

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

**UNIVERSITÉ 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 : Pharmacie Industrielle

**Intitulé :**

**Etude de l'effet d'un bio polymère sur la  
libération prolongée de la metformine**

Présenté par :

**OURARI RAZIKA**

**ZOUAOUI MEROUA HIBA**

**SI AMMAR CHAIMA**

Encadré par :

Promotrice : **PR ZERMANE FAIZA**

Co-promotrice: **MOURACHEDI  
YOUSRA**

Année universitaire 2023/2024

# *Remerciement*

Nous remercions dieu tout puissant qui nous a donné la force , la santé , le courage et la volonté tout au long de notre travail pour qu'il soit une réussite méritée.

Nous tenons tout d'abord à exprimer notre profonde gratitude envers (professeur ZERMANE), notre directeur de mémoire, pour sa patience, ses conseils éclairés et son soutien constant tout au long de ce projet. Sa disponibilité et son expertise ont grandement contribué à l'aboutissement de notre travail.

Nous adressons également nos sincères remerciements à notre Co-promotrice doctorante (YOUSSAIRA) pour sa collaboration précieuse et sa participation essentielle, ainsi que son soutien et son encouragement, son engagement, sont partage d'idées qui ont été essentiels pour mener à bien ce mémoire dans les meilleures conditions.

Enfin, nous exprimons notre gratitude envers nos proches et nos familles pour leur soutien indéfectible et leur compréhension tout au long de cette période intense de travail.

MEROUA

RAZIKA

CHAIMA

## *Dédicace :*

Nous avons dédié ce modeste travail à  
Nos très chers parents ;  
Nos mamans , et nos pers  
Qui nous a soutenus et encouragés durant c'est années d'étude  
A nos frères et nos sœurs ceux qui ont partagé avec nous tous les moments  
d'émotions lors de la réalisation de ce travail  
Ils m'ont chaleureusement supporté et encouragé tout au long de nos parcours  
A nos proches et à ceux qui nous donnent de l'amour et de la vivacité  
A nos amis qui nous a encouragés et qui nous a souhaiter plus de succès  
A tous ceux que j'aime  
Merci

MEROUA  
RAZIKA

## *Dédicace :*

Je dédie ce mémoire à mes parents , Mohamed et Khadidja. Vos encouragements inconditionnels, votre amour sans limites et votre soutien indéfectible ont été les piliers de ma réussite. Vous avez toujours cru en moi, même dans les moments les plus difficiles, et je vous en suis éternellement reconnaissante.

À mes frères, Amine et Nadir, et à ma sœur Imen, merci pour votre présence constante et votre encouragement. Votre soutien moral et vos mots d'encouragement m'ont donné la force de persévérer.

À mes grands-parents maternels et paternels, votre sagesse et vos conseils précieux ont été une source d'inspiration et de réconfort. Vous avez toujours su me guider avec amour et bienveillance.

À mes cousines et à mes amies, votre amitié sincère et votre soutien inébranlable ont été essentiels tout au long de ce parcours. Vous avez été à mes côtés dans les moments de doute et de joie, et je vous en suis profondément reconnaissante.

Je tiens également à remercier toutes les personnes qui m'ont aidée à réaliser ce mémoire. Votre aide précieuse, vos conseils avisés et votre soutien ont été d'une grande importance pour moi.

Je vous aime tous du fond du cœur et je vous dédie ce travail avec toute ma gratitude et mon amour.

CHAIMA

## ملخص:

هدف هذا المشروع البحثي إلى تقييم تأثير البوليمر الحيوي على الإطلاق المطول للميتفورمين في الهيدروجيل. تم اختيار البكتين والكازين كبوليمرات حيوية في تركيبة الهيدروجيل. تعتبر البوليمرات الحيوية مثل البكتين والكازين ذات أهمية كبيرة في مختلف المجالات، بما في ذلك المستحضرات الصيدلانية والغذائية ومستحضرات التجميل بفضل أصلها الطبيعي وقابليتها للتحلل البيولوجي، وتوافقها، وخصائص الإطلاق الخاضعة للرقابة، والاستقرار، وقدرة التخمر،)

تم إجراء فحوصات إطلاق في المختبر في الأوساط المحفزة (pH 1.2 المعدية pH 6.8 المعوية) للتحكم في إطلاق الميتفورمين المحاصر في الهيدروجيل الذي يحتوي على خليط البكتين والكازين. كان إطلاق المنتج في وسط المعدة المحاكي. تظهر النتائج زيادة كبيرة في مدة إطلاق المكون النشط في وجود البوليمر الحيوي، مما يشير إلى إمكاناته في تطوير الأدوية طويلة المفعول

الكلمات المفتاحية: هيدروكلوريد الميتفورمين ، البوليمر الحيوي ، البكتين ، إطالة ممتدة

## **Résumé :**

Ce projet de recherche vise à évaluer l'effet d'un biopolymère sur la libération prolongée de metformine dans l'hydrogel . on a choisi la pectine et la caséine comme des bio polymères dans la formulation de l'hydrogel. Les biopolymères tels que la pectine et la caséine revêtent une importance significative dans divers domaines, notamment pharmaceutique, alimentaire et cosmétique grâce à leur Origine naturelle et biodégradabilité , leur Compatibilité, Propriétés de libération contrôlée, Stabilité, capacité de gélification,)

On a réalisé des essais de libération in vitro dans des milieux stimulés (gastrique à pH1.2 et intestinal à pH6.8) pour contrôler la libération du metformine emprisonné dans l'hydrogel contenant le mélange de pectine et de caséine. La libération du produit dans le milieu gastrique simulé était. Les résultats démontrent une augmentation significative de la durée de libération du principe actif en présence du biopolymère, suggérant son potentiel dans le développement de médicaments à action prolongée.

**Mots clés :** chlorhydrate de metformine, biopolymère, caséine , pectine, libération prolongée.

**Abstract:**

This research project aims to evaluate the effect of a biopolymer on the prolonged release of metformin in hydrogel. pectin and casein were selected as biopolymers in the hydrogel formulation. Biopolymers such as pectin and casein are significant in various fields, including pharmaceutical, food and cosmetic thanks to their natural origin and biodegradability, their compatibility, controlled release properties, Stability, gelling capacity,)

In vitro release assays were performed in stimulated media (gastric pH1.2 and intestinal pH6.8) to control the release of metformin trapped in the hydrogel containing the pectin-casein mixture. The release of the product in the simulated gastric medium was. The results demonstrate a significant increase in the duration of release of the active ingredient in the presence of the biopolymer, suggesting its potential in the development of long-acting drugs.

**Key words:** metformin hydrochloride, biopolymer, casein , pectin, extended release.

## **TABLES DES MATIERES**

Remerciements

Dédicaces

Résumé

Table Des Matière

Listes Des Figures

Listes Des Tableaux

Listes Des Abréviations

Introduction ..... 01

### **CHAPITRE 1 : SYNTHESE BIBLIOGRAPHIQUE**

1. Généralités sur les formes à libération prolongée ..... 03

1.1.1 Historique ..... 03

1.1.2 Définition d'un système à libération prolongée ..... 03

1.1.3 Propriétés physicochimiques modulant la cinétique de libération prolongée ..... 04

A. Solubilité dans le milieu aqueux ..... 05

B. Coefficient de partage ..... 05

C. Interaction avec les protéines plasmatique ..... 05

1.1.4 Mécanismes de la libération prolongé ..... 05

1.1.5 Généralités sur les formes matricielles ..... 06

1.1.6 Classification des matrices ..... 07

A. Matrices inertes ..... 08

B. Matrices hydrophiles ..... 09

C. Les Matrices érodables ..... 10

1.1.7 Les avantages et les inconvénients des formes à libération prolongée ..... 10

2. Notions de base sur les biopolymères ..... 11

2.1. Définition des biopolymères ..... 11

2.2 Types des biopolymères ..... 11

A. Polymères de synthèse .....	11
B. Polymères biodégradables .....	11
C. Biopolymères de biomasse .....	11
2.3 Généralité sur les polysaccharides .....	11
A. Définition .....	11
B. La pectine .....	12
B.1 Structure de la pectine .....	12
B.2 Source d'extraction de la pectine .....	12
C. Les propriétés physico-chimiques de la pectine .....	13
C.1 La solubilité .....	13
C.2 Viscosifiant .....	13
C.3 Gélifiant .....	13
C.4 Emulsifiant .....	14
2.4 Généralité sur les protéines .....	14
A. Définition .....	14
B. la caséine .....	14
B.1 Structure de la caséine .....	15
2.5 Les interactions entre la pectine / caséine .....	15
3. Aperçu sur les hydrogels .....	16
3.1 Généralités .....	16
3.2 Méthodes essentielles de préparation des hydrogels .....	19
A. Conditionnement des hydrogels par réticulation physique .....	19
B. Obtention des hydrogels par réticulation covalente .....	19
3.3 Propriétés des hydrogels .....	20
A. Capacité d'absorption / incorporation de fluides .....	20
B. La dégradabilité .....	21
C. La biocompatibilité .....	21
D. la porosité .....	22
4. Les travaux réalisés sur le domaine .....	22
<b>CHAPITRE 2 : MATERIELS ET METHODES</b>	
1. Introduction .....	26
2. Matière première de la formulation .....	26

2.1 Principe actif (LA METFORMINE) .....	26
2.2 Présentation des excipients .....	28
A. La pectine .....	29
B. La caséine .....	29
2.3 Matériels et équipements utilisés .....	30
A. Équipement de préparation .....	30
B. Équipement de contrôle .....	31
C. Caractérisation de matière première (metformine) .....	32
D. La spectroscopie infrarouge à transformée de Fourier (FTIR) .....	32
E. La spectroscopie UV-Visible .....	32
3. Protocole de modification du degré d'estérification de la pectine .....	32
4. Protocole de détermination du degré d'estérification (DE) .....	33
4.1 Principe .....	33
4.2 Mode opératoire .....	33
5. Formulation du gel .....	33
5.1 caractérisation de l'hydrogel .....	34
5.1.1 Mesure du pH .....	34
5.1.2. Mesure du taux de gonflement .....	34
5.1.3 Analyse spectroscopique à transformée de Fourier (FTIR) .....	34
5.1.4 Caractérisation par Microscopie Electronique à Balayage (MEB) .....	35
5.1.5 Analyse par spectroscopie UV .....	35
5.1.6 Test de rhéologie .....	35
5.1.7 Test de dissolution .....	35
A. Protocole de préparation de la courbe d'étalonnage .....	35
B. Préparation des milieux de dissolution .....	36
C. Principe du test de dissolution .....	36
<b>CHAPITRE 3 : RESULTATS ET DISCUSSIONS</b>	
1. Introduction .....	38
2. Caractérisation de la matière première .....	38
2.1 La spectroscopie infrarouge à transformée de Fourier (FTIR) .....	38
2.2 Caractérisation des excipients .....	39
2.3. La spectroscopie UV-Visible .....	41

3. Caractérisation du gel .....	41
3.1 Aspect de gel .....	41
3.2 Mesure de pH .....	42
3.3 Mesure du taux de gonflement .....	42
3.4.. Caractérisation par microscopie électronique à balayage (MEB).....	43
3.5. Test de rhéologie .....	44
3.6. Test de dissolution .....	45
3.6.1 Calcul des pourcentages de dissolution .....	46
3.6.2. Discussion de résultats .....	47
Conclusion.....	50

## **LISTES DES FIGURES**

**Figure 1.1** Les profils de libération d'un principe actif .....

**Figure 1.2.** Principe des systèmes matriciel et réservoir

**Figure 1.3 :** Représentation schématique de la libération d'un PA incorporé dans un système matriciel par les mécanismes d'érosion et de diffusion

**Figure 1.4:** Représentation schématique du front de gélification

**Figure 1.6 :** Structure de la pectine

**Figure 1.7 :** Structure de la caséine

**Figure 1.8 :** Une représentation schématique du mode d'interaction possible entre les polysaccharides et les protéines

**Figure 1.9 :** Structure de l'hydrogel

**Figure 1.10 :** Les principales catégories d'hydrogels

**Figure 1.11:** Procédés de synthèse d'hydrogels réticulés chimiquement par polymérisation

**Figure 3.1 :** Le spectre IR de la metformine

**Figure 3.2 :** le spectre IR de la pectine

**Figure 3.3 :** le spectre IR de la caséine

**Figure 3.4 :** Spectre UV de la metformine

**Figure 3.5 :** Spectre IR de l'hydrogel

**Figure 3.6 :** Aspect de l'hydrogel

**Figure 3.7 :** Observation de l'hydrogel par microscopie électronique à balayage

**Figure 3.8 :** Les modules viscoélastiques et la contrainte en fonction de déformation

**Figure 3.9:** Variation de la contrainte et viscosité en fonction de taux de cisaillement

**Figure 3.10 :** Courbe d'étalonnage de metformine dans le milieu pH 1.2

**Figure 3.11:** Courbe d'étalonnage de metformine dans le milieu pH6.8

**Figure 3.12 :** profil de dissolution de metformine dans les milieux ( pH1.2 , pH6.8 )

**Figure 3.13** : Profils de dissolution de la metformine dans les deux milieux (pH1.2 et PH6.8).

## **LISTES DES TABLEAUX**

**Tableau 1.1.** Facteurs influençant la diffusion d'une substance dissoute à travers un réseau polymérique

**Tableau 2.2 :** les propriétés physico-chimiques de la metformine

**Tableau 2.3 :** propriétés physico-chimiques des produit utilisés

**Tableau 2.4 :** les caractéristiques physico-chimiques de la pectine

**Tableau 2.5 :** Les équipements de préparation utilisés

**Tableau 2.6:** Les équipements de contrôle utilisés

**Tableau 3.1 :** Les résultats de test de gonflement

**Tableau 3.2 :** Les pourcentages de dissolution de l'échantillon en fonction du temps.

## **LISTES DES ABREVIATIONS**

**PA** : Principe Actif

**pH** : potentiel Hydrogène.

**FDA**: Food and Drug Administration

**l'UKPDS** 'United Kingdom Prospective Diabetes Study

**DM** : Degré de méthylation.

**LM** : lowméthoxy(faiblement méthylé).

**HM** : high méthoxy(hautement méthylé)

**$\lambda_{max}$**  : Longueur d'onde maximale

**PLA** : l'acide polylactique

**PHA** : polyhydroxyalcanoate

**PHB** :polyhydroxybutyrate

**LP** : libération prolongée.

**Mg** : milligramme.

**ml/min** : millilitre par minute.

**ml** : millilitre.

**mm** : millimètre.

**min** : minute.

**mol** : mole.

**Abs** : absorbance

**SGF** : milieu gastrique stimulé

**SIF** : milieu intestinale simulé

**MT** : metformine .

# INTRODUCTION GENERALE

## **Introduction générale :**

Les industries pharmaceutiques jouent un rôle crucial dans la santé publique mondiale, en contribuant de manière significative au développement, à la production et à la distribution de médicaments. Ce secteur, à la fois complexe et dynamique, est au cœur de nombreux enjeux économiques, sociaux et éthiques. L'innovation pharmaceutique est essentielle pour répondre aux défis sanitaires, qu'ils soient liés à des maladies émergentes, à la résistance aux antibiotiques ou aux besoins non satisfaits des patients atteints de maladies rares.

Un médicament, au centre des préoccupations de l'industrie pharmaceutique, est défini comme une substance ou une combinaison de substances présentées comme possédant des propriétés curatives ou préventives à l'égard des maladies humaines ou animales. Il englobe également toute substance pouvant être administrée à l'homme ou à l'animal en vue d'établir un diagnostic médical ou de restaurer, corriger ou modifier leurs fonctions physiologiques en exerçant une action pharmacologique, immunologique ou métabolique. [1].

Cette définition, bien qu'apparentée à des termes scientifiques, révèle l'ampleur des responsabilités des entreprises pharmaceutiques. Leur mission ne se limite pas seulement à la découverte de nouvelles molécules, mais s'étend aussi à garantir la sécurité, l'efficacité et la qualité des produits médicaux tout au long de leur cycle de vie, de la recherche et développement à la commercialisation.

Dans le cadre de ce mémoire de fin d'études, nous nous intéressons à l'impact des biopolymères sur la libération prolongée de la metformine. La metformine est un médicament couramment utilisé dans le traitement du diabète de type 2, et sa libération contrôlée est cruciale pour améliorer l'efficacité thérapeutique et minimiser les effets secondaires. Ce travail se divise en deux grandes parties : une partie théorique et une partie expérimentale [2].

La première partie du mémoire se concentre sur les aspects théoriques et elle est structurée en trois chapitres :

Le premier chapitre fournit une vue d'ensemble des mécanismes de libération prolongée, une approche pharmaceutique essentielle pour assurer une administration soutenue et contrôlée des médicaments.

Le deuxième chapitre explore les biopolymères, des matériaux naturels ou synthétiques dérivés de sources biologiques, qui jouent un rôle crucial dans la formulation de systèmes de libération prolongée. Enfin, le troisième chapitre examine les hydrogels, une classe spécifique de

biopolymères qui possèdent une capacité remarquable à retenir l'eau et à moduler la libération des médicaments.

La deuxième partie du mémoire est dédiée aux aspects pratiques et se compose de deux chapitres : Le premier chapitre décrit en détail le matériel et les méthodes utilisés pour mener cette étude, incluant la préparation des formulations à base de biopolymères et les protocoles expérimentaux pour évaluer la libération de la metformine.

Le deuxième chapitre présente les résultats obtenus et propose une discussion approfondie de ces résultats, en mettant en lumière l'efficacité des biopolymères et des hydrogels dans le contrôle de la libération prolongée de la metformine.

Finalement , On a pensé à la forme d'hydrogel puisque elle facilite l'administration pour les patients âgés les enfants , et les personnes qui on un problème à avaler un comprimé .

# Chapitre 1

## SYNTHESE BIBLIOGRAPHIQUE

## **Chapitre 1 : SYNTHÈSE BIBLIOGRAPHIQUE**

### **1. Généralités sur les formes à libération prolongée**

#### **1.1.1 Historique :**

Le concept de libération soutenue ou contrôlée de principes actifs existe depuis plusieurs décennies dans son sens le plus large. Dans le domaine pharmaceutique, les premières utilisations commerciales de cette technologie ont commencé dans les années cinquante.

Les formes pharmaceutiques formulées pour prolonger la libération d'un agent thérapeutique ont été régulièrement appelées libération soutenue. Par ailleurs, le mot « libération contrôlée » signifie que la cinétique de libération d'un PA peut être prédictible et reproduite [3]. Le mot « libération contrôlée » a été fréquemment employé pour désigner une libération prolongée. C'est pourquoi les termes « libération soutenue » et « libération contrôlée » seront employés dans un contexte global tout au long de ce manuscrit.

La création d'ALZA Corporation par ALEX ZAFFARONI à la fin des années 60 a apporté une impulsion décisive à la technologie. Effectivement, ALZA a principalement investi dans l'élaboration de nouveaux systèmes de libération contrôlée de médicaments [4].

Les produits créés par ALZA au cours des quinze dernières années ont entraîné une croissance exponentielle de l'industrie pharmaceutique.

#### **1.1.2 Définition d'un système à libération prolongée :**

Le terme "libération prolongée" fait référence à la libération du principe actif de sa forme galénique sur une période plus ou moins longue, parfois à une vitesse constante. L'objectif est de diminuer la dose administrée et d'accroître la durée d'action du principe actif en maintenant sa concentration plasmatique au-dessus de la concentration minimale efficace le plus longtemps possible. En utilisant un système à libération prolongée, on peut réduire la toxicité du produit en réduisant la concentration maximale dans l'organisme [5].

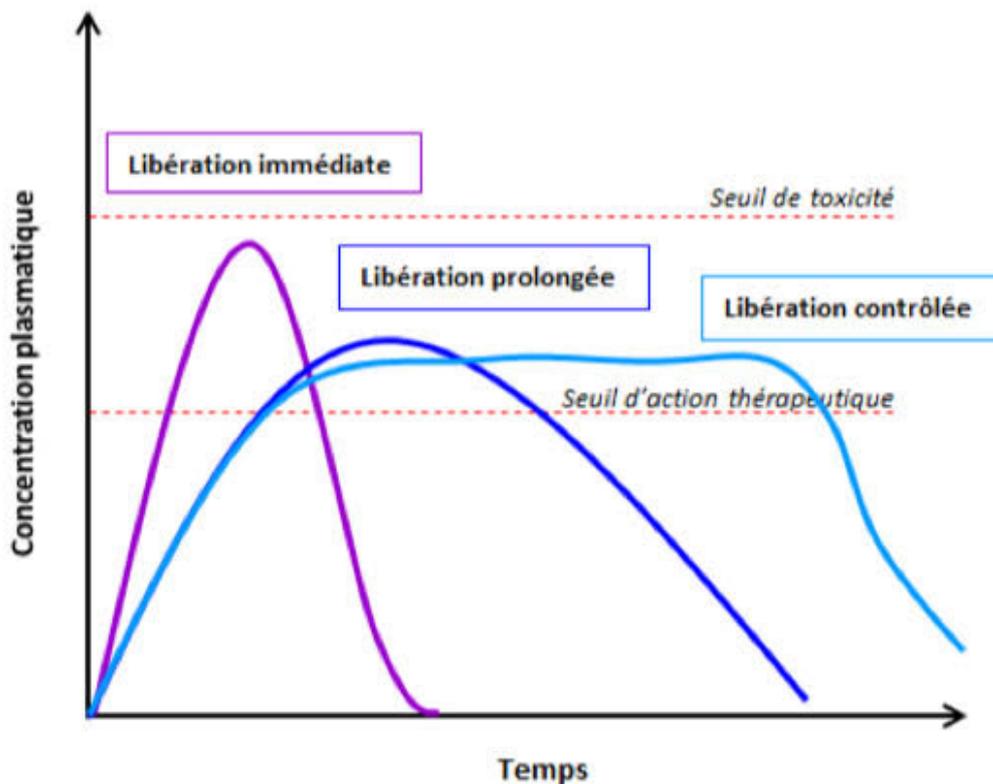
Le système de libération contrôlée parfait doit être convivial, facile à stériliser et pratique pour le patient. De plus, il doit permettre une intégration maximale du principe actif tout en le préservant des enzymes du corps humain et doit être susceptible de se dégrader ou d'être

éliminé sans difficulté. Il est nécessaire qu'il présente un profil de cinétique de libération du principe actif qui correspond à l'objectif visé.

La prolongation de la libération repose sur deux principes :

- Le principe actif se libère plus lentement de la forme galénique que dans le cas de la libération conventionnelle. Ce processus est indispensable avant les étapes de dissolution et d'absorption. Ainsi, elle représente le principe limitant qui régule la dissolution et l'absorption.
- Cette libération est progressive dans le temps [6].

Les profils de libération d'un principe actif sont illustrés dans **la figure 1.1**.



**Figure 1.1** Les profils de libération d'un principe actif [7]

### 1.1.3 Propriétés physicochimiques modulant la cinétique de libération prolongée

Les caractéristiques physicochimiques des drogues ont un impact sur leur capacité à se libérer dans l'organisme [8]. On peut les identifier en utilisant des expériences in vitro [9].

La présence de ces caractéristiques, telles que la solubilité en eau, la stabilité de la drogue, la taille moléculaire, le coefficient de partage et la liaison moléculaire aux protéines, peut entraver ou réduire l'utilisation des drogues dans la libération contrôlée, restreindre la voie d'administration de la drogue et limiter considérablement les performances de dégagement.

## **A. Solubilité dans le milieu aqueux**

En général, il est peu recommandé d'avoir des niveaux élevés de solubilité aqueuse d'un PA lors de la préparation de formes à action prolongée. Cette limitation est principalement due à la vitesse de dissolution du médicament. La conception d'un système à libération contrôlée avec un PA faiblement soluble dans l'eau pose des difficultés car la disponibilité du PA sera déjà régulée par sa vitesse de dissolution. Dans certaines situations, la réduction de la taille des particules à moins de 1 micromètre a entraîné une augmentation notable de la vitesse de dissolution des principes actifs peu solubles, ce qui n'est sans doute pas sans avantage pour leur incorporation dans une forme à action prolongée.

Dans certaines situations, en raison d'une dissolution rapide, il peut être difficile de contrôler et/ou de prolonger la vitesse de libération des médicaments très solubles dans l'eau à partir de formes à action prolongée [10].

## **B. Coefficient de partage**

La perméabilité d'une drogue à travers la membrane biologique est influencée par le coefficient de partage et la taille moléculaire, ce qui a un impact sur sa diffusion à travers une membrane ou une matrice, ce qui contrôle le taux de libération [11].

Les médicaments à coefficient de partage très élevé (c'est-à-dire très liposolubles) vont généralement pénétrer aisément les membranes du corps, ce qui entraîne une accumulation dans les tissus, puis une élimination lente. Il est également possible que le PA reste dans la couche lipidique du tissu, car il doit traverser des obstacles huileux et aqueux lors de son passage à travers les tissus. Dans les deux cas, il semble peu pratique d'utiliser un système à libération contrôlée pour ce genre de PA [12].

## **C. Interaction avec les protéines plasmatique**

La durée d'action de la drogue est influencée par l'interaction entre le PA et les protéines plasmatiques. On sait que les protéines sanguines sont généralement recyclées et non éliminées, ce qui signifie que la liaison entre les protéines et le PA peut constituer un dépôt du PA qui peut être prolongé si un degré élevé de liaison se produit [13].

### **1.1.4 Mécanismes de la libération prolongé**

Le mécanisme le plus fréquent parmi les systèmes à libération prolongée et contrôlée est le contrôle de la libération par diffusion. On obtient principalement la libération prolongée d'un PA par des mécanismes de dissolution, de diffusion ou par association de ces mécanismes [14].

Les contraintes géométriques rencontrées par l'espèce diffusante à travers un réseau polymérique sont représentées par la diffusion à travers un film. Il est important de ne pas confondre cela avec la diffusion d'une substance en solution ou dispersée dans une matrice. De ce fait, la propagation d'un PA à travers une membrane d'enrobage sera influencée par divers éléments liés au film et/ou aux caractéristiques physico-chimiques de la substance incorporée (Tableau 1). La diffusion d'une substance à travers un système matriciel - qu'il soit hydrophile ou lipidique - sera également influencée par les caractéristiques physico-chimiques propres au PA, ainsi que par celles qui caractérisent le réseau matriciel - par exemple, l'hydrophilie, le degré de polymérisation, la vitesse de gélification et l'érosion [15].

**Tableau 1.1.** Facteurs influençant la diffusion d'une substance dissoute à travers un réseau polymérique (membrane d'enrobage ou système matriciel) [16].

Facteurs d influence	Effet sur la diffusion
Plastifiant (uniquement système enrobé )	+
Coalescence (uniquement système enrobé )	-
Interaction	-
Mobilité	+
Poids moléculaire du PA	-
Cristallinité	-
Copolymerisation	+/-
Température	+

### 1.1.5 Généralités sur les formes matricielles :

WIEGAND et TAYLOR [17] ont été les premiers à utiliser le terme matrice pour désigner un système décrit par CABBELL et THEIVAGT [18] . Cette préparation était constituée d'un composé actif (méthyle-sulfate d'hexocyclium) ajouté à un plastique physiologiquement inerte. La libération du principe actif était de 46% pendant la première heure, de 36% pendant les trois suivantes et de la totalité à la huitième heure.

Cette forme a été soulignée par T. HIGUCHI [19] en 1963 en se référant à une étude précédente de LAZARUS et COOPER [20].

Dans un premier temps, on peut définir une matrice comme une dispersion homogène d'un principe actif dans un excipient. Il est généralement opposé au système réservoir (à membrane). La définition demeure claire et incomplète. C'est pourquoi il est essentiel de disposer d'autres

renseignements supplémentaires afin de mieux comprendre la définition et la classification des matrices [21]. En particulier, la composition chimique du matériau qui constitue le réseau de la matrice, qui peut être polymérique, lipidique ou minéral, est importante.

Il est possible d'utiliser les matrices pour toutes les voies principales d'administration. Cependant, elles sont principalement employées pour la communication orale. La manière dont le principe actif se libère de la matrice varie en fonction de sa nature : il peut s'agir de diffusion, d'érosion ou de gonflement. Il arrive également que deux mécanismes s'activent en même temps.

Ainsi, les matrices sont des supports composés d'excipients physiologiquement tolérés, plus ou moins inertes, qui forment un réseau visant à capturer de manière homogène le principe actif et à le préserver de la divagation. Elles sont principalement constituées de monolithes (comprimés, capsules), mais elles peuvent également être multi-particulaires (granulés, mini-granulés, microsphères et mini-comprimés).

Les matrices se distinguent par l'utilisation d'une seule dose du principe actif, l'effet initial étant obtenu par la dissolution rapide du principe actif en surface. Il est ensuite libéré par l'épuisement progressif de la matrice.

#### **1.1.6 Classification des matrices**

Différents critères peuvent servir à classer les matrices, tels que leur structure, leur comportement dans les milieux ou liquides digestifs, le processus de libération du principe actif, la vitesse de libération du principe actif, ainsi que la nature chimique et les caractéristiques des matériaux utilisés.

La méthode la plus facile est celle basée sur la structure de la matrice [22]. Il existe deux catégories :

- Les matrices homogènes sont constituées d'une phase continue non poreuse où le principe actif se diffuse partout.
- Les particules du polymère sont entourées d'un réseau de canalicules dans les matrices hétérogènes. La libération se produit lorsque le principe actif se dissout dans le liquide qui couvre les pores.

D'après D. LEFORT DES YLOUSES et C. BROSSARD [23], les matrices à libération prolongée sont des structures qui favorisent une diffusion lente et continue des principes actifs tout au long du tube digestif. Ils les ont répartis en cinq catégories :

- les matrices minérales ;
- les matrices hydrophobes ;

- les matrices hydrophiles ;
- les matrices plastiques inertes ;
- les matrices plastiques à base d'agents d'enrobage. D'après cette typologie, on peut identifier trois principales catégories de matrices :

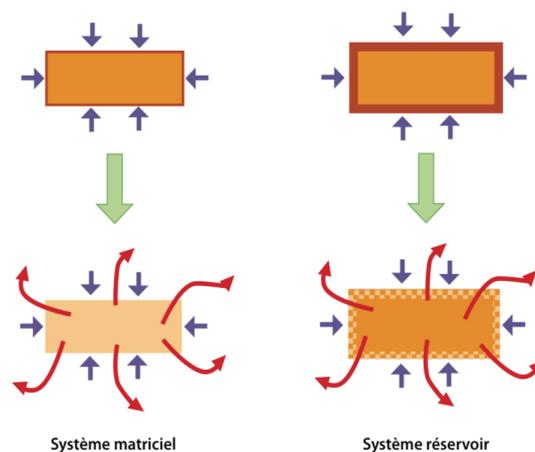
- Les matrices inertes
- Les matrices hydrophiles
- Les matrices érodables

### A. Matrices inertes

Les matrices inertes sont fabriquées à partir d'excipients insolubles et immunologiques. Outre les propriétés spécifiques du principe actif, la libération de celui-ci est principalement influencée par la porosité et la tortuosité de la matrice. Les facteurs physiologiques tels que la composition des sucs digestifs, la vitesse de vidange gastrique, la motilité intestinale... n'ont pas d'impact sur elle.

Il est nécessaire que le principe actif soit assez soluble pour pouvoir être éliminé du squelette poreux.

Il est possible d'utiliser deux types d'excipients : des minéraux (phosphates ou sulfates de calcium, silicates d'aluminium ou de magnésium) ou des polymères plastiques (éthylcellulose, polymères méthacryliques, polyéthylène haute densité...).



**Figure 1.2.** Principe des systèmes matriciel et réservoir (flèches bleues : pénétration des liquides digestifs ; flèches rouges : diffusion du principe actif). [24]

Outre la composition, le processus de production (granulation ou compression directe) a un effet direct sur les caractéristiques du comprimé et, par conséquent, sur la vitesse de diffusion du principe actif.

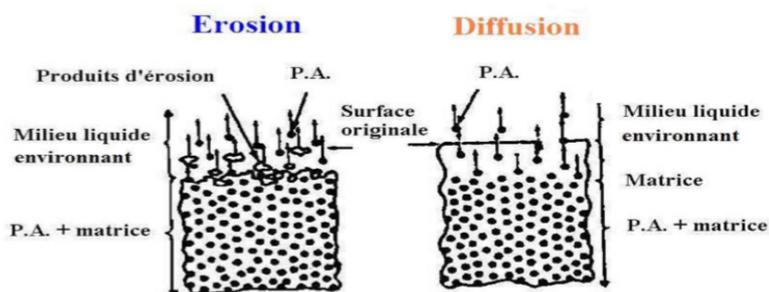
Étant donné qu'elles ne peuvent pas être dissoutes dans les liquides digestifs, ces matrices se trouvent dans les selles, à première vue intactes (la taille du comprimé est la même), mais en réalité complètement dépourvues de leur molécule active [25].

### B. Matrices hydrophiles :

Les matrices hydrophiles sont constituées de polymères qui peuvent retenir le PA pendant une période prolongée en créant une gangue gélatineuse lorsqu'ils entrent en contact avec le milieu de dissolution.

Le composant actif se dissout ou se disperse dans la matrice polymère sans pouvoir en sortir. Quand le solvant entre, le polymère solide, qui est à l'état vitreux, se dilate. En diminuant la température de transition vitreuse, le polymère devient caoutchouteux et ressemble à un gel. Un front de séparation gel-solide se forme ainsi et se dirige vers le centre du système. La relaxation macromoléculaire liée à la transition vers l'état caoutchouteux permet alors au principe actif de se propager à l'extérieur [26].

Le phénomène de gélification entraîne un gonflement de la matrice qui résulte de l'hydratation des chaînes de polymère (ponts hydrogènes entre les molécules d'eau et les chaînes de polymère) [27]. L'eau se diffuse dans la matrice dès qu'elle entre en contact avec le milieu de dissolution. L'eau entre les chaînes de polymère accroît leur capacité à se déplacer, ce qui facilite le transport du PA à l'intérieur de la matrice. Ainsi, le PA est libéré en diffusant à travers la couche visqueuse gélifiée, mais aussi en érodant les chaînes de polymère (Figure 1.3). Elle se produit lorsque les chaînes se détachent lorsque la concentration d'eau devient trop élevée. Elle représente une modification soudaine des caractéristiques rhéologiques du gel [28].



**Figure 1.3** : Représentation schématique de la libération d'un PA incorporé dans un système matriciel par les mécanismes d'érosion et de diffusion [29].

La diffusion est influencée par l'état thermodynamique du polymère. En réalité, la dilatation entraîne des contraintes mécaniques qui correspondent aux relaxations macromoléculaires. La vitesse et l'ampleur de ces relaxations peuvent influencer le processus de transport de l'agent

pénétrant, ce qui peut influencer le mécanisme de libération du PA. Parmi les facteurs qui influencent ces dernières figurent le poids moléculaire du polymère, son hydrophilie, le degré de réticulation (s'il existe), la nature des interactions entre le solvant et le polymère, la géométrie de la matrice polymérique et le taux d'incorporation de PA.

En général, le principe actif se diffuse dans la phase caoutchouteuse de manière fickien lorsque le système atteint son niveau de gonflement équilibré (gonflement limité).

Toutefois, si cet équilibre n'est pas atteint (gonflement continu), la diffusion est de type anormal, voire même de type cas II (cinétique d'ordre zéro) lorsque le front de séparation progresse à une vitesse constante [30].

### **C. Les Matrices érodables :**

La distinction entre les matrices érodables et les matrices inertes et hydrophiles réside dans le fait qu'elles sont soumises à une certaine érosion lors de leur passage dans le système digestif. La matrice est responsable de cette érosion, c'est-à-dire de la nature de l'agent matriciel qui est soumis à l'action des enzymes et/ou du pH des sucs digestifs.

Deux types de matrices à érosion lente sont identifiés en fonction de leur nature : les matrices lipidiques et les matrices polymériques.

#### **1.1.7 Les avantages et les inconvénients des formes à libération prolongée :**

Les formes à libération prolongée présentent plusieurs avantages par rapport aux autres formes en régulant la vitesse de libération du PA à partir de la forme pharmaceutique :

- La diminution des prises quotidiennes
- Amélioration du bien-être du patient,
- Optimiser la conformité au traitement,
- Réduction des effets indésirables en éliminant les pics plasmatiques.

Les formes à action prolongée présentent certains désavantages tels que :

- La complexité de mettre fin immédiatement au traitement en cas d'intolérance ou d'intoxication,
- Le danger de surdosage causé par une mauvaise utilisation (mastication, broyage, etc.) ou un défaut de fabrication,
- Les frais de production élevés.
- La diminution de la possibilité d'ajuster les doses.

## **2. Notions de base sur les biopolymères :**

### **2.1. Définition des biopolymères :**

Les biopolymères sont des substances organiques présentes dans les sources naturelles. Le terme biopolymère provient des mots grecs bio et polymère, représentant la nature et le vivant.

Les grandes macromolécules composées de nombreuses unités répétées sont connues sous le nom de biopolymères. Selon la définition de l'UICPA, une macromolécule définit une molécule unique.

Les biopolymères sont biocompatibles et biodégradables, ce qui les rend utiles dans différentes applications, telles que les films comestibles, les émulsions, les matériaux d'emballage dans les aliments l'industrie, et comme matériaux de transport de médicaments, les implants médicaux comme les organes d'implants médicaux, la cicatrisation des plaies, les échafaudages de tissus et les matériaux de pansement dans les industries pharmaceutiques [31].

### **2.2 Types des biopolymères :**

Il existe cinq variétés de biopolymères que l'on peut regrouper en trois catégories :

**A. Polymères de synthèse :** ce sont des polymères d'origine fossile.

**B. Polymères biodégradables :** ce sont des polymères d'origine fossile (provenant du pétrole) qui sont agrémentés d'un additif pour faciliter leur dégradabilité.

**C. Biopolymères de biomasse :** ce sont les polymères issus de la biomasse ; il en existe trois sortes :

**Biopolymère issus de la faune et de la flore :** cette famille comprend par exemple l'amidon, la cellulose, les protéines, etc.

**Biopolymères produits par polymérisation chimique :** cette famille est essentiellement constituée des PLA.

**Biopolymères produits par des micro-organismes génétiquement modifiés :** comme par exemple, le PHA, le PHV, le PHBV [32-33].

### **2.3 Généralité sur les polysaccharides :**

#### **A. Définition :**

Les polysaccharides (ou polysides) sont des polymères de glucides naturels composés des chaînes d'unités répétées de monosaccharides (p. ex., glucose, mannose, fructose, galactose) ou oligosaccharides (par exemple, cellobiose, saccharose, lactose) liés entre eux par des liaisons glycosidiques.

Les polysaccharides regroupent des polymères très différents dont les propriétés physico-chimiques dépendent de composition, structure et poids moléculaire : ils peuvent être homo- ou

hétéropolysaccharides, linéaires ou fortement ramifiés, neutres ou chargés (anioniques ou cationiques), hydrophiles ou lipophiles, etc.

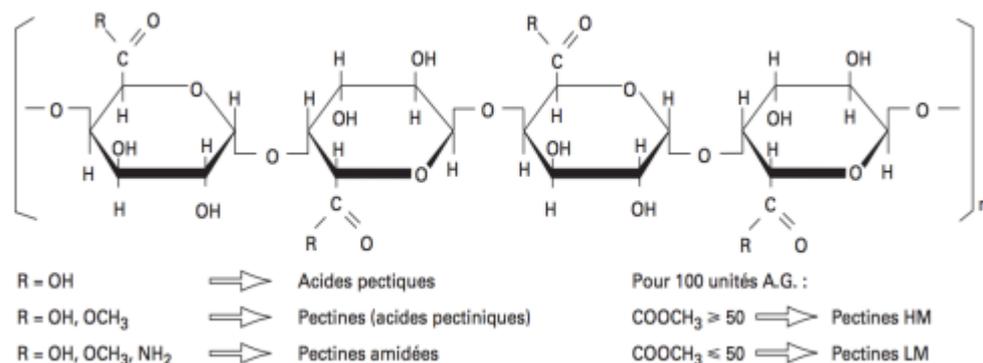
Les polysaccharides sont extraits ou produits par diverses sources naturelles : de sources marines (agar, alginates et carraghénanes), animaux (glycogène, chitine), parois cellulaires végétales (cellulose, pectines), tubercules et racines (amidon), graines de plantes (guar, gomme de caroube) et micro-organismes (xanthane, gomme gelant, cellulose bactérienne). Dans la nature, ils agissent différemment fonctions, comme un rôle structural (p. ex., cellulose ou chitine), le stockage d'énergie (p. ex., amidon ou glycogène) ou régulation de l'eau (par ex. pectine), selon leur composition, leur structure chimique, et caractère ionique. [34]

## B. La pectine :

Vauquelin a découvert la pectine pour la première fois dans le jus de pomme en 1790 (Chan 2017). Son nom vient du mot grec "pektikos", qui veut dire se congeler ou se solidifier. La pectine, présente dans tous les végétaux et localisée au niveau de la paroi cellulaire, joue un rôle crucial dans la cohésion et la rigidité des cellules végétales. [35]

### B.1 Structure de la pectine :

La pectine est un polysaccharide structural présent dans la lamelle moyenne, la primaire et parois cellulaires secondaires des plantes non ligneuses, permettant l'expansion de la paroi cellulaire pendant la croissance de la plante et la rigidité des tissus végétaux. En raison de leur nature anionique, [36]



**Figure 1.6 :** Structure de la pectine [36]

### B.2 Source d'extraction de la pectine :

Les pectines jouent également un rôle dans la régulation du transport ionique et de la capacité de rétention d'eau (A. G. J. Voragen, Coenen, Verhoef et Schols, 2009). Teneur en pectine et structure chimique élevée diffèrent selon le type de plante, l'âge et la source, mais les pectines

commerciales sont principalement extraites des écorces d'agrumes (25 à 30 % de matière sèche ou de marc de pomme (15 à 18 % de matière sèche) (Walter, 2012) et sont largement utilisés dans l'industrie alimentaire comme agent épaississant et gélifiant.

Bien que la pectine puisse être extraite d'un grand nombre de plantes. Les sources industrielles principales sont le marc de pomme et les écorces d'agrumes (citron, orange) D'un point de vue nutritionnel, les pectines sont considérées comme des fibres solubles ayant une forte capacité de rétention d'eau (Donato, 2004) [37]

### **C. Les propriétés physico-chimiques de la pectine :**

#### **C.1 La solubilité :**

La pectine est insoluble dans la plupart des solvants organiques. Il est également insoluble dans les mélanges d'eau et la plupart des solvants organiques miscibles à l'eau, si la teneur en solvant est suffisamment élevée.

La solubilité des composés pectiques est influencée par leur masse moléculaire, la présence de chaîne latérale, la concentration en degrés de méthylation et la distribution des groupes méthyles. La pectine se solubilise grâce à 3 étapes successives : hydratation, gonflement et dissolution. [38] [39]

#### **C.2 Viscosifiant :**

La viscosité est la grandeur qui relie le taux de cisaillement à la contrainte. Les agents dits viscosifiants ont la propriété de modifier le comportement de la phase continue, sans former des zones de jonction contrairement aux gélifiants et certains stabilisants. La pectine HM possède cette caractéristique due à son haut poids moléculaire.

#### **C.3 Gélifiant :**

La pectine, connue pour ses propriétés gélifiantes, épaississantes et stabilisantes, est largement employée dans l'industrie agro-alimentaire. Sous des conditions précises, la pectine peut former une solution viscoélastique et un réseau structural, qui sont largement utilisés dans les confitures, gelées et marmelades.

Le degré d'estérification (DE) est un facteur déterminant pour les propriétés fonctionnelles, en fonction du type de tissu végétal extrait de la pectine.

#### **– Gélification des pectines hautement méthylées (HM) :**

Les pectines avec un DM supérieur à 50 (53 à 77) sont considérées comme fortement méthylées . Elles produisent des gels irréversibles en présence d'un milieu acide, d'un pH de 2 à 3,8 et de solubles de type polyols et particulièrement le saccharose, glucose et fructose. [40]

#### **– Gélification des pectines faiblement méthylées (LM) :**

Les pectines sont thermoréversibles en présence d'ions divalents, comme le cation Ca, qui est le seul utilisé dans l'industrie alimentaire (Yapo, 2007), mais avec un pH plus large de 2,8 à 7 et sans saccharose. [41]

#### **C.4 Emulsifiant :**

Le pouvoir émulsifiant des pectines est influencé par les caractéristiques structurales de celles-ci et les conditions extrinsèques comprenant la concentration en polymère et le pH de la solution.

La pectine a été recommandée comme agent émulsifiant dès 1927, notamment dans les émulsions d'huiles végétales et de mayonnaise.

La teneur en calcium de la pectine semble avoir un effet important sur la stabilité d'émulsion.

### **2.4 Généralité sur les protéines :**

#### **A. Définition :**

Les protéines, macromolécules complexes qualifiables de biopolymères, sont les plus abondantes des molécules organiques des cellules et constituent souvent plus de 50% du poids sec des êtres vivants. Elles jouent un rôle fondamental dans la structure et les fonctions cellulaires et c'est par elles que l'information génétique s'exprime.

Elles sont intimement liées à tous les phénomènes physiologiques d'où leur nom substances venant en premier (en grec protos signifie premier). Elles sont constituées par une ou plusieurs chaînes polypeptidiques qui sont des copolymères d'environ une vingtaine d'acides aminés appartenant à la série L.

Ces acides aminés sont liés entre eux par des liaisons amides : les liaisons peptidiques. Il existe de nombreuses classifications des protéines qui reposent soit sur leur composition soit sur leurs propriétés (fonctionnelles ou physicochimiques) soit sur leur forme tridimensionnelle (conformation). [42]

#### **B. la caséine :**

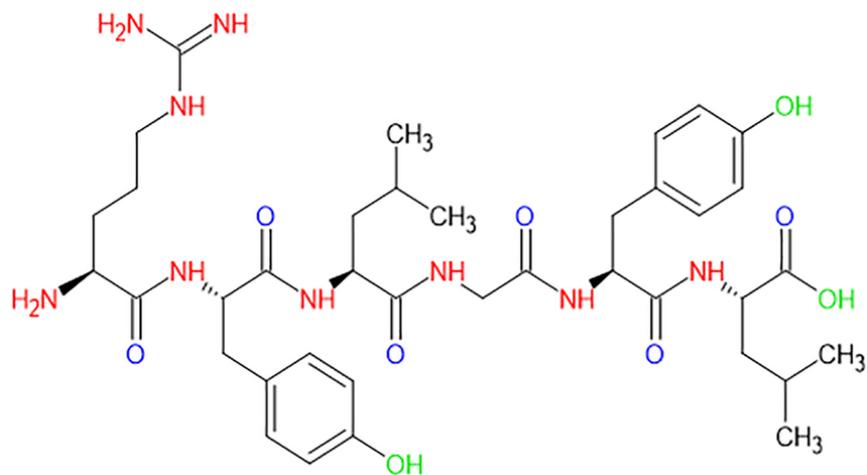
La caséine est une substance protéique (protéine) qui représente environ 80 % de la teneur totale en protéines du lait de vache. Existant sous forme de globules dans le lait et largement responsable de la couleur blanche du lait. [43]

#### **B.1 Structure de la caséine :**

Les caséines sont des protéines rhéomorphes riches en proline et à structure ouverte ils assument l'une ou l'autre des conformations énergétiquement favorables suivantes en solution. Les peptides de proline dans la structure de caséine tendent à interrompre les brins alpha-hélic et bêta et les ponts disulfures.

En conséquence, la caséine a relativement peu de Structure secondaire ou tertiaire, donc les caséines sont assez stables à la chaleur.

En outre, la structure ouverte des caséines, en raison de leur forte proline les rend facilement accessibles pour le clivage protéolytique. Cette caractéristique avec le pontage calcium-phosphate soluble dans l'acide, fait un excellent mécanisme de libération activé par cible pour décharger le médicament dans l'estomac. [44]



**Figure 1.7 :** Structure de la caséine[44]

## 2.5 Les interactions entre la pectine / caséine :

Avant de discuter des interactions spécifiques entre la caséine et la pectine .Il vaut la peine de commencer par une brève introduction des interactions protéines-polysaccharides en général.

Les protéines et les polysaccharides, en tant que deux biopolymères, peuvent être largement classés en deux situations, c.-à-d. répulsives et attractives, selon sur la nature des biopolymères, leurs concentrations

Ainsi que les conditions de la solution (pH, force ionique, température, etc.) de telles interactions, le mélange protéine-polysaccharide peut exister en deux différents phénomènes de phase, soit la séparation de phase associative ou séparation ségrégationive de phase.

Lorsque la protéine et le polysaccharide portent une charge opposée, ils peuvent former une agglomération qui est soit un complexe soluble (un système monophasé) ou des précipités insolubles (un système biphasé).

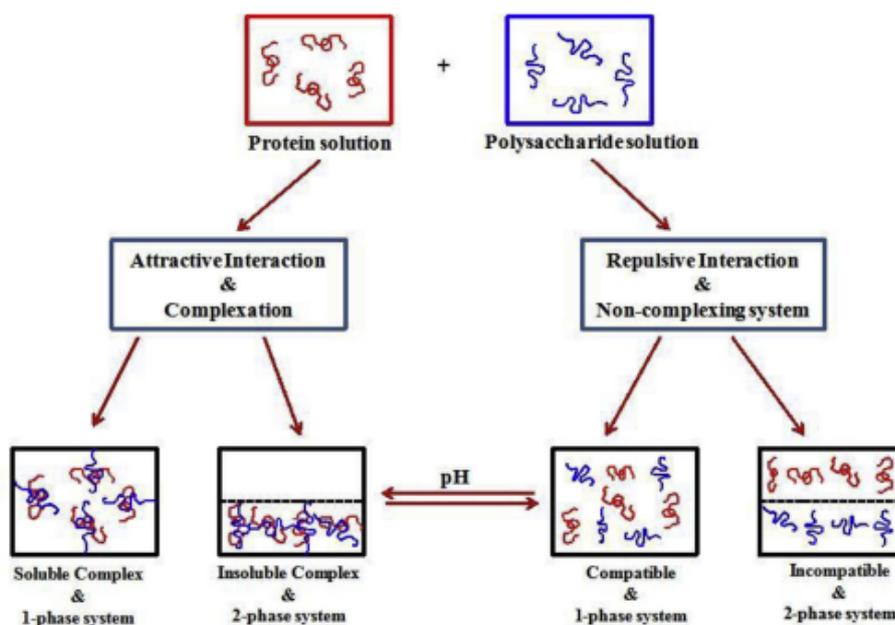
Lorsque la protéine et le polysaccharide portent la même charge. Ils sont considérés comme des biopolymères non agressifs. En vertu de ces dans certaines cas, ils peuvent former une seule

phase si les deux biopolymères se répartissent uniformément dans le milieu ou deux des phases où chaque biopolymère se distribue principalement en une phase.

Généralement, le premier phénomène se produit lorsque les deux biopolymères sont de concentration diluée, alors que ce dernier phénomène se produit lorsqu'ils sont tous deux très concentrés

En 1978, un brevet américain avait été classé dans la production de produits laitiers acidifiés contenant des agents épaississants, qui étaient la pectine et la gomme de caroube (Takahata, 1980).

Le mécanisme était que les deux polysaccharides stabilisaient les protéines du lait (caséine) à des pH acides allant de 2,5 à 4,5 et aidaient ainsi les graisses et les protéines se dispersent dans un état stable, résultant en texture douce avec goût agréable [45]



**Figure 1.8 :** Une représentation schématique du mode d'interaction possible entre les polysaccharides et les protéines [45]

### 3. Aperçu sur les hydrogels

#### 3.1. Généralités

Les hydrogels sont décrits comme des réseaux macromoléculaires tridimensionnels constitués de polymères hydrophiles, capables d'absorber et de maintenir de grandes quantités d'eau ou de fluide biologique, sans se dissoudre et sans perdre leur structure. Ces biomatériaux

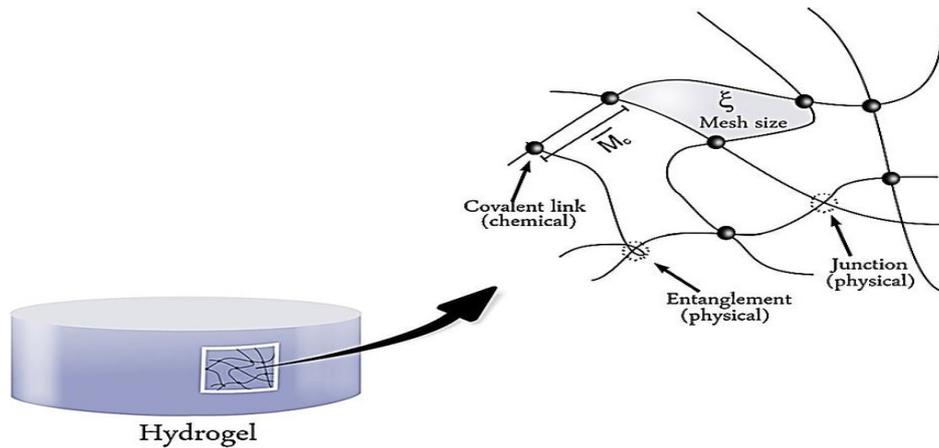
ont la capacité de s'étendre et de se détendre rapidement et peuvent retenir une grande quantité d'eau dans leur structure gonflée (jusqu'à 99% en volume d'eau).

Certains stimuli externes tels que le pH, la température et la concentration ionique entraînent des variations de volume réversibles, ce qui les rend dits intelligents. La présence de groupes hydrophiles dans la chaîne polymère explique le caractère hydrophile élevé des hydrogels. Ces groupes peuvent être des groupes hydroxyde, carboxyle, amide ou amine. Leurs propriétés proches de celles des tissus vivants, telles que leur forte teneur en eau, leur porosité et leur élasticité, les rendent très intéressants pour des applications biomédicales [46,47]. Les hydrogels ont également une structure poreuse qui leur permet de diffuser des molécules de diverses tailles à l'intérieur ou à l'extérieur du réseau, ce qui les rend intéressants pour des applications de libération de molécules actives.

Dans le domaine biomédical, l'utilisation des hydrogels remonte aux années 60, lorsque Wichterle et Lim ont développé les premières lentilles de contact flexibles à base de poly (hydroxyéthyl méthacrylate) [48]. Depuis lors, les hydrogels ont connu une évolution remarquable pour s'appliquer à une variété d'applications industrielles, comme l'industrie agroalimentaire [49], cosmétique [50] et pharmacie [51]. Désormais, les hydrogels occupent une place centrale dans l'ingénierie tissulaire [52,53], dans les biosenseurs et l'immobilisation cellulaire [54,55], ainsi que comme vecteurs de médicaments [56,57].

Les hydrogels présentent une structure réticulée qui se distingue par des nœuds de réticulation qui sont formés à partir de liaisons chimiques solides (comme les liaisons covalentes) ou d'enchevêtrements physiques permanents ou temporaires (comme les liaisons hydrogènes).

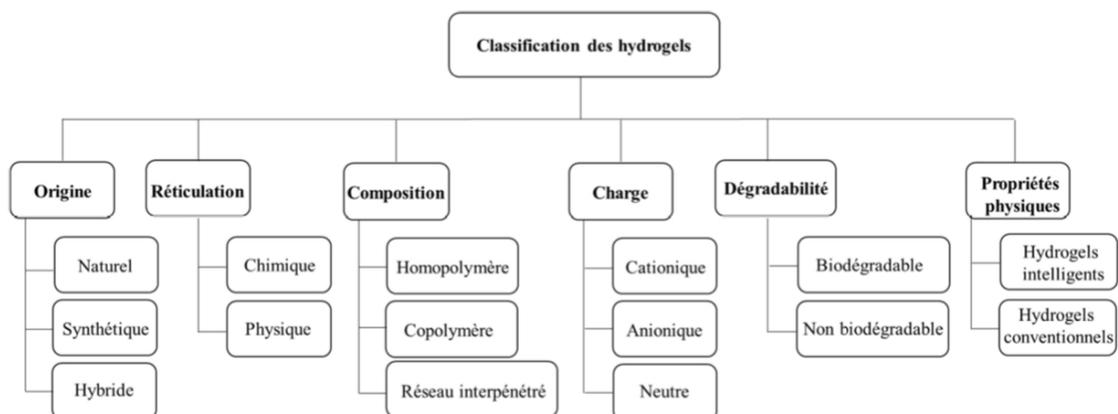
**La Figure 1.9** : présente la composition globale d'un hydrogel. D'un point de vue microscopique, un hydrogel est un matériau mou qui peut maintenir sa forme. On peut le considérer comme une structure solide poreuse qui retient de l'eau. La fonctionnalité des nœuds de réticulation dans ce réseau tridimensionnel est définie par le nombre de chaînes connectées à un nœud et la masse moyenne des chaînes entre deux nœuds consécutifs.



**Figure 1.9** : Structure de l'hydrogel [58].

En raison de la grande variété des hydrogels, il est possible de prendre en compte divers critères pour leur classification (Figure I.13), tels que :

- La source du polymère ;
- La nature de la réticulation ;
- La méthode de préparation ;
- La charge globale des groupes fonctionnels dans le réseau polymère ;
- Leur durée de vie dans l'organisme ;
- Les propriétés physiques.



**Figure 1.10** : Les principales catégories d'hydrogels [59].

### 3.2 Méthodes essentielles de préparation des hydrogels

Les différentes méthodes de synthèse des hydrogels peuvent être sélectionnées en fonction de la structure à créer et de l'utilisation désirée. Ils peuvent être produits à l'aide de techniques chimiques et physiques. Certaines de ces méthodes sont discutées ci-après.

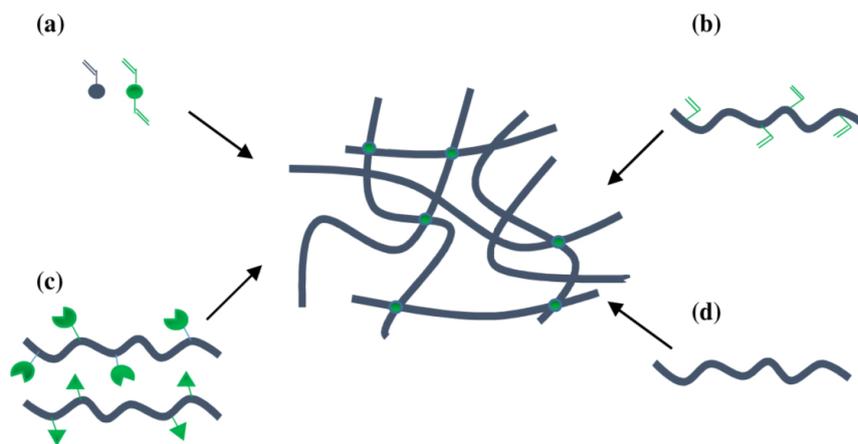
#### A. Conditionnement des hydrogels par réticulation physique

Les hydrogels physiques ou « réversibles » sont, contrairement aux hydrogels chimiques, créés grâce à des interactions énergétiques faibles. Ce sont des gels où les chaînes macromoléculaires sont réticulées entre elles grâce à des interactions ioniques, des liaisons hydrogène ou plus généralement des interactions hydrophobes. Tous ces échanges sont réversibles et dans certains cas, ces zones d'association peuvent être stimulées par le pH, la température ou l'application de stress mécanique. Grâce à ces enchevêtrements de chaînes macromoléculaires, il est possible de créer un réseau simple, sans nécessiter l'utilisation de réticulants ou d'amorceurs chimiques dangereux.

#### B. Obtention des hydrogels par réticulation covalente

Le processus de réticulation chimique génère des hydrogels irréversibles, aussi connus sous le nom d'hydrogels permanents. En règle générale, ces hydrogels présentent une stabilité chimique et des caractéristiques mécaniques solides, ce qui les rend pertinents pour l'ingénierie tissulaire.

De plus, la réticulation covalente permet de réguler de manière précise la densité de réticulation, ce qui permet de contrôler les caractéristiques des hydrogels telles que le temps de dégradation et la résistance mécanique. Les hydrogels réticulés par voie covalente sont synthétisés de différentes manières (**Figure 1.11**) : par polymérisation ou copolymérisation radicalaire (**Figure 1.11 a et b**), par réaction chimique entre fonctions réactives complémentaires (**Figure 1.11 c**) ou par irradiation (**Figure 1.11 d**). Dans cette section, nous aborderons certaines des principales méthodes de production d'hydrogels permanents.



**Figure 1.11:** Procédés de synthèse d’hydrogels réticulés chimiquement par polymérisation radicalaire (a) de monomères vinyliques (b) macro-monomères (c) réactions de groupes fonctionnels (d) radiation à haute énergie.

### 3.3 Propriétés des hydrogels :

L'utilisation des hydrogels comme biomatériaux dans les biotechnologies requiert la caractérisation et le contrôle de certaines propriétés physico-chimiques. Deux caractéristiques essentielles sont la compatibilité avec la nature et les caractéristiques mécaniques. Il est également essentiel d'examiner la perméabilité des hydrogels en raison des applications potentielles d'encapsulation.

De plus, il est essentiel que ce matériau soit biocompatible, non toxique in situ et biodégradable pour certaines applications, afin de pouvoir être utilisé comme support pour les applications biomédicales.

#### A. Capacité d’absorption / incorporation de fluides :

En général, les hydrogels se distinguent par leur capacité à se gonfler dans l'eau ou dans d'autres solvants. Ces réseaux peuvent être utilisés dans de nombreux domaines en raison de leurs caractéristiques de gonflement [60].

Dans l'ensemble, le processus de gonflement est impacté par plusieurs éléments indispensables :

- La quantité de réticulant lorsque l'agent réticulant est présent - lorsque la quantité de réticulant augmente, le gonflement diminue, ce qui entraîne une diminution de l'élasticité du réseau de polymères et, par conséquent, une diminution de la capacité de gonflement [61]

- La structure chimique du polymère - celle-ci peut influencer le gonflement des hydrogels[62]
- La force ionique ;
- Le pH pour certains hydrogels ;
- La température [63] ;
- les techniques de séchage [64].

### **B. La dégradabilité :**

Il est essentiel de surveiller la dégradation des hydrogels utilisés dans des applications biomédicales. Lorsqu'il se dégrade, le matériau permet la diffusion des molécules bioactives ou offre de l'espace pour la formation d'un nouveau tissu. La libération par dégradation de molécules, et non par injection, présente l'avantage de pouvoir contrôler la libération spatiale et temporelle de ces molécules en contrôlant la dégradation de l'hydrogel.

Par exemple, l'étude menée par Chvatal et ses collègues [65] met en évidence l'efficacité de la libération d'un anti-inflammatoire (méthylprednisolone) dans le tissu blessé lors de la dégradation des nanoparticules contenant de l'acide poly(lactique-Co-glycolique).

La dégradation peut être déclenchée de manière chimique ou biologique, selon le type d'agent qui agit sur la chaîne de polymère. L'action dégradante des microorganismes, en particulier des enzymes, sur les chaînes de polymères est responsable de la biodégradation. L'action directe sur la chaîne a un impact sur les propriétés d'un hydrogel, en rompant les liaisons chimiques, ce qui entraîne des modifications dans la cristallinité, la masse molaire et le degré de gonflement [66,67].

### **C. La biocompatibilité :**

La biocompatibilité constitue la troisième caractéristique essentielle nécessaire pour l'hydrogel dans le domaine médical.

Il est important que l'hydrogel soit compatible avec le système immunitaire, mais également avec ses produits de dégradation, qui ne doivent évidemment pas être toxiques, afin de garantir la biocompatibilité. Il serait préférable qu'ils soient transformés en produits non toxiques ou éliminés par filtration rénale. La biocompatibilité des hydrogels est généralement bonne, car leur surface hydrophile présente une faible énergie interfaciale lorsqu'elle est en contact avec des fluides corporels, ce qui entraîne une faible tendance à l'adhérence des protéines et des cellules à ces surfaces. De plus, leur texture douce et flexible réduit l'irritation des tissus environnants [68,69].

Si la biocompatibilité des polymères naturels est souvent plus élevée que celle des polymères synthétiques, la présence de réticulant et d'amorceurs dans les polymérisations de monomères

et prépolymères naturels présente les mêmes problèmes de toxicité que les hydrogels purement synthétiques.

#### **D. la porosité :**

La porosité des hydrogels est une caractéristique structurale qui évalue la masse entre les nœuds d'un hydrogel, telle que le paramètre de maille ou la perméabilité. Plusieurs éléments peuvent influencer la taille des pores, tels que le niveau de réticulation du gel, la composition chimique du polymère et l'environnement extérieur (pH, température et force ionique) [70]. Il est important de prendre en considération les caractéristiques telles que la porosité du gel, la taille des pores, la répartition des tailles et la forme des pores, car elles ont un impact sur leur utilisation [71]. Le relargage des molécules actives varie en fonction de leur dimension, qu'elle soit inférieure ou supérieure à celle des pores. Il en va de même pour les échafaudages utilisés pour l'ingénierie tissulaire, où la présence de pores ouverts et interconnectés favorise la croissance cellulaire.

#### **4. Les travaux réalisés sur le domaine :**

Plusieurs études ont été réalisées concernant les formes à libération prolongée parmi lesquels il convient de citer les travaux de :

**Lara Matia-Merino & all [72]** prouvé que la pectine amidée à faible méthoxyle a un impact majeur sur la rhéologie et la microstructure des gels de caséinate produits par l'acide, que ce soit en présence ou en absence de calcium ionique. Les résultats sont conformes aux explications existantes des deux principales applications de pectine dans les produits laitiers commerciaux, comme en témoignent les deux effets mécanistes déduits. Cela implique que la pectine LMA stabilise les particules de caséine acidifiées dans nos systèmes pour éviter l'agrégation colloïdale, c'est-à-dire la sédimentation ou la gélification. Ensuite, l'augmentation de la solidité de la matrice de gel Lorsque l'on ajoute du calcium ionique à une certaine concentration de pectine, cela est en accord avec la fonction d'épaississement / gélification de la pectine dans les produits laitiers acides.

**Kang Liu & all [73]** ont prouvé que Pour récapituler, l'hydrogel alimentaire contenant du polysaccharide/protéines pourrait être un bon choix pour améliorer la stabilité et la disponibilité des ingrédients bioactifs. Même si les hydrogels alimentaires ont été largement utilisés et étudiés en tant que systèmes de livraison pour les ingrédients bioactifs, Il reste encore des problèmes scientifiques importants liés aux hydrogels alimentaires qui devaient être explorés

dans leur application pratique. La structure, le traitement, la sensorialité, la stabilité et la nutrition des aliments sont grandement influencés par les hydrogels en tant que squelette des aliments. Toutefois, les interactions intrinsèques entre les hydrogels alimentaires et d'autres composants alimentaires ne sont pas très évidentes pour nous (Dickinson, 2015). En même temps que la qualité de vie s'améliore, les gens sont de plus en plus préoccupés par la valeur nutritive et les avantages pour la santé des aliments. L'interaction entre l'hydrogel alimentaire et le corps est un élément clé. Une question scientifique passionnante, encore méconnue et peu explorée (Cao & Mezzenga, 2020). En réalité, il est possible de voir la colloïdisation *in vivo* comme se produisant lors de la digestion et de l'absorption des aliments. Le comportement digestif et les valeurs nutritionnelles des composants alimentaires sont fortement affectés par leur stature colloïdale. Le corps peut absorber directement certaines particules d'hydrogel alimentaire sans les dégrader dans le système digestif. Il est essentiel de prêter attention à la sécurité de l'hydrogel alimentaire.

**Li Liang & all [74]** ont à démontré que La caséine est la principale composante protéique du lait et possède de nombreuses fonctionnalités, telles que l'émulsification et l'encapsulation. La pectine, un polysaccharide anionique de la paroi cellulaire végétale, possède des propriétés multifonctionnelles naturelles qui lui permettent de se stabiliser et de former du gel. Son interaction principale avec la caséine est des interactions électrostatiques, stériques ou covalentes.

Il est envisageable que ces interactions se traduisent en Co-solubilisation, incompatibilité thermodynamique, floculation ou ségrégation, déterminées par des environnements colloïdaux, des concentrations de deux biopolymères et des facteurs de traitement. Il est possible de concevoir des systèmes colloïdaux personnalisés en ayant une bonne compréhension des mécanismes d'interaction entre la caséine et la pectine. L'utilisation de ces colloïdes est très efficace pour améliorer la stabilité physique et chimique des boissons et des émulsions de lait acidifiées, en livrant des composés bioactifs de manière contrôlée, et en remplaçant les graisses dans la fabrication de produits alimentaires sains. Malgré l'attention portée aux applications potentielles des systèmes colloïdaux à base de caséine et de pectine dans le domaine des industries alimentaires et pharmaceutiques, Avant d'être consommés par l'homme, il est recommandé de réaliser des tests de sécurité et d'obtenir des résultats définitifs sur les effets toxicologiques des systèmes colloïdaux. De plus, il est crucial de mettre l'accent sur la conception des colloïdes pour surmonter les barrières biologiques et offrir des composés bioactifs. Parmi les barrières, on trouve la barrière de mucus, une distribution non spécifique,

des limitations de débit, des gradients de pression, une internalisation cellulaire et des pompes à efflux de médicaments. De plus, il est essentiel de mener des recherches *in vivo* approfondies pour évaluer l'état digestif ou systémique des systèmes colloïdaux contenant de la caséine et de la pectine et mettre en œuvre ces connaissances pour élaborer des systèmes d'administration plus intelligents et plus performants pour les nutraceutiques et les médicaments. En outre, il est crucial de procéder à des évaluations sensorielles pour évaluer l'acceptabilité des produits utilisant des systèmes colloïdaux caséine-pectine.

**Massoud Rezvanian & all [75]** ont attesté que Cette étude a conduit à la préparation réussie d'un hydrogel composite comprenant un mélange de SA et de PC chargé avec SIM et croisé avec CaCl<sub>2</sub> pour la première fois en tant que pansement. LCL a confirmé être le plus satisfaisant, avec des caractéristiques mécaniques améliorées. La capacité d'absorption des fluides a été démontrée par l'analyse thermique. Par ailleurs, la réticulation a renforcé la stabilité thermique. Des tests de cytotoxicité *in vitro* ont prouvé que cette formulation est efficace. Cependant, il est important de mener d'autres études *in vivo* pour évaluer l'effet du pansement développé sur la cicatrisation de la blessure.

**Philippe Cayot & all [76]** ont à illustré que Les deux gels créés présentent des différences marquées dans leur composition, ce qui a conduit à des gradients de concentration responsables de la migration des petits analytes. Le gel de pectine a subi un gonflement dû au transfert de molécules d'eau de la laiterie vers ce gel. Ce phénomène a entraîné une migration des protons du gel de pectine vers le gel laitier, provoquant des modifications structurelles résultant de changements dans les interactions électrostatiques dus à la protonation des groupes fonctionnels. Après un stockage de plusieurs jours, un équilibre a été atteint avec un pH moyen de 4,1 dans les deux gels. Ces modifications de composition sont susceptibles d'affecter la structure alimentaire, entraînant des changements dans les transferts d'autres analytes. Par exemple, le transfert de colorants dépendait de leur charge : dans le gel de pectine, la diffusivité des colorants chargés négativement était la plus faible. Les colorants chargés peuvent interagir avec les constituants de la pectine, tandis que dans le gel laitier, la migration des colorants était influencée par des interactions hydrophobes et électrostatiques avec les composants du gel, tels que les protéines et les graisses. Pour mieux comprendre l'influence des transferts d'analytes sur la structure des matrices, il est nécessaire d'étudier leur évolution à la fois au niveau microscopique et macroscopique (comportement rhéologique) en fonction du temps de stockage. De plus, les transferts de petits analytes entre les différentes phases doivent être pris en compte en utilisant des approches telles que la théorie de Maxwell Stefan ou la méthode de

la thermodynamique irréversible. Ces perspectives permettraient une meilleure compréhension de l'évolution des aliments multiphasiques pendant le stockage, ce qui pourrait conduire à des modèles de reformulation visant à limiter les transferts entre les phases et à maintenir la qualité des aliments jusqu'à la date limite d'utilisation

# Chapitre 2

## Matériels et méthodes

## **Chapitre 2 : Matériels et méthodes**

### **1. Introduction :**

Dans ce chapitre, nous commencerons par examiner le matériel, les composants et les méthodes utilisés pour caractériser la matière première de notre étude, la metformine.

Ensuite, nous détaillons le processus de transformation de la pectine hautement méthylée en pectine faiblement méthylée.

Par la suite, nous présentons le protocole de formulation d'un hydrogel à base d'une combinaison d'une pectine et caséine.

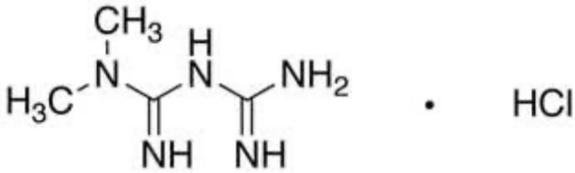
### **2. Matière première de la formulation :**

#### **2.1 Principe actif (la metformine)**

La metformine ( diméthyllbiguanide) est un médicament administré par voie orale utilisé pour abaisser les concentrations de glucose dans le sang chez les patients atteints de diabète sucré non insulino -dépendant (NIDDM)[77]. Il améliore la sensibilité à l'insuline et diminue ainsi la résistance à l'insuline qui est prévalente dans NIDDM. L'efficacité du contrôle glycémique obtenu avec la metformine est similaire à celle obtenue avec les sulfonyles, bien que leurs modes d'action diffèrent. La metformine peut être utilisée comme traitement initial ou comme médicament supplémentaire lorsque la sulfonyle seule est inadéquate.

Le tableau ci- dessus présente les caractéristiques physico-chimiques de la metformine

**Tableau 2.2** : les propriétés physico-chimiques de la metformine

<b>Formule chimique</b>	$C_4H_{12}ClN_5$
<b>Structure chimique</b>	
<b>Nom chimique</b>	<b>chlorhydrate de 1,1-diméthylbiguanide</b>
<b>Poids moléculaire</b>	<b>165,63 g/mol</b>
<b>Description ( couleur)</b>	<b>poudre cristalline blanche</b>
<b>Solubilité</b>	<b>Soluble dans l'eau et dans l'alcool . Insoluble dans l'ether et dans le chloroforme</b>

Le tableau ci-dessus présente les caractéristiques physico-chimiques des produit utilisés :

**Tableau 2.3** : Propriétés physico-chimiques des produit utilisés

## 2.2 Présentation des excipients :

	Propriétés chimique		Propriétés Physiques			
	Formule brute	Masse molaire	pH	Solubilité	T° fusion	T° ébullition
<b>Hydroxyde De Sodium</b>	NaOH	39.99 g/mol		Dans l'eau à 20°C : 1090 g/L	318°C	1390°C
<b>Eau</b>	H <sub>2</sub> O	18.01528 g/mol	(5.4-5.8)	25°C	0°C	0°C
<b>Ethanol</b>	C <sub>2</sub> H <sub>6</sub> O	46.068g/ml		Dans l'eau miscible à 25°C	-114°C	79°C
<b>Acide chloridrique</b>	HCl	36.46g/mol	pH<2		-30°C	48°C
<b>Phénolphtaléine</b>	C <sub>20</sub> H <sub>14</sub> O <sub>4</sub>	318.31 g/mol	8.2	Dans l'eau à 1.4 g/mol	260 °C	557.8°C
<b>Chlorure de calcium</b>	CaCl <sub>2</sub>	110,98 g/mol	8,5 Dans les solutions aqueuses à 35%	Dans l'eau à 20°C : 745 g.l <sup>-1</sup>	772 °C	1935°C

Les excipients qu'on a choisis sont la pectine et la caséine

### A. La pectine :

Elle se présente sous forme de fine poudre blanche à jaune clair. Son code est le E440. Il existe plusieurs sortes de pectine. Il y a des pectines hautement méthylée et des pectines faiblement méthylée comme la pectine amidée .

La pectine utilisée dans cette étude a été fourni par CEMSA Technical Département , d'un degré d'estérification de 62% (hautement méthylée)

### B. La caséine :

C'est une protéine, que l'on n'a pas encore réussi à séparer clairement, sans actions chimiques plus ou moins brutales, et qui pourrait éventuellement modifier la caséine en tout ou partie. Elle se présente sous forme de fine poudre jaune clair.

La caséine utilisée dans cette étude a été fourni par CLM complexe laitiers de Mitidja.  
Le tableau ci- dessus présente les caractéristiques physico-chimiques de la pectine et caséine :

**Tableau 2.4** : Les caractéristiques physico-chimiques de la pectine et caséine .

	Pectine	Caséine
Aspect	Poudre blanche à jaune clair	Poudre blanche
Solubilité	Dispersible dans l'eau froide et soluble totalement à 70°C Insoluble dans les huiles végétales et les solvants organiques et minérales	Soluble dans l'eau Soluble dans les solutions alcalines (ammoniaque, soude caustique ,carbonate de sodium)
pH	4.10-4.60	6.8 (du lait) à température ambiante

Le tableau ci- dessus présente le rôle de la pectine et caséine dans la formulation du gel :

**Tableau 2.5:** Les caractéristiques physico-chimiques de la pectine et la caséine

Excipients	Rôle dans la formulation
La pectine	Agent gélifiant
La caséine	Agent gélifiant

### 2.3 Matériels et équipements utilisés :

Les équipements utilisés dans notre partie pratique se trouvent au niveau du laboratoire de recherche de chimie physique des interfaces des matériaux appliqués à l'environnement de l'université de BLIDA .

Deux types d'équipement sont utilisés, les équipements de préparation et les équipements de contrôle :

#### A. Équipement de préparation :

Le tableau ci-dessous résume les différents équipements de la préparation :

**Tableau 2.5** : Les équipements de préparation utilisés.

Appareillage	Marque	Utilisation
Balance électronique	KERN ALS 220-4N	La pesé des matières premières
Agitateur magnétique	Lab. Tech	L'agitation des matières

<p><b>Petit matériel</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Bêchers</li> <li>- Ver de montre</li> <li>- Spatule</li> <li>- Seringue sous cutanée</li> <li>- Éprouvettes</li> <li>- Fioles jaugées</li> <li>- Micropipettes</li> <li>- Erlenmeyer</li> <li>- Barreau magnétique</li> <li>- Boîtes de pétri</li> </ul>	Pyrex	Contenir des produits Pesé Prélèvement des solides Homogénéisation
<b>Etuve</b>	MEMMERT	Séchage

### B. Équipement de contrôle :

Le tableau ci-dessous résume les différents équipements utilisés pour la caractérisation de la matière première ainsi que le produit fini :

**Tableau 2.6:** Les équipements de contrôle utilisé.

Appareillage	Marque	Utilisation
pH mètre	OHAUS	Mesure le pH
Spectrophotomètre UV	SHIMADZU, UV-VIS spectrophotomètre	L'analyse quantitative de produit
Dissolu-test	ERWEKA	Dissolution des billes

### **C. Caractérisation de matière première (metformine) :**

La caractérisation de la metformine a pour but de faire une comparaison entre cette metformine à l'état initial et celle à l'état final après la formulation.

### **D. La spectroscopie infrarouge à transformée de Fourier (FTIR) :**

La technique infrarouge est l'un des outils spectroscopiques les plus utilisés pour caractériser une molécule. Cette technique est utilisée pour obtenir les spectres d'absorption, d'émission, la photoconductivité ou la diffusion Raman dans l'infrarouge, d'un échantillon solide, liquide ou gazeux.

Elle permet de caractériser les liaisons entre atomes et leur mode de vibration. On peut ainsi faire l'analyse fonctionnelle d'une molécule en déterminant l'ensemble des groupements chimiques qui la constituent. [78]

Le spectro-mètre infrarouge utilisé pour la caractérisation de notre échantillon est le modèle JASCO FT/IR-4X.. Le domaine IR entre 4000 et 400  $\text{cm}^{-1}$  correspond au domaine d'énergie de vibrations des molécules.

L'étude comparative des spectres IR des produits de départ et de l'hydrogel, nous a permis de s'assurer de la présence effective de principe actif (metformine) dans l'hydrogel.

### **E. La spectroscopie UV-Visible :**

Il est constitué par un système optique, susceptible de fournir un rayonnement monochromatique dans la région 200-400 nm, et par un dispositif approprié à la mesure de l'absorbance. Il mesure l'intensité de la lumière (I) passant à travers un échantillon et la compare à l'intensité de la lumière avant ce passage ( $I_0$ ). Le rapport  $I/I_0$  est appelé transmittance, et est habituellement exprimé comme un pourcentage. [79]

L'absorbance, A, est exprimée à partir de la transmittance :  $A = -\log(T)$

En analyse qualitative, par comparaison de notre spectre obtenu avec un spectre de référence, la metformine a été solubilisée dans l'eau distillée, dans lequel on a préparé une concentration de 0.555mg/ml.

### **3. Protocol de modification du degré d'estérification de la pectine :**

La modification de la pectine hautement méthylée en pectine faiblement méthylée est réalisée selon le protocole donnée dans les étapes suivantes :

- Dans un bécher, mélanger X de pectine dans Y ml de NaOH, sous agitation jusqu'à la solubilité totale de pectine

- Ajouter Y ml d'éthanol au mélange précédent sous agitation pendant 30min
- Faire passer le mélange dans la centrifugation à fin de séparer la pectine au solvant pendant 10 min à 4000tr/min
- Faire un lavage avec l'éthanol jusqu'à l'élimination de NaOH
- Repasser le mélange dans la centrifugation .
- Sécher la quantité récupérée de la pectine modifiée

#### **4 . Protocol de détermination du degré d'estérification (DE) :**

##### **4.1 Principe :**

Le degré d'estérification est déterminé par la méthode de titrage. C'est un paramètre très important pour connaître la nature des pectines (hautement ou faiblement méthylée),

Donc on peut vérifier la diminution de degré d'estérification

##### **4.2 Mode opératoire :**

La méthode consiste à transférer Xg de la pectine, humidifiée par Yml d'éthanol. On prépare une solution mère , en ajoutant v ml d'eau distillée, puis on laisse agiter pendant deux heures jusqu'à la dissolution totale de la pectine.

Après dissolution, on prépare une solution fille diluée dix fois

Le mélange est titré par une solution de NaOH en présence de quelques gouttes de phénolphaléine. Lorsque la couleur de solution vire vers le rose, on arrête le titrage, et on note le V1 (volume initial).

Ensuite, on ajoute v ml de NaOH sous agitation . Ajouter l'HCl dans le bécher jusqu'à la disparition totale de la couleur rose. Faire un deuxième titrage avec du NaOH jusqu'à l'apparition d'une légère couleur rose. Ce volume de titrage est noté V2 (volume final),

Le Degré d'estérification est calculé par la formule suivante :

$$DE (\%) = \frac{V2}{(V2+V1)} * 100 \quad (2.1)$$

##### **5. Formulation du gel:**

La formulation de gel pectine/caséine est réalisé selon le protocole donnée dans les étapes suivantes :

- Dans un bécher, mélangez Xg de pectine dans un volume d'eau distillé sous agitation à température 60°C jusqu'au la solubilité complète de la pectine
- Ajouter Xg de la matière active (metformine) au mélange précédent
- Mélangez Xg de la caséine dans un volume d'eau distillé sous agitation jusqu'à la solubilité complète de la caséine.
- Versez lentement le mélange de la caséine dans la solution de pectine.
- Le mélange pectine /caséine est titré par une solution de CaCl<sub>2</sub> , jusqu'à la formation du gel.

On a fait une optimisation du Protocol de formulation de notre gel

## **5.1. caractérisation de l'hydrogel :**

### **5.1.1. Aspect d'hydrogel :**

On a mesuré le pH de notre hydrogel et voir son aspect .

### **5.1.2. Mesure du taux de gonflement :**

La capacité de gonflement a été déterminée en suivant le protocole suivant ; Un échantillon d'environ 0,2 g d'hydrogel séché a été immergé dans 50ml de pH 6.8 et pH 1.2 à température ambiante pendant une période de temps définie.

La dispersion de particules de gel gonflées a été soigneusement filtrée à travers un entonnoir Büchner pour réduire le temps de filtration puis ils ont été éponnés avec du papier filtre pour éliminer l'excès du liquide de la surface extérieure, ces échantillons filtrés ont été par la suite pesés.

Le taux de gonflement a été calculé à l'aide de l'équation suivante :

$$G(\%) = \frac{m_0 - m_t}{m_0} * 100$$

Avec :

**m<sub>0</sub>** : Masse initiale de gel à t=0 en g

**m<sub>t</sub>** : Masse des gel à chaque t en g

### **5.1.3. Analyse spectroscopique à transformée de Fourier (FTIR) :**

L'étude comparative des spectres IR des produits de départ et des l'hydrogel , nous a permis de s'assurer de la présence effective de l'agent actif dans l'hydrogel . Les spectres ont été

enregistrés avec un spectromètre de type JASCO FT/IR-4X . Les échantillons en poudre, ont été balayés par des rayons de longueur d'onde appartenant à la région 4000-400  $\text{cm}^{-1}$

#### **5.1.4. Caractérisation par Microscopie Electronique à Balayage (MEB)**

La caractérisation de la surface et de la morphologie de l'hydrogel à base de metformine a été effectuée par microscopie électronique à balayage .

La morphologie de surface d'une formulation d'hydrogel fournit des informations très utiles pour prédire le mécanisme de libération du médicament .

Les caractéristiques de l'hydrogel régulent également la dynamique de libération du médicament . La porosité du gel a un impact important sur la capacité de gonflement, qui à son tour affecte la libération du médicament via le processus de diffusion du médicament. Les pores interconnectés dans la matrice d'hydrogel facilitent le mouvement des molécules du milieu aqueux dans l'hydrogel, entraînant une augmentation du gonflement d'un hydrogel.

De plus , l'afflux et la sortie des molécules du milieu aqueux confèrent à l'hydrogel la capacité de ralentir la libération du médicament qui y est chargé . L'étendue de la réticulation contrôle la diffusion de l'eau et la libération du médicament à partir des formes posologiques d'hydrogel . [80]

#### **5.1.5. Analyse par spectroscopie UV :**

Le spectrophotomètre UV-Vis du type SHIMADZU UV-VIS, a été utilisé pour analyser quantitativement la metformine libérée , en se basant sur la loi de Beer-Lambert. Les spectres d'absorption du principe actif sont étudiés ainsi que les droites d'étalonnages dans le milieu considéré à la longueur d'onde du maximum d'absorption de metformine . L'analyse de metformine a été effectuée dans milieu gastrique pH1.2 et le milieu intestinal pH6.8 .

#### **5.1.6. Test de rhéologie :**

La rhéologie est la science de la déformation et de l'écoulement de la matière (Daubert et Foegeding, 1998). Le principe des tests de rhéologie est l'application d'une force sur le matériel à étudier et la mesure de sa déformation et/ou sa résistance. elle joue un rôle très important dans les procédés puisqu'elle fournit une caractérisation complète et précise la structure étudiée , aussi elle permet de suivre la stabilité . [81,82]

#### **5.1.7. Test de dissolution :**

##### **A. Protocole de préparation de la courbe d'étalonnage :**

Préparation du graphique standard : Un échantillon de médicament pur de metformine a été prélevé dans une fiole jaugée d'une capacité de 10 ml et le volume a été complété avec le tampon adéquat.

Préparation du graphique standard : Un échantillon de médicament pur de metformine a été prélevé dans une fiole jaugée d'une capacité de 10 ml et le volume a été complété avec le tampon adéquat.

La solution mère a été préparée en utilisant 10 mg/10 ml équivalent à 1000 µg/ml. A partir de 1000 µg/ml prendre 1 ml porté à 10 ml soit l'équivalent de 100 µg/ml. A partir de 100 µg/ml prendre 5 ml porté à 50 ml soit l'équivalent de 10 µg/ml. A partir de 10 µg/ml prendre 1 ml complété à 5 ml soit l'équivalent de 1 µg/ml. Ainsi, différentes concentrations de 2 µg/ml, 4 µg/ml, 6 µg/ml, 8 µg/ml, 10 µg/ml et 12 µg/ml ont été préparées et l'absorbance a été prise à 203 nm pour le tampon gastrique 1.2 et à 233 pour les tampons 4 et 6.8.

Le pourcentage de dissolution de la metformine a partir du gel a été calculé en utilisant la relation suivante :

$$\text{Le pourcentage de dissolution (\%)} = \frac{c}{c_0} * 100 \dots \dots \dots (2.3)$$

Sachant que :

$C_0$  : c'est la concentration initiale de l'échantillon,  $C_0=0.555$  mg/ml

### **B. Préparation des milieux de dissolution :**

pH=1.2 :

On prépare 250 ml d'eau distillée dans un récipient approprié, ensuite on ajoute 2.9g de chlorure de sodium à la solution , puis on ajoute 4.14 ml d' HCl (0.2M) à la solution. Par la suite on ajuste la solution au pH final désiré à l'aide de HCl ou de NaOH

Enfin on ajoute l'eau distillée jusqu'à ce que le volume soit de 1 L

pH=6,8 :

On Prépare 800 ml d'eau distillée dans un récipient approprié, ensuite on ajoute 13,124 g d'heptahydrate dibasique de phosphate de sodium à la solution, puis on ajoute 7,043 g de phosphate de sodium monobasique monohydrate à la solution.

Par la suite on ajuste la solution au pH final désiré à l'aide de HCl ou de NaOH

Enfin on ajoute l'eau distillée jusqu'à ce que le volume soit de 1 L.

### **C. Principe du test de dissolution :**

L'essai de dissolution de l'hydrogel de pectine contenant la metformine a été réalisé à l'aide d'un dissolu test à palettes tournantes de marque Urweka permettant une agitation continue du

milieu de dissolution et la dispersion de l'échantillon à analyser. Le gel est soumis à une agitation constante dans une cuve contenant 500 ml de milieu de dissolution (milieu gastrique 1.2), préparés au préalable et mis à une température de  $37 \pm 0.5^{\circ}\text{C}$ . La vitesse de rotation des palettes est fixée à 100 trs/min.

Chapitre 3 :  
Résultats et discussions

## Chapitre 3 : Résultats et discussions

### 1. Introduction :

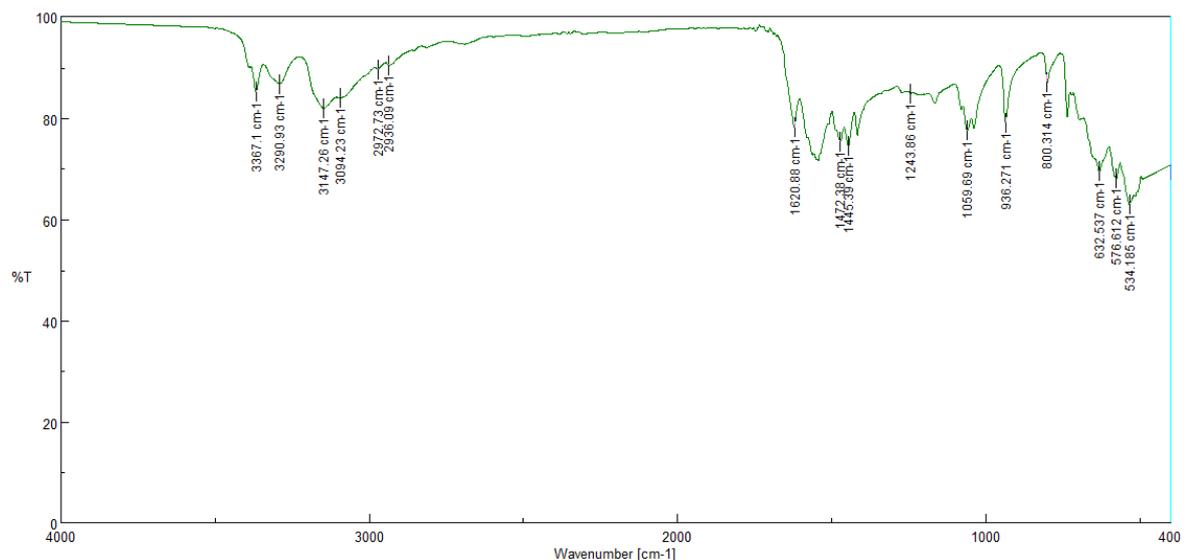
Dans le présent chapitre nous allons présenter les principaux résultats expérimentaux obtenus avec les interprétations. Ils seront structurés comme suit :

- Caractérisation de la matière première « Metformine ».
- Caractérisation des excipients pectine et caséine
- La caractérisation de gel
- Études de libération prolongée in vitro.

### 2. Caractérisation de la matière première :

#### 2.1 La spectroscopie infrarouge à transformée de Fourier (FTIR)

La figure ci dessous donne le spectre IR de la metformine.



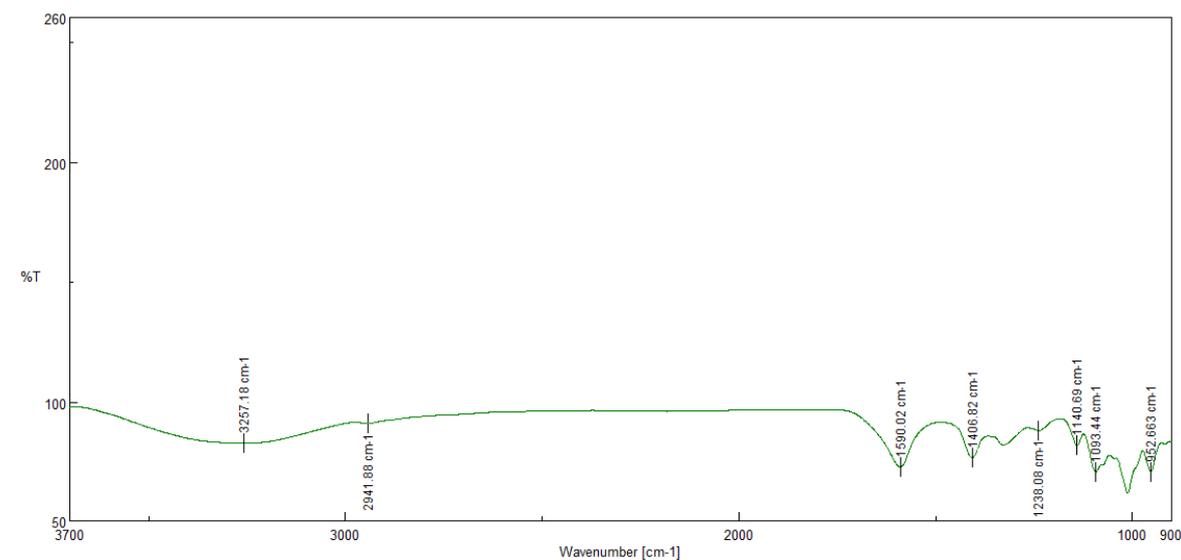
**Figure 3.1** : Le spectre IR de la metformine

Le spectre infrarouge typique de la metformine présente des bandes d'absorption dans la plage des longueurs d'onde de l'infrarouge moyen (4000 à 400 cm<sup>-1</sup>).

La première région correspond aux vibrations des liaisons N-H et NH<sub>2</sub> qui apparaissent dans 3094.26 et 3367.1 cm<sup>-1</sup>. Deux bandes d'absorption sont localisés à 2972.37 et 2939.09cm<sup>-1</sup> qui correspondent respectivement à la vibration des groupes CH<sub>3</sub> et CH<sub>2</sub>. Ces bandes apparaissent comme des pics fins. Une autre bande caractéristique apparait à 1620.9 cm<sup>-1</sup>

qui est associé à la vibration C=NH. On remarque aussi une région à  $1445.39\text{cm}^{-1}$  Jusqu'à  $1472.38\text{cm}^{-1}$ ; une deuxième région à  $534.185\text{cm}^{-1}$  jusqu'à  $936.271\text{cm}^{-1}$  qui sont attribuées à la déformation de la liaison C-H des groupes méthyle. La bande d'absorption qui apparaît à  $1243.86\text{cm}^{-1}$  est due aux vibrations des groupes C-N-C et C-C-N dans la molécule alors que la bande à  $1059.69\text{cm}^{-1}$  est due à liaison C-N.

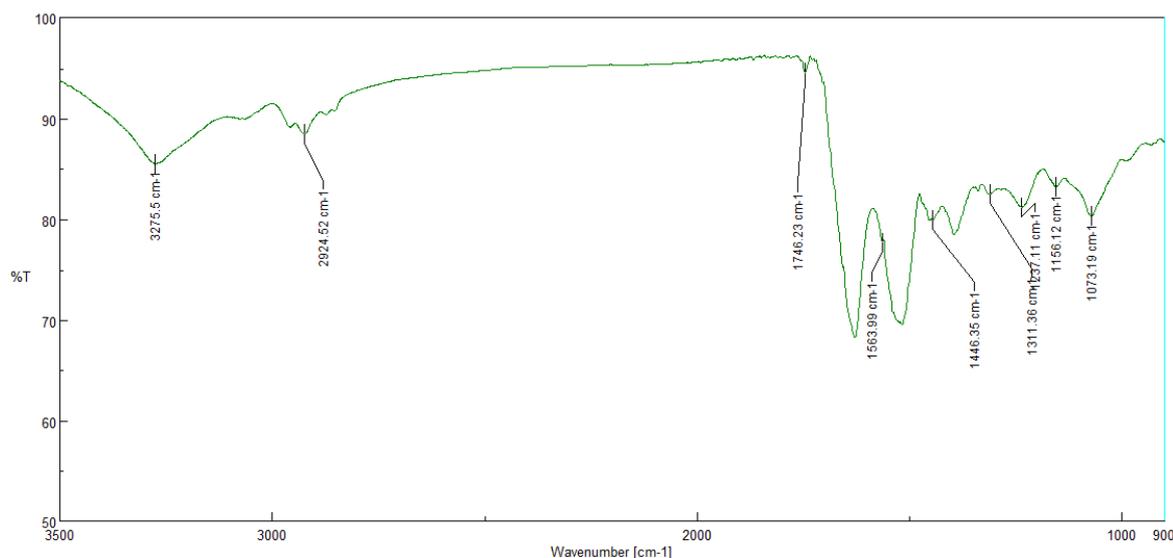
## 2.2 Caractérisation des excipients :



**Figure 3.3** : spectre IR de la pectine

Le spectre infrarouge typique de la pectine présente des bandes d'absorption dans la plage des longueurs d'onde de l'infrarouge moyen ( $4000$  à  $400\text{cm}^{-1}$ ).

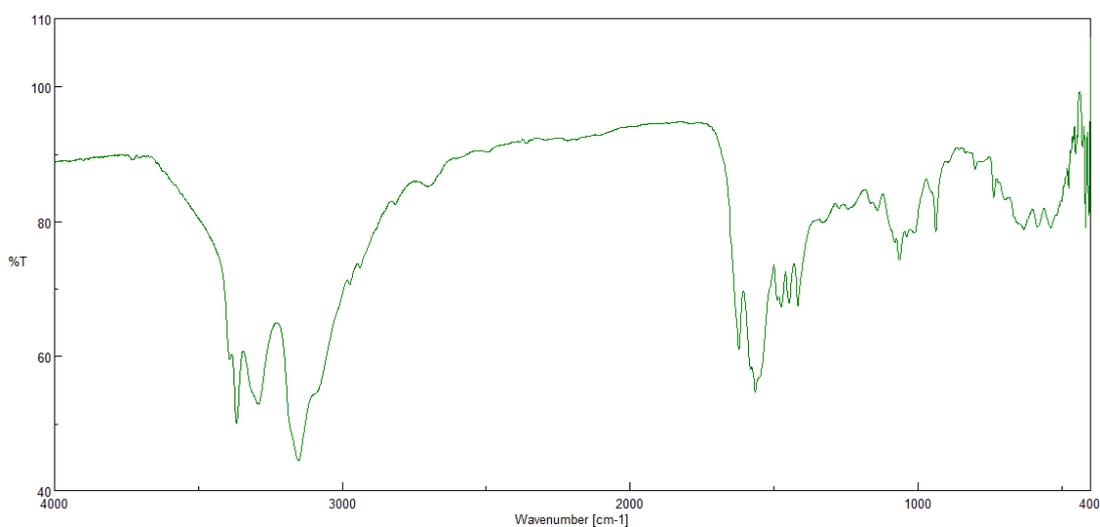
Il fait apparaître la bande d'adsorption à  $3257.18\text{cm}^{-1}$  qui est attribuée à la vibration de OH. Une bande à  $2941.88\text{cm}^{-1}$  correspond à la vibration d'élongation de la liaison C-H, les bandes entre  $1986.85$  -  $1590.02\text{cm}^{-1}$  correspondent au groupement carboxylique. La bande à  $1406.82\text{cm}^{-1}$  est associée à la vibration de  $\text{COO}^-$ . Et une bande entre  $1238.08\text{cm}^{-1}$  –  $1327.75\text{cm}^{-1}$  représentent le groupement carbonyle.



**Figure 3.4** : spectre IR de la Caséine

Le spectre infrarouge typique de la caséine présente des bandes d'adsorption dans la plage des longueurs d'onde de l'infrarouge moyen (  $4000\text{ cm}^{-1}$  à  $400\text{ cm}^{-1}$  ).

D'abord, il existe une présence d'un pic de COOH à  $3275,5\text{ cm}^{-1}$ . En outre, la caséine crée des groupes par agrégation d'acides aminés ce qui entraîne la formation de domaines hydrophiles et hydrophobe. La caséine est caractérisée par des bandes temporaires à  $2924,52\text{ cm}^{-1}$  de CH<sub>2</sub> groupe, c'est à dire une liaison symétrique est asymétrique. D'autres par, la présence de liaison d'hydrogène fort à  $1746,23\text{ cm}^{-1}$ . Enfin, un pic à  $1628,59\text{ cm}^{-1}$  de la zone d'étirement de l'amide NHCO.



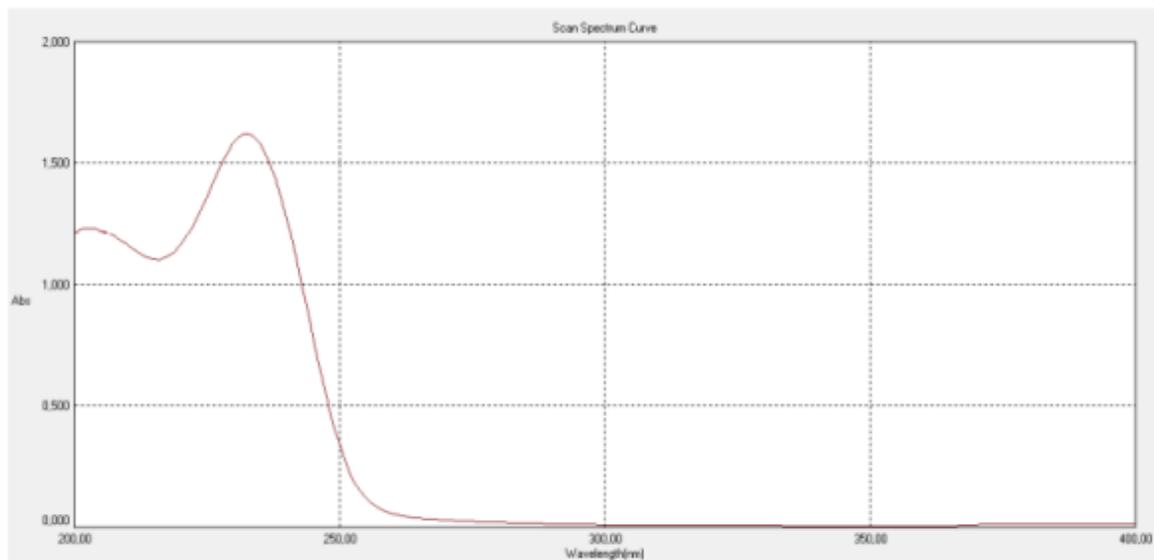
**Figure 3.5** : Spectre IR de l'hydrogel

Notre formulation a été séchée et broyée puis analysée par l'infrarouge. Le spectre obtenu présente tous les groupements fonctionnels de notre principe actif (Metformine) et excipients (la pectine et la caséine)

### 2.3. La spectroscopie UV-Visible :

Afin de déterminer la longueur d'onde d'absorption maximale de la metformine dissoute dans l'eau distillée, un balayage dans le domaine situé entre 200 et 400 nm a été réalisé.

La figure ci-dessous illustre le spectre obtenu



**Figure 3.6 :** Spectre UV de la metformine

La Figure 3.6 montre le spectre d'absorption UV-Vis de la metformine dans l'eau distillée. On observe dans ce spectre une bande d'absorption maximale située à  $\lambda_{\text{max}} = 233 \text{ nm}$ , cette longueur d'onde est similaire à celle mentionnée dans la bibliographie.

Dans ce cas, on peut utiliser l'UV-Vis comme outil de caractérisation qualitative de notre substance active.

### 3. Caractérisation du gel :

#### 3.1. Aspect de gel :

Notre produit obtenu est sous forme liquide gélifié sans odeur et il est bien homogénéisé, avec une couleur blanche .



**Figure 3.7 :** Aspect de l'hydrogel

Le pH de notre gel est mesuré : **6.89** .

### **3.3. Mesure du taux de gonflement :**

Les résultats sont présentés dans le tableau suivant

**Tableau 3.1 :** Les résultats de test de gonflement

Temps	1h	2h	21h	24h
pH=1,2	0 %	17 %	34 %	0 %
pH=6,8	78 %	74 %	61,5%	38 %

Toutes les formulations d'hydrogel présentaient des changements de gonflement dépendants du pH, c'est-à-dire le pourcentage de gonflement élevé des hydrogel à pH 6,8 et le faible pourcentage de gonflement à pH 1,2.

On peut conclure que notre gel a certaine porosité qui favorise le rétention d'eau .

### **3.4.. Caractérisation par microscopie électronique à balayage (MEB) :**

Nous pouvons observer, une morphologie poreuse de nos hydrogels avec une distribution de taille des pores allant de quelques micromètres.

Aussi , nous pouvons néanmoins voir que les polymères ont été bien mélangé ( la pectine et la caséine) , ce qui confirme la bonne dispersion de ces derniers dans la structure du réseau.

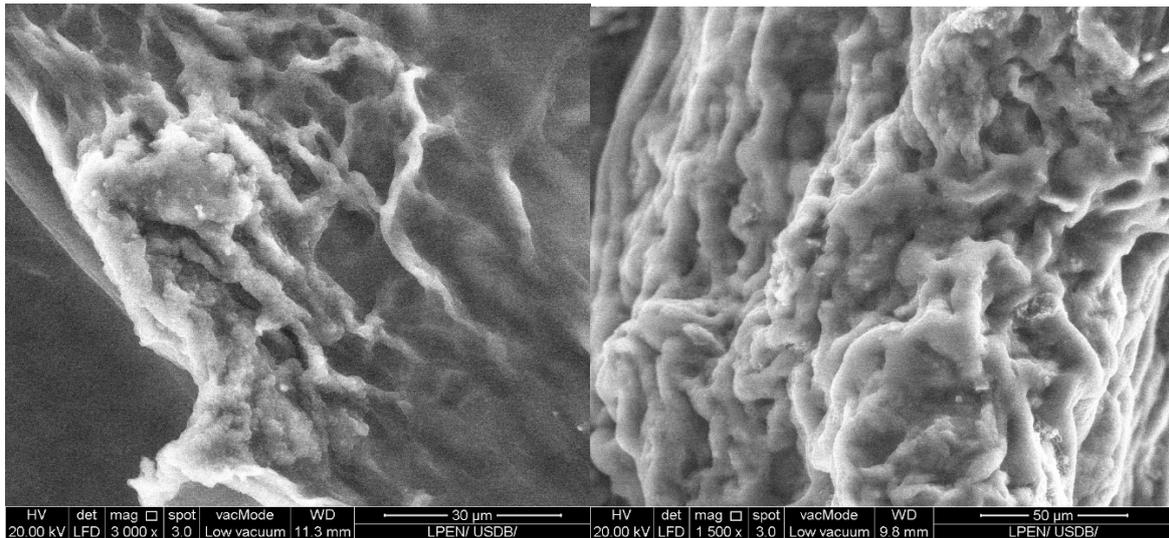


Figure 3.9: Observation du l'hydrogel par microscopie électronique à balayage .

### 3.5. Test de rhéologie :

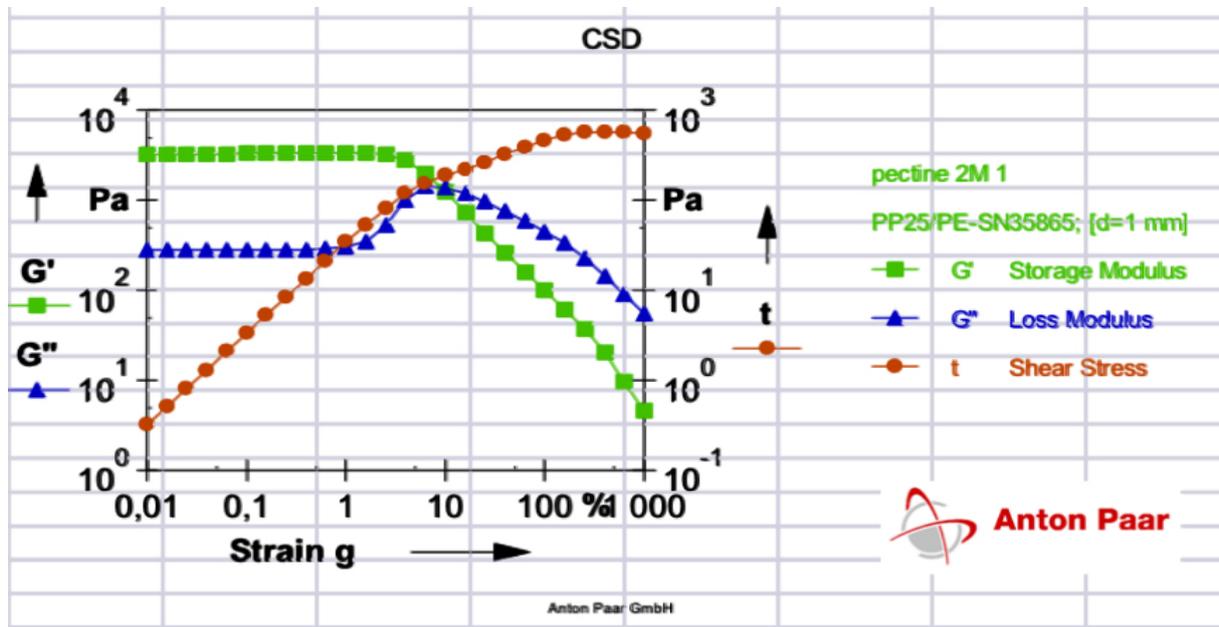
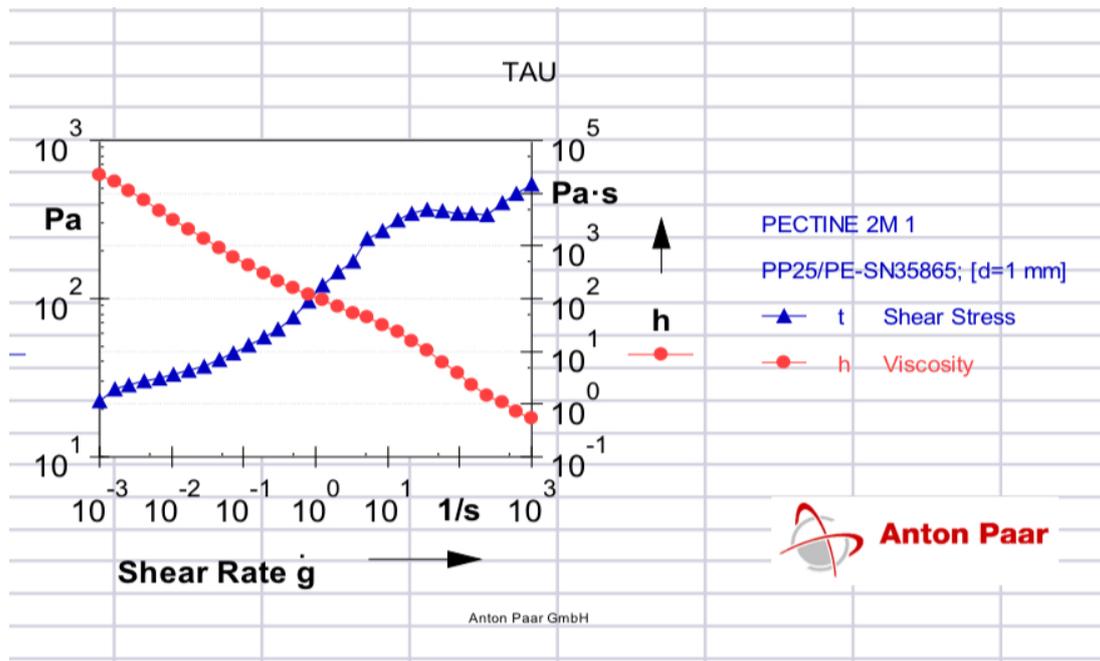


Figure 3.10 : Les modules viscoélastique et la contrainte en fonction de déformation

La figure 3.10 : Représente les deux modules de conservation  $G'$  et de perte  $G''$ , et la contrainte en fonction de déformation, où on observe que  $G'$  est supérieur à  $G''$  ce qui indique un comportement d'un solide viscoélastique jusqu'à atteindre le point d'intersection de deux

courbes c'est le point de gel  $G'=G''$  à partir du quel les modules s'inversent indiquant une prédominance liquide.

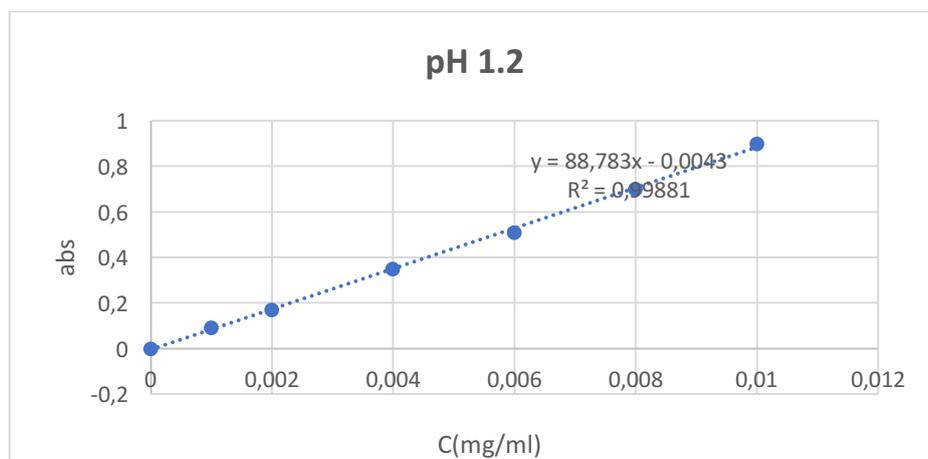


**Figure 3.11** : Variation de la contrainte et viscosité en fonction du vitesse de cisaillement .

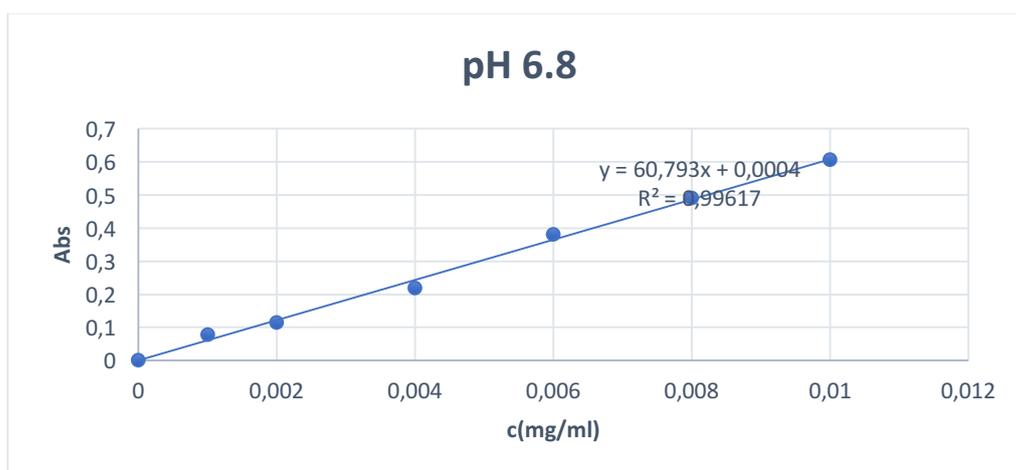
La figure montre qu'un dessous d'un certain taux de cisaillement , le gel s'écoule de façon newtonien (avec une viscosité très élevée) , au-delà d'une contrainte (plus ) le gel se fracture de façon irréversible , le gel se comporte comme fluide rhéofluidifiant ( diminution de viscosité, avec une augmentation de taux de cisaillement.

### 3.6. Test de dissolution :

Les courbes standard de deux milieux sont indiqués sur les figures ci-dessous :



**Figure3.13** : la courbe d'étalonnage de la metformine dans le milieu pH1.2



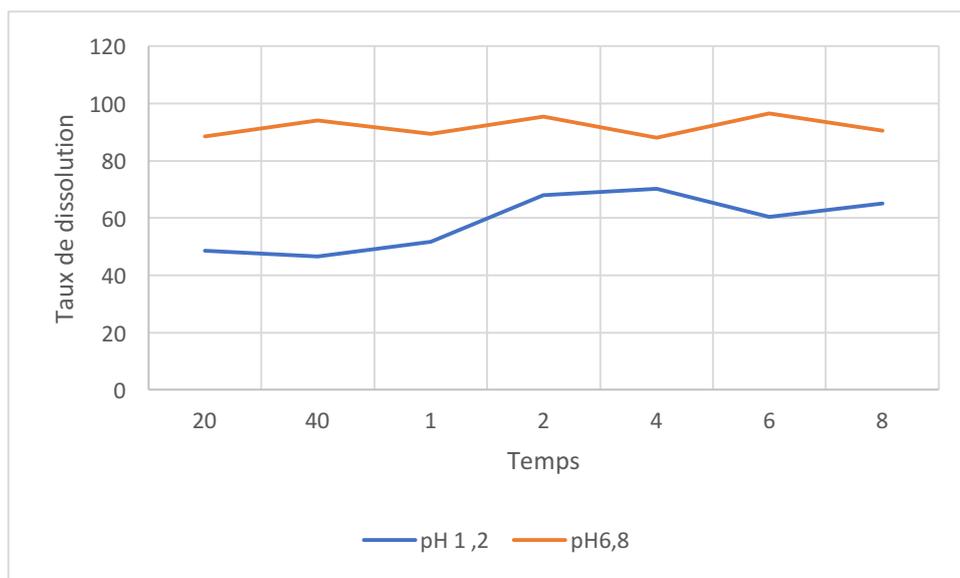
**Figure 3.14 :** la courbe d'étalonnage de la metformine dans le milieu pH6.8

### 3.6.1 Calcul des pourcentages de dissolution :

Les valeurs des concentrations des échantillons collectés à différents intervalles de temps et analysés par UV-Visible ont été calculées en utilisant l'équation  $y = 88.730x - 0.0043$  pour le milieu pH1.2 et une deuxième équation  $y = 60.793x + 0.0004$  pour le milieu pH6.8 à partir de leurs absorbances.

**Le tableau 3.2 :** regroupe les pourcentages de dissolution de l'échantillon en fonction du temps.

Temps	Taux de dissolution	
	(pH1.2) %	(pH6.8) %
<b>20min</b>	<b>48.5</b>	<b>88.41</b>
<b>40min</b>	<b>46.6</b>	<b>94</b>
<b>60min</b>	<b>51.6</b>	<b>89.3</b>
<b>120min</b>	<b>67.91</b>	<b>95.37</b>
<b>240min</b>	<b>70.14</b>	<b>87.96</b>
<b>360min</b>	<b>60.30</b>	<b>96.56</b>
<b>480min</b>	<b>65</b>	<b>90.48</b>



**Figure 3.15 :** Profils de dissolution de la metformine dans les deux milieux (pH1.2 et PH6.8)

### 3.6.2 Discussion de résultats :

La libération du médicament dépendait fortement de la capacité de gonflement des hydrogels, qui à son tour dépendait du pH du milieu de dissolution. Les hydrogels ont montré une capacité de gonflement élevée à pH 6,8 et ont donné une libération maximale du médicament . tandis qu'ils ont montré une faible capacité de gonflement à pH 1,2 et il a aussi fourni une bonne libération a PH 1,2.

Les résultats de la dissolution de l'hydrogel à base de metformine dans un milieu à pH 1,2 montrent une libération initiale rapide du médicament, atteignant 48,53 % en 20 minutes. Cependant, à 40 minutes, une légère diminution est observée avec un taux de libération de 46,60 %. La libération augmente de nouveau à 51,57 % à 60 minutes, puis continue à progresser, atteignant 67,91 % à 120 minutes et 70,14 % à 240 minutes. Une baisse notable est observée à 360 minutes avec une libération de 60,30 %, suivie d'une légère augmentation à 65,07 % à 480 minutes. Ces fluctuations suggèrent une libération initiale rapide suivie d'une phase de libération plus contrôlée et d'éventuelles interactions complexes entre la metformine et l'hydrogel dans des conditions acides.

Les résultats de la dissolution de l'hydrogel à base de metformine dans un milieu à pH 6,8 montrent une libération initiale très rapide, atteignant 88,41 % en 20 minutes, et augmentant à

94,04 % en 40 minutes. À 60 minutes, une légère diminution est observée avec 89,30 %, suivie d'une augmentation à 95,37 % à 120 minutes. À 240 minutes, la libération diminue légèrement à 87,96 %, puis remonte à 96,56 % à 360 minutes, avant de redescendre à 90,48 % à 480 minutes.

En comparaison, la libération de metformine dans le milieu pH 6,8 est globalement plus rapide et plus élevée que dans le milieu pH 1,2. À pH 6,8, le pourcentage de libération dépasse 88 % dès les 20 premières minutes et reste relativement élevé tout au long de l'expérimentation, tandis qu'à pH 1,2, la libération est plus progressive, atteignant seulement 70,14 % à 240 minutes et fluctuante par la suite. Ces différences peuvent être attribuées à la stabilité et à la solubilité de l'hydrogel et de la metformine dans des environnements à pH différents, suggérant que le milieu neutre (pH 6,8) favorise une libération plus rapide et plus complète de la metformine par rapport au milieu acide (pH 1,2).

# CONCLUSION

## **Conclusion :**

Du point de vue industriel, la libération prolongée présente plusieurs avantages clés. Elle permet de réduire la fréquence d'administration des médicaments, l'innovation ; l'amélioration de la sécurité et l'efficacité des médicaments,

Ce travail nous a permis de mettre en avant l'objectif principal que nous nous sommes fixées, celui d'étudier l'effet des biopolymères sur la libération prolongée de la metformine dans formulation de l'hydrogel . en réalisant une série de contrôles technologique est bio pharmaceutique

Nous avons fait un criblage de trois différentes concentrations : On a réalisé des essais de libération in-vitro dans le milieu gastrique a 1,2 est dans le milieu intestinal a 6,8

Les résultats obtenus au terme de notre travail, sont résumés comme suit:

- Par spectroscopie UV , la nature de notre matière a été confirmée . L'absorption maximale dans le milieu 1,2 a été détectée à 203 nm est dans pH6,8 à 233 nm
- La spectroscopie IR , a montré, et par comparaison l'existence des bandes caractéristiques de PA ( metformine) et excipients ( pectine, caséine ) , dans le spectre IR de notre gel
- Le taux de gonflement, on a réalisé que dans le milieu pH=6,8 et pH =1,2
- MEB, on a constaté des bonnes résultats au niveau de morphologie, porosité et la bonne dispersion des biopolymère
- pH, on a obtenus un pH 6,8 neutre
- Les résultats de la dissolution de l'hydrogel montrent que la libération de metformine dans le milieu pH 6,8 est globalement plus rapide et plus élevée que dans le milieu pH 1,2. À pH 6,8, le pourcentage de libération dépasse 88 % dès les 20 premières minutes et reste relativement élevé tout au long de l'expérimentation, tandis qu'à pH 1,2, la libération est plus progressive, atteignant seulement 70,14 % à 240 minutes et fluctuante par la suite.

A fin d'améliorer ce travail , on peut donner quelques perspectives :

- Ajouter un agent de libération prolongée .
- Utilisation des plans d'expérience pour déterminer les proportions des différents composés de la formulation et trouver la composition optimale.
- Déterminer le taux d'encapsulation de metformine par HPLC.

Ce travail est loin d'être achevé, au contraire, il ouvre la voie pour un axe très passionnant, il serait intéressant de s'orienter vers d'autres perspectives

Enfin, aboutir à une forme galénique pratique et à libération prolongée serait fort intéressant pour les patients malades, et pourrait enrichir les médicaments à usage gériatrique surtout de son caractère naturel et comestible

## Référence

- [1] 11e Édition de la Pharmacopée Européenne .
- [2] 11e Édition de la Pharmacopée Européenne .
- [3] A. Le HIR, J.-C. CHAUMEIL, and D. BROSSARD, Biodisponibilité des formes orales, in Pharmacie galénique: Bonne pratique de fabrication des médicaments. 2009, MASSON: PARIS. p. 275-288
- [4] UCHIZONO, J.A., Application of Pharmacokinetics and Pharmacodynamics in the design of Controlled Delivery Systems, in Design of Controlled Release Drug Delivery Systems 2006, Mc Graw Hill. p. 1-39.
- [5] CAPAN, Y., Les formes pharmaceutiques orales solides à libération programmée, in Sci. Techn. Pharm. 1984, Vigot(Editions): Paris. p. 43-47.
- [6] Shargel, L. and B.C. Yu Andrew, Biopharmaceutics, in Encyclopedia of Pharmaceutical Technology, Third Edition. p. 208-227.
- [7] jeon-François Goossens, évaluation du pH à l'intérieur de mini-granules enrobées par spectrométries de fluorescence, 18, 10 décembre 2013
- [8] PHARMACOPEE EUROPEENNE 6ème édition, DEQM, Editor. 2010, Conseil de l'Europe (Strasbourg).
- [9] A. Le HIR, J.-C. CHAUMEIL, and D. BROSSARD, Biodisponibilité des formes orales, in Pharmacie galénique: Bonne pratique de fabrication des médicaments. 2009, MASSON: PARIS. p. 275-288
- [10] UCHIZONO, J.A., Application of Pharmacokinetics and Pharmacodynamics in the design of Controlled Delivery Systems, in Design of Controlled Release Drug Delivery Systems 2006, Mc Graw Hill. p. 1-39.
- [11] Raphael M. Ottenbrite., 2005. "Controlled-release Technology" in EPSE 2nd ed., Suppl. Vol., Virginia Commonwealth University. pp. 164–186.
- [12] Mayer, P. R., 1997. Control. Drug Delivery, 589.
- [13] Iskandar Moussa., 1998. Diffusion dans les Matrices Hydrophiles à Base d'Amylose Réticulé: Caractérisation et Application à la Libération Contrôlée de Médicaments. Thèse de doctorat, Université de Montréal.
- [14] Amsden and M. F. A. Goosen B. G., 1995. AICHE J. 41, 1972.
- [15] Langer R. et Peppas N.A., 1981. Present and future applications of biomaterials in controlled drug delivery systems. Biomaterials 2: 201-214.

- [16] 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.
- [17] G. WIEGAND, J.T., An exponential expression for in vitro release from sustained release preparations., in Drugs standarts. 1959.715.
- [18] P. Buri, Définition et classification des systèmes matriciels., in S. T. P. PHARMA. 1987. p. 193- 199.
- [19] Sriamornsak, P., et al., Swelling and erosion of pectin matrix tablets and their impact on drug release behavior. European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics, 2007. 67(1): p. 211- 219
- [20] DJ. CAMPBELL, J.T., Determination of drug release from gradual release preparations., in Drugs standarts. 1958.
- [21] HIGUCHI, T., Mechanisme of sustained-action medication; theoretical analysis of rate of release of solid drugs dispersed in solid matrices Journal pharmaceutical science 1963. 52: p. 1145
53. BROSSARD, D.L.D.Y.e.C., Matrices à action prolongée in R Science et techniques Pharmaceutiques. 1976. p. 341-345.
- [22]. J. LAZARUS, J.C., Mechanisme of sustained-action medication; theoretical analysis of rate of release of solid drugs dispersed in solid matrices Journal pharmaceutical science 1961. 50: p. 715.
- [23] S. R. PARAKH, A. V. GOTHOSKAR, and M. T. KARAD, A novel method for the study of water absorption rates by swellable matrices, in Pharmaceutical Technology. 2003. p. 40-48
- [24] BURI, P., Emploi des Polymères Pour la Fabrication des Matrices Hydrophiles et insolubles 1981: GENEVE. p. 1-30.
- [25] BROSSARD, D.L.D.Y.e.C., Matrices à action prolongée in R Science et techniques Pharmaceutiques. 1976. p. 341-345.
- [26] pratique galénique , François PILLONb Hélène GÉNIAUXc
- [27] N. G. DAS and S.K. DAS, Controlled-release of oral dosage forms, in Pharmtech. 2003. p. 10- 16.
- [28] USP30NF25 U.S.P. Convention, Editor. 2007.

- [29] Chattaraj, S.C. and S.K. Das, Effect of Formulation Variables on Dissolution Profile of Diclofenac Sodium from Ethyl- and Hydroxypropylmethyl Cellulose Tablets. *Drug Development and Industrial Pharmacy*, 1996. 22(7): p. 555-559.
- [30] OUALD ALI MOHAMED ACHRAF NOM & Prénom : BENKHADRA ABDELKARIM, Biopolymères et protection contre la corrosion , Projet de Fin d'Etudes , Royaume du Maroc Université Abdelmalek Essaâdi, pp2-3
- [31] Mahé joaquim, << la pectine application d'un polymère biodégradable dans le domaine de la santé >>. Thèse de doctorat en pharmacie , université d'angers .(2018
- [32,33] Melle Président : M BOUDRAA Ibtissem, Etude comparative entre deux méthodes d'extraction de la pectine de l'écorce de deux variétés d'orange (Thomson et Sanguine
- [34] M BOUDRAA Ibtissem .< Etude comparative entre deux méthodes d'extraction de la pectine de l'écorce de deux variétés d'orange (Thomson et Sanguine) . Université Mohamed Seddik Benyahia-Jijel 2016
- [35] M. Beau. LA CASÉINE ET LA PRÉSURE. *Le Lait*, 1941, 21 (204\_205\_206), pp.113-137. fihal00927845
- [36] A.O. Elzoghby et al. <Casein-based formulations as promising controlled release drug delivery systems< *Journal of Controlled Release* 153 (2011) 206–216
- [37] Ghosh, A. K., & Bandyopadhyay, P. (2012). Polysaccharide-protein interactions and their relevance in food colloids. *The Complex World of Polysaccharides*. IntechOpen Limited 395–408.
- [38] Y. Li, J. Rodrigues, H. Tomás. *Chem. Soc. Rev.* 2012, 41, 2193-2221
- [39] D. A. Gyles, L. D. Castro, J. O. C. Silva Jr, R. M. R. Costa. *Eur. Polym. J.* 2017, 88, 373-392.
- [40] D. A. Gyles, L. D. Castro, J. O. C. Silva Jr, R. M. R. Costa. *Eur. Polym. J.* 2017, 88, 373-392.
- [41] E. M. Ahmed. *J. Adv. Research.* 2015, 6, 105-121.
- [42] M. E. Parente, A. A. Ochoa, G. Ares, F. Russo, A. Jiménez-Kairuz. *Int. J. Cosmet. Sci.* 2015, 37, 511-518
- [43] F. Zhao, D. Yao, R. Guo, L. Deng, A. Dong, J. Zhang. *Nanomaterials.* 2015, 5, 2054- 2130.
- [44] I. M. El-Sherbiny, M. H. Yacoub. *Glob. Cardiol. Sci. Pract.* 2013, 3, 316-342.
- [45] A. Sivashanmugam, R. A. Kumar, M. V. Priva, R. Jayakumar. *Eur. Polym. J.* 2015, 72, 543-565. CHAPITRE I : ETUDE BIBLIOGRAPHIQUE 62
- [46] Y. Li, J. Rodrigues, H. Tomás. *Chem. Soc. Rev.* 2012, 41, 2193-2221

- [47]D. A. Gyles, L. D. Castro, J. O. C. Silva Jr, R. M. R. Costa. *Eur. Polym. J.* 2017, 88, 373-392.
- [48]D. A. Gyles, L. D. Castro, J. O. C. Silva Jr, R. M. R. Costa. *Eur. Polym. J.* 2017, 88, 373-392
- [49] E. M. Ahmed. *J. Adv. Research.* 2015, 6, 105-121.
- [50] M. E. Parente, A. A. Ochoa, G. Ares, F. Russo, A. Jiménez-Kairuz. *Int. J. Cosmet. Sci.* 2015, 37, 511-518
- [51] ] F. Zhao, D. Yao, R. Guo, L. Deng, A. Dong, J. Zhang. *Nanomaterials.* 2015, 5, 2054-2130.
- [52] I. M. El-Sherbiny, M. H. Yacoub. *Glob. Cardiol. Sci. Pract.* 2013, 3, 316-342.
- [53]A. Sivashanmugam, R. A. Kumar, M. V. Priva, R. Jayakumar. *Eur. Polym. J.* 2015, 72, 543-565. CHAPITRE I : ETUDE BIBLIOGRAPHIQUE 62
- [54]P. J. S. King, A. Saiani, E. V. Bichenkova, A. F. Miller. *Chem. Commun.* 2016, 52, 6697-6700.
- [55]A. Mateescu, Y. Wang, J. Dostalek, U. Jonas. *Membranes.* 2012, 2, 40-69
- [56] J. Li, D. J. Mooney. *Nat. Rev. Mat.* 2016, 1, 16071.
- [57]M. McKenzie, D. Betts, A. Suh, K. Bui, L. D. Kim, H. Cho. *Molecules.* 2015, 20, 20397-20408.
- [58]K. J. De France, T. Hoare, E. D. Cranston. *Chem. Mater.* 2017, 29, 4609-4631
- [59]K. Pal, A.K. Banthia, D.K. Majumdar. *Designed monomers and polymers.* 2009, 12, 197-220.
- [60]M.E. Byrne, K. Park, N.A. Peppas. *Advanced Drug Delivery Reviews.* 2002, 54, 149–16.
- [61]N.A. Peppas, P. Bures, W. Leobandung, H. Ichikawa. *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics*, 2000, 50, 27–46.
- [62]H. Omidian, K. Park, Introduction to hydrogels, în R.M. Ottenbrite, K. Park, T. Okano. *Biomedical applications of hydrogels Handbook*, Springer Science+Business Media, New York, USA, 2010, ISBN 978-1-4419-5918-8, 1–15.
- [63] S. A. Chvatal, Y. T. Kim, A. M. Bratt-Leal, H. Lee, R. V. Bellamkonda. *Biomaterials.* 2008, 29, 1967-1975.
- [64]Y. C. Chiu, S. Kocagöz, J. C. Larson, E. M. Brey. *PLoS One.* 2013, 8, e60728
- [65]E. Jain, L. Hill, E. Canning, S. A. Sell, S. P. Zustiak. *J. Mater. Chem. B.* 2017, 5, 2679-2691.
- [66,67] . M. Anderson, J. J. Langone. *J. Control. Release.* 1999, 57, 107-113.
- [68,69] K. Smetana. *Biomaterials.* 1993, 14, 1046-1050.

- [70] A. M. Lowman, N. A. Peppas. *J. Biomater. Sci. Polym. Ed.* 1999, 10, 999-1009.
- [71] N. Annabi, J. W. Nichol, X. Zhong, C. Ji, S. Koshy, A. Khademhosseini, F. Dehghani. *Tissue. Eng. Part B. Rev.* 2010, 16, 371-383
- [72] Lara Matia-Merino & all , *Food Hydrocolloids* 18 (2004) 271–281, 280
- [73] Kang Liu & all , *Food Research International* 147 (2021) 110542 , 13 .
- [74] Li Liang & all , *Trends in Food Science & Technology* 97 (2020) 391–403 ,400.
- [75] Masoud Rezvanian & all , *International Journal of Biological Macromolecules* 97 (2017) 131–140 , 139.
- [76] Philippe Cayot & all , *Food Hydrocolloids* 21 (2007) 287-296, 295
- [77] Bailey CJ. Biguanides and NIDDM. *Diabetes Care* 1992;15;755-72
- [78] [79] [80] ASSAS.N , thèse de doctorat , 'Elaboration et caractérisation des microparticules chargés de PA pour optimisation des transferts de matière ' .
- [81] C.L.A. Berli and D. Quemada. Rheological modeling of microgel suspensions involving solid-liquid transition. *Langmuir*, 16 :7968–7974, 2000
- [82 ] Guy Couarraze, Jean-Louis Grossiord, *Initiation à la rhéologie*. 3ème édition.

