

**1République Algérienne Démocratique et Populaire**  
**Ministère de l'Enseignement Supérieur et de la Recherche scientifique**

**UNIVERSITE BLIDA 1**

**Faculté des sciences technologiques**

Département de Génie des procédés



**MEMOIRE DE MASTER ACADEMIQUE**

EN Génie Des Procédés

Spécialité : Génie Des polymères

**Microencapsulation d'un principe actif par complexation  
polyélectrolytique de deux biopolymères**

**Par**

**HADJADJ KHADIDJA**

**AMRANE HADJER Eps Saidi**

Devant le jury

A. Hadj Sadouk

Professeur

Promoteur

F. Guerrak

Doctorante

Co-Promoteur

Promo: 2019 \_ 2020

## Résumé :

Ce travail porte sur l'étude de la microencapsulation d'un PA par deux biopolymères afin de le protéger contre les milieux qui le fait dissocier rapidement et éliminer son effet sur la place souhaiter, la complexication de deux biopolymères de charge différente donne une certaine protection pour le principe actif. Les biopolymères alginate de sodium et la gomme de guar sont bien choisis pour cette complexication.

## Abstract :

This work focuses on the study of the microencapsulation of a PA by two biopolymers in order to protect it from the environments that causes it to dissociate quickly and eliminate its effect on the place wish, the complexication of two biopolymers of different load gives some protection for the active ingredient. Sodium alginate biopolymers and guar gum are well chosen for this complexation.

## ملخص :

يركز هذا العمل على دراسة الكبسلة الدقيقة لمضادات الاكسدة عن طريق الجيلات الأيونية مع مركبات الإلكتروليت المتعددة ، وهو يعتمد على قدرة الإلكتروليتات المتعددة على الارتباط المتشابك بالتفاعلات الكهروستاتيكية في وجود مضادات لتشكيل الهلاميات المائية الجسيمات الدقيقة القائمة على البوليمرات الحيوية القابلة للتحلل من الشحنات الأيونية والكاتيونية المعاكسة. البوليمرات المستخدمة هي عديد السكاريد ممثلة في ألجينات الصوديوم و صمغ الغوار. يحدث مركب البولي إلكتروليت من خلال التفاعل المباشر بين البوليمرات الحيوية وكذلك من خلال الآليات المشاركة في تكوين الكبسولات الدقيقة. تحتوي الإلكتروليتات المتعددة ، التي لها خاصية طلاء على قلب الدواء وتعمل كمثبطات لمعدل الإطلاق على أنيونات معينة في تركيبها الكيميائي

**Mots clés :** microencapsulation, complexe polyélectrolytique, libération contrôlée, Alginate de sodium , gomme guar,

## DEDICACE

Je dédie cet événement marquant de ma vie à ma famille qui m'a doté d'une éducation digne, son amour a fait de moi ce que je suis aujourd'hui,

Particulièrement :

À mes chers parents qui m'ont toujours poussé et motivé dans mes études.

Mon cher fiancé OUSSAMA DRIOUECH.

Et toute ma famille et paternelle et maternelle.

Et aussi mon binôme qui était toujours là.

**Khadidja Hadjadj**

# DEDICACES

**Je dédie cette thèse à :**

**Mes très chers parents**

**A Mon Cher Père :** Amrane zerrouk , j'avoue que si je suis devenue quelque chose actuellement c'est grâce à tes efforts à tes conseils et à ta surveillance. Je te dois ce que je suis aujourd'hui et ce que je serai demain et je ferai toujours de mon mieux pour rester ta fierté et ne jamais te décevoir. Merci

**A Ma Chère mère :** Bensaïbi ghania j'aimerai toujours te remercier pour tout ce que tu as fait jusqu'à nos jours-là pour assurer l'éducation et la formation de tous tes enfants. Je me rappelle vraiment de tous tes efforts avec moi dès mon jeune âge, chère mère j'avoue vraiment que tu étais pour moi la lumière qui me guide mes routes et qui m'emmène aux chemins de la réussite, c'est grâce à toi que je dois toute ma réussite.

**A Ma chère grand-mère maternelle:** Que ce modeste travail, soit l'expression des vœux que vous n'avez cessé de formuler dans vos prières. Que Dieu vous préserve santé et longue vie.

**A Mon Mari :** Saidi Mohamed Aucun mot ne saurait t'exprimer mon profond attachement et ma reconnaissance pour l'amour, la tendresse et la gentillesse dont tu m'as toujours entouré. Ton encouragement et ton soutien étaient la bouffée d'oxygène qui me ressourçait dans les moments pénibles, de solitude et de souffrance. Cher mari j'aimerai bien que tu trouves dans ce travail l'expression de mes sentiments de reconnaissance les plus sincères car grâce à ton aide et à ta patience avec moi que ce travail a pu voir le jour... Que dieu le tout puissant nous accorde un avenir meilleur.

**A mes frères :** Sidali et sa femme Hind, Halim et sa femme Sanae, Billel et sa femme Meriem, Mohamed et sa femme Amira. Vous étiez à ma compagnie depuis mes études les plus premières.

**Mes beau-parents :** Je ne pourrais jamais exprimer le respect que j'ai pour vous. Vos prières, vos encouragements et votre soutien m'ont toujours été d'un grand secours. Puisse Dieu, le tout puissant vous préserver du mal, vous combler de santé, de bonheur et vous procurer une longue vie

**A mes beaux-frères et sœurs :** Hamza et sa femme Fatima, Zakaria et sa femme Fahima, Azzedine, Yousra et son mari anes.

**J'espère que mon travail sera le témoignage de ma gratitude et mon respect le plus profond.**

**Hadjer AMRANE**

# Remerciement

Nous tenons à exprimer toute ma reconnaissance à notre directeur de mémoire, Monsieur HADJ SADOUK nous le remercions de nous avoir encadrés, orienté et conseillé.

Nous tenons à remercier spécialement Monsieur M.Fettaka, qui fut le premier à nous faire découvrir le sujet qui a guidé notre mémoire.

Nous adressons nos sincères remerciements à tous les professeurs, intervenants et toutes les personnes qui par leurs paroles, leurs écrits, leurs conseils et leurs critiques ont guidé nos réflexions et ont accepté de nous rencontrer et de répondre à nos questions durant notre recherches.

Nous voudrions exprimer notre reconnaissance envers les amis et collègues qui nous ont apporté leur soutien moral et intellectuel tout au long de notre démarche.

## SOMMAIRE :

Introduction générale.....	1
synthèse bibliographique.....	3
Chapitre 1 : l'encapsulation .....	4
INTRODUCTION .....	5
1.1 but d'encapsulation .....	5
1.2 méthode de préparation .....	6
1.3 application .....	7
1.4 Micro encapsulation à différents milieux .....	8
1.4.1 en milieu dispersant liquide .....	8
1.4.1.1 conservation simple : méthode de préparation.....	8
1.4.1.2 conservation dite complexes .....	9
1.4.2 microencapsulation par évaporation de solvant en milieu simple .....	9
1.4.3 microencapsulation par gélification.....	10
1.4.3.1 procédés d'extrusion.....	10
1.4.3.2 gélification thermique .....	10
1.4.3.3 gélification ionique à complexation de polyelectrolytes.....	10
1.5 choix de la matrice d'encapsulation .....	11
Chapitre 2: complexe polyelectrolyte .....	12
INTRODUCTION .....	13
2.1 type complexe polyelectrolyte.....	13
2.2 facteur influence la complexation polyélectrolytique .....	14
2.3 méthode d'incorporation de la substance active dans les complexes polyelectrolytiques et de sa libération.....	15
2.4 détermination du rapport optimal entre les polyélectrolytiques.....	15
2.5 caractérisation des complexes polyélectrolytiques .....	16
Chapitre 3: biopolymère de l'étude.....	17
3.1 alginate de sodium .....	19
3.1.1 définition.....	19
3.1.2 structure chimique.....	19
3.1.3 propriété physico-chimique les alginate de sodium formation des gels .....	20
3.2 les gommes guar .....	23
3.2.1 définition.....	23
3.2.2 composition chimique.....	24

3.2.3 modification chimique de la gomme guar .....	24
Travaux antérieurs.....	29
Conclusion.....	49

Liste des figures :

Figure	Titre de la figure	page
Figure 1	Une capsule d'alginate observée au microscope électronique à balayage.	6
Figure 2	Schéma englobant les trois les trois grandes classes de procédés et de techniques encapsulation des matières active	7
Figure 3	Représentation schématique de processus de conservation complexe (a): dispersion du produit à encapsuler dans une solution de matériau d'enrobage. (b): séparation de coacervat de la solution (c): cantine du matériel par microgoute de coacervat	9
Figure 4	Schéma du procédé de gélification de goutte d'alginate et structure atomique d'une bille d'alginate	10
Figure 5	Structure chimique de l'alginate de sodium	20
Figure 6	Schéma des blocs composant l'alginate	20
Figure 7	Liaison covalente des ions calcium avec les résidus poly-G des polymères d'alginate	21
Figure 8	Effet de l'ajout de calcium dans une solution d'alginate: concentration polyM et polyG ne sont pas reliés. Avec l'ajout d'une concentration faible en calcium, on observe un	22
Figure 9	Réseaux de gels formés à partir d'alginate possédant des blocs d'acide guluronique de longueurs différentes: à gauche, / taux de M élevé ; à droite, taux de G élevé conduisant à un réseau mieux organisé et plus	23
Figure 10	Structure chimique de la gomme guar	24

## Les abréviations :

(PECMP) : Complexes polyélectrolytiques des microparticules.

(DS) : Diclofénac sodique.

(CGG) : Gomme de guar cationique.

(GG) : Gomme de guar.

(FCGG) : Fluori-gel de gomme de guar cationique.

(XG) : Gomme de Xanthane.

(IPDI) : Isophorone diisocyanate.

(DBTDL) : Dibutyltin dilaurate.

(AS) : Sulfate d'abacavir.

(BSA) : Bovine serum albumin

(FT-IR) : Spectroscopie infrarouge à transformée de Fourier.

(DSC) : la Calorimétrie différentielle à balayage.

(MEB) : la Microscopie électronique à balayage.

(HPLC) : Chromatographie liquide haute performance.

(TGA) : Analyse thermogravimétrique.

(DRX) : Diffraction des rayons X Diffractogrammes

(EE) : L'efficacité d'encapsulation

GGC : Gomme de guar cationique

(IPDI) : Isophorone diisocyanate

(FOH) : 2, 2, 3, 4, 4,4-Hexafluoro-1-butanol

(DBTDL) : Dibutyltin dilaurate

(FTIR) : Les spectres infrarouges à transformée de Fourier

(PAA) :L'acide poly acrylique

(HCL) : Acide chlorhydrique

(KCL) : Chlorure de potassium

(CM) : Carboxyméthyle

(GGH) : Le guar gomme hydrolysé

(FCGG) : Fluori-gel de gomme de guar cationique

## Introduction

L'encapsulation de diverses substances dans différentes micro et nanoparticules telles que des capsules, des sphères de polymère, des liposomes, etc. a reçu une attention considérable en raison de l'intérêt accru pour la biotechnologie, la médecine, la catalyse, l'écologie et la nutrition.

La microencapsulation avec des matrices polymères a reçu une attention croissante au cours de la dernière décennie, l'utilisation de supports polymères biodégradables peut faciliter une efficacité et une biodisponibilité accrues du médicament. Ils peuvent également être fonctionnalisés chimiquement pour donner des propriétés améliorées par rapport aux matériaux de support conventionnels, masquer les goûts et les odeurs désagréables, la libération contrôlée de médicaments, la protection des médicaments contre les fluides corporels agressifs, tels que les liquides gastriques, l'immuno-isolement des cellules et dans les dosages immunologiques. Les polymères biodégradables sont les plus largement impliqués par rapport aux polymères non biodégradables puisque ils sont généralement non réactifs au contact du corps humain et peuvent être décomposés ou métabolisés et éliminés du corps par les voies métaboliques normales. En revanche, les polymères non biodégradables pourraient s'accumuler dans divers tissus corporels et provoquer une irritation[1].

Le mécanisme de microencapsulation par complexation polyélectrolytiques est considéré par une approche plus sûre et intéressante dans la pratique clinique du fait qu'il ne fait pas intervenir des agents de réticulation toxiques[2]. Basé la combinaison de deux polymères, dont un polymère est chargé positivement et un autre est chargé négativement. Dans le PEC, le polymère préparé avec le même monomère seul ne peut pas répondre à la demande divergente en termes de propriétés et performance.

Plusieurs études sur l'encapsulation par complexation ont été menées avec différentes techniques et conditions. Ce travail s'intéresse plus particulièrement aux différentes techniques à base de gomme de guar et de polyanions.

Le présent document est scindé en deux grandes parties. La première est consacrée à la synthèse bibliographique nécessaire à la bonne compréhension de ce travail. Elle comporte trois chapitres :

Le premier chapitre est dédié à l'encapsulation généralement et à la microencapsulation proprement dites. Les différentes techniques et paramètres influençant ces procédés seront évoqués et discutés.

Le deuxième chapitre est dédié aux complexes polyélectrolytiques, différents types, facteurs influençant et ses caractérisations.

Le troisième chapitre est dédié aux biopolymères étudiés, à leurs propriétés physicochimiques et applications dans de différents domaines.

La deuxième partie de ce travail est présentée dans le chapitre 4 qui sera dédié à l'étude antérieure réalisée, nous décrirons les différents systèmes utilisés ainsi que les résultats obtenus et conclusions tirées.

Enfin, une conclusion et des perspectives seront apportées dans la dernière partie de ce mémoire. Nous rappellerons les principaux résultats obtenus, ainsi que les voies envisagées pour une suite d'études plus approfondi.

**PARTIE 1 :**  
**Synthèse bibliographique**

# **Chapitre I**

## **Encapsulation**

## **I. L'encapsulation :**

### **Introduction**

L'encapsulation est une technique permettant d'emprisonner des liquides ou des solides dans une enveloppe qui les isole du milieu dans le but de les protéger et, ou de maîtriser leur libération [3]. De nombreuses méthodes permettant l'encapsulation et la libération contrôlée de substances actives ont été décrites dans la littérature. Parmi les plus étudiées on peut citer les systèmes conjugués, les systèmes lipidiques, les hydrogels, et les systèmes polymériques. Les matériaux enrobants sont des polymères d'origine naturelle ou synthétique, ou des lipides. Ces particules solides et sphériques sont classées selon leurs tailles :

- microparticules (de l'ordre de 1  $\mu\text{m}$  à 1000  $\mu\text{m}$ )
- nanoparticules (de l'ordre du nm)

Les microparticules obtenues présentent deux types de morphologies :

- capsules (système de réservoir) Microcapsules, Nanocapsules : c'est-à-dire une particule réservoir constituée d'un cœur de matière active liquide (plus ou moins visqueux) ou solide, entouré d'une membrane solide continue de matériau enrobant
- sphères (système matriciel) Microsphères, Nanosphères : c'est-à-dire une particule constituée d'un réseau macromoléculaire ou lipidique continu formant une matrice dans laquelle se trouve finement dispersée la matière active, à l'état de molécules, de fines particules solides ou encore de gouttelettes de solutions

### **I.1. But d'encapsulation**

L'encapsulation permet la protection du matériau ainsi son transfert et sa mobilisation afin de contrôler et c'est un procédé afin de piéger une substance ou un mélange des substances à l'aide de matériaux adaptés

Cette technique a donné naissance à de nombreux produits ces dernières années ; cependant son utilisation dans l'industrie est connue depuis longtemps. La possibilité des structures à encapsuler est grande et peut aller de molécules très simples à très complexes telles que des médicaments. On peut résumer l'intérêt de l'encapsulation en objectifs ayant les 5 propriétés suivantes :

- Immobiliser ou isoler : le but est de limiter le contact entre certaines parties d'un système. Cet objectif est notamment retrouvé dans les médicaments où il est souhaitable que les deux réactifs n'entrent en contact qu'au moment de la rupture de la capsule.
- Protéger : certains composés sont très fragiles et sont rapidement dégradés au contact du milieu environnant ; la microencapsulation leur permet donc d'être protégés de cet environnement néfaste. Pour exemple il est possible de citer certains médicaments qui sont détruits par le pH acide de l'estomac. Cette technique leur permet donc de traverser cet organe sans être dénaturés et d'agir au niveau intestinal.

-Contrôler la libération. Dans de nombreux cas un profil de libération particulier est recherché. En effet certains médicaments doivent suivre une cinétique bien définie pour leur libération.

-Structurer : la microencapsulation est une technique de galénique qui permet d'être très homogène dans la répartition du principe actif et d'éviter les effets de dilution qui peuvent exister. En effet, le mélange d'un litre de liquide avec une tonne de poudres et rarement homogène, l'encapsulation permet de solutionner ce problème.

-Fonctionnaliser : un système peut acquérir des fonctions nouvelles avec ce type de structure. Par exemple l'activité d'un biocatalyseur peut être régulée en modifiant la perméabilité de la membrane qui l'entoure.

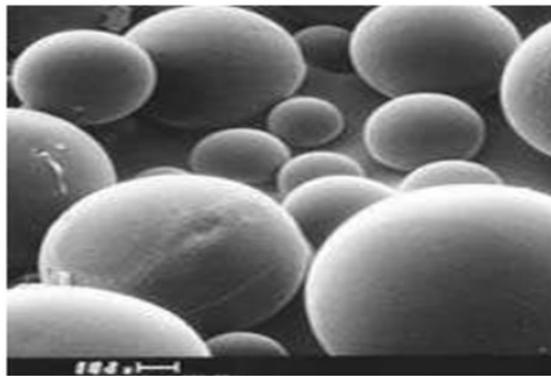


Figure1 : Microcapsules d'alginate observées au microscope électronique à balayage

## I.2. Méthode de préparation :

1. **Les procédés physico-chimiques** basés sur des variations de solubilité des agents enrobants sous l'effet de variations de conditions physiques (température, pH, changement d'état...)
2. **Les procédés mécaniques** comme l'extrusion ou la formation de gouttes...,
3. **Les procédés chimiques** au cours desquels se déroulent de manière simultanée la synthèse de la membrane (ou de la matrice) et l'encapsulation de la matière active. [4]

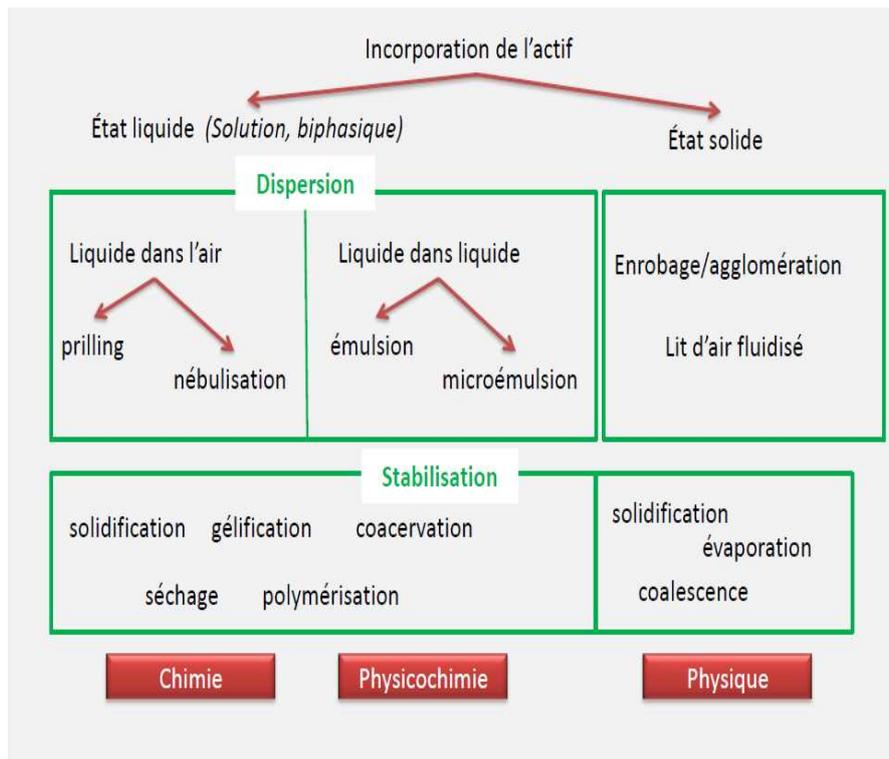


Figure 2 : schéma englobant les trois grandes classes de procédés et les techniques utilisées pour l'encapsulation des matières actives

### I. 3. Applications :

La technique d'encapsulation peut être appliquée à de nombreux domaines tels que la cosmétique, la pharmacie, la signalétique ou encore la détergence. Cependant, la plupart de ces domaines peuvent intégrer le textile, ce qui apporte des innovations très utiles dans ce domaine. Ainsi la microencapsulation textile peut se mêler à :

- La pharmacie en utilisant les microcapsules pour libérer n'importe quel principe actif en continu ou spontanément. Le T-shirt fabriqué avec cette technique par exemple, permet un suivi et un traitement continu du patient, qui provoque un grand pas à la fois dans le domaine textile mais aussi dans le domaine médical.
- La cosmétique en microencapsulant du parfum ou des crèmes hydratantes dans les microcapsules. Cette technique permet ainsi à ses utilisateurs de garder une bonne odeur toute la journée en libérant du parfum sur les aisselles par exemple ou de s'hydrater pour les sujets à peau sèche.
- La signalétique en permettant de faire des bandes réfléchissantes. Ces bandes réfléchissantes grâce à la microencapsulation sont très utiles pour faire des habits de sécurité tels que les gilets jaunes maintenant obligatoires pour les cyclistes et les automobilistes en panne la nuit ou encore pour les uniformes de travail des ouvriers de nuit. Les bandes réfléchissantes ainsi utilisées contiennent des microcapsules dans lesquelles est enfermé un pigment photochrome qui réagit avec la lumière pour leur donner une grande capacité réfléchissante qui protège énormément les ouvriers ou les cyclistes pendant la nuit.

- La microencapsulation textile permet également d'emmagasiner les excès de chaleurs pour les restituer lors d'une chute de température du corps. Des marques telles que Dim® ont mis en vente des vêtements « minceur » utilisant la microencapsulation afin de fonctionner. La microencapsulation permet déjà la fabrication de textiles thermochromes et anti UV, ces derniers étant une découverte primordiale pour les sujets atteints de la Xeroderma pigmentosum, plus connus sous le nom de « enfants de la lune » [5].

#### **I.4. Microencapsulation à différents milieux [6] :**

La microencapsulation c'est une technologie qui est constituée d'un matériau enrobant contient une matière active, a échelle microscopique de taille 1um à 100 um et contient typiquement entre 5 et 90 % en masse de matière active les matières active sont d'origine très variés : principe actif pharmaceutique, actif cosmétique, additif alimentaire, produit phytosanitaire, essence parfumé, micro-organisme, cellules ou encore catalyseurs de réaction chimique. La diversité des formes de capsules est très grande cela peut aller de la forme la plus simple : une molécule creuse dans laquelle s'insère un principe actif, jusqu'à des formes complexes de type liposomes, ...

##### **I.4.1. En milieu dispersant liquide :**

###### **I.4.1.1. Coacervation simple : Méthode de préparation :**

Le procédé de coacervation consiste à abaisser la solubilité d'un polymère (coacervation simple) initialement solubilisé dans un solvant organique ou en milieu aqueux, en variant la température ou par ajout d'un électrolyte, d'un non-solvant ou d'un deuxième polymère (agent de coacervation). Il se formera deux phases liquides : l'une riche en polymère appelée coacervat et l'autre pauvre en polymère. - Nécessité d'un diagramme ternaire : le solvant, le polymère et l'agent de coacervation - seule une surface déterminée appelée fenêtre de stabilité matérialise l'obtention de gouttelettes de coacervat suffisamment stables.

###### **I.4.1.2. Coacervation dite complexe :**

Cette technique se définit comme la séparation d'un système colloïdal en deux phases liquides. La phase la plus concentrée est la phase coacervée, l'autre phase étant la solution d'équilibre. La coacervation se produit par interaction direct entre biopolymères. Les interactions sont de nature hydrogène, hydrophobe ou encore électrostatique. Le polymère est compressé à la surface du colloïde ou de la gouttelette et le dépôt de coacervat à la surface provient de l'abaissement de pH ensuite désolvatation simultanée de deux polymères de type polyélectrolytes hydrosolubles de charge opposée provoquée par modification du pH du milieu réactionnel et à l'attraction électrostatique induite des deux polymères.

Exemple : - macromolécule chargée positivement: gélatine de type A (dissolution dans l'eau T>50°C) - macromolécule chargée négativement : polysaccharide acide La réticulation des

microcapsules : ajout de glutaraldéhyde ou d'acide tannique, ce qui permet de solidifier les particules.

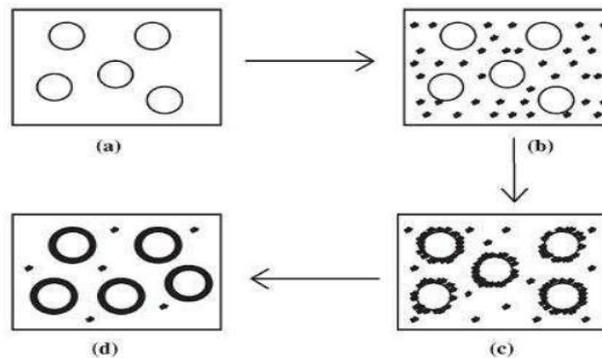


Figure 3 : représentation schématique du processus de coacervation complexe : (a)Dispersion du produit à encapsuler dans une solution du matériau d'enrobage ; b) séparation du coacervat de la solution ; (c) coating du matériel par des microgouttes du coacervat.

#### **I.4.2. Microencapsulation par évaporation de solvant en milieu simple :**

L'évaporation de la phase interne d'une émulsion donnant lieu à la précipitation du polymère d'enrobage préalablement dissous dans cette phase, sous forme de microsphères. Les polymères généralement hydrophobes sont utilisés dissous dans un solvant organique peu miscible avec l'eau (dichlorométhane). Le principe actif est ensuite dissous ou dispersé dans la solution de polymère et le mélange est émulsifié (eau + TA) afin d'obtenir une émulsion huile-dans-eau suivi d'une évaporation du solvant après diffusion progressive dans la phase continue est réalisée sous pression atmosphérique ou pression réduite et sous agitation lente. Remarque : cas possibles H/H, E/H/E .

#### **I.4.3. Microencapsulation par gélification :**

##### **I.4.3.1. Procédés d'extrusion :**

La solution de biopolymères tombe goutte à goutte dans un bain contenant le milieu séquestrant, conduisant à la gélification des gouttes ou à la formation d'une membrane autour de ces gouttes sphériques.

La co-extrusion est basée sur le même principe mais permet d'entourer le matériel liquide à encapsuler dans une membrane de biopolymère.

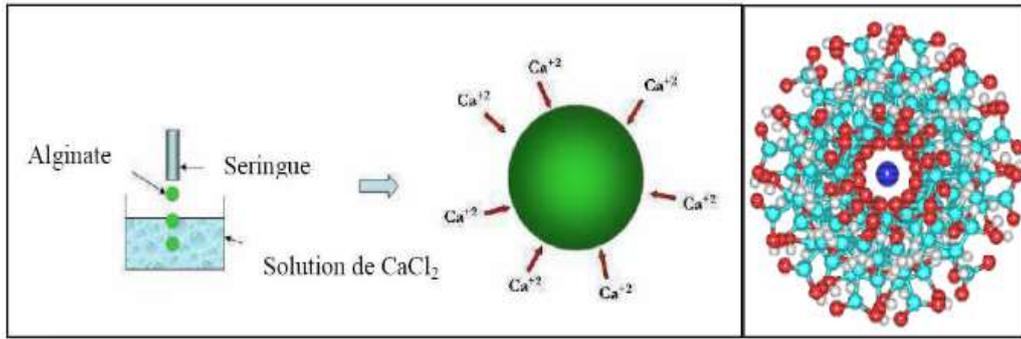


Figure 4 : schéma du procédé de gélification de gouttes d'alginate et structure atomique d'une bille d'alginate

#### I.4.3.2. Gélification thermique (« hot melt ») :

- Dissolution ou dispersion du PA à encapsuler dans le matériau d'enrobage en fusion puis à émulsionner l'ensemble dans une phase dispersante à une température supérieure à la température de fusion du matériau enrobant. Matériau d'enrobage : des lipides de bas point de fusion (cire de Carnauba, alcool cétylique...).
- Refroidissement rapide afin de solidifier les particules obtenues.
- Applications : microencapsulation de molécules hydrophiles et lipophiles si l'on choisit une phase dispersante pour laquelle ces molécules ont peu d'affinité (huile de silicone et eau respectivement). Une technique similaire : polymères hydrophiles capables de former des gels lors du refroidissement (gélatine, agarose...).

#### I.4.3.3. Gélification ionique :

La gélification ionotrope est basée sur la capacité des polyélectrolytes à se réticuler en présence de contre-ions pour former des hydrogels. Depuis l'utilisation d'alginate, de gomme gellane, de chitosane et de carboxyméthylcellulose pour l'encapsulation de médicaments et même de cellules, la technique de gélification ionotrope a été largement utilisée à cette fin [7]. Les polyélectrolytes naturels malgré tout, ayant une propriété d'enrobage sur le noyau du médicament et agissant en tant que retardateurs de vitesse de libération, contiennent certains anions sur leur structure chimique. Ces anions forment une structure de maillage en se combinant avec les cations polyvalents et induisent une gélification en se liant principalement aux blocs d'anions. Les billes d'hydrogel sont produites en faisant tomber une solution polymère chargée de médicament dans la solution aqueuse de cations polyvalents. Les cations se diffusent dans les gouttes polymères chargées de médicament, formant un réseau tridimensionnel de groupement lié ioniquement croisé[8].

- **Complexation des polyélectrolytes**

La qualité des billes d'hydrogel préparées par un procédé de gélification ionotrope peut également être encore améliorée par une technique de complexation de polyélectrolytes. La résistance mécanique et la barrière de perméabilité des hydrogels peuvent être améliorées par l'addition d'un autre polyélectrolyte de charge opposée aux billes d'hydrogel gélifiées par ionotropie. Par exemple, l'ajout de polycations permet à une membrane de complexe polyélectrolyte de se former à la surface de billes d'alginate [9, 10]. Un grand nombre de polyélectrolytes naturels et chimiquement modifiés ont été étudiés et un diagramme schématique de la préparation de billes d'hydrogel par gélification ionotrope et complexation de polyélectrolytes. Cette technique sera détaillée plus tard dans le manuscrit.

### **I.5. Choix de la matrice d'encapsulation :**

La sélection de la matrice d'encapsulation est une étape préliminaire nécessitant une approche méthodologique rigoureuse. Le choix du (ou des) polymère(s) est crucial puisqu'il détermine les propriétés des microparticules et donc l'efficacité de protection des bactéries probiotiques. Il est, par exemple, important de prendre en compte le devenir des microparticules, c'est-à-dire leur stockage sous la forme d'une poudre ou bien leur incorporation directe dans un aliment qui sera lui-même conservé.

Les propriétés de l'aliment doivent dans ce cas être prises en considération pour le choix de la matrice d'encapsulation : pH, teneur en eau, concentration ionique, présence d'enzymes... Dans le cas de bactéries probiotiques, puisque leur site d'action se trouve au niveau de l'intestin, les microparticules doivent résister à des pH acides (rencontrés au niveau de l'estomac) et elles doivent pouvoir libérer leur contenu dans un environnement dont le pH est supérieur à 6. Cette valeur correspond au pH minimal rencontré au niveau de la lumière intestinale, à l'entrée du duodénum. Les polymères utilisés pour l'encapsulation doivent être reconnus comme « GRAS » (Generally Recognized As Safe ). Les polymères les plus couramment utilisés pour l'encapsulation des bactéries probiotiques sont décrits par la suite.

Des biopolymères comme la B-lactoglobuline, la caséine, la gélatine, les alginates, les carraghénanes, la gomme arabique, la gomme xanthane, le chitosan et leurs complexes sont décrits. L'accent a ensuite été mis sur les perspectives prometteuses d'applications pharmaceutiques de ces émulsions en tant que systèmes d'encapsulation et de libération contrôlée [11].

**Chapitre II :**  
**Complexes polyélectrolytiques**

## **Introduction :**

Un Polyélectrolyte est défini comme tout matériau macromoléculaire qui a des unités répétitives et se dissocie en une molécule polymère hautement chargée lors de son placement dans un solvant ionisant (par exemple, H<sub>2</sub>O) formant une chaîne polymère chargée positivement ou négativement[12].

Les Polyélectrolyte (PE) ont tendance à former des complexes avec un ou plusieurs ions de charge opposée formant des complexes polyélectrolytiques. Un complexe polyélectrolytique est formé par des interactions électrostatiques coopératives, qui sont prédominantes, entre les polycations et les polyanions lors du mélange de solutions aqueuses de PEs de charge opposée conduisant à la formation d'une phase dense qui est séparée du solvant [13]. La complexation de PE se produit principalement entre les espèces de charge opposée.

Les interactions inter-macromoléculaires sont également impliquées, y compris la liaison H, les forces de van der Waals, les interactions hydrophobes et les interactions dipolaires. Ces interactions entre les chaînes polymériques ont conduit à la formation de réseaux non permanents sans nécessité de réticulants chimiques. En général, les complexes polyélectrolytiques sont bien tolérés, biocompatibles et sensibles aux changements des conditions environnementales et présentent ainsi des avantages évidents en tant qu'excipients pharmaceutiques, par exemple pour contrôler la libération de médicaments. La formation et la stabilité des complexes polyélectrolytiques dépendent de nombreux facteurs dont le degré d'ionisation de chacun des PE de charge opposée, la répartition des charges sur les chaînes polymériques, la concentration des PE, le rapport de mélange, la nature et la position des groupes ioniques, le poids moléculaire des PE, la flexibilité de la chaîne polymère, ainsi que la température, la force ionique et le pH du milieu réactionnel [14].

### **II.1. Types complexes poly électrolytiques :**

- **Complexes polyélectrolytiques solubles dans l'eau non stœchiométriques :** Les PEC solubles dans l'eau peuvent être formés par le mélange de PE de groupes ioniques de masse molaire de grande différence dans un rapport non stœchiométrique. Habituellement, le type intégral de polycations existe des PEC solubles dans l'eau [15].
- **Complexes polyélectrolytiques insolubles stœchiométriques**

La plupart des polyélectrolytes synthétiques présentent des PEC stœchiométriques. Ces types de complexes polyélectrolytiques peuvent être formés par l'addition de PE (rapport 1 : 1) avec des groupes ioniques forts. Sur la base des caractéristiques des groupes polyion, des poids moléculaires et des conditions externes de la réaction, deux modèles structuraux pour les PEC stœchiométriques sont proposés : la structure en échelle et le modèle « œuf brouillé » [15].

### **II.2. Facteurs influençant la complexation polyélectrolytiques :**

## **Le processus de formation :**

- Complexe primaire. Un complexe primaire peut se former immédiatement après le mélange des deux solutions de PE chargées de manière opposée en raison des forces de liaison. Ce processus est rapide.
- Intra-complexes. Il s'agit d'une formation de complexe intermédiaire prenant généralement 1 à 2 h à partir du moment du mélange. Au cours de ce processus, de nouvelles liaisons électrostatiques peuvent se former et / ou des altérations des chaînes polymères peuvent se produire.
- Inter-complexe / agrégation. Ce processus implique l'agrégation de complexes intermédiaires, principalement par le biais d'interactions hydrophobes. Une telle agrégation est influencée par de nombreux facteurs, par exemple la structure des composants polymères et les conditions de complexation[16,17].

## **Présence de sel**

Le sel joue un rôle important dans la formation de complexes polyélectrolytiques fortement agrégés. Habituellement, les sels réduisent l'interaction entre les PE et permettent le processus de réarrangement. La présence de sel lors de la formation des PEC conduit à une réduction drastique de l'agrégation en raison d'une structure moins rigide et plus enroulée. Une augmentation supplémentaire de la concentration en sel (c'est-à-dire la force ionique) a provoqué une agrégation secondaire conduisant à une floculation macroscopique[18].

## **Effet du pH sur la formation des complexes**

La formation des PEC et leur stabilité dépendent principalement du pH des PE utilisés. Des changements de phase des complexes polyélectrolytiques peuvent survenir en raison des changements de concentration et du pH de la solution. Une série de changements peut se produire lors de la formation des complexes en raison du changement de pH comme indiqué ici [18].

- Phase I. La quantité d'anions carboxylates dissociés est essentielle pour générer un complexe stable. Habituellement, à un pH extrêmement bas et à des concentrations élevées, les polyanions ne peuvent pas se dissocier et ne formeront pas de complexes en raison du manque d'anions carboxylates dissociés.
- Phase II. Lors d'une augmentation supplémentaire du pH ou lors de la dilution, les polyanions peuvent former un complexe stable avec des polycations de charge opposée car la quantité de sites anioniques de carboxylate dissociés dépasse la valeur critique. Au stade, le complexe se forme sous la forme d'un précipité caillé.
- Phase III. Lors d'une augmentation supplémentaire du pH ( $\text{pH} > 7,0$ ) et lors de la dilution, un coacervat de complexe électrolytique équimolaire est produit en raison de la dissociation totale des polyanions. ?
- Phase IV. Une nouvelle augmentation de la force ionique conduit à une diminution de la solubilité. En conséquence, le rendement du complexe augmente avec la réduction de la solubilité, et le complexe est obtenu sous la forme d'un précipité plus compact.

- Phase V. Si une grande quantité de micro-sel est ajoutée au système PEC, le coacervat complexe peut être décomposé[19].

### **II.3. Méthodes d'incorporation de la substance active dans les complexes polyélectrolytiques et de sa libération**

La substance active peut être incorporée dans les particules ou colloïdes de complexes polyélectrolytiques de quatre manières [20].

- Incorporation par piégeage de la substance active, qui est présente en solution, lors de la précipitation du complexe.
- Incorporation par absorption de la substance active à partir d'une solution avec laquelle le complexes polyélectrolytiques déjà préparé entre en contact (notamment dans le cas de matériaux poreux ou de gels à propriétés spongieuses).
- Précipitation du complexe polyélectrolytique, dans laquelle le composé actif est chimiquement lié soit au polyanion, soit au polycation ou aux deux.
- Incorporation en utilisant le composé actif comme partenaire dans la formation du complexes polyélectrolytiques. Cela nécessite généralement au moins une charge ou un groupe polarisable sur la substance active.

### **II .4. Détermination du rapport optimal entre les polyélectrolytes**

Le rapport optimal entre les PE peut être détecté par les méthodes suivantes [21,22] :

- Rendement sec du complexe. Dans ce procédé, le complexe a été préparé en prenant différents rapports pondéraux des polymères et le rendement a été mesuré en tant que teneur en pourcentage du polysaccharide initial. À des rapports pondéraux particuliers où le rendement maximal est obtenu, est le point de complexation.
- Viscosité intrinsèque. Le rapport optimal entre les polymères peut être obtenu lorsque le surnageant de viscosité est proche de la viscosité du solvant.
- Titrages potentiométriques et conductométriques. Les PE ont une charge positive ou négative et présentent un pH et une conductivité spécifiques. Il peut y avoir une neutralisation de la charge lorsque les PE de charge opposée se mélangent pendant la préparation d'un PEC. Pour cette raison, les deux solutions d'électrolyte présentent une conductivité et un profil de pH différents lorsqu'ils sont mélangés ensemble. Habituellement, une méthode de titrage est mise en œuvre pour l'ajout d'une solution PE à une autre. Dans ce cas, il est crucial de mesurer le point final.
- Méthode turbidimétrique. La turbidité est proportionnelle à la concentration des solutions de PE et également à leur poids moléculaire. Par conséquent, cette méthode est plus faisable pour les systèmes complexes PE-protéine. Webster et coll. ont utilisé la densité optique pour la mesure de la turbidité à différentes longueurs d'onde comprises entre 400 et 625 nm à température constante. Ils ont également mesuré la turbidité des échantillons à 24 h, 3 jours et 7 jours pour vérifier la stabilité de la turbidité obtenue. À partir de ces études, les concentrations optimales de polymères pour la formation de complexes polyélectrolytiques ont été déterminées. La force ionique a été modifiée par

l'addition des quantités appropriées de solutions salines aux mélanges de complexes polyélectrolytiques [22].

## **II.5. Caractérisation des complexes polyélectrolytiques**

Diverses méthodes ont été utilisées pour caractériser les complexes polyélectrolytiques. Mesure de la turbidité, force ionique, pH, rapport pondéral du polymère dans le milieu, viscosité, diffusion statique et dynamique de la lumière, microscopie d'absorption électronique et de rayons X, ultracentrifugation, électrophorèse sur gel, réflectance totale atténuée, spectroscopie infrarouge à transformée de Fourier, microscopie électronique à balayage, diffraction des rayons X sur poudre, microscopie à force atomique, titrages potentiométriques, titrages turbidimétriques, calorimétrie différentielle à balayage, analyse thermique et pKa ont été utilisés pour évaluer la complexation interpolymère[23,24].

## **Chapitre III**

### **Les Biopolymères**

### III.1. L'Alginate de sodium :

#### III.1.1. Définition

L'alginate est un polysaccharide d'origine naturelle, extrait des algues brunes. Ce polymère présente une alternance de résidus d'acide  $\beta$ -D-mannuronique (M) et  $\alpha$ -L-guluronique (G). En industrie alimentaire, l'alginate de sodium est largement utilisé comme agent épaississant, agent gélifiant et également comme stabilisateur colloïdal. C'est un additif peu coûteux, non toxique et biocompatible. L'une des particularités de l'alginate, exploité pour la microencapsulation de bactéries probiotiques, est son aptitude à former un gel en présence de cations divalents ( $\text{Ca}^{2+}$ ). Le gel formé est soluble à un pH neutre ou supérieur, et insoluble à un pH inférieur [25].

L'alginate est une limite collective pour une famille des polysaccharides produits par les algues brunes et bactéries. L'acide alginique a été découvert, extrait, et fait breveter la première fois par Stanford. L'alginate est un des biopolymères les plus polyvalents. Il est utilisé dans le secteur agroalimentaire et l'industrie pharmaceutique l'industrie textile, alimentaire, dans l'imprimerie,... mais toutes ces industries y trouvent une propriété commune : la capacité de gélification de ce produit naturel, origine qui est très bien perçue actuellement dans notre société [26].

Ce polysaccharide a été identifié comme composant structural des algues brunes marines, où il constitue jusqu'à 40 % de la matière sèche et se produit principalement dans le mucilage intercellulaire et la cellule d'algues murent comme mélange insoluble de calcium, de magnésium, du potassium, et des sels de sodium [27]

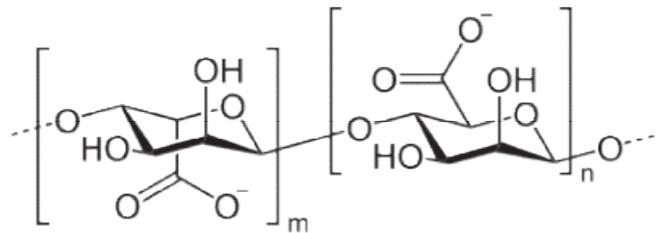
L'acide alginique est un polymère naturel, linéaire, de structure hétérogène, constitué de deux unités monosaccharidiques: l'acide  $\beta$ -D-Mannuronique et l'acide  $\alpha$ -L-guluronique. Il s'agit donc d'un polyuronide. Ces acides sont liés entre eux par des liaisons glycosidiques du type  $\beta$ -(1-4). Il est important de noter que la proportion en acide mannuronique (Man A) et en acide guluronique (Gul A) varie d'une espèce à l'autre. L'acide alginique comporte une fraction riche en ManA appelée bloc M, une fraction riche en GulA appelée G, et une fraction où les deux unités d'acides uroniques sont liées alternativement entre elles, appelée bloc MG ou GM [28].

-Nous précisons plus particulièrement les emplois en pharmacie. En effet l'industrie pharmaceutique est un gros consommateur d'alginate pour sa production de médicaments, que ce soit en tant que principe actif ou pour la réalisation des médicaments en tant qu'excipient ou matériau pour la microencapsulation.

#### III.1.3. Structure chimique

L'alginate de sodium plus connu dans la communauté scientifique sous le nom de « *polymannuronate sodique* », de formule  $\text{NaC}_6\text{H}_7\text{O}_6$  est un additif alimentaire utilisé dans beau-

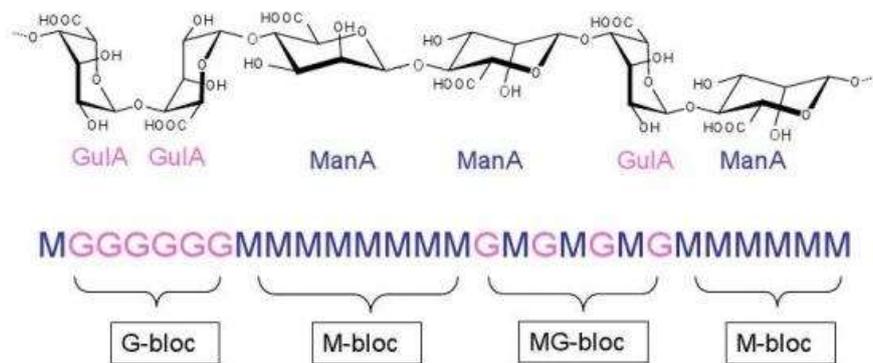
coup de domaines, dont la cuisine moléculaire. C'est un agent de texture qui a la propriété de gélifier en présence de calcium.



**Figure 5:** structure chimique d'alginate de sodium

L'alginate de sodium est constitué d'alginate ainsi que de sodium et est composé d'unités d'hydrates de carbone reliées ensemble pour former une chaîne.

La molécule d'alginate est formée par deux monomères différents, molécules utilisées pour la synthèse des polymères : il s'agit du monomère d'acide guluronique et du monomère d'acide mannuronique qui permettent à la gélification de se produire. Ces dernières forment ce que l'on appelle un copolymère.



**Figure 6 :** Schéma des blocs composant l'alginate

### III.1.4. Propriétés physico-chimiques des alginates en solution-formation des gels d'alginate [29] :

Les propriétés physico-chimiques des solutions et des gels d'alginate en milieu aqueux dépendent de leur structure, c'est-à-dire de la proportion de résidus mannuroniques par rapport aux résidus guluroniques (rapport noté M/G) ainsi que du nombre et de la longueur des blocs MM, GG et MG.

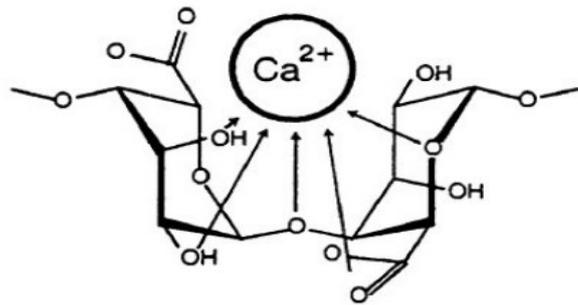
La solubilité des alginates en solution aqueuse dépend du degré d'ionisation des groupements carboxyliques portés par les unités monomères. Ainsi, les alginates monovalents sont parfaitement solubles dans l'eau si on leur associe des cations alcalins monovalents car les groupements carboxyliques présents dans les molécules d'alginate sont ionisés. Par contre, l'acide alginique est insoluble dans les solutions aqueuses. Il précipite quand le pH est inférieur à 3,5. On peut parler de pKa de l'acide alginique. L'acide mannuronique a un pKa de 3,38 et l'acide

guluronique un pKa de 3,65. Le pKa apparent de l'acide alginique varie de 3,7 à 4,2 en fonction de sa composition.

Les solutions aqueuses d'alginate sont très visqueuses. En effet, l'alginate est un polyélectrolyte qui contient des fragments poly( $\alpha$ -L-guluronate) rigides. Cette propriété des alginates est utilisée dans l'industrie : ils servent d'épaississant, surtout dans l'industrie agro-alimentaire.

Les alginates de sodium se dissolvent dans l'eau en formant des solutions colloïdales visqueuses à comportement pseudoélastique et ce pour de faibles concentrations. L'addition progressive de cations divalents ( $\text{Ca}^{2+}$  par exemple) provoque la formation d'un gel élastique, non thermoréversible : les segments guluroniques à conformation plissée retiennent les ions calcium par coordination, en coopérant avec une chaîne parallèle.

Les ions calcium s'associent préférentiellement aux fragments poly-guluronate plutôt qu'aux fragments poly-mannuronate (En effet, les blocs poly-guluronate, en raison de leur conformation spatiale, permettent une chélation plus énergétique des ions. Ces derniers sont retenus dans une « cage » et interagissent avec les fonctions carboxylates et les atomes d'oxygène des fonctions hydroxyles. Les ions calcium sont beaucoup mieux retenus que par de simples liaisons ioniques.



**Figure 7** : liaisons covalentes des ions calcium avec les résidus poly-G des polymères d'alginate

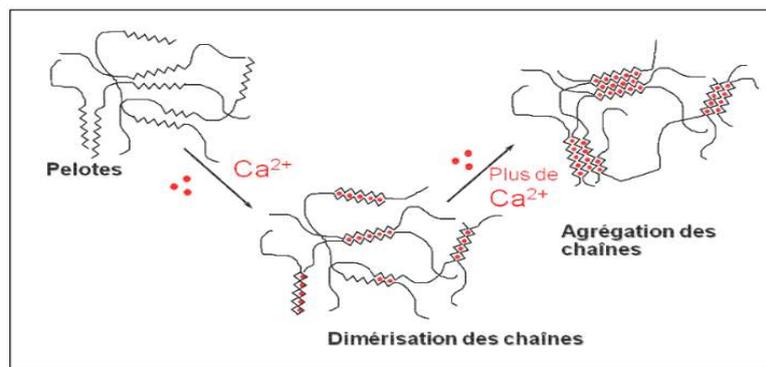
Cet enchaînement régulier de type « egg box » (figure 7) se reproduit périodiquement : il se forme un réseau tridimensionnel à zones organisées reliées par les segments poly-M ou poly-(M-G).

La structure du polymère est donc l'élément déterminant du comportement rhéologique des gels d'acide alginique : la proportion des blocs poly-G et leur longueur conditionnent la formation et la force des gels obtenus en présence de calcium. On peut d'ailleurs remarquer que, in vivo, les tissus les plus anciens dans l'évoution et les plus résistants sont aussi les plus riches en acide L-guluronique.

Dans le cas de la gélification avec les ions calcium, il existe trois états physiques différents selon la concentration de cet élément. A très faible concentration, il y a formation d'agrégats (microgel) qui provoquent une diminution de la viscosité de la solution d'alginate.

Puis à partir d'une certaine concentration, les macromolécules se réarrangent pour former un réseau tridimensionnel (gel continu) (figure 9). Si la concentration en calcium augmente encore, on observe un phénomène de synérèse (séparation d'un liquide de son gel) (gel continu avec démixtion) dû à une diminution du taux de gonflement des chaînes d'alginate avec expulsion d'eau hors du réseau.

Par ailleurs certaines études ont montré que la gélification de l'alginate dans une solution ne contenant que des ions calcium conduit à la formation d'un gel non homogène. En effet, la diffusion des ions calcium provoque une gélification de « billes » d'alginate de l'extérieur vers l'intérieur. L'alginate a alors tendance à migrer vers la zone de gélification. De ce fait, il s'établit un gradient de concentration en alginate à l'intérieur du gel. C'est un phénomène que l'on souhaite éviter, car il complique singulièrement le calcul du coefficient de diffusion.



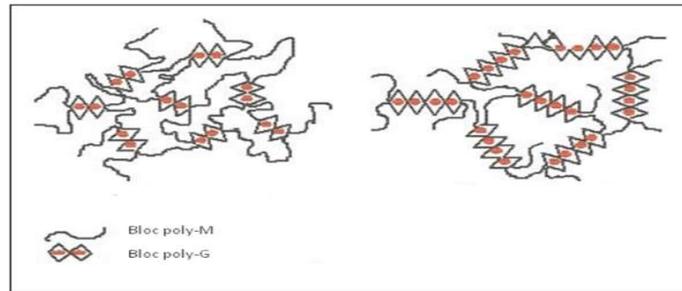
**Figure 8** : Effet de l'ajout de calcium dans une solution d'alginate : en haut à gauche les polymère polyM et polyG ne sont pas reliés. Avec l'ajout d'une concentration faible en calcium, on observe un assemblage des chaînes. En haut à droite cette figure montre que plus on ajoute de calcium, plus le réseau tridimensionnel est lié et donc rigide [30]

Pour obtenir un gel homogène, il faut ajouter du chlorure de sodium à la solution de chlorure de calcium qui sert à gélifier l'alginate, ainsi qu'à la solution d'alginate. Ainsi l'alginate n'a plus tendance à se déplacer vers la zone de gélification, car la présence d'ions sodium conduit à un équilibre des charges.

Les paramètres physico-chimiques importants des gels sont : la rigidité, la densité du réseau, les phénomènes de « gonflement/dégonflement », la nature chimique de l'ion divalent, le rapport mannuronate/guluronate dans l'alginate, sa masse moléculaire et sa concentration.

En ce qui concerne l'ion divalent, il peut être classé dans l'ordre décroissant suivant l'affinité ci-après :  $Pb = Cd > Ba > Ca = Sr \gg Mg$ .

L'augmentation de la concentration de l'alginate, surtout s'il est de masse moléculaire élevée, induit une plus grande rigidité du gel. Enfin les conditions de gélification influent sur les propriétés mécaniques : il existe une relation entre la température et la rapidité de la gélification : une température basse est responsable d'une diminution de la diffusion du calcium d'où une gélification plus lente, une structure plus ordonnée et donc une plus grande cohésion [31].



**Figure 9** : réseaux de gels formés à partir d’alginate possédant des blocs d’acide guluronique de longueurs différentes : à gauche, taux de M élevé ; à droite, taux de G élevé conduisant à un réseau mieux organisé et plus

## III.2. Les gommes de guar :

### III.2.1. Définition

Les gommes alimentaires sont des substances polysaccharidiques et/ou protéiques obtenues par exsudation naturelle ou provoquée, de certains matériaux biologiques et qui ont une habilité à épaissir, gélifier et/ou à stabiliser les systèmes aqueux [32]. En effet, une fois que les Gommes sont solubilisés dans un système aqueux, (ei ont fixé l’eau) les propriétés de ces dernières vont dépendre de la 2 forme que vont adopter ces macromolécules en solution, de leur rigidité et de leurs possibilités de s’associer entre elles.

Quelques travaux scientifiques disponibles sur les caractéristiques physico-chimiques et fonctionnelles des gommes de certains légumes donnent une idée globale de la structure de leurs polysaccharides et montrent, au regard de leurs propriétés rhéologiques, leur potentiel à substituer les gommes commerciales dans certaines préparations alimentaires. A cet égard, ont montré que les gommes de Hibiscus esculentus (gombo) tiennent leur activité épaississante à leur agglomération en solution, alors que les gommes de Belschmiedia sp(Khan) forment un gel faible en solution; lequel a en outre la capacité de stabiliser une émulsion huile/eau.[33] ont quant à eux, montré que les gommes d’Irvingia gabonensis sont caractérisées par une structure hautement branchée et par une pseudoplasticité leur conférant une aptitude à substituer les gommes commerciales dans la préparation des crèmes glacées, tandis que[34] ont mis en évidence l’aptitude des gommes de quelques légumes du Nord Cameroun (Corchorus olithorus, Triumfetta cordifolia, Ceratoteca sesamoides, Adansona digitata, et Bridelia thermifolia) à stabiliser les émulsions huile/eau et à améliorer la capacité de rétention d’eau de la farine de maïs.

Au contraire des gommes industrielles plus répandues (gomme arabique ou gomme acacia, gomme guar, gomme gellane, karaya etc...) qui présentent quantitativement et qualitativement des propriétés très recherchées dans les systèmes de production, de transformation et d’applications alimentaires à grande échelle (stabilisation des sirops, des crèmes, des boissons, etc...) [35]

### III.2.2. Composition chimique :

Chimiquement, la gomme guar est un exo- polysaccharide composé des sucres galactose et mannose. Le squelette est une chaîne linéaire de résidus de mannose  $\beta$ -1,4 liés à laquelle les résidus de galactose sont liés le 1,6-mannose à chaque seconde, formant de courtes branches latérales. La gomme de guar a la capacité de résister à des températures de 80 ° C (176 ° F) pendant cinq minutes.

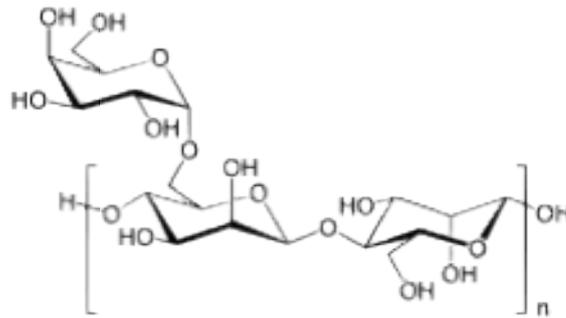


Figure 10 : structure chimique de la gomme de guar

### III.2.3. Modifications chimiques de la gomme de guar :

La nature hautement hydrophile de la gomme de guar entraîne un gonflement excessif qui augmente la vitesse de libération des médicaments incorporés. De plus, il est très sensible à la dégradation microbienne. Par conséquent, la modification de la gomme de guar s'est avérée bénéfique pour surmonter les limitations associées à la gomme de guar native[36]. Divers procédés pour modifier la gomme de guar comprennent la carboxyméthylation, le greffage de polyacrylamide, la liaison succinate, benzoate et propionate.

L'avant-propos des groupes triméthylammonium confère une personnalité cationique à la gomme. La gomme de guar cationique (CGG) est de la gomme de guar personnalisée dans laquelle les groupes hydroxyle sont remplacés par des groupes triméthylammonium - elle agit comme un exhausteur de viscosité, de volume et de mousse, un épaississant non gélifiant exceptionnel. Il porte une charge nette positive et peut être facilement réticulé avec d'autres anions en raison de la présence de groupes ammonium.9,10 Le guar cationique est moins exploré parmi les dérivés de guar qui seront étudiés pour la formulation de microparticules (cationic guar pec microparticle)

La gomme de guar a été cationisée en incorporant un monomère cationique chlorure de N- (3-chloro-2-hydroxypropyl) -triméthylammonium sur le squelette du polysaccharide. Les détails de la synthèse et les conditions de réaction sont les suivantes. 1 g de gomme de guar a été dissous dans 100 ml d'eau distillée à température ambiante. Un mélange de chlorure de N- (3-chloro-2-hydroxypropyl) triméthylammonium et 15 ml d'hydroxyde de sodium 1 (N) a été ajouté à la solution de guar gum. La réaction a ensuite été poursuivie pendant 18 heures à 40–

508 ° C. Ensuite, de l'acide chlorhydrique dilué a été ajouté pour abaisser le pH en dessous de 7 et arrêter le processus de cationisation [37]. La solution a ensuite été refroidie à température ambiante et le polymère a été précipité par addition d'un excès d'isopropanol. Il a ensuite été séché dans une étuve à vide à 408 ° C pendant 6 heures.

## References:

1. Ammala, A., *Biodegradable polymers as encapsulation materials for cosmetics and personal care markets*. International journal of cosmetic science, 2013. **35**(2): p. 113-124.
2. Hennink, W.E. and C.F. van Nostrum, *Novel crosslinking methods to design hydrogels*. Advanced Drug Delivery Reviews, 2012. **64**: p. 223-236.
3. Barratt G., Colloidal drug carriers: achievements and perspectives, Cellular and Molecular Life Sciences, 60, 21-37, 2003.
4. Benita S. Microencapsulation. Methods and industrial applications. Marcel Dekker, Inc. p640, 1996.
5. Tewes F., Boury F. and Benoit J.P., Biodegradable Microspheres: Advances in Production Technology in "Microencapsulation, Methods and Industrial Applications" Second Edition - Benita eds Taylor and Francis Books (in press).
6. Philippe Legrand, Jean-Pierre Benoit, Stéphanie Briançon, Elias Fattal, Hatem Fessi, et al. Sphéroïdes et formes vectorisées. Maloine. Pharmacie Galénique: Formulation et Technologie pharmaceutique, 2009
7. Lim, F. and A.M. Sun, *Microencapsulated islets as bioartificial endocrine pancreas*. Science, 1980. **210**(4472): p. 908-910.
8. Patil, J., et al., *Ionic gelation and polyelectrolyte complexation: the novel techniques to design hydrogel particulate sustained, modulated drug delivery system: a review*. Digest Journal of Nanomaterials and Biostructures, 2010. **5**(1): p. 241-248.
9. Schatz, C., et al., *Formation and properties of positively charged colloids based on polyelectrolyte complexes of biopolymers*. Langmuir, 2004. **20**(18): p. 7766-7778.
10. Buriuli, M. and D. Verma, *Polyelectrolyte complexes (PECs) for biomedical applications*, in *Advances in Biomaterials for Biomedical Applications* 2017, Springer. p. 45-93.
11. Jennifer BURGAIN, Joël SCHER, Claire GAIANI Choix de la matrice d'encapsulation Microencapsulation de bactéries probiotiques 2016.
12. Lankalapalli, S. and V. Kolapalli, *Polyelectrolyte complexes: A review of their applicability in drug delivery technology*. Indian journal of pharmaceutical sciences, 2009. **71**(5): p. 481.
13. Jha, P.K., et al., *pH and salt effects on the associative phase separation of oppositely charged polyelectrolytes*. Polymers, 2014. **6**(5): p. 1414-1436.
14. Schatz, C., et al., *Formation and properties of positively charged colloids based on polyelectrolyte complexes of biopolymers*. Langmuir, 2004. **20**(18): p. 7766-7778.
15. Buriuli, M. and D. Verma, *Polyelectrolyte complexes (PECs) for biomedical applications*, in *Advances in Biomaterials for Biomedical Applications* 2017, Springer. p. 45-93.
16. Kulkarni, A.D., et al., *Polyelectrolyte complexes: mechanisms, critical experimental aspects, and applications*. Artificial cells, nanomedicine, and biotechnology, 2016. **44**(7): p. 1615-1625.
17. Wu, D. and T. Delair, *Stabilization of chitosan/hyaluronan colloidal polyelectrolyte complexes in physiological conditions*. Carbohydrate polymers, 2015. **119**: p. 149-158.

18. Dautzenberg, H., *Polyelectrolyte complex formation in highly aggregating systems. I. Effect of salt: polyelectrolyte complex formation in the presence of NaCl*. *Macromolecules*, 1997. **30**(25): p. 7810-7815.
19. Müller, M., et al., *Polyelectrolyte complex nanoparticles of poly (ethyleneimine) and poly (acrylic acid): preparation and applications*. *Polymers*, 2011. **3**(2): p. 762-778.
20. Krone, V., et al., *Pharmacological composition containing polyelectrolyte complexes in microparticulate form and at least one active agent*, 1997, Google Patents.
21. Maciel, J., et al., *Chitosan/carboxymethyl cashew gum polyelectrolyte complex: synthesis and thermal stability*. *European Polymer Journal*, 2005. **41**(11): p. 2726-2733.
22. Webster, L., M.B. Huglin, and I.D. Robb, *Complex formation between polyelectrolytes in dilute aqueous solution*. *Polymer*, 1997. **38**(6): p. 1373-1380.
23. Müller, M., *Attenuated total reflection-fourier transform infrared spectroscopy at polyelectrolyte multilayer systems*. *Handbook of Polyelectrolytes and Their Applications*, 2002. **1**: p. 293-312.
24. Reihls, T., M. Müller, and K. Lunkwitz, *Preparation and adsorption of refined polyelectrolyte complex nanoparticles*. *Journal of colloid and interface science*, 2004. **271**(1): p. 69-79.
  
25. Choix de la matrice d'encapsulation Microencapsulation de bactéries probiotiques  
Jennifer BURGAIN, Joël SCHER, Claire GAIANI 2016
26. A. Hambleton.,2010.-Etude des transferts des petites molécules au travers des films comestibles encapsulant des substancesactives(arôme), Thèse deDoctorat, Université de Bourgogne.
27. A.Steinbuchel, B. H. A. Rehm., 2009.-Alginates:biology and applications,Springer:13 5.
28. A. Ely.,2010.-Synthèse et propriétés de biosorbants à base d'argiles encapsulées dans des alginates:Application aux traitements deseaux, Thèsede Doctorat,Université de Limoges,pp 11-19
29. Stequert A., Transfert de matière dans les gels d'alginate, thèse de diplôme d'Etat de docteur en pharmacie, Nancy, 2002, pp. 21-30.
30. Jouanneau D., Les phycocolloïdes, [www.sb.roscoff.fr/Phyto](http://www.sb.roscoff.fr/Phyto),
31. Mjahed H., Caractérisation physico-chimique des films multicouches de polyélectrolytes à base de polysaccharides et de polypeptides en vue d'applications dans le domaine des biomatériaux, thèse de l'Université Louis Pasteur, Strasbourg, 2009, pp. 22-29.
32. Glicksman M. (1982). Functional properties of hydrocolloids. In: Glicksman M. (ed ):Food Hydrocolloids. CRS Press, Boca Raton, Florida. (V.1), pp.47-99.

33. Uzomah A. & Ahiligwo R. N.(1999). Studies on the rheological properties and functional potentials of achi (*Brachystegia eurycoma*) and ogbono (*Irvingia gabonensis*) seed gums. *Food Chemistry*, 67, 217-222.
34. Saidou, Ndjouenkeu R., Tchatchueng J. B. & Ali A. 2008. Caractérisation physico-chimique et fonctionnelle des gommages hydrocolloïdes de quelques légumes locaux. Communication présentée à la conférence internationale sur: la Nutrition et les Produits Naturels du 12 –14 Novembre 2008 à Yaoundé-Cameroun.
35. Ndjouenkeu R(1995). Functional properties of some local African food hydrocolloids. Ph.D dissertation, University of Ibadan, Ibadan, Nigeria, 165p.
36. George, A., P.A. Shah, and P.S. Shrivastav, Guar gum: Versatile natural polymer for drug delivery applications. *European Polymer Journal*, 2019. 112: p. 722-735.
37. Toti, U.S. and T.M. Aminabhavi, Modified guar gum matrix tablet for controlled release of diltiazem hydrochloride. *Journal of Controlled Release*, 2004. 95(3): p. 567-577.

**PARTIE 2 :**  
**Les travaux antérieurs**

## **Gomme de guar cationique sensible au pH / polyélectrolyte poly (acide acrylique) hydrogels: gonflement et libération de médicament in vitro :**

Huang et al [1], ont synthétisé un hydrogel en présence du kétoprofène. Il s'agit d'une méthode courante d'immobilisation de médicaments dans les hydrogels. Dans cette technique, le médicament a été ajouté à la solution de monomère, avec CGG, AA et initiateur. Lors de la polymérisation, un réseau s'est formé et le médicament est piégé à l'intérieur de la structure polymère. La diffusion du médicament hors des systèmes se produit lorsque l'hydrogel a été placé dans un environnement qui a permis à l'hydrogel de gonfler et à la taille des mailles d'augmenter. Dans ce travail, un médicament modèle, le kétoprofène, a été dissous dans le mélange de monomères à une concentration de 5% en poids.

### **Mode de préparation :**

Afin de concevoir les formes posologiques potentielles à libération contrôlée, des hydrogels de polyélectrolytes CGG / PAA ont été préparés par polymérisation radicalaire en solution. Les hydrogels GA ont été bien caractérisés par FTIR et SEM. Les résultats ont indiqué que la forte interaction électrostatique existait dans les hydrogels, ce qui a entraîné la formation des complexes de polyélectrolytes. Dans le DSC analyses, le single Tg dans l'échantillon GA1 a suggéré que les deux polymères dans l'hydrogel ont une bonne miscibilité.

Les taux de gonflement ont été étudiés en fonction de la teneur en PAA et du pH. Le résultat a indiqué que les hydrogels GA étaient très sensibles à l'environnement de pH.

Les applications potentielles des matrices d'hydrogels dans l'administration contrôlée de médicaments ont également été examinées. Les matrices CGG / PAA chargées de kétoprofène ont été préparées sous forme d'hydrogels et de comprimés directement comprimés. Le mécanisme de libération a été étudié en adaptant des données expérimentales à des équations modélisées et en calculant les paramètres correspondants. Les compositions de l'hydrogel avaient un effet important sur la libération de kétoprofène. L'augmentation de la teneur en PAA conduit à la libération rapide de kétoprofène à partir des hydrogels GA. Résultats indiquent que l'érosion du polymère est un facteur dominant dans le processus de libération du comprimé préparé par compression.

### **Résultats :**

Le pH du milieu de dissolution semble avoir un fort effet sur le mécanisme de transport du médicament. Une augmentation de  $n$  de 0,61 à 0,85 avec changement de pH. A des valeurs de pH plus basiques, le transport du cas II a été observé, indiquant un mécanisme de libération de médicament fortement influencé par la relaxation de la chaîne macromoléculaire. La libération de kétoprofène est également testée dans les conditions choisies pour simuler le pH et l'intervalle de temps susceptibles d'être

rencontrés lors du transit de l'estomac au colon. Les résultats impliquent que les hydrogels GA peuvent être exploités en tant que porteurs potentiels pour l'administration de médicaments spécifiques au colon.

## **hydrogel d'alginate et gomme de guar sensible de pH pour la libération contrôlée des médicaments de protéine :**

George et al [2], ont fait la conception d'un hydrogel d'alginate-gomme de guar sensible au pH réticulé avec du glutaraldéhyde a été réalisée pour l'administration contrôlée de médicaments protéiques.

L'alginate est un polysaccharide non toxique avec des propriétés sensibles au pH favorables pour l'administration intestinale de médicaments protéiques. En théorie, l'alginate rétrécit à pH bas (environnement gastrique) et les médicaments encapsulés ne sont pas libérés. Afin de remédier à la lixiviation du médicament pendant la préparation de l'hydrogel et la dissolution rapide de l'alginate à un pH plus élevé qui constituent des limitations majeures, au formulateur qui doit tenir compte du fait que l'environnement de pH naturel du tractus gastro-intestinal varie d'acide (pH ~ 1.2) dans l'estomac à légèrement alcalin dans l'intestin (pH ~ 7.4), car il en résulte une efficacité de piégeage très faible et une libération éclatée du médicament protéique piégé, une fois qu'il pénètre dans l'intestin.

Pour surmonter ces limitations, un autre polysaccharide naturel, la gomme de guar qui est un vecteur de matrice hydrophile potentiel pour l'administration orale contrôlée de médicaments avec une solubilité variable. La gomme de guar, lors de l'exposition aux liquides de dissolution, s'hydrate et forme une couche de gel visqueux qui ralentit encore l'infiltration des liquides de dissolution vers le noyau du comprimé matriciel.

Il a été inclus dans la matrice d'alginate avec un agent de réticulation pour assurer une efficacité d'encapsulation maximale et une libération contrôlée du médicament. La matrice de gomme-guar alginate réticulée est nouvelle et le processus de chargement du médicament utilisé dans l'étude était doux et réalisé en milieu aqueux.

### **Mode de préparation :**

Les billes d'hydrogel utilisées pour l'étude ont été préparées par extrusion de mélange, La solution de gomme de guar à la concentration requise est préparée en premier, puis la quantité requise d'alginate est ajoutée et bien agitée pour former un mélange uniforme. A ce mélange, du glutaraldéhyde a été ajouté à une concentration finale à 0,5%, suivi d'ABS à une concentration finale de 0,2% (p / v), et bien mélangé. La solution finale reste intacte pendant un certain temps pour être supprimée.

Les profils de libération d'une protéine modèle (ABS) à partir d'hydrogels d'essai ont été étudiés dans des milieux gastriques et intestinaux simulés. Les billes ayant une combinaison de pourcentage d'alginate à gomme de guar de 3: 1 ont montré des caractères souhaitables comme une meilleure efficacité d'encapsulation et des propriétés de formation de billes dans les études préliminaires.

Les échantillons d'essai séchés ont été immergés dans 5 ml d'une solution de pH 1,2 (tampon HCl – KCl) ou 7,4 (tampon phosphate) pendant 6 h à la surface.

Les taux de gonflement ( $Q_s$ ) des échantillons d'essai ont été calculés à partir de l'équation:  $Q_s = W_s - W_{ré}$  où  $W_s$  est le poids de l'échantillon gonflé et  $W_{ré}$  est le poids de l'échantillon d'essai séché. L'échantillon qui avait le meilleur.

Les caractéristiques de gonflement ont montré que les hydrogels séchés à l'air avaient des taux de gonflement inférieurs même dans des gammes de pH plus élevées, alors que les hydrogels séchés par congélation possédaient des caractéristiques de gonflement, ce qui aiderait la libération contrôlée du médicament protéique dans des gammes de pH plus élevées. L'hydrogel de gomme d'alginate-guar réticulé avec du glutaraldéhyde s'est avéré avoir une meilleure stabilité et des propriétés de libération contrôlée à pH 7,4.

Dans la présente étude, le processus de lyophilisation a généré des hydrogels avec une bonne porosité. Les hydrogels séchés à l'air se sont révélés non poreux et ont une densité plus élevée. La nature poreuse de l'hydrogel séché congelé le rend moins dense et offre plus de surface. La grande capacité de gonflement de l'hydrogel lyophilisé par rapport à celle de l'hydrogel séché à l'air peut être attribuée à cette nature hautement poreuse. Dans le cas des billes séchées à l'air, la porosité était très faible et le solvant ne pouvait donc pas pénétrer efficacement dans la matrice.

Les échantillons lyophilisés ont montré des taux de gonflement les plus appropriés pour la libération de médicaments dans des milieux intestinaux simulés (~1) a montré des caractères souhaitables comme une meilleure efficacité d'encapsulation et des propriétés de formation de billes dans les études préliminaires. La concentration de glutaraldéhyde donnant une efficacité d'encapsulation maximale (100%) et les caractéristiques de gonflement les plus appropriées s'est avérée être de 0,5% (p / v).

Les échantillons lyophilisés ont montré des taux de gonflement les plus appropriés pour la libération de médicaments dans des milieux intestinaux simulés (~ 8.5). La libération de protéines des hydrogels testés était minime à pH 1,2 (~ 20%), et il s'est avéré significativement plus élevé (~ 90%) à pH 7,4. La présence de gomme de guar et de réticulation au glutaraldéhyde augmente l'efficacité de piégeage et empêche la dissolution rapide de l'alginate à un pH plus élevé de l'intestin, assurant une libération contrôlée du médicament piégé.

## **Résultats :**

Les hydrogels de gomme d'alginate-guar réticulés, préparés par la méthode de lyophilisation, ont généré une matrice avec une porosité élevée et une administration hautement contrôlée du médicament protéique. L'hydrogel a libéré de faibles quantités (~20%) de ABS à pH 1,2 et des niveaux plus élevés de libération de protéines ont été observés à pH 7,4 (~90%) en 10h). L'hydrogel de gomme d'alginate-guar

lyophilisé proposé peut être considéré comme un candidat puissant pour une matrice de libération de protéines dans l'intestin par voie orale.

## **Microsphères de la gomme de guar carboxyméthylque pour la libération in vitro du sulfate d'Abacavir : Préparation et caractérisation :**

### **Mode de préparation :**

Anita G. Sullad, Lata S. Manjeshwar, Tejraj M. Aminabhavi.[3] Ils rapportent la préparation de polymère CMGG en insérant un groupe carboxyméthyle (CM) dans GG, La réaction de carboxyméthylation a été réalisée à pression normale et à 70 ° C. En faisant varier la concentration en agent de carboxyméthylation (CAA), deux qualités de CMGG avec degrés de substitution (DS) différent, les formulations ont été désignées, respectivement, comme CMGG1 et CMGG2, dont la structure a été caractérisée par infrarouge à transformée de Fourier (FTIR) qui a montré la résonance des groupes carboxyliques des substituants CM. et méthodes C-RMN qui confirme la structure chimique du CMGG pour in vitro libération de sulfate d'abacavir (AS).

### **Résultats :**

Les résultats de l'analyse élémentaire pour GG, CMGG1 et CMGG2 suggèrent une teneur en oxygène plus élevée dans les CMGG que dans la GG, confirmant l'insertion du groupe CM dans le squelette GG.

La caractérisation par l'analyse thermogravimétrie (ATG), d'après les courbes de GG deux zones distinctes de perte de poids dû à la trace d'humidité dans l'échantillon. La deuxième zone de perte de poids en raison de la dégradation du polymère. Les courbes ATG de CMGG montrent également la troisième zone de perte de poids due à la dégradation des groupes CM du polymère. Cette troisième zone de perte de poids n'est présente que dans CMGG, confirmant l'insertion des groupes CM dans la matrice GG.

La caractérisation calorimétrie différentielle à balayage (DSC) représente différentes courbes placebo GG, GG AS-chargé, placebo CMGG, AS-CMGG chargé et AS vierge. Pristine AS montre un pic endothermique à 242 C°, qui a disparu à la fois dans les formulations de GG chargées en AS et de CMGG chargées en AS, indiquant que le médicament est moléculairement dispersé dans les matrices polymères GG et CMGG.

Diffraction des rayons X Diffractogrammes DRX représente les courbes suivante: microsphères de CMGG placebo, microsphères de CMGG chargées AS, et microsphères de CMGG pour in vitro libération d'AS. La AS vierge suggère la perte de cristallinité du médicament après la formulation Cependant, ces pics ont disparu dans les microsphères chargées en AS, mais seuls les pics observés dans le polymère placebo sont observés, confirmant que le médicament est moléculairement dispersé dans la matrice polymère et que ses cristaux ne se trouvent pas dans les formulations chargées en médicament.

La microscopie électronique à balayage a montré des images MEB typiques d'un groupe de microsphères CMGG chargées en AS et leur morphologie de surface.

Pour étudier l'effet du groupe CM substitué sur le gonflement, ils ont étudié le% de gonflement à l'équilibre des matrices dans un milieu tampon pH 7,4 à 37 C°, le gonflement à l'équilibre de GG est le plus élevé, ce qui est évident en raison de sa nature hydrophile. Cependant, en cas de CMGG1, le gonflement à l'équilibre a diminué considérablement et une diminution supplémentaire dans le cas de CMGG2, ce qui suggère qu'avec une DS augmentée, la matrice devient moins hydrophile. Cela suggère en outre qu'une substitution CM plus élevée favoriserait la formation d'une interaction plus forte, résultant en une structure avec moins de sites de liaison à l'eau. Ceci suggère que le CMGG est une matrice appropriée pour encapsuler un médicament soluble dans l'eau tel que l'AS par rapport à la GG vierge.

Et ce qui concerne l'efficacité d'encapsulation (EE) il apparaît que la substitution CM sur GG augmente le% EE des matrices, suggérant leur meilleure adéquation par rapport à la GG pure.

Des microsphères chargées en AS e médicament a une demi-vie plasmatique de 1,45h et aucun rapport sur les dispositifs LC de la AS utilisant des polysaccharides naturels n'est disponible. Tous ces recherches et préparations des matrices GG et CMGG en raison de prolonger le temps de libération de la AS de courte durée , en effectuant in vitro expériences de libération du médicament dans des milieux gastriques conditions de pH acide et alcalin à 37 ° C jusqu'à la fin du processus de dissolution pour comprendre son schéma de libération dans l'estomac ainsi que dans le intestin. Dans le cas des matrices GG, Il est évident qu'une libération en rafale de AS a été observée, probablement en raison de l'exposition directe de la matrice chargée de médicament au milieu de dissolution, donnant une libération rapide du médicament. la libération d'AS de CMGG1 et CMGG2 n'a pas montré une libération en rafale aussi soudaine que celle de la matrice GG. La libération a été ralentie jusqu'à 6 h, puis s'est stabilisée avec une libération constante d'AS sur une période prolongée pouvant atteindre 28 h. La raison d'une libération aussi rapide d'AS de GG est due à sa nature hydratante rapide par rapport à CMGG. L'analyse de la cinétique de libération a révélé que la libération de AS à partir des microsphères suivait le Higuchi.

## **Optimisation de la microencapsulation de la nisine avec de l'alginate de sodium et de la gomme de guar :**

Kairam et al [4] ont étudié l'optimisation de la microencapsulation de la nisine qui est un petit peptide cationique hydrophobe bactériocine qui présente un intérêt particulier pour l'industrie alimentaire et laitière largement utilisée, active contre les bactéries à Gram positif et serait également active contre certaines bactéries à Gram négatif, donc potentiellement efficace contre un large spectre de bactéries.

Les méthodes pour administrer des antimicrobiens aux aliments peuvent varier de l'ajout direct à l'incorporation dans les matériaux d'emballage. Bien que l'addition instantanée des antimicrobiens entraîne une inhibition immédiate des microorganismes, son efficacité est perdue en peu de temps. L'application directe de la nisine aux systèmes alimentaires entraînera également le développement de la résistance aux bactériocines des bactéries. La microencapsulation est une technique efficace pour minimiser le développement de la résistance à la nisine et obtenir une libération contrôlée de la nisine.

### **Mode de préparation :**

L'encapsulation de la nisine a été réalisée jusqu'à présent dans des liposomes, ce qui est une technologie plutôt coûteuse impliquant plusieurs processus. D'autres alternatives rentables avec une bonne efficacité d'encapsulation et de meilleures propriétés de libération de contrôle sont recherchées.

L'alginate de sodium est un polyélectrolyte avec des charges négatives sur son squelette, il est utile comme matrice pour le piégeage de composés bioactifs et pour l'immobilisation de cellules microbiennes. L'alginate forme un hydrogel thermiquement stable et biocompatible en présence de di- ou tri-cations. La présente étude visait à optimiser les conditions de microencapsulation de la nisine pour atteindre une efficacité d'encapsulation maximale en utilisant l'alginate de calcium comme matériau de paroi primaire et la gomme de guar comme charge à différentes pressions d'air en utilisant la méthodologie de surface de réponse.

Il y avait une augmentation de l'efficacité d'encapsulation avec une augmentation de la concentration d'alginate et de gomme de guar. L'efficacité d'encapsulation maximale a été obtenue avec les concentrations les plus élevées d'alginate et de gomme de guar. Les microcapsules ont été préparées en utilisant une technique d'atomisation à l'air avec un encapsulateur développé en interne. L'addition de la gomme de guar à l'alginate a encore amélioré l'efficacité d'encapsulation en augmentant la densité du gel. La pression n'a eu aucun effet significatif sur l'efficacité d'encapsulation

En conséquence, une structure de gel plus dense se forme qui emprisonne plus de nisine. Une solution d'alginate de sodium + gomme de guar a été préparée en mélangeant les poudres sèches d'alginate de sodium et de gomme de guar, puis en dissolvant ces polymères dans de l'eau distillée pendant une nuit à l'aide d'un agitateur

magnétique avec un chauffage doux (30 ° C). La solution de nisine (0,1% dans 0,02 N HCl) a été ajoutée à un taux de 10% à la solution de polymère. La solution aqueuse d'alginate de sodium-gomme de guar contenant de la nisine a été délivrée à partir d'une pompe péristaltique à un débit contrôlé (120 ml / min) dans une buse concentrique en verre à deux fluides et pulvérisée sous air sous pression dans un réacteur contenant une solution de chlorure de calcium 0,1 M.

L'énergie cinétique de l'air à haute pression a été utilisée pour la rupture du jet de fluide matriciel. Le jet de petites gouttelettes tombe dans le récipient de réaction. Les ions calcium divalents dans le récipient de réaction ont remplacé les ions sodium et les chaînes polymères d'alginate réticulées et ont formé des microcapsules d'alginate de calcium-gomme de guar par gélification ionotrope. Ils ont fait la pulvérisation pour le durcissement, les microcapsules durcies ont été tamisées et lavées avec de l'eau désionisée.

La teneur en nisine du surnageant a été estimée. La teneur en nisine de la solution polymère d'alginate + gomme de guar avant la pulvérisation a également été estimée.

Les meilleures conditions de production de microcapsules ont été obtenues par analyse de désirabilité. Le but était d'obtenir une efficacité d'encapsulation maximale. La validation de la corrélation a été effectuée en comparant la taille des microcapsules obtenues expérimentalement avec celle prédite à partir de l'équation de régression. La taille des particules des microcapsules a été mesurée avec un analyseur de taille des particules. La morphologie des microcapsules a été étudiée au microscope composé et au microscope de recherche optique disposant d'un mode de contraste de phase.

## **Résultats :**

Les conditions optimales étaient: concentration d'alginate de sodium (2% p / v), concentration de gomme de guar (0,4% p / v) et pression d'air (0,5 bar au manomètre). L'efficacité d'encapsulation de la nisine dans les microcapsules produites dans des conditions optimales était 36,65%. la nisine encapsulée sera efficace pour une durée plus longue en raison d'une libération contrôlée plutôt que l'ajout direct de nisine. Ces résultats représentent que l'équation de régression était un modèle approprié pour décrire la réponse des paramètres expérimentaux à l'efficacité d'encapsulation des microcapsules. Bien que les concentrations d'alginate dépassent 2% (p / v) peut produire une efficacité d'encapsulation plus élevée mais des problèmes de manipulation surgissent. La solution d'alginate utilisée dans la présente étude est devenue très visqueuse au-delà de 2% et pose donc des difficultés de pompage.

## **Préparation et caractérisation de microsphère en gomme guar au pH sensible :**

Dans cette recherche [5], ils ont basé sur les nanotechnologies afin d'améliorer la nanomédecine pour le traitement, le diagnostic, la surveillance et le contrôle des systèmes biologiques. Les particules sont l'un des outils les plus prometteurs de la nanomédecine. L'avantage des nanoparticules est leur capacité à surmonter diverses barrières biologiques et à se confiner dans le tissu cible et à minimiser les effets secondaires toxiques. Les modifications des nanosystèmes pour la réactivité (polymères sensibles au pH) permettent la libération déclenchée du médicament au site de la maladie.

L'étude se concentre sur la synthèse de microsphères efficaces à base de gomme de guar, de porosité uniforme et de plus grand potentiel d'encapsulation. Le contrôle de la forme et de la taille est difficile à réaliser dans les biopolymères hydrophiles. On s'attend à ce que ces hydrogels soient spécifiquement à cet effet, car ils sont modifiés pour la réactivité physiologique par des réactions analogues au polymère dans des matériaux à l'échelle particulaire d'un potentiel énorme. Pour définir la relation propriété-structure de ces biopolymères fonctionnalisés, ceux-ci ont été caractérisés par FTIR, SEM et absorption d'eau, avant utilisation comme support pour les applications médicamenteuses. Depuis, la présente étude a été tentée de finir le potentiel des microsphères synthétisés dans l'administration de médicaments spécifiques au colon, le médicament protéique (BSA) a été utilisé comme médicament modèle.

### **Mode de préparation :**

Une réaction de liquéfaction a été réalisée afin de réduire son poids moléculaire par hydrolyse acide. Le guar gomme hydrolysé (GGH) a été greffé avec du MAc pour augmenter sa solubilité et sa réactivité physiologique. Le rapport matière / liqueur était de 1: 8 (p / v) et MAc et le squelette ont été prélevés dans le rapport molaire de 1: 1. Au mélange réactionnel, on a ajouté 10% d'agent de réticulation et 2% d'APS comme initiateur en poids de GGH et MAc. Le mélange réactionnel résultant a été bien agité pour le rendre uniforme avant la génération de sites actifs sur la dorsale puis maintenus tranquilles pendant 3h à  $70 \text{ }^\circ\text{C} \pm 1$ . Le produit a été séparé en agitant soigneusement avec de l'acétone puis séché sous vide. Le xérogel (hydrogel séché) a été traité séparément avec de l'eau et du méthanol en agitant pendant 30 minutes pour éliminer toute fraction d'homopolymère de l'hydrogel. Les microsphères réticulées ont été préparées par un procédé de réticulation en émulsion eau-dans-huile (w / h). Une solution aqueuse à 5,0% (p / v) de gomme de guar greffée synthétisée a été préparée sous agitation continue jusqu'à une homogénéisation complète. Cette solution a ensuite été ajoutée à l'huile de ricin (5,0 g) contenant 3% (p / p) de l'échelle 80 sous agitation constante pendant 10 min. Pour cette émulsion sans, le GA (0,075 g) a été ajouté lentement avec le H2. Alors 4 (0,005g), goutte à goutte comme initiateur) et l'agitation a été poursuivie pendant 4 h à température constante de 45°C Le

produit ainsi formé a été recueilli par décantation de l'huile et ensuite par centrifugation et filtration. Les microsphères ont été lavées avec de l'alcool isopropylique, séchées sous vide et étiqueté GG H- cl- poly (MAc) -GA.

La morphologie des microsphères a été observée par SEM afin d'examiner la morphologie et la taille des microsphères. Les SEM du polymère ont été enregistrés sur Joel JSM6100 et le spectre FTIR enregistré dans des pastilles KBr sur Perkin Elmer Afin d'étudier la réponse physiologique des microsphères synthétisées, l'étude de gonflement a été réalisée sur différents milieux physiologiques simulés (pH 2,2, 6,8 et 0,9 NaCl) par gravimétrie. Méthode dans un ensemble de trois exemplaires. Un poids connu de GG H- cl- Les microsphères poly (MAc) GA (100 mg) ont été immergées séparément dans différents solution tampon et laissé gonfler jusqu'à un poids constant pendant 24h à 37 ° C. Le poids de l'hydrogel gonflé a été mesuré après un intervalle de temps régulier de 10 30, 60, 120, 240, 360 et 1440 min. A différents intervalles de temps, les hydrogels gonflés ont été retirés et immédiatement essuyés avec du papier de soie pour éliminer l'excès d'eau et pesés. Les changements de poids ont été mesurés par l'équation comme indiqué précédemment.

## **Résultats :**

Comme résultats on a L'efficacité maximale de la charge médicamenteuse ou de l'encapsulation était 94 mg / g pour GG H- cl- poly (MAc) -GA. Les résultats montrent une meilleure compétence en taille et en efficacité de chargement par rapport aux précédents hydrogels à base de gomme de guar. Le résultat de la charge peut être pris en compte dans l'absorption d'eau maximale (385%) dans des conditions physiologiques (pH 6,8) et aussi pour une porosité uniforme. À pH bas (2.2) de liquide gastrique simulé (SGF), le GG H- cl- Les hydrogels poly (MAc) sont syndiqués et atteignent l'état d'équilibre en 2h avec le faible gonflement pour cent (182%). Les résultats présentés sont les valeurs moyennes de l'ensemble en triple. Dans le liquide intestinal simulé (SIF), le gonflement atteint rapidement l'équilibre, ce qui peut être attribué au degré plus élevé d'ionisation. Le gonflement à l'équilibre dépend de la teneur en groupes acide carboxylique et du degré de réticulation Le résultat du profil de libération acide montre la libération négligeable de BSA et maintient presque le médicament incorporé intact à l'intérieur de la matrice. Les résultats de la libération des conditions de base montrent que le taux de libération initial pour la première heure est assez élevé ( $\leq 20\%$ ). Cependant, dans les étapes ultérieures, la libération est plus lente et continue. La libération prolongée plus lente, prolongée et plus contrôlée a une importance technologique [28]. La libération du médicament s'est prolongée au-delà de 72h pour GG H- cl- poly (MAc) -GA avec un pourcentage maximum de libération allant de 60% à 70%. Le médicament est physiquement piégé dans le synthétisé les polymères et la libération de médicament se sont produits par diffusion en réponse au gonflement (réponse au pH). La vitesse de libération est assez lente et étendue dans les microsphères réticulées. L'agent de réticulation entraîne les chaînes polymères rigides (en raison de la contraction des micro-vides) et

induit une diminution de la libération cumulative de médicament. La formation rapide du gel agit comme une barrière pour la libération du médicament et prolonge la libération.

## **Microparticules complexes de gomme de guar cationiques :**

Cuddapah et son team [6], ont préparé des microparticules complexes polyélectrolytiques (PECMP) de gomme cationique (gomme guar cationique) et gomme anionique (gomme de xanthane). Le complexe formé a été chargé avec du diclofénac sodique (DS) (2 - [(2,6-dichlorophényl) amino] -Mono sodium) comme médicament modèle, pour avoir une libération contrôlée par voie orale de DS satisfaisante.

Ni CGG ni XG ne peuvent être utilisés seuls pour formuler une formulation à libération contrôlée à la fois possèdent un pH très acide ou alcalin en raison de la présence de groupes anioniques ou cationiques, ça provoque une irritation des muqueuses.

La combinaison entre ces deux derniers due à la présence d'un certain nombre de groupes amino permet à CGG de réagir chimiquement avec XG, entraînant ainsi un amendement des caractéristiques physico-chimiques et des performances de libération de telles combinaisons.

Ils ont mesuré plusieurs paramètres a des solutions aqueuses de XG (0,02-0,18%) ont été ajoutées à CGG dans une solution d'acide acétique à 2% (0,18-0,02%) donne les rapports de XG: CGG - 1: 9, 3: 7, 5: 5 et 7: 3, 9: 1 .

Mesures de pH le rapport XG / CGG dans le complexe a été examiné en surveillant le pH des solutions de surnageant après mélange de différents rapports des solutions. Des solutions aqueuses de XG (0,02-0,18%) ont été ajoutées à CGG dans une solution d'acide acétique à 2% (0,18-0,02%) donnant les rapports XG: CGG1: 9, 3: 7, 5: 5 et 7: 3, 9: 1. Chaque mélange a été agité vigoureusement. Les mélanges ont ensuite été laissés au repos pendant 10 min avant de mesurer le pH de la solution.

Mesures de turbidité a été examiné en surveillant la transmittance de la solution en fonction du rapport à une longueur d'onde de 600 nm à l'aide d'un spectrophotomètre UV, Pour déterminer la composition du PEC. Après avoir mélangé les solutions, il forme un PEC qui s'installe, et la solution rester clair. Si la formation PEC est plus, alors la turbidité diminue et la transmittance de la solution augmente. Par conséquent, la solution qui montre une transmittance plus élevée formera plus de PEC.

Mesures de viscosité pour déterminer l'efficacité de la formation de PEC des solutions surnageantes Lors de l'ajout de différentes concentrations de cationique guar à des solutions aqueuses de xanthane, une séparation claire de phase dense Il a été observé qu'il y avait une forte diminution de la viscosité lorsque la proportion de XG dans le CGG-XG due à la formation de PEC.

Ils ont fait 5 formulations de différents ratio (XG : CGG) la présence d'un précipité de type gel a été observée dans chaque flacon. Le contenu du ballon a été centrifugé à 5000 tr / min pendant 15 minutes. Le précipité a été séché à 45 ° C et le rendement (%) du précipité a été déterminé. La formulation F1 (XG: CGG - 1: 9) a montré un maximum formation de PEC avec rendement maximal en %. Ainsi, XG à faible concentrations, le rendement PEC est plus.

La première formulation est choisie pour préparer microparticules chargées de médicament. À la solution de 0,18% cationique guar dans 2% d'acide acétique, 0,02% de solution aqueuse de xanthane contenant une quantité constante de DS 0,2% (p / v) est ajouté. Le produit précipité a été séparé de la solution par centrifugation à 5000 rpm, puis il a été séché à 45 ° C pendant 12 h, et broyé et passé à travers un tamis. Ces particules ont été utilisées pour études.

Des études Spectroscopie infrarouge à transformée de Fourier (FT-IR) ont été menées pour évaluer la compatibilité du médicament avec les polymères utilisés, ces résultats indiquent que les groupes carboxyliques de XG sont dissociés en ions -COO<sup>-</sup> qui se complexent avec des groupes cationiques de CGG par interaction électrostatique pour former le PEC, ainsi la Calorimétrie différentielle à balayage (DSC) a confirmé la formation de PEC, et la Microscopie électronique à balayage (MEB) qui a été effectué pour confirmer la formation de microparticules présentant une surface spongieuse conforme le mécanisme de diffusion et d'érosion.

Le pourcentage de rendement a été déterminé en utilisant la formule mentionnée ci-dessous. 
$$\% \text{ Rendement} = (\text{Wt de microsphères}) / (\text{Wt de polymères} + \text{Wt de médicament}) \times 100$$

Les études de libération in vitro utilisant 900 mL de pH 7,4 tampon phosphate comme milieu de dissolution à 100 tr / min et 37 ± 0,5 ° C ont indiqué que la libération du médicament prolongé au-delà de 12h. Les résultats in vivo sur les lapins qui ont été divisés en 2 groupes, premier groupe a reçu 3 mg de solution aqueuse DS. Deuxième groupe a reçu les microparticules formulées contenant un équivalent de 3 mg DS des microparticules ont montré sortie de DS. Le sang des échantillons ont été prélevés dans la veine de l'oreille marginale a été centrifugé à 2000 tr / min pendant 10 min, ce dernier était déterminé par chromatographie liquide haute performance (HPLC) analyse. Une bonne relation linéaire a été observée entre le pic rapport de surface et plasma, ce qui veut dire la décomposition ou la dégradation du médicament se produit pendant le stockage en raison d'une altération chimique des principes actifs ou en raison de l'instabilité du produit. Par conséquent, les études de stabilité sont menées.

### **Résultats :**

Ainsi, le présent travail de recherche a été réalisé adopter une procédure standard pour atteindre les objectifs fixés. Les résultats de recherche tirés des études ont été trouvés être satisfaisant. Par conséquent, PECMP peut être utilisé efficacement pour la préparation d'une formulation à libération prolongée.

## **Synthèse environnementale orchestrée par la gomme de guar cationique pour les films nano-bio-composites d'argent :**

Les propriétés de la gomme de guar [7] a été exploité dans le domaine de la nanotechnologie environnementale par la synthèse de nanoparticules d'argent dans un nouveau biopolymère cationique de guar (GGAA) de taille inférieure (~ 10 nm) conservées sous forme de films. Ce travail vient comme une alternative aux membranes de cellulose poreuses est connue pour charger différentes quantités élevées de nanoparticules d'argent mais dans la plupart des cas, le support biopolymère lui-même est resté à l'état solide gonflé en raison de l'insolubilité dans l'eau. De tels effets conduisent généralement à l'agglomération et à la localisation des nanoparticules dans les microfibrilles plutôt que sur la surface effective.

### **La synthèse :**

Le GGAA a été synthétisé à partir de GG dans une réaction catalysée par une base à un pot dans l'épichlorhydrine. Les détails de la synthèse ont été décrits ailleurs. En bref, 25 g de GG ont été prélevés dans un ballon à fond rond à trois cols fixé à un condenseur, un agitateur mécanique et une entrée d'azote gazeux. De l'alcool isopropylique (100 ml) a été ajouté sous agitation (100 tr / min) et le mélange a été laissé tremper pendant 1 h sous une purge continue à l'azote (0,3 L h<sup>-1</sup>). De l'hydroxyde d'ammonium (sp.gr 0,91, 25 ml) a ensuite été ajouté et la température de réaction a été élevée à 55 ± 5 ° C. De l'épichlorhydrine (25 ml) a été en outre ajoutée goutte à goutte sous agitation sur une période de 1 h. Le pH de la réaction a été conservé entre 8 et 9 avec de l'hydroxyde d'ammonium et l'agitation a été poursuivie pendant une période supplémentaire d'une heure et demie. Le solide jaune clair a été filtré, lavé avec de l'alcool isopropylique dans de l'eau distillée (80% v / v) et enfin avec de l'éthanol dans de l'eau distillée (50% v / v). Le solide GGAA acquis a été redissous dans de l'eau acidulée et lavé avec de l'éthanol et de l'isopropanol. Le produit final a été séché et conservé dans des dessiccateurs.

### **Mode de préparation :**

Nanoparticules d'argent immobilisées dans du GGAA ont été préparées selon une technique facile et environnementale. Le GGAA hydrophile (500 mg) a été dissous dans 100 ml d'eau. Le pH a été ajusté à 8 en utilisant une solution diluée de NaOH (0,1 M) et la solution a été amenée rapidement à un chauffage contrôlé de 65 ± 2 ° C. AgNO<sub>3</sub> une solution (20 ml, 1 ml) y a été injectée sous agitation et purge à l'azote. Le mélange réactionnel a été agité en continu à 150 tr / min sur un agitateur pendant 10 min. La solution a été refroidie, neutralisée avec HNO<sub>3</sub> dilué 3 (0,1 M), 100 ml d'éthanol ont été ajoutés et le produit a été séparé par centrifugation à 10000 tr / min à 25 ° C pendant 10 min. Le nano-bio-composite d'argent en poudre a été dissous dans une petite quantité d'eau et soumis à une dialyse pendant deux jours

pour éliminer les traces de réactifs contre l'eau courante à  $22 \pm 2$  ° C. La solution résultante a été lyophilisée dans un lyophilisateur de type banc

Des films avec ou sans nanoparticules d'argent ont été préparés par évaporation d'eau à partir de 40 ml de solutions à 1% p / v. En bref, chaque solution d'échantillon GGAA ou GGAgnC a été prise dans des boîtes de Pétri en polypropylène (76 mm), dégazée et placée dans un four pendant 24 h pour sécher à 60 ° C. Les films séchés ont été décollés et conservés dans des dessiccateurs

La formation de nanoparticules d'argent a été surveillée dans un spectrophotomètre UV-vis sur une échelle de temps. L'absorbance plasmonique a été enregistrée en balayage moyen à une résolution de 0,5 nm. Les particules d'argent ont été analysées dans un microscope électronique à transmission haute résolution fonctionnant à une tension d'accélération de 200 kV. Les compositions élémentaires des échantillons ont été enregistrées en utilisant un détecteur de spectroscopie à dispersion d'énergie à rayons X (EDS) fixé au MET. La distribution granulométrique et les histogrammes ont été construits à partir de cinq mesures d'échantillons. Des expériences de diffusion dynamique de la lumière ont été réalisées à  $25 \pm 2$  ° C et la polydispersité des particules (PDI) et les potentiels zêtas ont été enregistrés.

Ici, nous rapportons la synthèse d'un nouveau galactomannan cationique, GGAA. Une technique simple pour synthèse de nanoparticules d'argent de taille uniforme respectueuse de l'environnement orchestrée dans la matrice GGAAa a été réalisée. Des études de morphologie TEM ont confirmé des nanoparticules sphériques ~10 nm et les bandes plasmoniques étaient des observations à 407 nm. Les nanostructures d'argent étaient inséparables GGAgnC nano-bio-composite.

### **Résultats :**

Des films de distribution uniformes ont été développés à partir du milieu de l'eau et du film propriétés perméabilité étaient encourageantes. GGAgnC, est manifestement puissant dans les bactéries tuer le contact contre un spectre de bactéries gram positives et gram négatives.

## **Comportements rhéologiques du gel de fracturation cationique de gomme cationique fluoré associé :**

Jie et al, ont conçu,[8] un nouveau gel de gomme de guar cationique avec les propriétés rhéologiques du gel de gomme de guar cationique (CGG) et du fluori-gel de gomme de guar cationique (FCGG) le nouveau dérivé de gomme de guar contenant groupes fluorés a synthétisé en introduisant des groupes fluorés dans CGG et sa propriété de solution de FCGG a été étudié, Afin d'appliquer le FCGG aux rejets pétroliers tertiaires, un gel FCGG a été préparé et l'association hydrophobe comportements. Ce travail, qui fournit des données théoriques pour le gel FCGG appliqué à l'huile tertiaire récupéré.

Le FCGG est synthétisé par polymérisation, comme première étape ils ont mélangé Isophorone diisocyanate (IPDI) avec 2,2,3,4,4,4-Hexafluoro-1-butanol (FOH) puis Dibutyltin dilaurate (DBTDL) a été ajouté dans le contenu sous agitation de 6h. Le premier produit (FAM) a été dissous dans la tetrahydrofurane a différentes quantités puis l'ajoutées goutte à goutte dans CGG pendant 1h comme deuxième étape. La troisième étape, le Dibutyltin dilaurate (DBTDL) a été ajouté dans le derniers mélange et agiter encore une fois pendant 12h. Le produit a été extrait de l'acéton pendant environ 24h et séché sous vide comme dernière étape. L'équation de réaction de la synthèse :



### **Mode de préparation :**

Les lots appropriés de solution GG, CGG et FCGG étaient prises respectivement pour les préparations des gels. Ensuite, le réticulant de bore organique (YJ-P) a été ajouté dans des solutions sous agitation et la quantité de réticulant de bore organique (YJ-P) était de 0,45% en poids sur la base du système. La relation entre la quantité de réticulant et la viscosité des gels, Lorsque la quantité du réticulant augmente, les viscosités apparentes des trois types de gels sont à la hausse en conséquence. Apparemment, la viscosité de gel FCGG est le plus élevé sous la même quantité de réticulant. Le système de gel FCGG a fluoré hydrophobe groupes pouvant provoquer un comportement de l'association hydrophobe intermoléculaire, sauf structure de réticulation, qui rend la fracturation le fluide atteint une viscosité plus élevée avec une concentration plus faible, conduisant à peu de dégâts pour la formation.

Puis ils ont étudié la relation entre la contrainte de cisaillement et taux de cisaillement des gels GG, CGG et FCGG. La recherche montre que la valeur de la contrainte de cisaillement augmente rapidement avec l'augmentation de la vitesse de cisaillement au début et il y a une valeur maximale.

Ainsi, toutes les courbes de débit ont un pic significatif. Cela indique que les gels de fracturation sont semblables à un solide qui a une certaine intensité avant la structure est détruite. Une fois la structure des gels de fracturation détruite, les gels peuvent s'écouler sous une contrainte moindre. De plus, les groupes fluorés plus hydrophobes, les molécules ont l'association la plus facile qui se produit dans le système. Par conséquent, la valeur de  $\tau$  du gel FCGG est la plus élevée sous le même taux de cisaillement.

Un autre paramètre a été étudié pour montrer les effets du temps de cisaillement sur la viscosité apparente des gels étudiés. On peut voir les viscosités de GG et les gels CGG diminuent fortement, mais la viscosité du gel FCGG change peu au début. En effet, les structures de réticulation des gels sont détruites sous la force de cisaillement. Cependant, FCGG la chaîne moléculaire a des groupes hydrophobes fluorés qui peuvent former « Point de réticulation physique », de sorte que la viscosité du gel FCGG diminue légèrement.

Par la suite, les viscosités du GG et du FCGG restent inchangées approximativement. On considère que les chaînes de molécules commencent à bouger et à apparaître démêlage sous force de cisaillement. En ce moment, la vitesse d'enchevêtrement est approximativement égale à la vitesse de démêlage. Dans le temps de test, le viscosité du gel FCGG est la plus grande par rapport aux autres. Les résultats montrent que le gel FCGG a une résistance au cisaillement significative Propriétés.

En ce qui concerne les propriétés de résistance à la chaleur, ils ont trouvé que la viscosité apparente du gel FCGG est supérieure à celle du CGG et gels GG dans le champ de température d'essai. Le phénomène peut être expliqué que la croix des structures liées des gels est détruites sous la force de cisaillement, ce qui entraîne d'abord une diminution de la viscosité. Par conséquent, la résistance à la chaleur du gel FCGG est la plus forte. Le phénomène peut être plaidé que la chaîne de molécules FCGG a un groupe de carbone fluorure qui a une forte hydrophobicité, ce qui peut améliorer la résistance à la chaleur. De plus, la viscosité apparente du gel FCGG est la plus grande à la même température.

Comme on le sait, on s'attend à ce que le gel de fracturation excellentes propriétés de résistance à la chaleur dans la récupération d'huile tertiaire, car la température de formation est supérieure à 60 ° C. En outre, le haut la viscosité est favorable à une forte capacité de fracturation et capacité de charge du sable. Par conséquent, le gel FCGG est une bonne alternative à remplacer le fluide de fracturation traditionnel.

Le taux de cisaillement est un paramètre qui influence fortement la rhéologie viscosités des gels de fracturation. Il est étrange que la viscosité du gel FCGG augmente avec l'augmentation du taux de cisaillement, Ça veut dire que les associations hydrophobes de la rupture du gel FCGG.

## **Résultats :**

Ils ont trouvé que les gels GG, CGG et FCGG se comportent comme un comportement pseudoplastique amincissant au cisaillement et le comportement à l'écoulement des gels. Contrairement au gel GG ou CGG, le gel FCGG avait une amélioration dans les propriétés de résistance à la chaleur et les propriétés de résistance au cisaillement grâce à ses propriétés associatives, le système de gel FCGG a une bonne viscoélasticité et sa propriété de suspension d'agent de soutènement est la meilleure, le fluide de rupture de gel FCGG a une faible teneur en résidus de fluide de fracturation et peu de dommages à la formation. De plus, le FCGG peut diminuer évidemment la tension superficielle du liquide de rupture de gel. Par conséquent, le gel FCGG a un bon premier plan d'application lors de la production du champ pétrolière.

## **Préparation, caractérisation et application en libération contrôlée de gomme de guar chargée d'ibuprofène /bionanocomposites de montmorillonite :**

La gomme guar [9] montmorillonite est connu dans le domaine pharmaceutique comme excipient avec des propriétés de contrôle de la libération de médicaments en raison de sa non toxicité biodégradabilité et son faible coût et de ses propriétés physico-chimiques utiles. De plus est thérapeutiquement actif. Chimiquement la gomme guar a été proposé pour servir matrice rentable et d'enrobage dans l'administration colique et retardée de divers médicaments, comme indiqué par de nombreuses études in vitro in Vivo.

### **Synthèse :**

Joanna Dziadkowiec, Rola Mansa, Ana Quintela, Fernando Rocha, Christian Detellier ont collaboré pour réaliser des nanocomposites neutres de gomme de guar-montmorillonite et de gomme de guar cationique-montmorillonite chargés d'ibuprofène ont été préparés, et leur capacité à contrôler in vitro la libération du médicament a été présentée. Ces matériaux ont présenté un effet de libération initiale d'éclatement réduit et une libération prolongée jusqu'à plusieurs heures dans un intestin simulé à pH 7,4. fluid. Des expériences à blanc ont suggéré une action médiée par les nanocomposites. Des propriétés améliorées ont été démontrées pour deux minéraux argileux différents: la montmorillonite SodiumWyoming (SWy-2) du dépôt d'argile source et une montmorillonite portugaise du gisement de bentonite de Benavila. Les matériaux préparés étaient à base de minéraux naturels abondants et peu coûteux et de biopolymères extraits de plantes, et ont été synthétisés en utilisant une méthode facile, présentant ainsi un faible impact environnemental.

Des expériences de libération in vitro ont été réalisées en utilisant une méthode de dissolution membranaire modifiée. Les expériences ont été réalisées en utilisant un liquide intestinal simulé (SIF) - tampon phosphate pH = 7,4, Comme milieu de libération. Le tampon a été préparé selon la pharmacopée américaine.

Avant les expériences de libération, les membranes ont été immergées dans de l'eau distillée pendant 2 h pour éliminer tout agent de conservation, rincées soigneusement avec de l'eau et immergées dans le SIF pour s'équilibrer pendant 1 h. Par la suite, la poche de dialyse a été remplie de 6 ml de la solution libérée. Ensuite, la quantité soigneusement pesée d'un matériau en poudre, qui contenait environ 20 mg d'IBU

L'interaction de l'IBU avec Mt a été étudiée en utilisant DRX et ATG. Le motif DRX du blanc non traité IBU / SWy-U a indiqué une amélioration significative de la valeur d de 12,5 Å à 15,0 Å, suggérant une intercalation de l'IBU dans l'intercalaire minéral argileux. Des complexes Mt intercalés IBU la valeur du minéral argileux variait de 13,2 Å à 15,7 Å, selon la concentration initiale du médicament. La réflexion intense à 24 Å est due à l'IBU externe qui a cristallisé sur la surface minérale

argileuse. Après centrifugation, la réflexion (001) d'IBU / SWy a été réduite à 12,6 Å, ce qui correspond au minéral argileux de départ. Cela indique que l'IBU qui était adsorbée dans l'intercalaire était facilement remplacée par des molécules d'eau.

Initialement, le comportement du blanc IBU pur pendant la libération a été examiné dans un tampon phosphate pH 7,4. IBU a une valeur de pKa de 4,91 et une faible solubilité en milieu acide. D'autre part, le médicament est libéré rapidement à un pH plus élevé, atteignant 80% de libération cumulée dans le tampon phosphate pH 7,4 au cours des 2 premières heures. Passé ce délai, la concentration du médicament, à l'intérieur et à l'extérieur du sac de dialyse, s'est équilibrée.

### **Résultat et discussion :**

Le traitement par l'ibuprofène peut entraîner une irritation gastrique et le médicament lui-même a une courte demi-vie biologique. Par conséquent, des matériaux qui présentent une libération prolongée d'ibuprofène sont souhaités. Dans ce travail, la performance des nanocomposites de gomme de guar-montmorillonite chargés d'ibuprofène a été évaluée *in vitro*, en utilisant une méthode de diffusion membranaire comme stratégie de test de dissolution. La DRX a révélé la structure intercalée du CPN préparé, avec délamination et exfoliation partielle. Tant la gomme de guar neutre que la gomme de guar cationique étaient présentes dans l'espacement des minéraux argileux, donnant lieu à des structures ordonnées, en particulier dans le cas de cette dernière. L'ibuprofène peut subir une intercalation dans l'espace intercalaire du minéral argileux. Cependant, il n'a pas été directement mis en évidence dans l'intercalaire de montmorillonite dans les échantillons de nanocomposites. Les traces ATG et DTG du CPN ont indiqué un comportement thermique modifié de l'ibuprofène lors de la pyrolyse, suggérant sa dispersion dans la matrice polymère, des changements de cristallinité et une interaction avec les minéraux polymères et argileux. RMN con a confirmé la présence des biopolymères et de l'ibuprofène dans le CPN préparé sans aucune preuve de perte de leur intégrité structurale. Les expériences de libération effectuées dans un tampon phosphate pH 7,4 ont indiqué que les nanocomposites chargés d'ibuprofène de gomme de guar neutre et de montmorillonite et de gomme de guar cationique montmorillonite présentaient une capacité à contrôler la libération du médicament. Les expériences de libération à blanc ont suggéré une action médiée par les nanocomposites.

En particulier, les échantillons IBU-CGG-SWy et IBU-CGG-BV3 ont montré la réduction de la libération initiale en rafale d'ibuprofène et une libération prolongée jusqu'à 6 heures. Les meilleurs paramètres de libération de ces échantillons sont très probablement dus à un gonflement réduit, induit par une structure intercalée bien ordonnée du CPN. Comme les matériaux ont été testés sous forme de poudre broyée, l'action de libération prolongée peut être encore améliorée en changeant la forme posologique, par exemple en comprimés compressés ou en perles réticulées. Les travaux futurs devraient impliquer l'étude de la libération en fonction du pH et des différents rapports de l'argile minérale au médicament et aux biopolymères.

<p>Cationic guar gum polyelectrolyte complex micro particles</p>	<p>préparation des microparticules complexes polyélectrolytiques (PECMP) de gomme cationique (gomme guar cationique) et gomme anionique (gomme de xanthane). Le complexe formé a été chargé avec du (DS) comme médicament modèle, pour avoir une libération contrôlée par voie orale de DS satisfaisante.</p> <p>libération du médicament prolongé au-delà de 12h Les résultats in vivo sur les lapins qui ont été divisés en 2 groupes, premier groupe a reçu 3 mg de solution aqueuse DS. Deuxième groupe a reçu les microparticules formulées contenant un équivalent de 3 mg DS des microparticules ont montré sortie de DS</p> <p>Les résultats de recherche tirés des études ont été trouvés être satisfaisant. Par conséquent, PECMP peut être utilisé efficacement pour la préparation d'une formulation à libération prolongée.</p>
<p>Préparation, caractérisation et application en libération contrôlée de gomme de guar chargée d'ibuprofène /bionanocomposites de montmorillonite</p>	<p>Collaboration pour réaliser des nanocomposites neutres de gomme de guar-montmorillonite et de gomme de guar cationique-montmorillonite chargés d'ibuprofène ont été préparés, et leur capacité à contrôler in vitro la libération du médicament a été présentée.</p> <p>La performance des nanocomposites de gomme de guar-montmorillonite chargés d'ibuprofène a été évaluée in vitro, en utilisant une méthode de diffusion membranaire comme stratégie de test de dissolution.</p> <p>les échantillons ont montré la réduction de la libération initiale en rafale d'ibuprofène et une libération prolongée jusqu'à 6 heures. Les meilleurs paramètres de libération de ces échantillons sont très probablement dus à un gonflement réduit, l'action de libération prolongée peut être encore améliorée en changeant la forme posologique, par exemple en comprimés compressés ou en perles réticulées. Les travaux futurs devraient impliquer l'étude de la libération en fonction du pH et des différents rapports de l'argile minérale au médicament et aux biopolymères</p>
<p>Gomme de guar cationique sensible au pH / polyélectrolyte poly (acide acrylique) hydrogels: gonflement et libération de médicament in vitro lieu</p>	<p>ont synthétisé un hydrogel en présence du kétoprofène. Il s'agit d'une méthode courante d'immobilisation de médicaments dans les hydrogels. Dans cette technique, le médicament a été ajouté à la solution de monomère, avec CGG, AA et initiateur</p> <p>La libération de kétoprofène est également testée dans les conditions choisies pour simuler le pH et l'intervalle de temps susceptibles d'être rencontrés lors du transit de l'estomac au colon. Les résultats impliquent que les hydrogels GA peuvent être exploités en tant que porteurs potentiels pour l'administration de médicaments spécifiques au colon.</p>

Tableu1 : comparaison entre trois article similaire qui ont le même but de libération prolongé a différents procédés

## Référence :

1. Yihong Huang, Huiqun Yu, Chaobo Xiao Gomme de guar cationique sensible au pH / polyélectrolyte poly (acide acrylique) hydrogels: gonflement et libération de médicament in vitro lieu de la recherche College of Chemistry and Molecular Sciences, Wuhan University, Wuhan 430072, République populaire de Chine 21 février 2007.
2. M. George, TE Abraham pH sensitive alginate–guar gum hydrogel for the controlled delivery of protein drugs International Journal of Pharmaceutics 335 (2007) India/
3. Anita G. Sullad, Lata S. Manjeshwar, Tejrjaj M. Aminabhavi Microspheres of Carboxymethyl Guar Gum for In Vitro Release of Abacavir Sulfate: Preparation and Characterization Department of Chemistry, Karnatak University, India Published online 25 April 2011 in Wiley Online Library (wileyonlinelibrary.com).
4. Kairam, N., Shyam N.J., Robin, A.W., Harshad, M., Musuvadi, R. M. Optimizing microencapsulation of nisin with sodium alginate and guar gum. Central Institute of Post-Harvest Engineering and Technology (CIPHET), Ludhiana 141001, India 2012.
5. L'AUTEUR : S. Sharmaa, J. Kaura, G. Sharmaa, K. Kishor Thakurb, Ghanshyam S. Chauhanb, K. Chauhana Préparation et caractérisation de microsphère en gomme guar au pH sensible, Publier le 25 septembre 2013.
6. Cuddapah, S., Tamal K.Deb., Afrasim M., HG Shivakumar Cationic guar gum polyelectrolyte complex micro particles Department of Pharmaceutics, JSS College of Pharmacy, Mysore, Karnataka, India Article in Journal of Young Pharmacists · October 2014.
7. Md Farooque Abdullah, S Kumar Ghosh b, S Basu, A Mukherjee une Département de technologie chimique, Université de Calcutta, 92 APC Road, Kolkata 700009, Inde. **Synthèse environnementale orchestrée par la gomme de guar cationique pour les films nano-bio-composites d'argent, publier :le 2-juin - 2015.**
8. Jie, S., Wenna, F., Xueli, L., Lei, Z., Chen,W., Ganghui, L. Rheological behaviors of fluorinated hydrophobically associating cationic guar gum fracturing gel Journal of Petroleum Science and Engineering University of Science & Technology, Xi'an 710021,China . August2016.
9. J. Dziadkowiec, R. Mansa , A. Quintela , F. Rocha , C. Detellier , Préparation, caractérisation et application en libération contrôlée de gomme de guar chargée d'ibuprofène /bionanocomposites de montmorillonite. Centre de recherche et d'innovation en catalyse et Département de chimie, Université

d'Ottawa, 10 Marie Curie, Ottawa, Ontario K1N 6N5, Canada Geobiotec RC,  
Département de géosciences, Université d'Aveiro, Campus Universitário de  
Santiago, 3810-193 Aveiro, Portugal.

## Conclusion

Une grande variété de méthodes a été conçue pour préparer des systèmes de microparticules à base de biopolymères. Les propriétés de ces microparticules peuvent être modifiées en sélectionnant la technique la plus appropriée afin de répondre aux exigences de l'utilisation finale. L'utilisation de polysaccharides naturels fonctionnant comme biopolymères a été augmentée dans le domaine des nouvelles formulations d'hydrogels. Ces biopolymères ont une nature unique de formation de billes d'hydrogel lorsqu'ils sont réticulés avec des agents de réticulation cationiques polyvalents appropriés, capables d'encapsuler un grand nombre de micro et macromolécules thérapeutiques dans leur structure de maillage hydrogel, ils ont gagné en importance dans le développement de nouveaux produits d'administration de médicaments soutenus et ciblés biocompatibles. Les techniques de gélification ionotrope et de complexation de polyélectrolytes sont les outils de sortie pour un scientifique pharmaceutique impliqué dans le développement d'un nouveau système d'administration de médicaments

Une diversité de travaux de recherche avancée est en cours dans le domaine des polyélectrolytes et de leurs complexes. Beaucoup de ces complexes sont nouveaux, biodégradables, biocompatibles et peuvent être utilisés pour diverses applications dans les domaines pharmaceutique et biomédical. Dans ce travail, nous avons donné un aperçu sur la formation de ces complexes et une description de leurs propriétés, de la caractérisation et des applications des ont été incluses. Nous avons aussi mis en évidence les modèles structuraux des complexes polyélectrolytiques et l'effet du sel et du pH sur leurs formation et expliqué comment optimiser le ratio de PE dans la préparation de complexes, ce qui est d'une importance capitale pour le développement d'applications pharmaceutiques et biomédicales.

En raison des nouvelles réalisations de la chimie des polymères et du développement de techniques d'encapsulation intelligentes et stratégiques, l'utilisation réussie de ces complexes augmente de jour en jour. L'utilisation de solvants organiques coûteux et toxiques dans le processus de microencapsulation a été considérablement réduite en raison de l'évolution des techniques de gélification ionotropique et de complexation de polyélectrolytes. Cela a également fourni un processus de développement de produits pharmaceutiques respectueux de l'environnement dans la préparation de billes d'hydrogel.

L'industrie pharmaceutique devrait considérer les PEC comme des excipients pharmaceutiques performants en remplacement des polymères ordinaires et ils pourraient donc occuper une place importante sur le marché.

Dans l'attente d'un plus grand nombre de médicaments protéiques émergeant des projets génomiques, de nouvelles méthodes d'encapsulation de billes d'hydrogel qui minimisent l'utilisation de solvants organiques toxiques et la dénaturation de ces macromolécules seront des outils inestimables à l'avenir.

