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 :
Benbaha Nabila
Mami Hanaa

Thème :

ELABORATION ET CARACTERISATION PHYSICOCHIMIQUE ET RHEOLOGIQUE DES HYDROGELS

Soutenu publiquement/ le : 19/06 /2022, devant le jury composé de :

Madani Leila	Grade : MCB	Univ-Médéa	Président
Youcef ettoumi Khadidja	Grade : MCA	Univ-Médéa	Examinateur
Zouambia Yamina	Grade : MCA	Univ-Médéa	Encadreur
Maachou Hamida	Grade : MCA	Univ-Médéa	Co-encadreur

Année universitaire : 2021/2022

ملخص

تتعلق هذه الدراسة بشكل أساسي بصياغة الهلاميات المائية بناءً على ثلاثة بوليمرات حيوية وهي الكيتوزان والبكتين والكزانثان وتطوير أنظمة الإطلاق (الخرز والأغشية) بطريقة التكوّن للهلام للاستخدام الصيدلاني المحتمل. الأغشية المتكونة عبارة عن أغشية مستمرة معتم ذات سطح أملس. تكون الحبيبات المتكونة هشة للغاية وذات شكل بيضاوي. تم تسجيل أفضل معدل انتفاخ (2880٪) لأغشية الكزانثان وحدها في الوسط الحمضي. تكشف الدراسة الحركية تحرير أموكسيسيلين الصوديوم وبنزيل بيسلين الصوديوم من أغشية الكزانثان وحدها أن التوازن يتم الوصول إليه بعد 55 دقيقة و 50 دقيقة من التلامس للأموكسيسيلين والبنزيل بنسلين على التوالي. بالإضافة إلى ذلك، يتم تسجيل أفضل إطلاق (0.8 مجم / لتر) في الوسط الأساسي لأموكسيسيلين الصوديوم وفي الوسط المحايد (30 مجم / لتر) لبنزيل بنسلين الصوديوم.

الكلمات المفتاحية: البوليمرات الحيوية ، الجيلاتين ، الحبيبات ، الأغشية ، الإطلاق ، المادة الفعالة .

Résumé

Cette étude porte principalement sur la formulation des hydrogels à base de trois biopolymères chitosane, pectine et xanthane et l'élaboration des systèmes de libération (beads et membranes) par la méthode de gélification pour un éventuel usage pharmaceutique. Les membranes formées sont des films continus opaques avec une surface lisse. Les beads formées sont très fragiles avec une forme ovale. Le meilleur taux de gonflement (2880%) est enregistré pour les membranes de xanthane seul dans le milieu acide. L'étude de la cinétique de libération de l'amoxicilline sodique et la benzylpénicilline sodique à partir des membranes de xanthane seul révèle que l'équilibre est atteint après 55 mn et 50 mn de contact pour l'amoxicilline et la benzylpénicilline respectivement. De plus, la meilleure libération (0.8 mg/L) est enregistrée dans le milieu basique pour l'amoxicilline sodique et dans le milieu neutre (30 mg/L) pour la benzylpénicilline sodique.

Mots clés: biopolymères, gélification, beads, membranes,libération, principe actif.

Abstract

This study mainly concerns the formulation of hydrogels based on three biopolymers chitosan, pectin and xanthan and the development of release systems (beads and membranes) by the gelification method for possible pharmaceutical use. The membranes formed are opaque continuous films with a smooth surface. The beads formed are very fragile with an oval shape. The best swelling rate (2880%) is recorded for xanthan

membranes alone in the acid medium. The study of the release kinetics of sodium amoxicillin and sodium benzylpecillin from xanthan membranes alone reveals that equilibrium is reached after 55 min and 50 min of contact for amoxicillin and benzylpenicillin respectively. In addition, the best release (0.8 mg/L) is recorded in the basic medium for sodium amoxicillin and in the neutral medium (30 mg/L) for sodium benzylpenicillin.

Keywords: biopolymers, gelification, beads, membranes, release, active ingredient.



REMERCIEMENTS

Nous tenons tout d'abord à remercie Dieu le tout puissant et miséricordieux qui nous a donné le courage, la force, la volonté et la patience d'accomplir ce modeste travail.

Mes plus vifs remerciements vont à **Dr.ZOUAMBIA Yamina** et **Dr MAACHOU Hamida** qui ont su, par leur disponibilité, leur aide précieuse et leurs conseils bénéfiques, apporter autant de richesse à ce travail. C'est une chance inouïe d'avoir eu l'occasion de travailler sous leur direction.

Nous tenons à exprimer notre gratitude aux membres de jury

Dr MADANI.L et YOUCEF ETTOUMI.K pour avoir accepté de juger ce travail.

Nous exprimons notre profonde gratitude à tous les enseignants du département des sciences de la matière de la faculté des sciences de l'université de Médéa qui ont participé à notre formation.

Nous n'oublierons pas également tous ceux et celles qui nous ont aidé de près ou de loin à réaliser ce travail, notamment « MARMOUZ Hicham » « BENBAHA Mustapha », de leur dire Merci beaucoup.

Finalement, nous tenons à remercier toutes les personnes qui ont participé de prés ou de loin pour la réalisation de ce travail.

Dédicace



J’ai le grand plaisir de dédie ce modeste travail :

A la femme qui a souffert sans me laisser souffrir, qui n’a jamais dit non àmes exigences et qui n’a épargné aucun effort pour me rendre heureuse: mon adorable mère « Djahida », que dieu leur procure bonne santé et longue vie.

A l’homme de ma vie, mon exemple éternel, A l'âme de mon père « Abderrezak » rabi yarhmou.

A mes chères sœurs Zineb, Nassima, Aouaouche et mon frère Khaled qui n’ont pas cessée de me conseiller, encourager et soutenir tout au long de mes études. Que Dieu les protège et leurs offre la chance et le bonheur.

A mon bras droit « boudjettou oussama » qui ma donné le courage.

A Mes nièces et neveux Ibtihel, Abdelmalek, Ayhem, malek.

A mes chèrs frères Mouhamed, Hicham, Abdelhamid.

A ma chère sœur « Ikram ».

A mon binôme Nabila que je remercie de m’accompagner au cours de ce travail.

A toute mes amies et mes collègues le long de mes études

A toute ma famille.

Mami Hanaa

Dédicaces

Je remercie tout d'abord Dieu de m’avoir accordé des connaissances de la science et de m’avoir aidé à réaliser ce travail.

Je dédie ce modeste travail de fin d'études :

A mes très chers parents qui m’ont soutenu durant ce long trajet d’études, car toute réussite dans ma vie est grâce à leur sacrifice, leur encouragement, leur amour et leur soutien, Merci infiniment…

A mes chères sœurs (Amina ,Samia ,Karima et Hadil) pour leur soutien moral, leurs conseils, je vous remercie d’être toujours à mes côtés.

A mes nièces (Nihal ,Yasmine,Tasnim et Ranim) et mes neveux (Yacine, Wail et Youçef), Merci d'avoir apporté la joie à mon coeur en toutes circonstances.

A leurs maris respectifs (Mohamed ,Ibrahim et Abderrahim) ceux que je considère comme mes frères, que Dieu vous bénisse .

A ma meilleur amie (KADIK Nouha) qui n’a pas cessé de me conseiller, encourager et soutenir tout au long de mes études .

A mon binôme Hanaa et sa famille .

A tout mes amis .

A tous ceux que je connais de loin ou de prés.

Nabila



Sommaire

Liste des figures

Liste des tableaux

Liste de symboles et abréviations

Introduction Général 1

Chapitre I : Biopolymères

I.1.Introduction ……. 3

I.2.Biopolymère……. 4

I.2.1.Définition ……. 4

I.2.2.Propriétés des biopolymères……. 4

I.2.2.1.Biodégradabilité des biopolymères…… 4

I.2.2.2.Propriété de perméabilité à la vapeur d'eau des biopolymères……. 5

I.2.2.3.Biocompatibilité et biorésorbabilité…….. 5

I.2.2.4.Propriétés chimiques……. 6

I.2.2.5. Autres propriétés…….. 6

I.2.3. Classification des biopolymères……. 7

I.2.3.1. Biopolymères issus de ressources fossiles (pétrochimiques)…….. 7

I.2.3.2. Biopolymères synthétiques non issus de la pétrochimie……. 7

I.2.3.3. Polymères issus d'origine microbienne…… 8

I.2.3.4. Polymères issus des biotechnologies…… 8

I.2.3.5. Biopolymères issus de la biomasse…….. 8

I.2.4. Principaux avantages et inconvénients des biopolymères …….. 9

I.2.4.1. Avantages des biopolymères…… 9

I.2.4.2. Inconvénients des biopolymères…….. 9

I.2.5. Domaine d'application des biopolymères …….. 9

I.2.5.1. Applications médicales……. 10

I.2.5.2. Application agricole…….. 10

I.2.5.3. Emballage…….. 10

I.3.Polysaccharides ……... 11

I.3.1. Définition……. 11

I.3.2. Origine des polysaccharides ……... 12
I.3.2.1. Polysaccharides animaux…….. 12
I.3.2.2. Polysaccharides d'origine végétale…….. 12
I.3.2.3. Polysaccharides d'origine microbienne…… 13
I.3.2.4.Polysaccharides des algues…… 13
I.4. Chitosane ……... 14
I.4.1. Définition et source du chitosane…… 14
I.4.2. Préparation du chitosane …… 15
I.4.3. Structure chimique……... 15
I.4.4. Propriétés du chitosane…… 16
a. Masse moléculaire ……... 16
b. Degré de désacétylation …….. 16
c. Cristallinité……... 17
d. Autres propriétés physico-chimiques …….. 17
e. Propriétés biologiques ……. 17
I.4.5. Domaine d'application du chitosane…… 18
a. Domaine médical…….. 18
b. Domaine cosmétique…… 18
c. Domaine agriculture …… 18
I.5. Pectine …….. 19
I.5.1. Définition …… 19
I.5.2. Source de la pectine …… 19
I.5.3. Structure de la pectine …… 20
I.5.4. Propriétés des pectines …… 20
a. Masse moléculaire ……... 20
b. Solubilité et précipitation des pectines …… 21
c. Stabilité …… 21
d. Viscosité des pectines en solution ……... 21
e. Propriétés gélifiantes ……... 22
f. Dégradation des pectines ……. 22
I.5.5. Domaines d'application de pectine ……. 22
a. Pectine dans la nutrition et l'industrie alimentaire …….. 22
b. Pectines dans la médecine et l'industrie pharmaceutique …… 22

c. Industrie cosmétique …… 23
I.6. Xanthane …… 23
I.6.1. Définition …… 23
I.6.2. Source du xanthane ……. 24
I.6.3. Structure du xanthane ……. 24
I.6.4. Propriétés du xanthane …… 25
a. Solubilité …….. 25
b. Pouvoir de suspension …….. 25
c. Compatibilité …… 25
I.6.5. Domaine d'application …… 26
a. Domaine agroalimentaire ……. 26
b. Domaine pharmaceutique …… 26

Chapitre II : Hydrogels

II.1.Définition …….. 28
II.2.Classification des gels ……... 28
II.2.1Hydrogels d'homopolymères ……... 29
II.2.2.Hydrogels de copolymères ……... 30
II.2.3.Réseau de polymère interpénétré (interpenetrating polymer network-IPN)…... 30
II.3.Propriétés des hydrogels …… 31
II.3.1.Propriétés structurales des hydrogels ……. 31
II.3.2.Propriétés de gonflement …… 34
II.3.3.Propriétés mécaniques …… 35
II.3.4.Propriétés viscoélastiques …….. 35
II.4.Méthodes d'obtention des hydrogels ……. 36
II.5.Domaine d'application …….. 36
II.5.1.Domaine pharmaceutique…… 36
II.5.2.Domaine biomédical …….. 37
II.5.3.Domaine alimentaire …….. 38
II.5.4.Applications en agriculture …… 38
II.5.5.Autres applications …… 39

Chapitre III : Partie expérimentale

III.1. Introduction …….. 40

III.2. Matériel et produits utilisés …….. 40

III.2.1. Matériel …… 40

III.2.2. Produits …… 41

III.3. Caractérisation physicochimique des biopolymères …… 41

III.3.1.Aspect général …….. 41

III.3.2. Détermination du degré d'estérification de la pectine …… 42

III.3.3. Taux d'humidité …….. 42

III.3.4. Détermination du point de charge nulle de la gomme xanthane ……. 44

III.3.5. Caractérisation par la spectroscopie infrarouge à transformée de Fourier ….. 45

III.3.6. Détermination du degré de désacétylation (DD%) du chitosane ……. 49

III.3.7. Mesure de la viscosité …….. 49

III.4. Préparation des beads des biopolymères …….. 51

III.4.1. Préparation des beads de chitosane …….. 51

III.4.2. Préparation des beads de xanthane ……... 52

III.4.3. Préparation des beads complexes chitosane/xanthane ……. 52

III.5. Préparation des membranes de xanthane …… 53

III.5.1. Membranes de xanthane seul ……... 53

III.5.2. Membranes de xanthane en présence de $CaCl_2$ …… 54

III.5.3. Préparation des membranes de xanthane (en présence d'acide citrique) …… 56

III.5.4. Test de gonflement ……... 57

III.6. Application à la libération de principes actifs ……. 61

III.6.1. Préparation des membranes chargées par la méthode de mélange initial …… 61

III.6.2.Préparation des membranes chargées par la méthode d'immersion…….. 61

III.6.3. Établissement de la courbe d'étalonnage ……. 62

III.6.4.Cinétique de libération de l'Amoxicilline sodique et de la benzylpénicilline sodique par les membranes préparées …….. 63

CONCLUSION GENERALE 67

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

Liste des figures

Chapitre I

Figure I.1 Exemple d'une structure d'un polymère 3

Figure I.2 Libération contrôlée des principes actifs 6

Figure I.3 Organigramme de différentes familles de biopolymères 9

Figure I.4 Différent motifs de répétition de quelques polysaccharides 12

Figure I.5 Procédé de fabrication de chitine et du chitosane 15

Figure I.6 Structure chimique de la chitine (a) et du chitosane (b) 16

Figure I.7 Structure moléculaire de la pectine 20

Figure I.8 Structure chimique du xanthane 24

Chapitre II

Figure II.1 Classification des hydrogels 29

Figure II.2 Monomères synthétiques neutres fréquemment utilisés en ingénierie tissulaire 32

Figure II.3 Illustration de la structure d'une solution de polymères pour différentes concentrations. $C < C^*$: état dilué ; $C = C^*$: état semi-dilué non enchevêtré ; $C > C^*$: état semi-dilué enchevêtré 33

Chapitre III

Figure III.1 Aspect général des biopolymères utilisés 41

Figure III.2 Représentation graphique pour la détermination du pH_{PZC} 45

Figure III.3 Spectre FTIR de la pectine 46

Figure III.4 Spectre FTIR du Xanthane 47

Figure III.5 Spectre FTIR du chitosane 47

Figure III.6 Viscosité du xanthane en fonction de la vitessede cisaillement 50

Figure III.7 Résultats de mesure de viscosité en fonction de la vitesse (pectine) 51

Figure III.8 Résultats de mesure de viscosité en fonction de la vitesse (chitosane) 51

Figure III.9 Beads du**A :** bead du xanthane, **B :**bead du chitosane, **C :**beads du chitosanexanthane 53

Figure III.10 Membranes de xanthane 54

Figure III.11 Membranes de xanthane avec CaCl2 (0.05M) 55

Figure III.12 Membranes de xanthane avec CaCl2 (0.1M) 55

Figure III.13 Membranes de xanthane avec CaCl2 (0.2M) 56

Figure III.14 Taux de gonflement de la membrane de xanthane seul 58

Figure III.15 Taux de gonflement de la membrane de xanthane en présence de $Cacl_2$ (0.05M) 59

Figure III.16 Taux de gonflement de la membrane de xanthane avec $Cacl_2$ (0.1M). 59

Figure III.17 Taux de gonflement de la membrane de xanthane avec $Cacl_2$ (0.2M). 60

Figure III.18 Taux de gonflement de la membrane de xanthane sans et avec acide citrique 60

Figure III.19 Membranes de xanthane chargées par la méthode d'immersion 62

Figure III.20 Courbe d'étalonnage de benzylpénicilline sodique 63

Figure III.21 Courbe d'étalonnage de l'Amoxicilline sodique 63

Figure III.22 Profil de libération de l'amoxicilline sodique à partir 64

Figure III.23 Profil de libération de l'amoxicilline sodique à partir de la membrane de xanthane en présence de $CaCl_2$ (0.05 M) 65

Figure III.24 Profil de libération dela benzypénicilline sodique à partir de la membrane de xanthane seul 66

Figure III.25 Profil de libération dela benzypénicilline sodique à partir de la membrane de xanthane en présence de $CaCl_2$ (0.05 M) 66

LISTE DES TABLEAUX

Tableau I.1 Propriétés spécifiques des biopolymères et les applications attendues 7

Tableau I.2 Applications des biopolymères dans l'emballage 11

Tableau I.3 Exemples des polysaccharides les plus courants 14

Tableau I.4 Principales applications du chitosane 19

Tableau I.5 Appréciation des teneurs en pectines des principaux fruits utilisés pour les confitures 20

Tableau III.1 Taux d'humidité des biopolymères. 43

Tableau III.2 Différentes bandes des spectres FTIR des biopolymères étudiés 48

Tableau III.3 Solutions Tampons. 57

Abréviations et symboles

Abréviations

Amoxy: Amoxicilline sodique

B-cs: Beads de chitosane

B-Xan : Beads de xanthane

Cs: Chitosane

DD: Degré de désacétylation

EGDMA: Ethylene glycol dimethacrylate

FTIR: Spectroscopie Infra Rouge à Transformée de Fourier

GX: Gomme xanthane

HM: Hautement méthylées

IPN: Réseau de polymère interpénétré

LM: Faiblement méthylées

M: Masse moléculaire

MALS : Multi Angle light scattering

MHS: Mark-Houwink-Sakurada

M-Xn: Membrane de xanthane

PAA: Poly(acrylic acid)

PAM: Poly(acrylamide)

PAM: Poly(acide méthacrylique)-

Pc: Pectine

PCL: Polycaprolactone

PEC: Carbonate de polyester

PGMA: Poly(glycerolméthacrylate)

PHA: Poly hydroxyalcanoates

PHB: Poly hydroxy butyrate

PHBV : Poly hydroxy butyrate-Co-hydroxyvalérate

PHEMA: Poly(2-hydroxethylméthacrylate)

PHPMA: Poly(3- hydroxypropylméthacrylate)

pH_{PZC} : Point de charge zéro

PLA: Poly acide lactique

PNG: Benzylpénicilline sodique

poly (HEMA-co-AA): Poly(2-hydroxyéthylméthacrylate-co-acide acrylique)

poly(HEMA-co-MMA): Poly(méthacrylate de 2-hydroxyéthyle-co-méthacrylate de méthyle)

SEC : Chromatographie d'exclusion stérique

SIPN: Réseau polymère semi-interpénétré

Xn : Xanthane

Symboles

TG	taux de gonflement
N	Degré de polymérisation
$\boldsymbol{R_F}$	Rayon de giration
DE	Degré d'estérification
H	Taux d'humidité
DO	Densité optique
C	Concentration (g/l)
DA	Degré d'acétylation
DD	Degré de désacétylation
A	Absorbance
$\boldsymbol{\lambda_{max}}$	longueur d'onde maximale (nm)
pH	potentiel hydrogène
[η]	Viscosité (cP)
$\mathbf{R^2}$	coefficient de corrélation
MM	masse molaire (g/mol)
V	Vitesse de cisaillement (RPM)

Introduction Générale

Introduction générale

Actuellement, les hydrogels sont partout, utilisés à nombreuses reprises dans la vie quotidienne. Ils sont très utiles dans l'industrie, notamment l'industrie pharmaceutique, cosmétique, agroalimentaire, agrochimie et agriculture. Ils sont utilisés comme biomatériaux dans les biotechnologies nécessitant certaines propriétés physico-chimiques pouvant être caractériser et contrôler.

Les hydrogels sont des réseaux à trois dimensions de polymères gonflés d'eau. Les biopolymères sont des polymères issus exclusivement d'organismes vivant ou des polymères synthétisés à partir des ressources renouvelables. Il existe plusieurs familles de biopolymères, parmi lesquelles on trouve la famille des polysaccharides.

Les polysaccharides font partie des biopolymères les plus utilisés en libération contrôlée d'un principe actif. Généralement caractérisés par des propriétés de gonflement, ils se situent dans la catégorie des hydrogels. Xanthane, chitosane et pectine sont les polysaccharides les plus intéressants pour des applications biopharmaceutiques.

Notre travail se situe dans ce contexte et consiste à formuler des hydrogels à base de trois biopolymères: le chitosane, la pectine et la gomme de xanthane de nature polysaccharidique de différentes origines (animale, végétale et microbienne respectivement). Les hydrogels préparés ont été formulés sous différentes formes : beads et membranes. L'étude de la cinétique de libération de deux principes actifs à savoir l'amoxicilline et benzylpénicilline à partir des membranes de xanthane a été également effectuée.

Pour ce faire ce manuscrit est structuré comme suit :

1. Une étude bibliographique, organisée en trois chapitres :

- Le premier chapitre présente des généralités sur les biopolymères : définitions, classification, avantages et inconvénients propriétés et application et quelques détails sur les biopolymères utilisés dans ce travail (chitosane, xanthane et pectine).
- Le deuxième chapitre est consacré aux hydrogels où nous présentons des généralités sur les hydrogels : définitions, classification, propriétés et application.

2. Une étude expérimentale, organisée en un seul chapitre qui représente notre travail pratique relatif à la caractérisation des trois biopolymères xanthane, pectine et chitosane, l'élaboration et la caractérisation des membranes et des beads à base de biopolymère et finalement, comme application, l'étude de la cinétique de libération de l'amoxicilline sodique et benzypénicilline sodique à partir des membranes élaborées.

Ce travail est, enfin, clôturé par une conclusion générale qui résume les principaux résultats obtenus.

Chapitre I :

Biopolymères

I.1. Introduction

Le terme polymère (du grec Polus qui signifie « nombreux, plusieurs » et Mêros qui signifie « unité, partie ») regroupe tout matériau formé par la répétition d'un très grand nombre n de petites molécules de faible masse moléculaire appelées monomères liés entre elles par des liaisons primaires (liaisons covalentes). Le monomère est une molécule de base pouvant être non saturée ou cyclique ou encore comportant des fonctions réactives à ses extrémités. L'assemblage des monomères pour l'obtention de polymères (ou macromolécules) s'appelle polymérisation. [1]. La Figure I.1 illustre un exemple d'une structure d'un polymère.

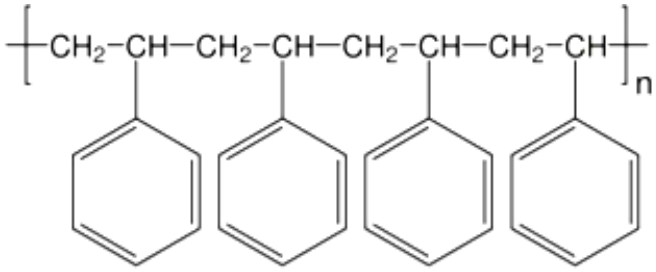


Figure I.1 : Exemple d'une structure d'un polymère **[2]**

La réaction de polymérisation est également réalisée par les organismes vivants. De ce fait, les polymères peuvent être classés selon leurs origines. On distingue [2] :

- **Les polymères naturels :** Ce sont des composés organiques formant la matière vivante, comme les protéines, les acides nucléiques, la cellulose, la chitine…
- **Les polymères obtenus par modification chimique d'un polymère naturel :** Exemple: méthyl cellulose.
- **Les polymères synthétiques :** La structure chimique des motifs permet une classification des composés macromoléculaires en homopolymères et copolymères.

Dans ce chapitre, nous nous sommes intéressés aux polymères d'origine naturelle connus sous le nom de biopolymères. L'accent est mis sur les polysaccharides, notamment le xanthane, la pectine et le chitosane.

I.2. Biopolymère

I.2.1. Définition

Ce sont les polymères issus directement de la nature, synthétisés par les végétaux, les animaux ou les micro-organismes. Ce sont des macromolécules biologiques biodégradables renouvelables qui sont formées par la polymérisation de molécules plus simples ou monomères reliés entre eux par des liaisons dites « covalentes ». Les unités monomères sont le plus souvent des sucres, des acides aminés, des acides gras ou des acides nucléiques [3]. Les plus importants sont les polysaccharides comme l'amidon dont les sources principales sont le maïs, le blé et la pomme de terre, la cellulose (papier), la lignine (bois) ou le chitosane (chitine des crustacées). La deuxième catégorie est constituée par les protéines qui sont issus des plantes oléagineuses (colza, tournesol, soja), des protéagineux (pois, féveroles), du son des céréales (gluten du blé), des tissus animaux (collagène, gélatine) ou des produits animaux (caséine). Enfin, on compte aussi dans cette famille les élastomères hydrocarbonés produits par les plantes (caoutchouc naturel)[4].

I.2.2. Propriétés des biopolymères

De par leur structure chimique, les biopolymères présentent des propriétés particulières et intéressantes pour des applications bien spécifiques en industries (plastique, alimentaire, pharmaceutique…etc.). La biodégradabilité est la propriété la plus importante. [5].

I.2.2.1. Biodégradabilité des biopolymères

On désigne par dégradation biologique ou biodégradation l'ensemble des processus qui résultent de l'attaque d'un matériau par les organismes vivants : bactéries, mousses et moisissures, insectes, rongeurs. La biodégradation met essentiellement en jeu des réactions enzymatiques et, par conséquent, exige la présence de sites convenables sur le polymère [6].

Les biopolymères sont synthétisés dans les plantes ou les animaux par voie enzymatique et sont de ce fait dégradés rapidement dans un milieu biologique. La biodégradabilité de la plupart des biopolymères est due à la présence de liaisons facilement clivables comme les liaisons esters ou amides conduisant à la formation de molécules simples et de fragments de plus petites tailles. Ces derniers sont assimilables par les microorganismes pour leur biosynthèse. Il en résulte alors la formation de CO_2, H_2O en présence d'oxygène, ou la formation de CH_4, CO_2, H_2O en anaérobie et une nouvelle biomasse (humus) [5].

Le terme « biodégradabilité » suscite donc beaucoup de discussions. La définition émergeante proposée par de nombreux auteurs se traduit par une dégradation du matériau par les microorganismes comme les bactéries, les champignons et les algues [6].

La dégradation des matériaux par les enzymes peut être le résultat d'un mécanisme radicalaire (oxydation biologique) ou d'un changement chimique (hydrolyse biologique). Dans le cas de l'oxydation biologique, les enzymes réagissent directement avec l'O_2 comme les cytochromoxidases qui sont des enzymes actives dans la chaîne respiratoire. La plupart du temps, l'oxygène est incorporé directement au substrat (cas des oxygénases). Parfois, il joue le rôle d'un accepteur dihydrogène (cas des oxydases) [7].

I.2.2.2. Propriété de perméabilité à la vapeur d'eau des biopolymères

La plupart des biopolymères comme la cellulose et les protéines sont hydrophiles, ce qui leur confère des propriétés de perméabilité à la vapeur d'eau. Ces propriétés sont dues notamment à la présence de fonctions polaires hydroxyle et/ou amine qui ont une forte réactivité avec l'eau par formation de ponts hydrogènes, ce qui leur confère aussi une propriété antistatique. La perméabilité à la vapeur d'eau pourrait être un inconvénient dans certaines applications, notamment pour les emballages alimentaires. Par exemple, les viennoiseries ne peuvent pas se trouver dans un endroit trop humide pour conserver leur fraîcheur.

Par contre, pour certains types d'emballage, elle est avantageuse. En effet, en évitant les condensations, la durée de conservation des produits frais est allongée. Cette propriété trouve également une application dans les emballages des produits humides leur laissant la possibilité de continuer de les sécher pendant les étapes de stockage et de transport [8].

I.2.2.3. Biocompatibilité et biorésorbabilité

Un matériau biocompatible est un matériau qui est capable d'assurer une fonction avec une réponse appropriée et sans effets indésirables sur l'environnement biologique dans lequel il est appelé à fonctionner. Les biopolymères par leur origine naturelle, remplissent logiquement cette fonction et les implants médicaux en matériau inerte comme les céramiques sont de plus en plus remplacées par des polymères d'origine naturelle [9].

En plus de la biocompatibilité, on recherche également pour des applications médicales spécifiques des matériaux biorésorbables pouvant se décomposer tout naturellement dans l'organisme humain pour être remplacés après par un tissu vivant. Les

biopolymères sont dégradés naturellement dans l'organisme humain par hydrolyse (enzymatique) et libèrent des molécules assimilables et non toxiques. En pharmaceutique, les médicaments à libération contrôlée sont des exemples d'application où la biorésorbabilité des polymères joue un rôle important comme illustrée dans la figure (I.2) [8].

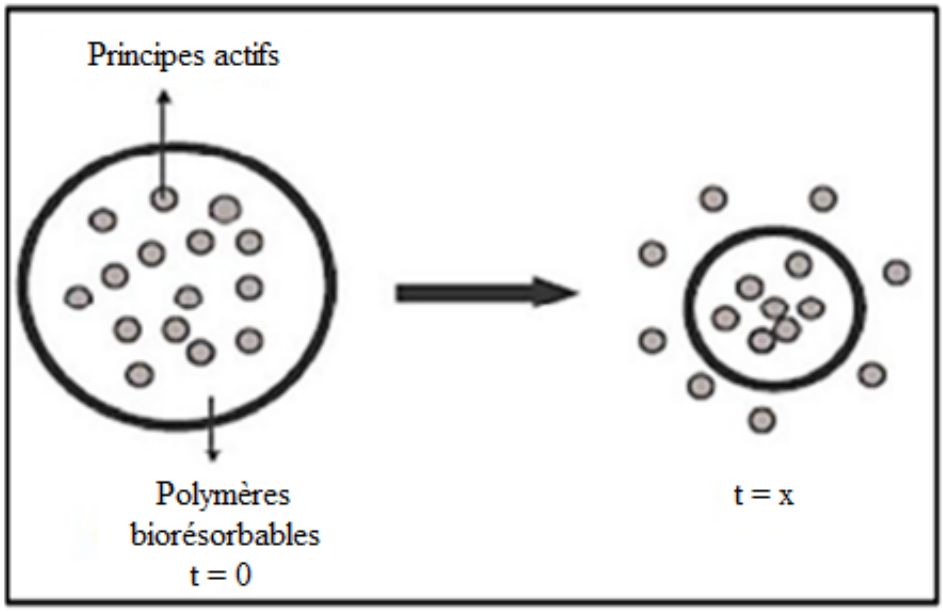


Figure I.2 : Libération contrôlée des principes actifs [8]

I.2.2.4. Propriétés chimiques

La présence de fonctions chimiques sur les molécules leur attribue des propriétés particulières qui facilitent leur réaction avec d'autres molécules. Leur réactivité est due à la présence des fonctions alcool, acide, amine ou aldéhyde qui réagissent facilement grâce à leur site nucléophile et électrophile [10].

I.2.2.5. Autres propriétés

Certains biopolymères possèdent des fonctionnalités qui leur apportent des propriétés physico-chimiques ou mécaniques particulières. On peut relever dans le tableau I.1 quelques propriétés physico-chimiques intéressantes des biopolymères et les applications potentielles.

Tableau I.1 : Propriétés spécifiques des biopolymères et les applications attendues [11]

Biopolymères	Propriétés particulières	Applications ciblées
Polymères à base d'amidon	Antistatiques, Anticondensations, Toucher nature	Emballage et sacs
Polymères à base de cellulose	Transparence, Antistatiques	Emballages
Polymères à base de protéines	Comestibles, Grandes diversités chimiques des acides aminés, Perméabilité sélective aux gaz Siccativités	Galénique Emballages alimentaires
Polymères à base d'huile Polymères de synthèse à base d'acide lactique	Anticondensations, Brillances, Antibactériens,	Peinture Vernis Emballage, Textile
Polyesters bactériens (polyhydroxyalcanoates)	Propriétés piézoélectriques, Antioxydants, Médical, Matériau insoluble dans l'eau	Emballage rigide
Caoutchouc	Élastomère	Vulcanisation

I.2.3. Classification des biopolymères

Il existe deux types de biopolymères : naturels et synthétiques, selon leur origine, et ils peuvent également être classés en plusieurs sous-groupes selon la méthode de synthèse et le motif de répétition.

I.2.3.1. Biopolymères issus de ressources fossiles (pétrochimiques)

Ce sont des polymères dont les monomères sont issus des ressources fossiles [12] tels que la polycaprolactone (PCL), le carbonate de polyester (PEC) et d'autres polyesters aliphatiques et des copolyesters aliphatiques et aromatiques [13]. La Figure I.2 montre la classification la plus connue des biopolymères

I.2.3.2. Biopolymères synthétiques non issus de la pétrochimie

Encore appelés polymères synthétiques ou chimio-synthétiques, ils sont obtenus par voie fermentaire, par polymérisation de monomères issus de produits agricoles. Le plus connu est le poly acide lactique (PLA) qui est obtenu par polymérisation des molécules d'acide lactique. Ils sont mêmes obtenus par la fermentation bactérienne des ressources renouvelables (l'amidon par exemple) [12].

I.2.3.3. Polymères issus d'origine microbienne

Les polymères d'origine microbienne sont des polyesters synthétisés au cours de la fermentation de matières premières d'origine naturelle et excrétés ou stockés par les microorganismes. Cette famille comprend principalement les poly hydroxyalcanoates(PHA), un homopolymère, le poly hydroxy butyrate (PHB) et différents Co-polyesters tels que les poly hydroxy butyrate-Co-hydroxyvalérate(PHBV) pour lesquels le rapport hydroxyvalérate/hydroxy butyrate est variable [14].

I.2.3.4. Polymères issus des biotechnologies

Ces polymères sont dits issus des biotechnologies car ils sont obtenus par une polycondensation de monomères naturels ou identiques aux naturels. Le plus connu est le PLA (Poly (Acide Lactique)) provenant de la polymérisation de molécules d'acide lactique. Le monomère nécessaire à sa synthèse est obtenu par fermentation bactérienne à partir des ressources renouvelables [14].

I.2.3.5. Biopolymères issus de la biomasse

Ce sont des matériaux extraits de la biomasse (végétaux, animaux et microorganismes). Les polysaccharides tels que l'amidon (manioc, maïs, pomme de terre, …), la cellulose, la lignine, le chitosane (chitine des crustacées) constituent la famille la plus importante. Une autre famille, constituée de protéines et de lipides issus des animaux (caséine, collagène, gélatine) et de plantes (colza, tournesol, soja, gluten, zéine), figure dans cette catégorie [12].

Les biopolymères sont soit issus de la pétrochimie, soit issus des ressources renouvelables comme le montre la figure I.3 [15].

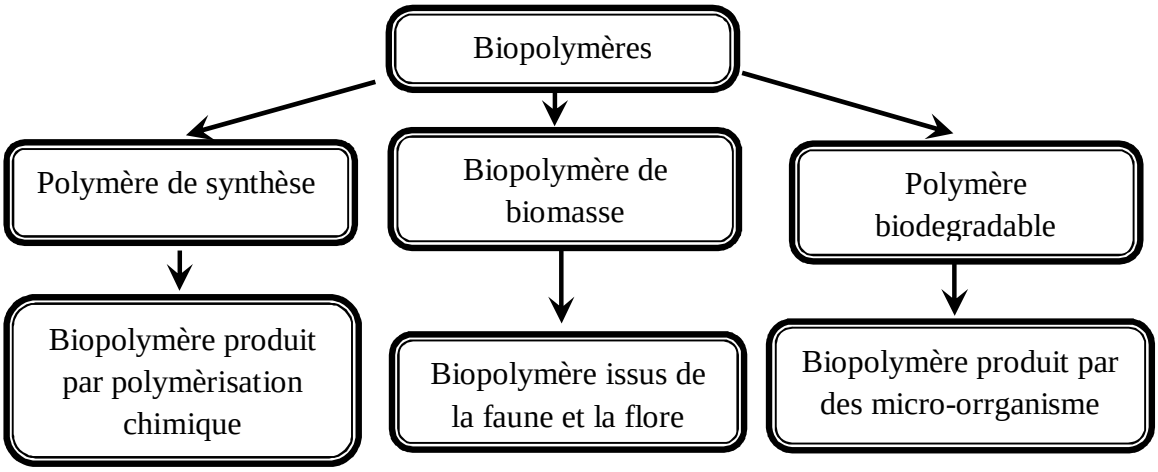


Figure I.3 : organigramme de différentes familles de biopolymères [15]

I.2.4. Principaux avantages et inconvénients des biopolymères

I.2.4.1. Avantages des biopolymères

- ✓ Neutralité en termes de cycle CO_2.
- ✓ Gestion de fin de vie facilitée par le compostage.
- ✓ Panel varié de biopolymères disponibles.
- ✓ Issus de ressources abondamment renouvelables.
- ✓ Transformables par les processus traditionnels (extrusion, gonflage, injection, thermoformage).
- ✓ Haute valeur ajoutée [16]

I.2.4.2. Inconvénients des biopolymères

- ✓ Prix de vente élevé (coût plus faible production).
- ✓ Propriétés physiques parfois limitées.
- ✓ Compostage industriel des déchets biopolymériques peu développé. [16]

I.2.5. Domaine d'application des biopolymères

Les applications des biopolymères reposent sur leur principale propriété qui consiste en leur caractère biodégradable, en plus ne sont pas polluants, ils peuvent même être compostés et donc servir à favoriser la croissance d'autres végétaux [17].

Le plus souvent, bon nombre de ces biopolymères sont utilisés en tant que biomatériaux dans le domaine médical, en agriculture, en sports et aussi dans l'emballage alimentaire. Ces biopolymères sont aussi utilisés comme mousses et chips d'emballage, vêtements textiles jetables ou dans le traitement des eaux polluées comme par exemple la chitine et le chitosane [18].

Les trois grands domaines d'application des biopolymères émergeant sont :

- Le domaine médical ;
- Le domaine agricole ;
- L'emballage ;

I.2.5.1. Applications médicales

Une liste non exhaustive des applications médicales des biopolymères est la suivante [18]:

- ✓ Systèmes à libération contrôlée de substances actives.
- ✓ Implants en chirurgie vasculaire et cardiovasculaire.
- ✓ Fils chirurgicaux résorbables.
- ✓ Pour remplacer certains tissus malades ou non fonctionnels ;
- ✓ Pour assurer la réparation de tissus ;
- ✓ Pour remplacer tout ou une partie de la fonction d'un organe (la dialyse : le rein…,).

I.2.5.2. Application agricole

L'utilisation de polymère en agriculture n'a cessé d'augmenter. Les différentes applications sont [18] :

- ✓ La libération contrôlée de pesticides et de nutriments ;
- ✓ Le conditionnement de sols ;
- ✓ La protection de graines ;
- ✓ La protection de plants.

Cependant, les plastiques dégradables présentent un intérêt pour le compost :

- ✓ Films de paillage agricoles.
- ✓ Libération contrôlée de produits chimiques pour agriculture.
- ✓ Godets pour plants.

I.2.5.3. Emballage

Les propriétés physiques requises d'un emballage dépendent aussi bien de ce qui est emballé que de ses conditions de stockage. Les matériaux dérivés de ressources renouvelables sont utilisés pour des applications dans le domaine alimentaire (Tableau I.2):

Tableau I.2. Applications des biopolymères dans l'emballage [17]

Polymères	Applications
Amidon	Emballages films alimentaires et produit d'hygiène, sacs de pomme de terre, couverts jetables…
Cellulose	Emballages films alimentaires, emballages films divers.
Acide polylactique (PLA)	Raviers et pots, bouteilles d'eau et de lait, gobelets jetables, divers emballages alimentaires, emballages films divers…
Polyhydroxyalcanoates (PHA)	Emballages (cosmétiques, films…).

I.3. Polysaccharides

I.3.1. Définition

Les polysaccharides constituent la famille de biopolymères les plus répandus et les plus utilisés. Appelés également glycanes, ils sont constitués de monosaccharides liés entre eux par des liaisons glucidiques, on distingue les homopolysaccharides et les hétéropolysaccharides selon qu'il présente un ou plusieurs types de monosaccharides.Les polysaccharides simples ou complexes synthétisés par des organismes vivants entrent dans la composition de la plupart des cellules (microbiennes, animales et végétales).

Parmi les plus connus, on peut citer la cellulose, l'amidon, la chitine. Ces polysaccharides sont constitués de 100 à 1 000 motifs D- glucopyranose reliés entre eux par des liaisons acétal (Figure 1.4) [4, 19].

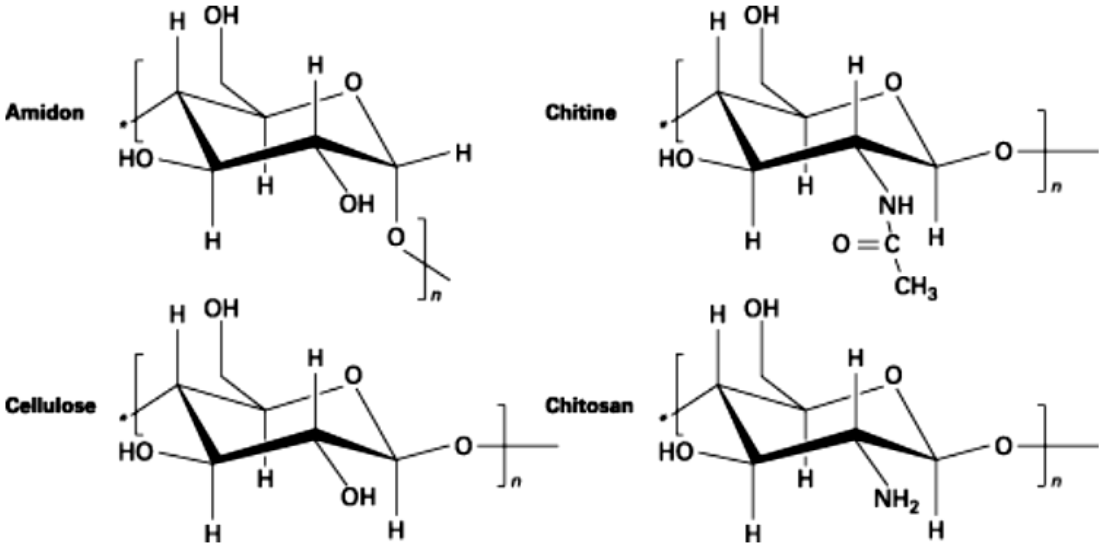


Figure I.4 : Différent motifs de répétition de quelques polysaccharides [19]

I.3.2. Origine des polysaccharides

La source principale des polysaccarides est bien évidement les végétaux, et en plus de cette source on trouve aussi les animaux, les algues et les bactéries.

I.3.2.1. Polysaccharides animaux

Les polysaccharides animaux appartiennent à la famille des glycosaminoglycanes et sont issus des protéoglycanes. Ces polymères sont soit impliqués dans la structure des tissus conjonctifs soit dans des mécanismes de communication cellulaires via leur propriétés fonctionnelles (héparine et héparane sulfate) [20]. La chitine et son dérivé, le chitosane, sont un exemple des polysaccharides d'origine animale.

I.3.2.2. Polysaccharides d'origine végétale

Les parois des cellules végétales sont essentiellement composées de polysaccharides, expliquant la part majoritaire de ces molécules dans la biomasse. Les polysaccharides des végétaux sont divisés en deux groupes selon leur fonction en : polysaccharides de structure tel que la cellulose, polysaccharides de réserve tel que l'amidon qui constitue une source d'énergie pour la cellule [21].

I.3.2.3. Polysaccharides d'origine microbienne

- **Polysaccharides fongiques :** Les polysaccharides produits par des champignons représentent un pourcentage majeur de la biomasse fongique (jusqu'à environ 75%). Ces biopolymères assurent un rôle de soutien ou forment une gaine protectrice autour du mycélium [20]. La chitine et le curdlan représentent deux exemples de ces polymères fongiques.
- **Polysaccharides bactériens :** Les bactéries synthétisent plusieurs types de polysaccharides qui peuvent être classés en trois grands groupes selon leur localisation dans la cellule. Le premier groupe rassemble les polysaccharides du cytosol, ils servent de source de carbone et d'énergie à la cellule ; le second groupe concerne les constituants de la paroi tels que les acides téichoïques et les peptidoglycanes ; le troisième groupe qui réunit les polysaccharides élaborés par la cellule est secrétés dans le milieu [20]. Le xanthane est un exemple des polysaccharides bactériens.

I.3.2.3. Polysaccharides des algues

Les polysaccharides extraits des algues sont omniprésents dans la vie quotidienne. Ils constituent l'ensemble des phycocolloides qu'on retrouve dans la plupart des produits alimentaires industriels. Ils interviennent comme agents structurants des solutions aqueuses et représentent à eux seuls environ 40% des hydrocolloïdes produits dans le monde. Ils sont répartis en trois grands groups : les carraghénanes, les agars et les alginates [22].

Le tableau I.3 donne des exemples des polysaccharides les plus abondants [23].

Tableau I.3 : Exemples des polysaccharides les plus courants [23]

Sources	Polysaccarides
Animale	Glycosaminoglycane ✓ Chitine ✓ Hyaluronate ✓ Chondroitine
Bactérienne	✓ Curdlane ✓ Gellane ✓ Pullulane ✓ Xanthane
Végétale	✓ Amidon ✓ Pectine ✓ Oligosaccharides ✓ Cellulose …etc
Algale	✓ Agar ✓ Carraghénane ✓ Ulvane ✓ Alginates

I.4. Chitosane

I.4.1. Définition et source du Chitosane

Depuis quelques années, les biotechnologies marines ont suscité un intérêt croissant qui s'est notamment centré sur la chitine et ses dérivés, le chitosane étant le principal. Il s'agit donc d'une source renouvelable de matériau biodégradable. Les récents progrès réalisés dans l'étude de la fabrication du chitosane et de ses propriétés ainsi que la découverte d'un grand nombre d'applications potentielles ont favorisé cet engouement [3].

Le chitosane est un biopolymère de source principalement marine. C'est un biopolymere linéaire et hydrophile obtenu industriellement par la desacetylation partielle de la chitine dans un milieu alcalin. Il est très peu répandue dans la nature. Il est rare et n'est présent que dans les parois cellulaires d'une classe particulière de champignons, les zygomycètes (Rhizopus, Mucor…) de bactéries et de levures et chez certains insectes comme dans la paroi abdominale des reines termites. Il n'y a donc pas de source primaire de chitosane exploitable. La source majeure du chitosane vendu commercialement provient de la désacétylation de la chitine obtenue à partir de crustacés.

La production de la chitine (et du chitosane) provient, en effet, des crevettes et des crabes qui représentent les deux sources naturelles les plus abondantes. Ce sont donc des produits d'origine animale. Néanmoins, de nouvelles voies alternatives sont apparues par

exemple, la production du chitosane à partir du champignon de *Mucor Rouxii*, en raison notamment des inquiétudes sanitaires liées aux maladies animales [3].

I.4.2. Préparation du chitosane

Les déchets de l'industrie des crustacés sont une source très importante de chitine et de chitosane. De nombreuses méthodes ont été développées afin de préparer la chitine à partir des exosquelettes. De manière générale, ces méthodes consistent à éliminer les protéines (déprotéinisation), les éléments minéraux (déminéralisation), la couleur (blanchiment) et les groupements d'acétamides (désacétylation). La méthode standard pour préparer la chitine et le chitosane est expliquée dans la Figure I.5 [24]

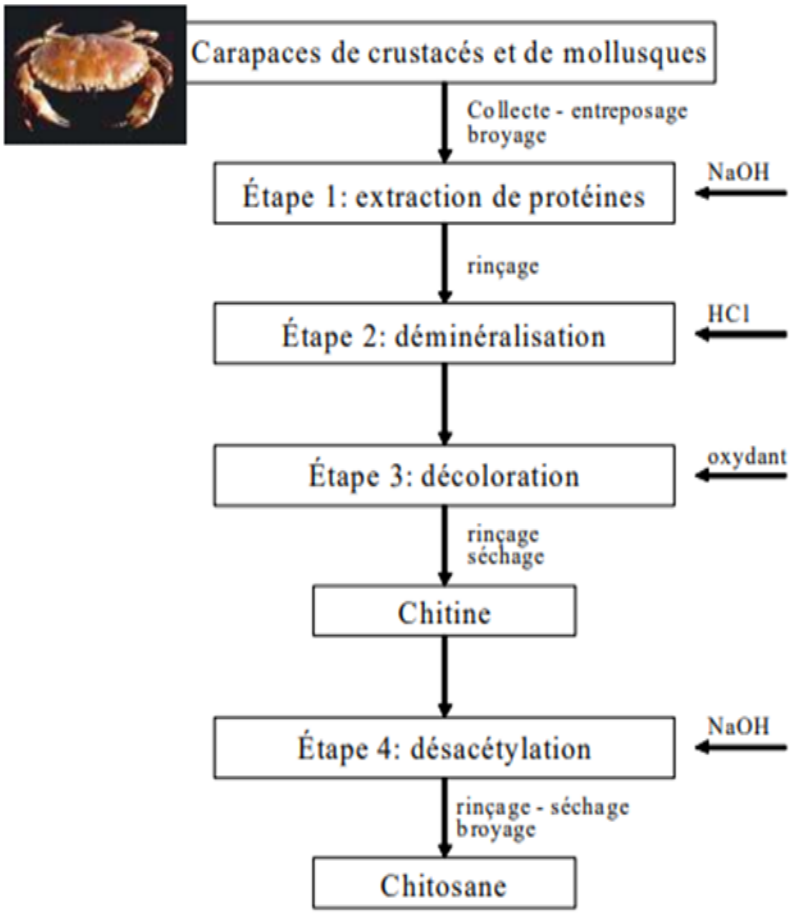


Figure I.5 : Procédé de fabrication de chitine et du chitosane [24]

I.4.3. Structure chimique

Le chitosane (Figure I.6) est un copolymère composé de 2-acétamido-2-désoxy-β-D-glucose et de 2-amino-2-désoxy-β-D-glucose en proportions variables. En fonction du

degré de désacétylation, la molécule est appelée chitine ou chitosane. La chitine, à l'état naturel, est elle-même désacétylée à 5 ou 15 % [25].

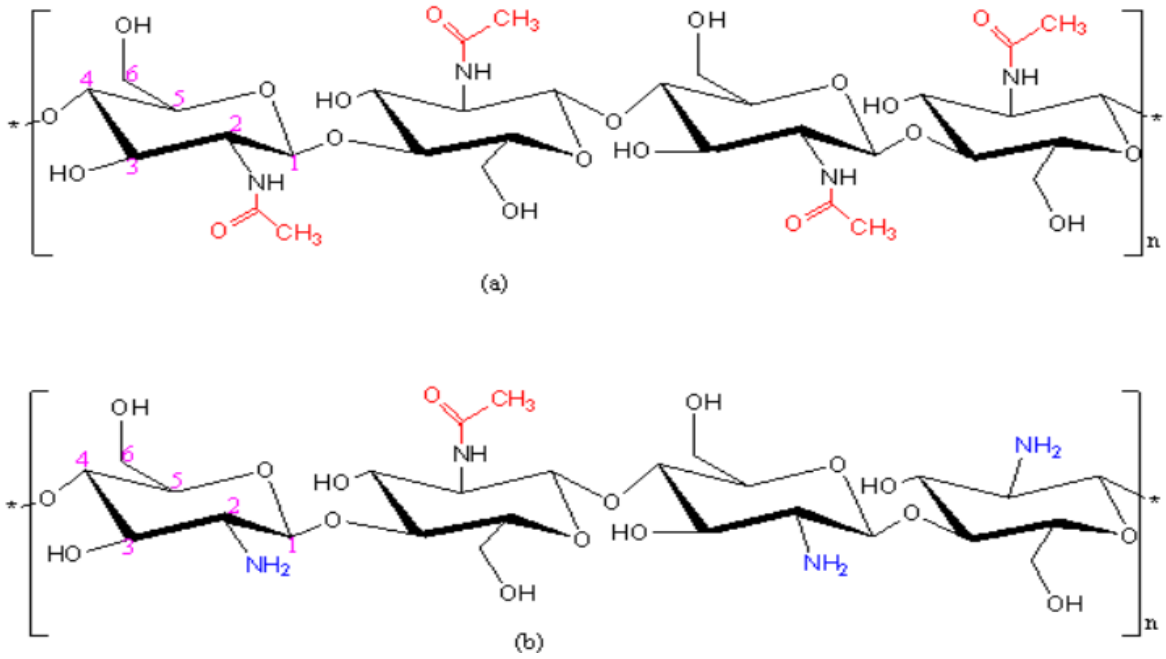


Figure I.6 : Structure chimique de la chitine (a) et du chitosane (b) [26]

I.4.4. Propriétés du chitosane

a. Masse moléculaire

Les chitosanes obtenus industriellement ont une masse molaire (MM) de l'ordre de 100- 500 kDa. La détermination de la MM peut se faire par des mesures viscosimétriques, par chromatographie d'exclusion stérique (SEC) couplée à différentes techniques de détection (MALS) (réfractométrie, microviscosimétrie, diffusion statique de la lumière multi-angle). Les masses de chitosanes dépendent, en fait, du type d'application désirée [3].

b. Degré de désacétylation

Le traitement alcalin de la chitine conduit généralement à une désacétylation partielle. Le degré de désacétylation (DD) du chitosane est extrêmement important car il influence les propriétés des chaînes macromoléculaires des polymères et leur comportement en solution [27] comme la solubilité du chitosane, la flexibilité des chaînes macromoléculaires, la conformation du polymère et par conséquent la viscosité des solutions.

De nombreuses méthodes ont été proposées pour déterminer le DD sur des échantillons solides : la spectroscopie IR [28], l'analyse élémentaire [29], la RMN du solide, ou sur des échantillons en solution : dosage UV, RMN du liquide [30].

c. Cristallinité

La cristallinité est un paramètre important car elle contrôle un certain nombre de propriétés comme l'accessibilité des sites internes dans les chaînes macromoléculaires, les propriétés de gonflement dans l'eau ou encore les propriétés diffusionnelles [31].

La cristallinité est, en général, déterminée par des mesures de diffraction de rayons X [32]. En fait, le chitosane est généralement une substance semi-cristalline. Il cristallise dans le système orthorhombique et deux types de produits sont connus : le chitosane I (faible DD, sous forme de sel) est plus désordonné que le chitosane II (fort DD, forme amine libre) [33].

d. Autres propriétés physico-chimiques

Le chitosane est un matériau versatile qui prend des formes physiques modifiables. C'est un matériau très stable en phase solide (sèche) et il a une conservation quasi-infinie en solution. Il possède un degré élevé de réactivité chimique dû à ses groupes amines primaires libres. Il possède ainsi des propriétés de rétention d'eau, de chélation d'ions, de complexation et d'adsorption de molécules ou des polymères.

Le chitosane est un agent de floculation dans le traitement des eaux polluées grâce à son association sélective avec les espèces anioniques, il peut aussi former des complexes polyanion- polycation menant à la préparation de membranes [34].

e. Propriétés biologiques

Le chitosane est biodégradable et biocompatible. Il ne présente aucun comportement antigénique, mais possède un caractère antithrombogénique et hémostatique. Il montre des propriétés cicatrisantes remarquables.

Le chitosane a également des propriétés inhibitrices sur la croissance de nombreux parasites et infections. Il a de plus des propriétés immunologiques, antitumorales, antibactériennes et antifongiques [34].

I.4.5. Domaine d'application du chitosane

Les applications du chitosane sont nombreuses et variées. On cite des domaines de traitement des eaux, agriculture et alimentaire, médecine, cosmétique, super absorbant, phase stationnaire pour la chromatographie, capteur ou encore support pour la catalyse [35].

a. Domaine médical

Le chitosane a démontré son efficacité pour toute forme de pansements : peau artificielle, fil de structure… En chirurgie dentaire, le chitosane est utilisé dans les implants ou dans la cicatrisation des gencives. Kim et Coll ont montré l'application du chitosane et de ses dérivés dans les organes artificiels comme le foie, les nerfs, les os, la peau les cartilages, les vaisseaux sanguins…etc. [36].

En outre, c'est un bon support pour le transport et le relargage lent des principes actifs médicamenteux pour des applications à la santé humaines et animales [37].

b. Domaine cosmétique

Le chitosane forme à la surface de la peau un film protecteur, capable de fixer d'autres principes actifs pour la peau. Il est aussi utilisé comme filtre solaire et rentre dans la composition de la pâte des dentifrices, crème de soins shampooing… De nombreux brevets ont été déposés dans ce domaine [37].

c. Domaine agriculture

Le chitosane est capable de déclencher chez les plantes des mécanismes de défense contre les infections et les agressions parasitaires et ceci avec des doses extrêmement faibles, de l'ordre de quelques milligrammes par mètre cube d'eau. Ils peuvent être utilisés en solution, en poudre ou en enrobage de semences. [38]

Le tableau I.4 résume les principales applications du chitosane.

Tableau I.4 : Principales applications du chitosane

Alimentaire	➢ agent de conservation. ➢ stabilisateur antimicrobien ➢ enrobage protecteur (fruits).
Biopharmaceutique	➢ anticoagulants ➢ libération contrôlées (matrices).
Domaine agriculture	➢ stimule la croissante des plantes ➢ libération de fertilisants et nutriments.
Domaine cosmétique	➢ crème de traitement de l'acné. ➢ formulation de dentifrices. ➢ formulation de shampooing.
Domaine Médical	➢ structures chirurgicales. ➢ implants dentaires. ➢ Peaux artificiels.
Traitement des eaux	➢ diminution de la turbidité ➢ diminution des odeurs ➢ bactéricides.

I.5.Pectine

I.5.1. Définition

Les pectines sont des substances d'origine végétale. Ce sont des polysaccharides complexes que l'on retrouve principalement dans la lamelle moyenne et la paroi primaire des plantes supérieures [39].

La pectine est un polysaccharide composé majoritairement d'un enchainement par des liaisons α(1-4) d'acides D-galacturoniques qui peuvent être estérifiés par du méthanol ou amidés. Les degrés d'estérification et d'amidation sont définis comme étant le nombre de fonctions carboxyliques méthylées et respectivement amidées pour cent motifs d'acide galacturonique. La pectine est généralement extraite à partir de sous-produits de fabrication de jus de citron et de pomme [40].

I.5.2. Source de la pectine

La pectine est contenue naturellement dans l'endocarpe des fruits sous forme de protopectines qui sont libérées sous forme de pectines lors de la cuisson. La teneur en pectines des fruits est variable en fonction de la nature de fruits et de leur maturité [40]. Le Tableau (1.5) donne une appréciation sur la teneur en pectine des principaux fruits utilisés pour les confitures.

Tableau I.5 : Appréciation des teneurs en pectines des principaux fruits utilisés pour les confitures [41]

Fruits pauvres	Cerise, pèches, myrtilles, raisins
Fruits moyennement riches	Fraises, framboises, mûres
Fruits riches	Coings, groseilles, prunes, cassis, abricots
Fruits très riches	Citrons, pommes, oranges

I.5.3. Structure de la pectine

La structure des pectines est influencée par des réactions enzymatiques et des modifications chimiques pendant la croissance, la maturation et le stockage des fruits et des légumes [42] (Figure I.7).

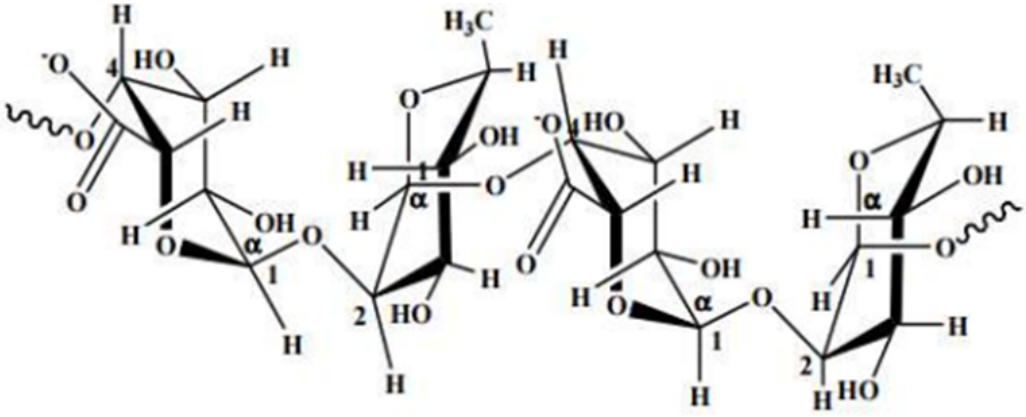


Figure I.7 : Structure moléculaire de la pectine [42]

I.5.4. Propriétés des pectines

a. Masse moléculaire

La masse moléculaire et par voie de conséquence le degré de polymérisation d'un polysaccharide est une caractéristique physico-chimique importante [43].

La détermination de la masse moléculaire des pectines est à l'heure actuelle, un défi à cause des problèmes d'hétérogénéité [6]. La masse moléculaire (M) est calculée en fonction de la viscosité intrinsèque [η], d'après le modèle de Mark-Houwink-Sakurada (MHS) :

$$[\eta] = K.\ M^{a} \qquad (I.1)$$

K et a sont les constantes de MHS.

Il existe d'autres techniques pour la détermination de la masse moléculaire moyenne en poids et en nombre, utilisant des méthodes de chromatographie (par perméation de gel) ou par le détecteur de diffusion de lumière (laser light scattering detector) [44].

b. Solubilité et précipitation des pectines

Les pectines se comportent comme des polyélectrolytes grâce à la présence de groupements carboxyliques dans leur squelette. La solubilité des pectines dans l'eau est donc liée à l'état d'ionisation des groupes carboxyles mais aussi au degré de polymérisation et à leur distribution [6].

La pectine est généralement soluble dans l'eau et insoluble dans la plupart des solvants organiques. La solubilité dans l'eau augmente avec la diminution du poids moléculaire et l'augmentation de degré de distribution des groupes carboxyliques [45].

Les substances pectiques sont précipitées par les composés organiques (isopropanol, éthanol, acétone), par les cations (Na^{+}, Ca^{2+}, Cu^{2+}, Al^{3+} et NH^{4+} quaternaires) et par les polymères basiques (protéines, polyamide) [43, 44].

c. Stabilité

Les pectines en solution sont stables à pH 3-4. Pour des pH<3, et à basse température, les groupements acétyles et méthyles sont déstabilisés et les sucres neutres sont hydrolysés. Si la température augmente, l'hydrolyse est accélérée. En milieu alcalin et à basse température, les groupements esters sont saponifiés. En milieu neutre et à température ambiante, la saponification est accompagnée de la réaction de dépolymérisation. Cette dégradation a lieu uniquement dans les liaisons glycosidiques et dans les résidus de l'acide galacturonique méthoxylés. À des températures >60°C, la dégradation n'a lieu qu'à pH légèrement acide (pH proche de 5) [39].

d. Viscosité des pectines en solution

Comme pour toutes les macromolécules, la viscosité des substances peptiques est une fonction de leur concentration et de leur masse moléculaire. Mais le caractère polyélectrolytique des pectines leur confère un comportement particulier : la viscosité dépend aussi du DM, de la présence d'électrolyte et du pH [46].

e. Propriétés gélifiantes

Une bonne solubilisation des pectines est la première étape du procédé de gélification [47].

Outre un nombre non négligeable de facteurs intrinsèques (masse moléculaire, charge…) et extrinsèque (température, pH, force ionique, nature des ions dans le milieu…), les mécanismes de gélification sont principalement gouvernés par l'appartenance des pectines aux familles HM ou LM. Les substances pectiques peuvent former des gels qui sont des réseaux macromoléculaires tridimensionnels. Les substances pectiques hautement méthylées (HM) et faiblement méthylées (LM) donnent des gels dans des conditions différentes [6].

d. Dégradation des pectines

Les substances pectiques en solution peuvent subir deux principaux types de dégradation, des dépolymérisations et des déestérifications, dont tous les deux peuvent être réalisées chimiquement ou enzymatiquement [48].

I.5.5. Domaines d'application de pectine

a. Pectine dans la nutrition et l'industrie alimentaire

Les pectines forment un gel dans certaines conditions. Cette propriété leur donne un grand intérêt dans l'industrie alimentaire. Elles sont utilisées aussi comme ingrédient dans la préparation des confitures, des marmelades et des gelées. Des études récentes ont montré qu'elles peuvent être utilisées comme stabilisateur d'émulsion et notamment pour les acides des produits laitiers [48].

b. Pectines dans la médecine et l'industrie pharmaceutique

Jusqu'en 2002, la pectine était l'un des ingrédients principaux utilisés dans des pastilles pour le mal de gorge comme adoucissant. Dans les produits cosmétiques, elle agit en tant que stabilisateur et est employée dans les préparations curatives de blessures et particulièrement et surtout dans les adhésifs médicaux, tels que les dispositifs de colostomie [48].

Comme prophylactique naturel, la pectine agie contre l'empoisonnement des cations toxiques. Elle s'est montrée efficace dans l'élimination du plomb et du mercure dans l'appareil gastro-intestinal et les organes respiratoires. Lorsqu'elle est injectée par voie

intraveineuse, elle réduit le temps de coagulation du sang prélevé. De ce fait, elle est utile dans le contrôle de l'hémorragie ou de saignement local. Les combinaisons de celle-ci avec d'autres colloïdes ont été largement utilisées pour traiter la diarrhée, particulièrement chez les enfants en bas âge [49].

Cependant, elle a une action antimicrobienne in vitro à l'égard de quelques souches bactériennes. Dans les formulations à libération contrôlée, les hydrogels de pectine se trouvent dans les comprimés comme liant [50].

c. Industrie cosmétique

Les propriétés de la pectine sont utilisées dans une variété d'applications personnelle de soin, y compris des produits de peau et de cheveux. Les gels de pectine peuvent être employés pour préparer des pâtes sans utilisation des agents tensioactifs .Dans l'industrie cosmétique, la pectine est utilisée dans des fabrications des vernies, des huiles et des crèmes. Elle est aussi utilisée comme un agent épaississant et stabilisant des gels pour les cheveux, les lotions et les shampooings [51].

I.6. Xanthane

I.6.1. Définition

Le xanthane est un polymère hydrophile épaississant largement utilisé dans l'industrie alimentaire ainsi que dans l'industrie cosmétique [52]. Il rentre dans la formulation des produits cosmétiques à une concentration comprise entre 0.2 à 1% [53] du fait de ses propriétés remarquables suivantes :

- Il est compatible avec de nombreuses espèces chimiques non-cationiques (tensioactifs, sels, conservateurs…), vue son caractère anionique très marqué.
- Sa dispersion et son hydratation dans l'eau froide sont favorisées par les charges répulsives portées par ses fonctions acides (pyruvate, carboxylate).
- Il est peu sensible à la température, à la dépolymérisation en milieu acide, aux forces ioniques élevées, aux enzymes et aux variations de pH sur une large gamme (3-9)[54],
- Il présente un caractère rhéofluidifiant marqué qui gouverne ses propriétés d'usage,
- Il peut présenter des propriétés filmogènes [52].

I.6.2. Source du xanthane

Le xanthane ou la gomme xanthane (GX) est obtenue par la fermentation aérobie de sucres par la bactérie *Xanthomonas Campestris*. La bactérie produit la gomme grâce à un organe spécifique à la surface de la cellule, et est ensuite sécrétée dans le milieu environnant. Le xanthane peut ensuite être précipitée avec de l'alcool isopropylique afin de le récupérer. Puis, une succession d'étapes est nécessaire : séchage, broyage, purification, différents traitements…, afin d'obtenir le xanthane sous forme d'une poudre utilisable [55].

I.6.3. Structure du xanthane

C'est un hétéropolysaccharide de haute masse molaire (1,5.106 - 5.106 g/mol) selon la fermentation. La chaîne principale est formée d'unités D-glucose liées en β (1→4), tout comme la cellulose, et sur laquelle sont branchées des chaînes latérales. Il y a un branchement latéral tri-osidique tous les 2 glucoses, composé d'un α-D-mannose, d'un acide β-D-glucuronique et d'un β-D-mannose terminal (Figure I.8). L'α-D-mannose est généralement acétylé sur le carbone 6, et environ 30 % des β-D-mannoses portent un groupement pyruvate chélaté entre les carbones 4 et 6 [56]. La présence d'acide glucuronique et d'acide pyruvique confère à la gomme xanthane un caractère anionique marqué. Les contre-ions les plus couramment rencontrés sont Na^+ , K^+ et Ca^{2+} [57].

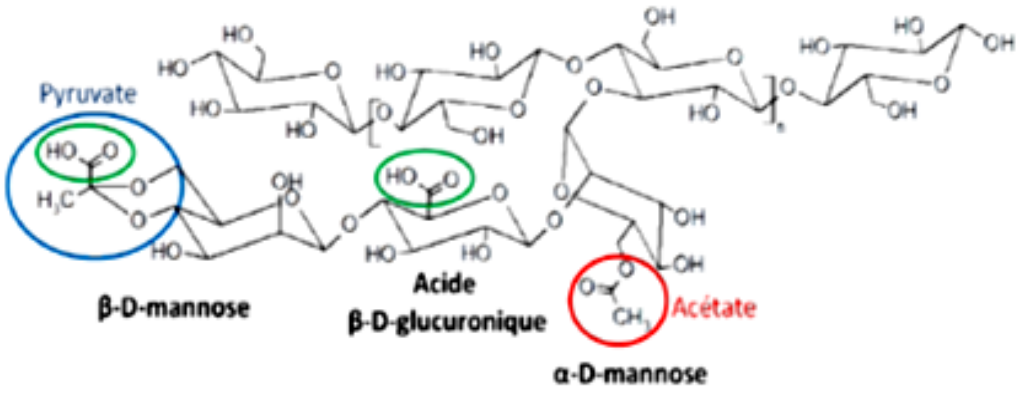


Figure I.8 : Structure chimique du xanthane [55]

Trois fonctions apparaissent sur les cycles de la chaîne latérale du motif [55] :

- Un groupement acétate sur le cycle le plus proche du squelette principal.
- Un acide glucuronique sur le cycle intermédiaire.
- Un acide pyruvique sur le cycle terminal.

I.6.4. Propriétés du xanthane

a. Solubilité

Le fort degré de substitution des chaines polymérique par les groupements latéraux hydrophiles ainsi que la présence de charges portées par les fonctions acides (pyruvate et carboxylate) dans la macromolécule de xanthane favorisent la dispersion et l'hydratation dans l'eau froide. La dispersion en générale se fait en 20 minutes jusqu'à 30 minutes, quant à l'hydratation, elle est complète après 24 heures à température ambiante [54].

b. Pouvoir de suspension

La propriété fondamentale du xanthane en solution, c'est son aptitude de dominer les propriétés rhéologiques des systèmes aqueux d'une part, et son effet stabilisant des systèmes multiphasiques d'autre part (émulsion, suspensions, mousses). Le xanthane s'oppose à la sédimentation des dispersions, en raison de son seuil d'écoulement très élevé, le comportement rhéologique du xanthane, a pour caractéristique une pseudo plasticité élevée, un comportement visqueux réversible aux cisaillements, il est par ailleurs non thixotrope [54].

c. Compatibilité

Le xanthane présente une grande compatibilité avec plusieurs matières premières, il peut être utilisé avec pratiquement tous les conservateurs usuels employés dans l'industrie à l'exception des composés cationiques :

➢ Le xanthane comme biopolymère anionique est compatible avec les molécules de même nature ou non ionique, cette compatibilité se réduit de plus en plus que l'espèce présente en solution est cationique.

➢ Les solutions de xanthane de 1% présentent un pH proche de la neutralité et présentent une grande stabilité dans une très large zone de pH entre 3 et 12, et ils sont peu sensibles à la dégradation en milieu acide.

➢ La présence d'ions univalent ou divalent en solution, notamment Na^+ ,K^+ ,Ca^{2+} ou Mg^{2+} fait augmenter la viscosité ainsi que la stabilité de la dispersion.

➢ La gomme xanthane présente une forte résistance à l'hydrolyse enzymatique y compris les galactomannases, les amylases cellulases, les pectinases et les protéases [58].

I.6.5. Domaine d'application :

Le biopolymère (la gomme xanthane) et très demandée dans les domaines industriels, surtout dans le domaine pharmaceutique, cosmétique et agroalimentaire.

a. Domaine agroalimentaire

Dans le domaine agroalimentaire, la gomme xanthane assure essentiellement un rôle stabilisant ou dispersant, où il est utilisé seul ou en mélange avec d'autres polymères tels que la gomme guar ou les dérivés cellulosiques. La gomme xanthane combinée avec de la méthylcellulose et de la carboxyméthylcellulose fonctionne bien dans les produits laitiers congelés et en combinaison avec de la carboxyméthylcellulose pour yaourts préparés par acidification directe. [59]

De par les propriétés rhéologiques que cette gomme possède, les assaisonnements peuvent être facilement pompés pendant l'opération de remplissage et facilite par la suite le flux de la bouteille pendant l'utilisation. La gomme xanthane est largement utilisée dans les sauces pour salade (seule ou en combinaison avec du propylène glycol, alginate ou pectines), en raison de sa haute pseudo-plasticité qui permet aussi de garder l'assaisonnement sur la partie supérieure de la salade.

Les excellentes propriétés de solutions à base de gomme de xanthane permettent son utilisation dans les sirops, garnitures, condiments et sauces. Les crèmes au beurre et revêtements de chocolat, contenant la gomme de xanthane, ont d'excellentes propriétés en raison de sa haute viscosité au repos. La gomme xanthane est un excellent épaississant pour ces produits en raison de sa grande stabilité dans les milieux acides et pour ses propriétés d'écoulement pseudo plastiques. La viscosité élevée au repos assure que la pénétration des condiments et des sauces dans les petits pains est minimisée, en fournissant au consommateur des aliments esthétiquement plus attrayant. [59]

b. Domaine pharmaceutique

La gomme xanthane est largement employée en pharmaceutique en tant qu'excipient entrant dans la formulation de différentes formes galéniques. Dans les formes orales, la gomme xanthane a été utilisée comme agent de suspension dans une suspension à libération prolongé [60] et dans les matrices à libération prolongée [61]. Dans les formes ophtalmiques le xanthane a permis de prolonger la libération de molécules actives,

permettant ainsi d'améliorer leur efficacité thérapeutique, en prolongeant le temps de rétention de ces formes sur la muqueuse cornéenne [62].

La gomme xanthane peut être également utilisée dans les formes vaginales [63] ou topiques [64] afin d'améliorer le pouvoir de bioadhésion ou encore en tant qu'un agent cryoprotecteur dans les procédés de lyophilisation [65].

Chapitre II :

Hydrogels

II.1. Définition

Les hydrogels sont définis comme des réseaux macromoléculaires tridimensionnels composés de polymères hydrophiles, qui absorbent et maintiennent de très grandes quantités d'eau ou de fluide biologique, sans se dissoudre et sans perdre leur structure. Ces biomatériaux sont capables de gonfler et de dégonfler rapidement et peuvent retenir d'importantes quantités d'eau dans leur structure gonflée (jusqu'à 99 % en masse d'eau). Ils subissent des changements de volume réversibles en réponse à des stimuli externes tels que le pH, la température et la concentration ionique ; ils sont de ce fait dits intelligents [66].

Le caractère hydrophile élevé des hydrogels est dû à la présence de groupes hydrophiles dans la chaîne polymère, tels que des groupes hydroxyde, carboxyle, amide ou amine [67]. La forte teneur en eau, la porosité et l'élasticité, leur confère des propriétés semblables à celles des tissus vivants, et les rend donc très intéressants pour des applications biomédicales [68]. La structure poreuse des hydrogels permet également à des molécules de différentes tailles de diffuser vers l'intérieur ou vers l'extérieur du réseau, ce qui les rend attractifs pour des applications de libération de molécules actives [66].

II.2. Classification des gels

La classification des gels (Figure II.1) est complexe et peut se faire en considérant divers critères [69] :

- 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".

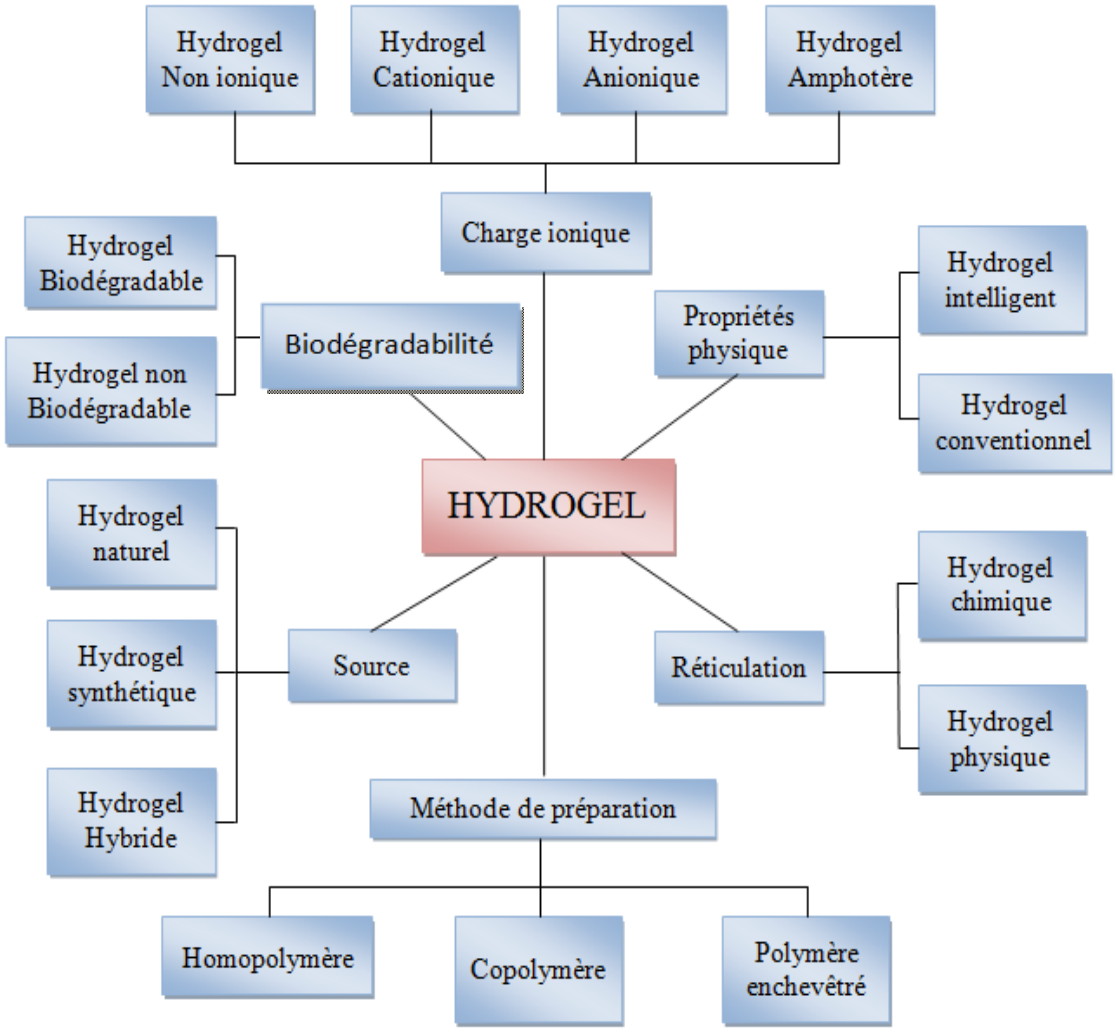


Figure II.1 : Classification des hydrogels [69]

Selon la structure ou l'architecture, nous pouvons distinguer plusieurs classes d'hydrogels.

II.2.1. Hydrogels d'homopolymères

Les hydrogels homopolymères sont des réseaux de polymères issus d'une seule espèce de monomère représentant l'unité structurale de toutes les chaines du réseau polymérique [70].

Parmi ces hydrogels, nous pouvons citer le poly(2-hydroxethylméthacrylate)-PHEMA, le poly(3- hydroxypropylméthacrylate)-PHPMA, le poly(glycerolméthacrylate)-PGMA[71].Selon la nature du monomère ou la méthode d polymérisation, les hydrogels peuvent avoir une structure réticulée par voie physique ou chimique.

Les hydrogels d'homopolymères ont une importante application dans le domaine biomédical pour la libération contrôlée des médicaments ou la fabrication des lentilles de contact [72].

Les hydrogels à base de poly(Nvinyl 2-pyrrolidone)-NVP, de poly(acrylamide)-PAM, de poly (vinylalcool)-PVA, de poly(éthylèneglycol)-PEG et de poly(acide méthacrylique)- PAM sont largement utilisé dans le domaine biomédical et agricol [70].

II.2.2. Hydrogels de copolymères

Les hydrogels de copolymères sont constitués de deux ou plusieurs espèces de monomères avec au moins un composé hydrophile, disposés en plusieurs configuration, aléatoires, en blocs, ou alternés le long de la chaîne du réseau polymérique. Citons une importante variété d'hydrogels copolymères à base de poly(NVP-co-HEMA), de poly(méthacrylate de 2-hydroxyéthyle-co-méthacrylate de méthyle) poly(HEMA-co-MMA) et de poly(2-hydroxyéthylméthacrylate-co-acide acrylique) poly(HEMA-co-AA) qui ont de nombreuses et importantes applications [70].

II.2.3. Réseau de polymère interpénétré (interpenetrating polymer network-IPN)

Selon l'IUPAC: [73]

- Un réseau de polymère interpénétré (IPN) est un polymère comprenant deux ou plusieurs réseaux qui sont au moins partiellement entrelacés à l'échelle moléculaire mais pas liés de manière covalente les uns aux autres et ne peuvent pas être séparés à moins que les liens sont rompus.
- Un réseau polymère semi-interpénétré (SIPN) est un polymère comprenant un ou plusieurs réseaux et un ou plusieurs polymère(s) linéaire(s) ou ramifié(s) caractérisé(s) par la pénétration à l'échelle moléculaire d'au moins un des réseaux par au moins certains des macromolécules linéaires ou ramifiées.

Les réseaux de polymères semi-interpénétrées se distinguent des réseaux de polymères interpénétrants car les polymères linéaire ou ramifié peuvent, en principe, être séparés du ou des réseaux de polymères constitutifs sans rompre les liens chimiques; ce sont des mélanges de polymères.

II.3. Propriétés des hydrogels

Les hydrogels utilisés comme biomatériaux dans les biotechnologies nécessitent certaines propriétés physico-chimiques que l'on doit pouvoir caractériser et contrôler. Les caractéristiques les plus importantes des hydrogels sont la biocompatibilité [74] et les propriétés mécaniques. La perméabilité dans les hydrogels est également un paramètre nécessaire à étudier aux vues des applications potentielles d'encapsulation et de relargage. Enfin, certains hydrogels dits "intelligents" voient leurs caractéristiques modifiées en réponse à un stimulus extérieur [75]. Toutes ces propriétés sont étroitement liées à la structure des hydrogels.

II.3.1. Propriétés structurales des hydrogels

La structure réticulée des hydrogels est caractérisée par les nœuds de réticulation formés à partir de liaisons chimiques fortes (comme les liaisons covalentes et ioniques), d'enchevêtrements physiques permanents ou temporaires et d'interactions faibles (telles que des liaisons hydrogène) [76].

Plusieurs méthodes ont été développées pour la réticulation et la formation du réseau d'hydrogel. Par exemple, des homopolymères et leurs mélanges peuvent être réticulés chimiquement avec du glutaraldéhyde pour former des réseaux de PVA ou de Ethylene glycol dimethacrylate « EGDMA » à l'origine d'hydrogels de acrylic acid « PAA ». Les polymères peuvent être préparés et combinés sous forme de mélanges, de copolymères ou de réseaux interpénétrés (IPN).

Les hydrogels à base de mélanges peuvent être préparé par exemple par un procédé de congélation-décongélation, ou le polymère non réticulé est à plusieurs reprises congelé et décongelé pour former un réseau réticulé [77].

Les IPN peuvent être synthétisés par polymérisation séquentielle ou par réticulation d'un monomère en présence d'un réseau polymère déjà réticulé ou simultanément si deux chaînes de polymères sont polymérisées par des processus sensiblement différents. La morphologie du réseau tridimensionnel peut être de type amorphe, semi-cristalline, supramoléculaire ou composé d'agrégats hydrocolloïdes (macromolécules hydrosolubles) [76].

Les chaines composant le réseau sont à base de combinaisons naturelles, synthétiques ou composites. La structure physique et les caractéristiques des hydrogels

dépendent des monomères de départ, de la synthèse des macromères, des procédés de fabrication, des conditions de solvant, de la dégradation et du chargement mécanique.

Les hydrogels peuvent être neutres, cationiques, anioniques ou ampholytiques en fonction des groupes pendants incorporés dans le squelette du gel. Une grande partie du succès des hydrogels synthétiques en ingénierie tissulaire est due aux travaux effectués sur le Polyhydroxyethylmethacrylate « PHEMA » (gel neutre). Les structures moléculaires de certaines unités de répétition synthétiques neutres, généralement utilisées en ingénierie tissulaire, sont indiquées dans la figure (II.2).

Cependant, il a été démontré que l'ajout de charges au sein de gels synthétiques tendrait à faciliter l'adhésion cellulaire contrairement aux gels neutres. La tendance actuelle en médecine régénératrice est l'utilisation de gels de macromères naturels généralement ioniques ou ionisables. Il y a des différences entre les gels chargés et les gels neutres au niveau du transport de soluté et de l'adhésion de cellules et de protéines [78].

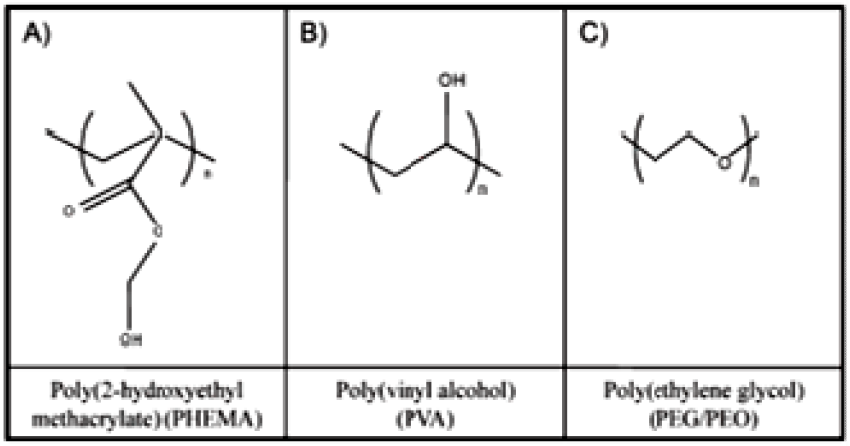


Figure II.2 : Monomères synthétiques neutres fréquemment utilisés en ingénierie tissulaire [79]

Plusieurs paramètres moléculaires sont employés pour décrire quantitativement la structure du réseau d'hydrogel. Il s'agit de :

$v_{2,s}$: la fraction volumique du polymère à l'état gonflé (la quantité de polymères dans le gel) ;

$\overline{Mc}$: la masse moléculaire moyenne comprise entre les réticulations et

ε: la mesure rattachée à la distance entre les nœuds de réticulation (le maillage).

Les deux traitements théoriques utilisés pour décrire la structure du réseau des hydrogels et pour déterminer ces paramètres dérivent de la théorie du gonflement à l'équilibre et de la théorie de l'élasticité du caoutchouc [78].

Les gels de polymères ont une longueur de chaine limitée à la distance entre deux nœuds de réticulation. Flory [80] a comparé le gel à une solution de polymères semi-diluée et a ainsi pu décrire la structure des gels dans un solvant (Figure II.3).

Une solution de polymères est caractérisée par sa concentration *C*, qui correspond au nombre de monomères par unité de volume. Lorsque les chaines interagissent entre elles, *C* définit un état de concentration critique et s'exprime selon la loi d'échelle de Gennes, avec R_F le rayon de giration et *N* le degré de polymérisation [78] :

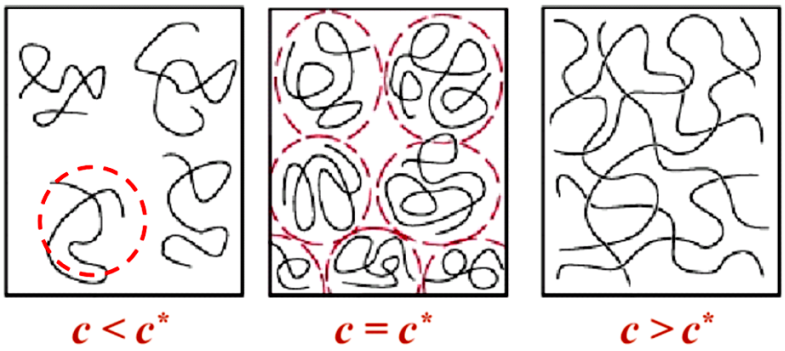


Figure II.3 : Illustration de la structure d'une solution de polymères pour différentes concentrations. *C* < *C** : état dilué ; *C* = *C**: état semi-dilué non enchevêtré ; *C* > *C** : état semi-dilué enchevêtré [78]

$$C^* = \frac{N}{R_F^3} \qquad (II.1)$$

La longueur de corrélation correspond à la distance moyenne entre enchevêtrement et remplace le rayon de giration en dépendant uniquement de la concentration en monomère et non du degré de polymérisation. Il est possible de classer les hydrogels en trois catégories selon la taille des particules dispersées. Pour une concentration de la solution inférieure à la concentration critique (*C* < *C**), une dispersion colloïdale se forme (état dilué).Dans le cas contraire (*C* > *C**), une gélification macroscopique se produit (état semi-dilué enchevêtré) et le gel est obtenu par réticulation intermoléculaire des chaines de polymères [78].

II.3.2. Propriétés de gonflement

Les caractéristiques du gonflement sont déterminantes pour l'utilisation des hydrogels dans des applications biomédicales et pharmaceutiques et sont influencées par de nombreux facteurs tels que le type et la composition des monomères, la densité de réticulation et d'autres facteurs environnementaux comme la température, le pH et la force ionique [78].

Le comportement de gonflement des hydrogels biomédicaux dans les fluides biologiques peut être décrit par une variété de modèles théoriques. La prédiction du comportement de gonflement vise à anticiper la diffusion de soluté, la mouillabilité et la mobilité de surface ainsi que les propriétés optiques et mécaniques de l'hydrogel. Aucune théorie ne peut prédire le véritable comportement de gonflement, en raison de l'important caractère thermodynamique non-idéal du réseau de polymères en solution. Les analyses de Flory-Rehner peuvent être une alternative raisonnable pour étudier le gonflement des hydrogels ne contenant pas des groupements ioniques [81].

La théorie de Flory-Rehner réunit la théorie de thermodynamique et la théorie de l'élasticité. Cette combinaison indique qu'un gel de polymères réticulés, immergé dans un fluide et autorisé à atteindre l'équilibre avec son environnement est soumis uniquement à deux forces opposées : la force thermodynamique de mélange et la force de rétraction des chaines polymères. A l'équilibre, ces deux forces sont égales. Cette situation physique est définie en fonction de l'énergie libre de Gibbs:

$$\Delta G_{total} = \Delta G_{élastique} + \Delta G_{mélange} \qquad \text{(II.2)}$$

$\Delta G_{élastique}$: contribution des forces élastiques de rétraction développées à l'intérieur du gel,

$\Delta G_{mélange}$: résultat du mélange spontané des molécules du fluide avec les chaines polymères.

La présence de groupements ioniques dans les hydrogels fait que l'analyse théorique du gonflement est beaucoup plus complexe. En plus des contributions de $\Delta G_{mélange}$ et de $\Delta G_{élastique}$ dans l'équation (II.2), une contribution supplémentaire est à ajouter à la variation totale de l'énergie libre de Gibbs et cela en raison de la nature ionique du réseau de polymères, $\Delta G_{ionique}$. Cette modification est présentée dans l'équation (II.3)

$$\Delta G_{total} = \Delta G_{élastique} + \Delta G_{mélange} + \Delta G_{ionique} \qquad \text{(II.3)}$$

Dans ces équations, le terme de mélange $\Delta G_{mélange}$, est une description quantitative de la compatibilité entre le polymère et le solvant. Cette compatibilité est habituellement exprimée par le paramètre d'interaction polymère-solvant, X_1..

II.3.3. Propriétés mécaniques

Les propriétés mécaniques des hydrogels dépendent de leur composition et de leur structure. En raison de la forte teneur en eau, les hydrogels entièrement gonflés présentent généralement de faibles résistances mécaniques [82].

Les propriétés mécaniques des hydrogels sont affectées par la composition en monomère, la densité de réticulation, les conditions de polymérisation et le degré de gonflement. La résistance mécanique de l'hydrogel est souvent due en totalité aux liaisons présentes dans le système, en particulier à l'état gonflé. La dépendance des propriétés mécaniques vis à vis de la densité de réticulation a été étudiée de manière intensive par de nombreux chercheurs. Cependant, il convient de noter que lorsque la densité de réticulation est altérée, des modifications peuvent affecter d'autres propriétés que la résistance. Par exemple, une augmentation de la concentration en agent de réticulation induirait un rapprochement des chaines de polymères, ce qui réduirait la diffusivité, le relargage et le taux de gonflement, y compris le degré maximal de gonflement [78].

II.3.4. Propriétés viscoélastiques

L'élasticité est la propriété physique d'un matériau en vertu de laquelle il retourne à sa forme d'origine après que la force sous laquelle il se déforme soit retirée. La force appliquée est généralement dénommée contrainte ou "stress" qui est la force agissant par unité de surface de section transversale du matériau, tandis que la déformation relative est appelée "strain". Le régime élastique est caractérisé par une relation linéaire entre la contrainte et la déformation.

Le rapport de la contrainte sur la déformation est constant pour un matériau donné et constitue la propriété mécanique définie du matériau. Selon que la force appliquée est perpendiculaire ou parallèle à la surface la supportant, les contraintes et les déformations peuvent être axiales ou de cisaillement. La constante de proportionnalité obtenue pour le rapport de la contrainte axiale sur la déformation axiale est appelée le module de Young (représenté par *E*) tandis que le rapport de la contrainte de cisaillement sur la déformation de cisaillement est dénommé module de cisaillement (représenté par *G*).

Pour un matériau homogène, isotrope et linéaire, *E* et *G* sont suffisants pour caractériser complètement les propriétés mécaniques de ce matériau. Cependant, la plupart des matières polymères et des échantillons de tissus sont anisotropes, ce qui signifie qu'ils ont des propriétés différentes dans des directions différentes. Toutefois, sur une échelle microscopique, les polymères sont relativement isotropes et les modules d'élasticité et de cisaillement sont suffisants pour caractériser complètement leurs propriétés mécaniques locales [78].

II.4. Méthodes d'obtention des hydrogels

Les hydrogels basés sur les polymères naturels ou/et synthétiques ont prouvé leur importance dans la libération prolongée et soutenue de médicament au niveau local ou systémique. Les propriétés des hydrogels permettent l'adaptation fine des caractéristiques finales de ces matériaux conformément à l'application visée. Les propriétés mécaniques, la porosité, la biodégradabilité, la biocompatibilité, la charge électrique ou leur hydrophilie peuvent être ajustées par le choix des polymères qui forment l'hydrogel, la nature de la réticulation, le choix des conditions de polymérisation ou des groupes fonctionnels attachés au polymère. Les hydrogels peuvent être obtenus à l'aide des deux mécanismes principaux: les hydrogels chimiques avec des liaisons covalentes irréversibles ou physiques [83].

II.5.Domaine d'application

L'utilisation des hydrogels pour des applications biomédicales remonte aux années 60 lorsque Wichterle et Lim [84] ont mis au point les premières lentilles de contact flexibles à base de poly(hydroxyéthyl méthacrylate).

Depuis lors, la technologie des hydrogels a progressé de façon spectaculaire pour couvrir une large gamme d'applications industrielles, telles que l'industrie agroalimentaire [85], cosmétique [86] et la pharmacie [66]. Les hydrogels jouent désormais un rôle majeur dans l'ingénierie tissulaire [87,88], dans les biosenseurs et l'immobilisation cellulaire [89-90] ou encore comme vecteurs de médicaments [91, 92].

II.5.1.Domaine pharmaceutique

Bien que les hydrogels aient différents domaines d'applications comme nous venons de le citer ci-dessus, il semble que leur utilisation dans le domaine de la médecine et la pharmacie est le plus réussi. Plus de 30 années de recherches dans ce domaine ont abouti à

l'utilisation des hydrogels comme lentilles de contact souples, pansements, systèmes de libération contrôlée de médicaments.

Dans ce domaine d'application, on peut citer : le chitosane, qui est un polysaccharide de structure linéaire, présent dans la nature en tant que composant de la paroi cellulaire de champignons.

Le chitosan, souvent utilisé dans la fabrication de nombreuses formes pharmaceutiques (comprimés, solution injectables, formes nasales), a été choisi comme véhicule pour la mise au point d'un hydrogel ophtalmique à libération contrôlée.

Les travaux ont montré que ce polysaccharide possède une excellente tolérance, susceptible d'augmenter le temps de contact d'un hydrogel ophtalmique à libération contrôlée. Les travaux ont montré que ce polysaccharide possède une excellente tolérance, susceptible d'augmenter le temps de contact avec les tissus oculaires et d'améliorer la biodisponibilité des médicaments administrés localement comparativement aux collyres conventionnels [93].

II.5.2.Domaine biomédical

L'utilisation des hydrogels pour des applications médicales avait attiré l'attention depuis l'introduction du PHEMA : poly (méthacrylate 2-hydroxyéthyl) en tant qu'un matériau biologique par Wichterle et Lim en 1960 [94].

Les principaux domaines d'application des hydrogels mis au point comme les biomatériaux au laboratoire sont: les revêtements synthétiques pour le soin des plaies, les systèmes de libération de médicaments ainsi que les systèmes transdermiques, les matériaux dentaires, les implants, les polymères à systèmes injectable (l'injection de Colagène dans la peau), les applications en ophtalmologie (comme les lentilles de contact) [93].

Parmi les hydrogels utilisés dans le domaine biomédical, on peut citer les exemples suivants :

- L'hydrogel poly (hydroxyéthylméthacrylate) a été utilisé dans la chirurgie reconstructive du tissu du cartilage nasal et dans le développement d'un pancréas artificiel et d'une cornée artificielle. Ce gel, par sa structure macroporeuse, peut retenir une grande quantité d'eau, ce qui permet aux cellules dans la matrice de croître [95].

- Les films d'alginate de calcium gélifié qui sont utilisés comme matrices pour la régénération osseuse guidée (encapsulation des cellules vivantes) [93].
- L'hydrogel constitué essentiellement de protéines sanguines d'albumine associées sous forme de gel en milieu basique qui a été utilisé comme membrane de séparation biorésorbable en chirurgie vétérinaire et humaine ainsi que pour l'administration contrôlée d'une substance thérapeutiquement active. D'autre part, cette membrane est également utilisée pour réduire la formation d'adhérence lors de chirurgies thoraciques, pelviennes, abdominales, cardiaques ou autre [96].
- On peut citer également un exemple de matériaux hydrogels utilisés pour la cicatrisation des plaies en contact direct avec des tissus vivants, connu sous le nom commercial AQUA-GEL (formé de PVP, PEG, AGAR et 90% d'eau) et commercialisés dans certains pays d'Europe. Ces hydrogels permettent d'éviter la contamination d'une plaie par des micro-organismes de l'extérieur, à éviter la perte de fluides corporels. Ils peuvent également distribuer l'oxygène à la plaie, et généralement d'accélérer le processus de guérison [93].

II.5.3.Domaine alimentaire

Dans l'industrie alimentaire, les gels de biopolymères tels que les systèmes protéiques sont largement utilisés, en raison de leur biodégradabilité, et pourraient constituer des matrices de choix pour la protection de molécules sensibles telles que les micronutriments. Ces hydrogels sont, en effet, utilisés pour le piégeage, le maintien et le transport des micronutriments tels que le fer vers des cibles spécifiques de l'organisme [97,98].

II.5.4.Applications en agriculture

Les hydrogels sont communément utilisés dans l'agriculture principalement en tant que granulés de stockage d'eau. Le besoin d'améliorer les propriétés physiques du sol pour accroitre sa productivité dans le secteur agricole fut envisagé dans les années 1950.

Une grande attention est accordée aux hydrogels superabsorbants pour leur application en agriculture pour l'amélioration du sol et la croissance des plantes. Les hydrogels d'acrylamide et d'acide crotonique ont été utilisé pour l'enrobage de fertilisant tels que le sulfate d'ammonium, nitrate de potassium, et nitrate d'ammonium et leur

relargage contrôlé, ce qui permet de faire face à l'utilisation impropre des fertilisants qui causent la pollution par les nitrites, les nitrates et les phosphates. [99].

II.5.5.Autres applications

Dans les applications non médicales, les hydrogels peuvent être utilisés pour l'immobilisation des microorganismes pour le traitement des eaux usées, la conversion d'énergie chimio-mécanique.

De même, qu'ils sont utilisés pour le piégeage d'ions métalliques (la préconcentration et la séparation de traces d'éléments de l'eau de mer).

Les hydrogels peuvent également être utilisés comme des pulvérisations, des émulsions, des onguents et des crèmes. [93]

Chapitre III :

Partie expérimentale

III.1. Introduction

Cette étude expérimentale, réalisée au sein du laboratoire de chimie de l'annexe de l'université de Médéa, a été consacrée à l'élaboration et la caractérisation physicochimique et rhéologique des hydrogels à base de biopolymères. Pour ce faire, nous avons divisé notre travail en trois parties :

- La première partie est consacrée à la caractérisation physicochimique et rhéologique de trois biopolymères : pectine, xanthane et chitosane.
- La deuxième partie concerne l'élaboration des hydrogels sous deux formes différentes (beads et membranes)
- La dernière partie est relative à l'application des systèmes élaborés dans la libération de deux principes actifs à savoir l'amoxicilline sodique et la benzylpénicilline sodique .

III.2. Matériel et produits utilisés

III.2.1. Matériel

L'ensemble du matériel utilisé pour la réalisation de cette étude est le suivant:

- Verrerie de laboratoire : fioles jaugées, entonnoirs, béchers, pipettes, verre de montre, éprouvettes, erlenmeyers,…
- Papier filtre.
- Boite Pétri.
- Pince.
- Spectrophotomètre Infrarouge FTIR.
- Balance de précision.
- Spectrophotomètre UV-Visible.
- Agitateur magnétique.
- Étuve.
- pH mètre.
- Viscosimètre.
- Centrifugeuse.
- Homogénéiseur.
- Plaque chauffante.
- Thermomètre.

III.2.2. Produits

Les différents produits utilisés au cours de cette étude sont :

- Amoxicilline sodique.
- Benzylpénicilline sodique.
- Pectine.
- Xanthane.
- Chitosane.
- Acide chlorhydrique (HCl).
- Hydroxyde de sodium (NaOH).
- Chlorure de sodium (NaCl).
- Phénolphtaléine($C_{20}H_{14}O_4$).
- Acide citrique monohydraté ($C_6H_8O_7.H_2O$).
- Phosphate de sodium di-sodique($Na_2HPO_4.{}_2H_2O$).
- Chlorure de calcium ($CaCl_2$).
- Glutaraldéhyde ($C_5H_8O_2$).

III.3. Caractérisation physicochimique des biopolymères

III.3.1.Aspect général

La figure III.1 montre les trois biopolymères utilisés et une brève description de leurs aspects macroscopiques.

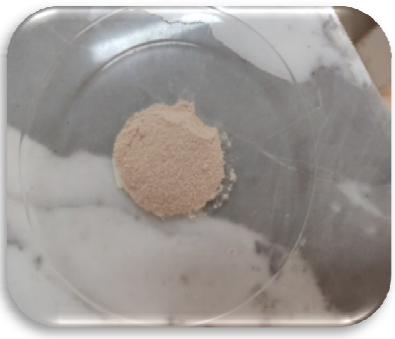
		
Chitosane	Xanthane	Pectine
Le chitosane est présenté sous forme de flocons de couleur blanc sale, sans odeur caractéristique.	La gomme Xanthane est une poudre très fine de couleur beige clair sans odeur.	La pectine est une poudre fine de couleur marron sans odeur caractéristique.

Figure III.1 : Aspect général des biopolymères utilisés

III.3.2. Détermination du degré d'estérification de la pectine

A. Protocole expérimental

La détermination du degré d'estérification de la pectine a été faite par la méthode titrimétrique. Un échantillon de pectine (0.20g) est mis dans un erlenmeyer (250ml), l'éthanol (1ml) et l'eau distillée (20ml) sont ajoutés successivement. Le mélange est maintenu sous agitation à 40°C pendant deux heures jusqu'à la dissolution complète. La solution obtenue est titrée par NaOH (0.1M) en présence de phénophtaléine. Le volume de NaOH ajouté est enregistré comme le titre initial. A la solution précédente, 10 ml de NaOH (0.1M) a été ajoutée, et le mélange est agité pendant 2 heures à la température ambiante, puis 10 ml d'HCl (0.1M) est ajouté puis agité jusqu'à la disparition de la couleur rose. La solution ainsi obtenue est titrée avec NaOH (0.1M) jusqu'au changement de la couleur (apparition d'une couleur rose). Ce volume de titrage est enregistré comme le titre final.

Le degré d'estérification, exprimé en pourcentage, est calculé par la formule suivante [100] :

$$\mathbf{DE}\ (\%) = \frac{\mathbf{titre\ final}}{\mathbf{titre\ initial\ +\ titre\ final}} \times \mathbf{100} \qquad (\mathbf{III.1})$$

B. Résultats et discussion

Le degré d'estérification est un paramètre d'intérêt qui influence fortement la solubilité des pectines et leur tendance à former un gel. Le calcul du DE de la pectine a donné une valeur de 68.08%. Cette valeur est supérieure à 50% ce qui indique que la pectine utilisée est hautement méthylée.

III.3.3. Taux d'humidité

Le taux d'humidité est défini comme étant la masse d'eau contenue dans la matière à étudier par rapport à la masse totale de l'échantillon. Il nous renseigne sur la conservation de la matière, plus il est petit plus la matière est stable et peut être conservée facilement. Si le taux d'humidité est < 10%, la matière est considérée comme stable.

A. Protocole expérimental

Le taux d'humidité a été déterminé comme suit :

- Peser une masse de 1 g du biopolymère en question (pectine, xanthane ou chitosane) dans un verre de montre de poids connu.
- Mettre l'échantillon dans une étuve à 105°C jusqu'à l'obtention d'une masse constante (≈ 24h).
- Après refroidissement, peser l'échantillon à nouveau.

Le taux d'humidité, exprimé en pourcentage, est calculé par la relation suivante :

$$\mathbf{H\ \% = \frac{(m_i - m_f)}{m_i} \times 100} \qquad \mathbf{(III.2)}$$

Avec :

H % : le taux d'humidité en pourcentage.

m_i: masse initiale de la matière à étudier.

m_f: masse finale de la matière après séchage.

B. Résultats et discussion

Les résultats de la détermination des taux d'humidité des trois biopolymères étudiés sont regroupés dans le tableau III.1.

Tableau III.1. Taux d'humidité des biopolymères

	Pectine	Xanthane	Chitosane
H (%)	9.1	14.4	12.4

L'analyse des résultats montre que la pectine a un taux d'humidité inférieure à 10 % ce qui indique que dans la mesure des conditions de travail utilisées, la pectine a un caractère faiblement hygroscopique ce qui permet une bonne conservation de cette dernière. Par contre, le xanthane et le chitosane sont très hygroscopiques avec des taux d'humidité supérieur à 10% : 14.4% pour le xanthane et 12.4% pour le chitosane. Ce résultat peut être attribué au mode du stockage qui a une grande influence sur la teneur en humidité. Donc, il est intéressant de stocker ces biopolymères dans des flacons hermétiquement fermés et dans des endroits secs.

III.3.4. Détermination du point de charge nulle de la gomme xanthane

A. Protocole expérimental

Le point de charge zéro (pH_{PZC}), ou point de charge nulle, est généralement décrit comme le pH pour lequella charge nette des particules est égale à zéro, c'est-à-dire, il y a assez de de charges positives que de charges négatives. La détermination du pH_{PZC} de la gomme xanthane a été réalisée en utilisant la procédure décrite par M. Khormaei et al., (2007) [101] résumée comme suit :

- Préparer six (6) erlenmeyers
- Mettre 50 ml de NaCl 0.01M dans chaque erlenmeyer
- Ajuster le pH (pH_i) de chaque solution à 2, 4, 6, 8, 10 et 12 par HCl (0.1M) ou NaOH (0.1M)
- Ajouter 0.15 g de gomme de xanthane dans chaque solution
- Mettre sous agitation pendant 48 h à la température ambiante
- Mesurer le pH final (pH_f)

Le pH_{PZC} est mesuré comme étant le point d'intersection de la courbe représentant pH_f en fonction de pH_i et celle représentant pH_f égale à pH_i.

B. Résultats et discussion

Les résultats expérimentaux de la détermination du pH_{PZC} sont représentés dans la figure III.2. Le pH_{PZC} du xanthane a une valeur de 3.2, c'est l'intersection de la courbe pH_f =f (pH_i) pH initial et la médiane. Cette valeur indique le caractère acide du xanthane.

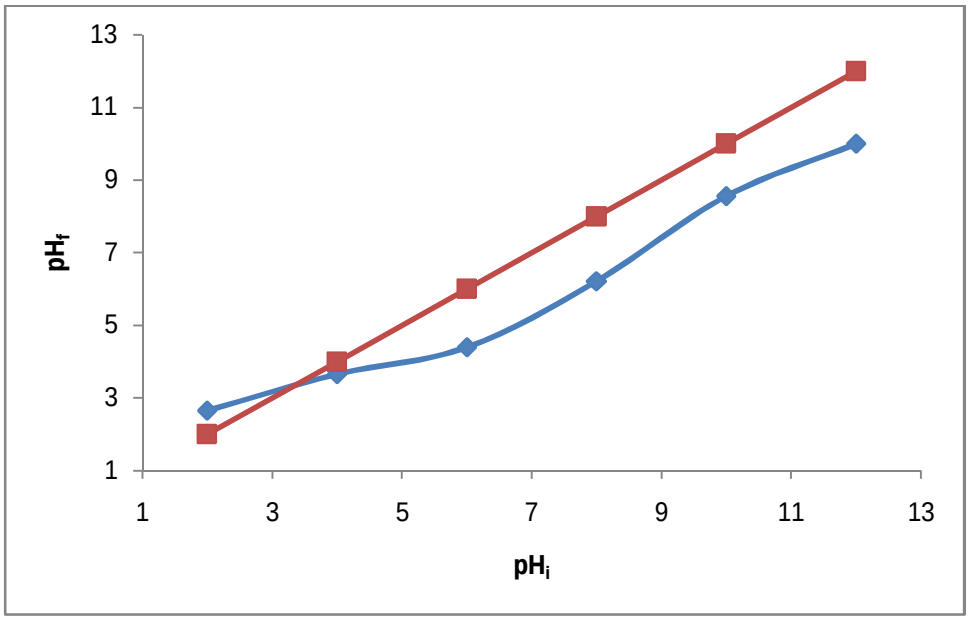


Figure III.2: Représentation graphique pour la détermination du pH_{PZC}

III.3.5. Caractérisation par la spectroscopie infrarouge à transformée de Fourier

La Spectroscopie Infra Rouge à Transformée de Fourier (ou FTIR : Fourier Transformed Infra Red spectroscopy) est basée sur l'absorption d'un rayonnement infrarouge par le matériau analysé. Elle permet via la détection des vibrations scaractéristiques des liaisons chimiques, d'effectuer l'analyse des fonctions chimique sprésentes dans le matériau [102].

La spectroscopie FTIR constitue donc, une méthode de choix pour déterminer les groupements chimiques caractéristiques du chitosane, de la gomme de xanthane et de pectine. Chaque liaison présente des vibrations caractéristiques de fréquences bien déterminées.

A. Protocole expérimental

L'appareil utilisé pour l'analyse des trois biopolymère est un spectrophotomètre FTIR type Shimadzu-8400. Les spectres IR ont été enregistrés dans la gamme de nombres d'onde comprise entre 400 et 4000 cm^{-1}.Pour ce faire, le biopolymère est mélangé avec le KBr avec une proportion de 1%, le mélange est ensuite comprimé sous une pusse Perkin-Elmer pour obtenir des pastilles translucides.

Résultats et discussion

Les spectres infrarouges de la pectine, du xanthane et du chitosane sont présentés respectivement sur les figures III.3, III.4et III.5.

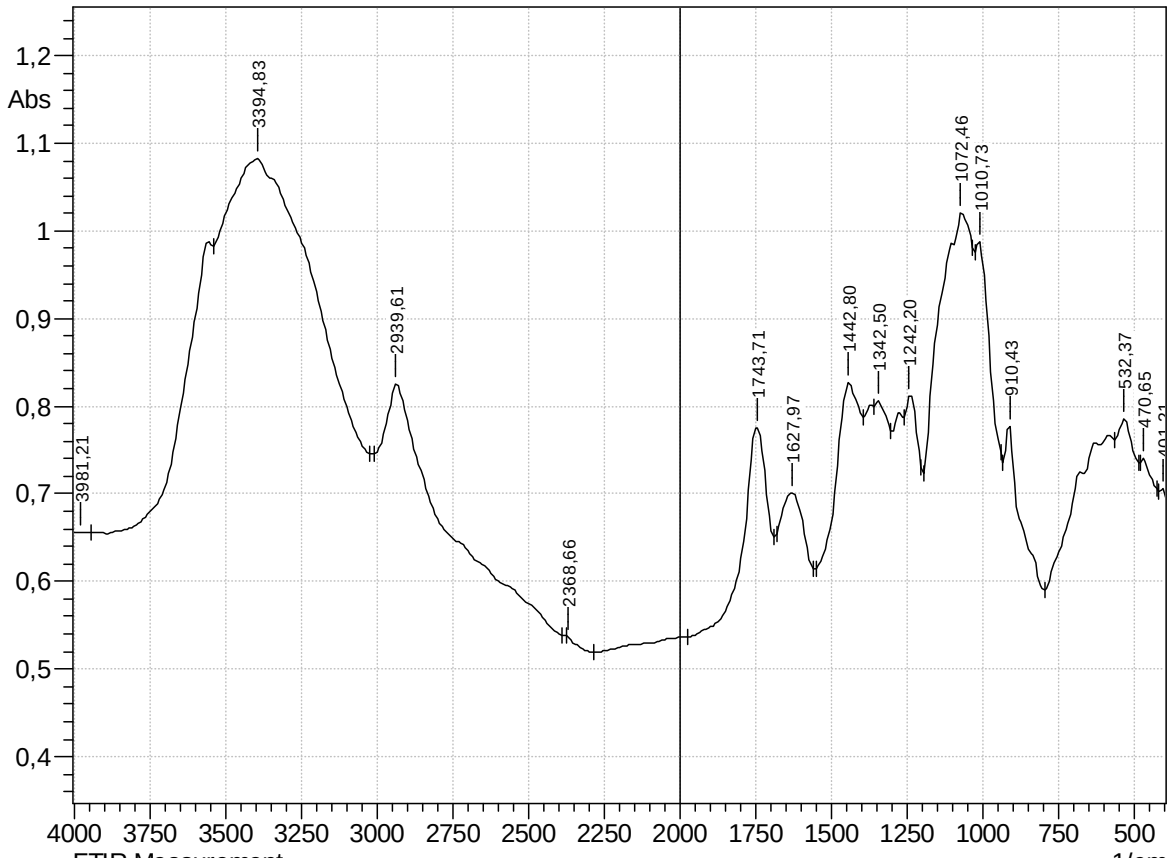


Figure III.3 : Spectre FTIR de la pectine

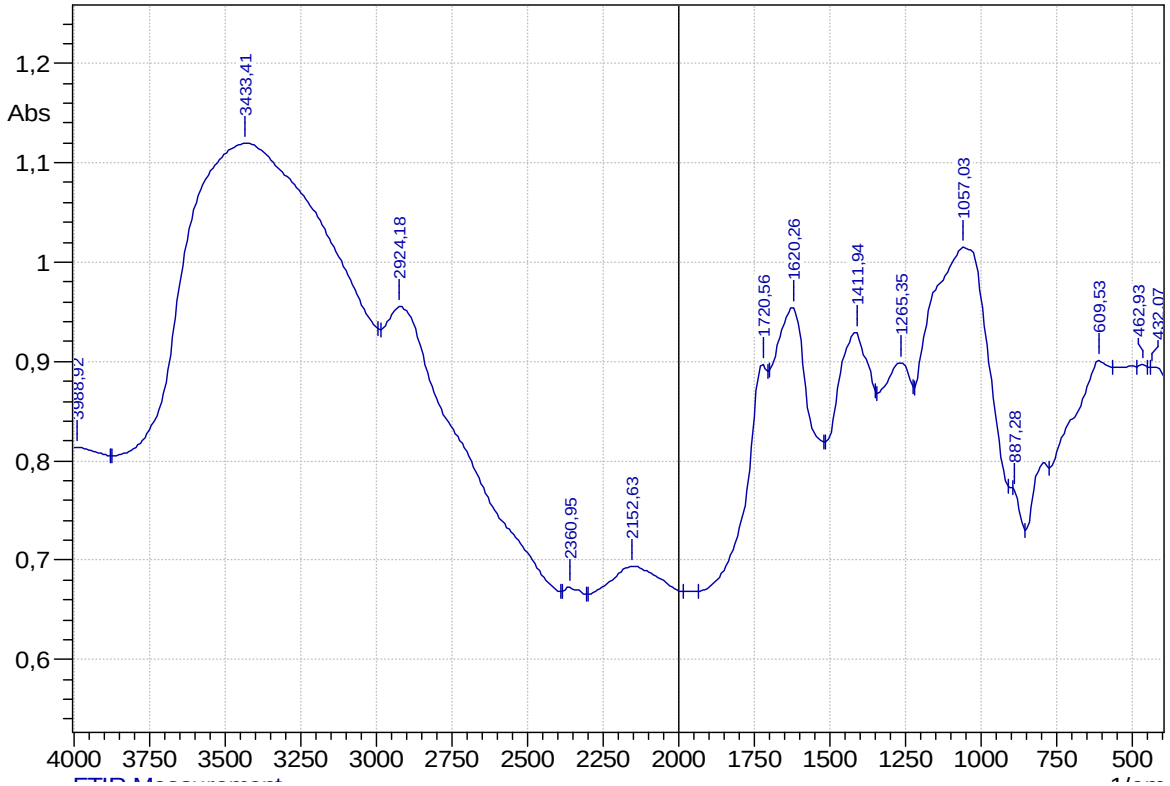


Figure III .4 : Spectre FTIR du Xanthane

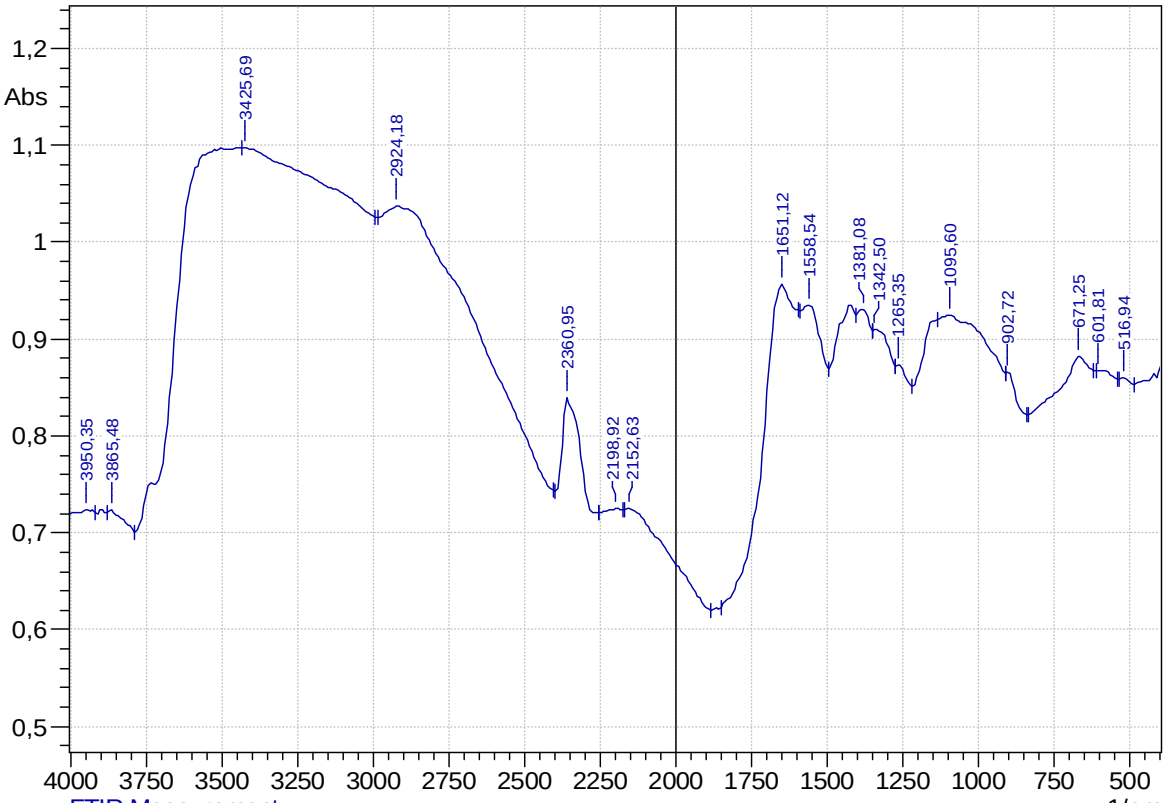


Figure III .5 : Spectre FTIR du chitosane

En se basant sur les tables FTIR données dans la littérature [103,104] les principales bandes des spectres infrarouges du chitosane, de la pectine et de xanthane sont récapitulées dans le tableau III.2.

Tableau III.2 : Différentes bandes des spectres FTIR des biopolymères étudiés

Bandes d'absorption			**Attribution**
Pectine	**Chitosane**	**Xanthane**	
3550-3250	3550-3250	3550-3250	Liaisons O-H des groupements alcool.
2939.61	2924.18	2924.18	Liaisons C-H aliphatique (-CH_2 ou -CH_3).
1743.71	//	1720.56	Liaisons C=O des groupements carbonyles esters ($COOCH_3$) et des groupements carboxyliques (COOH).
1627.97	1651.12	1620.26	Liaison C=O des groupements -NC=O (amide II). Liaison C=O des ions carboxyles COO^- (carboxylate)
//	1558.54	//	Liaison N-H des groupements amines primaires.
1442.8 1342.5 1242.20	1400 1381.08	1411.94 1265.35	-Liaison C=O des groupements COO^- (pectine et xanthane) - Liaisons C-OH alcooliques - Liaisons C-N des groupements –NH2 du chitosane.
1072.46 1010.73	1095.6	1057.03	- Liaison C-OH des alcools primaire et secondaire - Liaison C-O-C du cycle. - Liaison C-N des groupements amines du chitosane

III.3.6. Détermination du degré de désacétylation (DD%) du chitosane

Le degré désacétylation du chitosane donne une information sur le pourcentage de la présence des groupements amine par rapport aux groupements acétyles dans la chaine polymérique. C'est un paramètre important qui a une influence sur toutes les propriétés physicochimiques (viscosité, solubilité, etc....) du chitosane. Plusieurs techniques permettent de caractériser le DD% du chitosane, cependant la spectroscopie IR semble la plus appropriée pour des caractérisations rapides et peu coûteuses.

Le DD est calculé en utilisant le spectre FTIR du chitosane (Figure III.5) suivant la formule décrite par BRUGNEROTTO et al **[105]**:

$$A_{1320}/A_{1420} = 0.3822 + 0.03133\ DA \qquad \textbf{(III.3)}$$

Avec : DA : degré d'acétylation. **DA = 100 – DD**

A_{1320}: absorbance à 1320 cm^{-1}.

A_{1420}: absorbance à 1420 cm^{-1}.

Le calcul du degré de désacétylation a donné une valeur du DD de80.63% qui est très proche de celle déterminée par Maachou [106] pour un chitosane provenant d'une autre source. Ceci montre que le chitosane utilisé possède plus de 70% des groupements amines sur ses chaines ce qui lui confère une bonne solubilité et donc une viscosité importante.

III.3.7. Mesure de la viscosité

Mesure de la viscosité des solutions des biopolymères étudies

Les mesures de la viscosité des solutions aqueuses de xanthane (3 %, 2 % et 1 %), de la solution aqueuse de pectine (3 %) et des solutions aqueuses de chitosane(2%, 1.5 %, 1% et 0.75 %) dans l'HCl (0.1 M) ont été réalisées à l'aide d'un viscosimètre à mobile tournant de type Visco- Tester, en utilisant des tiges convenables (R6 et R5 pour le xanthane ; R3 pour la pectine ; R3, R4 et R6 pour le chitosane), à température ambiante et à différentes vitesses de cisaillement. Ce test consiste à évaluer le comportement rhéologique des trois biopolymères en solution via la variation de la viscosité en fonction de la vitesse de cisaillement.

Les résultats obtenus sont présentés dans les figures III.6, III.7 et III.8 Nous remarquons que la viscosité diminue en fonction de la vitesse de cisaillement pour les trois biopolymères étudiés. Cette diminution est très accentuée dans le cas des solutions

concentrées. Cependant, l'augmentation de la concentration du xanthane et du chitosane conduit à une augmentation de leurs viscosités.

Ces comportements peuvent être expliqués par la présence des ponts d'hydrogène et l'enchevêtrement qui deviennent plus importants avec l'augmentation de la teneur en xanthane et en chitosane. Ces interactions sont à l'origine de la formation d'agrégats complexes ou gels fermes favorisant l'augmentation de la viscosité. L'augmentation de la vitesse de cisaillement conduit à la destruction du réseau suite à une rupture des liaisons d'hydrogène, et par conséquent les chaines macromoléculaires s'alignent dans le sens du cisaillement en favorisant la diminution de la viscosité. Ces phénomènes ont été déjà observés par Chalah [107].

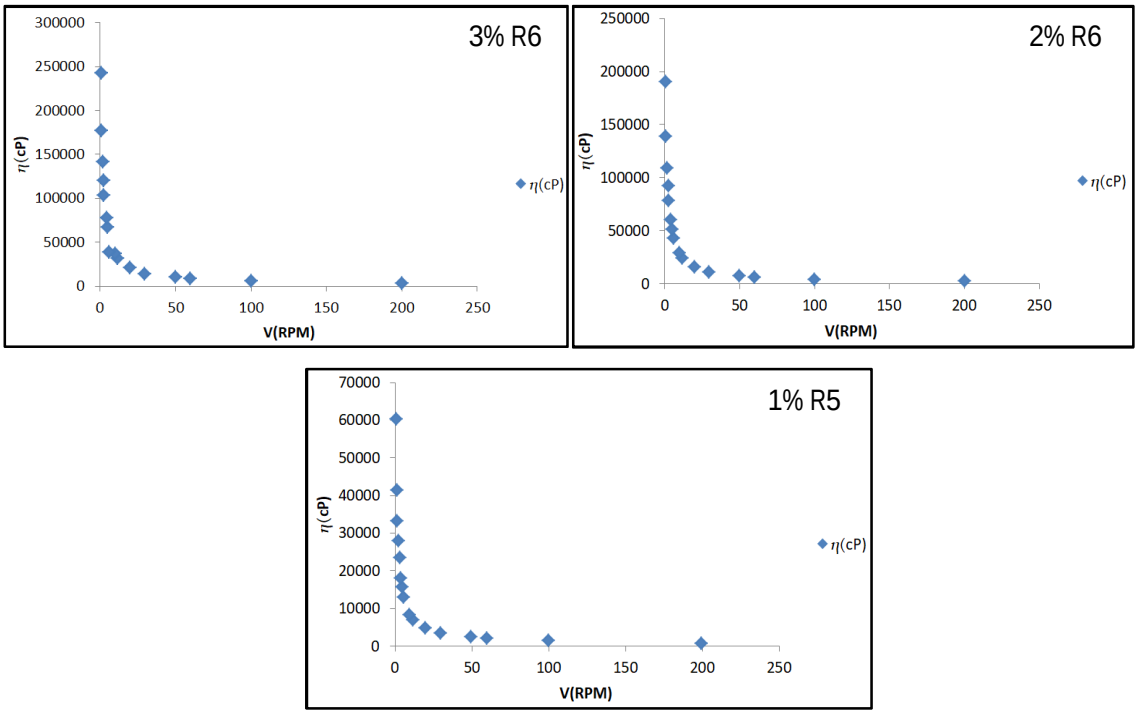


Figure III.6: Viscosité du xanthane en fonction de la vitesse de cisaillement

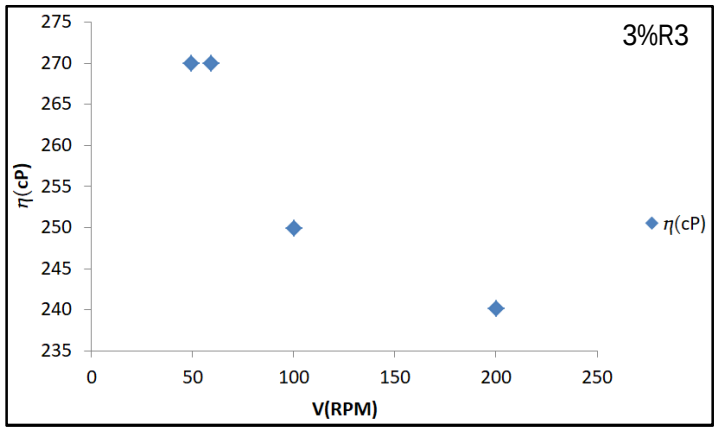


Figure III.7: Résultats de mesure de viscosité en fonction de la vitesse (pectine)

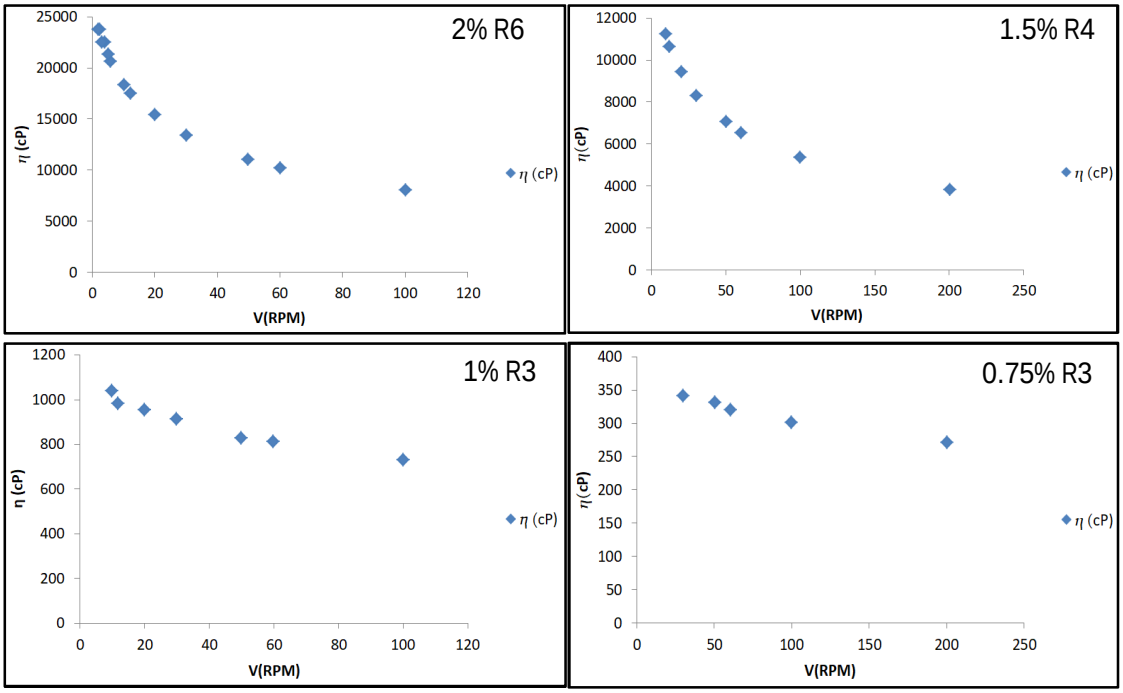


Figure III.8: Résultats de mesure de viscosité en fonction de la vitesse (chitosane)

III.4. Préparation des beads des biopolymères

III.4.1. Préparation des beads dechitosane

Une solution acide du chitosane (2%) dans HCl(0.1M) a été égouttée, à l'aide d'une aiguille d'une seringue de diamètre de 0,5 mm dans une solution de NaOH (5%) sous faible agitation. Le système est maintenu sous agitation pendant 45 min. Les beads obtenues ont été récupérées par filtration, lavées plusieurs fois par l'eau distillée et enfin séchées à l'air libre.

III.4.2. Préparation des beads de xanthane

Une solution aqueuse de xanthane (2%) dans l'eau distillée a été égouttée, à l'aide d'une aiguille d'une seringue de diamètre de 0,5 mm dans une solution de $CaCl_2$ (0.45M) sous faible agitation. L'agitation est maintenue pendant 45 min. Après la filtration, les beads ont été lavées plusieurs fois par l'eau distillée et enfin séchées à l'air libre.

III.4.3. Préparation des beads complexes chitosane/xanthane

Pour préparer les beads complexes chitosane/xanthane, nous nous sommes inspirés de la méthode décrite par Niculina Popa et al [108]. Nous avons commencé par la préparation des solutions aqueuses de ces deux bioplymères.

A. Solution de chitosane

Un échantillon du chitosane (0.2g) est mis dans un bécher de 50mlpuis 10ml HCl (0.1M) ont été ajouté à l'échantillon. La solution est soumise à une agitation pendant 24 heures jusqu'à la dissolution complète, par la suite l'eau distillée est ajoutée à la solution présidente jusqu'à l'obtention d'un volume total de 33.4 ml.

B. Solution de Xanthane

Un échantillon du xanthane (1g) est mis dans un bécher de 250mlensuite 167ml de l'eau distillée ont été ajoutés à l'échantillon. Le système est maintenu sous agitation pendant 4 heures jusqu'à la dissolution complète.

C. Formation des beads

Un volume de 10ml de la solution de chitosane a été placés dans un petit cristallisoir, puis 20 ml de solution de xanthane ont été égouttés dans la solution du chitosane sous une faible agitation, à l'aide d'une aiguille d'une seringue de diamètre de 0,5 mm. L'agitation a été maintenue pendant 30 min. Les beads obtenues ont été récupérées et mises dans une solution de glutaraldéhyde pour une durée de 30 mn. Enfin, les beads ont été lavées plusieurs fois par l'eau distillée et séchées à l'air libre.

D. Résultats et discussions

Les résultats obtenus sont présentés dans la **figure III.9**. Les beads du complexe chitosane/xanthane et celles de chitosane ne sont pas sphériques, elles sont aplaties et présentent des queues. De plus, les beads xanthane sont de bonne forme sphérique. Cependant, les trois types de beads sont fragiles et difficiles à manipuler raison pour laquelle elles ne sont pas utilisées pour la suite du travail.

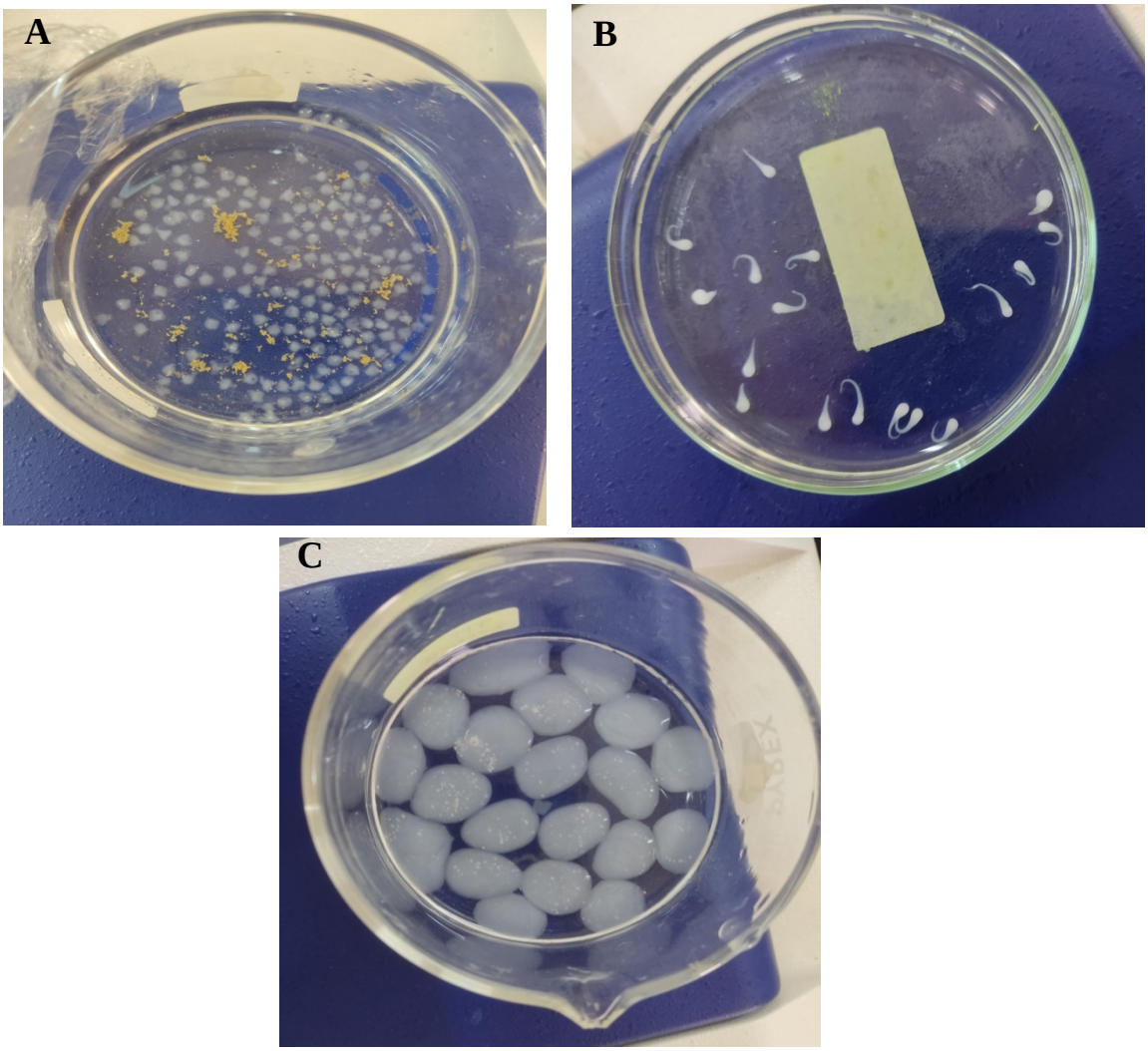


Figure III.9: Beads de xanthane (A), de chitosane (B) et de chitosane/xanthane (C)

III.5. Préparation des membranes de xanthane

III.5.1. Membranes de xanthane seul

La préparation des membranes a été également effectuée par la méthode de gélification. Des solutions de 2.5%, 3%, 3.5%, 4% de xanthane ont été coulées dans des boîtes de Pétri et séchées dans un réfrigérateur à température 4°C pendant une semaine. Enfin, les membranes obtenues ont été démoulées, et notées M-Xan.

Les résultats obtenus sont présentés dans la **figure III.10** Les membranes de xanthane seul sont sous forme de films épais lisses et continus. Ces membranes ont été utilisées pour la suite de ce travail.

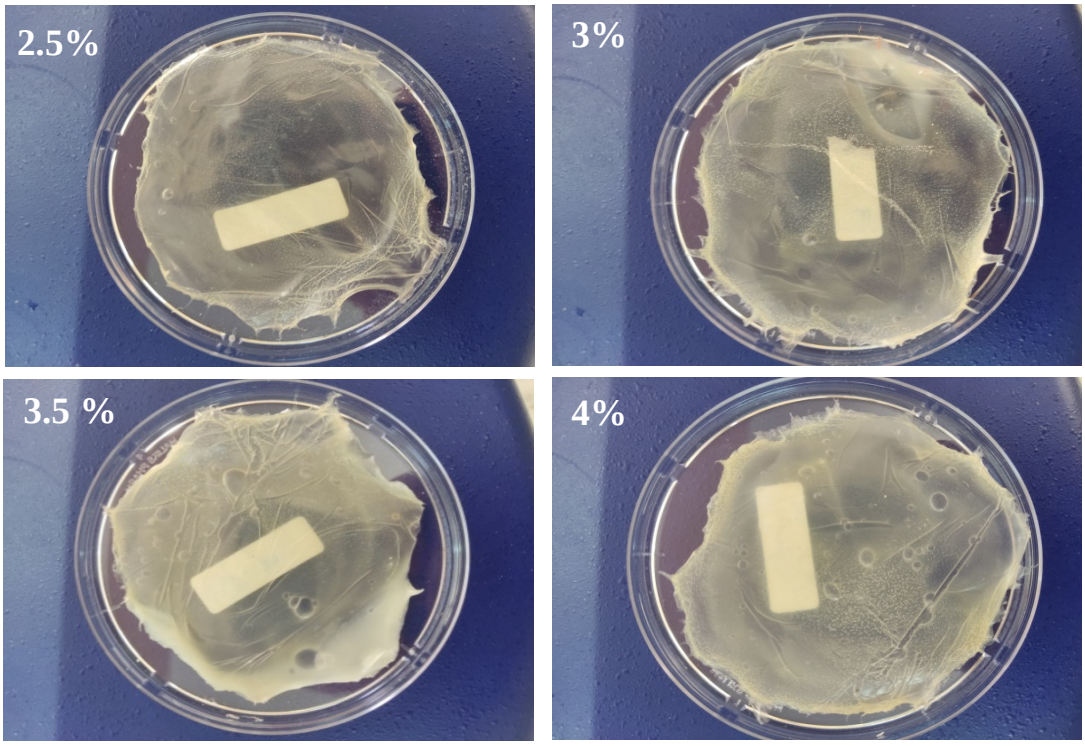


Figure III.10: Membranes de xanthane

III.5.2. Membranes de xanthane en présence de $CaCl_2$

Pour préparer les membranes de xanthane en présence de $CaCl_2$, nous avons suivi le même protocole utilisé pour la préparation des membranes de xanthane seul en remplaçant l'eau distillée par des solutions de $CaCl_2$ de concentrations variées (0.05M, 0.1M et 0.2M).

Les résultats obtenus sont présentés dans les **figures III.11, III.12 et III.13**.

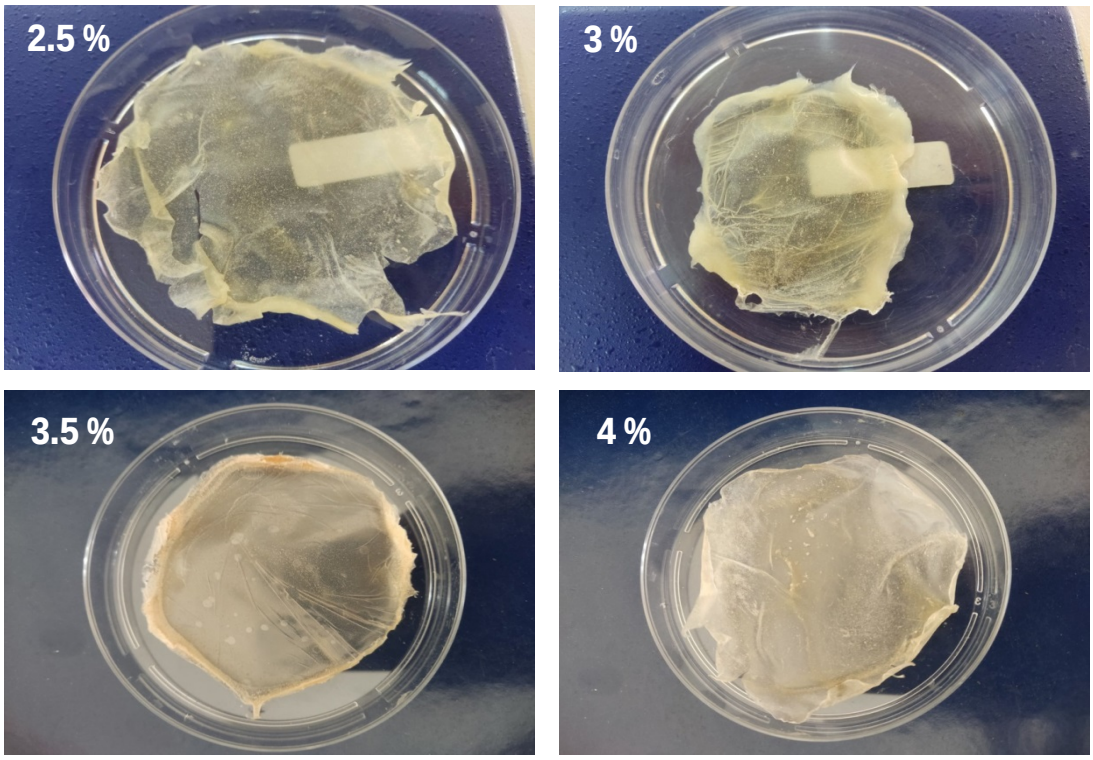


Figure III.11: Membranes de xanthane en présence de $CaCl_2$ (0.05M)

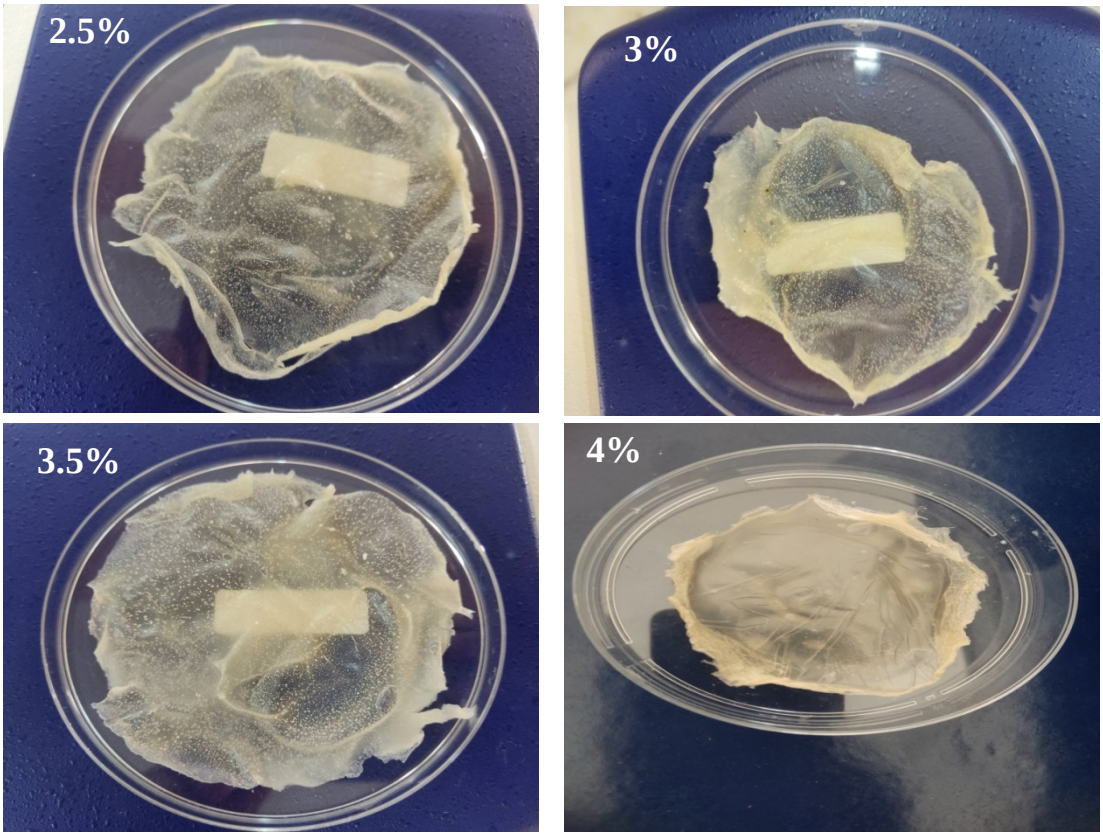


Figure III.12: Membranes de xanthane en présence de $CaCl_2$ (0.1M)

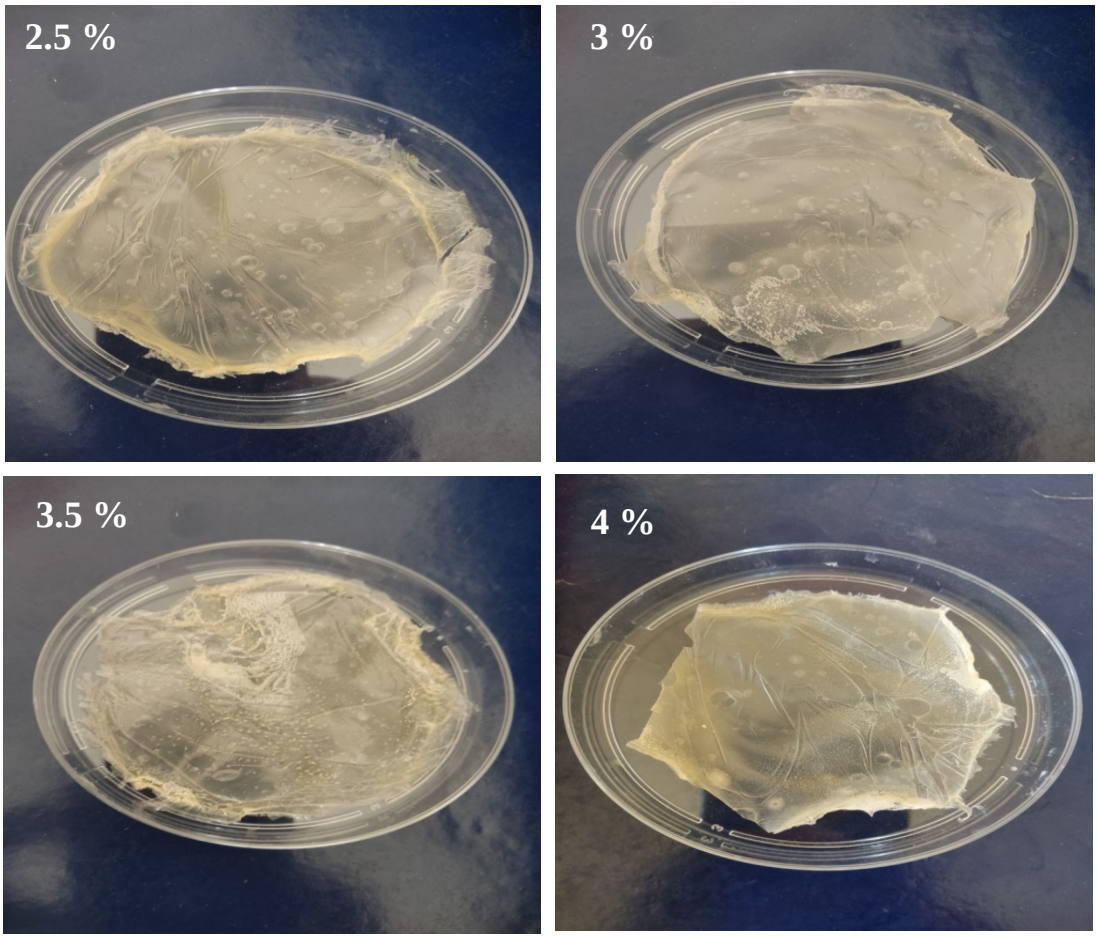


Figure III.13: Membranes de xanthane en présence de $CaCl_2$ (0.2M)

L'observation macroscopique à l'œil nu des membranes de xanthane en présence de $CaCl_2$ aux différentes concentrations montre aussi que ces dernières sont des films continus épais, opaques avec une surface rugueuse. Les membranes de xanthane en présence de $CaCl_2$ marquent une rigidité plus que celle obtenue pour les membranes de xanthane seul justifiant ainsi l'effet de pontage du $CaCl_2$.

III.5.3. Préparation des membranes de xanthane en présence d'acide citrique

Une solution du xanthane est préparée en solubilisant 0.6g de xanthane en poudre dans 100 ml d'eau distillée, en absence et en présence de 0.03 g d'acide citrique, sous agitation magnétique pendant 4h pour assurer une solubilisation complète. Par la suite, la solution de xanthane est mise dans un bêcher et homogénéisée à 18000tr/min pendant 3 min en utilisant un homogénéiseur type IKA, puis centrifugée à 3600 tr/min pendant 5 min. La solution obtenue est coulée dans des boites de Pétri et séchées à 165°C dans une étuve pendant 7 min. Par la suite, une quantité d'eau distillée (70°C) est ajoutée le long de la

surface des membranes et laissée agir pendant 24 h. Enfin, la membrane obtenue est séchée à 45°C pendant 48 h.

III.5.4. Test de gonflement

Le taux de gonflement des différentes membranes élaborées a été évalué dans trois solutions tampons de différents pH : 4, 6.8 et 8.

A. Préparation des solutions tampons (phosphate-citrate)

Dans ce travail, nous avons choisi les solutions tampons phosphate-citrate. Leur préparation se fait en mélangeant des volumes appropriés (**Tableau III.3**) des solutions A et B selon le pH désiré et compléter à 200 mL avec l'eau distillée **[109]**.

Solution A : Solution d'acide citrique ($C_6H_8O_7$, H_2O) 0,50 M.

Solution B : Solution de phosphate de sodium di-sodique (Na_2HPO_4, 2 H_2O) 0,50 M.

Tableau III.3. Solutions Tampons

pH	Na_2HPO_4, $2H_2O$ (0.5 M)	$C_6H_8O_7$, H_2O (0.5 M)
4	30.84ml	24.58ml
6.8	61.80ml	9.10ml
8	77.80ml	1.10ml

B. Mode opératoire

Un morceau de chaque membrane (0.005 g) a été immergé dans un volume de 5 ml de solution tampon (pH = 3, 6.8 et 8) à la température ambiante. La masse de chaque membrane est enregistrée à des intervalles de temps régulier (5 mn) jusqu'au poids constant.

Le taux de gonflement est calculé par la relation (4)

$$TG\ (\%) = \frac{m_f - m_i}{m_i} . 100 \qquad (III.4)$$

Avec :

m_i: masse de la membrane avant immersion.

m_f: masse de la membrane après immersion

B. Résultat et discussion

Les résultats du test de gonflement sont présentés dans les figures III.14 - III.18.

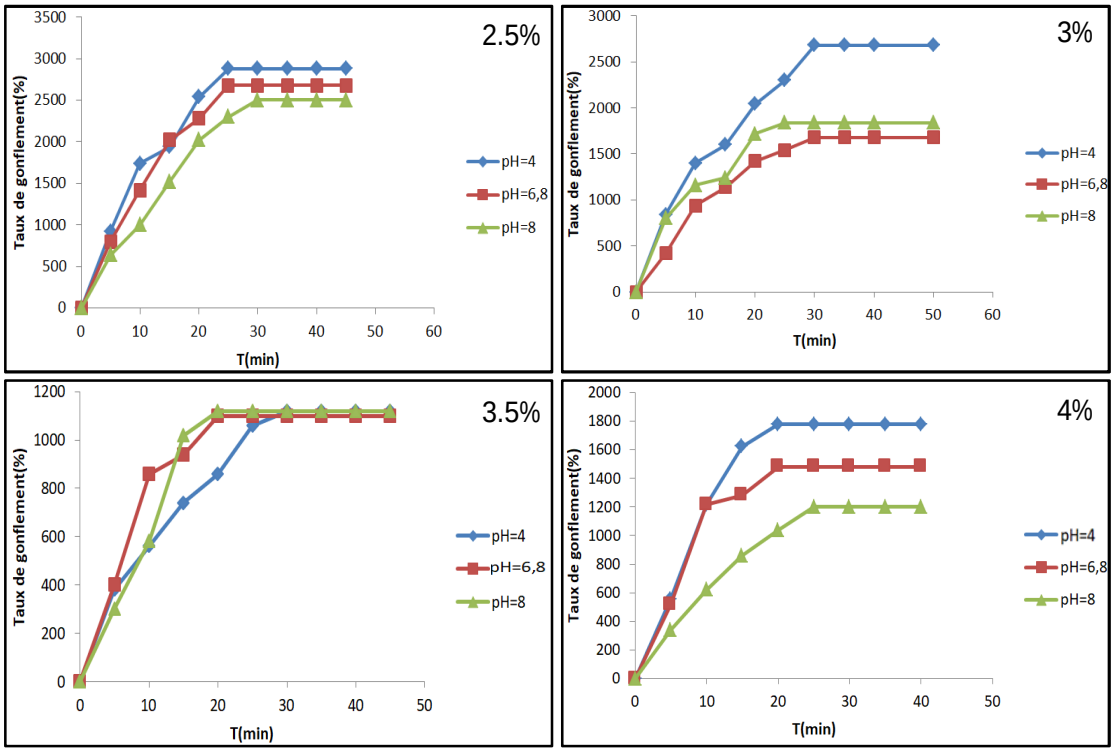


Figure III.14: Taux de gonflement de la membrane de xanthane seul

L'analyse de la **figure III.14** montre que la membrane de xanthane seul à 3.5% présente le même TG (1120 %) dans les trois milieux. Cependant l'atteinte du TG maximale est retardée de 10 mn dans un milieu acide. Les autres membranes (2.5%, 3% et 4%) présentent le meilleur TG dans un milieu acide (2880%, 2680%, 1780% respectivement).

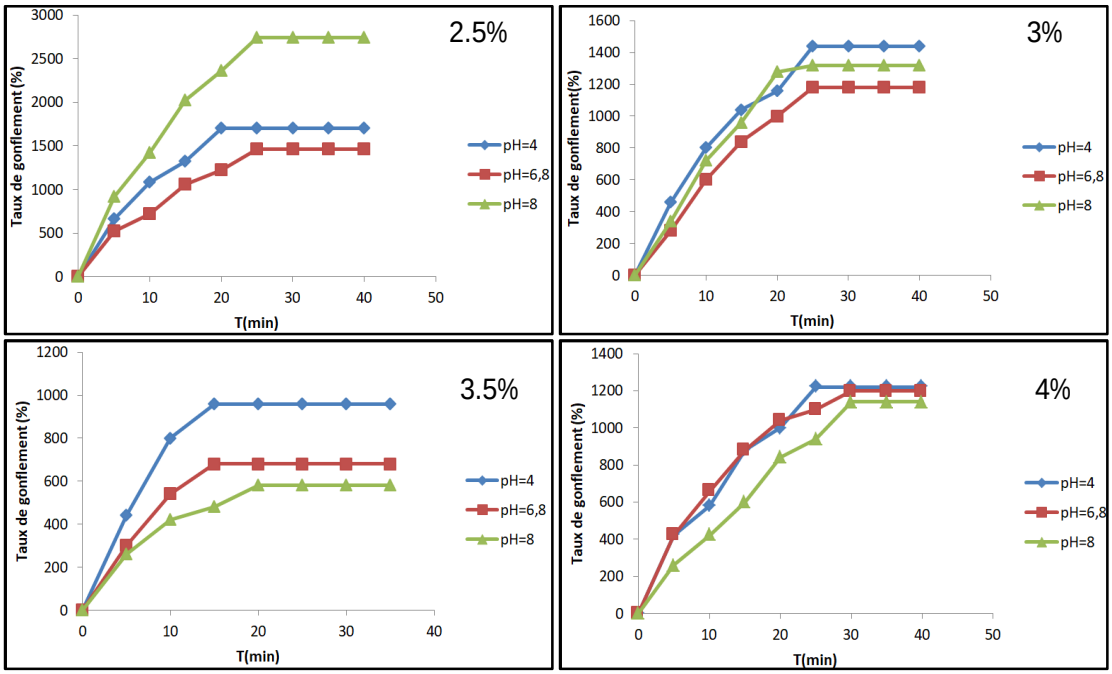


Figure III.15: Taux de gonflement de la membrane de xanthane en présence de $Cacl_2$ (0.05M)

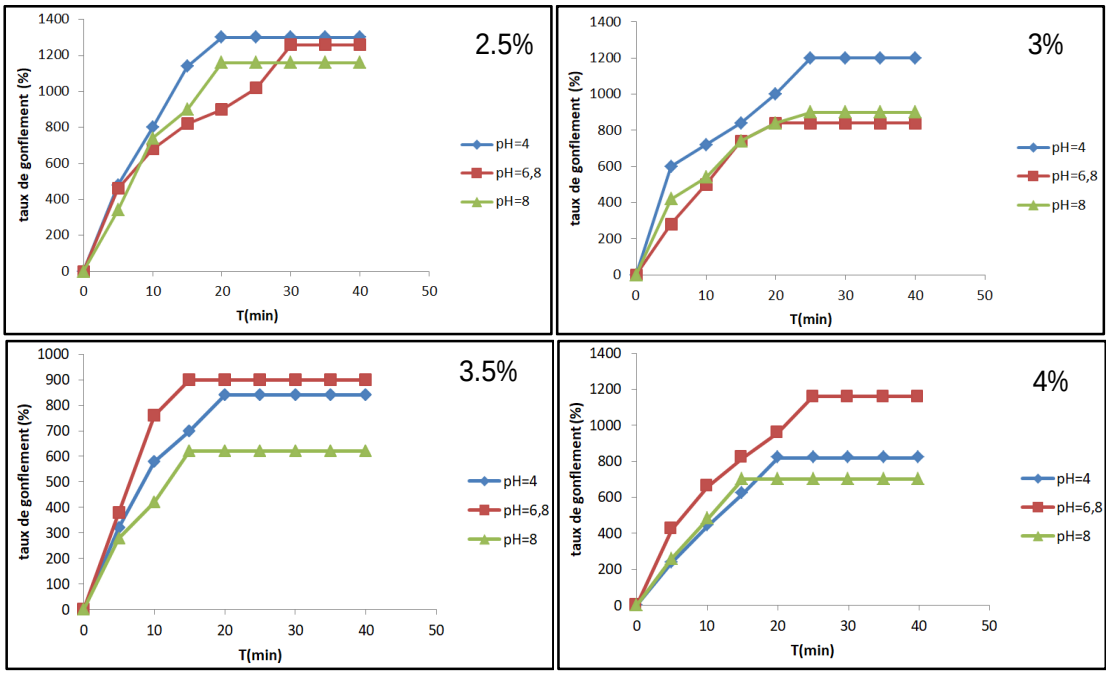


Figure III.16: Taux de gonflement de la membrane de xanthane avec $Cacl_2$ (0.1M)

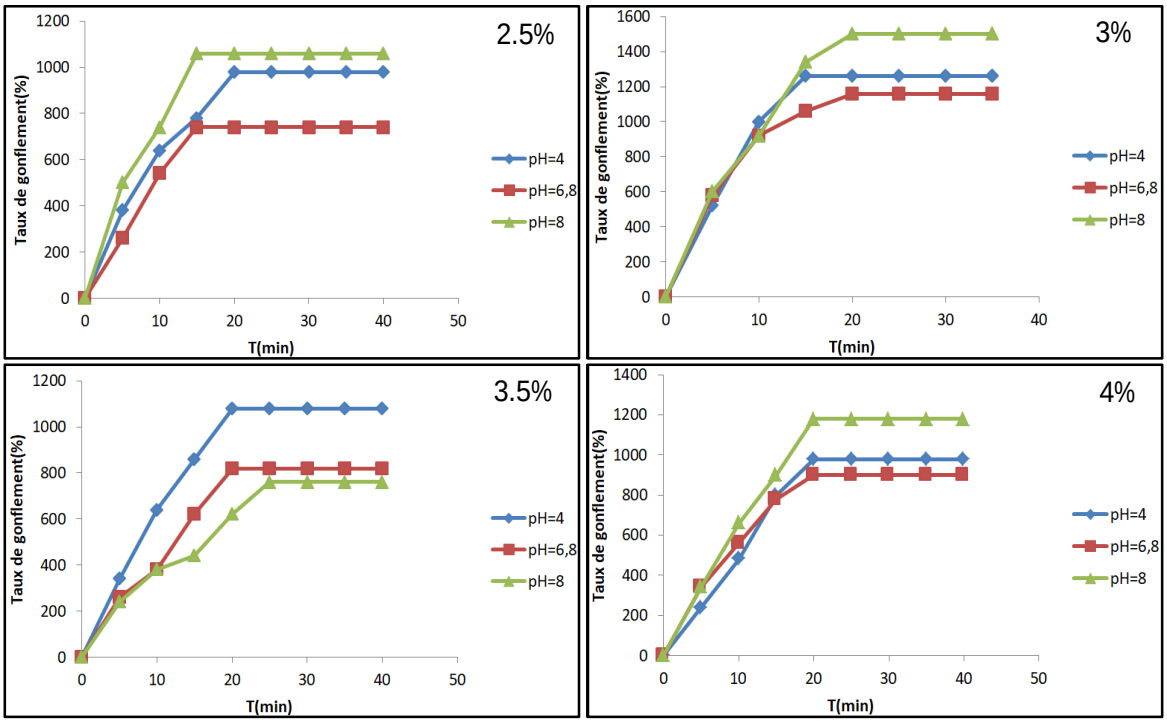


Figure III.17: Taux de gonflement de la membrane de xanthane avec $Cacl_2$ (0.2M)

L'analyse des **figures III.15, III.16 et III.17** montre que l'ajout de $CaCl_2$ dans la formulation des membranes a diminué considérablement le TG. Une diminution de l'ordre de 1200 % est enregistrée pour les membranes de xanthane à 3 %. Le meilleur TG est obtenue pour la membrane à 2.5 % en xanthane en présence de $CaCl_2$ (0.05 M) à un pH de 8 (2740 %). Le temps de gonflement maximal est compris entre 20 et 30 mn pour toutes les membranes étudiées. Le $CaCl_2$ intervient dans la réticulation du xanthane et donc la formation d'un réseau tridimensionnel pouvant piéger plus de molécules d'eau. Néanmoins, la quantité de $CaCl_2$ était insuffisante dans le cas des membranes de 3 % et plus en xanthane.

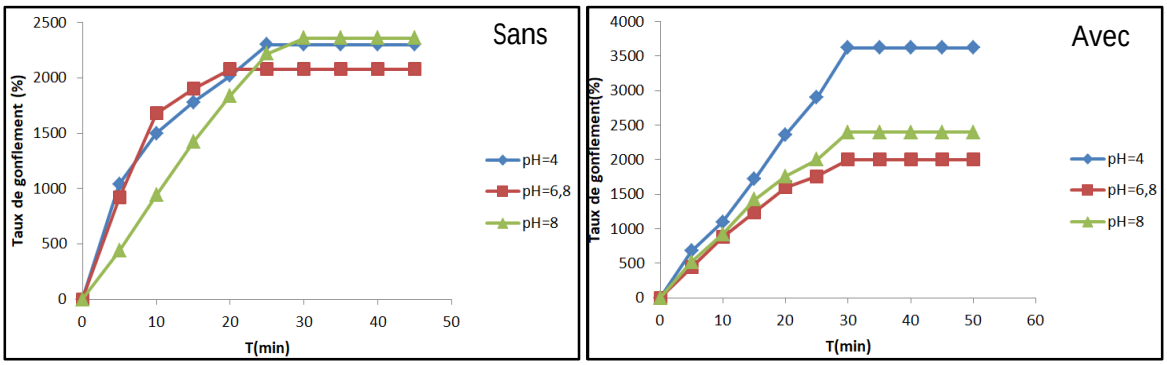


Figure III.18: Taux de gonflement de la membrane de xanthane sans et avec acide citrique

L'analyse de la **figure III.18** montre que la présence de l'acide citrique a augmenté considérablement le TG dans un milieu acide (3620 %). Par contre, les TG dans les milieux neutre et alcalin n'ont pas été modifiées.

D'après ces résultats, la membrane de xanthane seul à 3% est retenue pour la partie application.

III.6. Application à la libération de principes actifs

Après l'élaboration des différentes membranes, nous avons voulu les utiliser comme supports pour la libération des principes actifs (application pharmaceutique). A cet effet, nous avons choisi l'amoxicilline sodique et la benzylpénicilline sodique comme principes actifs et la spectroscopie UV-Visible comme méthode de dosage. La préparation des membranes chargées des antibiotiques a été effectuée par deux méthodes à savoir la méthode de mélange initiale et la méthode d'immersion.

III.6.1. Préparation des membranes chargées par la méthode de mélange initial

Parmi les membranes déjà élaborées, nous avons choisi la formulation à 3% en xanthane seul et xanthane en présence de $CaCl_2$ (0.05 M). Les membranes ont été préparées de la même manière que précédemment (III.5) après dissolution de 0.2 g d'antibiotique avec le xanthane.

III.6.2.Préparation des membranes chargées par la méthode d'immersion

Concernant les membranes élaborées en utilisant l'homogénéiseur en absence et en présence d'acide citrique, l'inclusion des antibiotiques est faite par immersion de 0.1g de chaque membrane élaborée préalablement dans 20 ml d'une solution concentrée d'antibiotique (Amoxicilline sodique 1% ; benzypénicilline sodique 3%) pendant 3 heures. Cette méthode est choisie pour éviter la dégradation des principes actifs à haute température durant l'élaboration des membranes.

Remarque: *les membranes immergées dans les solutions des antibiotiques ont été dégradées (figure III.19) raison pour laquelle elles n'ont pas été utilisées pour la suite de ce travail.*

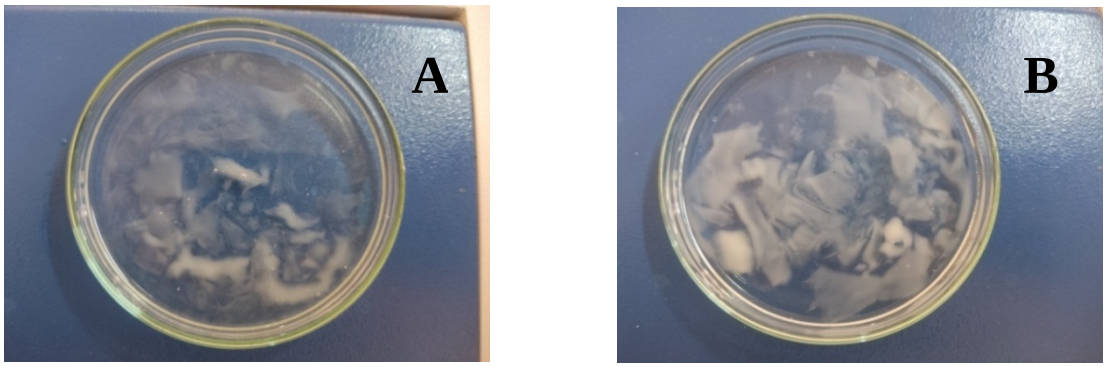


Figure III.19 : Membranes de xanthane chargées par la méthode d'immersion
A .sans acide citrique, B. avec acide citrique

III.6.3. Établissement de la courbe d'étalonnage

A. Principe de la spectroscopie UV-visible

En spectroscopie UV-Visible lorsque la cuve contenant la solution est placée dans un spectroscope, elle reçoit un rayonnement d'intensité I_0. Une partie de cette lumière incidente est absorbée par le milieu et le reste, noté I, est transmis. L'intensité (I) du rayonnement issu de la cuve est donc inférieure à l'intensité du rayonnement initial (I_0).La fraction de la lumière incidente absorbée par une substance de concentration C contenue dans une cuve de longueur l est donnée par la loi de Beer-Lambert :

$$A = \log (I_0/I) = \varepsilon \, l \, C \qquad \text{(III.5)}$$

A: absorbance autrefois appelée densité optique (D.O.).

ε: est le coefficient d'extinction molaire ($L.mol^{-1}.cm^{-1}$) ou coefficient d'absorption spécifique si c'est exprimée en g/L (ε est en $L.\ g^{-1}.\ cm^{-1}$).

l : est la largeur de cuve en cm.

C :est la concentration de la solution ($mol.L^{-1}$).

B. Courbe d'étalonnage

Pour établir la courbe d'étalonnage, différentes concentrations de solutions d'amoxicilline sodique et benzylpénicilline (0.1 g/l et 1g/l) ont été préparées par dilution à partir d'une solution mère (1 g/L). La densité optique de chaque solution a été mesurée à une longueur d'onde λ_{max}= 301 nm pour benzylpénicilline sodique et λ_{max}=290 pour amoxicilline sodique. La courbe d'étalonnage représente la variation de l'absorbance en fonction de la concentration. Les résultats obtenus sont présentés dans les figures III. 20 et III.21.

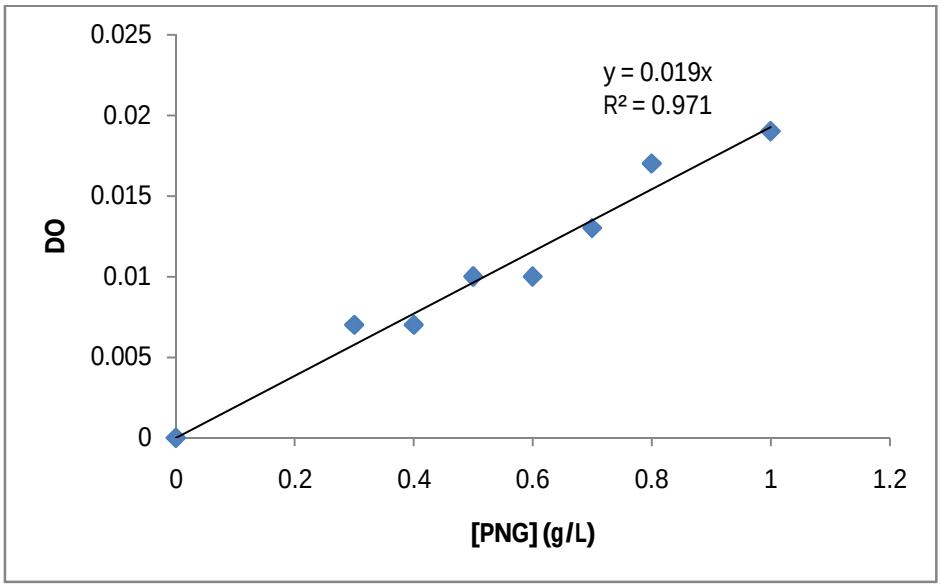


Figure III.20 : Courbe d'étalonnage de benzylpénicilline sodique

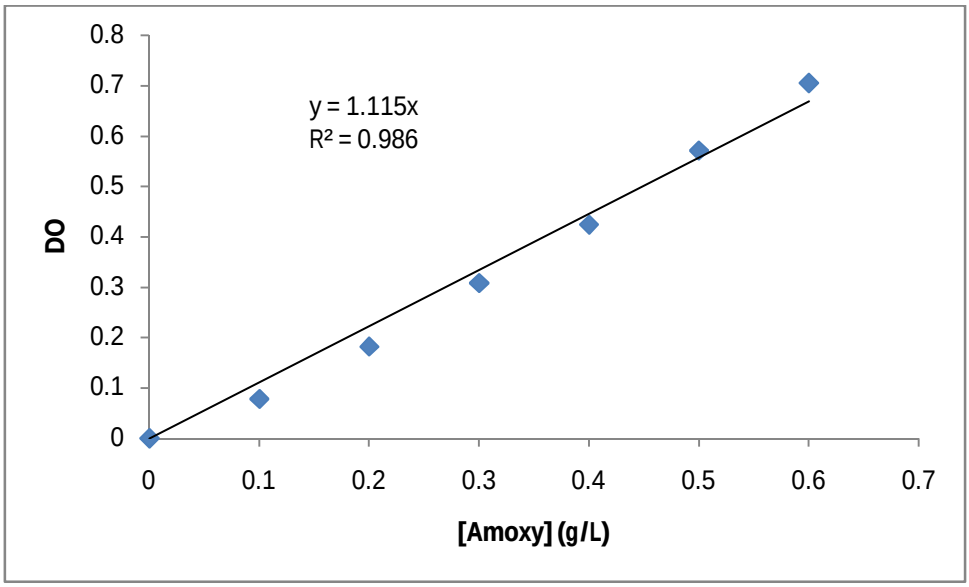


Figure III.21 : Courbe d'étalonnage de l'Amoxicilline sodique

III.6.4.Cinétique de libération de l'Amoxicilline sodique et de la benzylpénicilline sodique par les membranes préparées

L'étude de la cinétique de libération de l'Amoxicilline sodique et de la benzylpénicilline sodique a été effectuée par immersion de 0.1 gde chaque membrane, chargée d'antibiotique, dans 20 ml des milieux de libération de pH approprié (4, 6.8 et 8) et à une température ambiante sous faible agitation. La densité optique du milieu de libération a été mesurée à des intervalles de temps réguliers de 5 mn.

Les résultats de la libération de l'Amoxicilline sodique à partir des membranes de xanthane seul en fonction du temps sont illustrés sur les **figures des III.22 et III.23**.

L'analyse de la **figure III.22** montre que l'équilibre est atteint dans 55 mn pour les trois milieux de libération. De plus, la libération maximale est obtenue dans le milieu basique (0.8 mg/L) alors que la diffusion dans les milieux neutre et acide est faible (0.2 mg/L et 0.3 mg/L respectivement). Ceci indique que l'affinité de l'amoxicilline sodique au xanthane est faible dans un milieu basique.

Concernant la **figure III.23**, nous remarquons que le temps d'équilibre a diminué de 15 mn par rapport à celui trouvé pour la membrane de xanthane seul. De plus, la diffusion est aussi faible dans les trois milieux de libération avec un écart entre les trois milieux de 0.03 mg/L. De ce fait la présence de $CaCl_2$ n'est avantageuse pour une telle application.

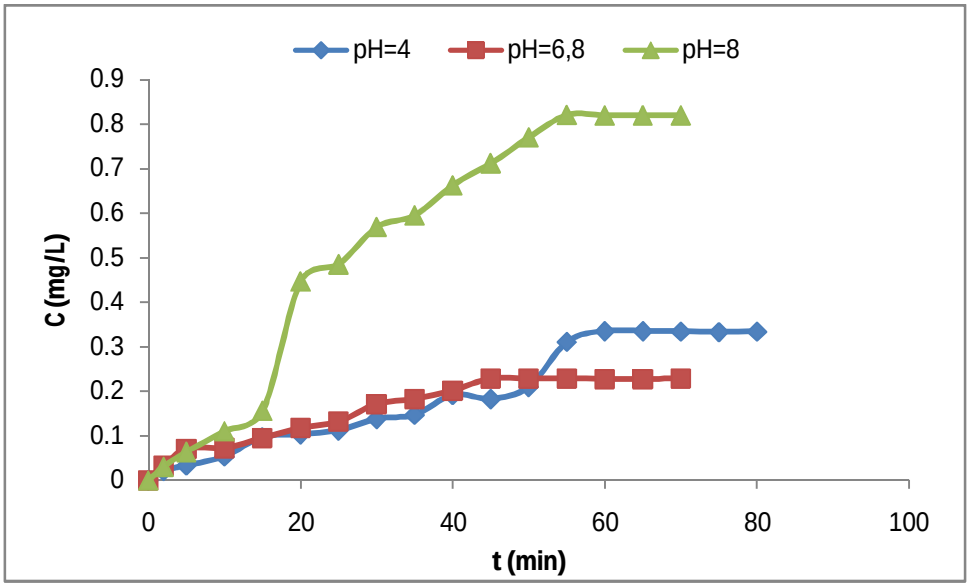


Figure III.22 : Profil de libération de l'amoxicilline sodique à partir de la membrane de xanthane seul

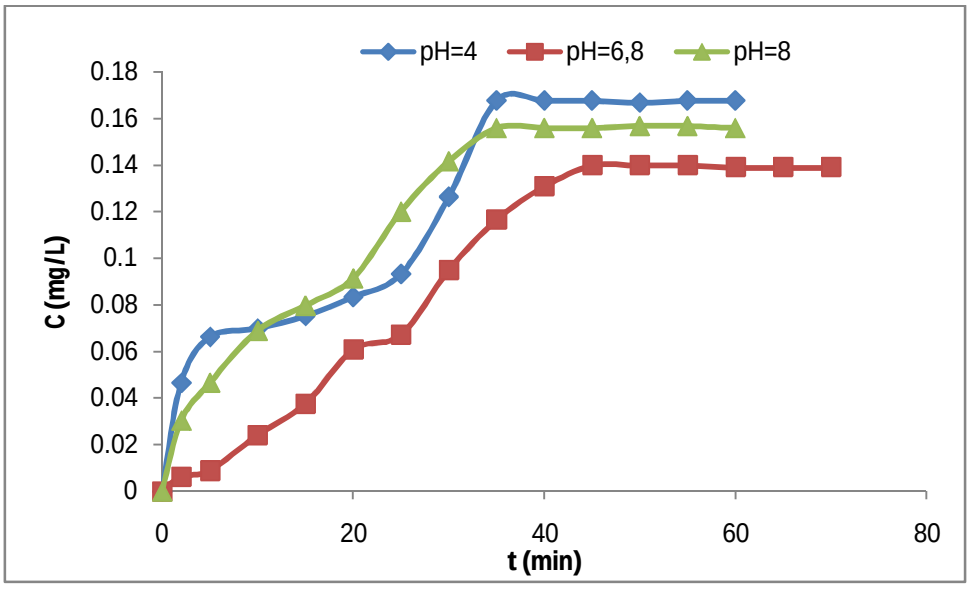


Figure III.23. Profil de libération de l'amoxicilline sodique à partir de la membrane de xanthane en présence de $CaCl_2$ (0.05 M)

A propos de la libération de la benzylpénicilline sodique, les résultats sont illustrés dans les **figures des III.24 et III.25**. Dans ce cas, nous remarquons un maximum de libération de 30 mg/L pour les membranes de xanthane seul dans un milieu neutre avec un temps d'équilibre de 50 mn. La libération est diminuée à 20 mg/L et 15 mg/L dans les milieux acide et basique respectivement (**Figure III.24**). Il est à noter que la présence de $CaCl_2$ (0.05 M) dans les membranes a diminué considérablement la diffusion avec un maximum de 14 mg/L dans un milieu acide.

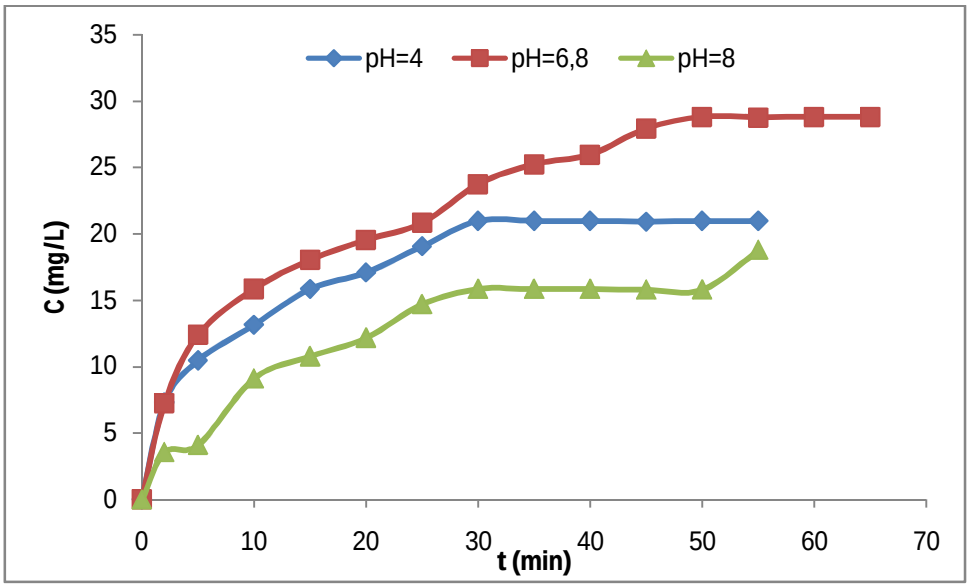


Figure III.24. Profil de libération dela benzypénicilline sodique à partir de la membrane de xanthane seul

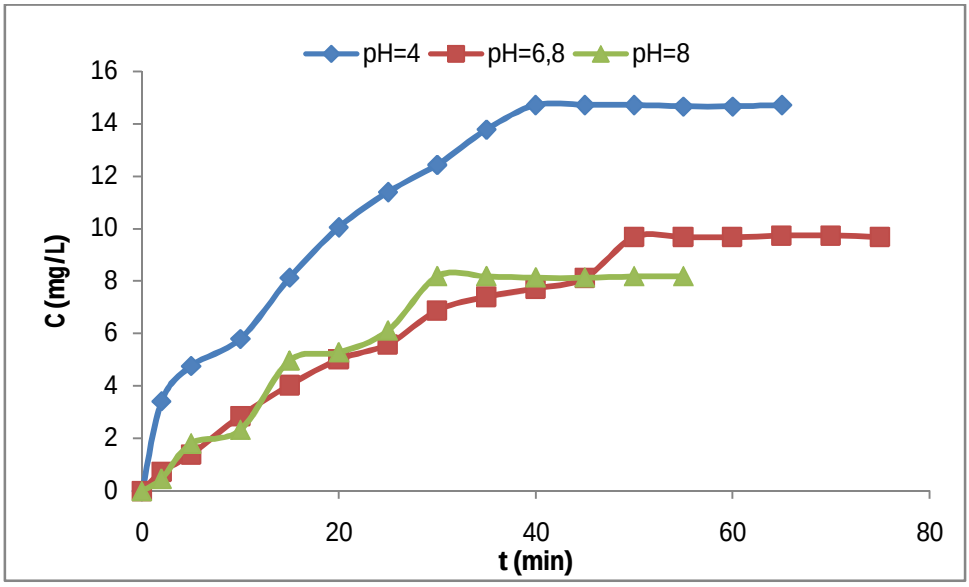


Figure III.25. Profil de libération de la benzypénicilline sodique à partir de la membrane de xanthane en présence de $CaCl_2$ (0.05 M)

Conclusion générale

Conclusion générale

Dans cette étude, nous nous sommes intéressés à la formulation des hydrogels à base de trois biopolymères de nature polysaccharidique à savoir le chitosane, la pectine et le xanthane et leur éventuel usage dans le domaine pharmaceutique comme système de libération des principes actifs. Les systèmes de libération élaborés sont les membranes et les beads.

Donc pour atteindre de tels objectifs, notre partie expérimentale a été structurée comme suit :

1- La première partie a été consacrée à la caractérisation physicochimique des trois polysaccharides. Les principaux résultats obtenus montrent que la pectine utilisée est hautement méthylée avec un DE de 68.08%. Le chitosane est caractérisé d'un DD de 80.63%. Le pH_{PZC} du xanthane est de 3.2. La spectroscopie FTIR a permis de confirmer les principaux groupements fonctionnels de chaque biopolymère (Pectine : COOH et $COOCH_3$, Chitosane : NH_2 et CH_3CONH, Xanthane : COOH et $OCOCH_3$).

2- La deuxième partie a été dédiée à la formulation des hydrogels en utilisant les trois biopolymères et leur utilisation dans l'élaboration des membranes et des beads par la méthode de gélification. Les résultats obtenus montrent que la viscosité des hydrogels diminue en fonction de la vitesse de cisaillement pour les trois biopolymères étudiés suite à la destruction du réseau polymérique (rupture des liaisons d'hydrogène). De plus, les beads élaborées n'ont pas une bonne forme sphérique et sont très fragiles. Alors que les membranes du xanthane sont des films continus avec une surface lisse. Ces membranes ont un pouvoir de gonflement important qui peut atteindre 3000% dans un milieu acide (pH= 4) et qui peut être diminué pour les membranes élaborées en présence de $CaCl_2$ (TG = 1400%).

3- La troisième partie a été consacrée à l'application des membranes de xanthane comme systèmes de libération de l'amoxicilline sodique et de la benzylpénicille sodique. Les principaux résultats relatifs à l'étude de la cinétique de libération de ces deux principes actifs à travers des membranes du xanthane révèlent que :

   → L'équilibre de libération est rapidement atteint, 50 mn pour les membranes de xanthane seul et 40 mn pour celles élaborées en présence de $CaCl_2$.

→ La meilleure libération de l'amoxicilline sodique a été obtenue dans le milieu basique (0.8 mg/L).

→ Pour la benzylpénicilline sodique, un maximum de libération de 30 mg/L a été enregistré dans un milieu neutre avec un temps d'équilibre de 50 mn.

A la lumière de tous les résultats obtenus plusieurs perspectives peuvent être envisagées :

- Faire une étude rhéologique approfondie des hydrogels de polysaccharide
- Etude du comportement des hydrogels en solution aqueuses en présence des électrolytes.
- Formulation des systèmes de libération à bases des complexes de biopolymères.

Références bibliographiques

[1] Bensattalah Tayeb , « Comportement Vibratoire D'un Nanotube De Carbone Sous L'effet Thermique En Milieu Elastique », Thèse doctorat génie civil , université Sidi Belabess , page 45, 2017.

[2] A. Ram., « Fundamentals of polymer engineering », Ed. Plenum Press, New York.1997

[3] Abdulhadi Aljawish, « Fonctionnalisation enzymatique du chitosane par des composés phénoliques : évaluation des propriétés biologiques et physico-chimiques de ces nouveaux biopolymères », thèse doctorat université Loraine ,2013 .

[4] Badaoui Fouzia, « Comportement Réhologique de Solution de Biopolymère. Application au chitosane , au poly(vinyle alcool) et a leur mélange », mémoire magistère université m'hamed bouguerra boumerdes ,page 06 ,2012.

[5] Gu JD. « Microbiological deterioration and degradation of synthetic polymeric materials » recent research advances. *Int. Biodeter. Biodegr.* **52**, p. 69–91. 2003

[6] A.Metidji. H .titraoui , « Modification et Caracterisation d'un Polymère a usage Pharmaceutique » , Mémoire de Master, université de Médéa,2012.

[7] R. Chandra. R. Rustgi. « Biodegradable polymers, Prog. Polym ». Sci. 23, p. 1273–1335. 1998.

[8] R. Auras. B. Harte. S. Selke. « An overview of polylactides as Packaging Materials ». Macromol. Biosci.4, p. 835–864. 2004.

[9] SC. Chen, Y. Lu, « Micro and nano-fabrication of biodegradable polymers for drug delivery ». Adv. Drug Delivery Rev. 56, p.1621–1633, (2004).

[10] Kumar R., Choudhary V., Mishra S., Varma IK., Mattiason B. (2002). Adhesives and plastics based on soy proteinproducts. Ind. Crop Prod. 16, p. 155– 172

[11] Holy Nadia Rabetafika, Michel Paquot, Philippe Dubois, « Les polymères issus du végétal: matériaux à propriétés spécifiques pour des applications ciblées en industrie plastique ». Argon. Soc. Environ. 10 (3), P 185- 196. 2006.

[12] Pierre Celestin Belibi, « Élaboration et caractérisation des biofilms à base d'amidon de manioc renforces par des charges minérales bi et tridimensionnelles » Thèse doctorat en cotutelle, de l'université de Yaoundé I et de l'université de Haute- Alsace 2013.

[13] ISSAADI Kahina, «Étude des propriétés thermiques et de la morphologie des nanobiopolymères à base de poly acide lactique : effet de la composition et de la nature de la nanocharge» Thèse doctorat en cotutelle, de l'université de A.MIRA-Bejaia (Algérie) et del'université Bretagne Sud France 2015.

[14] .S. GAUDIN, « Etude de durabilité photo chimique de composites bois-polymères biodégradables », Thèse Doctorat Université Blaise Pascal, le 29 octobre 2008.

[15]François stander. Fiche technique agro-industrie : biopolymère et bioplastique fiche N°17.ed Mai. (2006).

[16] Lhamid, B. H. L. « Effet d'un Renfort Biodégradable sur les Propriétés Physicomécaniques d'un Biopolymère PHBV ». Université A. MIRA – Bejaia, 2015.

[17] Jarroux, N. « Les biopolymères différentes familles, propriétés et applications date de publication », 10 Octobre 2008.

[18]web site : www.developpement durable.com. From : RAHMANI Amina, KHELIL CHERFI Asmaa, « Elaboration des systèmes de biosorption à base des biopolymères », Mémoire de Master Université de Médéa ,2019.

[19]Donald voet, J G voet, « BIOCHIMIE » , 2eme édition traduction du 3eme édition américaine par Guy Rousseau et Lionel Domenjoud.2005.

[20] Delattre, Cedric. Stratégie d'obtention d'oligosaccharides anioniques par dégradation enzymatique de gluconate. Thèse de doctorat. Science Biochimie Génie Enzymatique. Université de Picardie Jules Verne. France P4-11 (2005)

[21] Margham. R. (2009). Chapitre 1 : Les glucides des végétaux. Élément de la biochimie végétale. Ed, Bahaeddine. Constantine. P 13-40

[22] Reis D, Vian B, et Bajou C. (2006). « Le monde des fibres ». Éd : Belin. P : 305. Biochimie alimentaire. 6 ème édition de l'abrégé : Dunod. P : 40

[23] GO. Phillips. PA. Williams. « Hand Books of Hydrocolloids ». CRC Press. Boca Raton. p450, 04. 2000.

[24] Onsoyen E. and Skaugrud O.. « Metal recovery using chitosan ». Journal of Chemical Technology and Biotechnology. (49) 395-404. 1990. Doi : https://doi.org/10.1002/jctb.280490410

[25] Muzzarelli R.A.A., Jeuniaux C. and Gooday G.W. « Chitin in Nature and Technalogy », Plenum Publishing Corporation, new york, 1986

[26] Olteanu C.E. and Enescu D. « Chitosan involved tissue engineering and regenerative medicine ». Romanian Biotechnological Letters. (12) 3217-3233, 2007

[27] Pa J.H. and Yu T.L. « Light scattering study of chitosan in acetic acid aqueous solutions ». Macromolecular Chemistry and Physics. (202) 985-991.2001.

[28] Brugnerotto, J., Lizardi, J., Goycoolea, F. M., Argüelles-Monal, W., Desbrières, J., & Rinaudo, M. « An infrared investigation in relation with chitin and chitosan characterization. Polymer », 42(8), 3569-3580.2001.

[29] Kasaai M.R., Arul J., Chin S.L. and Charlet G. « The use of intense femtosecond laser pulses for the fragmentation of chitosan ». Journal of Photochemistry and Photobiology A: Chemistry. (120) 201-205.1999

[30] Yun Yang B. and Montgomery R. « Degree of acetylation of heteropolysaccharides ». Carbohydrate Research. (323) 156-162.1999.

[31] Rinaudo, M. « Chitin and chitosan: Properties and applications ». Progress in Polymer Science, 31(7), 603-632.2006

[32] Roberts G.A.F, « Chitin chemistry », London, Macmillan Press.1992

[33] Kurita K. (2006). « Chitin and chitosan: Functional biopolymers from marine crustaceans ». Marine Biotechnology. (8) 203-226. DOI: 10.1007/s10126-005-0097-5

[34] DAHMANI K, ZADI K, « Synthèse, caractérisation et modification du chitosane. Application dans l'élimination du bleu de méthylène par adsorption », mémoire master , Université Akli-Mouhand Oulhadje-Bouira, Décembre 2019.

[35] H. Goudjil. « Élaboration d'un dispositif transdermique à base de biopolymères pour usage pharmaceutique ». Mémoire de Master option : Procédés Pharmaceutiques. Université de Médéa. Juin 2015.

[36] Kim I-Y., Seo S-J, Moon H-S.,Yoo M-K., Park I-Y., K Kim B-C., et Cho CS..biotechnol. Advances .26, 2007

[37] Djelad Amal, « préparation des matériaux composites Chitosane-Zeolithes .Application dans l'adsorption du cuivre », Thèse Doctorat Université d'Oran,page (17,18),2011 .

[38] Li, Q., E.T. Dunn, E. W. Grandmaison and M.F. A. Goosen, Goosen,M.F.A(ed), Technomic publishing Co., Lancaster,1997.

[39] CHETOUANI ASMA, « Elaboration et Bioévaluation de nouvelles classes d'hydrogels à base de pectine avant et après son oxydation par le periodate et/ou par le chlore actif et étude de leurs effets sur les comportements physico-chimiques et biologiques de la gélatine et du chitosane »,these doctorat université setif 1,page 10,avril 2015.

[40]Gharsallaoui A. ; «Microencapsulation d'un système lipidique par des macromolécules végétales (protéine de pois+pectine)», Thèse de Doctorat, Université de Bourgogne, France,2008.

[41] Michel B., (2002). Conservation par les sucres : confitures, gelées, fruits sur sucre. In : Technologies de transformation des fruits. Technique et documentation-Lavoisier (Ed). Paris, pp 421-425.

[42] Fishman M.L., Chau H.K., Hoagland P.D. & Hotchkiss A.T., (2006). Microwaveassisted extraction of lime pectin. Food Hydrocolloids, 20 (8) : 1170-1177.

[43] Y. Habibi. « Contribution à l'étude morphologique, ultrastructurale et chimique de la figue de barbarie, les polysaccharides pariétaux: caractérisation et modification chimique ». Thèse Doctorat. Université Joseph Fourier (France) & université Cadi Ayyard (Maroc). 2004.

[44] H.Leroux & E. Schubert. « Actualités des industries alimentaires et agroalimentaires : Les applications des pectines HM dans les industriesagroalimentaires ». Revues des I.A.A : 615-618. 1983 .

[45] Y. Zouambia. "Extraction, caractérisation et modification des propriétés émulsifiantes d'un biopolymère naturel ». Mémoire de Magister en Génie des Procédés. Université de Médéa. 2006.

[46] JF.Thibault. « Les polymères végétaux, polymères pariétaux et alimentaires non azotés ». ed. Gauthier-Villars, Bordas. Paris, P: 232-251, 1980.

[47] MC. Realet. E. Bonnin. JF. Thybault. « Pectins in Biopolymers vol 8, Polysaccharides II », Steinbiichel A.(Ed). Wiley –VCH Verlag Gmbh. Weinheim. Chap 12. 345-380. 2002.

[48] Oosterveld A., Beldman G. B., Schols H. A., VoragenA. J. ; «Arabinose and ferulic acid rich pectic polysaccharides extracted from sugar beet pulp». Carbohydrate Research, , 288(19), pp. 143-153.1996.

[49] Ziad D., Mihir S., Roula M. A. M. ; «Pectin shows antibacterial activity against Helicobacter pylori». Advances in Bioscience and Biotechnology,4(2), pp. 273-277.2013.

[50] Sriamornsak P. ; «Chemistry of Pectin and Its Pharmaceutical Uses, A Review», Silpakorn University International Journal, 3, pp. 206-228. 2003

[51] direction de la radio protection de l'homme. Evaluation de l'emploi de la pectine chez les enfants vivants sur les territoires contaminés par le césium. IRNS rapport. From : RAHMANI Amina, KHELIL CHERFI Asmaa, « Elaboration des systèmes de biosorption à base des biopolymères », Mémoire de Master Université de Médéa ,2019.

[52] martini,M.-C, « Introduction à la dermopharmacie et à la cosmétologie » lavoisier, 2011.

[53] Gilbert,L., « Caractérisation physico-chimique et sensorielle d'ingrédients cosmétiques: une approche méthodologique »,université du havre, 2012

[54] Papalamprou, E.M., et al « Effect of medium molecular weight xanthan gum in rheology and stability of oil-in-water emulsion stabilized with legume proteins » journal of the science of food and agriculture.85(12): p. 1967-1973. ,2005

[55] HENNI Mansour Ilhem, M'BARKI Sara Ahlem, « Contribution à la formulation d'une émulsion à base d'eau thermale: Etude de l'effet de Xanthane sur ses propriétés rhéologiques et structurales »,mémoire de master ,UNIVERSITÉ de BLIDA 1,2018

[56] nussinovitch, « A.,xanthan gum, in hydrocolloid application », springer. p. 154-168,1997.

[57] sutherland, I.W., « biotechnology of microbial expolysaccharides ». vol. 9. cambridge univesity press.1990.

[58] SKENDER, A. « Etude physicochimique et rhéologique de la solution de biopolymère combinées avec des biotensioactifs ». Mémoire de magister,Université de Médéa ,2015.

[59] Toumi, S. Boukhekhal, M. « Synthèse et caractérisation physicochimique d'un biopolymère ». Mémoire de master en chimie pharmaceutique,Université de Médéa, 2018.

[60] Junyaprasert, V.B, &Manwiwattanakul. « Release profile comparison andstability of diltiazem-resim microcapsules in sustained release suspension ». Int. J. Pharm. 352(1-2),81-91,2008. https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2007.10.018

[61] Billa, N. Kah-Hay, Y. Mohamed Ali , A.K. ,&Alias, O. « Gamma scinti graphic study of the gastrointestinal transit and in vivo dissolution of a controlles release diclofenac sodium formulation in xanthan gum matrices ». Int. J. Pharm. 201,109–120,2000. https://doi.org/10.1016/S0378-5173(00)00399-9

[62] Ceulemans, J., Vinckier, I., &Ludwig, A. « The use of xanthan gum in anophthalimic liquid dosage form : rheological characterization of the interaction with mucin ». J. Pharm. Sci. 91(4),1117-1127,2002.

[63] Vermani, K., Garg,S., &Zaneveld , L.J. « Assemblies for in vitro measure mentofbioadhesive Strength and retention characteristics in simulated Vaginal environment ». Drug Development and IndustrialPharmacy,28(9),1133-1146 ,2002.

[64] Chen, H., Chang ,X., Du, D., Li, Xu, H, &Yang, X . « Microemulsion-based hydrogel formulation of ibuprofen for topical delivery » .Internationa Journal of Pharmaceutics,315(1- 2),(52-58),2006.

[65] Patel, N., Craddock, B.L., Staniforth, J.N., Tobyn, M.,&Welham, M. « Spray-dried insulim particles retain biological activity in rapid in-vitro assay ». J. Pharm. Pharmacol. 53(10),1415-1418 2001.

[66] SIRINE MHIRI, « Elaboration Et Caracterisation De Reseaux Thermosensibles Et D'hydrogels Biosources Via La Reaction De Diels-Alder »,These Doctorat Université Jean Monnet Saint-Etienne,page 29,2018.

[67] C. C. Lin. A. T. Metters. « Hydrogels in controlled release formulations: Network design and mathematical modeling » Advanced Drug Delivery Reviews,58,1379-1408,2006.

[68] Yulin Li, Joao Rodrigues, Helena Tomas « Injectable And Biodegradable Hydrogels: Gelation, Biodegradation And Biomedical Applications », Chemical Society Reviews, 41,2193-2221.2012.

[69] Hafida SEHIL, « Elaboration De Polymères Naturels A Base De Polysaccharides Pour Application A La Libération Contrôlée », These Doctorat, Université Normandie, p 8,2017.

[70] BRADAI Masika, « Synthèse et Etude Physico-chimique de Nouveaux polyelectrolytes à base d'hydrogels de poly (Styrene sulfonate de sodium-réticulé-Tetraethylene glycol dimethacrylate) »,these doctorat université oron 1,p37,2018.

[71] He, H., Cao, X. & Lee, L.J. « Design of a novel hydrogel-based intelligent system for controlled drug release ». J. Control. Rel. 95, 391–402.2004. DOI: 10.1016/j.jconrel. 2003.12.004

[72] Allan S.Hoffman , « Hydrogels for biomedical applications », Elsevier journal,University of Washington, Seattle, WA 98195, USA, 54, 3-12,2002.

[73]Jenkins, A. D.; Kratochvíl, P.; Stepto, R. F. T.; Suter, U. W. (1996). "Glossary of basic terms in polymer science (IUPAC Recommendations 1996)". Pure and Applied Chemistry. 68 (12): 2287–2311

[74] Augst, A. D., Kong, H. J., and Mooney, D. J. « Alginate Hydrogels As Biomaterials ». Macromolecular Bioscience , 6, 623–633.2006.

[75] Patel, A. and Mequanint, K. Hydrogels Biomaterials. In Reza Fazel, P., editor, Biomedical Engineering - Frontiers and Challenges, 2011. chapter 14. Intech edition.

[76] Peppas NA. Time-and position-dependent drug delivery in controlled-release systems. J Pharm Sci., 76 :267, 1987.

[77] Hassan CM ; Stewart JE ; Peppas NA. Di↵usional characteristics of freeze/thawed poly(vinyl alcohol) hydrogels : applications to protein controlled release from multilaminate devices. Eur J Pharm Biopharm., 49 :161–5, 2000.

[78] Sophia Ziane, « Developpement Et Caracterisation D'un Hydrogel Therapeutique Pour La Regeneration Du Tissu Osseux » Doctorat De L'université Bordeaux 2,septembre 2012

[79] Slaughter BV ; Khurshid SS ; Fisher OZ ; Khademhosseini A ; Peppas NA. Hydrogels in regenerative medicine. Adv Mater, 21 :3307, 2009.

[80] Flory PJ. Principles of polymer chemistry. Cornell University Press, 1953.

[81] Flory PJ ; Rehner JJ. Statistical theory of chain configuration and physical properties of high polymers. Annals of the New York Academy of Sciences, 44 :419–29, 1943

[82] Anseth KS ; Bowman CN ; Brannon-Peppas L. Mechanical properties of hydrogels and their experimental determination. Biomaterials, 17 :1647–57, 1996.

[83]Lee K.Y. et Yuk S.H., Polymeric protein delivery systems, Prog. Polym. Sci., 32, 669–697. 2007

[84] O. Wichterle, D. Lim. Nature., 185, 117–118. 1960

[85] E. M. Ahmed. J. Adv. Research., 6, 105-121. 2015

[86] M. E. Parente, A. A. Ochoa, G. Ares, F. Russo, A. Jiménez-Kairuz. Int. J. Cosmet. Sci., 37, 511-518. 2015

[87] I. M. El-Sherbiny, M. H. Yacoub. Glob. Cardiol. Sci. Pract., 3, 316-342. 2013

[88] A. Sivashanmugam, R. A. Kumar, M. V. Priva, R. Jayakumar. Eur. Polym. J, 72, 543-565. 2015

[89] P. J. S. King, A. Saiani, E. V. Bichenkova, A. F. Miller. « Chem ». Commun., 52, 6697-6700, 2016

[90] A. Mateescu, Y. Wang, J. Dostalek, U. Jonas. « Membranes », 2, 40-69. 2012.

[91J. Li, D. J. Mooney. Nat. Rev. Mat. 1, 16071, 2016.

[92] M. McKenzie, D. Betts, A. Suh, K. Bui, L. D. Kim, H. Cho. Molecules, 20, 20397-20408, 2015.

[93] Amel Azizi ; « Synthèse Et Etude Des Hydrogels A Base De Poly(Vinylpyrrolidone) (PVP) Et Poly(Oxyde D'éthylène) (PEO), Application Dans Le Domaine Médical »,Mémoire Magistère, Université Houari Boumediene, juillet 2013.

[94] s. Ait-Benichou , A-R. Cabral, C-T. Panarotto, waste Management 28, 85-96, (2008).

[95] m. sen, e.nazan avci, j biomed mater res 74a: 187-196, (2005).

[96] L.M. geever, d.m. devine, m.j-d. nugent, j. e. kennesy, j. g. lyons, c. l. higginbotham, european polymer journal 42,, 69-80 ,(2006).

[97] n. giri, r. k. natarajan, s. gunasekaran, s. shreemathi , scholarsresearch library-archives of applied secience research, 3 (5):624-630, (2011).

[98] r. m. silverstein, g. c. bassler, t.c. morrill; spectrometric identification of organic compounds. fifth edition, john wiley & sons (1991)

[99] L.H. sim , s.n gan b , C.H. chan a , r. yahya, spectrochimica acta part a 76 , 287-292, (2010)

[100] Singthonga, J., Cuib, S.W. Ningsanonda,, S. Goff, H.D. Structural characterization, degree of esterification and some geeling properties of Krueo Ma Noy (Cissampelospareira) pectin», Carbohydrate Polymers, page 391-400 (2004).

[101] M. Khormaei, B. Nasernejad , M. Edrisi, T. Eslamzadeh « Copper biosorption from aqueous solutions by sour orange residue » Journal of Hazardous Materials 149 269–274(2007).

[102] B. Wojtkowiak, M. Chabanel, « spectrochimie moléculaire», Technique & Documentation, Imprimerie Bayeusaine, France, (1977).

[103] http://lmspn.uqam.ca › fichiers › tablesir (consulté le 31/05/2022).

[104] https://www.lachimie.fr/analytique/infrarouge/table-infra-rouge.php (consulté le 31/05/2022).

[105] J. Brugnerotte, J. Lizardi, F. M.Goycoolea, W. Argüelles-Monal, J. Desbrières, et M.Rinaudo, « An infrared investignation in relation with chitin and chitosane characterization ». polymer, vol.42, no 8. P. 3569-3580, 2001.

[106] H. Maachou. "Synthèse et caractérisation d'un échafaudage biocomposite d'hydroxyapatite/Chitosane par voie biomimétique: usage orthopédique". Mémoire de Magister en Génie des Procédés. Université de Médéa. 2005.

[107] Chalah Kaci, Influence de l'ajout des polymères (PAC, HEC) et de la température sur le comportement rhéologique et les propriétés électrocinétiques des fluides de forage à base d'eau, Mémoire de magister, 2012, Université de Boumerdes, Algérie

[108] N. Popa, O. Novac, L. Profire, C. ElenaLupusoru, M. Ionel Popa, « Hydrogels based on chitosan–xanthan for controlled release of theophylline » Mater Med 21:1241–1248(2010).

[109] « préparation d'une solution tampon ».Conception, réalisation et mise à jour du site: AMMOUR A. Conseiller National "Communication" 18 rue Chevreul, 94600 Choisy Le Roi. Amar.ammour@snptes.org. Consulté en janvier 2016.