

وزارة التعليم العالي والبحث العلمي  
Ministère de l'Enseignement Supérieur et de la Recherche Scientifique  
جامعة حسيبة بن بوعلي - الشلف  
Université Hassiba Benbouali de Chlef  
كلية العلوم والتكنولوجيا  
Faculté des Sciences et de la Technologie



## Thèse

Présenté pour l'obtention du diplôme de

## MASTER II

Domaine : Génie des procédés

Option : Génie des Procédés Pharmaceutiques

## Thème

*Étude et élaboration d'un Hydrogel à base des polymères synthétiques et naturelles:*

*Application antiseptique*

## Présenté par

LOUADJ Oumaima

BOUBEKEUR Ismahan

**Soutenue le 27/06/2024, devant le jury composé de :**

Dr. DELLALI Mohammed	MCA/ UHB-Chlef	Président
Dr. OTMANINE Khaled	MCB/ UHB-Chlef	Examineur
Dr. MOKHNACH Kamel	MCA/ UHB-Chlef	Encadrant
M <sup>me</sup> . BOUCHAKOUR Fayza	PhD/ UHB-Chlef	Co encadrant

**Année Universitaire 2023/2024**

## **Remerciements**

*Tout d'abord, nous tenons à remercier ALLAH Tout-Puissant de nous avoir donné le courage, la volonté et la patience nécessaires pour mener à bien ce travail.*

*Nos sincères remerciements et notre profonde gratitude vont à notre encadrant, Dr. MOKHNACHE Kamel, pour ses précieux conseils et son aide tout au long de la période de travail. Son orientation, sa confiance et sa patience ont constitué un apport considérable sans lequel ce travail n'aurait pu être réalisé dans de bonnes conditions.*

*Nous tenons également à exprimer notre gratitude à notre co-encadrante, Mme BOUCHAKOUR Fayza, pour son exigence et ses encouragements. Nous souhaitons également exprimer notre profonde reconnaissance à notre chef de laboratoire, Mme Saida, Elle a généreusement partagé son expérience et ses connaissances scientifiques avec nous, ce qui a été d'une aide précieuse lors de la réalisation de cette thèse.*

*Nous adressons également nos plus sincères remerciements aux membres du jury, dont les remarques et les suggestions constructives ont grandement contribué à l'amélioration de ce travail. Nous tenons particulièrement à remercier :*

*[Dr. DELLALI Mohammed], pour son expertise et ses conseils avisés.*

*[Dr. OTMANINE Khaled], pour sa disponibilité et son regard critique qui ont permis de renforcer la qualité de ce mémoire.*

*Votre participation active et vos retours enrichissants ont été essentiels à l'aboutissement de ce projet. Merci pour le temps que vous avez consacré à la lecture et à l'évaluation de ce travail.*

## الإهداء

بسم الله الرحمن الرحيم

"قَالَ رَبِّ أَوْزِعْنِي أَنْ أَشْكُرَ نِعْمَتَكَ الَّتِي أَنْعَمْتَ عَلَيَّ وَعَلَى وَالِدَيَّ وَأَنْ أَعْمَلَ صَالِحاً تَرْضَاهُ  
وَأَدْخُلْنِي بِرَحْمَتِكَ فِي عِبَادِكَ الصَّالِحِينَ "

(سورة النمل، الآية 91)

الحمد لله عز وجل على منه وعونه لإتمام هذا البحث

إلى الحبيب المصطفى والنبى المجتبى والشفيع المرتجى، إلى معلمنا الأعظم وقودتنا الأكرم سيدنا  
محمد صلى الله عليه وسلم

مرت قاطرة البحث بكثير من العوائق، ومع ذلك حاولت أن أتخطاها بثبات بفضل من الله ومن هنا

أهدي لكم بحث تخرجي

إلى شمعنا حياتي

إلى الذي ساندني في جميع محطات حياتي، إلى الذي وهبني كل ما يملك حتى أحقق أمالي، إلى  
من كان يدفعني قدما نحو الأمام، إلى الذي قدم توضيحات جسام حتى أصل إلى حلمي.

أبي أطل الله في عمرك يا غالي.....

إلى التي من كأس حبها سقتني ومن وافر دعائها غطتني، حفظك الله وأطل في عمرك، أمي  
الغالية

إلى سندي في الحياة، إلى من لا تحلو الحياة بدونهم

إخوتي الأعزاء هيثم عبد السلام، أنس عبد الملك، محمد براء، حفظكم الله من كل مكروه

إلى رفيقات دربي في حياتي والمصابيح التي تبدد الظلام في طريقي، أخواتي الحبيبات أروى،  
الاء، وعائشة تسنيم. أسأل الله أن يحفظكم لي من كل مكروه، وبالتوفيق أروى في شهادة  
البكالوريا إن شاء الله.

إلى عماتي الحبيبات وبناتهم أمينة، عائشة، إسرائ، إيلياء وإباء القدس

إلى جدتي الحنونة، خالاتي و اخوالي. جدي رحمك الله وأسكنك فسيح جنانه وأبدلك أهلاً خيراً من  
أهلك وداراً خيراً من دارك، ستبقى دائماً حاضراً بيننا ولو كنت بعيداً عن العين

إلى أخواتي اللاتي أنجبتهم لي جدران الإقامة إكرام، فتيحة وسماح

إلى رفيقة دربي في هذا البحث بوبكر اسمهان، وفقك الله في حياتك

الخريجة لواج أميمة

## **Dédicace**

*A ma reine et ma raison de vivre, ma chère maman :*

*Arriver à ce stade était purement grâce à tes sacrifices en premier lieu, à tes prières, à ta compréhension, à ton cœur qui est en or et simplement à ta présence dans ma vie. Sans toi, je ne pourrai aller nulle part. À toi, les prunelles de mes yeux, je dédie ce travail car tu es toujours présente pour moi avec tes conseils, ta tendresse et ton amour infini. Je ne pourrai jamais te remercier pour tout ce que tu as fait pour moi et pour la personne que tu as mise de moi aujourd'hui.*

*Que le Bon Dieu te gardera pour moi.*

*A mon père :*

*Mon soutien dans la vie et ma source de joie, celui qui s'est toujours sacrifié pour me voir réussir, que dieu vous protège et vous garde.*

*A la mémoire de mon grand-mère : que dieu ait son âme dans sa sainte miséricorde.*

*A ma princesse : ma petite sœur Malak, la bougie de la maison.*

*A mes chers frères : Abd el mouman, Islam et Abd el raouf pour leur grand amour et soutien.*

*A mes chères amies : à qui je souhaite le succès, en les remerciant pour l'amitié qui nous a toujours unis : Fatilha, Skram.*

*A toute la promotion : génie pharmaceutique.*

*A ma chère Oumaima : sans toi, je ne pourrai pas faire un tel travail.*

*Vous avez fait une preuve de générosité et de compréhension, je vous remercie infiniment pour le tout.*

*Et à tous ceux que j'aime.*

**BOUBEKEUR Ismaïhan**

## Résumé

Cette étude s'intéresse à la synthèse et à la caractérisation de deux hydrogels antiseptiques, désignés par H1 et H2. L'hydrogel H1 est composé d'alginate, d'amidon et d'acide citrique, tandis que l'hydrogel H2 combine l'alginate et le carbopol. L'éosine disodique, le principe actif, a été incorporée dans chaque hydrogel lors de la synthèse. Les caractéristiques physico-chimiques des hydrogels, telles que la taille des pores, la capacité de gonflement et la morphologie de la surface, ont été évaluées par différentes techniques analytiques. Des systèmes bicouches ont été élaborés en déposant successivement deux couches d'hydrogels sur des supports appropriés. Deux combinaisons distinctes ont été étudiées :

- Système bicouche (H1+H2) : Une couche d'hydrogel H1 suivie d'une couche d'hydrogel H2.
- Système bicouche (H2+H2) : Deux couches d'hydrogel H2.

Les profils de libération d'éosine disodique à partir des hydrogels et des systèmes bicouches ont été déterminés en milieu tampon pH 5.6 à l'aide de techniques spectrophotométriques. Les concentrations d'éosine disodique libérées au cours du temps ont été mesurées et représentées graphiquement, avec une concentration de 0,0075 mg/ml à  $t = 210$  minutes. Les analyses ont révélé que les formulations présentent une proportionnalité dans la variation de la concentration d'éosine disodique au cours du temps. Cela suggère un processus de libération contrôlé par les propriétés des hydrogels.

Le système bicouche (H1+H2) a démontré une libération du principe actif supérieure à celle du système bicouche (H2+H2). Cette observation peut être attribuée à la synergie entre les propriétés des deux hydrogels H1 et H2. L'hydrogel H2, avec sa structure poreuse et sa capacité de gonflement élevée de 159,56 % et un chargement en éosine de 49,31 %, pourrait faciliter la diffusion initiale de l'éosine disodique, tandis que l'hydrogel H1, avec sa structure plus dense et un degré de réticulation de 1.49, pourrait contribuer à une libération prolongée ultérieure. Les résultats de cette étude suggèrent que les hydrogels bicouches peuvent être utilisés efficacement pour la libération contrôlée de médicaments ou d'autres substances. Le taux de libération spécifique peut être modifié par la composition et la structure des hydrogels. Cette technologie recèle des applications potentielles dans le traitement de diverses maladies et infections chroniques.

**Mots clés:** infection, hydrogel, éosine, antiseptique, libération prolongé.

## Abstract

This study focuses on the synthesis and characterization of two antiseptic hydrogels, designated as H1 and H2. Hydrogel H1 is composed of alginate, starch, and citric acid, while hydrogel H2 combines alginate and carbopol. Disodium eosin, the active ingredient, was incorporated into each hydrogel during synthesis. The physicochemical characteristics of the hydrogels, such as pore size, swelling capacity, and surface morphology, were evaluated using various analytical techniques. Bilayer systems were developed by successively depositing two layers of hydrogels on appropriate substrates. Two distinct combinations were studied:

- Bilayer system (H1+H2): A layer of hydrogel H1 followed by a layer of hydrogel H2.
- Bilayer system (H2+H2): Two layers of hydrogel H2.

The release profiles of disodium eosin from the hydrogels and bilayer systems were determined in pH 5.6 buffer medium using spectrophotometric techniques. The concentrations of disodium eosin released over time were measured and graphically represented, with a concentration of 0.0075 mg/mL at  $t = 210$  minutes. The analyses revealed that the formulations exhibit proportionality in the variation of disodium eosin concentration over time. This suggests a release process controlled by the properties of the hydrogels.

The (H1+H2) bilayer system demonstrated a higher release of the active ingredient compared to the (H2+H2) bilayer system. This observation can be attributed to the synergy between the properties of both hydrogels H1 and H2. Hydrogel H2, with its porous structure and high swelling capacity of 159.56% and eosin loading of 49.31%, could facilitate the initial diffusion of disodium eosin, while hydrogel H1, with its denser structure and crosslinking degree of 1.49, could contribute to subsequent prolonged release. The results of this study suggest that bilayer hydrogels can be effectively used for the controlled release of drugs or other substances. The specific release rate can be modified by the composition and structure of the hydrogels. This technology holds potential applications in the treatment of various chronic diseases and infections.

**Keywords:** infection, hydrogel, eosin, antiseptic, prolonged release.

## الملخص

تركز هذه الدراسة على تخليق وتوصيف اثنين من الهلاميات المائية المطهرة، المعينة بواسطة H1 و H2. يتكون هيدروجيل H1 من الجينات والنشا وحمض الستريك، في حين يجمع هيدروجيل H2 بين الجينات والكارببول. تم دمج يوزين ثنائي الصوديوم، العنصر النشط، في كل هيدروجيل أثناء عملية التوليف. تم تقييم الخصائص الفيزيائية والكيميائية للهيدروجيلات، مثل حجم المسام، وقدرة التورم وتشكل السطح، من خلال تقنيات تحليلية مختلفة. تم تطوير أنظمة ثنائية الطبقة من خلال ترسيب طبقتين من الهلاميات المائية على الدعامات المناسبة. تمت دراسة مجموعتين متميزتين:

• نظام ثنائي الطبقة (H1+H2): طبقة من هيدروجيل H1 تليها طبقة هيدروجيل H2.

• نظام ثنائي الطبقة (H2+H2): طبقتين من هيدروجيل H2.

تم تحديد ملامح إطلاق يوزين ثنائي الصوديوم من الهلاميات المائية وأنظمة الطبقة الثنائية في محلول pH 5.6 باستخدام تقنيات القياس الطيفي. تم قياس تركيزات يوزين ثنائي الصوديوم المنطلقة مع مرور الوقت ورسمها بيانيًا، بتركيز 0.0075 مجم/مل عند  $t = 210$  دقيقة. كشفت التحليلات أن التركيبات تظهر التناسب في اختلاف تركيز يوزين ثنائي الصوديوم مع مرور الوقت. يشير هذا إلى عملية إطلاق تتحكم فيها خصائص الهلاميات المائية.

أظهر نظام الطبقة الثنائية (H1+H2) إطلاقًا أكبر للمادة الفعالة من نظام الطبقة الثنائية (H2+H2). يمكن أن تعزى هذه الملاحظة إلى التآزر بين خصائص الهلاميات المائية H1 و H2. يمكن للهيدروجيل H2، ببنيته المسامية وقدرته على التورم العالية بنسبة 159.56% وتحميل الأيوسين بنسبة 49.31%، أن يسهل الانتشار الأولي ليوزين ثنائي الصوديوم، في حين أن الهيدروجيل H1، ببنيته الأكثر كثافة ودرجة التشابك البالغة 1.49، يمكن أن يساهم في تحرير مستدام لاحق. تشير نتائج هذه الدراسة إلى أنه يمكن استخدام الهلاميات المائية ثنائية الطبقة بشكل فعال للإفراج الخاضع للرقابة عن الأدوية أو المواد الأخرى. يمكن تعديل معدل الإطلاق المحدد من خلال تكوين وبنية الهلاميات المائية. ولهذه التكنولوجيا تطبيقات محتملة في علاج الأمراض والالتهابات المزمنة المختلفة.

**الكلمات المفتاحية:** العدوى، هيدروجيل، الأيوزين، مطهر، تحرير مطول.

# *Liste des figures*

## Liste des figures

<b>Figure I.1.</b> Exemples de biocides et biostatiques.....	6
<b>Figure I.2.</b> Éosine B ou rouge impérial.....	7
<b>Figure I.3.</b> Éosine Y ou acide bromofluorescéique.....	7
<b>Figure I.4.</b> Structure chimique de la povidone-iodé (PVP-I).....	8
<b>Figure I.5.</b> Mécanisme d'action de la povidone iodée en équilibre avec l'iode libre.....	9
<b>Figure I.6.</b> Structure de la peau.....	10
<b>Figure I.7.</b> Mécanisme d'action de l'antiseptique.....	11
<b>Figure I.8.</b> Schémas anatomiques de patchs.....	14
<b>Figure II.9.</b> Polymérisation de styrènes.....	18
<b>Figure II.10.</b> Les différentes familles des homopolymères.....	19
<b>Figure II.11.</b> Les différentes familles des copolymères.....	19
<b>Figure II.12.</b> Illustration de la structure d'un polymère linéaire.....	21
<b>Figure II.13.</b> Schéma représentant un polymère bidimensionnel (carbone, graphite).....	21
<b>Figure II.14.</b> Figure schématique d'un polymère à trois dimensions.....	22
<b>Figure II.15.</b> Représentation schématique d'un hydrogel.....	24
<b>Figure II.16.</b> La structure chimique des blocs G, M et alterné dans l'alginate.....	25
<b>Figure II.17.</b> La structure chimique de l'amidon.....	26
<b>Figure II.18.</b> La composition chimique de carbopol 940.....	27
<b>Figure II.19.</b> Les chaînes réticulées sont constituées d'hydrogel (b) de manière physique et (c) de manière chimique.....	28
<b>Figure II.20.</b> La structure chimique de l'acide citrique.....	28
<b>Figure II.21.</b> Processus de réticulation de l'amidon à l'acide citrique.....	29
<b>Figure III.22.</b> Hydrogel 1.....	37
<b>Figure III.23.</b> Hydrogel 2.....	37
<b>Figure III.24.</b> Préparation des solutions tampons.....	38
<b>Figure III.25.</b> Spectroscopie infrarouge à transformé de Fourier (FTIR).....	39
<b>Figure III.26.</b> Spectrophotomètre UV-visible .....	39
<b>Figure III.27.</b> Microscope optique .....	40
<b>Figure III.28.</b> Pied à coulisse digital (mm).....	40
<b>Figure III.29.</b> Lampes UV .....	41
<b>Figure III.30.</b> Hydrogel sec .....	42
<b>Figure III.31.</b> Hydrogel gonflé.....	42

<b>Figure III.32.</b> Chargement en principe actif .....	43
<b>Figure III.33.</b> Préparation de solution mère .....	44
<b>Figure III.34.</b> Préparation des solutions filles .....	44
<b>Figure III.35.</b> Hydrogels au cours de libération .....	45
<b>Figure IV. 36.</b> Formation de l'anhydride de l'acide citrique.....	48
<b>Figure IV.37.</b> Estérification des groupements hydroxyles de l'amidon.....	49
<b>Figure IV.38.</b> Pontage de l'ester d'amidon.....	49
<b>Figure IV.39.</b> Réticulation de l'alginate de sodium.....	50
<b>Figure IV.40.</b> Photographie des hydrogels obtenus H1 et H2.....	50
<b>Figure IV.41.</b> Les deux hydrogels H1 et H2 sous microscope optique.....	55
<b>Figure IV.42.</b> Spectre infrarouge de l'acide citrique.....	56
<b>Figure IV.43.</b> Spectre infrarouge de carbopol 940.....	57
<b>Figure IV.44.</b> Spectre infrarouge d'Alginate de sodium.....	58
<b>Figure IV.45.</b> Spectre infrarouge d'Amidon.....	59
<b>Figure IV.46.</b> Spectre infrarouge de H1.....	60
<b>Figure IV.47.</b> Spectre infrarouge de H2.....	62
<b>Figure IV.48.</b> Spectre infrarouge de l'éosine.....	63
<b>Figure IV.49.</b> Droite d'étalonnage de l'éosine dans .....	64
<b>Figure IV.50.</b> Profils de libération de l'éosine dans le milieu Physiologiques pH = 5.6.....	65
<b>Figure IV.51.</b> Cinétique de libération des hydrogels (H1+ H1) et (H2+H2) pour un pH = 5.6, A) Pseudo premier-ordre, B) Modèle d'Elovich, C) Modèle d'Huguchi, D) fonction power.....	67

# *Liste des tableaux*

### Liste des tableaux

<b>Tableau III.1.</b> Les produits et les solutions utilisés.....	35
<b>Tableau III.2.</b> Les principales caractéristiques physico-chimiques de l'éosine.....	36
<b>Tableau III.3.</b> Les quantités utilisées pour la préparation des deux hydrogels.....	37
<b>Tableau IV.4.</b> Degré de réticulation des hydrogels obtenus.....	51
<b>Tableau IV.5.</b> pH des surfaces des hydrogels obtenus.....	52
<b>Tableau IV.6.</b> Taux de gonflement d'eau distillé des hydrogels obtenus.....	52
<b>Tableau IV.7.</b> Taux de gonflement des hydrogels dans solution tampon (pH=5.6).....	53
<b>Tableau IV.8.</b> Taux de gonflement des hydrogels dans solution tampon (pH=6.71).....	53
<b>Tableau IV.9.</b> Chargement du PA (éosine) des hydrogels obtenus.....	53
<b>Tableau IV.10.</b> Les coefficients de corrélation et les équations de régressions de la forme linéaire des différents modèles cinétiques utilisées pour décrire la libération de l'éosine à partir des différents hydrogels a pH=5.6.....	67

### Liste d'abréviations

**AMM** : Autorisation de Mise sur le Marché.

**PVP**: Polyvinylpyrrolidone.

**PVP-I**: Povidone-iode.

**L'ADN**: L'acide désoxyribonucléique.

**L'ARN**: L'acide ribonucléique.

**PVAC**: L'alcool polyvinylique.

**PEG**: Polyéthylène glycol.

**PAA**: Polyacrylamide.

**PVA**: L'alcool polyvinylique.

**C940**: Carbopol 940.

**CA**: Acide citrique.

**ALG** : Alginate de sodium.

**AM**: Amidon.

**PA**: Principe actif.

**UV**: Ultra violet.

**FTIR**: Infrarouge à transformée de Fourier.

**MOP**: Microscope optique.

# *Sommaire*

## Sommaire

Liste des figures.....	II
Liste des tableaux.....	V
Liste des abréviations.....	VI
Introduction Générale .....	2

### Chapitre I : Antiseptique et Patches

I.1. Introduction.....	5
I.1.1. Définition et Classification des Antiseptiques.....	5
I.1.2. Intérêt de l'Antiseptie.....	5
I.1.3. Types d'Antiseptiques.....	5
I.1.3.1. Classification des Antiseptiques.....	6
I.1.3.2. Quelques Antiseptiques.....	7
I.2. Mécanisme d'Action.....	10
I.2.1. L'épiderme.....	10
I.2.2. Le derme.....	10
I.2.3. L'hypoderme.....	10
I.3. Les Différents Types de Pansements.....	11
I.3.1. Les Pansements Traditionnels.....	12
I.3.2. Définition d'un Patch.....	13
I.3.2.1. Fonctionnement d'un Patch Transdermique.....	14
I.3.2.2. Les Patches Antiseptiques.....	14
I.4. Conclusion.....	15

### Chapitre II : Polymères et Hydrogels

II.1. Introduction .....	17
II.1.1. Définition.....	17
II.1.2. Nomenclature des Polymères.....	18
II.1.3. Catégories de Polymères .....	18
II.1.3.1. Polymères Homogènes.....	18

II.1.3.2. Copolymères.....	19
II.1.4. Classification des Polymères.....	19
II.1.4.1. D'après l'Origine.....	19
II.1.4.2. D'après leur Composition Chimique.....	20
II.1.4.3. D'après leur Réaction Thermique.....	20
II.1.4.4. D'après leur Champ d'Application.....	21
II.1.4.5. D'après leur Organisation.....	21
II.1.5. Avantages des Polymères.....	22
II.1.6. Points Forts des Polymères.....	22
II.1.6.1. Conséquences Mécaniques.....	22
II.1.6.2. Propriétés Mécaniques.....	23
II.1.6.3. Propriétés Thermiques.....	23
II.2. Hydrogels.....	23
II.2.1. Définition.....	23
II.2.2. Types d'Hydrogels.....	24
II.2.2.1. Hydrogels Naturels.....	24
II.2.2.2. Hydrogels Synthétiques.....	26
II.2.3. Catégories d'Hydrogels.....	27
II.2.3.1. Classification en Fonction du Type de Réaction.....	27
II.2.4. Élaboration et Caractérisation d'Hydrogels Réticulés.....	28
II.2.5. Usages des Hydrogels.....	30
II.2.6. Diverses Méthodes pour Préparer les Hydrogels.....	30
II.3. Conclusion.....	31

## Chapitre III : Matériels et Méthodes

III.1. Introduction.....	33
III.2. Définition.....	33
III.3. Problématique.....	33
III.4. Objectif.....	33
III.5. Matériels et Produits Utilisés.....	34
III.5.1. Matériels Utilisés.....	34
III.5.2. Produits Utilisés.....	34

III.5.2.1. Polymères Utilisés pour l'Obtention des Hydrogels.....	34
III.5.2.2. Le Principe Actif.....	36
III.6. Méthode de Préparation des Hydrogels.....	36
III.7. Préparation des Solutions Tampons.....	38
III.7.1. Préparation de Solution Tampon pH=5,6.....	38
III.7.2. Préparation de Solution Tampon pH=6,7.....	38
III.8. Caractérisation des Hydrogels.....	38
III.8.1. Spectroscopie Infrarouge à Transformée de Fourier (FTIR)...	38
III.8.2. Spectrophotomètre UV-Visible.....	39
III.8.3. Microscope Optique (MOP).....	39
III.8.4. Épaisseur des Films.....	40
III.8.5. Lampes UV.....	40
III.9. Les Tests.....	41
III.9.1. Degré de Réticulation.....	41
III.9.2. Test de Gonflement.....	41
III.9.3. Test de Chargement en Principe Actif.....	42
III.10. Étude de la Libération d'Éosine.....	43
III.10.1. Droite d'Étalonnage.....	43
III.10.2. Cinétique de la Libération d'Éosine (pH = 5,6).....	44
III.10.3. Modélisation Mathématique des Profils de Libération.....	45

## Chapitre IV : Résultats et Discussion

IV.1.Introduction.....	48
IV.2. Formation des Hydrogels.....	48
IV.2.1. Mécanisme Proposé.....	48
IV.2.1.1. Réticulation de l'Amidon.....	48
IV.2.1.2. Réticulation de l'Alginate de Sodium.....	49
IV.3. Caractérisation des Hydrogels Élaborés.....	50
IV.3.1. Apparence Générale.....	50
IV.3.2. Degré de Réticulation.....	50
IV.3.3. Épaisseur des Hydrogels.....	51
IV.3.4. Détermination du pH de Surface des Hydrogels.....	51

IV.3.5. Détermination du Taux de Gonflement.....	52
IV.3.6. Détermination du Chargement de l'Éosine Disodique.....	53
IV.3.6.1. Analyse des Résultats.....	54
IV.3.7. Caractérisation des Hydrogels par Microscopie Optique.....	55
IV.3.8. Caractérisation par Spectroscopie Infrarouge à Transformée de Fourier (FT-IR).....	56
IV.3.8.1. Caractérisation des Polymères Utilisés par Spectroscopie Infrarouge à Transformée de Fourier.....	56
IV.3.8.2. Caractérisation des Hydrogels Obtenus par Spectroscopie Infrarouge à Transformée de Fourier.....	59
IV.3.8.3. Caractérisation de l'Éosine Disodique par Spectroscopie Infrarouge à Transformée de Fourier.....	62
IV.4. Droite d'Étalonnage.....	63
IV.4.1. Solution du PA (l'Éosine) dans l'Eau Distillée.....	63
IV.5. Étude Cinétique de Libération du Principe Actif (Éosine).....	64
IV.6. Modélisation Cinétique concernant la Libération de l'Éosine.....	66
IV.7. Conclusion.....	68
Conclusion Générale et Perspectives.....	70
Références Bibliographiques.....	72
Annexes	

# *Introduction Générale*

### Introduction Générale

Les hydrogels antiseptiques représentent une avancée significative dans le domaine de la santé et de l'hygiène. Ces formulations innovantes combinent les propriétés des hydrogels, des matériaux polymères absorbants d'eau, avec des agents antiseptiques pour offrir une méthode efficace et pratique de délivrance topique d'agents antimicrobiens. Leur utilisation dans divers contextes médicaux et sanitaires souligne leur potentiel pour améliorer la gestion des infections cutanées et la prévention des maladies. Cette introduction explorera en détail les caractéristiques, les applications et les avantages des hydrogels transdermiques antiseptiques, mettant en lumière leur importance croissante dans le domaine de la santé publique [1].

Les hydrogels transdermiques antiseptiques ont été conçus pour répondre aux besoins spécifiques de la prise en charge des infections cutanées, en particulier celles qui nécessitent une délivrance prolongée et régulière d'agents antimicrobiens. Grâce à leur structure polymère, ces hydrogels peuvent absorber et retenir de l'eau, ce qui permet une libération contrôlée des agents antiseptiques sur la peau. Cette propriété permet une action prolongée et efficace contre les micro-organismes pathogènes, réduisant ainsi le risque de récurrence et d'écllosion de nouvelles infections chroniques [2].

Les applications des hydrogels transdermiques antiseptiques sont nombreuses et variées. Ils peuvent être utilisés pour traiter des infections cutanées telles que les eczémas, les dermatites, les ulcères cutanés et les blessures, ainsi que pour prévenir les infections secondaires dans les hôpitaux et les établissements de soins de santé. Ils peuvent également être utilisés dans le contexte des soins infirmiers pour améliorer la prise en charge des patients et réduire les risques de transmission de maladies infectieuses [1] [3].

L'objectif principal de ce travail est de concevoir une nouvelle approche pour l'antiseptie des hydrogels à base de polymères naturels et synthétiques permettant le chargement et la libération contrôlée de l'éosine disodique.

Ce mémoire est subdivisé en quatre chapitres :

- **Chapitre I** présente un aperçu général sur les antiseptiques, leurs classifications, mécanismes d'action, les pansements, et les patchs transdermiques antiseptiques.
- **Chapitre II** consacré aux polymères naturels et synthétiques, classifications, structures chimiques, ainsi hydrogels, leurs types de classifications (réticulation chimiques et physiques) et leurs méthodes de préparation.

- **Le chapitre III** présente le matériel, les méthodes de synthèse et les différentes techniques de caractérisation et les tests de taux de gonflement, chargement de principe actif et l'étude de la libération
- **Le chapitre IV** regroupe l'ensemble des résultats des différentes techniques d'analyse et des tests qui ont été réalisés au cours de cette étude.

Nous avons terminé par une conclusion générale et les perspectives envisageables pour cette étude.

*Chapitre I:*  
*Antiseptiques et Patches*

## **I.1. Introduction**

Les antiseptiques sont des agents chimiques utilisés pour réduire le risque d'infection en inhibant la croissance des microorganismes sur les tissus vivants. Leur importance est primordiale dans la prévention et le traitement des infections, notamment dans le cas des lésions cutanées [4].

### **I.1.1. Définition des Antiseptiques**

Les antiseptiques sont des substances chimiques destinées à être utilisées en externe, et sont régies par une Autorisation de Mise sur le Marché (AMM) [5]. Leur efficacité réside dans leur capacité à éliminer ou à neutraliser les microorganismes présents sur la peau et les muqueuses. Selon la Pharmacopée Française, les antiseptiques sont définis comme des préparations ayant la capacité d'éliminer ou de neutraliser les microorganismes, voire d'inactiver les virus sur des tissus vivants. Leur effet est temporaire, ce qui nécessite une application régulière pour maintenir leur efficacité [6].

### **I.1.2. Intérêt de l'Antiseptie**

L'usage des antiseptiques est essentiel à la fois dans la prévention (asepsie) et le traitement (antiseptie) des infections. En prévention, leur utilisation vise à prévenir la contamination bactérienne de la peau intacte ou lésée [7]. En traitement, les antiseptiques contribuent à combattre les infections en cours en éliminant les agents pathogènes présents.

Une bonne stratégie thérapeutique d'antiseptie doit considérer :

- L'efficacité à large spectre contre les bactéries, spores, virus, et champignons.
- Une action rapide et durable.
- L'absence d'effets néfastes sur la peau environnante.
- Une faible inhibition par les matières organiques.
- Un conditionnement pratique pour l'application [8].

### **I.1 3. Types d'Antiseptiques**

Les antiseptiques sont classés en deux catégories principales en fonction de leurs actions : les biostatiques et les biocides. Les biostatiques agissent en inhibant la croissance des microorganismes grâce à leurs propriétés bactériostatiques, fongistatiques et virostatiques, tandis que les biocides ont des effets variables fongicides, bactéricides, sporicides et virucides qui permettent d'éradiquer ces agents pathogènes.

Les antiseptiques sont catégorisés en fonction de leur spectre d'activité et de leur mode d'action :

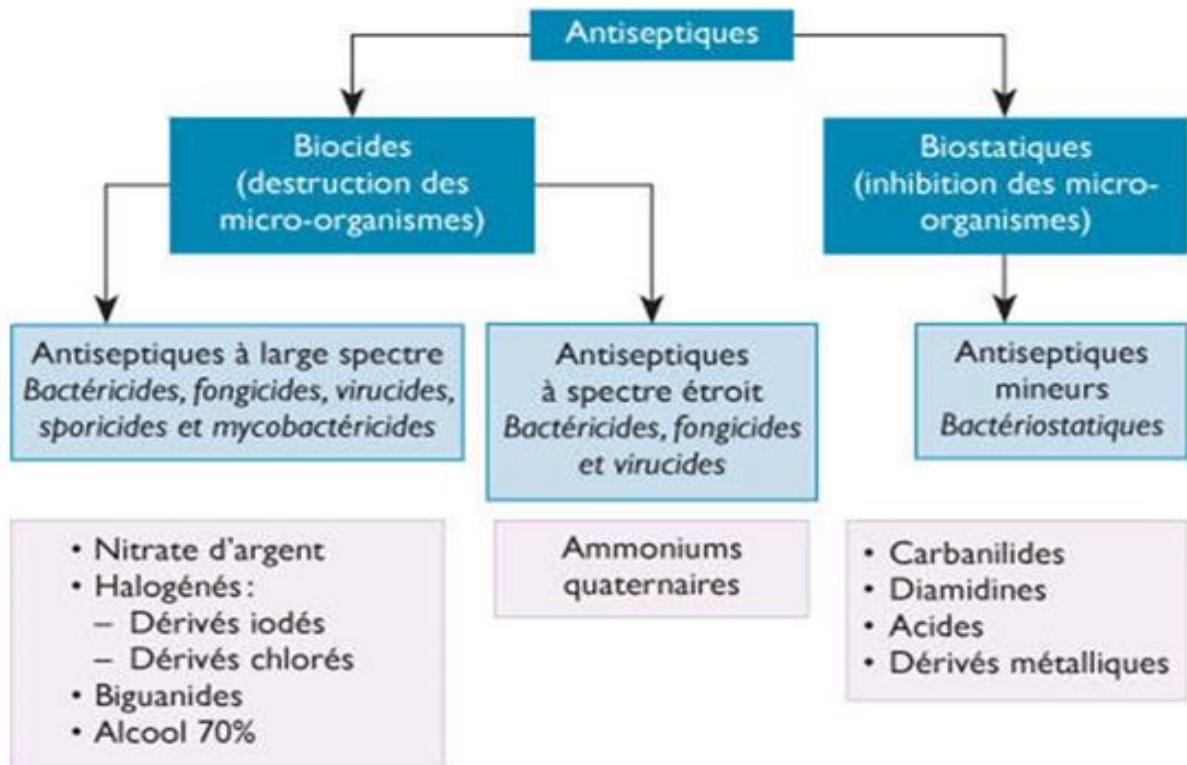


Figure I.1. Exemples de biocides et biostatiques [8].

### I.1.3.1. Classification des antiseptiques

On peut classer les antiseptiques par :

- La famille chimique (halogénés: dérivés iodés, chlorés.)
- Les indications de l'AMM (antiseptique de la peau saine, peau lésé ou plaie,
- Le spectre d'activité [6].

Les antiseptiques sont classés en fonction de leur spectre d'activité et de leur mécanisme d'action :

- Antiseptiques majeurs : tels que les biguanides (chlorhexidine), les halogénés (Bétadine), et les alcools (éthanol, isopropanol), qui ont un large spectre d'activité bactéricide [9].
- Antiseptiques intermédiaires : comme les ammoniums quaternaires (chlorure de benzalkonium), ayant une action bactéricide à spectre étroit [9].
- Antiseptiques mineurs : incluant les carbanilides (triclocarban), diamidines (hexamidine), et divers acides (acide borique, salicylique), qui sont bactériostatiques à spectre étroit [6] [10].
- Antiseptiques déconseillés : notamment les dérivés mercuriels, en raison de leur toxicité et effets indésirables.

- Produits considérés à tort comme antiseptiques : comme le peroxyde d'hydrogène et certains colorants (violet de gentiane, bleu de méthylène) qui n'ont pas une action antiseptique suffisante bactéricides et à spectre étroit

### I.1.3.2. Quelques antiseptiques

Il existe plusieurs antiseptiques couramment utilisés en médecine et dans les soins de santé pour prévenir les infections en inhibant la croissance des micro-organismes sur la peau, les muqueuses, et autres surfaces corporelles. Voici quelques-uns des principaux antiseptiques et leurs utilisations courantes :

#### 1. Éosine

L'éosine est un colorant de couleur orange-rosé aux propriétés asséchantes et antiseptiques.

Deux formules chimiques existent:

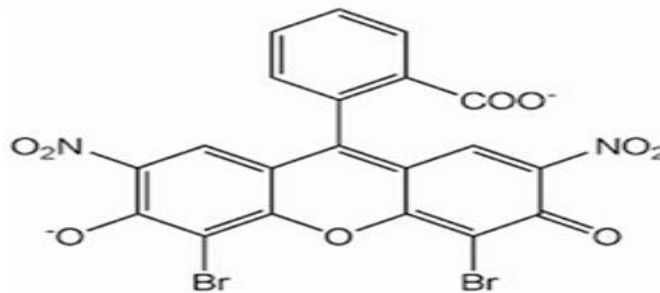


Figure I.2. Éosine B ou rouge impérial.

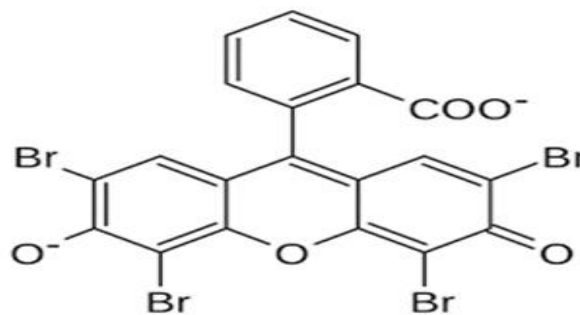


Figure I.3. Éosine Y ou acide bromofluorescéine [11].

Il existe deux composés appelés par ce nom, interchangeables dans leur utilisation :

- l'éosine Y (éosine tirant sur le jaune) ou tétrabromofluorescéine, dérivé tétrabromé de la fluorescéine ;
- l'éosine B (éosine tirant sur le rouge) en est un dérivé dibromodinitro [12].

## 2. Liqueur de Dakin

La solution antiseptique connue sous le nom de liqueur de Dakin, ou eau de Dakin, est couramment utilisée pour nettoyer les plaies et les muqueuses. De teinte rose et dégageant une odeur similaire à celle de l'eau de Javel, ce liquide présente l'avantage de ne pas colorer la peau, à la différence de l'éosine par exemple, et de ne pas provoquer d'irritation lors de son utilisation, contrairement à la Bétadine [12].

## 3. Peroxyde d'hydrogène $H_2O_2$

L'eau oxygénée correspond à une solution aqueuse du peroxyde d'hydrogène, un composé chimique de formule  $H_2O_2$ .

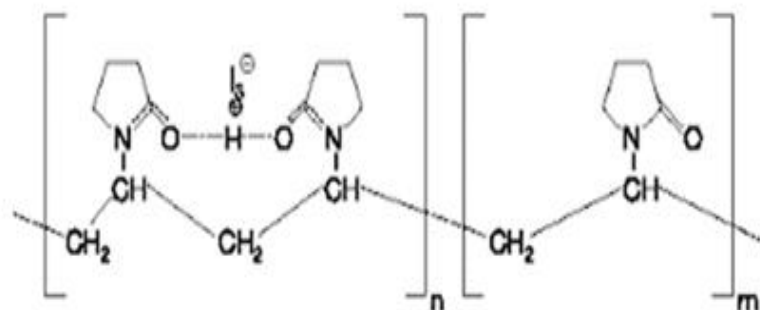
Le peroxyde d'hydrogène présente un large éventail d'applications potentielles, mais il est également associé à plusieurs problèmes de sécurité en cas d'utilisation incorrecte. Il est couramment utilisé comme antiseptique doux pour prévenir les infections cutanées, et il est également un ingrédient fréquemment retrouvé dans divers agents de blanchiment, colorants, nettoyants, antiseptiques et désinfectants. Sa forme principalement commercialisée est l'éosine aqueuse à 2 % [13].

**Note :** l'eau oxygénée vendue en pharmacie existe en différentes valeurs de dilution (10, 20 ou 30 volumes). Seule la dilution à 10 volumes peut être utilisée comme antiseptique et hémostatique [14].

## 4. Povidone iodée (Bétadine) $(C_6H_9NO)_n \cdot (I_2)_m$

La povidone iodée est un composé chimique hydrosoluble constitué d'iode et de polyvinylpyrrolidone (PVP).

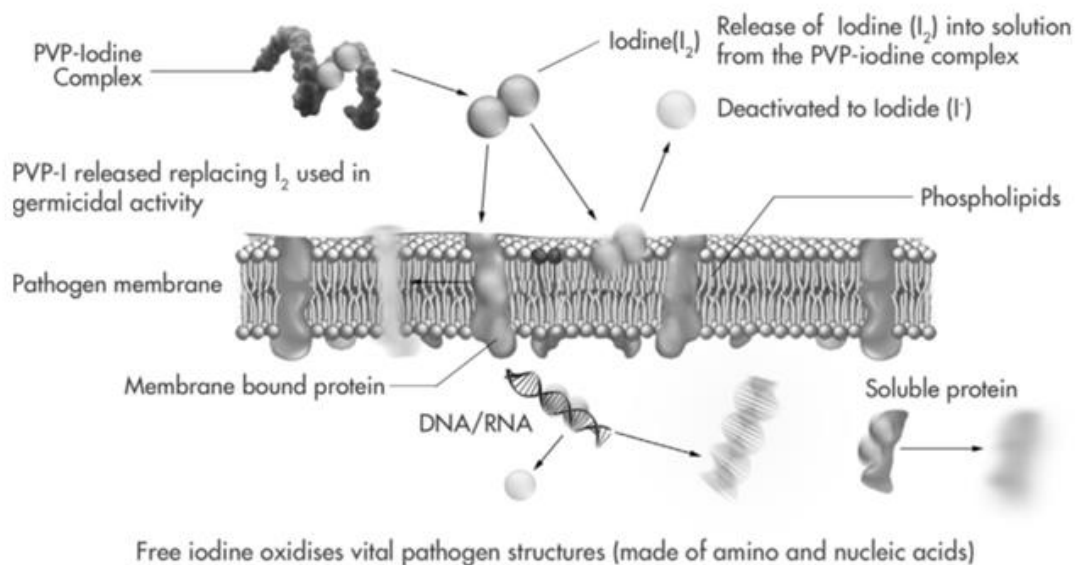
La povidone iodée est utilisée en pharmacopée en tant qu'antiseptique topique et est commercialisée sous le nom de Bétadine [12].



**Figure I.4.** Structure chimique de la povidone-iodée (PVP-I) [15].

La substance active de la bétadine est la polyvidone iodée, un polymère ayant la capacité de complexer les molécules de diode  $I_2$ . L'iode joue un rôle essentiel en tant qu'agent antimicrobien dans le traitement des plaies. La povidone iodée est un ingrédient qui a été largement utilisé et étudié dans le contexte de la cicatrisation des plaies depuis de nombreuses années [16] [17]. Tout comme pour d'autres antiseptiques, les données in vitro, animales et cliniques provenant d'études utilisant différentes formulations et concentrations, ainsi que des paramètres et des critères de qualité variés, sont régulièrement recueillies. Cependant, certaines questions demeurent encore en suspens [18] [19].

Au sein de la povidone iodée, l'iode s'associe au polymère synthétique porteur, la povidone, sans posséder intrinsèquement d'activité microbicide. Lorsque ce complexe est en milieu aqueux, l'iode se libère sous forme libre dans la solution. Un équilibre se forme, où une quantité croissante d'iode libre est libérée du réservoir de povidone iodée au fur et à mesure que l'activité germicide, qui consomme de l'iode, se poursuit. (Figure I.5) [20] [21].



**Figure I.5.** Mécanisme d'action de la povidone iodée en équilibre avec l'iode libre [21].

La balance entre l'iodure de povidone et l'iode libre, qui varie en fonction de la formulation, de la concentration et de la température, est essentielle pour réduire les risques de sécurité et d'irritation cutanée liés à l'utilisation de formulations antérieures d'iode élémentaire [17], et semble protéger contre l'inhibition du tissu de granulation formations [22].

## I.2. Mécanisme d'Action

Les antiseptiques exercent leur action en utilisant divers mécanismes pour inhiber ou éliminer les microorganismes. La peau est constituée de trois couches distinctes : l'épiderme, le derme et l'hypoderme [23], joue un rôle crucial dans la compréhension de l'action des antiseptiques.

### I.2.1. L'épiderme

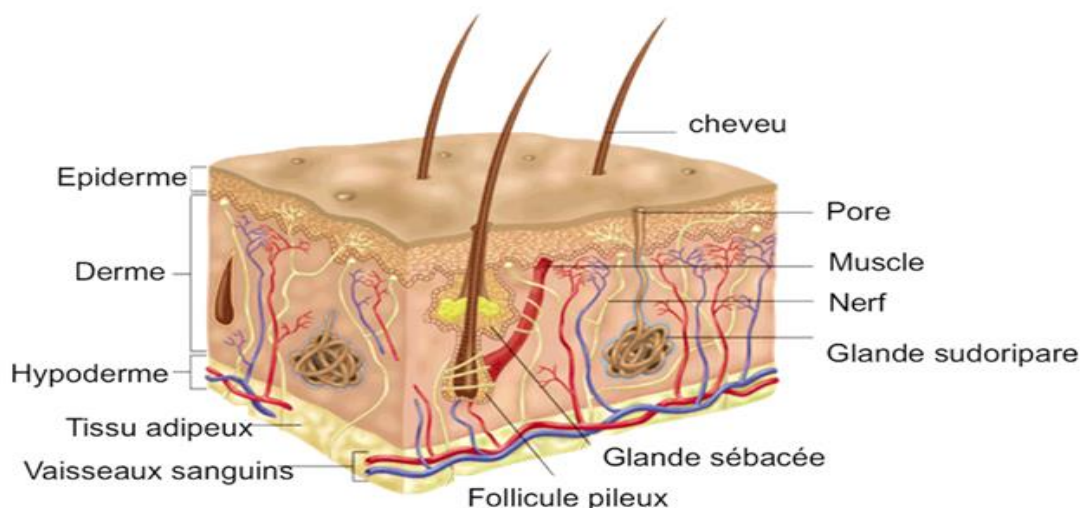
La couche épidermique, composée de kératinocytes, constitue une barrière protectrice contre les infections, nécessitant ainsi une pénétration des antiseptiques pour atteindre les microorganismes. Les antiseptiques, tels que les alcools, exercent leur action en altérant les protéines et en solubilisant les lipides de la membrane cellulaire bactérienne [24].

### I.2.2. Le derme

Cette couche est composée de tissus conjonctifs, de glandes et de follicules pileux. Les antiseptiques tels que la povidone iodée (Bétadine) libèrent de l'iode libre qui peut pénétrer en profondeur pour éliminer les agents pathogènes en oxydant les enzymes et les structures cellulaires essentielles.

### I.2.3. L'hypoderme

La strate la plus profonde de l'épiderme, constituée de tissu adipeux et de tissu conjonctif, constitue une barrière protectrice supplémentaire contre les infections. Afin de traiter les infections profondes de manière efficace, il est essentiel que les antiseptiques atteignent cette strate [25].



**Figure I.6.** Structure de la peau [23].

La plaie est définie comme une lésion des tissus qui crée une ouverture dans la barrière cutanée, ce qui facilite la colonisation par des micro-organismes [26]. Les lésions cutanées, qu'elles revêtent un caractère aigu ou chronique, altèrent cette structure cutanée normale, ce qui facilite l'action des antiseptiques sur les microorganismes. Au sein des plaies, la présence de débris nécrotiques et de matières organiques peut compromettre l'efficacité des antiseptiques. Des solutions telles que la solution de Dakin, qui renferme du chlore, sont préconisées pour leur capacité à assainir et désinfecter les plaies en éliminant les débris et en éradiquant les bactéries par le biais de processus d'oxydation.

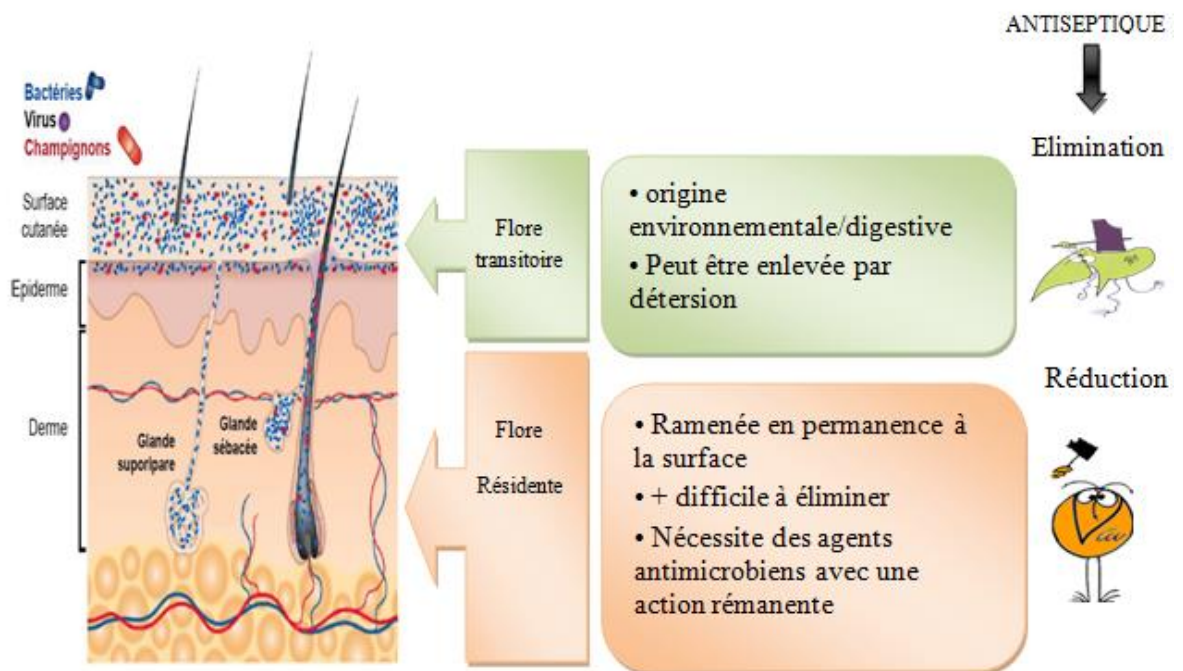


Figure I.7. Mécanisme d'action de l'antiseptique [27].

### I.3. Les Différents Types de Pansements

Les pansements peuvent être catégorisés en différentes classes en fonction de leur utilisation et de leur composition. On distingue principalement les pansements primaires, les pansements secondaires et les pansements de type "island dressing" [28].

Les pansements primaires sont en contact direct avec la plaie, tandis que les pansements secondaires sont utilisés pour recouvrir les pansements primaires afin d'assurer une protection supplémentaire. Les "island dressings" sont constitués d'une couche absorbante centrale entourée d'une couche adhésive.

Les pansements peuvent être catégorisés en fonction du matériau utilisé (tel que la cellulose, l'alginat, le collagène), de leur forme physique (pommade, film, mousse, gel) et de leur fonction (débridement, occlusion, absorption, adhésion) [29]. Le choix d'un pansement est déterminé par divers facteurs tels que le type de la plaie (traumatique, post-chirurgicale, chronique), son emplacement, sa taille et sa profondeur.

1. Pansement sec.

2. Pansement étanche.

3. Pansement humide.

4. Pansement tulle:

- Tulle gras.
- Interface : pansements colloïdes, alginates, hydrogels, et hydrocellulaires.
- Autres : pansements siliconés, alcoolisés, au charbon.

### **I.3.1. Les Pansements Traditionnels**

Les pansements classiques se caractérisent par leur nature sèche qui ne favorise pas le maintien d'une hydratation optimale de la plaie. Ils regroupent le coton hydrophile, les bandes synthétiques ou naturelles, ainsi que les compresses. Ces dernières, fabriquées à partir de divers matériaux tels que le coton tissé ou non tissé, le polyester, ou des combinaisons de ces éléments, nécessitent des changements fréquents pour éviter la macération et assurer la préservation des tissus en phase de régénération [30].

Bien que les compresses aient la capacité de prévenir une contamination bactérienne lorsqu'elles sont sèches, cette capacité est perdue une fois qu'elles sont saturées d'exsudats. De plus, elles ont la propension à adhérer à la plaie, ce qui rend leur changement douloureux et comporte un risque de lésion du tissu en cours de cicatrisation. Les compresses présentent une faible capacité d'occlusion et favorisent le dessèchement du lit de la plaie, à l'exception des compresses imprégnées de paraffine ou de vaseline (par exemple : Tulle Gras). Il est généralement recommandé d'utiliser des pansements classiques en tant que pansements secondaires pour absorber les exsudats et protéger le pansement primaire en contact direct avec la plaie [29].

Pour les brûlures et les plaies chroniques, les pansements classiques ont été largement substitués par des dispositifs de pointe qui surpassent les contraintes des agents topiques et des compresses traditionnelles. Ces dispositifs maintiennent un contact prolongé avec la peau tout en prévenant la déshydratation.

### ❖ Les Inconvénients des Compresse

Bien que les compresses aient des avantages, elles présentent également plusieurs inconvénients [31] :

- 1. Irritation de la peau** : Certaines personnes peuvent développer une irritation cutanée due au matériau de la compresse ou à l'adhésif utilisé pour la fixer.
- 2. Allergie** : Les matériaux de fabrication des compresses peuvent déclencher des réactions allergiques chez les personnes sensibles.
- 3. Contamination** : Si les compresses ne sont pas correctement stérilisées ou manipulées, elles peuvent être contaminées par des bactéries ou autres agents pathogènes, entraînant des infections.
- 4. Inefficacité** : Certaines compresses peuvent ne pas être suffisamment absorbantes ou stériles, compromettant ainsi leur efficacité.
- 5. Coût** : Le coût des compresses peut varier selon la marque et le type, représentant un investissement financier à long terme.
- 6. Difficulté de retrait**: Certaines compresses adhèrent à la plaie, provoquant des douleurs et endommageant les tissus lors du retrait.
- 7. Encombrement** : Le stockage de grandes quantités ou de différentes tailles de compresses peut prendre de l'espace, surtout si elles sont achetées en vrac.

#### I.3.2. Définition d'un patch

Les patches, également appelés emplâtres, ont donné naissance au concept des dispositifs transdermiques, permettant une administration contrôlée, stable et prolongée de médicaments par voie transdermique. Apparus aux États-Unis en 1979, ces dispositifs se composent d'un réservoir de médicament et d'un système de contrôle de la libération, appliqués sur l'épiderme [32].

Il existe deux grandes familles de patches : les patches de type réservoir et les patches de type matriciel. Les patches matriciels sont fins et souples, et leur surface de contact est équivalente à la surface active. Certains patches réservoirs, plus épais, contiennent un gel hydroalcoolique ou un réservoir solide, rendant le patch plus rigide.

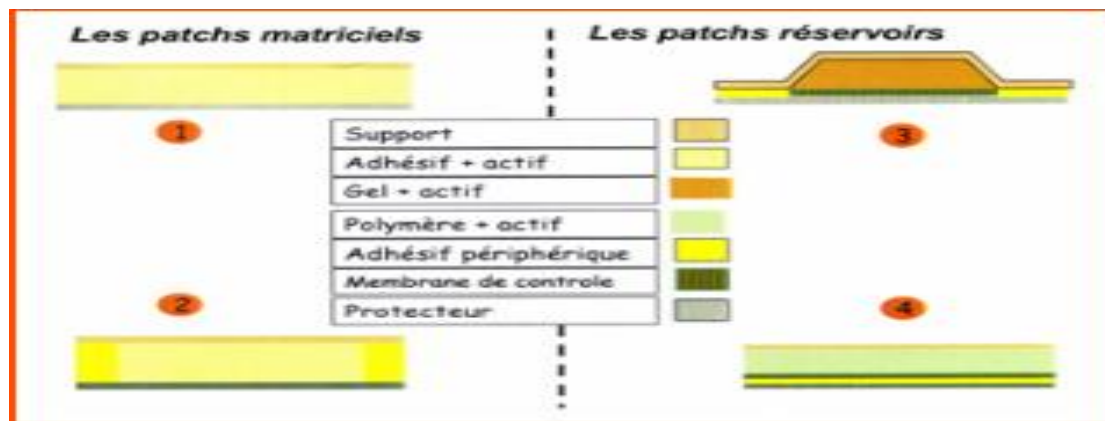


Figure I.8. Schémas anatomiques de patches [33].

### I.3.2.1. Fonctionnement d'un Patch Transdermique

La plupart des dispositifs transdermiques se composent d'une matrice polymérique contenant le principe actif. Lorsqu'ils entrent en contact avec la peau, le principe actif se diffuse à travers l'épiderme, formant un réservoir sous-cutané d'où il est continuellement absorbé dans la circulation sanguine. Cette caractéristique explique les délais d'attente observés au début et à la fin de l'application, ainsi que les précautions à prendre lors du remplacement ou du retrait du dispositif [34].

### I.3.2.2. Les Patches Antiseptiques

Les patches antiseptiques sont des dispositifs adhésifs qui contiennent une solution antiseptique telle que le peroxyde d'hydrogène ou la povidone-iode. Leur fonction est de purifier et stériliser de petites plaies ou écorchures, réduisant ainsi le risque d'infection. Ces patches sont pratiques car ils adhèrent à la peau, favorisant une guérison propre et hygiénique tout en atténuant la douleur, les picotements et les démangeaisons, et en prévenant la formation de croûtes [35] [36].

Il existe différents types de patches antiseptiques :

- Compeed : Connue pour ses pansements anti-ampoules, cette marque propose aussi des patches antiseptiques pour les petites plaies.
- Elastoplast: Offre une gamme de patches combinant protection et désinfection des plaies.
- Hansaplast: Propose des patches qui aident à prévenir les infections tout en protégeant la plaie des contaminants extérieurs.

**I.4. Conclusion**

Ce chapitre a examiné les différentes classes des antiseptiques ainsi les avantages et les limites des compresses traditionnelles par rapport aux patches antiseptiques. Les compresses, malgré leur coût abordable, nécessitent des changements fréquents et peuvent adhérer douloureusement à la plaie, compromettant ainsi le processus de guérison. À l'inverse, les patches antiseptiques, qui assurent une désinfection prolongée et une protection efficace, représentent une solution plus pratique et hygiénique. Ils permettent une administration continue d'antiseptiques et favorisent une cicatrisation rapide et moins douloureuse. L'utilisation de patches antiseptiques dans le traitement des plaies superficielles constitue une avancée notable, offrant des soins plus efficaces et un meilleur confort pour les patients.

*Chapitre II :*  
*Polymères et Hydrogels*

## II.1. Introduction

Avec la découverte des hydrocarbures, les polymères ont été largement employés dans l'industrie contemporaine. Au cours des dernières décennies, le domaine des matériaux à base de polymères a connu une croissance fulgurante. La littérature à ce sujet est considérable et extrêmement abondante. Les peintures ou les matériaux plastiques présentent des caractéristiques très variées, bien que leur structure soit basée sur des chaînes macromoléculaires très longues. La chimie des polymères implique l'analyse des caractéristiques moléculaires qui sont fortement influencées par leur composition chimique. Alors que la physique des polymères suppose décrire ces caractéristiques en utilisant un nombre limité de paramètres, elle cherche à obtenir des résultats plus larges tels que la solubilité, la configuration, l'élasticité, la viscosité, etc. Le domaine des macromolécules suscite de nombreux intérêts scientifiques, économiques, industriels et autres. Les macromolécules possèdent une grande diversité de caractéristiques très bénéfiques pour des applications pratiques dans les domaines mécanique, thermique, électrique, optique, etc. La macromolécule la plus simple est une série de groupes chimiques liés entre eux par des liaisons covalentes. On désigne la macromolécule comme un homopolymère dans les chaînes macromoléculaires où tous les monomères sont identiques. Les copolymères sont des chaînes formées de monomères différents [37].

### II.1.1. Définition

Le terme "polymère" provient du mot grec "poly", qui signifie "plusieurs parties", et du terme "mère", qui signifie "partie". En termes chimiques, un polymère est une substance organique de grande masse moléculaire qui forme une étendue moléculaire avec des motifs répétitifs reliés entre eux par des liaisons chimiques covalentes. Cette grosse molécule est donc connue sous le nom de macromolécule. Par exemple, la réaction (**Figure II.9**) illustre la formation de polymères de styrène.

On peut trouver des polymères d'origine biologique (comme les protéines, la cellulose, l'ADN et l'ARN) ou synthétiques (comme le polyéthylène, le polystyrène, le nylon et le polyester) [38].

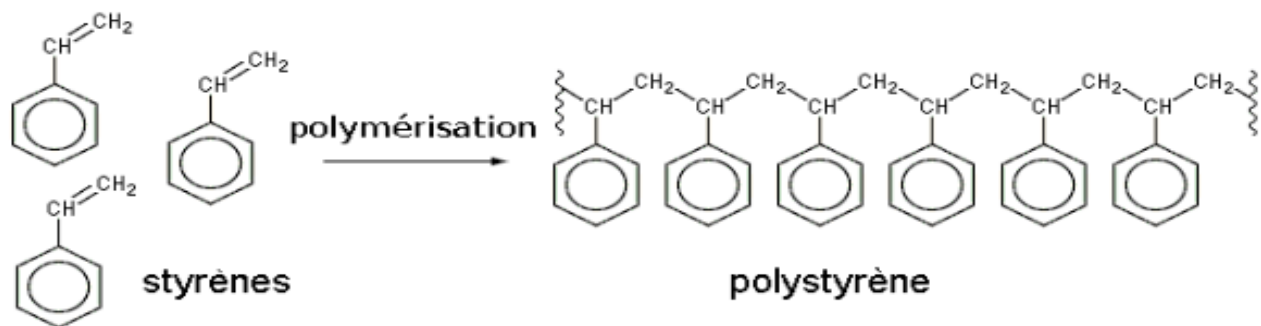


Figure II.9. Polymérisation de styrènes [37].

### II.1.2. Nomenclature des polymères

En général, le nom des polymères provient du monomère en ajoutant le préfixe "poly". La désignation du monomère est composée de plusieurs mots, placés entre parenthèses et précédés d'un poly (préfixe) :

#### Exemple

##### ✚ Poly (vinyle chlorure)

Un unifixe est utilisé pour décrire l'organisation des unités constitutives dans le cas du copolymère. On les appelle : le polymère alterné [39].

### II.1.3. les catégories de polymères

Il y a deux catégories de polymères :

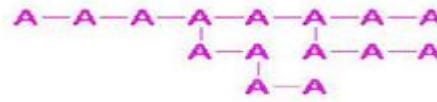
- ❖ Les polymères homogènes.
- ❖ Les polymères copolymères.

#### II.1.3.1. Les polymères homogènes

Les homopolymères sont des polymères dont l'unité est unique [40]. Au sein des homopolymères, on retrouve diverses familles, telles que :

✚ Les polymères homopolymères linéaires : A-A-A-A-A-A-A

✚ Les homopolymères branchés :



✚ Les homopolymères étoilés :



Figure II.10. Les différentes familles des homopolymères [41].

### II.1.3.2. Les copolymères

Les copolymères sont des polymères qui possèdent plusieurs unités. Comme pour les homopolymères, les copolymères peuvent se classer dans différentes familles [40]. Nous trouvons :

✚ Mode statistique :



✚ Mode alterné:



✚ Mode sequence:



✚ Mode greffé:

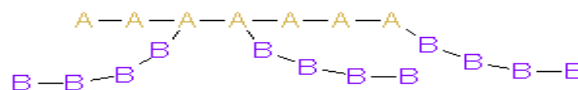


Figure II.11. Les différentes familles des copolymères [41].

### II.1.4. Classification des polymères

Les polymères peuvent être classés en différentes catégories selon divers critères, comme indiqué dans la bibliographie spécialisée. Voici un aperçu de ces classifications :

#### II.1.4.1. D'après l'origine

Les polymères peuvent être répartis en trois catégories :

- Les polymères naturels sont fabriqués à partir de plantes ou d'animaux, et ils se présentent sous forme de fibres. Le bois, le papier, le coton, le latex sont des fibres végétales (extrait de l'arbre L'hévéa)...Le cuir, la soie et la laine sont des fibres animales [42].
- Les polymères artificiels (régénérés) sont fabriqués en modifiant chimiquement des polymères naturels, afin de modifier certaines de leurs caractéristiques. Par exemple, les dérivés de la cellulose, qui sont constitués de la cellulose [43].
- Les polymères synthétiques, entièrement produits par l'homme, sont constitués de molécules monomères qui ne se trouvent pas naturellement.

#### **II.1.4.2. D'après leur composition chimique**

La classe la plus variée est celle des polymères organiques, qui représentent pratiquement tous les polymères couramment utilisés. Parmi les principaux polymères organiques, on retrouve les polyoléfinés, les polydiènes et les polyamides.

Les polymères minéraux se composent soit de chaînes contenant un seul corps simple (diamant, graphite, phosphore, soufre), soit de chaînes contenant plusieurs hétéroatomes (silicate, acide polyphosphorique).

Les polymères mixtes présentent des caractéristiques intéressantes, telles qu'une résistance thermique élevée (~300°C-350°C), à l'instar des silicones [42].

#### **II.1.4.3. D'après leur réaction thermique**

Souvent, les polymères sont divisés en trois catégories en fonction de leurs caractéristiques thermodynamiques.

- Les thermoplastiques : Ils évoluent de l'état rigide à l'état malléable en augmentant la température ; ils sont des polymères linéaires ou ramifiés ; ils sont flexibles et biodégradables [44].
- Les élastomères sont des polymères linéaires réticulés (3D) avec des interactions intermoléculaires très faibles, ce qui entraîne une grande déformabilité [45].
- Les réseaux 3D thermodurcissables présentent des caractéristiques telles que la résistance à la cuisson, la capacité à être infusés et insolubles (non recyclables) et des propriétés mécaniques généralement plus élevées [46].

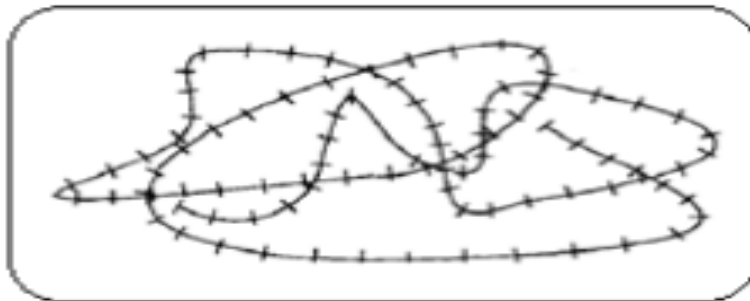
#### II.1.4.4. D'après leur champ d'application

Très répandu (polymères de praticité). Les polymères techniques sont des matériaux qui remplacent les matériaux classiques.

Les polymères spéciaux sont conçus spécifiquement pour des applications spécifiques, comme les polymères conducteurs [47].

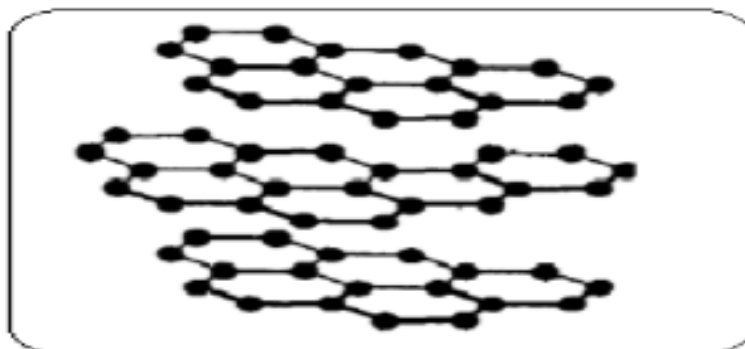
#### II.1.4.5. D'après leur organisation

- Les polymères linéaires (ou monodimensionnels) sont caractérisés par la présence d'un nombre élevé mais limité d'unités monomères dans chaque chaîne macromoléculaire.



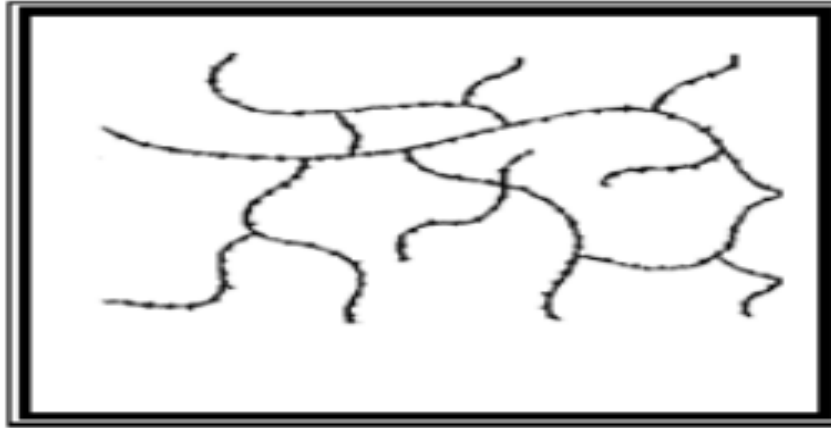
**Figure II.12.** Illustration de la structure d'un polymère linéaire [48].

- Les polymères bidimensionnels sont des feuillets bidimensionnels d'épaisseur similaire à celle des molécules simples.



**Figure II.13.** Schéma représentant un polymère bidimensionnel (carbone, graphite) [48].

- Les polymères tridimensionnels sont des polymères qui se forment à partir de monomères dont la valence moyenne est supérieure à deux ou de chaînes de polymères qui se réunissent. Il est possible de considérer leur dimension comme infinie [49].



**Figure II.14.** Figure schématique d'un polymère à trois dimensions [48].

### II.1.5. Les avantages des polymères

- Les polymères ont un rôle très captivant en raison de leur importance.
- Des caractéristiques mécaniques, thermiques et élastiques captivantes.
- En abondance et à prix abordable.
- Il est possible d'obtenir des matériaux de toutes formes et épaisseurs. Souplesse et légèreté [50].

### II.1.6. Points forts des polymères

#### II.1.6.1. Conséquences mécaniques

Les caractéristiques mécaniques des matériaux polymères sont influencées par la position de la température expérimentale par rapport aux températures caractéristiques (température de fusion, transition vitreuse, transition vitreuse secondaire). Les mesures de résistance à l'impact sont effectuées à la température ambiante et à basse température. La déformation sous une charge donnée est liée à la viscoélasticité et à l'équivalence (temps/température) [51].

### II.1.6.2. Propriétés mécaniques

Les perméabilités des polymères sont causées par les porosités des matériaux, ce qui peut entraîner l'absorption de gaz ou de liquides par la première face, la diffusion dans l'épaisseur et l'évaporation de la deuxième face. Avec la température et la différence de pression entre les deux faces, la perméabilité augmente. Exemple : l'alcool polyvinylique PVAC est extrêmement résistant aux gaz mais il est soluble dans l'eau [52].

### II.1.6.3. Propriétés thermiques

Lors de la transition de phase, les propriétés mécaniques changent, ce qui se produit à des températures de transition telles que la température de transition vitreuse. Cette température entraîne un changement morphologique du polymère, ce qui se traduit par des modifications importantes de ses caractéristiques (dimensionnelles, mécaniques...) [53].

## II.2. Hydrogels

### II.2.1. Définition

Un hydrogel consiste en un réseau de chaînes de polymères tridimensionnelles reliées les unes aux autres par des points de réticulation et contenant une grande quantité de solvant, c'est-à-dire de l'eau (**Figure II.15**). Grâce à sa structure spécifique, où le solvant peut représenter jusqu'à 90 % de la masse totale, il présente un comportement solide-liquide. Effectivement, même si la quantité de polymère est faible, les points de réticulation garantissent la solidité du système, empêchent sa dissolution dans le solvant et lui donnent le caractère d'un solide élastique qui ne s'écoule pas sous son poids. Il est possible de créer ces nœuds de réticulation en utilisant divers types de liaisons. Les hydrogels réticulés qui présentent des liaisons covalentes sont donc couramment désignés sous le nom de gels chimiques. Il s'agit de réseaux stables et indéfectibles. Les gels physiques, en revanche, qui utilisent un réticulant à base de liaisons non-covalentes, ont un réseau transitoire, dynamique et réversible qui peut dissiper de l'énergie et se réparer lui-même [54].

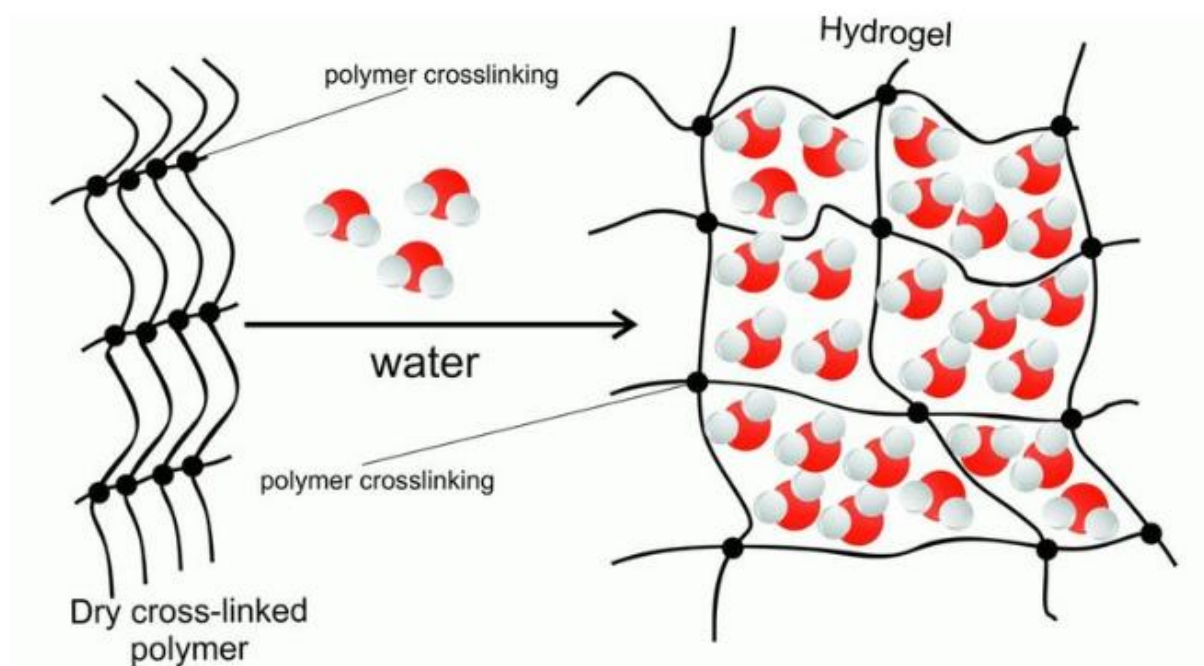


Figure II.15. Représentation schématique d'un hydrogel [55].

### II.2.2. Le type d'hydrogels

Les hydrogels peuvent être classés selon l'origine des matériaux de base. Voici les principales catégories et leurs sous-types :

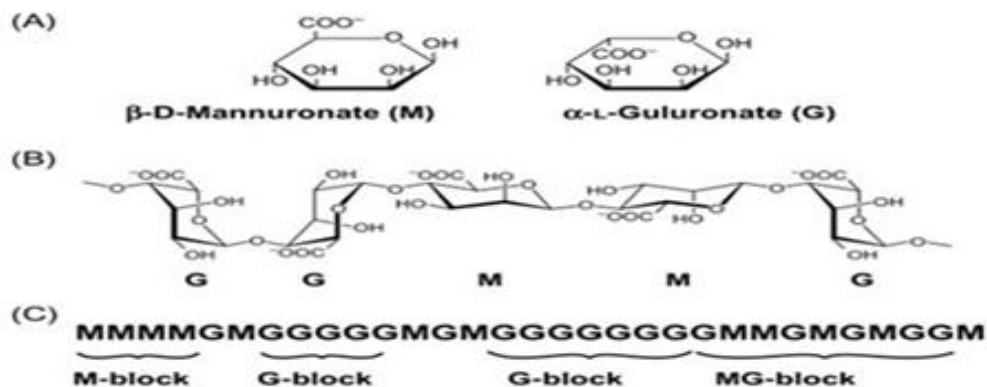
#### II.2.2.1. Les hydrogels naturels

Les polymères naturels se distinguent par leur intrinsèque biocompatibilité, leur capacité à se dégrader et leurs interactions particulières avec les cellules en raison de leurs propriétés bioactives. Toutefois, ces hydrogels ont plusieurs désavantages tels que la complexité de purification, l'immunogénicité et la propagation des pathogènes. Les hydrogels naturels tels que le collagène, la gélatine, le chitosane, la fibrine et l'alginate sont considérés comme les éléments les plus importants de la matrice extracellulaire *in vivo*. [56] Le problème de la reproductibilité de la structure et des caractéristiques mécaniques de cette catégorie demeure mal compris. Il est possible de réduire et de contrôler ces désavantages en utilisant des hydrogels fabriqués à partir de polymères synthétiques.

#### ♣ Alginate de sodium

Il s'agit d'un polysaccharide anionique provenant d'algues brunes. Il fait partie de la famille des copolymères linéaires qui regroupent des blocs de résidus  $\beta$ -D-mannuronate (M)

et  $\alpha$ -L-gulonate (G) liés (1,4), avec des résidus G consécutifs (GGGGG), des résidus M consécutifs (MMMMM) et une alternance de M et de résidus G (GMGMGM) [57], comme illustré dans la (Figure II.16).

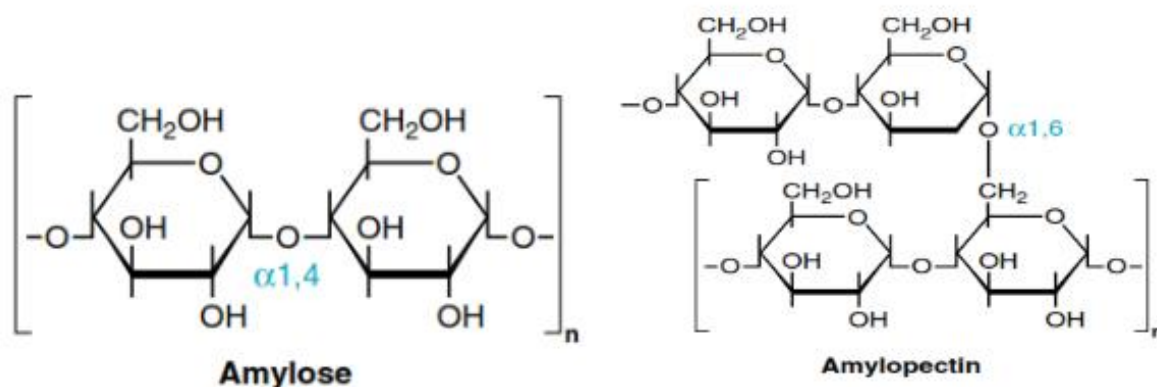


**Figure II.16.** La structure chimique des blocs G, M et alterné dans l'alginate [57].

Différentes techniques de réticulation peuvent être utilisées pour produire des hydrogels à base d'alginate. L'ajouter des cations divalents comme l'ion est la méthode la plus couramment employée. Les hydrogels d'alginate présentent une structure semblable à celle des matrices extracellulaires de tissus vivants. Par conséquent, ils ont été couramment employés pour soigner les plaies, administrer des médicaments ou des protéines, ainsi que pour la régénération tissulaire [58].

### ♣ Amidon

Selon la (Figure II.17), l'amidon est un polysaccharide naturel composé d'unités anhydro glucose qui sont liées entre elles. Chaque unité est constituée de trois groupes hydroxyle. L'amylose et l'amylopectine sont présentes dans les granules d'amidon [59].



**Figure II.17.** La structure chimique de l'amidon [60].

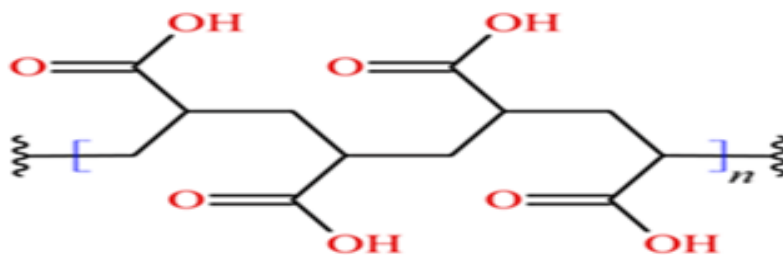
### II.2.2.2. Des gels synthétiques hydrogels

Les hydrogels artificiels tels que le polyéthylène glycol (PEG), le polyacrylamide (PAA) et l'alcool polyvinylique (PVA) sont plus faciles à reproduire et peuvent être ajustés et modifiés afin de modifier les propriétés mécaniques désirées. Toutefois, de nombreux éléments essentiels sont analysés tels que la composition du polymère, sa compatibilité avec la nature et ses caractéristiques mécaniques afin de créer un matériau. Appliqué dans le domaine de l'ingénierie tissulaire [61].

#### ♣ Carbopol 940

Le Carbopol 940 (C940), également appelé acide polyacrylique (**Figure II.18**), est un composé chimique.

Le polymère synthétique est souvent employé afin de produire des gels qui sont sensibles au pH. On le trouve en poudre sèche qui gonfle facilement et se transforme en gel lorsqu'elle est diluée dans de l'eau ou d'autres solvants aqueux. La concentration de Carbopol et le pH du milieu environnant influencent la viscosité et la consistance du gel obtenu [62].



**Figure II.18.** La composition chimique de carbopol 940 [63].

### II.2.3. Catégorie des hydrogels

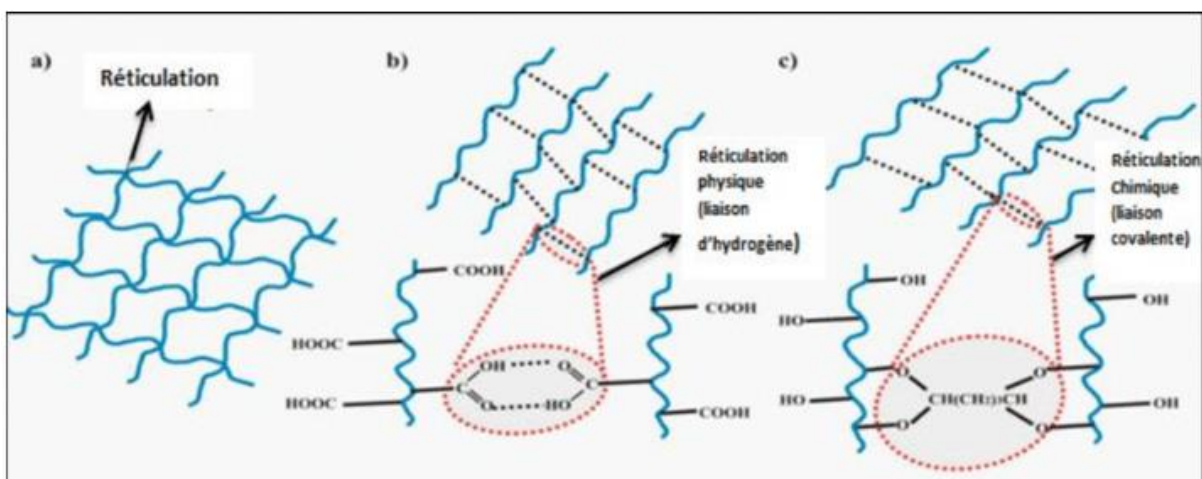
On peut classer les hydrogels en fonction de leurs types de réticulation, de leur méthode de préparation, de leur origine et de leurs charges ioniques.

#### II.2.3.1. Classification en fonction du type de réaction

L'utilisation future de l'hydrogel fini nécessite la sélection du mode de synthèse et, par conséquent, du type de réticulations. Quand il est gonflé, la structure tridimensionnelle est conservée grâce aux réticulations qui empêchent la dissociation des hydrogels même si des quantités suffisantes de fluides sont absorbées. On peut observer ces réticulations dans la (Figure II.19).

Les réticulations chimiques impliquent la connexion des chaînes par des liaisons covalentes puissantes (150 et 900 KJ.), ce qui permet de créer des hydrogels permanents ou irréversibles qui présentent des propriétés mécaniques significatives. La synthèse de monomères se fait généralement par (Co-) polymérisation-réticulation. Les gels se forment lorsque l'un ou deux monomères se polymérisent en présence d'un réticulant, comme le méthylène-bis-acrylamide, qui assure la liaison entre ses chaînes.

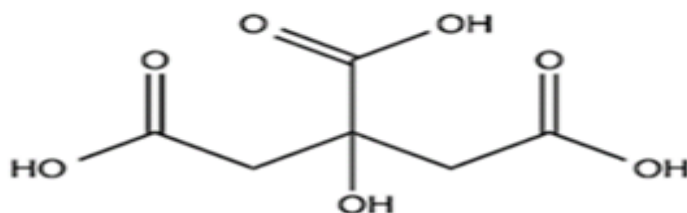
Les nœuds de réticulation physiques sont des associations intermoléculaires causées par des liaisons faibles réversibles (énergie comprise entre 1 et 40 kJ.), des ponts d'hydrogène, des interactions électrostatiques de type Van der Waals, ioniques ou des enchevêtrements physiques (forces hydrophobes) [64].



**Figure II.19.** Les chaînes réticulées sont constituées d'hydrogel (b) de manière physique et (c) de manière chimique [64].

#### ♣ Agent de réticulation (Acide citrique)

L'acide citrique ou acide 2-hydroxy-propane-1, 2, 3-tricarboxylique ( $C_6H_8O_7 \cdot H_2O$ ) est une source naturelle d'acide organique, que l'on retrouve dans tous les agrumes. Cet acide organique est dérivé du mot latin citrus et synthétisé par la réaction biochimique dans une cellule vivante via le cycle de Krebs (**Figure II.20**). La forme pure de l'acide citrique est facilement soluble dans l'eau, incolore et solide à température ambiante [65].



**Figure II.20.** La structure chimique de l'acide citrique [65].

#### II.2.4. Élaboration et caractérisation d'hydrogels réticulés

L'élaboration et la caractérisation d'hydrogels réticulés ne requièrent aucun solvant organique ni catalyseur toxique, et l'AC est lui-même non toxique, contrairement à d'autres procédures qui requièrent de l'épichlorhydrine ou du glutaraldéhyde. En outre, l'emploi de l'AC en tant qu'agent de réticulation pour la production d'hydrogels présente de nombreuses possibilités d'innovation dans le domaine des biomatériaux. Les  $-COOH$  et  $-OH$  disponibles à

partir des unités citrate présentes sur les squelettes polymères peuvent être utilisés pour la bioconjugaison avec des médicaments/protéines afin de produire des matériaux bio fonctionnels. Xie et Liu [66] ont déjà mentionné le mécanisme de réaction de réticulation pour l'amidon non modifié, comme illustré dans (Figure II.21). Le processus de réticulation avec l'AC repose sur la création intermédiaire d'anhydride cyclique. Les groupes fonctionnels amidon -OH ouvrent le cycle par estérification, ce qui entraîne la formation d'une nouvelle unité acide carboxylique dans l'AC, qui a la capacité de former un nouveau fragment anhydride intramoléculaire avec l'unité acide carboxylique adjacente. Les groupes -OH primaires, qui sont considérés comme la position la plus réactive par rapport au -OH secondaire de l'unité structurelle d'un polysaccharide, ont été considérés comme étant très probablement responsables de l'estérification. On a mentionné que l'acide carboxylique est réduit généralement à l'état sec. Et requiert des températures élevées afin de permettre la réaction [66] [67]. Mais le substrat est hydrophobe, ce qui facilite l'évaporation de l'eau, qui est la première étape de la réticulation avec l'AC. La phase de réticulation débute indépendamment de la température. Ainsi, lorsque nos systèmes sont anhydres, la réticulation commence plus rapidement.

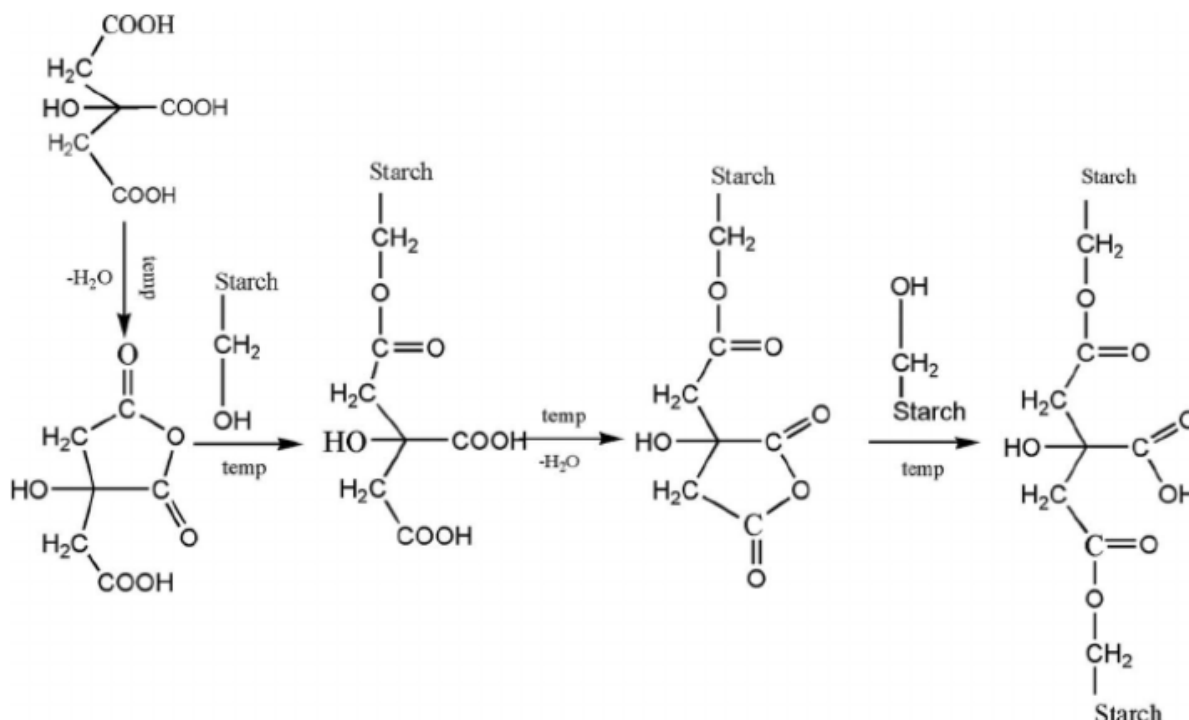


Figure II.21. Processus de réticulation de l'amidon à l'acide citrique [67].

### II.2.5. Usages des hydrogels

Les hydrogels sont des candidats de choix pour des applications dans le domaine du biomédical en raison de leurs caractéristiques intrinsèques telles que leur teneur en eau, leur transparence, leur biocompatibilité et leur capacité à gonfler et dégonfler. De cette manière, ils peuvent être présents dans des articles de consommation quotidienne tels que les lentilles de contact, les pansements ou encore les produits d'hygiène [68]. Ils sont aussi employés dans le domaine de l'ingénierie tissulaire afin de créer de nouveaux matériaux afin d'améliorer ou de substituer certains tissus ou structures [68] [69]. Les hydrogels sont également bénéfiques dans le domaine de l'agriculture en raison de leur capacité à absorber et à relarguer l'eau [70] [71], et leur porosité leur permet de séparer des composés en créant des membranes ou des gels électrophorétiques [72] [73].

Les multiples utilisations de ces matériaux expliquent notamment l'intérêt croissant de la recherche fondamentale et appliquée pour créer de nouveaux hydrogels dont les caractéristiques pourraient être ajustées de différentes manières. Afin d'obtenir des matériaux plus polyvalents ou même auto-réparateurs, les chercheurs se sont concentrés sur des gels stimulables. Il est possible que cette stimulabilité soit due à la composition chimique des chaînes de polymères qui composent le réseau, ou à la nature des points de réticulation (liaison non-covalente).

### II.2.6. Diverses méthodes pour préparer les hydrogels

Les différentes techniques de préparation des hydrogels à base de polymères varient en fonction de leurs utilisations. Les hydrogels peuvent être divisés en deux catégories en fonction des types de réticulation : les hydrogels réticulés physiques et chimiques. Il est essentiel de créer des réseaux de polymères réticulés covalents pour les hydrogels chimiques. Les hydrogels permanents chimiquement réticulés peuvent être synthétisés de différentes manières, telles que la photopolymérisation et la polymérisation chimique. Les processus de réticulation reposent sur la réaction chimique d'un polymère contenant des groupes fonctionnels tels qu'OH, COOH et NH<sub>2</sub> avec l'agent de réticulation. Les hydrogels physiques sont des réseaux polymères réversibles qui ne requièrent pas l'utilisation d'agent de réticulation. Les facteurs qui jouent un rôle dans la formation des hydrogels physiques comprennent la liaison hydrogène, la liaison ionique et les interactions hydrophobes. Les modifications des conditions physiques peuvent perturber ces interactions [74] [75].

### II.3. Conclusion

Les hydrogels ont connu un grand intérêt dans le domaine biomédical grâce à la possibilité de combiner des polymères naturels et synthétiques, ainsi qu'une variété d'agents de réticulation pour obtenir les propriétés désirées. Le contrôle des propriétés physiques se fait par réticulation chimique et/ou physique.

Les hydrogels peuvent être classés selon la source du polymère, la méthode de préparation, la charge, la structure physique et la réponse aux stimuli. Ils sont largement utilisés pour des applications biomédicales comme les lentilles de contact, l'ingénierie tissulaire et la libération contrôlée de médicaments.

*Chapitre III :*  
*Matériels et méthodes*

### **III.1.Introduction**

Dans ce chapitre, nous allons nous intéresser à la synthèse des séries de films hydrogels biocompatibles en utilisant l'amidon (AM), alginate (ALG), Carbopol 940 (C940) avec Acide Citrique (AC), par une réticulation [76]. Tous les films hydrogels obtenus vont être testés afin de choisir celles qui présentent les meilleures performances.

### **III.3.Problématique**

La majorité des médicaments conventionnels destinés à être administrés par voie transdermique, sont formulés de manière que le principe actif (PA) soit libéré immédiatement après sa application, c'est-à-dire obtenir une action thérapeutique dans un bref délai ce qui est recherché pour soulager le malade. Dans ces formulations classiques, aucun effort n'est fait pour modifier le taux et ou la durée de la libération de la substance active, qui est parfois souhaité afin d'augmenter la stabilité, la sécurité et l'efficacité du médicament, améliorer le résultat thérapeutique du traitement médicamenteux par prolongation de la durée d'action du médicament et ou augmenter la conformité et la commodité du patient [77].

### **III.4.Objectif**

Nous avons proposé une nouvelle approche pour l'antiseptie transdermique en utilisant des hydrogels à base d'amidon, alginate, acide citrique et ou carbopol 940 pour assurer une libération contrôlée de l'éosine disodique.

### **III.5. Matériels et produits utilisés**

#### **III.5.1. Matériels utilisés**

→ Le matériel utilisé pour la conduite des expériences est le suivant :

- Balance analytique de précision (OHAUS).
- Agitateur et plaque chauffante (CORNING PC-620D)
- Etuve (Mettler).
- pH mètre (ADWA).
- Agitateur à pales tournantes (Stuart).
- Pied à Coulisse Digital pour mesurer l'épaisseur
- Microscope optique (OPTIKA).

- Spectrophotomètre UV-visible (Lecteur de microplaques VEG 500).
- Spectrophotomètre infrarouge à transformée de Fourier (SHUMADZU).
- Lampe UV (analytikjena UVP UVGL-58).

→ **La verrerie**

- Béchers.
- Barreaux magnétiques.
- Thermomètre.
- Pipettes graduées.
- Spatule.
- Erlenmeyer.
- Fioles jaugées.
- Pissette.
- Boite à pétrie.
- Cuve spectrophotomètre.
- Micropipette.

### **III.5.2. Produits utilisés**

#### **III.5.2.1. Polymère utilisées pour l'obtention des hydrogels**

Les hydrogels ont capté de plus en plus l'intérêt des chercheurs durant la dernière décennie grâce à leurs propriétés intrinsèques en adéquation avec les applications médicales potentielles. Leur biocompatibilité, la capacité de libération des composés hydrosolubles et à moduler leurs propriétés physico-chimiques permettent la génération de nouveaux matériaux avec des applications dans le domaine de la libération contrôlée des médicaments. En général, les polymères utilisés sont hydrophiles et présentent des propriétés physico-chimiques intéressantes pour leur utilisation dans les applications biomédicales [78]. Les produits utilisés sont données dans le tableau suivant :

Tableau III.01. Les produits et les réactifs utilisés.

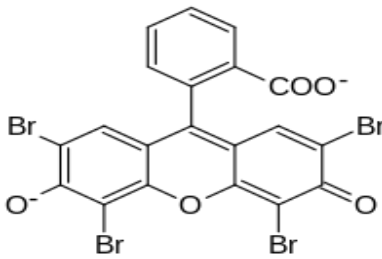
Produits	Formule	Fournisseur
Alginate de sodium	$\text{Na}_2\text{C}_6\text{H}_7\text{O}_6$	Sigma-Aldrich (Allemagne)
Carbopol 940	$-\text{CH}_2\text{CHCOOH}$	Alpha chemika
Amidon	$-\text{C}_6\text{H}_{10}\text{O}_5$	Sigma-Aldrich (Allemagne)
Acide citrique	$\text{C}_6\text{H}_8\text{O}_7 \cdot \text{H}_2\text{O}$	Riedel-de Haën (Allemagne)
Sodium phosphate dibasique	$\text{Na}_2\text{HPO}_4$	Sigma-Aldrich (Allemagne)
Sodium hydroxide	$\text{NaOH}$	Flukachemika (Allemagne)
Ethanol	$\text{C}_2\text{H}_6\text{O}$	Sigma-Aldrich (Allemagne)
Acide acétique	$\text{CH}_3\text{COOH}$	Chem-Lab (Belgique)
Sodium phosphate monobasique	$\text{NaH}_2\text{PO}_4$	Sigma-Aldrich (Allemagne)

### III.5.2.2. Le principe actif

✚ **Eosine** : l'éosine est un colorant de couleur orange rosé aux propriétés asséchantes et antiseptiques, c'est un composé organique dont la formule brute:  $\text{C}_{20}\text{H}_6\text{Br}_4\text{Na}_2\text{O}_5$ , sa masse molaire est de 691,91g/mol. Il est soluble dans l'eau.

Le tableau suivant regroupe les différentes caractéristiques de l'éosine :

**Tableau III.02.** Les principales caractéristiques physico-chimiques de l'éosine [79].

<b>Structure</b>	
<b>Famille</b>	Antiseptique
<b>Masse molaire (g/mol)</b>	691,91
<b>Appellation chimique</b>	2-(2, 4, 5, 7-tetrabromo-6-hydroxy-3-oxo-3H-xanthene-9-yl) benzoic, disodium salt
<b><math>\lambda_{\max}</math>(nm)</b>	517
<b>pka</b>	4,2
<b>Point de fusion (°C)</b>	265

### III.6. Méthode de préparation des hydrogels

Les films d'hydrogel ont été produits en laboratoire par une méthode de coulée dans des boîtes de Pétri. Les compositions spécifiques de ces films sont détaillées dans le tableau III.3. Pour préparer la formulation 1, on commence par introduire une certaine quantité d'alginate de sodium dans un bécher contenant de l'eau distillée. Simultanément, une quantité précise d'acide citrique est ajoutée à de l'eau distillée maintenue à une température de 60°C. Ensuite, une masse déterminée d'amidon est dispersée dans de l'eau distillée chauffée à 80°C, le tout étant agité magnétiquement à une vitesse de 500 tr/min pendant une durée de 2 heures.

Pour la préparation de la formulation 2, le même procédé est suivi avec quelques variations. En plus des étapes précédentes, une masse de carbopol est ajoutée à l'eau distillée. Cela implique que les composants sont soigneusement mesurés et dissous dans de l'eau distillée à des températures contrôlées, puis agités de manière uniforme pour assurer une dispersion homogène. Ce processus méticuleux garantit la formation de films d'hydrogel aux propriétés souhaitées, en respectant les paramètres définis pour chaque formulation [80].

Tableau III.03. Les quantités utilisées pour la préparation des deux hydrogels.

Produits	Alginate de sodium	Amidon	Acide citrique	Carbopol 940	Temps d'agitation
<b>Hydrogel 1</b>	<b>0,8g</b>	<b>0,5g</b>	<b>1g</b>	/	<b>2h</b>
Hydrogel 1	0.8g	0.8g	1g	/	2h
Hydrogel 1	0.5g	0.5g	1g	/	2h
Hydrogel 1	0.5g	0.8g	1g	/	2h
<b>Hydrogel 2</b>	<b>0,5g</b>	<b>1,5g</b>	<b>1g</b>	<b>0,1g</b>	<b>2h</b>
Hydrogel 2	0.5g	0.5g	1g	0.05g	2h
Hydrogel 2	1.5g	0.5g	1g	0.1g	2h
Hydrogel 2	1.5g	1.5g	1g	0.05g	2h

Ensuite, on a remarqué que le mélange est transformé en gel et devient visqueux (**Figure III.22**) et (**Figure III.23**). Enfin le mélange a été introduit dans une étuve pendant 72h à température 42°.

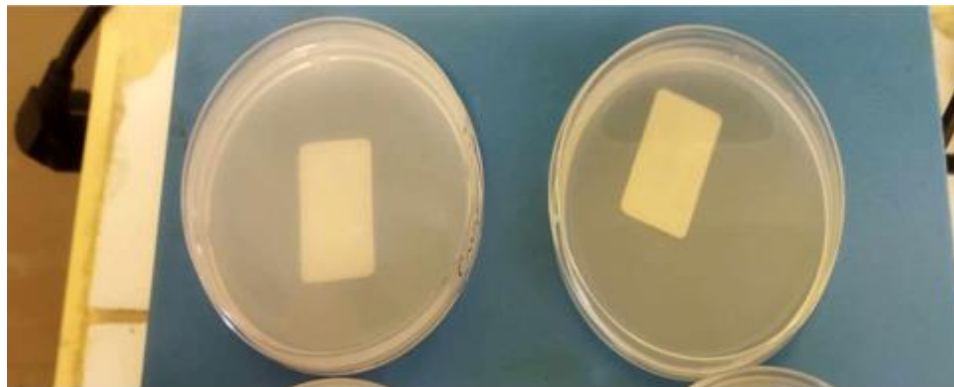


Figure III.22. Hydrogel 1.

Figure III.23. Hydrogel 2.

### III.7. Préparation des solutions tampons

#### III.7.1. Préparation de solution tampon pH 5,6

La préparation d'une solution tampon phosphate-citrate pH 5,6 implique la dissolution de 2,8 g de phosphate dibasique de sodium et 4,2 mg d'acide citrique dans des volumes égaux d'eau distillée (400 ml chacun). Les solutions sont ensuite mélangées et le pH est ajusté à 5,6 à l'aide d'un pH-mètre en ajoutant de petites quantités d'acide citrique ou de solution de

phosphate dibasique de sodium dilué. Cette solution tampon est utile pour maintenir un pH constant pour la libération d'éosine disodique.

### III.7.2. Préparation de solution tampon pH=6,7

La préparation d'une solution tampon phosphate-acétate-glycérol pH 6,7 implique la dissolution de phosphate dibasique et monobasique de sodium dans des volumes égaux d'eau distillée, le mélange avec du glycérol et une solution acide acétique diluée, et l'ajustement du pH à 6,7 à l'aide d'un pH-mètre.



Figure III.24. Préparation des solutions tampons.

## III.8. Caractérisation des hydrogels

A l'issue de la synthèse d'hydrogel, à caractérisation a été effectuée par différentes techniques qui se révèlent indispensable :

### III.8.1. Spectroscopie infrarouge à transformée de Fourier (FTIR)

Principe de la méthode : La spectroscopie infrarouge est une technique d'analyse rapide et non destructive utilisée en analyse chimique permettant, via la détection de vibrations caractéristiques, d'identifier les fonctions chimiques des molécules présentes dans les matériaux analysés qui peuvent être présents sous forme solide, liquide ou gazeuse.

→ Ce qui se passe à l'échelle des molécules :

Lorsque le rayonnement infrarouge passe à travers la substance, les énergies des photons infrarouges sont suffisantes pour provoquer des rotations et des vibrations (élongation ou déformation) de la molécule et des groupes chimiques mis en jeu autour de leur position d'équilibre. Selon la longueur d'onde de la radiation incidente, certains photons infrarouges

seront effectivement absorbés par la molécule provoquant la vibration de certains groupes caractéristiques et d'autres seront simplement transmis [83].



**Figure III.25.** Spectroscopie infrarouge à transformé de Fourier (FTIR).

### III.8.2. Spectrophotomètre UV-visible

L'analyse UV-Visible effectuée dans un spectromètre de modèle (Lecteur de microplaques VEG 500) pour étudier la courbe d'étalonnage et la libération de principe actif. Les échantillons ont été analysés sous forme de solutions [84].



**Figure III.26.** Spectrophotomètre UV-visible.

### III.8.3. Microscope optique (MOP)

L'étude morphologique des matériaux synthétisés a été examinée par microscope optique (OPTIKA). Cette partie du travail permet l'homogénéité de la surface du film [85].



**Figure III.27.** Microscope optique.

#### III.8.4. L'épaisseur des films

L'épaisseur des films mesurés à l'aide d'un micromètre électronique (Pied à Coulisse Digital) ayant une sensibilité de 0,001mm. Dix mesures d'épaisseur ont été prises pour chaque échantillon dans différents points. La valeur moyenne est utilisée pour déterminer l'épaisseur du film [85].



**Figure III.28.** Pied à coulisse digital (mm).

#### III.8.5. Lampes UV

La stérilisation des hydrogels à l'aide de lampes UV (analytikjena UVP UVGL-58) (**Figure III.34**) est une méthode efficace pour désinfecter et éliminer les micro-organismes. Les lampes UV émettent des rayons ultraviolets, principalement de type UV-C (254-365 nm), qui ont une forte capacité germicide. Les rayons UV sont dangereux pour les yeux et la peau. Il est essentiel de porter des lunettes de protection et des gants, et de travailler dans un environnement contrôlé où l'exposition aux UV est minimisée.

On place l'hydrogel sur une surface stérile, en veillant à ce qu'il soit uniformément exposé aux UV. Ensuite, on allume la lampe UV et laisse-la fonctionner pendant 20 min et éviter

d'interrompre le processus pour garantir une stérilisation complète. Une fois la stérilisation terminée, manipulez l'hydrogel avec des instruments stériles pour éviter toute recontamination [86].



**Figure III.29.** Lampes UV.

### III.9. Les Tests

#### III.9.1. Degré de réticulation

Un degré d'agent réticulant élevé conduit à une structure rigide empêchant ainsi la mobilité des chaînes polymériques [87]. Et en même temps mène à une diminution de l'élasticité du réseau de polymères et implicitement à une diminution de la capacité de gonflement [88].

$$[89] \text{ Degré de réticulation} = \frac{\text{Nombre de mole d'agent de réticulation} \times 2}{\text{Nombre de mole de groupes fonctionnels réactifs du polymère}} \quad (\text{éq III.01})$$

#### III.9.2. Test de gonflement

L'étude du gonflement permet d'établir la cinétique de pénétration du milieu de dissolution dans les hydrogels. Cette étude permet d'établir son taux d'absorption et son augmentation du volume au cours du temps en utilisant l'équation :

$$\text{Taux gonflement (\%)} = \frac{\text{Masse à l'état gonfler} - \text{Masse à l'état sec}}{\text{Masse à l'état sec}} \times 100 \quad (\text{éq III.02})$$

Les hydrogels préparés sont mis à l'intérieur des boîtes à pétri après la coupe des petits morceaux (1cm×2cm) et pesés (**Figure III.30**), ensuite plongés dans différents milieux (Eau distillée pour le pH=7, milieu acide pour un pH= 5,6 et pH = 6,7) pendant 24h à température ambiante. Après, les films gonflés (**Figure III.31**) ont été essuyés avec du papier filtre, puis pesés à nouveau [90].



**Figure III.30.** Hydrogel sec.



**Figure III.31.** Hydrogel gonflé.

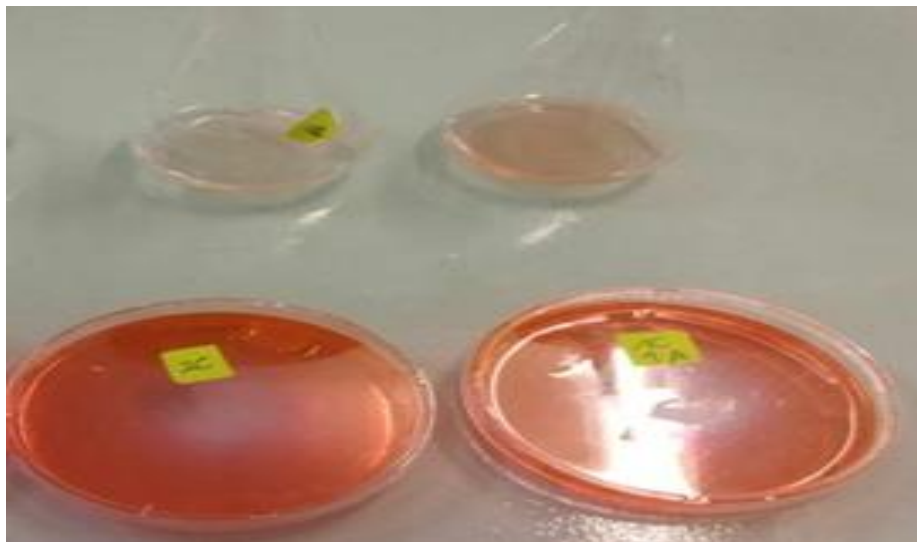
### III.9.3. Test chargement en principe actif

Le chargement du médicament dans l'hydrogel implique généralement deux méthodes. Dans la première approche, le polymère à utiliser pour l'hydrogel est mélangé avec le médicament, un initiateur et un agent de réticulation si nécessaire peuvent polymériser en ayant le médicament dans la matrice [91]. Cependant, dans la deuxième approche, un hydrogel déjà formé peut gonfler dans une solution médicamenteuse jusqu'à l'équilibre. Dans les deux cas, c'est-à-dire qu'après le chargement du médicament, l'hydrogel est séché.

La charge de médicament dans l'hydrogel est affectée par plusieurs facteurs, à savoir interaction entre polymère et solvant, densité de réticulation du réseau polymère, présence d'un solvant, etc. Tous ces paramètres influencent dans une large mesure l'ampleur du gonflement. La charge de médicament par unité de masse d'un polymère peut être calculée à partir de l'expression suivante [92].

$$\text{Chargement en PA (\%)} = \frac{\text{Masse chargée du PA}}{\text{Masse initiale du PA}} \times 100 \quad (\text{éq III.03})$$

On a découpé des échantillons (1cm×2cm) et pesés, ensuite on a immergé dans solution d'éosine (**figure III.32**) pendant 24h à température ambiante. Après, les films chargés de PA et gonflés, puis pesés.



**Figure III.32.** Chargement en principe actif.

### III.10. Etude de la libération d'éosine

#### III.10.1. Droite d'étalonnage

Pour estimer la concentration de l'éosine libérée à partir des échantillons, on a établi la courbe d'étalonnage dans une solution (pH 5.6), Les mesures ont été effectuées avec un appareil UV (Lecteur de microplaques VEG 500), à la longueur d'onde de 517 nm où le spectre présente un maximum [81].

- **Préparation de la solution mère**

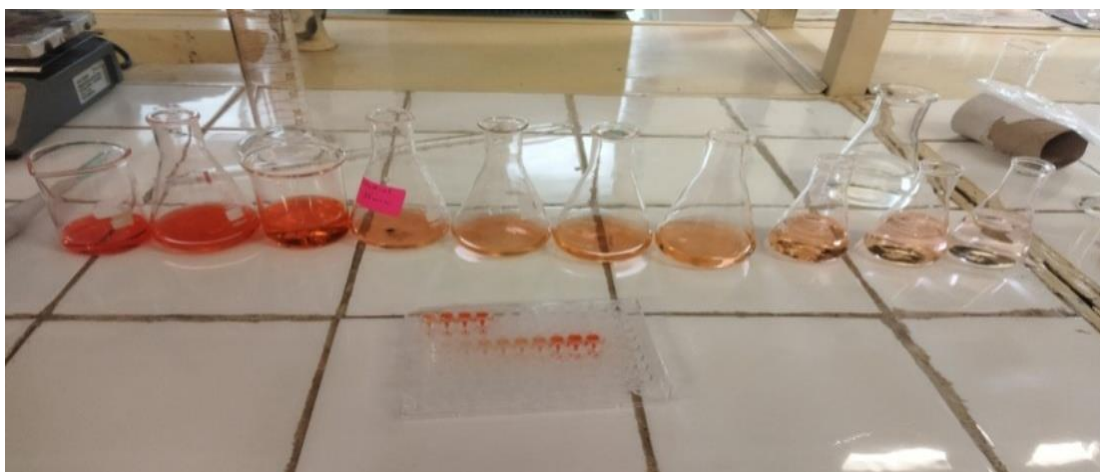
Dans un bécher, on verse 0,05g d'éosine dans 110 ml de solution (pH 5.6) avec agitation pendant 05 min (**Figure III.25**).



**Figure III.33.** Préparation de solution mère.

- **Préparation des solutions diluées**

On a dilué la solution mère 10 fois à des concentrations différentes (**Figure III.34**) avec la loi de dilution :  $C V = C_1 V_1$



**Figure III.34.** Préparation des solutions filles.

### III.10.2. Cinétique de la libération d'éosine (pH = 5,6)

Dans un bécher on verse une masse 0,025g d'éosine dans 25 ml éthanol, avec agitation pendant 05 min. Ensuite, nous avons coupées deux hydrogel bicouches différents (1cm×2cm) et les collons ensemble et a été immergée dans la solution de volume 8,5ml pendant 24h après l'hydrogel a été placé dans 10 ml du milieu de dissolution (solution tampon de pH 5.6), le milieu de dissolution a été maintenu à température ambiante (**Figure III.35**) [82].

En chaque 30min on prélève 200 $\mu$ l du milieu de dissolution, avec un ajustement avec la même quantité de solution tampon.



**Figure III.35.** Hydrogels au cours de libération.

Chaque échantillon a été dosé par UV à (517 nm) à l'aide d'un spectrophotomètre UV-Visible (Lecteur de microplaques VEG 500) pour déterminer les concentrations d'éosine en utilisant l'équation:  $Y = a X + b$ , obtenu à partir de la droite d'étalonnage d'éosine. L'expérience a été faite pendant 5h.

### III.10.3. Modélisation mathématique des profils de libération

Le transfert de matière qui a lieu entre la forme à libération contrôlée et le milieu aqueux environnant est complexe à cause des divers phénomènes simultanés et successifs qui ont lieu:

- ✚ Transfert de la phase aqueuse dans la forme.
- ✚ Dissolution de la substance active dans la phase aqueuse ayant pénétré dans la forme.
- ✚ Transfert de la substance active de la forme vers la solution aqueuse extérieure.

Afin de simplifier ces problèmes, les hypothèses suivantes sont à considérer:

- ✚ Les formes sont des films et la substance active est dispersée d'une manière uniforme dans le polymère.
- ✚ La cinétique de libération de la substance active à partir de la matrice à base de polymère est contrôlée par diffusion.
- ✚ Un processus simple de libération est considéré en supposant qu'il y a seulement transfert du produit vers la solution aqueuse.

Les phénomènes de diffusion sont caractérisés par des modèles mathématiques les plus utilisés par les pharmaciens:

Les quatre modèles de cinétique qui ont été utilisés : premier ordre, équation d'Elovich, Higuchi et la fonction power.

Le modèle du premier ordre a été décrit pour la diffusion à travers la matrice de polymère. L'équation d'Elovich est l'une des expressions de diffusion pour les réactions chimiques lentes. Le modèle Higuchi pourrait expliquer le mécanisme de la diffusion du principe actif à travers le réseau poreux créé par le solvant dans la matrice. La fonction power a été utilisée pour décrire le mécanisme d'échange du proton d'eau pénétré.

- |                       |                             |             |
|-----------------------|-----------------------------|-------------|
| 1. Premier ordre      | $\log C = \log C_0 + K$     | (éq III.04) |
| 2. Equation d'Elovich | $C = a + K_E \ln t$         | (éq III.05) |
| 3. Equation d'Higuchi | $C = K_H t^{1/2}$           | (éq III.06) |
| 4. Fonction power     | $\ln C = \ln a + K_F \ln t$ | (éq III.07) |

Où : C : est la concentration du principe actif libéré à l'instant t.

$C_0$  : est la concentration initiale du principe actif libérée à l'instant  $t_0$ .

a : représente la vitesse initiale de la réaction.

$K, K_E, K_H$  et  $K_F$  sont les constantes de premier ordre, d'Elovich, d'Higuchi et la fonction power, respectivement.

Le fitting des données de ces quatre modèles mathématiques a été évalué par la méthode des moindres carrés [82].

*Chapitre IV:*  
*Résultats et discussions*

## IV.1.Introduction

Dans ce chapitre, nous présentons les résultats obtenus à partir de la synthèse et de la caractérisation des hydrogels antiseptiques H1 et H2. Les analyses réalisées visent à évaluer les propriétés physico-chimiques de ces hydrogels, telles que la taille des pores, la capacité de gonflement et la morphologie de la surface. Nous examinerons également les profils de libération de l'éosine disodique à partir de ces hydrogels ainsi que des systèmes bicouches élaborés.

Les données recueillies seront discutées en détail afin de comprendre les mécanismes sous-jacents au comportement des hydrogels et leur efficacité en tant que systèmes de libération contrôlée. Une attention particulière sera portée à la comparaison des systèmes bicouches (H1+H2) et (H2+H2) pour identifier les synergies potentielles entre les différents composants et optimiser la libération du principe actif.

## IV.2. Formation des Hydrogels

### IV.2.1. Mécanisme Proposé

Les hydrogels sont obtenus par la réticulation de l'amidon et l'alginate avec l'acide citrique selon une réaction d'estérification.

#### IV.2.1.1. Réticulation de l'amidon (AM/AC)

Pour fixer un élément de substitution sur l'amidon (AM) via une réaction avec de l'acide citrique, on commence par activer l'acide citrique pour former de l'anhydride citrique. Une fois l'anhydride formé, il peut réagir avec l'amidon pour produire des dérivés modifiés. Voici une description détaillée des étapes et des réactions possibles [93].

##### ➤ Formation de l'anhydride de l'acide citrique

L'acide citrique est activé en chauffant pour former l'anhydride citrique. Cette réaction de déshydratation conduit à la formation d'un intermédiaire réactif [94].

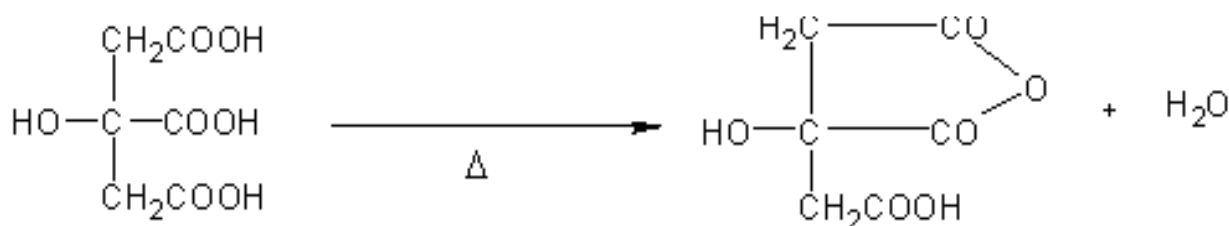
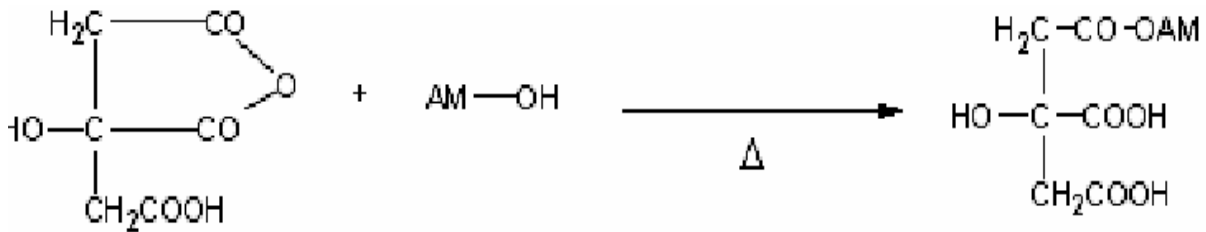


Figure IV.36. Formation de l'anhydride de l'acide citrique.

➤ **Estérification des groupements hydroxyles de l'amidon**

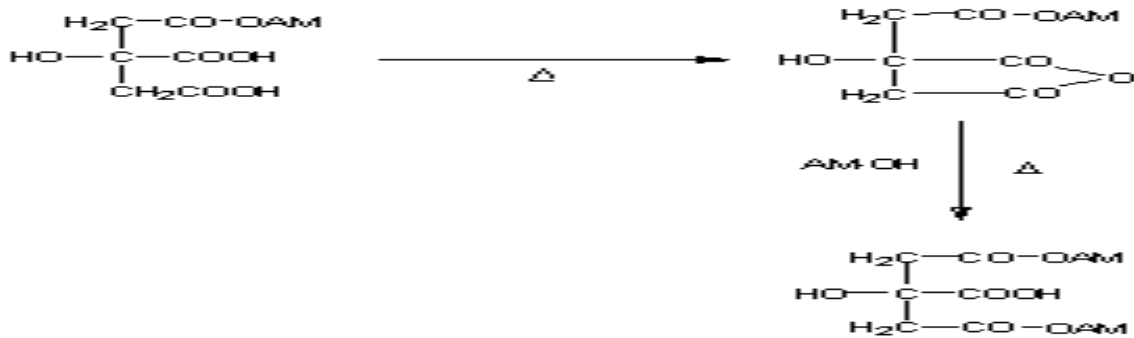
Une fois formé, l'anhydride citrique peut réagir avec les groupes hydroxyles présents sur la chaîne d'amidon pour former un ester [95].



**Figure IV.37.** Estérification des groupements hydroxyles de l'amidon.

➤ **Pontage de l'ester d'amidon**

L'anhydride citrique peut s'hydrolyser en présence d'eau, reformant de l'acide citrique avant de réagir avec l'amidon. Plusieurs groupes hydroxyles de l'amidon peuvent réagir avec l'anhydride citrique pour créer des liaisons réticulées, formant un réseau tridimensionnel [95].



**Figure IV.38.** Pontage de l'ester d'amidon.

#### IV.2.1.2. Réticulation de l'alginate de sodium (ALG/AC)

L'alginate peut être réticulé par l'acide citrique, un agent réticulant efficace qui se transfère en anhydride, liant aux groupements carboxylate de l'alginate, formant un réseau tridimensionnel insoluble dans l'eau. La force du gel dépend de la concentration en acide citrique, plus il y a disponibles, plus le nombre de points de réticulation entre les chaînes d'alginate sera élevé,

rendant le gel plus ferme. Ce procédé est utilisé pour encapsuler des ingrédients actifs ou former des hydrogels pour des applications biomédicales [96].

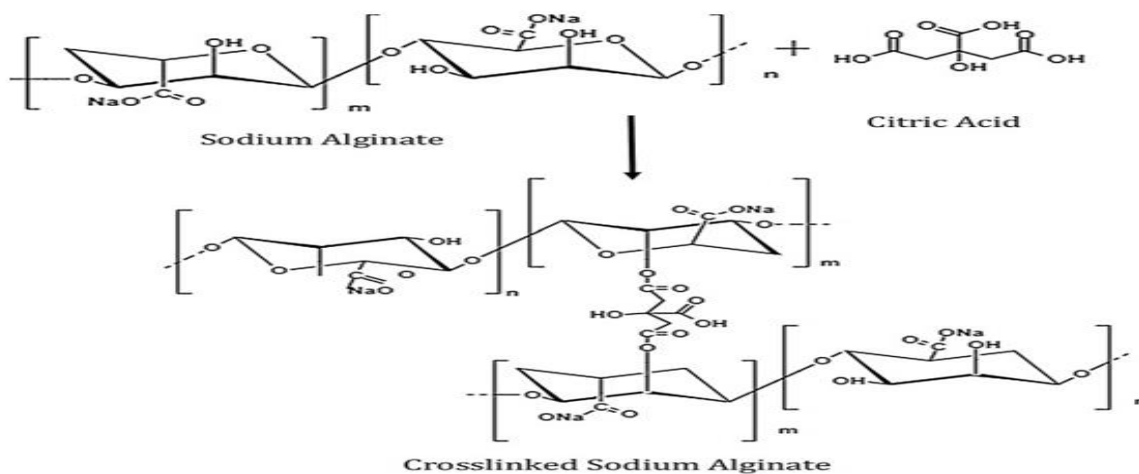


Figure IV.39. Réticulation de l'alginate de sodium.

### IV.3. Caractérisation des Hydrogels élaborés

#### IV.3.1. Apparence générale

Les deux hydrogels, présentés dans la (Figure IV.40), sont transparents, lisses, flexibles et de consistance semi-solide. Grâce à ces propriétés, ils sont particulièrement adaptés pour des applications biomédicales telles que la libération contrôlée de médicaments ou la fabrication de dispositifs médicaux flexibles.

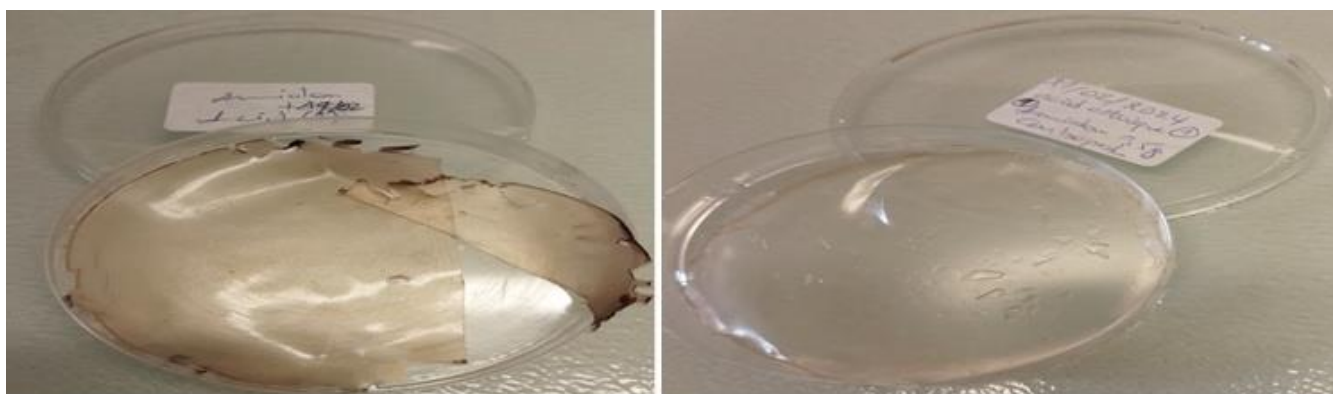


Figure IV.40. Photographie des hydrogels obtenus H1 et H2.

#### IV.3.2. Degré de réticulation

- Hydrogel 1 (réticulation 1,5): Cela signifie qu'il y a environ 1.5 moles d'acide citrique (agent de réticulation) pour chaque mole de polymères (amidon et alginate) présents dans

le H1. Un degré de réticulation élevé (1,5) crée un réseau plus dense, ce qui peut limiter la taille des pores à l'intérieur de l'hydrogel.

- Hydrogel 2 (réticulation 0,88) : Cela signifie qu'il y a environ 0.88 moles d'acide citrique (agent de réticulation) pour chaque mole de polymères (amidon, alginate et Carbopol) présents dans H2. Un degré de réticulation plus faible (0,88) crée un réseau moins dense avec des pores plus grands, facilitant le chargement d'éosine, pouvant entraîner une diffusion plus rapide.

**Tableau IV.4.** Degré de réticulation des hydrogels obtenus.

Les Hydrogels	Degré de réticulation
H1 (AM/ALG/AC)	1.5
H2(AM/ALG/C940/AC)	0.88

Un degré élevé d'agent réticulant entraîne une structure rigide qui limite la mobilité des chaînes polymériques. Par conséquent, cela réduit l'élasticité du réseau de polymères, diminuant ainsi sa capacité de gonflement [87] [88].

#### IV.3.3. Epaisseur des hydrogels

- **Hydrogel 1** : L'épaisseur mesurée de cet hydrogel est de 0,20 mm. Cette épaisseur permet une bonne flexibilité tout en maintenant une structure solide.
- **Hydrogel 2** : L'épaisseur de cet hydrogel est de 0,16 mm. Cette dimension plus fine peut offrir une plus grande souplesse et une meilleure adaptation aux surfaces irrégulières.

L'épaisseur des hydrogels a un impact significatif sur le chargement et la libération des principes actifs. Les hydrogels plus épais ont tendance à avoir une plus grande capacité de chargement et à fournir une libération plus longue et plus contrôlée, tandis que les hydrogels plus fins offrent une libération plus rapide et peuvent être plus flexibles dans certaines applications [97]. Nous avons donc appliqué deux couches d'hydrogel.

#### IV.3.4. Détermination du pH de surface des hydrogels

Le pH de la peau se situe entre 4.2 et 6.1, ce qui le rend légèrement acide. Cette acidité est importante car elle contribue à protéger la peau contre les bactéries, les champignons et autres micro-organismes. Cette barrière acide naturelle aide à maintenir l'hydratation de la peau et à préserver son équilibre microbiologique. Des déséquilibres dans le pH de la peau peuvent

entraîner des problèmes tels que la sécheresse, la sensibilité accrue ou les infections cutanées [98].

**Tableau IV.5.** pH des surfaces des hydrogels obtenus.

Les Hydrogels	pH de surface
<b>H1 (AM/ALG/AC)</b>	4.83
<b>H2(AM/ALG/C940/AC)</b>	5.06

Les pH des hydrogels obtenus (**Tableau IV.5**) montrent que H1 a un pH de 4,83 et H2 un pH de 5,06. Ces valeurs sont proches de celui de la peau, ce qui les rend sans effet altérant pour celle-ci.

#### IV.3.5. Détermination du Taux de gonflement

On remarque que l'épaisseur des films-hydrogel préparés ne sont suffisant pour effectuer le test de gonflement, ce qui impose de doubler les couches des hydrogels, des échantillons des hydrogels ont été coupés en petits carrés de  $(1 \times 2)$  cm<sup>2</sup>, puis pesés à l'état sec et immergé dans les solutions tampons (pH 5.6 et pH 6.71) et dans l'eau distillée à une  $T = 37 \pm 1$  °C. Après 24h les échantillons sont pesés après leur mise sur un filtre en papier pour éliminer l'excès d'eau.

La capacité de rétention de l'eau des hydrogels apparaît en principe à cause de la présence des groupements hydrophiles, par exemple les groupements hydroxyl, carboxyl des chaînes de polymères [99].

**Tableau IV.6.** Taux de gonflement d'eau distillé des hydrogels obtenus.

Les Hydrogels	Taux %
<b>H1</b>	111.55%
<b>H2</b>	132.36%
<b>H1+H2</b>	152.55%
<b>H2+H2</b>	159.56%

**Tableau IV.7.** Taux de gonflement des hydrogels dans solution tampon (pH=5.6).

Les Hydrogels	Taux %
H1+H2	99.55%
H2+H2	151.33%

**Tableau IV.8.** Taux de gonflement des hydrogels dans solution tampon (pH=6.71).

Les Hydrogels	Taux %
H1+H2	78.15%
H2+H2	114.30%

Le taux de gonflement des hydrogels bicouche augmente avec la diminution du pH. Pour H2+H2 présente les meilleurs résultats du gonflement dans l'eau distillée avec un pourcentage de 159.56%, 151.33% (pH=5.6) et 114.30% (pH=6.71).

Le milieu pH 5.6 c'est le milieu qui nous intéresse beaucoup plus, à cause de son pH équivalent à celui de la peau. En comparant les deux hydrogels, on remarque que le gonflement de H2+H2 une forte tendance à absorber l'eau grâce à leurs structures réticulées et la présence des groupements hydroxyles est beaucoup plus important. Possède un pouvoir de rétention plus important que celui du H1+H2 ce qui est dû à la quantité de carbopol et amidon ajoutée dans H2. L'hydrogel H1+H2 présente un taux de gonflement de 152.55% (eau distillé), 99.55% (pH=5.6) et 78.15% (pH=6.71) relativement moindre dû à l'important degré de réticulation de ce dernier. Ceci indique que H2 est beaucoup plus accessible au milieu d'immersion que H1.

Évidemment, responsable de cet effet étant le degré de réticulation des films hydrogels. En principe, le degré de gonflement dépend du taux de réticulation en diminuant avec sa croissance.

#### IV.3.6. Détermination du chargement de l'éosine disodique

Les combinaisons d'hydrogels (H1+H2 et H2+H2) ont montré des taux de chargement de l'éosine de 18,67% pour H1+H2 et 49,31% pour H2+H2.

**Tableau IV.9.** Chargement du PA (éosine) des hydrogels obtenus.

Les Hydrogels	Taux %
H1+H2	18.67%
H2+H2	49.31%

#### IV.3.6.1. Analyse des résultats

##### ➤ Effet de l'épaisseur et de la réticulation sur le chargement

##### • H1 + H2 (18,67%)

- **Structure combinée** : La combinaison d'un hydrogel plus épais et densément réticulé (H1) avec un hydrogel plus fin et moins réticulé (H2) crée une structure composite. Le degré de réticulation élevé de H1 limite la capacité de chargement en réduisant la taille des pores, tandis que H2 offre une plus grande porosité mais avec une moindre épaisseur.
- **Distribution et Diffusion** : La présence de H1 pourrait ralentir la diffusion de l'éosine, réduisant le taux de chargement global. De plus, la différence de structure entre H1 et H2 peut créer des interfaces qui ne facilitent pas une diffusion optimale de l'éosine.

##### • H2 + H2 (49,31%)

- **Structure uniforme** : La combinaison de deux hydrogels avec une faible réticulation et une épaisseur similaire (H2+H2) crée un environnement homogène et poreux, favorisant une meilleure diffusion et un chargement plus élevé de l'éosine.
- **Capacité de Chargement** : Le degré de réticulation faible permet une plus grande absorption de l'éosine grâce à des pores plus grands et une meilleure rétention de la substance active [100].

##### ➤ Implications de la réticulation sur la capacité de chargement

- **Degré de Réticulation** : Un degré de réticulation plus faible (0,88 pour H2) permet une plus grande capacité de chargement car les chaînes polymériques sont moins densément liées, créant plus d'espace pour l'éosine. En revanche, un degré de réticulation plus élevé (1,5 pour H1) réduit cet espace, limitant ainsi la capacité de chargement.
- **Diffusion et Libération** : Les hydrogels moins réticulés permettent non seulement une meilleure absorption mais aussi une diffusion plus rapide des molécules de principe actif, ce qui explique le taux de chargement plus élevé pour H2+H2 [101].

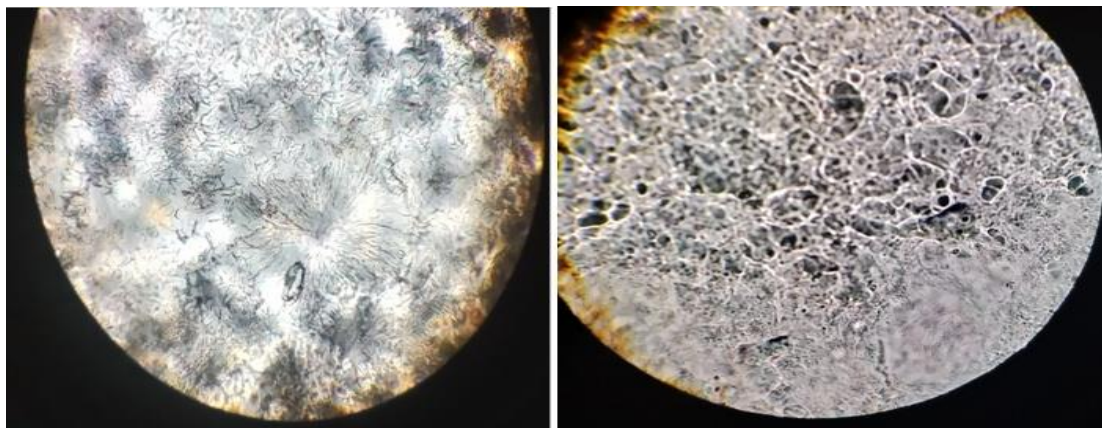
Une combinaison de H1 et H2 peut offrir un compromis entre une libération initiale rapide due à H2 et une libération prolongée due à H1 [102].

Les résultats montrent que la combinaison de deux hydrogels identiques avec un faible degré de réticulation (H2+H2) offre un taux de chargement de l'éosine significativement plus élevé (49,31%) que la combinaison d'hydrogels différents (H1+H2, 18,67%). Cela s'explique par la plus grande porosité et la meilleure homogénéité de la structure de H2, permettant une meilleure diffusion et rétention de l'éosine, Ceci peut être utile pour des traitements nécessitant une concentration élevée rapidement accessible, mais peut nécessiter des doses plus fréquentes. En revanche, l'ajout de H1, avec son degré de réticulation élevé, limite la capacité de chargement en créant une structure plus dense et moins poreuse. Ces observations sont cruciales pour le développement de systèmes de délivrance de médicaments où le contrôle du chargement et de la libération des principes actifs est essentiel.

#### IV.3.7. Caractérisation des Hydrogels par microscopie optique

L'observation par microscope optique de la surface des hydrogels à base d'amidon-alginate et de carbopol permet d'analyser leur morphologie et leurs caractéristiques microstructurales, fournissant des informations précieuses sur leurs propriétés et leur comportement. La structure poreuse, l'homogénéité de la surface et les caractéristiques spécifiques comme les rides ou les cristallites révèlent des aspects tels que la capacité d'absorption d'eau, la distribution des composants et les interactions avec les cellules, influençant ainsi les propriétés physiques et chimiques des hydrogels et leur comportement dans diverses applications, notamment la délivrance de médicaments [103].

La présence de cristallites dans l'hydrogel H1 et de rides dans l'hydrogel H2, observée par microscopie optique, révèle des caractéristiques microstructurales distinctes qui peuvent influencer les propriétés et le comportement de ces matériaux.

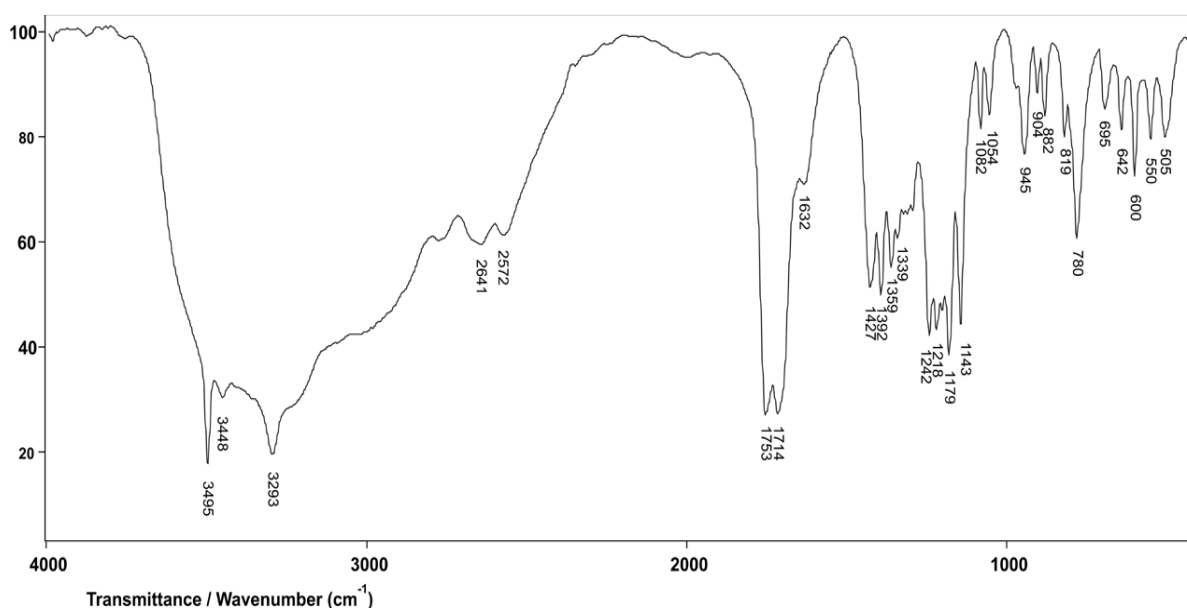


**Figure IV.41.** Les deux hydrogels H1 et H2 sous microscope optique successivement.

### IV.3.8. Caractérisation par spectroscopie infrarouge a transformé de Fourier (FT-IR)

#### IV.3.8.1. Caractérisation des polymères utilisés par Spectroscopie Infrarouge à Transformée de Fourier

- Le spectre infrarouge (**Figure IV.42**) représente des différentes bandes caractéristiques des groupements constituant l'Acide citrique [104] [105] :
- La bande d'absorption  $3495\text{ cm}^{-1}$  est associée aux Elongation OH libre.
  - La bande d'absorption  $3037\text{ -}3373\text{ cm}^{-1}$  est associée aux Elongation OH associe.
  - La bande d'absorption  $2564\text{ cm}^{-1}$  est due aux Vibration d'élongation des OH acide carboxylique.
  - La bande d'absorption  $2954\text{ cm}^{-1}$  est associée aux vibrations d'élongation CH.
  - La bande d'absorption  $1728\text{ -}1756\text{ cm}^{-1}$  est associée aux Déformation C=O acide carboxylique.
  - La bande d'absorption  $1431\text{ cm}^{-1}$  est due aux Vibration d'élongation des  $\text{CH}_2$ .
  - La bande d'absorption  $1214\text{ -}1291\text{ cm}^{-1}$  est associée aux Déformation C-O acide carboxylique.
  - La bande d'absorption  $723\text{ -}887\text{ cm}^{-1}$  est associée aux Elongation C-C.
  - La bande d'absorption  $438\text{ -}697\text{ cm}^{-1}$  est due aux Vibration squelette (conformation).



**Figure IV.42.** Spectre infrarouge de l'acide citrique.

➤ Le spectre infrarouge (**Figure IV.43**) représente des différentes bandes caractéristiques des groupements constituant le Carbopol 940 [106] [107] [108].

- La bande d'absorption entre  $2700-3700\text{cm}^{-1}$  est une large bande du pont d'hydrogène intramoléculaire et les vibrations d'élongation des OH des acides.

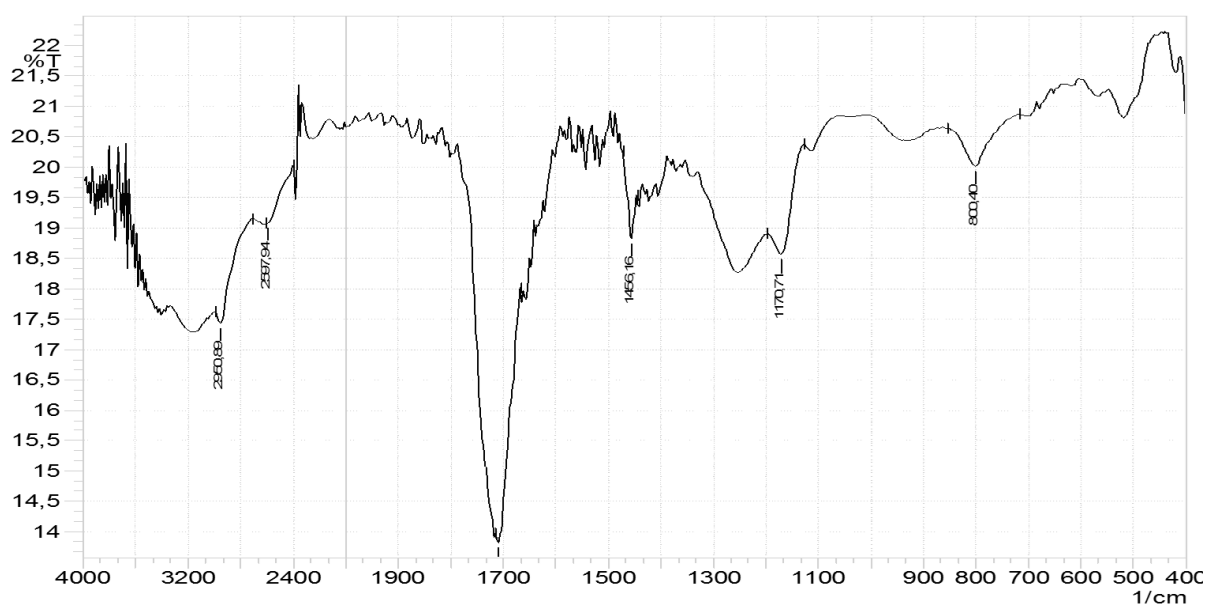
- La bande d'absorption  $2597.94\text{cm}^{-1}$  est associée aux vibrations d'élongation OH acide carboxylique.

- La bande d'absorption  $1723\text{cm}^{-1}$  est due aux vibrations d'élongation des C=O des carbonyles.

- La bande d'absorption  $1444\text{cm}^{-1}$  est associée aux vibrations de déformation des liaisons  $\text{CH}_2$ .

- La bande d'absorption  $1170.71\text{cm}^{-1}$  est due aux vibrations d'élongation des CH.

- La bande d'absorption  $800.40\text{cm}^{-1}$  est associée aux vibrations d'élongation C-C.



**Figure IV.43.** Spectre infrarouge de carbopol 940.

➤ Le spectre infrarouge (**Figure IV.44**) représente des différentes bandes caractéristiques des groupements constituant l'Alginate [109] [110].

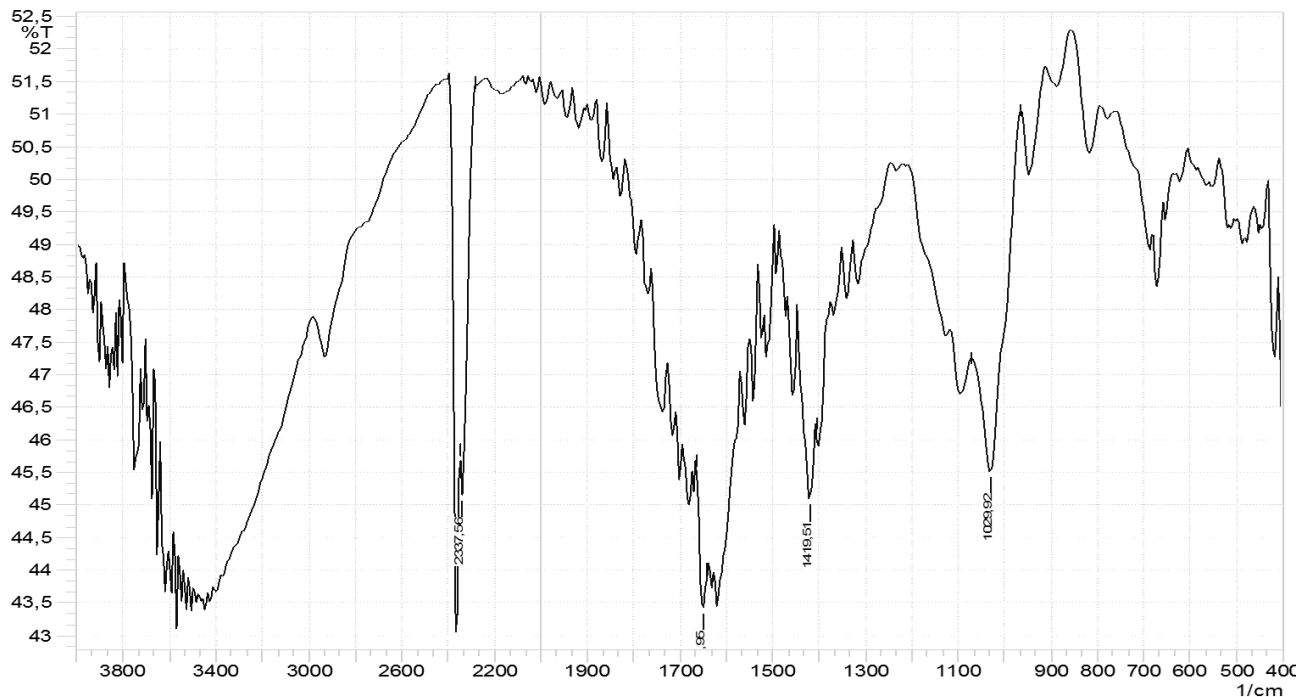
- La bande d'absorption  $3500\text{cm}^{-1}$  est associée aux groupes hydroxyles (OH).

- La bande d'absorption  $2337.56\text{cm}^{-1}$  est due aux vibrations d'élongation des groupements C-H.

- La bande d'absorption  $1650\text{cm}^{-1}$  est associée à l'élongation asymétrique du carboxylate ( $\text{COO}^-$ ).

- La bande d'absorption  $1419.51\text{cm}^{-1}$  est due aux vibrations d'élongation symétriques du carboxylate ( $\text{COO}^-$ ).

- La bande d'absorption  $1029.92\text{cm}^{-1}$  est caractéristique des groupements C-O-C.



**Figure IV.44.** Spectre infrarouge d'Alginate.

➤ Le spectre infrarouge (**Figure IV.45**) représente des différentes bandes caractéristiques des groupements constituant l'Amidon [111] [112].

- La bande d'absorption entre  $3200-3600\text{ cm}^{-1}$  est associée aux groupes hydroxyles (OH).
- La bande d'absorption entre  $2900-3000\text{ cm}^{-1}$  est due aux vibrations des groupes méthyle ( $-\text{CH}_3$ ) présents dans l'amidon.
- La bande d'absorption entre  $1650-1700\text{ cm}^{-1}$  est associée aux vibrations de la liaison  $\text{C}=\text{O}$  des groupes amides présents dans la structure de l'amidon.
- La bande d'absorption entre  $1200-1300\text{ cm}^{-1}$  est due aux vibrations de la liaison  $\text{C}-\text{O}-\text{C}$  caractéristique de l'amidon.
- La bande d'absorption entre  $1150-1000\text{ cm}^{-1}$  étirement  $\text{C}-\text{O}-\text{C}$  et  $\text{C}-\text{O}-\text{H}$ , typiques des liaisons glycosidiques dans les polysaccharides.
- La bande d'absorption entre  $900-1000\text{ cm}^{-1}$  est associée aux vibrations des liaisons glycosidiques présentes dans l'amidon.

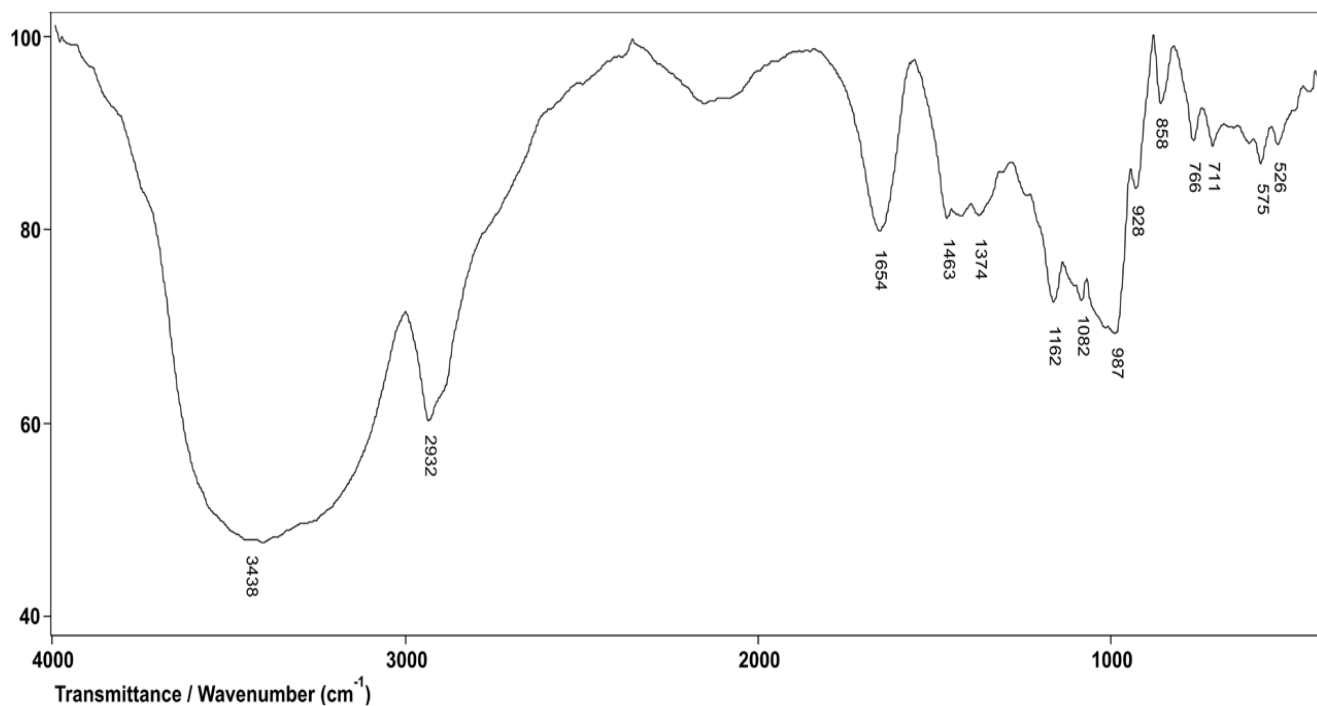


Figure IV.45. Spectre infrarouge d'Amidon.

#### IV.3.8.2. Caractérisation des Hydrogels obtenue par Spectroscopie Infrarouge à Transformée de Fourier

➤ L'analyse des bandes FTIR de l'hydrogel H1 révèle la présence de caractéristiques provenant de chacun de ses composants:

-La bande d'absorption 3395,81 cm<sup>-1</sup> est généralement attribuée aux vibrations d'étirement O-H, présentes dans les groupes hydroxyles (-OH) des chaînes d'amidon, d'alginate et des groupes carboxyliques (COOH) de l'acide citrique. Cela peut indiquer la présence de liaisons hydrogène dans le réseau hydrogel.

-La bande d'absorption 1709,03 cm<sup>-1</sup> correspond aux vibrations d'étirement C=O aux groupes carbonyle des esters ou des acides carboxyliques présents dans l'acide citrique, ainsi qu'à la formation éventuelle d'esters croisés entre les composants de l'hydrogel.

-La bande d'absorption 1395,33 cm<sup>-1</sup> peut être associée aux vibrations de déformation C-H ou aux vibrations symétriques COO- des groupes carboxylates. Ces vibrations peuvent être présentes dans l'alginate ou l'acide citrique.

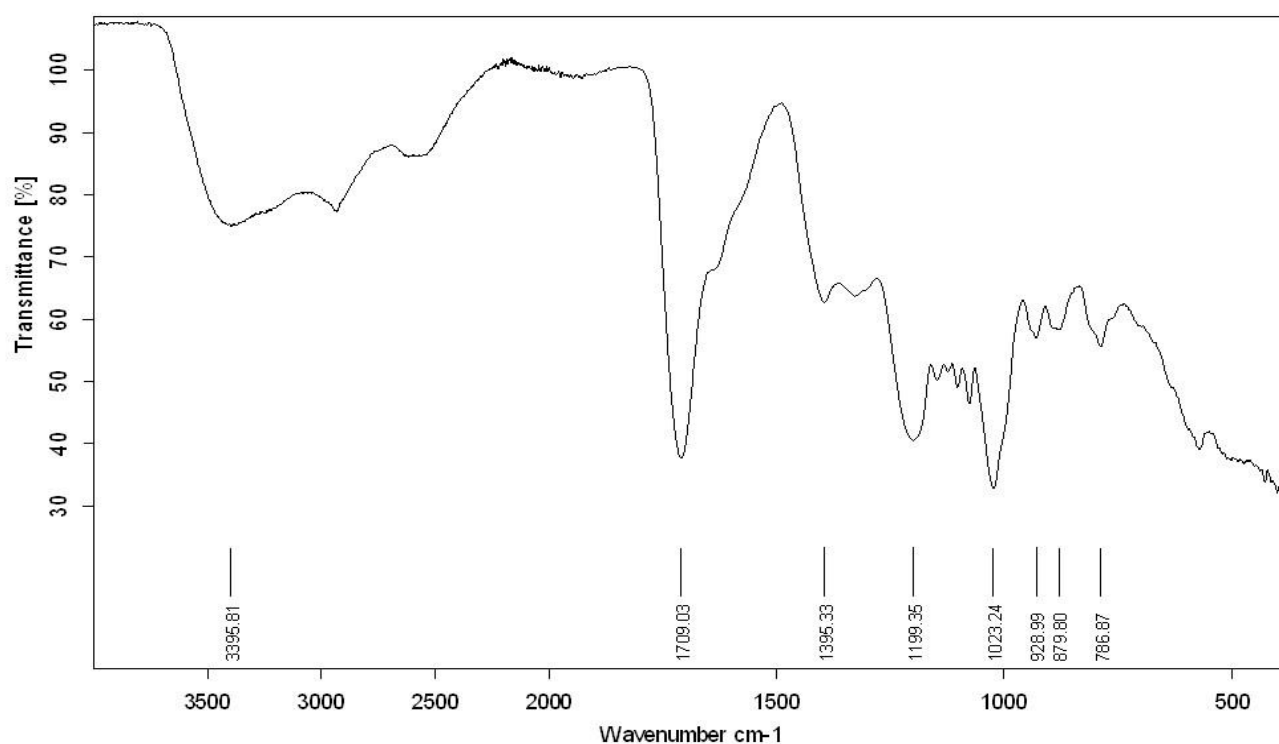
-La bande d'absorption 1199,05 cm<sup>-1</sup> est souvent attribuée aux vibrations d'étirement asymétriques C-O-C des liaisons éther, qui peuvent être présentes dans la structure de l'amidon.

-La bande d'absorption 1023,24 cm<sup>-1</sup> est généralement associée aux vibrations d'étirement C-O des groupes hydroxyles (-OH) et des liaisons C-O-C de l'amidon et l'alginate.

-La bande d'absorption 928,99 cm<sup>-1</sup> vibration de déformation hors-plan du groupe hydroxyle.

-La bande d'absorption  $879,80\text{ cm}^{-1}$  attribuée aux vibrations de déformation hors du plan des liaisons C-H, souvent observées dans les structures cycliques des polysaccharides comme l'amidon.

-La bande d'absorption  $786,87\text{ cm}^{-1}$  pourrait être lié à vibration de déformation hors-plan du groupe C-H, indiquant la présence de cycles glucosidiques spécifiques dans l'amidon ou l'alginate.



**Figure IV.46.** Spectre infrarouge de H1.

-**H1 (AM/ALG/AC) / AM** : Le spectre de l'hydrogel et celui de l'amidon partagent des bandes similaires autour de  $3400\text{ cm}^{-1}$  (O-H),  $2920\text{ cm}^{-1}$  (C-H), et  $1000\text{-}1150\text{ cm}^{-1}$  (C-O). Cependant, la bande à  $1709.10\text{ cm}^{-1}$  (C=O) de l'hydrogel n'est pas présente dans l'amidon, ce qui peut indiquer une modification ou une différence structurelle.

- **H1 (AM/ALG/AC) / ALG** : Le spectre de l'hydrogel montre des bandes similaires à celles de l'alginate pour O-H, C-H, et C-O élongation. Cependant, les bandes de l'alginate à  $1600\text{ cm}^{-1}$  et  $1420\text{ cm}^{-1}$  pour les groupes carboxylates sont absentes dans le spectre de l'hydrogel. La présence de C=O à  $1709.10\text{ cm}^{-1}$  dans l'hydrogel est également une différence clé.

- **H1 (AM/ALG/AC) /AC** : Le spectre FTIR de l'hydrogel montre plusieurs similitudes avec celui de l'acide citrique, notamment les bandes O-H, C-H et C=O élongation, ainsi que les bandes de C-O élongation. Cependant, certaines différences mineures dans les positions et les intensités des bandes peuvent indiquer des interactions spécifiques ou des modifications structurelles dans l'hydrogel.

Les principaux points de correspondance sont :

- Large bande O-H autour de  $3400\text{ cm}^{-1}$ .
- Bande C-H autour de  $2930\text{ cm}^{-1}$ .
- Bande C=O autour de  $1700\text{ cm}^{-1}$ .
- Bandes C-O entre  $1300\text{-}1000\text{ cm}^{-1}$ .
- L'analyse des bandes FTIR de l'hydrogel H2 révèle la présence de caractéristiques provenant de chacun de ses composants:

-La bande d'absorption  $3333,99\text{ cm}^{-1}$  est caractéristique des vibrations d'étirement O-H, que l'on trouve généralement dans les alcools ou les acides carboxyliques, présents dans tous les composants.

- La bande d'absorption  $2930,91\text{ cm}^{-1}$  correspond aux vibrations d'étirement C-H.

-La bande d'absorption  $1709,10\text{ cm}^{-1}$  indique la présence de vibrations d'étirement C=O, caractéristiques des groupes carbonyle présents dans les acides carboxyliques ou les esters, présents dans l'acide citrique et le carbopol 940.

- La bande d'absorption  $1404,41\text{ cm}^{-1}$  peut être attribué aux vibrations de flexion C-H présents dans l'amidon, l'alginate, et le carbopol 940.

- La bande d'absorption  $1205,74\text{ cm}^{-1}$  est souvent associé à des vibrations d'étirement du CO, qui peuvent indiquer la présence d'éthers, d'esters ou d'alcools.

-La bande d'absorption  $1149,52\text{ cm}^{-1}$  pourrait également être lié à l'étirement du C-O ou à la flexion de l'O-H, suggérant la présence d'alcools ou d'esters.

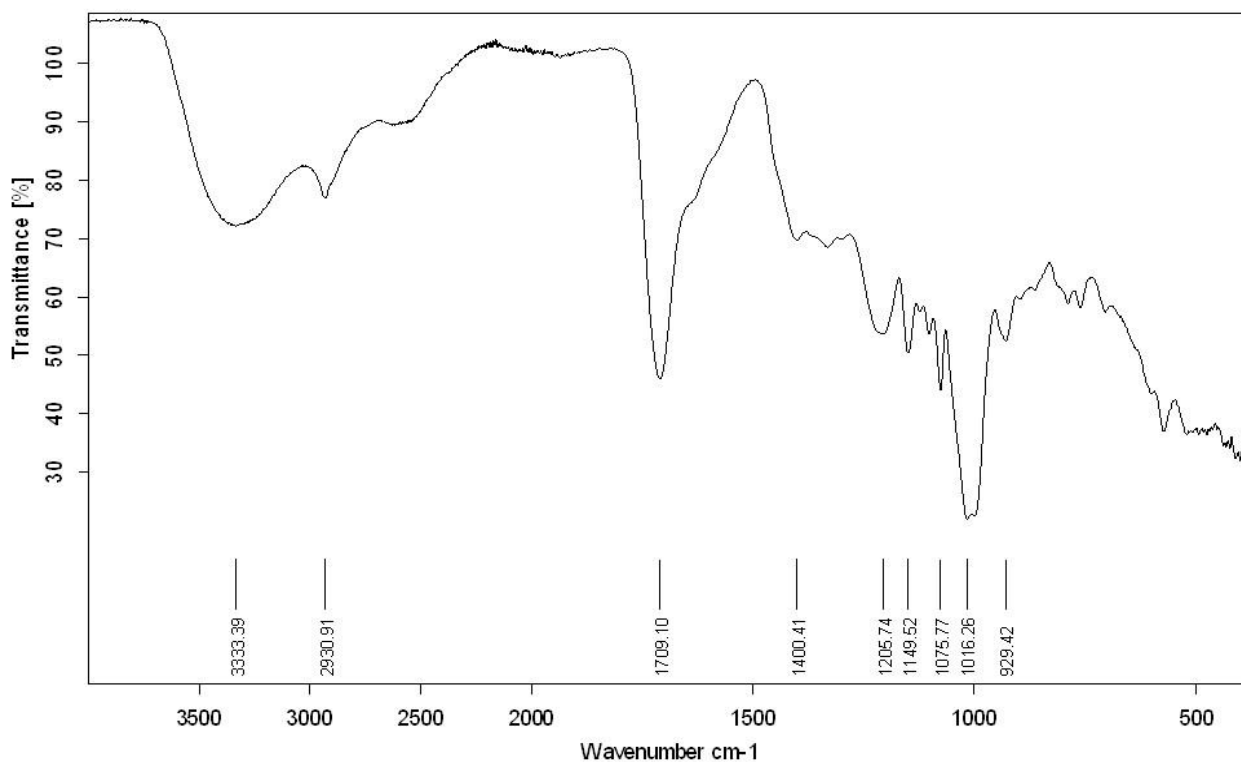
-La bande d'absorption  $1075,77\text{ cm}^{-1}$  s'agit d'un autre pic qui peut être associé aux vibrations d'étirement du CO dans les alcools, les éthers ou les esters.

-La bande d'absorption  $1016,26\text{ cm}^{-1}$  peut indiquer un étirement du CO dans des éthers ou des esters.

-La bande d'absorption  $929,42\text{ cm}^{-1}$  pourrait être lié à des vibrations de flexion C-H hors plan dans vibrations de flexion dans les alcools.

Ces correspondances montrent que l'hydrogel H2 incorpore des caractéristiques de l'acide citrique, de l'amidon, de l'alginate et du carbopol 940, suggérant une interaction complexe entre ces composants dans la matrice de l'hydrogel.

L'analyse FTIR confirme donc la présence et l'interaction des composants dans l'hydrogel, avec des bandes caractéristiques reflétant les structures et les liaisons présentes dans le matériau final.



**Figure IV.47.** Spectre infrarouge de H2.

#### IV.3.8.3. Caractérisation de l'éosine disodique par spectroscopie Infrarouge à Transformée de Fourier

Le spectre infrarouge (**Figure IV.48**) représente des différentes bandes caractéristiques des groupements constituant l'éosine [113].

- La bande d'absorption entre 3200-3550 cm<sup>-1</sup> est due aux vibrations d'élongation alcools et phénols O-H (avec liaison H).
- La bande d'absorption entre 1500-1600 cm<sup>-1</sup> est associée aux vibrations d'étirement des doubles liaisons C=C dans les anneaux aromatiques de l'éosine.

- La bande d'absorption entre 1350-1470  $\text{cm}^{-1}$  est associée aux vibrations de déformation symétriques des groupes  $\text{CH}_2$  et  $\text{CH}_3$ , ainsi qu'aux vibrations des groupes carboxylates ( $\text{COO}^-$ ) présents dans l'éosine.
- La bande d'absorption entre 1000-1200  $\text{cm}^{-1}$  attribuées aux vibrations d'étirement des liaisons C-O et C-OH dans les phénols et les esters.
- La bande d'absorption entre 700-900  $\text{cm}^{-1}$  est due aux vibrations de déformation hors du plan des liaisons C-H dans les structures aromatiques et peuvent indiquer la présence de cycles benzéniques spécifiques.

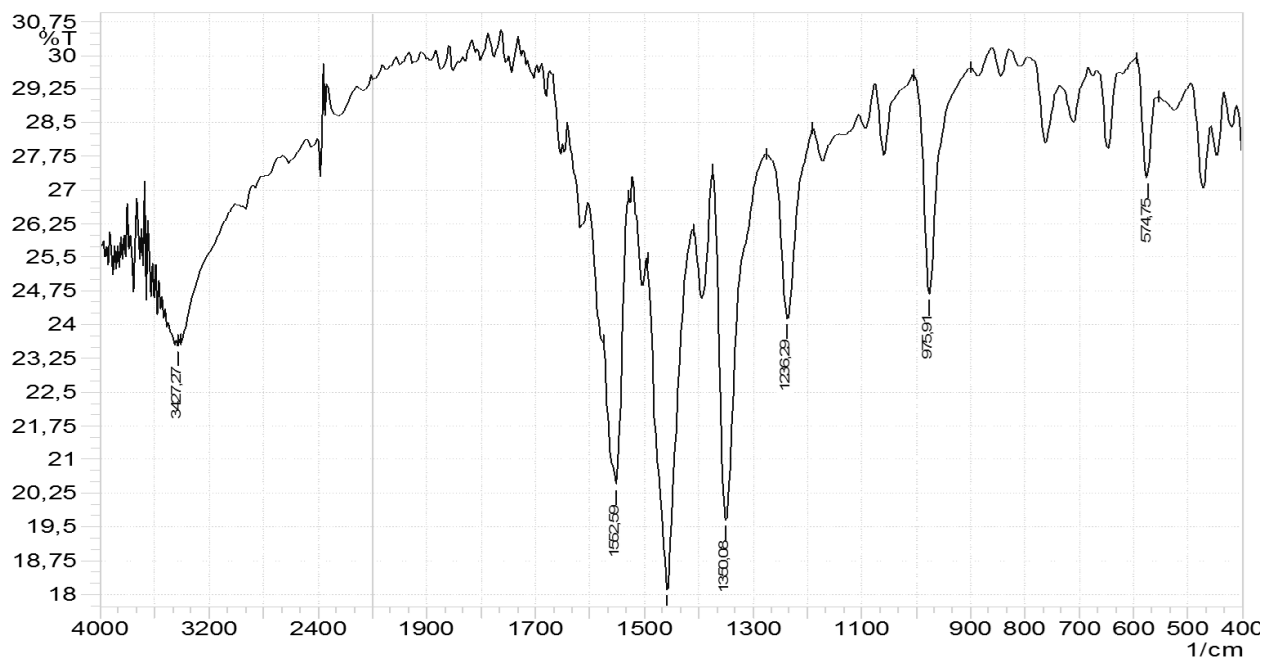


Figure IV.48. Spectre infrarouge de l'éosine.

## IV.4. Droite d'étalonnage

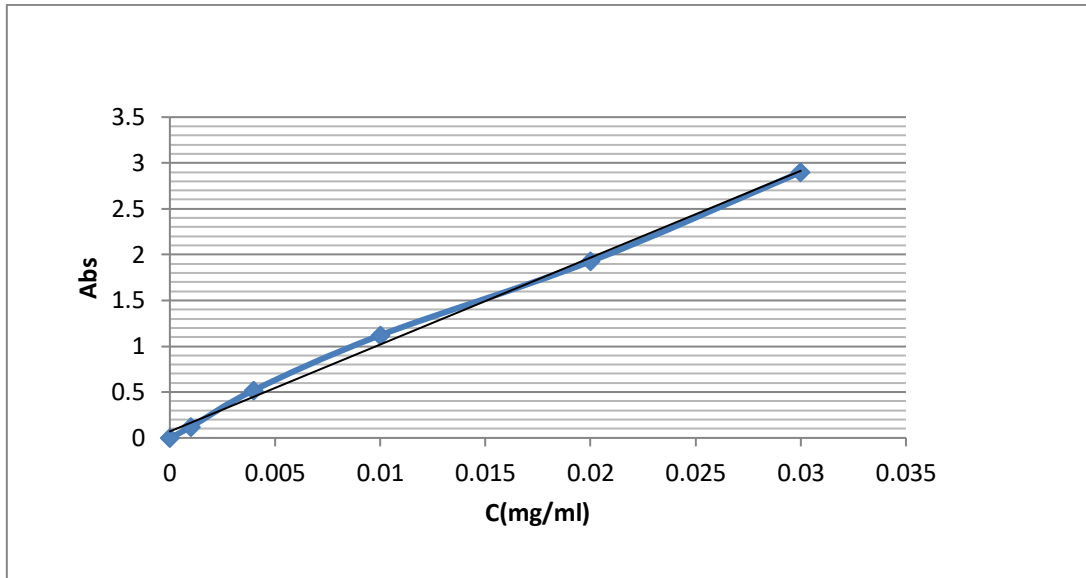
### IV.4.1. La solution du PA (l'éosine)

A partir de la courbe, l'équation suivante est obtenue :  $Y = 94,78X + 0,071$  (éq IV.08)

Où :

Y : absorbance.

X : concentration. Avec coefficient de corrélation  $R^2 = 0,996$



**Figure IV.49.** Droite d'étalonnage de l'éosine.

#### IV.5. Étude Cinétique de libération du principe actif (éosine)

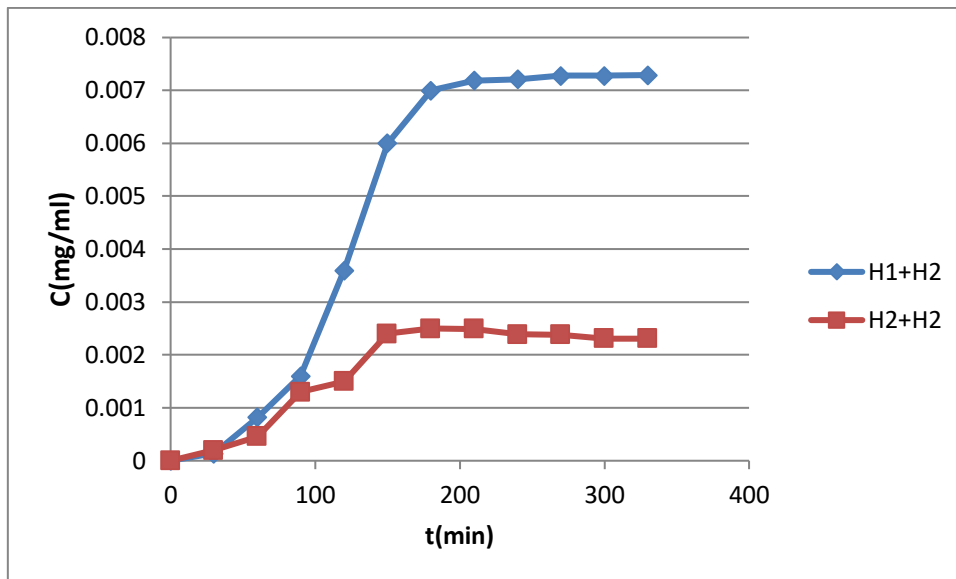
La libération du médicament à partir des hydrogels est influencée par les conditions d'essai, tel que l'appareil, la vitesse d'agitation, le volume, la composition et la température de la solution tampon [114].

Dans cette étude, à partir des profils des libérations (**Figure IV.50**), on remarque que les formulations ont une certaine proportionnalité dans la variation de la concentration au cours du temps. On observe que l'hydrogel bicouche (H1+H2) présente une libération du principe actif supérieure à celle de l'hydrogel bicouche (H2+H2) dans la solution tampon.

Due à la présence des interactions physiques entre l'amidon, l'acide citrique et carbopol 940, les hydrogels formés ont montré une bonne libération de l'éosine dans l'hydrogel bicouche (H1+H2) a montré une libération contrôlée et plus lente. Ce système pourrait améliorer l'effet antiseptique de médicament par le contrôle de la concentration libérée. Les résultats obtenus après l'analyse en UV-vis. À pH = 5.6 (517nm).

En se basant sur l'équation obtenue à partir de courbe d'étalonnage pour calculer la concentration d'éosine selon l'équation suivante :

$$C = \frac{A-0.071}{94.78} \quad (\text{éq IV.09})$$



**Figure IV.50.** Profils de libération de l'éosine dans le milieu Physiologique pH = 5.6.

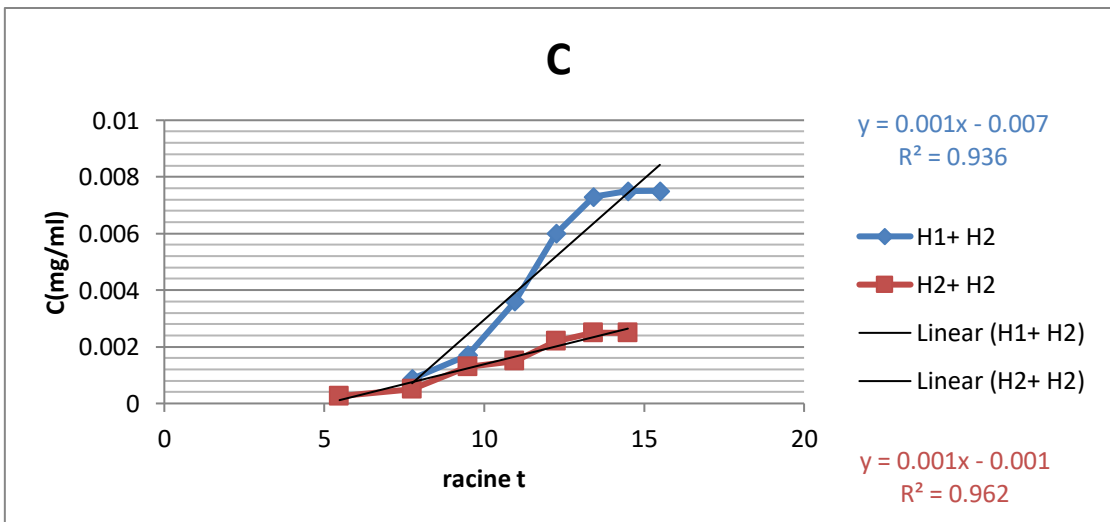
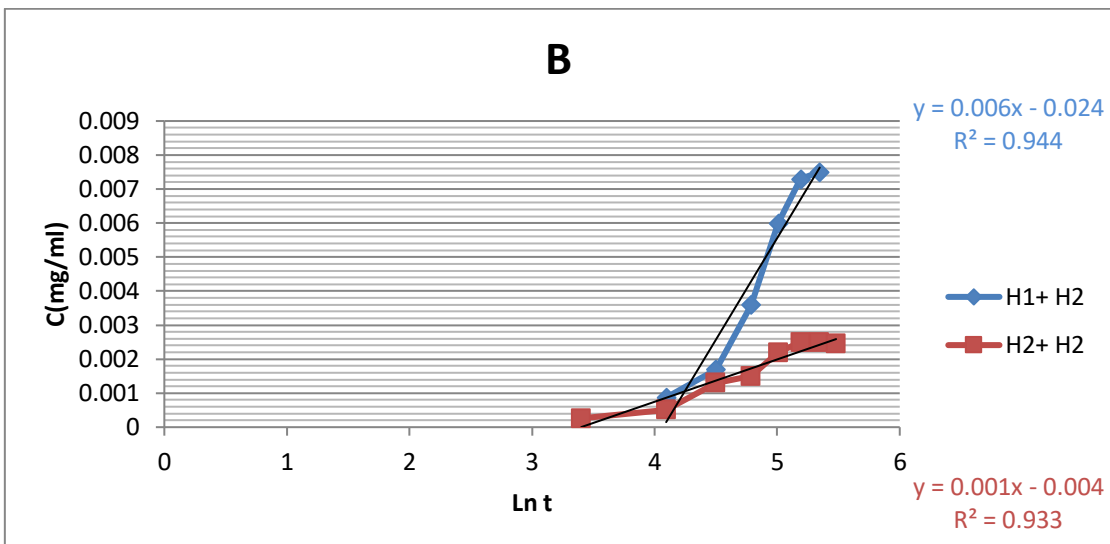
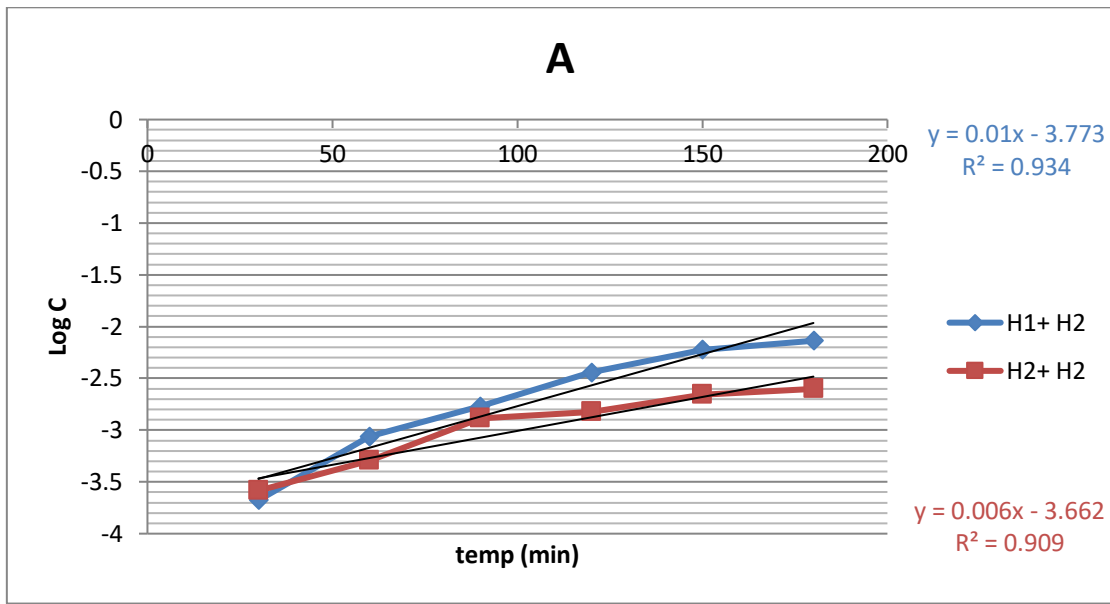
Dans le milieu (pH = 5.6) :

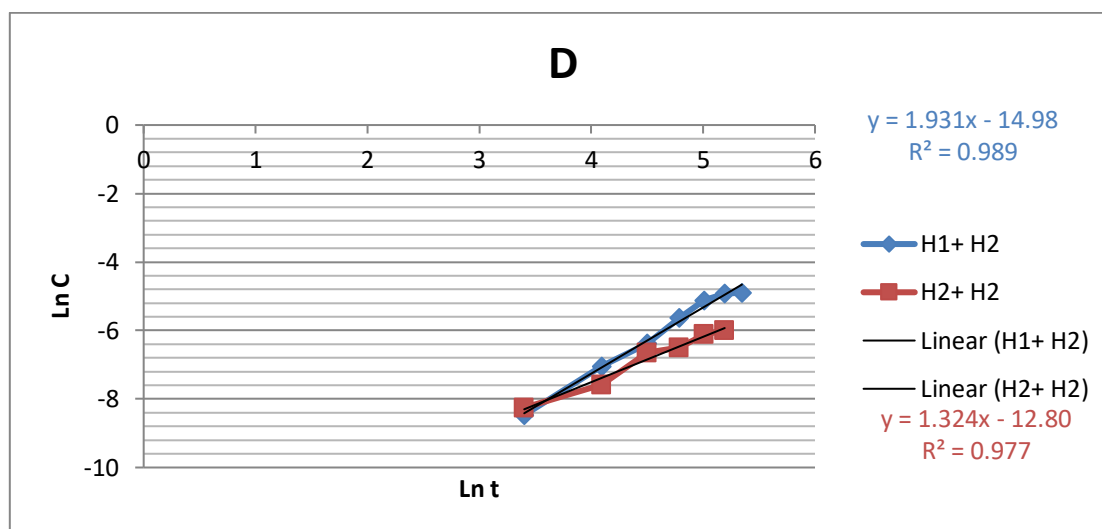
- la libération dans l'hydrogel bicouche (H1+H2) montre que les hydrogels donnent une concentration de (0.00719 mg/ml) à 210 min. après 240 min, cette dernière devient stable à la valeur de (0.0072 mg/ml).
- Dans le système bicouche d'hydrogel (H2+H2), la concentration d'éosine augmente jusqu'à atteindre (0.00249 mg/ml) à 210 minutes. Après 240 minutes, cette concentration se stabilise à une valeur de (0.0023 mg/ml).

D'après ces résultats nous pouvons constater que la quantité d'éosine se libère lentement en grande quantité avec l'hydrogel bicouche (H1+H2).

Les libérations obtenues sont fortement dépendantes du réticulant, du taux de réticulation et du milieu. Ces résultats préliminaires montrent la capacité de ces systèmes de ralentir la libération d'éosine disodique. Ces résultats préliminaires constituent une étape positive dans le développement de nouveaux systèmes d'administration à base d'hydrogels. Avec des recherches plus approfondies, ces hydrogels pourraient avoir un impact significatif sur le traitement de diverses maladies et les infections chroniques.

IV.6. La modélisation cinétique concernant la libération de l'éosine





**Figure IV.51.** Cinétique de libération des hydrogels (H1+ H1) et (H2+H2) pour un pH = 5.6, A) premier-ordre, B) Modèle d'Elovich, C) Modèle d'Huguchi, D) fonction power.

**Tableau IV.10.** Les coefficients de corrélation et les équations de régressions de la forme linéaire des différents modèles cinétiques utilisées pour décrire la libération de l'éosine à partir des différents hydrogels a pH=5.6.

pH	Hydrogels	Modèle cinétiques	Equation de régression	R <sup>2</sup>
5.6	H1+H2	Premier ordre	y= 0.01x-3.771	0.934
		Equation d'Elovich	y= 0.006x-3.662	0.944
		Equation d'Higuchi	y= 0.001x-0.007	0.936
		Fonction power	y= 1.931x-14.98	0.989
	H2+H2	Premier ordre	y= 0.006x-3.662	0.909
		Equation d'Elovich	y= 0.001x-0.004	0.933
		Equation d'Higuchi	y= 0.001x-0.001	0.962
		Fonction power	y= 1.324x-12.80	0.977

Nous constatons d'après les résultats du tableau que les meilleurs modèles sont :

- Le modèle de la fonction power pour H1+H2 à pH 5.6 où les coefficients de corrélation  $R^2 = 0.989$ .
- Le modèle fonction power pour H2+H2 à pH 5.6 où les coefficients de corrélation  $R^2 = 0.962$ .

#### IV.7. Conclusion

Dans ce chapitre nous nous sommes intéressés à l'étude des propriétés physiques (apparence, degré de réticulation, pH, gonflement d'eau, chargement de principe actif), des propriétés physico-chimiques (analyse IR et analyse microscopie optique). Les résultats obtenus montrent que les hydrogels présentent des libérations prolongées selon le modèle de fonction power.

*CONCLUSION GÉNÉRALE*  
*ET*  
*PERSPECTIVES*

## Conclusion générale et perspectives

La libération contrôlée permet de maîtriser la vitesse et le site de libération d'un principe actif. Les nombreux supports polymériques développés pour des applications pharmaceutiques permettent de moduler les paramètres de libération.

Dans ce contexte, nous avons élaboré des hydrogels à base d'Amidon, Alginate, Acide Citrique et le Carbopol 940 pour porter des agents antiseptiques (éosine disodique) et contrôler leur libération. L'objectif principal de ce travail est de concevoir une nouvelle approche pour l'antisepsie des hydrogels à base de polysaccharide, permettant la libération contrôlée du principe actif utilisé.

La matrice choisie est biodégradable et biocompatible, avec l'acide Citrique comme agent de réticulation. Nous avons étudié l'influence des paramètres tels que le taux d'agent réticulant et le pH sur la libération des principes actifs. Les résultats montrent que la quantité d'éosine libérée est suffisante à pH 5.6, mais faible à pH 6.71. Ces résultats démontrent l'efficacité de la matrice dans la libération contrôlée des principes actifs.

Ces résultats ouvrent des perspectives pour l'application de ces systèmes dans divers domaines médicaux, tels que la prévention des infections post-opératoires, la gestion des blessures chroniques ou la prise en charge des maladies infectieuses. Ils suggèrent également que la modulation des paramètres de libération pourrait être utilisée pour adapter les profils de libération à différents contextes cliniques. Enfin, la biodégradabilité et la biocompatibilité de la matrice permettent d'anticiper une acceptabilité clinique élevée pour ces systèmes.

### Perspectives

Comme continuité pour ce travail nous proposons de :

- Complété les tests manquant (MEB, DRX,...).
- Testé les films sur les animaux (in vivo).
- Utilisation des autres polymères pour améliorer les hydrogels.

*Références*  
*Bibliographiques*

**Références bibliographiques**

- [1]: R. F. Donnelly, T. R. R. Singh, D. I. Morrow, A. D. Woolfson, "Microneedle-Mediated Intradermal Delivery. In Microneedle-Mediated Transdermal and Intradermal Drug Delivery". ; Donnelly, R.F.; Singh, T.R.R.; Morrow, D.I.; Woolfson, A.D, Eds; John Wiley & Sons, Ltd, Hoboken, NJ, USA, 2012 , 113–151.
- [2]: E. Larrañeta, S. Stewart, M. Ervine, R. Al-Kasasbeh, R. F. Donnelly, "Hydrogels for Hydrophobic Drug Delivery: Classification, Synthesis, and Applications". J. Funct. Biomater. 2018, 9.
- [3]: Q. Chai, Y. Jiao, X. Yu, " Review Hydrogels for Biomedical Applications: Their Characteristics and the Mechanisms behind Them". Gels, 2017, vol. 3, nr. 6, 2-15.
- [4]: G. L. Mandell, J. E. Bennett & R. Dolin, (2010). Principles and Practice of Infectious Diseases (7th ed.). Churchill Livingstone.
- [5]: M. Mounier & H. Bachellerie, «Actualités des antiseptiques au bloc opératoire», Journée ALIADE; 16 novembre 2013, Limoges.
- [6]: Groupe de travail CCLIN Sud-Ouest, «Le bon usage des antiseptiques», 2000/2001.
- [7]: S. Torche, L. Bensegueni, K. Beroual, « Pharmacologie spéciale Chapitre 8: Les antiseptiques», INSTITUT DES SCIENCES VETERINAIRES Université des Frères Mentouri Constantine A3 ISVK : 2020-2021.
- [8]: R. R. Mulaj, M. Michael et B. Neda, «Antiseptie des plaies : quand et quoi ?», Rev Med Suisse 2015 ; 11 : 773-8.
- [9]: M.-N. CRÉPY, «Dermatoses professionnelles aux antiseptiques et désinfectants », HÔPITAL COCHIN, PARIS, 2001.
- [10]: T. JACQUELINE, MD, FRCPC FRANÇOISE GIARD, MD, « Les antiseptiques topiques», Le Medecin de famille canadien VOL 39, février 1993.
- [11]: Hadj Sad Aicha et Hadj Sad Zouhaira, «Préparation et contrôle de qualité des antiseptiques suivants: « Dakin, Eosine, Eau oxygéné, Bétadine », thèse de master académique 2012, UNIVERSITAIRE D'EL-OUED.
- [12]: N. Christel. Antiseptiques cutanés en pratique officinale, 25 octobre 2010, (p:38-47).
- [13]: B. Jacques et F. Sébastien, « Dochead thérapeutique, Sous-dochead soin des plaies, Les antiseptiques», France ,2019.
- [14]: <https://microbiologie-clinique.com/eau-oxygenee-peroxyde-hydrogene.html>.
- [15]: H. U.Schenck, P. Simak, E. J. Haedicke. Structure of Polyvinylpyrrolidone-Iodine., Haedicke E. J. Pharm. Sci. 68, 1505-1509 (1979).

- [16]: D.J. Leaper, G. Schultz, K. Carville, J. Fletcher, T. Swanson, R. Drake, Extending the TIME concept: what have we learned in the past 10 years, *Int. Wound J.* 9(Suppl 2) (2012) 1e19.
- [17]: S. Ripa, R. Bruno, R. Reder, Clinical applications of Povidone-Iodine as a topical antimicrobial. *Handbook of Topical Antimicrobials Industrial Applications, Industrial applications in consumer products and Pharmaceuticals: CRC Press, 2002.*
- [18]: H. Banwell, What is the evidence for tissue regeneration impairment when using a formulation of PVP-I antiseptic on open wounds? *Dermatology* 212 (Suppl 1) (2006) 66e76.
- [19]: G. Selvaggi, S. Monstrey, K. Van Landuyt, M. Hamdi, P. Blondeel, The role of iodine in antiseptics and wound management: a reappraisal, *Acta Chir. Belg* 103 (2003) 241e247.
- [20]: W. Fleischer, K. Reimer, Povidone-iodine in antiseptics state of the art, *Dermatology* 195 (Suppl 2) (1997) 3e9.
- [21]: H. Rackur, New aspects of mechanism of action of povidone-iodine, *J. Hosp. Infect.* 6 (Suppl A) (1985) 13e23.
- [22]: D.J. Leaper, P. Durani, Topical antimicrobial therapy of chronic wounds healing by secondary intention using iodine products, *Int. Wound J.* 5 (2008) 361e368.
- [23]: B. Solène. Développement et évaluation d'une plateforme vaccinale novatrice pour le traitement du mélanome. *Biochimie, Biologie Moléculaire. Université Grenoble Alpes [2020-..], 2022. Français.*
- [24]: M. Ganne, Protection de la peau contre les agressions. *La science dermatologique, (2012)2éme édition Amérique du sud 1810p.*
- [25]: D.Florence, Hydrogels physiques de chitosane pour la régénération in vivo du tissu cutané après brûlures du troisième degré. *Médecine humaine et pathologie. Université Claude Bernard - Lyon I, 2011. Français.*
- [26]: V. M. Malagnino, « Produits pour l'antiseptie des plaies et le nettoyage des plaies», Octobre 2022.
- [27]: B. Elodie, « Utilisation des antiseptiques en EMS», centre hospitalier de bethune, 2016.
- [28]: L.Van Rijswijk, Ingredient-based wound dressing classification: a paradigm that is passé and in need of replacement, *J Wound Care*, 15 (2006) 11-14.
- [29]: G. M. Eccleston, *Wound dressings, Pharmaceuticals: The science of dosage form design.* 3rd edition, 2007, pp. 264-271.
- [30]: K. Harding, K. Cutting, and P. Price, The cost-effectiveness of wound management protocols of care, *Br. J Nurs*, 9 (2000) 56, 58, 510.
- [31]: <https://www.pharmashopi.com/compresse-non-sterile-rr-36-6260.html>

- [32]: F. Andre, Des Emplâtres aux patches Histoire de la production. 2020. hal-02490041.
- [33]: S. Michel et B.T. Hafid, Les dispositifs transdermiques dans l'arsenal thérapeutique, Patches nicotine et sevrage tabagique .l'actualité chimique - mars 2005 - n° 284.
- [34]: J. Jérémy, D. M. Jeremy, H. Denise, B. Jérôme. Les patches transdermiques à effet systémique. Pharma Journal 7 | 2018.
- [35]: [https://www.lemoniteurdespharmacies.fr/revues/le-moniteur-des\\_pharmacies/article/n-2930/antiseptiques-et-pansements.html](https://www.lemoniteurdespharmacies.fr/revues/le-moniteur-des_pharmacies/article/n-2930/antiseptiques-et-pansements.html). Vu le 25/04/2024
- [36]: [https://www.pharmashopi.com/quel-est-le-meilleur-antiseptique-pour-les-plaies-ouvertes-pxl-1450\\_3816.html](https://www.pharmashopi.com/quel-est-le-meilleur-antiseptique-pour-les-plaies-ouvertes-pxl-1450_3816.html). Vu le 25/04/2024
- [37]: Fatiha BOUTEBAL, « préparation et caractérisation des polymères super absorbants étude de comportement du gonflement vis-à-vis des solutions aqueuses», thèse de master 2018, Université de Blida1.
- [38]: P. A. Miran; F. A. Bovey; L. W. Jelinsky; Encyclopedia of physical science and technology, Third Ed. Polymers; 1999 , 857-901.
- [39]: Amina HOUILI, « Elaboration et caractérisation d'un bio composite a base de : amidon/ charge naturelle», thèse de master 2019, Université de BISKRA.
- [40]: P. Weiss, La chimie des polymères, «Support de Cours (Version PDF)», Université Médicale Virtuelle Francophone, Société Francophone de Biomatériaux Dentaires (2010).
- [41]: D. William, Jr. Callister, science et génie des matériaux, John Wiley et Sons, Inc (2006).
- [42]: M. Medkour, Polymères, synthèse macromoléculaire, Tome I, Office des publications universitaires(1982), Alger.
- [43]: C. Zhong, Y. Jiang, F. Guo, P. Liu, W. Wu, J. Liao, "Effect of Humidity on Transport Mechanism in Ag/7,7,8,8-Tetracyanoquinodimethane Bilayer Films", Japanese Journal of Applied Physics Vol. 45, No. 4A, P. 2722–2725, (2006).
- [44]: M. Dupeux, Aide-mémoire Science des matériaux, Editions Dunod, (2004). Vivek A V, DhamodharanR, "Amphiphilic polystyrene-graft-poly(N,N-dimethylamine-2-ethyl methacrylate) hydrogels synthesized via room temperature ATRP: Studies on swelling behaviour and dye sorption", React Funct Polym, V68, 2008, 967-973.
- [45]: R. Perrin, J. P Scharff, Chimie industrielle, Dunod, 2ème Ed 1999.
- [46]: C. Paris, Étude et Modélisation de la Polymérisation Dynamique de Composites à Matrice Thermodurcissable, Thèse de doctorat, Université de Toulouse, France, 2011.
- [47]: S. Etienne, L. David, introduction à la physique des polymères, Ed. Dunod(2012), Paris.

- [48]: A. Atmani, Comportement mécanique en traction monotone d'un polymère associé au carbonate de calcium(PEHD) 5502/CACO<sub>3</sub>, mémoire de Master, université Badji Mokhtar Annaba(2017).
- [49]: M. Fontanille, Y. Gnanou, Chimie et physico-chimie des polymères Ed. Dunod, (2013), Paris.
- [50]: A. Berkouk, étude mécanique et dynamique de composition polymérique à base de PVC, mémoire de Master université Biskra(2019).
- [51]: M. Carrega, Aide-mémoire matière plastique, Ed. Dunod, (2009) Paris.
- [52]: A. Dessarthe, et al. Plastiques, composites et élastomères dans les industries agro-alimentaires et connexe, Ed. CETIM, 1996.
- [53]: J. P. Trignon, et al. Précis matière plastique structure-propriétés, mise en œuvre, normalisation, Ed. Nathan (1996), Paris.
- [54]: S. Morozova, E. Hitimana, S. Dhakal, K. G. Wilcox & D. Estrin, Scattering methods for determining structure and dynamics of polymer gels. *J. Appl. Phys.* 129, (2021).
- [55]: B. Siarhei, artificial extracellular hydrogel matrix for treatment of myocardial infarction, National Academy of Sciences of Belarus, 26 May 2021.
- [56]: J. Zhu, R. E. Marchant, Design Properties of Hydrogel Tissue-Engineering Scaffolds. *Expert Rev. Med. Devices* 2011, 8 (5), 607–626.
- [57]: K.Y. Lee, D.J. Mooney, Alginate: properties and biomedical applications, *Progress in polymer science* 37(1) (2012) 106-126.
- [58]: N.C. Hunt, D. Hallam, A. Karimi, C.B. Mellough, J. Chen, D.H. Steel, M. Lako, 3D culture of human pluripotent stem cells in RGD-alginate hydrogel improves retinal tissue development, *Acta Biomater.* 49 (2017) 329-343.
- [59]: M. S.Marwa, Production of Polymer Hydrogel Composites and Their Applications, Chemical Engineering and Pilot Plant Department, National Research Centre, Cairo, Egyp, 15 March 2023.
- [60]: G. Chollet, B. Gadenne, C. Alfos, H. Cramail. Les lipides : une matière première alternative pour la synthèse de polymères de spécialistes. *OCL* 2012; 19(1): 39-50.
- [61]: Orban, J. M.; Wilson, L. B.; Kofroth, J. A.; El-Kurdi, M. S.; Maul, T. M.; Vorp, D. A. Crosslinking of Collagen Gels by Transglutaminase. *J. Biomed. Mater. Res. A* 2004, 68 (4), 756–762.
- [62]: Z. Jaworski, T. Szychaj, A. Story, G. Story, Carbomer microgels as model yield-stress. *Fluids. Rev. Chem. Eng.* **2022**, 38, 881–919.

- [63]: S.Subhashree, Qualitative analysis of controlled release ciprofloxacin/ carbopol 934 mucoadhesive suspension, *Journal of Advanced Pharmaceutical Technology & Research* · July 2011.
- [64]: F. Ullah, MB. Othman, F. Javed, Z. Ahmad, H. MdAkil, Classification, processing and application of hydrogels. *Mater. Sci. Eng. C Mater Biol. Appl.* V57, 2015, 414-33.
- [65]: R. Aghera PAYAL, S. Bahatt NIKHIL, citric acid: biosynthesis, properties, and application. 26 august 2019.
- [66]: L. G. Guimarães, T. K. da Silva Fidalgo, G. Conde Menezes, L. Guimarães Primo, and F. Costa e Silva-Filho, (2010) Effects of citricacid on cultured human osteoblastic cells. *Oral Surg. Oral Med. O.* 110(5):665–669.
- [67]: X. Xie and Q. Liu, Development and physicochemical characterization of new resistant citrate starch from different corn starches. *Starch/Starke*, (2004) 56:364–370.
- [68]: W. M. Kulicke, R. Kniewske, & J. Klein, Preparation, characterization, solution properties and rheological behaviour of polyacrylamide. *Prog. Polym. Sci.* 8, 373–468 (1982).
- [69]: N. Weiss, & A. Silberberg, Inhomogeneity of Polyacrylamide Gel Structure from Permeability and Viscoelasticity. *Br Polym J* 9, 144–150 (1977).
- [70]: H. J. Naghash, & O. Okay, Formation and structure of polyacrylamide gels. *J. Appl. Polym. Sci.* 60, 971–979 (1996).
- [71]: J. Baselga, M. A. Llorente, I. Hernández-Fuentes & I. F. Piérola, Polyacrylamide gels. Process of network formation. *Eur. Polym. J.* 25, 477–480 (1989).
- [72]: F. Di Lorenzo & S. Seiffert, Nanostructural heterogeneity in polymer networks and gels. *Polym. Chem.* 6, 5515–5528 (2015).
- [73]: Y. Gombert, F. Roncoroni, A. Sánchez-Ferrer & N. D. Spencer, The hierarchical bulk molecular structure of poly(acrylamide) hydrogels: Beyond the fishing net. *Soft Matter* 16, 9789–9798 (2020).
- [74]: W. E. Hennink, C. F. van Nostrum, Novel Crosslinking Methods to Design Hydrogels. *Adv. Drug Deliv. Rev.* 2002, 54 (1), 13–36.
- [75]: R. Parhi, Cross-Linked Hydrogel for Pharmaceutical Applications: A Review. *Adv. Pharm. Bull.* 2017, 7 (4), 515.
- [76]: I. Gliko-Kabir, B. Yagen, A. Penhasi, A. J. Rubinstein, *Controlled Release* 2000, 63, 121-127.
- [77]: S. W.-P. A. B. Y. Leon Shargel, *Applied Biopharmaceutics & Pharmacokinetics*, 6e, United States of America: McGraw-Hill Education, 2012.

- [78]: M. A. Finkelman and A. Vardanis, Pullulan Elaboration by *Aureobasidium pullulans* Protoplasts. *Appl Environ Microbiol*, 1982. 44(1): p. 121-7.
- [78]: Mohamed Amine HOUARI, « Valorisation des fruits du *SapindusMukorossi* en tant que biosorbant : application dans l'élimination des colorants», thèse de master 2011, Université de Blida.
- [80]: S. Abdalla Sheikh Idris, O. Yucel, Influence of Bentonite Nanoparticles on properties of PVP-CMC-Gums Hydrogel Films for biomedical applications, *Journal of Engineering Sciences and Information Technology* Volume (6), Issue (5): 30 Sep 2022 P: 81 – 98.
- [81]: Siham HADID, Meriem ZOUAOUINE, « les polymères biodégradable dans la libération prolongée des médicaments », diplôme de docteur en pharmacie, Université de Blida1.
- [82]: El-khamsa SOLTANI, « Développement de nouveaux systèmes à base de polymères biodégradables pour la libération prolongée d'antiinflammatoires : cas de l'amidon et de l'acide niflumique », thèse de MAGISTER 2011, Université de Setif.
- [83]: S. Laurent, L. B. Gwenaëlle, B. Thierry, Comprendre la spectroscopie infrarouge : principes et mise en œuvre, Institut des sciences moléculaires Groupe de spectroscopie moléculaire, 2011.
- [84]: A. Brown & B. Green, Calibration Curve and Active Ingredient Release Study Using UV-Visible Spectroscopy with VEG 500 Microplate Readers. *Journal of Analytical Chemistry*, 35(2), 145-153, 2021.
- [85]: Naima HAMMOUDI, «Elaboration et caractérisation de films nano - composites antimicrobiens alginate/montmorillonite/huile essentielle de citron», thèse de doctorat 2021, Université de TLEMCEM.
- [86]: J.Smith et al, Ultraviolet Light-Based Sterilization of Hydrogels for Biomedical Applications, *Journal of Biomedical Materials Research*, 2020.
- [87]: N. Das. "Preparation methods and properties of hydrogels: a review", *International Journal of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences*, vol. 5, pp. 117, 2013.
- [88]: K. Pal, A.K. Banthia, D.K. Majumdar, Polymeric hydrogels: characterization and biomedical applications –a mini review, *Designed monomers and polymers*, 2009, 12, 197-220.
- [89]: K.S. Santhosh Kumar et al. *European Polymer Journal*, 43 2504–2514, (2007).
- [90]: N. Roy, N. Saha, T. Kitano & P. Saha, "Novel hydrogels of PVP–CMC and their swelling effect on viscoelastic properties". *Journal of Applied Polymer Science*, (2010) 117(3), 1703-1710.

- [91]: S. Song, J. Cardinal, S. Kim, Progesterin permeation through polymer membranes V: progesterone release from monolithic hydrogel devices. *Journal of pharmaceutical sciences*. 1981; 70: 216-219.
- [92]: P. J. Flory, *Principles of polymer chemistry*. 1953.
- [93]: C. M. Welch, B. K. A. Andrews, *Am. Dyest. Rep* (1994), 83, 9-19.
- [94]: C. Q. Yang, *Text. Research Journal* (1995), 63, 706.
- [95]: R. W. Wing, *Starch/ Starke*, (1996), 48, 275.
- [96]: N. Sharmin et al. Effect of citric acid and plasma activated water on the functional properties of sodium alginate for potential food packaging applications. *Food Packaging and Shelf Life* 29 (2021) 100733.
- [97]: N. A. Peppas, P. Bures, W. Leobandung & H. Ichikawa, (2000). Hydrogels in pharmaceutical formulations. *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics*, 50(1), 27-46.
- [98]: R. DIAB. Cours DFASP2 UE Dermatologie. Université de Lorraine. Faculté de pharmacie de Nancy. 2017.
- [99]: S. K. H. Gulrez, S. Al-Assaf, G. O. Phillips, Hydrogels: methods of preparation, characterization and applications, in A. Carpi, *Progress in Molecular and Environmental Bioengineering – From Analysis and Modeling to Technology Applications*, In Tech Publisher, ISBN 978-953-307-268-5, 2011, 117–150.
- [100]: N. A. Peppas & J. Zhao. (2002). Effect of Crosslinking on the Diffusion of Macromolecules in Hydrogels. *Journal of Controlled Release*, 82(1), 57-64.
- [101]: M. R. Matanović, J. Kristl & P. A. Grabnar, (2014). "Thermo-responsive polymers: Insights into decisive hydrogel characteristics, mechanisms of gelation, and promising biomedical applications. *International Journal of Pharmaceutics*, 472(1-2), 262-275.
- [102]: J. Y. Sun, X. Zhao, W. R. K. Illeperuma, O. Chaudhuri, K. H. Oh, D. J. Mooney ... & Z. Suo. (2012). Highly stretchable and tough hydrogels. *Nature*, 489(7414), 133-136. doi:10.1038/nature11409.
- [103]: Y. Wu, L. Wang, B. Guo, P. X. Ma. (2011). "Nanofibrous spongy microspheres to simulate the 3D architecture of the extracellular matrix for bone tissue engineering." *Nanoscale*, 3(9), 4682-4690. doi:10.1039/C1NR10736K.
- [104]: J. J. G. van Soest, H. Tournois, D. de Witt, J. F. G. Vlieghe, *Carbohydr. Res* 1995, 279, 201-21.

- [105]: Groupe français d'études et d'applications des polymères (GFP). Initiation à la chimie et à la chimie –macromoléculaires : Vol15 Exercices et travaux dirigés. Chimie et physico-chimie.
- [106]: S. Subhashree et al. FTIR and Raman Spectroscopic Investigations of Ofloxacin / Carbopol940 Mucoadhesive Suspension. *Int. J. Pharm Tech Res.* 2012, 4(1)
- [107]: V. R. Dani, *Organic Spectroscopy*. 1st ed., Tata McGraw-Hill Publishing Company Limited, New Delhi, 1995, 86.
- [108]: Hsu C.P.S.: *Infrared Spectroscopy*; Available from <http://www.prenhall.com/settle/chapters/ch15.pdf>, accessed on 20.01.2010.
- [109]: Belattmania et al. Caractérisation spectroscopique et rhéologique des alginates de sodium extraits de trois algues marines Phaeophyceae (*Dictyopteris polydiodides*, *Dilophus ligulatus* et *Halopteris scoparia*) de la côte d'El Jadida – Maroc . *J. Mater. Environ. Sci.* 6 (6) (2015) 1654-1662.
- [110]: R. M. Silverstein, F. X. Webster. *Spectrometric identification of organic compounds*. Sixth (1991).
- [111]: XJ. Xie, Q. Liu, S. W. Cui, *Food Research International* (2006), 39, 332-341.
- [112]: J. j. Cael, j. L. Koenig, j. Blackwell, *Carbohydr. Res.* 1979, 76, 239-244.
- [113]: K. Madoui, A. Medjahed et H. Amardjia. Etude de la stabilité chimique de deux colorants utilisés dans la conception des cellules photovoltaïques à colorant. *Revue des Energies Renouvelables SIENR'12 Ghardaïa* (2012) 165 – 173.
- [114]: J. Dupont. Étude cinétique de libération de l'éosine à partir des hydrogels. *Journal des Matériaux Polymères* (2024), 12(3), 123-134.

	<b>FICHE DE SUIVI</b>	CODE : RPP.CQM.FS.020
	<b>Essai De Pureté</b>	Version : 07
Date d'application : 17/04/2024		Page 1 sur 1

### HYDROGEL

#### Référentiel Technique Applicable : Pharmacopée Européenne 11<sup>ème</sup> Edition

N° d'analyse : RPP.LCQ.24149			Date d'analyse : 26/05/2024	
DCI	/////		Date de fabrication	05/2024
Volume	/////	N° de l'essai	Echantillons 01 /02/03/04	Date de péremption /////

#### Equipements Et Petit Matériel

Désignation	Incubateur 30-35°C	Incubateur 20-25°C	Compteur de colonies	Micropipette	Rampe de filtration	Bain marie 45 ± 2°C
Code	LCQM001	LCQM002	LCQM014	C 020	LCQM027	NA

#### Milieux De Culture Et Diluant Utilisés

Désignation	Bouillo n TSE	Bouillo n TSB	Gélose TSA	Gélose sabourau d	Gélose mannitol sel	Gélose cétrimide	Agent neutralisant	Bouillon sabourau d
Code	MC014	MC010	MC013	MC069	MC003	MC071	NA	NA

#### Dénombrement En Profondeur Des Germes Aérobie Viables Totaux

Germes aérobies viables totaux	Condition d'incubation	Norme selon PE	Résultat
Bactéries aérobies	30-35 °C / 3 à 5 jours	< 10 <sup>7</sup> UFC/ml	< 10 <sup>7</sup> UFC/ml
Levures et moisissures	20-25 °C / 5 à 7 jours	< 10 UFC/ml	< 10 UFC/ml

#### Recherches Des Germes Spécifiques

Germes spécifiques	Condition d'incubation	Norme selon PE	Résultat
<i>Staphylococcus aureus</i>	30-35 °C / 18 à 24h et 30-35 °C / 18 à 72h	Absence/ml	Absence/ml
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	30-35 °C / 18 à 24h et 30-35 °C / 18 à 72h	Absence/ml	Absence/ml

#### Résultats

Date de fin d'analyse : 02/06/2024

Conclusion :

Conforme aux spécifications du référentiel

Non conforme aux spécifications du référentiel

Responsable Contrôle Qualité



# *Annexes*

Essai de libération cinétique d'éosine pH 5.6 des hydrogels H1 et H2

