

REPUBLIQUE ALGERIENNE DEMOCRATIQUE ET POPULAIRE

MINISTERE DE L'ENSEIGNEMENT SUPERIEUR ET DE LA RECHERCHE
SCIENTIFIQUE

UNIVERSITE ABBES LAGHROUR
KHENCHELA

FACULTE DES SCIENCES & DE LA
TECHNOLOGIE

DEPARTEMENT DE GENIE
INDUSTRIEL



جامعة عباس لغرور خنشلة

كلية العلوم و التكنولوجيا

قسم: الهندسة الصناعية

No. Réf. : .../.../2022

Mémoire de fin d'études

Présenté Par :

- **Maameria Ahmed Yacine**
- **Zeroual Mohamed Abdraouf**

Pour l'obtention du diplôme de Master (LMD)

Spécialité : Génie des procédés de l'environnement

Thème

**Développement et évaluation de nouveaux bio-composites
destinés à la libération des P.A pour améliorer la
biodisponibilité des médicaments**

Devant le jury :

Mr.	MAKHLOUF. A	Président	U.A.I.Khenchela
Mr.	MAKHLOUFI. A	Rapporteur	U.A.I.Khenchela
Mr.	BAHLOULI. S	Examineur	U.A.I.Khenchela

Année universitaire : 2021-2022

Dédicace

Je dédie mon projet fièrement :

❖ *À ma mère qui est toujours à mes côtés,
pour son encouragement, son amour, son
soutien et ses prières tout au long de mes
études.*

*Merci d'être toujours là pour moi. Sans toi
je ne suis rien maman !*

Yacine.

Dédicace

Ce travail est dédié à

❖ *Mes parents...*

❖ *Mes chers frères...*

❖ *Mes amis sans exception...*

Mohamed.

Remerciements

Notre sincère gratitude à Dr. Makhloufi A pour la qualité de son enseignement, ses conseils et son intérêt incontestable qu'il porte à tous les étudiants.

Nous remercions tous nos enseignants, pour leur patience, leurs conseils pleins de sens.

Dans l'impossibilité de citer tous les noms, nos sincères remerciements vont à tous ceux et celles, qui de près ou de loin, ont permis par leurs conseils et leurs compétences la réalisation de ce mémoire.

Liste des Figures :

Figure I.1 : Grandes familles.

Figure I.2 : Libération contrôlée des principes actifs.

Figure I.3 : Fil de suture résorbable.

Figure II.1 : Structure chimique de la chitine.

Figure II.2 : Procédé d'extraction de la chitine.

Figure II.3 : Structure chimique du chitosane.

Figure II.4 : Procédé d'obtention de chitosane.

Figure II.5 : Sources de chitine et chitosane.

Figure II.6 : Structure de la molécule gélatine.

Figure II.7 : Procédé de fabrication de la gélatine.

Figure II.8 : Les applications pharmaceutiques principales de La gélatine.

Figure II.9 : les applications alimentaires principales de la gélatine.

Figure II.10 : Les applications photographiques principales de la gélatine

Figure II.11 : Schémas montrant certains types d'algues :

Macrocystis pyrifera (a), Laminaria hyperborea (b) et Laminaria digitaria (c).

Figure II.12 : Structure des alginates montrant la présence de plusieurs blocs (a) Monomères mannuroniques (M) et guluroniques (G) ; (b) polymères-guluroniques GG et mannuroniques MM; (c) Exemple d'enchaînement des blocs GG, blocs MM ou blocs alternés MG dans une chaîne d'alginate.

Figure II.13 : Les procédés d'extraction de l'acide alginique.

Figure II.14 : Représentation schématique des cyclodextrines.

Figure II.15 : Structure en trois dimensions de cyclodextrine.

Figure II.16 : Voie de production industrielle des trois cyclodextrines.

Figure II.17 : Schéma général de la formation d'un complexe d'inclusion entre une molécule hôte de cyclodextrine et une molécule invitée.

Figure III.1 : Représentation des différents profils de libération.

Figure III.2 : Structure primaire et configuration spatiale de la molécule d'insuline

Figure III.3 : Récepteur de l'insuline

Figure III.4 : Stylos à insuline à cartouche ou jetable.

Figure III.5 : (A) Pompe à insuline portable, (B) Pompe à insuline implantable.

Figure III.6 : Système MiniMed® 670G.

Figure III.7 : Schématisation des différents vecteurs pour la délivrance d'insuline par voie orale (A : Liposomes, B : Nanocapsules lipidiques, C : Nanosphères de polymère, D : Nanocapsules de polymère).

Figure III.8 : Les principaux obstacles à l'administration orale d'insuline.

Figure III.9 : vues à l'œil nue des gélules gastro résistantes des nanoparticules d'insuline utilisées dans le système de la double encapsulation.

Figure III.10 : Variation de la glycémie en fonction du temps après administration orale à des souris diabétiques de particules de PLA-F129-PLA chargées en insuline à la posologie de 50 et 100 UI /kg. Résultats exprimés en moyenne \pm écart-type, n=5 par groupe.

Liste des Tableaux :

Tableau.I.1 : Types d'homopolymères.

Tableau.I.2 : Mode de copolymères.

Tableau.I.3 : Exemples de polymères usuels et leurs applications.

Tableau.I.4 : Propriétés spécifiques des biopolymères et les applications attendues.

Tableau.I.5 : Applications médicales des biopolymères.

Tableau.I.6 : Comparaison des caractéristiques des différents types de polymères utilisés dans l'agriculture.

Tableau.I.7 : Les applications en emballage.

Tableau II.1 : Les principales sources de chitine.

Tableau II.2 : Propriétés de la chitine et du chitosane et leurs principales applications.

Tableau II.3 : Teneur en acides aminés exprimée en grammes pour 100g de gélatine pure.

Tableau II.4 : Application de l'alginate dans différents types d'industries.

Tableau II.5 : Caractéristiques physico-chimiques des principales CDs.

Tableau III.1 : Comparaison des différentes techniques d'encapsulation.

Tableau III.2 : Administration orale de nanoparticules d'insuline.

Liste d'abréviations :

P.A : Principe actif.

PE : Polyéthylène

PP : Polypropylène

PS : Polystyrène

PVC : Polychlorure de vinyle

pH : Potentiel Hydrogène

Pka : Constante d'équilibre

CDs : Les cyclodextrines

NPs : Nanoparticules

PLGA : Acide lactique et glycolique

PLA : Acide polylactique

PEG : Polyéthylène glycol

TGI : Tractus gastro-intestinal

Sommaire

Chapitre I : Polymères et biopolymères

Introduction générale.....	1
I. Les polymères	4
I.1. Généralités.....	4
I.2. Définition	4
I.3. Types	4
I.4. Classification.....	6
II. Les biopolymères.....	8
II.1. Définition	8
II.2. Types.....	8
II.3. Propriétés	8
II.4. Applications	9

Chapitre II : Biopolymères à application pharmaceutique

II.1. Chitine	16
II.1.1. Définition.....	16
II.1.2. Structure.....	16
II.1.3. Procédé d'extraction	16
II.1.4. Sources.....	17
II.2. Chitosane	18
II.2.1. Définition	18
II.2.2. Structure.....	19
II.2.3. Obtention	19
II.2.4. Sources.....	20

II.2.5. Propriétés de la chitine et du chitosane et leurs principales applications	20
II.3. Gélatine.....	21
II.3.1. Définition	21
II.3.2. Structure et composition	21
II.3.3. Le procédé de fabrication	23
II.3.4. Propriétés physico-chimique.....	23
II.3.5. Applications	24
II.4. Alginate	25
II.4.1. Définition	25
II.4.2. Structure et composition	26
II.4.3. Production d’alginate	27
II.4.4. Propriétés physico-chimiques	27
II.4.5. Applications d’alginate	28
II.5. Cyclodextrine.....	29
II.5.1. Définition	29
II.5.2. Structure.....	29
II.5.3. Production.....	30
II.5.4. Propriétés physico-chimiques	31
II.5.5. Formation des complexes d’inclusion	32
II.5.6. Applications	32

Chapitre III : Les biopolymères comme excipients de l’insuline

III.1. Libération des P.A.....	36
III.1.1. Passage du médicament dans l’organisme	36
III.2. Types et mécanismes.....	36
1- La libération accélérée	36

2- La libération prolongée	37
3- La libération retardée	37
4- La libération séquentielle	38
III.3. Le diabète	39
1- Définition	39
2- Types	39
III.4. insuline	40
1- Définition	40
2- Structure	40
3- Propriétés Physico-chimiques	41
4- Les modes d'administration de l'insuline	41
III.5. L'insulinothérapie par voie orale	43
1- Les différentes techniques d'encapsulation	43
2- Pourquoi ?	44
3- Barrières physico-chimiques de la voie orale	45
4- Les méthodes permettant de surmonter les barrières physico-chimiques	46
5- Les systèmes nanoparticulaires pour la délivrance orale de l'insuline	46
6- L'insuline orale 338 (I338)	49
Conclusion générale	51
Références bibliographiques	52

Introduction générale

L'amélioration de la qualité de la vie quotidienne constitue depuis toujours une des préoccupations majeures de l'homme. C'est dans ce cadre que s'inscrit la recherche perpétuelle de nouveaux matériaux plus performants et mieux adaptés aux exigences de l'époque. Cette recherche a ainsi permis la découverte des matières plastiques durant le premier quart du 20ème siècle. A l'heure actuelle, les polymères sont requises pour de très nombreuses applications à un point tel que nous ne pourrions imaginer la vie de tous les jours sans celles-ci !

Parmi ces polymères, les polymères naturels (biopolymères), c'est à dire directement extraits d'organismes vivants, sont devenus incontournables en ce début de vingt-et-unième siècle du fait de leurs caractères biodégradables et biocompatibles. Leurs applications, très diversifiées, Ces matières sont utilisées dans des domaines de la vie quotidienne aussi divers que les secteurs de l'automobile, l'emballage, le bâtiment ou encore la cosmétique mais aussi dans des secteurs plus pointus : biomédical et pharmaceutique [1].

La notion de libération contrôlée est apparue dès les années 1930, mais a connu une véritable révolution à partir de 1970. L'élaboration des systèmes complexes de libération nécessitent l'utilisation de matériaux avec des propriétés favorables au contact avec le tissu humain. De nombreuses études dans le domaine montrent l'importance et l'utilité des polymères, mettant en évidence leurs propriétés de biocompatibilité et d'antigénicité, qui font des composés macromoléculaires des candidats idéaux à l'élaboration des matrices pour l'inclusion et la libération des médicaments. Le rôle du polymère n'est pas seulement celui de support pour l'inclusion du médicament, il assure dans le même temps la libération contrôlée/soutenue du principe actif, le maintien constant de sa concentration dans l'organisme à un niveau thérapeutique pour une durée plus longue et dans la majorité des cas il réalise le transport et la protection du principe actif jusqu'à la "cible" [2,3].

La voie la plus simple et la plus confortable pour la prise d'un médicament est évidemment la voie orale mais les bio-médicaments (issus d'une substance biologique) sont difficilement administrables par voie orale car rapidement dégradés par le tractus digestif. C'est le cas de l'insuline par exemple, bio-médicament d'origine protéique. Elle est utilisée dans le traitement du diabète, maladie chronique qui touche plus de 422 millions de personnes dans le monde d'après l'organisation mondiale de la santé (OMS) [4].

L'objectif de ce travail est d'étudier la possibilité d'administrer l'insuline par voie orale par la formulation de systèmes nanoparticulaires (NPs).

Le présent travail comporte 3 chapitres :

Le premier chapitre présente une étude générale sur les polymères et les biopolymères.

Le deuxième chapitre expose les biopolymères utilisées, tels que la chitine, chitosane et cyclodextrines, etc... et leurs applications dans le domaine pharmaceutique et biomédical.

Dans le troisième, nous citons les différents types d'encapsulation et les systèmes nanoparticulaires pour la délivrance orale de l'insuline.

En fin on termine par une conclusion générale.

Chapitre I : Polymères et biopolymères

Sommaire

- I. Les polymères
- II. Les biopolymères

Dans ce chapitre nous présentons une étude générale sur les polymères et les biopolymères. Leurs propriétés, types, classification et applications.

I. Les Polymères :

I.1. Généralités :

Depuis des siècles, nous utilisons les polymères naturels, tirés des végétaux et des animaux, tels que le bois, le caoutchouc, le coton, la laine, le cuir et la soie ainsi que les protéines, les enzymes, les amidons et la cellulose qui jouent un rôle important dans les processus biologiques et physiologiques des végétaux des animaux.

Les outils de la recherche scientifique moderne ont permis de déterminer la structure moléculaire de ce groupe de matériaux et de mettre au point de nombreux polymères synthétisés à partir de petites molécules organiques.

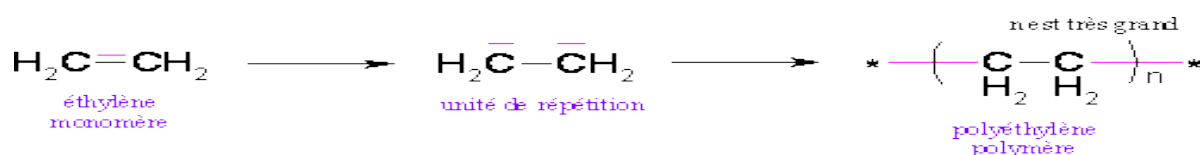
Les polymères représentent une classe de matériaux de plus en plus importante. Ils concurrencent les matériaux traditionnels, métaux et matériaux minéraux, grâce à :

- Leur faible densité alliée à des propriétés thermomécaniques de plus en plus élaborées.
- Leur faible coût de production.
- Leurs propriétés très spécifiques (cas des polymères fonctionnels).
- Leur possibilité de recyclage, au moins en ce qui concerne les matières thermoplastiques [5].

I.2. Définition :

Un polymère est une macromolécule organique ou inorganique, composée de longues séquences de molécules appelées monomères composées principalement de carbone et d'hydrogène (Figure I.1) liées chacune aux autres par des liaisons primaires, le plus souvent covalentes [6].

Exemple :




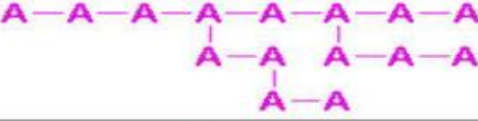
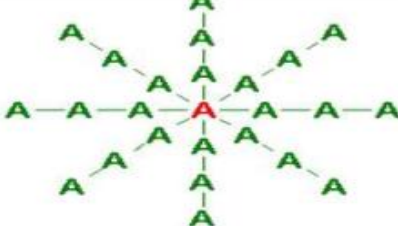
-CH₂-CH₂- est l'unité du polymère.

I.3. Types :

- **Homopolymères** : sont des polymères qui ne possèdent qu'une seule unité, ces homopolymères sont des longues chaînes formées par la répétition d'un monomère, leurs propriétés mécaniques, écoulement à l'état fondu, optique, sont dues à la structure chimique des monomères et à la longueur des chaînes. Il existe au sein des

homopolymères différentes familles, on trouve: les homopolymères linéaires, branchés et étoilés.

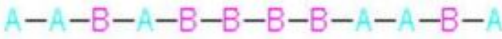
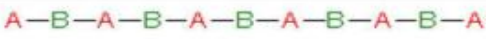
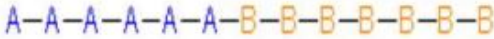
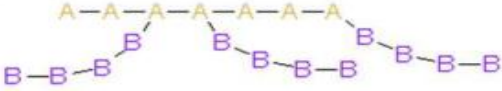
Tableau.I.1 : Types d'homopolymères.

Types	Formes
les homopolymères linéaires.	
les homopolymères branchés.	
Les homopolymères étoilés	

- **copolymères** : sont des polymères qui possèdent plusieurs unités, comme pour les homopolymères, les copolymères peuvent se classer dans différentes familles, citons: le mode statistique, alterné, séquencé et greffé.


Exemples : poly (styrène/butadiène/acrylonitrile) ou ABS [7].

Tableau.I.2 : Mode de copolymères.

Mode	Forme
le mode statistique.	
le mode alterné.	
le mode séquencé.	
le mode greffé	

- **Exemple de polymères usuels** :

Tableau.I.3 : Exemples de polymères usuels et leurs applications [8].

Formule développée du motif monomère	Appellation courante et abréviation normalisée	Noms commerciaux Applications
$\text{---CH}_2\text{---CH}_2\text{---}$	Polyéthylène (PE)	Lactène, Hostalen, Dowlex Sacs plastique (PEHD/PEBD) Réservoirs de voitures, bouteilles, flacons, bidons, films d'emballage, minidoses
$\text{---CH}_2\text{---CH---}$ CH ₃	Polypropylène (PP)	Appryl, Novolen Films d'emballage alimentaire, bouteilles rigides, intérieur de lave vaisselle, cordes et ficelles
$\text{---CH}_2\text{---CH---}$ Cl	Polychlorure de vinyle (PVC)	Lacovyl, Vinidur, Vinnolit Tuyauterie, pots de margarine, blisters, bouteilles d'eau minérale, barrières extérieures, films d'emballage alimentaire
$\text{---CH}_2\text{---CH---}$ 	Polystyrène (PS)	Lacqrène, Novodur, Styrol PS : emballages, pots de yaourt, armoires de toilette, cassettes audio, brosses à dents. PS expansé : emballage, boîtes à oeufs, isolants
$\text{---CH}_2\text{---C---}$ CH ₃ C=O O CH ₃	Polyméthacrylate de méthyle (PMMA)	Plexiglas, Altuglas, Lucryl... Plaques pour vitres, globes, feux arrière de voiture, lentilles d'appareils photo
$\text{---CF}_2\text{---CF}_2\text{---}$	Polytétrafluoroéthylène (PTFE)	Téflon, Hostaflon Tuyaux, joints et raccords. Robinets et vannes pour matériel de laboratoire, revêtements anti-adhérents

I.4. Classification:

Il existe plusieurs modes de classification des polymères que peuvent être classés selon divers critères :

I.4.1 Selon leur nature chimique : On distingue :

- **Polymères minéraux** : Ils sont constitués soit de chaînes renfermant un seul corps simple : diamant, graphite, phosphore, soufre... Ou de chaînes renfermant plusieurs hétéroatomes: (silicates acides polyphosphoriques, chlorure de polyphosphonitrile).
- **Polymères organiques** : C'est la classe la plus riche comme : les polydiéne, les polyacryliques, les polyamides, les polyvinyles.
- **Polymères mixtes** : Doués de propriétés intéressantes dont une bonne résistance thermique (~300°C - 350°C) comme les silicones.

I.4.2 Selon l'origine : On peut classer les polymères en trois groupes :

- **Polymères naturels** : sont issus des règnes végétal ou animal ex : cellulose, amidon, la soie naturel...etc.

- **Polymères artificiels (dérivés des polymères naturels):** sont obtenus par modification chimique de polymère naturel ex : nitrocellulose.
- **Polymères synthétiques :** totalement issus du génie de l'Homme.

I.4.3 Selon leur domaine d'application :

- **Les polymères de grande diffusion :** dont la production annuelle s'évalue par millions de tonnes (polyéthylène, le polystyrène).
- **Les polymères techniques :** ont des caractéristiques mécaniques qui leur permettent de se substituer aux matériaux traditionnels ex : polyamides.
- **Les polymères spéciaux :** c'est dans cette catégorie que se trouvent les polymères conducteurs, thermostables...etc.

I.4.4 Selon leur comportement thermique :

Les propriétés des polymères permettent des usages très variés. On peut ainsi les regrouper dans quatre familles :

- Les thermoplastiques.
- Les thermodurcissables.
- Les élastomères.
- Les élastomères thermoplastiques.

I.4.5 Selon leur structure :

- **Polymères linéaires (ou monodimensionnels):** Pour lesquels chaque chaîne macromoléculaire est constituée d'un nombre élevé mais fini d'unités monomères.
- **Polymères bidimensionnels :** Ils se présentent sous la forme de feuillets bidimensionnels d'épaisseur comparable à celle des molécules simples.
- **Polymères tridimensionnels :** Qui résultent de la polymérisation de monomère dont la valence moyenne est supérieure à deux ou de la réticulation de chaînes de polymères. Leur dimension peut être considérée comme infinie.

I.4.6 Selon l'importance économique : Pour les polymères, comme pour tous produits industriels, il existe une corrélation entre le tonnage et le prix, ceci permet de distinguer trois grandes catégories de polymères commerciaux :

- **Polymères de grande diffusion :** dont le volume des ventes et de production est élevé et dont le prix est faible. Comme : PE, PP, PS, PVC.

- **Polymères à hautes performances** : dont le volume des ventes est le plus faible et les prix les plus élevés.
- **Polymères techniques** : dont le volume et le prix sont intermédiaires entre les deux catégories précédentes, comme : polyamides, Polyéthylène [8,9].

II Les biopolymères

II.1. Définition :

Les biopolymères sont des polymères issus exclusivement d'organismes vivants ou de polymères synthétisés à partir de ressources renouvelables. La définition de biopolymère par L'ADEME (Agence de l'environnement et de la maîtrise de l'énergie), fait référence aux polymères de la famille des bioproduits, le terme bio indiquant l'utilisation de ressources biologiques renouvelables et non la biotechnologie [11].

II.2. Types :

On dénombre cinq types différents de biopolymères que l'on peut regrouper en trois classes [Figure I.1].

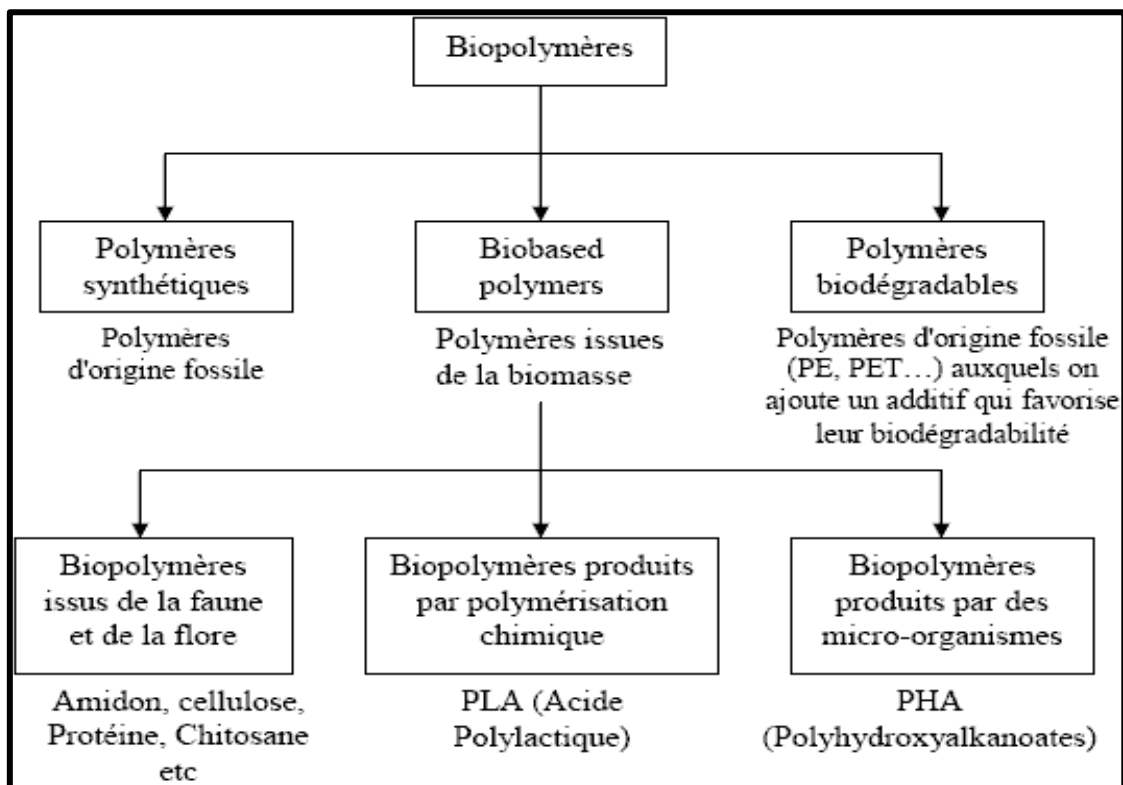


Figure I.1 : Grandes familles [12].

II.3. Propriétés :

- La biodégradabilité.
- Propriété de perméabilité à la vapeur d'eau.

- Biocompatibilité et biorésorbabilité.
- Propriétés chimiques (Leur réactivité, leur fonctionnalisation ...).

Certains biopolymères possèdent des fonctionnalités qui leur apportent des propriétés physico-chimiques ou mécaniques particulières.

On peut relever dans le tableau.I.4 quelques propriétés physico-chimiques intéressantes des biopolymères et les applications potentielles.

Tableau.I.4 : Propriétés spécifiques des biopolymères et les applications attendues [13].

Biopolymères	Propriétés particulières	Applications ciblées
Polymères à base d'amidon	Antistatiques, anti-condensations, toucher naturel.	Emballages et sacs.
Polymères à base de cellulose	Transparences, antistatiques.	Emballages.
Polymères à base de protéine	Comestibles, grandes diversités chimiques des acides aminés, perméabilité sélective aux gaz.	Galénique, emballages alimentaires.
Polymères à base d'huile	Siccativités.	Peinture, vernis.
Polymères de synthèse à base d'acide lactique	Anti-condensations, brillances, antibactériens.	Emballages, textiles.
Polyesters bactériens	Propriétés piézoélectriques, anti-oxydants, insolubilité dans l'eau.	Médical, matériau ostéosynthétique, emballage rigide.
Caoutchouc NR	Elastomère.	Vulcanisation.

II.4. Applications :

Trois grands créneaux d'applications sont identifiés par rapport aux propriétés : la médecine, l'agriculture et les emballages.

- **En médecine et pharmacie :** Les premières applications de ces polymères naturels sont médicales et pharmaceutiques. Grâce à leurs propriétés physiques, telle la résistance mécanique, ces biopolymères ont un véritable intérêt. En effet, ils sont biocompatibles et biorésorbables, ce qui facilite leur assimilation.
 - La libération contrôlée des médicaments (figure I.2) [13].

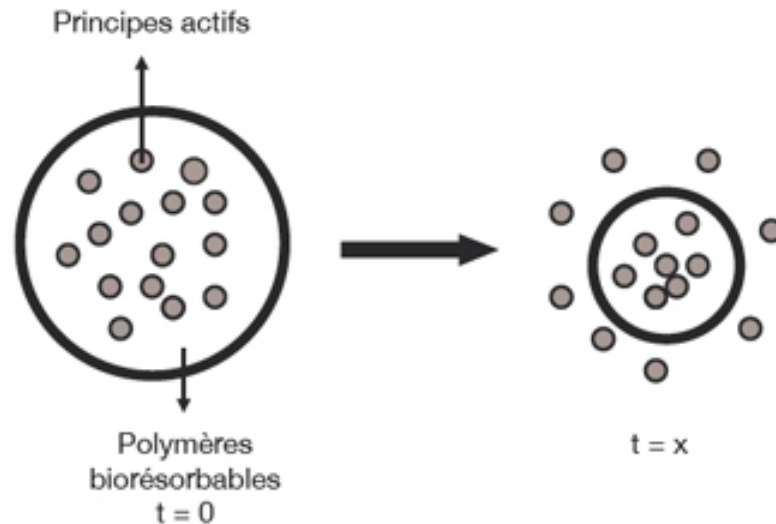


Figure I.2 : Libération contrôlée des principes actifs.

- Fils de suture ayant pour base des polymères naturels (figure I.3) sont devenus monnaie courante. Ils remplacent peu à peu les fils de suture en acier mais restent encore fortement concurrencés par les polymères de synthèse, plus connu sous le nom de téflon. Pour caractériser les fils, plusieurs essais peuvent être effectués tels les essais structuraux qui ciblent la caractérisation des propriétés mécaniques (rigidité, résistance, fatigue) et chimiques (cristallinité, dégradation) [14].



Figure I.3 : Fil de suture résorbable

- L'amidon est utilisé dans l'industrie pharmaceutique pour produire des médicaments et des vaccins. Ses propriétés en font également un parfait excipient et dragéifiant. Il permet enfin d'obtenir un principe actif : le sorbitol.
- D'autres biopolymères comme les polyhydroxyalcanoates (PHA), la cellulose ou les polyacides aminés conviennent également pour les applications médicales.

Le tableau.I.5 résume les principales applications des biopolymères dans le domaine médical.

Tableau.I.5 : Applications médicales des biopolymères [13].

Biopolymères	Applications médicales
Polyhydroxyalcanoates (PHA)	Fil de suture, galénique, implant vasculaire, vêtement et accessoires médicaux, ostéosynthèse.
Polyglycolides (PGA)	Fil de suture, clip, agrafe et adhésif.
Poly lactides (PLA) PLLA	Fixation orthopédique, attache, vis et broche, ligament et tendon artificiels, matrice de régénération de tissu, galénique
Polyglactine (PLA-PGA) Polydioxanone	Fil de suture, fixation orthopédique, vis et broche, ligament, tendon et vaisseau artificiel.
Cellulose	Encapsulation de médicaments, membrane d'hémodialyse
Alginates	Encapsulation de médicament, implantation cellulaire
Polyaspartates	Encapsulation de médicaments, fil de suture, peau artificielle
Poly-lysine	Encapsulation des médicaments, biosenseur, bactéricides

- **En agriculture :**

Les matières plastiques sont utilisées depuis les années 1930-1940 par les cultivateurs, qu'ils soient agriculteurs, viticulteurs ou maraîchers. Les films plastiques pour paillage agricole permettent par exemple de protéger les récoltes et d'améliorer le rendement, car ils conservent l'humidité et augmentent la température du sol. Les polymères naturels étant biodégradables, cela facilite le remplacement des films plastiques, réduit les coûts liés à l'entretien et répond parfaitement à la législation qui interdit de brûler les films en plein champ. Aujourd'hui, un compromis entre polymères naturels et polymères de synthèse a été trouvé et consiste à utiliser un mélange des deux types de matériaux afin d'obtenir les meilleures caractéristiques possibles.

- Quelques applications dans l'agriculture :

1. Les films de paillage à base de biopolymères qui fonctionnent principalement à réduire l'évaporation de l'eau et d'accroître la température du sol pour favoriser la croissance des jeunes plantes au printemps.
 2. La production des bandes d'ensemencement qui contiennent les semences réparties régulièrement ainsi que des nutriments.
 3. Les géotextiles utilisés pour contrôler l'érosion et améliorer le comportement mécanique et hydraulique des sols.
 4. En horticulture, les pots de transplantation, les ficelles, les clips, les agrafes, les enrobages par libération contrôlée de semences, d'engrais, de phéromones pour éloigner les insectes et de pesticides, les sacs d'engrais, les enveloppes d'ensilage et les plateaux à semences sont des applications citées des biopolymères.
 5. En agriculture marine, les biopolymères sont employés pour confectionner les cordes et les filets de pêche [15].
- **Les polymères à base d'amidon** : sont les plus utilisés dans le domaine de l'agriculture, et la propriété de biodégradabilité des biopolymères est essentielle dans les applications.

Tableau.I.6 : Comparaison des caractéristiques des différents types de polymères utilisés dans l’agriculture [16].

Composition	Polymères biodégradables (mélanges de polymères naturels et synthétiques).	Polymères biodégradables (polymères naturels).
Matériau première	Seule une infime partie est renouvelable.	Renouvelable.
Biodégradabilité	Seuls les polymères naturels sont attaqués par les micro-organismes.	Excellente.
Photodégradabilité	L’addition de pro-dégradants provoque la rupture chimique des chaînes permettant l’attaque des polymères naturels par les microorganismes.	Peut contribuer à la biodégradabilité voire l’accélérer.
Combustion	Des polluants toxiques peuvent être produits.	Des polluants toxiques ne devraient pas être produits.
Compostabilité	Faible.	Majoritairement compostables
Prix	Moyen.	Très élevé actuellement. Il peut être réduit en augmentant les capacités de production.
Recyclage	Assez mauvais.	Plutôt mauvais, mais peut être amélioré.

• **En emballage :**

Dans le domaine de la vie courante, le secteur de l’emballage est un autre créneau important pour le marché des polymères biodégradables.

Trois types de biopolymères, les polylactides (PLA), les polymères à base d’amidon et les polymères à base de cellulose, connaissent actuellement un développement industriel pour la fabrication des emballages. Ces biopolymères permettent de couvrir une large gamme d’applications dans le secteur emballage. Quelques applications actuelles des biopolymères dans le domaine des emballages sont citées dans le Tableau.I.7.

Tableau.I.7 : Les applications en emballage [13].

Polymère	Applications
Amidon	Emballages fils alimentaires et produits d'hygiène, sacs de pomme de terre, couverts jetables, emballages de calage, plateaux de légumes, filets.
Cellulose	Emballages films alimentaires, emballages films divers
Poly lactide (PLA)	Raviers et pots, bouteilles d'eau et de lait, gobelets jetables, divers emballages alimentaires, fenêtres transparentes d'emballage de pain, emballage film divers, blisters.
Polyhydro-xyalcoates	Emballages cosmétiques, emballages films, raviers et couverts jetables

Chapitre II : Biopolymères a application pharmaceutiques.

Sommaire

II.1. Chitine	
II.2. Chitosane	
II.3. Gélatine.....	
II.4. Alginate	
II.5. Cyclodextrine.....	

Les premières applications des biopolymères ont été développées dans le domaine pharmaceutique. Des biopolymères, tels que la chitine, chitosane et cyclodextrines, etc... présentent un intérêt pour cibler des applications dans le domaine pharmaceutique ou biomédical, Le but de ce chapitre est de donner un aperçu général sur ces polymères naturels, et d'explorer leurs propriétés et leurs domaines d'application surtout dans l'industrie médicale.

II.1. Chitine

II.1.1. Définition :

La chitine a été découverte à la fin des années 1850. C'est un homopolymère de N-acétyl-D glucosamine lié à la β -(1-4), est l'une des plus abondantes, facile à obtenir, et des polymères naturels renouvelables, en deuxième position après la cellulose. Ces chitines ont la propriété a-cristallographique structure où les principales chaînes s'organisent dans une forte liaison hydrogène intermoléculaire [17].

II.1.2. Structure :

La Chitine est un polymère linéaire qui a une structure similaire à cellulose, mais c'est un aminopolysaccharide ayant des groupements acétamide en position C-2 à la place des hydroxyles. Sa structure chimique est un enchaînement d'unités monomères N-acétyl-B-D-glucosamine reliés par une liaison glycosidique (1-4) [13].

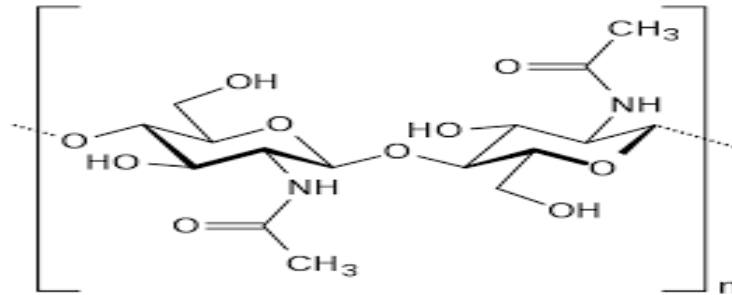


Figure II.1 : Structure chimique de la chitine.

II.1.3. Procédé d'extraction :

Le protocole adopté est inspiré par (Onsoyen et Skaugrud, 1990), Les étapes d'extraction de la chitine ; à partir des déchets des crevettes (carapace, tête, pattes) et les crochets de calamar comportent :

- Déminéralisation par hydrolyse acide pour éliminer les minéraux ;
- Déprotéinisation par hydrolyse basique pour éliminer les protéines ;
- Décoloration (ou blanchiment) étape facultative pour éliminer les pigments, des opérations de lavages sont nécessaires entre ces différentes étapes [19].

Le schéma suivant illustre les étapes d'obtention de la chitine :

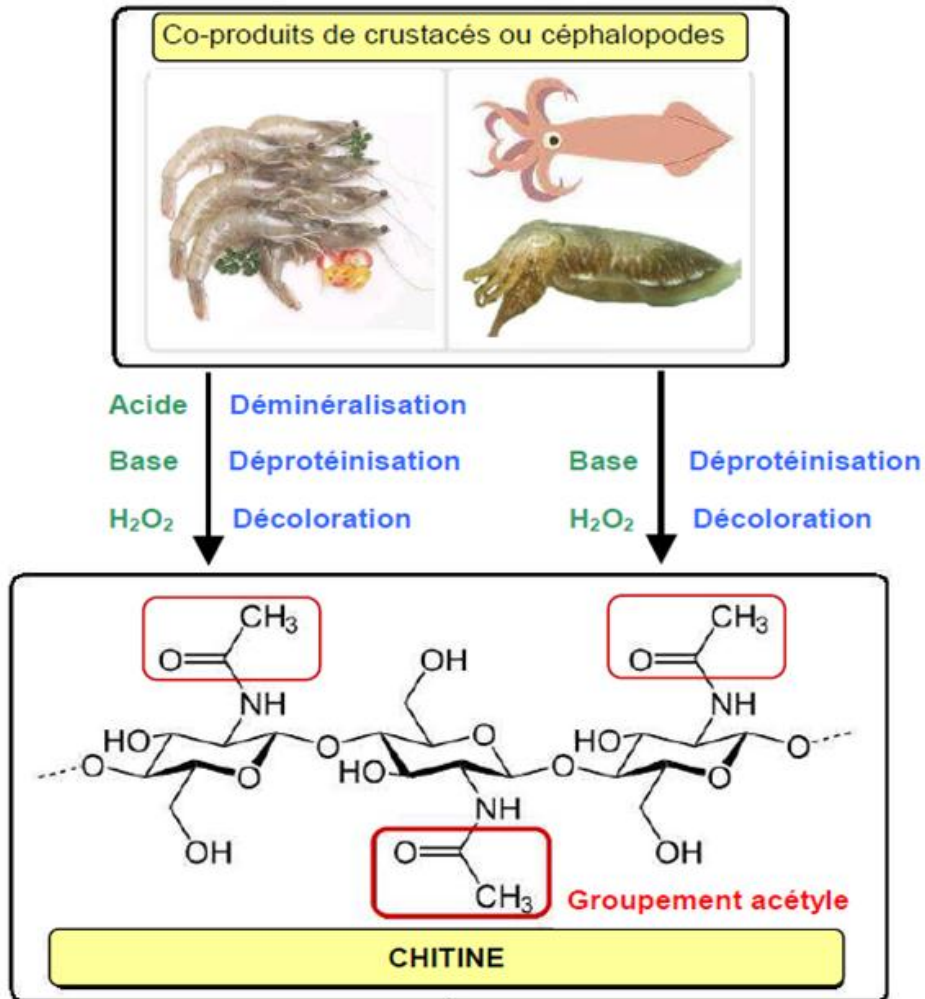


Figure II.2 : Procédé d'extraction de la chitine.

II.1.4. Sources :

La chitine est présente principalement dans les coquilles de mollusques, dans les cuticules des insectes et dans les carapaces des crustacés. Ce polymère se trouve également dans la paroi de la plupart des champignons et dans certaines algues chlorophycées, levures et bactéries. En plus de son rôle dans le maintien de la rigidité de la cellule, elle contribue au contrôle de la pression osmotique.

Chez les insectes la chitine constitue aux environs de 1,5 % du poids frais de l'animal. Chez les micro-organismes le rendement d'extraction peut atteindre plus de 20% du poids sec de la cellule [18].

Tableau II.1 : Les principales sources de chitine [20].

Sources	Sites de présence	Teneur en chitine (%)
CHAMPIGNONS Ascomycètes Basidiomycètes Phycomycètes	Paroi cellulaire Mycélium Tige Spore	2,9 - 20,1(*) (*) par rapport à la masse sèche de la paroi cellulaire
ALGUES Chlorophycées Diatomées marines	Paroi cellulaire	Faible
CNIDAIRES Anthozoaires Hydrozoaires	Capsule d'œufs Membranes internes et médianes	3 – 30
BRACHIOPODES Articulés Inarticulés	Cuticules Cuticules et coquilles	4 – 29
ANNELIDES Polychètes	Soies	0,2 – 38
MOLLUSQUES Polyplacophores Gastéropodes Céphalopodes Lamellibranches	Coquille et dents Coquille, dents et plaque stomacale Coquille, plume et dents Coquille	6 – 40
ARTHROPODES Crustacés Insectes Arachnides	Exosquelette, membrane entre les segments, cuticule	2 – 72 (#) (#) par rapport à la masse organique sèche de cuticule
POGONOPHORES	Tubes	33

II.2. Chitosane

II.2.1. Définition :

Le chitosane, parfois appelé chitine désacétylée est un polysaccharide linéaire dérivé de la désacétylation partielle de la chitine. Sa structure chimique semblable à celle de la cellulose et qui s'adresse à toute une famille de copolymères est composée d'un

arrangement aléatoire d'unités de D-glucosamine et de N-acétyl-D-glucosamine liées entre elles par des liaisons β -(1-4) [20].

II.2.2. Structure :

Le chitosane peut être représenté par une structure chimique unique (Figure II.3) qui correspond à des séries de copolymères liés par des liaisons β (1-4) où l'un ou l'autre des deux groupements $-NH_2$ et $-NH-CO-CH_3$ est présent sur le carbone-2 de chaque unité glycosidique, En général le terme chitosane est donné à tout copolymère dont le DA est inférieur à 50 % [21].

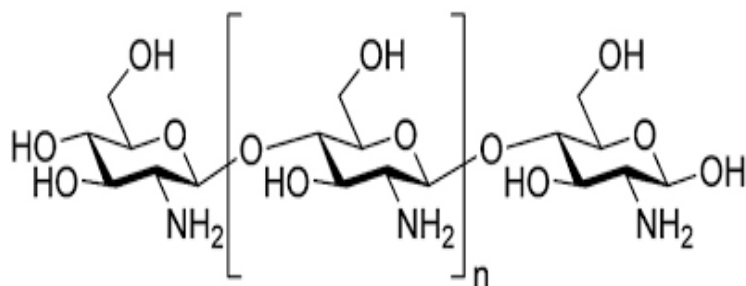


Figure II.3 : Structure chimique du chitosane.

II.2.3. Obtention:

La chitine peut être désacétylée pour obtenir le chitosane :

- Par voie chimique : à haute température par une base concentrée (soude par exemple).
- Par voie enzymatique : avec la chitine désacétylase, la frontière entre chitosane et chitine correspond à un degré de désacétylation (DD) de 60-70% : en-deçà le composé est nommé chitine, au-delà, chitosane [19].

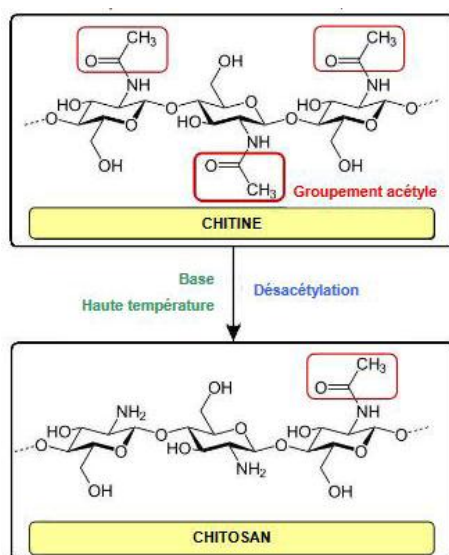


Figure II.4 : Procédé d'obtention de chitosane.

II.2.4. Sources :

Le chitosane est une substance peu répandue dans la nature. Il est présent dans la paroi cellulaire de certains micro-organismes fongiques (champignons zygomycètes) et dans le mycélium de *Mucor rouxii*, *Rhizopusoryzae* et *Absidiacoerulea*, et n'est signalé que dans les exosquelettes de certains insectes (par exemple la paroi abdominale des reines de termites). Il n'y a donc pas de source primaire de chitosane exploitable, la production étant assurée par transformation des déchets issus de la pêche et source majeure du chitosane vendu commercialement provient, en effet, de la désacétylation de la chitine [20,22].

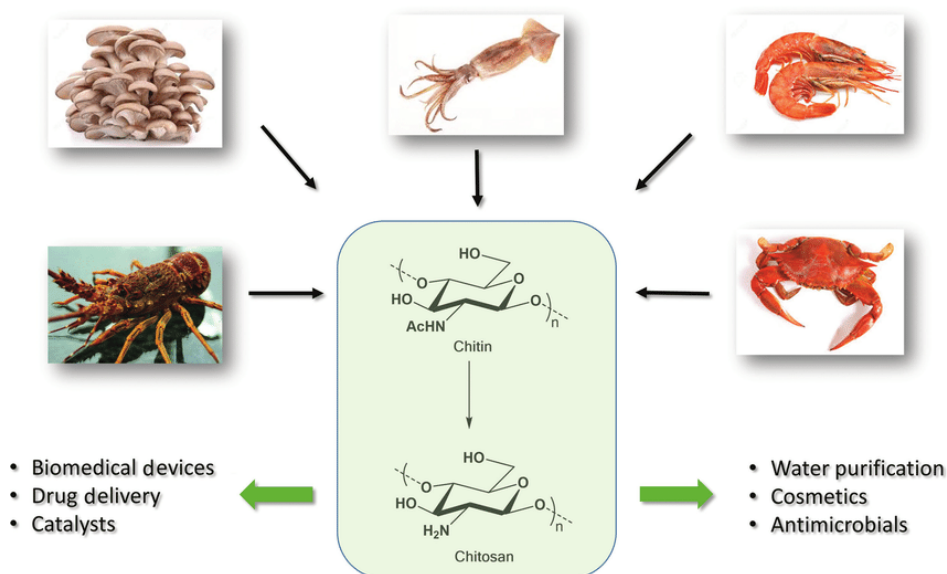


Figure II.5 : Sources de chitine et chitosane.

II.2.5. Propriétés de la chitine et du chitosane et leurs principales applications :

La Chitine et le chitosan sont biocompatibles, biodégradable et non toxiques permettent ainsi leur utilisation dans des domaines allant de l'agriculture à la médecine.

Leurs propriétés et applications sont très variées et dépendent de leurs caractéristiques physico-chimiques, telles que:

- Structure D-glucosamine rigide et cristalline ;
- Aminoplysaccharide cationique, linéaire et hydrophile avec un % en azote élevé ;
- Capacité de former des liaisons hydrogènes (pouvoir viscosifiant) ;
- Insoluble dans l'eau et les solvants organiques mais soluble dans les solutions d'acides diluées (chitosane) ;
- Propriétés de chélation, de complexation, et d'encapsulation ;
- Non toxique, biodégradable, biocompatible, etc [18,20].

Tableau II.2 : Propriétés de la chitine et du chitosane et leurs principales applications.

Propriétés	Domaines d'application	Applications
<p>*Propriétés chimiques</p> <ul style="list-style-type: none"> - Polyamine linéaire. - Réactivité des groupements amino. - Réactivité des groupements hydroxyle. <p>*Propriétés polyélectrolytes(en milieu acide)</p> <ul style="list-style-type: none"> - Polymère cationique. - Forte densité de charge. - Excellent flocculant. - Adhésion à des surfaces chargées négativement. <p>*Propriétés Biologiques</p> <ul style="list-style-type: none"> • Biocompatibilité - non toxique. - biodégradable. • Bioactivité - accélère la cicatrisation des plaies. - réduit le niveau de cholestérol. - stimule le système immunitaire. 	Agriculture	Enrobage des semences. Immobilisation cellulaire (horticulture). Alimentation des volailles. Fertilisant. Fongicide « bio-pesticide » Augmentation des rendements. Films biodégradables.
	Alimentaire	Additifs alimentaires (liant, émulsifiant, stabilisant..). Clarification des boissons.
	Biomédical	Agent hémostatique, bactéristatique, spermicide. Vaisseaux sanguins artificiels. Gel dentaire. Lentille cristalline (ophtalmologie). Membrane pour dialyse. Capsules pour le relargage des médicaments. Fils de suture chirurgicaux

II.3. Gélatine :

II.3.1. Définition : La gélatine est une protéine d'origine animale, obtenue par hydrolyse partielle du collagène contenu dans les os et la peau des animaux. Elle est constituée de 84 à 90% de protéines et de 1% environ de sels minéraux, le reste étant de l'eau [23,24].

II.3.2. Structure et composition :

A- Moléculaire : La gélatine contient un total de 18 acides aminés en différentes concentrations. La liaison de ces acides aminés forme des chaînes polypeptidiques (figure II.6). Chaque chaîne contient environ mille acides aminés. La structure

globale de la gélatine est une molécule en forme de baguette se composant de structure hélicoïdale primaire, secondaire et tertiaire.

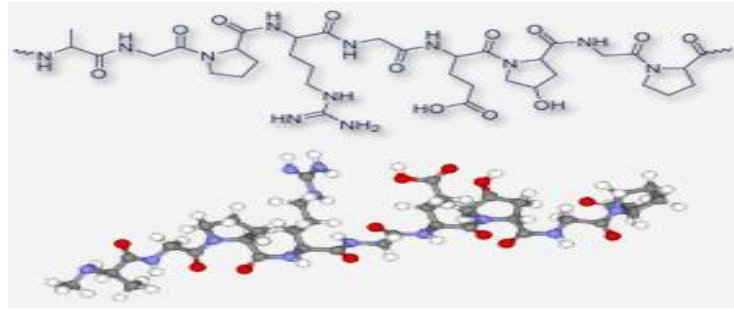


Figure II.6 : Structure de la molécule gélatine.

B- Chimique : Lorsqu'elle est sèche, la gélatine contient 98 à 99% de protéines, mais ce n'est pas une protéine nutritionnellement complète car elle manque de tryptophane et est déficiente en isoleucine, thréonine et méthionine [25].

Tableau II.3 : Teneur en acides aminés exprimée en grammes pour 100g de gélatine pure [25].

Acide aminé	Grammes
Hydroxylysine	0,8
Isoleucine*	1,6
Leucine*	3,5
Lysine*	4,4
Méthionine*	0,6
Phénylalanine*	2,5
Serine	3,7
Thréonine*	2,4
Tryptophane*	0,0
Tyrosine	0,2
Valine*	2,8
Hydroxylysine	0,8
Isoleucine*	1,6
Leucine*	3,5
Lysine*	4,4
Méthionine*	0,6
Phénylalanine*	2,5
Serine	3,7
Thréonine*	2,4
*Acides aminés essentiels	

II.3.3. Le procédé de fabrication :

La gélatine est fabriquée dans des usines ultramodernes bénéficiant de hauts niveaux d'hygiène et de sécurité. Le procédé de fabrication, très complexe, requiert de nombreuses étapes. Avant tout, la graisse et les minéraux présents dans les matières premières sont éliminés. Ensuite, deux méthodes de pré-traitement sont appliquées:

- Le procédé alcalin : est une méthode longue (45 à 90 jours) et du coup, plus coûteuse. Ce procédé permet de fabriquer de la gélatine principalement utilisée dans l'industrie pharmaceutique (capsules), photographique (films) et alimentaire. Les gélatines issues d'un traitement alcalin ont couramment désigné sous l'appellation gélatine type B.
- Le procédé acide : qui s'applique surtout sur des matériaux peu réticulés. Le traitement s'effectue à température ambiante et dure entre 10 et 48 heures. le procédé acide permet donc une réduction importante des coûts de production. La gélatine obtenue après un prétraitement en milieu acide est appelée gélatine de type A [25,26].

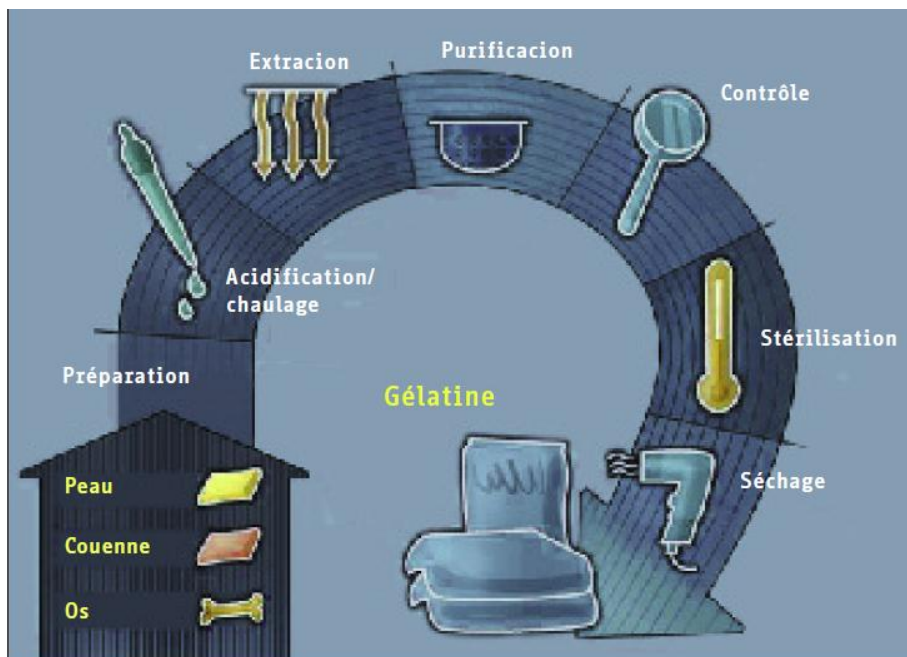


Figure II.7 : Procédé de fabrication de la gélatine.

II.3.4. Propriétés physico-chimique :

- **La force en gel ou bloom** : qui caractérise le pouvoir gélifiant d'un lot de gélatine. Il s'agit du paramètre le plus important puisqu'il fixe le prix du lot de gélatine.

- **Viscosité :** La mesure de la viscosité fait partie des paramètres « clé » de la gélatine, ce résultat est souvent de première importance. Elle dépend de trois paramètres: la concentration, la température et le pH.
- **La couleur :** elle dépend de la nature de la matière première utilisée dans sa préparation et du rang d'extraction (premier, deuxième bouillon, etc...). Une solution de gélatine présente une coloration jaune brun plus ou moins marquée.
- **La turbidité :** Une turbidité élevée correspond souvent à une gélatine de basse qualité (indice bloom faible) ou à une procédure d'extraction trop agressive [27, 28].

II.3.5. Applications :

- **Industrie pharmaceutique :** Dans l'industrie pharmaceutique, la gélatine est utilisée pour la fabrication des gélules et des capsules. Elle protège les médicaments des effets néfastes de la lumière et de l'oxygène. Les gélules sont essentiellement employées pour les médicaments liquides, alors que les capsules sont utilisées pour les poudres. La gélatine permet de lier les principes actifs du médicament et de prolonger leur durée de conservation. Grâce à une sélection et un dosage rigoureux, la gélatine peut même influencer sur la vitesse de libération des principes actifs, soit en l'accéléralant, soit en la ralentissant (effet « retard »). Les comprimés enrobés de gélatine représentent un nouveau progrès technologique, l'enrobage de gélatine facilitant l'ingestion du comprimé par les patients.

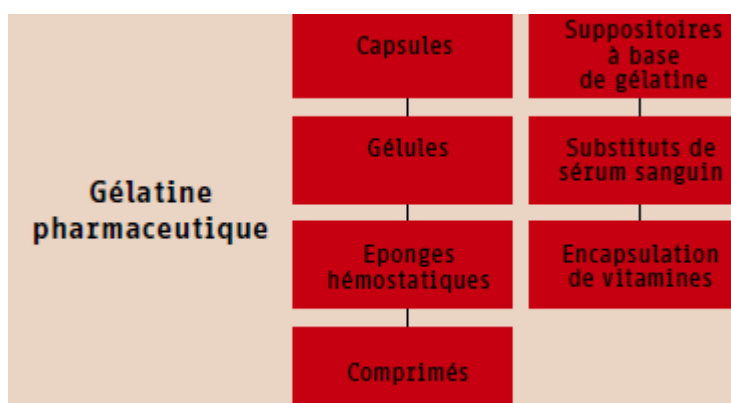


Figure II.8 : Les applications pharmaceutiques principales de La gélatine.

- **Industrie alimentaire :** La gélatine alimentaire est indispensable dans de nombreuses confiseries, telles que la margarine ou le beurre allégé, les pâtes à tartiner ou les fromages à taux réduit en matières grasses, les bonbons gélifiés (ours, gomme), les caramels mous, les guimauves et les marshmallows, les meringues, les réglisses, etc. Elle leur confère une grande élasticité, une

consistance optimale pour la mastication et améliore leur durée de conservation. Sa capacité à fondre à la température du corps en fait un substitut indispensable aux matières grasses dans les aliments allégés.

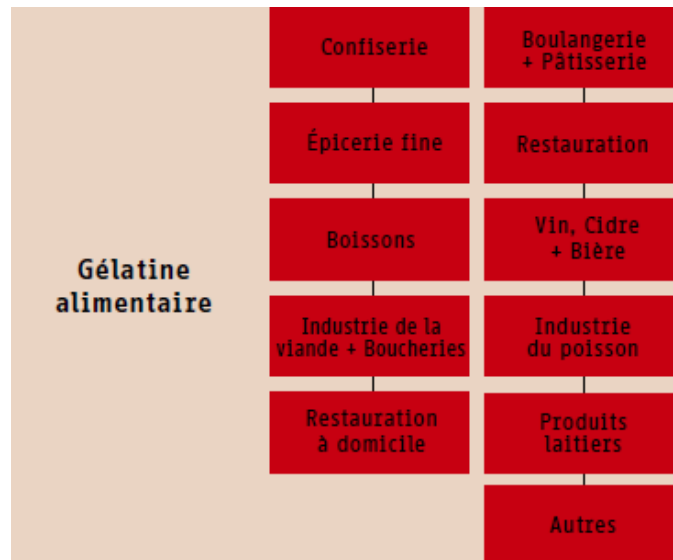


Figure II.9 : Les applications alimentaires principales de la gélatine.

- **Industrie de la photographie :** La gélatine est indispensable pour la production de films photographiques ultrasensibles, la photographie numérique. Les papiers pour imprimantes à jet d'encre enduits de gélatine, assurent la brillance des couleurs et la netteté des contours, permettant des impressions d'excellente qualité [27,29].

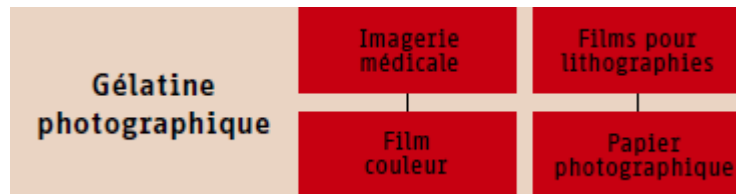


Figure II.10 : Les applications photographiques principales de la gélatine.

II.4. Alginates :

II.4.1. Définition :

Est un polysaccharide de structure linéaire, biopolymère anionique, extrait des algues brunes, et il peut être produit par voie bactérienne. Au niveau industriel, il est essentiellement issu de certaines espèces d'algues brunes (Figure II.11).

L'alginate est le polysaccharide le plus abondant de ces organismes, constituant plus de 40% de leur poids sec [30,31].



Figure II.11 : Schémas montrant certains types d'algues :

Macrocystis pyrifera (a), Laminaria hyperborea (b) et Laminaria digitaria (c).

II.4.2. Structure et composition :

Les alginates sont des copolymères linéaires constitués d'un enchaînement de résidus d'acides β -D mannuronique (M) et d'acides α -L-guluroniques (G) liés entre eux par des liaisons glycosidiques β (1-4) et α -(1-4).

Les motifs M et G qui sont généralement organisés en blocs forment ainsi des séquences répétitives. Comme présenté sur la Figure II.12 ci-après, ces blocs forment des régions homopolymères de motifs M (appelés blocs M), de motifs G (appelés blocs G) ou des régions de structure alternée (blocs MG). Une simple hydrolyse partielle suivie d'un fractionnement permet de séparer ces blocs [32].

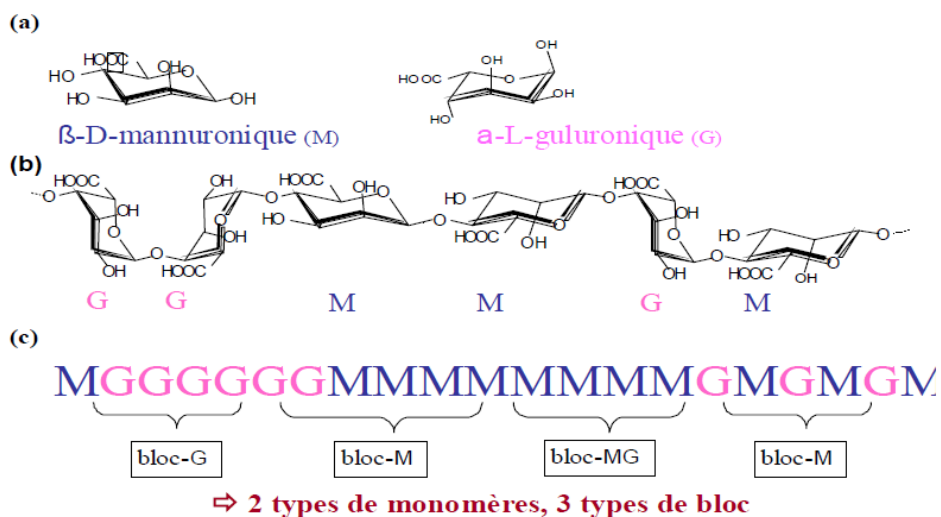


Figure II.12 : Structure des alginates montrant la présence de plusieurs blocs

(a) Monomères mannuroniques (M) et guluroniques (G) ; (b) polymères-guluroniques GG et mannuroniques MM; (c) Exemple d'enchaînement des blocs GG, blocs MM ou blocs alternés MG dans une chaîne d'alginate.

- Des blocs homopolymères de résidus d'acide mannuronique, notés –M-M-M-
- Des blocs homopolymères de résidus d'acide guluronique, notés –G-G-G-
- Des blocs de résidus d'acides mannuronique et guluronique, notés –M-G-M-G

II.4.3. Production d'alginate :

Les principales étapes du processus d'extraction de l'alginate sont :

- **Prétraitement** : les algues sont lavées plusieurs fois à l'eau puis rincées à l'eau distillée, de façon à retirer d'éventuelles impuretés. Les algues sont ensuite séchées et broyées finement.
- **Purification** : la poudre d'algue est traitée avec une solution diluée d'acide, capable de dissoudre les sucres autres que l'alginate.
- **Extraction** : l'acide alginique est redissout dans une solution légèrement basique de NaHCO_3 sous forme d'alginate de sodium, alors que les protéines encore présentes en solution sont hydrolysées.
- **Récupération** : la solution est alors filtrée et un ajout d'éthanol permet de précipiter spécifiquement l'alginate. Celui-ci étant insoluble dans ce solvant contrairement aux acides aminés issus des protéines précédemment hydrolysées [33,34].

La figure II.13 présente les voies d'extraction possibles pour l'extraction de l'acide alginique.

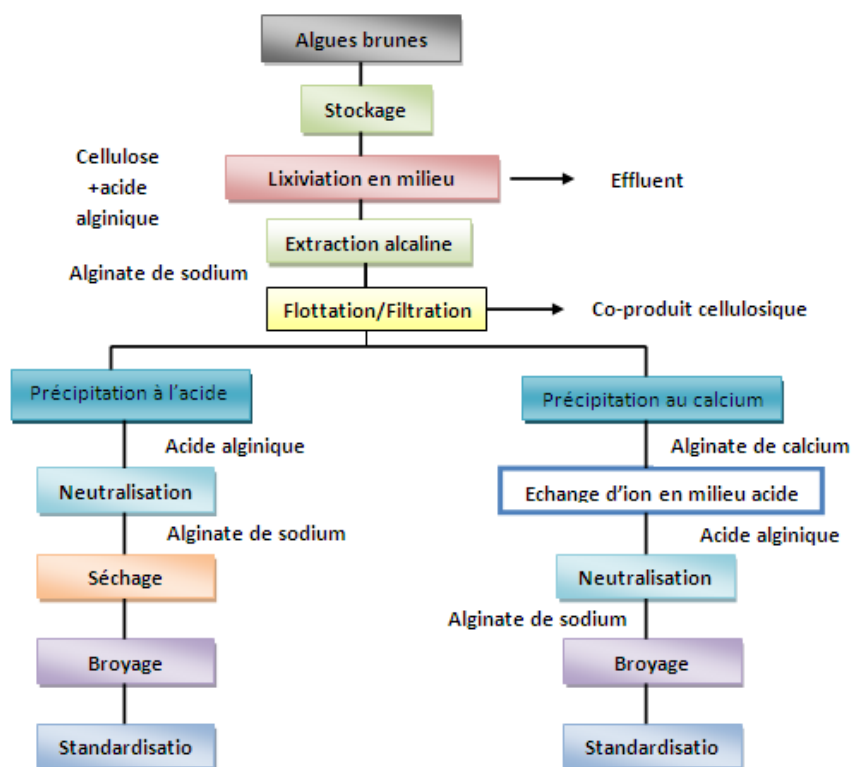


Figure II.13 : Les procédés d'extraction de l'acide alginique.

II.4.4. Propriétés physico-chimiques :

- 1) **Solubilité et viscosité** : L'acide alginique pur est insoluble dans l'eau. Sa solubilité ou non dans l'eau dépend du :

- Premièrement, Le pH de la solution joue un rôle dans la solubilisation des alginates. Si le pH de la solution contenant l'alginate est inférieure au pKa de l'acide mannuronique (pKa=3,38) ou de l'acide guluronique (pKa= 3,65), alors il peut y avoir séparation de phases voire formation d'un hydrogel.
 - Deuxièmement, la force ionique du solvant joue un rôle important sur la solubilité de l'alginate en limitant son hydratation en milieu aqueux.
 - Troisièmement, le taux de cations gélifiants présents dans le solvant influence bien évidemment la solubilité de l'alginate.
- 2) **Gélification** : La principale caractéristique de l'alginate est sa capacité à gélifier en présence de cations multivalents. Cette transition sol/gel n'est pas influencée par la température. Les sels d'alginates sont solubles dans l'eau et sont capables de gélifier en présence de cations multivalents tels que les ions Ca²⁺, Sr²⁺, Ba²⁺, Fe²⁺ ou encore Al³⁺ grâce à la formation d'une jonction impliquant plusieurs chaînes polysaccharidiques.
- 3) **Comportement rhéologique** : Les alginates ont en général un comportement quasi-Newtonien, même si des déviations peuvent être observées suivant plusieurs facteurs, notamment le type d'alginate, la concentration de la solution, la composition chimique de l'alginate, sa masse moléculaire moyenne, etc.
- 4) **Stabilité** : L'alginate sec, en poudre et pur de sodium peut avoir une stabilité de plusieurs mois et peut être stocké dans un endroit sec et frais loin de toute lumière du soleil. A basse température, l'alginate de sodium peut être gardé pendant plusieurs années sans réduction significative de son poids moléculaire. En revanche, l'acide alginique sec a une stabilité très limitée aux températures ordinaires dues à la dégradation intramoléculaire [30,35].

II.4.5. Applications d'alginate :

L'alginate produit à grande échelle, Ses propriétés colloïdales uniques font qu'il peut être utilisé en tant qu'épaississant, stabilisant, agent filmogène, gélifiant, etc. (Tableau II.5).

Tableau II.5 : Application de l'alginate dans différents types d'industries [37].

Domaines	Applications
Industrie textile	Epaississant pour les pâtes d'impression, Epaississant et stabilisateur des teintures, Agent d'imperméabilisation, Agent plastifiant et filmogène.
Industrie agroalimentaire	Epaississant, texturant, conservateur, dans de nombreux produits : confitures, jus de fruits, sauces (moutarde ...)
Industrie du papier	Agglomérant pour les fibres, apprêt de surface, Epaississant et stabilisant dans les colles, Maintien des pigments en suspension.
Cosmétique et Pharmaceutique	Stabilisateur d'émulsions, agglomérant dans les comprimés, épaississant et hémostatique dans les pommades, pansements, mèches nasales, Gélifiant dans les pâtes a empreinte dentaire, Transporteur des médicaments à libération contrôlée, lotions, produits dermatologiques (traitement de l'acné).

II.5. Cyclodextrines :

II.5.1. Définition :

Les cyclodextrines sont des oligosaccharides cycliques composés d'unités glucopyranose liées reliées par des liaisons α -(1,4). Les cyclodextrines comprenant six, sept et huit unités α -D-glucopyranose ont été nommées alpha-, bêta- et gamma- cyclodextrine respectivement (α -, β - et γ -cyclodextrine) [38].

II.5.2. Structure :

Les cyclodextrines sont des oligosaccharides cycliques, constitués par l'assemblage de 6 à 12 motifs de glucose reliés par des liaisons α -1,4. Ces molécules ont une forme torique tronconique. De façon très schématique, on peut représenter ces composés sous forme de godet, d'abat-jour (figure II.14).

Grâce à la conformation C1 de l'unité glucopyranose, tous les groupes hydroxyles secondaires sont situés sur un des deux bords du godet, tandis que tous les hydroxyles primaires sont sur l'autre bord. En réalité, le godet est un cylindre ou plus exactement un cylindre conique.

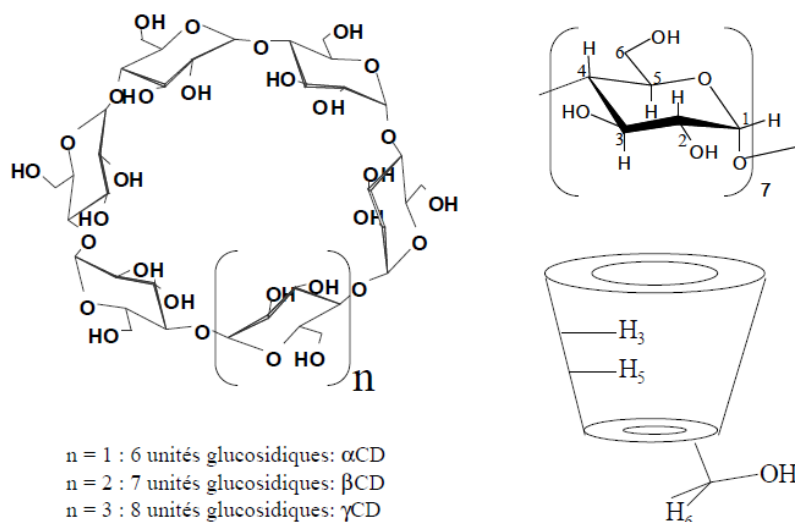


Figure II.14 : Représentation schématique des cyclodextrines.

Leur structure en trois dimensions apparaît sous la forme d'un cône tronqué à l'extérieur du quel se trouvent les groupements hydroxyles. La partie extérieure est donc hautement hydrophile. Les hydroxyles secondaires portés par les carbones C2 et C3 se situent sur le côté le plus large du cône appelé face secondaire tandis que les hydroxyles primaires en C6 se trouvent du côté le plus étroit (face primaire). L'intérieur de la cavité est constitué par les atomes d'hydrogène portés par les carbones C3 et C5 ainsi que par les atomes d'oxygène participant à la liaison glycosidique, ce qui lui confère un caractère apolaire (hydrophobe) [38,39].

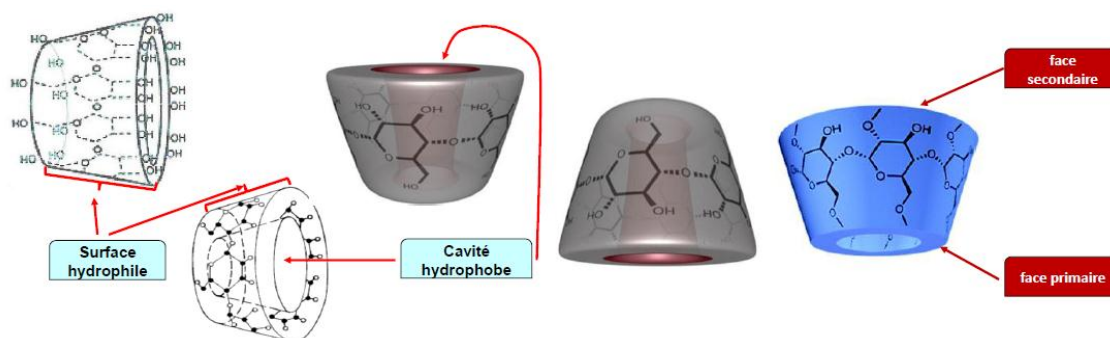


Figure II.15 : Structure en trois dimensions de cyclodextrine.

II.5.3. Production :

Elles sont obtenues par transformation microbologique ou enzymatique de l'amidon. Industriellement, les cyclodextrines sont obtenues par action sur un amidon liquéfié, de l'enzyme Cyclodextrine transglycosylase (CGTases), produite par *Bacillus macerans*, de façon exo cellulaire.

Les principales cyclodextrines ainsi obtenues sont, α-, β- et γ-cyclodextrines, constituées respectivement de 6, 7 et 8 unités glucose.

Après séparation des complexes par filtration, les solvants utilisés pour la formation de ces complexes sont éliminés par distillation ou extraction. Suivent alors plusieurs étapes de purification (traitement sur charbon actif, filtration, cristallisation) au terme desquelles les cyclodextrines sont obtenues avec une pureté généralement supérieure à 99% [40-42].

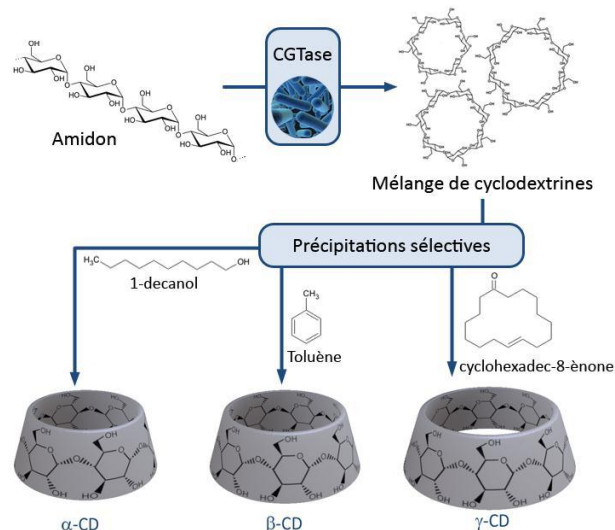


Figure II.16 : Voie de production industrielle des trois cyclodextrines.

II.5.4. Propriétés physico-chimique :

Les principales caractéristiques structurales et physico-chimiques de l'α-, la β- et la γ-cyclodextrines, sont reportées dans le tableau ci-dessous (tableau II.6) :

Tableau II.6 : Caractéristiques physico-chimiques des principales CDs [44].

Propriété	α	β	γ
Nombre d'unités glucopyranose	6	7	8
Formule brute	$C_{36}H_{60}O_{30}$	$C_{42}H_{70}O_{35}$	$C_{48}H_{80}O_{40}$
Masse molaire (g/mol)	972	1135	1297
Diamètre externe (nm)	$1,46 \pm 0,04$	$1,54 \pm 0,04$	$1,75 \pm 0,04$
Hauteur (nm)	$0,79 \pm 0,01$	$0,79 \pm 0,01$	$0,79 \pm 0,01$
Diamètre de la cavité (nm)	0,47 – 0,53	0,60 – 0,65	0,75 – 0,83
Volume de la cavité (nm^3)	0,174	0,262	0,472
Solubilité dans l'eau (g/L à 25°C)	145	18,5	232
pKa à 25°C	12,3	12,2	12,1
Température de fusion (°C)	275	280	275
H donneur	18	21	24
H accepteur	30	35	40
Hydrolyse par les amylases digestives	négligeable	lente	rapide

II.5.5. Formation des complexes d'inclusion : La formation des complexes d'inclusion (Figure II.17) peut se produire aussi bien en solution qu'à l'état solide. Un complexe d'inclusion est la résultante d'une multitude d'interactions mettant en jeu la CD, l'invité et le solvant visant à acquérir l'état thermodynamique le plus stable (**Liu &Guo, 2002**). La formation d'un complexe d'inclusion CD/invité peut être décrit en 5 étapes (**Marques, 2010**).

- 1- Les molécules d'eau sont libérées de la cavité de la CD suite au rapprochement de l'invité de la CD. En conséquence, le degré de liberté des molécules d'eau expulsées augmente du fait de la diminution des interactions et du nombre de liaisons hydrogène avec la cavité.
- 2- L'invité hydrophobe se débarrasse de la couche d'hydratation qui l'enveloppe.
- 3- L'invité pénètre et occupe la cavité de CD formant ainsi un complexe d'inclusion stabilisé par des interactions de Van der Waals, interactions hydrophobes et/ou par des liaisons hydrogène.
- 4- Les molécules d'eau libres se réarrangent et forment des liaisons hydrogène entre elles.
- 5- La structure de l'eau est restaurée autour de l'invité non complexé [**43,45, 46**].

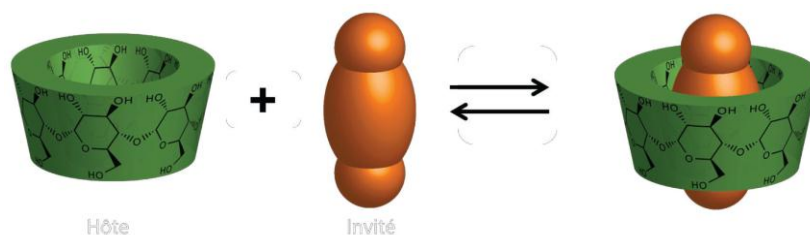


Figure II.17 : Schéma général de la formation d'un complexe d'inclusion entre une molécule hôte de cyclodextrine et une molécule invitée.

II.5.6. Applications :

Grâce à leurs propriétés, les cyclodextrines sont impliquées dans différents domaines tels que les domaines : pharmaceutique, catalytique, environnement et alimentaire [**38 ,39**].

- **Domaine pharmaceutique :**

- Les cyclodextrines sont couramment utilisées comme excipient de formulation dans les médicaments. Elles permettent notamment de transformer des composés liquides en solides (poudres, comprimés) par précipitation des complexes d'inclusion.
- Les cyclodextrines ont également un rôle essentiel à jouer dans la formulation des médicaments utilisés pour traiter le cancer.
- Les cyclodextrines peuvent intervenir, encore, dans le stockage, la protection de dégradation et l'absorption du médicament.

- éliminer ou diminuer l'odeur ou le goût désagréable.
- L'encapsulation dans la cyclodextrine réduit les effets secondaires des principes actifs.
- **Environnement :**
 - solubilisation des contaminants organiques.
 - l'enrichissement et du déplacement des polluants organiques et des métaux lourds du sol, de l'eau et de l'atmosphère.
 - Les cyclodextrines sont également utilisées dans le traitement de l'eau afin d'éliminer les agents contaminant.
 - Les eaux usagées contenant des composés aromatiques inacceptables tels que le phénol, le p-chlorophénol et le benzène, peuvent être débarrassées de ces produits par le traitement avec la β CD.
- **Catalyse :**
 - Elles permettent de contrôler la régiolectivité de certaines réactions tout en améliorant le rendement.
 - Elles jouent le rôle de transporteurs de substrats hydrophobes en phase aqueuse.
 - Elles sont aussi souvent utilisées pour l'élaboration d'enzymes artificielles.
- **Domaine alimentaire :**
 - Elles forment des complexes d'inclusion avec une variété de molécules comprenant des graisses, des arômes et des colorants.
 - la réduction d'odeurs indésirables, comme l'odeur de la triméthylamine des saucisses de poisson ou de composés comme le cholestérol dans le beurre.
 - la préservation et la stabilisation d'arômes, par exemple dans les épices et bonbons.
 - Elles éliminent également le goût amer d'autres édulcorants tels que le stevioside et le rubusoside.
- **Cosmétologie :**

Les cyclodextrines sont encore employées dans les industries cosmétiques et parfumeries. Elles sont utilisées pour diminuer la volatilité des parfums et les relarguer instantanément en se reposant sur le phénomène de relargage contrôlé (controlled release). Les principaux avantages des cyclodextrines dans ce secteur sont la stabilisation, le relargage, la protection et la livraison des arômes
- **Textile :**

Les cyclodextrines greffées sur les textiles ont pour but d'éliminer ou de masquer les odeurs indésirables par exemple la fumée de cigarette et la sueur. Les cyclodextrines sont également utilisées pour renforcer la prise des colorants par le tissu et par suite de réduire la quantité de colorant perdue lors de lavage.

Chapitre III : LES BIOPOLYMERES COMME EXCIPIENTS DE L'INSULINE

Sommaire

III.1. Libération des P.A	
III.2. Types et mécanismes	
III.3. Le diabète	
III.4. L'insuline.....	
III.5. L'insulinothérapie par voie orale.....	

Dans ce chapitre, nous citons les différents types d'encapsulation et les systèmes nanoparticulaires pour la délivrance orale de l'insuline.

III.1. Libération des P.A :

Il existe de nombreuses voies d'administration de principes actifs (PA) : locale (transmucosale), entérale (orale, rectale, sublinguale) et parentérale (injectable). Grâce à sa simplicité et à son confort d'utilisation, la voie orale est la voie d'administration des PAs la plus utilisée : 84% des cinquante médicaments les plus distribués sont administrés par cette voie. Elle présente des avantages tels que la facilité d'emploi, l'absence de douleur à l'administration et surtout la réduction du risque infectieux [47].

III.1.1. Passage du médicament dans l'organisme :

Une fois administrée un médicament suit trois phases : la résorption, la distribution, et l'élimination. Leur étude est nommée pharmacocinétique [48].

a- **Résorption:** La résorption et le passage du médicament de son site d'administration vers la circulation générale.

- Une fraction seulement de la dose administrée atteint la circulation générale, (biodisponibilité, ou disponibilité biologique, sauf en cas d'injection intraveineuse).
- La biodisponibilité doit être assez grande pour que le médicament soit absorbé en quantité suffisante et assez rapidement pour avoir l'efficacité souhaitée.
- Elle dépend des propriétés physicochimiques du médicament (solubilité, vitesse de dissolution du principe actif,etc.)

b- **Distribution :** Après son entrée dans la circulation générale, le médicament se distribue dans tout l'organisme.

- Sa répartition entre les différents tissus est inégale du fait des différences de perméabilité, de volume ou d'irrigation sanguine de ces tissus.

c- **Elimination:**

- L'élimination se fait par excrétion directe (élimination sans transformation du médicament) ou par excrétion des métabolites (produit résultant de la transformation du médicament dans l'organisme) grâce aux divers organes servant à évacuer à l'extérieure de l'organisme des déchets du métabolisme: rein, foie, poumon, intestin, ...etc.

III.2. Types et mécanismes :

1- La libération accélérée :

Elle permet une absorption rapide du principe actif et ainsi un délai d'action réduit [49].

- La libération peut être accélérée en augmentant la vitesse de désagrégation. Les comprimés effervescents, solubles, dispersibles ou orodispersibles en sont de bons exemples.
- La courbe plasmatique est donc décalée vers la gauche, avec une libération plus précoce.
- La libération accélérée permet une absorption sans délai du PA et est utile pour une action pharmacologique rapide. Ces formulations permettent également de faciliter la prise médicamenteuse (s'affranchir de problème de déglutition en gériatrie ou pédiatrie).

2- La libération prolongée :

Signifie que le principe actif est libéré de sa forme galénique sur une période de temps plus ou moins étendue, dans certains cas à vitesse constante [50].

- La libération peut être prolongée en retenant le PA au sein d'un système contrôlant sa vitesse de libération. Le PA peut être inclus dans un excipient insoluble dans les liquides de l'organisme qui forme ainsi une matrice à partir de laquelle le PA sera libéré lentement. La libération du PA de la forme galénique peut être simplement plus lente que la libération immédiate ou elle peut être contrôlée, programmée, ou soutenue.
- Le profil de libération présente la forme d'une courbe croissante avec une vitesse diminuant au cours de la libération avec un maximum de PA libéré égal à celui obtenu au cours d'une libération immédiate.
- Le profil de libération contrôlée correspondrait au cas du profil idéal recherché (avec une vitesse de libération qui compenserait l'élimination) et présente les avantages suivants:
 - la réduction des prises journalières,
 - l'accroissement du confort du malade,
 - l'amélioration de l'observance du traitement,
 - la diminution des effets secondaires indésirables par suppression des pics plasmatiques.

3- La libération retardée :

Signifie que le principe actif est libéré de sa forme galénique à un moment ou un lieu différent par rapport à une forme conventionnelle, par exemple dans l'intestin au lieu de l'estomac [50].

- La libération du PA peut être retardée dans le temps ou l'espace par rapport à la libération immédiate. Ces formulations sont appelées « formes retard ». Le profil plasmatique conventionnel est déplacé vers la droite.
- Ces « formes retard » permettent de protéger le PA de certains paramètres du milieu environnant tels que le pH ou les enzymes du haut tractus gastro-intestinal ou de protéger les muqueuses intestinales du PA.
- Elles peuvent également différer la libération pour réduire le nombre de prise médicamenteuse hebdomadaire ou d'augmenter la concentration du PA dans la seconde partie du tube digestif.

4- La libération séquentielle :

- La libération du PA peut être séquentielle ou répétée. Le profil plasmatique présente plusieurs courbes de concentration plasmatique conventionnelle qui se superposent le plus souvent pour obtenir un effet prolongé.
- Les systèmes à libération séquentielle ou systèmes complexes comprennent les comprimés multi-couches et les comprimés matriciels et réservoirs, (Les comprimés multi-couches sont des comprimés comprenant plusieurs phases de désagrégation ou dissolution du PA, Le système complexe matriciel ou réservoir représente un comprimé contenant des mini granules enrobés par exemple).
- Ces formulations permettent de maintenir des concentrations plasmatiques à l'intérieur de la marge thérapeutique en libérant de manière séquentielle une quantité déterminée de PA.

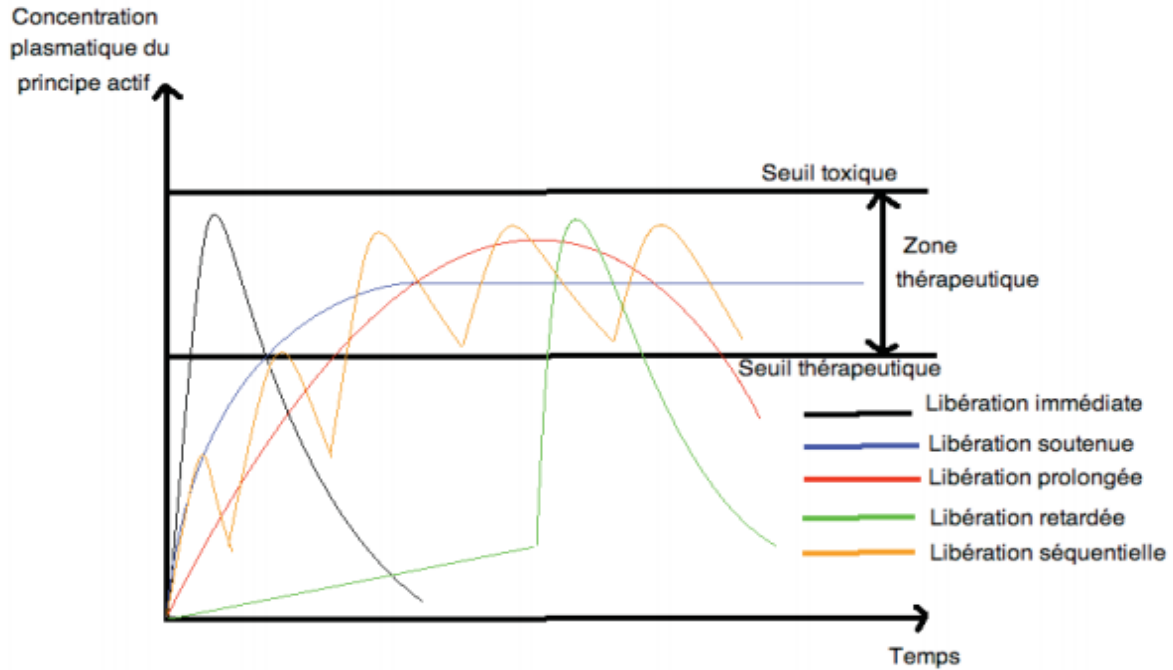


Figure III.1 : Représentation des différents profils de libération [47].

III.3. Le Diabète :

1- Définition :

D'après la définition de l'OMS, le diabète est une maladie chronique qui apparaît lorsque le pancréas ne produit pas suffisamment d'insuline ou que l'organisme n'utilise pas correctement l'insuline produite. Il est caractérisé par un taux de glucose élevé dans le sang ou encore appelé hyperglycémie. Une glycémie à jeun supérieure à 1,26 g/L, à deux reprises ou une glycémie supérieure à 2g/L, à n'importe quel moment de la journée est suffisante pour affirmer le diagnostic [4,51].

2- Types :

On distingue plusieurs types de diabète diabète de type I, le diabète de type II, le diabète gestationnel [52].

- **Le diabète de type I :**

C'est le diabète dit insulino-dépendant. Il est lié à une disparition sévère ou totale de l'insulino-sécrétion endogène par les cellules β des ilots de Langerhans du pancréas. Cette forme touche généralement les sujets jeunes mais peut survenir à tout âge. Elle se caractérise par des signes cliniques très marqués au début.

- **Le diabète de type II :**

C'est le diabète dit non insulino-dépendant. Il se caractérise par une insulino-résistance. Afin de compenser cette insulino-résistance, l'organisme réagit en augmentant dans un

premier temps la sécrétion d'insuline. Dans un deuxième temps, il y aura "épuisement" des cellules β des îlots de Langerhans avec diminution de la sécrétion d'insuline.

- **Le diabète gestationnel :**

Il se caractérise par une intolérance au glucose plus ou moins sévère, c'est à dire une difficulté à normaliser la glycémie post prandiale pendant la grossesse. Il peut se normaliser en fin de grossesse ou être le révélateur d'un diabète asymptomatique déjà existant avant la grossesse.

III.4. Insuline :

1- Définition :

L'insuline est une hormone impliquée dans la régulation de la glycémie. Elle est synthétisée et sécrétée par les cellules β des îlots de Langerhans au niveau du pancréas [52].

2- Structure :

Est un polypeptide composé de 51 acides aminés reliés entre eux par deux ponts disulfures stables au niveau des cystéines, A (21 acides aminés) et B (30 acides aminés). Elle possède une masse moléculaire de 5800 Da et se présente spatialement sous la forme d'un hexamère composé de trois dimères situés autour d'un axe ternaire passant par trois atomes de zinc [4].

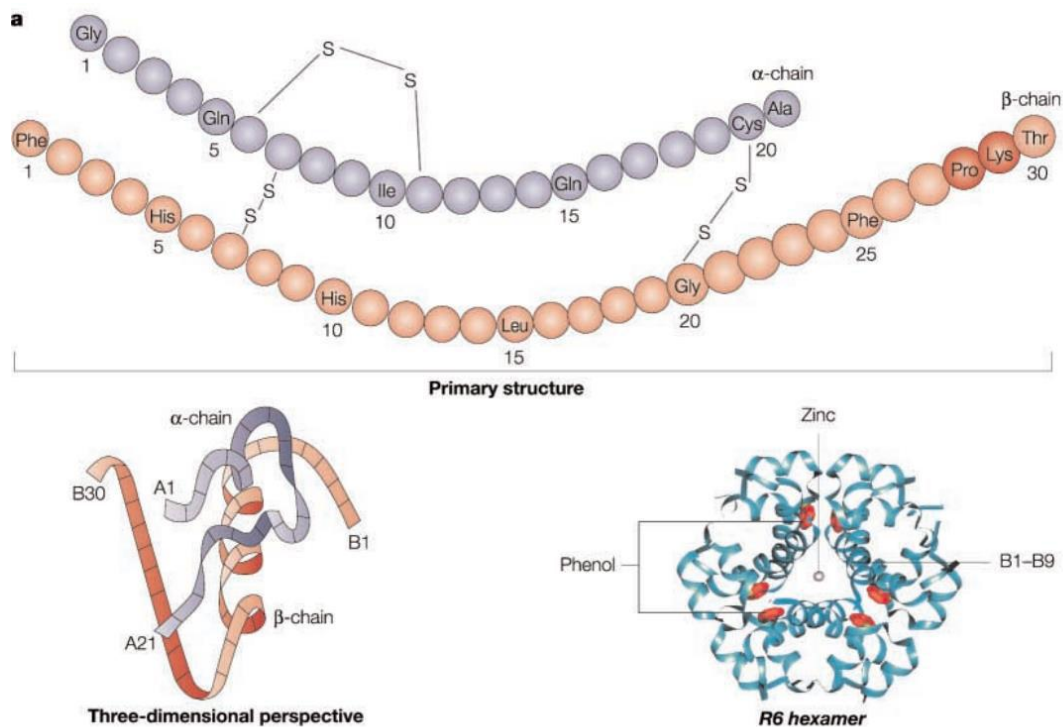


Figure III.2 : Structure primaire et configuration spatiale de la molécule d'insuline.

3- Propriétés physico-chimiques :

- Est dénaturée par l'acidité gastrique, ce qui rend l'administration par voie orale impossible; par conséquent elle est administrée par voie sous-cutanée le plus souvent ou par voie intraveineuse en cas d'urgence.
- La présence de ponts disulfures entraîne une sensibilité à la chaleur et aux milieux réducteurs.
- Les solutés d'insuline sont acides en solution aqueuses et on un pH Iso électrique de 5,5 (solubilité minimale). Une solubilité optimale est obtenue à un pH plus acide et le pH habituel des solutés d'insuline est de 3 à 3,5.
- se conserve en solution à l'abri de la lumière, entre 2°C et 8°C [51].

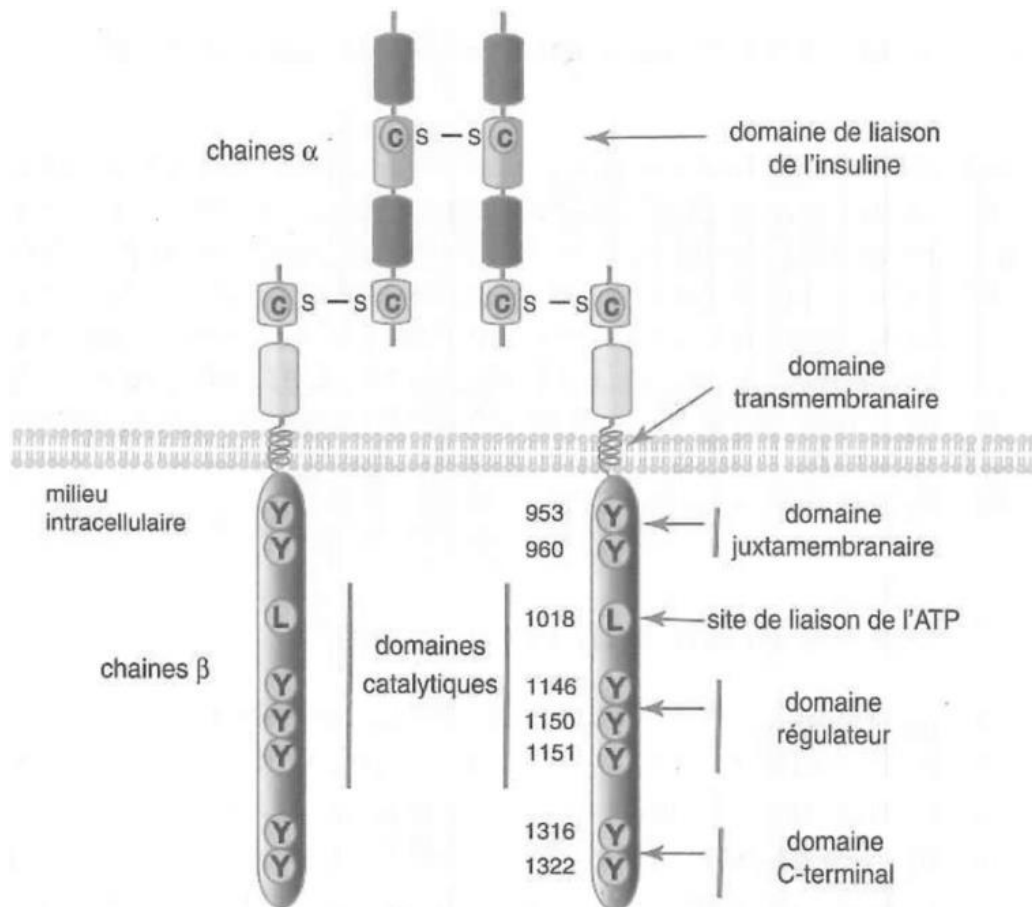


Figure III.3 : Récepteur de l'insuline [4].

4- Les modes d'administration de l'insuline :

- **Les stylos à insuline :** Souvent de format et d'apparence semblable à un crayon feutre, les stylos-injecteurs d'insuline sont munis d'une cartouche contenant l'insuline et permettent une injection en toute autonomie pour le patient diabétique afin de délivrer l'insuline par voie sous-cutanée.



Figure III.4 : Stylos à insuline à cartouche ou jetable.

L'avantage de ces stylos-injecteurs :

- faciles à transporter, discrets et pratiques.
- ils permettent un dosage précis ainsi qu'un contrôle de la profondeur d'injection afin d'éviter les injections intramusculaires.

En revanche, les injections restent douloureuses et ne permettent pas forcément de réaliser tous les mélanges possibles d'insuline.

- **Les pompes à insuline :** Il existe deux grandes catégories de pompe actuellement :
 - La pompe externe a pour principe de délivrer en continu de petites quantités d'insuline rapide tout au long de la journée afin d'être au plus proche de ce qui se passe physiologiquement.
 - La pompe implantable qui infuse l'insuline par voie intrapéritonéale qui permet une absorption rapide et régulière de l'insuline. Dans les deux cas, l'ensemble complet de perfusion (réservoir, tubulure, cathéter ou pod) doit être changé tous les 2 ou 3 jours.

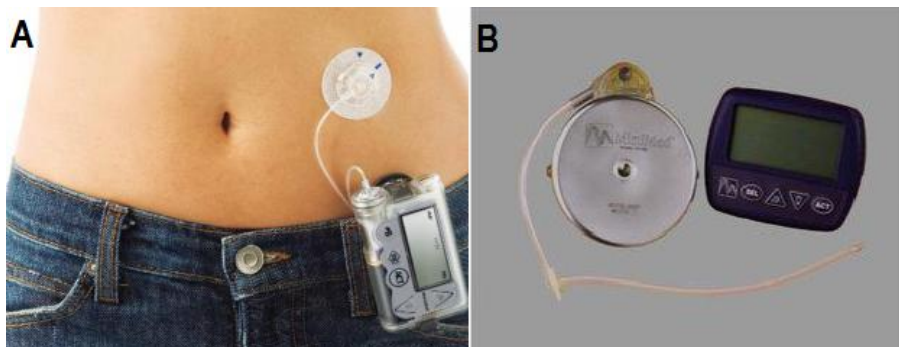


Figure III.5 : (A) Pompe à insuline portable, (B) Pompe à insuline implantable.

- **Le pancréas artificiel :** Ce dispositif est composé d'une part d'un capteur sous-cutané donnant la glycémie toutes les cinq minutes ainsi que d'une pompe perfusant de l'insuline via un cathéter par voie sous-cutanée. Il ne permet également pas un contrôle parfait des hypoglycémies sévères. De plus, ce dispositif n'est pas adressé à

tous les patients diabétiques car déconseillé aux patients ayant besoin de moins de 8 unités par jour et uniquement chez l'adulte.



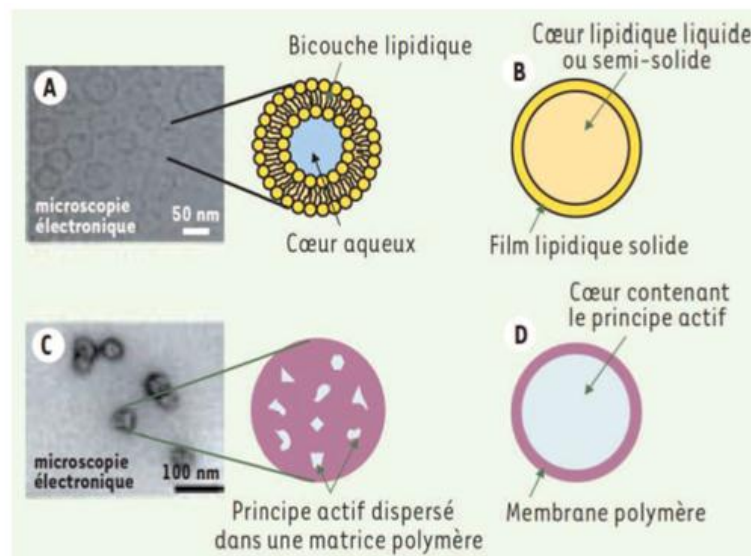
Figure III.6 : Système MiniMed® 670G.

-Malgré les progrès réalisés dans l'insulinothérapie, environ 70 % des patients diabétiques restent mal contrôlés et le taux d'adhésion serait seulement de 63 % chez le diabétique de type 2. Dans cette optique, l'insuline est donc un candidat de choix pour un changement de voie d'administration [4, 53, 54].

III.5. L'insulinothérapie par voie orale :

1- Les différentes techniques d'encapsulation :

L'encapsulation est considérée comme la technique la plus adaptée à l'administration de principes actifs protéiques par voie orale, elle permet de pallier à la fois les contraintes physico-chimiques et de conserver l'activité biologique du principe actif lors du procédé d'encapsulation [56,57].



CHAPITRE III : LES BIOPOLYMERES COMME EXCIPIENTS DE L'INSULINE

Figure III.7 : Schématisation des différents vecteurs pour la délivrance d'insuline par voie orale (A : Liposomes, B : Nanocapsules lipidiques, C : Nanosphères de polymère, D : Nanocapsules de polymère).

Le tableau ci-dessous présente les techniques d'encapsulation, leurs avantages et inconvénients.

Tableau III.1 : Comparaison des différentes techniques d'encapsulation.

Technique	Avantages	Inconvénients
Gélation ionotrope	- formulation douce pour les protéines : pas de solvant organique, milieu aqueux, température faible, - technique simple et rapide.	- difficulté de contrôle de la cinétique de libération
Double émulsion	- bon contrôle de la cinétique de libération - possibilité d'encapsuler de petites molécules	- efficacité d'encapsulation limitée - utilisation de solvant organique - phénomène de burst-release
Séparation de phase	- encapsulation de protéines possible - bon contrôle de la taille des particules	- fabrication industrielle limitée - récupération des particules difficile
Coacervation complexe	- conditions douces : pas de solvant organique, température ambiante	- gamme de pH limitée - si utilisation de réticulant → toxicité

2- Pourquoi ?

L'insuline est la seule hormone hypoglycémisante du corps, administrée de façon exogène dans le traitement du diabète par voie injectable. Cette voie d'administration lui confère de nombreux désavantages comme la douleur, la gêne de l'injection mais également des complications sévères (hypoglycémies et hyperglycémies) dues à une administration non physiologique.

La voie orale a l'avantage d'être facilement accessible, d'utilisation simple, rapide, discrète et respectant un premier passage hépatique qui permettrait d'assurer un bon équilibre glycémique.

Le projet « Insuline Orale » a pour but la mise au point d'un système d'administration orale fiable, non toxique et reproductible au cours du temps [4].

3- Barrières physico-chimiques de la voie orale :

- De la traversée gastrique où elle va être confrontée à un système destiné à prédigérer les aliments, grâce notamment à un PH très acide et des enzymes protéolytiques, système qui aura vite fait de rendre totalement inactive l'insuline ;
- Du cheminement dans le duodénum, avec cette fois-ci un PH neutre, voire légèrement basique, et d'autres enzymes protéolytiques, environnement tout aussi néfaste pour la molécule ;
- De la traversée de la barrière intestinale dont l'épithélium permet le passage des produits de la digestion mais s'oppose à celui des antigènes, de certains micro-organismes. Cette sélectivité de passage n'est pas favorable à l'insuline qui, du fait de son poids moléculaire, est arrêtée par la barrière épithéliale ;
- De la présence sur cette muqueuse intestinale d'un mucus ayant un rôle protecteur, mucus qui tend à immobiliser l'insuline.



Figure III.8 : Les principaux obstacles à l'administration orale d'insuline.

Pour franchir ces obstacles, il faut développer une formulation insulinique qui soit gastrorésistante et stable en conditions intestinales, qui permette le passage de l'insuline au travers de la barrière intestinale pour atteindre le sang où elle devra éviter de déclencher des réactions immunitaires, notamment en libérant rapidement l'insuline dans sa structure

chimique naturelle, sans que les résidus n'aient d'effets toxiques par eux-mêmes, sans oublier une bonne biodisponibilité évitant une surconsommation d'insuline et une reproductibilité de l'effet hypoglycémiant. Un vrai challenge pour les chercheurs [55].

4- Les méthodes permettant de surmonter les barrières physico-chimiques :

Une étude propose une nouvelle formulation galénique [51, 55] :

- Des gélules gastro-résistantes qui assurent une protection chimique du principe actif qui va être libéré totalement au niveau du site d'absorption,
- Une double encapsulation de l'insuline qui est formée tout d'abord par des nanoparticules sous forme de lipides ou de polymères naturels (polysaccharides : chitosan, cyclodextrine, acide hyaluronique) ou de polymères synthétique (cyanoacrylates) ; puis ces nanoparticules sont enveloppées dans une gélule gastro-résistantes. Ce système permet aux nanoparticules d'être protégées dans l'estomac puis d'arriver dans l'intestin où elles traversent leur paroi pour libérer l'insuline dans le sang.

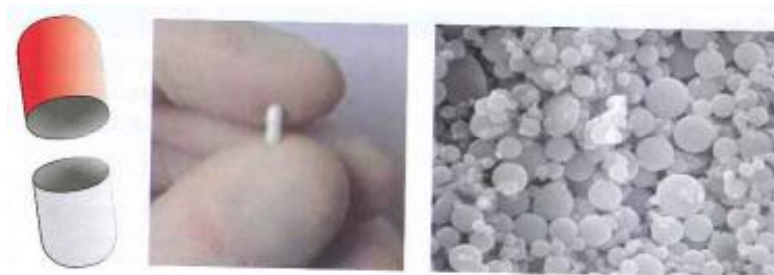


Figure III.9 : vues à l'œil nue des gélules gastro résistantes des nanoparticules d'insuline utilisées dans le système de la double encapsulation.

5- Les systèmes nanoparticulaires pour la délivrance orale de l'insuline :

Les matériaux utilisés peuvent être des polymères synthétiques comme polyesters, seuls ou associés à d'autres polymères sont utilisés : acide poly(lactique) (PLA), copolymère d'acide lactique et glycolique (PLGA). Des systèmes composés de polymères naturels ont également été développés : nanoparticules à base de chitosane, d'alginate ou d'une combinaison des deux [58].

- **Nanoparticules d'acide polylactique (PLA) et de copolymère d'acide lactique et glycolique (PLGA) :**

Des chercheurs ont préparé des nanoparticules à base de PLA et de Pluronic (PLA-F127-PLA) et les ont administrées à des souris rendues diabétiques par administration d'alloxane. Ces formulations ont permis une diminution de la glycémie de 18,5 à 5,3mmol/L en 4h30. L'effet a été prolongé pendant au moins

23 h après l'administration orale d'une dose de 50 UI/kg. L'augmentation à une dose de 100 UI/kg n'a pas démontré d'effet supérieur sur la glycémie (figure III.9).

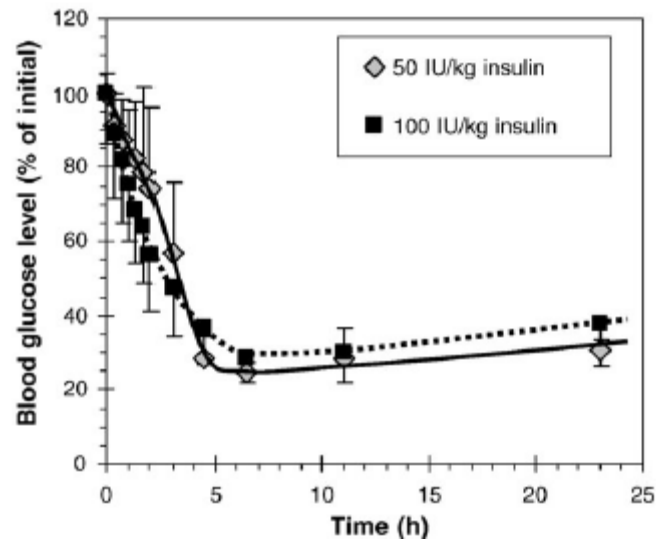


Figure III.10 : Variation de la glycémie en fonction du temps après administration orale à des souris diabétiques de particules de PLA-F129-PLA chargées en insuline à la posologie de 50 et 100 UI /kg. Résultats exprimés en moyenne \pm écart-type, n=5 par groupe [59].

Plusieurs équipes ont testé des particules de PLGA. Les particules obtenues ont été administrées à des rats diabétiques et ont démontré leur capacité à réduire la glycémie pendant un temps prolongé, démontrant une libération progressive de l'insuline des nanoparticules.

- **Nanoparticules de chitosane :**

Compte tenu de ses capacités à faciliter le passage des peptides et des protéines à travers les cellules épithéliales par ouverture des jonctions serrées, le chitosane a été proposé pour la fabrication de nanoparticules d'insuline. Il a été utilisé comme unique polymère, comme copolymère ou encore comme matériau de greffage de particules polymériques. Des chercheurs ont préparé des particules de chitosane à deux pH différents : 5,3 et 6,1. Les particules préparées à pH 5,3 ont montré une baisse légère et prolongée du glucose sanguin chez le rat diabétique de 10 à 24 h. Celles préparées à pH 6,1 permettent une diminution plus rapide (dans les 2 h) de la glycémie mais une efficacité moindre.

Des nanoparticules à base de chitosane et d'acide poly(gammaglutamique) ont permis une diminution de la glycémie dose-dépendante de rats diabétiques entre 2 et 10 h. Le chitosane a également été associé à des dérivés de méthacrylate pour

former des nanoparticules. Ces particules ont diminué le glucose sanguin de rats sains 6 à 10 h après administration orale.

- **Nanoparticules d'alginate :**

L'alginate a été utilisé initialement pour l'encapsulation de cellules, en particulier pour transplanter des cellules β des îlots de Langerhans. Elle a servi plus récemment en association avec du dextran pour préparer des nanoparticules recouvertes de chitosane-PEG-albumine. Après administration orale de nanoparticules aux doses de 50 et 100 UI/kg, une diminution importante de la glycémie des rats diabétiques a été observée à partir de 4 h et jusqu'à 48 h avec un maximum à 14 h (-75 %). Les biodisponibilités de ces formulations sont respectivement de 21 et 10 %. La présence de PEG et d'albumine en surface des particules d'alginate a permis d'augmenter leur efficacité par rapport aux mêmes particules recouvertes simplement de chitosane.

- **Nanoparticules de dextran couplé à la vitamine B12 :**

La vitamine B12 a été utilisée comme ligand spécifique sur des nanoparticules de dextran afin d'augmenter la translocation de celles-ci à travers la barrière intestinale. Une diminution importante (70-75 %) de la glycémie a pu être observée en 5 h et les valeurs de glycémie sont revenues à la normale en 8-10 h. Une deuxième libération d'insuline a permis de diminuer la glycémie jusqu'à 54 h après l'administration orale de ces particules à des rats diabétiques.

Le tableau III.2 résume les études d'administration orale de nanoparticules d'insuline, de natures différentes et à divers dosages, effectuées chez l'animal et présente les résultats observés sur la glycémie.

Tableau III.2 : Administration orale de nanoparticules d'insuline [60].

Polymères	Modèle animal	Dose	Observations
PLGA	Rats diabétiques		Réduction prolongée de la glycémie.
PLGA-chitosan	Rats diabétiques		Hypoglycémie prolongée de 14 à 16 h.
Chitosane	Rats diabétiques	21 UI/kg	Hypoglycémie prolongée plus de 15 h.
Chitosane	Rats diabétiques	50 et 100 UI/kg	Diminution marquée et prolongée de la glycémie de 2 à 24 h.
Alginate dextran recouvert de chitosan	Rats diabétiques	50 et 100 UI/kg	Diminution de 40 % de la glycémie prolongée après 18 h.
Alginate dextran Recouvert d'un Complexe albumine chitosan-PEG	Rats diabétiques	50 et 100 UI/kg	Diminution de la glycémie jusqu'à 48 h avec maximum à 14 h (-75 %).

6- L'insuline orale 338 (I338) :

L'insuline orale 338 Est un analogue de l'insuline de longue durée d'action dont la formulation associée à du caprate de sodium qui augmente l'absorption permet une biodisponibilité par voie orale et donc une administration sous forme de comprimé. Cette insuline par voie orale a été comparée à de la glargine sous-cutanée en termes d'efficacité et de sécurité chez des patients diabétiques de type 2.

L'insuline 338 peut améliorer le contrôle glycémique chez des patients diabétiques de type 2 naïfs de traitement par insuline, sans différence en comparaison avec l'insuline glargine, une insuline largement utilisée par voie sous-cutanée. Le développement de ce projet d'insuline orale a malheureusement été interrompu du fait que les doses d'insuline 338 étaient élevées et que la production des quantités nécessaires d'insuline 338 pour une utilisation publique n'a pas été considérée comme

viable d'un point de vue commercial. L'amélioration des technologies pour poursuivre le développement de ce produit est en cours [61].

Conclusion générale

Nous nous sommes intéressés dans cette mémoire principalement, à l'étude de la possibilité d'administration de l'insuline par voie orale.

L'administration orale d'insuline résulte en une biodisponibilité très faible due à sa mauvaise absorption et à sa dégradation dans le TGI. C'est pourquoi un certain nombre de techniques ont été développées afin d'augmenter cette biodisponibilité par voie orale. Parmi elles, l'association de la protéine à un vecteur polymère tel que des nanoparticules (nanosphères ou nanocapsules) de diamètre inférieur au micromètre est d'un avenir prometteur. Après administration orale à des animaux diabétiques, elles ont démontré leur capacité à diminuer la glycémie. Leur durée, ainsi que leur intensité d'action dépendent des propriétés physico-chimiques du polymère utilisé dans leur préparation. La composition des nanoparticules semble affecter également la taille des particules, le taux d'encapsulation de l'insuline mais aussi leur profil de libération. La nano encapsulation a permis de protéger l'insuline d'une dégradation dans le TGI. En augmentant les propriétés d'adhésion, il a été possible d'augmenter le temps de contact de l'insuline avec la muqueuse intestinale, permettant ainsi une absorption prolongée du principe actif.

Références bibliographiques

- [1] **D.Rutot, P.Dubois**, «Les (bio)polymères biodégradables : l'enjeu de demain ?», Université de Mons-Hainaut, juin 2004.
- [2] **S.Nicoli, P.Colombo**, «Libération contrôlée des médicaments : voies et formes utilisées», Université de Parma Italie, 20/02/2008.
- [3] **B.C.Ciobanu**, «De nouveaux biomatériaux polymères complexes pour la modélisation de la cinétique de libération de médicaments», Thèse de doctorat, Université de Pau et des Pays de l'Adour, Roumanie, 25 Septembre 2013.
- [4] **E.Czuba**, «Développement de nouveaux systèmes nanoparticulaires pour l'administration de bio-médicaments médicaments par voie orale», Thèse doctorat, Université de Strasbourg, 28/09/2018.
- [5] **D. William. Jr.Callister**, science et génie des matériaux, John Wiley et Sons, Inc (2007).
- [6] **I.Teraoka**, «Polymer Solutions, An introduction to physical properties», Ed. Polytechnic University Brooklyn, New York, (2002).
- [7] **S. Jouenne**, Thèse de Doctorat ; option chimie et physicochimie des polymères; Université Pierre et Marie Curie, (2005).
- [8] **G.Mustapha**, Cours de l'élément de module « MATERIAUX », Université Sidi Mohamed Ben Abdellah, Ecole Supérieure de Technologie – Fès, Département de Génie des Procédés.
- [9] **En ligne** : <http://dspace.univ-biskra.dz:8080/jspui/bitstream/123456789/4326/3/chapitre%20%2001.pdf> , consulter le (10/4/2022).
- [10] **N. Zerdoumi** ; «Elaboration de composites à base de PEBD: Etude des effets du taux de charges et des interactions à l'interface», mémoire de master, Université Ferhat Abbas, Setif Algérie(2015).
- [11] **H. Bewa (2009)**.
- [12] **En ligne** : <https://www.pinterest.fr/pin/735283076632207552/> , consulté le (10/4/2022).
- [13] **H.N. Rabetafika, M. Paquot and P. Dubois**, Les polymères issus du végétal : matériaux à propriétés spécifiques pour des applications ciblées en industrie plastique. Biotechnol. Agron. Soc. Environ. 2006, 10, 185 – 196.
www.bib.fsagx.ac.be/library/base/text/v10n3/185.pdf
- [14] **S. Tremblay, D. Mantovani** « Les fils de suture : de fil en aiguille», Le

Médecin du Québec, octobre 2003, volume 38, numéro 10, 105-108.

[15] **Les biomatériaux** – Agrice 2002, 18-19. Disponible sur : <http://www.ademe.fr/htdocs/publications/rapportactivite/agrice02/pdf/biomateriaux.pdf> , consulté le (13/04/2022).

[16] **Ademe** (Agence de l'Environnement et de la Maîtrise de l'Energie) (Page consultée en 17/04/2018), [En ligne].www.ademe.fr

[17] **Tolaimate et al.** 2000-2003: «Contribution to the preparation of chitins and chitosans with controlled physico-chemical properties»

[18] **G.Crini, P.Marie Badot, É. Guibal**, « Chitine et chitosane: du biopolymère à l'application », presses universitaires de Franche-Comté ,2009.

[19] **En ligne** : Bibliomer <http://www.bibliomer.com/> , consultée le (18/04/2022)

[20] **J.Desbrières** professeur à l'université de Grenoble I*, Chitine et chitosane.

[21] **F. Rauch, M .Dornish** «Chitosan in: An introduction to biomaterials», 2006, Guelcher SA, Hollinger JO, eds. CRC press 14:249.

[22] **G .Crini, P.M. Badot, N. Morin-Crini**, Traitement des eaux par du chitosane : intérêts, méthodes et perspectives, re126, 2, (2009).

[23] **En ligne** : <http://www.halalexpertise.be/gelatine.html>, consultée le (20/04/2022)

[24] **En ligne** : <https://www.gelatine.org/>, consultée le (20/04/2022)

[25] **Gelatine Manufacturers of Europe (GME)**, disponible sur : <https://stringfixer.com/fr/Gelatin>

[26] **F.Portier**, « Biomatériaux collagène/gélatine Des phases cristal-liquides aux matériaux hybrides», Thèse de doctorat de Physique et Chimie des Matériaux, Université Pierre et Marie Curie, 18 Octobre 2016.

[27] **Mme B.Sihem**, «Etudes spectrale et microscopique du systeme gelatine/carboxymethylcellulose sodique en absence et en presence de NaCl, CaCl₂ et du glucose dans le domaine alimentaire», Thèse de doctorat en Génie des polymères, Université Ferhat Abbas Setif-1, 21 /05/ 2015.

[28] **K.Rbii**, «Formation d'agrégats de hauts poids moléculaires dans la gélatine et comportement en solution aqueuse», Thèse de Doctorat de l'université de Toulouse, 2010.

[29] **N.Benbettaieb**,«Influence de traitements de réticulation sans solvant sur les propriétés de films à base de gélatine et chitosan encapsulant ou non des antioxydants naturels : caractérisations physico-chimiques et application», Thèse de doctorat en Sciences de l'alimentation, université de Bourgogne et de la Faculté des Sciences de Bizerte de l'université de Carthage , le 11 juin 2015.

- [30] **N.Mokrani**, «preparation et etude du comportement de membranes biopolymeres alginate de sodium/chitosane», Mémoire de Magister en Chimie physique des polymères Université M'hamed Bougara-Boumerdes, 2012/2013.
- [31] **H. Mjahed**, Caractérisation physico-chimique des films multicouches de polyélectrolytes à base de polysaccharides en vue d'applications dans le domaine des biomatériaux, thèse de l'Université Louis Pasteur, Strasbourg, 2009.
- [32] **M. lezehari**, «Preparation et caracterisation de supports adsorbants a bas d'argiles pontees et d'alginate application a l'adsorption de composes organiques et metaux lourds», these de doctorat en chimie industrielle, Universite Saad Dahlab de blida, Décembre 2011.
- [33] **F. Hamimed**, «Élaboration de billes a base d'alginate. Étude rheologique et de comportement», Thèse de Doctorat , en Génie des Procédés, Option : Chimie et Physique des Polymères, Université M'hamed Bougarra – Boumerdes, 2015/ 2016.
- [34] **S. Peretz, et O. Cinteza**. «Removal of some nitrophenol contaminants using alginate gel beads». Colloids and Surfaces A: Physicochemical and Engineering Aspects. 2008, 319(1-3): 165-172.
- [35] **A.Faïza**, «Synthèse et caractérisation de biopolymères Application au piégeage de colorants», Mémoire de Magister en Chimie des Matériaux, Université D'Oran Es-Sénia, 2010/2011
- [36] **P. Vauchel**, (2007). Optimisation de procédés innovants pour l'obtention des Phycocolloïdes, thèse de doctorat de l'université de Nantes, centre Ifremer, Nantes, pp. 32.
- [37] **H. Jeulin**, «impact virologique et pharmacologique de la complexation de la ribavirine aux cyclodextrines sur un modèle animal d'encephalite rougeoleuse.», Université Henri Poincaré, 17 Décembre 2008.
- [38] **B. Youssef**, «Etude par RMN des complexes d'inclusion avec des cyclodextrines natives et polymérisées», Université des Sciences et Technologies de Lille 1, Il juillet 2005.
- [39] **A.Benslama**. Cyclodextrines, Université Mohamed Khider-Biskra, 2015/2016.
- [40] **F. Moretti**, «Synthèses de nouveaux Podants et Coilants Bipyridines- α -Cyclodextrine et Caractérisation de leurs Complexes Métallo-Supramoléculaires», Université de Lorraine le 13/01/2016.
- [41] **J. Szejtli**, "Cyclodextrin Technology" in Topics in Inclusion Science, 1988, J.E.D Davies, Kluwer, Dordrecht.
- [42] **B.Toth**, Wacker World Wide Corporate Magazine 3.5, 2005, 28-33.
- [43] **M. Kfoury**, «Préparation, caractérisation physicochimique et évaluation des propriétés biologiques de complexes d'inclusion à base de cyclodextrines : applications à des principes actifs de type phénylpropanoïdes.», En co-tutelle entre L'université du Littoral – côte d'opale et L'université Libanaise, 6 Novembre 2015.

[44] **Kurkov&loftsson, 2013; Loftsson&Brewtser, 2010; Loftsson&Brewtser, 2011; Stella & He, 2008**

[45] **L.Liu, Q.X. Guo**, The driving forces in the inclusion complexation of cyclodextrins.J. Inclusion Phenom. 42(1-2), 1–14, 2002.

[46] **Marques, H.M.C.** 2010.A review on cyclodextrin encapsulation of essential oils and volatiles.Flav. Frag.J. 25(5), 313–326.

[47] **D.Bérengère** «La libération modifiée de principes actifs, développement de deux approches», these de doctorat en « Pharmacie en sciences physico-chimiques et Ingénierie appliquée à la santé », Université de Lille 2, 19 Janvier 2015.

[48] **N.Akouche** ,«Influence des Conditions Opératoires sur le Rendement d'Extraction du Chitosane. Application pour la Libération d'un Principe Actif», Mémoire de master en Génie des Procédés , 2014.

[49] **D.Darnis**, «Les médicaments à libération modifiée», Le Moniteur des Pharmacies n° 3119, 12/03/2016.

[50] **M. Roseline Ing, L. ZoéKaestli, Dr N. Vogt**, «formes galéniques spéciales», Bulletin d'information du CAPP(Contact Avis Pharmacologique et Pharmaceutique) N°36, Septembre 2005.

[51] **A. Bitil**, «Les insulines, médicaments actuels et évolution dans la prise en charge du diabète insulino dépendant», Université de Rouen, 2015.

[52] **A. Lelong**, «traitement du diabete de type ii par bydureon», Université de Picardie Jules Verne, 12 avril 2016.

[53] **En ligne** : Diabète Québec, www.diabete.qc.ca, consultée le (15/05/2022).

[54] **M. Diop**, «Formulation, développement et validation de systèmes particuliers d'insuline en vue de leur administration par voie orale», Université de Strasbourg, 18 décembre 2015.

[55] **Centre européen d'étude du Diabète**, «L'insuline orale», juillet-août 2013.

[56] **A. Callet**, «Administration orale d'insuline par double encapsulation : développement d'un système nanoparticulaire par coacervation complexe insuline / chitosane», thèse de doctorat en chimie physique, Université de Strasbourg, 30 Septembre 2010.

[57] **P. Guhmann**, «Délivrance orale d'insuline par double encapsulation : développement et évaluation de l'efficacité et de la sécurité des systèmes entériques et nanoparticulaires», Thèse de doctorat en Science de la Vie et de la Santé, Université de Strasbourg, 20/09/2013.

[58] **M.SOCHA**, «Apport des nanotechnologies dans le domaine des peptides et des protéines : Application à l'absorption par voie orale et à la furtivité», These de doctorat, Université de Henri Poincaré – Nancy I, 15 octobre 2008.

[59] X.Y.Xiong, Li, Y.P., Li, Z.L., Zhou, C.L., Tam, K.C., Liu, Z.Y., and Xie, G.X., Vesicles from Pluronic/poly(lactic acid) block copolymers as new carriers for oral insulin delivery. *J Control Release*, 2007. 120(1-2): p. 11-7.

[60] C. Damgé, C.P. Reis, and P. Maincent , Nanoparticle strategies for the oral delivery of insulin. *Expert Opin Drug Deliv*, 2008.5(1): p. 45-68.

[61] Diabétologie, Une insuline orale en comprimés passe avec succès un essai comparatif mais échoue sur les conditions de production, disponible : www.egora.fr , consultée le (02/06/2022).

ملخص

البوليميرات الحيوية هي مواد تستخدم على نطاق واسع في حياتنا اليومية، وهي موجودة في مجالات الزراعة و الصناعة و خاصة الطب في هذا العمل، نقترح دراسة دور البوليميرات الحيوية مثل الشيتوزان، و السيكلوديسترين في تغليف و إطلاق المادة الفعالة في الجسم و إمكانية تغليف الأنسولين لجعل إدارته عن طريق الفم ممكنا.

الكلمات المفتاحية : البوليميرات الحيوية، الشيتوزان، السيكلوديسترين، تغليف، المادة الفعالة، الأنسولين.

Résumé

Les biopolymères sont des matériaux très utilisés dans notre vie courante, ils se retrouvent dans les domaines d'agriculture, industrielles, et surtout médical. Dans le cadre de ce mémoire, nous nous proposons d'étudier le rôle des biopolymères comme le chitosane, la cyclodextrine, dans l'encapsulation et la libération des principes actifs dans l'organisme et la possibilité d'encapsuler l'insuline pour rendre son administration par voie orale possible.

Mots clés : Les biopolymères, Chitosane, cyclodextrine, encapsulation, libération des principes actifs, insuline.

Abstract

Biopolymers are materials widely used in our daily lives, they are found in the fields of agriculture, industry, and especially medicine. In this work, we propose to study the role of biopolymers such as chitosan, cyclodextrin, in the encapsulation and release of active substance in the body and the possibility of encapsulating insulin to make its administration orally possible.

Key words: Biopolymers, Chitosan, cyclodextrin, encapsulation, active substance, insulin.

