REPUBLIQUE ALGERIENNE DEMOCRATIQUE ET POPULAIRE

MINISTERE DE L'ENSEIGNEMENT SUPERIEURE ET DE LA RECHERCHE SCIENTIFIQUE

UNIVERSITE DE MEDEA

FACULTE DES SCIENCES



Mémoire

Présenté pour obtenir le diplôme de **Master**

En Chimie

Spécialité :
Chimie Macromoléculaire

Par :

DJELLAKH Saliha

Thème :

Caractérisations physico-chimiques d'un mélange à base de biopolymères

Soutenue publiquement le : 14/06/2018., Devant le jury composé de :

LETTRUCH Hichem	Grade : MAA	U.de MEDEA	Président
YAHOUM Madiha Melha	Grade : MCB	U.de MEDEA	Examinateur
GASMI Sarah Nawel	Grade : MCB	U.de MEDEA	Encadreur

Année universitaire 2017/2018

ملخص :

الهدف من هذا العمل هو تطوير الأفلام القائمة على البوليمر الحيوي. لهذا الغرض ، نحن مهتمون بمزيج البوليمر النموذجي: هيدروكسي بروبيل ميثيل سلولوز (HPMC) والجيلاتين (GLT).

ركز عملنا على تحسين الخصائص من هذه الخلطات. وأظهرت دراسة الكمون الهيدروجيني واللزوجة أنا هيدروكسي بروبيل ميثيل سلولوز والجيلاتين هما بوليمرات بيولوجية متوافقة تمامًا وقابلة للاختلاط. مع خليط من اثنين من البوليمرات الحيوية ، حصلنا على أفلام متجانسة مع النسب الذي تتراوح بين 0.41 و 0.49 ملم اعتمادا على نسب البوليمرات اثنين في الخليط.

الكلمات الرئيسية :هيدروكسي بروبيل ميثيل سلولوز ، جيلاتين ، خليط من بوليمرات حيوية ، الغشاء.

Résumé

L'objectif de ce travail est le développement de films à base de biopolymères. Pour cela nous nous sommes intéressés à des mélanges de polymères : le hydroxypropylméthylcellulose (HPMC) et la gélatine (GLT).

Nos travaux ont donc porté sur l'optimisation des propriétés de ces mélanges. L'étude de pH, de viscosité ont montré que hydroxypropylméthylcellulose et la gélatine sont deux biopolymères parfaitement compatibles et miscibles. Avec le mélange des deux biopolymères, nous avons obtenu des films homogènes avec une épaisseur qui varie entre 0,41 et 0,49 mm selon les proportions des deux polymères dans le mélange.

Mots clés: hydroxypropylméthylcellulose, gélatine, mélange des biopolymères, films.

Abstract

The goal of this work is the development of biopolymer-based films. For this purpose, we are interested in model polymer blends: hydroxypropyl methylcellulose (HPMC) and gelatin (GLT).

Our work focused on the optimization of properties of these mixtures. The study of pH and viscosity showed that hydroxypropyl methylcellulose and gelatin are two perfectly compatible and miscible biopolymers. With the mixture of the two biopolymers, we obtained homogeneous films with a spinner which varies between 0.41 and 0.49 mm depending on the proportions of the two polymers in the mixture.

Key words: hydroxypropyl methylcellulose, gelatin, mixture of biopolymers, films.

Remerciements

Je remercie LE BON DIEU tout puissant Qui m'a donné le courage, la

force et la volonté pour réaliser ce modeste travail.

Je remercie très sincèrement ma promotrice docteur ***Gasmi Sara Nawel*** *pour son dévouement, ses conseils et ses critiques tous au long de l'élaboration de ce mémoire.*

Je remercie pareillement tous les membres du jury qui m'a fait l'honneur d'examiner mon travail.

Je remercie sincèrement tous les enseignants de l'université ***Dr YAHIA FARES*** *de* ***MEDEA*** *en particulier ceux du science de matière qui ont participés à ma formation.*

Enfin, je remercie tous ceux qui ont contribué de prés ou de loin, à la réalisation de ce travail.

Dédicace

J'ais la grande joie de dédier cet humble effort :

A ma très chère mère, qui depuis toujours me donne l'espoir de réussir dans la vie

A ma très chère grand-mère.

A mes frères : Ali, Ismail, Idris.

A Et mes sœurs : Fatima, Zahira, Zineb, cherifa.

A tout ma famille sans exception

A mon fiancé Mohamed.

A mes amis : lamai, Siham, Sara, Souad, Hanane, Fadhila.

A tous ceux qui m'ont aidé durant ma vie universitaire

A toute la promotion d'chimie macromoléculaire.

Saliha

Sommaire

Introduction générale ……...11

Chapitre I Mélanges de polymères.....14

I.1 Généralités.....15

I.1.1 Thermodynamique des mélanges de polymères 15

I.1.2 Développement de la morphologie 18

Chapitre II Système étudié : HPMC/Gélatine.....27

II.1 Les polysaccharides.....28

II.1.1 La cellulose.....28

II.1.2 HPMC (Hydroxypropylméthylecellulose).....31

II.2 Protéines.....33

II.2.1 Constitution des protéines.....33

II.2.2 Conformation des protéines.....33

II.2.3 Le collagène.....35

II.2.4 Du collagène à la gélatine.....35

II.2.5 La gélatine 38

II.2.6 La gélatine en solution.....40

II.2.7 Propriétés technologiques et caractéristiques de la gélatine.....40

Chapitre III Système transdermique 42

III.1 Structure et fonction de la peau 43

III.1.1 Stratum corneum 44

III.1.2 Influence des couches viables 47

III.2 Aspects théoriques de l'absorption cutanée 49

III.2.1 Mécanisme de l'absorption percutanée.....49

III.3 Présentation des dispositifs transdenniques.....49
III.3.1 Définition.....49
III.3.2 Constitution d'un dispositif transdermique.....50
Chapitre IV Partie Expérimentale.....52
IV.1 Introduction.....53
IV.2 Préformulation.....54
IV.2.1 Biopolymères utilisés : Hydroxypropylméthylcellulose (HPMC) 54
IV.2.2 Biopolymères utilisés : Gélatine (GLT).....54
IV.3 Formulation et caractérisation physico-chimique du mélange des biopolymères 58
IV.3.1 Mode opératoire.....58
IV.3.2 Détermination du pH :.....59
IV.3.3 Viscosité.....60
IV.3.4 Etude des propriétés antimicrobienne des solutions de biopolymères : 63
IV.4 Formulation de films à base de mélange de biopolymères.....65
IV.4.1 Formulation des films.....65
IV.4.2 Analyse granulométrique des films.....66
IV.5 Conclusion.....66
Conclusion générale ……68
Références bibliographiques …… 71

Table des figures

Figure I-1 : Représentation du nombre possible d'arrangements. 17

Figure I-2 : Évolution de la morphologie dans un mélange de polymère non miscible en fonction de la proportion d'un polymère par rapport à l'autre. 19

Figure I-3 : Morphologie (a) d'inclusions sphériques, (b) ellipsoïdales, (c) fibrillaires. 19

Figure I-4 : Mécanisme proposé par Scott et Macosko concernant le développement de la morphologie dans les mélanges polymères dans sa phase initiale. 20

Figure I-5 : Schéma décrivant l'évolution de la morphologie du mélange pendant l'étape de mélangeage de deux polymères immiscibles dans un mélangeur interne. 21

Figure I-6 : Courbe de Grace décrivant l'évolution du nombre capillaire (Ca) en fonction du rapport des viscosités (p). 23

Figure I-7 : Évolution de la déformation normalisée de gouttelettes en fonction de tan δ 25

Figure I-8 : Évolution de la déformation normalisée de gouttelettes. Avant le point de gel : en fonction du rapport des viscosités en cisaillement. Après le point de gel : en fonction du module à l'équilibre (Ge). 25

Figure I-9 : Nombres capillaires critiques en fonction du rapport de viscosité pour les gouttelettes d'amidon (points) et pour un fluide newtonien basé sur l'approche de De Bruijn (pointillés). 26

Figure II-1 : Représentation moléculaire des organismes végétaux 29

Figure II-2 : Schéma représentatif des différentes structures d'une protéine .. 34

Figure II-3 : La triple hélice de collagène 35

Figure II-4 :Procédé de fabrication de la gélatine. 38

Figure III-1 : Représentation schématique de l'administration à visée topique ou transdermique d'un principe actif. 43

Figure III-2 : Représentation des différentes couches de la peau et des principaux mécanismes et passages intervenant dans la pénétration cutanée.....44

Figure IV-1 : Structure chimique de l'hydroxypropylméthylcellulose (HPMC). 54

Figure IV-2 : Spectre FTIR d'hydroxypropylméthylcellulose (HPMC).....57

Figure IV-3 : Spectre FTIR de la gélatine (GLT) 58

Figure IV-4 : pH-mètre (Sartorius) 60

Figure IV-5 : Viscosimètre (SNB-1) Digital Display Viscometer.....62

Figure IV-6 : Variation de la viscosité en fonction de la vitesse de cisaillement des différentes solutions HPMC/GLT. 62

Figure IV-7 : Représentation schématique du mécanisme de formation des films 65

Figure IV-8 : les films HPMC /GLT.....65

Liste des tableaux

Tableau IV-1 : Matériels utilisés 53

Tableau IV-2 : Ratios des deux biopolymères dans les différentes formules .. 59

Tableau IV-3 : Résultats des mesures du pH des solutions d'HPMC/ GLT 60

Tableau IV-4 : Résultats des tests antimicrobiens des différentes formules étudiées 64

Tableau IV-5 **:** Epaisseurs obtenues des différentes formules 66

Liste des abréviations et des symboles

Dans ce manuscrit nous avons utilisé les abréviations et les symboles suivants :

Les abréviations

CMC : Carboxyméthyl cellulose sodique.

Ca : nombre capillaire

DIA : drug in adhesive

D : diamètre de goutte

EVA : l'éthylène et acétate de vinyle

GLT : gélatine

HPMC : hydroxypropylméthyle cellulose

HPC : Hydroxypropyl cellulose

HEC : Hydroxyéthyl Cellulose

HDPE : polyéthylène haute densité

IP : indice de polydispersité

MEC : Méthylméthyl cellulose

$\mathbf{M_w}$: masse moléculaire moyenne en masse

$\mathbf{M_n}$ **:** masse moléculaire moyenne en nombre

PDMS : poly (diméthyle siloxane)

PCV : polychlorure de vinyle

PMMA : poly (méthyl méthacrylate)

PS : polystyrène

PC/PS, PS/HDPE et PS : polycarbonate

PP : polypropylène

R : rayon de la phase dispersée

$\mathbf{T_f}$: température de fusion en kalven (K)

Les symboles

$\mathbf{\Delta H_M}$: enthalpie d'interaction en joul (J)

$\mathbf{\Delta G_M}$: enthalpie libre de mélange en kj

ΔS_{comb} : entropie combinatoire en joul par kilven ($J.K^{-1}$)

ΔV : compressibilité en mètre cube m^3

Φ : fraction volumique

Φ_d : fraction volumique de la phase dispersée

Φm : fraction volumique de matrice

X : paramètre d'interaction de florg

N_a **et** N_b : degré de polymérisation Sant unité

P : rapport de viscosité

η_d : viscosité de phase dispersée en la poise (P) (CGS) le pascal seconde (Pa.s) (MKSA) ou le Poiseuille (Pl)

η_m : viscosité de matrice en la poise (P) (CGS) le pascal seconde (Pa.s) (MKSA) ou le Poiseuille (Pl)

γ_{12} : tension interfaciale en $\mathbf{N.m^{-1}}$ qui est équivalent aux **(**$\mathbf{J.m^{-2}}$**)** ou **(dyne/cm).**

$\dot{\gamma}$: vitesse cisaillement en inverse d'un temps (s^{-1}).

Introduction générale

L'application d'un médicament sur la peau a pour but le plus souvent la recherche d'un effet superficiel pour le traitement d'affections cutanées locales, ceci évitant les effets indésirables d'un traitement systémique.

Ce domaine thérapeutique bénéficie de nombreuses formes topiques de mieux en mieux conçues pour une bonne tolérance cutanée et une bonne conservation. La voie dermique a, néanmoins, plusieurs limites qui sont dues principalement aux excellentes propriétés de barrière de la peau et en particulier de sa couche superficielle, le stratum corneum. Elle pennet cependant, dans certaines conditions, d'exercer une activité en profondeur voire générale.

L'arrivée de nouveaux matériaux, en particulier dans le domaine des polymères, a contribué au développement de ce concept: l'administration par voie transdermique. Il s'agit alors, pour obtenir une action systémique, de faire pénétrer un principe actif dans l'organisme à travers la peau saine. Cette application offre certains avantages en évitant les problèmes liés aux voies orale et parentérale.

Ce secteur a connu la plus grosse explosion ces vingt dernières années : plusieurs générations de patchs se sont succédées, les premiers étant une simple évolution des formes conventionnelles. Aujourd'hui, différents dispositifs transdermiques sont fréquemment utilisés pour l'administration de principes actifs comme la trinitrine, la scopolamine, l'estradiol ou la nicotine... Ces systèmes connaissent un intérêt grandissant principalement dû à leur confort d'utilisation, notamment pour les principes actifs à administrer au long cours. Certains peuvent délivrer au cours du temps une dose constante et programmée de principe actif, alors que les formes topiques classiques délivrent le principe actif à un taux décroissant en fonction du temps.

Les récents progrès scientifiques et techniques ont permis une meilleure connaissance des mécanismes d'absorption cutanée, une mise au point de nouveaux excipients et de nouveaux matériels de fabrication et de contrôle. Les systèmes transdermiques sont de plus en plus confortables, plus petits, capables de libérer des quantités plus importantes de principes actifs tout en respectant la peau pendant la durée du traitement. L'objectif est également d'administrer des molécules plus grosses, à priori incapables de traverser la barrière de la peau.[43]

La compétition étant de plus en plus grande sur le marché pharmaceutique, il est indispensable d'évaluer et de maîtriser les critères de conception, aussi bien des formes conventionnelles que des formes nouvelles.

Le succès est la satisfaction et l'observance du patient, ainsi que la combinaison d'un bon médicament dans une bonne formule, ceci réalisé dans les bonnes pratiques de fabrication.

Cette étude présente l'évolution globale entre les formes topiques et les formes transdermiques.

Dans un premier temps, nous ferons un rappel les mélages des polymères leur thermodynamique ainsi que leur morphologie.

Puis, nous présentons le système choisi pour réaliser cette étude. Notre choix s'est porté sur un système à base de biopolymères de ntaures différentes : le premier est un polysaccharide natures , linéaire et largement étudié: le hydroxypropylméthylcellulose (HPMC). Le deuxième est une protéine qui est la gélatine (GLT) qui est connue par sa thermoreversibilité et qui est très utilisée dans le domaine agroalimentaire.

Par la suite, nous ferons un rappel de la structure de la peau et des particularités de l'administration à travers celle-ci. Puis, pour les formes topiques classiques d'une part et les systèmes transdermiques d'autre part.

Enfin, nous présentons une partie expérimentale qui est subdivisée en deux (02) parties :

1. **Préformulation :** Cette partie du travail traite la caractérisation physico-chimique des matières premières utilisées à savoir les biopolymères : hydroxypropylméthylcellulose (HPMC) et la gélatine (GLT)
2. **Formulation et caractérisation des films :** cette partie du travail expérimental a pour objectif la caractérisation physico-chimique du mélange des deux biopolymères et la mise au point de la formulation des films à base d'HPMC et de la GLT.

Chapitre I

Mélanges de polymères

I.1 Généralités

Le mélange de polymères s'est révélé être une méthode alternative importante et utile dans l'optique de développer de nouveaux matériaux ayant des propriétés améliorées.

L'optimisation des propriétés difficile à obtenir avec un homopolymère ou un copolymère peut être obtenue grâce aux mélanges de polymères créant une synergie des propriétés des différents polymères mélangés. La plupart des polymères étant immiscibles entre eux, il est important de porter une attention particulière au développement de la morphologie au cours du procédé de mise en œuvre car c'est de celle-ci que vont dépendre les propriétés finales du matériau. D'une manière générale, deux polymères de natures chimiques différentes sont non miscibles entre eux. La miscibilité entre deux polymères peut être prédite grâce à la thermodynamique.

I.1.1 Thermodynamique des mélanges de polymères

D'une manière générale, la thermodynamique nous permet de calculer l'enthalpie libre de mélange par la relation suivante :

$$\Delta G_M = \Delta H_M - T\Delta S_{comb} \qquad \text{Equation (I.1)}$$

Avec :

ΔH_M : correspond à une enthalpie d'interaction : c'est la partie énergétique liée aux interactions.

ΔS_{comb} : correspond à l'entropie combinatoire : c'est la partie liée aux conformations et au désordre. Pour que le mélange ait une chance d'être miscible, il faut que l'enthalpie libre de mélange soit négative (ΔG_M<0). L'enthalpie libre ΔG est une fonction d'état thermodynamique qui, en tant que telle, rend compte de l'état dans lequel se trouve le système constitué par les deux polymères mélangés. C'est une condition nécessaire mais pas suffisante car le mélange peut être immiscible (séparation de phase) bien que l'enthalpie libre de mélange soit négative dans tout le domaine de composition.

D'après les principes de la thermodynamique, c'est la valeur de ΔG qui nous renseigne sur la stabilité du mélange [1]. Si ΔG < 0, le mélange est stable, mais très

rares sont les cas où cette condition est satisfaite entraînant le fait que la grande majorité des mélanges de polymères sont non miscibles. On peut rencontrer ces rares cas lorsqu'il existe des interactions préférentielles entre les polymères mélangés qui rendent la dispersion de l'un dans l'autre stable ; ce peut être par exemple des liaisons hydrogènes, qui permettent aux chaînes macromoléculaires en présence de s'organiser dans un pseudo-réseau.

Dans les autres cas, il faut essayer de rendre ΔG aussi faible que possible, voire négatif. C'est en général difficile, car ΔG étant lié à la structure chimique, les polymères de nature différente ont plus souvent tendance à se repousser qu'à s'attirer. Une autre solution est de placer les polymères dans un état hors équilibre. Pour cela, on peut procéder à un mélange mécanique. On peut ainsi parvenir à disperser des polymères et on peut figer la dispersion par trempe du matériau. On peut aussi jouer sur la valeur de l'enthalpie ΔH qui regroupe l'ensemble des forces internes d'attraction ou de répulsion qui peuvent exister, liées à la structure chimique et à la polarité des chaînes. [2]

Par rapport à un volume de référence, plus les molécules seront petites, plus le nombre d'arrangements possibles sera grand et plus ΔS sera élevé. Donc, plus la longueur des chaînes sera grande, plus ΔS sera faible et plus la possibilité d'avoir $\Delta G<0$ sera faible. On trouve donc ici l'explication thermodynamique aux problèmes d'immiscibilité de nombreux polymères.

Il est possible de calculer l'énergie libre de mélange grâce à la théorie de FloryHuggins, en émettant quelques hypothèses simplificatrices :

1. les chaînes sont isomoléculaires Hypothèse de champ moyen (sans solvant et degré de polymérisation de A (N_A) égal à celui de B (N_B))
2. les chaînes sont idéales. Elles sont placées dans le réseau selon une marche au hasard et on considère qu'il n'y a pas de volume exclu.
3. les fluctuations de concentrations sont négligeables. La probabilité d'avoir un motif A à côté d'un B correspond à la composition globale.
4. la compressibilité est négligeable ($\Delta V = 0$) (La fraction volumique de motif ϕ_i est égale à la fraction molaire) [1]

5. l'interaction effective $KT\ \chi = \frac{\Delta H}{\varphi_A \varphi_B}$ est constante

Avec : χ: paramètre d'interaction de Flory, k: la constante de Boltzmann et T: la température en kelvin. Cette approximation est bonne lorsque qu'il n'y a que des forces de Van der Waals.

Comme indiquée dans la Figure I-1, pour un mélange de polymères A et B, l'entropie peut s'exprimer de la façon suivante :

$$\Delta S = -K\left(n_A Ln\varphi_A + n_B Ln\varphi_B\right) \qquad \text{Equation (I.2)}$$

Avec k la constante de Boltzmann, n_A et n_B le nombre de molécules de A et B, N_A et N_B le degré de polymérisation de A et B et $\varphi_i = \frac{n_i N_i}{n_A N_A + n_B N_B}$. Equation (I.3)

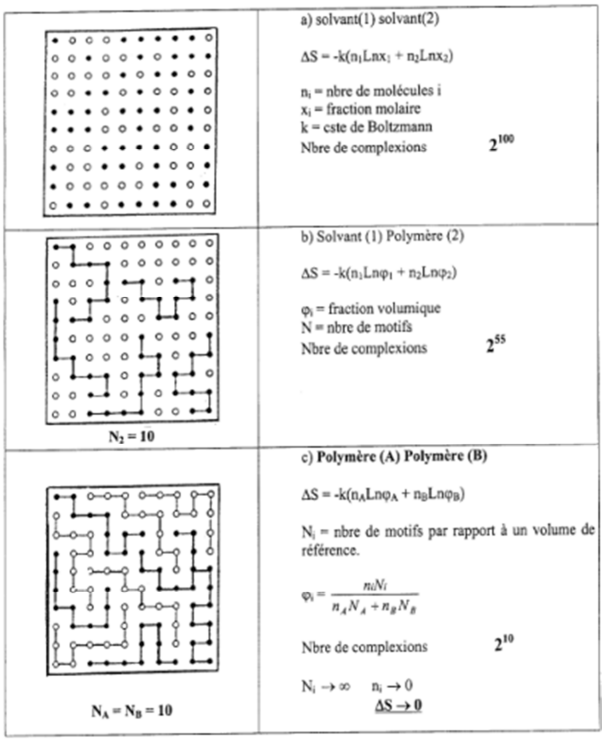


Figure I-1 : Représentation du nombre possible d'arrangements.[4]

En admettant que seuls les motifs voisins interagissent, l'enthalpie peut être exprimée de la façon suivante :

$$\Delta H = KT\chi\varphi_A\varphi_B \qquad \text{Equation (I.4)}$$

Avec : χ le paramètre d'interaction de Flory.

L'enthalpie libre de mélange par site en tenant compte de l'entropie et de l'enthalpie exprimé ci-dessus peut donc s'écrire :

$$\Delta G = KT\left(\frac{\varphi_A}{N_A} Ln\varphi_A + \frac{\varphi_B}{N_B} Ln\varphi_B + \chi\varphi_A\varphi_B\right) \qquad \text{Equation (I.5)}$$

On peut donc conclure que pour avoir une enthalpie libre négative, il faut que le paramètre d'interaction de Flory soit négatif ou très faible. L'estimation de la valeur de ce paramètre pour un mélange de deux polymères pourrait donner une idée de l'affinité entre ces deux polymères : des interactions faibles entrainent une augmentation de χ. A l'inverse, une valeur de χ faible indique que les deux polymères présentent des interactions préférentielles favorisant la miscibilité.

De la théorie de Flory-Huggins, on peut tirer des paramètres recouvrant différentes notions cependant relativement voisines. Ces différents paramètres permettent d'aboutir à l'expression de tensions de surface propres à chaque polymère, à partir desquelles on se ramènera à l'expression de tensions interfaciales responsables de la morphologie et de la cohésion du mélange final.

I.1.2 Développement de la morphologie

Lors d'un mélange de deux polymères non miscibles, on assiste à la formation d'un système multiphasé dont les propriétés physiques vont dépendre de la répartition des phases. Ainsi en fonction de la proportion de chaque polymère, on peut obtenir deux types de morphologie. En considérant deux polymères, lorsqu'un des polymères sera fortement majoritaire, on obtiendra alors une phase continue de ce polymère dans lequel le second polymère minoritaire formera la phase dispersée. On parlera alors de morphologie nodulaire. Lorsque la quantité du polymère minoritaire est augmentée, on a accroissement de son volume jusqu'à percolation des deux phases. On obtient ainsi une morphologie cocontinue dans laquelle les deux phases se sont rejointes en une phase unique et continue. La co-continuité peut être partielle dans le cas où quelques nodules subsistent ou totale dans le cas où tous les nodules ont fusionné avec la phase continue. Ce phénomène d'évolution de la morphologie en fonction de la proportion d'un polymère en fonction d'un autre est schématisé dans la Figure I-2.[3]

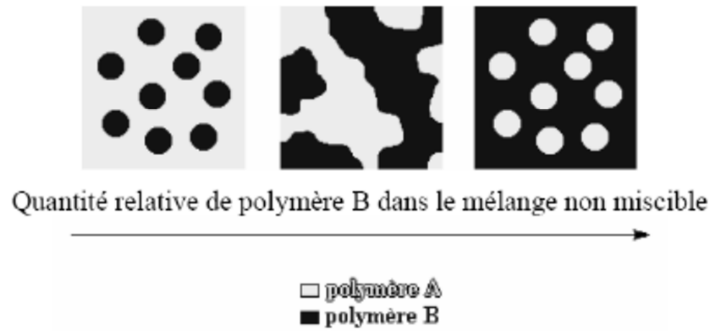


Figure I-2 : Évolution de la morphologie dans un mélange de polymère non miscible en fonction de la proportion d'un polymère par rapport à l'autre.

Comme on peut le voir sur la Figure I-3, selon les conditions de mélangeage de l'ensemble (inclusions+matrice), les inclusions peuvent prendre une forme sphérique, ellipsoïdale ou bien fibrillaire.

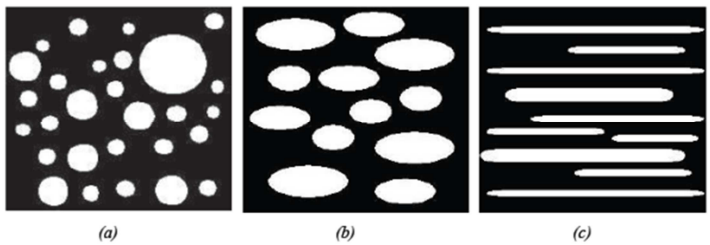


Figure I-3 : Morphologie (a) d'inclusions sphériques, (b) ellipsoïdales, (c) fibrillaires.

Pendant l'étape de mise en œuvre des mélanges de polymères, plusieurs paramètres critiques entrent en jeu dans la détermination de la taille finale et la distribution de taille de la phase minoritaire tels que : la composition, la tension interfaciale, le ratio de viscosité des phases et les conditions de mise en œuvre tels que le temps de mélangeage, la vitesse des rotors ou de vis et le type de mélangeur. En 1995, Scott et Macosko [2] ont proposé un mécanisme concernant le développement de la morphologie dans les mélanges de polymères non miscibles pendant les étapes initiales de mélange. Comme on peut le voir sur la Figure I-4, il y a tout d'abord la formation de feuilles ou de rubans de la phase dispersée dans la matrice, qui sont extirpés d'une grande masse de phase dispersée. Le mécanisme de formation de feuille ou ruban n'est pas très clair. Deux explications seraient plausibles : ils pourraient être formés et tirés dans le champ d'écoulement dans le mélangeur ou ils pourraient se former lorsqu'une grande partie de la phase dispersée serait traînée sur une surface chaude telles que : la paroi du mélangeur, le rotor ou une particule de

polymère plus chaude. En raison des effets d'écoulement et de la tension interfaciale, ces feuilles sont instables entraînant la formation de trous remplis de matrice. Lorsque ces feuilles ou rubans atteignent une taille et une concentration suffisantes, une structure fragile de type dentelle se forme et commence à se briser en morceaux de formes irrégulières dus à l'écoulement et aux forces interfaciales. Ces morceaux sont approximativement du même diamètre que les particules générées dans le mélange sur des longs temps de mélangeage. Enfin ces morceaux continuent à se briser jusqu'à ce que toutes les particules deviennent pratiquement sphériques.[3]

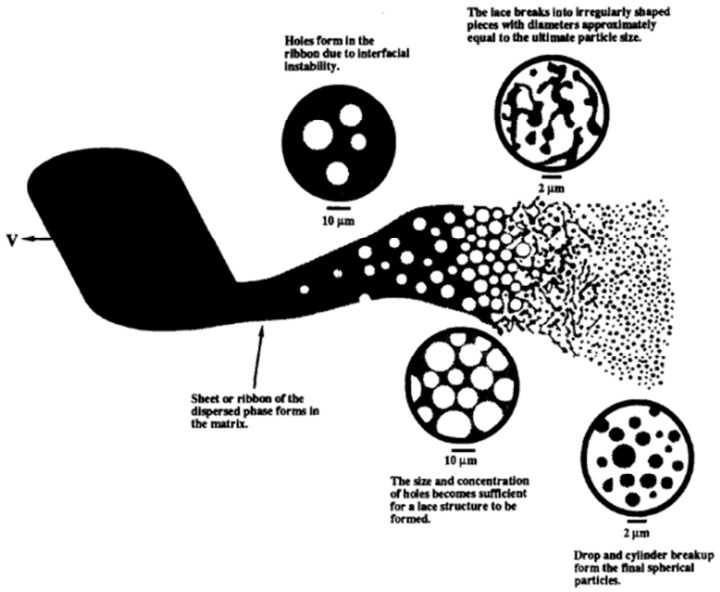


Figure I-4 : Mécanisme proposé par Scott et Macosko concernant le développement de la morphologie dans les mélanges polymères dans sa phase initiale [3].

Lee et al. [4,5] ont mené deux études concernant l'évolution de la morphologie de mélange de polymères durant l'étape de mélangeage dans un mélangeur interne et en extrudeuse bi-vis. Ces deux techniques de mélange sont les plus employées en laboratoire pour la réalisation de mélanges de polymères. Dans leur première étude, concernant l'évolution de la morphologie en mélangeur interne, ils ont étudié cinq mélanges : nylon6/polyéthylène haute densité (HDPE), poly(méthyl méthacrylate) (PMMA)/polystyrène (PS), polycarbonate (PC)/PS, PS/HDPE et PS/polypropylène (PP). Les observations d'évolution de la morphologie basée sur l'étude qu'ils ont réalisé sont résumées dans la figure 18 cidessous. En référence à la Figure I-5, la

température de fusion (T_f) des constituants du mélange joue un rôle important dans l'évolution de la morphologie. Lorsque que la température de mélange est comprise entre les températures de fusion des deux composants ($T_{f,A} < T < T_{f,B}$), alors le composant A forme la matrice dans laquelle le composant B toujours dans l'état solide est en suspension. Lorsque $T > T_{f,A} > T_{f,B}$, on obtient une matrice constituée du polymère A et de gouttelettes de polymère B dispersées dans la matrice. A cette température, si la viscosité du composant B est inférieure à celle du composant A et/ou le composant B est majoritaire, une inversion de phase peut avoir lieu ayant le composant B comme phase continue et le composant A comme phase dispersée. Cette inversion de phase passe par une morphologie co-continue.

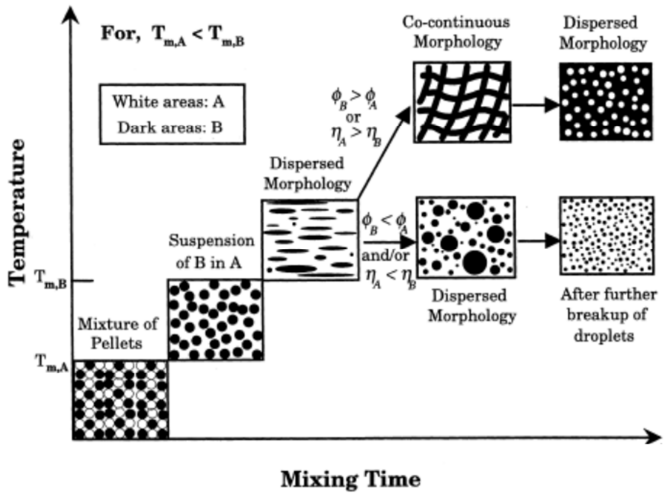


Figure I-5 : Schéma décrivant l'évolution de la morphologie du mélange pendant l'étape de mélangeage de deux polymères immiscibles dans un mélangeur interne [6].

Il a été démontré que durant l'étape de mélange de polymères fondus en mélangeur interne, la morphologie de mélanges binaires de polymères immiscibles dépend parmi de nombreux facteurs de : la température de mélange relative à la température de fusion de polymère cristallin, la vitesse de rotation des pales (l'intensité de mélange), la durée de mélange, le rapport de viscosités des constituants et de la composition du mélange. Similairement à leur première étude, ils ont montré que l'évolution de la morphologie durant l'étape de mélange en extrudeuse bi-vis dépendait également de : la température de fusion des constituants du mélange, de la durée de mélange (et donc du temps de séjour), de la vitesse de vis, du rapport de viscosité et de la composition du mélange.

D'un point de vue plus quantitatif, la formation de la phase dispersée est gouvernée par deux nombres adimensionnels introduits par Taylor [7,8] lors de l'étude d'une goutte newtonienne en cisaillement simple: le ratio de viscosité (p) de la phase dispersée (η_d) et de la matrice (η_m) :

$$p = \eta_d/\eta_m \qquad \text{Equation (I.6)}$$

Et le nombre capillaire Ca :

$$Ca = \frac{\dot{\gamma}\eta_m D}{2\gamma_{12}} \qquad \text{Equation (I.7)}$$

Où $\dot{\gamma}$ correspond à la vitesse de cisaillement, η_m à la viscosité de la matrice, D au diamètre de la goutte et γ_{12} à la tension interfaciale. Pour un écoulement en cisaillement simple, Taylor a compensé les forces interfaciales et les forces de cisaillement pour obtenir une relation décrivant la taille maximale de goutte qui peut être stable :

$$D = \frac{4\gamma_{12}(p+1)}{\dot{\gamma}\eta_m\left(\frac{19}{4}p+4\right)} \qquad \text{Equation (I.8)}$$

Cette relation est valide pour de petites déformations dans des fluides newtoniens et prédit qu'il ne peut y avoir de rupture de goutte pour p > 2,5. Dans le cas d'un écoulement élongationnel, les expériences et la théorie prédisent un abaissement du nombre capillaire critique comparé à un écoulement en cisaillement simple. Grace [9] en 1982, a réalisé des travaux relativement importants concernant la rupture de gouttes newtoniennes en cisaillement simple et en écoulement élongationnel. Comme on peut le voir sur la Figure I-6, représentant l'évolution du nombre capillaire en fonction du rapport des viscosités, en écoulement sous cisaillement simple la rupture n'est plus possible pour un rapport de viscosité égale à 4.

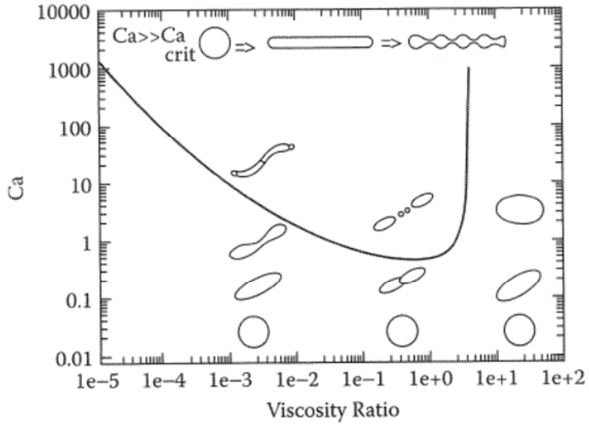


Figure I-6 : Courbe de Grace décrivant l'évolution du nombre capillaire (Ca) en fonction du rapport des viscosités (p) [9].

De Bruijn [10] par la suite a déterminé une expression empirique (équation (I.8)) permettant le calcul de la valeur du nombre capillaire critique (Ca_{crit}) à partir du rapport des viscosités du mélange considéré :

$$Log\ (Ca_{crit}) = -0{,}506 - 0{,}0994\ Log(p) + 0{,}124(Log(p))^2 - \frac{0{,}0115}{Log(p) - 0{,}6107} \quad \text{Equation (I.9)}$$

L'effet du rapport de viscosité sur la taille de goutte a également été étudié sur des mélanges à l'état fondu [11]. Ainsi Wu [12] a étudié la formation de la phase dispersée dans des mélanges incompatibles durant la mise en oeuvre avec une extrudeuse bi-vis co-rotative en utilisant le nylon et un polyester comme matrice et des caoutchoucs ethylène-propylène comme phases dispersées. En corrélant le nombre capillaire (Ca) et le rapport des viscosités (p), il a déterminé une expression empirique pour calculer le rayon de gouttelette de la phase dispersée :

$$R = \frac{4\gamma_{12}}{\dot{\gamma}\eta_m}\left[\frac{\eta_d}{\eta_m}\right]^{\pm 0{,}84} \quad \text{Equation (I.10)}$$

Où η_d et η_m représentent la viscosité de la phase dispersée et de la matrice respectivement, $\dot{\gamma}$ la vitesse de cisaillement, γ_{12} la tension interfaciale et R le rayon de la phase dispersée. Le signe positif de l'exposant est employé lorsque le rapport de viscosité est supérieur à 1 et négatif lorsque le rapport est inférieur à 1. Serpe et al. [13] ont modifié cette relation afin de prendre en compte les fractions volumiques de chaque constituant et de la coalescence des gouttelettes :

$$R = \frac{\gamma_{12}}{\dot{\gamma}\eta_m}\frac{(\eta_d/\eta_m)^{\pm 0,84}}{\left[1-4\left(\varphi_d\varphi_m\right)^{0,8}\right]}$$ Equation (I.11 j)

Où φ_d et φ_m représentent la fraction volumique de la phase dispersée et de la matrice respectivement. L'ajout d'un facteur dépendant de la composition du mélange permet de tenir compte de l'augmentation de la probabilité des collisions avec l'augmentation du volume de la phase dispersée. Ainsi, à concentration importante de la phase minoritaire, la taille des particules dépend d'un équilibre entre coalescence et rupture. En concentration diluée, l'équation (I.10) rejoint celle de Wu et prédit que la rupture est le phénomène dominant.

Ces modèles ont été validés de nombreuses fois pour des mélanges de polymères ayant des comportements rhéologiques classiques. Cependant l'amidon ne présente pas un comportement viscoélastique classique de type Maxwell que l'on peut rencontrer dans la plupart des polymères thermoplastiques, mais ressemble davantage à celui de polymères réticulés ou à celui d'un PolyChlorure de Vinyle (PVC) caractérisé par un module élastique supérieur au module visqueux sur toute la gamme de fréquence. Ainsi, des études plus récentes dévouées à la déformation de gouttelettes ayant un comportement complexe ont montré que ces systèmes obéissent aux règles générales de déformation en supposant que le rapport des viscosités correspond au rapport des viscosités en cisaillement. Par exemple, Deyrail et al. [14] ont montré que dans un mélange immiscible de polymères (copolymère réticulé d'éthylène et d'acétate de vinyle (EVA) dispersé dans une matrice de poly(diméthyle siloxane) (PDMS)), même juste après le point de gel, une gouttelette solide viscoélastique peut être déformée et suit la règle standard pour un rapport de viscosité donné à une vitesse de cisaillement spécifique.

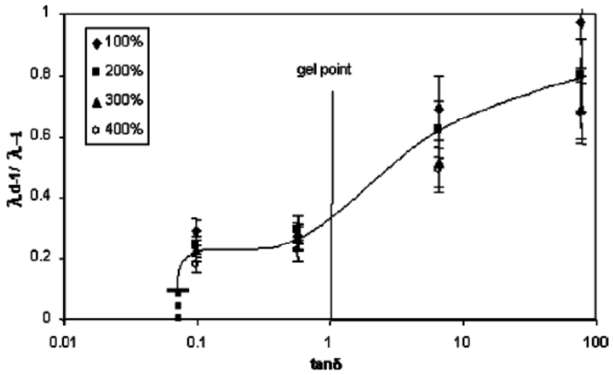


Figure I-7 : Évolution de la déformation normalisée de gouttelettes en fonction de tan δ [14].

Comme on peut le voir sur la Figure I-7ci-dessus représentant l'évolution de la déformation normalisée de gouttelettes (λ_d-1/λ–1) en fonction de tan δ, les auteurs ont mis en évidence qu'il n'y avait pas d'effet majeur sur la déformation de gouttelettes au niveau du point de gel. Une diminution drastique de la déformabilité a été observée seulement pour une valeur de tan δ inférieur ou égale à 0.07 correspondant à une fraction de polymère insoluble de 85%. Dans la Figure I-8 ci-dessous, représentant l'évolution de la déformation en fonction du rapport des viscosités en cisaillement avant le point de gel, et en fonction du module à l'équilibre après le point de gel, il a été démontré que comme précédemment il n'y avait pas de changement près du point de gel. Les auteurs ont également observé qu'avant le point de gel, le modèle de Taylor était en accord avec les résultats expérimentaux.

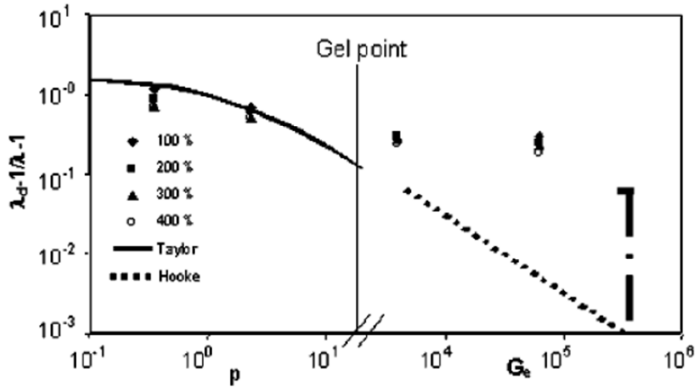


Figure I-8 : Évolution de la déformation normalisée de gouttelettes. Avant le point de gel : en fonction du rapport des viscosités en cisaillement. Après le point de gel : en fonction du module à l'équilibre (Ge) [14].

Desse et al. [15,16] ont pour leur part étudié la déformation et la rupture de gouttelette sous cisaillement de suspension de granules d'amidon dans une matrice de PDMS. Il a été montré que la variation du nombre capillaire critique en fonction du rapport de viscosité évoluait de la même façon comparé à celle de gouttelettes Newtoniennes mais été décalée vers des valeurs de rapport de viscosités plus basses d'environ deux décades, comme on peut le voir sur la Figure I-9 ci-dessous. Ainsi la limite supérieure du rapport de viscosité pour la rupture d'une gouttelette en suspension (p ~ 0,1) est très inférieure à celle d'une gouttelette fluide (p= 3,5 – 4). L'hypothèse vient du fait que, dû à la friction interparticules, les contraintes internes dans la gouttelette sont plus faibles comparées à la contrainte moyenne appliquée.

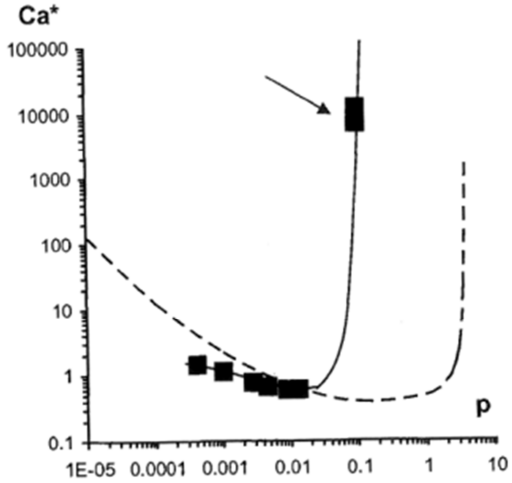


Figure I-9 : Nombres capillaires critiques en fonction du rapport de viscosité pour les gouttelettes d'amidon (points) et pour un fluide newtonien basé sur l'approche de De Bruijn (pointillés) [16].

Il a également été démontré que les propriétés élastiques de la suspension étaient gouvernées par la déformabilité des granules d'amidon et non pas par la réponse élastique des macromolécules en solution. La rupture des gouttelettes en suspension provoquée par le cisaillement ne dépend pas uniquement des paramètres classiques que sont le nombre capillaire et le rapport de viscosité, mais aussi des interactions des particules, de leurs déformabilités, leurs orientations et leurs réorganisations dans l'écoulement ainsi que de leurs tailles, leurs formes, leurs nombres et la polydispersité.

Chapitre II

Système étudié : HPMC/Gélatine

II.1 Les polysaccharides

Les polysaccharides sont des macromolécules constituées d'un très grand nombre de monosaccharides liés entre eux par des liaisons glycosidiques. La longueur de la chaine, le nombre et le type d'unités constitutifs influent sur les propriétés fonctionnelles comme la viscosité, la capacité de rétention d'eau et la réticulation [17]. On distingue :

Les homo-polysaccharides dans lesquels le même résidu de sucre est répété des centaines ou des milliers de fois, conduisant à des macromolécules de masse moléculaire importante (104 à 106) et qui portent des noms qui dérivent de leur sucre constitutif [18].

- Les hétéro-polysaccharides présentent 2 ou plusieurs types de monosaccharides.

Les polysaccharides peuvent être classés selon leurs origine (animale ou végétale) ; leur nature soit de réserve (comme l'amidon) ou structurale (comme la cellulose) ; la présence d'amidon (polysaccharides non amylacés PNA ou amylacés) ; leurs solubilités dans l'eau ou leurs digestion dans le système gastro-intestinal humain [19,20].

Les polysaccharides sont utilisés comme épaississants, stabilisants, agents de suspension, agents gélifiants, agents filmogènes, agents d'aération, floculants, liants, émulsifiants, lubrifiants, agents texturants et de structuration [21].

Les polysaccharides sont principalement utilisés pour épaissir de l'eau en gel et sont souvent classés en deux groupes : épaississants et gélifiants [22].

II.1.1 La cellulose

Les macromolécules de cellulose associées forment des micro-fibrilles, qui elles-mêmes associées en couches, forment les parois des fibres végétales. Cela est renforcé par l'établissement de liaisons hydrogènes entre les molécules de glucose des différentes chaînes [23].

La cellulose est le principal constituant du bois, elle se situe dans la membrane cytoplasmique des cellules comme représentée dans la Figure II-1.

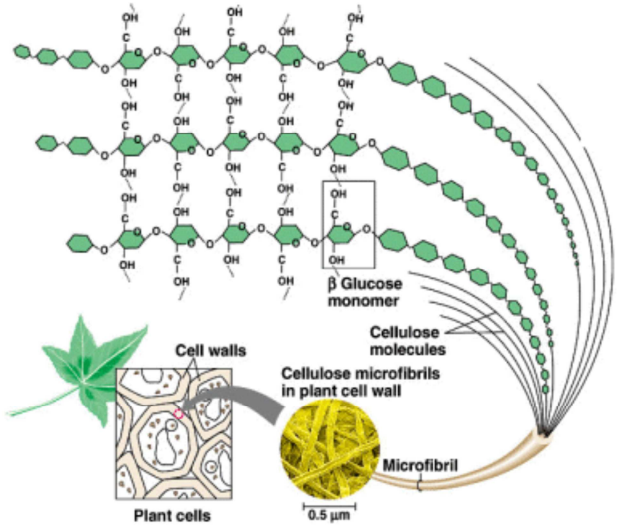


Figure II-1 : Représentation moléculaire des organismes végétaux
Organisation des molécules de la cellulose [24]

La cellulose est un polymère correspondant à la combinaison de plusieurs molécules de glucose, liées entre elles. Les différents monomères de glucose sont liés entre eux par des liaisons bêta 1-4, conduisant à une structure linéaire.

Les polymères de celluloses s'associent entre eux par des liaisons intermoléculaires de type liaison hydrogène (pont hydrogène), lui conférant ainsi une structure fibrillaire. A l'état natif, les chaines de la cellulose s'organisent sous forme de micro-fibrilles qui s'agglomèrent à leur tour dans les macro-fibrilles pour donner enfin la fibre de cellulose.

Les différents types de cellulose utilisés sont obtenus par traitement mécanique ou chimique de la cellulose native (cellulose I). Le traitement mécanique et chimique à l'acide chlorhydrique aboutit à la cellulose en poudre et à la cellulose microcristalline [25].

En raison de la présence des groupements hydroxyle sur chaque motif constituant le polymère de la cellulose et par leur facile accessibilité, il y a possibilité de création de liaisons hydrogènes intra- et inter- moléculaires donnant ainsi aux

celluloses une tendance a s'agréger pour former des arrangements cristallins très ordonnés [25].

Par traitement chimique de la cellulose native (I), on aboutit à trois autres structures cristallines, la cellulose II, la cellulose III et la cellulose IV [25].

II.1.1.1 Les dérivés de la cellulose

La cellulose est un homopolymère composé d'unités de D-glucose liées entre elles par des liaisons β-1,4. Les polymères de la cellulose ont une forte tendance à s'agréger et a s'associent entre eux par de fortes liaisons intermoléculaires de type hydrogène entre les groupements hydroxyles (-OH). Ce qui pousse les chaînes à se regrouper en formant des structures cristallines donnant ainsi aux fibres de celluloses la bonne ténacité et l'insolubilité dans l'eau et dans la plupart des solvants.

Une solution pour améliorer la solubilité de ces polymères est de substituer les atomes d'hydrogènes des groupements hydroxyls par des radicaux (–R) qui vont interférer avec les liaisons hydrogènes. Ces radicaux dans le cas l'éthérification peuvent être des groupements methoxy ($-CH_3$) et/ou hydroxypropoxy ($-CH_2CH(CH_3)-OH$).

Donc, on peut amplifier et changer les propriétés de ces polymères par modification chimiques, les groupements hydroxyles vont réagir avec différents composés pour donner les dérivés de cellulose aux propriétés propres [26].

II.1.1.2 Principales familles de dérivés cellulosiques

Ce sont les esters et les éthers. Les esters de celluloses sont obtenus par estérification de la cellulose ; on peut noter comme exemple l'acétate de cellulose.

Les éthers de cellulose quand à eux sont obtenus par éthérification. En fonction du groupement éther, on distingue les éthers de celluloses insolubles dans l'eau comme l'éthylcellulose et les éthers de cellulose solubles dans l'eau, comme exemple l'acétate de cellulose.

Les éthers de cellulose quand à eux sont obtenus par éthérification. En fonction du groupement éther, on distingue les éthers de celluloses insolubles dans l'eau comme l'éthylcellulose et les éthers de cellulose solubles dans l'eau, comme :

- CMC (Carboxyméthylcellulose, carboxyméthylcellulose sodique),
- MC (Méthylcellulose),
- HPC (Hydroxypropylcellulose),
- MEC (Méthylméthylcellulose),
- HPMC (Hydroxypropylmethylcellulose),
- HEC (Hydroxyéthyl Cellulose)

Les dérivés de cellulose sont généralement produits en différentes qualités qui se distinguent par leur degré de substitution et de polymérisation [27].

II.1.2 HPMC (Hydroxypropylméthylecellulose)

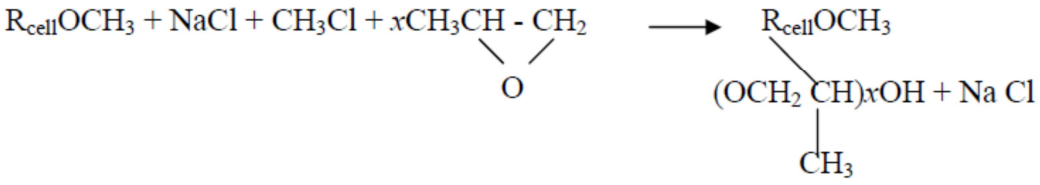
L'HPMC est une substance synthétique préparée à partir de la fibre de la pulpe du bois. Elle se présente sous forme de poudre granuleuse ou fibreuse, blanche légèrement jaunâtre ou grisâtre, inodore et insipide. L'HPMC est faiblement hygroscopique et présente une température de dégradation supérieure à 220°C. En chauffant les solutions aqueuses d'HPMC à une température supérieure à 50-60°C, l'HPMC flocule et forme un gel. Ceci est attribué à l'augmentation des interactions hydrophobes provoquées par la diminution des couches d'hydratation aux alentours des chaînes polymériques. Ses solutions aqueuses passent de l'état de solution à l'état de gel ou inversement par le refroidissement et par le chauffage [**28]**.

L'HPMC est un éther cellulosique qui est produit à partir de la réaction de la cellulose purifiée avec un des réactifs alcalins (chlorure de méthyle) en présence d'une base (hydroxyde de sodium) et d'un diluant inerte (eau). L'addition de la base en combinaison avec de l'eau active la matrice cellulosique et lance la réaction d'éthérification en cassant la structure cristalline de la cellulose. Ceci permet aux réactifs alcalins d'accéder aux chaînes du polymère cellulosique en donnant une matrice appelée « cellulose alcali » [**29]**.

La cellulose alcali réagit avec le chlorure de méthyle donnant la méthylcellulose et le chlorure de sodium suivant la formule :

$$R_{cell}OH : NaOH + CH_3Cl \rightarrow R_{cell}OCH_3 + NaCl$$

Le chlorure de méthyle et l'hydroxyde de sodium produisent le méthanol et le diméthyle éther comme sous produits. La méthylcellulose (MC) réagit avec de l'oxyde de propylène en donnant l'hydroxypropylméthylcellulose (HPMC) :



Enfin, l'HPMC obtenu est purifié dans l'eau chaude, séché et broyé.

L'HPMC est un polymère non toxique et n'exige aucune mention particulière sur l'étiquette.

Il est inerte et ne présente aucun impact sur l'environnement .Il se dégrade en conditions aérobies lentement dans l'eau ou dans le sol sans poser des problèmes à l'environnement ou aux milieux aquatiques.

Dans les industries alimentaires, l'HPMC est un additif alimentaire de la famille des agents de texture (E 464) utilisé comme émulsifiant, épaississant, stabilisant, gélifiant, filmogène, agent de suspension et barrière aux lipides. Elle peut être utilisée en contact direct ou indirect avec les aliments pour des usages spécifiques tels que des produits diététiques (FDA ; DGCCRF). Elle n'a aucun impact sur la qualité nutritionnelle de l'aliment car elle est non digestible et n'apporte aucune calorie [**30]**. On le trouve dans les produits alimentaires, boulangeries, pain, glace, sauces, sauces de salade et sauces mixtes [2**8]**. Cet additif est destiné aux produits diététiques car le gel formé de l'HPMC a des propriétés fonctionnelles similaires à celles des lipides y compris la sensation d'onctuosité dans la bouche, la modification de texture, et l'augmentation de la viscosité. L'HPMC est utilisé souvent pour faire des émulsions avec l'huile d'olive, de soja, vitamine A, et huiles aromatiques [**31]**. Il forme des émulsions ayant une apparence brillante à une teneur de lipide élevée **[32]**.

Dans les industries pharmaceutiques, l'HPMC est un des ingrédients de capsules dures destinées aux végétariens pour remplacer les capsules à base de gélatine . Il est utilisé comme un agent porteur et/ou d'enrobage de médicaments, un émulsifiant de pommades [**31]** ou encore un des composants des solutions ophtalmiques[33].

Il est largement utilisé dans les produits cosmétiques et produits de soin comme un

épaississant et stabilisant de mousse [34].

II.2 Protéines

II.2.1 Constitution des protéines

Ce sont des polymères organiques résultant de la condensation d'acides aminés par formation de liaisons peptidiques. Les acides aminés constitutifs sont appelés résidus. Le radical R présent sur le résidu est appelé chaîne alkyle **[**35].

II.2.2 Conformation des protéines

Chaque protéine est caractérisée par sa conformation, c'est-à-dire son organisation tridimentionnelle: les protéines fibreuses comme la gélatine, sont composées de chaines polypeptidiques assemblées le long de l'axe commun (collagène, kérati etc.). Les protéines globulaires sont formées de chaînes enroulées sur elles-mêmes engendrant des formes sphériques ou ellipsoïdales (sérum albumine). Le rôle biologique de ces protéines ne peut être maintenu que si l'organisation tridimensionnelle est respectée. Il existe quatre niveaux structuraux chez les protéines, de la structure primaire à la structure quaternaire **(**Figure II-2**) [**36].

II.2.2.1 Structure primaire

La structure primaire est la séquence peptidique. C'est la seule structure parmi les autres structures à être codée génétiquement, elle détermine les trois autres niveaux structuraux.

La conformation privilégiée de la liaison peptidique entre les résidus est en *trans*. Cette conformation est généralement plus stable car elle positionne les chaînes latérales loin l'une de l'autre [36].

II.2.2.2 Structure secondaire :

C'est le premier stade de l'organisation dans l'espace d'une chaîne peptidique. Ce sont des structures qui sont stabilisées par la présence de nombreuses liaisons hydrogène entre les groupements C=O et NH du squelette [36].

On distingue : les hélices α, les feuillets β.

- **Hélice alpha**

L'hélice alpha est une structure secondaire représentée par une spirale qui s'observe dans des portions de protéines. Elle est formée par la rotation régulière d'une chaîne polypeptidique sur elle-même. Elle est stabilisée dans sa forme hélicale par des ponts hydrogènes établis entre l'hydrogène d'un groupement aminé -NH et l'oxygène d'un groupement carboxylique C=O. Le coeur de l'hélice alpha est donc hydrophobe, ce qui n'est pas forcément le cas des chaînes latérales. Les hélices alpha sont rigides, par opposition aux autres parties de la protéine qui sont dans une conformation de pelote statistique [37].

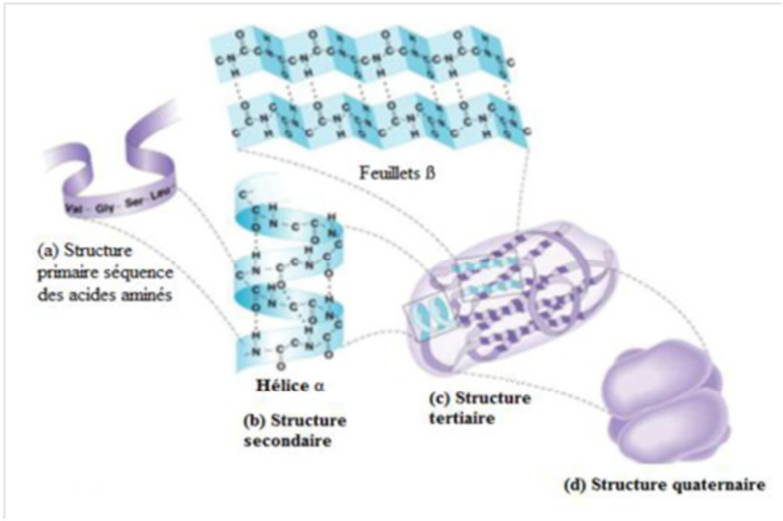


Figure II-2 : Schéma représentatif des différentes structures d'une protéine [36]

- **Feuillet β**

Dans les feuillets bêta (β), les liaisons hydrogène intermoléculaires stabilisent l'alignement ordonné des chaînes peptidiques. On parle de feuillets beta parallèles quand les chaînes vont dans le même sens et d'antiparallèles quand elles vont dans des directions opposées. Ils ne donnent pas d'élasticité à la structure [37].

II.2.2.3 Structure tertiaire

La structure tertiaire d'une protéine est sa disposition tridimensionnelle: c'est la donnée de l'agencement des structures secondaires et de l'organisation spatiale des chaînes latérales [37].

II.2.2.4 Structure quaternaire

La structure quaternaire est le niveau le plus élevé d'organisation des protéines. Elle concerne les protéines constitués de plusieurs chaînes polypeptidiques et détermine l'arrangement spatial des différentes sous-unités entre elles [37].

II.2.3 Le collagène

Représentant un tiers des protéines totales chez les mammifères, le collagène est une protéine fibrillaire, son rôle est primordial dans le développement des tissus, il se présente sous la forme de fibres caractérisées par une forte résistance mécanique, protégeant ainsi les muscles contre de trop fortes tensions. La composition chimique du collagène varie avec son origine. Cependant, on retrouve chez toutes les espèces des similitudes qui expliquent sa fonction de tissu conjonctif et le maintien de sa structure tridimensionnelle. L'unité de base du collagène est le tropocollagène, triple hélice droite de 300 nm de longueur (Figure II-3). Le tropocollagène comprend 3 chaînes polypeptidiques α de 100 000 g.mol-1, organisées en hélice avec environ 3 acides aminés par tour.

Il existe plusieurs types de chaines α différant par leur composition en acides aminés dont les combinaisons sont à l'origine des différents types de collagènes.

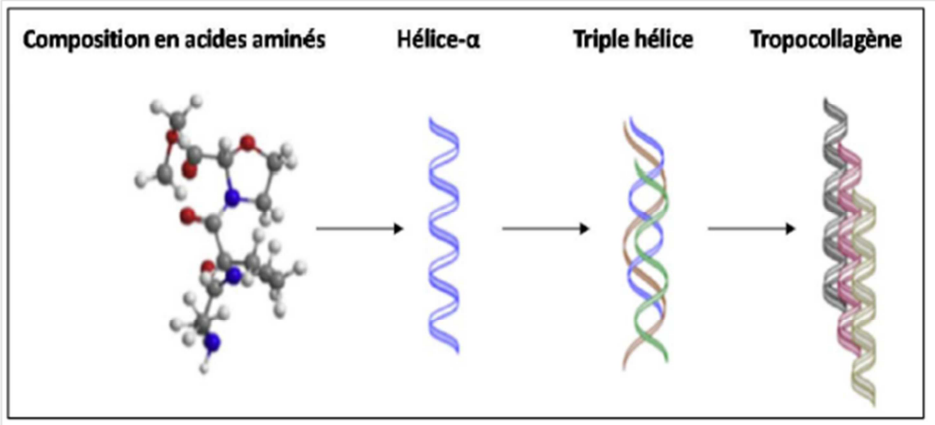


Figure II-3 : La triple hélice de collagène [35]

II.2.4 Du collagène à la gélatine

La conversion du collagène en gélatine se réalise en deux étapes: la solubilisation du collagène (soit en milieu acide, soit en milieu basique) et sa

conversion en gélatine. Cette dernière est le résultat de la dénaturation de la structure tertiaire de la triple hélice de tropocollagène. Les chaînes se dissocient et adoptent alors une configuration pelote statistique [38].

La fabrication industrielle de la gélatine consiste principalement à contrôler l'hydrolyse du collagène et à convertir le produit en un matériel soluble avec des propriétés physicochimiques souhaitées, telles que la force en gel, la viscosité, le point isoélectrique, etc. Le procédé de fabrication de la gélatine est présenté dans la Figure II-4 et comprend les étapes suivantes:

- **Prétraitement**

Les matières premières sont d'abord dégraissées et déminéralisées. Cette étape intervient surtout dans le cas de l'utilisation des os comme matière première. Elle concerne surtout la gélatine d'origine bovine, et parfois du porc. Les os dégraissés sont trempés dans un bain de HCl à 5% pendant plusieurs semaines afin de débarrasser de leur support minéral et de former l'osséine. Ensuite une étape de gonflement et de ramollissement des peaux et d'osséine, dans un bain d'eau chaude, est nécessaire pour toutes les origines de gélatine comme étape préparatrice pour les procédés d'extraction.

- **Traitement**

Il existe deux variantes majeures du prétraitement: le procédé alcalin (chaulage) et le procédé acide.

  - **Procédé alcalin**

Le tissu conjonctif des bovins étant fortement réticulé, les peaux ou os macèrent dans un lait de chaux pendant plusieurs semaines. Ce traitement permet de transformer délicatement la structure du collagène pour le rendre soluble dans l'eau chaude et pouvoir ainsi l'extraire du reste de la matière première. Les gélatines issues d'un traitement alcalin sont couramment désignées sous l'appellation « gélatine type B ». Ce procédé permet de fabriquer de la gélatine principalement utilisées dans l'industrie pharmaceutique (capsules), photographique (films) et alimentaire.

- **Procédé acide**

Le tissu conjonctif des poissons et de la couenne de porc n'étant pas autant réticulé, un traitement d'une journée dans un bain acide est suffisant. Un lavage intensif permet ensuite de neutraliser la matière première avant d'en extraire le collagène. Les gélatines issues d'un traitement acide sont appelées « gélatine type A ».

En règle générale, la nature de la matière première du collagène (espèce animale) ainsi que les procédés de prétraitement et d'extraction, ont un effet majeur sur les propriétés physiques des films de gélatine [39].

- **Extraction**

Le produit est alors mélangé à de l'eau chaude et extrait en plusieurs étapes. La température de l'eau est un paramètre qui détermine le pouvoir gélifiant de la gélatine. Plus la température de l'eau est basse, plus la force en gel de la gélatine est élevée.

L'étape d'extraction est suivie d'une étape de filtration afin de débarrasser de toutes traces des graisses et de fibrilles. Enfin une étape de concentration et de séchage sont appliquées pour permettre la conservation de la gélatine.

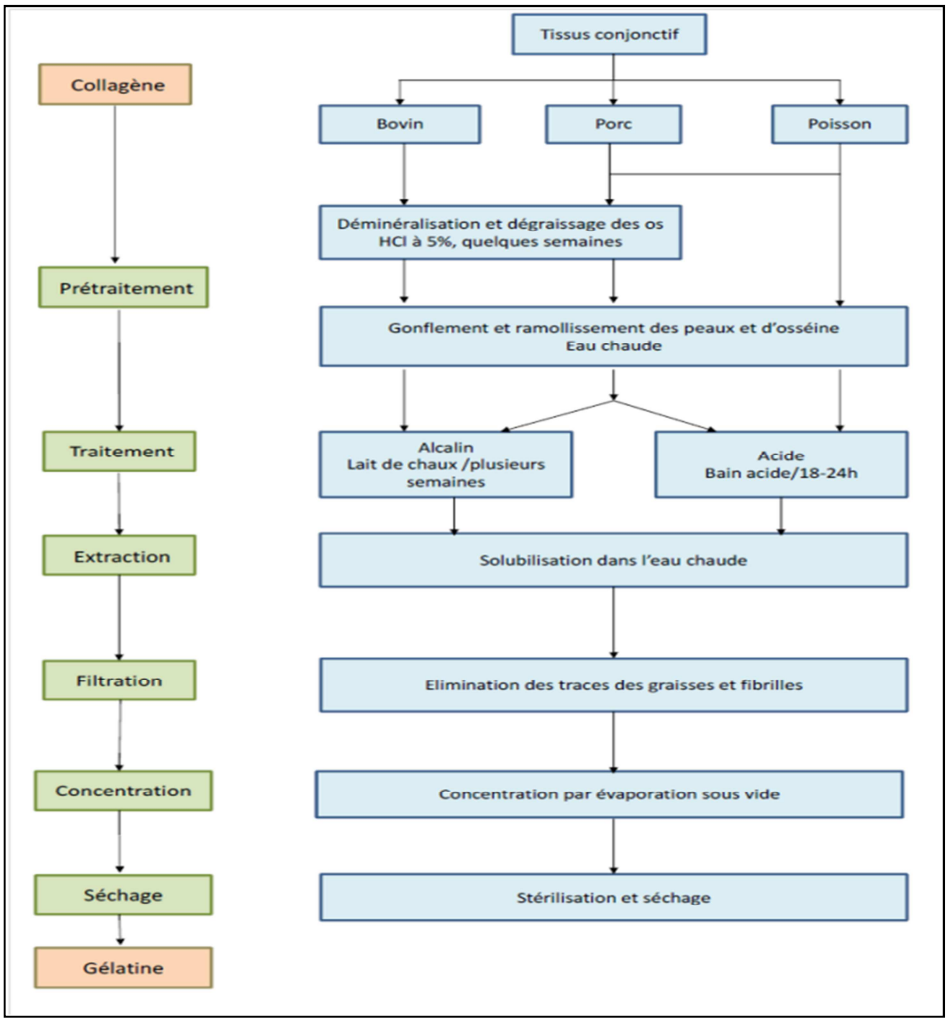


Figure II-4 : Procédé de fabrication de la gélatine.

II.2.5 La gélatine

II.2.5.1 Structure primaire

La structure primaire est semblable à celle du collagène. L'analyse de la composition en acides aminés des gélatines en fonction du prétraitement (**Tableau I.2**), montre, que le prétraitement acide modifie peu la composition en acides aminés de la gélatine alors que le prétraitement alcalin transforme les résidus asparagine et glutamine en acides aspartique et glutamique. La gélatine est composée d'acides aminés hydrophobes (proline, leucine) et hydrophiles (sérine, arginine, etc), qui lui confèrent un caractère amphiphile. La composition de la gélatine en acides aminés

influe largement sur les propriétés mécaniques (TS et E) des films issus à partir ce biopolymère.

Tableau I.2. Comparaison des compositions types en acides aminés des gélatines de type A, de type B et du collagène; exprimées en résidus pour 1000 résidus d'acides aminés [40].

Classe d'acides aminés	Acides aminés	Gélatine type A (acide)	Gélatine type B (alcalin)	Collagène (type I)
R hydrophobe	Alanin	112	117	114
	Hydroxyproline	91	93	104
	Isoleucine	10	11	11
	Leucine	24	2.3	24
	Méthionine	3.6	3.9	5507
	Phénylalanine	14	14	13
	proline	133	124	115
	tryptophane	-	-	-
	valine	26	22	22
R polaire non chargé	glycine	330	335	332
	asparagine	16	0	16
	Glutamine	25	0	25
	sérine	35	33	35
	Thréonine	18	18	17
	Cystéine	-	-	-
	Tyrosine	2.6	1.2	4.4
R chargé positivement	Arginine	49	48	51
	Histidine	4	4.2	4.4
	Hydroxylysine	6.4	4.3	5.4
	lysine	27	28	28
R chargé négativement	Acide asparatique	29	46	29
	Acide glutamique	48	72	48

II.2.5.2 Structure secondaire

Selon l'origine de la matière première et le type de traitement qui lui est appliqué, la dénaturation du tropocollagène en gélatine peut fournir trois types de molécules. Les chaînes α1 et α2, les chaînes β qui sont issues de l'association entre une chaîne α1 et une chaîne α2; et des chaînes γ, oligomères de 3 chaînes α. Les chaînes α, β et γ se différencient par leurs masses moléculaires moyennes respectives de 100 000, 200 000 et 300 000 $g.mol^{-1}$. Ceci donne lieu à un mélange de fragments de différents poids moléculaires.

Dans le cas des gélatines de type B, issues d'une hydrolyse alcaline, la majeur partie des fractions est située dans la zone de 100 000 $g.mol^{-1}$, correspondant ainsi à une majorité de chaines α. Dans le cas des gélatines de type A, issues de l'hydrolyse acide, la distribution en masses moléculaire est plus hétérogène. Ces différences sont plus imputables au prétraitement et à la source de collagène [40].

Comme la gélatine est un produit de dégradation du collagène, elle est par essence hétérogène et se compose donc d'une large gamme d'espèces moléculaires. D'une manière générale, les gélatines ont une masse moléculaire moyenne en nombre (Mn) comprise entre 50 et 100 000 $g.mol^{-1}$, et une masse moléculaire moyenne en masse (Mw) comprise entre 100 et 1 000 000 $g.mol^{-1}$, avec un indice de polydispersité Ip (Mw/Mn) souvent supérieur à 2, dû à l'hétérogénéité même de la gélatine [41].

II.2.6 La gélatine en solution

La gélatine se présente sous forme de grains, qui une fois mis dans l'eau se mettent à gonfler. Pour que la gélatine soit solubilisée, il est nécessaire de la chauffer à des températures supérieures à 40°C.

- Pour des températures supérieures à 40°C, la gélatine présente une structure dite désordonnée, dans laquelle on retrouve en solution, un mélange de différentes fractions α, β, γ en conformation de pelotes statiques. Le système ainsi obtenu est une solution de gélatine, on dira également que la gélatine est à l'état sol [42].

- Si l'on refroidit la solution de gélatine, un phénomène de gélification se met alors en place qui traduit une transition conformationnelle, c'est-à-dire le passage de l'état désordonné (pelote statistique) à l'état ordonné (hélice gauche). Il peut être suivi par la mesure du pouvoir rotatoire qui détecte l'apparition ou la disparition des hélices gauches.

II.2.7 Propriétés technologiques et caractéristiques de la gélatine

Le comportement physicochimique de la gélatine est principalement déterminé par la séquence en acides aminés de la molécule, par sa structure spatiale, sa distribution en masses moléculaires, ainsi que par les conditions du milieu (pH, force ionique et la réaction avec d'autres composés). Les propriétés de la gélatine peuvent

être divisées en deux groupes. Le premier associé aux propriétés gélifiantes de la gélatine (force en gel, viscosité, etc.) et le second plutôt lié aux propriétés de surface de la gélatine.

- Les propriétés associées à la gélification sont principalement la formation du gel, la texturation, et l'effet épaississant, sont dépendantes de la viscosité, de la structure, de la masse moléculaire et de latempérature du système. Le refroidissement d'une solution de gélatine conduit à la formation d'un gel réversible, théoriquement illimité
- Les propriétés de surface sont basées sur le fait que les chaînes latérales de la gélatine, comme celles de toutes les protéines, ont des groupements chargés des acides aminés hydrophiles ou hydrophobes. Les parties hydrophiles et hydrophobes ont tendance à migrer vers la surface, ce qui réduit la tension superficielle de la solution aqueuse. Cette propriété est utilisée dans la production et la stabilisation des mousses et émulsions.

Les différentes propriétés technologiques de la gélatine dépendent fortement de type de gélatine et du procédé d'extraction. **Le Tableau I.3**, présente quelques propriétés physiques en fonction de l'origine de la gélatine.

Tableau I.3. Propriétés physiques de la gélatine en fonction de l'origine.

	Bovine (type B)	**Porc (types Aet B)**	**Poisson (type A)**
Température de gélification (°C)	24-25	19-23.9	11-19
Point de fusion (°C)	29-33	14-27	14-27
Point isoélectrique (pH)	4-5	7-9	7-9
Force de gel (g)	210-293	216-295	56-323

Chapitre III

Système transdermique

La peau est l'organe le plus important du corps humain, elle représente environ 10% de la masse corporelle et sa surface est en moyenne de 1,70 m^2 pour un adulte. Elle offre donc de multiples sites d'administration thérapeutiques pour des actions à la fois locales et systémiques. [**43]**

Dans le cas d'une administration topique, le principe actif diffuse vers un tissu cible à la proximité de l'application pour produire ses effets thérapeutiques avant d'être distribué dans la circulation systémique pour être éliminé6 (Figure III-1). L'utilisation d'hydrocortisone pour une dermatite ou de néomycine pour une infection superficielle sont des exemples de cette administration.

Dans le cas où la peau sert de lieu d'administration pour un principe actif à activité systémique, le médicament appliqué est distribué premièrement dans la circulation systémique et ensuite transporté au tissu cible pour atteindre son action thérapeutique (Figure III-1). Un exemple est l'administration de nitroglycérine par patch transdermique pour l'angine de poitrine.

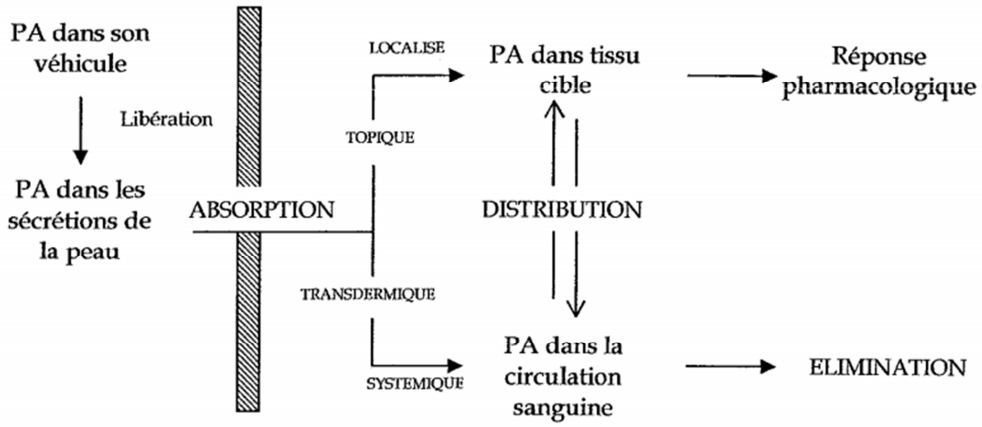


Figure III-1 : Représentation schématique de l'administration à visée topique ou transdermique d'un principe actif. [**44]**

Cependant, grâce à sa structure, la peau joue un rôle de barrière imperméab le et de protection très important.

III.1 Structure et fonction de la peau

Nous allons étudier brièvement la structure générale de la peau, en s'arrêtant plus précisément sur les éléments importants dans l'administration percutanée.

La peau est constituée de trois couches superposées qui sont respectivement de l'extérieur vers l'intérieur (Figure III-2) :

L'épiderme, d'une épaisseur de 0,06 à 0,8 mm. Cet épithélium pavimenteux stratifié et complexe, est dépourvu de vaisseaux sanguins. Il se différencie en épiderme vivant et en couche cornée appelée aussi *stratum corneum.* Le derme, d'une épaisseur de 3 à 5 mm, est composé essentiellement de fibres de collagènes enrobées dans un gel de mucopolysaccharides, ce qui en fait un tissu élastique de support. Il est riche en vaisseaux sanguins, en vaisseaux lymphatiques et en terminaisons nerveuses.

L'hypoderme, épais de plusieurs millimètres, est un tissu adipeux protecteur de l'organisme.

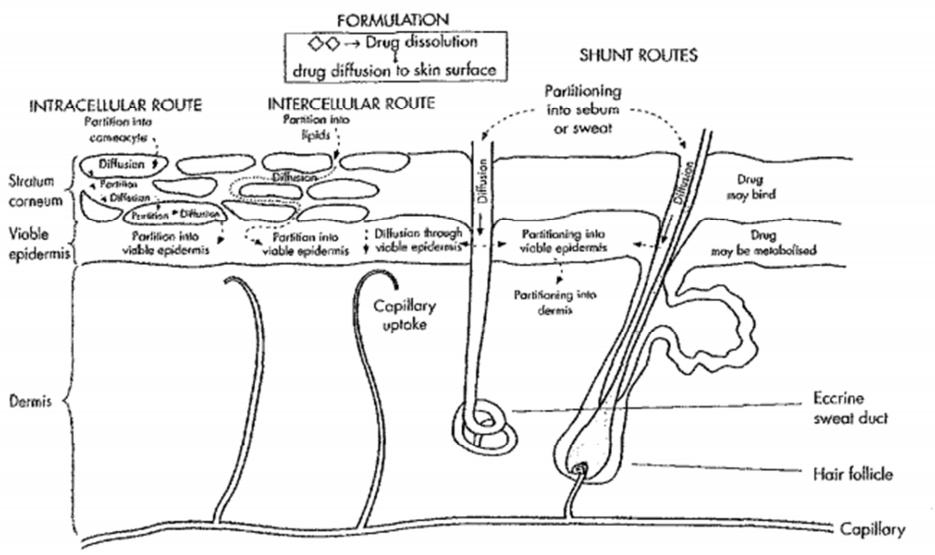


Figure III-2 : Représentation des différentes couches de la peau et des principaux mécanismes et passages intervenant dans la pénétration cutanée. [**45]**

Le *stratum corneum* joue le rôle le plus important dans la barrière cutanée.

III.1.1 Stratum corneum

Il est recouvert d'un film hydrolipidique de surface, émulsion eau dans huile (E/H) qui provient des sécrétions sudorales et sébacées. Ce film maintient le pH acide de la peau (5,5 à 6) et la protège contre le dessèchement et les agressions provoquées par les microorganismes.[**46**]

En effet, la présence de *staphylococcus epidermidis* et autres micro-organismes à la surface de la peau, peut dégrader les molécules et intervenir sur leur biodisponibilité.

III.1.1.1 Anatomie du *stratum corneum*

Le *stratum comeum* est le résultat des étapes de différenciation de cellules qui progressent depuis la première couche de l'épidenne. Le turn-over de cette différenciation est d'environ vingt-et-un jours. [**43**]

Il comprend entre 10 et 15 couches de cellules mortes, anucléées, kératinisées et enrobées dans une matrice lipidique continue.

Son rôle est de réguler les pertes en eau du corps et de prévenir l'entrée de corps étrangers. L'eau joue un rôle de plastifiant et permet d'augmenter son épaisseur. La nature de cette barrière dépend de ses constituants: 75 à 80% de protéines, qui sont des a. et 13 kératines, 5 à 15 % de lipides, attachés de manière covalente aux protéines. Le mélange de lipides est unique et leur taux varie entre les individus et selon le site du corps. Les composants majoritaires sont des céramides (huit classes différentes), acides gras, cholestérols, sulfates de cholestérols et esters de stérols. Cette composition entraîne des variabilités considérables entre les patients. [**47**]

La structure complexe de cette couche lipidique intercellulaire est très stable et constitue la principale barrière limitante et la première étape déterminante de la pénétration pour la plupart des molécules.[45]

III.1.1.2 Les différents passages

La pénétration du *stratum comeum* se fait uniquement par transport passif. A ce jour aucun transport actif n'a été reporté.

Il existe essentiellement deux passages pour traverser de manière intacte le *stratum comeum* : le domaine lipidique intercellulaire et le passage transcellulaire (Figure III-2).

La plupart des molécules vont pénétrer par la combinaison de ces routes dont la contribution par rapport au flux va dépendre des propriétés physico-chimiques des principes actifs.

III.1.1.2.1 Passage intercellulaire

Les lipides créent une phase continue à travers la membrane. Sauf exception, cette route est le principal passage par lequel la plupart des petites molécules non chargées, traversent le stratum corneum. L'hydratation maintenue entre les kératinocytes permet un passage par diffusion.

Contrairement à la perméation transcellulaire, où le passage est direct et la longueur du trajet correspond à l'épaisseur du stratum corneum, la route intercellulaire est plus tortueuse, et le trajet beaucoup plus long. D'après Buri (1987) [**48**], cc facteur peut devenir limitant pour les substances facilement absorbées par la peau, comme la nitroglycérine.

III.1.1.2.2 Passage transcellulaire

Ce passage est considéré comme une route polaire à travers la membrane. La diffusion se faisant majoritairement par les molécules de kératines hydratées, les molécules hydrophiles diffusent très rapidement dans cet environnement. Cependant, la présence de domaines lipidiques, entre les cellules de kératine constituent de nombreux obstacles et oblige les molécules à de multiples partages entre ces deux domaines, ce qui constitue un facteur défavorable surtout pour les molécules très hydrophiles et très lipophiles [45] De plus, la kératine offre des sites potentiels de liaison pour les solutés, créant ainsi un effet réservoir. L'utilisation de solvant va permettre d'augmenter le flux des principes actifs.

En plus de ces deux routes, il existe des annexes, les follicules pilosébacées et les glandes sudoripares, incluses dans la profondeur de la peau au niveau du derme et débouchant à la surface de l'épiderme.[**46**] (Figure III-2) Par ces annexes, les molécules peuvent atteindre directement les couches profondes. Le canal pilosébacé contient un mélange de sébum et de sueur apocrine. Ce mélange, qui est en fait une

émulsion, peut augmenter ou diminuer le transport des molécules selon leurs caractéristiques physicochimiques [49].

Les annexes représentent 0,1% de la surface totale de la peau donc leur contribution dans le passage transcutané est généralement considérée comme insignifiante pour la plupart des molécules.

Ce shunt est pourtant important dans les premiers temps d'une diffusion, dans la pénétration des grosses molécules polaires, polymères et colloïdes et lors de l'administration transdermique par stimulation électrique.

III.1.2 Influence des couches viables

III.1.2.1 Passage des couches profondes et des jonctions

Dans l'épiderme vivant et le derme, les espaces intercellulaires sont perméables et vont créer une barrière pour les molécules fortement lipophiles.[**48**] Dans l'hypoderme, seule la viscosité de la substance peut retarder sa diffusion.

Les molécules vont rencontrer cependant des surfaces d'échanges, appelées jonctions, entre le stratum corneum et l'épiderme vivant, et entre l'épiderme et le derme. (Figure III-2) Ce sont des structures de continuité qui vont forcer les molécules à se partager pour être traversées.

III.1.2.2 Le métabolisme cutané

L'épiderme et les annexes contiennent les enzymes principales trouvées dans les autres tissus du corps.[**50**] Les composés appliqués peuvent être métabolisés, ce qui résulte en une altération de l'activité pharmacologique ou en une action toxicologique. La nature potentiellement toxique des métabolites doit être considérée : ils peuvent être irritants, allergènes ou carcinogènes, que ce soit localement ou de façon systémique.

L'effet de ce métabolisme sur la réponse biologique est difficile à mesurer in vivo sans interférence avec les enzymes systémiques, cependant cette activité reste minime par rapport à celle du foie.

Comme dans le reste de l'organisme, l'activité métabolique se déroule en deux phases:

- Phase I: Introduction d'un groupe polaire réactif par le Cytochrome P450 dépendant de monooxygénases (activité de 1 à 5% de celle du foie).
- Phase II: Réactions de conjugaisons (avec acide glucuronique, glutathion) par les transférases (activité de 10% de celle du foie), qui rendent le substrat plus hydrophile et plus facile à éliminer.

Dans de nombreux cas, les métabolites formés à partir de composés parents ont été déterminés et les réactions métaboliques identifiées. Par exemple l'acétylation d'amine primaire a été montrée comme une étape métabolique importante.

Cette activité métabolique peut être utilisée pour transformer une prodrogue en principe actif désiré, ou utiliser des combinaisons principe actif - prodrogue pour augmenter le flux. D'après Mantelle (2001) [**51]**, l'hydrolyse d'ester est une réaction métabolique significative intervenant dans la peau. Les combinaisons principes actifs - esters de principes actifs sont donc préférentiellement utilisées.

III.1.2.3 La circulation sanguine et lymphatique

Le flux sanguin à ce niveau, 0,05 ml/min, est un paramètre important pour la circulation des molécules ayant traversé les couches externes de la peau. En effet, pour l'administration transdermique de médicament, l'apport sangUill maintien un gradient de concentration entre la formulation apportée à la surface de la peau et la vascularisation à travers la membrane de la peau. C'est ce gradient de concentration qui provoque une force motrice pour la diffusion du médicament. Les vaisseaux lymphatiques peuvent également transporter les molécules à travers le derme, et intervenir dans ce phénomène dynamique.

III.2 Aspects théoriques de l'absorption cutanée

III.2.1 Mécanisme de l'absorption percutanée

Ce phénomène peut être divisé en trois grandes phases et chacune peut être le facteur limitant de la suivante.

- Phase de libération

Le principe actif diffuse de la formulation vers la surface cutanée. La diffusion des molécules à travers le véhicule dépend de la nature de la formulation. Les molécules adjacentes à la surface du stratum comeum se répartissent dans la membrane, surtout en fonction du coefficient de partage du principe actif entre l'excipient et la peau, qui doit être en faveur de la peau.

- Phase de pénétration

Le principe actif pénètre dans le stratum comeum, subit des partages aux jonctions des couches et diffuse pour atteindre l'épiderme et le derme. Il doit être lipophile mais également suffisamment hydrophile pour diffuser dans les couches profondes de la peau où l'eau est en quantité non négligeable (60 à 70%).[46]

- Phase de résorption

C'est le transfert de la substance active à travers la matrice fondamentale du derme sous-jacent et à travers l'endothélium des capillaires sanguins et lymphatiques vers la circulation générale.

III.3 Présentation des dispositifs transdenniques

III.3.1 Définition

Les dispositifs transdermiques sont des préparations pharmaceutiques souples, de dimensions variables, placés sur la peau sèche, propre et non lésée. Malgré l'existence de dispositifs topiques qui agissent sur les muscles ou les tissus de la peau [**52],** ils sont plus couramment destinés à libérer, de façon contrôlée, un ou plusieurs

principes actifs dans la circulation générale après passage à travers la barrière cutanée. **[53, 34].**

Ce mode d'administration permet:

- la réduction des effets secondaires en maintenant un taux constant de principe actif libéré pendant le temps de l'application,
- la diminution des fréquences d'administration et la possibilité de thérapie chronique avec des principes actifs à demi-vie faible,
- l'amélioration de l'observance et du confort du patient,
- la réduction rapide des taux sanguins de principe actif en décollant le dispositif.

Leur sécurité d'utilisation est donc plus grande par rapport aux formes classiques qui posent des problèmes de doses administrées et d'uniformité de pénétration. Cependant, ils ne s'adressent pas à toutes les molécules et peuvent entraîner des risques d'allergie aux polymères adhésifs.

Enfin, leur technologie est sophistiquée et donc de prix de revient supérieur aux formes plus classiques.

III.3.2 Constitution d'un dispositif transdermique

Un patch est constitué dans son ensemble par la superposition de différents éléments:

- Un support externe protecteur de la préparation, il devra offrir le meilleur compromis entre souplesse, conformabilité et occlusivité [**55**]. Ce dernier paramètre permet en effet de retenir l'humidité de la peau et d'hydrater l'aire d'application, afin de guider le principe actif vers la peau. Ceci est nécessaire quand le patch est relativement petit ou quand le principe actif est entouré par un adhésif périphérique. Une certaine transmission de vapeur d'eau est nécessaire pour les patchs plus larges et laissés pour des temps prolongés.

- Un réservoir ou une couche contenant le principe actif sous forme dissoute ou dispersée. Une couche adhésive à la peau, présente sur toute la surface du dispositif ou uniquement sur son pourtour (et également des systèmes adhésifs entre les différents éléments), servant au maintient du dispositif pendant toute la durée de l'application (de 1 à 7 jours), C'est la partie la plus importante du dispositif complet. Elle établie oo contact étroit entre le dispositif et la peau et peut contenir une dose de charge se constituant en général par la migration du principe actif lors du stockage. Dans certains systèmes dits DIA (« Drug in adhesive), cette couche est aussi un réservoir de principe actif.
- Une feuille protectrice interne a retirer avant l'utilisation et n'intervenant pas dans l'administration du principe actif. Considérée comme un élément du conditionnement primaire, elle véhicule le patch au cours des étapes de fabrication et sert à la conservation du système en dehors de son utilisation.

Les éléments fonctionnels d'un système donnent les caractéristiques de libération :

- une matrice,
- une couche monolithique,
- une matrice multicouche,

Ces trois derniers éléments représentent des façons différentes d'inclure le principe actif et vont définir le type de système.

- une membrane de contrôle de la vitesse de libération (présente ou non).

Chapitre IV

Partie Expérimentale

IV.1 Introduction

La partie expérimentale a été réalisée au niveau des laboratoires pédagogiques de la faculté des sciences à l'université de Médéa, ainsi qu'au niveau du laboratoire contrôle qualité de la filiale ANTIBIOTICAL-Saidal de Médéa.

Dans le contexte où s'inscrit notre travail, nous avons tenté d'atteindre un objectif, qui consiste à mettre au point des films à base de biopolymères qui sont le hydroxypropylméthylcellulose (HPMC) et la gélatine (GLT) pour former des patchs

A cette fin, la partie expérimentale est subdivisée en deux (02) parties :

3. **Préformulation :** Cette partie du travail traite la caractérisation physico-chimique des matières premières utilisées à savoir les biopolymères : hydroxypropylméthylcellulose (HPMC) et la gélatine (GLT)
4. **Formulation et caractérisation des films :** cette partie du travail expérimental a pour objectif la caractérisation physico-chimique du mélange des deux biopolymères et la mise au point de la formulation des films à base d'HPMC et de la GLT.

IV.2.Matériels et méthodes

Toutes les manipulations ont été réalisées en utilisant des équipements résumés dans le Tableau IV-1.

Tableau IV-1 : Matériels utilisés

Matériels	Marques
Balance électrique	KERN ALS 220-4N (d = 0.1 mg)
Agitateur magnétique avec plaque chauffante	OVAN MCG15E
pH-mètre	Sartorius
Spectrophotomètre infrarouge à transformée de Fourier(FTIR)	FTIR-8400 SHUMADZU
Viscosimètre rotatif	(SNB-1) Digital Display Viscometer
Etuve	Memmert
Micromètre digital	MDC-25S Mitutoyo

IV.2.1.Préformulation

Cette étape est considérée comme essentielle, elle doit être consacrée à une connaissance parfaite des matières premières utilisée (HPMC, GLT). Avant d'entreprendre la mise au point des films, il est nécessaire de rassembler un certain nombre de données préalables qui constitueront les bases du développement et guideront les choix ultérieurs. Ces études d'orientation sont particulièrement importantes lors du développement des formes galéniques particulières car la libération du principe actif est lié autant à des paramètres d'ordre physiologique qu'à des paramètres physico-chimiques prédéterminés

IV.2.1.1.Biopolymères utilisés : Hydroxypropylméthylcellulose (HPMC)

- **Formule chimique** :($C_{56}H_{108}O_{30}$)
- **Dénomination commerciale** : E464
- **Masse molaire :**1260 $g.mol^{-1}$
- **Aspect** : poudre blanche légèrement jaunâtre, pratiquement inodore, sans goût
- **Solubilité :** l'eau froide

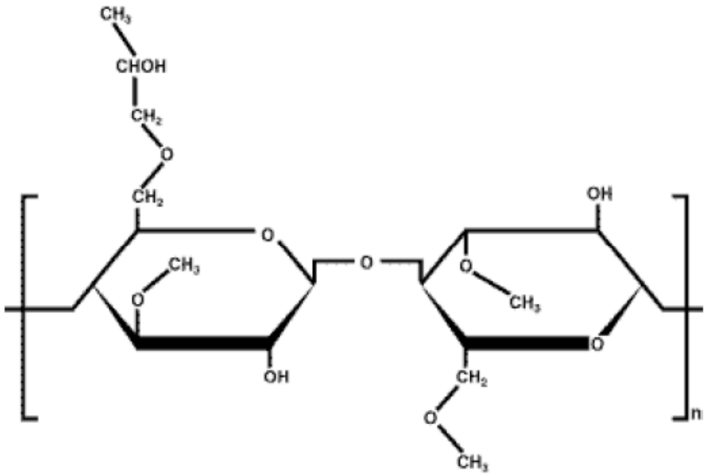


Figure IV-1 : Structure chimique de l'hydroxypropylméthylcellulose (HPMC).

IV.2.1.1.Biopolymères utilisés : Gélatine (GLT)

La gélatine est un gel physique ou encore thermoréversible. Cette propriété est très intéressante, en effet, lorsque l'on refroidit une solution de gélatine sa prise

augmente et inversement, si l'on chauffe une même solution, celle-ci voit sa prise diminuer progressivement jusqu'à devenir de nouveau liquide.

En effet, nous savons qu'au sein de la matière et quelque soit son état, les atomes et les molécules qui la composent sont en perpétuelle agitation. Ce mouvement incessant, appelé le mouvement Brownien, est lié directement à la température; plus celle-ci augmente plus le mouvement est rapide et inversement. Ce phénomène est bien entendu également présent dans l'eau.

Dans une solution de gélatine chaude, le mouvement des molécules d'eau est relativement fort et empêchent les molécules de gélatine de s'associer entre-elles cependant, celle-ci forment malgré tout des liaisons hydrogène avec les molécules d‘eau.

Au contraire dans une solution de gélatine refroidie, le mouvement des molécules d'eau est moins fort, les attractions entre les molécules de gélatine et alors assez fort pour résister aux perturbations engendrées par le mouvement de molécules d'eau. Elles enroulent alors leurs extrémités en triple hélice, établissant ainsi forment une sorte de filet en 3 dimensions, un réseau qui retient les molécule d'eau et les empêche de couler grâce aux liaisons hydrogène établies. Un gel s'est formé, entre liquide et solide.

Il est à noter que la température de fusion de la gélatine se situe entre 27°C et 32°C ce qui permet une fusion en bouche du produit. Propriété fort interessante pour une utilisation alimentaire de la gélatine notamment pour tout ce qui est confiserie ou dessert type jelly anglaise.

La gélatine est soluble dans l'eau chaude, le glycérol, l’acide acétique; insoluble dans les solvants organiques, l’éthanol, chloroforme, l’éther:

a) Masse volumique de gélatine : 0,68 $g \cdot cm^{-3}$ (20 °C)
b) Viscosité de gélatine : 2-7(m Pa.s)
c) Masse molaire 18900-23500 $g.mol^{-1}$
d) Type B

- **Identification par FTIR :**

  - **Principe :**

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 caractéristiques des liaisons chimiques, d'effectuer l'analyse des fonctions chimiques présentes dans le matériau [56].

Lorsque la longueur d'onde (l'énergie) apportée par le faisceau lumineux est voisine de l'énergie de vibration de la molécule, cette dernière va absorber le rayonnement et on enregistre une diminution de l'intensité réfléchie ou transmise. Le domaine infrarouge entre 4000 cm^{-1} et 400 cm^{-1} (2.5 – 25 μm) correspond au domaine d'énergie de vibration des molécules.

  - **Mode opératoire :**

Les spectres FTIR ont été obtenus pour des pastilles d'HPMC/KBR et GLE/KBr, la proportion de biopolymère étant de 1%. Pour produire les pastilles, l'HPMC et la GLT sont broyés en présence du KBr, le mélange est ensuite comprimé sous une pusse (presse) Perkin-Elmer. Des pastilles translucides ont été obtenues.

Les spectres d'absorption infrarouge ont été enregistrés dans la gamme de nombres d'onde comprise entre 400 et 4000 cm^{-1}, avec une résolution de 8 cm^{-1} et un nombre de scanne égale à 128. Les résultats sont donnés par la Figure IV-2) et (Figure IV-3) :

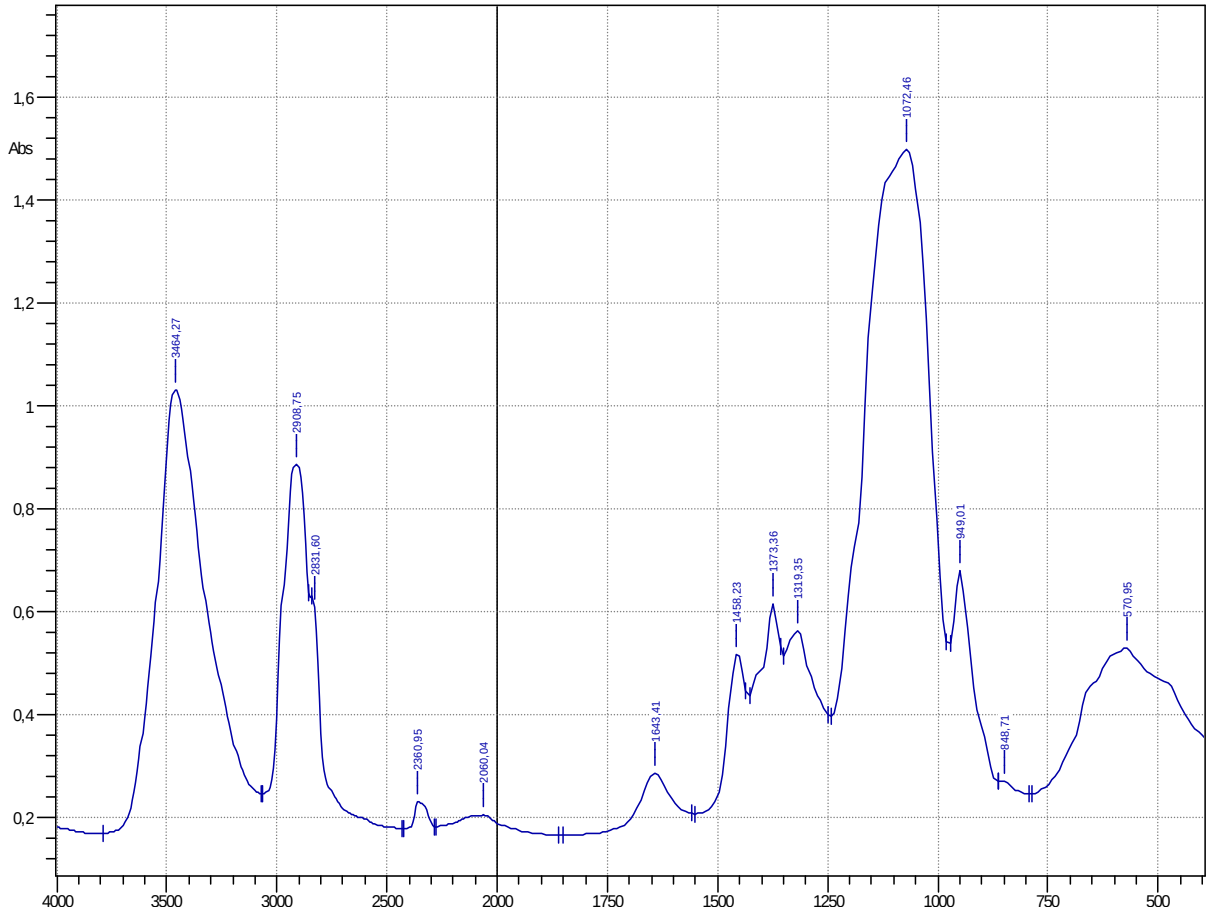


Figure IV-2 : Spectre FTIR d'hydroxypropylméthylcellulose (HPMC)

L'analyse de la Figure IV-2 représente les caractéristiques de base de la l'HPMC. Les principaux pics distinctifs sont les suivants :

- La liaison CH de CH_3 présentée par le pic caractéristique qui apparé à 2908 cm^{-1} ;
- La bande typique d'absorption autour de 3484cm^{-1} correspond la liaison OH de alcol ;
- Le pic caractéristique à 1072 cm^{-1} qui représente la liaison CO d'éther.

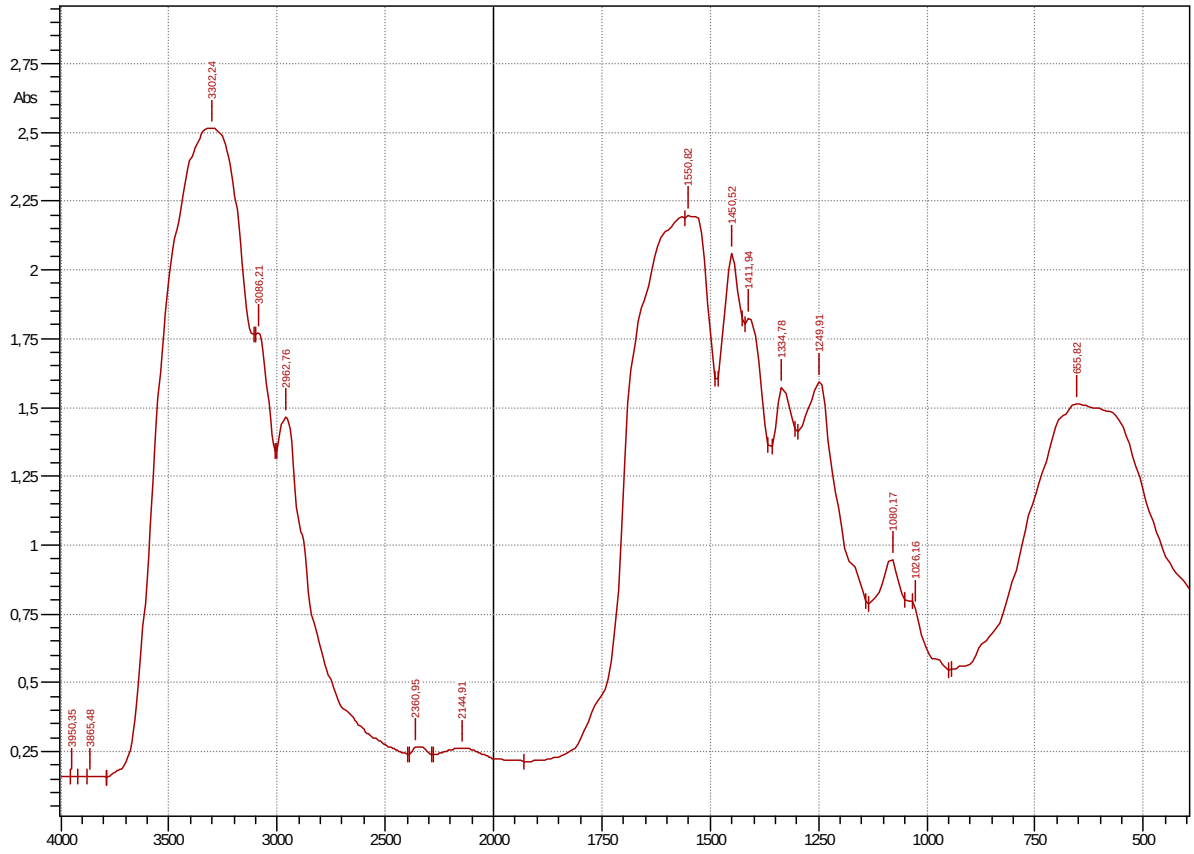


Figure IV-3 : Spectre FTIR de la gélatine (GLT)

L'analyse de la Figure IV-3 représente les caractéristiques de base de la la gélatine. Les principaux pics distinctifs sont les suivants :

1. La liaison NH de l'amine secondaire présentée par le pic caractéristique qui apparé à 3380,00 cm^{-1} ;
2. La bande typique d'absorption autour de 1600.96 cm^{-1}correspond à la vibration asymétrique de la fonction -C = O de l'ion carboxyle ;
3. La vibration symétrique de la fonction carboxyle autour de 1450 cm^{-1} ;

IV.2 Formulation et caractérisation physico-chimique du mélange des biopolymères

IV.2.1 Mode opératoire

Pour élaborer nos systèmes, nous avons d'abord préparé deux solutions différentes de HPMC et de gélatine à 2% dans de l'eau distillée, en solubilisant 2g de chaque polymère dans 100 mL de solution. Les deux solutions ont été laissées sous

agitation magnétique à 500 $tr.min^{-1}$ jusqu'à dissolution complète des deux biopolymères, à savoir 24 heures.

Plusieurs mélanges HPMC/GLT ont été envisagés pour réaliser notre étude. Les ratios des deux solutions préalablement obtenues dans les différentes formules réalisées sont donnés selon le tableau suivant :

Tableau IV-2 : Ratios des deux biopolymères dans les différentes formules

Formules	F1	F2	F3	F4	F5
HPMC (%)	100	75	50	25	0
GLT (%)	0	25	50	75	100

Les mélanges réalisés ont été laissés sous agitation à 500tr/min, pendant 4h à température ambiante.

Trois lots différents ont été préparés de chaque formule.

Avant d'envisager la formulation des films à base des deux biopolymères, il semble important de faire le point sur les paramètres les plus importants susceptibles de permettre le contrôle de la libération des principes actifs. Nous allons ainsi discuter c'est l'éffet de fraction du polymère sur le pH, de la conductimétrie, de la viscosité des mélanges ainsi que de la proportion (ratio) des deux biopolymères dans le mélange.

IV.2.2 Détermination du pH :

La mesure du pH est nécessaire, car il peut avoir des conséquences, soit sur l'aspect technologique, soit sur l'aspect thérapeutique d'une préparation dermique.

En effet, il peut avoir une influence sur la stabilité physique d'une crème ou d'un gel, ou sur celle d'un principe actif, ou modifier les caractéristiques rhéologiques ou l'activité des conservateurs, ou être responsable d'une incompatibilité entre excipients et substances médicamenteuses. Enfin, le pH des formes topiques peut modifier celui de la peau, compris entre 4,2 et 5,8 [57]. Le pH est mesurée à l'aide d'un pH mètre (Sartorius).

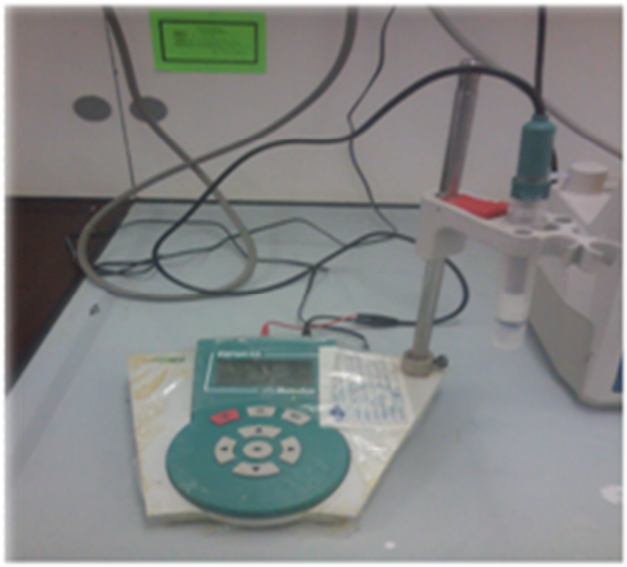


Figure IV-4 : pH-mètre (Sartorius)

Les valeurs de pH obtenues sont présentées dans le tableau suivant:

Tableau IV-3 : Résultats des mesures du pH des solutions d'HPMC/ GLT

Formules	F1	F2	F3	F4	F5
pH	5,8 ± 0,05	6.38 ±0,05	7.00 ± 0,1	6,34 ± 0,01	6.9 ± 0,1

On remarque que les valeurs du pH des formules préparées varient de 5,8 à 7, ce qui est proche du pH de la peau et considéré comme acceptable pour éviter le risque d'irritation après l'application du produit sur la peau.

IV.2.3 Viscosité

La viscosité est définie comme la résistance à l'écoulement d'un liquide. Beaucoup de matériaux utilisés par les dentistes passent de l'état liquide à l'état solide dans la bouche du patient. Leurs propriétés à l'état liquide sont importantes à connaître afin d'ajuster leur comportement à leur application. Sous l'influence de forces faibles, comme celle de la gravité, certains matériaux vont pouvoir s'écouler : ce sont les liquides. La gravité a permis de rompre les forces liant les molécules. Ces mêmes forces se rétablissent ensuite lorsque le système sera à nouveau en équilibre.

Parfois l'écoulement est très facile car les forces sont extrêmement faibles (l'eau, le

mercure, l'alcool…). Si ces forces sont plus importantes et plus nombreuses, alors l'écoulement devient plus lent et la viscosité du liquide est plus élevée.

D'après la théorie des écoulements laminaires, les liquides sont considérés comme un empilement de couches de liquides. Chaque couche est animée d'un mouvement relatif par rapport à la couche voisine. Des forces de frottement F tangentielles apparaissent et sont appelées forces de cisaillement.

Par définition, la viscosité dynamique ou apparente est le rapport entre la contrainte de cisaillement sur le taux de cisaillement. Le système le plus courant fait appel à la rotation d'un cylindre (principe de Searle) dans le liquide dont on souhaite évaluer la viscosité. Il est possible de réguler soit le taux de cisaillement, soit d'imposer la contrainte de cisaillement.

Les mesures de la viscosité des solutions d'HPMC / GLT dans l'eau distillée à différents ratios ont été réalisées par un viscosimètre rotatif (Figure IV-5), de tige SP4 à température ambiante, à une vitesse de cisaillement de 6 tr/min ,12 tr/min ,30 tr/min et 60 tr/min. Ce test consiste à étudier la variation de la viscosité en fonction de différentes concentrations HPMC/GLT. Les mesures de la viscosité ont été réalisées à température ambiante directement après formulation.

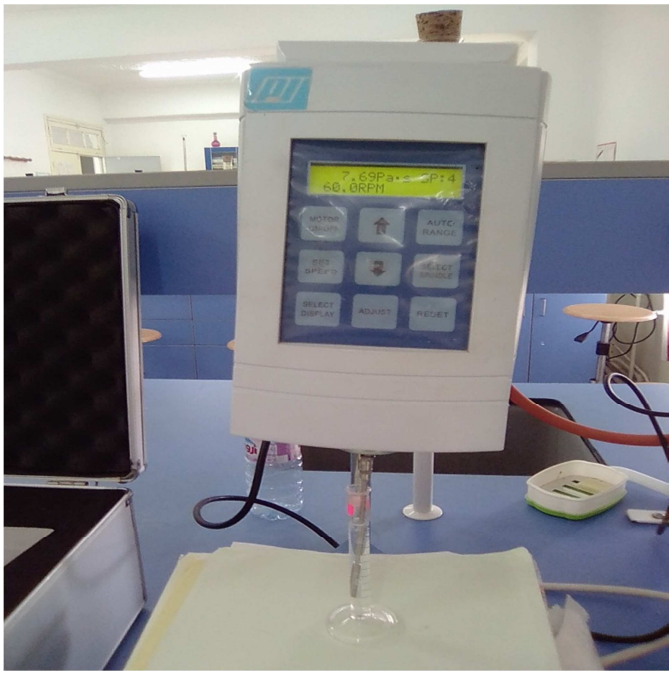


Figure IV-5 : Viscosimètre (SNB-1) Digital Display Viscometer

La courbe d'écoulement représentant la variation de la viscosité apparente des solutions d'HPMC/ GLT en fonction de la vitesse de cisaillement est illustrée sur la Figure IV-6 :

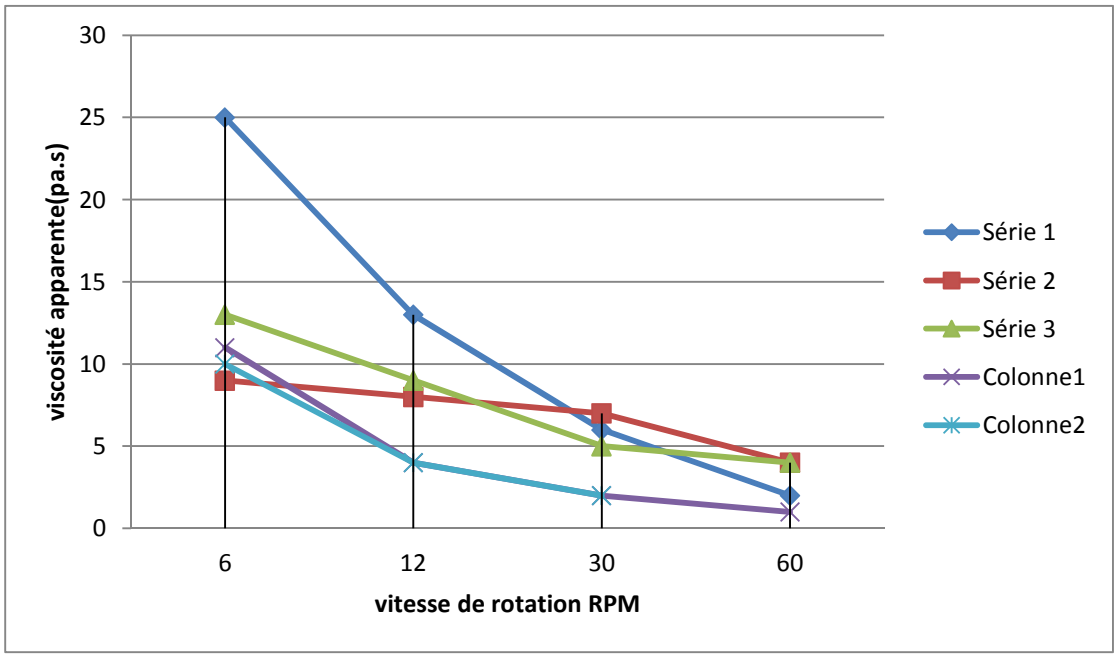


Figure IV-6 : Variation de la viscosité en fonction de la vitesse de rotation des différentes solutions HPMC/GLT.

Selon les résultats, les cinq courbes (Figure IV-6), la viscosité apparente diminue avec l'augmentation de la vitesse de rotation., la viscosité apparente atteint une valeur maximale 25,4 ; 13,5 ; 11,5 ; 10,5 et 9,5 (Pa.s) pour les formulations F1, F2, F3, F4 et F5 respectivement qui décroit jusqu'à 4,47 pour les formules F1, F2, et F3 et pour 1,75 (Pa.s) pour les formules F4 et F5. Ces résultats montrent un comportement non newtonien rhéofluidifiant (ou pseudo-plastique), où la viscosité diminue quand le gradient de vitesse augmente. L'écoulement est donc plus facile avec l'augmentation du cisaillement.

Nous pouvons aussi constater que l'augmentation du taux de gélatine dans le mélange la viscosité apparente diminue également. On parle alors d'un amincissement ou désépaississement dû peut être à la forme double hélice de la gélatine qui empêche les chaines du HPMC de s'accrocher entre elle ce qui favorise alors leur écoulement et glissement les unes sur les autres.

IV.2.4 Etude des propriétés antimicrobienne des solutions de biopolymères :

Pour estimer qualitativement et quantitativement l'efficacité antibactérienne et antifongique des mélanges des biopolymères étudiés, nous avons choisi la méthode de diffusion à partir de disques imprégnés testée sur trois souches différentes à savoir :

- *Pseudomonas aeruginosa (P.A.)- staphylococcus aureus (S.A.)- condida albicas (C.A.).*

Cette méthode est bien normalisée et a fait l'objet d'évaluations nombreuses. Elle est recommandée par plusieurs organismes officiels comme méthode de référence.

- **Mode opératoire :**

Les deux milieux de culture utilisés sont le tryptic soy agar et le cetrimide agar préparés conformément aux recommandations du fabricant. Les disques imprégnés d'antibiotiques sont disponibles dans le commerce. Ils doivent avoir le diamètre et l'activité appropriés.

La gélose coulée dans les boites de pétri doit avoir une épaisseur de 4 mm. Les boites destinées à un usage immédiat sont séchées pendant 10 à 30 minutes à 37°C dans une étuve.

Puis dans l'ordre, on procède aux opérations suivantes :

- Ensemencer le milieu en l'inondant avec l'inoculum ;
- Aspirer l'excès de l'inoculum et laisser sécher les boîtes de pétri à température ambiante;
- Disposer les disques d'antibiotiques dans les boîtes ensemencées à l'aide d'un distributeur de disques ou d'une paire de pinces stériles;
- Mettre les boites de pétri à incuber à 37°C dans une étuve pendant 18 heures.

On dispose de disques de papier imprégnés d'antibiotique sur de la gélose uniformément ensemencée avec le germe à tester. Un gradient de concentration de l'antibiotique se forme par diffusion à partir du disque et la croissance du germe est inhibée à une distance du disque qui est liée, entre autres facteurs, à la sensibilité du germe.

Les mêmes étapes seront appliquées sur boite de pétri témoin sans aucune solution ainsi qu'avec une solution étalon d'Ampicilline.

Les résultats des tests antimicrobiens des mélanges de biopolymères analysés sont résumés dans le tableau suivant :

Tableau IV-4 : Résultats des tests antimicrobiens des différentes formules étudiées

Formules	F1	F2	F3	F4	F5
P.A.	-	-	-	-	-
C.A.	-	-	-	-	-
S.A.	-	-	-	-	25±1mm

Légende : (-) pas d'inhibition,

D'après les résultats obtenus, nous pouvons constater que la présence du HPMC n'offre aucune protection antimicrobienne, contrairement à la gélatine seule qui montre un effet antimicrobien envers *Staphylococcus aureus* avec un diamètre d'inhibition de 25 mm. Cela pourrait avoir un effet néfaste lors de l'utilisation de ces mélanges pour la formulation de patchs transdermiques.

IV.3 Formulation de films à base de mélange de biopolymères

IV.3.1 Formulation des films

La formation des films implique l'existence d'enchevêtrements intermoléculaires et de liaisons de faible énergie entre les macromolécules (Figure IV-7). Ceci résulte d'abord du rapprochement de segments de chaines polymériques dans la solution puis de la création de zones de jonction (liens solides) dues aux forces de cohésion. Le rapprochement des molécules peut se produire pendant la gélification, ou par la précipitation ou la coalescence du polymère lors de l'évaporation du solvant.

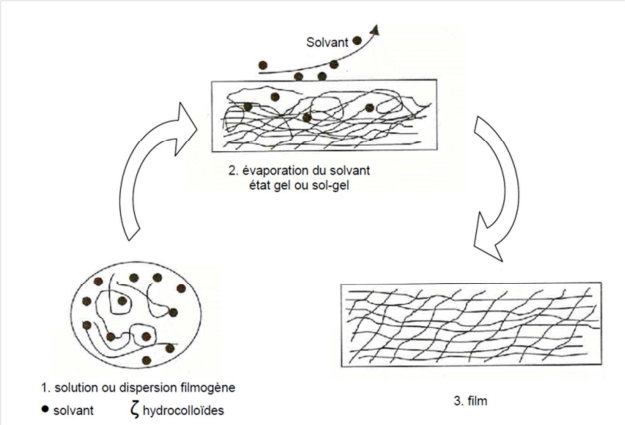


Figure IV-7 : Représentation schématique du mécanisme de formation des films

Les solutions obtenues des différentes formules précédentes ont été coulées dans des boites de pétri. Ces dernières ont été mises dans une étuve à 40°C pendant 24 heures. Cette opération à été répétée 3fois pour chaque formule.

Les films obtenus sont présentés sur la Figure IV-8 :

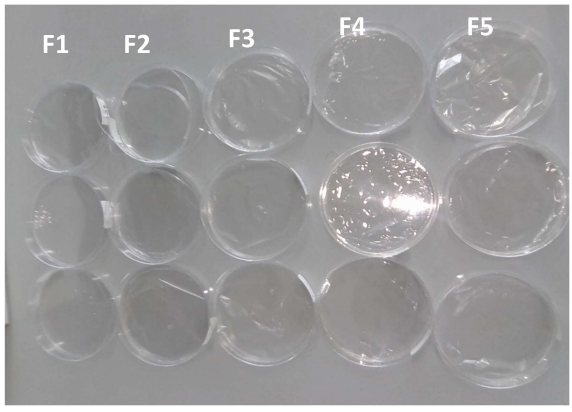


Figure IV-8 : les films HPMC /GLT

IV.3.2 Analyse granulométrique des films

L'épaisseur des films obtenus est mesurée par un micromètre digital ayant une précision de 0,01mm.

La mesure de l'épaisseur de trois (03) series de films sur cinq points différents du film choisis aux hazard à chaque analyse a été réalisée. La moyenne et le coéfficient de variation des cinq formules (F1, F2, F3, F4 et F5) obtenus, suite à une analyse statistique, sont présentés dans le tableau suivant (**Erreur ! Source du renvoi introuvable.**) :

Tableau IV-5 : Epaisseurs obtenues des différentes formules

Formules	Epaisseur	CV%
F1	0,49	0,09
F2	0,42	0,25
F3	0,41	0,29
F4	0,44	0,23
F5	0,47	0,11

Les resultats obtenus montrent bien que l'épaisseur des films formés ne varie pas quelques soient les proportions des deux biopolymères (HPMC, GLT) dans le milieu. En effet, après formation, l'épaisseur des films est autour de 0,4 mm.

L'analyse statistique des données montre une variation uniforme de l'épaisseur des films traduite par des résultats reproductible, illustré par un coefficient de variation très faible qui est autour de 0,2%.

IV.4 Conclusion

La caractérisation physicochimique réalisée par l'étude de la l'éffet de fraction du pH et de la viscosité des formules étudiées a montré que les valeurs du pH des formules préparées sont proches du pH de la peau et considéré comme acceptable pour éviter le risque d'irritation après l'application du produit sur la peau. Nous avons aussi costaté que la gélatine a jouée un role d'un amincissement ou désépaississement dû peut être à la forme double hélice de la gélatine qui empêche les chaines du HPMC

de s'accrocher entre elle ce qui favorise alors leur écoulement et glissement les unes sur les autres.

Les membranes à base du mélange ont été préparées et présentent une épaisseur homogène sur tous les points du film quelque soit les ratios des deux biopolymères dans le mélange.

L'étude de l'activité antimicrobienne des différentes solutions sur les trois souches étudiées i.e. *Pseudomonas aeruginosa (P.A.)- staphylococcus aureus (S.A.)- Candida albican (C.A)* a été réalisée. Nous avons remarqué que la présence du HPMC n'offre aucune protection antimicrobienne, contrairement à la gélatine seule qui montre un effet antimicrobien envers *Staphylococcus aureus*.

Conclusion générale

La miscibilité des mélanges binaires de polymères et de cristaux liquides est d'intérêts théorique et pratique très considérables. Les applications technologiques importantes, telles que le choix du solvant pour un soluté, contrôle de la dissolution de polymère, procédés de diffusion et de gonflement, l'utilisation des plastifiants et des modificateurs en polymères…, tous exigent l'information concernant la miscibilité.

Notre objectif était de former des films déstinés à la formulation des patchs transdermiques à base d'un mélange de biopolymères de natures différentes, à savoir un polysaccharide et une protéine.

La caractérisation physicochimique réalisée par l'étude de la variation de la pH et de la viscosité des formules étudiées a montré remarque que les valeurs du pH des formules préparées sont proches du pH de la peau et considéré comme acceptable pour éviter le risque d'irritation après l'application du produit sur la peau. Nous avons aussi costaté que la gélatine a jouée un role d'un amincissement ou désépaississement dû peut être à la forme double hélice de la gélatine qui empêche les chaines du HPMC de s'accrocher entre elle ce qui favorise alors leur écoulement et glissement les unes sur les autres.

Les membranes à base du mélange ont été préparées et présentent une épaisseur homogène sur tous les points du film quelque soit les ratios des deux biopolymères dans le mélange.

L'étude de l'activité antimicrobienne des différentes solutions sur les trois souches étudiées i.e. *Pseudomonas aeruginosa (P.A.)- staphylococcus aureus (S.A.)- Candida albican (C.A)* a été réalisée. Nous avons remarqué que la présence du HPMC n'offre aucune protection antimicrobienne, contrairement à la gélatine seule qui montre un effet antimicrobien envers *Staphylococcus aureus*.

Dans les perspectives, certains aspects de caractérisation n'ont pas pu être abordés dans ce travail et complèteraient idéalement les résultats présentés. Plus particulièrement, la turbidité, l'étude rhéologique de nos systèmes et la microscopie électronique à balayage (MEB) qui permet l'observation directe de la morphologie des

membranes et la distribution des phases ainsi que l'étude thermodynamique de ces systèmes.

Références bibliographiques

[1] Bates, F.S., Polymer-Polymer Phase-Behavior. Science, 1991. 251(4996): p. 898-905.

[2] Scott, C.E. and C.W. Macosko, Morphology Development During the Initial-Stages of Polymer-Polymer Blending. Polymer, 1995. 36(3): p. 461- 470.

[3] Ma, X.F., J.G. Yu, and F. Jin, Urea and formamide as a mixed plasticizer for thermoplastic starch. Polymer International, 2004. 53(11): p. 1780-1785.

[4] Lee, J.K. and C.D. Han, Evolution of polymer blend morphology during compounding in an internal mixer. Polymer, 1999. 40(23): p. 6277-6296.

[5] Lee, J.K. and C.D. Han, Evolution of polymer blend morphology during compounding inatwin-screw extruder. Polymer, 2000. 41(5): p. 1799-1815.]

[6] Lee, J.K. and C.D. Han, Evolution of dispersed morphology from a co-continuous morphology immiscible polymer blends. Polymer, 1999. 40(10): p. 2521-2536.

[7] Taylor, G.I., The viscosity of a fluid containing small drops of another fluid. Proceedings of the Royal Society of London Series a-Containing Papers of a Mathematical and Physical Character, 1932. 138(834): p. 41-48.,

[8] Taylor, G.I., The formation of emulsions in definable fields of flow. Proceedings of the Royal Society of London Series a- Mathematical and Physical Sciences, 1934. 146(A858): p. 0501-0523.

[9] Grace, H.P., Dispersion Phenomena in High-Viscosity Immiscible Fluid Systems and Application of Static Mixers as Dispersion Devices in Such Systems. Chemical Engineering Communications, 1982. 14(3-6): p. 225-277.

[10] De Bruijn, R.A., Deformation and breakup of drops in simple shear flows. PhD Thesis, Eindhoven University of Technology, 1989.

[11] Favis, B.D. and J.P. Chalifoux, The Effect of Viscosity Ratio on the Morphology of Polypropylene Polycarbonate Blends During Processing. Polymer Engineering and Science, 1987. 27(21): p. 1591-1600.

[12] Wu, S.H., Formation of Dispersed Phase in Incompatible Polymer Blends – Interfacial and Rheological Effects. Polymer Engineering and Science, 1987. 27(5): p. 335-343.

[13] Serpe, G., J. Jarrin, and F. Dawans, Morphology-Processing Relationships in Polyethylene-Polyamide Blends. Polymer Engineering and Science, 1990. 30(9): p. 553-565.

[14] Deyrail, Y. and P. Cassagnau, Phase deformation under shear in an immiscible polymer blend: Influence of strong permanent elastic properties. Journal of Rheology, 2004. 48(3): p. 505-524.

[15] Desse, M., et al., Droplet deformation and break-up under shear: Hydrocolloid solution vs. suspension of starch granules. Food Hydrocolloids. 25(3): p. 495-502.,

[16] Desse, M., et al., Experimental study of the break-up of starch suspension droplets in step-up shear flow. Journal of Rheology, 2009. 53(4): p. 943-955

[17] Robet D., Vian B., Science de la vie, 3éme édition, 2004.

[18] Voet D.Voet J.G., Biochimie, 2éme édition de BOEK,P, 363, 2005

[19] Izydorczyk M., Food carbohydrates :Chemical and physical properties and applications., 165 ,2005.,

[20] Whistler R.L., BeMiller J.N., industrial Gums, 3éme édition, academic press, New York,1993 .

[21] Glickman M., Origines et classification des hydrocolloides,des hydrocolloides alimentaires, Florida, 1,3- 18,1982.

[22] Kamel S., Jahangir K., Shah S. M., El-Gendy A. A., Pharmaceutical significance of cellulose: A review, in EXPRESS Polymer Letters,758-778 , 2008.

[23] [Biganska O., Etude physico-chimique des solutions de cellulose dans la NMethylmorpholine-N-Oxyde, in Collège doctoral. école des mine Paris, 2002.

[24] EGAL, M., Structure and Properties of Cellulose/NaOH : Aqueous Solutions, Gels and Regenerated objects. Ecole doctorale SFA, Ecole des mines Paris, 2006.

[25] Baumgartner S., Kristl J., Peppas N. A. , Network Structure of Cellulose Ethers Used in Pharmaceutical Applications During Swelling and at Equilibrium, , 19, 1084-1090, 2002.

[26] Rowe R.C., Sheskey P.J., Handbook of Pharmaceutical excipients, Fifth Edition London,UK., 2009.

[27] Reguant J., Rinaudo M., Etude bibliographique sur les matériaux issus de la biomassevégétale.CERMAV6NRS61/09/98-31/05/99.

[28] FCC (1996). Food Chemical Codex, Edition IV. National Academy Press, Washington).

[29] Krik DC., Othmer (1993). Encyclopedia of Chemical Technology 4th Ed., J. Kroschwitz, ed. Cellulose, New York, 5, 476-496.).

[30] Whistler R., Daniel R.J. (1990). Functions of polysaccharides in foods. In : Food

Additives. Branan A.L., Davidson P.M., Salinen S. (Eds.), Marcel Dekker, inc. NY and Basel.,395- 409.

[31] Greminger G.K., Savage A.B. (1973). Methylcellulose and its derivatives. In : Industrial Gums. 2ad Whistler R.I. (1973). (Ed.) Academic Press, NY.

[32] Brannen A.L. (2002). Food additives. Marcel Dekker, NY, 318

[33] Robert Y., Gloor B., Wachsmuth E.D., Herbst M. (1988). Evaluation of the tolerance of the intra-ocular injection of hydroxypropylmethylcellulose in animal experiments.

Klinsche monatsblatter Fur Auggenheilkunde, 192(4), 377-399. (abstr; in English).

[34] Dow Chemical (2002). Methocel ce llulose ethers technical handbook. http://www.dowchemical.com/methocel/pharm/resource/lit_gnl.htm.

[35] [Rbii, K. (2010). Formation d'agrégats de hauts poids moléculaires dans la gélatine et comportement en solution aqueuse, Thèse de Doctorat de l'université de Toulouse.

[36] Chevalier, C. (2005). Biochimie structurale : les protides, Cours biochimie Protides IFTAB].

[37] Soury-Lavergne Navizet, I. (2004). Modélisation et analyse des propriétés mécaniques des protéines, Thèse de Doctorat de l'université Paris

[38] Jones, B.E. (1987). In Hard Capsules Development and Technology, K. Ridgway,ed., pp. 41-42, The. Pharmaceutical Press, London. (11) Stickley, F.L. 1987.

[39] Gomez-Guillen, M.C., Ihl, M., Bifani, V., Silva, A. & Montero, P. (2007). Edible films made from tunafish gelatin with antioxidant extracts of two different murta ecotypes leaves(Ugni molinae Turcz). Food Hydrocolloids, 21(7), 1133-1143

[40] [Rose, P.I. (1987). Encyclopedia of Polymer Science and Engineering, 2nd edition, Volume 7 .

[41] Wiles, J.L., P.J. Vergano, F.H. Bunn, and R.F. Testin. (2000). Water vapor transmission rates and sorption behavior of chitosan films. Journal of Food Science, 65, 1175-1179.

[42] Bigi, A., Panzavolta, S. & Rubini, K. (2004). Relationship between triple-helix content and Biopolymers, 53, 523-528.

[43] [WALTERS K. A. Drug Delivery -Topical and transdermal routes. In: Encyclopedia of Pharmaceutical Technology, 2002: 945-957.

[44] CHIEN Y.W. Development of transdermal drug delivery systems. Drug Development and Industrial Pharmary, 1987, 13 (4&5) : 589-651.)

[45] WILLIAMS A. C. Transdennal and topical drug delivery: From theory to clinical practice, Pharmaceutical Press, Marcel Dekker, 2003.

[46] PERBET C. Utilisation de la voie dermique en vue d'une application systémique. Thèse de Doctorat de Pharmacie, Université Claude Bernard - Lyon I, 1996.

[47] [BARRY B.W. Novel mechanisms and devices to enable successful transdermal drug delivery. European Journal ofPharmaceutical Sci.ences, 2001, 14 : 1001-114.

[48] BURI P., PUISIEUX F., DOELKER E., BENOIT J.P. VIII: Voie percutanée. In: Formes Pharmaceutiques Nouvelles : aspects technologique, biopharmaceutique et médical. Tec&Doc, Paris, 1989: 385-409.]

[49] NOIZET Ségolène. Les systèmes transdermiques. Thèse pour le diplôme d'état de Docteur en Pharmacie. Université de Reims, 2000

[50] BRONAUGH R.L., MAIBACH H.I. Topical absorption ofDermatological Products. Marcel Dekker, 2002

[51] MANTELLE Juan, Noven Phannaceuticals Inc. Developments in transdermal technology. Innovations in Pharmaceuticals Technology, 2001, 1 (8) : 155-159.]

[52] NAKANO Y., SAITO K. Dosage and Design ofTransdermal Patch. Nitto Technical Report, 2001, 39 (1).],

[53] PHARMACIE DES HOPITAUX UNIVERSITAIRES DE GENEVE. Systèmes transdernùques : Structure, utilisation, aspects pratiques. CAPP-Info, Bulletin d'information du CAPP (Contact Avis Pharmacologique et Pharmaceutiques) N°18, 2002

[54] DIRECTION DE LA QUALITE DU MEDICAMENT. Pharmacopée Européenne.

Conseil de l'Europe, 2004, 5ième edition.

[55] SOURNAC M. Responsable du Service Galénique Formes Transdernùques, Institut de Recherche Pierre Fabre. Technologie des patchs. Matériaux, formes innovantes et aspects réglementaires, 2002, JJJIJJJJJ.inten-himie.com].

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

[57] pharmacopée européenne 2014