

RÉPUBLIQUE ALGÉRIENNE DÉMOCRATIQUE ET POPULAIRE
Ministère de l'Enseignement Supérieur et de la Recherche Scientifique

UNIVERSITÉ de BLIDA 1

Faculté de Technologie

Département de Génie des Procédés



Mémoire

En vue de l'obtention du diplôme de

MASTER EN GENIE DES PROCEDES

Spécialité : Génie des polymères

Intitulé du mémoire

**Étude de l'interaction entre deux polymères pour
l'élaboration d'un système à libération prolongée**

Présenté par :

OULACHE Maissa
GUEMMOUDI Loubna

Encadré par :

Pr. HADJ SADOK Abdelkader

RESUME

Le but de ce travail était la réalisation d'une étude sur un mélange binaire de polymère constitué d'alginate de sodium et la gomme guar afin de combiner les caractéristiques des deux polymères, cette association aura normalement pour conséquences la formation d'un gel. Plusieurs mélanges binaires ont été préparés à différentes concentrations et à différents ratios entre les deux polymères. Ces mélanges ont fait l'objet d'analyse rhéologique, d'analyse par spectroscopie infrarouge afin d'investiguer l'interaction entre les polymères. Ensuite une substance bioactive a été encapsulée dans la formule présentant les meilleures caractéristiques. Les résultats ont montré que les courbes d'écoulement sont dépendantes de la concentration en polymères, l'analyse par infrarouge a révélé l'existence d'interaction entre les polymères et le suivi de la cinétique de libération du principe actif montre que celle-ci est de type gastro résistant.

Mots clés : polymères, alginate de sodium, gomme guar, rhéologie, cinétique de libération

ABSTRACT

The aim of this work was to carry out a study on a binary mixture of polymer consisting of sodium alginate and guar gum in order to combine the characteristics of the two polymers, this association will normally result in the formation of a gel. .

Several binary mixtures were prepared at different concentrations and at different ratios between the two polymers. These mixtures were subjected to rheological analysis, analysis by infrared spectroscopy to investigate the interaction between polymers. Then a bioactive substance was encapsulated in the formula exhibiting the best characteristics. The results showed that the flow curves are dependent on the polymer concentration, the infrared analysis revealed the existence of interaction between the polymers and the monitoring of the release kinetics of the active principle shows that this is a gastro-resistant type.

Key words: *polymers, sodium alginate, guar gum, rheology, release kinetics*

ملخص

كان الهدف من هذا العمل هو إجراء دراسة على مزيج ثنائي من البوليمر يتكون من ألجينات الصوديوم و صمغ الغوار من أجل الجمع بين خصائص البوليمرين، وهذا الارتباط سينتج عادة في تكوين مادة هلامية. تم تحضير عدة مخاليط ثنائية بتركيزات مختلفة وبنسب مختلفة بين البوليمرين. تم إخضاع هذه الخلائط لتحليل الريولوجيا والتحليل بواسطة التحليل الطيفي بالأشعة تحت الحمراء للتحقق من التفاعل بين البوليمرات. ثم تم تغليف المادة النشطة بيولوجيًا في الصيغة التي تعرض أفضل الخصائص. أظهرت النتائج أن منحنيات التدفق تعتمد على تركيز البوليمر، وكشف تحليل الأشعة تحت الحمراء عن وجود تفاعل بين البوليمرات ورصد حركية الإطلاق للمبدأ النشط يوضح أن هذا النوع ومقاوم للمعدة.

الكلمات المفتاحية: *البوليمرات، ألجينات الصوديوم، صمغ الغوار، الريولوجيا، حركية الإطلاق*

REMERCIEMENT

En premier lieu, je tiens à remercier ALLAH le tout puissant pour m'avoir donné la force et la volonté à finaliser ce travail.

Ce travail a été réalisé au laboratoire de l'analyse fonctionnelle à l'université SAAD DAHLAB BLIDA-1, sous la direction de Monsieur **HADJ SADOK Abdelkader** professeur que je tiens à remercier très vivement de m'avoir encadré.

Je remercie chaleureusement madame **GHERRAK.F** pour sa précieuse aide au laboratoire, qui s'est toujours montré à l'écoute et très disponible tout au long de la réalisation de ce mémoire, ainsi d'une grande aide pour mener à bien ce travail.

J'adresse mes remerciements à tous les membres de laboratoire pour leur aide et leur soutien au cours de ce travail.

On n'oublie pas mes parents pour leur contribution, leur soutien et leur patience.

Merci à tous et à toutes.

DEDICACE

Je dédie ce mémoire :

A mes chers parents et mes grands parents

A mes sœurs : zineb, samiha, salima, nesrine

A mes frères : Abdou, khiro

A tous mes amis et à mes proches

Maïssa

DEDICACE

A ma très chère mère

Quoi que je fasse ou que je dise, je ne saurai point te remercier comme il se doit. Ton affection me couvre, ta bienveillance me guide et ta présence à mes cotes a toujours été ma source de force pour affronter les différents obstacles.

A mon cher père

Tu as toujours été à mes cotes pour me soutenir et m'encourager. Que ce travail traduit ma gratitude et mon affection.

*A mes très chers frères Aymen Ibrahim et Mehdi et mes belles sœurs
Chinez, Souha, Belkis, Ikram*

Puisse Dieu vous donne santé, bonheur, courage et surtout réussite

LOBNA

TABLE DES MATIÈRES

RESUME	i
REMERCIEMENT	ii
DEDICACE	iii
TABLE DES MATIÈRES	iv
LISTE DES FIGURES.....	v
LISTE DES TABLEAUX	v
ABRIVIATION	vi
INTRODUCTION	1
CHPITRE 1	2
Synthèse bibliographique.....	2
I.1. Les mélanges polymériques	2
I.1.1 utilisations des mélanges dans l'industrie	2
I.1.2. Types des mélanges de polymères.....	2
I.1.3. Méthodes de préparation des mélanges	4
I.2. Les alginates de sodium	4
I.2.1. Structure générale.....	5
I.2.2. Propriétés physico-chimiques	5
I.2.3. Application de l'alginate de sodium	7
I.3. La gomme guar	8
I.3.1. Structure générale.....	8
I.3.2. Utilisation	8
I.3.3. Les propriétés physico-chimiques	9
I.3.4. Association de l'alginate de sodium et de la gomme guar.....	9
I.4. La Rhéologie	11
I.4.1. Les Paramètres rhéologiques	11
I.4.2. Différents comportements rhéologiques	12
I.4.3. Définition d'un Rhéomètre.....	13
I.5. L'encapsulation.....	14
I.5.1. Types d'encapsulation	15
I.5.2. Choix de la matrice d'encapsulation	15
I.5.3. Systèmes à libération modifiée	16

CHAPITRE 2	19
II.1. Matériel	19
II.2. Méthodes	20
II.2.1. Préparation des mélanges.....	20
II.2.2. Analyse rhéologique.....	21
II.2.3. Analyse d'infra rouge	22
II.2.4. Encapsulation	22
II.2.5. Etude de la libération prolongée.....	23
CHAPITRE 3	25
Résultats et discussions.....	25
III.1. Caractérisation organoleptique des préparations.....	25
III.2. Analyse rhéologique :	30
III.3. Analyse spectroscopique infrarouge :	32
III.4. Cinétique de libération de la substance encapsulée	33
CONCLUSION	36
REFERENCES	37

LISTE DES ILLUSTRATIONS, GRAPHIQUES ET TABLEAUX

LISTE DES FIGURES

Figure 1.1 : Caractéristiques structurales des alginates selon: (a) chaîne de conformation, (b)- distribution des blocs	16
Figure 1.2: Représentation schématique de la formation d'egg-box : a) site de liaison des ions Ca^{2+} dans les monomères guluroniques (G), b) formation des « egg-boxes » au niveau des monomères guluroniques (G) en présence des ions calcium (Ca^{2+}).	18
Figure 1.3 : Fluide (1) newtonien, (2) de Bingham,(3) rhéofluidifiant,(4) rhéoépaississants. (Photographies tirées de [27]).....	24
Figure 1.4 : Rhéomètre à cylindre et de type cône-plan (de gauche à droite) : en viscosimétrie, la géométrie supérieure tourne de manière continue(rotation) ; en viscoélasticité (en oscillation).....	25
Figure 2.1: rhéomètre MCR 302.....	33
Figure 2.2 : spectroscope infrarouge	34
Figure 2.3. : photo d'un dissolu-test	35
Figure 3.1 : photo de mélange alginate de sodium / gomme guar à concentration totale en : (a)0,5% (b) 4% et (c) 6%.....	37
Figure 3.2 : courbes d'écoulement des mélange alginate de sodium/gomme guar à concentrations égales à (a) 1%, (b) 2%, (c) 3%, (d) 4%, (e) 5% et (g) 6%	43
Figure 3.3 : Spectres IR de l'alginate de sodium, la gomme guar, le mélange V2.....	45
Figure 3.4 : Courbe d'étalonnage par spectrophotométrie UV à 272nm.	46
Figure 3.5 : Profil de libération de la théine dans le milieu gastrique simulé.....	46
Figure 3.6 : Profil de libération de la théine dans le milieu intestinal simulé.	47

LISTE DES TABLEAUX

Tableau 3.1 : Caractérisation organoleptique des préparations 0,2%.....	38
Tableau 3.2 : Caractérisation organoleptique des préparations 0,5%.....	38
Tableau 3.2 : Caractérisation organoleptique des préparations 1%.....	39
Tableau 3.4 : Caractérisation organoleptique des préparations 2%.....	39
Tableau 3.5 : Caractérisation organoleptique des préparations 3%	39
Tableau3.6 : Caractérisation organoleptique des préparations 4%.....	40
Tableau3.7 : Caractérisation organoleptique des préparations 5%.....	40
Tableau 3.8: Caractérisation organoleptique des préparations 6%.....	41

ABREVIATION

Abs	Absorbance
C	Concentration
°C	Degré Celsius
g	Gramme
G'	Le module élastique
G''	Le module visqueux
HCl	Acide chlorhydrique
IRTF	Infrarouge à transformée de Fourier
KBr	Bromure de potassium
mg	Milligramme
min	Minute
ml	Millilitre
mm	Millimètre
MPa	Mégapascals
NaOH	Hydroxyde de sodium
PBT	Polytéréphtalate de butylène
PC	Polycarbonate
PE	Polyéthylène
pH	Potentiel d'Hydrogène
pKa	L'indication de la constante d'acidité
PS	polystyrène
PVC	Polychlorure de vinyle
PVME	Polyvinylmethylether
R ²	Coefficient de corrélation
S	Seconde
UV	Ultraviolet
V	Volume
Vis	Visible

INTRODUCTION

Les mélanges de polymères constituent actuellement un point fort de l'innovation et du développement des matériaux. La réalisation de mélanges à partir de polymères existants est moins coûteuse que de synthétiser un polymère inconnu. De plus, les procédés sont en général assez simples, et les mélanges de polymères sont très intéressants car leurs propriétés dépendent des polymères parents, propriétés que l'on peut donc faire varier avec la composition du mélange. Le mélange de l'alginate de sodium et la gomme guar présente un intérêt tout à fait particulier car, présente des propriétés et des structures assez proches des deux polymères.

Dans ce travail, on s'est intéressé à l'étude rhéologique d'un mélange binaire et physico-chimique de l'alginate de sodium et la gomme de gaur, dans le but de la libération d'un système d'encapsulation d'une substance bioactif.

Pour une meilleure présentation du travail réalisé, le présent manuscrit est subdivisé en trois chapitres, comme suit :

- ✚ Le premier chapitre représente une étude bibliographique introduisant en premier lieu la présentation des mélanges polymériques (définition, utilisation, différents types de mélange, méthode de préparation des mélanges...etc.). En second lieu, présentation des matières premières utilisées (alginate de sodium et la gomme de guar) et l'association entre elles et enfin quelques travaux de recherches concernant les mélanges de polymères.
- ✚ Le second chapitre, dénommé partie matériel et méthodes décrit les synthèses réalisées, les protocoles expérimentaux utilisés ainsi que les techniques de caractérisation employées dans ce travail.
- ✚ Le troisième chapitre est consacré à la présentation des résultats obtenus et à leurs interprétations et discussions.
- ✚ Enfin, nous terminons par une conclusion générale, qui regroupe l'essentiel des résultats trouvés et les perspectives envisagés.

CHAPITRE I

SYNTHESE BIBLIOGRAPHIQUE

CHAPITRE I

Synthèse bibliographique

I.1 Les mélange polymériques :

Le développement des mélanges de polymères comme nouveaux matériaux est devenu de plus en plus important dans l'industrie.

On appelle un mélange de polymère tout mélange d'au moins deux polymères ou copolymères. Ces polymères peuvent être miscibles ou non miscibles [1]. Ce sont des mélanges de polymères de natures chimiques différentes. Ils obéissent principalement à des systèmes pluri-phasiques dont la structure dépend de la composition et des conditions de transformation. Ils peuvent être classifiés suivant leur miscibilité et leur méthode de préparation [2].

I.1.1 Utilisations des mélanges dans l'industrie :

A l'origine, l'objectif des mélanges était d'améliorer une propriété donnée de la matrice, le plus souvent sa résistance mécanique. Actuellement, de nouveaux enjeux se développent, tels que la réduction des coûts (dilution d'un polymère coûteux), la réponse à un cahier de charges donné avec le meilleur rapport propriétés/coût, la diminution du nombre de grades à produire et des stocks ou encore l'amélioration d'une propriété (processabilité, tenue thermique, résistance mécanique ou chimique).

De nos jours, les mélanges représentent quelques 30% de la consommation mondiale de matières plastiques. Cette part est en constante augmentation de près de 10% depuis plus de 10 ans [3].

I.1.2 Types des mélanges de polymères :

Il existe plusieurs types de mélanges de polymères et/ou copolymères : les systèmes homogènes obtenus à partir de polymère miscible, les systèmes hétérogènes obtenus à partir de polymères non miscibles et les systèmes obtenus par mélange de polymères partiellement miscibles. Les mélanges de polymères peuvent consister en deux phases continues ou en une phase continue et une phase dispersée dans la première [4].

Chapitre I : synthèse bibliographique

On peut constater que, du point de vue miscibilité et compatibilité, il est possible de diviser les mélanges de polymères en quatre groupes :

a) Mélanges miscibles :

C'est un mélange de polymère qui se comporte comme un système monophasé à l'échelle moléculaire. Son comportement est celui d'un homopolymère. Ses propriétés varient avec la composition suivant une loi de mélange simple. La miscibilité dépend de la nature des chaînes, de leur longueur, de leur concentration ainsi que de la température de fusion de chacune. On peut citer quelques exemples de mélanges miscibles. Le PS avec le PVME et le PVC avec le PBT [5].

b) Mélange de polymères partiellement miscibles :

Ce sont les mélanges dont la miscibilité mutuelle correspond seulement à certains rapports. On peut citer à titre d'exemple le mélange (PS/PC) [6].

c) Mélanges de polymères totalement incompatibles :

Cette incompatibilité des composants est due soit à la structure chimique complètement différente, comme dans le cas du mélange PVC/PE, soit à la masse molaire relative très élevée. L'incompatibilité des composants provoque la formation d'une structure polyphasique composée de grosses particules ou plutôt de petits domaines ayant une mauvaise adhésion interfaciale. Une telle structure donne généralement des propriétés mécaniques médiocres [7].

d) Mélange de polymères compatibles :

Il s'agit d'un groupe de mélanges de polymères mutuellement non miscibles mais compatibles de telle sorte qu'un malaxage convenable permet de former des structures, dont la taille des domaines de phases miscibles est inférieure aux domaines de phases des polymères incompatibles. Les propriétés mécaniques, sont améliorées grâce aux forces d'adhésion interfaciales [8].

I.1.3 Méthodes de préparation des mélanges :

Les principales méthodes d'incorporation d'un polymère par un autre polymère (préparation d'un mélange) sont :

a) Mélange mécanique :

Le mélange des polymères à l'état fondu est une technique largement répandue dans l'industrie. A petit échelle, on utilise assez souvent une extrudeuse double vis, un malaxeur à rouleaux ou un malaxeur interne [9]. Dans cette méthode, la température de transformation doit être supérieure à la température de transition vitreuse (et même à la température de fusion si l'un des constituants est cristallin) pour que la dispersion soit efficace. Les forces de cisaillement engendrées par malaxage peuvent provoquer une dégradation partielle du mélange [9].

b) Mélange en solution :

Cette méthode a été utilisée intensivement dans la préparation des mélanges à deux phases. Le mélange peut être réalisé à partir de la mise en solution des deux polymères dans un même solvant. Si les deux solutions sont miscibles, le mélange se fait dans des conditions idéales. Si ce n'est pas le cas, les viscosités des deux solutions doivent être proches, le mélange peut être récupéré à partir de la solution, par évaporation du solvant, par co-précipitation ou par lyophilisation [10].

c) Mélange du latex :

Pour les mélanges issus de latex la dispersion des constituants est aisée à obtenir cependant, la forte proportion des additifs introduits pour stabiliser les émulsions, amène ceux-ci à jouer un rôle de barrière et empêche une bonne cohésion entre les phases [11].

I.2 Les alginates de sodium :

L'alginate est un des biopolymères anionique les plus polyvalents, plus abondant de ses organismes constituant plus de 40% de leur poids sec [12]. Couramment utilisé dans des applications biologiques notamment dans le domaine de l'encapsulation cellulaire et de la délivrance contrôlée de molécules à effet thérapeutique. Ce succès est dû notamment à son mode de gélification et à sa biocompatibilité largement démontrée dans la littérature. L'alginate possède de nombreuses propriétés : épaississant, stabilisant, gélifiant, formation des biofilms.

Chapitre I : synthèse bibliographique

I.2.1 Structure générale :

L'alginate est un polymère naturel, linéaire, de structure hétérogène, constitué de deux unités monosaccharidiques : l'acide β -D-mannuronique et l'acide α -L-gulonique [13]. Il s'agit donc d'un polyuronide. Ces acides sont liés entre eux par des liaisons glycosidiques du type β -(1-4). Il est important de noter que la proportion en acide mannuronique (Man A) et en acide guluronique (Gul A) varie d'une espèce à l'autre. L'acide alginique comporte une fraction riche en Man A appelée bloc M, une fraction riche en Gul A appelée G et une fraction où les deux unités d'acides uroniques sont liées alternativement entre elles, appelée bloc MG ou GM (Figure 2.2).

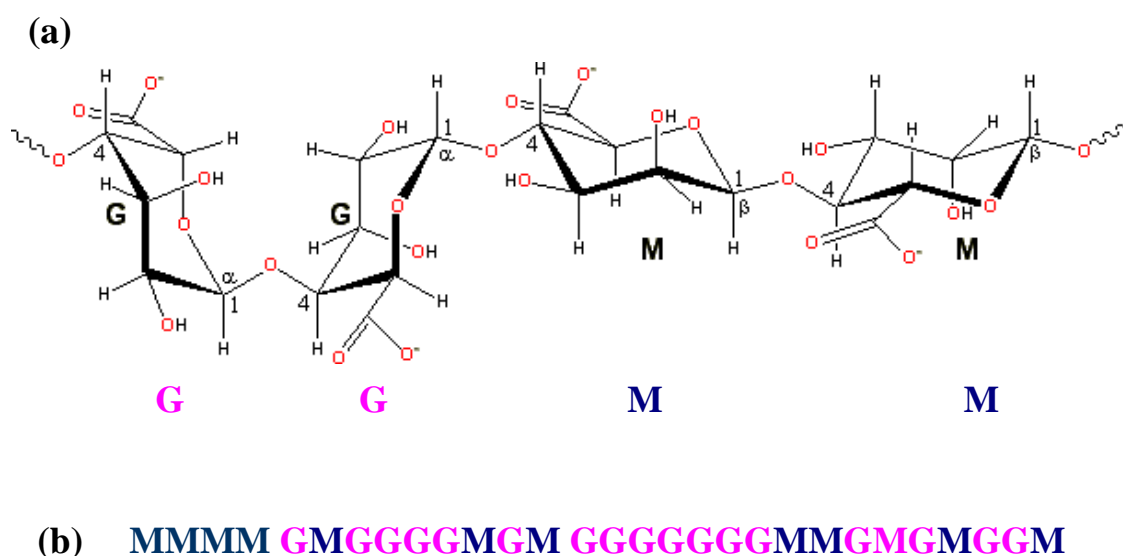


Figure 1.1 : Caractéristiques structurales des alginates selon: (a) chaîne de conformation, (b)- distribution des blocs

I.2.2 Propriétés physico-chimiques :

a) Solubilité :

Les alginates sont solubles à froid et permettent ainsi d'obtenir facilement des solutions visqueuses.

La solubilité de l'alginate dans l'eau est limitée et affectée par :

- Les constantes de dissociation des monomères d'acide mannuronique et guluronique sont respectivement 3.38 et 3.65. La valeur du pKa du polymère d'alginate est assez voisine de ces valeurs mesurées pour les monomères.

Une chute brutale du pH va entraîner la précipitation des molécules d'acide alginique, alors qu'un ajout progressif de protons va permettre de former un gel d'acide alginique.

-La force ionique du milieu : tout changement de la force ionique d'une solution d'alginate a un effet sur le comportement du polymère, plus particulièrement sur le déploiement de la pelote statistique mais aussi sur la viscosité de la solution. Pour des forces ioniques très importantes, la solubilité va également être affectée [14].

b) Viscosité :

On s'intéressera ici plus particulièrement à la viscosité des alginates en solution.

Les alginates commercialisés peuvent être dissoutes dans de l'eau chaude ou froide pour obtenir des solutions dont la viscosité s'étend de quelques mPa.s à plusieurs centaines de mPa.s [15].

La viscosité va dépendre de la concentration du polymère et de sa masse moléculaire : plus celles-ci augmentent, plus la viscosité croît.

La forme et la rigidité de la macromolécule déterminent également le comportement rhéologique de la solution obtenue [14].

C) Stabilité des alginates :

Une poudre sèche d'alginate de sodium a une durée de conservation de plusieurs mois si elle est stockée au sec, au frais et à l'abri de la lumière. Par contre, un acide alginique sec a une stabilité très limitée aux températures ordinaires du fait de l'existence de dégradations catalytiques intramoléculaires.

Ainsi, la viscosité d'une solution d'un même alginate peut être très diminuée dans une courte période du fait de l'existence de phénomènes de dégradation.

De plus, les alginates étant des substances naturelles, beaucoup de microorganismes sont capables de les digérer.

Pour ce qui est du pH, la dégradation est minimale autour de la neutralité. Néanmoins, même autour de la neutralité, la dégradation peut être observée : la plupart des algues brunes contiennent des composés phénoliques qui sont extraits en même temps que l'alginate. Ceux-ci représentent une contamination dans la plupart des alginates commerciaux. La dégradation des alginates en solutions peut être diminuée en réduisant la quantité de phénols présents : ceci est possible en les rendant insolubles avant extraction par ajout de formaldéhyde.

Chapitre I : synthèse bibliographique

d) Gélification :

La principale caractéristique de l'alginate est sa capacité à gélifier en présence de cations multivalents. Cette transition sol/gel n'est pas influencée par la température.

Les sels d'alginate sont solubles dans l'eau et sont capables de gélifier en présence de cations multivalents tels que les ions Ca^{2+} , Sr^{2+} , Ba^{2+} , Fe^{2+} ou encore Al^{3+} grâce à la formation d'une jonction impliquant plusieurs chaînes polysaccharidiques.

Cette interaction est décrite par le modèle « egg-box » (figure 2.3) dans lequel chaque ion divalent peut interagir avec deux résidus G adjacents ou appartenant à deux chaînes opposées.

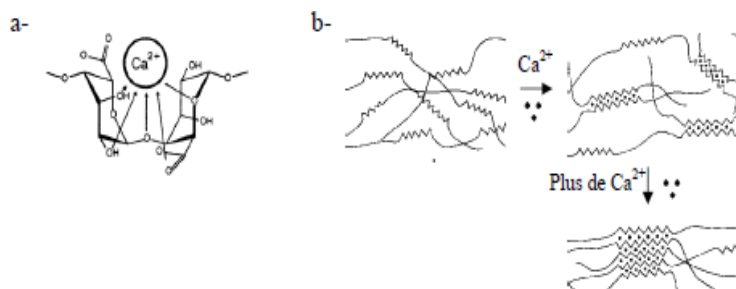


Figure 1.2: Représentation schématique de la formation d'egg-box : a) site de liaison des ions Ca^{2+} dans les monomères guluroniques (G), b) formation des « egg-boxes » au niveau des monomères guluroniques (G) en présence des ions calcium (Ca^{2+}).

e) Comportement rhéologique :

Les alginate ont en général un comportement quasi-Newtonien, même si des déviations peuvent être observées suivant plusieurs facteurs, notamment le type d'alginate, la concentration de la solution, la composition chimique de l'alginate, sa masse moléculaire moyenne, etc.

I.2.3 Application de l'alginate de sodium :

L'alginate, produit à grande échelle, trouve des applications principalement dans les domaines de l'agroalimentaire et textile, pour laquelle environ 80% de la production y est transformée. Ses propriétés colloïdales uniques font qu'il peut être utilisé en tant qu'épaississant, stabilisant, agent filmogène, gélifiant, etc....

I.3 La gomme guar :

Le mot « gommés » à un sens considérablement plus élargi et sont appelées « gommés hydrosolubles ou hydrocolloïdes », des macromolécules biologiques solubles ou faciles à disperser dans l'eau et qui donnent des solutions de très haute viscosité et dans certains cas, des gels à faible concentration. On les appelle aussi parfois des colloïdes hydrophiles ou des mucilages [16].

Sur le plan chimique, les gommés alimentaires sont généralement de nature polysaccharidique [16]. Les gommés sont utilisées pour épaissir les solutions (sauces, boissons), pour stabiliser les suspensions et les émulsions (sauces, laits chocolatés...), pour fixer l'eau et retarder la cristallisation (produits de charcuterie, crèmes glacées...) et pour former des gels (dessert gélifiés, confitures...). Toutes ces utilisations dépendent étroitement des interactions qui se créent entre les macromolécules elles-mêmes et entre celles-ci et l'eau.

La gomme guar est un polysaccharide à galactomannane extrait de la graine du haricot de guar, *Cyamopsis tetragonoloba*, plante annuelle de la famille des *Fabaceae* [17].

I.3.1 Structure générale :

La gomme guar est composée principalement de galactomannane, une fibre végétale soluble et acalorique. Le galactomannane est un polymère linéaire composé d'une chaîne de monomères de mannose ((1,4)-beta-D-mannopyranose) auxquelles sont ramifiés par un pont 1-6 une unité de galactose. Le ratio entre le mannose et le galactose est de 2 pour 1, ainsi en moyenne une unité de galactose est ramifié tous les deux mannoses sur la chaîne [17]. Par comparaison, il est de 4 pour 1 pour la gomme de caroube et 3 pour 1 pour la gomme tara

I.3.2 Utilisation :

La gomme guar est un additif alimentaire (E412)[18], largement utilisé dans l'industrie agro-alimentaire. Elle permet notamment d'alléger certaines préparations en remplaçant le rôle de l'amidon, de sucres ou de matières grasses.

La gomme guar est utilisée comme épaississant, stabilisant et émulsifiant dans les aliments grâce à sa texture uniforme et ses propriétés pour former des gels³. Elle peut être utilisée dans les sauces, soupes, crèmes glacées et sorbets, produits de boulangerie et de pâtisserie, poudres, etc. Elle entre également dans la composition du lygomme, un substitut de fromage[19].

Chapitre I : synthèse bibliographique

I.3.3 Les propriétés physico-chimiques :

Les propriétés fonctionnelles sont un ensemble de propriétés physico-chimiques et organoleptiques, déterminant la structure, la qualité technologique, la qualité nutritionnelle et l'acceptabilité d'un produit. La gomme guar peut avoir des fonctions épaississantes, stabilisantes, émulsifiantes.

a) Propriétés épaississantes :

L'épaississement consiste à augmenter la viscosité d'un liquide sans le rendre solide. L'effet épaississant des gommages alimentaires est caractérisé par leur viscosité en solution et par conséquent leurs relations avec les propriétés organoleptiques de ladite solution. La connaissance de la gamme de viscosité est utile pour la sélection des gommages propres à une application et à une formulation alimentaire spécifique. Au niveau moléculaire, contrairement à la gélification, l'épaississement se caractérise par des liaisons intramoléculaires inexistantes ou extrêmement faibles.

b) Propriétés stabilisantes :

La stabilisation d'une solution par les gommages s'applique à une dispersion aqueuse où la phase continue est de l'eau et la phase dispersée est soit un solide (dispersion des solides) ou un liquide (émulsions ou dispersion des liquides) ou un gaz (les mousses). Dans tous les systèmes, la phase dispersée a tendance à se déstabiliser ou se séparer. L'ajout d'une quantité de gommages appropriées dans un système contribue à augmenter la viscosité de la phase aqueuse et par conséquent la tendance de la phase dispersée à migrer ou à fusionner est inhibée ou minimisée [20].

Les gommages solubles dans l'eau sont utilisées dans la préparation des émulsions, mais elles ne sont pas de vrais agents émulsifiants parce qu'elles n'ont pas la capacité de former des liaisons hydrophiles-lipophiles. Néanmoins, leur rôle comme agents stabilisants des émulsions ou protecteurs se manifeste par une augmentation de la viscosité et de la formation de gels dans la phase aqueuse. Leur rôle stabilisant sur les émulsions est fonction de leurs conformations et leurs propriétés rhéologiques.

I.3.4 Association de l'alginate de sodium et de la gomme guar :

Plusieurs systèmes à base d'alginate et de gomme guar ont été élaborés

Dong et al [21], ont préparé le premier hydrogel en associant la gomme guar cationique et l'alginate de sodium et étudié et caractérisé leur association synergique.

Les effets du rapport de masse entre la gomme guar et de l'alginate, de la température du mélange, de la concentration en ions de sel neutre, du temps d'incubation et du pH sur la gélification ont été étudiés

Huang et al [22], ont synthétisé un hydrogel en présence du kétoprofène. Il s'agit d'une méthode courante d'immobilisation de médicaments dans les hydrogels. Dans cette technique, le médicament a été ajouté à la solution de monomère, avec la guar cationique, l'acide acrylique et initiateur. Lors de la polymérisation, un réseau s'est formé et le médicament est piégé à l'intérieur de la structure polymère. La diffusion du médicament hors système se produit lorsque l'hydrogel est placé dans un environnement permettant son gonflement.

George et al [23], ont fait la conception d'un hydrogel d'alginate-gomme guar sensible au pH réticulé avec du glutaraldéhyde. Le gel a été dédié pour l'administration contrôlée de médicaments protéiques.

La gomme guar, lors de son exposition aux liquides de dissolution, s'hydrate et forme une couche de gel visqueux qui ralentit encore l'infiltration des liquides de dissolution vers le noyau du comprimé matriciel. Des billes d'hydrogel ont été préparées par extrusion du mélange, La solution de gomme guar à la concentration requise est préparée en premier, puis la quantité requise d'alginate est ajoutée et bien agitée pour former un mélange uniforme. A ce mélange, du glutaraldéhyde a été ajouté à une concentration finale à 0,5%, suivi d'ABS à une concentration finale de 0,2% (m / v). Les hydrogels d'alginate-guar réticulés ont généré une matrice avec une porosité élevée et une administration hautement contrôlée du médicament protéique.

Cuddapah et al [24], ont préparé des microparticules de gomme cationique (gomme guar cationique) et gomme anionique (gomme xanthane) chargé avec du diclofénac sodique comme médicament modèle, pour avoir une libération contrôlée par voie orale de DS satisfaisante.

Chapitre I : synthèse bibliographique

I.4 La Rhéologie :

La rhéologie est la science qui étudie les déformations et l'écoulement de la matière ainsi que le comportement de celle-ci sous l'influence des pressions. Elle a pour objet d'analyser les comportements mécaniques des substances et d'établir leurs lois de comportement. [25 ,26]

La rhéologie englobe de nombreuses disciplines fondamentales telles que la résistance des matériaux, la mécanique des fluides, la plasticité, ...etc.

Il est possible de classer les matériaux en fonction de leur comportement :

- il existe des corps très déformables ou fluides qui prennent une déformation finie sous l'effet d'une pression hydrostatique, et un écoulement indéfini sous l'effet d'une contrainte de cisaillement même faible.
- il existe des corps peu déformables ou solides qui ont une déformation finie quelle que soit la nature de la contrainte, au moins jusqu'à un certain seuil de contrainte ;
- il existe des matériaux (les plus courants) qui sont compris entre ces deux extrêmes (les matériaux à comportement élastique, plastique, visqueux, viscoplastique...)

I.4.1 Les Paramètres rhéologiques :

a) La viscosité [25] :

Propriété de résistance à l'écoulement uniforme et sans turbulence (Mode d'écoulement d'un fluide dans lequel se superpose au mouvement moyen un mouvement d'agitation aléatoire, dans un écoulement turbulent, la vitesse à un instant donné peut varier, de façon importante et imprévisible, pour des points rapprochés) se produisant dans la masse d'une matière. Elle est exprimée par un coefficient représentant la contrainte de cisaillement nécessaire pour produire un gradient de vitesse d'écoulement d'une unité dans la matière.

La simple observation de l'écoulement d'un fluide tel que l'eau ou l'air met en évidence sa plus ou moins grande propension à évoluer d'un mouvement d'ensemble plutôt que par parcelles autonomes : on dit qu'il présente alors une plus ou moins grande viscosité. À travers ce terme évocateur, ce sont donc des propriétés cinématiques (liées au déplacement du fluide) et des propriétés physiques (liées à la nature du fluide) que l'on fait intervenir en commun pour décrire un des aspects du comportement d'un fluide en mouvement relatif. [27].

b) La contrainte de cisaillement :

La contrainte de cisaillement est une contrainte mécanique appliquée de manière parallèle ou tangentielle à une face d'un matériau, par opposition aux contraintes normales qui sont

appliquées de manière orthogonale à la surface. C'est le rapport d'une force à une surface. Elle possède donc la dimension d'une pression, exprimée en pascals ou pour les grandes valeurs en (MPa).

c) La déformation :

La déformation élastique est une déformation réversible. Un matériau élastique retrouve sa forme et sa taille initiales quand les forces ne s'exercent plus, jusqu'à une certaine limite de la valeur de ces forces. Les tissus biologiques sont également plus ou moins élastiques.

d) La vitesse de cisaillement :

La vitesse de cisaillement ou « taux de cisaillement », mesure le cisaillement appliqué au sein d'un fluide. Elle dépend de la contrainte de cisaillement et de la nature du fluide. Le gradient de vitesse décrit la variation spatiale de la vitesse d'écoulement.

I.4.2 Différents comportements rhéologiques :

a) Fluide indépendant du temps :

Un des comportements pratiques les plus intéressants des fluides non-newtoniens est leur relation non linéaire entre contrainte et vitesse de déformation. La structure interne du fluide est complexe et peut être influencée par l'écoulement. [28]

Certains fluides ne s'écoulent qu'à partir d'une certaine contrainte seuil (liquide plastique de Bingham, comme sur la figure 1.3). Cette propriété est particulièrement utile pour le transport de particules en empêchant la sédimentation (boues de forage) et se rencontre dans la vie pratique dans les pâtes dentifrices, le ketchup, la graisse et les peintures non-coulantes.

La plupart des fluides sont rhéofluidifiants : suspensions diluées de particules solides, suspensions de vésicules déformables (comme le sang), encres, peintures, solutions diluées de polymères, polymères liquides (acétate de cellulose), pâte à papier (voir la figure 1.3). Leur viscosité effective diminue lorsqu'on augmente la contrainte. Cet effet est dû en général à une brisure de la structure interne par l'écoulement. Quelques fluides sont rhéoépaississants comme les suspensions concentrées ou encore le sable mouillé (voir encore la figure 1.3).

Chapitre I : synthèse bibliographique

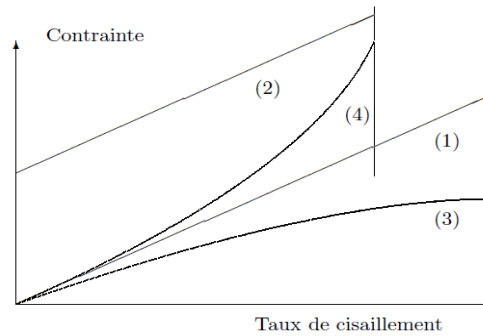


Figure 1.3 : Fluide (1) newtonien, (2) de Bingham,(3) rhéofluidifiant,(4) rhéoépaississants. (Photographies tirées de [27])

b) Fluides non newtoniens dépendants du temps :

Les fluides *thixotropes* ont une viscosité qui diminue avec le temps quand on leur applique une contrainte constante à condition que le phénomène soit réversible. Après suppression de cette contrainte, on ne retrouve la viscosité initiale qu'après un certain temps. Les solutions concentrées de polymères et les suspensions en sont des exemples. De nombreux corps sont à la fois thixotropes, rhéofluidifiants et à seuil. La relation entre thixotropie et propriétés rhéofluidifiantes.

I.4.3 Définition d'un Rhéomètre :

En pratique, l'identification complète d'une loi tensorielle est très difficile, ce qui oblige à formuler des hypothèses sur le comportement du matériau étudié (isotropie, linéarité, nombre limité de variables d'état...). Dans le cadre défini par ces hypothèses, il convient alors d'identifier les coefficients ou relations entre variables d'état en procédant à des expériences les plus simples possibles. Cette mesure des caractéristiques des matériaux est l'objet de la rhéométrie, figure (1.4). On cherche en général à imposer des chargements aux matériaux qui imposent des écoulements viscosimétriques. [29]



Figure 1.4 : Rhéomètre à cylindre et de type cône-plan (de gauche à droite) : en viscosimétrie, la géométrie supérieure tourne de manière continue (rotation) ; en viscoélasticité (en oscillation)

De nombreuses techniques ont été développées et utilisées pour mesurer les propriétés rhéologiques d'un fluide. On présente ici les trois types de géométrie les plus utilisées dans la pratique.

I.4.3.1 Différentes géométries :

- **Géométrie plan-plan :** Cette géométrie est composée de deux disques coaxiaux en rotation relative. En général, le disque supérieur est mobile alors que le disque inférieur est fixe. Le principal avantage de cette géométrie est que la mise en place requiert une faible quantité de fluide à mesurer et un nettoyage aisé. De plus, on peut régler l'entrefer (espace entre les deux disques) de cette géométrie à l'épaisseur souhaitée. Cela permet donc de tester des matériaux contenant des particules de tailles diverses. [29]
- **Géométrie cône-plan :** Cette géométrie est constituée d'un plan et d'un cône tronqué coaxiaux en rotation relative. Le plus souvent, le cône tronqué est mobile alors que le plan reste fixe. [29]

I.5 L'encapsulation :

L'encapsulation est une technique permettant d'emprisonner des liquides ou des solides dans une enveloppe qui les isole du milieu dans le but de les protéger et, ou de maîtriser leur libération.

Les matériaux enrobant sont des polymères d'origine naturelle ou synthétique, ou des lipides. Les microparticules obtenues présentent deux types de morphologies :

- La microcapsule qui est une particule réservoir constituée d'un cœur de matière active liquide (plus ou moins visqueux) ou solide, entouré d'une membrane solide continue de matériau enrobant ;
- La microsphère qui est une particule constituée d'un réseau macromoléculaire ou lipidique continu formant une matrice dans laquelle se trouve finement dispersée la

Chapitre I : synthèse bibliographique

matière active, à l'état de molécules, de fines particules solides ou encore de gouttelettes de solutions.

I.5.1 Types d'encapsulation :

Il existe actuellement trois types d'encapsulation qui seront décrits succinctement sur la base de plusieurs revues.

a) La macroencapsulation :

La macroencapsulation consiste à encapsuler la substance dédiée dans une poche commune de dimension macroscopique, en général de l'ordre du centimètre.

b) La microencapsulation :

La microencapsulation est l'encapsulation de la substance dédiée dans une capsule d'une taille inférieure à 500 μm .

c) La nanoencapsulation :

La nanoencapsulation est le processus de capture de particules extrêmement petites dans un revêtement ou une matrice, ayant une dimension inférieure à 100 nanomètres.

I.5.2 Choix de la matrice d'encapsulation :

La sélection de la matrice d'encapsulation est une étape préliminaire nécessitant une approche méthodologique rigoureuse. Le choix du (ou des) polymère(s) est crucial puisqu'il détermine les propriétés des microparticules et donc l'efficacité de protection des bactéries probiotiques.

Les propriétés de la substance à encapsuler doivent, dans ce cas, être prises en considération pour le choix de la matrice d'encapsulation : pH, teneur en eau, concentration ionique, présence d'enzymes...

I.5.3 Systèmes à libération modifiée :

La phase d'absorption des substances encapsulées est intimement liée à la phase de libération de sa formulation galénique et de dissolution dans le milieu biologique

correspondant au site d'administration. Ces facteurs sont les outils de la conception des formes à libération modifiée.

La libération peut être prolongée en retenant les substances encapsulées au sein d'un système contrôlant sa vitesse de libération. Les substances encapsulées peuvent être incluses dans un excipient insoluble dans les liquides de l'organisme qui forme ainsi une matrice à partir de laquelle la substance encapsulée sera libérée lentement.

Le profil de libération présente la forme d'une courbe croissante avec une vitesse diminuant au cours de la libération avec un maximum de substances encapsulé libéré égal à celui obtenu au cours d'une libération immédiate.

Les systèmes à libération modifiée sont différentes techniques de formulation :

- à libération retardée (par exemple, en utilisant un enrobage entérique);
- à libération «site spécifique» ou libération dans le temps, pour une libération colique;
- à libération prolongée (par exemple, d'ordre zéro, de premier ordre, biphasique, etc.);
- à libération programmée (par exemple, pulsatile, retardée, etc.)

I.5.3.1 Avantages, inconvénients et limites des formes à libération prolongée :

En contrôlant la vitesse de libération de la substance encapsulée à partir de la forme pharmaceutique, les formes à libération prolongée offrent plusieurs avantages par rapport aux formes à libération immédiate [30] :

- Diminution de la fréquence d'administration. Elle permet d'augmenter la compliance du patient en facilitant la posologie ;
- Réduction des fluctuations des taux plasmatiques en principe actif et des effets de pics et vallées ;
- effet thérapeutique plus uniforme. Un apport continu et homogène en principe actif réduit considérablement les éventuels effets oscillatoires caractérisant les profils de concentration plasmatique obtenus après administrations répétées d'une forme à libération immédiate ;
- Diminution de l'incidence et/ou de l'intensité des effets secondaires ;
- Meilleure sélectivité de l'activité pharmacologique

L'utilisation des formes à action prolongée, comporte certains inconvénients tels que la difficulté d'interrompre instantanément le traitement, en cas d'intolérance ou d'intoxication, le

Chapitre I : synthèse bibliographique

risque de surdosage dû à un mauvais usage (mastication, broyage, etc.) ou à un défaut de fabrication (par exemple, systèmes réservoirs), les coûts élevés de fabrication et la possibilité réduite d'un ajustement des doses. De plus, pour l'administration par voie orale de substance encapsulée, la variation du temps de résidence gastro-intestinale de la forme pharmaceutique, pourrait raccourcir la période effective de libération de substance encapsulée [31].

Il est important de savoir que la durée d'action d'un principe actif, dépend essentiellement d'un certain nombre de paramètres pharmacocinétiques et pharmacologiques qui lui sont propres. Elle dépend de la fréquence d'administration, la demi-vie de la drogue et du taux de rejets de la forme galénique [32].

I.5.3.2 Conception des systèmes à libération prolongée :

Un système de libération prolongée comporte un principe actif et le matériel dans lequel le principe actif est chargé. Pour cela, le choix du principe actif et du polymère avec les propriétés désirées est un facteur principal en concevant un système à libération prolongée [31].

Avant de concevoir un système de libération prolongée, on doit choisir le chemin de libération des principes actifs avec plusieurs considérations incluant les propriétés physiques et chimiques de la matière active, les doses de substance encapsulée, la voie d'administration, type de système de la libération, effet thérapeutique désiré, dégagement physiologique du PA du système de la livraison, biodisponibilité de drogue au site d'absorption, et la pharmacodynamie des PAs [33].

I.5.3.3 Propriétés physicochimiques modulant la cinétique de libération prolongée :

Les Propriétés physicochimiques des matières actives affectent les performances de libération dans l'organisme [31]. Elles peuvent être déterminées à partir des expériences in vitro [34].

Ces propriétés incluant la solubilité aqueuse, stabilité du PA, la taille moléculaire, le coefficient de partage, peuvent empêcher/réduire l'emploi des PAs dans la libération contrôlée, limitent la voie d'administration et limite de manière significative les performances de dégagement.

Chapitre II

Matériel et méthodes

CHAPITRE II

Matériel et méthodes

Ce chapitre porte sur la description des matières premières utilisées dans la préparation des différentes formulations du mélange Alginate de sodium/Gomme guar. Ensuite, seront brièvement décrites les méthodes de mise en œuvre des échantillons, ainsi que les diverses techniques de caractérisations utilisées, pour évaluer les propriétés des matériaux élaborés.

II.1 Matériel :

Alginate de sodium

L'alginate de sodium a été fourni par Naturel SNAP Pvt. Limited (Mumbai, Inde). Sa viscosité à 1% en solution est $5,5 \pm 2$ mPa.s avec un rapport des groupes G / M égal à 1,5.

Gomme guar

La gomme guar été procurée auprès de carechemicals, son pH en solution de 1% est de 9-10,5.

Verreries et équipements :

- Une balance
- Verre de montre
- Bécher
- Eprouvette graduée
- Poire
- Pipette graduée
- Preux pipette
- Agitateur
- Un barreau magnétique
- La spatule
- pH-mètre
- Pissette

II.2 Méthodes :

II.2.1 Préparation des mélanges :

La préparation des mélanges alginate de sodium et de gomme guar a été réalisée par la méthode décrite ci-dessous. Pour aboutir à des concentrations totales en polymères égales à 0,2 ; 0,5 ; 1 ; 2 ; 3 ; 4 ; 5 ; 6%. Pour chacune des solutions des rapports alginate de sodium /gomme guar égaux à 0,25 ; 0,6 ; 1,5 ; 4 noté respectivement v2, v3, v4, v5, plus des solutions à même concentration d'alginate de sodium (100%) noté v1 et de guar (100%) noté v6.

- **Préparation la solution mère de gomme guar :** Sur une balance on pèse les quantités de la gomme guar qu'on dispose dans des béchers. Avec une éprouvette graduée de 50ml, on ajoute l'eau distillée dans chaque bécher et on lance l'agitation pendant 30min.
- **Préparation la solution mère d'alginate de sodium :** On mesure une quantité d'alginate de sodium qu'on dispose dans un bécher, on ajoute l'eau distillée et on actionne l'agitation jusqu'à dissolution totale.
- **Dilution de la solution mère :** avec une pipette, on prélève les quantités de la solution mère que l'on met dans une éprouvette graduée de 50ml. On ajoute de l'eau distillée jusqu'au trait de jauge.
- On laisse la solution d'alginate sous agitation pendant 30min.
- **Ajustement de pH :** le pH du mélange doit être entre 6,50 et 7,50.
 - pH < 6,50 : on ajoute NaOH
 - pH > 7,50 : on ajoute HCl
- laisse le mélange reposer pendant 15min, puis on enregistre les observations suivantes : L'aspect, la couleur, et la mesure de la masse de chaque échantillon préparé en g.

II.2.3 Analyse rhéologique :

Toutes les analyses rhéologiques ont été effectuées sur un rhéomètre à contrainte et déformation imposées de marque MCR 302 Anton Paar Physica (Anton Paar, GmbH, Germany) (figure 2.1). La géométrie utilisée est de type cône-plan avec $\phi = 60$ mm.

Les résultats expérimentaux sont traités par un logiciel Rheoplus US200. Dans notre cas, nous nous sommes limités à l'analyse des courbes d'écoulement des mélanges en régime continu. Ce type d'analyse permet de faire ressortir des paramètres caractéristiques pour refléter l'état mécanique des mélanges sous cisaillement variable et cela de l'état de repos

Chapitre II : matériel et méthodes

auquel cas les mélanges sont dans un état optimal de structuration à l'état extrême de sollicitation auquel cas les dispersions sont complètement déstructurées.



Figure 2.1: rhéomètre MCR 302

Le protocole opératoire adopté est le suivant :

On met quelques ml de la préparation dans le système de mesure cône-plan du rhéomètre à 20°C, on impose alors une rampe croissante en vitesse de cisaillement de $0.001s^{-1}$ à $1000s^{-1}$. Les courbes d'écoulements pour les mélanges sont données en termes de viscosité de cisaillement apparente, η_{app} (Pa.s) en fonction de la vitesse de cisaillement ($\dot{\gamma}$) (s^{-1}).

II.2.4 Analyse d'infra rouge :

- **Pour les poudres :** On prépare une pastille qui contienne 99% de KBr et 1% de l'enchantions (alginate de sodium ou gomme guar), on met la pastille dans un spectrophotomètre IRTF (SHIMADZU)(figure 2.2).
- **Pour le mélange :** Pour faire une analyse infrarouge des mélanges, on doit séparer au préalable la phase solide de la phase liquide des mélanges. Pour ce faire, on procède à la centrifugation des solutions de (1%), soit les échantillons V2, V3, V4, V5 sous une vitesse de 1000 RPM pendant 10 min, pour pouvoir obtenir la séparation de la phase liquide de la phase solide. On prélève alors le liquide du culot, puis on récupère le gel et on le laisse sécher à l'air libre et procéder par la suite à l'analyse.



Figure II.2 : spectroscopie infrarouge

II.2.5 Encapsulation :

Une masse de 50 mg de la théine a été encapsulée dans des mélanges à des concentrations de 3%, 4%, 5% et 6% avec un ratio alginate/guar constant de 0,6. Le procédé d'encapsulation a été réalisé comme suite : Les 50mg de théine ont été dissoutes dans la solution d'alginate puis le tout est versé goutte à goutte dans la solution de guar sous agitation pendant 01heure. Le pH du mélange a été ajusté à 7.

II.2.6 Etude de la libération prolongée :

a) Courbe d'étalonnage :

Préparation de la solution mère : 20mg de la théine sont mise dans 200ml d'eau distillée sous agitation à l'aide d'un barreau magnétique jusqu'à dissolution totale.

- On procède alors à la préparation de dilutions avec des teneurs en théine : 8mg ; 6mg ; 4mg ; 2mg ; 1mg et 0,5mg.
- On prépare également deux milieux de dissolution, le premier au pH = 1.2 pour la simulation du milieu gastrique **SGF** et le second au pH = 6.8 par la simulation du milieu intestinal **SIF** [35].

b) Cinétique de la libération :

Les produits finis sont introduits dans les différents récipients du dissolutest (figure 2.3) de marque (ERWEKA). Les bocaux ont une capacité de 900ml. L'expérience est répétée deux fois : dans la première on utilise le liquide gastrique, le SGF, et dans la deuxième, on utilise le liquide intestinal simulé. Les milieux de libération ont été maintenu à 37 ° C et agités à une vitesse de rotation de 75 tours par minute à l'aide d'un agitateur à pales tournantes. Les pales sont immergées dans les milieux de dissolution à une distance de 25 mm entre la pale et le fond du bûcher (bocal).

- 1^{er} prélèvement : On procède au premier prélèvement de 05 ml du milieu après 30 minutes du temps de dissolution.

Chapitre II : matériel et méthodes

- Autres prélèvements : les autres prélèvements, toujours de 05 ml du milieu, sont effectués chaque 1 heure, du temps de libération et cela sur une durée de 18heures.



Figure II.3. : photo d'un dissolu-test

Chaque échantillon (prélèvement) a été dosé sur une longueur d'onde d'absorption de 272 nm à l'aide d'un spectrophotomètre UV-VIS (SHIMADZU), pour déterminer les concentrations libérées.

Chapitre III

Résultats et discussions

CHAPITRE III

Résultats et discussions

III.1 Caractérisation organoleptique des préparations :

Nous avons commencé par la réalisation de mélanges de faibles concentrations (0,2 et 0,5%) ; nous avons remarqué que celles-ci présentent une séparation de phase entre les deux polymères et leur solvant (figure 3.1). Le but étant d'aboutir à des formules avec un aspect homogène, onctueux en n'utilisant que les deux polymères.

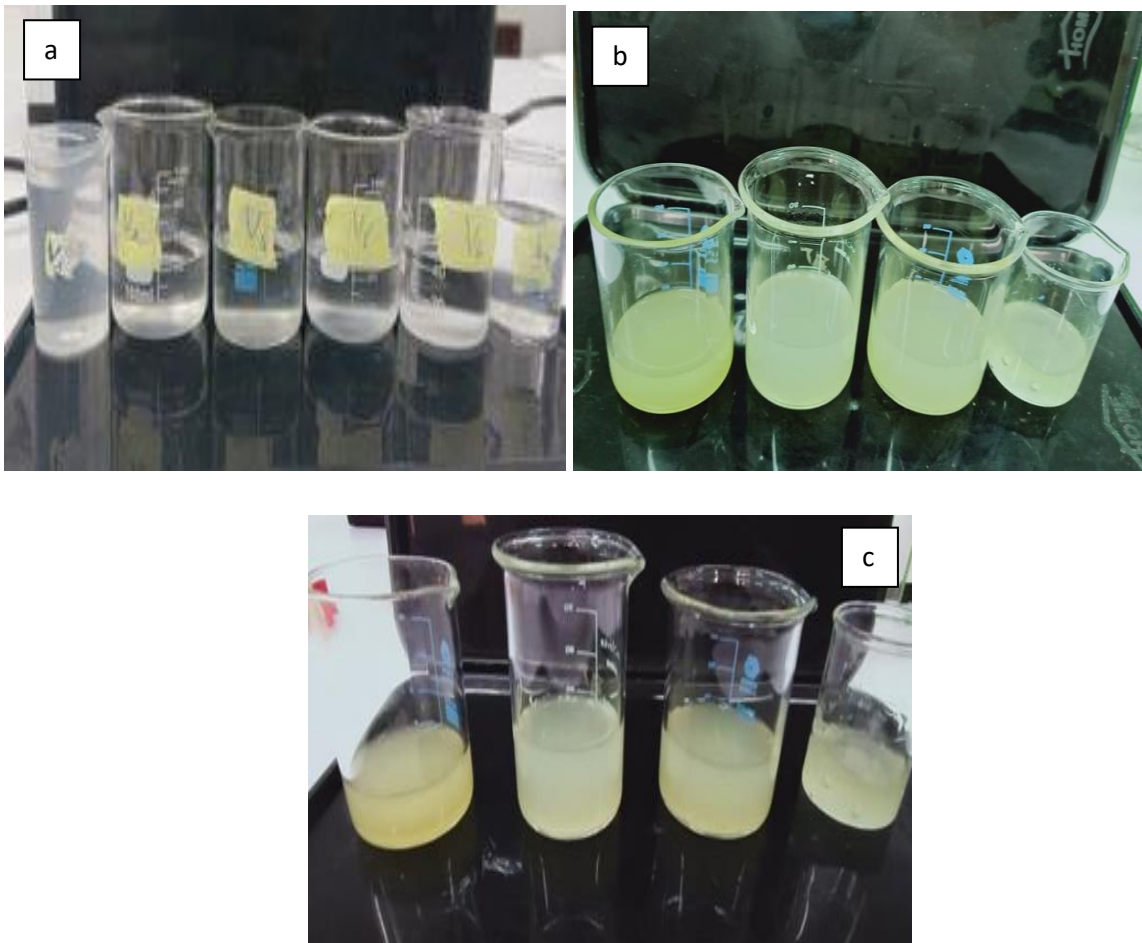


Figure 3.1 : photo de mélange alginate de sodium / gomme guar à concentration totale en :

(a)0,5% (b) 4% et (c) 6%

Les tableaux suivants montrent les caractéristiques organoleptiques des différents mélanges réalisés :

Tableau III.1 : Caractérisation organoleptique des préparations 0,2%

	Aspect	Apparence	Opacité & transparence	Masse
V1	Homogène	Liquide	Transparent	m ₁ = 47.7g
V2	Hétérogène	Liquide	Transparent	m ₂ =41.62g
V3	Hétérogène	Liquide	Transparent	m ₃ = 42g
V4	Hétérogène	Liquide	Transparent	m ₄ =42.06g
V5	Hétérogène	Liquide	Transparent	m ₅ = 42.8g
V6	Homogène	Liquide	Transparent	m ₆ = 41.9g

Tableau III.2 : Caractérisation organoleptique des préparations 0,5%

	Aspect	Apparence	Opacité & transparence	Masse
V1	Homogène	Liquide	Transparent	m ₁ =47.4g
V2	Hétérogène	Liquide	Opaque	m ₂ =44.3g
V3	Hétérogène	Liquide	Opaque	m ₃ =47.42g
V4	Hétérogène	Liquide	Faiblement opaque	m ₄ =46.8g
V5	Hétérogène	Liquide	Faiblement opaque	m ₅ =46.13g
V6	Homogène	Visqueux	Opaque	m ₆ =45.7g

Tableau III.3 : Caractérisation organoleptique des préparations 1%

	Aspect	Apparence	Opacité & transparence	Masse
--	---------------	------------------	-----------------------------------	--------------

V1	Homogène	Faiblement visqueux	opaque	m1=50g
V2	Hétérogène	Faiblement visqueux	opaque	m2=47.32g
V3	Hétérogène	Faiblement visqueux	opaque	m3=47.15g
V4	Hétérogène	Faiblement visqueux	opaque	m4=46.8g
V5	Hétérogène	Faiblement visqueux	opaque	m5=47.5g
V6	Homogène	Très visqueux	Très opaque	m6=46.38g

Tableau III.4 : Caractérisation organoleptique des préparations 2%

	Aspect	Apparence	Opacité & transparence	Masse
V1	/	/	/	/
V2	Homogène	Faiblement visqueux	Opaque	m2 =44.56g
V3	Homogène	Faiblement visqueux	Opaque	m3 =45.17g
V4	Hétérogène	Liquide	Opaque	m4 =47.03g
V5	Hétérogène	Liquide	Opaque	m5=47.8g
V6	Homogène	Visqueux	Opaque	m6=47.7g

Tableau III.5 : Caractérisation organoleptique des préparations 3%

	Aspect	Apparence	Opacité & transparence	Masse
V1	Homogène	Faiblement visqueux	Opaque	m1 =22.33g
V2	Homogène	Visqueux	Opaque	m2=43g
V3	Homogène	Visqueux	Opaque	m3=44.31g
V4	Hétérogène	Liquide	Opaque	m4=46.98g
V5	Hétérogène	Liquide	Opaque	m5=46.1g

V6	Homogène	Visqueux	Opaque	m ₆ =47.08
-----------	----------	----------	--------	-----------------------

Tableau III.6 : Caractérisation organoleptique des préparations 4%

	Aspect	Apparence	Opacité & transparence	Masse
V1	Homogène	Visqueux	Opaque	m ₁ =22.2g
V2	Homogène	Visqueux	Opaque	m ₂ =44.24g
V3	Homogène	Visqueux	Opaque	m ₃ =43.94g
V4	Homogène	Faiblement visqueux	Opaque	m ₄ =45.54g
V5	Homogène	Visqueux	Opaque	m ₅ =47.11g
V6	Homogène	Très viscoélastique	Opaque	m ₆ =27.40g

Tableau III.7: Caractérisation organoleptique des préparations 5%

	Aspect	Apparence	Opacité & transparence	Masse
V1	Homogène	Visqueux	Opaque	m ₁ =21.73g
V2	Homogène	Gel	Opaque	m ₂ =37.12g
V3	Homogène	Gel	Opaque	m ₃ =39.1g
V4	Homogène	Gel	Opaque	m ₄ =43.34g
V5	Homogène	Gel	Opaque	m ₅ =44.8g
V6	Homogène	Extrêmement viscoélastique	Opaque	m ₆ =42.3g

Tableau III.8: Caractérisation organoleptique des préparations 6%

	Aspect	Apparence	Opacité & transparence	Masse
V1	Homogène	Visqueux	Opaque foncé	m1=22.3g
V2	Homogène	Gel	Opaque	m2=43.2g
V3	Homogène	Gel plus rigide	Opaque	m3=40.18g
V4	Homogène	Gel	Opaque	m4=45.7g
V5	Homogène	Gel plus rigide élastiquée	Opaque	m5=46.24g
V6	Homogène	Extrêmement viscoélastique	Opaque	M ₆ =42g

Nous avons éliminé ces deux concentrations (0,2% et 0,5%) dans la suite de ce travail et avons opté pour des concentrations à partir de 1%, à partir desquelles un changement dans l'aspect a été observé.

Nous avons également éliminé, à la lumière de ces résultats, les essais V6 à concentration totale en polymères égales à 4 ;5 et 6% car celles-ci, comme mentionnées dans les tableaux (3.6 ; 3.7 et 3.8), étaient de texture extrêmement viscoélastique les rendant très collants sur la paroi des béchers et sur les hélices des agitateurs rendant leur manipulation très difficile.

III.2 Analyse rhéologique :

Nous avons d'abord utilisé le modèle de Newton d'écriture $\tau = \eta \dot{\gamma}$ (1) pour le ratio V1 qui représente 100% d'alginate de sodium dans la formule où la viscosité apparente de celle-ci ne dépendait pas de la vitesse de cisaillement.

Pour les autres préparations, nous avons utilisé trois modèles rhéologiques pour ajuster les courbes d'écoulement des mélanges. Le premier modèle utilisé est le modèle de Cross d'écriture :

$$\frac{\eta - \eta_{\infty}}{\eta_0 - \eta_{\infty}} = \frac{1}{1 + (K\dot{\gamma})^P} \quad (2)$$

qui n'était pas satisfaisant en terme d'explication de la variance, R^2 très faible.

Le deuxième modèle est celui de Carreau-Yassuda d'écriture,

$$\frac{\eta - \eta_{\infty}}{\eta_0 - \eta_{\infty}} = \frac{1}{[1 + (K\dot{\gamma})^P]^{\frac{1-n}{P}}} \quad (3)$$

avec un coefficient de détermination proche de 1, en revanche, les valeurs des paramètres calculées, issues des méthodes d'optimisation non linéaire, par le logiciel STATISTICA, avaient plus une tendance mathématique que physique avec des valeurs des fois négatives, notamment celles des paramètres K et η_{∞} .

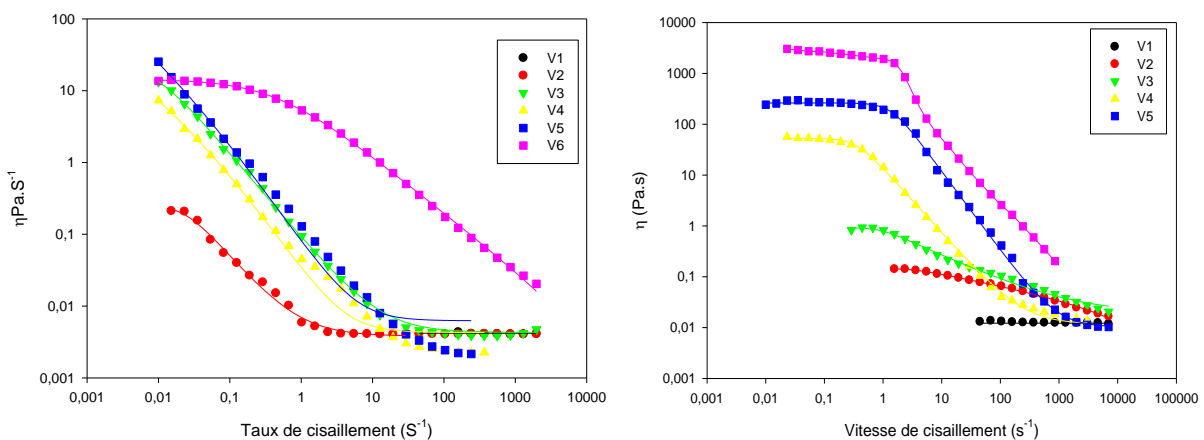
Enfin le modèle de Carreau d'écriture :

$$\frac{\eta - \eta_{\infty}}{\eta_0 - \eta_{\infty}} = \frac{1}{(1 + (K\dot{\gamma})^2)^P} \quad (4)$$

qui offre des résultats plus intéressants avec un coefficient de détermination proche de 1 et qui propose des valeurs physiques exploitables pour les deux régions newtoniennes et la zone rhéofluidifiante. Cependant, on remarque que la première région newtonienne n'est pas visible pour les préparations à concentration totale en polymère de 1%.

Aussi, la deuxième région newtonienne n'était pas toujours visible pour les différents essais.

D'après la figure 3.2 on remarque que les viscosité apparente au repos et à l'infini dépendent de la concentration totale en polymères utilisée et augmente avec l'augmentation de cette dernière. On peut apprécier qu'on passe d'une viscosité apparente au repos de l'ordre de 10 Pa.s pour la concentration la plus faible (1%) et atteint une valeurs de l'ordre de 10000 Pa.s pour une concentration de 6%. Le ratio utilisé influence également de façon considérable la viscosité apparente au repos et va dans le sens positif de la guar. L'ajout de celle-ci fait augmenter la viscosité des mélanges. Cependant l'effet du ratio sur les viscosités apparentes à l'infini n'est pas aussi considérable.



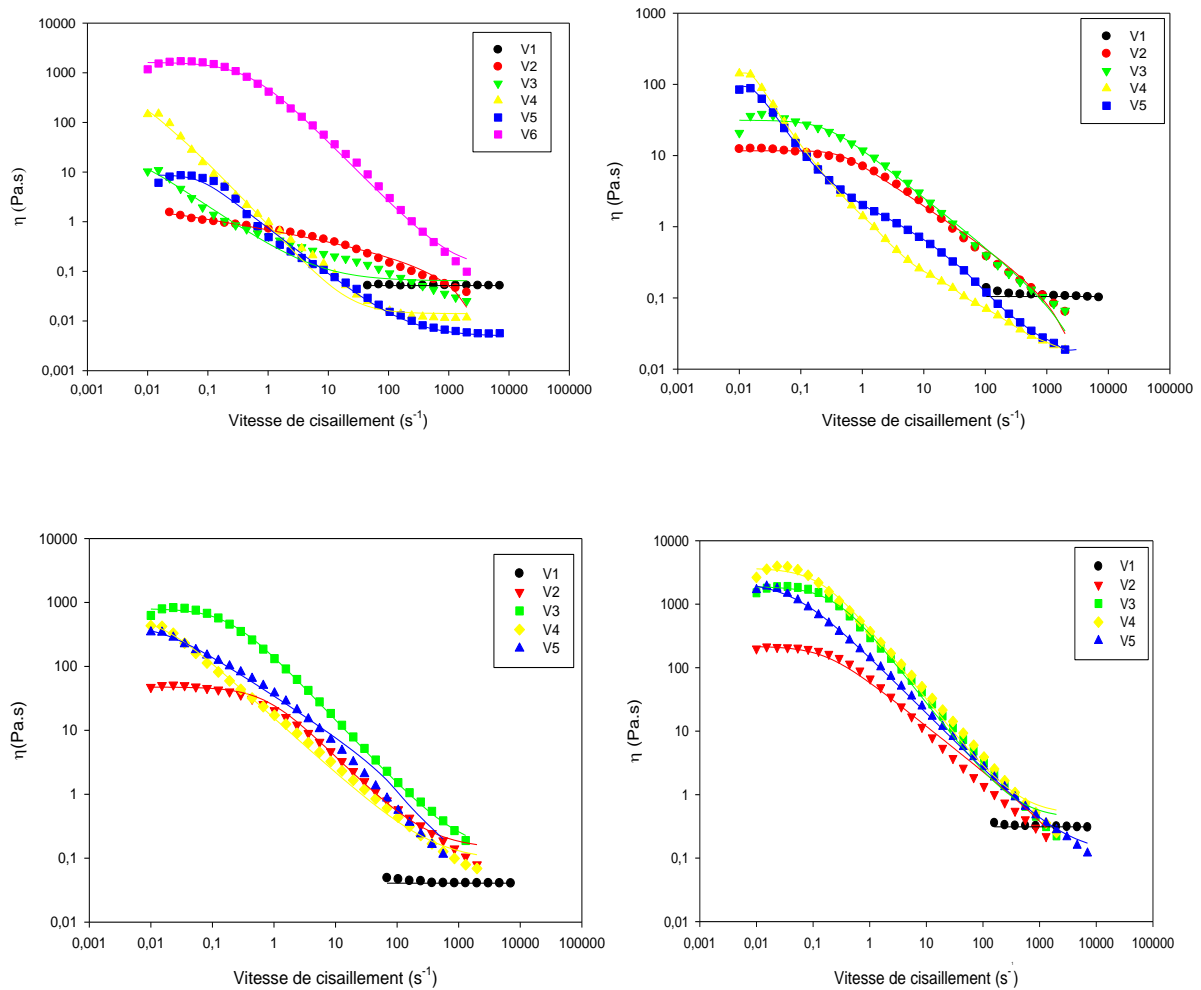


Figure III.2 : courbes d'écoulement des mélange alginate de sodium/gomme guar à concentrations égales à (a) 1%, (b) 2%, (c) 3%, (d) 4%, (e) 5% et (g) 6%

III.3 Analyse spectroscopique infrarouge :

Les spectres obtenus à partir de la poudre d'alginate de sodium, de la poudre de gomme et du mélange obtenu à partir des deux polymères en solution sont illustrés sur la figure III.3.

Le spectre FTIR de la gomme guar cationique présente deux pics à 1643cm^{-1} et 1475cm^{-1} . dans les spectres FTIR d'alginate de Na, des pics nets de fortes intensités à des pics caractéristiques à 1601 et à 1409 correspondant respectivement aux groupement carbonyle et aux vibrations d'étirement symétrique et antisymétriques des groupement COO [36,37].

Alors que dans le spectre correspondant au mélange alginate/gomme guar, on observe la disparition des pics à 1475 et 1409 des pics indiquant l'état ionisé de l'alginate de sodium et le pic à 1648 cm⁻¹ de CGG s'est légèrement déplacé à des pics de faible intensité dans la plage de 1631 à 1639 cm⁻¹ (Figure 3.3) indiquant la présence d'ions -N⁺(CH₃)₃ dans le mélange. Ces résultats ont indiqué que les groupes COO sont à présent en ions -COO⁻ qui se sont complexés avec les ions -N⁺(CH₃)₃ de la gomme guar.

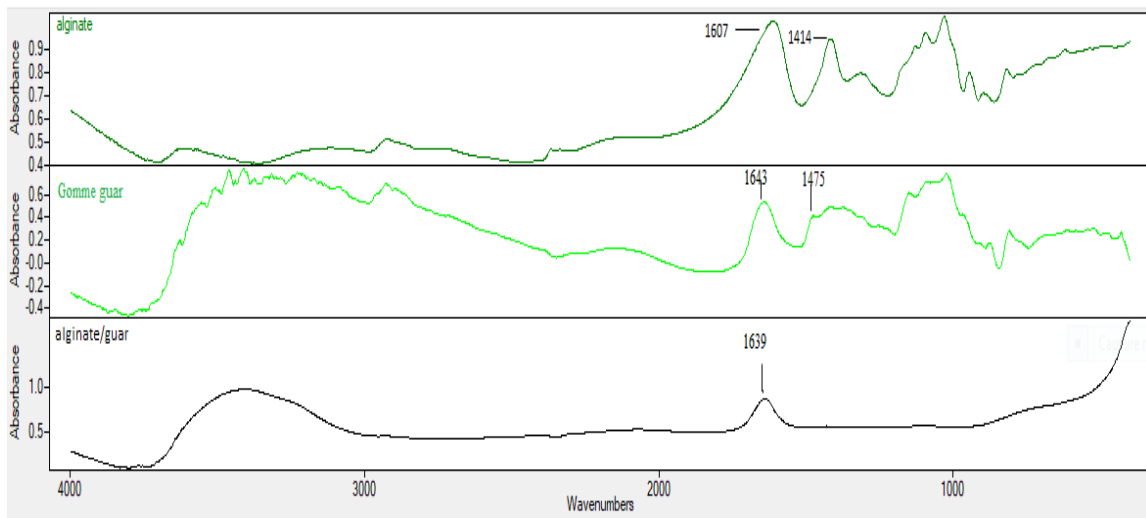


Figure III.3 : Spectres IR de l'alginate de sodium, la gomme guar, le mélange V2

III.4 Cinétique de libération de la substance encapsulée :

Nous avons décidé de réaliser l'encapsulation de la théine sur une de nos formules réalisées, nous avons donc opté pour l'essai V5 à 6% car ce dernier présente les meilleures propriétés organoleptiques et rhéologiques.

III.4.1. La courbe d'étalonnage :

La courbe d'étalonnage de la théine réalisé afin de doser la quantité libérée dans les milieux simulés : gastrique et intestinal obtenu dans des conditions de validité de la loi de Beer-Lambert se présente comme une droite passant par l'origine d'écriture $y=ax$ (5) et, qui représente l'absorbance en fonction de la concentration : $A=f(c)$

La courbe d'étalonnage possède un bon coefficient de corrélation $R^2= 0.9995$.

A

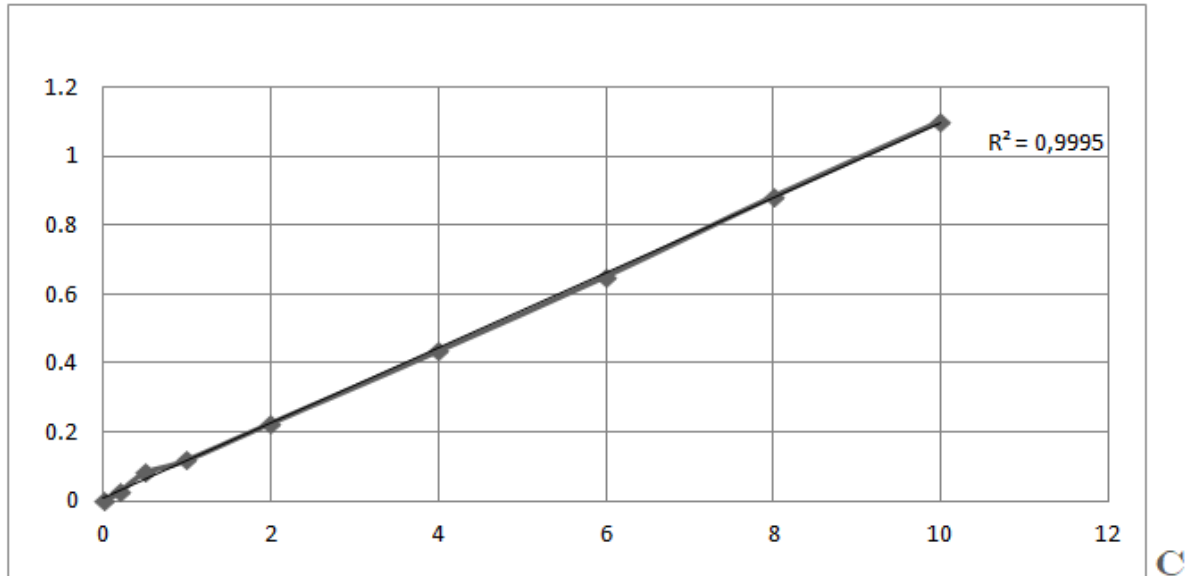


Figure III.4 : Courbe d'étalonnage par spectrophotométrie UV à 272nm.

Le suivi du taux de libération de la théine dans le milieu gastrique simulé rapporté sur la figure 3.5 montre que la formule libère 14% de la quantité initiale de théine introduite au bout de 3h et demi et atteint un taux maximal de 16% après 12H et demi. Ce résultat montre que le mélange V5 6% n'est pas destiné à libérer son contenu dans le milieu stomacal.

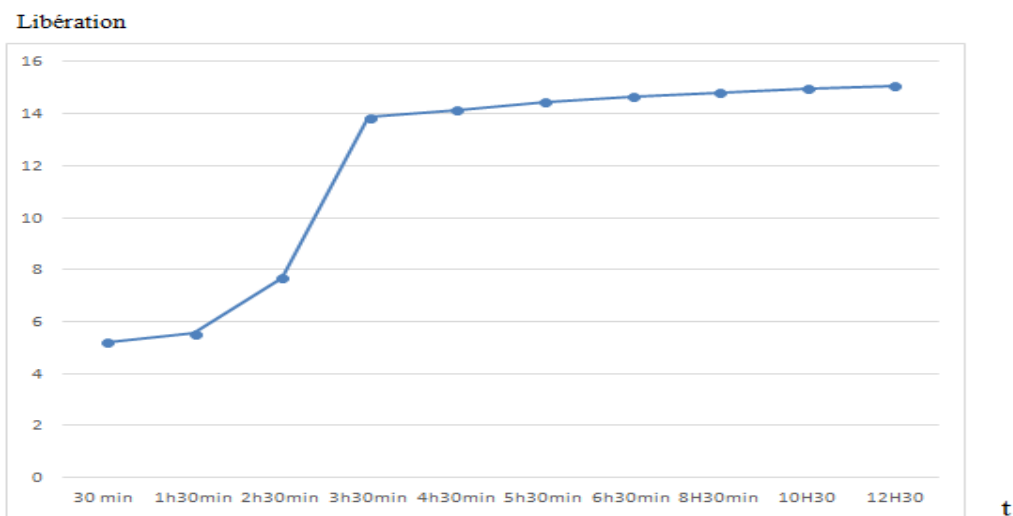


Figure III.5 : Profil de libération de la théine dans le milieu gastrique simulé.

Sur la figure 3.5, on voit que la formule commence à libérer son contenu dès la première demi-heure et atteint un taux maximal de 52% après 12h et demi, cela nous permet de dire que cette formule protège son contenu des suc gastriques pour le libérer dans le milieu intestinal. La formule possède donc une cinétique de libération prolongée de type gastro résistant.

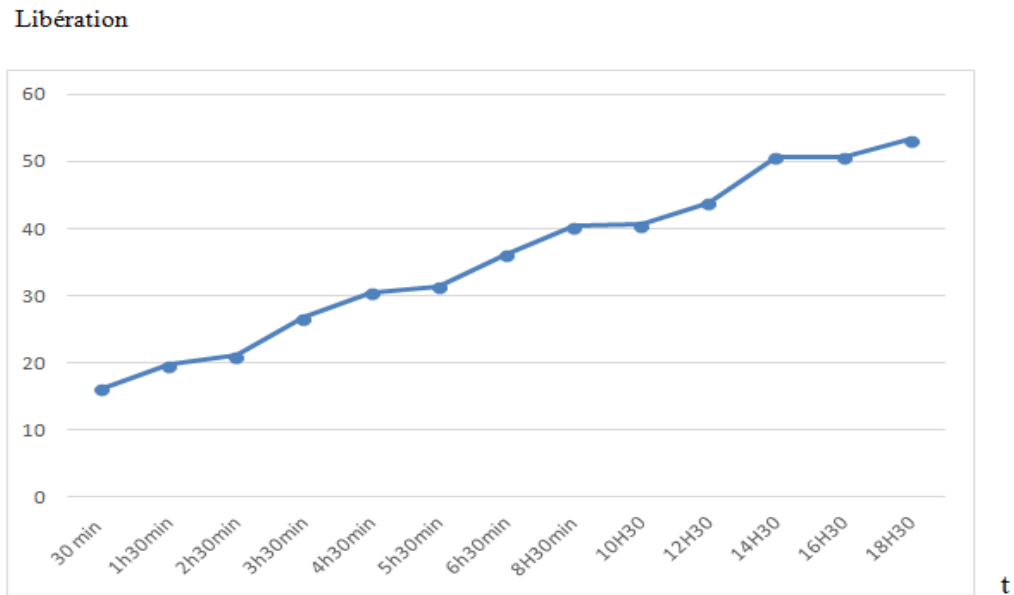


Figure III.6 : Profil de libération de la théine dans le milieu intestinal simulé.

CONCLUSION

Le principal objectif de ce travail était de réaliser des mélanges binaires d'alginate de sodium et de gomme guar et d'étudier leurs interactions dans le but de proposer un système d'encapsulation de principes actifs à libération prolongée.

Notre stratégie était de proposer des systèmes possédant un aspect gelée constituées uniquement de deux polymères et de déterminer l'effet de leurs rapports à plusieurs concentrations sur ce système.

Les analyses rhéologiques exprimés en courbes d'écoulement des mélanges préparés ont montré que la concentration des polymères régit les viscosités des mélanges et que celles-ci variait de 10 Pa.s pour la concentration la plus faible (1%) à 10000 Pa.s pour la concentration la plus importante (6%). Le ratio utilisé influence également de façon considérable la viscosité apparente au repos et va dans le sens positif de la guar où l'ajout de celle-ci augmente la viscosité des mélanges.

L'analyse spectroscopique à transformée de fourrier a montré l'existence d'interactions électrostatiques entre l'alginate de sodium et la gomme guar rendant leurs associations synergiques.

Par la suite, Nous avons encapsulé 50mg de théine dans une préparation à concentration égale à 6% contenant 40% d'alginate de sodium et 60% de gomme guar et avons suit la cinétique de libérations de celle-ci dans des fluides gastrique et intestinal simulés. Les résultats ont démontré que la libération du principe actif à travers le système est de type gastro-résistant est atteint 52% après 12h et demi dans le liquide intestinal.

Ce travail est très loin d'être achevé et doit être complété par d'autres test de stabilité physicochimiques et microbiologiques.

RÉFÉRENCES

- [1]- L. A. UTRACKI, « Melt flow of polymer blends»; Polym. Eng. and Sci., Vol. 123, N° 11, (1983), pp: 602.
- [2]- M. M. Coleman, J.F.Graf, P.Painter.” Specific Interactions and the Miscibility of Polymer Blends”. Paris: Technomic, 1991, p20-46.
- [3]- Callaghan, T.A., et al., Polycarbonate-SAN copolymer interaction. Polymer, 1993, 34(18): p. 3796-3808.
- [4]- D. R. PAUL et J. W. BARLOW, « Polymer blends or alloys », international plastics Exposition Conference, Chicago, (1979).
- [5]- W. J. WORK, K. HORIE, et al., « Definition of terms related to polymer blends composites and multiphase polymeric materials », Pure Appl. chem., Vol. 76, N° 11, (2004), pp: 1985-2007.
- [6]- C. Z. CHAUI, K. ALMADAL et I. JOHANNSEN, « Miscibility evolution of polycarbonate/polystyrene blends during compounding», Poly. Eng. Sci. Vol. 42, N° 5, (2002), pp: 961-968.
- [7]- O. OLABISI, L. M. ROBESON et M. T. SHAW, « Polymer-Polymer miscibility », Academic Press, New York, (1979).
- [8]- J. E. MCGRATH, L. M. ROBENSON et M. MATZNER, « Recent advanced in polymer blends, block and grafts», Plenum Press, New York, (1975).
- [9]- L. LEIBLER, « Thermodynamique des mélanges de polymères - Aspect théorique -Diagramme de phase », Ecole supérieure de physique et de chimie industrielle, Paris, (2003), pp : 38.
- [10]- E. B. NAUMAN, « Novel techniques and results for the impact modification of structural plastics by solution blending», Ar. J. Sci. Eng., Vol. 27, (2002).
- [11]- G. CHAMPETIER, « Chimie macromoléculaire », Tome 2, Herman, Paris, (1972).
- [12]- Payet, L., Pontona A., Agnely F., Colinart P. and Grossiord J. L. “ Caractérisation rhéologique de la gélification d'alginate et de chitosane : effet de la température ”. Rhéologie. (2), (2002), 46-51.

[13]- Diliانا, D. S. " Arsenic oxidation of *Cenibacterium arsenoxidans*: Potential application in bioremediation of arsenic contaminated water Thèse de l'Université Louis Pasteur, (2004), Strasbourg I Et de l'Université de Sofia ". St. Kliment Ohridsky."

[14]- Colwell R.R., Pariser ER, Sinsky Anthony J. Biotechnology of marine polysaccharides. Proceedings of the third annual MIT Sea Grant College program lecture and seminar, 1984.

[15]- Annadurai G., Juang R.-S and Lee D.-J. " Factorial design analysis for adsorption of dye on activated carbon beads incorporated with calcium alginate ". *Adv. Environ. Res.* V.6, (2002), 191-198

[16]- Glicksman M. (1982). Functional properties of hydrocolloids. In: Glicksman M. (ed): *Food Hydrocolloids*. CRS Press, Boca Raton, Florida. (V.1), pp.47-99.

[17]- (en) GUAR GUM [archive] Compendium of Food Additive Specifications (Addendum 7) - Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives 53rd session - Rome, 1-10 June 1999

[18]- Parlement européen et Conseil de l'europe, « La Directive 95/2/CE concernant les additifs alimentaires autres que les colorants et les édulcorants », *Journal officiel de l'Union européenne*, n° L 61, 20 février 1995, p. 1-56 (lire en ligne [archive]). [PDF]

[19]- Cargill innove dans la production de fromages analogues, grâce au système fonctionnel Lygomme™ACH Optimum

[20]- Alistair M. S. (1995). *Food polysaccharids and their applications*. 270 Madison Avenue, New York, 10016. pp 139-205.

[21] J. Dziadkowiec, R. Mansa , A. Quintela , F. Rocha , C. Detellier ,
Préparation, caractérisation et application en libération contrôlée de gomme guar chargée d'ibuprofène /bionanocomposites de montmorillonite. Centre de recherche et d'innovation en catalyse et Département de chimie, Université d'Ottawa, 10 Marie Curie, Ottawa, Ontario K1N 6N5, Canada
Gebiotec RC, Département de géosciences, Université d'Aveiro, Campus Universitário de Santiago, 3810-193 Aveiro, Portugal

[22] Yihong Huang, Huiqun Yu, Chaobo Xiao Gomme guar cationique sensible au pH / polyélectrolyte poly (acide acrylique) hydrogels: gonflement et libération de médicament in vitro lieu de la recherche College of Chemistry and Molecular Sciences, Wuhan University, Wuhan 430072, République populaire de Chine
21 février 2007

- [23] M. George, TE Abraham pH sensitive alginate–guar gum hydrogel for the controlled delivery of protein drugs International Journal of Pharmaceutics 335 (2007) India.
- [24] Cuddapah, S., Tamal K.Deb., Afrasim M., HG Shivakumar Cationic guar gum polyelectrolyte complex micro particles Department of Pharmaceutics, JSS College of Pharmacy, Mysore, Karnataka, India Article in Journal of Young Pharmacists · October 2014.
- [25]- Couarraze .G. Grossiord J.L initiation à la rhéologie, 3^{ème} édition (Tec et Doc Paris 2000)
- [26]- Rhéologie des fluides complexes. Elizabeth Guazzelli. Octobre 2001
- [27]- Thai Son VU, Rhéologie des suspensions non newtoniennes, Champs-sur-Marne le 15 Novembre 2010
- [28]- Eugène Bingham 1939
- [29]- P.Coussot. Rheometry of pastes, suspension and granular materials : Application in industry ans environnement. John Wily ans Sons 2005.
- [30]- Qiu Y., Zhang G., 2000. In: Research and development aspects of oral controlledrelease dosage forms, Drugs and the Pharmaceutical Sciences : Handbook of Pharmaceutical Controlled Release Technology, Ed. D.L. Wise, Marcel Dekker, New York, 465-504
- [31]- Raphael M. Ottenbrite.,2005.“Controlled-release Technology” in EPSE 2nd ed., Suppl. Vol., Virginia Commonwealth University. pp. 164–186.
- [32]- Venkatraman S., Davar N., Chester A., Kleiner L., 2000. In : An overview of Controlled Release Systems, Drugs and the Pharmaceutical Sciences : Handbook of Pharmaceutical Controlled Release Technology, Ed. D.L. Wise, Marcel Dekker, New York, 431-463.
- [33]- Ritschel W. A., 1989. Drug Dev. Ind. Pharm. 15, 1073.
- [34]- Mayer, P. R., 1997.Control. Drug Delivery, 589.
- [35] USP, USPC, Inc. The United States Pharmacopeia (USP 24).
- [36]- El-Sakhawy M, Kamel S, Salama A, et al. Preparation and infrared study of cellulose based amphiphilic materials.Cellul Chem Technol. 2018;52:193–200.
- [37]- Daemi H, Barikani M. Synthesis and characterization of cal-cium alginate nanoparticles, sodium homopolymannuro-nate salt and its calcium nanoparticles. Sci Iranica. 2012; 19(6):2023–2028