlée de plusieurs principes actifs, notamment la caféine, l'azithromycine, l'ibuprofène et le chlorhydrate de propranolol, démontrant ainsi leur efficacité en tant que vecteurs de médicaments [32].

I.1.4.4. L'alginate de sodium

a) Définition et structure chimique

Les alginates sont des polysaccharides anioniques extraits à partir des algues marines (algues brunes). Elles se composent de copolymères non ramifiés contenant des structures par bloc « M » de α-D-acide mannuronique et bloc « G » de β-L-acide guluronique. Les liaisons entre les différents monomères sont en position (1→4). Les résidus se trouvent dans divers arrangements et proportions (Figure I.4) [33].

Ce type de polysaccharide existe sous forme de sels solubles en présence de cation monovalent tel que le Na+, et de gels ionotropiques avec des cations di, tri ou polyvalents (Ca_2^+, Sr_2^+, Al_2^+).

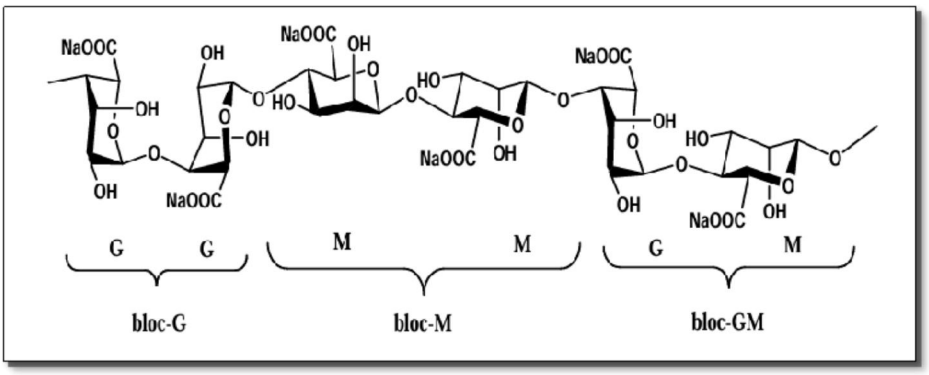


Figure I.4 Structure moléculaire de l'alginate [34].

b) Propriétés de l'alginate de sodium

L'alginate de sodium, un biopolymère naturel extrait principalement des algues brunes, est reconnu pour ses propriétés physico-chimiques et biologiques exceptionnelles. Très soluble dans l'eau, sa viscosité varie en fonction de la force ionique et de la conformation de ses chaînes polymériques. Ce polymère a la capacité de former des gels en présence d'ions divalents, comme le calcium. Il est également biocompatible, ce qui le rend adapté à des usages médicaux, notamment comme agent cicatrisant ou absorbant, capable d'absorber jusqu'à 300 fois son poids en eau. Cette caractéristique en fait un excellent matériau pour la fabrication de pansements et de dispositifs d'administration de médicaments [35]

En plus de sa biodégradabilité, l'alginate de sodium possède un pH modéré de 7,2. Sa solubilité est limitée, étant pratiquement insoluble dans l'éthanol, l'éther, le chloroforme et les solvants organiques, ainsi que dans les solutions aqueuses acides dont le pH est inférieur à 3. Cependant, il forme une solution colloïdale en présence d'eau. Enfin, la viscosité des alginates varie en fonction de la concentration, de la température et de la présence d'ions métalliques. Grâce à ces caractéristiques, l'alginate de sodium est largement utilisé dans les domaines pharmaceutique, cosmétique et biomédical, notamment pour le développement d'hydrogels [36].

c) Application de l'alginate de sodium

L'alginate de sodium est largement utilisé dans de nombreux secteurs industriels en raison de ses propriétés fonctionnelles variées. En pharmacie, il est classé comme un excipient multifonctionnel. Il peut agir comme agent stabilisant, agent de suspension, agent de viscosité, liant pour comprimés, ainsi qu'agent de désintégration pour comprimés et gélules. Ces propriétés lui permettent d'être intégré dans les formulations galéniques destinées à la voie orale ou aux applications topiques [36]. Il permet également l'immobilisation de cellules, la libération contrôlée de principes actifs, et trouve des applications en dermatologie, dans la cicatrisation des plaies ou encore pour la réalisation d'empreintes dentaires. En plus de ses usages pharmaceutiques, l'alginate est reconnu comme un excellent agent de texture grâce à ses capacités à épaissir, gélifier, stabiliser, réduire la cristallisation et former des films protecteurs, notamment dans l'industrie agroalimentaire. Dans ce domaine, il est utilisé comme épaississant ou gélifiant pour modifier la texture des produits.

Ces nombreuses applications illustrent la polyvalence remarquable de l'alginate de sodium dans divers domaines industriels [35].

d) Applications de l'alginate de sodium dans la formulation des hydrogels

L'alginate de sodium est couramment utilisé dans la formulation des hydrogels en raison de sa capacité à former des structures tridimensionnelles stables via la gélification ionotrope en présence d'ions divalents comme le calcium. Cette propriété le rend particulièrement adapté aux applications biomédicales, notamment pour l'administration contrôlée de médicaments et la régénération tissulaire. Szulc-Musioł et al… ont formulé des hydrogels à base d'alginate de sodium combiné à des dérivés de cellulose et enrichis-en quercétine, démontrant des

propriétés rhéologiques favorables et une efficacité accrue pour l'application topique [37]. Ces caractéristiques font des hydrogels d'alginate des matériaux prometteurs dans les domaines de la thérapie régénérative, des pansements actifs et des systèmes de libération prolongée [38]. Les hydrogels à base d'alginate sont largement utilisés pour encapsuler et contrôler la libération de médicaments. Ils permettent un contrôle de l'administration de médicaments par le biais du mécanisme de libération de la diffusion et du gonflement [39]. Dans les pansements, les hydrogels à base d'alginate avec différentes fonctions ont été continuellement innovés. De nombreux types existent tels que le type antibactérien, le type hémostatique, le type anti-inflammatoire et antioxydant ou encore cicatrisants [40,41]. En ingénierie tissulaire, les hydrogels à base d'alginate ont reçu une attention considérable dans les os, le cartilage, les vaisseaux sanguins et d'autres domaines [42,43].

I.1.5 Les protéines

I.1.5.1 Définitions et classification

Les protéines sont des macromolécules biologiques ayant des propriétés et des fonctions plus ou moins spécifiques. Ce sont des polymères pouvant avoir une haute masse molaire, constitués d'un enchaînement spécifique de 20 acides α-aminés différents. La composition et la séquence en acides aminés, appelées structure primaire, sont généralement uniques et spécifiques à chaque protéine. Les liaisons hydrogènes entre les groupements carbonyle et amide de la chaîne polypeptide, conduisent à diverses structures secondaires telles que les conformations en hélices α et en feuillets β [44].

Les associations ioniques et hydrophobes, auxquelles s'ajoutent les liaisons hydrogène et les ponts disulfures donnent naissance à une structure d'ordre supérieur, la structure tertiaire propre à chaque chaîne de polypeptide. Enfin, deux ou plusieurs chaînes peuvent s'associer entre elles pour former une structure quaternaire (Figure I.5).

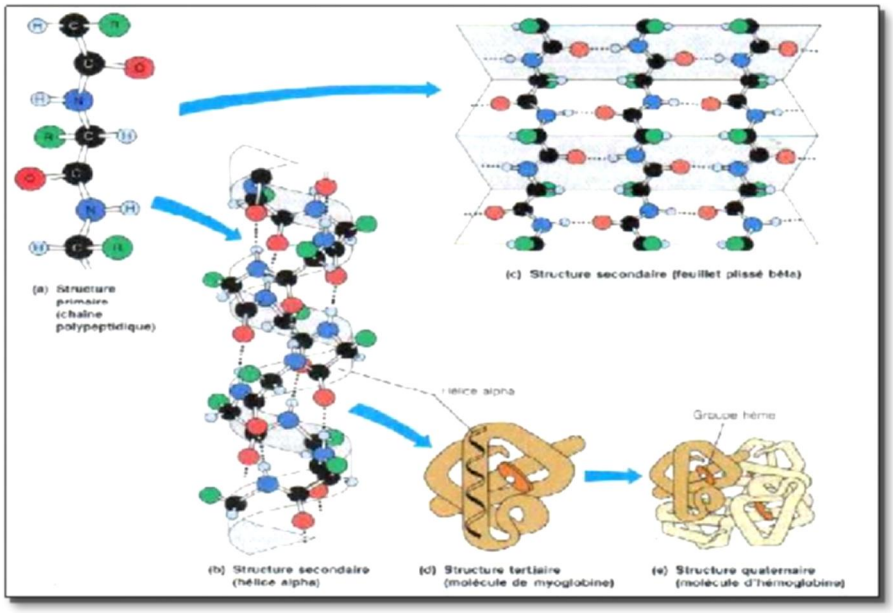


Figure I.5 Niveaux d'organisation structurale des protéines.

En fonction de leur organisation spatiale, il convient de distinguer trois catégories de protéines :

• les protéines très solvatées et à chaîne flexible ; c'est le cas particulier de la caséine de lait et de nombreuses protéines après dénaturation.

• les protéines fibrillaires, à l'inverse, ont une structure régulière très rigide (hélice α, feuillet β). Ces protéines sont allongées jusqu'à former dans certains cas des fibres (fibrinogène, collagène).

• les protéines globulaires constituent le cas intermédiaire d'un point de vue structural. Ce sont des protéines dont la forme est celle d'une sphère ou d'un ellipsoïde peu allongé. Elles sont constituées de parties rigides (hélices α, feuillets β) et de zones moins ordonnées. Un grand nombre de protéines connues appartiennent à cette catégorie, comme l'albumine, la globuline et les enzymes [44].

I.1.5.2 La gélatine

a) Définition et structure chimique

La gélatine est une protéine d'origine animale, obtenue par la dénaturation thermique du collagène contenu dans les os et les peaux des animaux. Plus de 95% de gélatine

commerciale est obtenue à partir des porcs et des bovins. Les sous-produits des volailles et poissons sont également utilisés comme source de gélatine [45].

Mariod et al, ont extrait et caractérisé une gélatine halal comestible à partir de deux espèces d'insectes soudanais *(Aspongopus viduatus et Agonoscelis pubescens*), démontrant leur potentiel comme source alternative de gélatine [46].

La gélatine est une substance protéique soluble dans l'eau (hydrocolloïde) préparée par des processus qui impliquent l'hydrolyse de la structure tertiaire, secondaire et dans certaines mesures la structure primaire des collagènes natifs [47,48]. Il s'agit d'une une protéine digestible [49], contenant tous les acides aminés essentiels, au total de 18 acides aminés à différentes concentrations, à l'exception du tryptophane. La liaison entre ces acides aminés forme des chaînes polypeptidiques. Chaque chaîne contient environ mille acides aminés. Sa composition en proline et en hydroxyproline peut varier d'une espèce à l'autre [50]. La structure globale de la gélatine est une molécule en forme de baguette se composant des structures hélicoïdales primaire, secondaire et tertiaire (Tableau I.1) [51].

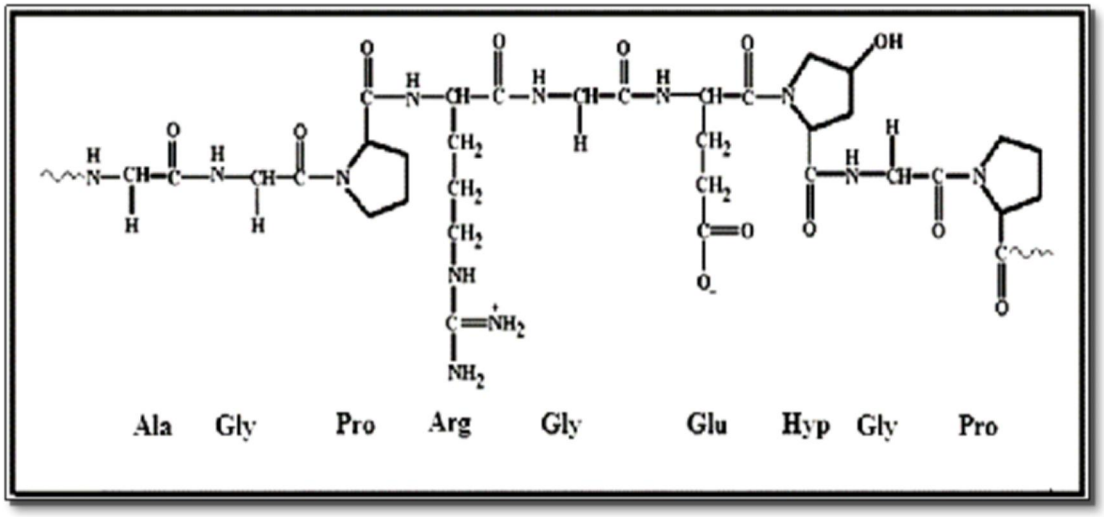
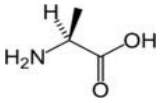
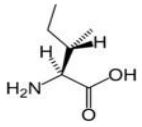
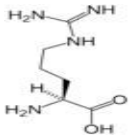
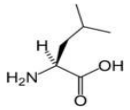
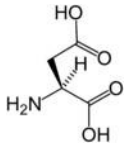
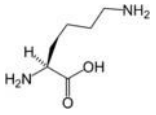
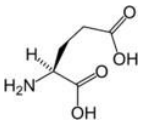
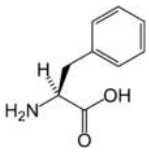
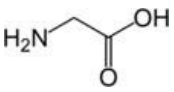
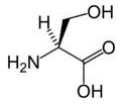
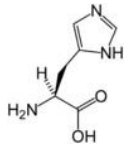
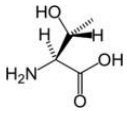
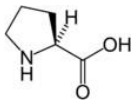
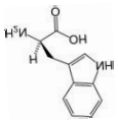
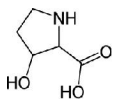
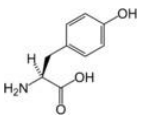
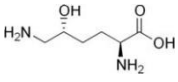
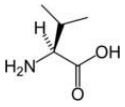


Figure I.6 Structure de la gélatine [52].

Tableau I.1 : Différentes fractions en acides aminés entrant dans la composition de la gélatine [51].

Teneur en acides aminés exprimée en grammes pour 100g de gélatine pure.		**structures**	Teneur en acides aminés exprimée en grammes pour 100g de gélatine pure.		**structures**
Alanine	11,3		Isoleucine	1,6	
Arginine	9,0		Leucine	3,5	
Acide aspartique	6,7		Lysine	4,4	
Acide glutamique	11,6		Phénylalanine	2,5	
Glycine	27,2		Serine	3,7	
Histidine	0,7		Thréonine	2,4	
Proline	15,2		Tryptophane	0,0	
Hydroxyproline	13,3		Tyrosine	0,2	
Hydroxylysine	0,8		Valine	2,8	

b) Propriétés de la gélatine

Les propriétés de la gélatine sont principalement liées à sa structure. La pouvoir gélifiant et la viscosité dépendent fortement du poids moléculaire de la protéine ainsi que de sa composition en acides aminées. Avec un poids moléculaire élevés et un nombre élevé d'acide aminés la force de gélification de la gélatine est supérieure [50]. La proline et l'hydroxyproline sont les acides aminés les plus importants dans le réarrangement des sous-unités de gélatine au cours de ce phénomène [48]. Les propriétés fonctionnelles de la gélatine peuvent être divisées en deux catégories.

Les propriétés de la première catégorie sont associées au pouvoir gélifiant de la protéine, notamment le temps de gélification, la viscosité, la texturation, le pouvoir épaississant et la capacité de rétention d'eau. En effet, la gélatine peut constituer des solutions colloïdales avec l'eau. Le soluté peut être dispersé de manière homogène dans le milieu sous forme de très fines particules, pour former soit un sol, soit un gel. Ces derniers sont souvent utilisés dans l'industrie alimentaire [51].

La propriété la plus intéressante des gels formés avec la gélatine est la thermo réversibilité ainsi que la température de fusion du gel (<35°C) qui est inférieure à la température du corps humain, ce qui donne aux produits alimentaires des propriétés organoleptiques particulières (la libération d'arôme) [49].

La gélatine se gonfle en contact avec l'eau froide. Pour que la gélatine soit solubilisée, il est nécessaire de la chauffer à des températures supérieures à 40°C. Après refroidissement, un phénomène de gélification se met en place. Il s'agit là d'une des principales raisons de l'utilisation de la gélatine par les industries [48].

La deuxième catégorie concerne le comportement de la gélation selon les propriétés de surface comme : le pouvoir émulsifiant, stabilisant, moussant et la capacité de formation de films [51,53]. La gélatine est utilisée comme agent moussant et émulsifiant dans les aliments, les produits pharmaceutiques et médicales en raison de ses propriétés de surface [54]. Des études ont montré que la gélatine est capable d'agir comme agent stabilisant dans les émulsions huile-eau [55].

c) Applications de la gélatine

La gélatine possède des qualités particulières recherchées par l'industrie pour obtenir des textures spécifiques. La propriété « gélifiante » de la gélatine est la plus connue et la plus

utilisée. Le marché de la gélatine se caractérise par l'existence de trois segments essentiels : alimentaire, photographique et pharmaceutique.

- **Industries alimentaires**

Dans la production alimentaire moderne, la principale propriété utilisée est sa capacité unique à réagir à la chaleur : la gélatine fond à 37°C (la température du corps), puis redevient ferme en refroidissant. Sa texture agréable et son fondant en bouche en font un ingrédient irremplaçable. De nombreux produits allégés ou pauvres en matières grasses n'existeraient pas sans la gélatine. Elle est ainsi par exemple présente dans la margarine ou le beurre allégé, les pâtes à tartiner ou les fromages à taux réduit en matières grasses. La gélatine est sans goût, lie de grandes quantités d'eau, forme des gels et procure une agréable sensation en bouche. La gélatine alimentaire est indispensable dans de nombreuses confiseries, telles que les bonbons gélifiés (oursons, gommes), les caramels mous, les guimauves et les marshmallows, les meringues, les réglisses, etc. Elle leur confère une grande élasticité, une consistance optimale pour la mastication et améliore leur durée de conservation. Sa capacité à fondre à la température du corps en fait un substitut indispensable aux matières grasses dans les aliments allégés [56].

- **Industrie pharmaceutique**

Dans l'industrie pharmaceutique, la gélatine est utilisée pour la fabrication des gélules et des capsules. Elle protège les médicaments des effets néfastes de la lumière et de l'oxygène. Les gélules (capsules dures) sont essentiellement employées pour les formes sèches, alors que les capsules molles sont utilisées pour les formes liquides ou semi-liquides. La gélatine permet de lier les principes actifs du médicament et de prolonger leur durée de conservation. Grâce à une sélection et un dosage rigoureux, la gélatine peut même influer sur la vitesse de libération des principes actifs, soit en l'accélérant, soit en la ralentissant (effet « retard »). Les comprimés enrobés de gélatine représentent un nouveau progrès technologique, l'enrobage de gélatine facilitant l'ingestion du comprimé par les patients [56]. Des gummies à base de gélatine sont utilisées de nos jours en tant que forme galénique pour l'administration d'une grande variété de substances actives, telles que des vitamines, de la mélatonine ou des extraits végétaux dotés de propriétés antioxydants [57].

d) Applications de la gélatine dans la formulation des hydrogels

Les hydrogels à base de gélatine conférents au gel des caractéristiques spécifiques, telles qu'une structure ordonnée et de la texture. De nombreuses études ont montré l'intérêt de ce type d'hydrogel pour des applications biomédicales, avec des caractéristiques prometteuses et importantes telles que l'ingénierie tissulaire [58,59] et/ou l'administration de médicaments [60,61].

Plusieurs études ont démontré le fort potentiel de ces hydrogels en tant que matériaux verts et renouvelables, avec des utilisations très efficaces et prometteuses [62,63]. Les hydrogels à base de gélatine présentent plusieurs avantages grâce à leur biocompatibilité, leur biodégradabilité et leur non-toxicité [64]. De plus, la gélatine est un matériau naturel dérivé de protéines et a été utilisée pour la synthèse d'hydrogels médicaux en raison de sa non-immunogénicité et de sa capacité à améliorer l'adhésion cellulaire, outre son excellente biocompatibilité [65].

I.1.6. Mélanges des biopolymères

a) Définition

Le mélange de polymères est un concept qui implique la combinaison de deux polymères ou plus pour obtenir des propriétés désirées ou optimisées. Cette stratégie est la plupart du temps plus simple à mettre en œuvre et moins coûteuse que le développement de nouveaux monomères et/ou de nouveaux modes de polymérisation [66].

On appelle un mélange de polymère tout mélange d'au moins deux polymères ou copolymères. Ces polymères peuvent être miscibles ou non miscibles [67]. Ce sont des mélanges de polymères de natures chimiques différentes. Ils obéissent principalement à des systèmes pluri phasiques dont la structure dépend de la composition et des conditions de transformation. Ils peuvent être classifiés suivant leur miscibilité et la méthode de Préparation [68].

b) Types des mélanges

Il existe deux types de mélanges de polymères et/ou copolymères : les systèmes homogènes obtenus à partir de polymères miscibles et les systèmes hétérogènes obtenus à partir de polymères non miscibles.

b.1) Mélanges miscibles

C'est un mélange de polymère qui se comporte comme un système monophasé à l'échelle moléculaire. Son comportement est celui d'un homopolymère. Ses propriétés varient avec la composition suivant une loi de mélange simple. La miscibilité dépend de la nature des chaines, de leur longueur, de leur concentration ainsi que de la température de fusion de chacune [69].

b.2) Mélange non miscible

- **Mélange de polymères compatibles** : Il s'agit d'un groupe de mélanges de polymères mutuellement non miscibles mais compatibles de telle sorte qu'un malaxage convenable permet de former des structures, dont la taille des domaines de phases miscibles est inférieure aux domaines de phases des Polymères incompatibles. Les propriétés mécaniques, surtout la résistance aux chocs, sont améliorées grâces aux forces d'adhésion interfaciales [70].
- **Mélanges de polymères totalement incompatibles** : Cette incompatibilité des composants est due soit à la structure chimique complètement différente, soit à la masse molaire relative très élevée. L'incompatibilité des composants provoque la formation d'une structure polyphasique composée de grosses particules ou plutôt de petits domaines ayant une mauvaise adhésion interfaciale. Une telle structure donne généralement des propriétés mécaniques médiocres [71].

I.1.6.1. Mélange gomme xanthane / alginate de sodium

Le mélange de gomme xanthane et d'alginate de sodium est largement utilisé pour la formulation d'hydrogels en raison de leurs interactions synergiques. L'alginate forme des gels en présence d'ions calcium, tandis que la gomme xanthane améliore la viscosité et la stabilité du réseau polymérique. Cette combinaison permet d'obtenir des hydrogels dotés d'une structure poreuse stable, d'une bonne capacité de gonflement et d'une biocompatibilité adaptée aux applications biomédicales et pharmaceutiques [72,73].

I.1.6.2. Mélange gomme xanthane / gélatine

Le mélange de gomme xanthane et de gélatine permet d'élaborer des hydrogels thermoréversibles présentant une bonne résistance mécanique et une stabilité accrue. La gélatine offre une capacité de gélification thermique, tandis que la gomme xanthane stabilise

la matrice et améliore la viscosité. Ce système est particulièrement adapté aux applications cosmétiques, dermatologiques et alimentaires, notamment pour l'encapsulation de composés bioactifs [74,75].

I.2. HYDROGELS

I.2.1. Généralités

Le terme hydrogel décrit des structures de réseau tridimensionnelles obtenues à partir d'une classe de polymères synthétiques et/ou naturels capables d'absorber et de retenir une quantité importante d'eau [76] ou de fluide biologique [77]. La structure hydrogel est créée par les groupes ou domaines hydrophiles présents dans un réseau polymérique lors de l'hydratation dans un environnement aqueux.

La structure réticulée des hydrogels est caractérisée par les nœuds de réticulation formés à partir de liaisons ou interactions chimiques entre les chaînes de polymère. La figure I illustre la structure générale d'un hydrogel. Macroscopiquement, un hydrogel est un matériau mou qui est capable de conserver sa forme. Il peut être vu comme une matrice solide poreuse emprisonnant de l'eau. Ce réseau tridimensionnel est caractérisé par la fonctionnalité des nœuds de réticulation, qui traduit le nombre de chaînes connectées à un nœud, et par la masse moyenne des chaînes entre deux nœuds consécutifs (Figure I.7) [78].

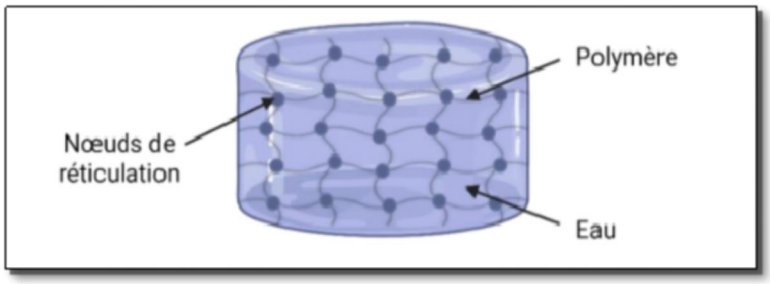


Figure I.7 Représentation schématique d'un hydrogel.

Ces biomatériaux mous, présentent une forme physique stable, avec une stabilité chimique et biologique. Ils sont souvent très perméables aux petites ou grandes molécules solubles dans l'eau. De Plus, les hydrogels n'affectent pas les processus métaboliques de la vie des organismes et les métabolites peuvent traverser les hydrogels sans trop d'obstruction [79]. Les

hydrogels sont sensibles aux paramètres externes, tels que la température, le pH, force ionique, champs électriques et champs magnétiques [79]. Ils peuvent répondre à ces stimuli par un gonflement ou rétrécissement [80]. Les hydrogels peuvent être formulés sous forme de, microparticules, nanoparticules, revêtements et films.

Les hydrogels sont des biomatériaux intéressants car leur haute teneur en eau les rend compatibles avec la majorité des tissus vivants [81]. Les propriétés mécaniques de ces systèmes ont tendance à imiter celles des tissus mous humains, permettant aux hydrogels d'assurer à la fois les caractéristiques fonctionnelles et morphologiques du tissu à réparer couramment employés en en ingénierie tissulaire.

Les hydrogels, avec leur structure particulière tridimensionnelle, ont tendance à absorber des quantités considérables d'eau dans leurs interstices tout en maintenant la structure du réseau à l'état gonflé. La mise en évidence de tels phénomènes dans les hydrogels est due à la disponibilité de fractions hydrophiles polaires, par exemple SO_3H, OH, NH_2, COOH, $CONH_2$, etc., le long du réseau polymère sous forme de groupes ramifiés. La réticulation contrôle l'absorption d'eau et aide à maintenir la structure du réseau à l'état gonflé [82,83,48,85].

A partir de ces propriétés intéressantes, les hydrogels sont donc largement utilisés pour des applications biomédicales telles que la délivrance de médicaments, la formation de matrices pour la régénération et la réparation de tissus et le diagnostic. Ces matériaux trouvent leur place également, en médecine expérimentale comme dans l'ingénierie tissulaire, en immobilisation cellulaire [86], ou encore dans les implants et les lentilles de contact souples.

I.2.2. Types des hydrogels

Les hydrogels sont des réseaux macromoléculaires réticulés, tridimensionnels composé de chaînes de polymères hydrophiles, connectées entre elles, formant ce qu'on appelle un réseau. Cette connexion entre chaînes polymériques peut être de deux sortes, permanente (liaisons covalentes) ou réversible (liaisons hydrogènes, interactions de type Van der Waals, enchevêtrements…) ce qui permet de différencier deux grands types de gels : les gels physiques et les gels chimiques [87].

I.2.2.1. Gel permanent (chimique)

Ils sont appelés gels "permanents" ou "chimiques" lorsqu'ils forment des réseaux réticulés de manière covalente (remplaçant la liaison hydrogène par une liaison covalente plus forte et stable) [88]. L'énergie de liaison varie de 150 et 900 kJ.mol^{-1} entre chaînes linéaires préexistantes ou entre des unités de monomères dont certaines au moins ont une fonctionnalité supérieure à deux (polycondensation) ou encore par polymérisation en chaîne de monomères dont les groupes de réactifs sont des doubles liaisons. Ces trois cas sont représentés sur la Figure I.8 Ils atteignent un état de gonflement d'équilibre qui dépend du paramètre d'interaction polymère-eau et de la densité de réticulation [89].

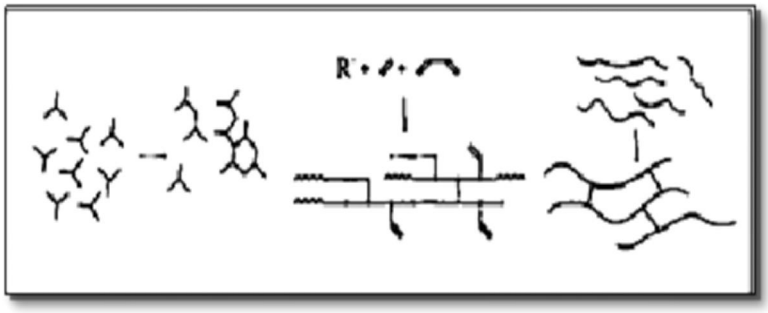


Figure I.8 Schéma de formation d'un gel permanent.

I.2.2.2. Gel réversible (physique)

Ils sont appelés gels "réversibles" ou "physiques" lorsque les réseaux sont maintenus ensemble par des enchevêtrements moléculaires et / ou des forces secondaires, notamment des liaisons ioniques, hydrogènes ou des interactions hydrophobes. Dans les gels réticulés physiquement, la dissolution est empêchée par des interactions physiques, qui existent entre différentes chaînes polymères [88]. Toutes ces interactions sont réversibles et peuvent être perturbées par des changements dans les conditions physiques ou l'application de stress [89]. Les nœuds de réticulation sont des associations intermoléculaires dues à des liaisons faibles et réversibles (énergie de liaisons comprise entre (1 et 40 kJ.mol^{-1}) tels que des liaisons hydrogène (ex : H-O···H), des interactions électrostatiques de type Van der Waals, des ponts ioniques (ex : COO- ···Na···-OOC). Ces liaisons conduisent à la formation de zones de jonction (Figure I.3) ayant une structure plus ou moins ordonnée.

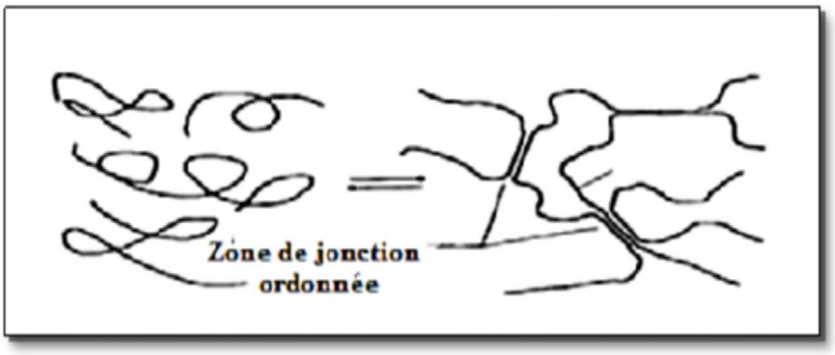


Figure I.9 Schéma de formation d'un gel réversible.

I.2.3. Classification des hydrogels

La classification des hydrogels peut être établie selon plusieurs paramètres clés, notamment :

• la source du polymère : hydrogel naturel ou synthétique.

• la nature de la réticulation : hydrogel chimique ou physique.

• la nature du réseau polymérique : réseau homopolymérique ou copolymérique, réseau de polymères enchevêtrés.

• la charge de l'hydrogel.

• leur durée de vie dans l'organisme : hydrogel dégradable ou non-dégradable.

• les propriétés physiques : hydrogel conventionnel ou "intelligent" [89].

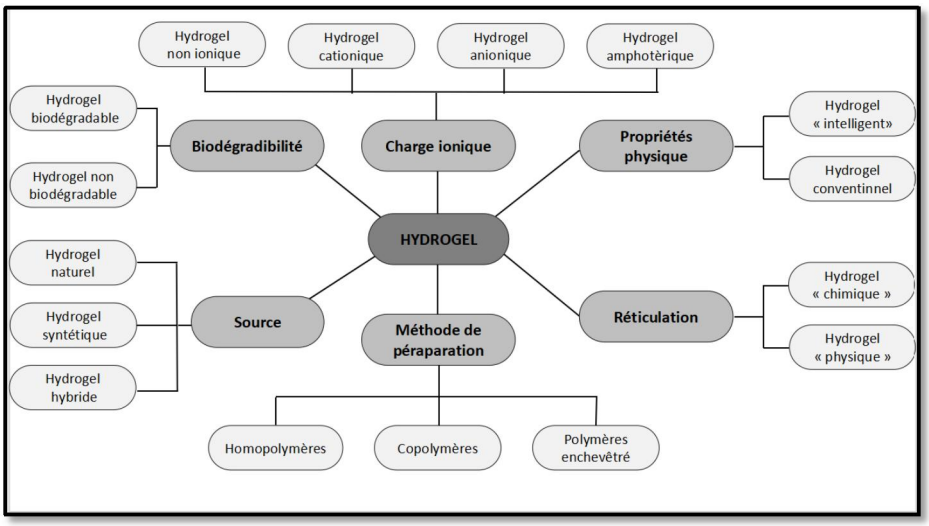


Figure I.10 Classification des hydrogels [90].

I.2.4. Propriétés des hydrogels

Les hydrogels présentent des propriétés particulièrement intéressantes comme la biodégradabilité. Ces propriétés sont décrites ci-après :

- **La biodégradabilité :** Il s'agit de la capacité d'un matériau à se décomposer sous l'action d'organismes vivants. Cette propriété dépend principalement de la nature chimique des molécules qui composent le système.
- **Les propriétés mécaniques :** les principales propriétés sont la résistance à la traction, le pourcentage d'allongement à la rupture, la ténacité ainsi que la viscoélasticité.
- **La porosité :** Il s'agit d'une propriété déterminant la taille des pores des hydrogels, influençant directement leur capacité de gonflement ainsi que la libération des principes actifs. Les hydrogels présentant une forte porosité offrent une perméabilité élevée, facilitant ainsi le transport et la diffusion de divers médicaments vers un site ciblé, dans des conditions contrôlées.
- **Le gonflement :** Les hydrogels possèdent la capacité d'absorber d'importantes quantités d'eau sans se désintégrer. Leur aptitude au gonflement est influencée par divers facteurs, notamment leur structure chimique, le degré de réticulation et la force ionique du milieu.
- **La biocompatibilité** : Cette propriété désigne la capacité d'un matériau à interagir avec un environnement biologique sans provoquer de réaction indésirable. Elle repose sur deux aspects essentiels : la bio fonctionnalité, qui garantit l'accomplissement de la fonction prévue, et la biosécurité, qui assure l'absence de toxicité ou de réponse immunitaire. À titre d'exemples, on peut citer le poly (acide méthacrylique), le poly (acide acrylique) ainsi que divers biopolymères [91].

I.2.5. Mécanisme de formation du réseau des hydrogels

La gélification fait référence à la liaison de chaînes macromoléculaires entre elles, ce qui conduit initialement à des polymères ramifiés mais solubles de plus en plus gros en fonction de la structure et de la conformation du matériau de départ. Le mélange d'un tel polymère ramifié soluble polydispersé est appelé 'sol'. La poursuite du processus de liaison entraîne une augmentation de la taille du polymère ramifié avec une solubilité décroissante. Ce "polymère

infini" est appelé " gel " ou "réseau" et est imprégné de polymères ramifiés finis. La transition d'un système avec un polymère ramifié fini à des molécules infinies est appelée "transition sol-gel' (ou "gélification") et le point critique où le gel apparaît pour la première fois est appelé "point de gel" [92]. Différents types de mécanismes de gélification sont résumés dans la Figure I.11.

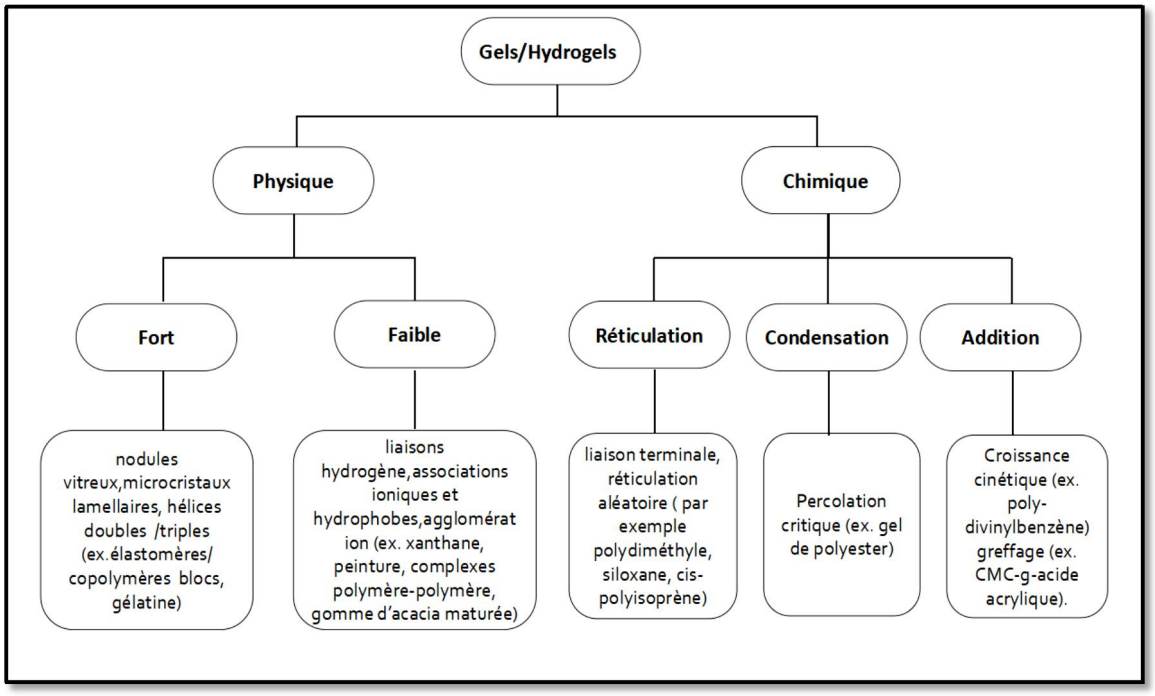


Figure I.11 Déférentes méthodes de formation des hydrogels.

La gélification peut avoir lieu soit par liaison physique (gélification physique), soit par liaison chimique (gélification chimique). Les gels physiques peuvent être sous-classés en gels physiques forts et en gels faibles. Un gel physique fort a de fortes liaisons physiques entre les chaînes polymères et est effectivement permanent dans un ensemble donné de conditions expérimentales. Par conséquent, les gels physiques forts sont analogues aux gels chimiques. Des exemples de liaisons physiques fortes sont les microcristaux lamellaires, les nodules vitreux ou les hélices doubles et triples [100]. Les gels physiques faibles ont des liens réversibles formés à partir d'associations temporaires entre les chaînes. Ces associations ont des durées de vie limitées, se brisant et se reformant continuellement. Des exemples de liaisons physiques faibles sont la liaison hydrogène, les micelles de copolymères séquencés et les associations ioniques. D'autre part, la gélification chimique implique la formation de

liaisons covalentes et donne toujours un gel fort. Les trois principaux procédés de gélification chimique comprennent la condensation, la vulcanisation et la polymérisation par addition [92].

I.2.6 Procédés de fabrication d'un hydrogel

Les méthodes générales de fabrication de gels physiques et chimiques sont décrites ci-dessous :

I.2.6.1 Méthodes de réticulation physique

Il y a eu un intérêt accru pour les gels physiques ou réversibles en raison de la relative facilité de production et de l'avantage de ne pas utiliser d'agents de réticulation. Ces agents affectent l'intégrité des substances à piéger (cellules, protéines, etc.) ainsi que la nécessité de leur retrait avant l'application. Une sélection minutieuse du type, de la concentration et du pH des hydrocolloïdes peut conduire à la formation d'une large gamme de textures de gel et constitue actuellement un domaine qui fait l'objet d'une attention considérable, en particulier dans l'industrie alimentaire. Les différentes méthodes rapportées dans la littérature pour obtenir des hydrogels réticulés physiquement sont :

a) Échauffement/ refroidissement une solution polymère

Des gels physiquement réticulés se forment lors du refroidissement de solutions chaudes de certains biopolymères comme la gélatine ou le carraghénane (Figure I.12). La formation de gel est due à la formation d'hélices, à l'association des hélices et à la formation de zones de jonction [93]. La gélatine forme un gel thermo-réversible lors du refroidissement d'une solution aqueuse. À haute température, les chaînes de gélatine sont enroulées de manière désordonnée, formant une solution visqueuse. Lors du refroidissement, ces chaînes s'organisent progressivement en structures hélicoïdales triples stabilisées par des liaisons hydrogène, créant un réseau tridimensionnel capable d'emprisonner l'eau. Le carraghénane en solution chaude au-dessus de la température de transition de fusion est présent sous forme de conformation aléatoire de la bobine, en refroidissant, il se transforme en tiges hélicoïdales rigides [93].

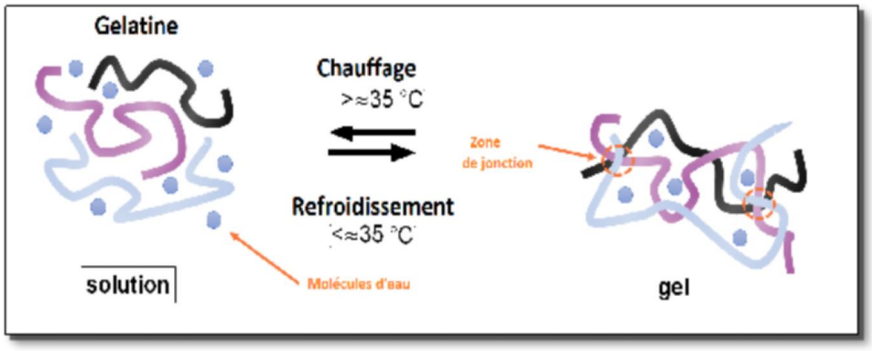


Figure I.12 Formation d'un gel après refroidissement d'une solution de gélatine.

b) Coacervation complexe

Des gels complexes de coacervat peuvent être formés par mélange d'un polyanion avec un polycation. Le principe sous-jacent de cette méthode est que les polymères avec des charges opposées collent ensemble et forment des complexes solubles et insolubles en fonction de la concentration et du pH des solutions respectives (Figure I.13). Un exemple représentatif est la coacervation entre le xanthane, de nature polyanionique, et le chitosane, un polymère polycationique. [94]. Les protéines en dessous de leurs points isoélectriques sont chargées positivement et susceptibles de s'associer à des hydrocolloïdes anioniques formant ainsi, un hydrogel complexe de polyions (coacervat complexe) [95].

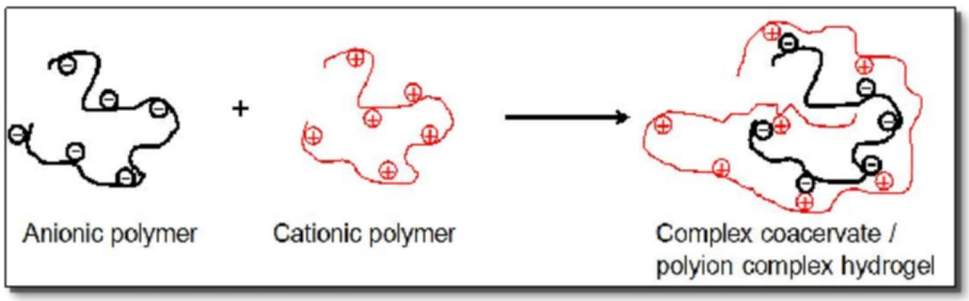


Figure I.13 Coacervation complexe entre un polyanion et une polycation.

c) Coacervation ou autoassemblage par liaison hydrogène

C'est un processus qui repose sur l'interaction entre les groupes fonctionnels des polymères (comme les groupes carboxyles) et des molécules d'eau ou d'autres agents réactifs, formant ainsi des réseaux stabilisés par des liaisons non covalentes. Les hydrogels stabilisés par liaisons hydrogène peuvent être obtenus en abaissant le pH d'une solution aqueuse de polymères contenant des groupes carboxyle. Ce changement de pH favorise la formation de liaisons hydrogène intermoléculaires entre les chaînes polymériques. Un exemple typique est le réseau d'hydrogel à base de carboxyméthylcellulose (CMC), obtenu par dispersion de la CMC dans une solution d'acide chlorhydrique à 0,1 M, où les interactions hydrogène assurent la cohésion du gel [96]. Le mécanisme consiste à remplacer le sodium dans la CMC par de l'hydrogène dans la solution acide pour favoriser la liaison hydrogène (Figure I.14). Les liaisons hydrogène induisent une diminution de la solubilité des CMC dans l'eau et entraînent la formation d'un hydrogel élastique. Les hydrogels de chitosane carboxyméthylé (CM-chitosane) peuvent également être préparés par réticulation en présence d'acides ou de monomères polyfonctionnels. Un autre exemple est l'hydrogel à base d'acide polyacrylique et d'oxyde de polyéthylène (PEO-PAAc) préparé en abaissant le pH pour former un gel lié à l'Hydrogène dans leur solution aqueuse [97]. Dans le cas d'un système mixte xanthane-alginate, l'interaction moléculaire du xanthane et de l'alginate provoque un changement de la structure de la matrice en raison de la liaison hydrogène intermoléculaire entre eux entraînant la formation d'un réseau d'hydrogel insoluble.

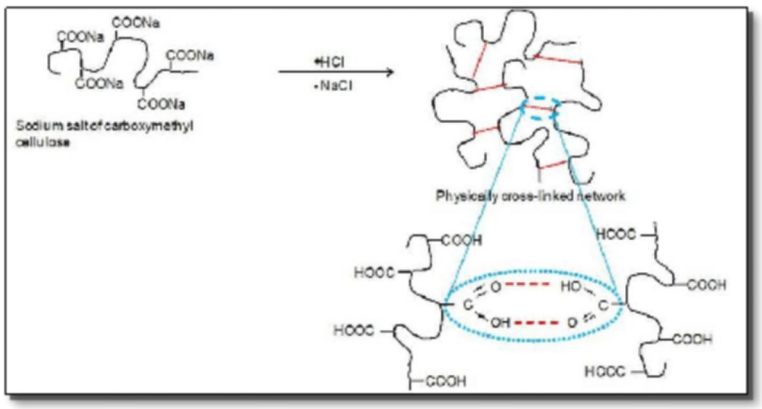


Figure I.14 Formation d'un réseau d'hydrogels due à une liaison H intermoléculaire dans la CMC à faible pH.

d) Maturation (agrégation induite par la chaleur)

La maturation fait référence à un mécanisme de transformation où les chaînes polymériques interagissent davantage, souvent en raison de la dénaturation thermique ou de la réorganisation des groupes fonctionnels au sein du réseau polymère. Lorsqu'une solution ou un gel de polymère est chauffé, les chaînes polymériques peuvent s'agréger et former un réseau tridimensionnel plus dense et plus stable, ce qui augmente les propriétés mécaniques du matériau, telles que la viscosité, la résistance et la stabilité thermique. Les changements moléculaires qui accompagnent le processus de maturation démontrent qu'un hydrogel peut être produit avec des dimensions moléculaires structurées avec précision. Dans le cas de la gomme arabique (contient 2 à 3% de protéines), La caractéristique de contrôle est l'agglomération des composants protéiques dans le système dispersé moléculairement présent dans la gomme naturelle. La maturation de la gomme entraîne le transfert de la protéine associée aux composants de poids moléculaire inférieur pour donner des concentrations plus importantes de fraction de poids moléculaire élevé (AGP) (Figure I.15) [98].

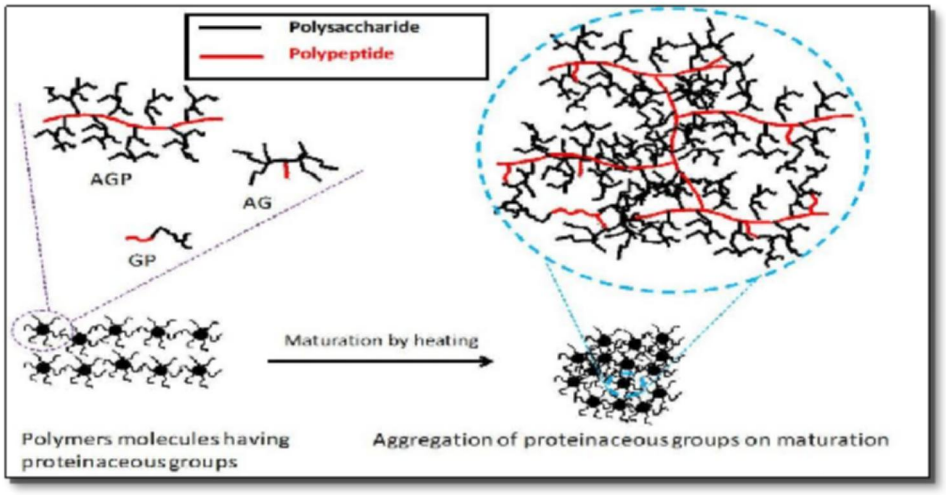


Figure I.15 Maturation de la gomme arabique provoquant l'agrégation de la partie protéique des molécules conduisant à un réseau d'hydrogel réticulé.

e) Congélation-décongélation

La réticulation physique d'un polymère pour former son hydrogel peut également être obtenue en utilisant des cycles de congélation-décongélation. Le mécanisme implique la formation de microcristaux dans la structure en raison de la congélation-décongélation. Des exemples de ce type de gélification sont les gels congelés-décongelés d'alcool polyvinylique et de xanthane [99,97].

I.2.6.2. Méthodes de réticulation chimique

La réticulation chimique abordée ici implique le greffage de monomères sur le squelette des polymères ou l'utilisation d'un agent de réticulation pour lier deux chaînes polymères. La réticulation des polymères naturels et synthétiques peut être obtenue par la réaction de leurs groupes fonctionnels (tels que OH, COOH et NH2) avec des agents de réticulation tels que l'aldéhyde (par exemple le glutaraldéhyde, le dihydrazide de l'acide adipique). Il existe un certain nombre de méthodes rapportées dans la littérature pour obtenir des hydrogels permanents chimiquement réticulés. La section suivante passe en revue les principales méthodes chimiques (c.-à-d. réticulation, greffage et rayonnement à l'état solide et/ou aqueux) utilisées pour produire des hydrogels à partir d'une gamme de polymères naturels.

a) Réticulant chimiques

Des réticulants tels que le glutaraldéhyde, l'épichlorhydrine, etc. ont été largement utilisés pour obtenir le réseau d'hydrogels réticulés de divers polymères synthétiques et naturels. La technique implique principalement l'introduction de nouvelles molécules entre les chaînes polymères pour produire des chaînes réticulées (Figure I.16). Un exemple pertinent est celui de l'hydrogel obtenu par réticulation de l'amidon de maïs avec l'alcool polyvinylique, en utilisant le glutaraldéhyde comme agent réticulant [100]. La membrane d'hydrogel ainsi formée peut servir de peau artificielle, tout en permettant la libération contrôlée de nutriments, de facteurs de cicatrisation et de médicaments directement sur le site d'action. Par ailleurs, les chaînes de carboxyméthylcellulose (CMC) peuvent également être réticulées par incorporation de 1,3-diaminopropane, conduisant à la formation d'un hydrogel de CMC adapté à l'administration de médicaments via ses pores.

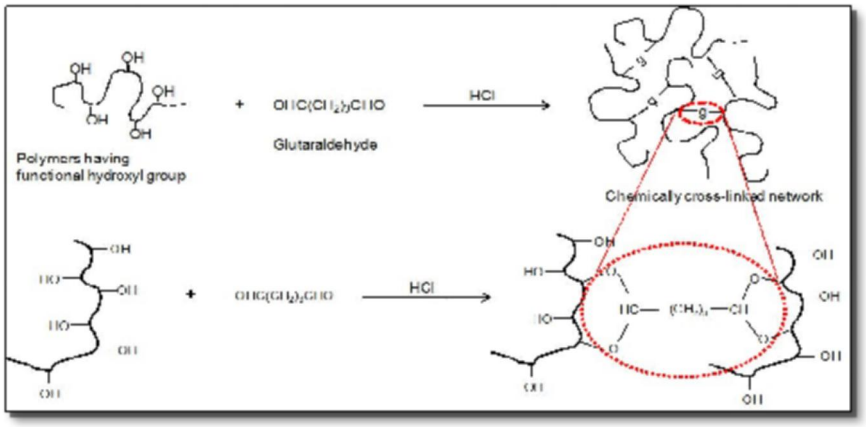


Figure I.16 Illustration schématique de l'utilisation d'un réticulant chimique pour obtenir un réseau d'hydrogel réticulé.

b) Greffage

Le greffage implique la polymérisation d'un monomère sur le squelette d'un polymère préformé. Les chaînes polymères sont activées par l'action de réactifs chimiques ou d'un traitement par rayonnement à haute énergie. La croissance de monomères fonctionnels sur des macroradicaux activés conduit à la ramification et à la réticulation (Figure I.17).

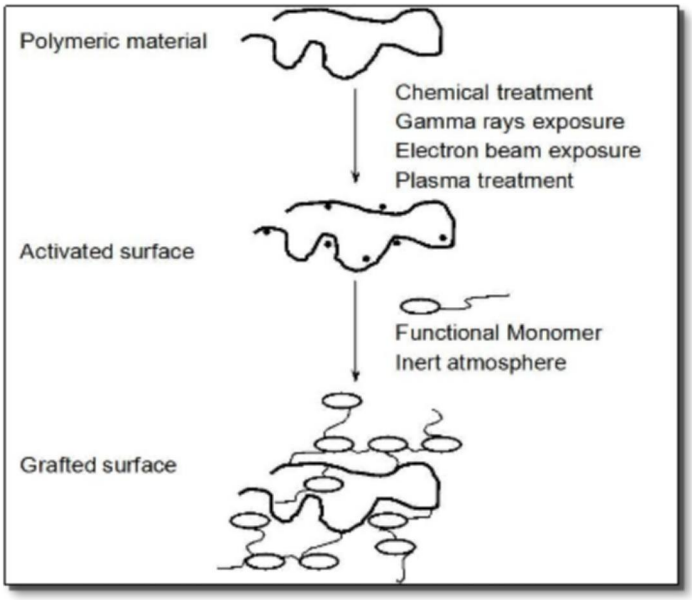


Figure I.17 Greffage d'un monomère sur squelette polymérique préformé conduisant à une ramification et une réticulation infinie.

b.1) Greffage chimique

Ce processus implique l'activation des chaînes principales des macromolécules par l'action d'un réactif chimique. Un exemple représentatif est la greffe de l'amidon avec de l'acide acrylique en présence de N-vinyl-2-pyrrolidone, servant d'agent facilitateur dans la réaction de greffage [101]. De tels hydrogels présentent un excellent comportement de gonflement dépendant du pH et possèdent la caractéristique idéale pour être utilisés comme dispositif d'administration de médicaments et de vitamines dans l'intestin grêle.

b.2) Greffage par rayonnement

Le greffage peut également être initié par l'utilisation de rayonnements à haute énergie tels que les rayons gamma et les faisceaux d'électrons. Dit, Alla et al ont rapporté la préparation d'hydrogel de CMC par greffage de CMC avec de l'acide acrylique en présence d'irradiation par faisceau d'électrons, en solution aqueuse. Un faisceau d'électrons a été utilisé pour initier la polymérisation radicalaire de l'acide acrylique sur le squelette de la CMC [102]. L'irradiation des deux (CMC et monomère) produira des radicaux libres qui peuvent se combiner pour produire l'hydrogel. Ils ont proposé l'application d'un tel hydrogel à base d'acide acrylique pour la récupération d'ions métalliques comme le cuivre, le nickel, le cobalt et le plomb.

I.2.6.3. Réticulation par rayonnement

La réticulation par rayonnement est une technique largement utilisée car elle n'implique pas l'utilisation d'additifs chimiques et conserve donc la biocompatibilité du biopolymère. La technique repose principalement sur la production de radicaux libres dans le polymère suite à l'exposition à la source d'énergie élevée telle que les rayons gamma, les rayons X ou les faisceaux d'électrons. L'action du rayonnement (direct ou indirect) dépendra de l'environnement du polymère (solution diluée, solution concentrée, état solide) [100].

I.3. CONCLUSION

Ce chapitre présente une revue des notions essentielles abordées dans la littérature sur les biopolymères, les polysaccharides, les protéines ainsi qu'une revue de l'état de l'art sur leur emploi dans la formulation des hydrogels, faisant l'objet de notre étude. Les polysaccharides naturels tels que la gomme xanthane et l'alginate de sodium, associés à la protéine gélatine, offrent des propriétés mucoadhésives, gélifiantes et biocompatibles essentielles pour la stabilité et la fonctionnalité d'un hydrogel. Employées aussi bien seules qu'en combinaison, ces biomolécules peuvent être considérées comme des excipients de choix qui permettent l'optimisation de la texture et de moduler la libération du principe actif.

Dans ce présent travail, des hydrogels à usage oral ont été formulés, à base de biopolymères pour l'administration du paracétamol, un antipyrétique largement utilisé dans le traitement de la fièvre chez les enfants. Tous les détails du travail expérimental consacré à cet objectif sont décrits dans le chapitre suivant (cf. **Chapitre II**).

CHAPITRE II
MATERIEL ET METHODES

II.1. INTRODUTION

La présente étude expérimentale a été conduite dans les laboratoires pédagogiques de chimie de la Faculté des Sciences (Pôle Universitaire de Ouzera) et au sein du laboratoire de contrôle qualité de la filiale ANTIBIOTICAL (Saidal-Médéa). Elle s'inscrit dans le cadre du développement galénique de formulations orales semi-solides à base d'hydrogels contenant du Paracétamol, en utilisant des biopolymères tels que la gomme xanthane **(**GX**)**, l'alginate de sodium **(**ALG**)** et la gélatine **(**GEL**)**.

L'objectif principal est de concevoir des hydrogels à usage oral, faciles à administrer par voie orale, assurant une stabilité et une libération du principe actif, tout en répondant aux exigences de qualité pharmaceutique. Pour ce faire, plusieurs étapes ont été réalisées, allant de la préformulation à l'évaluation biopharmaceutique, selon un protocole rigoureux :

1. Préformulation
2. Formulation et optimisation de la composition des hydrogels
3. Caractérisation physico-chimique (pH, conductivité, test d'extrusion, dosage du principe actif)
4. Analyse rhéologique (viscosité, comportement mécanique)
5. Évaluation biopharmaceutique (libération du principe actif in vitro)
6. Contrôle de la qualité microbiologique selon les normes de la Pharmacopée

Ce chapitre détaille l'ensemble des réactifs**,** équipements utilisés et méthodes analytiques mises en œuvre durant les différentes phases du travail expérimental. Il décrit également les modes opératoires appliqués lors de la préparation des hydrogels, ainsi que les tests de contrôle physico-chimiques, rhéologiques et pharmaco-techniques**,** en vue d'assurer la conformité des formulations à base de Paracétamol aux standards requis pour un usage thérapeutique par voie orale.

II.2. APPAREILLAGE ET PRODUITS UTILISES

II.2.1. Appareillage

L'ensemble des équipements employés dans cette présente étude sont listés dans le tableau II.1.

Tableau II.1 Différents appareils utilisés.

Appareil	Marque
Balance	Sartorius
Agitateur magnétique avec plaque chauffante	VELP Scientifica AM4
Agitateur à hélice	Janke et Kunkel IKA-WERK
Thermomètre	Digital thermometer WT-1
Spectrophotomètre FTIR	Shimadzu FTIR-8400
pHmètre	Metrohm
Conductimètre	Wtw Lf197
Spectromètre HPLC	Shimadzu Prominence-I LC-2030 Plus
Ultrasons H-D	Selecta
Centrifugeuse	Centrifuge 4225
Rhéomètre	Anton Paar
Spectrophotomètre UV-vis	Lambda 25 Perkin Elmer
Dissolu-test	Sotax At7
Etuve	Binder

II.2.2. Réactifs chimiques et microbiologiques

Les réactifs chimiques et les solvants, tous de qualité analytique, ont été stockés dans des conditions appropriées, à l'abri de la lumière, de l'humidité et de la chaleur, afin de préserver leur intégrité.

L'origine, la dénomination et le degré de pureté de chacun des produits chimiques utilisés sont répertoriés dans le tableau II.2.

Tableau II.2 Liste des réactifs chimiques utilisés.

Réactifs et solvants	Pureté (%)	Formule chimique	Fournisseurs
Méthanol	99.00 %	CH_4O	Honeywell/ Riedel-de Haen
Acide hydrochlorique	37.00 %	HCl	Honeywell/ Riedel-de Haen

Les milieux de culture utilisés pour le contrôle microbiologique des formulations étudiées sont répertoriés dans le tableau II.3.

Tableau II.3 Désignation et origine des milieux de culture utilisés.

Milieux de culture	Fournisseurs/ Pays
Cétrimide agar base (CAB)	PanReac Applichem (France)
Peptones de caséine et de soja (TSA)	PanReac Applichem (France)
Sabouraud agar (SAB)	Condalab (Espagne)
Mac conkey bouillon	Dickinson and Company (USA)
Mac conkey agar (MCA)	Dickinson and Company (USA)
Mannitol-sel(CHAP).	Ideal Labo (Blida)
Solution tampon peptonée au chlorure de sodium pH7	**Merck KGaA (Allemagne)**

II.2.3. Matières premières utilisées

Dans le cadre de la formulation des hydrogels oraux à base de paracétamol, plusieurs matières premières ont été sélectionnées pour leurs propriétés physico-chimiques et leur compatibilité avec une administration orale :

- **Paracétamol (acétaminophène)** : Il s'agit du principe actif utilisé pour ses propriétés analgésiques et antipyrétiques bien établies.

- **Gomme xanthane (GX)** : Polysaccharide naturel produit par fermentation bactérienne, la gomme xanthane est utilisée pour ses excellentes propriétés épaississantes et stabilisantes. Elle contribue à la viscosité et à la bioadhésion du système hydrogel.
- **Alginate de sodium (ALG)** : Biopolymère extrait d'algues brunes, l'alginate forme des gels et il est apprécié pour sa capacité à former des réseaux tridimensionnels souples, adaptés aux formes semi-solides.
- **Gélatine (GEL)** : Protéine naturelle obtenue par hydrolyse partielle du collagène, la gélatine est utilisée pour ses propriétés gélifiantes et bioadhésives. Elle améliore la cohésion et la texture des hydrogels tout en facilitant leur administration orale.

Les biopolymères utilisés ont été choisis pour leur biodégradabilité**,** biocompatibilité et leur capacité à former des réseaux gélifiés stables, adaptés à des applications pharmaceutiques par voie orale.

II.2.3.1. Principe actif : Paracétamol

Le paracétamol (N-acétyl-p-aminophénol), également connu sous le nom d'acétaminophène, est l'un des médicaments les plus couramment utilisés. Il s'agit d'un composé organique appartenant à la famille des anilides. Classé parmi les antalgiques non opioïdes, il ne possède pas d'effet anti-inflammatoire significatif, contrairement aux anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) tels que l'ibuprofène. Le paracétamol est un analgésique non salicylé doté de propriétés antipyrétiques, permettant d'abaisser la température corporelle. Il est principalement indiqué pour le traitement des douleurs légères à modérées, qu'elles soient aiguës ou chroniques, et constitue un antalgique de palier I, pouvant être utilisé seul ou en association avec d'autres principes actifs [103].

Son efficacité antipyrétique est particulièrement reconnue en pédiatrie, où il est couramment administré à des doses comprises entre 10 et 15 mg/kg. Une méta-analyse incluant 13 études cliniques sur 3155 enfants de moins de 12 ans présentant une fièvre (température initiale entre 38,9°C et 39,3°C) a démontré qu'une dose de 10-15 mg/kg permettait une diminution maximale de 1,5°C de la température corporelle pendant 4 heures, tandis que des doses plus élevées (20-30 mg/kg) pouvaient induire une réduction allant jusqu'à 2,1°C [103].

En raison de son excellent rapport bénéfice/risque, le paracétamol est aussi l'un des rares antalgiques recommandés chez la femme enceinte. Toutefois, malgré son profil de sécurité

généralement favorable, il n'est pas exempt d'effets indésirables : le surdosage est à l'origine d'intoxications sévères, pouvant entraîner une hépatite fulminante parfois létale. Il est donc contre-indiqué en cas d'allergie au paracétamol et chez les patients présentant une insuffisance hépatique sévère [104,105]. Son utilisation requiert ainsi un strict respect des posologies recommandées.

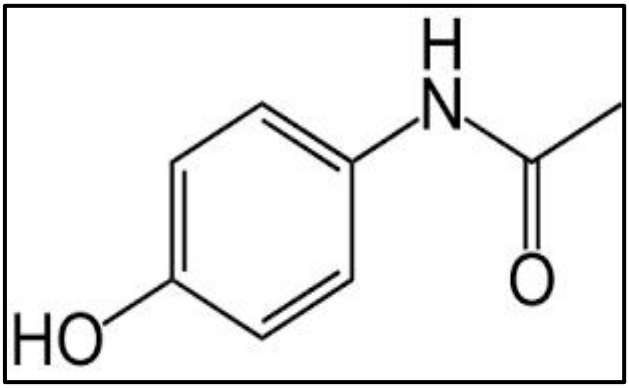


Figure II.1 Structure chimique du paracétamol.

Les caractéristiques physico-chimiques du paracétamol sont données dans le tableau II.4.

Tableau II.4 Propriétés physico-chimiques du paracétamol.

DCI	Paracétamol.
IUPAC	N-(4-hydroxyphényl) éthanamide.
Formule chimique brute	$C_8H_9NO_2$.
Masse molaire	156.16 g/mol.
Masse volumique	1.293 g/cm$^{3.}$
PKa	9,5 à 25°C (acide faible).
Point de fusion	169 °C.
Solubilité	Eau froide : 14,3 g/l Eau chaude : 50g/l Ethanol : 140g/l Insoluble dans l'éther et le benzène.

II.2.3.2. Les biopolymères

Dans le cadre de la formulation des hydrogels, trois biopolymères naturels ont été sélectionnés en raison de leurs propriétés rhéologiques, leur biocompatibilité et leur aptitude à former des matrices hydratées adaptées à une administration orale. Il s'agit de la gomme xanthane, de l'alginate de sodium et de la gélatine.

a. Gomme Xanthane : La gomme xanthane (GX) est un polysaccharide extracellulaire obtenu par la fermentation de sucres tels que le glucose ou le saccharose par la bactérie *Xanthomonas campestris*. Elle est largement utilisée comme agent épaississant, stabilisant et texturant dans les industries alimentaire, cosmétique et pharmaceutique [106]. Classée sous le code E415 dans la nomenclature des additifs alimentaires, la gomme xanthane se présente sous forme de poudre blanche à jaune clair, très soluble dans l'eau froide comme dans l'eau chaude. Elle confère aux formulations une viscosité élevée et stable, même en présence de variations importantes de température ou de pH [107].



Figure II.2 Aspect physique de la gomme xanthane.

Les caractéristiques de gomme xanthane employée au cours de cette étude sont résumées dans le tableau II.5.

Tableau II.5 Propriétés physico-chimiques de la gomme xanthane.

Formule brute	$C_{35}H_{49}O_{29}$
Apparence	Poudre blanche à jaune clair
Poids moléculaire	933,746 g/mol
Point de fusion	200 °C
pH	6 – 8
Solubilité	Soluble dans l'eau à froid ou à chaud et insoluble dans les solvants organiques

b. Alginate de Sodium : L'alginate de sodium (ALG) est un polysaccharide naturel extrait des parois cellulaires d'algues brunes appartenant aux genres *Laminaria* et *Ascophyllum [108].* Il est largement utilisé comme agent gélifiant, épaississant et stabilisant dans les industries agroalimentaire, pharmaceutique et biomédicale [109,110].

Répertorié sous le code E401 dans la classification des additifs alimentaires [111], l'alginate de sodium se présente sous forme de poudre blanche à beige pâle, inodore et au goût neutre. Sa capacité à former des gels en présence d'ions divalents, notamment le calcium, est particulièrement exploité dans la conception de matrices de libération contrôlée et de dispositifs biomédicaux [110].



Figure II.3 Aspect physique de l'alginate de sodium.

Les caractéristiques d'alginate de sodium employé au cours de cette étude sont résumées dans le tableau II.6.

Tableau II.6 Propriétés physico-chimiques de l'alginate de sodium.

Formule brute	C_6 H_7 NaO_6
Apparence	Poudre blanche à beige pâle
Poids moléculaire	198,105 g/mol
Point de fusion	300 °C
pH	6 – 8
Solubilité	Soluble dans l'eau ; insoluble dans les solvants organiques

c. Gélatine : La gélatine (GEL) est une protéine naturelle obtenue par hydrolyse partielle du collagène, principalement extrait des peaux et des os d'animaux. Elle est largement utilisée comme agent gélifiant, stabilisant et filmogène dans les industries alimentaires, pharmaceutique et cosmétique [112].

Classée sous le code E441 dans la nomenclature des additifs alimentaires, la gélatine est disponible sous forme de poudre ou de feuilles translucides. Sa capacité à former des gels thermoréversibles est particulièrement mise à profit dans la fabrication de capsules molles, de matrices hydrogélifiées et de formes pharmaceutiques à libération modifiée [112].



Figure II.4 Aspect physique de la gélatine.

Les caractéristiques de gélatine employée au cours de cette étude sont résumées dans le tableau II.7.

Tableau II.7 Propriétés physico-chimiques de la gélatine.

Formule brute	$C_{102}H_{151}O_{39}N_{31}$
Apparence	Poudre de couleur jaune sable
Poids moléculaire	2435.4746 g/mol
Point de fusion	Fond entre 35 °C et 40 °C
pH	5 – 7
Solubilité	Soluble dans l'eau chaude Gonfle dans l'eau froide Insoluble dans les solvants organiques

II.3. METHODES

Cette section présente l'ensemble des méthodes expérimentales mises en œuvre au cours du développement des hydrogels oraux à base de paracétamol. Elle détaille successivement les protocoles appliqués lors des étapes de préformulation et de formulation, ainsi que les différentes techniques analytiques et essais de contrôle qualité utilisés pour évaluer les propriétés des formulations obtenues.

L'ensemble de ces méthodes a été appliqué dans le respect des bonnes pratiques de laboratoire et selon des protocoles reproductibles, afin d'assurer la qualité, l'efficacité et la conformité pharmaceutique des hydrogels développés.

II.3.1. Préformulation

La phase de préformulation constitue une étape essentielle dans le développement des hydrogels médicamenteux. Elle a pour objectif d'étudier la compatibilité entre le principe actif, le paracétamol, et les excipients sélectionnés, notamment les biopolymères (gomme xanthane, alginate de sodium et gélatine).

L'analyse des interactions potentielles entre le principe actif et les excipients est indispensable afin de vérifier l'inertie chimique et physique des polymères vis-à-vis du Paracétamol, garantissant ainsi la stabilité, l'efficacité et la sécurité des formulations finales.

Afin d'évaluer d'éventuelles interactions, une analyse par spectroscopie infrarouge à transformée de Fourier (FTIR) a été réalisée. Cette technique permet de détecter toute modification des bandes caractéristiques des molécules, témoignant d'interactions chimiques ou physiques entre le principe actif et les excipients. Les spectres obtenus ont été comparés afin de confirmer la compatibilité des composants au sein des futures formulations.

II.3.1.1. Evaluation des interactions Principe actif/ Excipient par FTIR

a. Principe de l'analyse FTIR : La Spectroscopie Infrarouge à Transformée de Fourier (ou FTIR : Fourier Transformed Infra Redspectroscopy) est un outil analytique avancé et largement utilisé qui étudie la structure chimie de l'échantillon par irradiation avec des rayonnements IR, elle est basée sur l'absorption d'un rayonnement infrarouge par le matériau analysé. L'FTIR permet via la détection des vibrations caractéristiques des liaisons chimiques, d'effectuer l'analyse des fonctions chimiques présentes dans le matériau [113]. Lorsqu'un matériau est exposé à un rayonnement infrarouge, il absorbe une partie de cette

lumière, induisant différents modes de vibration moléculaire. Cette absorption dépend spécifiquement des types de liaisons chimiques présentes dans la molécule. Les fréquences caractéristiques sont exprimées en nombres d'onde, généralement dans une plage allant de 4000 à 400 cm^{-1}. L'utilisation du nombre d'onde dans les spectres FTIR est privilégiée car cette unité est directement proportionnelle à l'énergie et à la fréquence, facilitant ainsi l'analyse et l'interprétation des données spectrales [114].

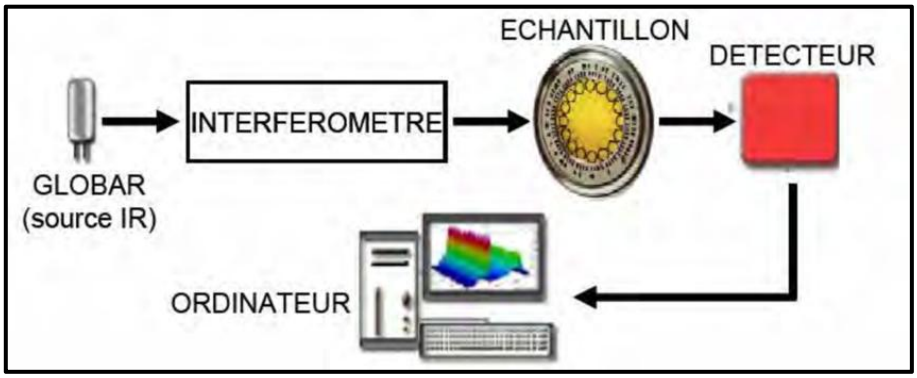


Figure II.5 Schéma représentant les principales composantes

d'un spectromètre FTIR.

Lorsque la longueur d'onde (l'énergie) apportée par le faisceau lumineux est voisine de l'énergie de vibration de la molécule, cette dernière va absorber le rayonnement et on enregistrera une diminution de l'intensité réfléchie ou transmise [109]. Le domaine infrarouge entre 4000 cm-1 et 400 cm-1 (2.5 – 25 µm) correspond au domaine d'énergie de vibration des molécules. Toutes les vibrations ne donnent pas lieu à une absorption, cela va dépendre aussi de la géométrie de la molécule et en particulier de sa symétrie. Pour une géométrie donnée on peut déterminer les modes de vibration actifs en infrarouge grâce à la Théorie des Groupes [115].

b. Mode opératoire : Les spectres FTIR de la gomme xanthane (GX), de l'alginate de sodium (ALG), de la gélatine (GEL), du principe actif ainsi que de leurs mélanges physiques ont été obtenus à partir des pastilles homogènes en mode transmission. Pour la préparation des pastilles, chaque échantillon a été finement broyé en présence de bromure de potassium (KBr) anhydre dans une proportion de 10 % d'échantillon et 90 % de KBr (m/m), puis le mélange a été comprimé à l'aide d'une presse manuelle (Perkin-Elmer) jusqu'à obtention de pastilles translucides. L'enregistrement des spectres d'absorption infrarouge a

été effectué dans la plage de 4000 à 400 cm^{-1}. Un étalonnage préalable (background) à blanc a été réalisé avant chaque série de mesures.



Figure II.6 Spectromètre infrarouge FTIR-8400S.

II.3.2. Formulation des hydrogels

Dans cette section, nous présenterons en détail la formulation de plusieurs hydrogels chargés en Paracétamol comme principe actif. Cinq formules ont été élaborées à partir des biopolymères, à savoir la gomme xanthane (GX), l'alginate de sodium (ALG) et la gélatine (GEL). Ces polymères ont été sélectionnés pour leurs propriétés complémentaires en termes de viscosité, et de gélification de biocompatibilité. Chaque formulation a été conçue en variant les proportions de ces trois biopolymères, dans le but d'optimiser les caractéristiques mécaniques, la stabilité et la texture des hydrogels obtenus.

II.3.2.1. Protocole de formulation des hydrogels

La préparation des hydrogels médicamenteux a été réalisée selon un protocole rigoureux visant à assurer la reproductibilité, l'homogénéité et la stabilité des formulations (Figure II.7). Le procédé comprend les étapes suivantes:

1. **Préparation de la phase aqueuse conservatrice**

Dans un bécher de 250 ml, 0,1 g de méthylparabène et 0,01 g de propylparabène ont été dissous dans 70 ml d'eau purifiée**,** préchauffée à 80 °C sous agitation à l'aide d'un agitateur magnétique, afin de favoriser la dissolution complète des conservateurs.

2. Incorporation du principe actif

Une fois les conservateurs totalement dissous, la température du mélange a été abaissée à 60 °C**.** La quantité requise de paracétamol a ensuite été ajoutée progressivement sous agitation continue. La dissolution complète du principe actif a été assurée pendant environ 1 heure.

3. Ajout des biopolymères gélifiants

Une fois le paracétamol totalement dissous, les biopolymères (gomme xanthane, alginate de sodium ou gélatine) ont été incorporés, selon les proportions spécifiques indiquées dans le tableau II.8**.** L'agitation a été poursuivie jusqu'à l'obtention d'un gel homogène.

4. Ajout des excipients organoleptiques

Après homogénéisation, le mélange a été refroidi à température ambiante. 1 g de stévia (édulcorant naturel), 1 g d'arôme **et** 0,001 g de colorant ont été ajoutés pour améliorer le goût et l'apparence du produit fini.

5. Conditionnement

Les hydrogels obtenus ont été transférés dans des contenants hermétiques préalablement stérilisés, puis conservés à température ambiante jusqu'à leur utilisation pour les différentes analyses.

Les différentes compositions des formulations d'hydrogels utilisées dans cette étude sont présentées dans le tableau ci-dessous (Tableau II.8).

Tableau II.8 Compositions massiques centésimales des différentes formules des hydrogels.

Composition	Composition des hydrogels (g)				
	Formule 1	**Formule 2**	**Formule 3**	**Formule 4**	**Formule 5**
Paracétamol	0.3	0.3	0.3	0.3	0.3
Alginate de sodium (ALG)	-	1.0	-	2.5	-
Gomme xanthane (GX)	1.5	1.5	1.5	-	-
Gélatine (GEL)	-	-	1.0	-	2.5
Stevia	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0
Arome de fraise	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0
Colorant Rouge Cochenille A	0.001	0.001	0.001	0.001	0.001
Nipagine (méthyl paraben)	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1
Nipazol (propyl paraben)	0.01	0.01	0.01	0.01	0.01
Eau purifiée QSP 100g	QSP	QSP	QSP	QSP	QSP

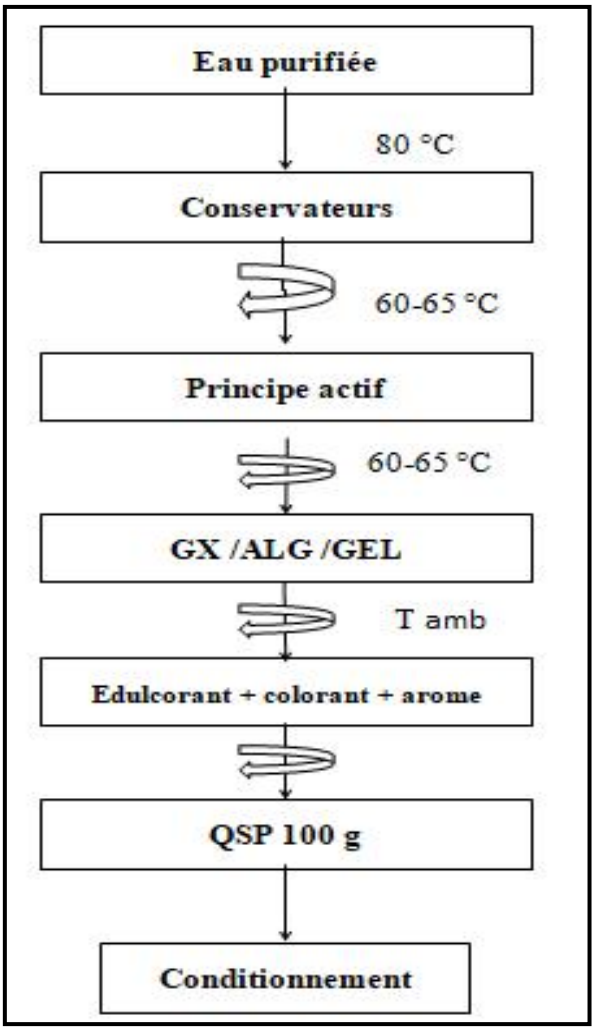


Figure II.7 Procédé de formulation des hydrogels

II.3.3. Contrôle qualité des hydrogels formulés

Les hydrogels formulés, contenant le Paracétamol comme principe actif, à base des biopolymères GX, ALG et GEL, ont été soumis à une série d'analyses de contrôle qualité. Ces évaluations ont porté sur des paramètres physico-chimiques,rhéologiques microbiologiques et biopharmaceutiques. L'objectif était de vérifier la conformité des formulations aux normes en vigueur en matière de stabilité, d'efficacité et de sécurité.

II.3.3.1. Contrôles macroscopiques et organoleptiques

Toutes les formulations préparées ont été soumises à une évaluation macroscopique et organoleptique immédiatement après leur préparation, puis toutes les 24 heures pendant une période de 30 jours. Ces analyses visuelles ont permis d'observer l'aspect général, la couleur, l'odeur éventuelle et l'homogénéité des hydrogels.

Le contrôle macroscopique des hydrogels oraux constitue une étape préliminaire essentielle, permettant d'apprécier leurs propriétés physiques apparentes avant d'effectuer des analyses physico-chimiques plus approfondies.

II.3.3.2. Test d'extrusion des hydrogels

Le test d'extrusion est un paramètre essentiel pour évaluer la facilité d'application et la texture des hydrogels oraux. Il consiste à mesurer la force nécessaire pour extruder l'hydrogel à travers une seringue ou un dispositif simulant les conditions réelles d'administration orale [116]. Cette analyse permet de caractériser plusieurs propriétés fonctionnelles importantes [117] :

L'uniformité de l'extrusion (absence de blocage, séparation de phases ou grumeaux) ;

La douceur et la facilité d'étalement sur la muqueuse buccale ;

La consistance et la cohésion de la formulation.

Le principe repose sur l'application d'une force contrôlée (manuelle ou mécanique) pour faire passer l'hydrogel à travers une ouverture calibrée. La force requise, la distance parcourue ou le volume extrudé par unité de temps sont des indicateurs de la performance du gel [118]. Un hydrogel idéal pour usage orale doit s'extruder facilement, tout en conservant une cohésion suffisante pour éviter tout écoulement indésirable après l'application.

Mode opératoire :

- Une seringue graduée de 5 ml (sans aiguille) est remplie avec 3 g d'hydrogel, en évitant la formation de bulles d'air.
- Le piston est enfoncé de façon uniforme à vitesse constante, manuellement.
- La force nécessaire pour extruder le gel (en g) est mesurée par observation du comportement du produit (facilité de sortie, continuité du flux, texture).
- Le temps d'extrusion du volume de la seringue est noté.
- Le test est répété trois fois pour chaque formulation, et la moyenne des résultats est calculée.

II.3.3.3. Contrôle du pH

La mesure du pH est une étape essentielle dans l'évaluation des hydrogels, car elle peut influencer plusieurs paramètres clés tels que les propriétés physico-chimiques, la stabilité du

principe actif, les caractéristiques rhéologiques ainsi que l'efficacité thérapeutique de la préparation. Cela est particulièrement crucial dans le cas des hydrogels destinés à une application orale, où un pH inapproprié pourrait irriter les muqueuses ou altérer la libération du médicament.

Dans le cadre de cette étude, la détermination du pH des différentes formulations a été effectuée selon un protocole analytique standardisé [119].

Mode opératoire:

- Avant la mesure, chaque hydrogel est soigneusement homogénéisé afin d'assurer une répartition uniforme des composants.
- Le pH-mètre est calibré à l'aide de solutions tampons de référence, de pH 4,00 et 7,00.
- L'électrode est rincée à l'eau distillée, puis délicatement essuyée avec un papier absorbant propre.
- L'électrode est ensuite immergée dans l'échantillon d'hydrogel. La lecture du pH est prise une fois la valeur stabilisée à l'écran.
- Chaque mesure est répétée trois fois pour chaque formulation, et la moyenne des valeurs est calculée.

Les valeurs de pH attendues pour les formulations étudiées doivent se situer dans une plage physiologiquement acceptable, comprise entre 5,0 et 7,0 [119].



Figure II.8 pH-mètre (Metrohm).

II.3.3.4. Contrôle de la conductivité

La mesure de la conductivité est un paramètre important dans la caractérisation des hydrogels oraux, car elle permet d'évaluer la présence et la mobilité des ions dans la formulation. Une conductivité adéquate peut influencer la libération du principe actif, l'interaction avec les muqueuses buccales et la stabilité globale du système. Elle peut également refléter la compatibilité entre les biopolymères et les excipients utilisés.

Mode opératoire :

Les formulations d'hydrogels préparées ont été soumises à une mesure de leur conductivité à l'aide d'un conductimètre (Figure II.9), selon les étapes suivantes :

- Avant la mesure, chaque échantillon a été homogénéisé afin d'assurer une répartition uniforme des composants.
- L'appareil de mesure (conductimètre) a été calibré à l'aide d'une solution étalon de conductivité connue.
- La sonde de conductivité a été soigneusement rincée à l'eau distillée, puis essuyée délicatement avec un papier absorbant propre.
- L'électrode a ensuite été immergée dans l'échantillon d'hydrogel. La valeur de conductivité a été relevée une fois la lecture stabilisée.

- Chaque mesure a été réalisée trois fois, puis la moyenne des trois valeurs a été calculée afin d'assurer la fiabilité des résultats.



Figure II.9 Conductimètre (Wtw Lf197).

II.3.3.5. Titre en principe actif par HPLC

La détermination de la teneur en principe actif (paracétamol) dans les hydrogels a été réalisée par chromatographie liquide à haute performance (HPLC). Cette méthode analytique précise et fiable permet de quantifier avec exactitude la concentration du principe actif dans chaque formulation. Elle est essentielle pour vérifier la conformité des doses, assurer l'uniformité du contenu et garantir l'efficacité thérapeutique des hydrogels. Les analyses ont été effectuées selon un protocole validé, en respectant les normes pharmaceutiques en vigueur.

Principe de l'analyse chromatographique HPLC : La chromatographie liquide à haute performance (HPLC) est une méthode analytique de référence permettant la quantification précise du principe actif contenu dans les hydrogels. Elle repose sur la séparation des composés selon leur affinité différentielle entre une phase stationnaire (colonne C18) et une phase mobile. La détection s'effectue par spectrophotométrie UV à une longueur d'onde spécifique au paracétamol.

L'extraction du principe actif est réalisée selon un protocole optimisé incluant la dilution de l'hydrogel, une agitation dans un solvant approprié, suivie d'une centrifugation et d'une filtration [120].

La méthode HPLC a été validée conformément aux recommandations ICH [121], en évaluant les critères suivants :

– Spécificité,

– Linéarité ($R^2 > 0,999$),

– Précision (RSD < 2 %),

– Exactitude (entre 98 et 102 %).



Figure II.10 Appareil de Chromatographie HPLC (Shimadzu Prominence-I LC-2030 Plus).

Mode opératoire

- **Préparation de la solution standard :** Pour préparer la solution standard, on commence par peser précisément 15 mg de paracétamol standard de référence, que l'on introduit dans une fiole jaugée de 50 ml. On dissout ensuite cette quantité de paracétamol dans la phase mobile (Eau / Méthanol : (3V : 1V) soit (75 % - 25 %)), puis on complète jusqu'au trait de jauge avec le même solvant. À partir de cette solution, on prélève 5 ml que l'on transfère dans une fiole jaugée de 25 ml. Cette dernière est ensuite complétée jusqu'au trait de jauge avec le même solvant afin d'obtenir la solution standard finale.

- **Préparation de la solution échantillon :** Pour la préparation de la solution échantillon, on prélève 5 g de l'échantillon d'hydrogel à analyser et on les introduit dans une fiole jaugée de 50 ml. Après dissolution, on complète le volume jusqu'au trait de jauge avec le même solvant. Ensuite, on prélève 5 ml de cette solution que l'on verse dans une fiole jaugée de 25 ml. On complète à nouveau jusqu'au trait de

jauge avec le même solvant. La solution obtenue est ensuite centrifugée afin d'éliminer les particules éventuelles avant l'analyse chromatographique

Le titre en paracétamol dans le mélange final (exprimé en mg/g) est calculé à l'aide de la formule suivante :

$$T\ (mg/g) = [S\ (e) / S\ (st)] \times [C\ (st) / C\ (e)] \times P\ (st) \qquad \text{Eq (01)}$$

Où :

d) T : Titre du paracétamol dans le mélange final, en mg/g
e) S(e) : Surface (aire sous la courbe) de la substance à examiner
f) S (st) : Surface du standard de référence
g) P (st) : Puissance du standard de référence, en mg/mg
h) C (st) : Concentration du standard de référence, en mg/g
i) C(e) : Concentration de l'échantillon, en mg/g

II.3.3.6. Analyse rhéologique des hydrogels

L'analyse rhéologique est essentielle pour caractériser les propriétés mécaniques des hydrogels, notamment leur comportement sous contrainte et leur stabilité dans le temps. Ces propriétés déterminent la maniabilité, l'étalement, la rétention sur la muqueuse et la libération du principe actif**,** qui sont cruciales pour une utilisation efficace en voie orale**.**

Les hydrogels destinés à l'administration orale doivent présenter un comportement viscoélastique optimal**,** c'est-à-dire suffisamment fluides pour être appliqués facilement sur la muqueuse, tout en restant adhésifs et cohésifs pour résister à l'élimination par la salive ou les mouvements de la cavité orale.

Le choix des biopolymères influence fortement les propriétés rhéologiques. Ainsi, les polymères naturels comme la gomme xanthane, l'alginate de sodium ou la gélatine apportent une bonne bioadhésion et une viscosité modulable, tout en étant biodégradables et biocompatibles**.**

- **Principe :** L'étude rhéologique repose sur l'application de contraintes ou de déformations contrôlées à un échantillon afin d'observer sa réponse mécanique. Elle permet d'évaluer sa viscosité, sa résistance à l'écoulement, ainsi que la stabilité du réseau polymère**.**

Mode opératoire : L'étude rhéologique a été effectuée à l'aide d'un rhéomètre Anton Paar (Figure II.11) équipé d'une géométrie cône-plan CP60 (angle de 1°, diamètre de 60 mm), permettant une évaluation précise des propriétés mécaniques des hydrogels à deux températures : 25 ± 0,5 °C (température ambiante) et 37 ± 0,5 °C (température physiologique) [122,123].

1. **Préparation et mise en place de l'échantillon :**

- Une petite quantité d'hydrogel a été déposée délicatement au centre du plateau inférieur pour garantir un contact homogène entre l'échantillon et les surfaces de mesure.
- La géométrie a ensuite été abaissée lentement jusqu'à atteindre l'écartement prédéfini, en veillant à maintenir une force normale inférieure à 0,5 N, afin d'éviter toute déformation mécanique excessive du gel.

2. **Conditions expérimentales :**

- L'analyse a été réalisée en régime de cisaillement continu, avec une variation contrôlée du taux de cisaillement ($\dot{\gamma}$) sur une plage allant de 0,001 s^{-1} à 1000 s^{-1}.
- La viscosité apparente (η_{app}) a été mesurée en fonction de ce taux de cisaillement, permettant l'établissement des courbes d'écoulement représentatives du comportement rhéologique des hydrogels.

3. **Traitement des données :**

- Les données obtenues ont été traitées à l'aide du logiciel Rheo Plus US200 version 3.40, permettant une visualisation graphique et une analyse comparative de la viscosité des différentes formulations étudiées.



Figure II.11 Mesure de la Rhéologie (Anton Paar).

II.3.3.7. Test de dissolution in vitro

La dissolution des hydrogels repose sur la désintégration progressive de leur réseau polymérique tridimensionnel, sous l'effet de stimuli tels que les variations de pH, de température, de force ionique ou par des mécanismes chimiques [124]. Ce processus implique la rupture des liaisons croisées (physiques ou covalentes) et la désagrégation des chaînes polymères dans le milieu aqueux, entraînant la libération contrôlée ou rapide du principe actif [125].

La cinétique de dissolution dépend fortement de la nature des polymères utilisés, du degré de réticulation, de la porosité du réseau, ainsi que des interactions solvant-polymère [126]. Par exemple, les hydrogels sensibles au pH peuvent se désintégrer plus rapidement en milieu basique, sous l'effet d'une répulsion électrostatique accrue entre les chaînes ionisées [127].

Mode opératoire

- La libération in vitro du paracétamol à partir des formulations d'hydrogels a été étudiée à l'aide d'un appareil de dissolution (dissolu-test).
- Le milieu de dissolution utilisé était une solution tampon simulant le fluide gastrique sans enzyme (pH = 1,2), à un volume fixe de 900 ml**.**
- Pour chaque test, 3 g d'hydrogel ont été introduits dans le milieu à 37 ± 0,5 °C**,** avec une vitesse d'agitation de 75 tr/min**.**

- Des échantillons de 5 ml ont été prélevés à des intervalles de temps réguliers (toutes les 10 minutes) jusqu'à 60 minutes. Après chaque prélèvement, un volume équivalent de tampon frais a été ajouté pour maintenir le volume constant.
- L'absorbance de chaque échantillon a été mesurée à 243 nm à l'aide d'un spectrophotomètre UV-Vis, et la concentration en paracétamol a été déterminée par comparaison avec une courbe d'étalonnage**.**
- Chaque test a été réalisé trois fois, et les résultats ont été exprimés en pourcentage cumulé de libération du principe actif en fonction du temps.



Figure II.12 Appareil de dissolution dissolu-test (Sotax At7).

Dosage du principe actif par Spectrophométrie UV-Vis : Le dosage du paracétamol libéré lors des tests de dissolution a été réalisé par spectrophotométrie UV-Visible, une méthode rapide, sensible et fiable pour la quantification des principes actifs. Le paracétamol présente une absorption maximale (λ_{max}) à 243 nm dans le milieu de dissolution utilisé (tampon à pH 1,2). Les absorbances des échantillons prélevés ont été mesurées à cette longueur d'onde, et les concentrations correspondantes ont été déterminées par interpolation sur une courbe d'étalonnage préalablement établie avec des solutions standards de concentrations connues. Cette méthode permet de suivre la cinétique de libération du principe actif à partir des hydrogels au cours du temps.

Courbe d'étalonnage du Paracétamol par spectrophotométrie UV-Vis : Pour l'établissement de la courbe d'étalonnage, 100 mg de paracétamol ont d'abord été dissous dans 10 ml de méthanol, puis le volume a été ajusté à 100 ml avec de l'eau distillée. Ensuite, 10 ml de cette solution mère ont été prélevés et dilués à 100 ml avec le milieu de dissolution utilisé (tampon à pH 1,2). À partir de cette solution intermédiaire, une dilution a été réalisée en prélevant 1 ml, porté à 100 ml avec le même tampon (pH 1,2), pour obtenir une solution à 1 µg/ml.

Une série de dilutions successives a permis de préparer des solutions standards aux concentrations suivantes : 2 µg/ml, 4 µg/ml, 6 µg/ml, 8 µg/ml et 10 µg/ml. L'absorbance de chaque solution a été mesurée à 243 nm à l'aide d'un spectrophotomètre UV-Vis (modèle Lambda 25). La courbe d'étalonnage a ensuite été tracée en représentant l'absorbance en fonction de la concentration du paracétamol, ce qui permet de vérifier la linéarité de la réponse optique et d'interpréter les résultats des tests de dissolution [128].

II.3.3.8. Contrôle de la qualité microbiologique des hydrogels

Le contrôle microbiologique des hydrogels oraux est une étape essentielle pour garantir leur innocuité, leur stabilité et leur conformité réglementaire. Étant destinés à une application sur les muqueuses orales, ces produits doivent présenter une charge microbienne minimale**,** exempte de tout microorganisme pathogène**,** afin d'éviter tout risque d'infection ou de dégradation du produit.

Le test vise à dénombrer les germes aérobies totaux (DGAT)**,** les levures et moisissures (DMLT)**,** ainsi qu'à détecter la présence de germes pathogènes spécifiques**,** notamment *Escherichia coli*, *Staphylococcus aureus* et *Pseudomonas aeruginosa*. Ce contrôle est réalisé selon les exigences de la Pharmacopée européenne [119]**.**

Mode opératoire

- ***Jour 1 : Préparation de l'échantillon***

1. Prélever 10 g d'hydrogel et les introduire dans 90 mldesolution tampon peptonée au chlorure de sodium (pH 7).
2. Agiter vigoureusement pour homogénéiser et obtenir la solution A.
3. Réaliser les ensemencements suivants :

- 1 ml de la solution A sur boîte de gélose soja agar, incubée 3 à 5 jours à 35 °C, pour le dénombrement des germes aérobies totaux (DGAT).
- 1 ml de la solution A sur boîte de gélose Sabouraud agar**,** incubée 5 à7 jours à 25 °C, pour le dénombrement des levures et moisissures (DMLT)**.**
- 10 ml de la solution A sont transférés dans 90 ml de bouillon soja-peptone (milieu d'enrichissement), incubés 24 h à 35 °C, pour la recherche de germes pathogènes spécifiques**.**

- ***Jour 2 : Détection des germes pathogènes***

À partir du bouillon enrichi :

- Ensemencer sur gélose Mannitol-sel, avecincubation 24 h à 35 °C pour *Staphylococcus aureus*.
- Ensemencer sur gélose Cetrimide**,** avec incubation 24 h à 35 °C pour *Pseudomonas aeruginosa*.
- Ajouter 1 mL du bouillon enrichi à 9 mL de bouillon MacConkey, incubé 24 h à 42 °C**,** pour la détection d'Escherichia *coli*.

- ***Jour 3 : Confirmation***

- Ensemencer sur gélose MacConkey (MCA) à partir du bouillon sélectif incubé la veille.
- Incuber 24 h à 35 °C pour observer la croissance caractéristique d'*Escherichia coli*.

Les résultats sont interprétés selon les limites établies par la Pharmacopée Européenne [119] pour les formes orales non stériles :

- Germes aérobies totaux (DGAT): ≤ 100 UFC/g
- Levures et moisissures(DMLT) : ≤ 10 UFC/g
- Absence obligatoire*d'E.coli*, *S. aureus*, *P. aeruginosa* dans 1 g ou 10 g d'échantillon selon la classe du produit.

II.4. CONCLUSION

Ce chapitre a présenté de manière détaillée les réactifs et équipements utilisés, ainsi que les différentes méthodes analytiques mises en œuvre au cours des phases expérimentales. Il a également décrit les modes opératoires appliqués pour la préparation des hydrogels, en plus des tests de contrôle physico-chimiques, rhéologiques et pharmaco-techniques réalisés. L'ensemble de ces étapes vise à garantir la conformité des formulations à base de Paracétamol aux normes exigées pour une administration thérapeutique par voie orale. Les résultats obtenus seront exposés et analysés dans le chapitre suivant.

CHAPITRE III
RESULTATS ET DISCUSSIONS

III.1. INTRODUCTION

L'objectif principal de ce travail est de développer des hydrogels pédiatriques à administration orale, faciles à utiliser, assurant à la fois la stabilité du principe actif et une libération contrôlée, tout en respectant les normes de qualité pharmaceutique.

Ce chapitre présente et analyse les résultats obtenus au cours des différentes étapes expérimentales. Il met en lumière les propriétés physico-chimiques, rhéologiques et pharmaco-techniques des formulations à base de paracétamol, dans le but d'évaluer leur adéquation à un usage thérapeutique par voie orale.

Les résultats sont discutés de manière claire et structurée, afin d'interpréter les performances des hydrogels développés et de dégager des conclusions pertinentes quant à leur potentiel d'application en pédiatrie.

III.2. RESULTATS ET DISCUSSIONS

III.2.1. Préformulation

La phase de préformulation constitue une étape essentielle dans le développement des formes pharmaceutiques, permettant d'anticiper d'éventuelles incompatibilités entre le principe actif et les excipients. Dans cette section, l'analyse par spectroscopie infrarouge à transformée de Fourier (FTIR) a été réalisée afin de détecter d'éventuelles interactions physico-chimiques entre le paracétamol et les polymères utilisés dans la formulation des hydrogels. Cette évaluation vise à garantir la stabilité du principe actif au sein de la matrice formulée et à orienter le choix des excipients les plus appropriés.

III.2.1.1 Evaluation des interactions Principe actif/ Excipient par FTIR

La spectroscopie FTIR constitue une méthode de choix pour identifier les groupements chimiques et les principales fonctions organiques d'une molécule. Elle permet également d'étudier la compatibilité d'un principe actif (PA) avec divers excipients. Une analyse spectroscopique par FTIR a été réalisée sur le paracétamol PA, la GX, l'ALG, la GEL, ainsi que sur les mélanges physiques de PA/GX, PA/ALG, PA/GEL, PA/GX/ALG et PA/GX/GEL.

Les spectres FTIR ont été enregistrés dans l'intervalle 4000 400 cm^{-1}. Les spectres FTIR obtenus sont présentés dans les figures III.1 et III.2 et III.3.

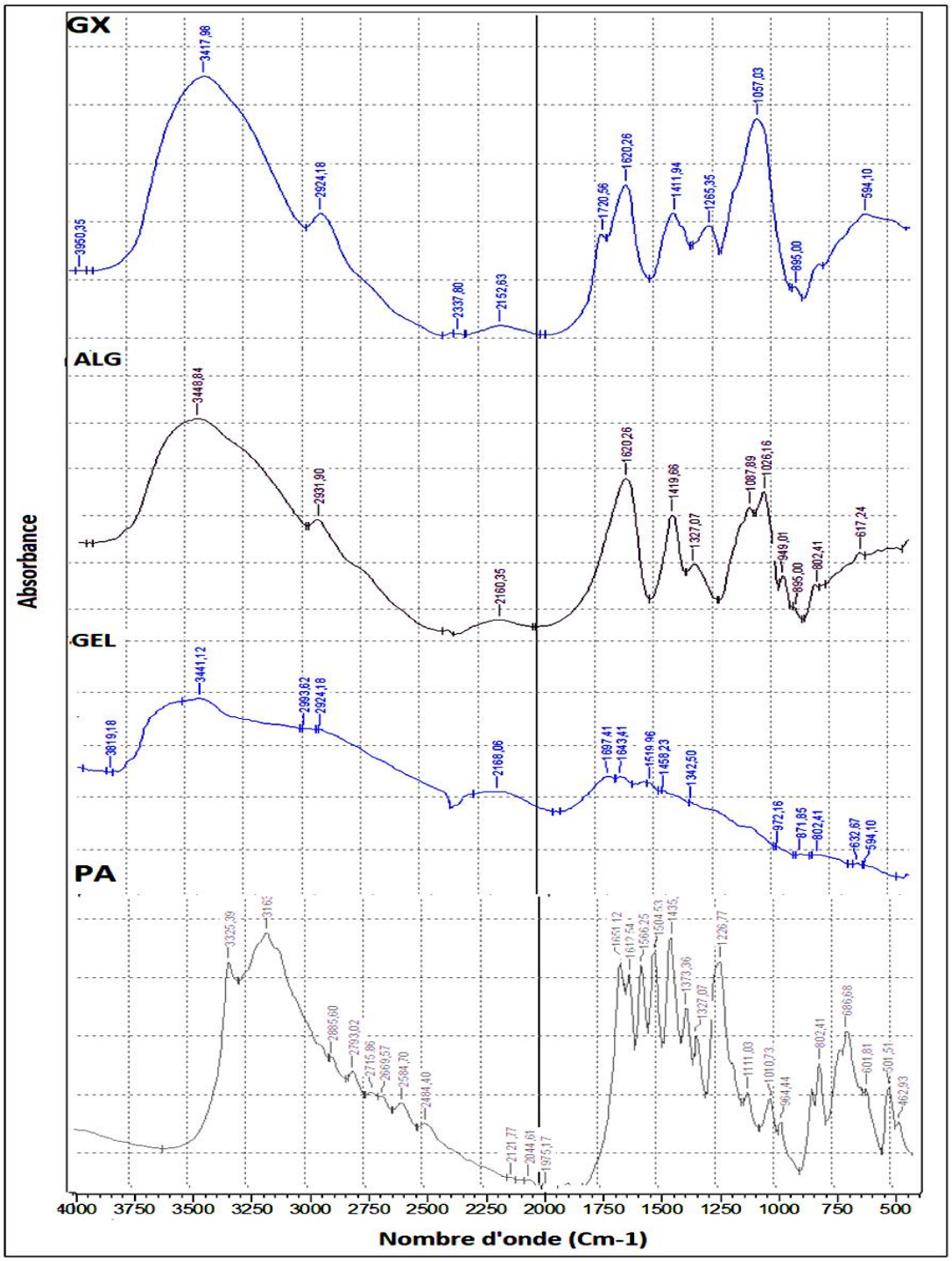


Figure III.1 Spectres FTIR du Paracétamol (PA) et des excipients GEL, ALG et GX.

Le spectre FTIR du PA présente les pics caractéristiques du principe actif (Figure III.1). La large bande observée entre 3350 et 3250 cm^{-1} est attribuée à la vibration d'élongation du groupement hydroxyle –OH de nature phénolique. Le pic centré autour de 3163 cm^{-1} correspond aux vibrations d'élongation de la liaison N–H de l'amide. La région comprise entre 2885.60 et 2484.40 cm^{-1} met en évidence les vibrations d'élongation des liaisons –C–H aromatiques et aliphatiques. Le pic intense à 1651.12 cm^{-1} est associé à la vibration d'élongation du groupement carbonyle C=O (amide I). Les bandes à 1592 cm^{-1} et 1545 cm^{-1} sont attribuées aux vibrations des cycles aromatiques C=C, tandis que la bande à 1435 cm^{-1} est liée à la déformation de la liaison N–H (amide II). Les vibrations secondaires, telles que celles de la liaison C–N, apparaissent à 1327.07 cm^{-1}, et les bandes situées entre 1220 et 1160 cm^{-1} sont caractéristiques des vibrations d'élongation des liaisons C–O.

En complément de cette analyse, le spectre FTIR de la gomme xanthane (GX) présente également des bandes caractéristiques une large bande observée autour de 3417.98 cm^{-1} est attribuée à la vibration d'élongation des groupements hydroxyles O–H (Figure III.1). La bande située à 2924.18 cm^{-1} correspond aux vibrations d'élongation des liaisons C–H des groupes CH_2, caractéristiques de chaînes aliphatiques. Le pic observé à 1720.56 cm^{-1} est associé à la vibration d'élongation de la liaison C=O des groupements esters. La bande à 1620.26 cm^{-1} révèle également une vibration d'élongation de la liaison C=O, pouvant résulter de groupes carbonyles libres ou engagés dans des interactions hydrogène. Le pic situé à 1411.94 cm^{-1} est attribué à la vibration de C–OH, tandis que la bande à 1265.35 cm^{-1} indique la présence de la fonction O–C=O, typique des esters ou carboxylates. Enfin, la bande à 1057.03 cm^{-1} correspond aux vibrations d'élongation de la liaison C–O.

Le spectre FTIR de l'alginate de sodium (ALG) révèle des bandes caractéristiques de sa structure polysaccharidique (Figure III.1). La large bande à 3448.84 cm^{-1} est attribuée à la vibration d'élongation des groupements O–H. La bande à 2931.90 cm^{-1} correspond aux vibrations d'élongation des liaisons C–H des groupes méthylène. Une bande intense à 1620.26 cm^{-1} reflète la vibration asymétrique de la liaison C=O des groupes carboxylates ($–COO^-$), tandis que celle à 1419.66 cm^{-1} correspond à la vibration symétrique des mêmes groupes, indiquant leur forme salifiée (Na^+). Enfin, les bandes à 1087.88 cm^{-1} et 1026.16 cm^{-1} sont caractéristiques des vibrations C–O–C et C–O, signatures des cycles pyranosiques et des ponts éther du squelette polysaccharidique.

Enfin, le spectre FTIR de la gélatine (GEL) complète cette étude en mettant en évidence une large bande observée autour de 3441,12 cm^{-1}, attribuée à la vibration d'élongation des groupements hydroxyles O–H et des liaisons N–H, caractéristiques des fonctions amines et alcool/amide de la gélatine (Figure III.1). Les bandes situées à 2993,62 cm^{-1} et 2924,18 cm^{-1} correspondent aux vibrations d'élongation des liaisons C–H des groupes CH_2, typiques des chaînes aliphatiques. Un pic à 1697,41 cm^{-1} est associé à la vibration d'élongation de la liaison C=O (amide I), tandis que la bande à 1643,41 cm^{-1} reflète également une vibration d'élongation de la liaison C=O, pouvant provenir de groupes carbonyles libres ou engagés dans des interactions hydrogène. Le pic à 1519,39 cm^{-1} est attribué à la vibration de déformation N–H (amide II). La bande à 1342,50 cm^{-1} indique la présence de la fonction C–N ou de la déformation N–H (amide III).

Les mêmes pics attribués aux fonctions caractéristiques du PA ont été retrouvés dans les spectres des mélanges physiques du principe actif avec les polymères GX, ALG et GEL, comme illustré sur la figure III.2 et III.3. Ces résultats impliquent que le PA n'a montré aucune interaction chimique avec les excipients utilisés lors de la formulation, et que ces derniers peuvent être considérés comme inertes vis-à-vis du principe actif. Ces polymères sont donc appropriés pour être utilisés comme excipients dans la formulation d'hydrogels destinés à l'administration orale de paracétamol.

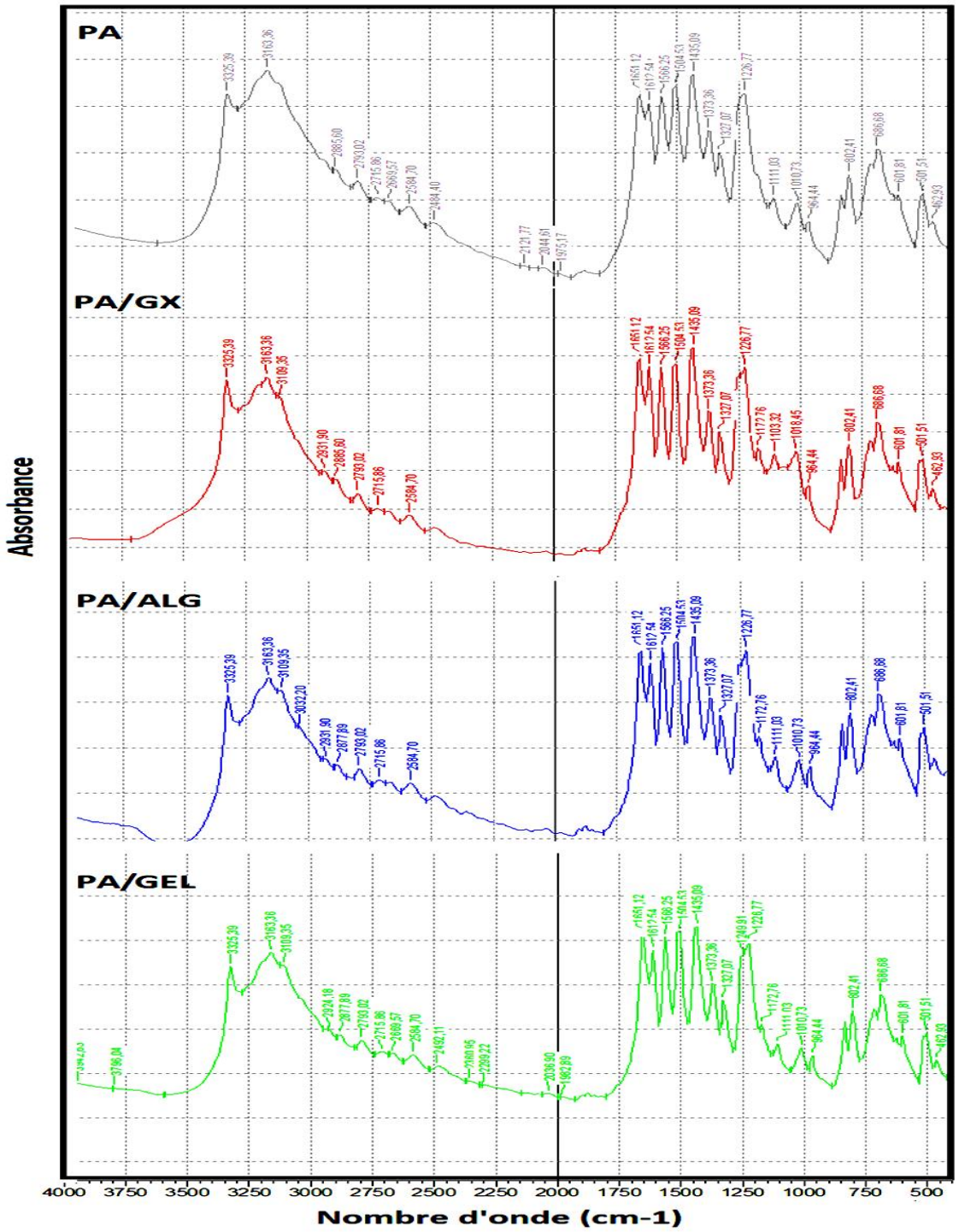


Figure III.2 Spectres FTIR du Paracétamol (PA) et des mélanges physiques (PA/GX), (PA/ALG) et (PA/GEL).

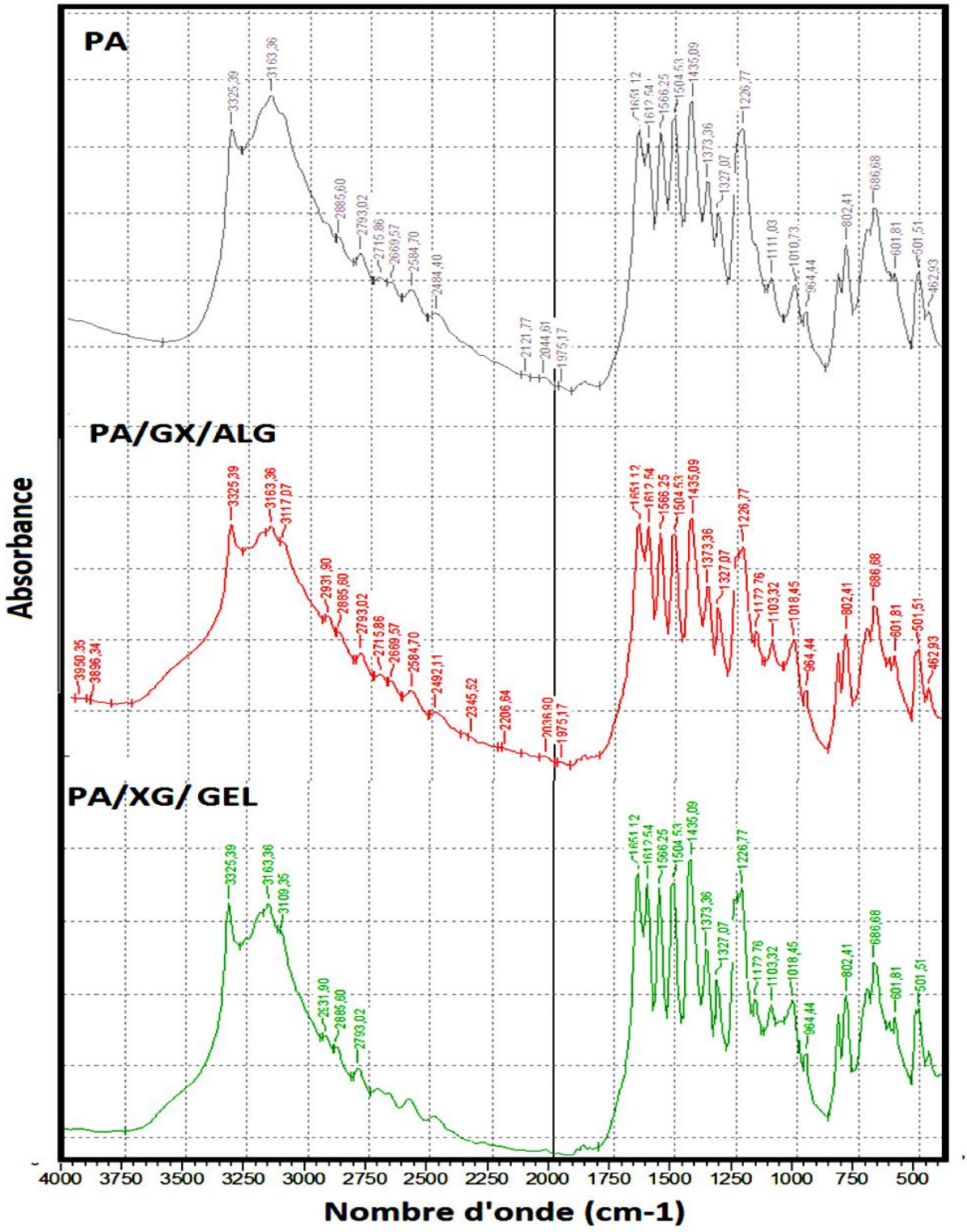


Figure III.3 Spectres FTIR du Paracétamol (PA) et des mélanges physiques (PA/GX/ALG) et (PA/GX/GEL).

III.2.2. Formulation

Les hydrogels médicamenteux ont été préparés selon un protocole structuré incluant la dissolution des conservateurs dans de l'eau chaude, l'incorporation du paracétamol à 60 °C, puis l'ajout des biopolymères gélifiants (gomme xanthane, alginate de sodium ou gélatine). Après homogénéisation, des excipients organoleptiques (stévia, arôme, colorant) ont été ajoutés.

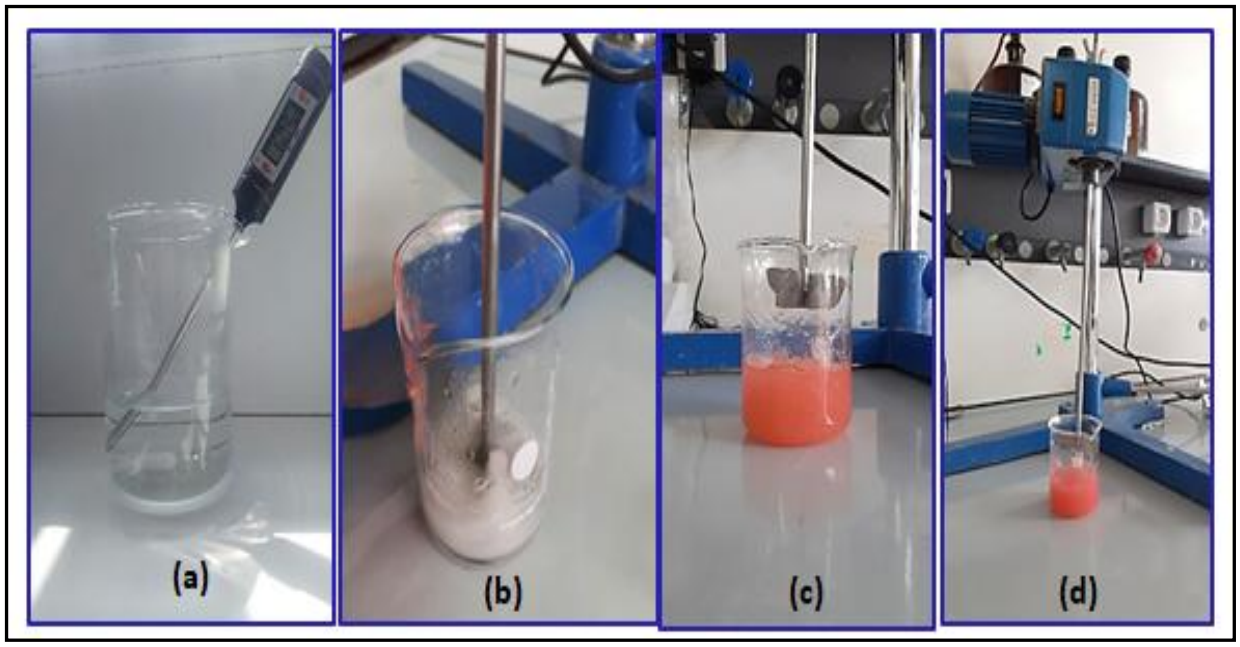


Figure III.4 Procédé de formulation des hydrogels: **(a)** Ajout du PA, **(b)** Ajout des biopolymères, **(c)** Ajout de l'édulcorant, le colorant et l'arôme, **(d)** Homogénéisation.

Les formulations obtenues ont ensuite été conditionnées dans des contenants stériles et conservées à température ambiante. Cinq formules distinctes ont été élaborées selon les compositions indiquées dans le tableau III.1.

Tableau III.1 Compositions massiques centésimales des différentes formules des hydrogels.

Composition	Composition des hydrogels (g)				
	F 1	**F 2**	**F 3**	**F 4**	**F 5**
Paracétamol	0.3	0.3	0.3	0.3	0.3
Alginate de sodium (ALG)	-	1.0	-	2.5	-
Gomme xanthane (GX)	1.5	1.5	1.5	-	-
Gélatine (GEL)	-	-	1.0	-	2.5
Stevia	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0
Arome de fraise	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0
Colorant Rouge Cochenille A	0.001	0.001	0.001	0.001	0.001
Nipagine (méthyl paraben)	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1
Nipazol (propyl paraben)	0.01	0.01	0.01	0.01	0.01
Eau purifiée QSP 100g	QSP	QSP	QSP	QSP	QSP

III.2.3. Contrôle qualité des hydrogels formulés

Les hydrogels formulés ont été caractérisés à l'aide de différentes méthodes analytiques. Ces évaluations visent à vérifier leur conformité aux critères requis pour une administration par voie orale, en termes de stabilité, homogénéité, texture, et libération du principe actif. L'objectif est de s'assurer de la qualité pharmaceutique des formulations développées et de leur aptitude à un usage thérapeutique efficace et sécurisé.

III.2.3.1. Contrôles macroscopiques et organoleptiques

Les contrôles macroscopiques et organoleptiques représentent une première étape essentielle dans l'évaluation de la qualité d'une formulation pharmaceutique. Ils permettent d'apprécier l'aspect général des hydrogels (couleur, homogénéité, présence éventuelle de grumeaux ou de particules), ainsi que leurs caractéristiques sensorielles telles que l'odeur et la texture.

Ces critères, bien que qualitatifs, jouent un rôle important dans l'acceptabilité du produit, notamment en pédiatrie où la tolérance organoleptique est déterminante pour l'observance du

traitement. Les résultats obtenus pour les cinq formulations (F1-F5) obtenues sont présentés et discutés ci-dessous.

Après 24 heures de formulation, l'aspect des hydrogels à base de biopolymères est présenté dans la figure III.5. Toutes les préparations présentent une couleur rouge rosée uniforme, témoignant d'une bonne dispersion des composants au sein de la matrice gélifiée. L'arôme de fraise incorporé a été perçu de manière constante dans l'ensemble des échantillons, ce qui traduit une bonne homogénéité organoleptique.

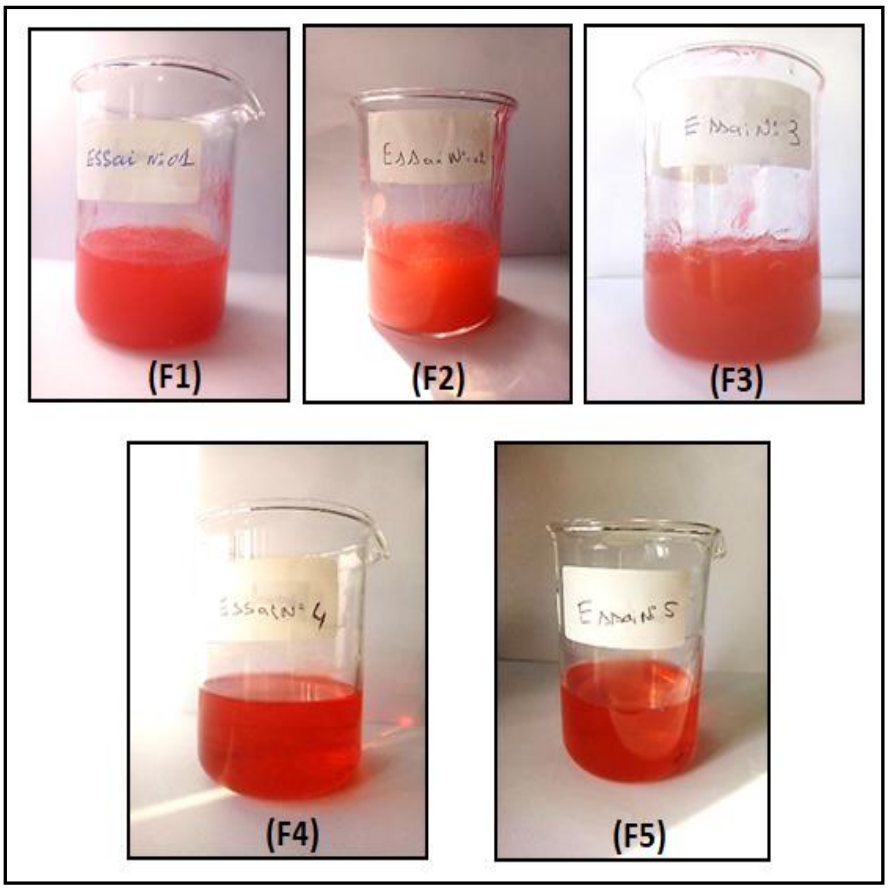


Figure III.5 Aspect macroscopique des hydrogels formulés :
F1 (GX, 1.5%), **F2** (GX/ALG, 1.5% /1%), **F3** (GX/GEL, 1.5% /1%),
F4 (ALG, 2.5%], **F5** (GEL, 2.5%).

La consistance gélifiée des formulations varie en fonction de la nature et de la concentration des biopolymères utilisés. Les formulations F1, F2 et F3, formulées respectivement à base de GX, d'un mélange GX/ALG, et GX/GEL, présentent une texture homogène, bien structurée, visqueuse et fortement gélifiée. Ces caractéristiques traduisent l'excellente capacité de réticulation et la forte viscosité de la gomme xanthane. En revanche, les formulations F4 et F5, contenant uniquement de l'ALG ou de la GEL, présentent une texture plus fluide, indiquant une capacité de structuration moins marquée en l'absence de synergie polymérique.
L'examen macroscopique confirme l'homogénéité visuelle de toutes les formulations. Aucun précipité, agrégat ni séparation de phase n'a été observé après 24 heures, ce qui atteste d'une bonne stabilité initiale des systèmes gélifiés.
Après un mois de conservation, les observations révèlent une excellente stabilité organoleptique. Les couleurs initiales ont été parfaitement conservées, l'odeur de fraise est restée inchangée et les textures sont demeurées stables. De plus, aucune altération physique, telle que la formation d'agrégats, de précipités ou de déphasage, n'a été constatée. Ces résultats témoignent d'une bonne stabilité physique et organoleptique des formulations, critère essentiel pour assurer l'acceptabilité sensorielle de ces hydrogels destinés à une administration orale en pédiatrie.

III.2.3.2. Test d'extrusion des hydrogels

L'extrudabilité des hydrogels a été évaluée afin d'estimer la force manuelle nécessaire à leur administration orale, en particulier chez l'enfant. Le test a été réalisé à l'aide d'une seringue graduée de 5 ml (sans aiguille), remplie avec 3 g de chaque formulation, en prenant soin d'éliminer les bulles d'air. Le piston a été enfoncé manuellement de manière constante, et deux paramètres ont été évalués :

- **La force d'extrusion estimée visuellement** (facilité de sortie, continuité du flux, homogénéité de la texture) ;
- **Le temps d'extrusion** (en secondes) mesuré pour vider complètement le contenu de la seringue.

Le test a été répété trois fois pour chaque formulation, et les moyennes ont été calculées pour une meilleure fiabilité. Les résultats sont présentés dans le tableau III.2.

Tableau III.2 Résultats du test d'extrusion des hydrogels (F1-F5).

Formule	Facilité d'extrusion	Texture	Temps (s)
F1	Facile	Homogène, gélifiée	(22.5 ± 3.2)
F2	Facile	Structurée, visqueuse et fortement gélifiée	(28.58 ± 4.6)
F3	Facile	Structurée, visqueuse et fortement gélifiée	(28.78 ± 2.5)
F4	Très facile	Homogène, très fluide	(12.58 ± 2.8)
F5	Très facile	Homogène, très souple	(10.68 ± 3.8)

Le test d'extrusion a permis d'évaluer la maniabilité des différentes formulations d'hydrogels à travers la facilité d'expulsion du gel depuis une seringue graduée. Les résultats montrent une variation notable des temps d'extrusion en fonction de la composition des formulations, en lien direct avec la nature et la concentration des biopolymères utilisés (Figure III.6).

Les formulations F2 et F3, respectivement composées de gomme xanthane/alginate de sodium et gomme xanthane/gélatine, ont présenté les temps d'extrusion les plus élevés (environ 28 secondes). Cette lenteur d'extrusion témoigne d'une viscosité élevée et d'une forte cohésion de la matrice gélifiée, résultat de l'interaction synergique entre les polymères. En particulier, la gomme xanthane, un polysaccharide anionique à structure ramifiée, est reconnue pour sa capacité à former des gels très visqueux, grâce à ses propriétés de réticulation et d'absorption d'eau. Lorsqu'elle est associée à l'alginate ou à la gélatine, elle favorise la formation d'un réseau polymérique dense et structuré, limitant le flux et augmentant la résistance mécanique du gel à l'extrusion.

À l'opposé, les formulations F4 (alginate seul) et F5 (gélatine seule) ont montré les temps d'extrusion les plus faibles (10 à 12 secondes), révélant une consistance plus fluide. Cette faible viscosité peut être attribuée à l'absence d'interaction synergique entre polymères, ce qui conduit à la formation d'un réseau moins dense et moins réticulé. Bien que l'alginate de sodium possède un bon pouvoir gélifiant en présence de cations divalents (comme Ca^{2+}), son utilisation seule, sans agent de réticulation, limite sa capacité à former un gel ferme.

La formulation F1, contenant uniquement de la gomme xanthane, présente un temps d'extrusion intermédiaire (22.5 secondes), traduisant une viscosité modérée. Cela confirme le rôle central de la gomme xanthane dans l'augmentation de la résistance à l'écoulement, même sans combinaison avec d'autres polymères.

Ces résultats démontrent que la viscosité élevée des formulations F2 et F3 est un critère recherché pour une administration par voie orale, car elle assure une meilleure adhésion à la muqueuse orale, une libération prolongée du principe actif, et une expérience sensorielle plus favorable. Un gel trop fluide risquerait de s'écouler rapidement de la cavité buccale, réduisant son efficacité thérapeutique et sa stabilité locale. Ainsi, les formulations hautement gélifiées à base de gomme xanthane apparaissent les plus prometteuses pour le développement d'hydrogels pédiatriques à administration orale.

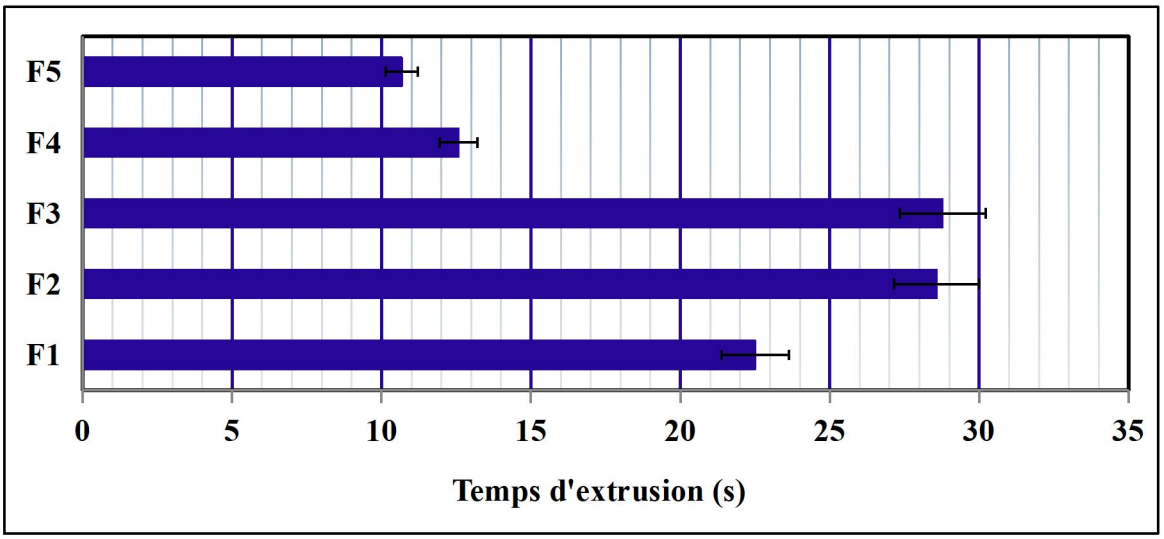


Figure III.6 Résultats du test d'extrusion des hydrogels (F1-F5).

III.2.3.3. Contrôle du pH

Les mesures de pH ont été effectuées à une température contrôlée de 23,5 °C. Les résultats, présentés dans la figure III.7, indiquent que les valeurs de pH des hydrogels formulés varient entre 5.03 et 6,86. Les formulations F1 à F4 présentent un pH quasi neutre, tandis que F5, avec une valeur de 6,86, se situe au plus proche de la neutralité.

Ces valeurs sont considérées compatibles avec une administration par voie orale, dans la mesure où elles respectent les limites physiologiquement acceptables pour la cavité buccale,

généralement comprises entre 5,0 et 7,0 [119]. En dessous de ce seuil, une acidité excessive peut provoquer des irritations des muqueuses ou une déminéralisation de l'émail dentaire, tandis qu'un pH trop basique peut également entraîner une altération de la flore buccale. Ainsi, les pH obtenus pour l'ensemble des formulations suggèrent une bonne tolérance orale, renforçant la pertinence pharmaceutique des systèmes gélifiés développés.

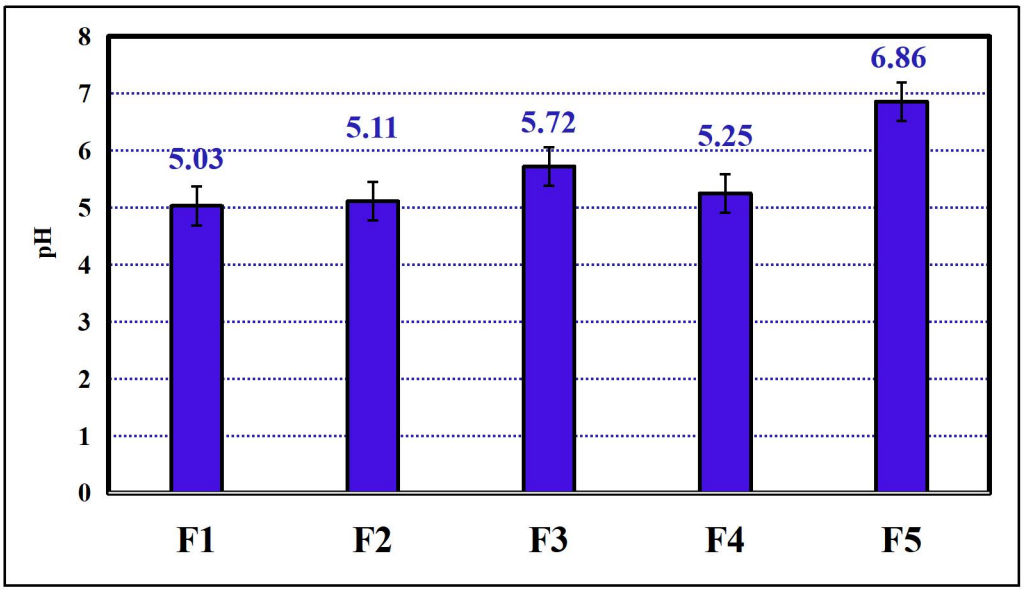


Figure III.7 Résultats de pH des hydrogels formulés (F1-F5).

III.2.3.4. Contrôle de la conductivité

La conductivité électrique des hydrogels formulés a été mesurée à une température contrôlée de 22,1 °C. Les résultats, illustrés dans la figure III.8, montrent des valeurs comprises entre 584 µS/cm (formulation F5) et 4460 µS/cm (formulation F4). Cette variation notable reflète les différences de composition ionique entre les formulations.

La formulation F4 présente la conductivité la plus élevée, attribuée à sa forte concentration en ions sodium, issus de l'alginate de sodium, un polymère naturellement anionique connu pour sa bonne solubilité et dissociation ionique en solution aqueuse. La formulation F2, contenant à la fois de l'alginate de sodium et de la gomme xanthane, affiche également une conductivité relativement élevée (2290 µS/cm), témoignant d'une dissociation ionique significative.

Toutefois, la présence de gomme xanthane, un biopolymère faiblement ionisable, tend à modérer cette conductivité en limitant la mobilité des ions.

En revanche, les formulations F1, F3 et F5 présentent des conductivités inférieures à 1000 µS/cm, suggérant une faible teneur en espèces ioniques mobiles. Cette faible conductivité peut être liée à l'absence de sels ionisables ou à la prédominance de biopolymères peu dissociés, tels que la gélatine ou la gomme xanthane seule. Ces différences de conductivité sont indicatives du comportement électrolytique propre à chaque matrice polymérique, influençant potentiellement la libération du principe actif et la stabilité de la formulation.

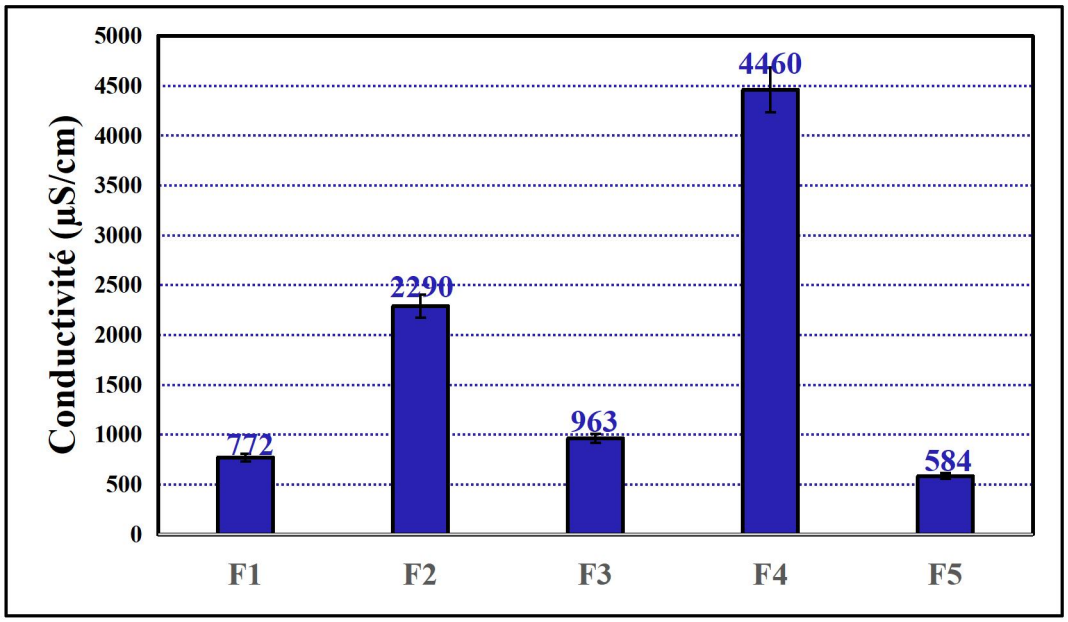


Figure III.8 Résultats de la conductivité des hydrogels formulés (F1-F5).

III.2.3.5. Titre en principe actif par HPLC

L'identification du paracétamol dans les hydrogels formulés (F1 à F5) a été effectuée par analyse chromatographique HPLC (Figure III.9). Les chromatogrammes obtenus révèlent des temps de rétention identiques entre le paracétamol étalon et celui détecté dans les échantillons, confirmant l'identité du principe actif dans chaque formulation. Chaque échantillon a été injecté à trois reprises, et les résultats ont montré des pics reproductibles avec une excellente

superposition des signaux, mettant en évidence la répétabilité de la méthode et sa spécificité analytique.

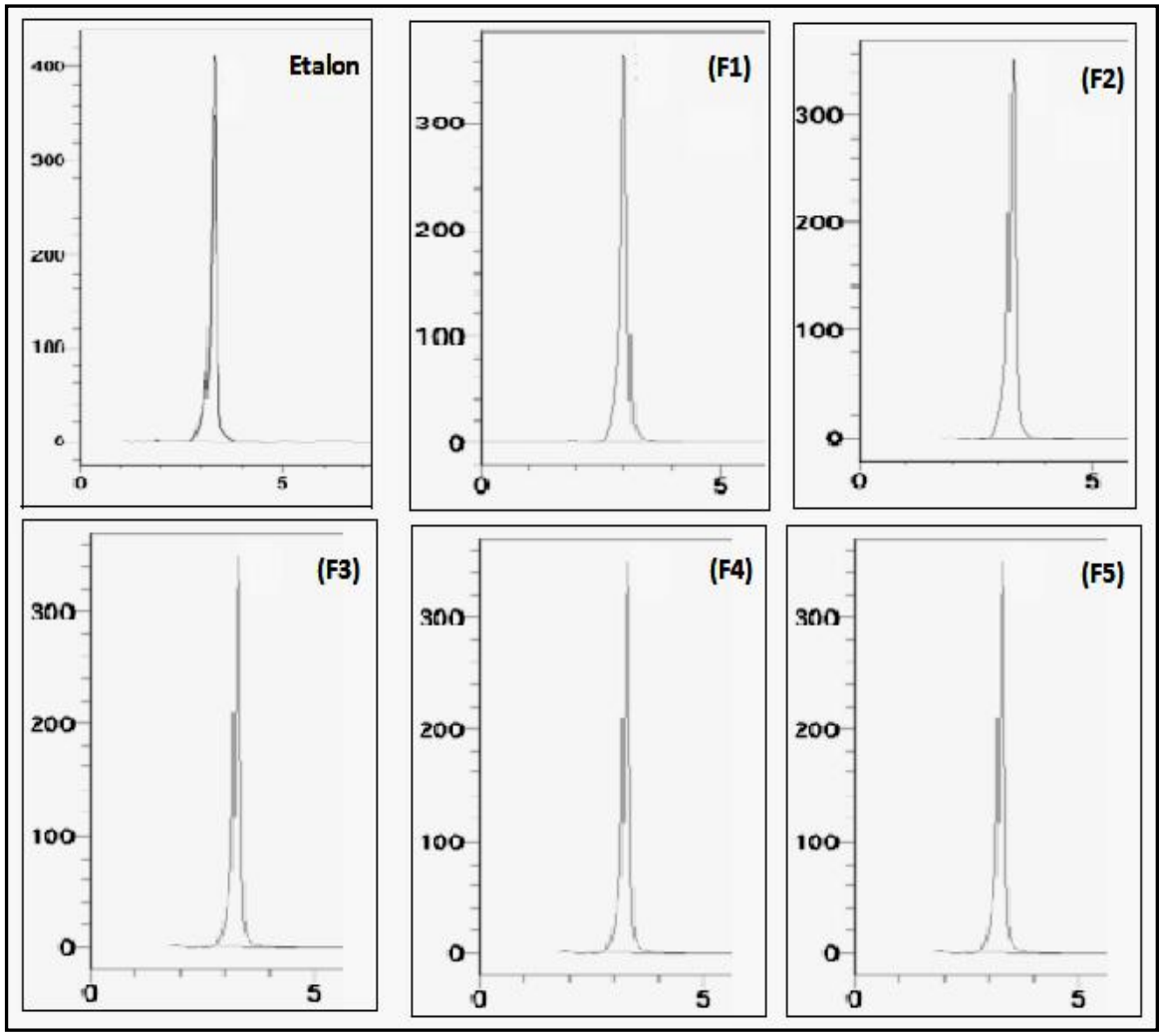


Figure III.9 Chromatogrammes (HPLC) du Paracétamol dans les hydrogels (F1–F5).

Par ailleurs, l'absence de pics parasites ou de décalages du temps de rétention indique qu'aucune dégradation du principe actif n'a eu lieu durant le processus de formulation. Ces résultats confirment également que les excipients utilisés n'interfèrent pas avec le signal du paracétamol. L'uniformité des profils chromatographiques témoigne d'une bonne homogénéité de distribution du principe actif au sein de la matrice hydrogel. Cette homogénéité est un critère essentiel pour garantir la sécurité et l'efficacité du médicament, en

particulier lors d'une administration orale pédiatrique, où la précision de la dose est primordiale.

Tableau III.3 Résultats de l'analyse HPLC des hydrogels (F1-F5) : Identification et quantification du principe actif (Paracétamol).

Formulations	Temps de rétention (min)	Titre en PA (%)	Titre (mg/100g)
F1	3.02 ± 0.22	106.66 ± 1.21	319.98 ± 2.24
F2	3.28 ± 0.27	98.33± 0.98	294.99± 1.47
F3	3.29 ± 0.26	100.66±0.86	301.98±2.54
F4	3.28 ± 0.31	97.66±0.47	292.98±2.57
F5	3.26 ± 0.21	99.00±0.96	297.0±1.65
Etalon Paracétamol	**3.28 ± 0.25**	99.81%	/
Limites D'acceptation*	**Même temps de rétention de l'étalon**	**(90 -110)%**	**(270 – 330) mg/100g d'hydrogel**

*Les limites d'acceptation selon les normes de la Pharmacopée Européenne [119].

L'analyse quantitative par chromatographie liquide haute performance (HPLC) a permis de déterminer la teneur en paracétamol dans les cinq formulations d'hydrogels (F1 à F5). Les résultats, présentés dans le tableau III.3, révèlent des teneurs en principe actif comprises entre 97.66 ± 0.47 % et 106.66 ± 1.21 %, témoignant d'une grande précision et reproductibilité du procédé de formulation.

Ces valeurs respectent pleinement les exigences de la Pharmacopée Européenne, qui exige une teneur en principe actif comprise entre 90 % et 110 % de la dose déclarée, ce qui confirme la conformité des produits formulés.

En termes de concentration massique, les formulations présentent des teneurs variants entre 292.98 ± 2.57 mg/100 g et 319.98 ± 2.24 mg/100 g d'hydrogel, ce qui reste dans les limites d'acceptation. Ces résultats indiquent une bonne homogénéité de distribution du principe actif dans la matrice hydrogel, sans perte ni dégradation notable du paracétamol au cours du processus de formulation.

III.2.3.6. Analyse rhéologique des hydrogels

L'étude rhéologique a permis de montrer le comportement d'écoulement des hydrogels préparés, par la mesure de la viscosité en fonction de la vitesse de cisaillement. Les tests menés à la température ambiante (25°C) et à la température de 37°C (température corporelle) ont été réalisés sur l'ensemble des hydrogels de paracétamol. Les rhéogrammes obtenus, présentés sur la figure III.10, montrent que toutes les formules exhibent un comportement de fluide non-newtoniens.

Pour les formules F1, F2 et F3, respectivement à base de gomme xanthane (GX), de gomme xanthane/alginate de sodium (GX/ALG) et gomme xanthane/gélatine (GX/GEL), une première zone est observée aux faibles taux de cisaillement, où la viscosité ne varie que très légèrement. Cette zone s'appelle, le premier plateau newtonien.Tant que la contrainte de cisaillement est faible, l'association des chaînes est induite par liaison hydrogène, ce qui confère une viscosité élevée.

Une seconde zone est observée, où la viscosité diminue avec l'augmentation de la contrainte de cisaillement, démontrant un comportement rhéofluidifant. Plus la contrainte de cisaillement augmente, en raison de la rupture successive des liaisons hydrogène intra- et intermoléculaires, plus la viscosité diminue, suite à l'alignement des chaînes polymériques dans la direction du flux d'écoulement [129-131].

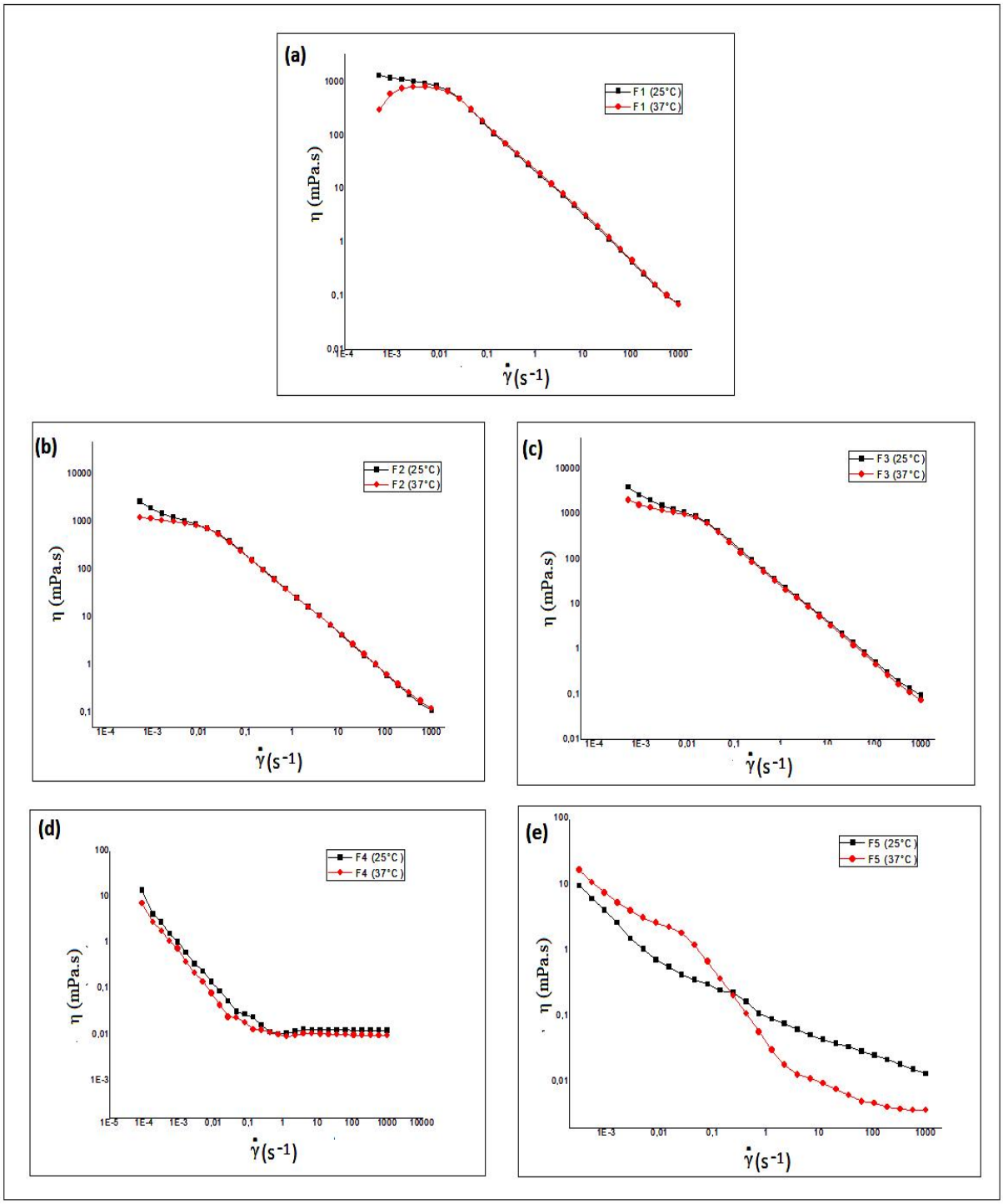


Figure III.10 Courbes d'écoulement des hydrogels à base de : **(a)** GX (F1), **(b)**GX/ALG (F2), **(c)**GX/GEL (F3),**(d)** ALG (F4), **(e)** GEL (F5), aux températures de 25°C et 37°C.

On constate également, un comportement rhéofluidifant pour les hydrogels F4, à base d'alginate uniquement et F5, à base de gélatine. Cependant, l'absence d'un premier plateau newtonien est constatée dans le cas de la formulation F4 (100% ALG) et l'apparition d'un deuxième plateau newtonien est observée à des hautes contraintes de cisaillement correspondant à un état de liquide newtonien due à un desenchevêtrement total du réseau polymérique au sein du système [132,133].

Les résultats obtenus ont montré une légère baisse de viscosité en fonction de la température, qui est clairement observé, spécifiquement à des faibles contraintes de cisaillement pour les formulations F1, F2, F3 contenant de la gomme xanthane. Cet effet est plus perceptible dans le cas des formules F4 et F5 à base de 100% d'Alginate et de gélatine, respectivement.

D'autre part, ces observations démontrent une amélioration des profils rhéologiques des formules contenant des mélanges avec la gomme xanthane (F2 et F3). Ces formules F2 et F3 présentent des viscosités supérieures à celle des hydrogels contenant le xanthane à 100% et dont la viscosité est nettement supérieure à celle des hydrogels F4 et F5.

Par ailleurs, des valeurs de viscosité les plus élevées ont été constatés dans le cas de la formule F3 à base du mélange (GX/GEL). Cet effet est attribué à un effet de synergie optimale entre la gomme xanthane et la gélatine. La formule F2 à base de GX/ALG, présente des valeurs, certes, inférieures à F3 mais qui restent dans le même ordre de grandeur. Cette affinité entre ces biopolymères est favorisée par l'apparition de plus d'interactions intermoléculaires conduisant à une interpénétration des chaînes polymériques et formant ainsi, un réseau plus enchevêtré.

L'effet de la température est clairement constaté surtout dans la zone du premier plateau newtonien, pour les formules à base de xanthane, où une baisse de viscosité est observée en fonction de l'augmentation de la température. Cette diminution de viscosité est beaucoup plus perceptible dans le cas des formules à base de 100% d'alginate ou de gélatine, où il est clairement observé que la viscosité à 25°C reste supérieure à celle de 37°C. En effet, l'augmentation de la température provoque un affaiblissement des liaisons hydrogène, ce qui résulte en une diminution des interactions inter-intrachaines au sein du réseau polymérique. Comme la gomme xanthane est une molécule dont la structure rigide et ordonnée lui confère une grande stabilité aux variations de température. La gomme xanthane a une structure en

hélice rigide stabilisée par des interactions hydrogène et nécessite des hautes températures pour que cette hélice puisse se déplier, réduisant ainsi la viscosité. En effet, la température de transition sol-gel pour GX varie entre 40 et 70°C. Il a été rapporté que la transition de l'état hélicoïdal ordonné vers une conformation désordonnée se produit au-dessus de 60 °C pour GX en absence d'ions, en solution pure [131].

Lorsqu'elle est combinée avec d'autres biopolymères, comme la gélatine, la transition sol-gel de GX peut se produire à des températures plus basses, autour de 52 °C, en raison d'interactions synergiques [134].

III.2.3.7. Test de dissolution in vitro

Toutes les formulations orales ont été soumises à des tests de dissolution in vitro afin d'évaluer la libération du paracétamol dans un milieu gastrique simulé (pH 1.2). L'analyse a été réalisée par spectrophotométrie UV-Visible, après l'établissement d'une courbe d'étalonnage spécifique au principe actif.

- **Courbe d'étalonnage du Paracétamol par spectrophotométrie UV-Vis :**

La courbe d'étalonnage a été élaborée dans une solution tampon acide (pH 1,2), simulant les conditions gastriques. La densité optique (DO) a été mesurée à 243 nm, longueur d'onde correspondant au maximum d'absorption du paracétamol. Des solutions étalon de concentrations comprises entre 2 µg/ml et 10 µg/ml ont été préparées, et les mesures de la DO ont permis de tracer une courbe linéaire (Figure III.11).

Les résultats confirment que la méthode utilisée est spécifique, sensible et reproductible, avec une excellente linéarité conforme à la loi de Beer-Lambert, comme en témoigne un coefficient de corrélation (R^2) supérieur à 0,98. Cette fiabilité analytique valide l'utilisation de cette méthode pour le dosage du paracétamol lors des tests de dissolution.

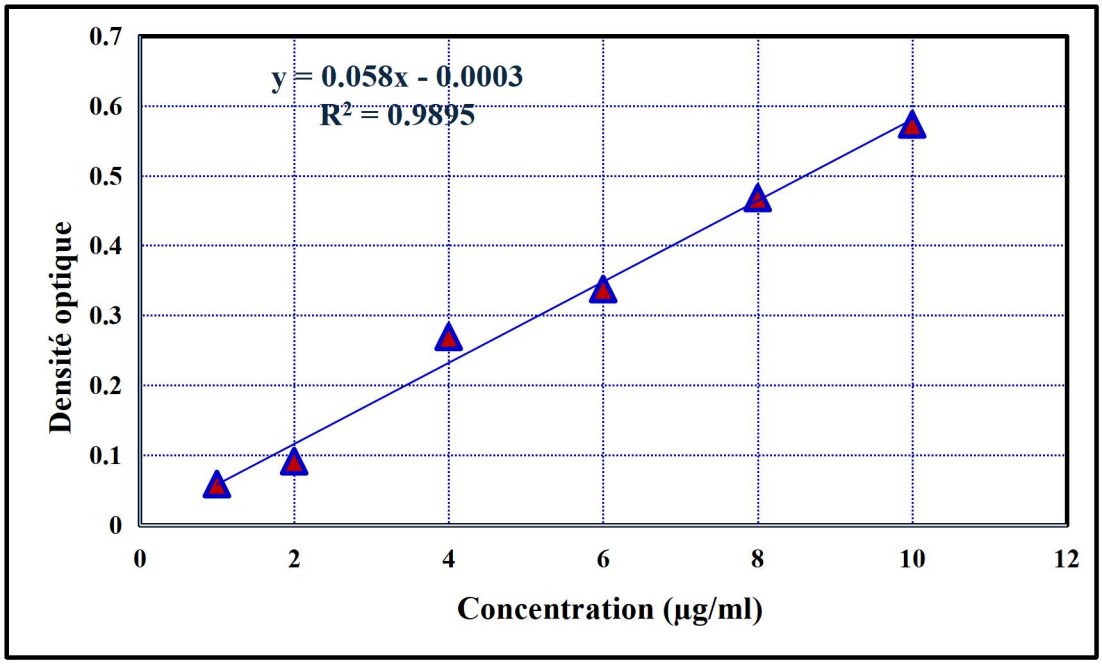


Figure III.11 Courbe d'étalonnage du paracétamol par spectrophotométrie UV-Vis à λ = 243 nm dans un milieu gastrique simulé (solution tampon à pH 1.2).

Profil et cinétique de libération du Paracétamol à partir des hydrogels formulés :

Les profils de libération du paracétamol à partir des différentes formulations (F1 à F5) sont illustrés dans la figure III.12. L'étude, menée sur une période de 60 minutes, met en évidence le rôle déterminant des biopolymères utilisés dans la modulation de la cinétique de libération du principe actif.

Les formulations F2 et F3, contenant des biopolymères à forte viscosité (gomme xanthane/alginate de sodium et gomme xanthane/gélatine), présentent une libération plus lente du paracétamol. Ce comportement est attribué à la formation d'un réseau polymérique plus dense, limitant la diffusion du principe actif vers le milieu de dissolution. Ce type de libération contrôlée est particulièrement adapté au développement de formes galéniques à libération prolongée, permettant une action thérapeutique étalée dans le temps.

À l'inverse, les formulations F4 et F5 montrent une libération rapide et quasi-complète du paracétamol (plus de 86 %) dans les dix premières minutes. Cette libération immédiate peut être corrélée à une faible concentration en agents gélifiants, favorisant une diffusion rapide du principe actif dès le contact avec le milieu gastrique simulé.

La formulation F1, contenant uniquement de la gomme xanthane, adopte un profil intermédiaire avec une libération initiale rapide suivie d'un ralentissement progressif. Ce comportement suggère une structure de gel moins réticulée, permettant une libération plus modulée.

Ces résultats confirment l'influence significative de la nature et de la concentration des biopolymères sur le mécanisme de libération du paracétamol. Une maîtrise judicieuse de ces paramètres permet d'ajuster les propriétés cinétiques des formulations en fonction des besoins thérapeutiques visés, notamment par voie orale.

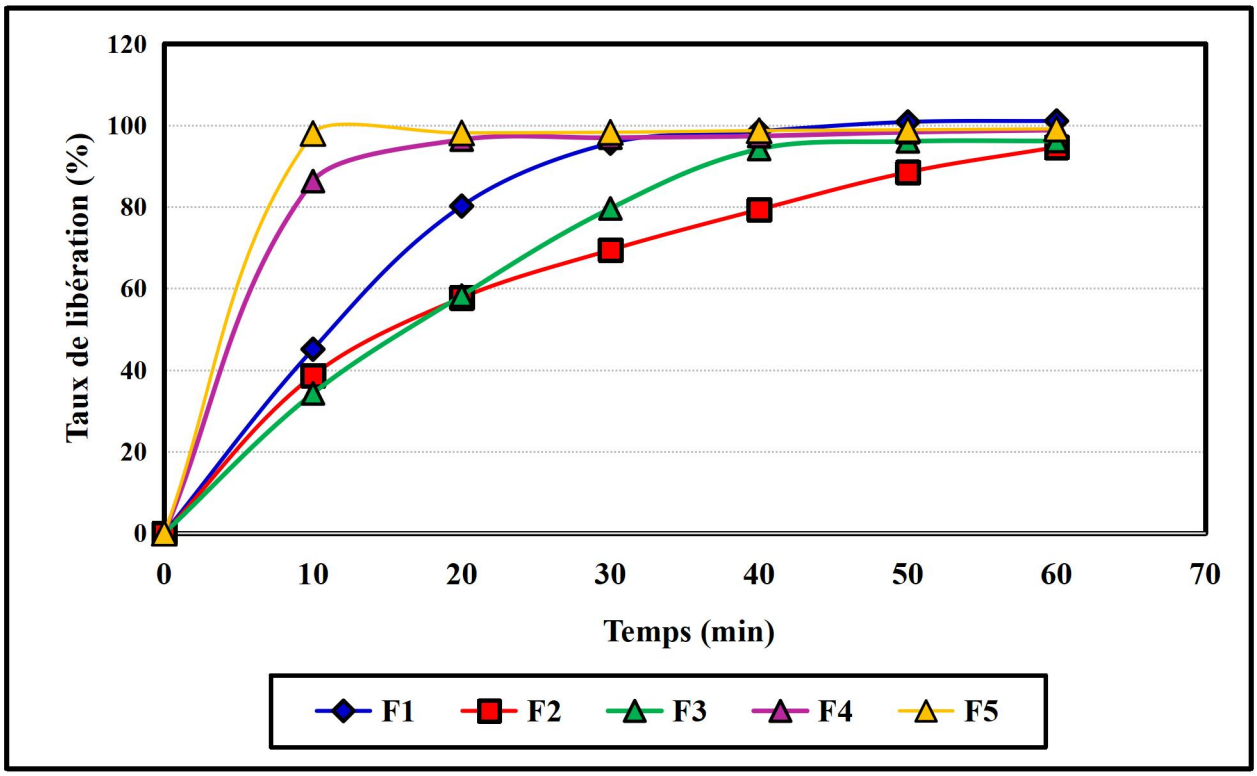


Figure III.12 Cinétique de libération in vitro du Paracétamol à partir des hydrogels (F1-F5).

III.2.3.8. Contrôle de la qualité microbiologique des hydrogels

La présence éventuelle d'une contamination microbienne au sein des hydrogels formulés (F1 à F5) se manifeste, après une incubation à une température et pendant une durée déterminée, par un trouble du milieu de culture dû à la prolifération des micro-organismes, ce phénomène

étant confirmé par comparaison avec un témoin négatif [119]. À l'issue de la période d'incubation, les résultats du dénombrement des germes aérobies totaux (DGAT), ainsi que des levures et moisissures totales (DMLT), ont été obtenus par comptage des colonies. En parallèle, la détection des germes pathogènes spécifiques a été réalisée par une observation visuelle, suivie de tests d'identification pour confirmation.

Les résultats des ensemencements, observés après incubation, indiquent que les hydrogels analysés sont conformes aux exigences de la Pharmacopée Européenne [119]. Les données correspondantes sont présentées dans le tableau III.4.

Tableau III.4 Résultats des tests microbiologiques

Microorganismes ($UFC.g^{-1}$)	**F1**	**F2**	**F3**	**F4**	**F5**	**Normes [119]**
DGAT	0	10	0	10	10	**≤ 100**
DMLT	0	0	0	0	0	**≤ 10**
E. coli	Abs	Abs	Abs	Abs	Abs	**Absence**
Pseudomonas aeruginosa	Abs	Abs	Abs	Abs	Abs	**Absence**
Staphylococcus aureus	Abs	Abs	Abs	Abs	Abs	**Absence**

Les germes aérobies désignent l'ensemble des micro-organismes capables de se développer en présence d'oxygène. Ce groupe inclut à la fois des micro-organismes pathogènes et des micro-organismes responsables de l'altération des produits [135]. L'analyse microbiologique des hydrogels, fondée sur le dénombrement des germes aérobies totaux (DGAT), révèle que la charge microbienne des échantillons testés (Figure III.13) demeure inférieure à la limite maximale autorisée, fixée à 100 unités formant colonie par gramme (UFC/g), conformément aux exigences de la Pharmacopée Européenne [119]. Ces résultats suggèrent une bonne qualité microbiologique des formulations étudiées.

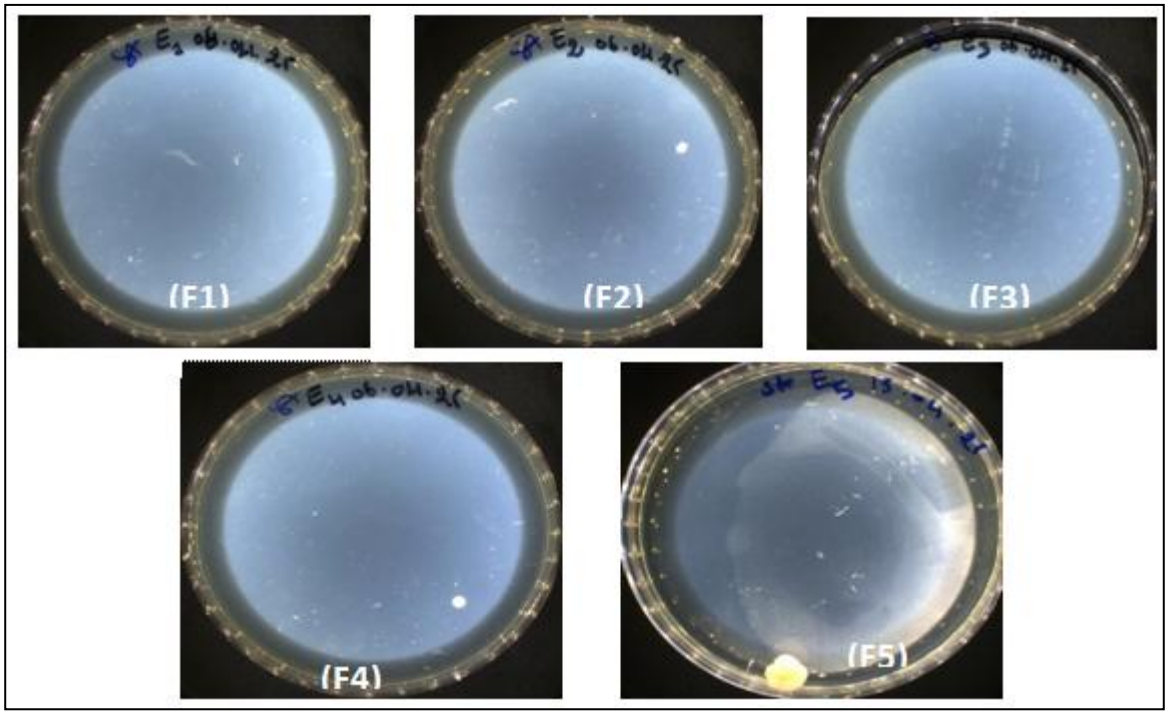


Figure III.13 Dénombrement des germes aérobies totaux (DGAT) dans les hydrogels sur le milieu soja agar (SA).

Les moisissures sont des micro-organismes aérobies, filamenteux, capables d'un métabolisme oxydatif et fermentaire, tandis que les levures présentent un métabolisme strictement oxydatif [136]. Le dénombrement des moisissures et levures totales (DMLT) effectué sur les échantillons d'hydrogels (Figure III.14) révèle une absence de contamination, avec une charge microbienne de 0 UFC/g. Ces résultats sont jugés satisfaisants et conformes aux exigences de la Pharmacopée Européenne, qui fixe la limite maximale à 10 UFC/g [119]. Ils traduisent une maîtrise adéquate des conditions de formulation et de conservation des produits.

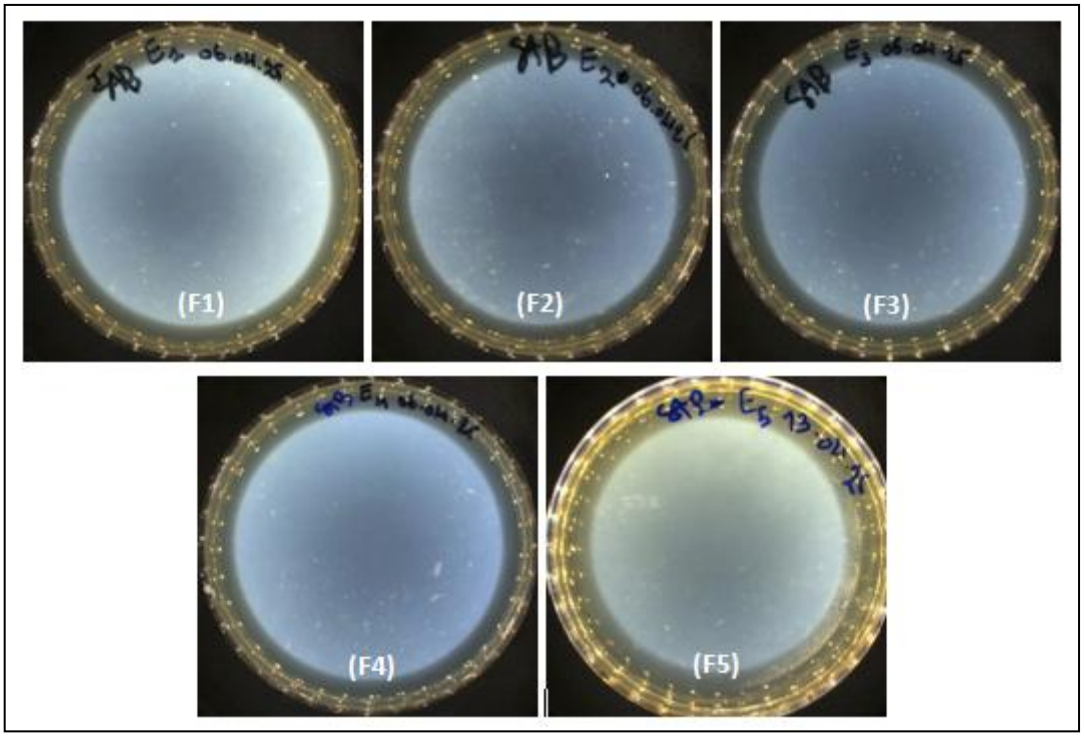


Figure III.14 Dénombrement des moisissures et levures (DMLT) dans les hydrogels sur le milieu Sabouraud agar (SAB).

L'Escherichia coli est une bactérie à Gram négatif, de forme bacillaire, appartenant à la famille des *Enterobacteriaceae*. Elle constitue un composant habituel de la flore intestinale humaine, bien que certaines souches puissent présenter un caractère pathogène [137]. L'analyse microbiologique des hydrogels, réalisée par repiquage sur un milieu MacConkey agar et incubée à 30–35 °C pendant 72 heures (Figure III.15), indique une absence totale d'*Escherichia coli* dans toutes les formulations testées. Ce résultat est conforme aux exigences de la Pharmacopée Européenne, qui impose une absence stricte de cette bactérie dans les produits à usage oral [119].

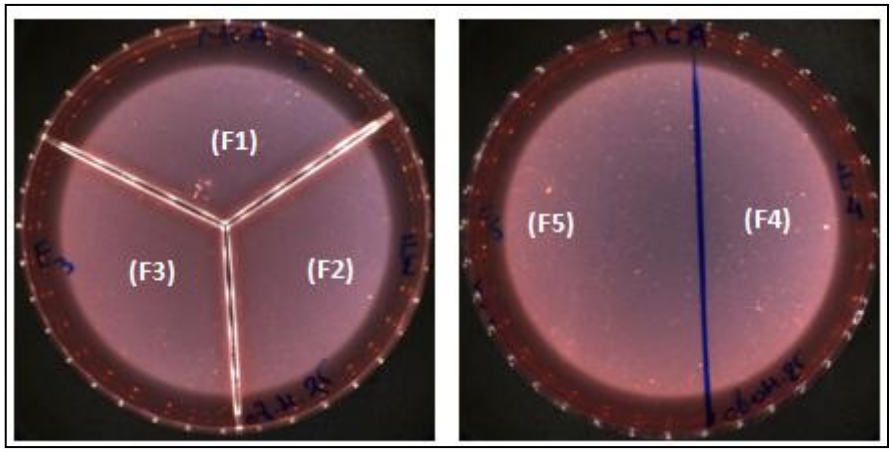


Figure III.15 Aspect macroscopique de l'absence de colonies d'*Escherichia coli* sur le milieu MacConkey agar (MCA).

La Pseudomonas aeruginosa est une bactérie à Gram négatif appartenant au genre *Pseudomonas* [138]. L'évaluation de sa présence dans les échantillons d'hydrogels a été réalisée par repiquage sur un milieu Cetrimide Agar Base (CAB), suivi d'une incubation à 30–35 °C pendant 48 heures (Figure III.16). Les résultats obtenus indiquent une absence totale de *Pseudomonas aeruginosa* dans l'ensemble des formulations analysées. Ce constat est en parfaite conformité avec les exigences de la Pharmacopée Européenne, qui stipule l'absence obligatoire de cette bactérie dans les préparations destinées à un usage oral [119].

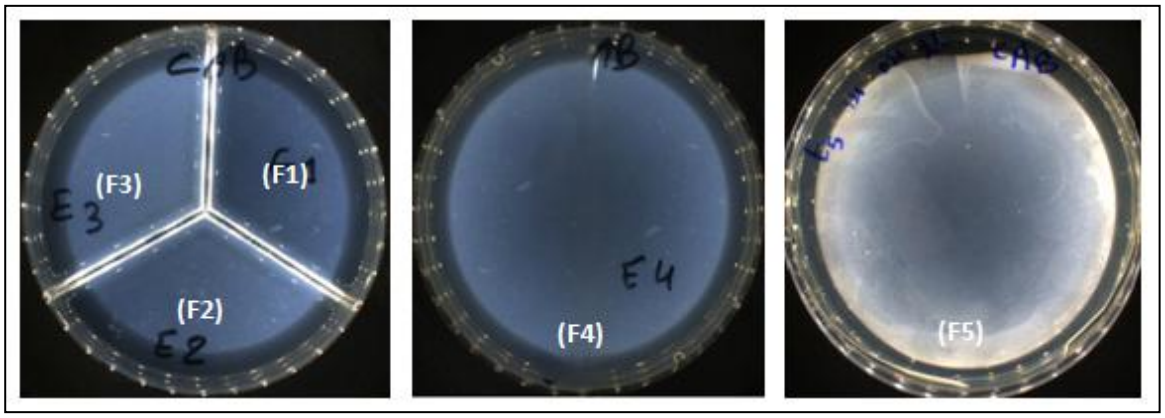


Figure III.16 Aspect macroscopique de l'absence des colonies de *Pseudomonas aeruginosa* sur le milieu cétrimide agar base (CAB).

Staphylococcus aureus est une bactérie à Gram positif, de forme coccique, aérobie facultative, se regroupant typiquement en amas. Elle constitue l'espèce la plus pathogène du genre *Staphylococcus* [139]. La recherche de cette bactérie dans les échantillons d'hydrogels a été effectuée par repiquage sur un milieu Mannitol-Sel (CHAP), avec incubation à 30–35 °C pendant 48 heures (Figure III.17). Les résultats obtenus indiquent une absence totale de *Staphylococcus aureus* dans toutes les formulations testées. Cette absence est conforme aux exigences de la Pharmacopée Européenne, qui impose une absence stricte de ce germe dans les préparations destinées à un usage oral [119].

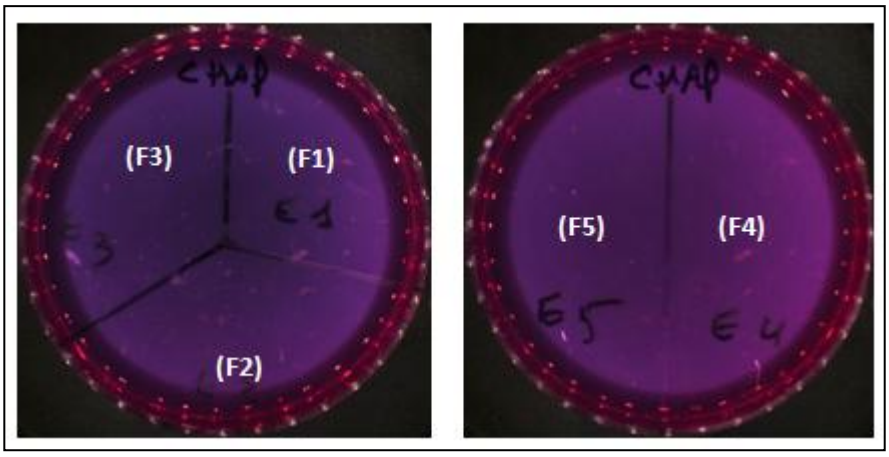


Figure III.17 Aspect macroscopique de l'absence de colonies de *Staphylococcus aureus* sur le milieu mannitol-sel(CHAP).

Les résultats des analyses microbiologiques indiquent que l'ensemble des formulations d'hydrogels présentent une qualité microbiologique satisfaisante, en conformité avec les limites fixées par la Pharmacopée Européenne [119].

Cette conformité est un critère essentiel dans le développement de formulations pharmaceutiques, car elle conditionne non seulement la sécurité microbiologique du produit, mais également sa compatibilité avec des applications potentielles. Une maîtrise de la charge microbienne constitue donc un critère de qualité et de fiabilité pour un usage thérapeutique.

III.3. CONCLISION

L'ensemble des résultats obtenus au cours de ce travail met en évidence le potentiel des hydrogels à base de biopolymères naturels (gomme xanthane (GX), alginate de sodium (ALG) et gélatine (GEL)) dans la formulation de systèmes pédiatriques à administration orale du paracétamol. Les évaluations physico-chimiques ont révélé des gels homogènes, stables et dotés d'un pH adapté à un usage oral pédiatrique. La conductivité électrique et les tests d'extrusion ont confirmé la bonne maniabilité et l'uniformité des formulations.

Sur le plan rhéologique, les hydrogels ont présenté un comportement de fluide non-newtonien, influencé par la nature et la proportion des biopolymères, suggérant une bonne aptitude à l'administration orale et à l'adhésion muqueuse. L'étude de la libération du principe actif a mis en évidence, notamment pour les formulations F2 et F3, une cinétique de libération prolongée, indiquant une libération contrôlée du paracétamol.

Enfin, les analyses microbiologiques ont démontré que toutes les formulations respectent les exigences strictes de la Pharmacopée Européenne en termes de charge microbienne, assurant ainsi la sécurité et la qualité sanitaire des produits formulés.

En conclusion, les résultats obtenus confirment que les biopolymères utilisés offrent des caractéristiques technologiques, pharmacotechniques et microbiologiques prometteuses, faisant de ces hydrogels une plateforme de choix pour le développement de formes pédiatriques orales à libération prolongé.

CONCLUSION GENERALE

CONCLUSION GENERALE

Ce présent travail avait pour objectif la formulation et l'évaluation d'hydrogels pédiatriques destinés à l'administration orale du paracétamol, formulés à partir de biopolymères naturels tels que la gomme xanthane (GX), l'alginate de sodium (ALG) et la gélatine (GEL).

En adoptant une démarche expérimentale rigoureuse, cinq formulations ont été conçues, caractérisées et comparées selon des critères physico-chimiques, pharmaco-techniques, rhéologiques et microbiologiques.

La phase de préformulation, marquée par l'analyse FTIR, a permis de confirmer l'absence d'interactions chimiques entre le principe actif et les excipients, garantissant ainsi la stabilité du paracétamol au sein des matrices formulées.

Les hydrogels développés, à base de GX seul (F1), d'ALG seul (F4), de GEL seul (F5), ainsi que des mélanges GX/ALG (F2) et GX/GEL (F3), ont révélé des propriétés globalement conformes aux normes pharmaceutiques. Les tests de pH et de conductivité ont mis en évidence une compatibilité avec le milieu buccal et gastrique, tandis que les analyses HPLC ont démontré une répartition homogène et précise du principe actif dans chaque formulation. Par ailleurs, les contrôles microbiologiques ont confirmé l'innocuité des échantillons, en parfaite conformité avec les exigences de la Pharmacopée Européenne.

Les résultats obtenus ont mis en évidence la pertinence des mélanges polymériques, notamment GX/ALG (F2) et GX/GEL (F3), dans l'obtention de systèmes gélifiés stables, visqueux et adaptés à une libération prolongée du principe actif. Ces formulations ont démontré une viscosité élevée, une bonne extrudabilité, une stabilité organoleptique satisfaisante et une cinétique de libération contrôlée, répondant ainsi aux exigences pédiatriques en matière d'acceptabilité et de sécurité.

Ces résultats confirment que les biopolymères naturels étudiés représentent une plateforme technologique prometteuse pour le développement de formes galéniques

pédiatriques à libération contrôlée, conciliant efficacité thérapeutique, sécurité d'utilisation et acceptabilité chez l'enfant.

Plusieurs perspectives peuvent être envisagées pour prolonger ce travail, notamment :

- **L'évaluation de la biodisponibilité in vivo** des formulations les plus prometteuses, afin de confirmer leur efficacité pharmacocinétique et leur aptitude à délivrer le principe actif de manière optimale chez l'enfant ;
- **La réalisation d'études de stabilité à long terme** dans des conditions réelles de conservation, afin de garantir la sécurité, l'efficacité et la qualité du produit au cours du temps ;
- **L'élargissement de cette approche de formulation** à d'autres principes actifs d'usage pédiatrique, en vue de développer une gamme d'hydrogels oraux adaptés aux besoins spécifiques des enfants, notamment en termes de goût, de texture et de facilité d'administration.

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

[1] Smith J, Brown L. Challenges in pediatric oral drug administration: swallowing difficulties and formulation acceptance. J Pediatr Pharmacol Ther. 2018;23(2):123-130.

[2] Lee A, Kim S. Stability and palatability issues in liquid pediatric formulations. Int J Pharm. 2017;523(1):45-52.

[3] De Martino M, Chiarugi A. Recent Advances in Pediatric Use of Oral Paracetamol in Fever and Pain Management. Pain Ther. 2015 Dec;4(2):149-168. doi: 10.1007/s40122-015-0040-z.

[4] Saha S, Bhattacharya S. Natural polysaccharides as pharmaceutical excipients: a review. Int J Pharm Sci Res. 2018;9(2):496-508. doi: 10.13040/IJPSR.0975-8232.

[5] Appel EA, et al. Cold Chain-Free Storable Hydrogel for Infant-Friendly Oral Delivery of Antibiotics. ACS Biomater Sci Eng. 2017;3(5):1234-1242.

[6] González-Torres M, et al. Biopolymers as encapsulation materials in the delivery of probiotics and bioactive compounds: Advances and applications. Polymers. 2021;13(16):2729. doi: 10.3390/polym13162729.

[7] Agnihotri SA, Mallikarjuna NN, Aminabhavi TM. Recent advances on chitosan-based micro- and nanoparticles in drug delivery. J Control Release. 2004;100(1):5-28.

[8] Ahmed EM. Hydrogel: Preparation, characterization, and applications: A review. J Adv Res. 2015;6(2):105–121.

[9] Shamshina JL, Berton P, Rogers RD. Advances in functional chitin materials: A review. ACS Sustain Chem Eng. 2019;7:6444-6457.

[10] Mohan S, Oluwafemi OS, Kalarikkal N, Thomas S, Songca SP. Biopolymers—application in nanoscience and nanotechnology. Recent Adv Biopolymers. 2016;1:47-66.

[11] Ibrahim S, Riahi O, Said SM, Sabri MFM, Rozali S. Biopolymers from crop plants. In: Reference Module in Materials Science and Materials Engineering. Elsevier; 2019.

[12] Whyte JN, Foreman RE, DeWreede RE. Phycocolloid screening of British Columbia red algae. In: Eleventh International Seaweed Symposium. 1984. p. 537–541.

[13] Robyt JF. Polysaccharides I. In: Essentials of Carbohydrate Chemistry. New York: Springer; 1998. p. 157-227.

[14] Berand J. Le technicien d'analyses biologiques; Guide théorie et pratique. 2ème éd. Paris: Tec & Doc; 2001. p. 177.

[15] Shelke NB, James R, Laurencin CT, Kumbar SG. Polysaccharide Biomaterials for Drug Delivery and Regenerative Engineering. Polym Adv Technol. 2014;25(5):448–460.

[16] Laurienzo P. Marine Polysaccharides in Pharmaceutical Applications: An Overview. Mar Drugs. 2010;8(9):2435–2465.

[17] Bhosale R, Osmani R, Moin A. Review on natural polysaccharide based particulate drug delivery systems: an inimitable tactic in novel drug delivery systems. Int J Curr Pharm Rev Res. 2015;6:8–21.

[18] Palaniraj A, Jayaraman V. Production, recovery and applications of xanthan gum by Xanthomonas campestris. J Food Eng. 2011;106(1):1-12. doi:10.1016/j.jfoodeng.2011.03.035

[19] Endo R, Setoyama M, Yamamoto K, Kadokawa JI. Acetylation of xanthan gum in ionic liquid. J Polym Environ. 2015;23(2):199-205.

[20] Kumar A, Rao KM, Han SS. Application of xanthan gum as polysaccharide in tissue engineering: A review. Carbohydr Polym. 2018;180:128–144. doi:10.1016/j.carbpol.2017.10.009

[21] Faria S, de Oliveira Petkowicz CL, de Morais SAL, Terrones MGH, de Resende MM, de França FP, et al. Characterization of xanthan gum produced from sugar cane broth. Carbohydr Polym. 2011;86(2):469–476. doi:10.1016/j.carbpol.2011.04.063

[22] Mundargi RC, Patil SA, Agnihotri SA, Aminabhavi TM. Evaluation and controlled release characteristics of modified xanthan films for transdermal delivery of atenolol. Drug Dev Ind Pharm. 2007;33(1):79–90. doi:10.1080/03639040600975030

[23] Sutherland IW, Ellwood DC. Microbial exopolysaccharides: industrial polymers of current and future potential. In: Bull AT, Ellwood DC, Ratledge C, editors. Microbial technology: current state, future prospects. Cambridge, UK: Cambridge University Press; 1979. p. 107–150.

[24] Yu Y, Shen M, Song Q, Xie J. Biological activities and pharmaceutical applications of polysaccharide from natural resources: A review. Carbohydr Polym. 2018;183:91–101. doi:10.1016/j.carbpol.2017.12.009

[25] Badwaik HR, Tripathi DK, Tapan KG, Nakhate KT. Xanthan gum and its derivatives as a potential bio-polymeric carrier for drug delivery system. Carbohydr Polym. 2021;251:95-117. doi:10.1016/j.carbpol.2020.117095

[26] Petri DFS. Xanthan gum: A versatile biopolymer for biomedical and technological applications. J Appl Polym Sci. 2015;132(23). doi:10.1002/app.42035

[27] Rajesh N, Siddaramaiah. Feasibility of xanthan gum–sodium alginate as a transdermal drug delivery system for domperidone. J Mater Sci Mater Med. 2009;20(10):2085–2089.

doi:10.1007/s10856-009-3774-5

[28] Parfitt K. Analgesics, anti-inflammatory and antipyretics. In: Martindale: The complete drug reference. 32nd ed. Massachusetts: Pharmaceutical Press; 1999. p. 1-12.

[29] Raja Sekharan T, Palanichamy S, Shanmuganathan S, Karthikeyan A, Senthilkumar SR, Thanga Thirupathi A. Formulation and evaluation of theophylline controlled release matrix tablets using xanthan gum. Der Pharm Lett. 2009;1(2):93-101.

[30] Kay AE, Alldred A. Rheumatoid arthritis and osteoarthritis. In: Walker R, Edwards C, editors. Clinical Pharmacy and Therapeutics. 3rd ed. London: Churchill Livingstone; 2003. p. 791–807.

[31] Simon JL. Gomme xanthane: agent viscosant et stabilisant. Techniques de l'ingénieur. Bioprocédés. 2001;(F4300)

[32] Jain A, Jain SK, Yadav A, Agrawal GP. Xanthan gum in drug release. Cell Mol Biol (Noisy-le-grand). 2017;63(6):1–7.

[33] Lee KY, Mooney DJ. Alginate: properties and biomedical applications. Prog Polym Sci. 2012;37(1):106-126.

[34] Salisu A, Naim AA, Sanagi MM. Chemical modification of marine polysaccharide (alginate) by free-radical graft copolymerization—a short review. IOSR J Appl Chem. 2013;4(3):39–44.

[35] Louni S. Déformation plastique dans des empilements de capsules [mémoire de projet de fin d'études]. Alger (Algérie) : École Nationale Polytechnique; 2018.

[36] Vincent E**.** Les alginates et leurs applications en pharmacie et en ingénierie : Application à la construction d'un biomatériau [thèse de doctorat]. Nancy (France) : Université Henri Poincaré - Nancy 1 ; 2010. Disponible sur : https://hal.univ-lorraine.fr/hal-01732593v1.

[37] Szulc-Musioł B, Siemiradzka W, Dolińska B. Formulation and Evaluation of Hydrogels Based on Sodium Alginate and Cellulose Derivatives with Quercetin for Topical Application. Appl Sci. 2023;13(13):7826. doi:10.3390/app13137826.

[38] Wang H, Yang L, Yang Y. A review of sodium alginate-based hydrogels: Structure, mechanisms, applications, and perspectives. Int J Biol Macromol. 2025;292:139-151. doi:10.1016/j.ijbiomac.2024.139151.

[39] Silva J, Vanat P, Marques-da-Silva D, Rodrigues JR, Lagoa R. Metal alginates for polyphenol delivery systems: studies on crosslinking ions and easy-to-use patches for release

of protective flavonoids in skin. Bioactive Mater. 2020;5(4):927-940. doi:10.1016/j.bioactmat.2020.06.002.

[40] Zheng Z, et al. A cannabidiol-containing alginate-based hydrogel as a novel multifunctional wound dressing for promoting wound healing. Biomater Adv. 2022;139:213073. doi:10.1016/j.bioadv.2022.213073.

[41] Zhang M, et al. Alginate hydrogel dressings for advanced wound management. Int J Biol Macromol. 2020;164:1017-1028. doi:10.1016/j.ijbiomac.2020.07.078

[42] Matricardi P, et al. Interpenetrating polymer networks polysaccharide hydrogels for drug delivery and tissue engineering. Adv Drug Deliv Rev. 2013;65(4):1172-1187. doi:10.1016/j.addr.2012.10.003.

[43] Ren Y, Wang Q, Xu W, Yang M, Guo W, He S, et al. Alginate-based hydrogels mediated biomedical applications: A review. Int J Biol Macromol. 2024;279(Pt 1):135019.

[44] Vallée F. Synthèse et caractérisation d'un hydrogel d'alginamide pour la régénération de voies nerveuses lésées au sein du Système Nerveux Central chez le rat [thèse]. France: Institut National Polytechnique de Lorraine; 2007.

[45] Cho SM, Gu YS, Kim SB. Extracting optimization and physical properties of yellowfin tuna (Thunnus albacares) skin gelatin compared to mammalian gelatins. Food Hydrocoll. 2005;19:221-229.

[46] Mariod AA, Abdel-Wahab SI, Ibrahim MY, Mohan S, Abd Elgadir M, Ain NM. Preparation and characterisation of gelatin from two Sudanese edible insects. J Food Sci Eng. 2011;1:45–55.

[47] Fernandez-Diaz MD, Montero P, Gomez-Guillen MC. Gel properties of collagens from skins of cod (Gadus morhua) and hake (Merluccius merluccius) and their modification by the coenhancers magnesium sulphate, glycerol and transglutaminase. Food Chem. 2001;74:161-167.

[48] Mariod AA, Adam HF. Gelatin, source, extraction and industrial application: a review. Acta Sci Pol Technol Aliment. 2013;12(2):135-147.

[49] Gómez-Guillén MC, Turnay J, Fernandez-Diaz MD, Ulmo N, Lizarbe MA, Montero P. Structural and physical properties of gelatin extracted from different marine species: a comparative study. Food Hydrocoll. 2002;16:25–34.

[50] Schrieber R, Gareis H. Gelatin handbook: theory and industrial practice. Weinheim: Wiley-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA; 2007. p. 45–66.

[51] Karim A, Bhat R. Gelatin alternatives for the food industry: recent developments, challenges and prospects. Trends Food Sci Technol. 2008;19:644–656.

[52] Devi N, Sarmah M, Khatun B, Maji T. Encapsulation of active ingredients in polysaccharide–protein complex coacervates. Adv Colloid Interface Sci. 2016;239:136-145.

[53] Gómez-Guillén MC, Giménez B, López-Caballero ME, Montero P. Functional and bioactive properties of collagen and gelatin from alternative sources: A review. Food Hydrocoll. 2011;25:1813-1827.

[54] Olijve J, Mori F, Toda Y. Influence of the molecular-weight distribution of gelatin on emulsion stability. J Colloid Interface Sci. 2001;243:476-482.

[55] Lobo L. Coalescence during emulsification. 3. Effect of gelatin on rupture and coalescence. J Colloid Interface Sci. 2002;245:165-174.

[56] Meyer MC, Straughn AB, Mhatre RM, Hussain A, Shah VP, Bottom CB, et al. The effect of gelatin cross linking on the bioequivalence of hard and soft gelatin acetaminophen capsules. Pharm Res. 2000;17(8):962-968.

[57] Aiello F, Caputo P, Oliviero Rossi C, Restuccia D, Spizzirri UG. Formulation of antioxidant gummies based on gelatin enriched with citrus fruit peels extract. Foods. 2024;13(2):320. https://doi.org/10.3390/foods13020320.

[58] Morales GA, Labidi J, Gullón P. Effect of the formulation parameters on the absorption capacity of smart lignin-hydrogels. Eur Polym J. 2020;129:109631.

[59] Bertsch P, Andrée L, Besheli NH, Leeuwenburgh SCG. Colloidal hydrogels made of gelatin nanoparticles exhibit fast stress relaxation at strains relevant for cell activity. Acta Biomater. 2022;138:124-132.

[60] Monavari M, Homaeigohar S, Fuentes-Chandía M, Nawaz Q, Monavari M, Venkatraman A, et al. 3D printing of alginate dialdehyde-gelatin (ADA-GEL) hydrogels incorporating phytotherapeutic icariin loaded mesoporous SiO_2-CaO nanoparticles for bone tissue engineering. Mater Sci Eng C. 2021;131:112470.

[61] Khamrai M, Banerjee SL, Paul S, Samanta S, Kundu PP. Curcumin entrapped gelatin/ionically modified bacterial cellulose based self-healable hydrogel film: An eco-friendly sustainable synthesis method of wound healing patch. Int J Biol Macromol. 2019;122:940-953.

[62] Omer AM, Sadik WA-A, El-Demerdash A-GM, Hassan HS. Formulation of pH-sensitive aminated chitosan-gelatin crosslinked hydrogel for oral drug delivery. J Saudi Chem Soc. 2021;25:101384.

[63] Andreazza R, Morales A, Pieniz S, Labidi J. Gelatin-based hydrogels: Potential biomaterials for remediation. Polymers. 2023;15(4):1026. https://doi.org/10.3390/polym15041026

[64] Chen H, Wu D, Ma W, Wu C, Tian Y, Wang S, et al. Strong fish gelatin hydrogels enhanced by carrageenan and potassium sulfate. Food Hydrocoll. 2021;119:106841.

[65] Han K, Bai Q, Wu W, Sun N, Cui N, Lu T. Gelatin-based adhesive hydrogel with self-healing, hemostasis, and electrical conductivity. Int J Biol Macromol. 2021;183:2142-2151.

[66] Ignatov VN, Carraro C, Tartari V, Pippa R, Scapin M, Pilati F, et al.Synthesis and characterization of gelatin-based hydrogels for biomedical applications. Polymer. 1997;38(1):209-201.

[67] Utracki L.A. Melt flow of polymer blends. Polym Eng Sci. 1983;6(11):602.

[68] Coleman MM, Graf JF, Painter P. Specific interactions and the miscibility of polymer blends. Paris (France): Technomic; 1991. p. 20–46.

[69] Work WJ, Horie K, et al. Definition of terms related to polymer blends composites and multiphase polymeric materials. Pure Appl Chem. 2004;76(11):1985-2007.

[70] Olabisi O, Robeson LM, Shaw MT. Polymer–polymer miscibility. New York (NY): Academic Press; 1979.

[71] Chaui CZ, Almadal K, Johannsen I. Miscibility evolution of polycarbonate/polystyrene blends during compounding. Polym Eng Sci. 2002;42(5):961-968.

[72] Gherrak F. Étude physico-chimique des gels à base d'alginate de sodium et de gomme xanthane pour l'encapsulation [thèse de doctorat]. Blida (DZ): Université Saad Dahlab de Blida; 2021. Disponible sur: https://theses-algerie.com/9404051850775294

[73] Lu W, Yu H, Li Y, Li L, Chen M. Xanthan gum/alginate composite hydrogels for controlled drug delivery. Int J Biol Macromol. 2020;143:110–117.

[74] Bekkouche M, Zarouat M. Formulation et caractérisation de gels antioxydants à base de biopolymères naturels [mémoire de Master]. Médéa (DZ): Université de Médéa; 2024. Disponible sur: https://dspace.univ-medea.dz/handle/123456789/11959.

[75] Sánchez A, Mengíbar M, Rivera-Rodríguez GR, Galindo-Rodríguez S, Heras Á. Xanthan gum–gelatin hydrogels for controlled release systems. Food Hydrocoll. 2015;45:120-127.

[76] Ferry JD. Viscoelastic properties of polymers. 3rd ed. New York: John Wiley & Sons; 1980.

[77] Armisen R, Galatas F, Phillips GO, Williams PA, editors. Handbook of hydrocolloids. Cambridge: Woodhead Publishing; 2000.

[78] Kopeček J, Yang J. Hydrogels as smart biomaterials. Polym Int. 2007;56(9):98-1078.

[79] Chen G, Tang W, Wang X, Zhao X, Chen C, Zhu Z. Applications of hydrogels with special physical properties in biomedicine. Polymers (Basel). 2019 Aug 29;11(9):1420. doi:10.3390/polym11091420.

[80] Nandhakumar L, Dharmamoorthy G, Chandrasekaran S. Hydrogels: a multifaceted contemporary approaches and advancements. Res J Pharm Technol. 2011;4(11):1658-1662.

[81] Kean T, Thanou M. Chitin and chitosan: sources, production and medical applications. In: Williams P, editor. Renewable resources for functional polymers and biomaterials. Cambridge: Royal Society of Chemistry; 2011. p. 292-318.

[82] Abad LV, Relleve LS, Aranilla CT, Dela Rosa AM. Properties of radiation synthesized PVP-kappa carrageenan hydrogel blends. Radiat Phys Chem. 2003;68:901–908. doi:10.1016/S0969-806X(03)00164-6.

[83] Ali SW, Zaidi SAR. Synthesis of copolymeric acrylamide/potassium acrylate hydrogels blended with poly(vinyl alcohol): Effect of crosslinking and the amount of poly(vinyl alcohol) on swelling behavior. J Appl Polym Sci. 2005;98:1927–1931. doi:10.1002/app.22354.

[84] Bhattarai N, Gunn J, Zhang M. Chitosan-based hydrogels for controlled, localized drug delivery. Adv Drug Deliv Rev. 2010;62:83–99. doi: 10.1016/j.addr.2009.07.019.

[85] Ahmed EM. Hydrogel: Preparation, characterization, and applications: A review. J Adv Res. 2015;6:105–121. doi: 10.1016/j.jare.2013.07.006.

[86] Saha S, Kaushik K, Garg R. Formulation of smart hydrogel beads for pharmaceutical importance. Res J Pharm Technol. 2020;13(2):901-904. doi:10.5958/0974-360X.2020.00

[87] Peppas NA, Krosmeyer RW. Hydrogels in medicine and pharmacy: properties and applications. Boca Raton (FL): CRC Press; 1987.p. 102-123.

[88] Hennink WE, van Nostrum CF. Novel crosslinking methods to design hydrogels. Adv Drug Deliv Rev. 2002;54(1):13-36.

[89] Rosiak JM, Yoshii F. Hydrogels and their medical applications. Nucl Instrum Methods Phys Res B. 1999;151:56-64.

[90] Patel A, Mequanint K. Hydrogels biomaterials. In: Fazel-Rezai R, editor. Biomedical engineering - frontiers and challenges. Rijeka (Croatia): InTech; 2011. Chapter 14.

[91] Khan MUA, Aslam MA, Abdullah MFB, Al-Arjan WS, Stojanović GM, Hasan A. Hydrogels: classifications, fundamental properties, applications, and scopes in recent advances in tissue engineering and regenerative medicine - a comprehensive review. Arab J Chem. 2024 Oct;17(10):105968. https://doi.org/10.1016/j.arabjc.2024.105968.

[92] Rubinstein M, Colby RH. Polymer physics. New York (NY): Oxford University Press; 2003.p.440.

[93] Funami T, Hiroe M, Noda S, Asai I, Ikeda S, Nishinari K. Influence of molecular structure imaged with atomic force microscopy on the rheological behavior of carrageenan aqueous systems in the presence or absence of cations. Food Hydrocolloids. 2007;21(5-6):617-629.

[94] Esteban C, Severian D. Polyionic hydrogels based on xanthan and chitosan for stabilising and controlled release of vitamins. United States patent WO0004086A1. 2000 Jan 27.

[95] Magnin D, Lefebvre J, Chornet E, Dumitriu S. Physicochemical and structural characterization of a polyionic matrix of interest in biotechnology, in the pharmaceutical and biomedical fields. Carbohydr Polym. 2004;55(4):437-453.

[96] Takigami M, Amada H, Nagasawa N, Yagi T, Kasahara T, Takigami S, et al. Preparation and properties of CMC gel. Trans Mater Res Soc Jpn. 2007;32:713-716.

[97] Hoffman AS. Hydrogels for biomedical applications. Adv Drug Deliv Rev. 2002;43(3):3-12.

[98] Al-Assaf S, Dickson P, Phillips GO, Thompson C, Torres JC. Compositions comprising polysaccharide gums. World Intellectual Property Organization patent WO2009/016362A2. 2009 Feb 5.

[99] Giannouli P, Morris ER. Cryogelation of xanthan. Food Hydrocoll. 2003;17(4):495-501.

[100] Gulrez SKH, Al-Assaf S, Othman G. Hydrogels: Methods of Preparation, Characterisation and Applications. In: Progress in Molecular and Environmental Bioengineering - From Analysis and Modeling to Technology Applications. InTech; 2011. Available from: http://dx.doi.org/10.5772/24553

[101] Spinelli LS, Aquino AS, Lucas E, d'Almeida AR, Leal R, Martins AL. Adsorption of polymers used in drilling fluids on the inner surfaces of carbon steel pipes. Polym Eng Sci. 2008;48(10):1885-1891.

[102] Dit A, Alla A, El Bouhtoury FC, et al. Preparation of CMC hydrogel by grafting CMC with acrylic acid using electron beam irradiation in aqueous solution. J Appl Polym Sci. 2004;93(2):709-717.

[103] Temple AR, Temple BR, Kuffner EK. Dosing and antipyretic efficacy of oral acetaminophen in children. Clin Ther. 2013;35(9):1361–1375.e1-45. doi:10.1016/j.clinthera..

[104] Le Marec JC. Histoire du paracétamol. Le Prat Anesth Réanim. 2005;9(4):321–328.

[105] Queneau P. Le paracétamol : deux erreurs et un oubli pour une découverte providentielle. Douleurs. 2006;6(6):332–333.

[106] García-Ochoa F, Santos VE, Casas JA, Gómez E. Xanthan gum: production, recovery, and properties. Biotechnol Adv. 2000;18(7):549–579.

[107] Imeson A. Thickening and Gelling Agents for Food. 2nd ed. Boston: Springer; 1999.

[108] McHugh DJ. A guide to the seaweed industry. FAO Fisheries Technical Paper 441. Rome: Food and Agriculture Organization of the United Nations; 2003.

[109] Draget KI, Smidsrød O, Skjåk-Bræk G. Alginate from algae. In: Steinbüchel A, editor. Polysaccharides and polyamides in the food industry. Weinheim: Wiley-VCH; 2005.

[110] Lee KY, Mooney DJ. Alginate: Properties and biomedical applications. Prog Polym Sci. 2012;37(1):106–126.

[111] Commission européenne. Additifs alimentaires – E401 : alginate de sodium [Internet]. Bruxelles: Commission européenne; [cité 2025 mai 15]. Disponible sur: https://food.ec.europa.eu

[112] Schrieber R, Gareis H. Gelatine Handbook: Theory and Industrial Practice. Weinheim: Wiley-VCH; 2007.

[113] Smith BC. Fundamentals of Fourier Transform Infrared Spectroscopy. 2nd ed. Boca Raton: CRC Press; 2011.

[114] Stuart B. Infrared Spectroscopy: Fundamentals and Applications. Chichester: Wiley; 2004.

[115] Nakamoto K. Infrared and Raman Spectra of Inorganic and Coordination Compounds. 6th ed. Hoboken: Wiley; 2009.

[116] Jones DS, et al. Rheological characterization of bioadhesive hydrogels for drug delivery. J Pharm Sci. 2018;107(1):270–9.

[117] Andrews GP, Laverty TP, Jones DS. Mucoadhesive polymeric platforms for controlled drug delivery. Eur J Pharm Biopharm. 2020;71(3):505–18.

[118] Patel RP, Patel MP, Suthar AM. Design and evaluation of mucoadhesive hydrogel for buccal drug delivery. Int J Biol Macromol. 2019;122:1–10.

[119] Pharmacopée Européenne version (2019). (9éme édition).

[120] Snyder LR, Kirkland JJ, Glajch JL. Practical HPLC Method Development. 2nd ed. Hoboken: Wiley; 2010.

[121] International Council for Harmonisation (ICH). ICH Q2(R1): Validation of analytical procedures: text and methodology. Geneva: ICH; 2005.

[122] Yahoum MM. Formulation et caractérisation de fluides à structure complexe: application aux dispersions [thèse de doctorat]. Médéa (Algérie): Université de Médéa; 2016.

[123] Toumi S. Synthèse et évaluation des propriétés de biopolymères fonctionnalisés pour application pharmaceutique [thèse de doctorat]. Médéa (Algérie): Université de Médéa; 2022.

[124] Peppas NA, et al. Hydrogels in pharmaceutical formulations. Eur J Pharm Biopharm. 2006;50(1):27–46.

[125] Hoffman AS. Hydrogels for biomedical applications. Adv Drug Deliv Rev. 2012;64:18–23.

[126] Klouda L, Mikos AG. Thermoresponsive hydrogels in biomedical applications. Eur J Pharm Biopharm. 2008;68(1):34–45.

[127] Qiu Y, Park K. Environment-sensitive hydrogels for drug delivery. Adv Drug Deliv Rev. 2001;53(3):321–339.

[128] Smith JA, Johnson BC, Lee MD. Paracetamol pharmacokinetics in pediatric patients. Int J Pharm Pharm Sci. 2014;6(5):200–202.

[129] Bercea M, Morariu S. Real-time monitoring the order-disorder conformational transition of xanthan gum. J Mol Liq. 2020;309:113168.

[130] Nsengiyumva EM, Alexandridis P. Xanthan gum in aqueous solutions: Fundamentals and applications. Int J Biol Macromol. 2022;216:583–604.

[131] Zhang H, Yan Z, Xie F, Tian Y, Ai L. Rheological Properties and Kinetics of Gelation of Binary Polymers between Xanthan Gum and Locust Bean Gum. Polymers. 2023;15(23):4604. doi:10.3390/polym15234604.

[132] Cofelice M, Messia MC, Marconi E, Cuomo F, Lopez F. Effect of the xanthan gum on the rheological properties of alginate hydrogels. Food Hydrocoll. 2023;142:108768. doi:10.1016/j.foodhyd.2023.108768.

[133] Nsengiyumva EM, Heitz MP, Alexandridis P. Salt and Temperature Effects on Xanthan Gum Polysaccharide in Aqueous Solutions. Int J Mol Sci. 2024;25(1):490. doi:10.3390/ijms25010490.

[134] Wang C-S, Natale G, Virgilio N, Heuzey M-C. Synergistic gelation of gelatin B with xanthan gum. Food Hydrocoll. 2016;60:374–383. doi:10.1016/j.foodhyd.2016.03.043.

[135] Morono Y, Terada T, Nishizawa M, Ito M, Hillion F, Takahata N, et al. Aerobic microbial life persists in oxic marine sediment as old as 101.5 million years. Nat Commun. 2020;11(1). doi:10.1038/s41467-020-17330-1.

[136] European Directorate for the Quality of Medicines & Healthcare. European Pharmacopoeia. 8th ed. Strasbourg: Council of Europe; 2016.

[137] Madigan MT, Bender KS, Buckley DH, Sattley WM, Stahl DA. Brock: Biologie des micro-organismes. 15e éd. Pearson Education; 2018.

[138] Pang Z, Raudonis R, Glick BR, Lin TJ, Cheng Z. Antibiotic resistance in Pseudomonas aeruginosa: mechanisms and alternative therapeutic strategies. Biotechnol Adv. 2019;37(1):177–192. doi:10.1016/j.biotechadv.2018.11.013.

[139] Lee AS, de Lencastre H, Garau J, Kluytmans J, Malhotra-Kumar S, Peschel A, et al. Methicillin-resistant Staphylococcus aureus. Nat Rev Dis Primers. 2018;4:33. doi:10.1038/nrdp.2018.33.