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 pharmaceutique

Par :

Kara Bernou Aicha
Merkiani Naziha

Thème :

Mise au point d'un hydrogel sensible à la variation de pH

Soutenue publiquement le :17 /06 /2019, Devant le jury composé de :

Mme Karmet said Hadjira	Grade : MCA	Univ- Médéa	Présidente
Mme Zouambia Yamina	Grade : MCA	Univ- Médéa	Examinatrice
Mme Terkmane Naila	Grade : MCB	Univ- Médéa	Encadreur

Année universitaire : 2018/2019

ملخص:

تهدف هذه الدراسة إلى صياغة مواد هلامية مضادات الأكسدة حساسة لتغير درجة الحموضة عن طريق التعديل الكيميائي لمتثامرات حيوية، الأول يعتمد على الانيولين وحمض بولي أكريليك في وسط متجانس والثاني يعتمد على الاكزونتان وحمض البولي أكريليك في وسط غير متجانس. التحليل بالأشعة تحت الحمراء للمواد الهلامية المشكلة يبيّن ظهور ذروة بين 1720 و1730 سم $^{-1}$ دلالة على وجود رابطة استر على مستوى المشتقات المتحصل عليها. المواد الهلامية المعتمدة على الانولين أعطت درجة استرة تقدر ب 0.17 و0.69, بينما تلك التي تحتوي على الكزانتان أظهرت درجات استره تتراوح ما بين 0.43 و 0.96. المواد الهلامية التي تحتوي على الكزانتان لها طابع مضاد للأكسدة مع معدلات تثبيط تتراوح بين 45 و85%. تبين دراسة حركية التضخم والتآكل أن التعديل الكيميائي في حالتنا لم يحدث انخفاضًا في معدل التضخم

كلمات مفتاحية :الإينولين، الكزونتان، التعديل الكيمائي، متعدد سكر، صياغة، مادة هلامية مائية (هيدروجل)، مضادة للأكسدة ،انتفاخ.

Résumé :

Cette étude a pour objectif la formulation des hydrogels antioxydants sensibles à la variation de pH par modification chimique des biopolymères, le premier hydrogel est à base d'inuline et d'acide polyacrylique en milieu homogène et le deuxième est à base de Xanthane et l'acide polyacrylique en milieu hétérogène. La caractérisation par FTIR des hydrogels formulés montre l'apparition d'un pic compris entre 1720 et 1730cm^{-1} indiquant la formation d'une liaison ester. Les hydrogels à base d'inuline présentent des degrés d'estérification (DE) de 0.17 et 0.69, tandis que ceux à base de Xanthane ont des DE compris entre 0.43 et 0.96. Les systèmes formulés à base de Xanthane présentent un caractère antioxydant avec des taux d'inhibition variés entre 45 et 85%. L'étude de la cinétique de gonflement et d'érosion montre que la modification chimique dans notre cas n'a pas apporté une diminution dans le taux de gonflement et d'érosion par rapport à celui du xanthane natif.

Mots clés : Inuline, Xanthane, modification chimique, formulation, hydrogel, antioxydant, gonflement.

Summary:

The objective of this study is the formulation of antioxidant hydrogels sensitive to pH variation by chemical modification of biopolymers, the first hydrogel is based on inulin and polyacrylic acid in a homogeneous medium and the second one based on xanthan and polyacrylic acid in a heterogeneous medium. The characterization by FTIR of the formulated hydrogels shows the

appearance of a peak between 1720 and 1730cm^{-1} indicating the formation of an ester bond. Inulin-based hydrogels have degrees of esterification (DE) of 0.17 and 0.69, while those based on Xanthan have DEs between 0.43 and 0.96. Systems formulated based on Xanthan have an antioxidant character with inhibition rates varied between 45 and 85%

The study of the swelling and erosion kinetics shows that the chemical modification in our case did not bring about a decrease in the rate of swelling and erosion compared to that of native xanthan.

Key words: inulin, xanthan, chemical modification, polysaccharide, formulation, hydrogel, antioxidant, swelling.

Remerciements

Avant tout, nous remercions ALLAH le tout puissant de nous avoir donné la santé, la force, le courage, la patience, la persistance et nous a permis d'exploiter les moyens disponibles afin d'accomplir ce modeste travail. Merci de nous avoir éclairé le chemin de la réussite.

Nous adressons nos plus sincères remerciements à notre promotrice Dr Terkmane Naila qui nous a dirigé avec une grande rigueur scientifique, sa patience, ses conseils, sa grande disponibilité tout au long de la réalisation de ce mémoire, ainsi pour le temps qu'elle nous a consacré et sans elle ce mémoire n'aurait jamais vu le jour.

Nous exprimons nos profonds remerciements aux membres de jury qui vont juger notre recherche :

Dr kermet saide hadjira qui nous fait l'honneur de présider ce jury, Qu'elle trouve ici l'expression de notre profond respect.

Dr Zouambia Karima pour l'honneur qu'elle nous a fait en acceptant d'examiner ce mémoire.

Nous remercions également tous les ingénieurs du laboratoire de chimie de la faculté science de la nature et de la vie.

Nos plus vifs remerciements à Mr Benkortbi Othmane maitre de conférences 'A' à l'Université de Médéa pour son aide et ses précieux conseils.

Une pensée particulière pour l'ensemble des enseignants ayant contribué à notre formation durant notre cycle d'étude et à tous ceux qui nous ont aidé de près ou de loin à l'achèvement de ce travail

Dédicaces

Avant tout, merci à Dieu le tout puissant de m'avoir accordé la force, la santé et les moyens de pouvoir accomplir ce modeste travail.

A ***mes parents*** qui sont la lumière de mes yeux, l'ombre de mes pas et le bonheur de ma vie, qui m'ont apporté leurs appuis durant toutes mes années d'études, pour leurs sacrifices et soutien et qui m'ont donné la tendresse, la confiance, le courage et la sécurité.

A ***mon frère*** abdennour et ***mes sœurs*** habiba et meriem à qui je dois énormément d'amour et de reconnaissance, pour le soutient morale et leurs sacrifices le long de ma formation.

A à ***mes nièces*** et ***mes neveux*** : bassema, yasmine, amira, abdelrahim, hamdane, aymane et oussama.

A toute ***la famille*** kara bernou et hantabli surtout mon oncle abdelkarim.

A ***mes amies*** : Naziha, Hadjer, Wissam et bassema qui ont cru en moi et qui m'ont toujours encouragé et avec qui j'ai passé des moments inoubliables.

A mes amies de promotion Chimie pharmaceutique 2019 pour tous les moments vécus a leur cotés.

Ainsi à tous ceux ou celles qui m'ont apporté leur soutien, réconfort moral et leur contribution dans l'élaboration de ce mémoire.

Aicha

Dédicaces

Tous les mots ne sauraient exprimer la gratitude, l'amour, le respect, la reconnaissance, c'est tout simplement que : Je dédie ce mémoire :

A Ma tendre Mère : Tu représentes pour moi la source de tendresse et l'exemple de dévouement qui n'a pas cessé de m'encourager. Tu as fait plus qu'une mère puisse faire pour que ses enfants suivent le bon chemin dans leur vie et leurs études.

A Mon très cher Père : Aucune dédicace ne saurait exprimer l'amour, l'estime, le dévouement et le respect que j'ai toujours pour vous. Rien au monde ne vaut les efforts fournis jour et nuit pour mon éducation et mon bien être. Ce travail et le fruit de tes sacrifices que tu as consentis pour mon éducation le long de ces années.

A ma sœur Sarah et mes Frères Abdelrahim, Ziad : qui m'avez toujours soutenu et encouragé pendant ces années d'études et je leur souhaite un avenir prometteur et plein de succès.

A toute ma famille pour leur soutien tout au long de mon parcours universitaire

A mes très chers amis Chahrazed, Aicha : symbole de tendresse et de fidélité.

A tous mes camarades et enseignants de ma promotion.

Ainsi à tous ceux ou celles qui m'ont apporté leur soutien, réconfort moral et leur contribution dans l'élaboration de ce mémoire.

Naziha

TABLE DES MATIERES

RESUME

TABLE DES MATIERES

LISTE DES TABLEAUX

LISTE DES FIGURES

LISTE DES ABREVIATIONS

INTRODUCTION GENERALE…….....1

CHAPITRE I : SYNTHESE BIBLIOGRAPHIQUE

I.1 Les polysaccharides……..…….....…….3

I. 1.1 Inuline ……..……...…….....3

I.1.1. Définition ……...……...…3

I.1.1.2. Structure …….……3

I.1.1.3 Propriété Physico-Chimique…….……...4

I.1.1.3.1 Degré de polymérisation (DP)…..……...…….……4

I.1.1.3.2 Solubilité ……...……...……...……..5

I.1.1.3.3 Viscosité …….……..6

I.1.1.3.4 Stabilité à la chaleur ……...…….…….6

I.1.1.3.5 Stabilité aux acides ……...……..…...……6

I.1.1.4 Application de l'inuline ……...……..…….7

I.1.1.4.1 Applications Pharmaceutiques ……...…..…...…...7

I.1.1.4.2 Applications Cosmétiques ……..…...……..…...…….…..10

I.1.1.4.3 Applications Agro-alimentaires ……...……..…...….11

I.1.1.4.4 Autres applications d'inuline ……...……..…….....12

I.1.1.5 Modification d'inuline ……...……..……..…13

I.1.2 Xanthane ……...……..…….16

I.1.2.1 Définition ……..…….16

I.1.2.2 Structure chimique du xanthane ……....……..…16

I.1.2.3 Propriétés physico-chimiques de xanthane ……..…….....17

1.1.2.3.1 Solubilité …...……...……..……...17

1.1.2.3.2 Viscosités …...……...……..……...…18

I.1.2.3.3 Rhéologie ……..……...……..……...20

1.1.2.4 Applications de la gomme xanthane ……....……..20

1.1.2.4.1 Applications biopharmaceutiques ……...……..…...…….20

1.1.2.4.2 Applications alimentaires ……...……..……...……..21

1.1.2.5 Modification de xanthane ……....……22

I.2 Hydrogels ……... 24

I.3.1 Généralités ……...24

I.2.2 Propriétés Physico Chimique ……...25

I.2.2.1 Gonflement ……...……25

I.2.2.2 La régidité ……...……..26

I.2.2.3 Dégradation ……...……...….26

I.2.3 Synthèse d'hydrogels …….……. 26

I.2.4 Classification des hydrogels ……....27

I.2.5 Application des hydrogels ……...29

CHAPITRE II : MATERIEL ET METHODE

II.1 Objectif de travail ……..31

II.2 Matériel et produits utilisés ……...31

II.2.1 Acide férulique (AF) ……..32

II.2.2 Acide polylacrylique (PAA) ……...32

II.3 Méthodes ……...33

II.3.1 Préparation des hydrogels ……..33

II.3.1.1 Préparation des hydrogels à base d'inuline …….33

II.3.1.2 Préparation des hydrogels à base de xanthane ……35

II.3.1.3 Préparation des hydrogels standards ……...37

II.3.2 Caractérisation des hydrogels obtenus ……...37

II.3.2.1 Analyse par spectroscopie IR à transformé de Fourier (FTIR) ……...37

II.3.2.2 Mesure de la viscosité des hydrogels obtenus …….37

II.3.2. 3 Mesure de pH des hydrogels …….37

II.3.2. 4 Pouvoir réducteur ……...38

II.3.2. 5 Activité antioxydante par DPPH ……39

II.3.2. 6 Préparation des comprimés ……40

II.3.2. 7 Etude de gonflement et d'érosion ……...41

CHAPITRE III : RESULTATS ET DISCUSSION

III.1 Généralité ..……...42

III.2 Caractérisation des matières premières par FTIR…….....42

III.3 Caractérisation des hydrogels à base d'inuline ……....45

III.4 Caractérisation des hydrogels à base xanthane……..……...47

III.4.1 Caractérisation par FTIR……...….47

III.4.2 Etude rhéologique ……...……..48

III.4.3 Mesure de pH ……...….49

III.4.4 Calcule du pouvoir réducteur……...……..50

III.4.5 Effet antioxydant……52

III.4.6 Etude de la cinétique de gonflement et d'érosion des hydrogels formulés ……..…..…54

CONCLUSION GENERALE ……..58

LISTE DES TABLEAUX

Tableau I. 1	un aperçu des applications d'inuline dans les aliments et les boissons	**12**
Tableau I. 2	Méthodes couramment utilisées pour la fabrication des hydrogels	**27**
Tableau I. 3	Applications de l'hydrogel avec les types de polymères	**30**
Tableau II.1	Matériel utilisé	**31**
Tableau II.2	Les produits utilisés	**31**
Tableau II.3	Hydrogels de Xanthane préparés	**35**
Tableau III.1	degré d'estérification (DE) des hydrogels antioxydant	**48**
Tableau III.2	Valeurs du pH du xanthane et des dérivés obtenus	**50**
Tableau III.3	Concentration de l'AF piégé dans l'hydrogel	**52**

LISTE DES FIGURES

Figure I.1	Structure chimique de l'inuline (a) GFn , (b) Fm avec n est le degré de polymérisation ou le nombre d'unités β-D fructofuranose	**04**
Figure I.2	Solubilité maximale des inulines en fonction de la température et la longueur de la chaine	**06**
Figure I.3	Hydrolyse de différents types d'inulines à pH 3.5 et 20°C	**07**
Figure I.4	Différentes applications pharmaceutiques d'inuline	**10**
Figure I.5	Les différents types de modification chimiques d'inuline	**14**
Figure I.6	Estérification de l'inuline	**15**
Figure I.7	Structure chimique du xanthane	**17**
Figure I.8	Effet des concentrations en hydrocolloïdes sur leurs viscosités dans l'eau du robinet normalisée (0,1% NaCl, 0,015% $CaCl_2$ * 2H2O) mesuré sur un viscosimètre Brookfield LV à 60 tr/min	**18**
Figure I.9	Effet du taux de cisaillement sur les viscosités de divers hydrocolloïdes (0,25%) dans de l'eau du robinet normalisée, mesuré avec un Haake RV30-M	**18**
Figure I.10	Effet de la température sur la viscosité de divers hydrocolloïdes (0,5%) dans l'eau du robinet normalisée, mesurée avec un viscosimètre Brookfield LV, 60 tr/min	**19**
Figure I.11	Méthodes courantes de modification des chaînes de polymères gomme xanthane utilisées en génie tissulaire	**23**
Figure I.12	Modification chimique de xanthane	**24**
Figure I.13	Représentation schématique d'un pore gonflé par l'eau	**25**
Figure I.14	les critères avec les types d'hydrogels	**28**
Figure I.15	différents paramètres influençant les hydrogels intelligents	**29**
Figure II.1	Structure chimique d'acide férulique	**32**
Figure II.2	Structure chimique de l'acide polyacrylique	**33**
Figure II.3	Protocole de préparation des hydrogels à base d'inuline	**34**
Figure II.4	solution de xanthane (1%)	**35**
Figure II.5	Protocole de préparation des hydrogels à base de xanthane	**37**
Figure II.6	Montage pour mesure la viscosité et le pH	**38**
Figure II.7	protocole de la mesure de pouvoir réducteur	**39**
Figure II.8	Réaction d'une molécule antioxydante avec le radical DPPH.	**39**

Figure II.9	Montage de la pastilleuse et les disques de différents hydrogels formés	**40**
Figure III.1	Spectre FTIR de l'inuline	**43**
Figure III.2	Spectre FTIR de xanthane	**44**
Figure III.3	Spectre FTIR de PAA	**44**
Figure III.4	Spectre FTIR de l'AF	**45**
Figure III.5	Spectre FTIR de modification d'inuline : précipitation dans l'acétone	**46**
Figure III.6	Spectre FTIR de modification d'inuline : précipitation dans l'éthanol	**46**
Figure III.7	Spectre FTIR des hydrogels à base de xanthane	**48**
Figure III.8	Viscosité apparente du xanthane	**49**
Figure III.9	Viscosité apparente des hydrogels obtenus	**49**
Figure III.10	Courbe d'étalonnage d'AF	**50**
Figure III.11	Résultats de différentes concentrations d'AF en présence du réactif de Folin	**51**
Figure III.12	Résultats du pouvoir réducteur des hydrogels standards	**51**
Figure III.13	Résultats du Pouvoir réducteur des hydrogels antioxydants	**52**
Figure III.14	Résultats expérimentale de l'activité antioxydante, (a) : hydrogels standards, (b) : hydrogels antioxydants	**53**
Figure III.15	Pourcentage d'inhibition des hydrogels obtenus.	**54**
Figure III.16	Evolution du taux de gonflement en fonction de temps pour les hydrogels antioxydants à un pH de 7.4 et à 37ºC.	**55**
Figure III.17	Schéma représentant le gonflement de xanthane et l'hydrogel G1 en fonction du temps à un pH de 7.4 et à 37°C.	**55**
Figure III.18	Evolution du taux de gonflement en fonction de temps pour les hydrogels antioxydants à un pH de 1.2 et à 37ºC.	**55**
Figure III.19	Schéma représentant l'erosion de xanthane et les hydrogels.	**56**
Figure III.20	Evolution du taux d'érosion en fonction de temps pour les hydrogels antioxydants à un pH de 7.4 et à 37ºC.	**56**
Figure III.21	Evolution du taux d'érosion en fonction de temps pour les hydrogels antioxydants à un pH de 1.2 et à 37ºC.	**57**

Listes des abréviations et symboles

A_0	Absorbance du blanc
A_1	Absorbance de l'échantillon
AF	Acide férulique
CMI	Carboxymethylinuline
DCC	*N*,*N'*-Dicyclohexylcarbodiimide
DE	Degré d'estérification
DMA	Diméthylacétamide
DMF	Diméthylformamide
DMSO	Diméthylsulfoxyde
DO	Densité optique
DP	Degré de polymérisation
DPPH	1,1-diphenyl-2-picryl-hydrazyl
DS	Degré de substitution
FOS	Fructo-oligosaccharide
FTIR	Spectroscopie infrarouge à transformée de Fourier
GX	Gomme xanthane
HS	Hydrogel standard
Hyd	Hydrogel
I	Taux d'inhibition des radicaux libres (%)
m_e	Masse des gels érodés à l'instant t (g)
m_i	Masse du gel à l'état initial (g)
NHS	*N*-hydroxysuccinimide
PAA	Acide polylacrylique
PEG	Polyéthylène glycol
PEO	Polyoxyde d'éthylène
PVA	Alcool polyvinylique
PVAc	Acétate de polyvinyle
TE	Taux d'érosion (%)
TG	Taux de gonflement (%)
THC	Tétrahydrocannbinol
UV	Ultraviolet – visible
η	Viscosité (mPa)

Introduction générale

Les hydrogels, qui constituent une catégorie à part des matériaux macromoléculaires, ont fait l'objet d'un grand nombre d'études scientifiques au cours de ces 20 dernières années. En effet, ils sont à la base d'un large spectre d'applications dans de nombreux domaines technologiques, du fait de leurs propriétés « réservoirs ».

Les hydrogels à base de polymères réticulés hydrophiles et tridimensionnels ont été découverts par *Wichterle et Lim*. Depuis, ils se sont vu offrir des applications indispensables dans le domaine biomédical, y compris les sciences pharmaceutiques. Comme ces systèmes présentent des similitudes avec les tissus biologiques plus que toute autre classe de matériaux synthétiques, les hydrogels ont réussi à attirer l'attention des chercheurs en pharmacie sur leur utilisation dans le développement de systèmes d'administration de médicaments pour diverses molécules bioactives. La consistance molle, la teneur élevée en eau et la faible tension interfaciale avec les fluides biologiques des matériaux à base d'hydrogel les ont rendus biocompatibles **[1]**.

Parmi les nombreuses macromolécules qui peuvent être utilisées pour la formation d'hydrogel, les polysaccharides sont extrêmement avantageux par rapport aux polymères synthétiques. Provenant de sources renouvelables, les polysaccharides présentent également des avantages souvent économiques par rapport aux polymères synthétiques.

Les polysaccharides sont généralement non toxiques, biocompatibles et présentent un certain nombre de propriétés physico-chimiques particulières qui les rendent appropriés pour différentes applications dans les systèmes d'administration des médicaments **[2]**.

Les polysaccharides ont été utilisés pour une grande variété d'applications industrielles, cosmétiques, alimentaires et médicales. La présence des groupements fonctionnels sur les polysaccharides a été exploitée pour la modification chimique afin de préparer des polymères aux propriétés uniques. Différents polysaccharides forment des hydrogels par réticulation physique ou chimique, et beaucoup d'entre eux possèdent des propriétés respectueuses de l'environnement, appelées hydrogels intelligents. Les hydrogels intelligents à base de polysaccharides sont idéaux pour les applications biomédicales et pharmaceutiques en raison de leur biocompatibilité, dégradabilité et sensibilité à l'environnement, telles que le pH, la température et des biomolécules spécifiques **[3]**.

Ce travail a pour principal objectif la synthèse d'un hydrogel sensible à la variation de pH par le biais d'une réaction d'estérification en phase organique entre deux types de polysaccharides (l'inuline, le xanthane) et l'acide polyacrylique (PAA).

Le manuscrit comprend trois chapitres :

- Le premier consiste à une recherche bibliographique sur les polysaccharides utilisés lors de cette étude ainsi que les hydrogels, tout en indiquant la structure, l'origine, les propriétés physico-chimiques puis l'intérêt dans différents domaines.
- Le deuxième chapitre présente le matériel et les méthodes utilisées pour réaliser ce travail.
- Le dernier chapitre est consacré à aux résultats expérimentales portant sur la caractérisation des matières premières et des hydrogels formulés notamment l'étude de l'activité antioxydante, pouvoir réducteur et le gonflement et l'érosion de ces hydrogels.
- Enfin, une conclusion générale dans laquelle une récapitulation des résultats obtenus montrant les points les plus importants qui ressortent au terme de cette étude et quelques perspectives.

Chapitre I :

Synthèse Bibliographique

I.1 Les polysaccharides

Les polysaccharides sont des polymères dont les unités de monosaccharides, leurs nombres, et leur degré de polymérisation, varient selon la source. La nature des unités de base (monosaccharides), la liaison glycosidique, les groupements fonctionnels (carboxyle, sulfate, etc.) et le poids moléculaire influencent directement les propriétés des polysaccharides**[4]**.

Les polysaccharides sont des substances de masse moléculaire très élevée, résultant de la condensation d'un grand nombre de sucres qui sont retrouvés dans les algues, les plantes ou synthétisés par des microorganismes qui produisent respectivement l'alginate, l'amidon et la gomme xanthane**[4, 5]**.

Ces polymères d'oses de très grandes tailles sont utilisés dans les secteurs agro-alimentaires, cosmétiques et thérapeutiques pour leurs propriétés biologiques, stabilisantes, épaississantes et gélifiantes**[6]**.

I.1.1 Inuline

I.1.1.1 Définition

Au début des années 1800, la scientifique Allemande **Velentine Rose** a découvert l'inuline, comme une source de carbohydrates à partir des racines d'*Inula Helenium*, et après normé inuline par Thomson en 1817**[7]**.

Du point de vue chimique, l'inuline est un mélange de polysaccharides (sucres simples de type fructose liés entre eux) produits naturellement par de nombreux types de plantes. Elles appartiennent à une classe de fibres alimentaires appelé fructanes.

Sa formule chimique brute est : $C_{6n}H_{10n}+2O_{5n+1}$, l'inuline est considérée comme une fibre alimentaire et elle est utilisée pour ses avantages pour la santé :

- Effet prébiotique (impact positif sur la flore intestinale)
- Favorise l'absorption du calcium sur les os (produits laitiers)
- Faible en calorie (remplace graisses et sucres dans les produits light) **[8]**.

I.1.1.2 Structure

L'inuline est un mélange d'unités de polymères linéaires de fructose et d'oligomères de fructose, dans lequel les unités de fructose sont reliées par des liaisons β (2-1). Il y a souvent une molécule de glucose à l'extrémité de chacune de ces chaînes de fructose, attaché par une liaison α (1-2). Les chaînes de fructoses sont constituées de 2 à 60 unités. Ce mélange est appelé

β (2-1) -fructane polydisperse. L'inuline peut être fractionnée en une longue chaîne à fermentation lente, ou en oligofructose à fermentation rapide **[9]**.

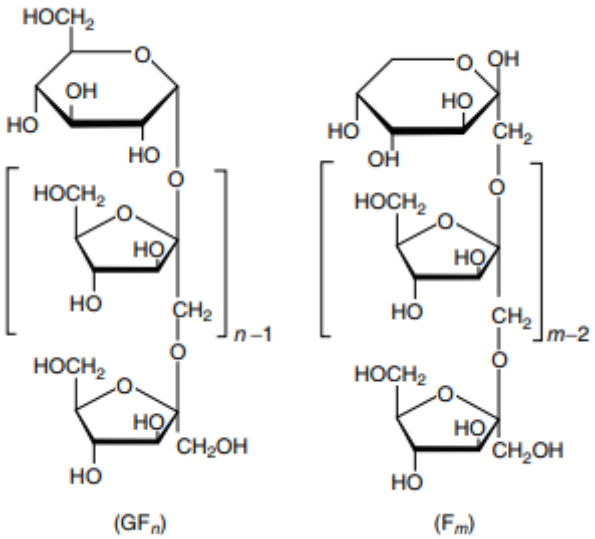


Figure 1. 1: Structure chimique de l'inuline (a) GFn , (b) Fm avec n est le degré de polymérisation ou le nombre d'unités β-D fructofuranose**[10]**.

La structure de l'inuline dépend de nombreux facteurs, tels que la source végétale à partir de laquelle la substance est extraite, le climat, les conditions de croissance, la maturité au moment de la récolte et le temps de stockage après la récolte**[11]**.

I.1.1.3 Propriété Physico-Chimique

I.1.1.3.1 Degré de polymérisation (DP)

Les molécules constituant l'inuline sont caractérisées par leur degré de polymérisation (DP). Ce DP moyen peut être exprimé selon deux critères : le DP moyen en nombre (DP_n) ou le DP moyen en poids (DP_w).

- ***Degré de polymérisation moyen en nombre (DP_n)***

C'est le nombre moyen de monomères constituant l'échantillon calculé sur base d'une distribution en nombre des degrés de polymérisation (équation 1).

$$DP_n = \frac{\sum_{i=1}^{n} n_i DP_i}{\sum_{i=1}^{n} n_i} \qquad \textbf{(éq.1)}$$

Avec :

DP_i : le degré de polymérisation de l'oligomère composé de **i** monomères.

n_i : le nombre de molécules du **DP_i.**

- ***Degré de polymérisation moyen en poids (DPw)***

C'est le nombre moyen de monomères constituant l'échantillon calculé sur base d'une distribution en masse des degrés de polymérisation (équation 2).

$$DP_w = \frac{\sum_{i=1}^{n} DP_i w_i}{\sum_{i=1}^{n} w_i} \qquad \textbf{(éq.2)}$$

Avec :

DP_i : le degré de polymérisation de l'oligomère composé de **i** monomères.

w_i : la masse de l'ensemble des molécules possédant **i** résidus.

Le **DP_w** est basé sur le fait qu'une grande molécule contribue plus à la masse totale de l'échantillon qu'une molécule plus petite. Le fructose et le glucose ont la même masse moléculaire (w_i) de 180 g.mole^{-1}, mais le monomère dans la chaîne a une w_i de 162 g.mole^{-1} car une molécule d'eau est éliminée pendant la polymérisation de l'inuline.

Sur base de la détermination du DP_w et du DP_n, l'indice de polymolécularité peut être calculé comme étant le rapport entre DP_w et DP_n. Ce paramètre donne une indication de la largeur de la distribution des masses moléculaires des différentes molécules constituant l'inuline**[12]**.

I.1.1.3.2 Solubilité

La solubilité dans l'eau dépend à la fois de la distribution de la longueur de la chaîne de l'inuline et la température, elle augmente avec l'augmentation de la température, contrairement la longueur de la chaine (Figure I.2)**[13]**.

La solubilité de l'inuline native dans l'eau à 10°C est environ 6% tandis qu'elle est de 35% à 90°C. L'inuline de haut degré de polymérisation était presque insoluble à 25°C, mais sa solubilité augmente significativement avec l'augmentation de la température (phénomène endothermique) **[14]**.

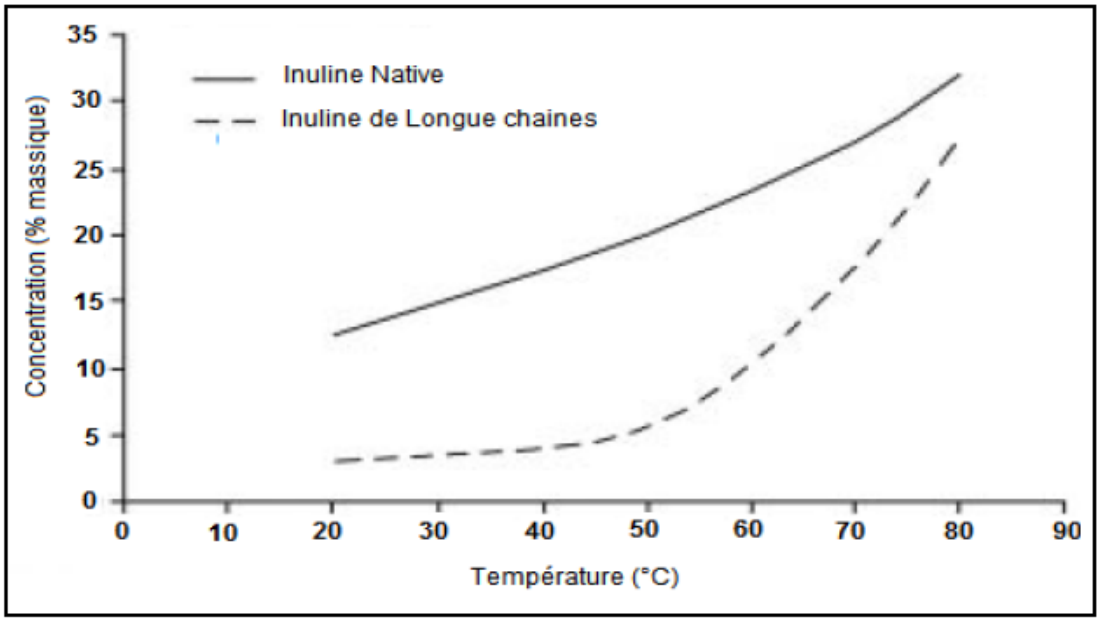


Figure I.2 : Solubilité maximale des inulines en fonction de la température et la longueur de la chaine**[13].**

Le DP et la distribution du poids moléculaire des chaines d'inuline influencent directement sa solubilité**[14]**, en raison de la solubilité limitée de l'inuline dans des solvants organiques, le choix est réduit à la pyridine, le diméthylformamide (DMF), le diméthylsulfoxyde (DMSO), le N méthylpyrrolidone (NMP) et le diméthylacétamide (DMA)**[15]**.

I.1.1.3.3 Viscosité

Les solutions d'inuline native dans l'eau ont une viscosité très basse tandis que l'inuline à longues chaines ne présente qu'une viscosité légèrement supérieure à celle de l'inuline native, par exemple une solution à 20% dans l'eau a une viscosité d'environ 4,5 mPa à 20 ° C **[13]**.

I.1.1.3.4 Stabilité à la chaleur

L'inuline est stable à des températures inférieures 140°C (lorsqu'elle est dissoute à un pH presque neutre) et peut donc être traitée facilement dans la plupart des applications alimentaires. Elle se décompose à des températures supérieures à 140°C. Sous forme de poudre, la stabilité à la chaleur est beaucoup plus élevée**[16]**.

I.1.1.3.5 Stabilité aux acides

La liaison glucidique β- (2,1) dans l'inuline est susceptible à l'hydrolyse acide. Le degré d'hydrolyse dépend du pH, de la composition du produit alimentaire (teneur en matière sèche) et de la combinaison temps-température (pendant le traitement thermique ou la durée de

conservation). En général, l'hydrolyse ne se produira pas à des pH supérieurs à 4. A des pH inférieurs à 4, une hydrolyse peut se produire avec une vitesse dépendante du pH et de la température réelle. Par exemple, l'hydrolyse n'est pas observée à des températures inférieures à 10°C à n'importe quel pH compris entre 3.0 et 7.5, mais à un pH 3 et à 25°C, une hydrolyse d'environ 10% a eu lieu en 1 semaine**[16].**

La Figure I. 3 présente le comportement de trois solutions différentes d'inuline stockées à un pH de 3.5 et sous une température de 20°C pendant 6 mois.

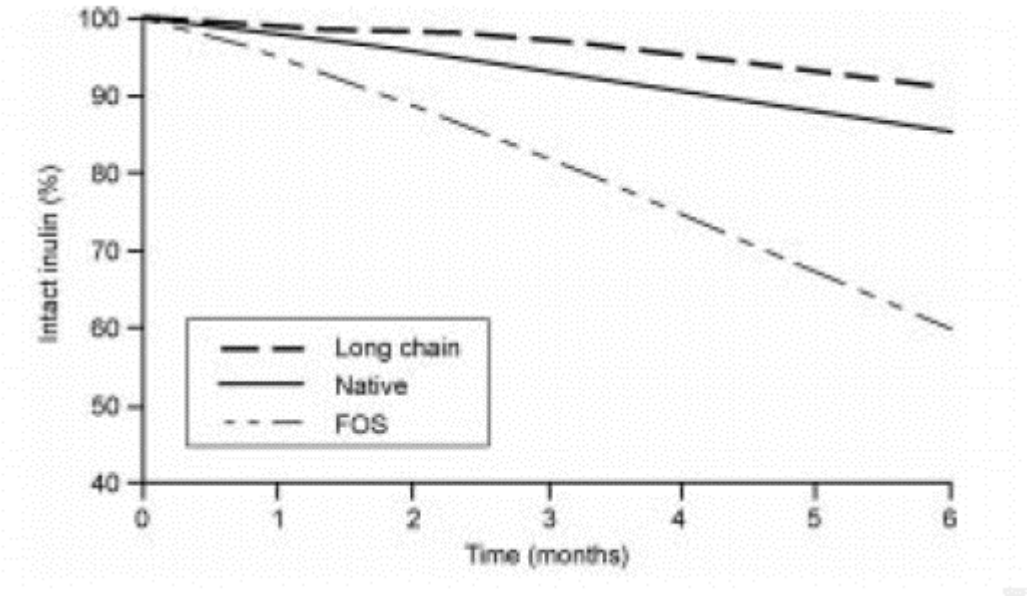


Figure I. 3: Hydrolyse de différents types d'inulines à pH 3.5 et 20°C **[13]**.

I.1.1.4 Application de l'inuline

Les inulines sont très employées, pour leurs propriétés, comme des agents texturants, épaississants ou gélifiants, dans divers domaines : pharmaceutique, cosmétique et agroalimentaire**[16]**.

I.1.1.4.1 Applications Pharmaceutiques

L'inuline est une molécule inerte chimiquement, non toxique et peut former des hydrogels, ces propriétés lui assurent des applications pharmaceutiques importantes et diversifiées en tant qu'excipient**[14]**.

❖ **Stabilisation des protéines**

L'inuline a été appliquée en tant que stabilisant des protéines lors de l'extrusion thermo fusible, dans laquelle un produit à base de polymère pour la libération contrôlée de protéines est créé. Il était cependant suggéré que, pour une protéine plus labile, l'inuline puisse également fournir une protection contre le stress thermique induit par ce processus, et l'objectif principal est d'obtenir un produit stable dans le temps **[17]**. Au cours du stockage de quatre protéines différentes après lyophilisation, l'inuline était le meilleur stabilisateur de ces protéines qu'un dextrane de taille similaire.

En plus des membranes et des protéines, l'inuline a également été utilisée pour stabiliser plusieurs systèmes pertinents du point de vue pharmaceutique. Par exemple, les liposomes (PEGylés), les polyplexes à base de polyéthylène-imine, les lipoplexes, les polymères, les virosomes d'influenza avec et sans ADN plasmidique encapsulé, virus grippal totalement inactivé, adénovirus recombinant et A9-tétrahydrocannbinol (THC).

L'inuline peut permettre une stabilisation contre la dégradation chimique (par exemple, le THC) et contre la dégradation physique, par exemple : les lipoplexes.

L'inuline a complètement protégé les lipoplexes PEGylés contre l'agrégation pendant la lyophilisation et après 3 mois de stockage, alors que le dextran ne l'a pas été**[17]**.

❖ **Administration de médicaments**

a) Modification la dissolution

Amélioration du taux de dissolution

- ✓ L'inuline a été utilisée pour produire des dispersions solides de divers médicaments faiblement solubles.
- ✓ La solubilité de l'inuline est bien meilleure que ces médicaments et dépend du poids moléculaire de l'inuline, les inulines plus petites ayant une solubilité plus élevée. Comportement de dissolution de comprimés à base de diazépam et l'inuline était significativement meilleur que celles basées sur des dispersions de disaccharides tels que le saccharose ou le tréhalose.
- ✓ L'inuline amorphe non modifiée s'est révélée être un liant-remplisseur approprié pour la production de comprimés, avec un temps de désintégration dépendant de la longueur de la chaîne. Il était également possible de produire des comprimés à partir de formulations d'inuline lyophilisées, dont le préconditionnement de la poudre d'inuline à une humidité relative de 45% avant la compression produisait les meilleurs comprimés.

- ✓ La formulation sublinguale à base d'inuline a montré une libération complète en environ 3 minutes.

Modification de la cinétique de libération

- ✓ L'inuline pourrait être utilisée pour modifier le profil de libération du lysozyme à partir d'un copolymère polybloc hydrophile à libération prolongée, car l'inuline a joué le rôle d'agent porogène et les médicaments sont encapsulés dans de l'inuline ou de l'inuline chimiquement modifiée pour une libération prolongée.
- ✓ Les microsphères de cette inuline modifiée produite par précipitation au solvant ont révélé un intérieur poreux et des distributions de tailles de particules différentes pour les différents médicaments utilisés.
- ✓ Un exemple de libération contrôlée avec une inuline modifiée chimiquement est le couplage chimique de l'inuline à l'ibuprofène en utilisant du N, N-carnonyldiimadazole.

b) Distribution locale de médicaments

Ciblage du colon

- ✓ L'inuline modifiée chimiquement a également été appliquée en vue d'une administration contrôlée dans le côlon.
- ✓ Le mécanisme de ciblage des colons avec l'inuline repose sur le fait que l'inuline n'est hydrolysée que de manière significative par les inulinases produites par les bifidobactéries dans le côlon dans les parties supérieures du tractus gastro-intestinal.
- ✓ Les gels et les revêtements d'inuline ne sont pas hydrolysés jusqu'à ce qu'ils atteignent le côlon où ils sont fermentés, ce qui entraîne une libération spécifique du côlon du médicament incorporé.
- ✓ Les caractéristiques de l'hydrogel, telles que le gonflement, doivent être bien préservées, pour la libération contrôlée. Si le gel gonfle trop, une libération prématurée se produira. D'autre part, pour obtenir une libération suffisamment rapide dans le côlon, un gonflement suffisant est nécessaire pour permettre à l'inulinase d'accéder à l'hydrolyse et de l'hydrolyser.
- ✓ Le poids moléculaire de l'inuline utilisée est également pertinent ici, car les inulines de poids moléculaire élevé forment des gels plus puissants et ont une viscosité plus élevée, ce qui influe à son tour sur les caractéristiques de l'hydrogel.

Distribution pulmonaire

- ✓ L'inuline est donc un stabilisant approprié pour les formulations sèches de vaccins pour administration pulmonaire.

- ✓ Lyophilisation à la pulvérisation de l'acyl-homosérine lactone acylase (PvdQ) , une enzyme qui peut être utilisée dans le traitement des infections à Pseudomonas aeruginosa, avec des formulations stables à base de tréhalose ou d'inuline.
- ✓ Un exemple de pulvérisation thérapeutique lyophilisée à l'inuline est la cyclosporine A, qui pourrait être utilisée pour prévenir le rejet d'allogreffe chez les patients transplantés du poumon transplanté.

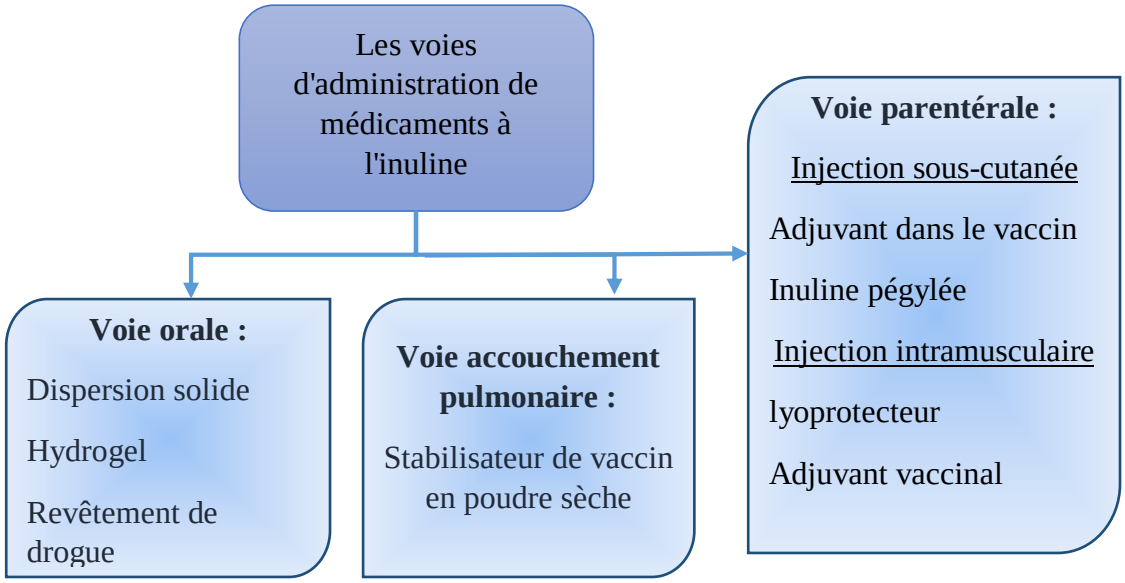


Figure I.4 : Différentes applications pharmaceutiques d'inuline **[18]**.

Fonction rénale

Une application largement établie d'inulines en tant que diagnostic pour le test de la fonction rénale, pour cette application, l'inuline est injectée par voie intraveineuse. L'inuline convient parfaitement à cette application car elle n'est distribuée que sur le volume extracellulaire et n'est pas métabolisée. De plus, il est uniquement excrété par la filtration via glomérulaire et non résorbé par les tubules rénaux. Cela en fait la substance la plus précise pour la détermination du taux de filtration glomérulaire**[17]**.

I.1.1.4.2 Applications Cosmétiques

En cosmétique, les polysaccharides sont surtout intéressants pour leur pouvoir réputé désaltérant et adoucissant sur la peau.

Les propriétés utiles de ce polysaccharide aident à :

- ✓ Éliminer les taches enflammées et durcies, l'acné.
- ✓ Régénérer les cellules de la peau.

- ✓ Nourrir et hydrater la peau.
- ✓ Améliorer l'échange d'oxygène.

L'inuline influence également les cheveux. Il rend les bulbes pileux plus forts, sature le cuir chevelu avec des substances utiles. Ce polysaccharide rend les cheveux lisses et soyeux. Ils cessent de tomber et leurs pointes ne se fendent plus.

Inuline est un constituant dans de nombreux produits cosmétiques**,** On peut la trouver dans les crèmes, les gels qui sont utilisés pendant la baignade, cosmétiques pour enfants, anti-transpirant, masques et sérums pour le visage**[19]**.

I.1.1.4.3 Applications Agro-alimentaires

L'inuline et les fructo-oligosaccharides (FOS) peuvent être utilisés soit pour leur propriétés nutritionnelles ou technologiques, mais ils sont souvent appliqués pour offrir un double avantage : une qualité organoleptique améliorée et une composition nutritionnelle plus équilibrée. Elle rentre dans la formulation de nombreux produits agroalimentaires (tableau I.1), comme le chocolat, les produits laitiers, les desserts glacés, les produits de la boulangerie et le pain, la margarine, les préparations de fruits, les vinaigrettes, et les produits diététiques et substituts de repas.

L'utilisation d'inuline et les FOS comme ingrédient fibreux conduit souvent à une amélioration du goût et de la texture des produits de boulangerie, et une augmentation de la durée de vie toute en gardant les pains et les gâteaux humides et frais pour une longue période. L'inuline permet aussi le développement des aliments faibles en gras, sans compromettre le gout ou la texture tels que le beurre, la margarine, les pâtes laitières à tartiner, les fromages à la crème et les fromages fondu. Elle permet le remplacement d'une quantité importante de graisse et la stabilisation des émulsions, tous en offrant une texture tartinable. L'inuline à longue chaine peut mimer les graisses grâce à sa capacité à forme des microcristaux, qui interagissent les uns avec les autres pour former de petits agrégats occluant une grande quantité d'eau, ce qui crée une texture fine et crémeuse similaire à celle de la graisse**[14]**.

Tableau I.1 : un aperçu des applications d'inuline dans les aliments et les boissons**[20]**.

Application	La fonctionnalité
Les produits laitiers (yaourts, fromages, desserts, boissons)	Corps de remplacement de la graisse et fibres de stabilisation de la mousse.
Desserts glacés	Remplacement de la graisse, amélioration de la texture, comportement de fusion, faible valeur calorique
Pâtes à tartiner et produits similaires au beurre	Texture de remplacement des matières grasses et étalement de la stabilisation de l'émulsion, étalement de la fibre de gélatine et prébiotique
Pâtisseries et pains	Rétention d'humidité des fibres et des prébiotiques
Céréales de petit déjeuner et des collations extrudées	Fibre de remplacement du sucre et prébiotique Faible valeur calorique
Remplissages	Amélioration de la texture en remplaçant de la graisse
Vinaigrettes et sauces	Remplacement de la graisse, stabilisation d'émulsion
Produits carnés	Remplacement de la graisse et amélioration de la texture et la stabilité
Produits diététiques et substituts de repas	Synergie de remplacement de la graisse avec édulcorants intenses fibres et fibres hypocaloriques
Chocolat	Remplacement du sucre et résistance à la fibre et à la chaleur
Comprimés	Fibre de remplacement du sucre et prébiotique

I.1.1.4.4 Autres applications d'inuline

Le fructose, l'inuline ou les jus non purifiés d'inuline extrait à partir de racines ou de tubercules, peuvent être utilisés dans de nombreuses différentes voies. Par exemple, on peut les considérer comme des précurseurs dans la production de certains produits chimiques tels que l'éthanol, l'acétone, butanol et le 2,3-butanediol. D'autre part, de nouvelles applications réalisées à base d'inuline sont actuellement recherchées dans le domaine non-alimentaire en tant que source de matériaux facilement biodégradables et renouvelables. En effet, les réactions chimiques effectuées sur les nombreux groupements hydroxyles de l'inuline donnent naissance à des nouveaux composés**[21]**.

Dans le domaine environnemental, le carboxyméthylinuline (CMI) est un dérivé de l'inuline qui peut être utilisé à la place des composés pétrochimiques tels que les polycrylaten pour

éliminer les traces de calcaire et d'autres sels présents dans les systèmes d'eau. Le CMI présente de nombreux avantages par rapport à ces produits chimiques : c'est un produit biodégradable, non toxique, ne contient ni azote ni phosphate et qui est renouvelable**[22]**.

I.1.1.5 Modification d'inuline

L'inuline a été modifiée chimiquement de plusieurs manières pour obtenir des composés biodégradables d'importance industrielle**[23]**. Les différents types de modification chimiques sont représentés dans le diagramme ci-dessous (Figure I.5)

Et dans ce qui suit, on va détailler l'estérification de l'inuline

Les esters glucidiques de faible poids moléculaire ont été étudiés de manière approfondie et ont été exploités dans plusieurs applications industrielles. L'acétate de saccharose et les esters mixtes présentant un degré de substitution élevé sont également utilisés comme activateurs d'agents de blanchiment et comme plastifiants ou assouplissants. Les saccharides polymères de poids moléculaire élevé, en particulier les esters d'amidon, sont utilisés comme agents d'encollage dans l'industrie textile, comme colle de surface dans l'industrie du papier et comme épaississants dans l'industrie du film et des fibres.

Les esters d'inuline présentent des avantages importants par rapport aux autres esters de saccharides en ce qu'ils sont plus solubles et peuvent donc être convertis plus facilement en dérivés de la cellulose. On peut faire varier l'hydrophilie ou l'hydrophobie en modifiant le degré de substitution (DS) des produits finis, de sorte qu'un grand nombre de composés ayant différents degrés de solubilité puissent être synthétisés.

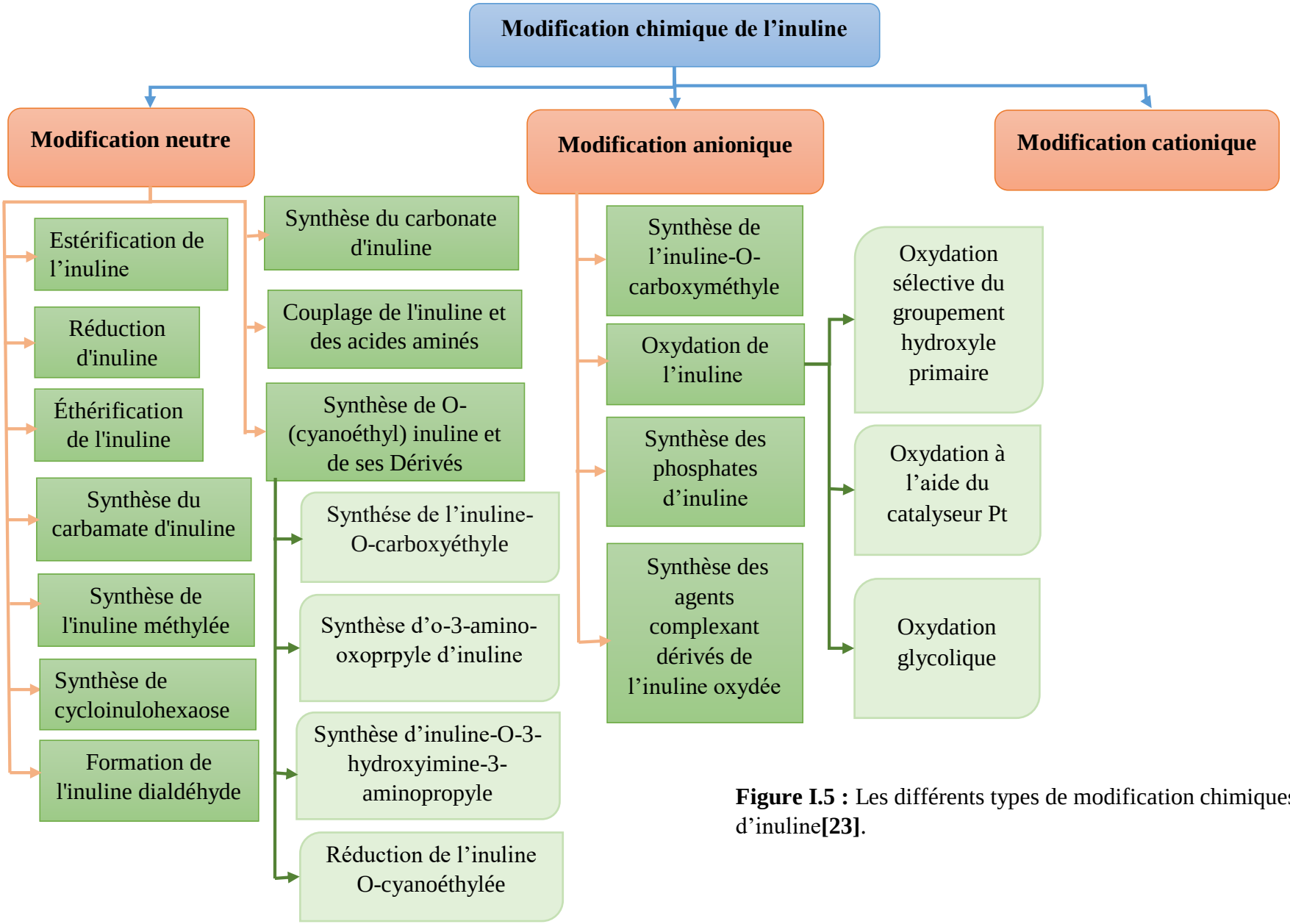


Figure I.5 : Les différents types de modification chimiques d'inuline**[23]**.

L'estérification de l'inuline est réalisée par réaction avec des chlorures d'acide ou avec des anhydrides d'acides carboxyliques appropriés dans lesquels la chaîne alkyle introduite peut varier à partir de 1 à 22 atomes de carbone (Figure I.6).

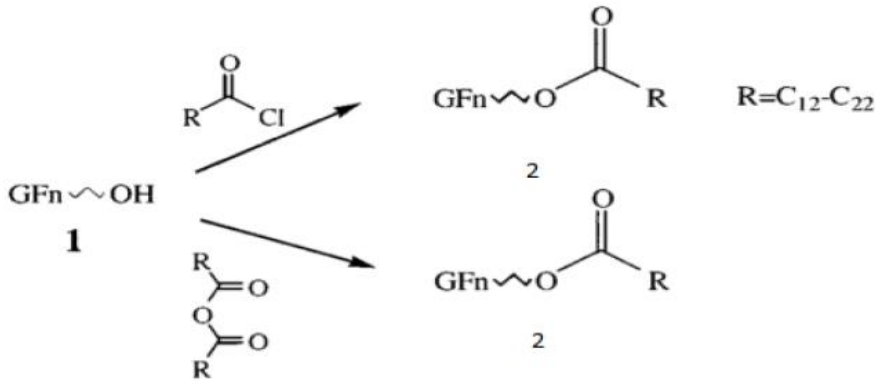


Figure I.6 : Estérification de l'inuline**[23]**.

La réaction d'estérification est habituellement effectuée dans de la pyridine, du diméthylformamide ou du diméthylsulfoxyde ou en l'absence de solvant en utilisant un malaxeur ou (de préférence) une extrudeuse afin de réduire la charge thermique. La rapidité de la réaction peut être augmentée en utilisant un catalyseur acide ou basique, par exemple la 4-(diméthylamino) pyridine, l'acétate de sodium, le carbonate de potassium, des résines échangeuses d'ions sous forme acide ou basique, etc. Cette méthode permet d'obtenir des produits DS compris entre 0,3 et 1 sauf pour l'inuline acétylée où il est également possible d'avoir une dérivatisation complète avec DS de 3.

La variation de la longueur de la chaîne alkyle ou du degré de substitution donne des produits présentant une grande variété de caractéristiques. En particulier, les esters d'inuline à chaîne courte et à faible degré de substitution moyen (DS <1) peuvent réduire la tension superficielle des solutions aqueuses. Les mêmes esters d'inuline présentant un degré de substitution élevé (DS> 1) ont peu tendance à migrer dans des films et des feuilles.

Les esters d'inuline à longue chaîne alkyle peuvent être utilisés comme tensioactifs dans les détergents pour le lavage du linge et la vaisselle, dans les cosmétiques ou dans les produits pharmaceutiques en tant qu'émulsifiants. Ils sont également utilisés dans l'industrie textile en tant qu'additif et dans l'industrie du papier ou de la peinture en raison de leur activité de surface élevée.

En faisant réagir l'inuline avec des anhydrides cycliques, l'estérification s'accompagne de l'introduction d'un groupe carboxyle, produisant en même temps des espèces anioniques.

Les esters d'inuline sont également appliqués en tant qu'agent de modification de la cristallisation. L'efficacité de la séparation lors du fractionnement des huiles de triglycérides peut être accrue en ajoutant une petite quantité de ce que l'on appelle «l'agent de modification de la cristallisation»**[23]**.

I.1.2 Xanthane

I.1.2.1 Définition

La gomme xanthane est un polysaccharide de poids moléculaire élevé, qui est obtenu par la fermentation d'hydrates de carbone par la bactérie Xanthomonas campestris. La gomme xanthane est complètement soluble dans l'eau chaude ou froide, s'hydrate rapidement une fois dispersée et facilite la rétention d'eau en produisant des solutions très visqueuses à faibles concentrations **[24.25]**.

C'est un polymère chargé (anionique), naturel (extrait d'une souche microbienne) et très hydrophile. Il est utilisé pour gélifier des milieux acides. Ses propriétés rhéologiques sont étroitement liées au procédé de fabrication et peuvent différer d'un fournisseur ou d'un lot de production à l'autre. Pour des concentrations comprises entre 1 et 2 % en poids, la solution oxydante devient fortement visqueuse **[24, 25]**.

I.1.2.2 Structure chimique du xanthane

Le xanthane est un hétéropolysaccharide anionique constitué d'un squelette cellulosique linéaire de β-D-glucoses dont une unité sur deux est substituée en C3 par une chaîne latérale trisaccharidique. Cette dernière comporte un α-D-mannose, un acide β-D-glucuronique et un β-D-mannose terminal **[26]**.

Le xanthane comporte également des groupements acétate et pyruvate, situés respectivement sur le carbone 6 du mannose interne et sur les carbones 4 et 6 du mannose terminal (Figure I.7). La proportion de ces groupements varie d'une gomme xanthane à une autre selon la nature de la souche bactérienne utilisée, les conditions de fermentation, ou encore les traitements post fermentation**[26]**.

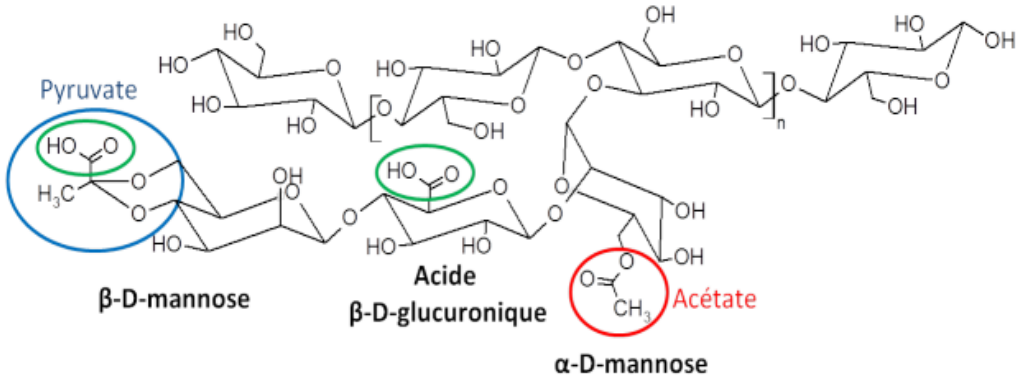


Figure I.7 : Structure chimique du Xanthane**[26]**.

Les propriétés anioniques du Xanthane s'expliquent par la présence, le long de la chaîne latérale, de une à deux fonctions acide carboxylique par unité de répétition, suivant le degré de substitution en pyruvate. Dans la majorité des échantillons de Xanthane commerciaux, ces fonctions sont sous forme carboxylate, et saponifiées par des ions Na^+, K^+ ou encore Ca^{2+}. Le pKa de ces fonctions acides est compris entre 2,6 et 4 suivant la température et la force ionique du milieu **[26]**.

I.1.2.3 Propriétés physico-chimiques de Xanthane

Les propriétés physico-chimiques principales de la gomme xanthane sont liées aux interactions entre les macromolécules et l'eau. Il faut donc d'abord dissoudre le polysaccharide **[27]**.

I.1.2.3.1 Solubilité

La gomme xanthane est soluble dans l'eau à froid (dès 10 à 20 ˚C). La solubilisation se fait en deux étapes. La première étape est la dispersion des grains constituant la poudre, c'est-à-dire l'individualisation des particules. La dispersion sera d'autant plus rapide que la taille des grains est élevée. La deuxième étape est l'hydratation. Les molécules d'eau se fixent progressivement sur les macromolécules et réduisent de ce fait les interactions soluté-soluté, jusqu'à l'individualisation des macromolécules. La gomme présente des groupements hydroxyles et des charges négatives qui facilitent l'interaction soluté-eau. De plus, les ramifications écartent les chaînes principales, ce qui facilite l'hydratation. On considère celle-ci achevée lorsque l'on a atteint un palier de viscosité. Différents facteurs conditionnent la vitesse d'hydratation. L'agitation, la température et la finesse des grains ont un impact positif. La présence

d'électrolytes, compétiteurs vis-à-vis du polysaccharide pour l'eau, a un effet négatif. La gomme xanthane est insoluble dans la plupart des solvants organiques **[27]**.

I.1.2.3.2 Viscosité

Le haut degré de viscosité du xanthane, surtout à faible concentration, lui permet d'être un épaississant et un stabilisant très efficace (Figure I.8).

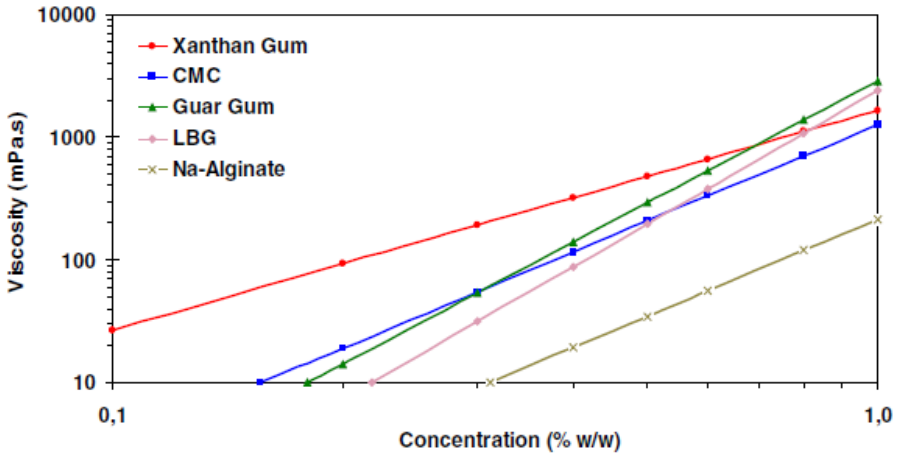


Figure I.8 : Effet des concentrations en hydrocolloïdes sur leurs viscosités dans l'eau du robinet normalisée (0,1% NaCl, 0,015% $CaCl_2$ * 2H2O) mesuré sur un viscosimètre Brookfield LV à 60 tr/min **[28]**

Le Xanthane est hautement pseudo plastique, plus que la plupart des autres hydrocolloïdes courants, sa viscosité diminue avec l'augmentation du taux de cisaillement (Figure I.9). Ce n'est pas ou seulement à un faible degré thixotrophe, ce qui signifie que la viscosité initiale du Xanthane est récupérée instantanément. Après amincissement par cisaillement **[28]**.

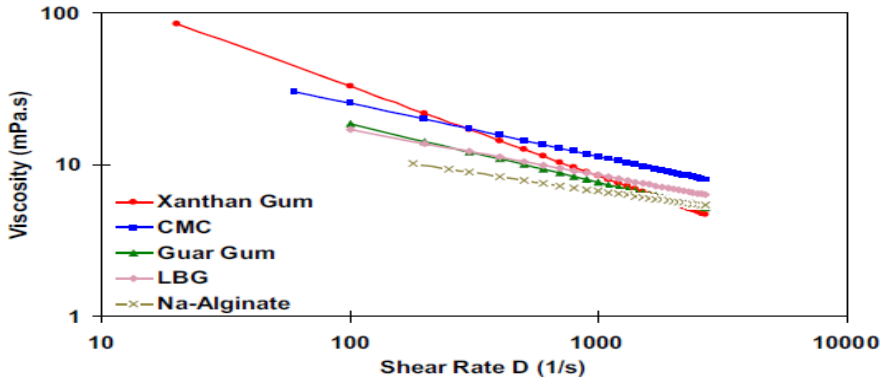


Figure I.9 : Effet du taux de cisaillement sur les viscosités de divers hydrocolloïdes (0,25%) dans de l'eau du robinet normalisée, mesuré avec un Haake RV30-**M[28]**.

La viscosité dépend également de la température (dissolution et de mesure), la concentration en biopolymère, la concentration en sels et le pH**[29]**. Généralement, les solutions de Xanthane maintiennent une viscosité uniforme de pH 2 à 12 dans des conditions optimales. Des températures plus élevées (>40°C) entraînent une diminution accélérée de la viscosité des solutions de Xanthane très acides ou alcalines lors d'un stockage plus long. Si des solutions avec des valeurs de pH très acides (1,5 à 2,5) et des durées de conservation plus longues sont nécessaires, utilisez une gomme Xanthane sans acétate plutôt que du Xanthane standard, qui est plus acide.

La stabilité thermique du Xanthane par rapport aux autres hydrocolloïdes est illustrée à la (figure I.10). Le Xanthane conserve presque sa viscosité jusqu'à 70–80°C, en fonction de la concentration en polymère et de la concentration en sels de la solution. Cette propriété a une utilité pratique dans les aliments souvent pasteurisés pour empêcher la croissance microbienne ou consommés à chaud. La stabilité thermique du Xanthane augmente avec la force ionique croissante provoquée par le décalage du point de fusion du brin hélicoïdal. Les oxydants tels que les peroxydes, les persulfates et les hypochlorites provoquent la dégradation du Xanthane et la dépolymérisation de la molécule est accélérée à des températures supérieures. Les agents réducteurs n'influencent pas de manière significative la viscosité du Xanthane en solution **[28]**.

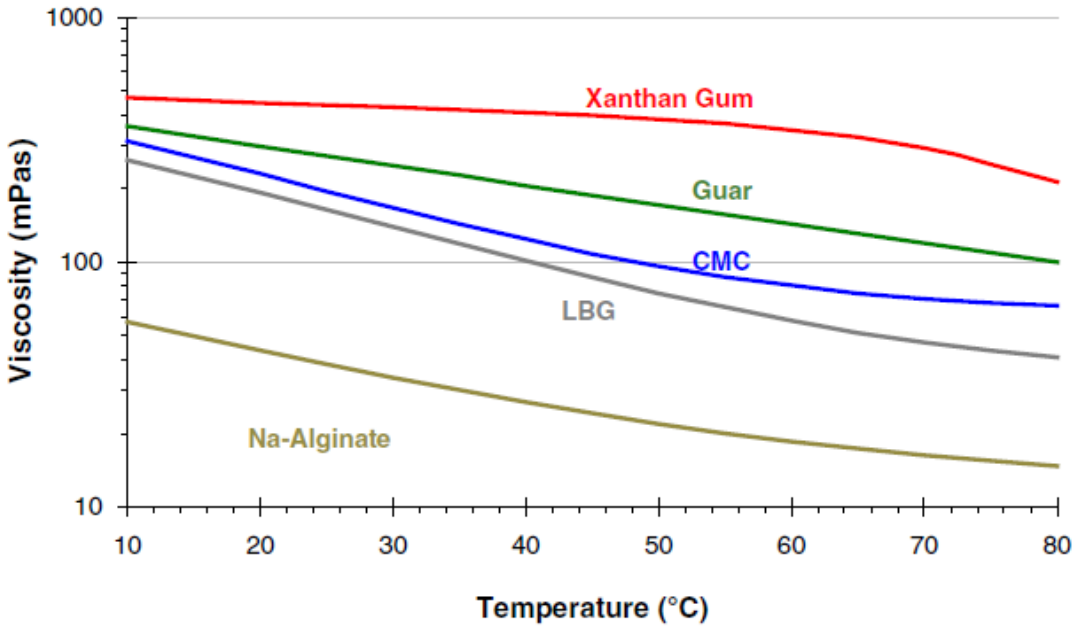


Figure I.10 : Effet de la température sur la viscosité de divers hydrocolloïdes (0,5%) dans l'eau du robinet normalisée, mesurée avec un viscosimètre Brookfield LV, 60 tr/min**[28]**.

I.1.2.3.3 Rhéologie

Les propriétés caractéristiques de la gomme xanthane en solution aqueuse relèvent de la rhéologie. Au-dessous d'une certaine contrainte de cisaillement, les bâtonnets rigides de gomme xanthane sont stabilisés par des interactions faibles. Il en résulte un enchevêtrement d'autant plus important que la concentration en gomme est élevée. Les bâtonnets emprisonnant l'eau ne peuvent pivoter, figeant le liquide qui prend l'aspect d'un pseudogel. On parle de seuil d'écoulement, qui correspond à la contrainte de cisaillement minimale nécessaire pour obtenir un début d'écoulement (vitesse de déformation > 0). À titre indicatif, des seuils de 700, 2500 et 7000 mPa ont été déterminés avec un viscosimètre Rhéomat 30 pour des concentrations en gomme de 3, 5 et 10 g/L respectivement. Au-delà du seuil d'écoulement, la gomme xanthane va modifier la viscosité des solutions **[27]**.

I.1.2.4 Applications de la gomme xanthane

En raison de ses propriétés rhéologiques particulières, le xanthane est utilisé dans les produits alimentaires, les produits cosmétiques, les produits pharmaceutiques, le papier, les peintures, les textiles, les adhésifs et le pétrole et le gaz. Les caractéristiques d'écoulement de xanthane, ainsi que la stabilité des sels et des extrêmes de pH, donne un avantage technique sur la plupart des polymères utilisés pour l'extraction. Le plus grand potentiel de gomme de xanthane semble résider dans la récupération d'hydrocarbures**[30]**.

1.2.4.1 Applications biopharmaceutiques

L'application de polymères naturels dans des formulations pharmaceutiques est extrêmement variée, comprenant la production de systèmes matriciels monolithiques solides, de films, d'implants, de billes, de nanoparticules, de microparticules, de systèmes inhalables et injectables. Au sein de ces formes galéniques, les matériaux polymères ont des rôles différents tels que liants, matrices de formation, modificateurs de libération de médicament, revêtements, agents améliorant la viscosité, stabilisants, émulsifiants, agents de suspension, agents de désintégration, agents de solubilisation, gélifiants et bioadhésifs. En raison des caractéristiques particulières de la gomme xanthane, liée spécifiquement à sa capacité gélifiante et à ses synergies avec d'autres polysaccharides, un intérêt prometteur est observé concernant son utilisation biopharmaceutique. Les propriétés qui permettent l'application de la gomme de xanthane dans les applications pharmaceutiques sont : émulsifiant, épaississant, stabilisant, filmogène et gélifiant**[31]**.

1.2.4.2 Applications alimentaires

Dans l'industrie alimentaire, la gomme xanthane agit principalement comme épaississant, agent de suspension, émulsifiant et stabilisant. La gomme xanthane peut contrôler les propriétés rhéologiques, la composition, la saveur et l'apparence des produits. Son comportement pseudoplastique peut donner un bon goût. Donc, il a une application large dans l'industrie alimentaire.

Dans les produits **laitiers**, tels que le fromage, le lait de jus, la crème glacée et le yaourt, il peut améliorer la qualité, améliorer la stabilité, donner un goût délicat et frais. Dans les boissons à base de jus, il peut garder les liquides homogènes et non stratifiés. Lorsqu'il est ajouté à la bière, il peut produire une quantité abondante de mousse.

Dans les produits **huile-eau** typiques tels que les vinaigrettes ou les sauces pour salades, la gomme xanthane peut améliorer la capacité de pompage et l'adhérence, améliorer le goût et la saveur et augmenter les propriétés de suspension durables des particules solides. De plus, sa stabilité supérieure peut être démontrée dans les sauces aromatisées fortement acides ou fortement salées. Dans les produits **cuits au four**, il contribue à renforcer la capacité de rétention d'eau, de sorte que la bonne saveur et le bon goût puissent être garantis. Dans **les aliments congelés**, la gomme xanthane, dans des conditions de congélation / décongélation répétées, peut offrir une stabilité et des capacités de rétention d'eau favorables pour réduire la quantité de cristaux de congélation. Cela permet également d'offrir un goût frais, de prolonger la durée de conservation et de maintenir les performances extraordinaires de résistance à la chaleur.

Dans **les boissons chaudes ou froides**, le changement rapide de viscosité de la gomme xanthane étend son application, en particulier dans les boissons hypocaloriques. Dans **les aliments pour animaux de compagnie**, la gomme xanthane possède la propriété de suspension favorable aux particules insolubles. La combinaison de gomme de xanthane et de gomme de caroube aide à prévenir le phénomène de gel dans les boîtes de conserve pour animaux domestiques**[32]**.

I.1.2.5 Modification de xanthane

La gomme xanthane possède un grand nombre de groupes hydroxyles et de groupes carboxyliques qui peuvent être modifiés ou fonctionnalisés par des traitements physiques,

chimiques, chimio-enzymatiques et par irradiation au plasma ou leurs combinaisons afin d'obtenir des propriétés améliorées du gomme xanthane en tant que biomatériau. Ces traitements de modification courants peuvent être décrits comme suit (Figure I.11) **[33]**.

Le xanthane a fait l'objet de plusieurs études visant à améliorer ses propriétés en solution ou à lui en conférer de nouvelles afin d'élargir sa gamme d'application. Les stratégies employées pour atteindre ces objectifs consistent à mélanger le xanthane avec d'autres composés, notamment des polymères, ou bien à modifier chimiquement les chaînes de ce polysaccharide. Ces modifications peuvent consister à faire varier les taux d'acétate et/ou de pyruvate ôter des sous-unités de la chaîne latérale, ou encore greffer des composés sur les fonctions hydroxyle ou acide carboxylique du polymère **[26].**

En général, la méthode chimique implique les interactions covalentes pour modifier le comportement de gélification de gomme de xanthane (Figure I.12) **[33]**.

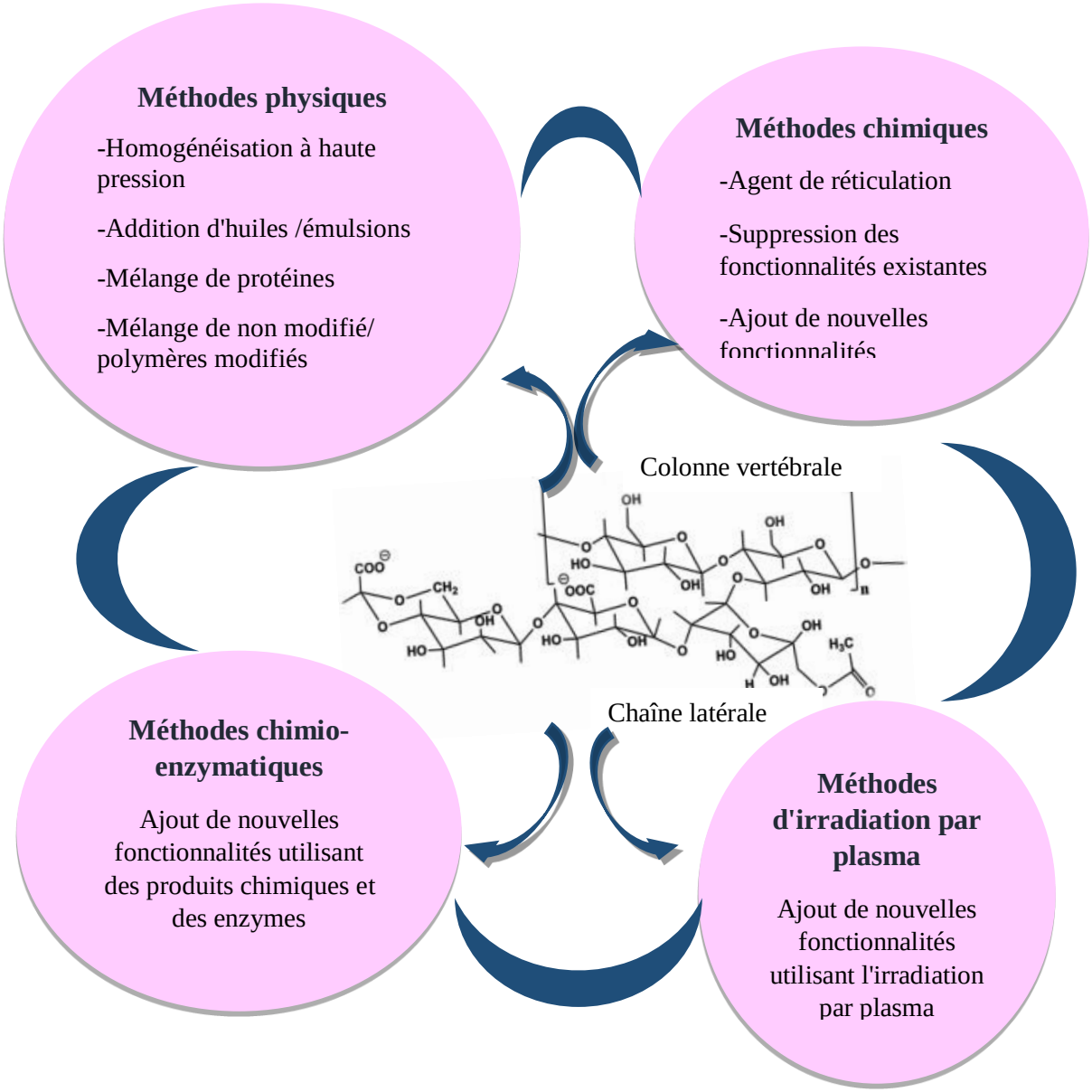


Figure I.11 : Méthodes courantes de modification des chaînes de polymères gomme xanthane utilisées en génie tissulaire**[33]**.

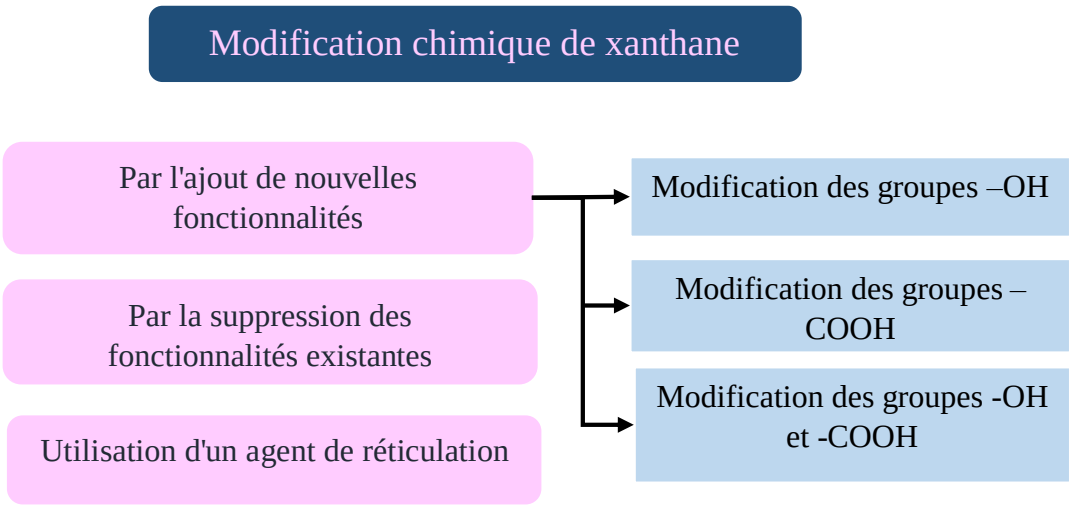


Figure I.12 : Modification chimique de xanthane

I.2 Hydrogels

I.2.1 Généralités

Le gel est un état de la matière. Il s'agit généralement d'une solution ou une suspension colloïdale qui subit une transformation physique ou chimique conduisant à un état semi-solide tout en conservant une grande partie du solvant à l'intérieur de sa structure**[34]**.

Les hydrogels appelés aqua-gels et Le terme « hydrogel » est composé du préfixe « hydro » qui signifie « eau » et du suffixe gel. Il s'agit généralement d'un réseau tridimensionnel de chaînes polymériques réticulées capable d'absorber de grandes quantités de liquide et ainsi de gonfler. Ce gonflement s'accompagne parfois d'un véritable changement de phase**[35.36]**.

Les hydrogels sont des polymères insolubles dans l'eau et capables de constituer une sorte de gel avec un énorme pouvoir absorbant. En effet, ils peuvent parfois contenir jusqu'à 99% d'eau dans leur forme finale**[37]**.Ces hydrogels sont obtenus chimiquement (synthèse) et physiquement (modification de polymères naturels). Ils peuvent être conventionnels (polyacrylamide, polyacrylate de sodium, polyvinyle pyrrolidone) ou '' intelligents'' (hydrogel sensibles à un stimulus extérieur)**[38]**.

Les hydrogels intelligents sensibles à l'environnement et capables de détecter les changements de pH, de température ou de concentration de métabolite peuvent libérer leur charge à la suite d'un tel changement**[35]**.

Les hydrogels conventionnels sont en général obtenus par une polymérisation initiée par un processus radicalaire (tels les systèmes redox) puis ils sont réticulés (en général par un agent extérieur). Ils ont trouvé de larges applications dans les domaines de l'absorption et de la rétention de l'eau (polymères super absorbants). De la récupération assistée du pétrole. Des industries alimentaires (épaississants ou adjuvants)**[38]**.

I.2.1 Propriétés Physico Chimique

Certaines propriétés des hydrogels qui sont importantes pour leur conception et leur utilisation en tant que biomatériaux comprennent le gonflement, les propriétés mécaniques et la dégradation**[39]**.

I.2.1.1 Gonflement

Le gonflement est considéré comme l'une des plus importantes propriétés caractéristiques des hydrogels. Celle-ci conduit à l'augmentation de la taille des pores du gel par dilatation et hydratation des chaines, la figure suivante décrit le changement du volume du pore après trempage dans l'eau**[40]**.

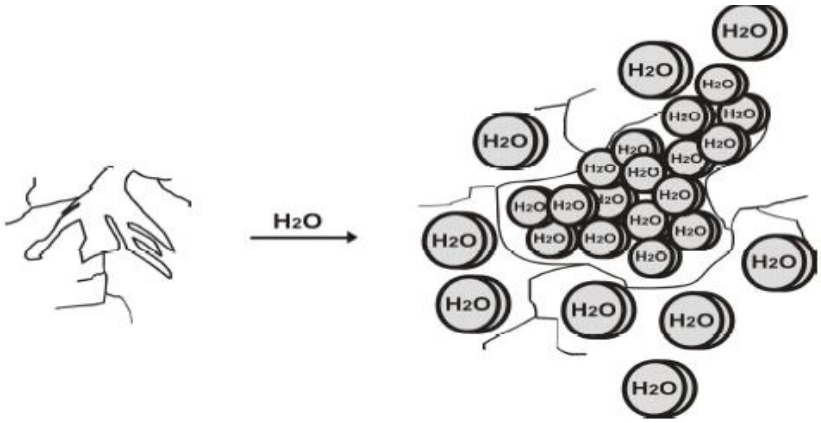


Figure I.13 : Représentation schématique d'un pore gonflé par l'eau **[40]**

On distingue le gonflement illimité qui est la dissolution du polymère et le gonflement limité où la macromolécule demeure insoluble à cause des liaisons pontales (jonctions de réticulation) qui empêchent la dispersion des chaînes dans le liquide gonflant.

Pour un polymère semi-cristallin, il existe deux types de gonflements : un gonflement extraréticulaire qui se produit dans la zone amorphe du polyère et un gonflement intrarèticulaire qui s'effectue dans la phase cristalline. Il existe plusieurs facteurs affectent le gonflement :

- ✓ Le taux de réticulation est l'un des facteurs les plus importants qui affecte le gonflement des hydrogels.

- ✓ Composition des chaîne polymèriques de l'hydrogel.
- ✓ Gonflement des hydrogels sensibles à l'environnement peut être affecté par des stimuli spécifiques**[40**,**41]**.

I.2.1.2 Régidité

La mécanique de l'hydrogel est modifiée par les conditions de polymérisation lors de la formation du réseau. Par exemple, la quantité de solvant au cours de la polymérisation peut entraîner une cyclisation plus importante (dans laquelle l'agent de réticulation revient dans la même chaîne cinétique plutôt que sous forme de liaison croisée) dans le réseau. Les modifications des conditions de réaction (pH, température, intensité lumineuse) peuvent également jouer un rôle dans la mécanique des polymères**[39]**.

Les propriétés mécaniques peuvent varier et être ajustées en fonction de l'utilisation du matériau. Il est possible d'obtenir un gel de rigidité plus élevée augmentant ou diminuant le degré de réticulation en chauffant le matériau. Les modifications des propriétés mécaniques sont liées à un large éventail de variables et de causes et à des analyses différentes**[42]**.

I.2.1.3 Dégradation

La capacité de contrôler la dégradation de l'hydrogel est importante pour les applications des biomatériaux car la dégradation contrôle les propriétés telles que la taille du maillage de l'hydrogel, qui est importante pour la libération des molécules piégées et la diffusion des composants de la matrice extracellulaire produits par les cellules encapsulées. Si un hydrogel se dégrade trop rapidement, le matériau est résorbé avant que suffisamment de tissu ne soit produit. Tandis que si un hydrogel se dégrade trop lentement, il peut devenir une barrière à la formation du tissu. Il existe également des applications telles que l'encapsulation cellulaire pour l'immuno-isolement où une dégradation peut ne pas être souhaitée**[43]**.

I.2.3 Synthèse d'hydrogels

En fonction du type de propriété souhaitée, deux méthodes de fabrication des hydrogels permettent d'obtenir soit un hydrogel « permanent » soit un hydrogel « réversible ». Les principales méthodes de synthèse chimiques ou physiques pour la fabrication d'hydrogels, sont résumées dans le tableau ci-dessous**[44]**.

Tableau I.2 : Méthodes couramment utilisées pour la fabrication des hydrogels**[44]**

Hydrogels réversibles (Physiques)	Hydrogels permanents (Chimiques)
- Chauffage ou refroidissement d'une solution (ex : agarose ou gélatine dans l'eau). - Diminution du pH pour former un gel par liaisons hydrogènes entre deux polymères en solution aqueuse (ex : PEG). - Mélange de solutions d'un polyanion et d'un polycation pour former un gel sous forme de coacervat complexe (ex : alginate de sodium plus polylysine). - Gélification d'une solution de polyélectrolyte avec un ion multivalent de charge opposée (ex : alginate de sodium + calcium).	- Irradiation (ex. irradiation (ex : UV) de PEO dans l'eau). - Réticulation chimique (ex : traitement du collagène avec du glutaraldéhyde). - Copolymérisation d'un monomère par un agent réticulant en solution - Polymérisation d'un monomère dans un polymère solide différent pour former un réseau interpénétré (ex : acrylonitrile + amidon). - Conversion chimique d'un polymère hydrophobe en hydrogel (ex : hydrolyse partielle de poly (acétate de vinyle) PVAc - PVA).

I.2.4 Classification des hydrogels

La classification des hydrogels dépend de leurs propriétés physiques, de la nature du gonflement, du mode de préparation, de l'origine, des charges ioniques, des sources, du taux de biodégradation et de la nature observée de la réticulation. Il ressort clairement de la figure I.14**[45]**.

La différence entre les hydrogels conventionnels et sensibles aux stimuli est dépendante du degré « d'intelligence » des polymères les constituant. Les polymères intelligents ont la capacité de répondre à de faibles changements de leur environnement physiologique ou biologique. Ils forment des systèmes pour lesquelles de légères variations dans les paramètres thermodynamiques (pression, température, concentration, solvant, etc.) induisent des modifications considérables des propriétés physico-chimiques des macromolécules (solubilité, structure, forme, taille) et de la stabilité des solutions. La transition de phase se produit en fonction de l'équilibre hydrophobe/hydrophile à atteindre au niveau de la structure moléculaire du polymère. Les hydrogels sensibles aux stimuli contiennent des domaines hydrophobes plus ou moins chargés. A l'inverse les hydrogels conventionnels ne sont pas sensibles aux changements dans l'environnement. Ils ne sont généralement pas chargés. Ces polymères dits « intelligents » constituant les hydrogels sensibles aux stimuli amènent des

changements de volume, c'est à dire des gonflements ou des rétractations, en réponse aux faibles changements de leur environnement**[46]**.

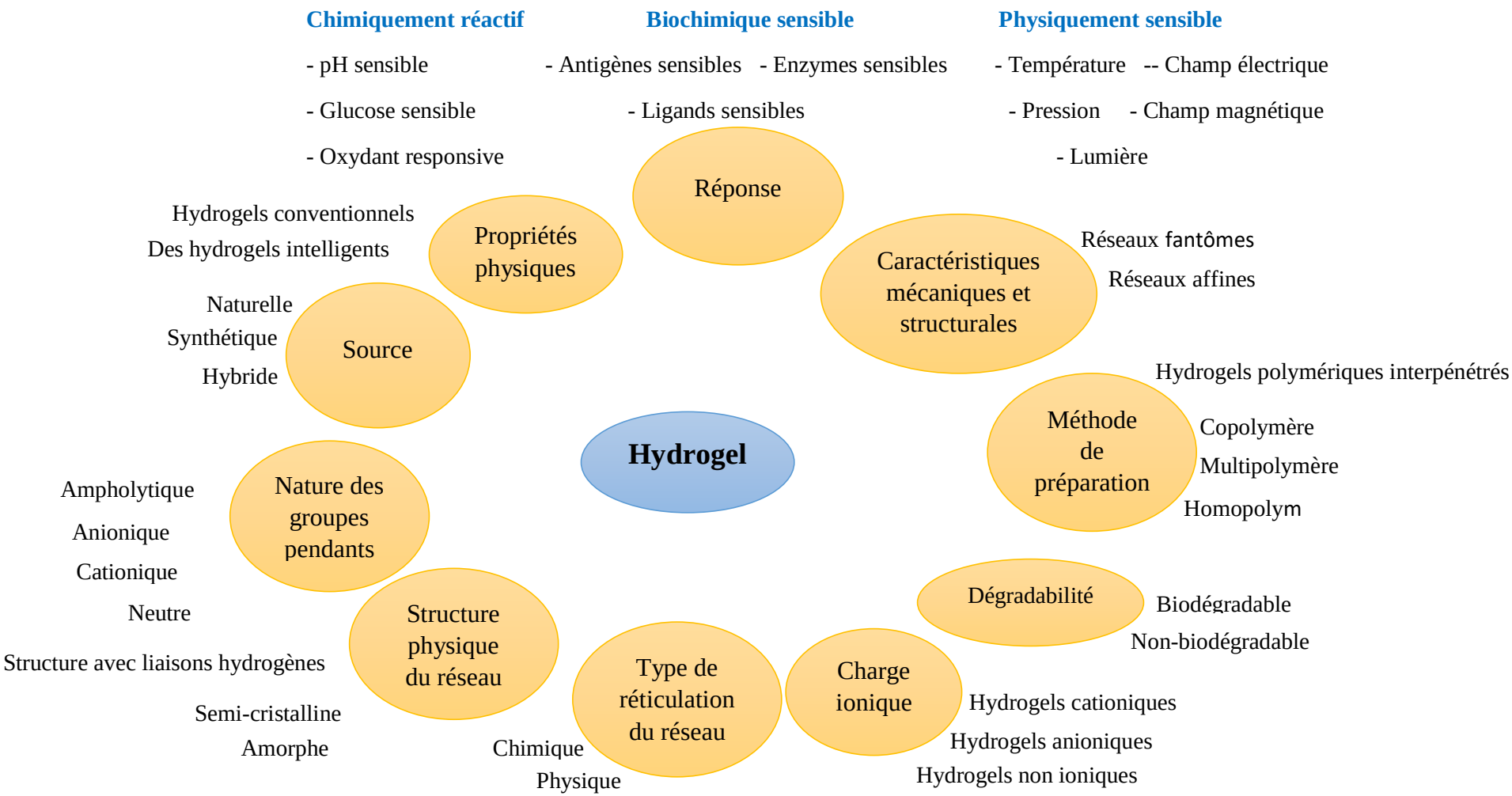


Figure I.14 : les critères avec les types d'hydrogels **[45,46]**.

La Figure I.15 représente les stimuli environnementaux physiques et chimiques qui peuvent causer des transitions de phase au niveau du volume occupé par ces **hydrogels intelligents[46]**.

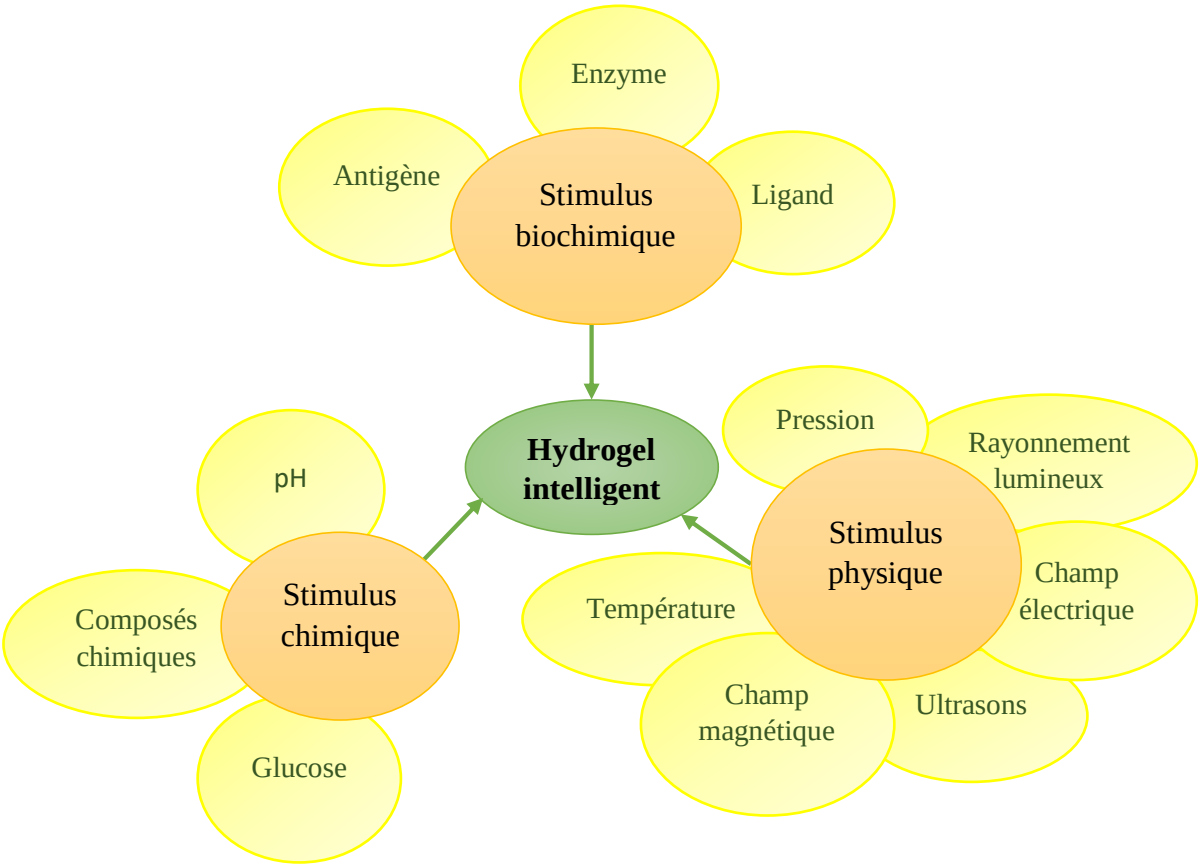


Figure I.15 : différents paramètres influençant les hydrogels intelligents **[46]**

Les hydrogels sensibles à la variation de pH sont constitués d'un squelette en polymère possédant des fonctions libres « dangling bonds » à caractère ionique dont la caractéristique est de pouvoir accepter ou donner un proton lors d'une variation de pH. Ce phénomène est régi par la modification du degré d'ionisation, ce qui engendre le changement de la charge de ces fonctions et peut donc engendrer de rapides variations de volume. Typiquement, les hydrogels anioniques (groupe libre : acide carboxylique) ou cationiques (groupe libre : fonction amine) sont sensibles au pH. Les mécanismes dirigeant ce phénomène dépendent de la charge ionique et du pKa des fonctions considérées, mais également de la force ionique de la solution extérieure**[44]**.

I.2.5 Application des hydrogels

Les hydrogels de nombreux polymères synthétiques et naturels ont été produits principalement dans les domaines de l'ingénierie tissulaire, de la pharmacie et du biomédical.

En raison de leur forte capacité d'absorption d'eau et de leur biocompatibilité, ils ont été utilisés dans le traitement des plaies, l'administration de médicaments, l'agriculture, les serviettes hygiéniques ainsi que les systèmes transdermiques, les matériaux dentaires, les implants, les systèmes polymères injectables, les applications ophtalmiques, les organes de type hybride cellules vivantes. La liste d'hydrogels avec les applications correspondantes proposées est présentée dans le Tableau I.3**[47]**.

Tableau I.3 : Applications de l'hydrogel avec les types de polymères**[47]**.

Application	**Les polymères**
Les soins des plaies	*polyuréthane, poly (éthylène glycol), poly (propylène glycol). *poly (vinylpyrrolidone), polyéthylène glycol et gélose *Xanthane, méthylcellulose *carboxyméthylcellulose, alginate, hyaluronane et autres hydrocolloïdes
Distribution de médicaments, produits pharmaceutiques	*poly (vinylpyrrolidone) *amidon, poly (vinylpyrrolidone), poly (acide acrylique) *carboxyméthylcellulose,hydroxypropylméthylcellulose *alcool polyvinylique, acide acrylique, acide méthacrylique *chitosan, αβ-glycérophosphate *κ-carrageenan, acrylic acid, 2-acrylamido-2-methylpropanesulfonic acid *acide acrylique, carboxyméthylcellulose
Matériaux dentaires	*Hydrocolloïdes (gomme Ghatti, Karaya, Kerensis)
Ingénierie tissulaire, implants	*alcool polyvinylique, acide polyacrylique *hyaluronane *collagène
Système polymérique injectable	*polyesters, polyphosphazènes, polypeptides, chitosan *peptide en épingle à cheveux β
Produits techniques (cosmétiques, pharmaceutiques)	*Amidon *gum arabic *xanthane, pectine, carraghénane, gellan, welan, gomme de guar, gomme de caroube, alginate, amidon, héparine, chitine et chitosan
Autres (agriculture, traitement des déchets, séparation, etc.)	*Amidon *xanthane, alcool polyvinylique *poly (éther vinylique de méthyle), poly (acrylamide de N-isopropyle)

Chapitre II :
Materiel et Methodes

II. 1. Objectif de travail

L'objectif de ce travail consiste à la synthèse d'un hydrogel sensible à la variation de pH par le biais d'une réaction d'estérification en phase organique entre l'inuline, xanthane et l'acide polyacrylique. La partie expérimentale a été réalisée au niveau du laboratoire de chimie de la faculté des sciences ainsi que le laboratoire de recherche Matériaux et Environnement (LME).

II. 2. Matériel et produits utilisés

Le matériel et les différents produits chimiques utilisés lors de cette étude expérimentale sont rassemblés dans le Tableau II.1 et II.2 respectivement.

Tableau II.2 : Matériel utilisé

Matériels	Fournisseurs et caractéristiques
Balance électronique	Adventurer OHAUS (Max=210g d=0.01g)
Agitateur/ plaque chauffante	VELP SCIENTIFICA (50/60HZ, 550W 607292 S/N Fuse F4A 250V)
Centrifugeuse	Hettich ZENTRIFUGEN D-78532 Tuttlingen(208-240V, 50-60HZ, 0.28A, 6000U/min)
Etuve	BINDER
Spectrophotomètre UV-visible	CINTRA 303
Spectrophotomètre IRTransformé de Fourier	BRUKER TENSOR II
Pastilleuse de FTIR	SHIMADZU S72-120KN
Viscosimètre	HAAKE VT5^{R}
pH-mètre	HANNA

Tableau II.2 : Les produits utilisés

Nom	Formule générale	M (g/mol)	Pureté(%)	Fournisseurs
Inuline HPX	$C_{6n}\ H_{10n+2}O_{5n+1}$	/	99	ORAFTI
Xanthane	$C_{35}H_{49}O_{29}$	934	/	Solvay Novecare
Acide polylacrylique	$(C_3H_4O_2)_n$	72,0627	/	Sigma
Acide férulique	$C_{10}H_{10}O_4$	194,18	/	Sigma
N,N'-Dicyclohexylcarbodiimide	$C_{13}H_{22}N_2$	206.333	/	Sigma

N-hydroxysuccinimide	$C_4H_5NO_3$	115,0874	/	Sigma
Acétone	C_3H_6O	58,0791	90	Sigma-Aldrich
Ethanol	C_2H_6O	46.07	96	Sigma-Aldrich
DPPH	$C_{18}H_{12}N_5O_6$	394.32	0.5	Sigma
Réactif de Folin	/	2M	1	Sigma-Aldrich
Carbonate de sodium	Na_2CO_3	105,9884	2	Sigma-Aldrich
N,*N*-Diméthylformamide	$HCO\text{-}N(CH_3)_2$	73,0938	/	Sigma

II.2. 1. Acide férulique (AF)

L'acide férulique (acide 4-hydroxy-3-méthoxy cinnamique) (Figure II.1), un composé phénolique présent dans la paroi cellulaire des plantes, est un puissant anti-radicalaire et anti-oxydant. En ce qui concerne son effet hépatoprotecteur, il a été démontré que l'acide férulique diminuait les concentrations sériques élevées des enzymes marqueurs hépatiques AST, ALT, de la phosphatase alcaline (ALP) et de la gamma glutamyl transférase (GGT) chez les rats soumis à une hépatotoxicité induite par l'éthanol**[48]**.

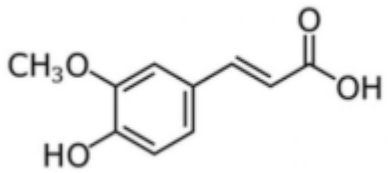


Figure II.1 : structure chimique d'acide férulique**[48]**.

L'acide férulique atténue le stress oxydatif et améliore le statut antioxydant chez les rats nourris à l'éthanol **[48].**

II.2. 2. Acide polyacrylique (PAA)

L'acide polyacrylique est un polyélectrolyte soluble dans les milieux aqueux à pH neutre, du fait de l'ionisation des chaînes latérales carboxyle pendantes (figure II.2) **[49]**.

Les PAA ont des groupes carboxyle ou amide, qui peuvent jouer un rôle à la fois de donneur et d'accepteur de proton. Une structure macromoléculaire différente pourrait conférer à des mélanges des interactions de liaison hydrogène différentes et leur conférer des propriétés

physiques différentes. Il est bien connu que le PAA est un puissant polymère auto-associé, où, à la température ambiante, la grande majorité des groupes acide carboxylique existe sous forme de dimère intermoléculaire. Le PAA est également un polymère amorphe **[50]**.

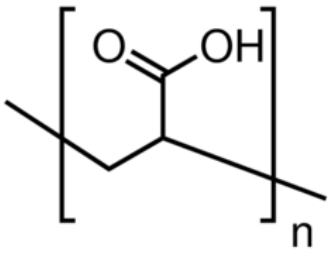


Figure II.2 : Structure chimique de l'acide polyacrylique

II. 3. Méthodes

II.3. 1. Préparation des hydrogels

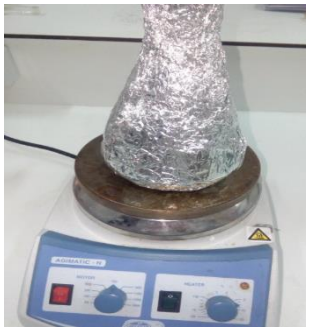
II.3.1.1. Préparation des hydrogels à base d'inuline

Le protocole opératoire utilisé est celui proposé par Manderacchia *et al.***[51]**, avec quelques modifications. Dans un erlenmeyer on dissout 107mg de l'acide férulique (AF) dans 40ml *N*,*N*-Diméthylformamide (DMF).On ajoute 191 mg de *N*-hydroxysuccinimide (NHS)et 342 mg de *N*,*N'*-Dicyclohexylcarbodiimide (DCC), le mélange est porté sous agitation pendant 30 min à la température ambiante.

Après30min, on ajoute 100 mg d'inuline et 250 mg d'acide polyacrylique(PAA),la réaction est laissée sous agitation à la température ambiante durant 24h.

L'hydrogel obtenu est précipitédans l'acétone ou l'éthanol avec une quantité de solvant égale à 3 fois le volume de solution. Après 40min,l'hydrogel est récupéré par centrifugation puis sécher à l'air libre.

Toutes les étapes sont résumées dans la figure II.3:



DMF + AF

Dissolution

Ajouter NHS+DCC

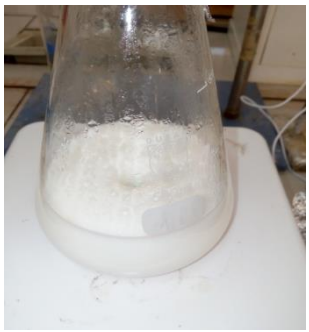
Agitation 30 min

Ajouter Inuline + PAA

Après 24 h sous agitation



Précipité dans l'acétone



Précipité dans l'éthanol

Après 40 min

Centrifugation



Récupération de l'hydrogel

Séchage à l'air libre et broyage



Hydrogel obtenu

Figure II.3 : Protocole de préparation des hydrogels à base d'inuline

II.3.1.2. Préparation des hydrogels à base de Xanthane

En se basant sur des travaux à site

Premièrement on prépare une solution de Xanthane (1%) et pour cela on dissout 1g de Xanthane dans 100 ml d'eau distillée (figure II.4), après dissolution le gel formé est laissé reposer toute la nuit.

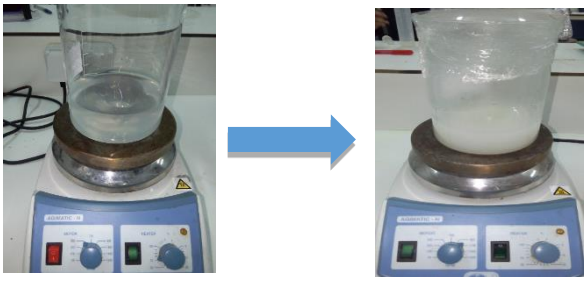


Figure II.4: solution de Xanthane (1%)

En se basant sur des travaux antérieurs. Dans un erlenmeyer contenant 10ml de diméthylformamide (DMF), on dissout 47.5mg *N*-hydroxysuccinimide (NHS), 85.5mg *N*,*N*'-Dicyclohexylcarbodiimide (DCC) et 53.5 mg d'acide férulique (AF). Après dissolution, on ajoute 50 ml de xanthane (1%).Laisser le mélange sous agitation pendant 30min et après on ajoute PAA.

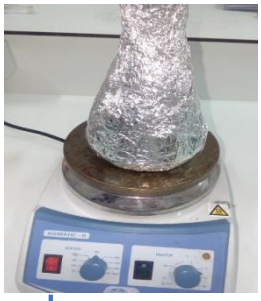
Le mélange final est porté sous agitation pendant 24h à la température ambiante avant qu'il soit précipité avec l'acétone (le volume d'acétone égal deux fois le volume de solution).Après le séchage, l'hydrogel est broyé et conservé sous forme d'une poudre.

Lors de cette partie, on varie la concentration de PAA dans le mélange réactionnel pour avoir 5 hydrogels différents (Tableau II.3)

Tableau II.3 : Hydrogels de Xanthane préparés

Hydrogel	**G_1**	**G_2**	**G_3**	**G_4**	**G_5**	**G_6**
m_{PAA} (mg)	250	500	750	1000	1250	1500

Toutes les étapes sont résumées dans la figure II.5 :



DMF+NHS+
DCC+AF

Dissolution

Ajouter xanthane (1%)

Après 30 min sous agitation

Ajouter PAA

24h



Pécipitation
par acétone



Hydrogel
obtenu

Séchage



Broyage





Hydrogel sous forme poudre

Figure II.5 : Protocole de préparation des hydrogels à base de Xanthane

II.3.1.3. Préparation des hydrogels standards

Les hydrogels standards (HS) sont préparés de la même manière que les hydrogels antioxydants à base de xanthane mais en absence de l'acide férulique.

II.3. 2. Caractérisation des hydrogels obtenus

II.3.2. 1. Analyse par spectroscopie IR à transformé de Fourier (FTIR)

Les hydrogels sous forme de poudre fine sont déposés directement sur une plaque de base d'un spectrophotomètre IR (BRUKER TENSOR II). Les spectres IR sont enregistrés dans la gamme de nombres d'onde comprise entre 400 et 4000 cm^{-1}, avec une résolution de 4 cm^{-1} et un nombre de scanne égale à 10. Une caractérisation de l'inuline, xanthane, Acide férulique et l'acide polyacrylique a été réalisée aussi par FTIR.

- **Détermination du degré d'estérification**

Le degré d'estérification a été obtenu par déconvolution des spectres FTIR des dérivés.

Cette analyse a été effectuée à l'aide d'un logiciel OPUS software. Le degré d'estérification (DE) est calculé par l'équation suivante (II.1) :

$$DE = \frac{A_{ester}}{A_{acide}} \qquad (II.1)$$

Où Aester est la surface de la bande ester, Aacideest la surface de la bande acide**[52]**.

II.3.2. 2. Mesure de la viscosité des hydrogels obtenus

La viscosité apparente est mesurée à l'aide d'un viscosimètre rotatif à des vitesses de rotation allant de 0.6 à 200trs/min. Les échantillons sont préparés en introduisant une massecorrespondant à une concentration finale de 0.5% en polymère pour chaque échantillon dans une solution d'eau distillée. Les échantillons sont placés sous agitation. Les gels obtenus sont laissés au repos 24h avant la mesure de viscosité (Figure II.6.a) **[14]**.

II.3.2. 3. Mesure de pH des hydrogels

Les solutions préparées auparavant pour les mesures viscosimétriques ont été utilisées pour l'évaluation de leurs pH à l'aide d'un pH-mètre (Figure II.6.b).

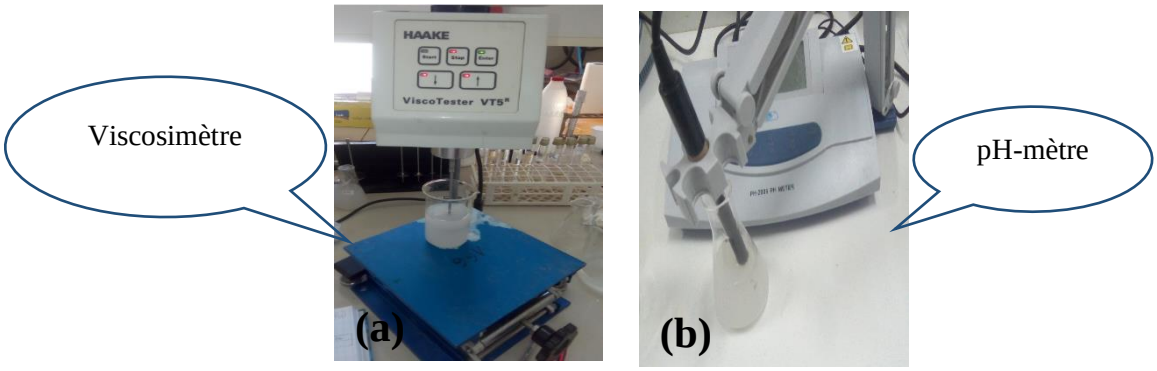


Figure II.6 : Montage pour mesure la viscosité et le pH

II.3.2. 4. Pouvoir réducteur

Plusieurs méthodes analytiques peuvent être utilisées pour la quantification des polyphénols totaux. L'analyse par le réactif de Folin-Ciocalteu est la plus utilisée, nous avons utilisé le mode opératoire proposé par Liu *et al*.**[53]** mais avec quelques modifications :

On prépare 10 tubes et dans chacun on dissout 20mg de l'hydrogel dans 10ml de l'eau distillée, la solution est incubée pendant 16h à 25°C.Après 16h, on prélève 3ml de chaque solution et on ajoute 3ml d'eau distillée et 1ml de réactif Folin (10%). Après 3 min, 3ml de Na_2CO_3(2%) est ajoutée et le mélange est laissé à l'obscurité pendant 2h avec une agitation intermittente, l'absorbance est mesurée à 760nm contre un blanc préparé à partir de l'hydrogel sans AF dans les mêmes conditions**[54]**.

Une courbe d'étalonnage à base de l'AF est réalisée en utilisant des concentrations en AF variant entre 0.001 et 0.02mg/ml.

Ce protocole est résumé dans le figure II.7 :

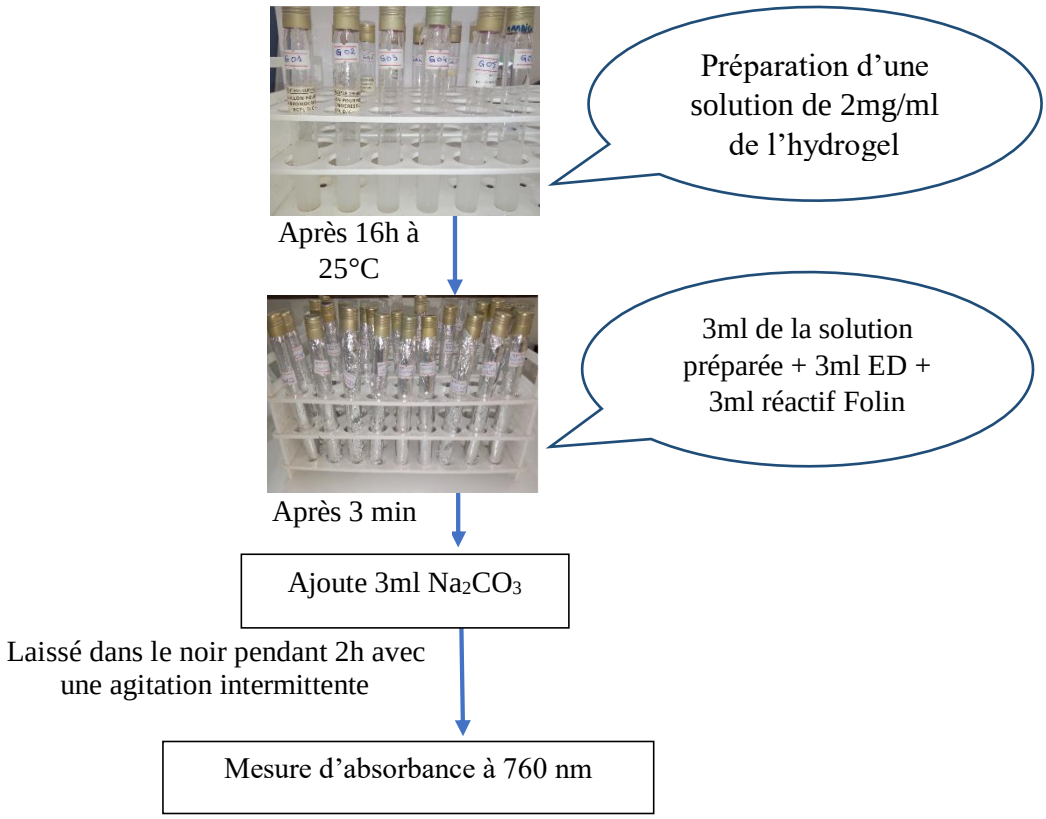


Figure II.7 : protocole de la mesure de pouvoir réducteur

II.3.2. 5.Activité antioxydante par DPPH

Cette méthode utilise le 2,2-diphenyl-1-picryhydrazyl (DPPH·), un radical libre, coloré, stable, facile à doser et capable d'arracher les atomes hydrogène labiles des groupements OH les plus réactifs. Il présente un maximum d'absorption à 517 nm.

En présence d'un antioxydant, le $DPPH^*$ est piégé et donc réduit en DPPH. Cette réduction se traduit par le passage de la couleur violette de la solution à la couleur jaune. Ceci conduit à la diminution de l'absorbance du radical libre à 517nm. La structure ainsi que la réaction impliquant le DPPH se résume dans la figure II.8 **[55]**.

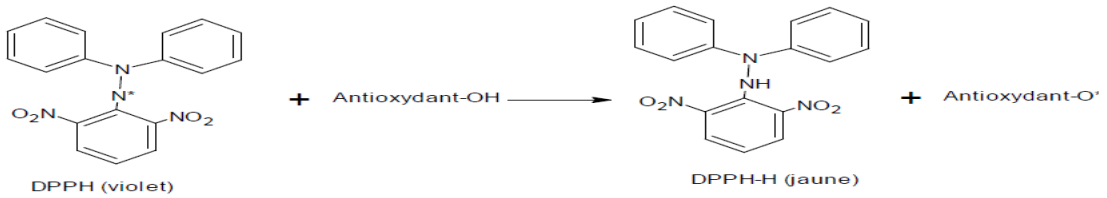


Figure II.8 : Réaction d'une molécule antioxydante avec le radical DPPH **[14]**

L'effet de chaque hydrogel sur le DPPH est mesuré par la procédure décrite par Vashisth et al **[56]** avec quelques modifications.

100mgde poudre de l'hydrogel est dispersée dans 10ml d'eau distillée ; l'échantillon est incubé à la température de 25°C pendant 16h, puis dans un tube à essai on prélève 2ml d'échantillon à laquelle on ajoute 2ml d'une solution alcoolique de DPPH (50 µM) et on le place dans un bain-marie à 33ºC pendant 30 min, l'absorbance est mesurée avec un spectrophotomètre UV-visible à une longueur d'onde de 517nm**[54]**.

Les mêmes conditions opératoires sont appliquées pour l'hydrogel standard (en absence de l'AF).

L'activité antioxydante est exprimée en % de l'activité de piégeage des radicaux hydroxyles selon l'équation suivante **(II.2) [54]**:

$$I(\%) = \frac{A_0 - A_1}{A_0} \qquad \text{(II.2)}$$

Avec

I (%) : le taux d'inhibition

A_0 : absorbance du blanc.

A_1 : absorbance de l'échantillon

II.3.2. 6. Préparation des comprimés

A l'aide d'une pastilleuse (ShimatzuS72-120KN), onprépare des compriméssà partir des hydrogels préparés ainsi que le xanthane seul. Les pastilles ont été préparées en mettant 200mg de la poudre d'hydrogel dans le moule et en appliquant une force de 60KNpendant 2min (figure II.9).



Figure II.9 : Montage de la pastilleuse et les disques de différents hydrogels formés

II.3.2. 7. Etude de gonflement et d'érosion

❖ ***Détermination du taux de gonflement des gels***

Les taux de gonflement moyen des hydrogels sont déterminés en utilisant la méthode gravimétrique, Les pastilles de masse initiale mi sont plongées dans 2 milieux différents : solution de pH 1.2 et solution tampon PBS pH 7.4 à 37°C. La cinétique de gonflement a été déterminée en suivant l'évolution du poids des pastilles (m_h) en fonction des intervalles de temps régulier. Le pourcentage d'eau absorbée, ou le degré de gonflement dû au volume du liquide pénétré à l'intérieur du réseau polymérique à chaque prélèvement est donné par la formule **(II.3) [14]** :

$$TG(\%) = \frac{m_h - m_i}{m_i} \times 100 \qquad \text{(II.3)}$$

Avec m_h est la masse de comprimé hydraté et m_i est la masse initiale de comprimé en g.

❖ ***Détermination du taux d'érosion des hydrogels obtenus***

Les gels utilisés s'érodent après un certain temps suivant l'étape d'équilibre après gonflement. Les matrices d'hydrogels gonflées sont retirées et séchées dans une étuves à 80°C pendant 24h, puis refroidies dans un dessiccateur et finalement pesées (me). Le taux d'érosion est donné par la formule **(II.4)[14]** :

$$TE(\%) = \frac{m_i - m_e}{m_i} \times 100 \qquad \text{(II.4)}$$

Chapitre III :

Résultats et discussion

III. 1. Généralité

Notre travail expérimental comporte trois parties essentielles :

- Tout d'abord nous commençons par une caractérisation par spectroscopie infrarouge à transformée de Fourier des différents produits utilisés dans notre travail.
- La deuxième partie est consacrée à la formulation des hydrogels antioxydants sensibles à la variation de pH à base d'inuline et d'acide polyacrylique en milieu organique. Une caractérisation par spectroscopie infrarouge, des dérivés obtenus, est réalisée lors de cette partie.
- La dernière partie est réservée à la formulation des hydrogels antioxydants sensible à la variation de pH et à base de Xanthane et l'acide polyacrylique en milieu hétérogène. La caractérisation des dérivés obtenus est réalisée par plusieurs techniques notamment : la spectroscopie FTIR, étude rhéologique, détermination du pouvoir réducteur ainsi que l'activité antioxydante et on termine par une étude de gonflement et d'érosion des hydrogels.

III. 2. Caractérisation des matières premières par FTIR

La spectroscopie FTIR est l'une des méthodes les plus utilisées pour l'analyse qualitative et quantitative des matières organiques, elle est basée sur la détermination des groupements caractéristiques de ces composés. Les spectres infrarouges de l'inuline, le xanthane, l'acide polyacrylique ainsi de l'acide férulique sont représentées par les figures III.1, III.2, III.3, III.4 respectivement.

La figure III.1 présente les spectres infrarouges de l'inuline utilisé qui présente les caractéristiques suivantes :

- ✓ Une bande intense à environ 3367 cm^{-1} qui est attribuée à la vibration de valence des groupements OH du polysaccharide.
- ✓ Une bande à 2931 cm^{-1} qui est due à la vibration d'élongation CH du CH_2.
- ✓ Des bandes dans la région de 1500 cm^{-1} et 1200 cm^{-1} ont été assignées à la vibration de déformation de CH.
- ✓ Des bandes comprises entre 1132 cm^{-1} et 1032 cm^{-1} correspondent aux vibrations d'élongation CH du CH_2.
- ✓ Des bandes dans la région de 1500 cm^{-1} et 1200 cm^{-1} ont été assignées à la vibration de déformation de CH.

- ✓ Des bandes comprises entre 1132 cm^{-1} et 1032 cm^{-1} correspondent aux vibrations d'élongation COC et COH**[57].**

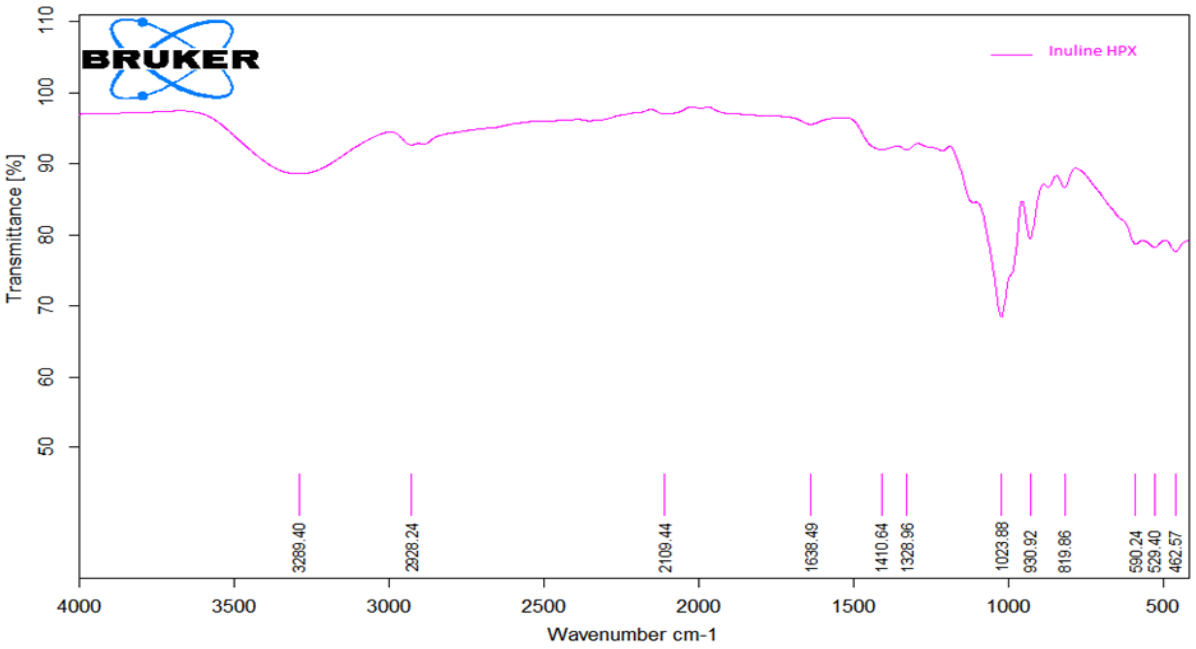


Figure III.1 : Spectre FTIR de l'inuline

A partir de la figure III.2, le spectre FTIR de xanthane présente les caractéristiques suivantes :

- ✓ Des bandes d'absorption entre 3200-3550 cm^{-1} qui indiquant la présence des groupements hydroxyles OH.
- ✓ Des bandes apparaissant autour de 2918, 1605, 1618, 1402 et 1021cm^{-1} et qui sont attribuées aux liaisons $–CH_2$, le groupement –C=O– de l'acide pyruvique, la vibration de liaison asymétrique C=O, la vibration symétrique de la liaison C=O de l'ion carboxylate (–COO–) et la liaison C–O des alcools primaires, respectivement.
- ✓ Une bande caractéristique à 1601 cm^{-1} des groupements carbonyle de −COOH**[14]**.

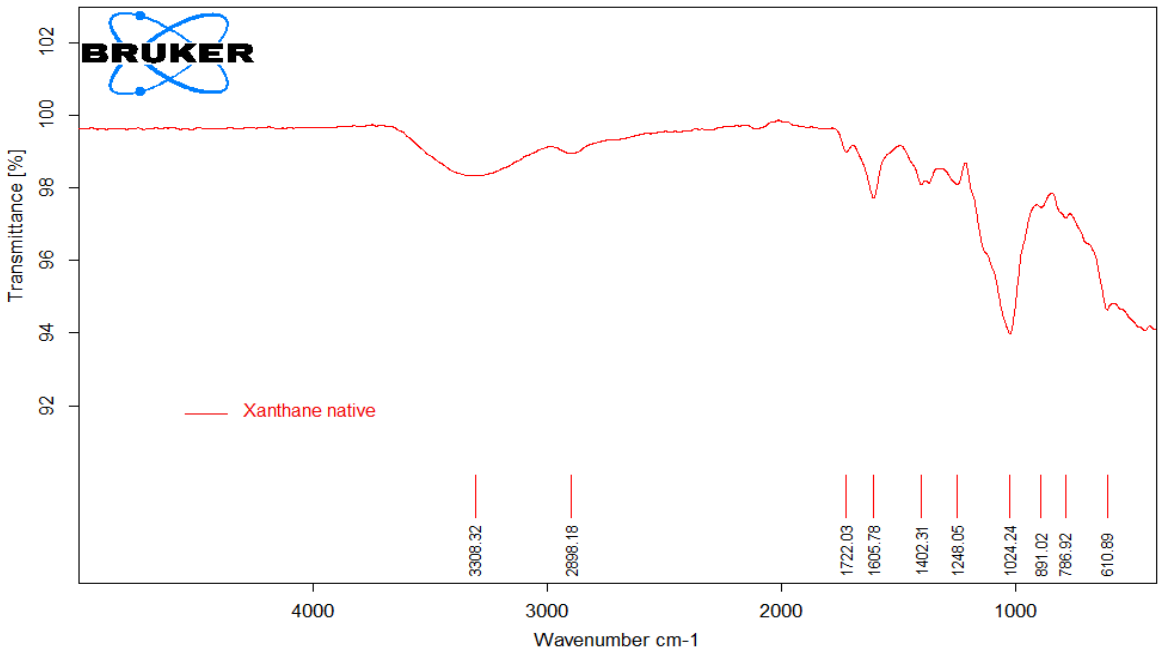


Figure III.2 : Spectre FTIR de xanthane

La figure III.3 présente le spectre FTIR de PAA qui montre des bandes d'absorption à 810 et 1690cm^{-1} indiquant la présence de la liaison C=O.

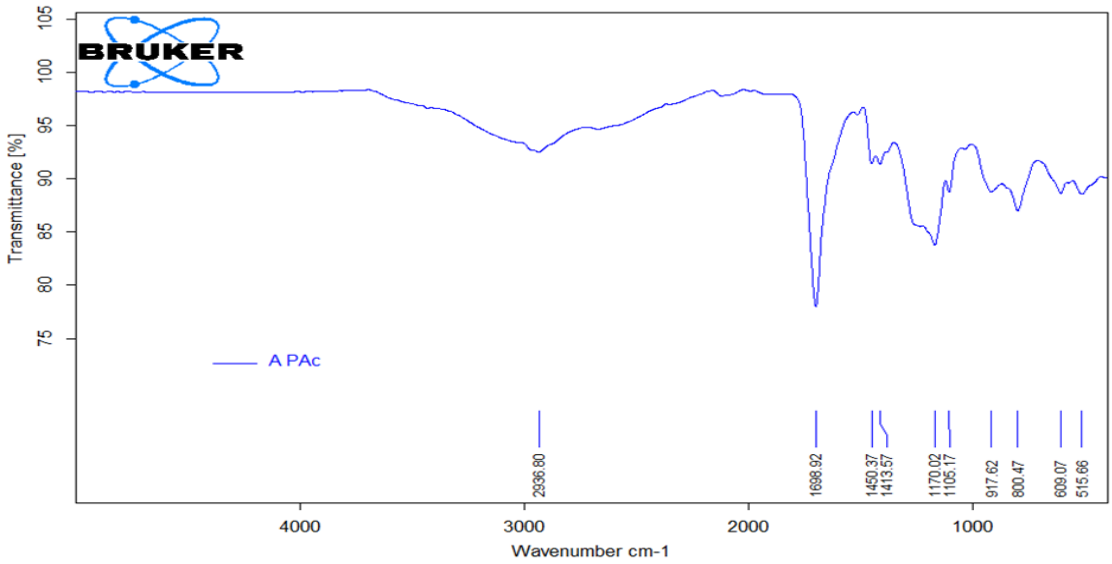


Figure III.3 : Spectre FTIR de PAA

A partir de la figure III.4, le spectre infrarouge de l'acide férulique (AF) présente les caractéristiques suivantes :

- ✓ Un pic caractéristique trouvé à 3430 cm^{-1} attribué à la liaison O-H d'alcool.

- ✓ Une très large élongation correspondant à la liaison O-H vers 2835 cm^{-1}.
- ✓ Une élongation variable entre 1462-1661 cm^{-1} correspond aux vibrations d'élongation C=C du cycle aromatique.
- ✓ Des bandes comprises entre 1266-1029 cm^{-1} correspondent aux vibrations d'élongation C-O.
- ✓ Des bandes inferieures à 1000 cm^{-1} qui correspondent à la liaison C-H**[22]**.

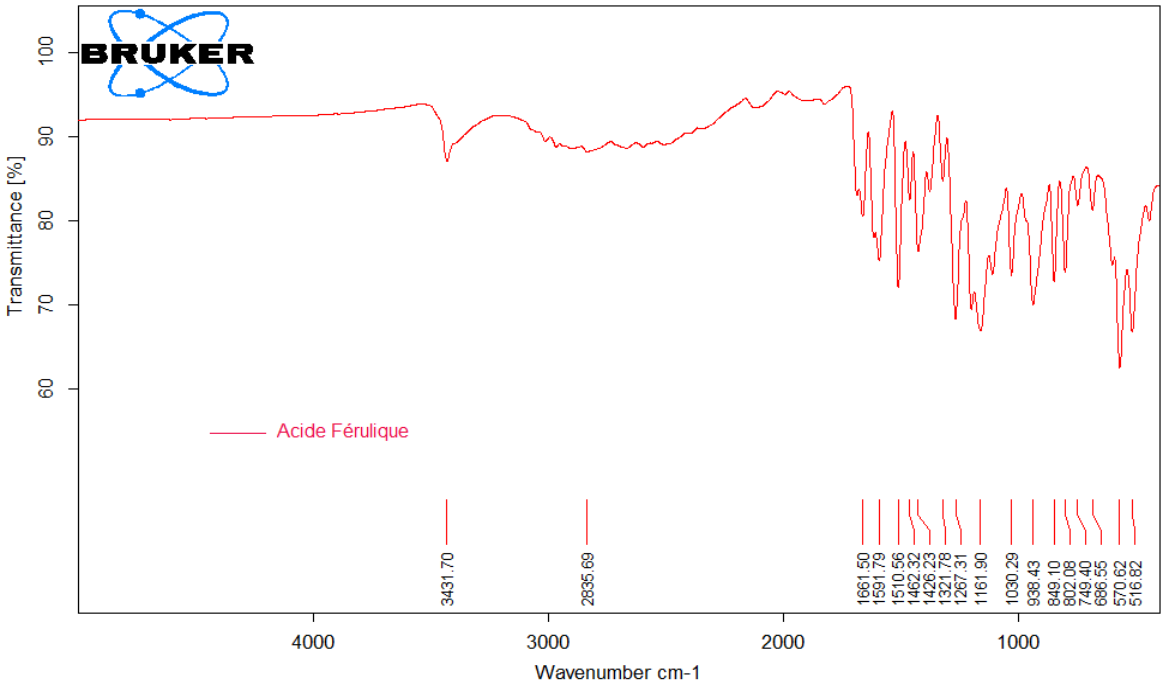


Figure III.4 : Spectre FTIR de l'AF

III. 3. Caractérisation des hydrogels à base d'inuline

La formulation des hydrogels à base d'inuline a été réalisée selon le protocole cité dans le chapitre II (section II.3.1.1). La précipitation des hydrogels a été réalisée en utilisation les deux solvants disponibles au niveau du laboratoire : l'acétone et l'éthanol.

Dans acétone, on a obtenu le spectre donner par la figure III.5, on remarque l'apparition d'un pic de faible intensité à 1710 cm^{-1} correspond à la formation de la liaison d'ester.

Dans le cas de l'éthanol, le spectre obtenu est donné par la figure III.6, où on observe l'apparition d'un pic à 1720 cm^{-1} correspond à la formation de la liaison d'ester.

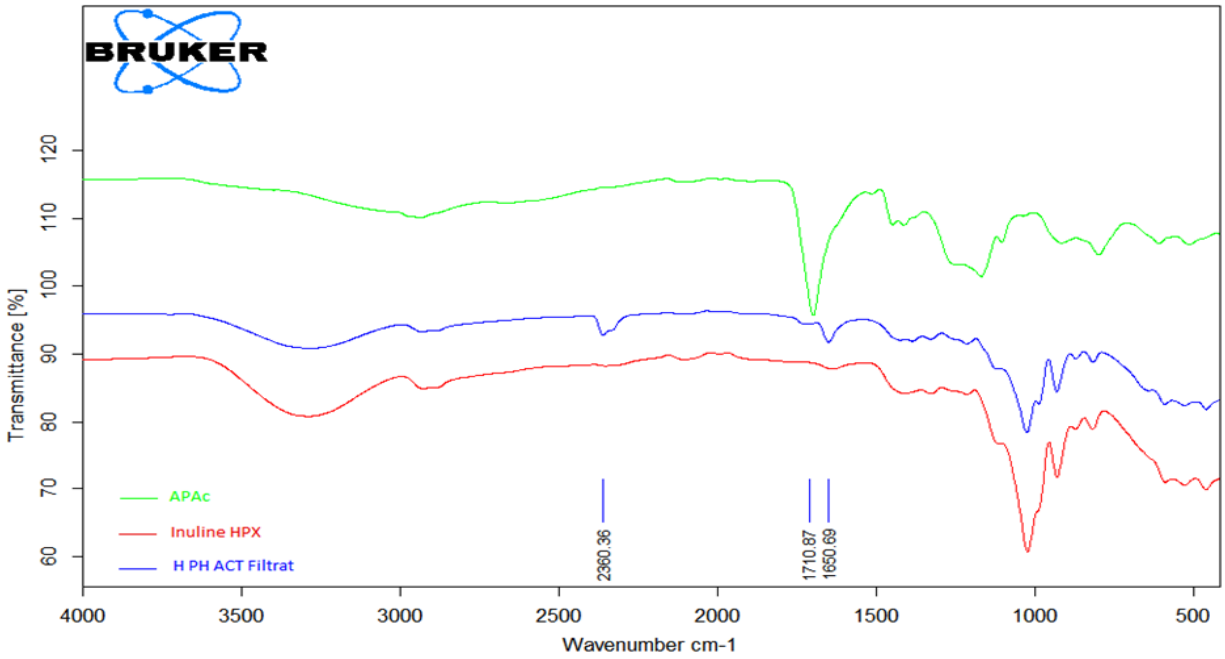


Figure III.5 : Spectre FTIR de modification d'inuline : précipitation dans l'acétone

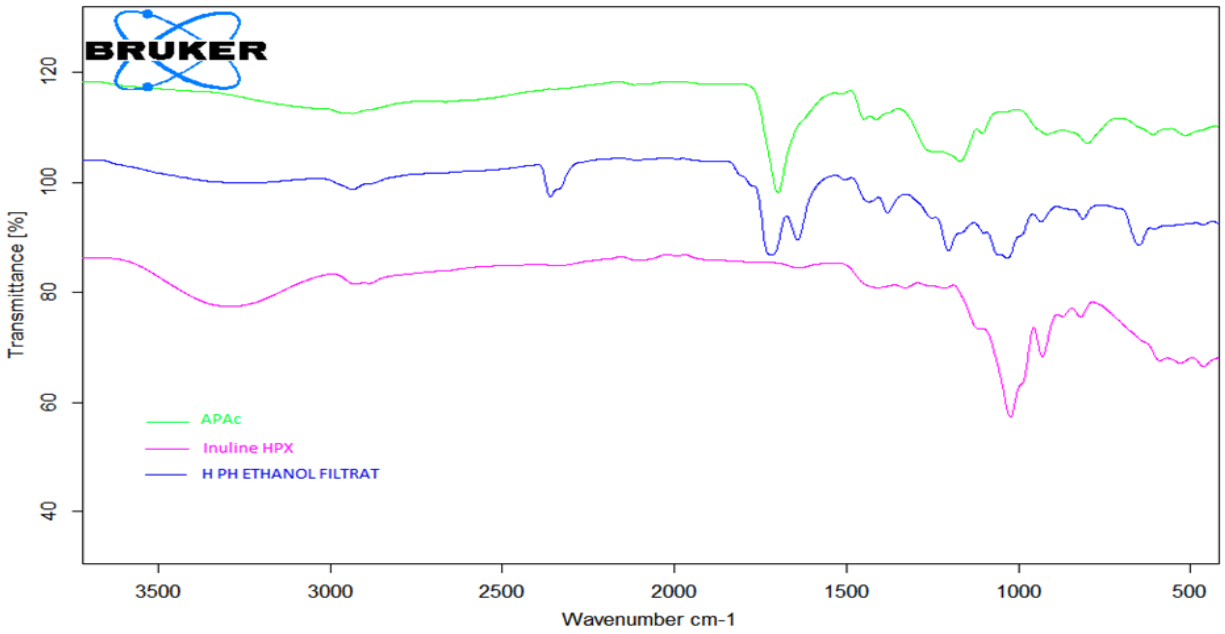


Figure III.6 : Spectre FTIR de modification d'inuline : précipitation dans l'éthanol

Par ailleurs, on détermine le degré d'estérification qui consiste en premier lieu à la détermination des surfaces des pics ester et acide par le logiciel d'infrarouge OPUS, puis le calculer selon la formule (II.1)

Le degré d'estérification calculé est de 0.17 pour l'acétone et 0.69 dans le cas d'éthanol. Ce qui montre la présence d'une réaction d'estérification entre l'inuline et l'acide polyacrylique en présence des réactifs DCC et NHS.

D'après les spectres infrarouges obtenus, l'éthanol est le meilleur solvant pour la précipitation du dérivé d'inuline avec un meilleur degré d'estérification. Néanmoins, on a besoin de grandes quantités de solvant pour récupérer de faibles quantités de l'hydrogel, cette dernière est insuffisante pour réaliser l'étude de gonflement et d'érosion. Pour cela, on a pensé à utiliser un autre polymère qui est facilement récupérable et avec des grandes quantités. Ce polymère est le Xanthane.

III. 4. Caractérisation des hydrogels à base Xanthane

Les hydrogels antioxydants sensibles à la variation de pH à base de Xanthane sont synthétisés selon le protocole cité dans la section II.3.1.2 du chapitre II. On a formulé 6 hydrogels en variant à chaque fois la quantité de l'acide polyacrylique utilisé. La caractérisation des dérivés obtenus est réalisée en utilisant plusieurs méthodes, à savoir la spectroscopie infrarouge, l'étude rhéologique, mesure du pH, détermination du pouvoir réducteur et l'activité antioxydante et on termine par l'étude de gonflement et d'érosion dans deux milieux différents (pH=1.2 et 7.4).

III.4.1.Caractérisation par FTIR

La figure III.7 présente les spectres infrarouges des hydrogels antioxydant obtenus. En comparant ces spectres avec celui de la gomme Xanthane, on remarque l'augmentation de l'intensité du pic aux environs de 1730 cm^{-1} représentant la liaison ester. Ainsi la présence d'une relation proportionnelle entre la quantité de l'acide polyacrylique et l'intensité du pic à 2931 cm^{-1} qui est due à la vibration d'élongation CH du CH_2, ce qui prouve la réaction d'estérification entre l'acide polyacrylique et le Xanthane.

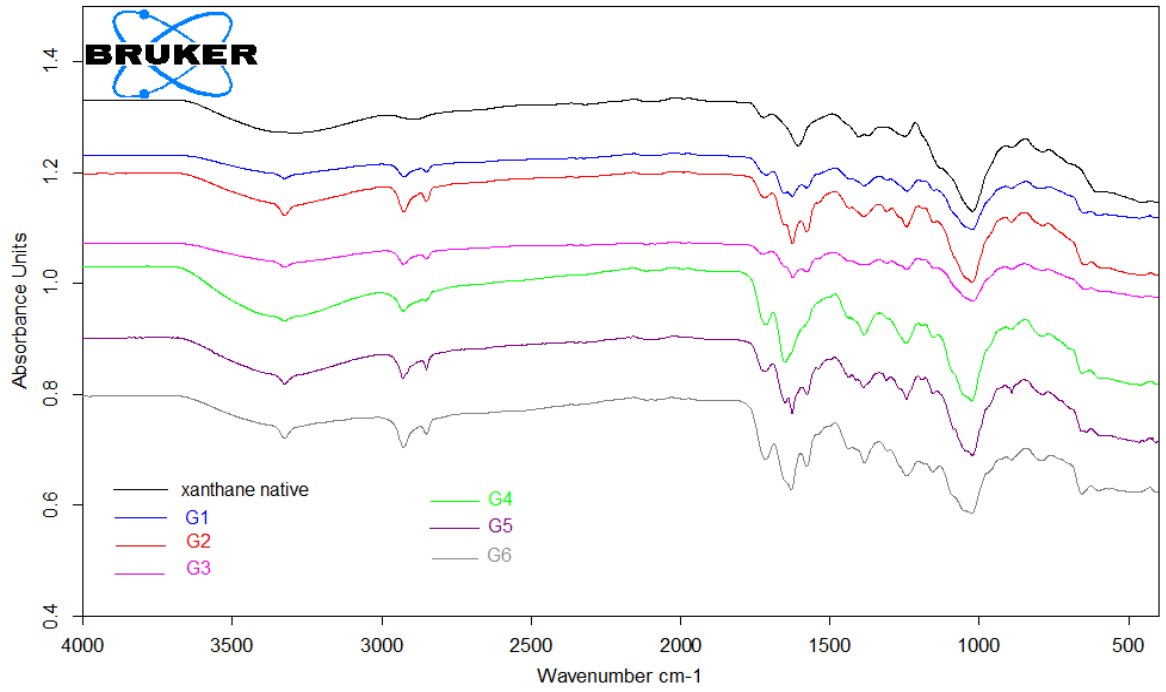


Figure III.7 : Spectre FTIR des hydrogels à base de xanthane

Le degré d'estérification des hydrogels est calculé selon l'équation III.1, les valeurs obtenues sont représentées par le tableau III.1. Tous les hydrogels présentent un DE supérieur à celui du Xanthane ce qui prouve la présence d'une réaction d'estérification.

Tableau III.1 : degré d'estérification (DE) des hydrogels antioxydant

hydrogel	GX	G1	G2	G3	G4	G5	G6
DE	0.17	0.96	0.65	0.71	0.43	0.68	0.87

III.4.2.Etude rhéologique

Les résultats de la variation de la viscosité apparente (ηapp) du Xanthane et des dérivés obtenus en fonction de la vitesse de rotation, sont donnés par les Figures III.8 et III.9, respectivement. Les graphes montrent que la viscosité apparente diminue en fonction de la vitesse de rotation. L'allure des courbes présente des comportements rhéofluidifiants pour tous les échantillons étudiés. Les dérivés obtenus présentent une viscosité apparente nettement plus faible que celle présentée par le Xanthane aux mêmes vitesses de rotation.

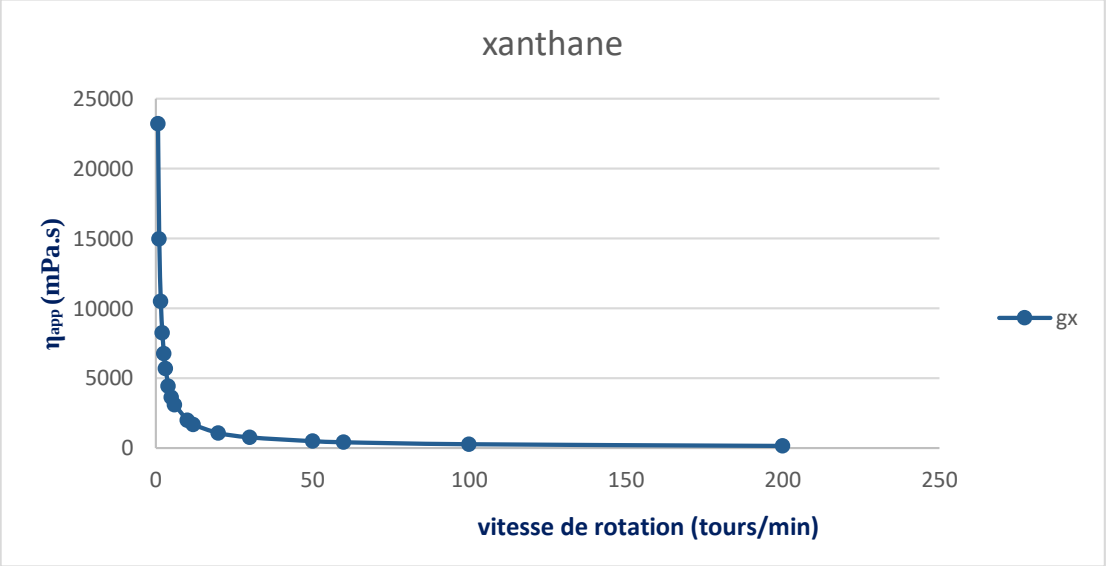


Figure III.8 : Viscosité apparente du xanthane

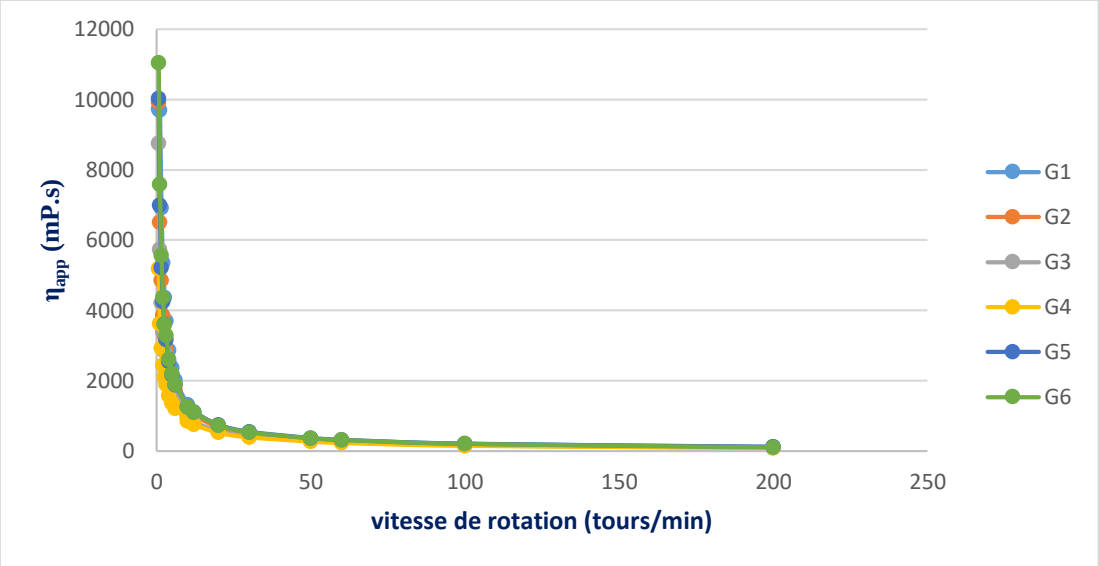


Figure III.9 : Viscosité apparente des hydrogels obtenus

Nous constatons que l'estérification de l'acide polyacrylique avec le xanthane possède un effet positif sur la viscosité, cette dernière a diminuée pratiquement de 50% par rapport à celle du Xanthane native.

III.4.3.Mesure de pH

Le pH permet de mesurer l'acidité ou la basicité d'une solution, le pH des hydrogels obtenus ainsi que le Xanthane est résumé dans le tableau suivant :

Tableau III.2 : Valeurs du pH du xanthane et des dérivés obtenus

hydrogel	XG	G1	G2	G3	G4	G5	G6
pH	5.66	4.66	4.58	4.48	4.34	4.28	5.07

D'Après les résultats obtenus, on constate que les hydrogels possèdent un caractère peu (légèrement) acide.

III.4.4.Calcule du pouvoir réducteur

Le dosage des polyphénols totaux a été effectué par une méthode adaptée avec le réactif de folin-ciocalteu. Le réactif est formé d'acide phosphotungestique $H_3PW_{12}O_{40}$ et d'acide phosphomolybdique $H_3PMo_{12}O_4$, qui sont réduits lors de l'oxydation des phénols en oxydes bleus de tungstène (W_8O_{23}) et de molybdène (Mo_8O_3). Ce qui nous aide à doser ces composés à l'aide d'un spectrophotomètre UV-visible à une longueur d'onde de 760 nm **[55]**.

La quantité de l'acide férulique piégée dans la matrice polymérique est déterminée en utilisant le réactif de Folin-Ciocaltenselon selon le mode opératoire présenté dans la section II.3.2.4 du chapitre II.

Une courbe d'étalonnage standard a été obtenue à partir des solutions d'AF de différentes concentrations (0.001mg/ml à 0.02mg/ml) figure III.10.

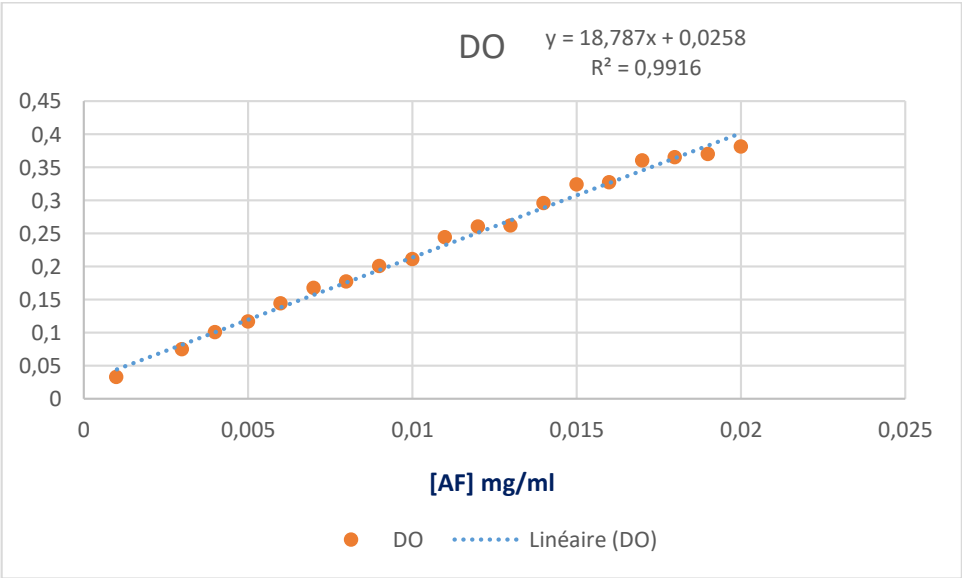


Figure III.10: Courbe d'étalonnage d'AF

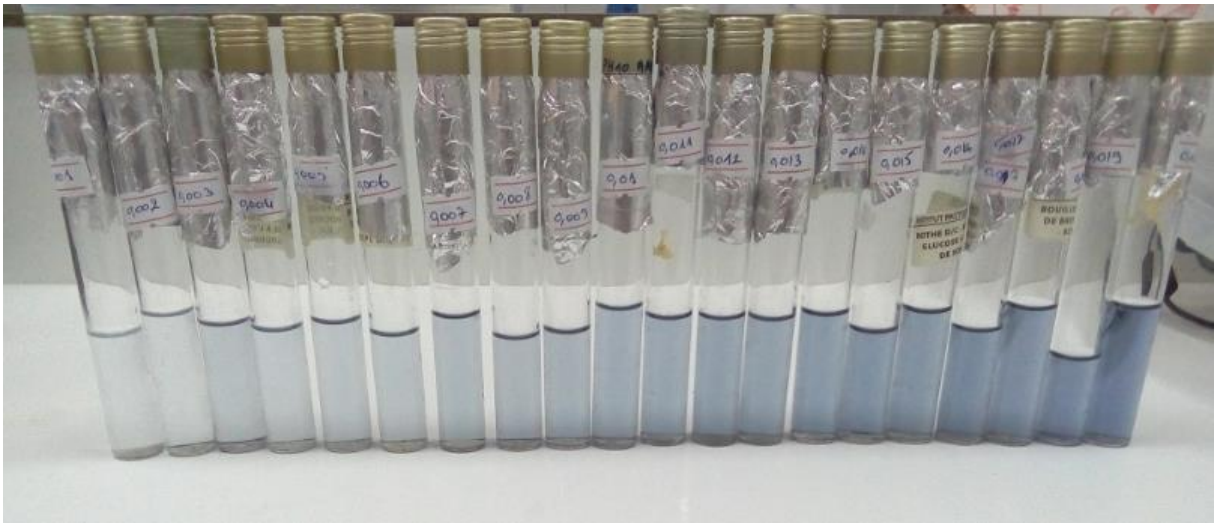


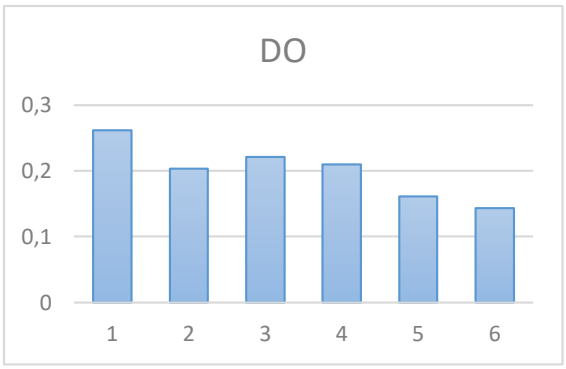
Figure III.11 : Résultats de différentes concentrations d'AF en présence du réactif de Folin

D'après la courbe d'étalonnage de l'acide férulique (FigureIII.10), lorsque la concentration d'AF augmente l'absorbance augmente aussi donc, le pouvoir réducteur augmente ce qui confirme que l'AF possède un pouvoir réducteur, c'est-à-dire il a une capacité de libérer l'atome d'hydrogène du groupement hydroxyle pour stabiliser d'autres radicaux qui sont instables. Les valeurs de la densité optiques peuvent être représentées en fonction de la concentration en AF selon l'équation empirique III.2 :

$$DO = 18.787\ C + 0.0258 \qquad \text{(III.2)}$$

Avec : C : la concentration de l'AF et DO: la densité optique

D'après les résultats obtenus avec les hydrogels standards (Figure III.12), on remarque la présence d'une relation inversement proportionnelle entre la densité optique et la quantité de PAA dans l'hydrogel à l'exception de l'hydrogel HS2. Les valeurs de la densité optique mesurées variées entre 0.14 et 0.26.



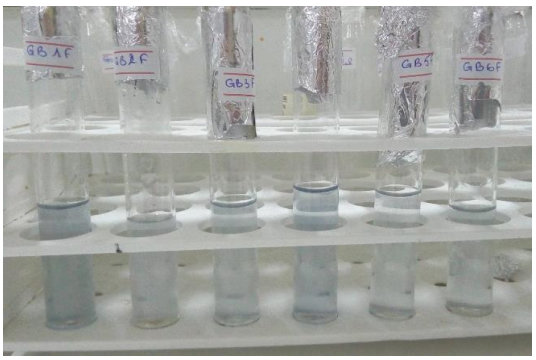


Figure III.12 : Résultats du pouvoir réducteur des hydrogels standards

De même, pour les hydrogels antioxydants, il existe une relation inversement proportionnelle entre la quantité de l'acide polyacrylique et le pouvoir réducteur à l'exception de l'hydrogel G3. La meilleure absorbance est obtenue avec l'hydrogel G1 avec une valeur de 0.650 tandis que la faible valeur est celle accordé à l'hydrogel G5 (figureIII.13).

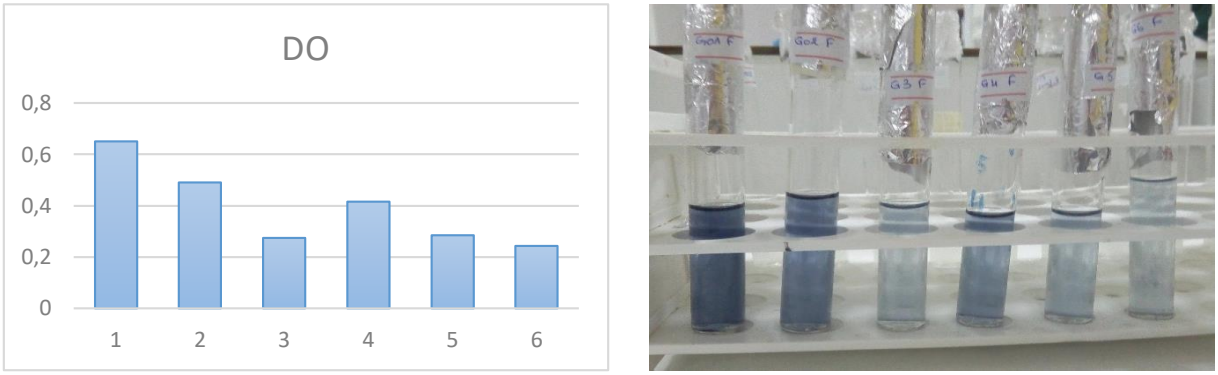


Figure III.13: Résultats du Pouvoir réducteur des hydrogels antioxydants

La diminution du pouvoir réducteur est due probablement à la diminution de nombre de molécules de l'acide férulique piégées au niveau de la matrice polymérique (voir Tableau III.3).

Tableaux III.3 : Concentration de l'AF piégé dans l'hydrogel

L'hydrogel	DO	Concentration de l'AF
G1-HS1	0.388	0.019
G2-HS2	0.288	0.014
G3-HS3	0.053	0.001
G4-HS4	0.205	0.010
G5-HS5	0.124	0.005
G6-HS6	0.100	0.003

III.4.5.Effet antioxydant

Cette méthode est basée sur la mesure de la capacité des antioxydants à piéger le radical DPPH

Les résultats expérimentaux de mesure de l'activité antioxydante sont donnés par la figure III.14. Dans le cas des hydrogels antioxydants (figure III.14-b), la couleur violette du radical

DPPH est totalement convertie en couleur jaune par rapport aux hydrogels standards (figure III.14-a), Cela signifié la présence des molécules antioxydantes de l'AF.

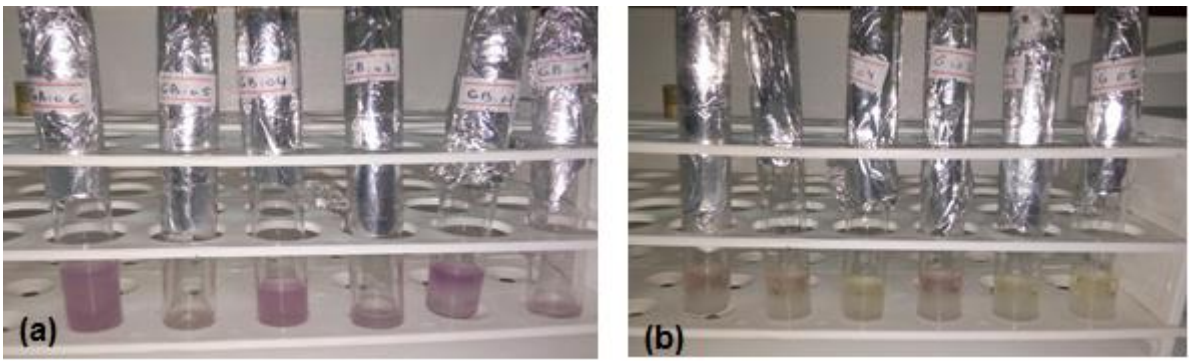


Figure III.14 : Résultats expérimentale de l'activité antioxydante, **(a)** : hydrogels standards, **(b)** : hydrogels antioxydants

Le xanthane est un polysaccharide possédant des propriétés antioxydantes. La Figure III.15 présente les résultats de calcule du pourcentage d'inhibition du radical DPPH des hydrogels obtenus à une concentration de 10mg/ml selon l'équation II.2, les valeurs du pourcentage d'inhibition obtenues sont comprises entre 45 et 85%, avec une relation inversement proportionnelle entre le pourcentage d'inhibition des radicaux libres et la quantité du PAA à l'exception de l'hydrogel G6, cela est due peut être à la diminution des radicaux hydroxyles du xanthane suite à leurs estérification avec le PAA.

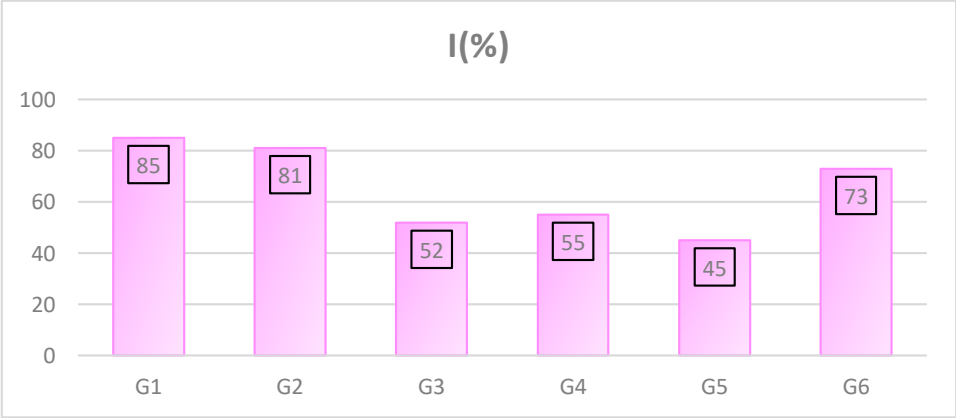


Figure III.16 : Pourcentage d'inhibition des hydrogels obtenus

III.4.6.Etude de la cinétique de gonflement et d'érosion des hydrogels formulés

Les hydrogels à base de xanthane possèdent un problème de gonflement et d'érosion rapide, pour surmonter ce problème, plusieurs études visent à modifier le xanthane en augmentant son degré de réticulation afin de diminuer son gonflement**[57]**.

Les comprimés des hydrogels préparés sont destinés pour la libération prolongée des médicaments au niveau des intestins. Pour cela, l'étude de gonflement et d'érosion a été réalisée à 37 °C et dans deux milieux de pH 1.2 et 7.5.

Le but de cette partie est d'étudier le comportement des hydrogels antioxydants préparés à base de xanthane dans les différents milieux et de les comparer avec ceux à base de xanthane native seulement.

Les résultats du calcul des taux de gonflement des différents gels dans une solution tampon PSB 7.4 et une solution de pH 1.2 sont représentés par les figures III.17, III.18 et III.19 respectivement. A partir de la figure III.17, on remarque que la cinétique de gonflement présente le même profile pour tous les gels avec augmentation des taux de gonflement après la modification du Xanthane.

Le processus de gonflement est dû à un gradient de pression osmotique. Le solvant diffuse vers l'intérieur du réseau et celui-ci se met à gonfler (figure III.18). Lorsque l'eau pénètre dans le réseau de l'hydrogel, les chaines de polymères vont s'expanser, ce qui va générer une force rétractive élastique due aux nœuds de réticulation donc cette dernière augmente la pression à l'intérieur du réseau et lorsque cette pression devient suffisante pour contre balancer la pression osmotique, le réseau est en équilibre avec le milieu environnant et le gel cesse de gonfler.

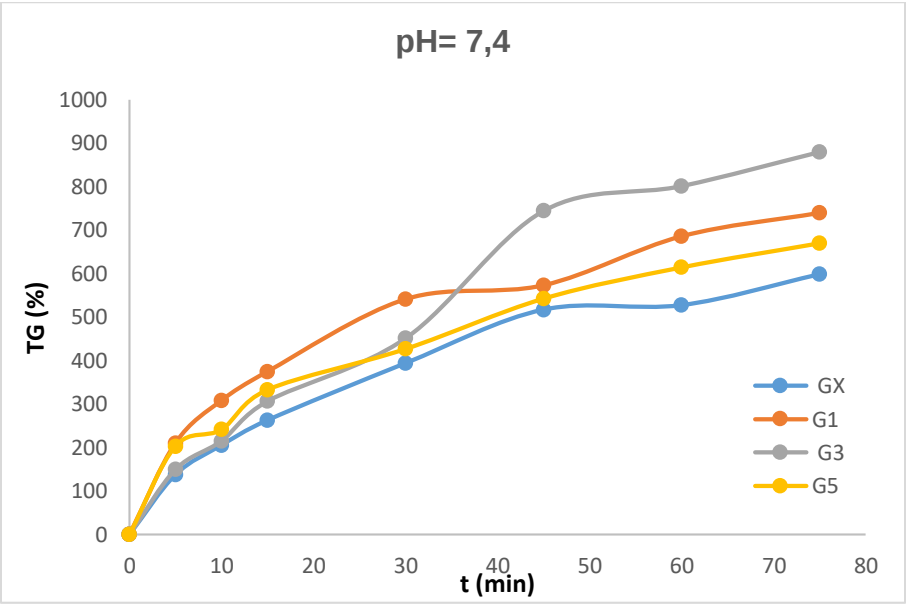


Figure III.17: Evolution du taux de gonflement en fonction de temps pour les hydrogels antioxydants à un pH de 7.4 et à 37ºC.



Figure III.18: Schéma représentant le gonflement de xanthane et l'hydrogel G1 en fonction du temps à un pH de 7.4 et à 37°C

Dans un milieu acide, les courbes de gonflement possèdent presque la même allure que celle du xanthane seul, avec des faibles variations dans le taux de gonflement.

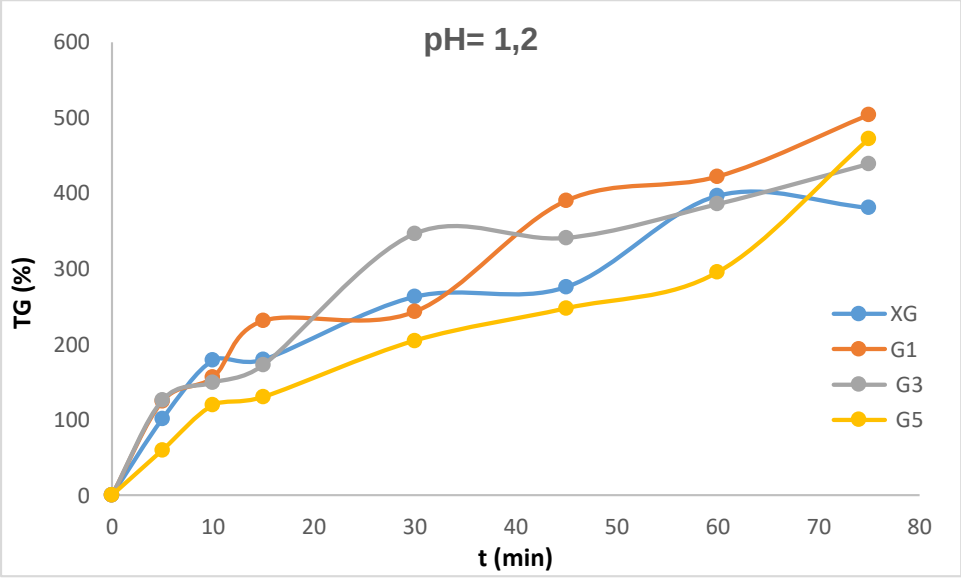


Figure III.19 : Evolution du taux de gonflement en fonction de temps pour les hydrogels antioxydants à un pH de 1.2 et à 37ºC.

En comparant le gonflement des hydrogels dans les deux milieux avec celui du xanthane seul, on constate que la modification chimique n'a pas apporté une diminution du taux de gonflement qui était un des objectifs de ce travail.

L'étude de l'érosion des hydrogels antioxydants est réalisée à 37°C dans les deux milieux précédents.

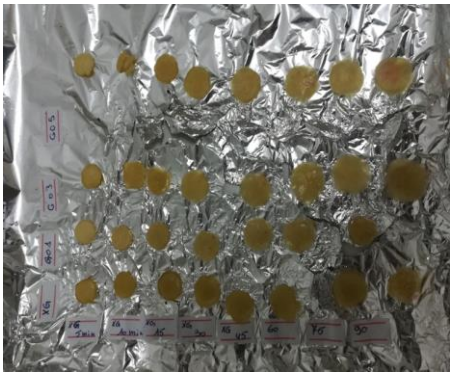




Figure III.20 Schéma représentant l'érosion de Xanthane et l'hydrogels

Les résultats d'érosion sont donnés par les figures III.21 et III.22. À un pH de 7.4, les hydrogels synthétisés possèdent un taux d'érosion supérieur à celui du Xanthane et qui varié entre 0 et 20%. Tandis que dans un milieu acide, l'hydrogel G1 présente un taux de gonflement proche de celui de Xanthane native avec des valeurs variées entre 0 et 31%.

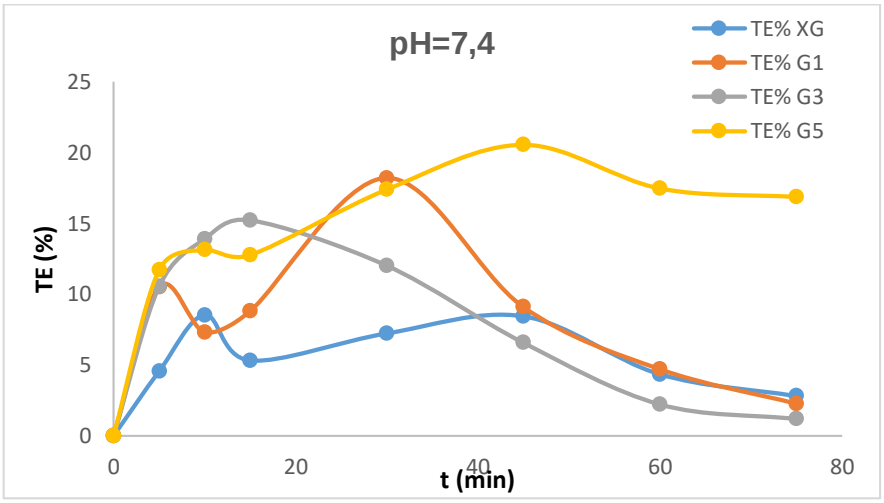


Figure III.21: Evolution du taux d'érosion en fonction de temps pour les hydrogels antioxydants à un pH de 7.4 et à 37ºC.

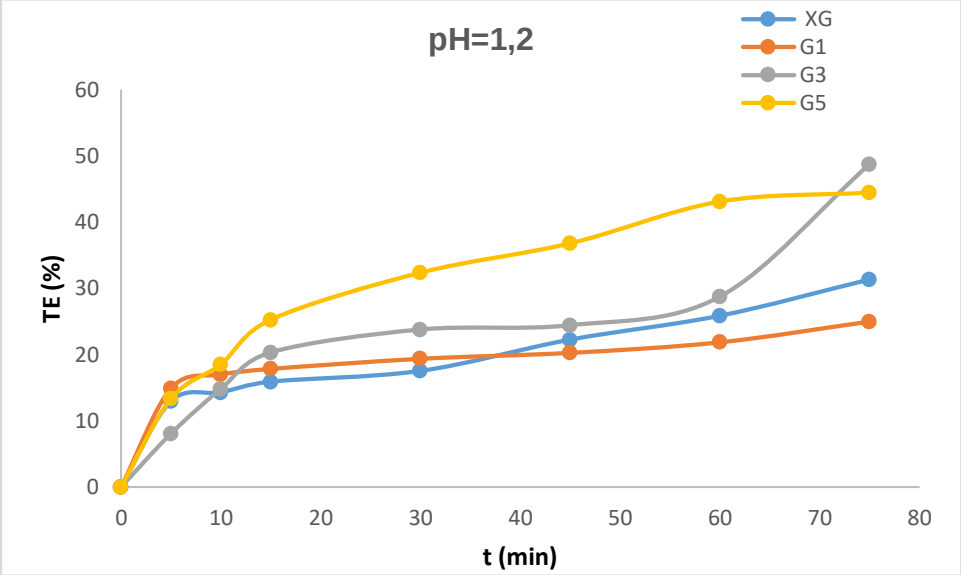


Figure III.22: Evolution du taux d'érosion en fonction de temps pour les hydrogels antioxydants à un pH de 1.2 et à 37ºC.

En comparant l'érosion dans les deux milieux, on constate que l'érosion dans un milieu acide est presque le double de l'érosion dans un milieu légèrement basique ce qui est contradictoire avec l'objectif de notre étude.

Conclusion générale

Notre travail consiste à la formulation de deux types d'hydrogels sensibles à la variation de pH : le premier à base d'inuline et d'acide polyacrylique en milieu organique et le deuxième à base de Xanthane et l'acide polyacrylique en milieu hétérogène.

Pour ce faire, notre étude est divisée en trois parties principales :

- Lors de la première partie, une caractérisation des polymères utilisés par spectroscopie Infrarouge à transformée de Fourier a été réalisée, cette dernière a permis de cerner l'empreinte de chaque polymère en groupements fonctionnels.
- La deuxième partie est consacrée à la préparation d'un hydrogel sensible à la variation de pH par une réaction d'estérification entre l'inuline et l'acide polyacrylique en phase organique, la récupération de l'hydrogel est effectuée en utilisant deux solvants l'acétone et l'éthanol. Les résultats de la caractérisation par FTIR des deux hydrogels montre l'apparition d'un pic aux environ de 1720cm^{-1} indiquant la présence d'une liaison ester. Le degré d'estérification calculé est de 0.17 pour l'acétone et 0.69 dans le cas d'éthanol.
- Pour la dernière partie de ce travail, des hydrogels sensibles à la variation de pH à base de Xanthane ont été réalisé par le biais d'une réaction d'estérification en milieu hétérogène entre le Xanthane et l'acide polyacrylique. Les principaux résultats de cette partie se résument comme suit :

  - ✓ La caractérisation par spectroscopie FTIR des hydrogels obtenus présente une augmentation dans l'intensité du pic ester à 1730cm^{-1}, Ainsi la présence d'une relation proportionnelle entre la quantité de l'acide polyacrylique et l'intensité du pic à 2931 cm^{-1} qui est due à la vibration d'élongation CH du CH_2, ce qui prouve la réaction d'estérification entre l'acide polyacrylique et le Xanthane.
  - ✓ Les DE des différents hydrogels variés entre 0.43 et 0.96 et qui sont nettement supérieur à celui du Xanthane (0.17).
  - ✓ L'étude de la viscosité apparente des différents hydrogels montre que l'estérification du Xanthane avec l'acide polyacrylique provoque la diminution de la viscosité de 50% par rapport à celle de Xanthane native.
  - ✓ Les hydrogels formulés présentent un pouvoir réducteur. Ce dernier est inversement proportionnel à la quantité d'acide polyacrylique introduite dans le milieu réactionnel.
  - ✓ Les systèmes formulés présentent un caractère antioxydant due à la présence de Xanthane et des molécules d'acide férulique piégés dans la matrice

polymérique. Les valeurs du pourcentage d'inhibition obtenues sont comprises entre 45 et 85%, avec une relation inversement proportionnelle entre le pourcentage d'inhibition des radicaux libres et la quantité du PAA à l'exception de l'hydrogel G6.

- ✓ L'étude de gonflement des hydrogels montre que la cinétique de gonflement suit le même profile dans les deux milieux, avec une amélioration de taux de gonflement après modification de Xanthane dans un milieu de pH 7.4, tandis que des faibles variations ont été enregistré dans un milieu acide (pH= 1.2).
- ✓ Les hydrogels formulés présentent un taux d'érosion supérieur à celui de Xanthane dans un milieu basique et proche à ce dernier dans un milieu acide.
- ✓ On constate que la modification chimique dans notre cas n'a pas apporté une diminution dans le taux de gonflement et d'érosion par rapport à celui du Xanthane.

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

- Etudiant l'influence d'autres paramètres sur cette réaction chimique telle que la température, le temps, la quantité des réactifs NHS et DCC
- En utilisant d'autres moyens plus sophistiqués pour la caractérisation des dérivés obtenus notamment RMN……
- En utilisant d'autres méthodes de modification chimique d'inuline.

Références Bibliographiques

[1] Patil , J-S , et al ., "Hydrogel System: A 'Smart' and 'Intelligent' Drug Delivery Device: A Systematic and Concise Review " . Indian Journal of Novel Drug Delivery, 6(2014), 93-105 .

[2] Coviello, T., Matricardi, P., Marianecci, C., & Alhaique, F., "Polysaccharide hydrogels for modified release formulations". Journal of Controlled Release, 119(1) (2007), 5–24.

[3] Garner, J., & Park, K., "Chemically Modified Natural Polysaccharides to Form Gels", Polysaccharides, (2014), 1–25.

[4] Djabali , I ., Ababsa, H ., Kaibi ,F., "Les activités biologiques des Polysaccharides Mem de :Toxicologie et Santé" : Université des Frères Mentouri Constanine, 2016 .

[5] Kara slimane, A . Préparation des copolymères hydrosolubles à base d'amidon, Modification et contrôle des propriétés. Magister en Chimie universite abou-bakr belkaid – tlemcen .2010 .

[6] Petera ,B., ''Extraction et caractérisations (structurale et physico-chimique) de polysaccharides hydrosolubles issus de cladoces de Cereus triangularis'' : thèse de doctorat : Alimentation et Nutrition. Université Blaise Pascal - Clermont-Ferrand II, 2016. Français.

[7] Claire, M. " Ingénierie rationnelle de la dexrane-saccharase SR-S : comprehension du mécanisme de polymérisation pour la synthése des dextranes de taille controlée", (2006).

[8] http://users.skynet.be/fb965217/Site/Qu'est-ce%20que%20l'inuline.html

[9] Femia, A.P., Luceri, C., Dolara, P., Giannini, A., Biggeri, A., Salvador,i M., Clune, Y., Collins, K.J., Paglierani, M., Caderni, G. Antitumorigenic activity of the prebiotic inulin enriched with oligofructose in combination with the probiotics Lactobacillus rhamnosus and Bifidobacterium lactis on azoxymethane-induced colon carcinogenesis in rats Carcinogenesis, 23 (2002), 1953-1960.

[10] Allistair, M. S., Glyn, O. P., Peter, A.W.Food Polysaccharides and Their Applications. CRC Press, Taylor & Francis Group. New York, 2nd Edition, (2006).

[11] Ronkart, S.N., Blecker, C.S, Fourmanoir, H., Fougnies, C, Deroanne, C., Van Herck, J.C, Paquot, M., "Isolation and identification of inulooligosaccharides resulting from inulin hydrolysis", Analytica Chimica Acta, 604(1) (2007) ,81-87.

[12] Ronkart, S.N. Etude des propriétés physico-chimiques de l'inuline à l'état solide (thèse de doctorat) : sciences agronomiques et ingénierie biologique : Faculté universitaire des Sciences agronomiques de Gembloux 2008.

[13] Meyer, D., "chapter 30: inulin in handbook of hydrocolloids", CRC Press, Woodhead Publiching Limited,2nd Edition, (2009), pp 829-484.

[14] Terkmane, N., "modification et fonctionnalisation des polymers en vue de leurs applications dans des formulation aqueuses" : thèse de doctorat : génies des procédés, Université de Médéa, 2017.

[15] Rogge, T.M., Stevens, C.V., "Facilitated synthesis of inulin esters by transesterifiction", Biomacromolecules, 5 (2004), 1799-1803.

[16] Faroukhi, M, Silarbi, W. L'optismisation de l'extraction des polysaccharides par chauffage conventionnel : Mémoire de Master : génies des procédés., Université de Médéa ; 2017.

[17] Mensink, M. A., Frijlink, H. W., van der Voort Maarschalk, K., Hinrichs, W. L. J. Inulin, a flexible oligosaccharide. II: Review of its pharmaceutical applications. Carbohydrate Polymers, 134 (2015), 418–428.

[18] Imran, S., Gillis, R. B., Kok, S. M., Harding, S. E., Adams, G. G. Application and use of Inulin as a tool for therapeutic drug delivery. Biotechnology and Genetic Engineering Reviews, 28(1) (2012), 33–46.

[19] https://conseilme.com/inuline-une-substance-avec-un-nom-inhabituel-quelle-est-son-utilisation-linuline-peut-elle-etre-nocive/

[20] Franck, A., Levecke, B. Inulin. Ullmann's Encyclopedia of Industrial Chemistry. (2003).

[21] Warnot, F , Recherche de marqueurs glucidiques et protéiques lies au stade de maturité de la racine de chicorée industrielle, docteur en sciences de la vie et de la sante :universite des sciences et technologies de lille .1997.

[22] Bouhadda, S, Lichani, Y. ; "Synthése d'un polymére antioxydant par greffage de l'acide ferulique sur l'inuline", Mémoire de Master en chimie, Université de Médéa,2016.

[23] Stevens, C.V., Meriggi, A., Booten, k., "Chemical Modification of Inulin, a Valuable Renewable Resource, and Its Industrial Applications", biomcromolecules, 2 (2001) 1-16.

[24] Rouy, E., Formulation d'un gel oxydant à matrice organique applicable à la décontamination nucléaire : propriétés rhéologiques, acido-basiques et ozonolyse de la matrice : thèse de doctorat : chimie théorique, physique, analytique, université montpellier ii , 2003 .

[25] Dr. Angioloni ,A. La Gomme Xanthane dans l'Industrie Alimentaire. *Chef* de Produits à Emilio Peña, S. A.

[26] Audrey, R. ; Synthèse et caractérisation de dérivés amphiphiles du xanthane. Université du Havre. Français. 2015.

[27]https://www.techniques-ingenieur.fr/base-documentaire/procedes-chimie-bio-agro-th2/fabrication-des-grands-produits-industriels-en-chimie-et-petrochimie-42319210/gomme-xanthane-j6670/proprietes-physico-chimiques-j6670niv10003.html

[28] Hublik, G. Xanthan. Reference Module in Materials Science and Materials Engineering. (2016).

[29] Garcia -Ochoa, F., Santos, V.E., Casas, J.A., Gomez, E. Xanthan gum:production, recovery and properties, Biotechnology Advances, 18(2000), 549-579.

[30]http://fr.whowhy.site/article/la-gomme-de-xanthane-perspective-et-applications-bio-industrielles

[31] Abdulsalam et al. Xanthan gum; its biopharmaceutical applications: an overview.World Journal of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences , 7(1)(2018),1536-1548.

[32] http://www.visitchem.com/application-in-food/

[33] Kumar, A., Rao, K. M., & Han, S. S. Application of xanthan gum as polysaccharide in tissue engineering: A review. Carbohydrate Polymers, 180(2018), 128–144.

[34] Bounouira , F.Les gels, aspects théoriques et applications, thèse du doctorat : pharmacie : universite mohammed v – rabat . (2015).

[35] Dahman, Y., Kamil,A., Baena,D. Smart Nanomaterials :Nanotechnology and Functional Materials for Engineers,(2017), 47–66.

[36] http://les-polymeres-stimulables.e-monsite.com/pages/iii-hydrogels.html

[37] Khedim, N. Synthèse de dérivés bi-fonctionnels photo-activables du glycérol. Mémoire de master : Chimie Organique : université de tlemcen .2016.

[38] Seddiki, N., Elaboration de copolymères sensibles à la température et au pH. Caractérisation et étude du comportement. Memoire de magister : chimie et physique des polymeres fibreux universite m.hamed bougara boumerdes 2006.

[39] Burdick, J. A., Stevens, m. M. Biomedical hydrogels. Biomaterials, artificial organs and tissue engineering, (2005), 107-115.

[40] Nait tahar , S. Preparation d'hydrogel reversible application à la formation de colle hemostatique, memoire de magister: chimie et physico-chimie organique macromoléculaire: universite abou–bakr belkaid –tlemcen. (2007).

[41] Peppas N.A. et al. Hydrogels in pharmaceutical formulations. European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics ,50(2000), 27±46

[42] Yahia, Lh. History and Applications of Hydrogels. Journal of Biomedical Sciencies, 04(02) (2015).

[43] Leslie, R. Propriétés physico-chimiques de capsules d'hydrogel à coeur liquide. Matériaux. Université Pierre et Marie Curie - Paris VI, 2013.

[44] Guillet , J-F . Nanotubes de carbone pour la délivrance transdermique électro-stimulée de substances biologiquement actives. Chimie thérapeutique. Université Paul Sabatier - Toulouse III, 2017. France.

[**45]** Ullah, F et al. Classification, processing and application of hydrogels: A review, Materials Science and Engineering, C57(2015), 414-433.

[46]https://campus.minesdouai.fr/pluginfile.php/13740/mod_resource/content/0/CH2_fr_mai_2013/co/cours_ch2_4_1_fr.html

[47] Gulrez, S. K., Al-Assaf, S., Philips, O.G. Hydrogels: Methods of Preparation, Characterisation and Applications. Progress in Molecular and Environmental Bioengineering - From Analysis and Modeling to Technology Applications. (2011).

[48]Shivashankara, A. R., Venkatesh, S., Bhat, H. P., Palatty, P. L., Baliga, M. S. Can Phytochemicals be Effective in Preventing Ethanol-Induced Hepatotoxicity in the Geriatric Population? An Evidence-Based Revisit. Foods and Dietary Supplements in the Prevention and Treatment of Disease in Older Adults, (2015), 163–170.

[49] Ritthidej, G. C. Nasal Delivery of Peptides and Proteins with Chitosan and Related Mucoadhesive Polymers. Peptide and Protein Delivery, (2011) ,47–68.

[50] Fan,X .D., Hsieh ,Y .L.,Krochta , J .M., Kurth , M . J. Study on Molecular Interaction Behavior, and Thermal and Mechanical Properties of Polyacrylic Acid and Lactose Blends. Journal of Applied Polymer Science, 82(2001), 1921–1927.

[51] Mandracchia, D., Tripodo, G., Latrofa, A., Dorati, R. Amphiphilic inulin-d-α-tocopherol succinate (INVITE) bioconjugates for biomedical applications. Carbohydrate Polymers, 103 (2014) 46–54.

[52] Bueno, V.B., Bentini, R., Catalani, L.H., Petri, D.F.S., "Synthesis and swelling behavior of xanthan-based hydrogels", Carbohydrate Polymers, 92 (2013) 1091-1099.

[53] Liu, J., Lu, J.-F., Kan,J ., Jin, C.-H. Synthesis of chitosan-gallic acid conjugate: Structure characterization and in vitro anti-diabitic potential, International Journal of Biological Macromolecules 62 (2013) 321-329 .

[54] Abdeldaim, A., Boukhedimi A., "Mise en plae d'un hydrogel thermosensible pour la libération prolongée d'un principe actif", Mémoire de Master en Normes et Contrôle de Qualité, Université de Médéa, 2016.

[55] Zarrour , B .Etude phytochimique de quelques extraits obtenus de le plante *Matricaria pubescens (Astéracéas)* et Evaluation de leur activité antioxydante Mémoire de Master en:Chimie Appliquée: Universite kasdi merbah ouargla ,2012 .

[56] Vashisth, P., Kumar, N., Sharma, M., Pruthi, V., (2015). Biomedical applications of ferulicacidencapsulatedelectrspunnanofibers, Biotechnology reports,8 (2015) 36-44.

[57] Wu, X.Y., Lee, P.I., "Preparation and Characterization of Inulin Ester Microspheres as Drug Carriers", Journal of Applied Polymer Science, 77 (2000) 833-840.

[58] Tigrine, N. Activité antioxydante des extraits d'écorce et de pulpe de Citrus limon et Citrus sinensis Mémoire de Master en : Pharmacologie Moléculaire : Université Abderrahmane Mira de Bejaïa,2016.

Annexes

Annexes

Annexe II.1 : la viscosité apparente (ηapp) du xanthane et des dérivés obtenus

RPM	GX	Hyd 01	Hyd 02	Hyd 03	Hyd 04	Hyd 05	Hyd 06
200	160	110	100	80	90	110	100
100	280	195	180	150	150	200	200
60	420	300	290	240	230	310	310
50	500	350	340	280	270	360	360
30	770	520	500	410	390	540	530
20	1080	730	680	560	520	740	730
12	1680	1110	1010	820	750	1100	1100
10	1990	1310	1150	950	850	1260	1260
6	3110	2010	1720	1430	1210	1880	1890
5	3650	2360	1970	1650	1360	2160	2200
4	4440	2870	2340	1970	1570	2550	2610
3	5700	3700	2900	2430	1890	3160	3290
2.5	6760	4360	3270	2830	2110	3610	3600
2	8270	5350	3850	3380	2440	4240	4360
1.5	10520	6910	4850	4220	2930	5210	5560
1	14950	9690	6500	5740	3630	7000	7580
0.6	23200	9730	9930	8750	5180	10030	11040

Annaxe III.2 : absorbance de différentes concentrations d'AF en présence du réactif de folin (courbe d'etalonnage)

Concentration d'AF	DO
0.001	0.095
0.002	0.01
0.003	0.019
0.004	0.178
0.005	0.197
0.006	0.209
0.007	0.177
0.008	0.180
0.009	0.200

0.01	0.210
0.011	0.243
0.012	0.261
0.013	0.259
0.014	0.295
0.015	0.323
0.016	0.326
0.017	0.364
0.018	0.359
0.019	0.369
0.02	0.420

Annexe III.3 : absorbance des hydrogels standards et antioxydants en présence du réactif de Folin

des hydrogels standards						
Tubes	01	02	03	04	05	06
DO	0.262	0.203	0.221	0.210	0.161	0.143
des hydrogels antioxydants						
Tubes	01	02	03	04	05	06
DO	0.650	0.491	0.274	0.415	0.285	0.243

Annexe III.4 : l'activité antioxydant par DPPH

tubes	01	02	03	04	05	06
DO HS	0.499	0.724	0.513	0.505	0.949	0.801
DO Hyd	0.071	0.133	0.246	0.224	0.521	0.213
I (%)	85	81	52	55	45	73

Annexe III.5 : taux de gonflement de Xanthane et des hydrogels obtenus

T(min)	05	10	15	30	45	60	75
GX , pH=7.4							
TG %	137.5	205.3	262.8	393.81	516.84	527.17	598.13
G01, pH=7.4							
TG %	210.53	308.33	374.68	541	572.89	685.55	739.28
G03, pH=7.4							
TG %	149.47	215.17	306.59	451.13	144.16	801.18	879.54
G05, pH=7.4							
TG %	203.19	241.41	332.98	426.74	542.47	614.29	66987
GX , pH=1.2							
TG %	101.18	178.57	179.55	262.88	275.70	396.63	380.80
G01, pH=1.2							
TG %	124.46	156	230.95	242.86	389.86	421.88	503.57
G03, pH=1.2							
TG %	125.93	149.15	172.5	346.43	340.69	385..48	438.75
G05, pH=1.2							
TG %	59.80	119.19	130.08	204.63	247.37	295.06	471.64

Annexe III.6 : taux d'érosion de Xanthane et des hydrogels obtenus

T(min)	05	10	15	30	45	60	75
GX , pH=7.4							
TE %	4.54	8.51	5.31	7.21	8.42	4.34	2.8
G01, pH=7.4							
TE %	10.5	7.31	8.79	18.18	9.09	4.7	2.27
G03, pH=7.4							
TE %	10.52	13.88	15.2	12	6.57	2.22	1.19
G05, pH=7.4							
TE %	11.7	13.13	12.76	17.38	20.54	17.46	16.86

GX , pH=1.2							
TE %	12.94	14.28	15.90	17.52	22.24	25.84	31.31
G01, pH=1.2							
TE %	14.89	17	17.85	19.38	20.28	21.87	25
G03, pH=1.2							
TE %	8.06	14.51	20.33	23.8	24.44	28.75	48.75
G05, pH=1.2							
TE %	13.33	18.51	25.25	32.35	36.78	43.08	44.44