REPUBLIQUE ALGERIENNE DEMOCRATIQUE ET POPULAIRE

MINISTERE DE L'ENSEIGNEMENT SUPERIEUR ET DE LA RECHERCHE SCIENTIFIQUE

UNIVERSITE YAHIA FARES DE MEDEA



Faculté de **T**echnologie

Mémoire de fin d'études de Master

Filière : Génie des Procédés
Spécialité : Génie des Procédés des Matériaux

Mise au point d'un hydrogel thermosensible

Présenté par

ghernaouti Soumia

Allouche Khadidja

Proposé et Dirigé par

Dr. TERKMANE Naila

Pr. Krea Mohamed

Promotion 2019

Remerciements

Je remercie ALLAH le tout puissant de m'avoir donné la force, la patience et la volonté pour

réaliser ce mémoire « hamdoulillah ».

Ensuite nous tenons à remercier nos chers parents pour leur patience et l'encouragement à

Finir un chemin commencé il y'a si longtemps.

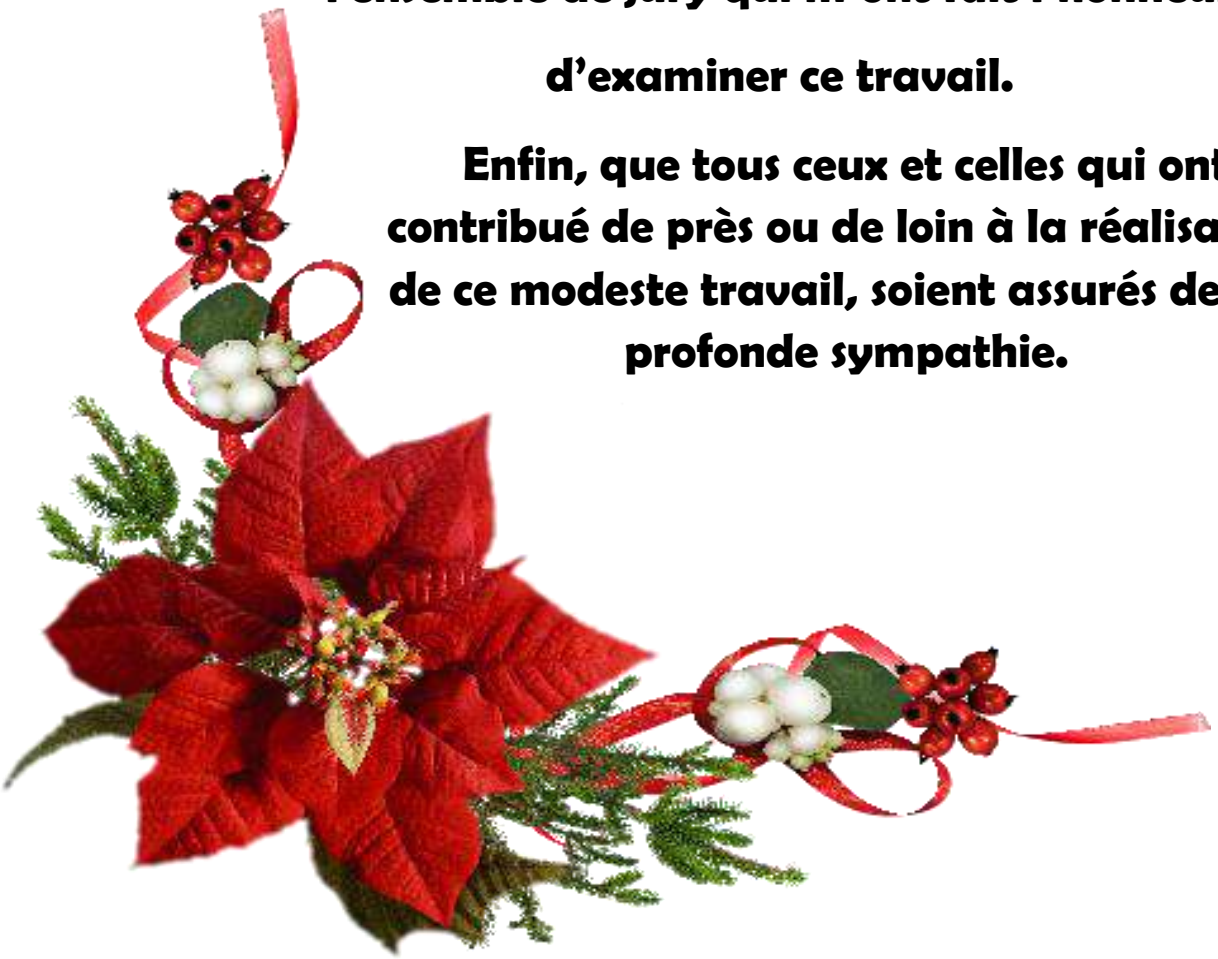
Nous exprimons nos remerciements à Mr. « Krea .Mohamed », et Mlle.Terkmane .Naila

Mes remerciements vont également à l'ensemble des membres du groupe de Hall Technologique.

Nous exprimons nos respectueux dévouements à l'ensemble de jury qui m'ont fait l'honneur

d'examiner ce travail.

Enfin, que tous ceux et celles qui ont contribué de près ou de loin à la réalisation de ce modeste travail, soient assurés de nos profonde sympathie.



Dédicace

Je remercie DIEU pour m'avoir donné la force d'accomplir

Ce travail.

A mes parents.

Vous avez toujours entourés la famille d'amour et réjouis

Des réussites de tes enfants.

Papa ; je te dédie ce travail.

Tu m'as soutenu dans les différentes étapes de ma vie et m'as appris le sens des valeurs.

Je te remercie pour ton soutien, ton amour et ton courage.

Je dédie ce travail aussi à ma mère.

Je le dédie à mes sœurs « Fatima, Aicha, Hafida» et mes

frères « Abdou et Yacine».

A toutes mes amies : « Maroua, Yasmine, Lamia, Ilham, Kenza, Zineb, Asma,souad.

A mes collègues de la promotion 2019-2020 .

SOUMIA

Dédicace

Je dédie cet événement marquant de ma vie

A toute ma famille en commençant par mes chers parents, plus particulièrement

A ma mère qui a partagé avec moi ma peine et ma fatigue

A mon père qui n'a jamais cessé de chercher le meilleur pour chacun de ses

Enfants

A mon marie anouar et ma belle-famille madrani

A mes très chers frères ahmed, aissa, noureldin, fathi ,pour leur soutien sans

faille et son affection

Je le dédie à mes soeurs « Fatima , souad, om elkhir, fatiha, , hakima, houria.

Aux enfants « youssef, issrae, sodjoud,assma , imen ,mohamed,marame ,yassmine

Je ne manquerais pas de dédier ce travail

A tous mes collègues, abir ,fatma khadidja, dhaiba .

A mes amis sans exception

A mes enseignants de tous les cycle.

A tous ceux qui m'ont soutenu de près ou de loin.

KHADIDJA

ملخص

تهدف هذه الدراسة إلى صياغة مادة هلامية مائية حساسة للحرارة عن طريق بلمرة جزيئات احادية الإيزوبروبيل أكريل اميد (NIPAM) في وجود الكزانثان ، وقد تم التعديل في وسط متجانس وبدرجة حرارة 70 درجة مئوية مع تباين كمية جزيئات NIPAM في وسط التفاعل. التعديل في وجود الانولين لم يؤد إلى نتيجة إيجابية في حين أن الكزنتان أعطى هلاميات مائية حساسة للحرارة .التوصيف بواسطة الاشعة تحت الحمراء FTIR للمواد الهلامية المتحصل عليها يوضح اختفاء شريط الامتصاص عند 3072 و 915 سم $^{-1}$ الذي يتوافق مع اختفاء الرابطة = CH الذي يؤكد بلمرة جزيئات NIPAM الى متثامر البولي–ازوبروبيل اكريل اميد (PNIPAM). تتميز هذه الشبكات بطابع حمضي ضعيف ، حيث تتراوح قيم الأس الهيدروجيني بين 3.88 و 5.65 ، و ايضا تبدي سلوك مائع بلزوجة واضحة(بين 0 و6300mpa.s) أقل بكثير من لزوجة الكزانثان الأصلي(150–22090mpa.s).

الكلمات الرئيسية: صياغة، FTIR، انتفاخ، مادة هلامية مائية حساسة للحرارة، NIPAM، انولين، تعديل

Résumé

Cette étude a pour objectif la formulation des hydrogels thermosensibles par polymérisation des monomères de l'isopropylacryle amide (NIPAM) en présence de xanthane et l'inuline. La modification a été réalisée en milieu homogène et à une température de 70°C avec la variation de la quantité des monomères de NIPAM dans le milieu réactionnel. La modification en présence d'inuline n'a pas abouti à un résultat positif tandis que celle de xanthane nous a donnée des hydrogels thermosensibles. La caractérisation par spectroscopie FTIR des hydrogels obtenus montre la disparition de la bande d'absorption à 3072 et 915cm^{-1} correspond à la disparition de la liaison =CH ce qui confirme la polymérisation des monomères du NIPAM en poly- isopropylacrylamide (PNIPAM). Ces réseaux présentent un caractère faiblement acide avec des valeurs de pH comprises entre 3.88 et 5.65, ainsi un comportement rhéofluidifiant avec des viscosités apparentes (comprises entre 0 et 6300mpa.s) nettement inférieures à celle du xanthane native (150-22090mpa.s).

Mots clés : formulation, gonflement, hydrogel thermosensible, NIPAM, Inuline, modification.

Summary

This study aims the formulation of a thermosensitive hydrogels by polymerization of the monomers of isopropylacrylamide (NIPAM) in the presence of xanthan and inulin. The modification was carried out in a homogeneous medium and at a temperature of 70° C, with the variation of the quantity of the NIPAM monomers in the reaction medium. The modification in the presence of inulin did not lead to a positive result while that of xanthan gave us thermosensitive hydrogels.The characterization by FTIR spectroscopy of the hydrogels obtained shows the disappearance of the absorption band at 3072 and 915cm^{-1} corresponds to the disappearance of the bond =CH which confirms the polymerization of monomers NIPAM polyisopropylacrylamide (PNIPAM). These networks have a weakly acidic character with pH values between 3.88 and 5.65, thus a rheofluidifying behavior with apparent viscosities (between 0 and 6300mpa.s) significantly lower than that of native xanthan (150-22090mpa.s).

Key words: formulation, swelling, thermosensitive hydrogel, NIPAM, inuline, modification.

Sommaire

Résumé
Liste des tableaux
Liste des figures
Liste des abréviations

Introduction général 1

Synthèse bibliographique

I .1.introduction 3
I. 2. Hydrogel 4
I.2.1. Structure des hydrogels 4
I.2.2. Classification des hydrogels 5
I.2.3. Propriétés des hydrogels 6
I.2.3.1. Biocompatibilité 6
I.2.3.2. Biodégradabilité 6
I.2.3.3. Propriétés mécaniques 7
I.2.4. Hydrogels thermosensibles 7
I.3. Polysaccharides 11
I.3.1. Introduction 11
I.3.2. Xanthane 11
I.3.2.1 Origine du xanthane 12
I.3.2.2 Structure 12
I.3.2.3 Applications de xanthane 13
I.3.3. Inuline 14
I.3.3.1 Sources d'inuline 14
I.3.3.2 Propriétés physico-chimiques 16
I.4 Conclusion 17

Chapitre II: Matériels et méthodes

II.1. Introduction 18

II. 2 Matériel et produits utilisés 18

II.2.1. Matériel 18

II.2.2. Produits utilisés 18

II. 3 Caractérisation des matières premières 19

II. 4 Synthèse des hydrogels thermosensibles 19

II.4.1. Hydrogels à base d'inuline 19

II.4.2. Synthèse des hydrogels à base de xanthane 21

II. 5 Caractérisation des hydrogels Obtenus 23

II.5.1 Caractérisation par FTIR 23

II.5.2 Mesure de viscosité 23

II.5.3 Mesure de pH des hydrogels 23

II.5.4.Mesure de gonflement et d'érosion des hydrogels 24

Chapitre III : Résultats et discussion

III.1. Introduction 25

III.2. Caractérisation des matières premières 25

III.3. Formulation des hydrogels sensible à la variation de température 28

III.4. Caractérisation des hydrogels thermosensibles à base de xanthane 29

III.4.1. Caractérisation par FTIR 29

III.4.2. Mesure de pH 31

III.4.3. Etude rhéologique 32

III.4.4. Etude de cinétique de gonflement et d'érosion des hydrogels 33

Liste des tableaux

Tableau I. 1 Différentes sources d'inuline……12

Tableau II. 1 Produits utilisés lors de cette étude…….21

Tableau II. 2 Variation de la quantité de NIPAM dans les hydrogels……..27

Tableau III.1 : Interprétation des spectre FTIR du xanthane……...32

Tableau III.2 : Valeurs de pH des dérivés obtenus……..38

Liste des figures

FigureI.1 Classification des hydrogels……06

FigureI.2 Structure Chimique de poly(N-isopropylacrylamide)……08

Figure I.3 Changement de configuration réversible du PNIPA à des températures au-dessous et au-dessus du LCST. ……..09

Figure I.4 Illustration du changement de volume d'un hydrogel à base de PNIPA, comportant différents ratio PEO/PNIPA dans un réseau semi-IPN……..10

Figure I. 5 Structure chimique de l'inuline (a) GFn (glucose fructose), (b) Fn(fructose), n : est le degré de polymérisation……13

Figure I.6 Solubilité maximale de l'inuline native et à chaine longue en fonction de température……14

Figure II.1 protocole de synthèse d'un hydrogel à base d'inulin.....22

Figure II.2 Structure chimique de l'unité de base de la gomme xanthane……24

Figure II.3 Protocole de préparation des hydrogels à base de xanthane……26

Figure II.4 Mesure viscosimétrique des dérivés obtenus ……..27

Figure II.5 Montage d'une pastilleuse et les disques de différents hydrogels formés……28

Figure III. 1 Spectre FTIR de inuline……32

Figure.III.2 spectre FTIR du xanthane ……33

Figure III.3 : Structure de NIPAM……33

Figure III.4 spectre de FTIR de NIPAM……34

Figure III.5 Hydrogels à base d'inuline……...35

Figure III.6 Spectres FTIR du Xanthane, NIPAM, et les hydrogels G_1, G_2 et G_3……....36

Figure III.7 Spectres FTIR du Xanthane, NIPAM, et les hydrogels G_4, G_5 et G_6……....37

Figure.III.8 Viscosité apparente du xanthane ……..38

Figure.III.9 Viscosité apparente des hydrogels obtenus……39

Figure III.10 Evolution du taux de gonflement en fonction de temps pour le xanthane à un pH de 7.4 et à 25ºC……40

Figure III.11 Evolution du taux de gonflement de xanthane en fonction de temps à un pH de 7.4 et à 37ºC……40

Figure III.12 Evolution du taux d'érosion de xanthane en fonction du temps à 25 et 37°C……41

Liste des abréviations et symboles

NIPAM isopropylacrylamide

PNIPAm Poly-N-isopropylacrylamide

FTIR Spectroscopie infrarouge à transformée de Fourier

ED eau distillé

TE Taux d'érosion (%)

TG Taux de gonflement (%)

ξ La taille de la maille

PDEAAm poly(N,N-diéthylacrylamide)

PEO d'oxyde poly(éthylène)

PPO d'oxyde de poly(propylène)

AAC l'acide acrylique

DP degré de polymérisation

MBA methylene bisacrylamide

APS ammonium persulfate

GX gomme xanthane

LCST lower critical solution temperature

Inuline HPX inuline de haut degré de polymérisation.

Introduction Générale

Un hydrogel est un réseau tridimensionnel de polymères hydrophiles qui peuvent gonfler dans l'eau et retenir une grande quantité d'eau tout en maintenant la structure en raison de la réticulation chimique ou physique de chaînes de polymères individuelles. Les premiers hydrogels ont été signalés par *Wichterle* et *Lím* (1960). Par définition, l'eau doit constituer au moins 10% du poids total (ou du volume) pour qu'un matériau soit un hydrogel. Les hydrogels possèdent également un degré de flexibilité très similaire aux tissus naturels en raison de leur teneur en eau importante. Le caractère hydrophile du réseau est dû à la présence de groupes hydrophiles tels que $-NH_2$, -COOH, -OH, $-CONH_2$, - CONH - et $-SO_3H$.

Les hydrogels ont fait l'objet d'un grand nombre d'études scientifiques au cours de ces 20 dernières années. En effet, ils sont à la base d'un large spectre d'applications dans de nombreux domaines technologiques, du fait de leurs propriétés « réservoirs ». Actuellement, les applications biomédicales des hydrogels reçoivent une attention toute particulière (systèmes à libération contrôlée de médicaments, lentilles de contact, culture cellulaire, tissus biomimétiques…).

Les hydrogels subissent une transition de phase en volume importante ou une transition de phase gel-sol en réponse de certains stimuli physiques et chimiques. Les stimuli physiques comprennent la température, les champs électriques et magnétiques, la composition du solvant, tandis que les stimuli chimiques ou biochimiques comprennent le pH, les ions et des compositions chimiques spécifiques. Cependant, dans la plupart des cas, ces transitions conformationnelles sont réversibles; par conséquent, les hydrogels sont capables de revenir à leur état initial après une réaction dès que ce facteur est supprimé. La réponse des hydrogels aux stimuli externes est principalement déterminée par la nature du monomère, la densité de charge, les chaînes pendantes et le degré de réticulation. La magnitude de la réponse est également directement proportionnelle au stimuli externe appliqué.

L'objectif de notre étude est mise au point d'un hydrogel sensible à la variation de température. Notre travail est divisé en trois chapitres :

- Le premier chapitre est consacré à une étude bibliographique sur les hydrogels notamment leurs structures, la classification des hydrogels ainsi que leurs

propriétés. Nous avons aussi donné des généralités sur les polysaccharides, plus précisément l'inuline.

- Le deuxième chapitre a été consacré à la description de la partie expérimentale, nous avons décrit les méthodes de modification d'inuline, de xanthane ainsi que la caractérisation des hydrogels obtenus.
- Le dernier chapitre est consacré à la présentation des résultats obtenus notamment la caractérisation des hydrogels obtenus.
- Enfin, une conclusion générale dans laquelle une récapitulation des résultats obtenus montrant les points les plus importants qui ressortent au terme de cette étude.

Chapitre I

Synthèse bibliographique

I .1.introduction

La science relative aux polymères est en perpétuel développement. Cela donne lieu à l'apparition de nouveaux matériaux aux propriétés uniques, parmi eux les hydrogels, Jouent un rôle particulier et suscitent l'intérêt de la communauté scientifique. Cela est encore vrai de nous jours, alors que le premier hydrogel synthétique, le poly(2-hudroxyléthyl méthacrylate) réticulé ,fut mis au point par *Wichterle et Lim* dans les années 60. Al'époque, il trouva son application dans les lentilles de contact. Les progrès dans la science des polymères a permis de nouvelles approches dans la production des hydrogels et ont donné lieu à des nouvelles propriétés plus attractives, si bien qu'ils couvrent aujourd'hui, un large spectre d'applications allant de l'agriculture au médical.

Les hydrogels sont définis comme des réseaux polymères tridimensionnels capables de gonfler dans l'eau ou un liquide biologique tout en conservant leur forme. Ils peuvent absorber de 10% à des milliers de fois leur poids sec en eau.
La capacité qu'ils ont à absorber de l'eau provient de leurs groupements fonctionnels hydrophiles (tels que –OH, -CONH-,-$CONH_2$, -COOH, et –SO_3H) attachés à leur chaine polymère carbonée.

Par ailleurs leur difficulté à se dissoudre vient de la réticulation entre les chaines du réseau. La présence d'une réticulation chimique ou physique assure une structure en réseau et garantit l'intégrité physique du système. Cela se justifie par le caractère spécifique des hydrogels insolubles dans l'eau lorsqu'ils se trouvent dans un milieu aqueux**[1]**.

Les hydrogels sont dits "réversibles" ou "physiques" lorsque le réseau est un enchevêtrement de polymère tenu par des forces secondaires de type liaisons hydrogènes, ioniques ou hydrophobes. Les domaines de réticulation des gels physiques créent des inhomogénéités. Les chaînes de polymères libres représentent un réseau transitoire dans les gels physiques puisque les sites de réticulation ne sont pas permanents. Lorsqu'un poly électrolyte est combiné à un ion multivalent de charge opposée, cela peut conduire à la formation d'un hydrogel physique dit "ionotropique". D'autre part, lorsque deux poly électrolytes de charges opposées sont mélangés, ils peuvent gélifier ou précipiter en fonction de leur concentration, de la force ionique et du pH de la solution. Les produits de ce type de systèmes réticulés "physiquement" sont appelés coacervats complexes ou complexes poly électrolytes. Les interactions dans les hydrogels physiques étant réversibles, il est possible de les défaire en jouant sur les conditions physiques telles que la force ionique, le pH, la

température, en appliquant une contrainte mécanique ou encore en ajoutant un soluté spécifique qui entre en compétition avec l'agent réticulant**[2,3]**.

I. 2. Hydrogel

Les hydrogels sont composés de réseaux tridimensionnels intelligents et /ou affamés, qui ne se dissolvent pas dans l'eau mais gonflent considérablement dans un milieu aqueux, ce qui démontre une capacité extraordinaire d'absorption de l'eau dans la structure réticulée**[4]**.

La proportion d'eau à l'intérieur de la structure d'hydrogel est caractérisée par trois paramètres critiques, à savoir la fraction volumique de polymère à l'état gonflé, le poids moléculaire moyen entre deux réticulations ainsi que de la taille de maille du réseau. La grande quantité d'eau qui les compose leur confère des propriétés semblables à celles des tissus vivants, et les rend donc très intéressants pour des applications biomédicales. Elle détermine également leurs propriétés mécaniques, leur perméabilité, leurs propriétés de surface et leur biocompatibilité. La structure 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 intéressants pour des applications de livraison de médicament. La vitesse et les mécanismes de diffusion peuvent être contrôlés en modifiant des facteurs tels que la composition du polymère, la densité de réticulation, le contenu en eau et la cristallinité. **[5, 6]**

I.2.1. Structure des hydrogels

La pertinence de l'utilisation d'un hydrogel en tant que dispositif de libération de principe actif et sa performance dans une application thérapeutique particulière dépend en grande partie du réseau tridimensionnel formé par les hydrogels. Les paramètres les plus importants permettant de caractériser la structure de ce réseau sont**[7]**:

- le volume du polymère à l'état gonflé (une mesure de la quantité de liquide absorbé et retenue par l'hydrogel) ;
- le poids moléculaire de la chaîne polymérique entre deux nœuds (ou points de réticulation) du réseau macromoléculaire (Mc), Il est important de noter qu'en raison de la nature aléatoire du processus de polymérisation, seule la moyenne des valeurs de Mc peut être calculée.
    - la taille de la maille (ξ) correspondante.
    - Architecture des polymères utilisés.

La distance entre points de réticulation adjacents, ξ, fournit une mesure de l'espace disponible entre les chaînes macromoléculaires pour la diffusion de médicament, cette distance ne peut être établie qu'en tant que valeur moyenne. Il faut également ajouter que l'architecture polymérique va décrire la forme d'une molécule polymérique simple, ce qui va être l'élément essentiel pour déterminer les propriétés physicochimiques d'un hydrogel**[8]**.

I.2.2. Classification des hydrogels

Les hydrogels peuvent être classés selon : la nature des polymères (naturels ou synthétiques), la nature des groupements latéraux (neutre ou ionique), les caractéristiques mécaniques et structurelles, les méthodes de préparation (homo ou copolymère), les structures physiques (amorphes, cristallines, ponts d'hydrogène, supramoléculaires, hydro colloïdales, etc.) et la réactivité aux stimuli environnementaux (pH, force ionique, température, rayonnement électromagnétique, etc.).

Parmi les autres types de sensibilités pouvant être retrouvées chez différents types de polymères, mentionnons les hydrogels sensibles au pH. Ceux-ci contiennent des groupements acides ou basiques, qui accepteront ou libèreront des protons en réponse à des changements de pH. Leurs principales applications sont la livraison de médicament à des sites spécifiques et la conception de bio senseurs ou d'interrupteur de perméation (permeationswitch). Par exemple la principale application des hydrogels sensibles au glucose est la livraison d'insuline de manière régulée. Finalement, les hydrogels électro-sensibles sont constitués de poly électrolytes qui induisent des changements de volume lorsque soumis à des champs électriques. Ce comportement peut mener à la déformation de l'hydrogel par des changements de volume locaux. Ces matériaux possèdent également de nombreuses applications dans le domaine biomédical **[9,10]**. La Figure I. 1 présente les différentes classes des hydrogels.

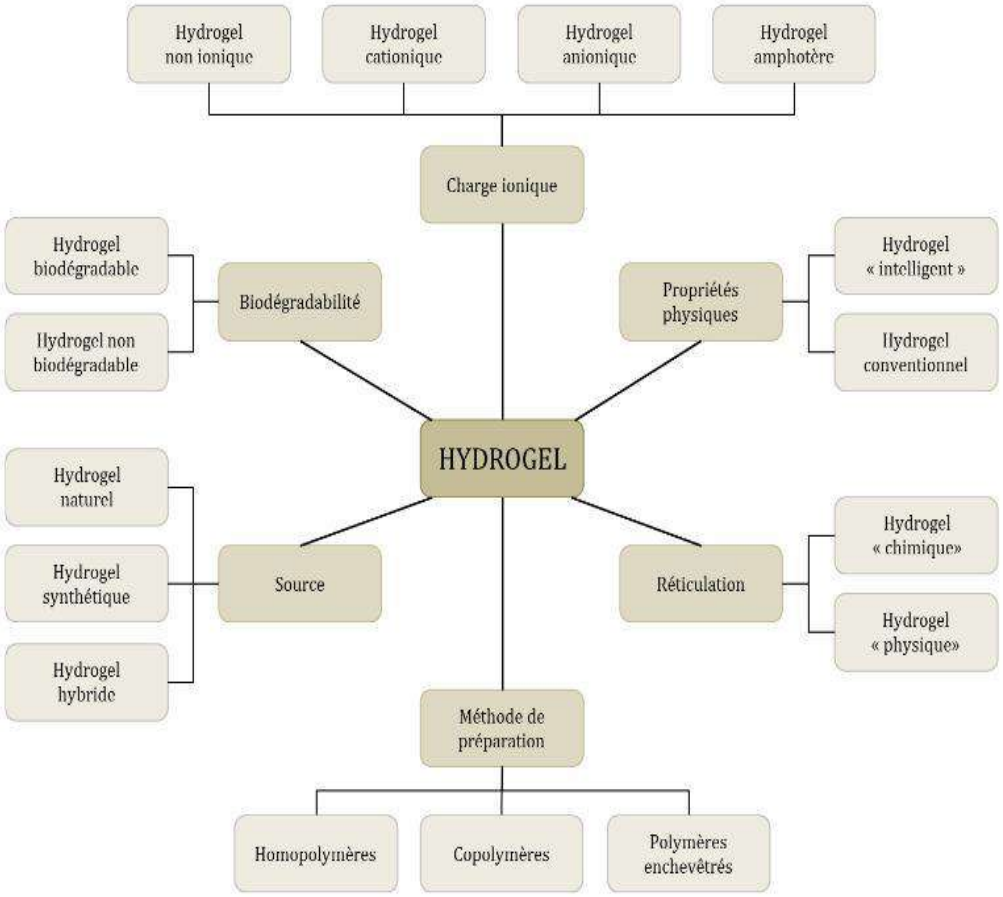


Figure I.1 : Classification des hydrogels**[11]**

I.2.3. Propriétés des hydrogels

Les hydrogels utilisés comme biomatériaux dans les biotechnologies nécessitent certaines propriétés physico-chimiques que l'on doit pouvoir caractériser et contrôler. Deux caractéristiques importantes sont la biocompatibilité**[13]** et les propriétés mécaniques**[14]**.

I.2.3.1. Biocompatibilité

La biocompatibilité est la capacité des matériaux à ne pas interférer, ne pas dégrader, le milieu biologique dans lequel ils sont utilisés. Les matériaux biocompatibles sont appelés biomatériaux**[15]**.

I.2.3.2. Biodégradabilité

Le contrôle de la dégradation d'un biomatériau est souvent un facteur clé dans les applications biomédicales. En se dégradant, le matériau laisse de l'espace pour la croissance d'un nouveau tissu, ou laisse diffuser les molécules bioactives. La dégradation du gel peut-être contrôlée par des méthodes physiques et/ou chimiques : il est possible de jouer sur la

masse molaire des polymères ou leur composition pour contrôler la cinétique de dégradation in vivo. Par exemple, en irradiant un alginate de haute masse molaire, on peut couper sélectivement certains types de liaisons, et ainsi former un gel qui se dégrade plus rapidement. L'utilisation d'enzymes est un exemple de méthode biologique permettant la dégradation des hydrogels **[13]**.

I.2.3.3. Propriétés mécaniques

Les propriétés mécaniques d'un hydrogel sont très importantes pour le choix du matériau à utiliser au regard d'une application spécifique : les propriétés attendues ne sont pas les mêmes en ingénierie tissulaire ou pour des lentilles de contact (gel mou), pour un épaississant en agroalimentaire (gel très mou), ou encore dans la fabrication de microbilles absorbant l'humidité (gel dur). Pour mieux comprendre le comportement mécanique des hydrogels, on utilise les théories d'élasticité et viscoélasticité basées sur la réponse temporelle du gel soumis à une contrainte. On peut distinguer les gels mous, comme les élastomères, qui sont viscoélastiques et possèdent un faible module d'Young. Ils possèdent une contrainte seuil de plasticité à partir de laquelle la déformation est irréversible : c'est le régime de viscoplasticité. Les gels plus rigides possèdent des modules d'Young supérieurs : ils sont moins déformables et peuvent casser lorsque la contrainte dépasse une contrainte seuil de rupture **[14]**.

I.2.4. Hydrogels thermosensibles

Il existe plusieurs type d'hydrogels, et ceux-ci peuvent démontrer une sensibilité à différents facteurs extérieurs, tel que la température, le pH, les champs électriques, la concentration de certaines espèces telles que le glucose, certains antigènes, certains ions, etc.

Les hydrogels démontrant une sensibilité à la température sont les plus étudiés, et sont caractérisés par la présence de groupements hydrophobes, tels que des groupements méthyl (-CH_3), éthyl (-C_2H_5) et propyl (-C_3H_7), en plus des groupements hydrophiles typiques aux hydrogels. Ceux-ci leur confèrent des propriétés de transition autour d'une certaine température, transition au cours de laquelle un changement discontinu de volume a lieu.

Cette thermo sensibilité peut se manifester de trois manières, soit de manière négative, c'est-à-dire qu'une augmentation de température mènera à une diminution du volume. Le poly(N-isopropylacrylamide) PNIPA, les copolymères de PNIPA et le poly(N,N-diéthylacrylamide) (PDEAAm) possèdent ce type de sensibilité. La thermo sensibilité peut également se manifester de manière positive, où une augmentation de température mènera à

une augmentation du volume. Le troisième cas est celui des gels réversibles thermiquement, qui démontrent une transition solution-gélation (sol gel) à une certaine température, causée par une réticulation physique plutôt que chimique des molécules de polymère. Par exemple, les polymères blocs d'oxyde de poly(éthylène) (PEO) et d'oxyde de poly(propylène) (PPO) possèdent ce type de comportement**[9]**.

Les hydrogels démontrant une réponse négative à la température, lorsqu'ils sont utilisés comme vecteur de libération de médicament, démontrent généralement un profil de libération de type on/off, c'est-à-dire une libération qui est stoppée par l'augmentation de la température de l'hydrogel. Ce phénomène est causé par la formation d'une couche dense et moins perméable à la surface lorsque la température est augmentée au-dessus de la température de transition. Cette barrière se forme car les molécules d'eau se trouvant à la surface de l'hydrogel sont évacuées plus rapidement, formant ainsi une couche plus dense à la surface, qui crée une barrière pour les molécules d'eau ainsi que les molécules de substance thérapeutique se trouvant plus profondément dans la structure**[9**,**10]**.

Le poly(N-isopropylacrylamide) (PNIPA, Figure 1.2) est le plus étudié des hydrogels thermosensibles. Il réagit négativement à un changement de température. Il est utilisé sous diverses formes telles que des chaînes simples en solution, des gels macroscopiques et microscopiques, des membranes ou des couches minces, des revêtements ou des fibres. Les hydrogels à base de PNIPA sont utilisés entre autre pour la livraison ciblée et contrôlée de médicaments, l'immobilisation d'enzymes, la séparation de protéines, etc.

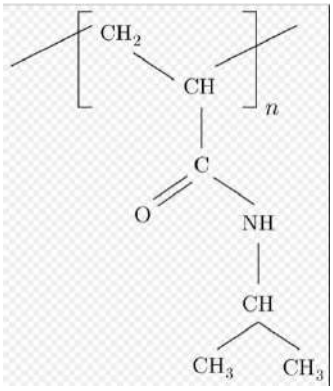


Figure I.2 : Structure Chimique de poly(N-isopropylacrylamide)

Sous forme de gel, le PNIPA démontre un changement de volume discontinu autour d'une température de transition appelée LCST (Lower Critical Solution Température). Il passe ainsi d'un état gonflé, c'est-à-dire avec une forte concentration en eau, à un état dégonflé, où les

molécules d'eau sont éjectées hors de la structure. Cette transition s'explique par la composition du matériau. Le PNIPA est formé d'un mélange de composants hydrophiles et hydrophobes, soit le groupement amide (hydrophile) et le groupement isopropyl (hydrophobe). Lorsque la température se situe sous la température de transition, il y a domination des liens hydrogène se trouvant entre les segments hydrophiles de l'hydrogel et les molécules d'eau. Celles-ci se lient donc aux groupes polaires des molécules d'hydrogel, et l'organisation se fait autour des groupes hydrophobes. La situation se renverse lorsque la température s'élève au-dessus du LCST. Les liens hydrogène s'affaiblissent au profit des liens hydrophobes. Les molécules se replient sur elles-mêmes et en conséquence, les molécules d'eau sont éjectées hors de la structure **[9]**. Cette transition réversible, appelée transition pelote-globule (coil-globule transition), est illustrée à la Figure 1.3. La température à laquelle survient cette transition dépend de la microstructure de l'hydrogel, elle est déterminée par les conditions dans lesquelles il est synthétisé, mais se situe généralement entre 30 et 35°C pour le PNIPA. Cette température de transition très rapprochée de la température du corps humain le rend très intéressant pour des applications biomédicales **[9**,**16**,**17]**.

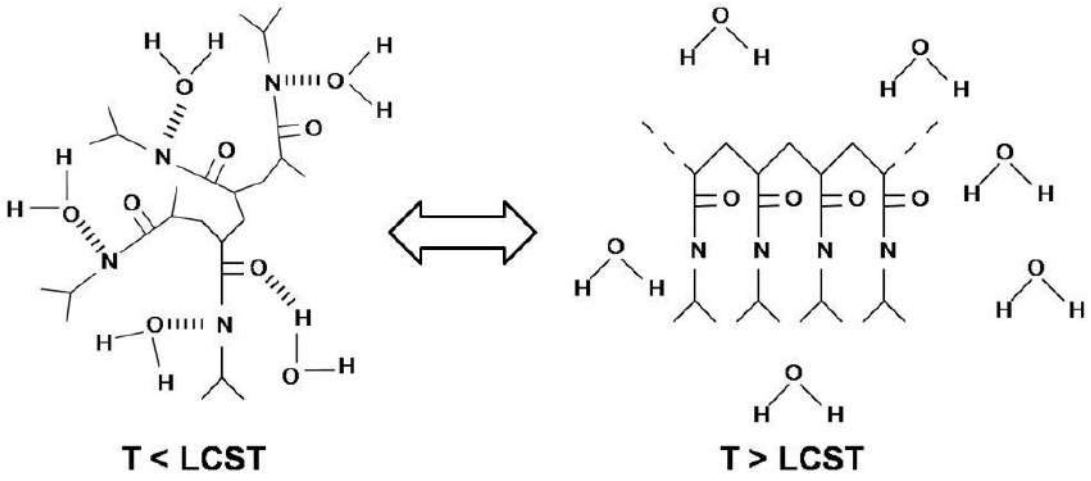


Figure I.3: Changement de configuration réversible du PNIPA à des températures au-dessous et au-dessus du LCST

La microstructure de l'hydrogel est influencée par la température à laquelle la polymérisation survient. En effet, Ju*et al.***[18]** on synthétisé le PNIPA a deux températures différentes, soit à25°C (T < LCST) et à 60°C (T > LCST). Une différence claire entre les microstructures des deux échantillons a pu être observée. En effet, l'hydrogel synthétisé à une température plus basse quele LCST démontre une microstructure poreuse plus homogène et très dense, alors quel'échantillon synthétisé à 60°C possède une microstructure hétérogène et

moins dense, causé par la séparation des molécules d'eau et du réseau de polymère lors de la réaction. Il a été conclu par cette étude que l'homogénéité de la microstructure permet une meilleure transition de volume autour de la température de transition, mais que l'hétérogénéité des échantillons synthétisés à60°C permet une réponse plus rapide à un même changement de température. Le design de l'hydrogel et de sa microstructure, c'est-à-dire l'ajustement de la température lors de la synthèse, doit donc se faire en fonction de l'application visée.

Par ailleurs, l'ajustement du ratio groupements hydrophiles/hydrophobes permet de modifier la température de transition. En effet, en augmentant la proportion de composants hydrophiles, parla copolymérisation avec une espèce telle que l'acide acrylique (AAc), les liens hydrogènes seront favorisés au dépend des liens hydrophobes, élevant ainsi la température à laquelle la transition surviendra**[9**,**19]**.

La copolymérisation du NIPA avec d'autres types de monomères, ou la création d'un réseau de polymère interpénétré (IPN) peut également mener à des hydrogels plus polyvalents (figure I.4), possédant une sensibilité à d'autres stimuli, ou démontrant une augmentation de la rapidité de la réponse aux changements de température**[20]**.

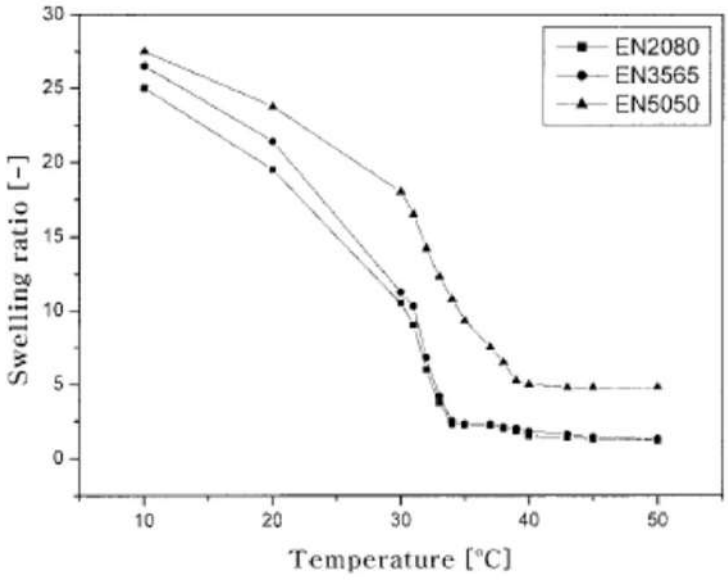


Figure I.4 : Illustration du changement de volume d'un hydrogel à base de PNIPA, comportant différents ratio PEO/PNIPA dans un réseau semi-IPN**[20]**.

I.3. Polysaccharides

I.3.1. Introduction

Après les protéines la deuxième grande classe des polymères biologiques est celle des polysaccharides. Ces macromolécules sont produites par une grande variété d'espèces qu'elles soient végétales, animales, bactériennes ou membres de la famille des champignons **[1].**

Ces biopolymères sont généralement très hydrophiles, dans un certain nombre de cas hydrosolubles, mais aussi biodégradables et biocompatibles. Ainsi, les polysaccharides ont pris une place importante dans le monde des polymères, comme le prouve le nombre des études croissant et qui touchent à des applications de plus en plus diversifiées**[22]**.

Ces polysaccharides ont connu, pendant les dernières années un regain d'intérêt, de fait de leur biocompatibilité et leur biodégradabilité. Ces biopolymères sont généralement très hydrophiles, dans un certain nombre de cas hydrosolubles. Ainsi, on distingue les polysaccharides de structure (cellulose, pectines) et les polysaccharides de réserve (amidon). Ils ont d'autres activités biologiques qui ont été signalés, parmi lesquelles l'activité antioxydante, l'activité anticoagulante, l'activité énergétique et antifongique **[23, 24]**.

Ils sont très souvent employés, pour leurs propriétés, comme des agents texturants, épaississants ou gélifiants, dans divers domaines : agroalimentaire, cosmétique et pharmaceutique**[25]**.

L'inuline et le xanthane sont des polysaccharides intéressant du point de vue nutritionnel et applications industrielles. Lors de ce chapitre, on va présenter l'ensemble des informations concernant ces polymères : structure, sources, propriétés physico-chimiques.

I.3.2. Xanthane

Le xanthane est un polysaccharide microbien commercialisé depuis 1964 et dont la production est connue depuis 1958. Ce polysaccharide a été autorisé comme additif alimentaire en 1969 aux USA, en 1971 au Canada et en 1974 dans l'Union Européenne pour ses propriétés émulsifiantes et stabilisantes.

La production du xanthane est obtenue par fermentation aérobie de *Xanthomonas campestris* et elle suit le métabolisme des glucides en milieu où le pH n'est pas régulé et à une température de 28°C. La production de xanthane s'arrête quand le pH est de l'ordre de 5,0. La

production est optimale quand la concentration en glucose est de l'ordre de 1 à 5% en dehors de cette fourchette la production est nulle ou fortement ralentie **[39]**.

I.3.2.1 Origine du xanthane

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 (procédé enzymatique complexe) **[40]**. Ce microorganisme se présente sous forme de coques ou de petits bâtonnets de taille moyenne (0,5 x 1,3 μm). Le genre bactérien *Xanthomonas*, membre du groupe des Pseudomonas, est petit, mobile, Gram négatif, aérobie, parasite habituel des plantes et producteur de pigments jaunes **[41]**.

La croissance des micro-organismes et la production de xanthane sont influencées par les conditions de fermentation telles que le type de bioréacteur utilisé, le mode de fonctionnement (continu ou discontinu), la composition du milieu et les conditions de culture (température, pH, concentration en oxygène dissous). En général, le degré de substitution pour le groupement pyruvate varie entre 30 et 40%, tandis que pour le groupement acétate, le degré de substitution est de 60 à 70% **[42]**.

I.3.2.2 Structure

La chaîne principale de ce polysaccharide (Figure I.5) est constituée par un enchaînement de glucopyranoses reliés entre eux par des liaisons β 1,4 glucosidiques sur lesquels viennent se greffer tous les 2 résidus de glucose une chaîne latérale constituée par 2 résidus de mannopyranoses encadrant 1 résidu d'acide glucuronique.

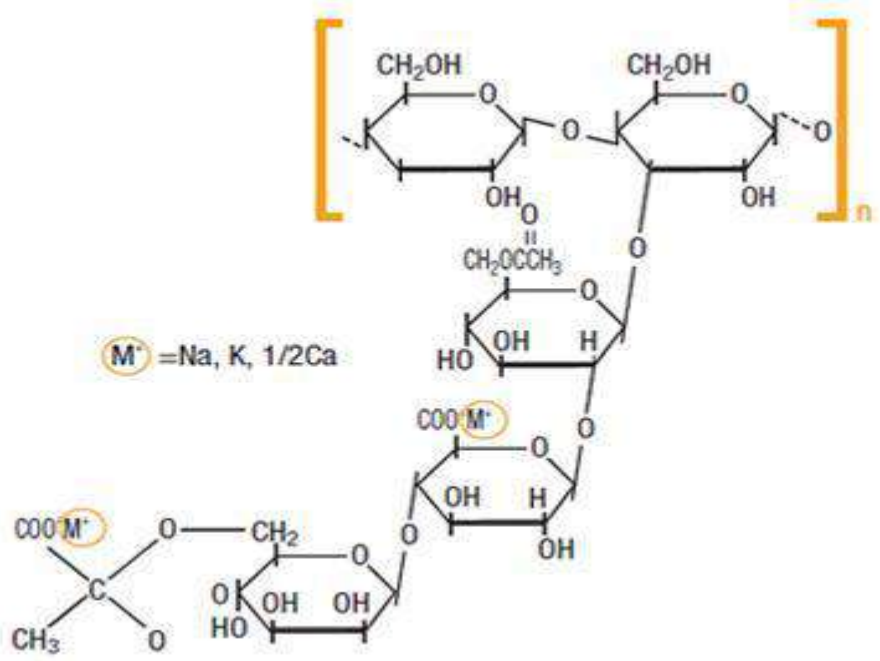


Figure I.5: Structure chimique de l'unité de base de la gomme xanthane **[43]**.

I.3.2.3 Applications de xanthane

En cosmétique, le xanthane est présent dans les dentifrices, les crèmes ou les gels. Il sert d'excipient pour le relargage contrôlé de principes actifs pharmaceutiques **[44]**. Dans le domaine biomédical, le xanthane peut s'éroder ou se dissoudre lentement dans les fluides pour une libération progressive et prolongée de substances actives. Il est généralement admis que la libération de médicaments à partir de matrices hydrophiles telles que le xanthane est gouvernée par les processus suivants **[45]** :

- Le gonflement de la matrice qui aboutit à la formation d'un gel.
- La dissolution de la substance active dans le gel.
- La diffusion de la substance active en dehors de la matrice.
- L'érosion de surface et/ou la dissolution de la matrice

Dans l'industrie pétrolière, la gomme xanthane est utilisée pour la récupération assistée du pétrole en tant qu'agent viscosifiant. La liste des applications est encore longue (peintures, vernis, explosifs, etc…) et rend compte de l'importance de ce produit **[46]**.

I.3.3. Inuline

L'inuline a été découverte par la scientifique allemande *Valentine Rose*, au début des années 1800, comme une source de carbohydrates à partir des racines *d'InulaHelenium*, et après nommé inuline par Thomson en 1817. Elle constitue une part de l'alimentation humaine depuis des siècles. Par exemple, l'oignon, plante riche en inuline, est consommé depuis plus de 5000 ans **[26**,**27]**.

Au début des années 1990, la production industrielle de l'inuline comme ingrédient alimentaire a commencé en Europe. Cette production utilise presque exclusivement les racines de chicorée comme matière première et se concentre aux Pays-Bas et en Belgique**[28]**.

L'inuline est composée d'un mélange de polysaccharides, et appartient à la famille des fibres alimentaires appelées fructanes : fibre soluble qualifiée de pré biotique donc non assimilable par l'organisme.

I.3.3.1 Sources d'inuline

L'inuline est un polysaccharide naturel de réserve, qui se trouve principalement dans les plantes de la famille des Astéracées telles que les racines de chicorée et les artichauts (Tableau I.1). Il appartient à une classe de fibres alimentaires appelées *Fructane.* Dans les plantes, elles sont fréquemment stockées dans des feuilles et d'autres organes agissant comme réserve de glucides. En outre, les fructanes jouent un rôle fondamental dans l'osmorégulation, la protection de la plante contre la déshydratation induite par la sécheresse ou la congélation et ils sont impliqués dans la tolérance au stress abiotique **[26**,**29]**.

Tableau I.1 : Différentes sources d'inuline**[29]**.

Source	**Contenu en inuline (% du poids frais)**	**Gamme de DP**
Banane	0.3-0.7	2-5
Orge	0.5-1.5	Pas de données
Chicorée	15-20	2-60
Ail	9-16	2-50
Artichaut de globe	2-3	2-250

Topinambour	3-10	2-50
Poireau	16-20	Pas de données
Oignon	1-8	2-12
Blé	1-4	2-8

L'inuline est un mélange de chaines linéaires de fructose (Figure I.6), où les unités de fructose sont reliées entre elles par des liaisons β (2-1). Il y a souvent une molécule de glucose à l'extrémité de chacune de ces chaînes de fructose, attaché par une liaison α (1-2)**[30]**.

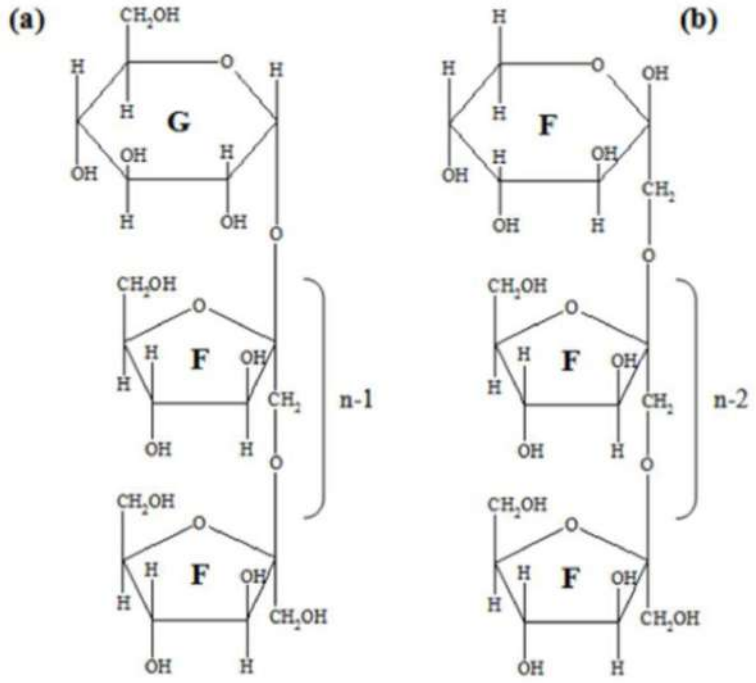


Figure I. 6 : Structure chimique de l'inuline (**a**) GFn (glucose fructose), (**b**) Fn(fructose), **n** : est le degré de polymérisation**[31]**.

La structure de l'inuline dépend de nombreux facteurs, tels que la source végétale à partir de laquelle la substance est extraite, le climat et les conditions de croissance, la maturité au moment de la récolte et le temps de stockage après la récolte **[32]**, par exemple le stockage des tubercules de topinambour à basse température (4°C) pendant 34 jours augmente le contenu en fructo-oligosaccharide**[33]**.

I.3.3.2 Propriétés physico-chimiques

- ***Solubilité***

La solubilité de l'inuline dans l'eau est principalement dépendante de la distribution de longueur de chaine de l'inuline, elle augmente avec la diminution de la longueur de chaine (figure I.7)**[34]**.

La solubilité de l'inuline est influencée aussi par la nature et la température de milieu. L'inuline est insoluble à 25C° en solution aqueuse, peu soluble à une température variée entre 40 et 60 C°, et lorsque la température augmente la solubilité augmente, par exemple à 10C° la solubilité est 6% tandis qu'elle est de 35% à 90C°**[35]**.Par contre, l'inuline est insoluble dans les solvants organiques, ou l'acétone a été révélée être le meilleur solvant de précipitation de l'inuline suivi par de l'éthanol et de méthanol.

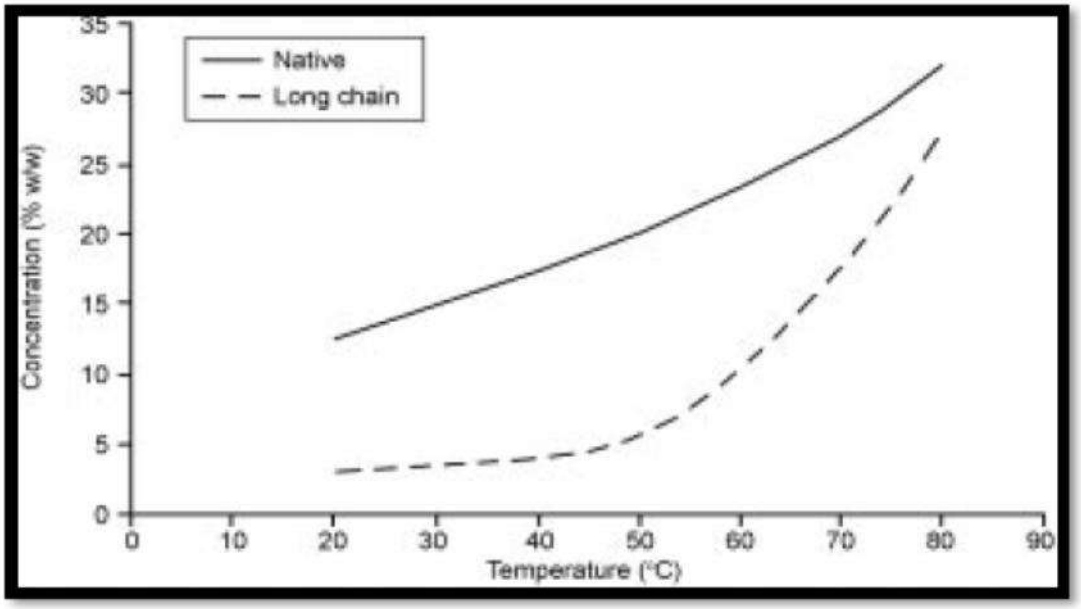


Figure I.7:Solubilité maximale de l'inuline native et à chaine longue en fonction de température.

- ***Viscosité***

Les solutions aqueuses d'inuline native présentent des faibles viscosités, même les solutions de longues chaines ne présentent qu'une légère augmentation de viscosité par rapport à celles d'inuline native **[34]**.

- ***Degré de polymérisation***

Le degré de polymérisation est le nombre total des unités de monomères contenu dans une macromolécule. Lorsque ce degré de polymérisation (DP) est inférieur à 10, on parle d'un oligo-fructose et lorsqu'il est supérieur à10, on parle d'un polysaccharide. L'inuline native possède un degré de polymérisation (DP) compris entre 2 et 60 ou supérieur**[36]**.Le plus haut degré de polymérisation (DP) des molécules d'inuline, connues chez les plantes, est présent dans les artichauts**[37]**.

La teneur maximal en inuline avec un haut (DP) est enregistrée avant la formation des fleurs (avant la fleuraison)**[38]**.

I.4 Conclusion

Les polysaccharides possèdent des propriétés physico-chimiques et des fonctionnalités variées, quelques soit leurs origine ou bien la méthode d'obtention. Ces propriétés sont à l'origine d'applications industrielles très variées notamment dans le domaine pharmaceutique. Dans cette étude bibliographique, on a présenté les informations essentielles sur le polysaccharide qui nous intéresse dans la partie expérimentale.

Chapitre II

Matériels et méthodes

II.1. Introduction

Cette partie expérimentale est réalisée au sein de laboratoire chimie 2 (Hall Technologie) de la faculté de Technologie de l'université Dr. Yahia Farès de MEDEA. Ce chapitre décrit toutes les méthodes appliquées dans cette étude expérimentale.

L'étude expérimentale consiste à la modification de deux polymères dont le but d'obtention des hydrogels sensibles à la variation de température, ce chapitre est réparti en 4 parties :

- Dans la première partie, on présente le matériel ainsi que les différents produits utilisés lors de cette étude.
- Une caractérisation des matières premières, est réalisée en utilisant les moyens disponibles au niveau du laboratoire.
- Les protocoles de modification de l'inuline et de xanthane sont détaillés ci-dessous ;
- Une caractérisation des hydrogels obtenus est réalisée en utilisant la Spectroscopie Infrarouge à Transformée de Fourier, mesure de pH et de viscosité ainsi que l'étude de gonflement et d'érosion.

II. 2 Matériel et produits utilisés

II.2.1. Matériel

- Plaque chauffante/ agitateur (Heidolph intruments type : MR Hei_standard).
- Thermomètre type checktemps, Hanna.
- Balance Sartorius BP 121S.
- Installation de filtration sous vide (KnF LABOPORT NEUBERGER).
- pH-mètre type HANNA.
- Spectrophotomètre infrarouge de type SHIMADZU S72-120KN.
- conductimètre.
- Etuve de type MEMMERT 40050-IP20.

II.2.2. Produits utilisés

Les produits utilisés lors de cette étude expérimentale sont résumés dans le tableau ci-dessous :

Tableau II.1 : Produits utilisés lors de cette étude

Nom	structure	fournisseur	Pureté(%)
Inuline	$C_{6n}\ H_{10n+2}\ O_{5n+1}$	Orafti-® HPX beneo	99 ,5%
Xanthane	$C_{35}H_{49}O_{29}$	Solvay Novecare	/
N-isopropyl Acrylamide (NIPAM)	/	Sigma-Aldrich	97%
N, N' Methylène bisacryl amide (MBA)	$C_7H_{10}N_2O_2$	NANJING YANST Bio_TEchco ,LTD	99%
Ammonium persulfate	$(NH_4)_2S_2O_8$	Sigma-Aldrich	/
Acétone	C_3H_6O	Sigma-Aldrich	/

II. 3 Caractérisation des matières premières

La caractérisation des matières premières utilisées, notamment : l'inuline, le xanthane et les monomères de *N*-isopropylacrylamide(NIPAM), est réalisée par spectroscopie infrarouge à transformée de Fourier.

II. 4 Synthèse des hydrogels thermosensibles

La synthèse des hydrogels sensibles à la variation de température sont préparés en utilisant deux polymères à savoir l'inuline et le xanthane. Les réactions ont été réalisées en phase aqueuse et en présence d'un agent de réticulation (le methylène bisacrylamide), un agent oxydant (Ammonium persulfate) et les monomères du N-isopropyl acrylamide.

II.4.1. Hydrogels à base d'inuline

L'hydrogel thermosensible à base d'inuline ($G_{IN}1$) est préparé par dissolution de 0.5g d'inuline HPX dans 20ml d'eau distillée. Après dissolution, on ajoute 0.2g N-isopropyl acrylamide (NIPAM) et 0.1g de méthylène bisacrylamide (MBA) et 0.12g ammonium persulfate (APS). Le mélange est porté sous agitation à 750rpm pendant 24h à la température ambiante. Le protocole est schématisé dans la figure II.1.

Après 24h, l'hydrogel est précipité en présence d'acétone froide avec un volume égale à deux fois le volume de la solution. Le séchage de l'hydrogel obtenu après centrifugation à 6000trs/min est effectué à l'air libre pendant 24h.

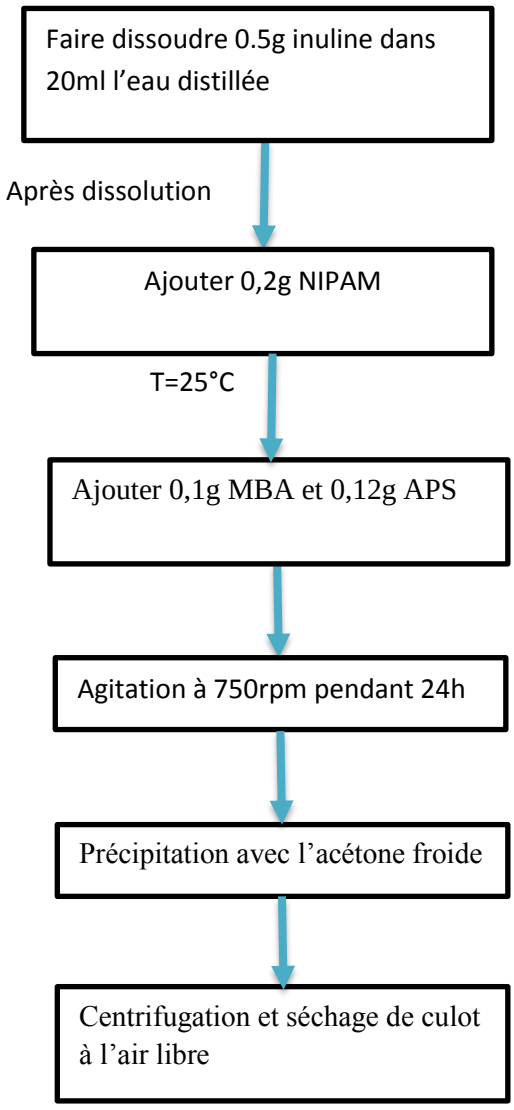


Figure II.1: protocole de synthèse d'un hydrogel à base d'inuline

Le 2ème hydrogel ($G_{IN}2$) est obtenu de la même façon tout en augmentant la quantité du NIPAM à 0.3g

II.4.2. Synthèse des hydrogels à base de xanthane

Au début on a préparé une solution de xanthane (1%) par dissolution de 1g de xanthane dans un volume de 100ml eaux distillée. La solution est laissée au repos toute une nuit.

On chauffe 50ml d'une solution de xanthane 1% préparée auparavant jusqu'à atteindre la température de 70°C, après on ajoute 500mg NIPAM et 40mg MBA. Le mélange est porté sous agitation pendant 15min pour l'activation des groupements fonctionnels du xanthane. 30mg APS sont insérés dans le mélange réactionnel et ce dernier est laissé 4h sous agitation à la température de 70C°, puis 20h à la température ambiante.

L'hydrogel est précipité par l'ajout de 100ml acétone froid, puis récupéré par filtration sous vide. Après le séchage à l'air libre, l'hydrogel est broyé et conservé dans des boites en verre pour des utilisations ultérieures. Toutes les étapes sont résumées dans la figure II.3:

Lors de cette partie, on a essayé de formuler 6 hydrogels tout en modifiant la quantité du NIPAM dans le mélange réactionnel, les quantités du NIPAM utilisées sont indiquées dans le tableau suivant :

Tableau II.2 : Variation de la quantité de NIPAM dans les hydrogels

Nom de l'hydrogel	G1	G2	G3	G4	G5	G6
NIPAM (mg)	250	500	750	1000	1250	1500



Xanthane + ED

Laissée au repos toute une nuit

Chauffage de 50 ml jusqu'à T= 70C°.

Ajouter 0,5 g NIPAM+0,4 MBA

Agitation pendant 15min

Ajouter 0,3 APS

Laisser le mélange 4h sous agitation à la T de 70C°.

Puis 20h à T° ambiante



Hydrogel obtenu



Précipitation avec l'acétone froide



Filtration sous vide



Récupération de l'hydrogel



Séchage à l'air libre



Broyage

Figure II.3 : Protocole de préparation des hydrogels à base de xanthane

II. 5 Caractérisation des hydrogels Obtenus

La caractérisation des hydrogels obtenus est réalisée par plusieurs méthodes notamment la Spectroscopie Infrarouge à Transformée de Fourier (FTIR), mesure de pH et de viscosité ainsi que l'étude de gonflement et d'érosion.

II.5.1 Caractérisation par FTIR

Les hydrogels sous forme de poudre fine sont déposés directement sur une plaque de base d'un spectrophotomètre IR (BRUKER TENSOR II). Les spectres IR sont enregistrés dans la gamme de nombres d'onde comprise entre 400 et 4000 cm^{-1}, avec une résolution de 4 cm^{-1} et un nombre de scanne égale à 10.

II.5.2 Mesure de viscosité

La viscosité apparente est mesurée à l'aide d'un viscosimètre rotatif à des vitesses de rotation allant de 0.6 à 200trs/min (Figure II.4). Les échantillons sont préparés en introduisant une masse correspondant à une concentration finale de 0.5% en polymère pour chaque échantillon dans une solution d'eau distillée. Les échantillons sont placés sous agitation. Les gels obtenus sont laissés au repos 24h avant la mesure de viscosité.



Figure II.4 : Mesure viscosimétrique des dérivés obtenus

II.5.3 Mesure de pH des hydrogels

Une masse de 0.5g de chaque hydrogel est dissoute dans un 100ml d'eau distillé puis laissée pour repos 24h. Le pH est mesuré avec un pH mètre à la température ambiante.

II.5.4 Mesure de gonflement et d'érosion des hydrogels

A l'aide d'une pastilleuse (ShimatzuS72-120KN), on prépare des comprimés à partir de xanthane native et des comprimés des hydrogels formulés .ces comprimés sont obtenus en déposant 200mg de la poudre d'hydrogel dans le moule et on applique une force 60KN pendant 5min.



Figure II.5 : Montage de la pastilleuse utilisée pour la formation des comprimés

Les comprimés préparés auparavant sont immergés dans deux milieux de différents pH (pH = 7.4) et à une température de 37°C afin d'étudier le comportement de ces hydrogels.

La cinétique de gonflement a été déterminée en suivant l'évolution du poids des comprimés en fonction des intervalles de temps précis. Le taux de gonflement est donné par la formule suivante:

$$TG(\%) = \frac{m_g - m_i}{m_i} \times 100 \qquad \text{(II.1)}$$

Avec m_g est la masse de comprimé gonflé et m_i est la masse initiale de comprimé en g.

La cinétique d'érosion a été déterminée en suivant l'évolution du poids des comprimés en fonction des intervalles de temps précis. Le taux d'érosion est donné par la formule suivante:

$$\boldsymbol{TE}(\%) = \frac{\boldsymbol{m_i - m_e}}{\boldsymbol{m_i}} \times \mathbf{100} \qquad \text{(II.2)}$$

Où m_e est la masse du comprimé à l'état érodé et m_i est la masse du comprimé à l'état initial **[47].**

Chapitre III

Résultats et discussion

III.1. Introduction

Lors du chapitre précédent, on a décrit toutes les méthodes appliquées dans cette étude expérimentale. A présent, ce chapitre est réservé aux résultats obtenus ainsi que toutes les interprétations concernant les trois parties de cette étude.

- Tout d'abord nous commençons par une caractérisation par spectroscopie infrarouge à transformée de Fourier des différents polymères utilisés dans notre travail.
- La deuxième partie est consacrée à la formulation des hydrogels sensibles à la variation de température à base d'inuline et les monomères de N-isopropylacryle amide en phase aqueuse.
- La dernière partie est réservée à la caractérisation des dérivés obtenus par plusieurs techniques notamment : la spectroscopie FTIR, mesure de pH, étude rhéologique, et on termine par une étude de gonflement et d'érosion des hydrogels.

III.2. Caractérisation des matières premières

La caractérisation des matières premières est réalisée par spectroscopie infrarouge à transformée de Fourier. Cette dernière est basée sur la détermination des groupements caractéristiques de ces composés. Les spectres infrarouges de l'inuline, le xanthane, et le N-isopropylacrylamide sont représentées par les figures III.1, III.2 et III.3, respectivement.

Le spectre de l'inuline (Figure III.1) présente des pics à 1029, 1145 et 3353cm^{-1} correspond aux liaisons typiques d'oxygène dans les alcools primaires (CH_2–OH), la liaison C–O–C de l'oxygène asymétrique et les groupements hydroxyles, respectivement. Un pic à 855cm^{-1} correspond à la structure pyranoside de α-D-glucose, entre 1010-1100cm^{-1} deux pics sont observés et qui représentent la forme furanoside de fructose **.**

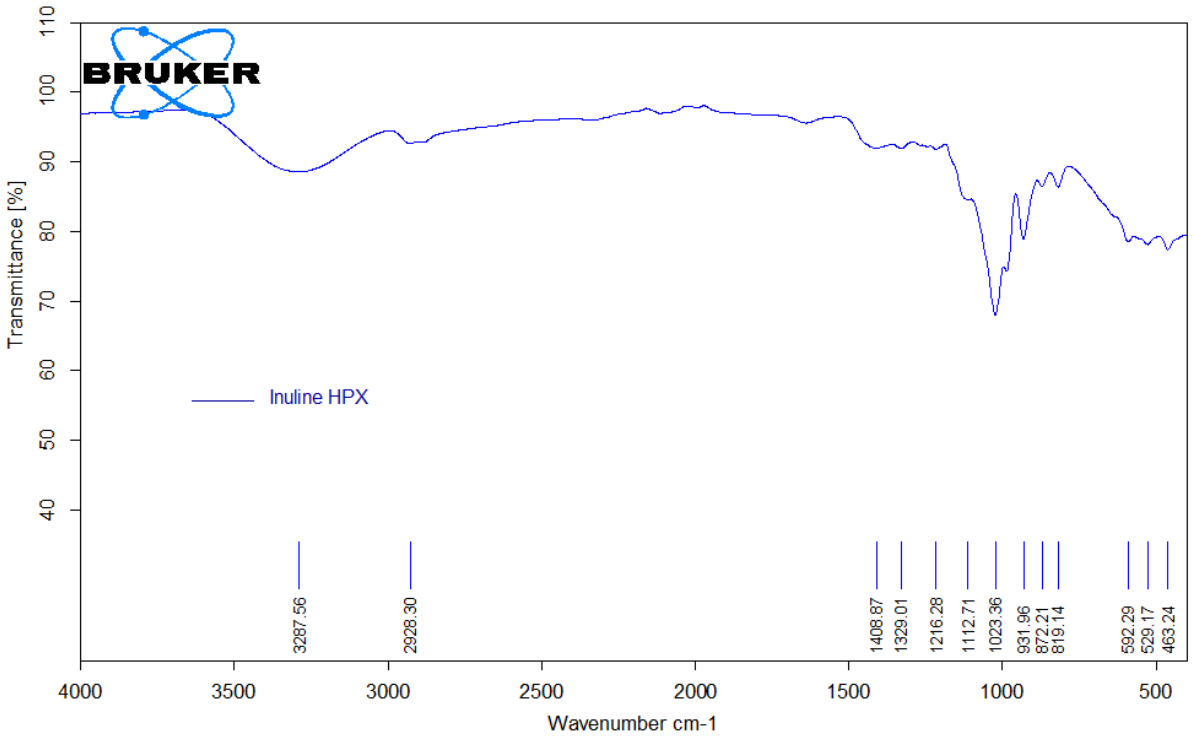


Figure III.1 : Spectre FTIR de l'inuline

Les pics caractéristiques de la gomme de xanthane (Figure III.2) sont résumés dans le tableau III.1

Tableau III.1 : Représentation de spectre FTIR du xanthane**[48]**.

Liaison	Nombre d'onde cm^{-1}
Groupements hydroxyles OH	3200-3550
Liaisons $-CH_2$	2918
Liaison –C=O–. de l'acide pyruvique	1605
Liaison de vibration asymétrique C=O	1618
Liaison de vibration symétrique C=O de l'ion carboxylate (−COOH−)	1402
Liaison C-O des alcools primaires	1021

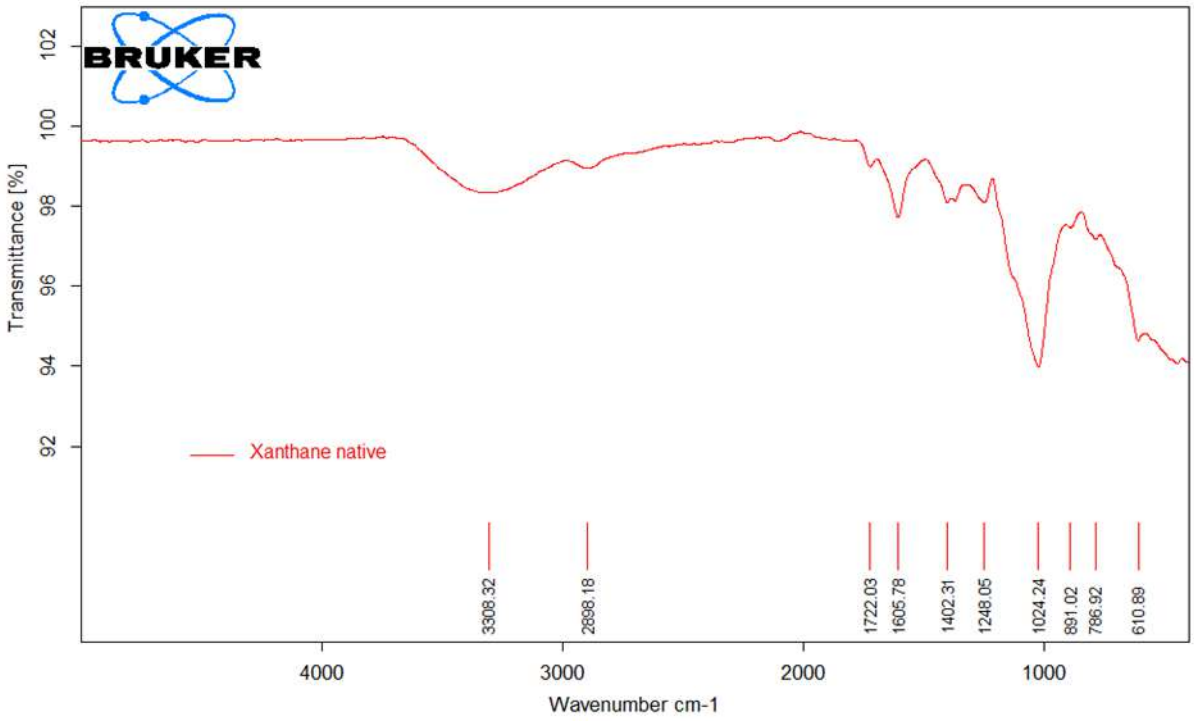


Figure III.2: Spectre FTIR du xanthane

Le poly(*N*-isopropylacrylamide) (abrégé en polyNIPAM, PNIPAM ou PNIPAAm) est un polymère thermosensible qui en milieu aqueux subit une transition réversible autour de 32 °C (Figure III.3). Sous cette température critique inférieure de solubilité (LCST, *lower critical solution temperature*), il est hydrophile et gonflé ; au-delà, il devient hydrophobe et se recroqueville. Il est possible d'ajuster la LCST en combinant le NIPAM à d'autres monomères, en réalisant une copolymérisation.

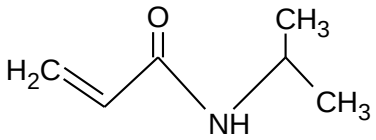


Figure III.3 : Structure de NIPAM

Le spectre infrarouge du N-isopropylacrylamide (NIPAM) est donné par la figure III.4, ce spectre présente les pics caractéristiques suivants **[50]**:

- ✓ Une bande intense à environ 3282cm^{-1} qui est attribuée à l'élongation des groupements N−H libre.
- ✓ Une bande à 3071cm^{-1} qui est due à la vibration d'élongation =C−H.
- ✓ Une bande intense dans la région de 2969cm^{-1} qui correspond à la vibration d'élongation asymétrique CH du CH_3.

- ✓ Une bande intense à 1653 représentant la vibration d'élongation de groupement C=O de la liaison amide
- ✓ Une bande à 1544cm^{-1} correspond à la déformation dans le plan de liaison N−H
- ✓ Une bande à 1456cm^{-1} correspond à l'élongation C−N.
- ✓ Des bandes de 905 à 915cm^{-1} attribué à la déformation hors plan de =C−H.

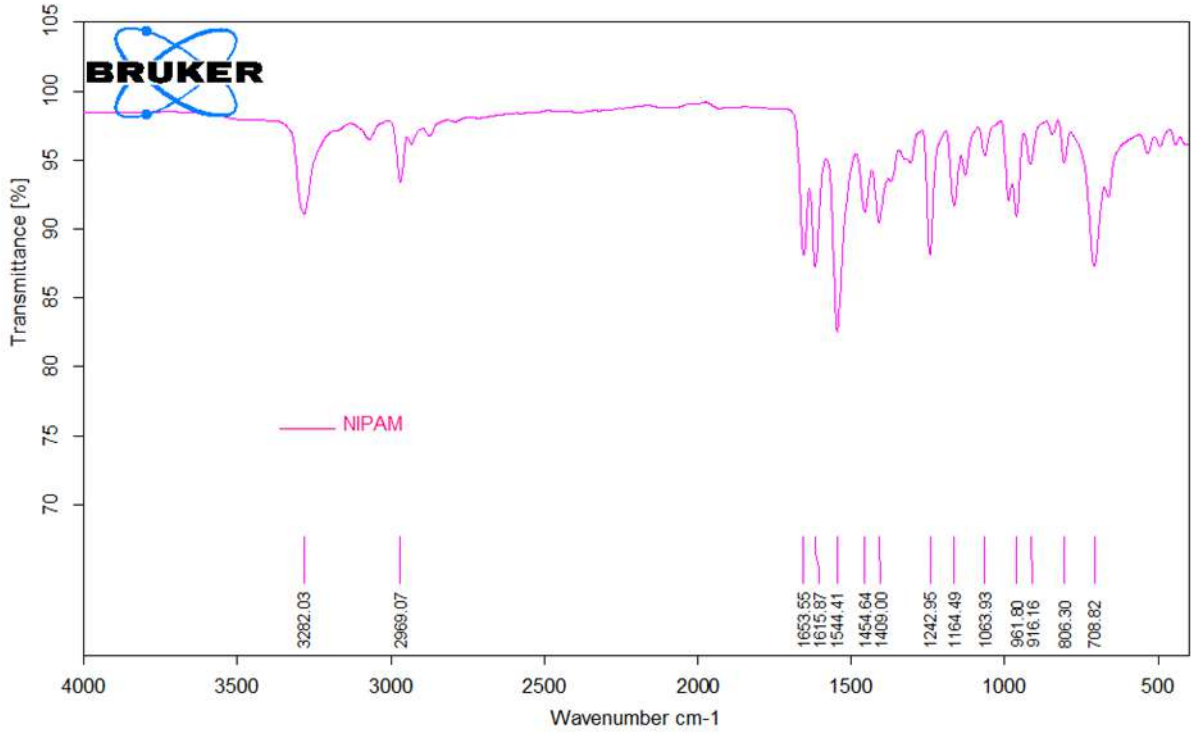


Figure III .4 : Spectre FTIR de NIPAM

III.3. Formulation des hydrogels sensible à la variation de température

Lors de ce travail expérimental, on a formulé des hydrogels sensibles à la variation de température à base de deux polymères différents notamment l'inuline et le xanthane.

Les hydrogels à base d'inuline ont été synthétisés selon le protocole opératoire cité dans la section II.3.1 du chapitre 2. Une caractérisation par spectroscopie infrarouge de ces dérivés a été effectuée, les spectres obtenus sont représentés par la figure III.5. D'après cette dernière, les spectres obtenus des deux hydrogels sont similaires à celui de l'inuline HPX, ce qui signifié l'absence de toute modification chimique au niveau de ce polymère. Par la suite, on a tenté de changer le protocole de modification en utilisant d'autres réactifs mais on n'a pas abouti à un résultat positif, pour cela la seule solution restante c'est de changer le polymère

utilisé avec un autre qui possède plus de groupements fonctionnels et qui sont susceptibles de réagir avec le NIPAM afin de synthétiser un hydrogel thermosensible.

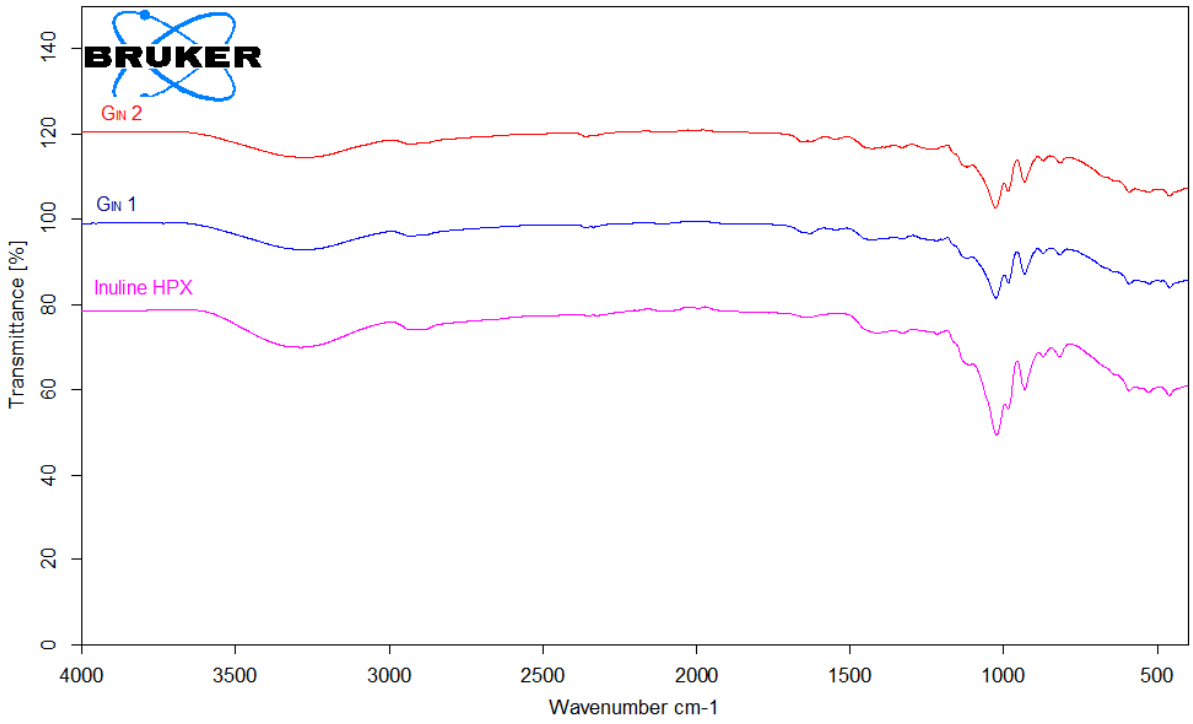


Figure III.5 : Hydrogels à base d'inuline

Le polymère disponible au niveau du laboratoire et qui remplit ces conditions est le xanthane, le protocole de modification de celui-ci est cité dans la section II.3.2 du chapitre II. On a formulé 6 hydrogels en variant à chaque fois la quantité de NIPAM utilisé. La caractérisation des hydrogels obtenus à base de xanthane est détaillée dans la partie suivante.

III.4. Caractérisation des hydrogels thermosensibles à base de xanthane

La caractérisation des dérivés obtenus est réalisée en utilisant plusieurs méthodes, à savoir la spectroscopie infrarouge, l'étude rhéologique, mesure du pH, et on termine par l'étude de gonflement et d'érosion dans deux milieux différents (pH= 7.4).

III.4.1. Caractérisation par FTIR

Parmi les hydrogels sensibles aux stimulateurs extérieurs, les hydrogels de pNIPAM ont montré des propriétés très intéressantes. L'hydrogel de poly (N isopropylacrylamide) (pNIPAM) est un réseau d'homopolymère obtenu par polymérisation contrôlée de monomères de N-isopropylacrilamide et réticulé par le méthylène bisacrylamide. Le mécanisme de

polymérisation est normalement radicalaire et une large gamme d'initiateurs sont classiquement utilisées pour cette réaction notamment persulfate d'ammonium. Le pNIPAM et ses copolymères présentent une thermoréactivité en raison de leur forte dépendance au volume en réponse à une variation de la température ambiante par rapport à une certaine valeur, appelée température de solution critique inférieure(LCST). Lorsque la température est inférieure à la valeur LCST, l'hydrogel est gonflé et hydrophile; tandis que, lorsque la température est supérieure à la valeur LCST, l'hydrogel se contracte et se transforme en un état collabé et hydrophobe expulsant l'eau. Ce comportement particulier est dû à la présence à la fois de groupes amides hydrophiles et de groupes isopropyle hydrophobes dans ses chaînes latérales **[49]**.

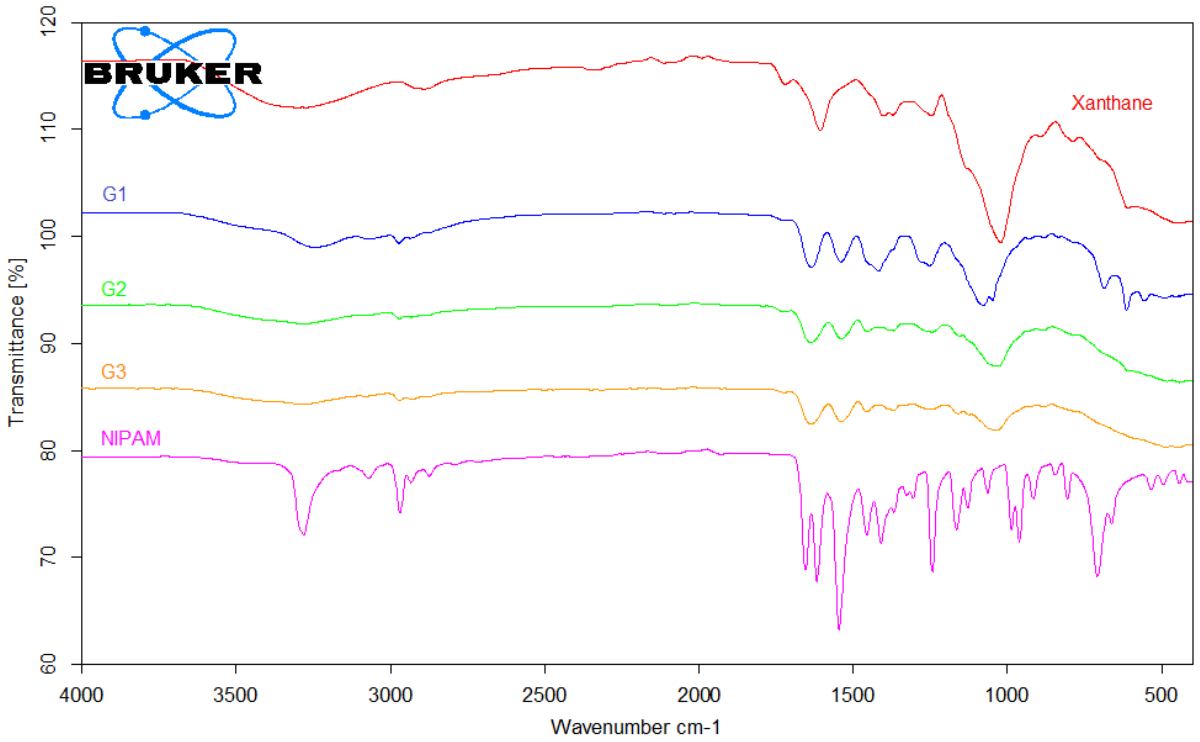


Figure III.6 : Spectres FTIR du Xanthane, NIPAM, et les hydrogels G_1, G_2 et G_3.

Les figures III.6 et III.7 présentent les spectres infrarouges des hydrogels obtenus comparés à ceux du xanthane et du NIPAM. D'après les spectres des hydrogels obtenus, on remarque l'existence de deux pics à 1536 et 1453 cm^{-1} correspond aux liaisons N−H et C−N respectivement, ainsi que la disparition de la bande d'absorption à 3072 et 915cm^{-1} correspond à la disparition de la liaison =CH ce qui confirme la polymérisation des monomères du NIPAM en poly-isopropylacrylamide (PNIPAM).

Les spectres présentent aussi une diminution de l'intensité de la bande d'absorption entre 3200 et 3550cm^{-1}, ce qui correspond probablement à la diminution du nombre des groupements hydroxyles du xanthane. Ainsi que la diminution de l'intensité du pic à 2979 cm^{-1} correspond aux groupements CH du CH_3.

D'après l'analyse structurale par FTIR, on peut dire qu'il y a eu une réaction de polymérisation entre les monomères du NIPAM pour avoir le PNIPAM en présence de xanthane, mais on ne peut pas déterminer la structure exacte du réseau tridimensionnel obtenu en se basant uniquement sur la spectroscopie IR.

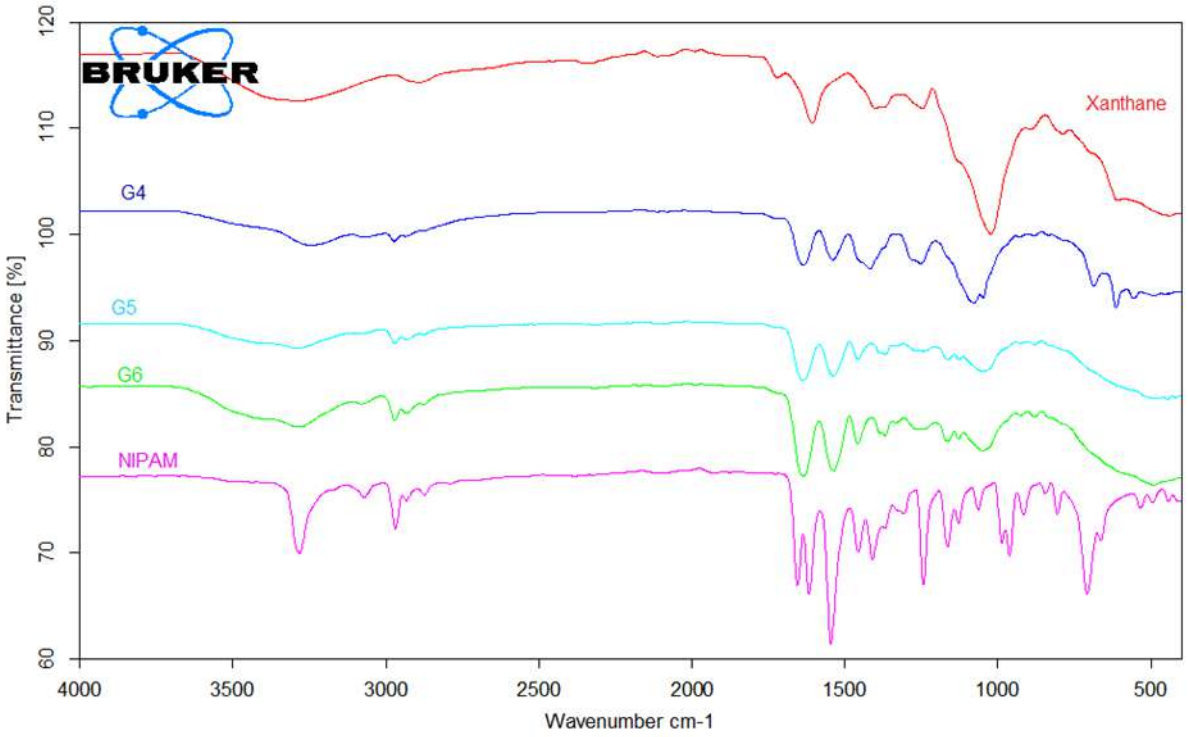


Figure III.7 : Spectres FTIR du Xanthane, NIPAM, et les hydrogels G_4, G_5 et G_6.

III.4.2. Mesure de pH

Une masse de 0.5g de chaque hydrogel est dissoute dans un 100ml d'eau distillé puis laissée pour repos 24h. Le pH des hydrogels obtenus ainsi que le xantane est résumé dans le tableau suivant :

Tableau III.1 : Valeurs de pH des dérivés obtenus

Hydrogel	XG	G 1	G 2	G3	G4	G5	G6
PH	5.11	5.65	4.36	5.69	3.88	5.43	5.61

Les valeurs de pH mesurées sont comprises entre 3.88 et 5.65, ce qui signifié que les hydrogels formulés possèdent un caractère légèrement acide.

III.4.3. Etude rhéologique

Les résultats de la variation de la viscosité apparente (η_{app}) du xanthane et des dérivés obtenus en fonction de la vitesse de rotation, sont donnés par les Figures III.8 et III.9, respectivement. Les graphes présentent une relation inversement proportionnelle entre la viscosité apparente et la vitesse de rotation. L'allure des courbes présente des comportements rhéofluidifiants pour tous les échantillons étudiés. Lorsqu'on applique une force, à ce type de fluide, il devient de plus en plus liquide et quand on retire la force appliquée, le fluide reprend son état initial. Cette propriété s'explique par le fait que sous l'effet d'une force, les particules, qui sont la plupart du temps des longues chaînes de polymères (mais pas toujours), ont tendance à s'aligner progressivement dans le sens de la contrainte, ce qui favorise leur glissement relatif. Ainsi on obtient au fur et à mesure la même organisation que les molécules d'eau à l'état liquide, alignées et ordonnées. Lorsque l'on retire la force appliquée au fluide, ce dernier revient à l'état initial**[50].**

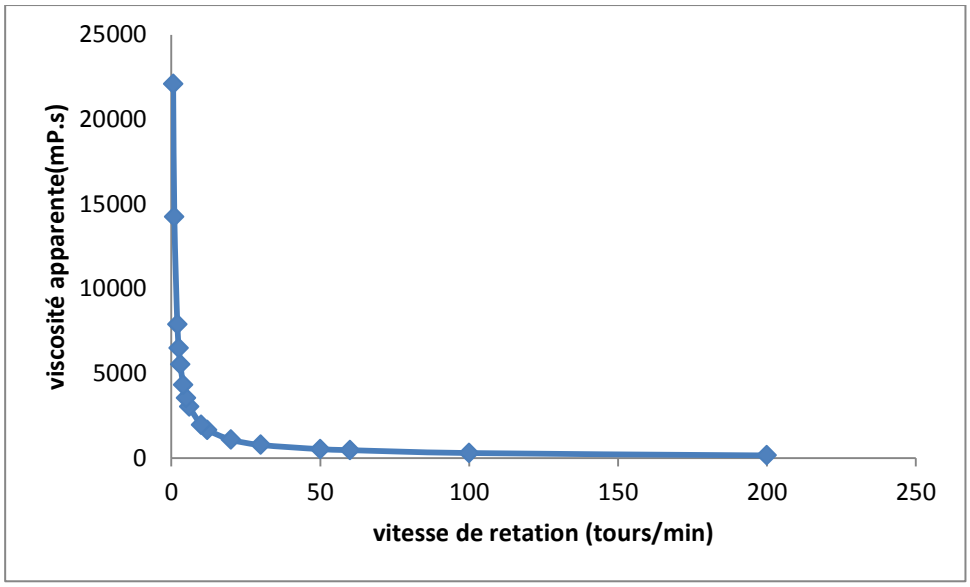


Figure III.8: Viscosité apparente du xanthane

Les dérivés obtenus présentent une viscosité apparente nettement plus faible que celle présentée par le xanthane aux mêmes vitesses de rotation. Les hydrogels G_2 à G_6 présentent presque les mêmes valeurs de viscosité apparente (voir annexe III.1).

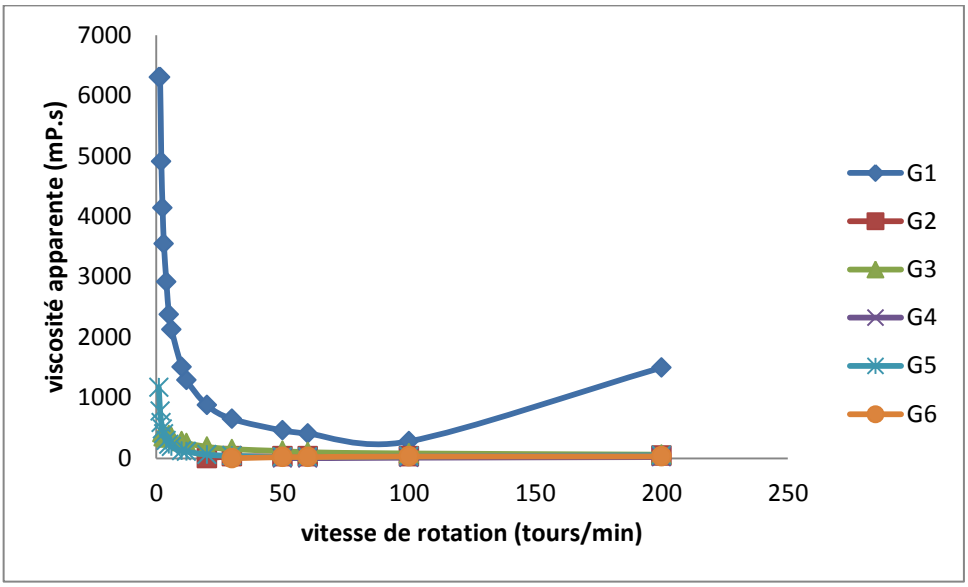


Figure III.9 : Viscosité apparente des hydrogels obtenus

III.4.4. Etude de cinétique de gonflement et d'érosion des hydrogels

Le xanthane est un polymère très utilisé en domaine pharmaceutique, néanmoins les hydrogels à base de ce polymère possèdent un problème de gonflement et d'érosion rapide. Pour surmonter ce problème, plusieurs travaux visent à modifier le xanthane afin de diminuer son degré de gonflement.

Les comprimés des hydrogels sensibles à la variation de température préparés sont destinés pour la libération prolongée des médicaments au niveau des intestins. Pour cela, l'étude de gonflement et d'érosion a été réalisée dans une solution tampon de pH égale à 7.4 et à des températures de 25 et 37°C.

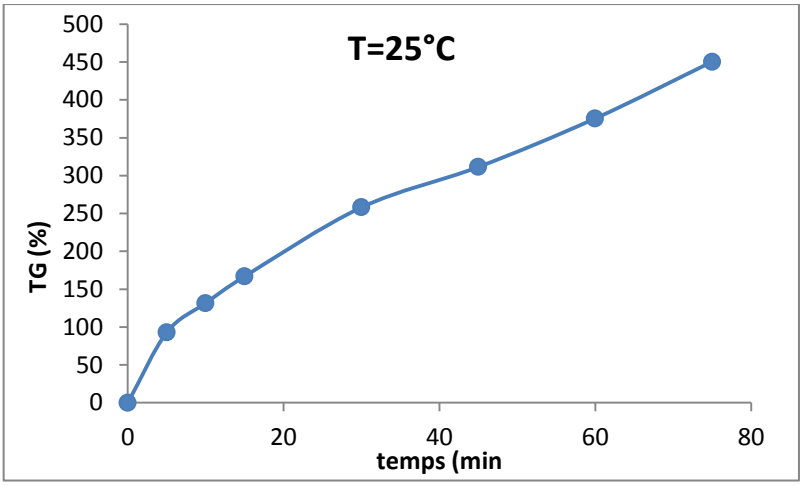


Figure III.10 : Evolution du taux de gonflement en fonction de temps pour le xanthane à un pH de 7.4 et à 25ºC

D'après la figure III.10 et à une température de 25°C, le xanthane présente un gonflement compris entre 92 et 450% dans un intervalle de temps de 80 min avec une variation presque linéaire. Au-delà de 80min, les comprimés préparés se dégradent (voir annexe III.2).

Quand la température du milieu augmente à 37°C, le degré de gonflement du xanthane varié entre 100 à 600% dans un intervalle 80 min (voir annexe III.3), les valeurs calculées sont supérieurs à celles obtenues à la température de 25°C (Figure III.9).

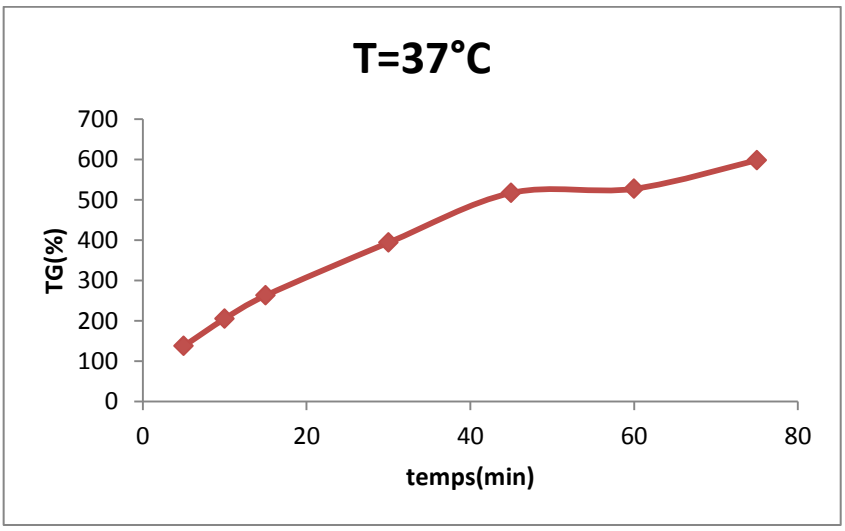


Figure III.11: Evolution du taux de gonflement de xanthane en fonction de temps à un pH de 7.4 et à 37ºC

La figure III.12 présente l'évolution du taux d'érosion de xanthane en fonction du temps aux deux températures étudiées. D'après les résultats obtenus, on constate que l'érosion du xanthane est presque la même dans les deux températures et la valeur maximale atteinte est de

86% à 37°C et de 83% à 25°C (voir annexe III.4 et III.5). Pour le reste des hydrogels synthétisés, on n'a pas pu réaliser l'étude de gonflement et d'érosion à cause des problèmes techniques au niveau du laboratoire.

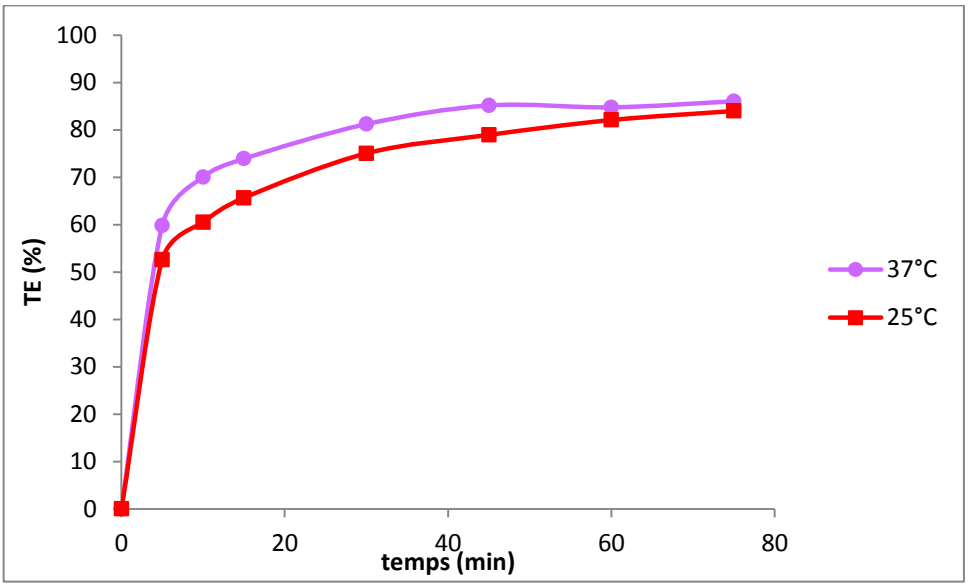


Figure III.12 : Evolution du taux d'érosion de xanthane en fonction du temps à 25 et 37°C

Conclusion Générale

Lors de ce travail, on a essayé de synthétiser des hydrogels thermosensibles en utilisant l'inuline et le xanthane. La synthèse regroupe une polymérisation des monomères de NIPAM et une formulation des hydrogels en même temps.

Dans le cas de l'inuline, on n'a pas obtenus un résultat positif malgré qu'on a utilisé plusieurs protocoles opératoires, la caractérisation par spectroscopie FTIR montre que le spectre du produit obtenu après la modification est similaire à celui de l'inuline HPX, ce qui montre l'absence de toute modification chimique.

Dans le cas de xanthane, la caractérisation par spectroscopie infrarouge à transformée de Fourier des hydrogels obtenus montre la disparition de la bande d'absorption à 3072 et 915cm^{-1} correspond à la disparition de la liaison =CH ce qui confirme la polymérisation des monomères du NIPAM en poly- isopropylacrylamide (PNIPAM). Les spectres présentent aussi une diminution de l'intensité de la bande d'absorption entre 3200 et 3550cm^{-1}, ce qui correspond probablement à la diminution du nombre des groupements hydroxyles du xanthane suite à une réactivité avec d'autres groupements, Mais on ne peut pas déterminer la structure du réseau tridimensionnel en se basant uniquement sur la FTIR. Ces réseaux présentent un caractère faiblement acide avec des valeurs de pH comprises entre 3.88 et 5.65.

L'étude rhéologique montre que les hydrogels obtenus présentent tous un comportement rhéofluidifiant avec des viscosités apparentes nettement inférieures à celle du xanthane native, cela est dû peut être à l'augmentation de la quantité du NIPAM dans les formulations.

La cinétique de gonflement a été réalisée uniquement pour le xanthane à cause d'un problème technique au niveau du laboratoire, les résultats obtenus montrent que le xanthane possède à 37°C un degré de gonflement 10 fois supérieur par rapport à au gonflement à 25°C, tandis que l'érosion est le même pour les deux températures avec des un degré d'érosion de 86% à 37°C et de 83% à 25°C.

Enfin comme perspective, nous proposons de poursuivre cette étude en :

- Etudiant le gonflement et l'érosion des hydrogels obtenus
- Utilisant d'autres moyens de caractérisation des hydrogels notamment RMN.
- Etudiant l'influence des autres paramètres expérimentaux notamment la variation de la quantité de l'APS et le méthylène bisacrylamide, absence de l'oxygène durant la réaction

Annexe

Annexe III.1 : Variation de la vitesse de xanthane et les hydrogels obtenue en fonction de la viscosité apparente.

Vitesse (tours /min)	Viscosité apparente (mp.s)						
	xanthane	G1	G2	G3	G4	G5	G6
200	150	160	40	60	20	20	30
100	290	280	30	80	10	30	30
60	460	410	30	100	0	3O	20
50	520	460	30	120	0	40	20
30	770	650	30	150		40	00
20	1080	880	0	190		60	
12	1650	1290		250		110	
10	1940	1510		280		120	
6	3020	2130		350		190	
5	3540	2380		380		230	
4	4320	2920		340		290	
3	5530	3550		360		400	
2.5	6490	4140		430		480	
2	7890	4910		430		590	
1	14240	6300				780	
0.6	22090	6300				1170	

Annexe III.2: Taux de gonflement de xanthane à pH de 7.4 à T=25ºC

t (min)	5	10	15	30	45	60	75
m_i (mg)	189,2	188,2	185,2	180,7	185,4	188,5	193,1
m_f (mg)	365,0	436,0	494,4	647,1	762,9	896,5	1063,0
TG%	92,91	131,6	166,9	258,1	311,4	375,5	450,4

Annexe III.3: Taux de gonflement de xanthane à pH de 7.4 à T=37ºC

t (min)	5	10	15	30	45	60	75
m_i (g)	0,088	0,094	0,094	0,097	0,095	0,192	0,107
m_f (g)	0,209	0,287	0,341	0,479	0,586	0,577	0,744
TG%	137,5	209,3	262,8	393 ,81	516,84	527,17	598,13

Annexe III.4: Degré d'érosion de xanthane à pH de 7.4 à T=37ºC.

t (min)	5	10	15	30	45	60	75
mi (g)	0,209	0,287	0,341	0,479	0,586	0,577	0,744
m_e (g)	0,084	0,086	0,089	0,090	0,087	0,088	0,104
TE%	59,80	70,03	73,90	81,21	85,15	84,75	86,02

Annexe III.5: Degré d'érosion de xanthane à pH de 7.4 à T=25ºC.

t (min)	5	10	15	30	45	60	75
m_i (mg)	365,0	436,0	494,4	647,1	762,9	896,5	1063,0
m_e(mg)	173,1	172,3	169,8	161,5	160,7	160,7	170,2
TE%	52,57	60,48	65,65	75,04	78,93	82,07	83,98

Références bibliographiques

Références bibliographiques

[1]https://campus.mines-douai.fr/pluginfile.php/13740/mod_resource/content/0/CH2_fr_mai_2013/co/cours_ch2_4_1_fr.html (dernière consultation 01/06/2019)

[2] Lao, L. L.,Ramanujan, R. V., "Magnetic and hydrogel composite materials forhyperthermia applications", Journal of Materials Science: Materials in Medicine, 15 (2004), 1161-1164.

[3]Wadajkar, A. S., Koppolu, B., Rahimi, M., Nguyen, K. T., "Cytotoxic evaluation of N-isopropylacrylamide monomers andtemperature-sensitive poly(N-isopropylacrylamide) nanoparticles," Journal ofNanoparticle Research, 11 (2009), 1375-1382.

[4] Ullah, F., F., Zulkifli, J., Ahmad Hazizan, Md. Ak., "Classification, processing and application of hydrogels: A review », Materials Science and Engineering: C, 57(2015), 414-433.

[5] Ghugare, S.V., Mozetic, P., Paradossi, G., "Temperature-Sensitive Poly(vinyl alcohol)/Poly(methacrylate-co-N-isopropyl acrylamide) Microgels for Doxorubicin Delivery," Biomacromolecules, 10(2009), 1589-1596.

[6] Hoare, T. R.,Kohane, D. S. "Hydrogels in drug delivery: Progress and challenges,"Polymer, 49 (2008), 1993-2007.

[7] Qiu, L.Y., Bae, Y.H.,"Polymer Architecture and Drug Delivery", Pharmaceutical research, 23 (2006), 1-30.

[8] Filipcsei, G., Szilagyi, A.,Csetneki, I., Zrinyi, M., "Comparative Study on the Collapse Transition of Poly(Nisopropylacrylamide) Gels and Magnetic Nanoparticles Loaded Poly(Nisopropylacrylamide) Gels," Macromolecular Symposia, 239(2006), 130-137.

[9] Qiu, Y., Park, K., "Environment-sensitive hydrogels for drug delivery," Advanced DrugDelivery Reviews, 53(2001), 321-339.

[10] Kost, J., Langer, R., "Responsive polymer systems for controlled delivery oftherapeutics," Trends in Biotechnology, 10(1992), 127-131.

[11] Patel, A., Mequanint, K., ”Chapter14: Hydrogels Biomaterials. In BiomedicalEngineering - Frontiers and Challenges”, Reza Fazel, P. editor, Intech edition (2011).

[12] Odian, G. G., “Principles of polymerization”, 2ndédition. New York: Wiley, 1981.

[13] Augst, A.D., Kong, H.J., Mooney, D.J., “Alginate hydrogels as biomaterials”,Macromolecular Bioscience, 6 (2006), 623–633.

[14] Anseth, K.S., Bowman, C.N., Brannon-Peppas, L.,“Mechanical properties ofhydrogels and their experimental determination”, Biomaterials,17 (1996), 1647–1657.

[15]http://www.sofop.org/Data/upload/images/file/mars%202009/Biomat%C3%A9riaux.pf.

[16]Schild,H.G.,"Poly(N-isopropylacrylamide):Experiment,Theoryand Application,"Progress in Polymer Science, 17(1992), 163-249.

[17] Chaterji, S., Kwon, I. K., Park, K., "Smart polymeric gels: Redefining the limits of biomedical devices,"Progress in Polymer Science, 32 (2007), 1083-1122.

[18] Ju, X.-J., Chu, L.-Y., Zhu, X.-L., Hu, L., Song, H., Chen, W.-M., "Effects of internal microstructures of poly(N-isopropylacrylamide)hydrogels on thermo-responsive volume phase-transition and controlled-releasecharacteristics," Smart Materials and Structures, 15 (2006), 1767-1774.

[19] Gil, E. S., Hudson, S. M., "Stimuli-reponsive polymers and their bioconjugates,"Progress in Polymer Science, 29 (2004), 1173-1222.

[20] Kim, S. G., Lee, C. K., Lee, Y. M., Kim, S. I., "Preparation and characterization of thermosensitive poly(Nisopropylacrylamide)/poly(ethylene oxide) semi-interpenetrating polymer networks, "Journal of Applied Polymer Science, 90(2003), 3032-3036.

[21] Ruff, U. (2008).Biopolymères dynamiques : oligo-et polysaccharides, Thèse de Doctorat, Institut de Science et d'Ingerierie Supramoléculaires, Université Louis Pasteur de Strasbourg.

[22] RUDY, C., " Synthèse de polysaccharides amphiphiles à partir de dextrine et applicationà la stabilisation d'émulsions directes et inverse ", Thèse de Doctorat, Institut National Polytechnique de Lorraine, 04/02/2001.

[23] Coviello, T., Matricardi, P., Marianecci, C., Alhaique, F, "Polysaccharide hydrogels for modified release formulations", Journal of Controlled Release, 119 (2007), 5–24.

[24] Youmbai, A., « Contribution à l'étude des polysaccharides hydrosolubles de quelques plantes de la famille des Apiaceae récoltées dans la région de Ghardaïa (Sahara septentrional Algérien) », mémoire en vue d'obtention du diplôme de magister, Université de Ouargla, (17/11/2015).

[25] Claire, M., " Ingénierie rationnelle de la dextrane-saccharase SR-S : compréhensiondu mécanisme de polymérisation pour la synthèse des dextranes de taille contrôlée", Thèse de Doctorat, Institut National des Sciences Agronomiques, Toulouse, 21 Avril2006, pp33.

[26] Alexandra, C., Bolivar, P., Napoleão, E., Adalberto, P., Attilio, C., José, A., "Inulin-type fructans: A review on different aspects of biochemical and pharmaceutical technology", journal of Carbohydrate Polymers, 101 (2014) 368–378.

[27] Loginova, K., « Mise en oeuvre de champs électriques pulsés pour la conception d'un procédé de diffusion à froid à partir de betteraves à sucre et d'autres tubercules alimentaires (étude multi-échelle) », thèse pour obtenir le grade de docteur, Université de Technologie de Compiègne, (1er juin 2011).

[28] Phillips, G.O., Williams, P.A.,"Handbook of hydrocolloids", Second edition, Woodhead Publishing Limited and CRC Press LLC (2009).

[29] Sébastien, N., Michel, P., Christian, F., Claude, D., Christophe, S., "Effect of water uptake on amorphous inulin properties", journal of Food hydrocolloids, 23 (2008), 922–927.

[30] Odette Tournié, J., M.,« Méta-analyse des effets de l'oligofructose et de l'inuline sur le risque de cancer colorectal dans deux modèles murins : rats traités par un carcinogène et souris Min », thèse pour obtenir le grade de doctorat, Université Paul-Sabatier de Toulouse (2006).

[31] Sébastien, N., Christophe, S., Hélène, F., Christian, F., Claude, D., Jean-Claude, V., Michel,P,« Isolation and identification of inulooligosaccharides resulting from inulin hydrolysis »,Journal of Analytica Chimica Acta, 604 (2007), 81–87.

[32] DeLeenheer, L., Hoebregs, H., Progress in the elucidation of the compositionof chicory inulin",Starch, 46 (1994), 193–196.

[33] Kang, S.I., Han, J.I., Kim, K.Y., Oh, S.J., Kim, S.I., , Changes in solubleneutral carbohydrates composition of Jerusalem artichoke (Helianthus tuberosus L.)tubers according to harvest date and storage temperature", Journal of the KoreanChemical Society, 36 (1993), 304–309.

[34] Phillips, G.O., Williams, P.A.,"Handbook of hydrocolloids", CRC Press,Woodhead Publishing, 2nd Edition, 2000, p 450.

[35] Kim, Y., Faqih, M.N., Wang, S.S., "Factors affecting gel formation of inulin",Carbohydrate Polymers, 46(2001), 135-145.

[36] Hoebregs, H.,"Fructans in foods and food products, Ion-exchange chromatographicmethod: collaborative study", Journal of AOAC International, 80 (1997), 1029–1037.

[37] Frehner,M., Keller,F., Wiemken,A., "Localization of fructan metabolism in the vacuoles isolated from protoplasts of Jerusalem artichoke tubers (Helianthus Tuberosus L.)", Journal of Plant Physiology, 116(1984), 197-208.

[38] Raccuia, S.A., Melilli, M.G., "Seasonal dynamics of biomass, inulin, and water soluble sugars in roots of Cynara cardunculus L.", Field Crops Research, 116(2010), 147–153.

[39]http://biochim-agro.univ-lille1.fr/polysaccharides/co/Contenu_1_1_2.html.

[40]Sutherland,I.W.(1990).BiotechnologyofMicrobialExo polysaccharides.Cambridge UniversityPress. Melbourne.

[41]http://archive.bio.ed.ac.uk/jdeacon/microbes/xanthan.htm (dernière consultation 21 juille2016)

[42]Born, K.,Langendorff, V., Boulenguer, P. (2005). Chapter11 Xanthan in Biopolymers online, Wiley-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA, 259-291.

[43]http://www.cargillfoods.com/na/en/products/hydrocolloids/xanthan-gum/functionality/index.jsp (dernière consultation 21 juillet 206).

[44] Rouy, E. (2003). Formulation d'un gel oxydant à matrice organique applicable à la décontamination nucléaire. Propriétés rhéologiques, acido-basiques et ozonolyse de la matrice, Thèse de Doctorat, Université de Montpellier, p27.

[45] Talukdar, M.M., Kinget, I R. (1997). Comparative stady on xanthan gum and hydroxypropyl methyl cellulose as matrices for controlled-release drug Delivery. II. Drug diffusion in hydrated matrices. International Journal of Pharmaceutics. Vol.151, 99-107.

[46] Melton,L.O.,Mindt,L.,Rees,D.A.,Sanderson,G.R.(1976).Covalentstructureoftheextrac Ellular polysaccharidef r o m Xanthomonas campestris: evidence from partia lhydrolysi studies. Carbohydrate Research, Vol. 46,245-257.

[47] ABDELDAIM ,Anfel .BOUKHEDIMI ,Amina.(2016) « Mise en place d'un hydrogel thermosensible pour la libération prolongée d'un principe actif », mémoire en vue d'obtention du diplôme de magister, Université de Médéa p42.

[48] Terkmane, N., Krea, M., MoulaiMostefa, .(2017) . N.modification et functionnalisation des polymeres en vue de leurs applications dans des formulations aqueuses thèse de Doctorat, Université Dr. YAHIA FARES DE MEDEA, p 91.

[49] G.L. Puleo, G.L., Zulli, F., Piovanelli, M., Giordano, M., Mazzolai, B., Beccai, L., Andreozzi, L., Mechanical and rheological behavior of pNIPAAM crosslinked Macrohydrogel, Reactive & Functional Polymers 73 (2013) 1306–1318

[50]https://fluidennewtonien.jimdo.com/les-fluides/non newtoniens/rh%C3%A9ofluidifiants/.