

Films polymères à base d'acide hyaluronique pour applications biomédicales : étude de caractérisation et axes de développement

Alexandra Pavel (Burlacu)

Faculté de Médecine et Pharmacie,
Centre de recherche médico-pharmaceutique

Université Dunarea de Jos
Galati, Roumanie

<https://orcid.org/0000-0002-5271-4406>

Ancuta Dinu (Iacob)

Faculté de Médecine et Pharmacie,
Centre de recherche médico-pharmaceutique

Université Dunarea de Jos
Galati, Roumanie

<https://orcid.org/0000-0002-6291-1008>

Alina Mihaela Elisei

Faculté de Médecine et Pharmacie,
Centre de recherche médico-pharmaceutique

Université Dunarea de Jos
Galati, Roumanie

<https://orcid.org/0000-0002-0490-2998>

Résumé— L'acide hyaluronique (AH) est un glycosaminoglycane linéaire largement utilisé dans le développement de biomatériaux grâce à ses propriétés d'hydratation et de biocompatibilité. L'objectif de cette étude était de formuler et caractériser des films polymères bioactifs à base d'AH et de carboxyméthylcellulose sodique (CMC-Na), enrichis en dioxyde de zinc (ZnO) et en polyéthylène glycol (PEG 1500), destinés à des applications biomédicales. Les films ont été obtenus par la méthode de coulée par solvant et évalués en termes d'épaisseur, transparence, pouvoir gonflant et désintégration artificielle, complétés par des analyses FT-IR. Les résultats ont montré des structures homogènes, flexibles et transparentes, présentant une bonne cohésion mécanique et une capacité de gonflement significative, corrélée à la teneur en AH et CMC-Na. Le test de désintégration a mis en évidence une solubilité adaptée aux conditions physiologiques simulées. En conclusion, ces films polymères apparaissent comme des biomatériaux prometteurs pour le développement de pansements bioactifs et de systèmes de libération contrôlée de substances thérapeutiques.

Mots-clés— films polymères, acide hyaluronique, procédé de coulée par solvant

INTRODUCTION

L'acide hyaluronique est un glycosaminoglycane linéaire composé d'unités répétitives d'acide D-glucuronique et de N-acétyl-D-glucosamine. Cette structure lui confère des propriétés remarquables, notamment sa capacité à retenir l'eau en grande quantité, ce qui le rend essentiel au maintien de l'hydratation et de l'élasticité des tissus (Fig.1).

Dans l'organisme, l'AH est présent dans la peau, le cartilage, le liquide synovial et la matrice extracellulaire, jouant un rôle structurel, lubrifiant et protecteur mécanique. Ses interactions avec des récepteurs cellulaires tels que CD44 régulent également la migration, l'adhésion et la prolifération cellulaires, des aspects essentiels aux processus de cicatrisation et de régénération tissulaires [1-4].

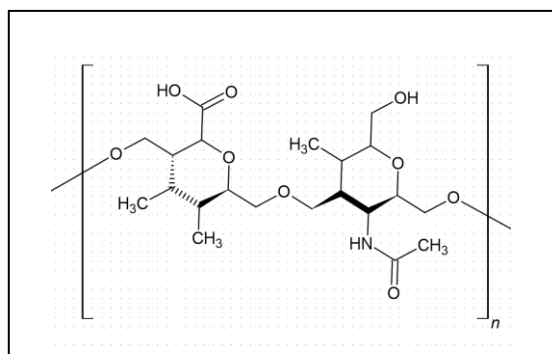


Fig. 1. Structure chimique de l'acide hyaluronique

Les applications cliniques de l'acide hyaluronique sont vastes. En ophtalmologie, les solutions viscoélastiques à base d'AH sont utilisées en chirurgie oculaire et comme larmes artificielles. En orthopédie, les injections intra-articulaires d'AH améliorent la mobilité et réduisent la douleur associée à l'arthrose. En dermatologie et en esthétique, les produits de comblement dermique et les cosmétiques à base d'AH contribuent à restaurer le volume et à hydrater la peau. En dentisterie, les gels à base d'AH accélèrent la cicatrisation gingivale, et en traitement des plaies, l'AH favorise la cicatrisation et la régénération tissulaire. Parallèlement, grâce à la biocompatibilité et à sa capacité à former des structures complexes, l'AH est utilisé comme composant de systèmes avancés d'administration de médicaments, notamment des nanoparticules et des hydrogels, pour les thérapies oncologiques ou régénératives [5,6].

Ces dernières années, les chercheurs se sont concentrés sur le développement de films polymères à base d'acide hyaluronique comme plateformes polyvalentes pour des applications biomédicales. Ces films sont des structures fines, flexibles et uniformes, obtenues à partir de polymères naturels ou synthétiques par des méthodes telles que le coulage en solution, l'électrofilage, l'extrusion ou le calandrage. Ils peuvent être monocouches ou multicouches, biodégradables ou résistants dans le temps et leur épaisseur varie de quelques nanomètres à quelques millimètres. Leurs propriétés, telles que la transparence, la résistance mécanique et la perméabilité sélective, les rendent attractifs pour diverses applications [7].

L'intégration de l'acide hyaluronique dans des films polymères présente des avantages significatifs, compte tenu de sa capacité d'hydratation et de son interaction avec les cellules favorisant la régénération tissulaire. L'association avec d'autres polymères naturels (gélatine, chitosane, carboxyméthylcellulose) ou synthétiques (polyéthylène glycol - PEG, alcool polyvinylique - APV, polylactide - PLA) améliore les propriétés mécaniques et la stabilité des structures [8,9].

Dans le domaine pharmaceutique, les films polymères assurent une libération contrôlée et prolongée des médicaments, augmentant ainsi l'efficacité thérapeutique et l'observance du traitement par les patients. En cosmétique, ces films servent de supports hydratants et libèrent des matrices d'ingrédients actifs pour les soins de la peau.

MATÉRIAUX

Durant la phase expérimentale, la sélection des matériaux utilisés a respecté des critères de sécurité et de biocompatibilité, tout en visant à obtenir des propriétés fonctionnelles adaptées aux films polymères destinés à des applications pharmaceutiques. Le **carboxyméthylcellulose sodique** (CMC-Na, 2 %) a constitué le polymère de base, reconnu pour sa solubilité dans l'eau, son caractère non irritant et sa capacité à former des structures filmogènes uniformes et flexibles. Cette matrice polymère a

assuré la stabilité mécanique des formulations et facilité l'intégration d'autres composants bioactifs. L'**acide hyaluronique** (2 %) a été ajouté pour exploiter ses propriétés d'hydratation, de régénération tissulaire et de biocompatibilité ; des aspects essentiels pour favoriser les processus de cicatrisation et de réparation cellulaire. Pour renforcer l'activité antimicrobienne et accélérer la cicatrisation, de l'**oxyde de zinc** (ZnO, 2 %) a été ajouté à la composition, un composé reconnu en dermatologie et dans les préparations topiques destinées au traitement des lésions cutanées. Afin d'améliorer les propriétés mécaniques, notamment en réduisant la fragilité et en augmentant l'élasticité des films, du **polyéthylène glycol** 1500 (PEG 1500, 0,1 % m/V) a été utilisé comme plastifiant. Ce plastifiant est compatible avec la matrice polymère et confère aux produits obtenus une flexibilité adéquate. Pour garantir la stabilité microbiologique des formulations, du **benzoate de sodium** (0,05 % m/V) a été ajouté comme conservateur à large spectre, empêchant la croissance microbienne pendant la production et le stockage. L'eau distillée a été utilisée comme solvant universel, facilitant la dissolution et la dispersion uniformes de tous les composants, conduisant à la formation de solutions homogènes, condition indispensable à l'obtention de films polymères aux caractéristiques physico-chimiques reproductibles. Ainsi, la combinaison de ces matériaux a permis la formulation de films bioactifs potentiellement utiles dans les domaines pharmaceutique et biomédical, alliant les caractéristiques structurales des polymères naturels aux effets fonctionnels de composés bioactifs intégrés.

De plus, pour tester le comportement des formulations dans des conditions similaires à l'environnement buccal, une solution de **salive artificielle** (pH 6,8), préparée selon la composition standard (NaCl, KCl, CaCl₂ et phosphate de sodium), a été utilisée.

MÉTHODES

Les films polymères ont été préparés par la **méthode de coulée par solvant (solvent casting)**. Une solution de carboxyméthylcellulose sodique (CMC-Na, 2 % m/V) a été obtenue par dispersion de 2 g de polymère dans 100 mL d'eau distillée, sous **agitation magnétique** (500 rpm) pendant 2 h à température ambiante (25 ± 2 °C). Parallèlement, une solution d'acide hyaluronique (AH, 2 % m/V) a été préparée dans 50 mL d'eau distillée, par hydratation lente sous agitation douce (300 rpm) pendant 12 h. Après dissolution complète, les deux solutions polymériques ont été mélangées en proportion 1:1 (v/v) et homogénéisées par agitation (600 rpm, 30 min) suivie d'une sonication (10 min) pour éliminer les bulles d'air. À ce mélange, 1 % (m/V) de polyéthylène glycol 1500 (PEG) a été ajouté en tant que plastifiant, ainsi que 2 % (m/V) de ZnO comme agent fonctionnel (Fig. 2).

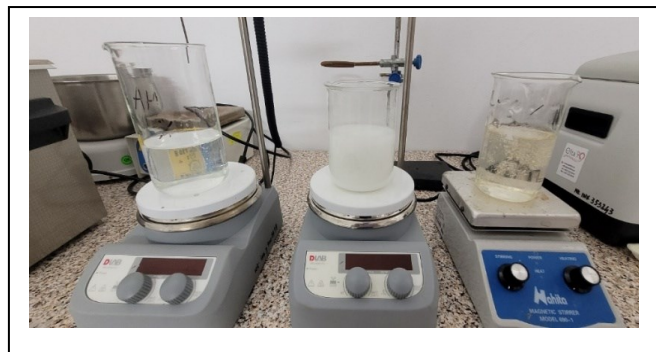


Fig. 2. Préparation de solutions d'acide hyaluronique 2 %, d'oxyde de zinc 2 % et de CMC-Na 2 %

Les solutions finales (25 mL) ont été versées dans des boîtes de Petri en verre (Ø = 9 cm), puis séchées à l'air libre pendant 48 h à 25 °C dans une enceinte fermée pour éviter la contamination par poussières. Les films obtenus ont été soigneusement décollés et conservés dans un dessiccateur à 25 °C et 50 % HR jusqu'aux analyses. L'épaisseur des films a été mesurée en cinq points distincts au moyen d'un micromètre digital (± 0,01 mm), et toutes les déterminations expérimentales ont été réalisées en triplicat (n = 3).

Plusieurs lots expérimentaux ont été obtenus, en faisant varier les proportions de CMC-Na et d'acide hyaluronique, afin d'optimiser la composition et les propriétés physicochimiques [10,11].

Les méthodes de caractérisation des échantillons comprenaient la détermination de l'**épaisseur**, réalisée par des mesures répétées en différents points de chaque film à l'aide d'un **pied à coulisse électronique**, afin de mettre en évidence l'uniformité structurale. La **transparence**, évaluée par **spectrophotométrie**, a été mesurée à une longueur d'onde de 600 nm, un indicateur pertinent pour l'applicabilité des films comme systèmes de libération de principes actifs. La **désintégration** du film a été évaluée dans de l'**eau distillée** et dans de la **salive artificielle** (pH 6,8), contenant du NaCl, du KCl, du CaCl₂ et du phosphate de sodium, afin de reproduire les conditions physiologiques. Des échantillons standardisés (2 × 2 cm) ont été immergés dans 20 ml de salive artificielle, maintenue à 37 ± 0,5 °C, et le temps de **désintégration complète** a été enregistré [12].

Pour l'**analyse des interactions chimiques** entre les composants, la **spectroscopie infrarouge à transformée de Fourier (FT-IR)** a été utilisée, avec des mesures dans la plage de 4 000 à 400 cm⁻¹. Cette technique a permis d'identifier les groupes fonctionnels caractéristiques et de mettre en évidence d'éventuelles modifications structurales induites par l'association de polymères [13].

De plus, la **capacité de gonflement** a été déterminée par immersion des films séchés dans un milieu aqueux à 37 °C, puis le pourcentage d'augmentation de masse a été calculé après des intervalles de temps prédéterminés. Cette méthode permet d'évaluer la stabilité et le comportement hydrophile du matériau [14,15].

RÉSULTATS

Les résultats obtenus ont montré que les films polymères obtenus (Fig. 3) se présentaient sous forme de **structures flexibles et transparentes**, présentant une **bonne cohésion mécanique**, ce qui confirme l'efficacité de la méthode de préparation par coulage en solution.



Fig.3. Aspect physique des films polymères avec AH

La détermination de l'épaisseur a révélé des valeurs uniformes entre les différents lots expérimentaux, avec des variations réduites entre les mesures effectuées en différents points de chaque film. Cette **homogénéité dimensionnelle** suggère une bonne dispersion des composants dans la matrice polymère et garantit la reproductibilité technologique de la méthode, un paramètre essentiel pour envisager une application à plus grande échelle.

L'évaluation de la **transparence** par spectrophotométrie UV-Vis à 600 nm a montré que la formulation **CMC:AH:ZnO (2:6:2)** présentait l'absorbance la plus faible ($0,2102 \pm 0,0125$), confirmant son caractère translucide. En revanche, les films contenant une proportion plus élevée de CMC (**4:4:2** et **6:2:2**) ont enregistré des valeurs supérieures ($0,5429 \pm 0,0496$ et $0,6285 \pm 0,0917$), traduisant une transparence moindre. Ces résultats indiquent que l'augmentation de la teneur en AH favorise la transmission de la lumière et confère aux films des propriétés esthétiques et une perméabilité optique adaptées aux applications biomédicales, telles que les pansements bioactifs ou les systèmes transdermiques. Ces observations rejoignent la littérature récente, qui souligne l'intérêt des films hydrophiles et translucides dans le domaine des biomatériaux de nouvelle génération.

L'évaluation de la **capacité de gonflement** a révélé des différences notables selon la composition des films. La formulation **CMC:AH:ZnO (2:6:2)** a montré une hydratation progressive et soutenue ($48,16 \text{ mg à } 30 \text{ s} \rightarrow 70,16 \text{ mg à } 120 \text{ s}$), traduisant une structure **plus flexible, poreuse et fortement hydrophile**. En revanche, la formulation riche en CMC (**6:2:2**) a présenté la capacité la plus faible ($46,96 \text{ mg à } 60 \text{ s}$), suivie d'une dégradation rapide, ce qui suggère une matrice rigide, compacte et moins perméable à l'eau. La formulation équilibrée (**4:4:2**) a affiché un comportement intermédiaire, avec une absorption initiale plus rapide, mais une stabilisation plus précoce, indiquant un compromis entre flexibilité et cohésion mécanique. Ces résultats confirment que la teneur relative en AH et en CMC-Na, deux polymères à comportement hydrophile marqué, influence directement la cinétique d'absorption et la stabilité structurale. Le gonflement élevé observé dans les formulations enrichies en AH suggère un potentiel accru pour la libération progressive de substances actives, en raison de la capacité de la matrice à retenir puis à restituer l'eau ou les fluides biologiques. Le gonflement élevé des films riches en AH suggère un potentiel intéressant pour la libération progressive de substances actives, propriété recherchée dans le développement de systèmes transdermiques et de dispositifs de cicatrisation avancés.

Le **test de désintégration**, réalisé sur de la salive artificielle (pH 6,8, contenant du NaCl, du KCl, du CaCl_2 et des phosphates de sodium), a révélé des différences notables entre les formulations. Les films à forte teneur en acide hyaluronique présentaient des temps de désintégration plus courts, indiquant une solubilité élevée et une faible stabilité, tandis que les échantillons contenant des proportions plus élevées de CMC-Na et de ZnO présentaient une résistance accrue, atteignant des temps de désintégration supérieurs à 10 minutes. Ces différences confirment que la proportion relative des polymères permet de moduler le profil de dégradation et, par conséquent, la cinétique de libération des substances incorporées, ce qui ouvre la voie à des applications ciblées selon le besoin clinique.

L'analyse FT-IR a confirmé la **présence de bandes caractéristiques des groupes fonctionnels des polymères utilisés**. Des bandes intenses correspondant aux vibrations d'étirement O-H et N-H, aux signaux carbonyle des groupes amide et carboxyle, ainsi qu'aux bandes attribuées aux vibrations C-O-C et C-O caractéristiques des polysaccharides ont été observées. **La comparaison des spectres des films avec ceux des composants individuels** a révélé de légers décalages de fréquence et des variations d'intensité, **indiquant la présence d'interactions de liaisons hydrogène entre l'acide hyaluronique et la carboxyméthylcellulose**. Ces interactions expliquent la **stabilité et la cohésion structurale des films**, tout en contribuant à **l'amélioration de leurs propriétés mécaniques et hydrophiles**.

Les résultats obtenus démontrent que les films polymères à base d'acide hyaluronique et de CMC-Na, enrichis en gélatine, PEG et ZnO, présentent des caractéristiques physicochimiques favorables aux applications biomédicales. L'uniformité d'épaisseur, la grande transparence, la capacité de gonflement appropriée et la stabilité structurale confirmées par analyse FT-IR dessinent le profil de biomatériaux prometteurs, potentiellement utilisables dans le développement de pansements intelligents et de systèmes de libération contrôlée de substances bioactives.

CONCLUSIONS

En conclusion, l'étude a révélé que des films polymères à base d'acide hyaluronique et de carboxyméthylcellulose sodique, associés à de la gélatine, du PEG 1500 et de l'oxyde de zinc, peuvent être obtenus par coulée sous solvant sous forme de structures uniformes, flexibles et transparentes. Les analyses physico-chimiques ont démontré une bonne homogénéité d'épaisseur, une grande transparence et une capacité de gonflement significative, propriétés qui peuvent faciliter la libération progressive des principes actifs. Les résultats de la spectroscopie FT-IR ont confirmé la présence d'interactions intermoléculaires, en particulier de liaisons hydrogène, responsables de la cohésion et de la stabilité de la matrice polymère.

Les perspectives de la recherche consolideront les résultats obtenus et élargiront le domaine d'applicabilité des films polymères développés, grâce à des études complémentaires pour évaluer la **fonctionnalité biologique**, en utilisant des tests in vitro pour déterminer la **capacité antioxydante**, un aspect essentiel pour évaluer le rôle protecteur des biomatériaux contre le stress oxydatif associé aux processus inflammatoires et à la cicatrisation tissulaire.

Le potentiel antimicrobien des films sera également évalué, compte tenu de l'importance de la prévention de la contamination microbienne dans les applications biomédicales, notamment pour les pansements destinés aux lésions cutanées. L'intégration de ces recherches permettra d'établir un **profil complet des performances des matériaux**, offrant ainsi de bases solides pour leur validation en tant que solutions innovantes dans le domaine des thérapies régénératives et des dispositifs médicaux avancés.

Grâce à l'ensemble des caractéristiques obtenues, ces films apparaissent comme des biomatériaux prometteurs, avec un potentiel d'application dans le domaine biomédical, notamment pour le développement de pansements bioactifs et de systèmes innovants de libération contrôlée de substances thérapeutiques.

RÉFÉRENCES

- [1] Boualam, K.; Scialla, S.; Fasolino, I.; Russo, T.; Scarpa, E.; De Cesare, N.; Guarino, V.; De Santis, R.; Sobeh, M.; Taarji, N.; Abboussi, O.; Taghzouti, K.; D'Amora, U. Role of Natural Plant Extracts and Hyaluronic Acid Derivatives in Intranasal Strategies for Brain Delivery. A Review. *International Journal of Biological Macromolecules* **2025**, *315*, 144636. <https://doi.org/10.1016/j.ijbiomac.2025.144636>.
- [2] Sen, O.; De, S.; Dey, G.; Das, S.; Bhowmik, M.; Jana, S.; Nandi, G.; Manna, S. Chemically Modified Hyaluronic Acid Derivatives as Ocular Drug Carriers: A Review. *International Journal of Biological Macromolecules* **2025**, *318*, 145049. <https://doi.org/10.1016/j.ijbiomac.2025.145049>.
- [3] Shahid, M.; Khan, R.; Ali, S. Wide Use of Hyaluronic Acid in the Process of Wound Healing—A Rapid Review. *Pharmaceuticals* **2023**, *16* (2), 123. <https://doi.org/10.3390/ph16020123>
- [4] Fallacara, J. C. A.; Baldini, E.; Manfredini, S.; Vertuani, S. Hyaluronic Acid in the Third Millennium. *Polymers* **2018**, *10* (7), 701. <https://doi.org/10.3390/polym10070701>.
- [5] Perrault, C.; Nguyen, T.; Dubois, P. Hyaluronic Acid and Skin: Its Role in Aging and Wound Healing. *Gels* **2024**, *11* (4), 281. <https://doi.org/10.3390/gels11040281>.
- [6] Necas, J.; Bartosikova, L.; Brauner, P.; Kolar, J. Hyaluronic Acid (Hyaluronan): A Review. *Vet. Med.* **2008**, *53* (8), 397–411. https://www.agriculturejournals.cz/web/vetmed.htm?type=article&id=10_2008.
- [7] Zhang, Y.; Chen, X.; Li, F.; Wu, J. Development of Reinforced Starch–Hyaluronic Acid-Based Nanocomposite Films. *Int. J. Biol. Macromol.* **2025**, *274*, 132756. <https://doi.org/10.1016/j.ijbiomac.2025.132756>.
- [8] Wang, L.; Zhang, H.; Xu, Y.; Li, J. Enhanced Antimicrobial Carboxy Methyl Cellulose-Based Hydrogel–ZnO Composites Film for UV Blocking and Controlled Drug Release. *J. Polym. Res.* **2025**, *32* (5), 187. <https://doi.org/10.1007/s10965-025-03789-2>.
- [9] Huang, G.; Huang, H. Application of Hyaluronic Acid as Carriers in Drug Delivery. *Drug Deliv.* **2018**, *25* (1), 766–772. <https://doi.org/10.1080/10717544.2018.145861>.
- [10] Zhao, J.; Qiu, P.; Wang, Y.; Wang, Y.; Zhou, J.; Zhang, B.; Zhang, L.; Gou, D. Chitosan-Based Hydrogel Wound Dressing: From Mechanism to Applications, a Review. *International Journal of Biological Macromolecules* **2023**, *244*, 125250. <https://doi.org/10.1016/j.ijbiomac.2023.125250>.
- [11] Gonçalves, R. R.; Peixoto, D.; Costa, R. R.; Franco, A. R.; Castro, V. I. B.; Pires, R. A.; Reis, R. L.; Pashkuleva, I.; Maniglio, D.; Tirella, A.; Motta, A.; Alves, N. M. Antibacterial Properties of Photo-Crosslinked Chitosan/Methacrylated Hyaluronic Acid Nanoparticles Loaded with Bacitracin. *International Journal of Biological Macromolecules* **2024**, *277*, 134250. <https://doi.org/10.1016/j.ijbiomac.2024.134250>.
- [12] Avila-Sierra, A.; Decerle, N.; Ramaioli, M.; Peyron, M.-A. Effect of Salivary Fluid Characteristics on the Physical Features of in Vitro Bread Bolus: From the Absence of Saliva to Artificially Simulated Hypersalivation. *Food Research International* **2024**, *175*, 113753. <https://doi.org/10.1016/j.foodres.2023.113753>.
- [13] D. P. Kingma and M. Welling, “Auto-encoding variational Bayes,” **2013**, arXiv:1312.6114. [Online]. Available: <https://arxiv.org/abs/1312.6114>
- [14] S. Liu, “Wi-Fi Energy Detection Testbed (12MTC),” **2023**, gitHub repository. [Online]. Available: <https://github.com/liustone99/Wi-Fi-Energy-Detection-Testbed-12MTC>
- [15] “Treatment episode data set: discharges (TEDS-D): concatenated, 2006 to 2009.” U.S. Department of Health and Human Services, Substance Abuse and Mental Health Services Administration, Office of Applied Studies, August, 2013, DOI:10.3886/ICPSR30122.v2