



République Algérienne Démocratique Populaire  
وزارة التعليم العالي و البحث العلمي  
Ministère de l'Enseignement Supérieur et de la  
Recherche Scientifique  
جامعة ابن خلدون - تيارت  
Université Ibn Khaldoun – Tiaret  
كلية علوم المادة  
Faculté des sciences de la Matière  
Département de Chimie



## Mémoire

Présenté par

SADEK SOUAD

Pour obtenir le diplôme de

## Master

Spécialité: Chimie des Polymères

### Thème

*Elaboration de nouveau système à base de polymère naturel  
pour la libération de l'aspirine : cas de l'amidon*

Soutenu le : 08 /06 /2015

Devant le jury:

Mr CHAIB

Mr B.DAHO

Mme I.ABDELMALEK

Mlle L.BENNABI

Mlle BOUMETRED

Professeur

M.A.A

M.A.B

M.A.A

M.A.A

Président

Examineur

Examineur

Directeur de Mémoire

Co encadreur

## ***Remerciements :***

*Je remercie d'abord le bon Dieu qui m'a donné la volonté pour réaliser ce travail et le courage pour surmonter les difficultés rencontrées, ainsi que mes très chers parents qui n'ont jamais cessé de me conseiller et de me donner le courage de continuer mon chemin de réussite ;*

**A M<sup>elle</sup> LAMIA. BENNABI. mon encadreur MAA.UNIV.IBN KHALDOUN**

*Vous avez donné de vous, de votre temps et de même de vos moyens :*

*Permettez-nous de pouvoir vous rendre par de ces quelques mots toute notre gratitude, nos remerciements et sachez que nous sommes vos héritières et nous suivrons vos traces de conduite ; car elles sont un exemple unique. Sachez que vos sacrifices ne sont pas vains et que Dieu récompense toujours les bons gens.*

*Encore merci, nous sommes redevables à vie.*

**A Melle TORKIA. BOUMETHERD,** mon co-encadreur ; un grand merci, pour avoir contribué à la réalisation de ce mémoire, pour sa sympathie et son agréable sourire, encouragements continus.

*Nous tenons à remercier **Mr le Président Professeur CHAIB**, de nous avoir fait l'honneur, d'avoir accepté d'évaluer et de présider ce travail, ses critiques et ses remarques nous seront dans l'avenir, un jalon dans notre carrière professionnelle.*

*Nous tenons à exprimer à monsieur **B.DAHO MAA .UNIV.IBN.KHALDOUN** ; membre du jury, d'avoir accepté de juger ce travail veuillez accepter ; l'expression de ma sincère gratitude pour m'avoir honoré de lire et d'évaluer mon travail.*

**A Mme I. ABDELMALEK,** Maître assistant Classe "B" à l'Université "Ibn Khaldoun", membre du jury, pour avoir accepté de lire et de juger ce mémoire, veuillez trouver ici l'expression de mes vifs remerciements.

*Mes sincères remerciements s'étendent à tous les enseignants et responsables, de la formation et tous ceux et celle qui, de près ou de loin, m'ont apporté leur aide et ont contribué à la réalisation de ce travail.*

*A l'équipe de laboratoire chimique de l'université « Ibn Khaldoun », Pour leurs aides, leurs patiences et le réconfort qui nous toujours été réservé. Je présente mes vifs remerciements et les assurent de ma profonde gratitude.*

*Nous remercions aussi Monsieur **AMARI, MAA**, pour l'aide précieuse.*

*A **M.BOUAZIZE, M.KADARI, M.BOUHAJARE, M.BADAOU, Mme. SOUALMI, Mme MABRAK** : vraiment merci vos précieux et l'intérêt que vous avez témoigné pour suivre nous idée, permettez- nous de vous exprimer ici l'expression de nous profonde reconnaissance.*

# Sommaire :

<b>Introduction générale.....</b>	<b>1</b>
<b><u>Chapitre I : Etude bibliographie</u></b>	
<b>Partie 1 : recherche bibliographie</b>	
<b>I-1 : Généralités sur l'amidon</b>	
<b>I-2 : Structure.....</b>	<b>3</b>
I-2-1: L'amylose.....	4
I-2-2 : L'amylopectine.....	5
<b>I-3 : Propriétés.....</b>	<b>5</b>
I-3-1 : Propriétés physiques.....	5
I-3-2 : Propriétés chimiques.....	6
<b>I-4 : Caractères et essai des amidons officinaux.....</b>	<b>6</b>
<b>I-5 : Modification de l'amidon.....</b>	<b>7</b>
<b>I-5-1 : Modifications structurales des amidons lors des traitements thermique... 7</b>	
I-5-1-1 : la gélatinisation.....	7
<b>I-5-2 : Modifications induites par les transitions vitreuses et la relaxation..... 7</b>	
<b>I-5-3 : Modifications induites à la rétrogradation de l'amidon..... 8</b>	
<b>I-5-4 : Modifications induites par la formation des complexes amyloselipides.... 8</b>	
<b>I-6 : Réticulation de l'amidon.....</b>	<b>8</b>
I-6-1 : Effet de la réticulation.....	8
I-6-2 : Fluidification.....	11
<b>I-7 : Calcification des amidons modifiés et propriété.....</b>	<b>11</b>
I-7-1 : Nature et origine.....	11
I-7-2 : Conditions optimales d'utilisation d'un hydrocolloïde.....	12
I-7-2-1 : Solubilisation et dispersion.....	12
I-7-2-2 Influence du traitement.....	13

I-7-3 : Conservation des propriétés jusqu'à la consommation.....	13
<b>I-8 : Utilisation de l'amidon.....</b>	<b>13</b>
I-8-1 : Utilisation de l'amidon dans l'industrie.....	13
I-8-2 : Industrie pharmaceutique.....	13
I-8-3 : Industrie alimentaire.....	14
<b>I-9 : Libération contrôlée.....</b>	<b>14</b>
I-9-1 : Systèmes de libération contrôlée.....	14
I-9-2 : Mécanismes de libération.....	15
<b>I-10 : Intérêts et limites des formes à libération prolongée.....</b>	<b>15</b>
I-10-1 : Avantage.....	15
I-10-2 : Inconvénients.....	16
<b>I-11 : Les formes à libération prolongée : les matrices.....</b>	<b>17</b>
<b>I-12 : Les formes à libération contrôlée.....</b>	<b>17</b>
I-12-1 : Systèmes à libération contrôlée par diffusion.....	17
I-12-1-1 : Le système réservoir (à membrane).....	17
I-12-2 : Systèmes à libération contrôlée par réaction chimique.....	19
I-12-2-1 : Le système biodégradable.....	19
I-12-3 : Systèmes à libération contrôlée par activation par le solvant.....	21
I-12-3-1 : Le système à gonflement.....	21
I-12-3-2 : Le système à pression osmotique (pompe osmotique).....	22
<b>I-13 : Composition d'un médicament.....</b>	<b>23</b>
<b>I-14 : Définition des comprimés.....</b>	<b>24</b>
I-14-1: Caractères.....	24
<b>Partie 2 : Méthodes d'analyses</b>	
<b>I-15 : spectroscopie UV-visible.....</b>	<b>25</b>
I-15-1 : Domaine spectrale.....	25
I-15-2 : principe.....	25

<b>I-16 : Spectroscopie infrarouge (IR)</b> .....	<b>26</b>
I-16-1 : principe.....	26
<b>I-17 : Diffraction des rayons X</b> .....	<b>27</b>
I-17-1 : Principe.....	27
<b><u>Chapitre II : Etude expérimentale</u></b>	
<b>Partie 1 : synthèses et caractérisations</b>	
<b>II-1 : Produits chimique utilisés</b> .....	<b>28</b>
<b>II-2 : Identification du produit</b> .....	<b>28</b>
<b>II-3 : Synthèse chimique de l'aspirine</b> .....	<b>31</b>
<b>II-4 : Caractérisation du l'aspirine par IR</b> .....	<b>32</b>
<b>II-5 : Modification chimique du l'amidon</b> .....	<b>33</b>
II-5-1 : Synthèse des citrates d'amidon.....	33
II-5-2 : Préparation des solutions.....	33
II-5-3 : synthèse du système réticulant.....	34
II-5-4 : Acétylation de l'amidon.....	34
<b>II-6 : Caractérisation du l'amidon modifier par IR</b> .....	<b>35</b>
<b>II-7 : Caractérisation du l'amidon modifier par DRX</b> .....	<b>38</b>
<b>II-8 : Préparation des formulations des formes galénique (disque)</b> .....	<b>39</b>
<b>II-9 : Synthèse chimique des microsphères à base d'amidon acétylé</b> <b>et tween 80</b> .....	<b>41</b>
<b>II-10: Caractérisation des microcapsules obtenue</b> .....	<b>46</b>
<b>Deuxième partie</b>	
<b>Etude de la cinétique de la libération de principe actif dans « aspirine » en</b> <b>milieux hétérogènes aqueux à PH=1.2 et PH=7.4et T=37 °C.</b>	

<b>II-11 - : Facteurs influençant les transferts de matières.....</b>	<b>48</b>
<b>II- 11-1 : Conditions de mesures.....</b>	<b>49</b>
<b>II-12 : Composition du milieu d'étude.....</b>	<b>50</b>
<b>II-13 : Longueur d'onde maximale du principe actif et l'étalonnage.....</b>	<b>50</b>
II-13-1 : Courbe d'étalonnage de l'aspirine à PH =1.2.....	51
II-13-2 : Courbe d'étalonnage de l'aspirine à PH =1.7.....	52
<b>II-14 : Cinétique de libération de PA par les disques dans PH=1.2 et PH=7.4....</b>	<b>53</b>
<b>II-14-1 : Résultats et discussions.....</b>	<b>54</b>
<b>II-15 : Cinétique de libération de PA par les microsphères.....</b>	<b>57</b>
<b>II-15-1 : La cinétique de libération de PA par les microsphères à base de l'aspirine et tween 80, pH=7.4 et 1.2.....</b>	<b>58</b>
<b>II-16 : Taux d'encapsulation du PA de microsphères.....</b>	<b>59</b>
<b>II-17 : La cinétique de libération de PA par les microsphères à base de l'aspirine et tween 80 avec désagrégation des disques à pH =7.4 et 1.2.....</b>	<b>59</b>
<b>Conclusion .....</b>	<b>62</b>
<b>Références bibliographiques</b>	
<b>Annexe</b>	

## *Liste des figures :*

### *Chapitre I : étude bibliographique*

<b>Figure I-1</b> : Structure de l'amylose.....	4
<b>Figure -I- 2</b> : Structure moléculaire de l'amylopectine.....	5
<b>Figure I- 3</b> : Représentation schématique de la réticulation.....	9
<b>Figure I-4</b> : Représentation schématique de l'effet de la réticulation de l'amidon...	10
<b>Figure I-5</b> : Schéma des différentes approches menant à la formation de systèmes de libération contrôlée.....	15
<b>Figure I-6</b> : Mécanismes de contrôle de la libération d'un principe actif par diffusion avec le système réservoir.....	18
<b>Figure I-7</b> : Mécanismes de contrôle de la libération d'un principe actif par le système matriciel.....	18
<b>Figure I-8</b> : Mécanismes de contrôle de la libération d'un principe actif par réaction chimique avec le système biodégradable.....	20
<b>Figure I-19</b> : Mécanismes de contrôle de la libération d'un principe actif par réaction chimique avec le système à chaînes polymères greffées.....	21
<b>Figure I-10-a</b> : Mécanismes de contrôle de la libération d'un principe actif par activation par le solvant avec le système à gonflement (a).....	22
<b>Figure I-11-b</b> : Mécanismes de contrôle de la libération d'un principe actif par activation par le solvant avec le système à gonflement (b).....	22
<b>Figure I-12</b> : Mécanismes de contrôle de la libération d'un principe actif par activation par le solvant avec la pompe osmotique.....	23
<b>Figure I-13</b> : Domaines de l'IR dans le spectre électromagnétique.....	26

### *Chapitre II : étude expérimentale*

<b>Figure II- 1</b> : Formule plane de la molécule d'aspirine.....	30
--	----



<b>Figure II-2:</b> synthèse chimique de l'aspirine.....	<b>31</b>
<b>Figure II-3 :</b> mode opératoire de l'aspirine.....	<b>31</b>
<b>Figure II-4 :</b> courbe d'IR du l'aspirine.....	<b>32</b>
<b>Figure II-5 :</b> représente citrate d'amidon préparé à 150C <sup>0</sup> pendant 15mn.....	<b>33</b>
<b>Figure II-6 :</b> Acétylation de l'amidon.....	<b>35</b>
<b>Figure II-7 :</b> produit finale.....	<b>35</b>
<b>Figure II-8 :</b> Spectre IR de l'amidon natif .....	<b>35</b>
<b>Figure II-9 :</b> Spectre IR de l'amidon réticulé.....	<b>36</b>
<b>Figure II-10 :</b> Spectre IR de citrate d'amidon.....	<b>38</b>
<b>Figure II-11 :</b> diffractogramme d'amidon natf.....	<b>38</b>
<b>Figure II- 12 :</b> diffractogramme d'amidon réticulé.....	<b>38</b>
<b>Figure II- 13 :</b> diffractogramme d'amidon acétylé.....	<b>39</b>
<b>Figure II-14 :</b> les trois formulations des disques de différentes matrices d'amidons.... .....	<b>41</b>
<b>Figure II-15 :</b> Observation des microsphères par microscope optique.....	<b>42</b>
<b>Figure II-16 :</b> Les courbes de distribution en taille des microsphères.....	<b>45</b>
<b>Figure II-17 :</b> Spectre d'IR de microsphères a base d'amidon acétylé et tween 80.....	<b>46</b>
<b>Figure II- 18:</b> spectre de l'aspirine d'après la littérature.....	<b>47</b>
<b>Figure II-19:</b> Diffractogramme de microsphère à base d'amidon acétylé et tween 80.....	<b>47</b>
<b>Figure II-20 :</b> courbe d'étalonnage de l'aspirine à PH=1.2 (220nm).....	<b>52</b>
<b>Figure II-21 :</b> courbe d'étalonnage de l'aspirine à PH=7.4 (220nm).....	<b>52</b>
<b>Figure II-22 :</b> le dispositif qui nous avons utilisé pour notre cinétique.....	<b>53</b>
<b>Figure II-23 :</b> % de libération de l'aspirine en fonction du temps du disque, (pH=7.4 et 1.2,T=37C <sup>o</sup> ,500tpm).....	<b>54</b>

<b>Figure II-24:</b> %de libération de l'aspirine en fonction du temps du disque, (pH=7.4 et 1.2,T=37C°,500tpm).....	<b>55</b>
<b>Figure II-25 :</b> %de libération de l'aspirine en fonction du temps du disque, (pH=7.4 et 1.2, T=37C°,500tpm).....	<b>55</b>
<b>Figure II-26 :</b> le système expérimental utilisé pour la libération de PA.....	<b>57</b>
<b>Figure II-27 :</b> % de libération de l'aspirine en fonction du temps du disque, (pH=7.4 et 1.2 , T=37C°,500tpm).....	<b>58</b>
<b>Figure II-28 :</b> montage expérimentale pour déterminer le taux de l'encapsulation...	<b>59</b>
<b>Figure II-29 :</b> % de libération de l'aspirine en fonction de la racine carrée temps du microsphère et disque a base d'amidon acétylé, (pH=1.2, T=37C°,500tpm).....	<b>60</b>
<b>Figure II-30 :</b> % de libération de l'aspirine en fonction de la racine carrée du temps du microsphère et disque a base d'amidon acétylé, (pH=7.4, T=37C°,500tpm).....	<b>60</b>

## *Liste des tableaux :*

### *Chapitre I : étude bibliographique*

<b>Tableau I-1</b> : Teneur en amylose et amylopectine des amidons de différentes sources botaniques.....	<b>3</b>
<b>Tableau I-2</b> : conditions opératoires pour les procédés de réticulation.....	<b>10</b>
<b>Tableau I-3</b> : Principaux polyosides utilisés comme épaississants, gélifiants ou stabilisants.....	<b>11</b>

### *Chapitre II : étude expérimentale*

<b>Tableau II-1</b> : propriété physique et chimique d'acide chlorhydrique.....	<b>28</b>
<b>Tableau II-2</b> : propriété physique et chimique d'acide salicylique.....	<b>29</b>
<b>Tableau II-3</b> : Données physicochimiques du l'aspirine.....	<b>30</b>
<b>Tableau II-4</b> : Attribution des principales bandes observées sur le spectre IR pour l'aspirine .....	<b>32</b>
<b>Tableau II-5</b> : attribution des principales bandes observées sur le spectre IR pour l'amidon.....	<b>36</b>
<b>Tableau II-6</b> : compositions et tailles des disques préparés.....	<b>40</b>
<b>Tableau II-7</b> : Résultats Granulométriques.....	<b>45</b>
<b>Tableau II-8</b> : Diamètres moyens ( $\mu\text{m}$ ).....	<b>48</b>
<b>Tableau II-9</b> : valeurs de $\lambda_{\text{max}}(\text{nm})$ et $\epsilon (\text{L}\cdot\text{mol}^{-1}\cdot\text{cm}^{-1})$ pour les PH.....	<b>51</b>
<b>Tableau II-10</b> : La délutions de déférentes concentrations dans 10 ml du PH=1.2 (220nm).....	<b>51</b>
<b>Tableau II-11</b> : La délutions de déférentes concentrations dans 10 ml du PH=7.4 (220nm).....	<b>52</b>
<b>Tableau II-12</b> : les pourcentages et les temps des cinétiques selon le PH.....	<b>56</b>

<b>Tableau II-13</b> : les pourcentages et les temps des cinétiques selon le PH de les microsphères.....	<b>58</b>
<b>Tableau II-14</b> : le taux de l'encapsulation.....	<b>59</b>

### *Liste d'abréviation :*

Abs	Absorbance
AH	l'acide acétylsalicylique
A	l'ion acétylsalicylate
C	Concentration
°C	Degré Celsius
DCI	Dénomination commune internationale
g	Gramme
HCl	Acide chlorhydrique
KCl	Chlorure de potassium
KOH	Hydroxyde de potassium
Mg	Milligramme
min	Minute
ml	Millilitre
NaOH	Hydroxyde de sodium
PA	Principe actif
t	Temps
T	Température

## ***Elaboration de nouveau système a base de polymère naturel pour la libération du l'aspirine : cas de l'amidon***

**Résumé :** dans notre travail nous avons développé de nouvelles matrices : d'amidon modifié chimiquement, susceptible de faciliter la mise en point d'un système thérapeutique par voie orale (disque), des microsphères préparées par évaporation de solvants.

Pour la libération contrôlée du principe actif utilisé l'aspirine, dans les différentes matrices préparées.

L'étude de la libération de l'aspirine en milieu tampon à pH=1.2 et pH=7.4 et à T=37<sup>0</sup>C a montré des profils de libération prolongés. La cinétique de la libération du principe actif « aspirine » à partir des disques matriciels et les microsphères sont fortement influencées par le milieu utilisé et la nature de la matrice utilisée. L'étude comparative de la libération de l'aspirine à partir des microsphères et les disques, a montré que la quantité de l'agent actif, dans la formulation est un facteur limitant dans la libération contrôlée. Puisque l'augmentation de la quantité de l'aspirine augmente le taux de libération.

**Mots clés :** aspirine – amidon - disque - libération- microsphère

In our work we looked to develop new matrices chemically modified starch, likely facilitated the development of an oral therapeutic system (disk), microspheres prepared by solvent evaporation. For the controlled release of the active ingredient of aspirin used in the different matrices prepared. The study of the release of aspirin in medium buffer at pH = 1.2 and pH = 7.4 and T = 37<sup>0</sup>C show a prolonged sustained release profiles. The kinetics of release of active ingredient "aspirin" from the matrix disc and the microspheres is strongly influenced by the medium used and the nature of the matrix used. The comparative study of the release of aspirin from the microspheres and records showed that the amount of the active agent in the formulation is a limiting factor in the controlled release. Since the increase in the amount of aspirin, increases the release rate.

Keywords: Aspirin- Starch - Record - Libération- Microsphere

في عملنا و نحن ننظر إلى تطوير مصفوفات جديدة و معدلة كيميائيا النشا، سهلت من وضع نظام علاجي عن طريق الفم (القرص)، المجهرية حضرت عن طريق التبخر المذيبات.

من أجل إطلاق سراح العنصر النشط الأسبرين المستخدمة في مصفوفات مختلفة اعدت.

تظهر دراسة الإفراج عن الأسبرين في المخزن المتوسط في درجة الحموضة = 1.2، و درجة الحموضة = 7.4، و درجة حرارة = 37<sup>0</sup>، لفترات طويلة لمحات الإفراز المتواصل. ويتأثر حركية الإفراج عن العنصر المكون النشط "الأسبرين" من القرص المصفوفة والمجهرية بقوة الوسيلة المستخدمة وطبيعة المصفوفة المستخدمة. أظهرت دراسة مقارنة للإفراج عن الأسبرين من المجهرية والأقرص أن كمية العامل النشط في صياغة هو العامل المحدد في الإفراج تسيطر عليها. لأن زيادة كمية الأسبرين يزيد في معدل التحرير للعامل النشط.

*Introduction*  
*générale*

### **Introduction générale :**

De nos jours, un intérêt particulier est porté au contrôle de la vitesse et du site de libération des médicaments dans les différentes formes galéniques. La modification des technologies de libération doit être un profit pour le patient. Les mécanismes sont directement impliqués au pH du milieu ainsi qu'au temps de libération.

Les polysaccharides font partie des polymères utilisés en libération contrôlée d'un principe actif. Généralement caractérisés par des propriétés de gonflement, ils se situent dans la catégorie des hydrogels. Celluloses, chitines et chitosane, cyclodextrines et dextrans, alginates et amidons sont les polysaccharides les plus intéressants pour des applications biomédicales.

L'amidon un polymère naturel le plus abondant sur terre. En vertu de sa potentialité chimique bien connue, l'amidon demeure malgré l'essor considérable des polymères synthétiques, le matériau renouvelable le plus utilisé dans l'industrie. Depuis le tout début du siècle dernier, alors que les connaissances sur la structure et la morphologie qui gouvernaient éventuellement la réactivité de l'amidon progressaient, sa modification s'est développée malgré le peu d'informations disponibles. Avec les avancés technologiques connues ces dernières années ainsi que le développement de l'état des connaissances des différents aspects de l'amidon, les dérivés de l'amidon se sont multipliés avec une croissance considérable. Ces dérivés qui trouvent des applications dans divers domaines pharmaceutiques, agroalimentaires, papeteries ou chimiques [1].

Cet amidon natif ne peut pas être approprié dans certains systèmes de libération contrôlée de médicaments, puisque de nombreux principes actifs sont libérés trop vite à partir du bio- polymère natif. Ceci est associé dans la plupart des cas au gonflement et à la dégradation enzymatique rapide de l'amidon une fois qu'il se trouve dans les milieux biologiques. Les dérivés de l'amidon sont typiquement plus résistants lorsqu'ils sont administrés par voie orale. Ainsi l'amidon réticulé, le copolymère amidon greffé par l'acide polyacrylique, le mélange amidon/gomme de xantane, aussi bien que le système amidon / polyéthylène glycol sont les matrices les plus récemment étudiées pour la libération d'antiphlogistiques et de peptides.

Dans cette étude nous présentons une recherche dans deux chapitres :



## *INTRODUCTION GENERALE*

---

La première chapitre sur des notions sur les systèmes à libération modifié des principes actifs dans les bipolymères et des généralités sur l'amidon qui est la matrice qui nous intéressera dans la partie expérimentale pour la formulation et la préparation de comprimés, et un deuxième partie qui traite des différentes techniques d'analyses utilisés dans la partie expérimentale.

Le deuxième chapitre comporte deux parties :

Partie 1 : consacrer la synthèse et caractérisation

Partie 2 : les résultats et discussion et on clôturera notre manuscrit avec une conclusion générale.

*Chapitre I*  
*Etude*  
*bibliographique*



## Partie 1 : Recherches bibliographiques

### I-1 : Généralités sur l'amidon

L'amidon est un polysaccharide d'origine végétale composé d'unités glucose  $C_6H_{12}O_6$ . Il est la principale substance glucidique de réserve des plantes supérieures. L'amidon représente une fraction pondérale importante des matières premières agricoles. On le trouve stocké dans les organes de réserve des végétaux tels que les céréales (30-70% de la matière sèche), les tubercules (60-90 %) et les légumineuses (25 à 50 %). L'amidon constitue la principale source d'énergie pour la vie animale et la moitié de l'amidon produit industriellement est destinée à l'alimentation humaine [2]. C'est un composé nutritionnel abondant, renouvelable, peu coûteux, qui trouve dans les aliments de multiples fonctions (1) comme épaississant, gélifiant, liant sous sa forme d'empois d'amidon granulaire et (2) comme matières sucrantes, liantes, support lorsqu'il est utilisé sous forme hydrolysé. L'amidon est également utilisé dans de nombreux secteurs industriels non-alimentaires : la production papetière, l'industrie pharmaceutique, cosmétique, textile etc [3]. Il est devenu également ces dernières années une matière première intéressante pour la production de matières plastiques biobasées et biodégradables ainsi que pour la production de bioéthanol, qui est un carburant utilisé dans les moteurs à essence.

### I-2 : Structure

L'amidon consiste en deux glucanes structurellement différents : l'amylose, polymère linéaire (c.-à-d. non branché) et l'amylopectine, polymère fortement branché. L'amylopectine est le constituant principal de la plupart des amidons [4].

**Tableau I-1** : Teneur en amylose et amylopectine des amidons de différentes sources botaniques [5].

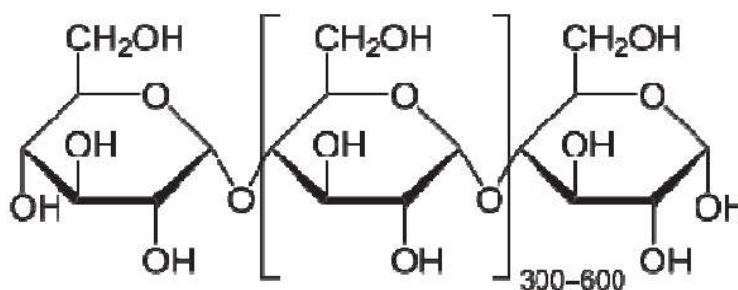
Source botanique	Amylose (%)	Amylopectine (%)
Maïs	28	72
Pomme de terre	21	79
Blé	28	72
Maïs cireux (1)	0	100

Amylomaïs	<b>50-80</b>	<b>50-20</b>
Riz	<b>17</b>	<b>83</b>
Pois	<b>35</b>	<b>65</b>
Manioc	<b>17</b>	<b>83</b>

La teneur en amylose varie entre 0 % (amidon de maïs cireux) et 70-80 % (amidon de pois ridé et maïs riche en amylose). [4] Ces valeurs extrêmes sont obtenues pour des génotypes mutés, alors que la teneur en amylose des espèces sauvages telles que la pomme de terre, le blé et le pois lisse varie entre 18 et 35 %. L'amidon est constitué d'entités granulaires semi-cristallines qui résultent d'une organisation de ses deux constituants.

### I-2-1 : L'amylose

L'amylose est un polymère linéaire constitué de résidus D-glucopyranose liés par des liaisons  $\alpha$ -1,4 (liaison avec l'oxygène glucosidique en position axiale) (figure 1). Il est l'analogue  $\alpha$  de la cellulose, qui lui est un polymère linéaire de résidus D-glucopyranose liés par des liaisons  $\beta$ -1,4 (liaison avec l'oxygène glucosidique en position équatoriale).



**Figure I-1** : Structure de l'amylose

Cette seule différence dans la configuration de la liaison entre monomères est à l'origine de structures tridimensionnelles très différentes. La cellulose cristallise généralement sous la forme d'une simple (c.-à-d. à un brin) hélice avec deux résidus par tour (correspondant à un ordre  $n$  de la plus grande symétrie de rotation = 2) tandis que l'amylose native cristallise sous la forme de double hélice. [6]

## I-2-2 : L'amylopectine

L'amylopectine est un polymère fortement branché constitué de résidus D-glucopyranose liés par des liaisons  $\alpha$ . Les liaisons glucosidiques sont 1,4 sauf aux points de branchement où elles sont 1,6 (figure2). 5 à 6 % des liaisons glucosidiques sont  $\alpha$ 1,6 .

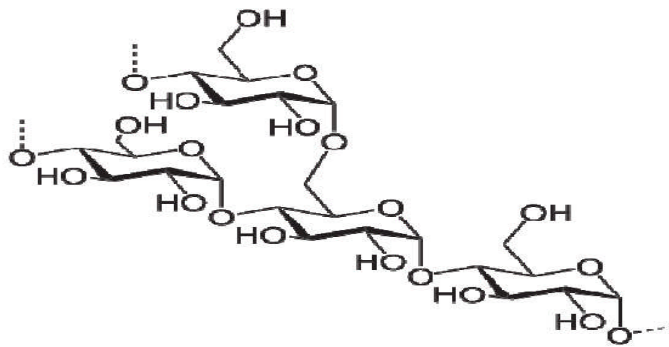


Figure -I- 2 : Structure moléculaire de l'amylopectine

## I-3 : Propriétés

### I-3-1 : Propriétés physiques

L'amidon a, comme tout produit, des propriétés physiques qui lui sont propres. Plusieurs facteurs entrent en jeu :

- Influence de la température : l'amidon est insoluble dans l'eau. Il forme, en revanche à chaud (70°C) une solution colloïdale qui épaisse en donnant un gel communément appelé empois.
- Température de gélification: la gélification commence graduellement à partir de 50°C mais est effective ensuite à une température dépendante de l'agitation moléculaire, de la grosseur des grains, de la nature de l'amidon, de l'eau employée et de la concentration en amidon.
- Effet stabilisant : l'épaississement ayant lieu à une température inférieure à celle de la coagulation du jaune d'œuf, les crèmes aux œufs contenant de l'amidon peuvent être portées à ébullition. [7]

### I-3-2 : Propriétés chimiques

Les amidons sont influencés par trois types d'action : thermique, chimique, enzymatique.

- Action thermique : elle change la couleur et le goût de l'amidon par dextrinisation.
- Action chimique et enzymatique : les acides entraînent une hydrolyse partielle de l'amidon qui conduit à la formation de dextrans. Le gel formé est moins épais. Cette hydrolyse est accélérée par une augmentation de température. L'amidon peut subir aussi l'action d'enzymes comme des enzymes végétales, ou animales (amylase) ou microbiennes.

### I-4 : Caractères et essai des amidons officinaux

Caractères. La 3<sup>e</sup> édition de la pharmacopée européenne consacre 4 monographies aux les plus couramment utilisés par la pharmaco-technologie : amidon de blé, amidon de maïs, amidon de pomme de terre, amidon de riz. Elle décrit également les carboxyméthylamidons sodiques (types A et B, sels sodiques d'amidon de pomme de terre réticulé partiellement O carboxyméthylé). Pour sa part, la 10<sup>e</sup> édition de la pharmacopée française décrit les amidons de blé et de maïs « pour pré-mélanges médicamenteux ».

Les amidons sont des poudres très fines, blanches (mais l'amidon de maïs peut être légèrement jaunâtre), insolubles dans l'eau, crissant sous la pression des doigts. Leur différenciation passe par un examen microscopique attentif : grains de taille variable (2-45 µm) à hile stries très peu visibles de l'amidon de blé ; grains anguleux (2-23µm) ou arrondis (25-32µm) à hile central et sans stries concentriques de l'amidon de maïs ; gros grains ovoïdes (30-100µm) à hile excentrique et stries concentriques de l'amidon de pomme de terre ; petits grains polyédriques (2-5µm, fréquemment associés) à hile central et sans stries de l'amidon de riz. En lumière polarisée, tous les amidons présentent une croix noire centrée sur le hile. [8]

## **I-5 : Modification de l'amidon**

Dans le but de modifier les propriétés rhéologiques des gels et donc d'étendre les possibilités d'empois de l'amidon, il est possible de modifier la structure initiale et ce de plusieurs façons :

1. En faisant varier les proportions respectives d'amylopectine et d'amylose, c'est là, pour l'essentiel, un travail de sélection variétale
2. Par traitement physique, amidons pré-gélatinisés (cuisson préalable et déshydratation), extrudés ou compactés

### **I-5-1 : Modifications structurales des amidons lors des traitements thermique**

Le comportement des amidons lors des traitements thermique résulte de restructurations de l'architecture interne des granules. La gélatinisation, les transitions vitreuses, la formation de complexes amylose-lipides et de la rétrogradation sont les phénomènes les plus étudiés.

#### **I-5-1-1 : la gélatinisation**

La gélatinisation est la transformation la plus remarquable que subissent les amidons pendant leurs traitements thermiques en milieu aqueux. Elle est caractérisée par la modification irréversible de plusieurs paramètres dont la taille et la cristallinité des granules. [9]

La gélatinisation est également affectée par les prétraitements physiques et thermiques auxquels l'amidon est soumis.

### **I-5-2 : Modifications induites par les transitions vitreuses et la relaxation**

Les transitions vitreuses, quoique n'induisant pas de modifications majeures des phases cristallines des granules, jouent cependant un rôle non négligeable dans la définition des propriétés de mise en œuvre des amidons [10]. Au-delà de la simple restructuration des constituants de la phase amorphe, les transitions vitreuses peuvent modifier le comportement des amidons pendant la gélatinisation [11]. Ces



modifications sont principalement dus aux interactions que les chaînes d'amylose, présentes dans les phases amorphes, peuvent établir entre elles et avec les composés des phases cristallines du granule. [12] ont été les premiers auteurs à proposer une théorie «d'interdépendance des énergies» qui gouvernent la stabilité des cristallites d'amidon et la conformation moléculaire de l'amylose dans les phases amorphes des granules.

### **I-5-3 : Modifications induites à la rétrogradation de l'amidon**

La rétrogradation comporte des restructurations à court terme qui impliquent principalement des modifications structurales de l'amylose, ainsi que des changements apparaissant après de longues durées de conservation des empois, que l'on attribue à la recristallisation de l'amylopectine. Les réarrangements de l'amylose semblent être à la base des modifications qui ont lieu au cours du refroidissement des empois juste après la gélatinisation; ils sont responsables du développement de la texture du gel. [13]

### **I-5-4 : Modifications induites par la formation des complexes amyloselipides**

La diminution de la solubilité et de l'aptitude des structures et modifications thermiques de l'amidon de maïs gonflement des granules d'amidons par la formation de ces complexes. Les traitements thermiques des amidons de maïs induisent une formation des complexes amylose-lipides supplémentaires, qui se traduit par l'augmentation des enthalpies de fusion de ces complexes à l'ACD.

Le mécanisme de formation de ces complexes lors des traitements thermiques et leur implication dans la modification des propriétés des amidons demeurent encore mal compris.

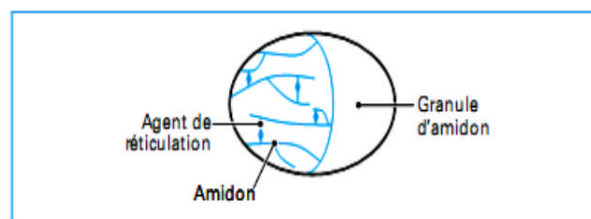
## **I-6 : Réticulation de l'amidon**

### **I-6-1 : Effet de la réticulation**

La réticulation consiste à créer des pontages inter- ou intramoléculaires dans le granule d'amidon (voir fig.4). On trouve sur le marché des phosphates et des adipates de diamidon sur base maïs cireux et féculé de manioc pour les amidons à cuire, et sur

base maïs cireux et féculé de pomme de terre pour les amidons précuits ou prégélatinisés. Les réactions de réticulation et les conditions opératoires sont données dans le tableau (I-2).

L'opération est réalisée par ajout des agents de réticulation à la suspension d'amidon maintenue à une température inférieure à la température de gélatinisation. L'évolution de la réaction est contrôlé par la mesure de la viscosité à la cuisson et lorsque l'opération est terminée, l'amidon est essoré et lavé pour éliminer les traces de réactif avant séchage.



**Figure I-3** : Représentation schématique de la réticulation

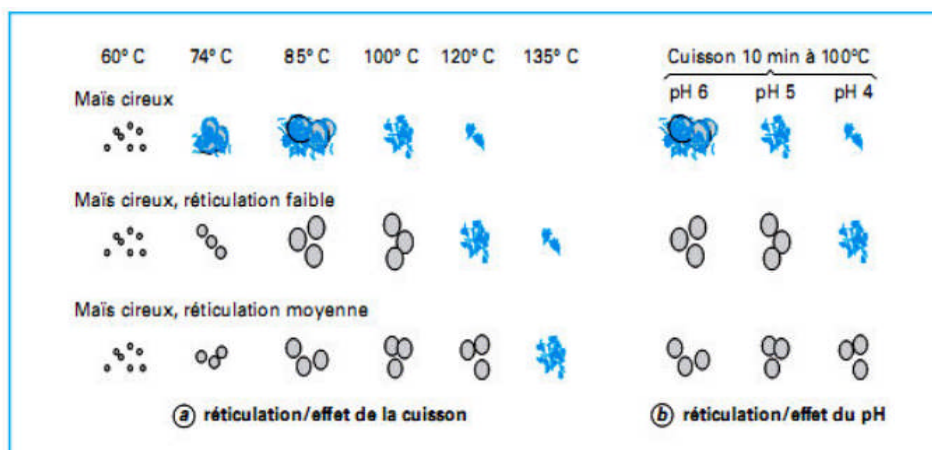
La localisation et la distribution de ces pontages sont mal connues. Ces modifications intéresseraient essentiellement la fraction amylopectine sur la partie périphérique des granules. Un faible niveau de réticulation induit des modifications importantes du comportement de l'amidon à la cuisson ; la mise en évidence analytique de ces pontages est difficile aussi le niveau de réticulation est souvent caractérisé par une méthode indirecte comme la mesure de viscosité lors d'une cuisson dans l'eau en milieu acide [15, 16, 17].

Agent réticulant	Matière sèche de la suspension d'amidon (%)	Température (C <sup>0</sup> )	pH de la réaction	Temps de réaction (h)	Taux de réactif (%)
Oxychlorure de phosphore	40	20 à 50	10 à 12	1 à 16	0,1 max
Trimétaphosphate de sodium	40	20 à 50	10 à 12	1 à 16	0,5 max
Réactif adipate	40	20 à 50	8 à 10	1 à 8	0,12 max (en adipique anhydride)
Glutaraldéhyde	40	20 à 50	5 à 8	1 à 4	0,15 max

**Tableau I-2 :** conditions opératoires pour les procédés de réticulation.

Les pontages chimiques apportent une intégrité suffisante pour maintenir le granule à l'état de granule gonflé. L'empois présente donc une structure de « microgel » composé de granules gonflés comme phase dispersée, la phase continue étant très réduite car la solubilisation du contenu granulaire est limitée.

Les différentes bases amyliées (voir fig.4) conduisent, après réticulation, à des empois de textures très semblables de microgel [15, 16].



**Figure I-4 :** Représentation schématique de l'effet de la réticulation de l'amidon

## I-6-2 : Fluidification

Ces modifications visent à traiter l'amidon par voie chimique et/ ou physique afin de provoquer une hydrolyse plus ou moins importante des polymères. La viscosité à chaud des empois sera réduite selon l'intensité du traitement.

Ces traitements ont pour effet d'affaiblir la structure granulaire jusqu'à rendre les grains solubles dans l'eau froide pour les traitements les plus poussés.

Ces amidons fluidifiés se comportent comme des polymères très solubles donc susceptibles d'être utilisés à forte concentration sans induire des viscosités élevées. Ils trouvent leur utilisation comme agent de texture des gommages de confiserie, comme support d'atomisation ou comme agent nutritif dans les préparations liquides [17].

## I-7 : Calcification des amidons modifiés et propriété

Les amidons modifiés font partie de la catégorie des agents de texture. La texture est une caractéristique fondamentale d'un produit alimentaire. Dans les aliments l'arôme "simples" (fruits, légumes, viande), elle contribue à leur spécificité au même titre que et le goût. Dans les aliments complexes, elle peut être modifiée ou créée par un additif. C'est alors que des polysides épaississants, gélifiants et stabilisants peuvent être utilisés.

### I-7-1 : Nature et origine [18]

Il y a plus de 30 polysides répertoriés à l'Union européenne avec un code E--- - attribué de façon précise.

	Carraghénanes	Alginates	Pectines	Xanthane	Caroube	Amidons modifiés
Code	E 407	E 401	E 440	E415	E 410	E 1400
Fonction	Gélifiant	Epaississant et gélifiant	Gélifiant	Epaississant	Epaississant	Epaississant
Origine	Algues	Algues	Pomme / citron	Fermentation	Graines	Graines et tubercules

**Tableau I-3** : Principaux polysides utilisés comme épaississants, gélifiants ou stabilisants.

Tous ces produits sont des polymères, avec généralement des poids moléculaires élevés. Ils sont constitués d'enchaînement de sucres portant des substituants tels que les fonctions acides, carboxyliques, acétyles... Ces molécules sont appelées également des hydrocolloïdes. Pour expliquer la fonction des amidons modifiés, nous avons choisi de décrire ces hydrocolloïdes d'une façon générale.

Les hydrocolloïdes sont des molécules qui, à faible dose, sont capables de lier une quantité importante d'eau, et par la présence de la phase aqueuse du produit alimentaire de modifier son comportement. Cette modification rhéologique dépend également de la molécule : longueur, rigidité, possibilité d'association.

## **I-7-2 : Conditions optimales d'utilisation d'un hydrocolloïde**

### **I-7-2-1 : Solubilisation et dispersion [19]**

La solubilisation passe par l'hydratation du grain. Au contact de l'eau, suivant l'état de surface du grain et la nature des macromolécules présentes, le grain s'hydrate et gonfle. Il dépend alors de la composition chimique :

- Chaîne linéaire ou ramifiée : les chaînes linéaires ont tendance à s'associer tandis que les chaînes ramifiées sont plus favorables à la solubilisation.
- Possibilité de liaisons le long de la chaîne. Les charges de même type ont tendance à écarter les chaînes.

La présence de ces grains gonflés dans la phase aqueuse, modifie sa mobilité.

### **I-7-2-2 : Influence du traitement :**

- Actions mécaniques : si les molécules se trouvent à l'état gonflé comme les amidons, alors, la taille des grains les rend très fragiles aux actions mécaniques. La viscosité apportée par la gêne à la mobilité des grains gonflés, va être modifiée en conséquence. Ces ruptures mécaniques s'accompagnent souvent d'une solubilisation partielle des macromolécules d'amidon, entraînant une modification du système rhéologique.
- Actions thermiques et chimiques : la viscosité diminue lorsque la température augmente. Suivant leur nature, les macromolécules sont plus ou moins sensibles au milieu qui les entoure. L'acidité que l'on rencontre dans certaines

préparations alimentaires provoque, par exemple, une dépolymérisation des macromolécules. Les réactions dépendent de la sensibilité vis-à-vis de la dépolymérisation, de l'agressivité du milieu, des températures atteintes au cours du traitement et du temps de maintien à cette température.

### **I-7-3 : Conservation des propriétés jusqu'à la consommation**

Pour les amidons riches en amylose, la linéarité des molécules leur permet de se rapprocher, entraînant le rétrécissement de la structure ; ce qui a pour conséquence :

- Une modification de la structure de la texture vers un durcissement
- Et l'évacuation d'une quantité plus ou moins importante de phase aqueuse initialement comprise entre les macromolécules. (les amidons)

## **I-8 : Utilisation de l'amidon**

### **I-8-1 : Utilisation de l'amidon dans l'industrie**

L'amidon est utilisé industriellement dans plusieurs applications et sous plusieurs formes. Il peut être utilisé à l'état naturel, sous forme de poudre, en film, cuit en milieu aqueux et chimiquement modifié ou non [20].

L'amylose et l'amylopectine contiennent de nombreux groupements hydroxyle et aldéhydique, leur conférant un potentiel réactionnel important. D'ailleurs, ce potentiel est largement exploité dans les industries puisqu'il existe un bon nombre de procédés industriels ayant pour but de modifier chimiquement la structure de l'amidon natif soit par oxydation, par réticulation, par estérification ou par hydrolyse.

### **I-8-2 : Industrie pharmaceutique**

Des composés dérivés d'amidon modifié sont aussi utilisés dans les traitements des ulcères gastriques (sulfate d'amylose) et comme agent anti-bactérien (complexe iode-amylose) [21]. Grâce à sa biocompatibilité avec la peau, la poussière d'amidon est utilisée depuis plusieurs années comme anti-adhésif sur les gants chirurgicaux pour réduire la friction entre les mains et le latex [22]. Plus récemment, l'amylose réticulé a été incorporé dans la composition de nouveaux comprimés oraux comme agent liant et comme excipient pour la libération contrôlée de médicaments [22, 23, 24, 25].

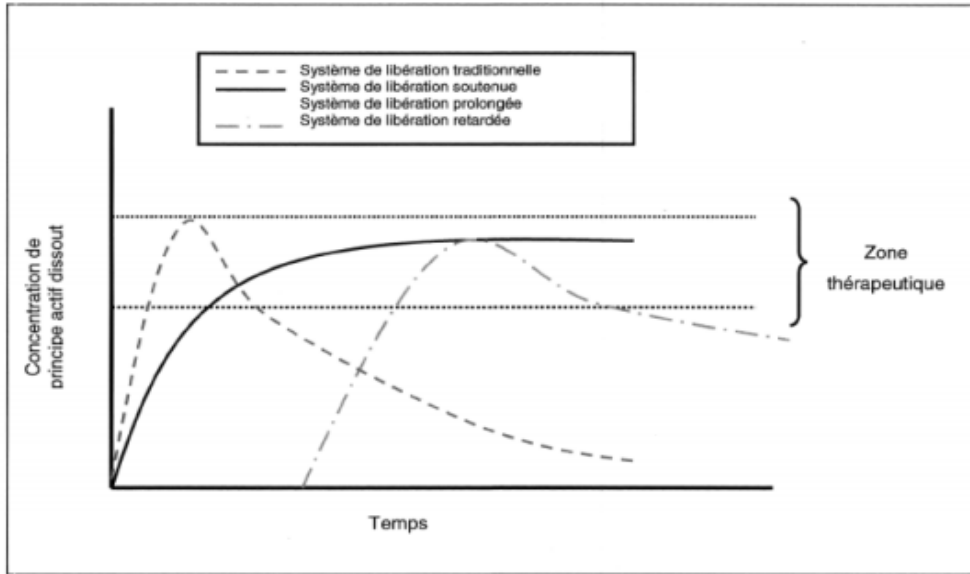
### **I-8-3 : Industrie alimentaire**

L'amidon est un produit comestible. Son utilisation dans les nombreux produits alimentaires draine une part importante de la production mondiale d'amidon [20,21]. L'amidon est très utilisé comme épaississant alimentaire tant au plan domestique qu'industriel. En effet, son pouvoir de gélification entraîne une augmentation de la viscosité du milieu. L'amidon est largement utilisé comme additif ou agent de remplissage à fermentation lente dans certains types de nourriture tels la nourriture pour bébés, la nourriture pour animaux, la nourriture dite « faible en gras », les aliments instantanés et dans certaines boissons. Les propriétés liantes de l'amidon peuvent aussi être mises à profit dans certaines nourritures en granules (par exemple : nourriture pour animaux, céréales, craquelins etc.) [22].

### **I-9 : Libération contrôlée**

#### **I-9-1 : Systèmes de libération contrôlée**

La libération contrôlée fait référence tant à la libération retardée qu'à la libération prolongée ou à la libération soutenue [26,27] et offre plusieurs avantages comparativement aux formes posologiques menant à des principes de libération traditionnelle. En effet, ces derniers ne contrôlent ni le taux de principe actif relâché, ni l'endroit où la libération s'effectue et ce, à cause de la désagrégation rapide de la forme posologique [28]. La technologie de formulation des systèmes de libération contrôlée, quant à elle, offre plusieurs moyens d'améliorer la biodisponibilité de molécules actives. En effet, ces systèmes permettent un retardement ou une extension dure lâchement de principes actifs administrés par voie orale, permettant, entre autres, de les protéger contre la dégradation causée par les composantes des fluides biologiques impliqués dans la digestion et ce, parce que la désagrégation de la forme posologique est retardée. [29]



**Figure I-5** : Schéma des différentes approches menant à la formation de systèmes de libération contrôlée [26].

### I-9-2 : Mécanismes de libération

Le mécanisme de largage du principe actif hors d'un système de libération contrôlée matriciel repose sur trois principes. Il s'agit de la pénétration d'eau dans la matrice suivie de son gonflement et de la diffusion du principe actif hors de celle-ci, de l'érosion de la matrice ou d'une combinaison de ces deux principes [27]. Il est à noter que dans le cas où une matrice est constituée de protéines, la dégradation enzymatique joue également un rôle important quant à la libération du principe actif [30]. Les systèmes matriciels adoptent donc des propriétés de libération directement influencées par la nature du polymère constituant la matrice [31].

### I-10 : Intérêts et limites des formes à libération prolongée

Ces formes galéniques, présentent, sans toujours les réunir tous à la fois, plusieurs avantages par rapport aux formes conventionnelles [32].

#### I-10-1 : Avantage

1. Diminution du nombre de prises quotidiennes d'où gain de temps en milieu hospitalier, simplification pour le malade, diminution du risque d'erreur dans l'application de la posologie, meilleure compliance chez le patient.



2. Maintien sur un temps prolongé de taux sanguins efficaces pour, des principes actifs de demi-vie relativement courte permettant, par exemple, un traitement continu, même la nuit, sans réveiller le malade, la libération continuant pendant la période nocturne.
3. Diminution voire suppression des effets secondaires indésirables provoqués par de fortes concentrations de médicaments libérées rapidement au lieu d'administration ou d'absorption.
4. Amélioration des conditions de traitement par suppression ou diminution, dans les profils plasmatiques, de la succession de pics et vallées faisant suite à chaque dose administrée. En effet, des effets secondaires indésirables correspondent, parfois, à l'apparition des pics plasmatiques alors que la réponse thérapeutique peut être insuffisante aux faibles concentrations des vallées

#### **I-10-2 : Inconvénients**

A côté de ces avantages, il ne faut cependant pas négliger de considérer certains inconvénients :

1. Risque d'accumulation de principe actif si la vitesse d'élimination est lente et si la présence du médicament dans l'organisme est nécessaire 24 heures par jour
2. Difficulté d'interrompre le traitement rapidement en cas d'intoxication grave ou d'intolérance.
3. Efficacité faible ou nulle si le principe actif est mal absorbé au niveau du site d'administration ou de libération, comme par exemple au niveau de la muqueuse intestinale (faible solubilité ou degré d'ionisation trop élevé dans le suc intestinal) ou s'il est instable dans le milieu biologique considéré.
4. Manque de reproductibilité ou de régularité de la réponse thérapeutique dans certaines conditions physiologiques avec, par exemple, l'influence de la vitesse de vidange gastrique ou de la température d'un muscle.
5. Risque de toxicité dû au relargage de toute la dose pour les principes actifs de faible index thérapeutique et de toxicité élevée car les vitesses d'absorption, de biotransformation ou d'élimination varient souvent beaucoup d'un sujet à l'autre.

Cette énumération montre bien que toute substance médicamenteuse ne doit pas systématiquement faire l'objet d'une formulation en forme à libération prolongée [33].

### **I-11 : Les formes à libération prolongée : les matrices**

Elles sont destinées à prolonger l'action de molécules à demi-vie courte ou à réduire un pic de concentration plasmatique important et précoce source d'effets indésirables. Ces formes sont essentiellement représentées par les matrices [34].

« Les matrices sont des supports constitués d'excipients physiologiquement tolérés, plus ou moins inertes qui ne se désagrègent pas et forment un réseau piégeant le médicament ». La matrice comporte des canalicules où se trouve emprisonné le principe actif.

1. Pénétration des liquides digestifs dans les canalicules de la matrice,
2. Dissolution du principe actif par les liquides digestifs,
3. Diffusion de la solution de principe actif de l'intérieur de la matrice vers la surface du compartiment médicamenteux

Selon la nature du support et le mécanisme de libération.

### **I-12 : Les formes à libération contrôlée**

#### **I-12-1 : Systèmes à libération contrôlée par diffusion**

Le contrôle de la libération par diffusion est le mécanisme le plus répandu parmi les systèmes à libération contrôlée [35]. Le principe actif migre de l'intérieur vers la surface de la forme galénique puis dans le fluide environnant de l'hôte [36]. En général, ces systèmes s'appliquent à des molécules de petite taille et ne sont pas biodégradables [37].

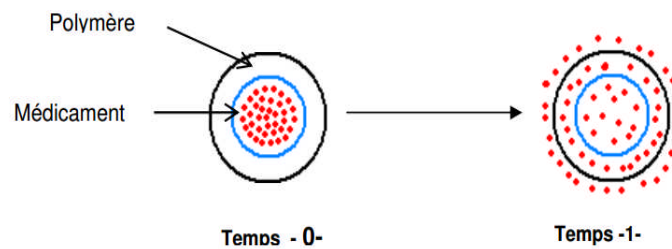
##### **I-12-1-1 : Le système réservoir (à membrane)**

La diffusion du principe actif s'effectue à travers les chaînes macromoléculaires du polymère quand la membrane est homogène et non poreuse (majorité des cas), ou à travers les pores quand elle est microporeuse [36]. L'épaisseur

et la perméabilité de la membrane contrôlent en partie la vitesse de diffusion du principe actif [38]

Ces systèmes ont le grand avantage d'approcher une cinétique de libération d'ordre zéro (transport de type cas II), où la vitesse de diffusion est constante [36].

Ce système n'est généralement pas biodégradable, nécessitant une seconde chirurgie pour son retrait. Les membranes ne fonctionnent généralement pas pour la libération à long terme de grandes molécules. De plus, ce système est souvent plus onéreux à concevoir que les autres. Enfin, en cas de perte de contrôle comme par exemple une fuite du système par rupture de membrane la situation peut devenir grave parce que toute la quantité de principe actif est subitement libérée dans l'hôte, phénomène communément appelé « dose dumping » [35, 39].



**Figure I-6 :** Mécanismes de contrôle de la libération d'un principe actif par diffusion avec le système réservoir.

### **I-12-1-2 : Le système matriciel (monolithique)**

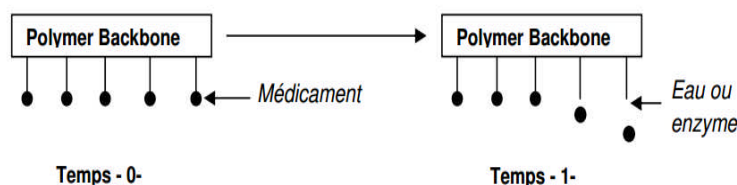
Le principe actif est distribué de manière uniforme à travers la masse du polymère solide. La diffusion du principe actif à travers le polymère est le facteur limitant [36,38, 40]. Par contre, la cinétique de libération obtenue n'est pas d'ordre zéro. Elle est caractéristique d'un mécanisme de dissolution – diffusion où la vitesse de libération diminue avec le temps. Plus la concentration initiale de principe actif est élevée, plus sa libération est grande [37, 40].

Le système matriciel n'étant pas biodégradable, son utilisation est limitée en médecine humaine par la réticence des patients à subir une seconde chirurgie, même mineure, pour le retrait. Par contre, ce système peu onéreux connaît un succès dans





Cette caractéristique est intéressante avec un polymère coûteux dont la proportion est habituellement de 70 – 90 % dans les autres types de systèmes [40].



**Figure I-9 :** Mécanismes de contrôle de la libération d'un principe actif par réaction chimique avec le système à chaînes polymères greffées.

### I-12-3 : Systèmes à libération contrôlée par activation par le solvant

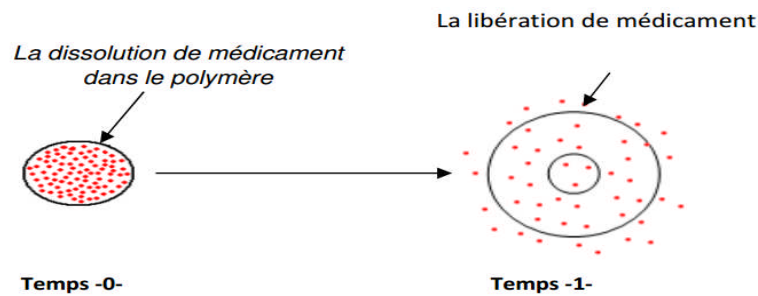
L'exposition de ces systèmes à un solvant, déclenche la libération du principe actif [35].

#### I-12-3-1 : Le système à gonflement

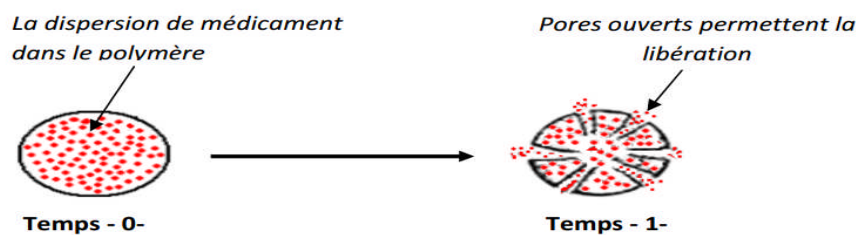
Le principe actif est dissous ou dispersé au sein de la matrice polymère sans être capable d'en sortir. Avec l'entrée du solvant, le polymère solide à l'état vitreux, gonfle. La température de transition vitreuse diminuant, le polymère passe à l'état caoutchouteux pour ressembler à un gel. Il se crée ainsi un front de séparation gel – solide qui progresse vers le centre du système (Figure : 9-a). Avec la relaxation macromoléculaire associée à la transition à l'état caoutchouteux, le principe actif est alors capable de diffuser vers l'extérieur [40, 43]. Le système à gonflement est particulièrement intéressant pour la libération de protéines parce qu'il est le seul type à laisser diffuser ces molécules de masse molaire élevée, grâce aux canaux de fluide présents dans la matrice à l'état de gel [44]. Le système à gonflement typique est l'hydrogel, polymère très hydrophile, qui absorbe le solvant en grande quantité.

Cependant, si cet équilibre n'est pas atteint (gonflement continu), la diffusion est de type anormal, voire même de type cas II (cinétique d'ordre zéro) quand le front de séparation avance à une vitesse constante [40]. Quel que soit le type de diffusion, la vitesse de libération du principe actif est proportionnelle à celle de la pénétration du solvant dans la matrice polymère [38, 39]. À la différence des systèmes de libération

contrôlée par diffusion, le système à gonflement a l'avantage de donner un type de libération indépendant des propriétés du principe actif. Il n'est pas nécessaire ainsi, d'établir une nouvelle formulation pour un principe actif ayant des propriétés différentes [31]. Le système à gonflement peut tout de même être considéré comme un système matriciel particulier [45].



**Figure I-10-a :** Mécanismes de contrôle de la libération d'un principe actif par activation par le solvant avec le système à gonflement (a)



**Figure I-11-b :** Mécanismes de contrôle de la libération d'un principe actif par activation par le solvant avec le système à gonflement (b).

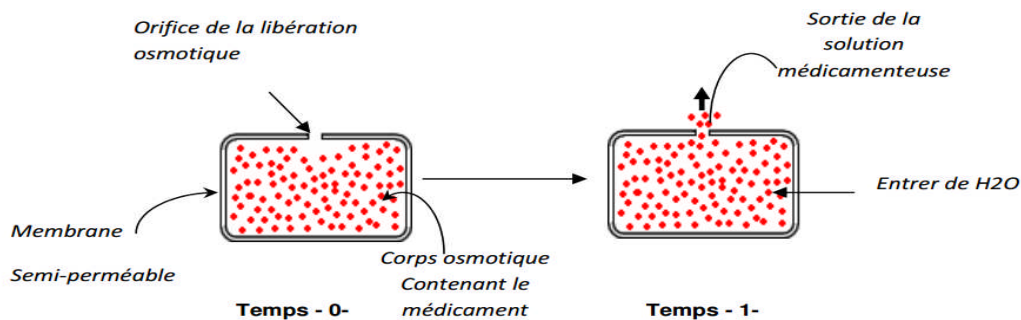
### I-12-3-2 : Le système à pression osmotique (pompe osmotique)

Ce système porte le nom de pompe osmotique parce qu'il utilise la pression osmotique comme force mécanique pour libérer un principe actif [46].

Développée par Alza Corporation, la pompe osmotique est un système réservoir avec une membrane d'une part semi-perméable qui ne laisse que rentrer le solvant et d'autre part dotée d'un micro-orifice par lequel est expulsé le principe actif dissous (Figure 11) [38, 45]. La pompe osmotique peut être considérée comme un cas particulier de système réservoir [45].

Les facteurs qui déterminent la vitesse de libération avec une pompe osmotique sont la solubilité du principe actif, la pression osmotique de la formulation dans le réservoir, l'orifice de sortie et les propriétés de la membrane semi-perméable.

L'eau pénètre dans la pompe à une vitesse bien déterminée qui dépend essentiellement de la perméabilité de la membrane et de la pression osmotique dans le réservoir [45]. Il se forme alors une solution saturée de principe actif qui est libérée à une vitesse contrôlée en partie par la taille de l'orifice. Environ 60 à 80 % de la quantité totale du principe actif est libéré à une vitesse constante. En effet, dans la plupart des cas, une période de 30 à 60 minutes est observée avant d'atteindre une cinétique de libération d'ordre zéro. Cette période correspond au temps nécessaire pour l'hydratation de la pompe osmotique [45].



**Figure I-12 :** Mécanismes de contrôle de la libération d'un principe actif par activation par le solvant avec la pompe osmotique.

### I-13 : Composition d'un médicament

Un médicament est un mélange de nombreuses espèces chimiques. Il contient un ou plusieurs principes actifs et des excipients.

- **Principe actif :** substance qui possède un effet thérapeutique connue pour prévenir ou guérir une maladie. Le principe actif est désigné par sa dénomination commune internationale (DCI) : c'est le nom utilisé dans tous les pays du monde. C'est souvent son nom scientifique. Exemples. L'ibuprofène, le paracétamol, l'acide acétylsalicylique sont des principes actifs.



- **Excipients** : une ou plusieurs substance(s) sans intérêt thérapeutique, incorporé pour faciliter l'administration, la conservation ou d'absorption par l'organisme. Les excipients permettent de :
- présenter le médicament sous une forme adaptée pour la voie d'administration souhaitée : Comprimé, solution buvable, gélules, suppositoire. Sur la notice, on trouve par exemple : excipients q.s.p. un comprimé (q.s.p. signifie « quantité suffisante pour »).
- Modifier le goût et l'odeur du médicament
- Moduler la vitesse de libération du principe actif vers l'organisme Exemples. Les comprimés secs contiennent souvent de la cellulose et/ou de l'amidon. L'hydrogénocarbonate de sodium (ou bicarbonate de sodium) est présent dans les comprimés effervescents : en présence d'eau, du dioxyde de carbone se dégage et permet une meilleure dispersion du principe actif avant administration [46, 47].

## **I-14 : Définition des comprimés**

Les comprimés sont des préparations de consistance solide, contenant chacun une unité de prise d'un ou de plusieurs Principes actifs et sont obtenus en agglomérant par compression un volume constant de particules. Ils sont destinés à la voie orale.

### **I-14-1: Caractères**

Les comprimés se présentent généralement sous forme d'un cylindre circulaire solide dont les extrémités sont plates ou convexes et les bords biseautés. Ils peuvent porter des barres de cassures, un sigle ou une autre marque. Ils peuvent être enrobés. Ils offrent une solidité suffisante pour permettre les diverses manipulations auxquelles ils sont soumis, sans s'effriter ni se briser [48, 49].

Les avantages de la forme « comprimés » :

- 1- Le dosage par unité de prise est précis
- 2- Les substances actives sont dans un milieu sec et condensé, ce qui est favorable à leur conservation
- 3- L'administration de substances peu ou pas solubles dans l'eau est ainsi rendue possible

- 4- L'administration d'une grande quantité de principes actifs est réalisée dans un volume très restreint
- 5- L'emploi est facile
- 6- La fabrication industrielle peut se faire à une très grande échelle d'où un prix de revient peu élevé
- 7- Ils peuvent être enrobés pour masquer une saveur désagréable

Les inconvénients de la forme « comprimés » :

1. Ils peuvent parfois être irritants pour muqueuse du tractus gastro intestinal
2. Les liquides ne peuvent être mis sous forme de comprimés sauf s'ils sont en très faible quantité
3. La mise au point est quelquefois très délicate [34, 50].

## **Partie 2 : Méthodes d'analyses**

### **I-15 : spectroscopie UV-visible**

La spectroscopie d'absorption dans l'UV et le visible est une méthode très commune dans les laboratoires. Elle est basée sur la propriété des molécules d'absorber des radiations lumineuses de longueur d'onde déterminée [51].

#### **I-15-1 : Domaine spectrale**

Le domaine UV-visible s'étend environ de 800 à 10 nm.

- visible : 800 nm (rouge) - 400 nm (indigo)
- proche-UV : 400 nm - 200 nm
- UV-lointain : 200 nm - 10 nm.

#### **I-15-2 : principe**

Le principe de la spectroscopie UV Visible repose sur la transition d'un état fondamentale vers un état excité d'un électron d'une molécule par excitation par une onde électromagnétique. Le passage d'un état électronique à un autre état électronique d'énergie plus élevée nécessite l'absorption d'énergie sous forme dans ce cas de photon. Dans l'état fondamentale, un atome ou une molécule se trouve dans son état

de plus basse énergie, c'est-à-dire que tous les électrons sont réparties sur des orbitales atomiques de plus basse énergies avec pas plus de deux électrons par orbitale.

La loi de Beer-Lambert permet de relier par une expression littérale la concentration d'un composé et l'absorbance résultante à une longueur d'onde donnée [52].

### I-16 : Spectroscopie infrarouge (IR)

Le rayonnement infrarouge (IR) fut découvert en 1800 par Frédéric Wilhelm Hershel. Ces radiations localisées au-delà des longueurs d'onde dans le rouge, sont situées entre la région du spectre visible et des ondes hertziennes. Le domaine infrarouge s'étend de 0,8  $\mu\text{m}$  à 1000  $\mu\text{m}$ . Il est arbitrairement divisé en 3 catégories, le proche infrarouge (0,8 à 2,5  $\mu\text{m}$  soit 12500-4000  $\text{cm}^{-1}$ ), le moyen infrarouge (2,5 à 25  $\mu\text{m}$  soit 4000-400  $\text{cm}^{-1}$ ) et le lointain infrarouge (25 à 1000  $\mu\text{m}$  soit 400-10  $\text{cm}^{-1}$ ) [53].

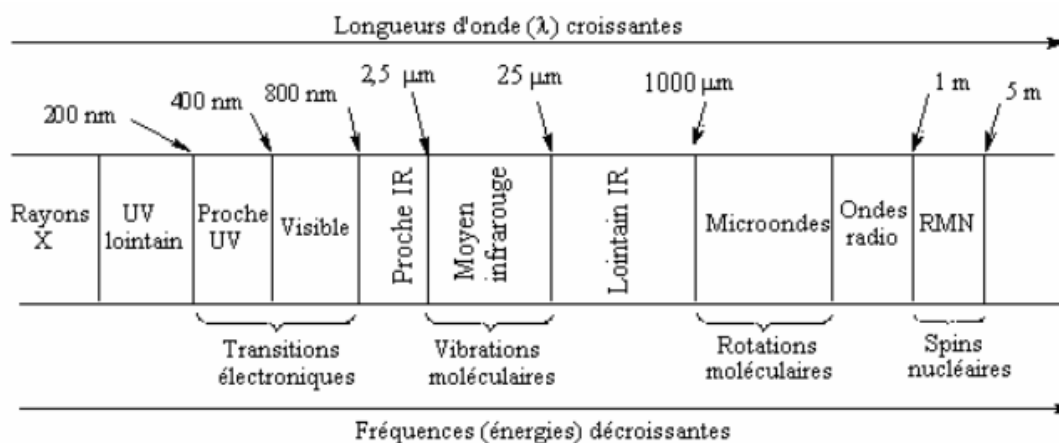


Figure I-13 : Domaines de l'IR dans le spectre électromagnétique

#### I-16-1 : principe

L'infrarouge analytique regroupe plusieurs méthodes d'identification et de dosages non destructifs basés sur l'absorption, ou la réflexion, par l'échantillon, des radiations électromagnétiques comprises entre 1 et 50  $\mu\text{m}$ . Cette bande spectrale est divisée en proche infrarouge (de 1 à 2,5  $\mu\text{m}$ ) et en moyen infrarouge (2,5-50  $\mu\text{m}$ ). Bien que le domaine du proche infrarouge soit pauvre en absorptions spécifiques, il a pris une grande importance dans les laboratoires de contrôle comme moyen d'analyse quantitative. Le moyen infrarouge est, par contre, plus riche en informations sur les

structures des composés examinés. De ce fait, il est utilisé pour l'identification des molécules organiques dont il permet de garder une sorte d'empreinte digitale [54].

## **I-17 : Diffraction des rayons X**

### **I-17-1 : Définition**

La diffraction des rayons X permet d'étudier le réseau réciproque. C'est une technique avec une sonde large et fixe. La taille typique d'un faisceau RX est de  $1 \text{ cm} \times 50 \text{ }\mu\text{m}$  avec une pénétration de quelques dizaines de microns. C'est une méthode non destructive qui ne nécessite pas de préparation de l'échantillon.

### **I-17-2 : Principe**

Moins connue que les applications de rayonnement X en radiographie ou en analyse chimique (fluorescence), la diffraction X permet d'accéder à de nombreuses informations contenues dans l'arrangement même des atomes au sein d'un matériau cristallisé. Le type d'arrangement géométrique 3D (réseau) et les distances entre atomes (taille de la maille, typiquement de quelques Å) constituent schématiquement une carte d'identité "unique" pour chaque composé.

Le principe simplifié est le suivant : un faisceau de rayons X monochromatique incident est diffracté par l'échantillon à certains angles spécifiques, suivant la loi de Bragg.

L'enregistrement du signal par un détecteur adapté permet de visualiser les angles et intensités des pics de diffraction obtenus. L'indexation de ces pics est réalisée à l'aide de bases de données spécifiques permettant l'identification du (ou des) composé(s) en présence.

# *Chapitre II*

## *Etude expérimentale*

Ce travail expérimental étudié est présent deux partie, la première partie on va citer le produit utilisé, aussi la description de la formation et la caractérisation des formes galéniques disques et microsphères à partir des différents polymères à base d'amidon, et la caractérisation de ces derniers par UV –visible, l'IR, DRX.

La deuxième partie concerner l'étude expérimentale de système a libération contrôlée de principe actif.

## Partie 1 : synthèses et caractérisations

### II-1 : Produits chimiques utilisés

Amidon, Acide Adipique, Acide Acétique , Ethanol , Hydroxyde de Sodium (NaOH),Acide chlorhydrique (HCl), Acide citrique , L'eau distillée, Dichloro Méthane, Tween80 (polyéthylène Glycol sorbitan monooolcate ) est obtenue de Sigma-Aldrich (USA).

### II-2 : Identification du produit

#### ➤ Acide chlorhydrique : [55]

**Tableau II-1** : propriété physique et chimique d'acide chlorhydrique

Nom du produit	Formule globale	Poids moléculaires	Numéro CAS	Numéro CE (EINECS)	Classification par rapport à CLP	Concentration
ACIDE CHLORHYDRIQUE	HCl	36,47 g.mol <sup>-1</sup>	7647-01-0	231-595-7	Skin Corr. 1B H314 STOT SE 3 H 335 Met Corr 1 H 290	32% – 37%

#### ➤ Acide salicylique : [56]

**Tableau II-2** : propriété physique et chimique d'acide salicylique

Nom du produit	Pois moléculaire	Numéro cas	Numéro CE (EINECS)	Point de fusion [°C]	pH	Etat physique à 20 °C Et Couleur
Acide salicylique, Analytical Grade, BP	138,12 g/mol	000069-72-7	200-712-3	157 - 159	3 (H <sub>2</sub> O, 20 °C)	Solide – Blanche.

➤ **Principe actif (l'aspirine) :**

Dans notre synthèse on a utilisé l'aspirine comme un principe actif.

**L'aspirine :** est l'un des médicaments les plus connues, et les plus courants, et le plus populaires à l'échelle mondiale. Cette molécule est présente à l'état naturel dans un certain nombre de plante comme le saule (*Salix alba*, qui est à l'origine de nom acide acétylsalicylique) ou la reine-des-pré (*Filipendula ulmaria* mais anciennement dénommée *Spiraea ulmaria*, ce qui est à l'origine du nom aspirine).

De se fait, on utilise l'aspirine depuis très longtemps : des décoctions de feuilles de saule étaient utilisées durant l'antiquité par les grecs (400 avant J.C) pour lutter, déjà, contre la douleur et la fièvre.

Acide acétylsalicylique (aspirine), est le principe actif de nombreux médicaments. Les différentes formes galéniques de l'aspirine correspondent à des modes différents de libération du principe actif dans l'organisme. Cette libération peut être normale, accélérée ou différée.

Dans l'aspirine simple, l'excipient est de l'amidon de maïs. Son rôle est de faciliter la mise en solution du principe actif dans l'eau. On y incorpore également de la silice pour permettre la mise en forme du comprimé. On trouve également de l'aspirine tamponnée contenant de l'hydrogencarbonate de sodium qui provoque en solution une vive effervescence due au dégagement de CO<sub>2</sub>(g).

En effet, l'acide acétylsalicylique (AH) et les ions hydrogénocarbonate réagissent selon la réaction :  $AH_{(aq)} + HCO3^{-}_{(aq)} = A^{-}_{(aq)} + CO2, H2O$

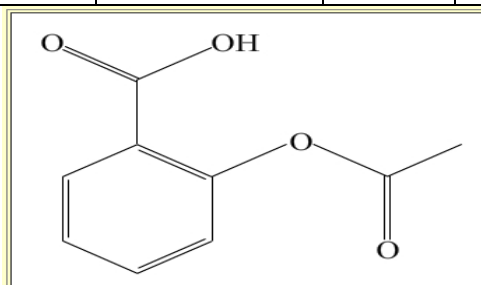
L'acétylsalicylate de sodium formé est soluble dans l'eau. La libération du principe actif est alors accélérée.

L'aspirine peut être sous forme ionique d'acétylsalicylate de lysine (Aspégic). Le principe actif est alors très vite absorbé par l'organisme.

Enfin, l'aspirine peut se présenter sous forme de comprimés gastro-résistants, c'est-à-dire entourés d'une pellicule qui résiste au milieu acide de l'estomac. Le principe actif a alors une action retardée car il est absorbé au niveau des intestins.

**Tableau II-3** : Données physicochimiques de l'aspirine

Nom	solubilité	base conjuguée	pKa du couple	pH de la solution stomacale	Aspect	Température d'ébullition
L'acide acétylsalicylique $CH_3 - CO_2 - C_6H_4 - CO_2H$ (noté $AH_{(aq)}$ ), acide faible	Sa solubilité dans l'alcool bonne.	l'ion acétylsalicylate $CH_3 - CO_2 - C_6H_4 - CO_2^-$ (noté $A^{-}_{(aq)}$ )	AH (aq)/ $A^{-}_{(aq)}$ : 3,5	pH du milieu intestinal : 8	solide blanc	décompose à 140°C



**Figure II- 1** : Formule plane de la molécule d'aspirine

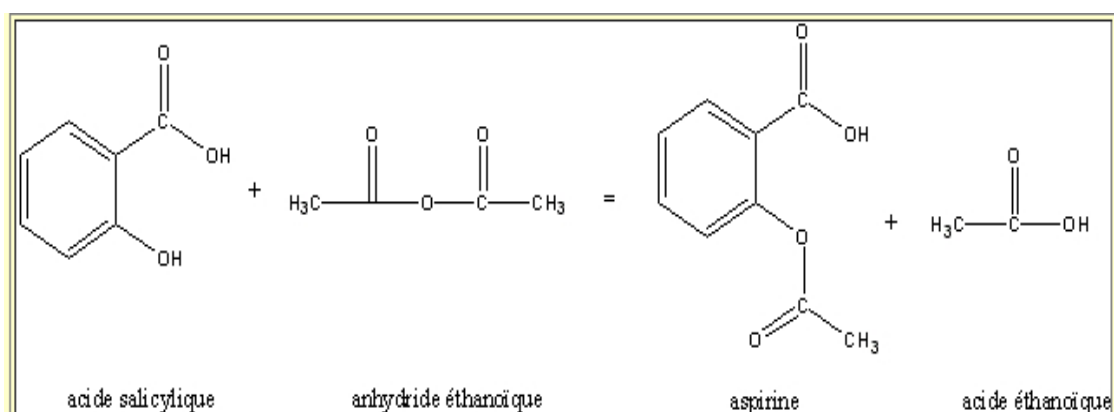


**II-3 : Synthèse chimique de l'aspirine****➤ Mode opératoire :**

Une masse de 5g d'acide salicylique est pesé soigneusement a laquelle on a ajouté 10 ml d'anhydride éthanoïque et quelque goutte d'acide sulfurique concentré .le mélange est porté à reflux à une température de 70C<sup>0</sup> puis chauffer environ 20 mn.

Après 20 mn, environ 30 ml d'eau froide a été ajouté au mélange par petite fraction jusqu'à cristallisation.

Et on ajoute encore 50 ml d'eau glacée et on filtre le mélange obtenue sou vide après séchage on a obtenu un produit cristallin de couleur blanche.

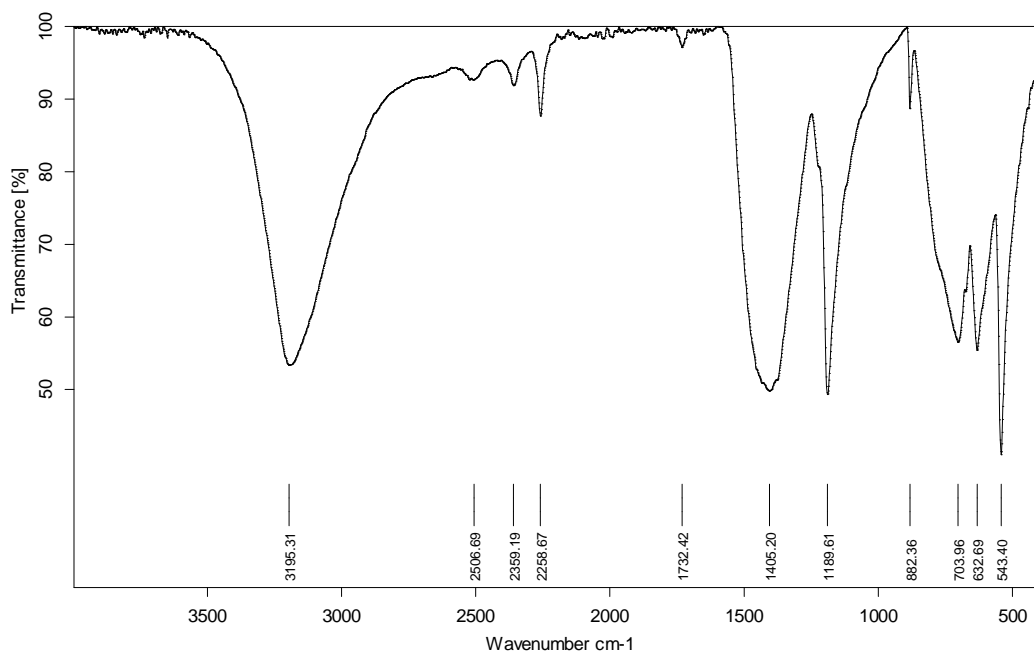


**Figure II-2:** synthèse chimique de l'aspirine



**Figure II-3 :** montage de préparation de l'aspirine

## II-4 : Caractérisation de l'aspirine par IR



G:\Tiaret-2\Serie Amido\Asperine.0	Asperine	Instrument type and / or accessory	19/05/2015
------------------------------------	----------	------------------------------------	------------

Seite 1 von 1

Figure II-4 : spectre d'IR de l'aspirine

## ➤ Interprétation de spectre IR :

**Tableau II-4 :** Attribution des principales bandes observées sur le spectre IR pour l'aspirine

Vibration	Attribution	Nombre d'onde $\text{cm}^{-1}$
Elongation	OH libre	3195.31
Elongation	$\text{CH}_3$	2506.69
Elongation	OH acide carboxylique	2258.67
Elongation	$\text{C}=\text{O}$	1732.42
Déformation	$\text{C}=\text{C}$	1405.20

Elongation	CH-OH	1189.61
Déformation	C-C	632.69
Déformation	C-H	543.40

## II-5 : Modification chimique du l'amidon

### II-5-1 : Synthèse des citrates d'amidon

Dans un mixeur, on a broyé 4 g d'amidon et 2g d'acide citrique. Le mélange a été déposé dans une boîte de pétrir, puis introduit dans une étuve à 150°C pendant 15min.

Le produit est broyé, puis purifié par dissolution dans l'eau distillée (200ml / 2g du produit) à 55°C pendant 15min. Ester d'amidon préparé a été récupéré par filtration sous vide. Lisser sécher à l'aire libre puis broyer dans un mortier.



**Figure II-5** : citrate d'amidon préparé à 150C<sup>0</sup> pendant 15min

### II-5-2 : Préparation des solutions

- Préparation de la solution de soude NaOH à 3%

Une masse de 3 g de la soude est complétée à l'eau distillée jusqu'à 100ml.

- Préparation de la solution de l'acide chlorhydrique HCl à 1M :

Un volume de 8,28 ml de HCl 37% est complété à l'eau distillée jusqu'à 1000ml.

- Préparation de la solution de l'acide chlorhydrique HCl à 0.5M

Un volume de 4.17 ml de HCl 37% est complété à l'eau distillée jusqu'à 1000ml

- Préparation de la solution de KOH à 0.5M

Une masse de 5.605 g de KOH est complétée à l'eau distillée jusqu'à 200ml

### **II-5-3 : synthèse du système réticulant**

0.6g du mélange de l'acide adipique et d'anhydride acétique est préparé dans une proportion massique de 5/30.

Soit  $0.6 * 5/30 = 0.1\text{g}$  d'acide adipique et  $0.6 - 0.1 = 0.5\text{g}$  d'anhydride acétique ( $=1.08\text{g}/\text{cm}^3 = m/V \Rightarrow V = m / =0.5/1.08 = 0.46\text{ml}$ ).

Réticulation de l'amidon natif par le mélange acide adipique/anhydride acétique :

La méthodologie générale pour les réactions du mélange de l'acide adipique et l'anhydride acétique avec l'amidon de maïs est donnée ci-dessous.

Une suspension d'amidon a été préparée en ajoutant 6 g de l'amidon (base sèche) à 13 ml d'eau distillée à température ambiante dans un ballon de 250ml. Le pH est maintenu entre 9,0 et 9,5 en utilisant une solution aqueuse de NaOH 3 %. On effectue un chauffage à 35 ° C, puis 0.6 g d'anhydride mixte a été ajouté goutte à goutte à la suspension. La suspension a été maintenue à 35 ° C pendant 2 h puis on ajuste le pH à 6,5 en utilisant du HCl dilué (1 N). La suspension d'amidon obtenu est filtrée sous vide sur papier filtre et lavé deux fois avec de l'eau distillée (15 ml x 2) et une fois avec 20 ml d'éthanol. Ensuite, l'amidon récupéré a été séché dans l'étuve réglée à une température de 45°C pendant 24 h. L'amidon séché a été broyé dans un mortier

### **II-5-4 : Acétylation de l'amidon**

La méthode été utilisée pour préparer l'amidon acétylé. Pour cela (10 g) d'amidon ont été dispersés dans l'eau distillée (22.5 ml) et agités pendant 1 h à 25 ° C.

Une solution de NaOH (3%) a été utilisée pour ajuster le pH de la suspension à une valeur de 8,0. L'anhydride acétique (0.6 g) a été ajouté goutte à goutte à la suspension

agitée, tout en maintenant le pH dans l'intervalle de 8,0 à 8,4 à l'aide d'une solution de NaOH 3%. La réaction a été poursuivie pendant 10 min, après la fin de l'addition d'anhydride acétique. Le pH de la suspension a ensuite été ajusté à une valeur de 4,5 avec HCl 0,5 N. Après précipitation et filtration, le produit a été lavé de l'acide, deux fois avec de l'eau distillée et une fois avec de l'éthanol à 95%, puis séché dans l'étuve à 40 °C.

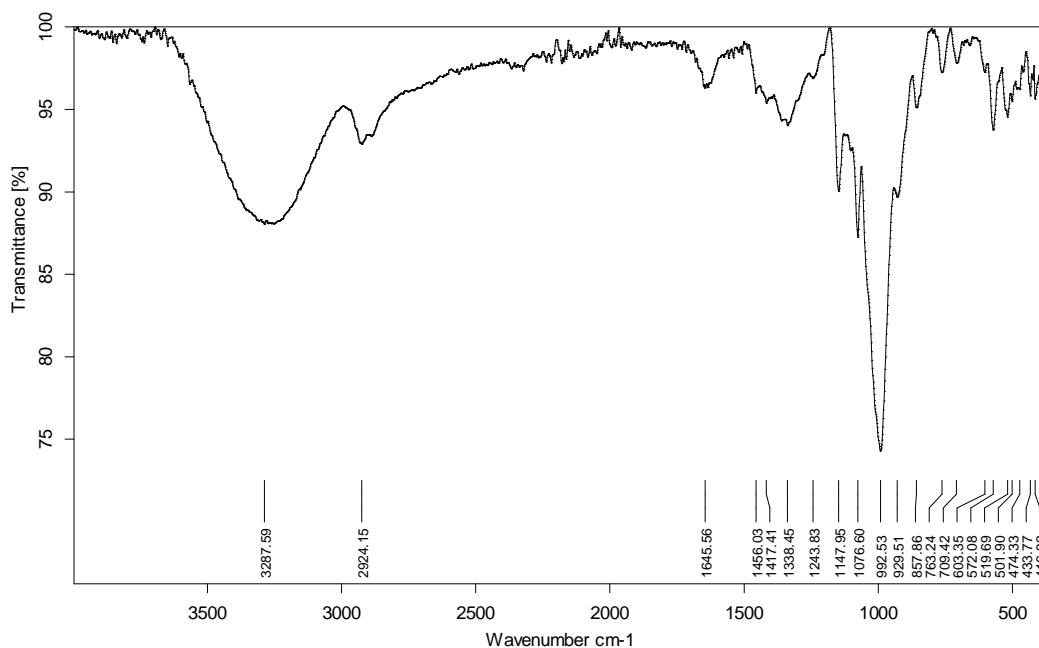


Figure II-6 : Acétylation de l'amidon



Figure II-7 : produit finale

### II-6 : Caractérisation du l'amidon modifier par IR



G:\Tiaet-2\serie\Amidon.0	Amidon	Instrument type and / or accessory	19/05/2015
---------------------------	--------	------------------------------------	------------

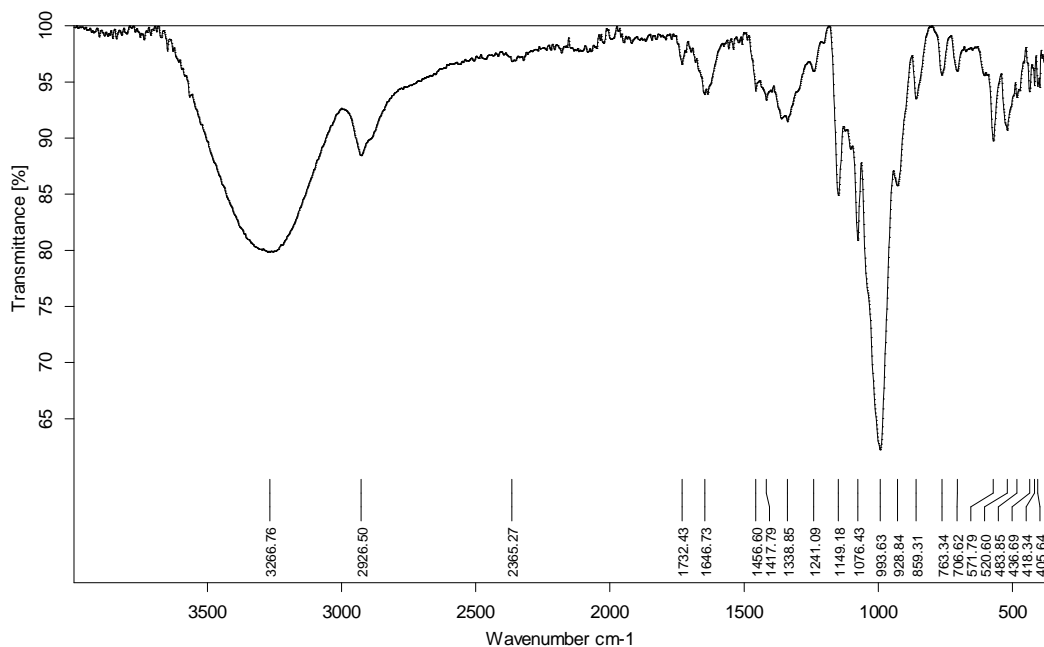
Figure II-8 : Spectre IR de l'amidon natif

➤ **Interprétation des spectres IR :**

La Figure II-8 représente les résultats de spectroscopie infrarouge d'amidon natif

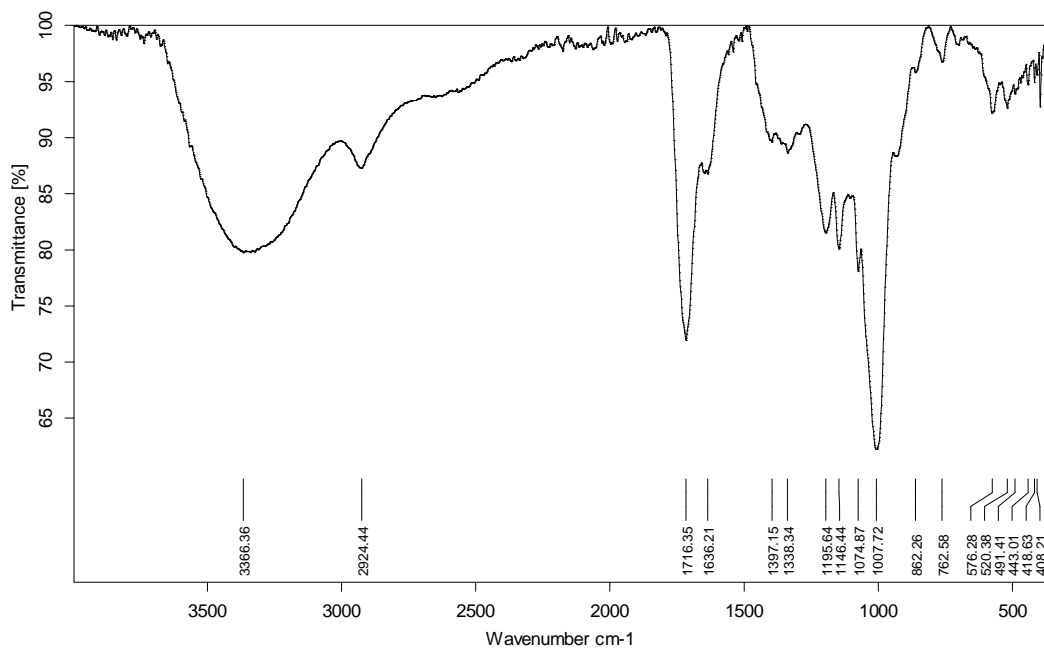
**Tableau II-5 :** attribution des principales bandes observées sur le spectre IR pour l'amidon

Vibration	Attribution	Nombre d'onde (cm-1)
Elongation	OH liée	3287.59
Elongation	CH <sub>2</sub>	2924.15
Déformation	OH	1645.56
Déformation	CH <sub>2</sub>	1445.56
Déformation	C-O	1147.95
Vibration	CO-H	992.53-519.69



G:\Tiaret-2\Serie Amido\Amido Réticulé.0	Amido Réticulé	Instrument type and / or accessory	19/05/2015
--	----------------	------------------------------------	------------

Figure II-9 : Spectre IR de l'amidon réticulé



G:\Tiaret-2\Serie Amido\Cétrate Amido.0	Cétrate Amido	Instrument type and / or accessory	19/05/2015
---	---------------	------------------------------------	------------

Seite 1 von 1

Figure II-10 : Spectre IR de citrate d'amidon

### ➤ Interprétation des spectres IR :

En comparant le spectre de l'amidon réticulé (voir figure II-9) avec l'amidon natif on trouve un pic caractéristique la seule différence à  $1732.43\text{ cm}^{-1}$  qui correspond à la fonction acide C=O ce qui démontre que la modification de l'amidon a en bien lieu.

La modification de l'amidon en aster d'amidon obtenue dans autre étude est révélé par la présence ans leur structure certain groupement caractéristiques qui peuvent être mise en évidence assez facilement par le spectre de la figure II-10 c'est le groupement carboxyle d'acide citrique en bon marquer pour confirmer l'estérification qui sont caractérisé a la foncions C=O à  $1716.35\text{ cm}^{-1}$ .

II-7 : Caractérisation du l'amidon modifier par DRX

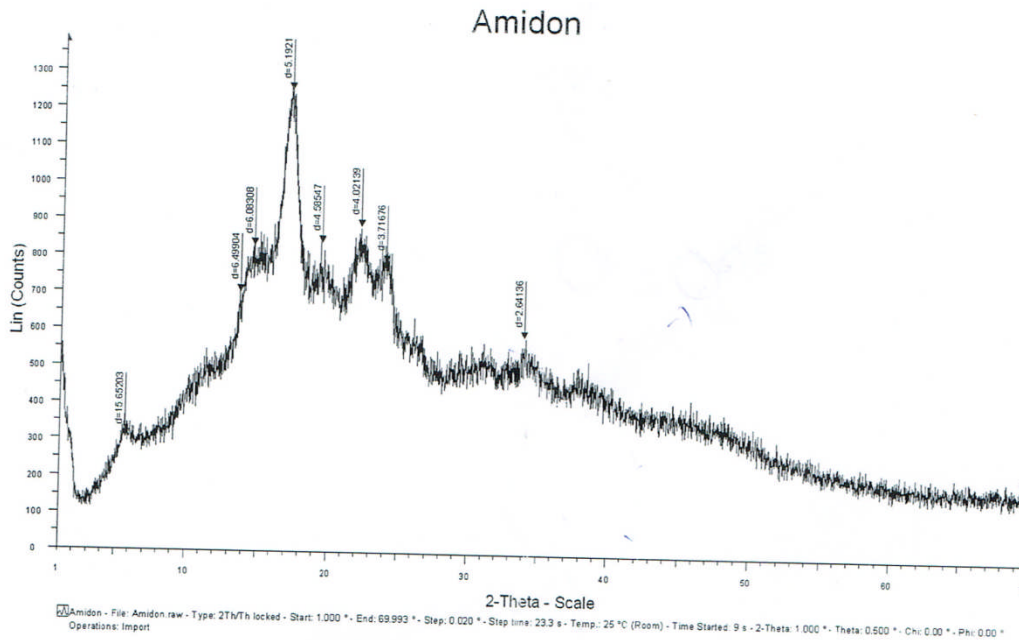


Figure II-11 : diffractogramme d'amidon natif

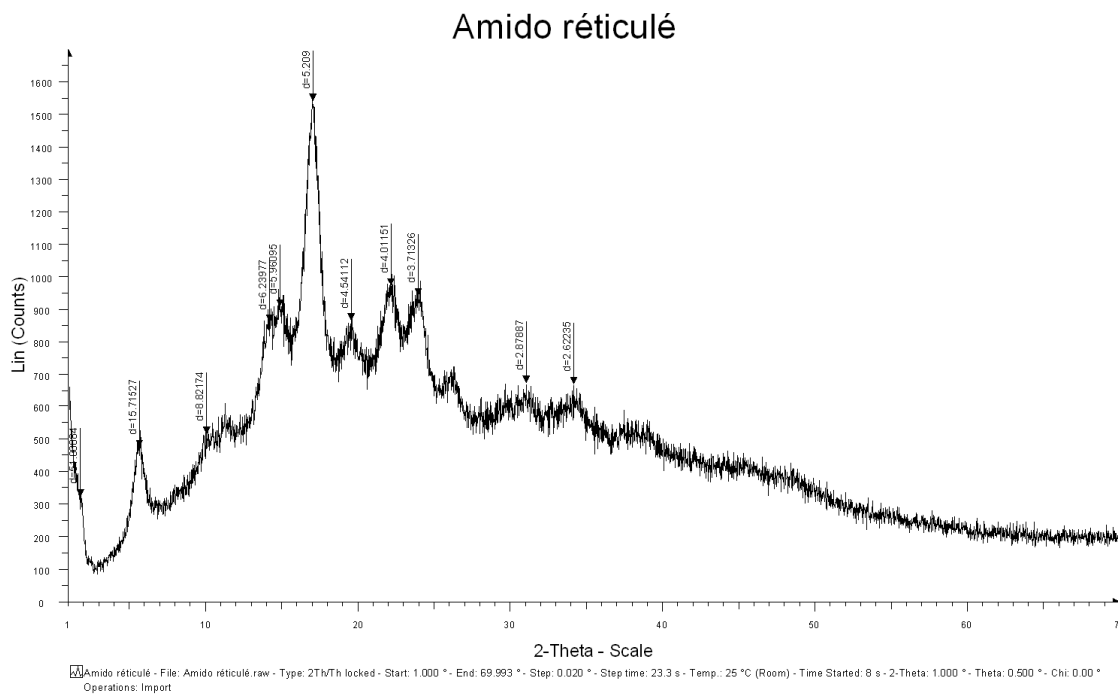
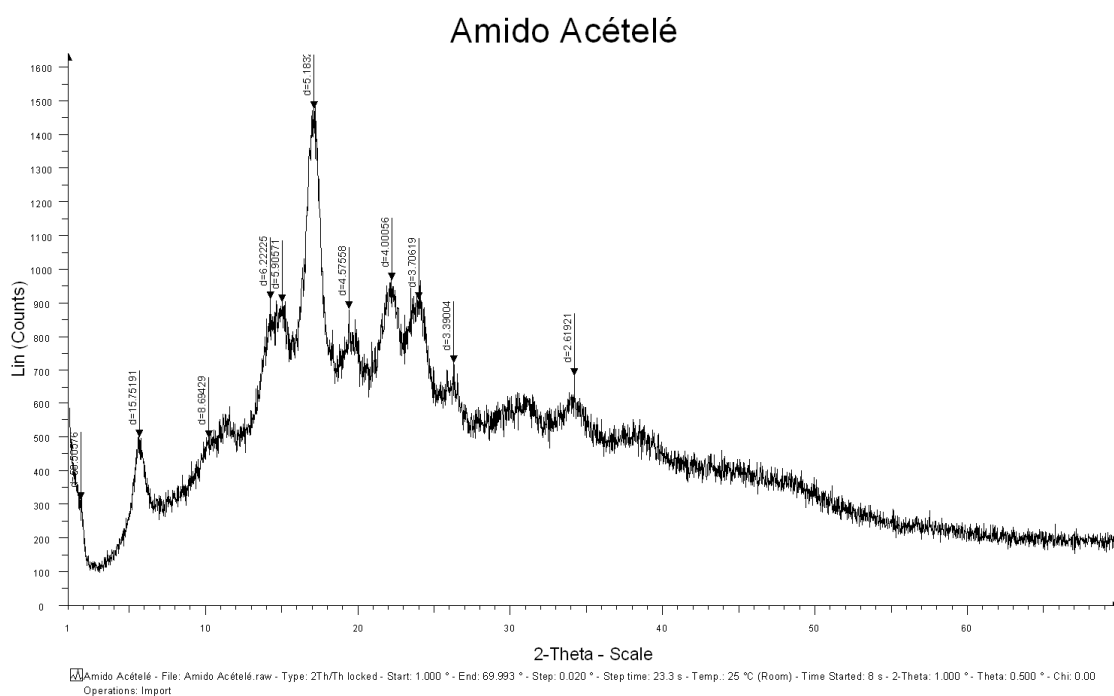


Figure II- 12 : diffractogramme d'amidon réticulé





**Figure II-13** : diffractogramme de l'amidon acétylé

### ➤ Interprétation des résultats

Le diffractogramme de la figure II-13 montre l'intensité en fonction de l'angle de diffraction ( $2\theta$ ) d'après la figure présente une structure cristalline. Les autres diffractogramme des amidons modifiés montrent la même structure cristalline.

La seule déférence notable est relevée pour l'amidon citrate qui présente une structure amorphe. Ceci est du peut être a la température élevé de la polymérisation qui mené a une dégradation primaire des polymères, en le mode de synthèse à peu modifier complètement la structure de polymère pour confirmer, cela il faut procéder à d'autre analyses complémentaires.

## II-8 : Préparation des formulations des formes galéniques (disques)

Trois formulations de différentes amidon matrices ont été pressées sous forme des disques. Les formes galéniques disques ont été préparées par dispersion du principe actif pur dans différentes matrices, le mélange matrice et principe actif pur à la composition voulue est réduit en poudre fine dans un mortier en agate. De l'éthanol absolu est alors pulvérisé petit à petit sur le mélange intimement écrasé. Pour façonner

les disques, la pâte est placée dans un moule support, et les disques sont formés après application d'une faible pression suffisante pour façonner un disque, (dans Laboratoire Physique Université de Tiaret Ibn Khaldoun).

Les formes galéniques obtenues sont séchées sous vide dans un dessiccateur pendant un temps suffisant pour l'évaporation totale de l'éthanol, chaque forme galénique est pesée continuellement jusqu'à atteindre un poids constant.

**Tableau II-6:** compositions et tailles des disques préparés

	Composition de la matrice	La masse de polymère	La masse de disque (mg)	La masse de PA(mg)	Le milieu de pH pour la libération
Comprimé 1	2/3 → PA	1.33 g	1.14g	0.66g	1.2
	4/3 → citrate d'amidon	1.33g	1.15g	0.66g	7.4
Comprimé 2	2/3 → PA	1.33g	1.19g	0.66g	1.2
	4/3 → amidon réticulé	1.33g	1.16g	0.66g	7.4
Comprimé 3	2/3 → PA	1.33g	1.19g	0.66g	1.2
	4/3) → amidon acétylé	1.33g	1.16g	0.66g	7.4



-Pastille de l'amidon réticulé

-pastille de citrate d'amidon

-pastille de l'amidon acétylé

**Figure II-14** : les trois formulations des disques de différentes matrices d'amidons.

## **II-9 : Synthèse chimique des microsphères à base d'amidon acétylé et tween 80**

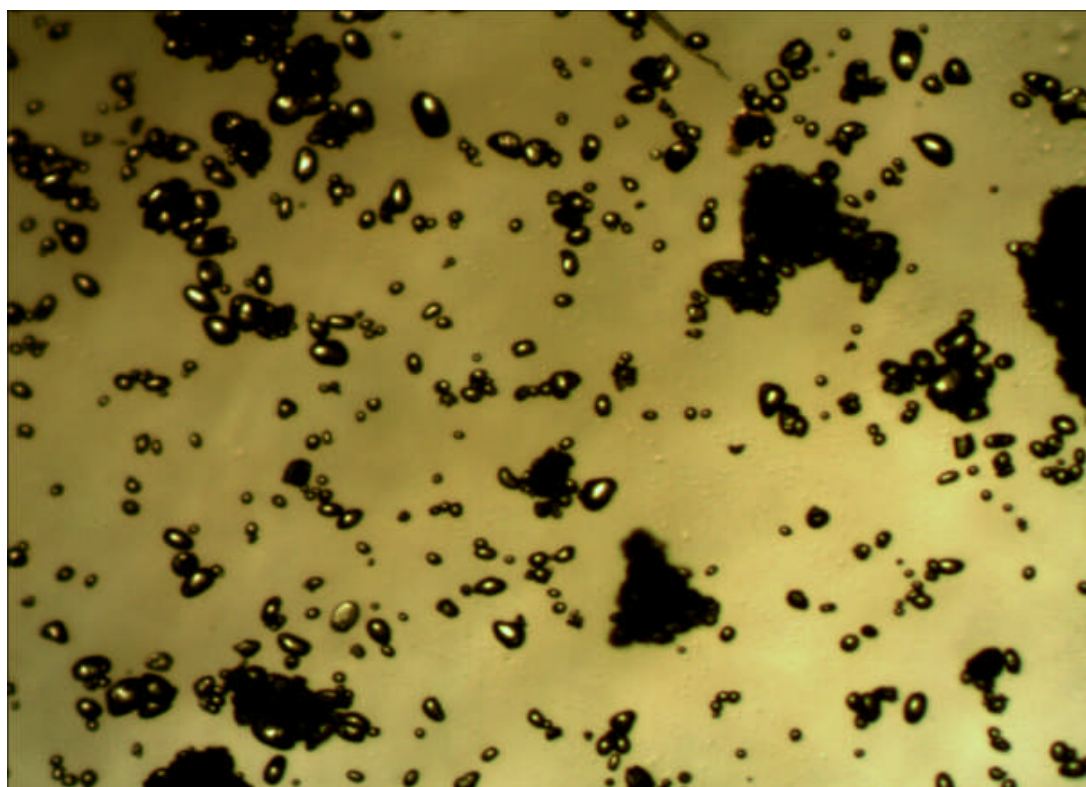
### ➤ **Mode opératoire :**

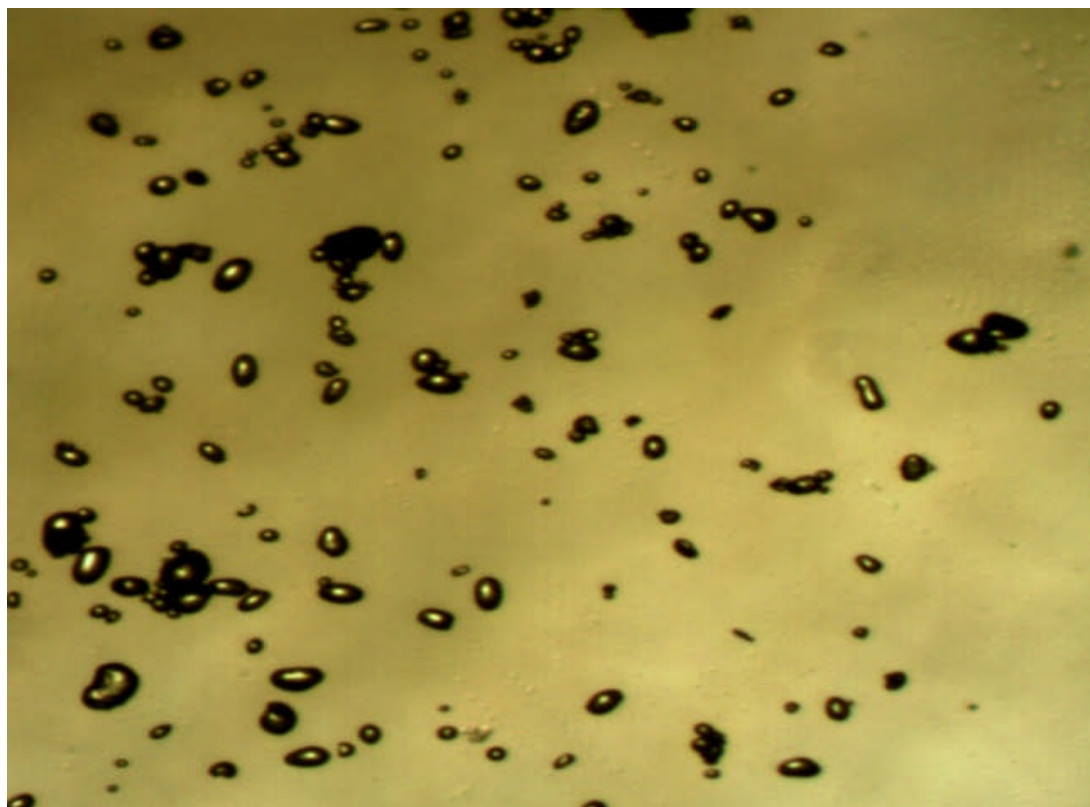
On a préparé une solution de 2g d'amidon acétylé et 0.5g de principe actif (aspirine) avec 1% du tween80 dans 100 ml d'eau distillé ,10 ml dichlorométhane peser sous l'agitation mécanique (Heidolfh RZP1) de 4 places, pendant 3 heures a une vitesse 750 tour/min et température de 40c<sup>0</sup>. Puis on filtre les microsphères et bien laver avec l'eau distillé et lisser séché a l'aire libre.

### ➤ **Observation par microscope optique :**

La forme et la taille des microsphères ont été déterminées par microscope optique (OPTIKA 4083. B1) (dans l'université de Sidi Bel Abess)

L'analyse par microscope optique montre la forme sphérique des microparticules, il nous donne information sur la variété de la taille des particules.





**Figure II-15** : Observation des microsphères par microscope optique. AG :4

➤ **Distribution de taille :**

La connaissance de la taille et la distribution en taille des particules est essentielle pour la description des systèmes d'émulsion, les suspensions, et les poudres. Cette caractéristique physique du système dépendante des conditions opératoires de fabrication peut affecter les propriétés chimiques, physiques et mécaniques du système de particules. Si le système est constitué de particules de même taille, on parle d'un système monodisperse. Dans le cas contraire, il s'agit d'un système polydispersé s'il est constitué de particules de différentes tailles.

La taille des particules de forme sphérique est représentée par un diamètre moyen. La littérature fait apparaître plusieurs types de diamètres calculés de différentes manières selon les techniques utilisées. Dans ce travail et pour caractériser la taille des microparticules, on a utilisé trois diamètres moyens : en nombre, en surface et en masse. Ces diamètres sont calculés comme suit :

Si  $-i$  est la classe des particules

- "n<sub>i</sub>" nombre de particules de la classe i.

*Le diamètre moyen en nombre* est calculé à partir du dénombrement des particules de même diamètre, mathématiquement, il est défini par :

$$d_{10} = \frac{\sum n_i d_i}{\sum n_i} \quad [3]$$

*Le diamètre moyen en surface (Diamètre de Sauter)* est calculé à partir du dénombrement des particules de même surface, mathématiquement, il est défini par:

$$d_{32} = \frac{\sum n_i d_i^3}{\sum n_i d_i^2} \quad [4]$$

*Le diamètre moyen en masse* est calculé à partir du dénombrement des particules de même masse, mathématiquement, il est défini par:

$$d_{43} = \frac{\sum n_i d_i^4}{\sum n_i d_i^3} \quad [5]$$

La polydispersité d'un système de microparticules est définie par le rapport du diamètre moyen en masse sur le diamètre moyen en nombre:

$$\text{Dispersion} = d_{43}/d_{10} \quad [6]$$

Un système monodisperse correspond à une dispersion égale à 1; plus s'éloigne de l'unité, plus le système devient polydispersé.

La taille des microsphères est déterminée par microscope optique (OPTIKA 4083. B1). Un échantillon de 500 microsphères est analysé. Cette population est divisée en classes de diamètres d<sub>i</sub> qui correspond au centre de classe.

On dénombre alors l'effectif dans chaque classe ce qui nous permet le calcul statistique, on calcul ensuite les fréquences : en nombre, en surface et en masse, ainsi la dispersion.

Les résultats des distributions sont donnés dans le **tableau II-5** :

Tableau II-7 : Résultats Granulométriques

Classe ( $\mu\text{m}$ )	Centre de classe	effectif ni	ni*di	fréquence en nombre %	ni*di <sup>2</sup>	fréquence en surface %	ni*di <sup>3</sup>	fréquence en masse%	ni*di <sup>4</sup>
0-20	10	1063	10630	62,6030624	106300	9,5852119	1063000	2,29124456	10630000
20-40	30	403	12090	23,7338045	362700	32,7051398	10881000	23,4534638	326430000
40-60	50	207	10350	12,1908127	517500	46,663661	25875000	55,7722981	1293750000
60-80	70	250	1750	1,47232038	122500	11,0459874	8575000	18,4829935	600250000
somme	/	1698	34820	100	1109000	100	46394000	100	2231060000

Tableau II-8 : Diamètres moyens ( $\mu\text{m}$ )

$d_{10}$	$d_{32}$	$d_{43}$	dispersion
20.5	41.83	48.08	2.43

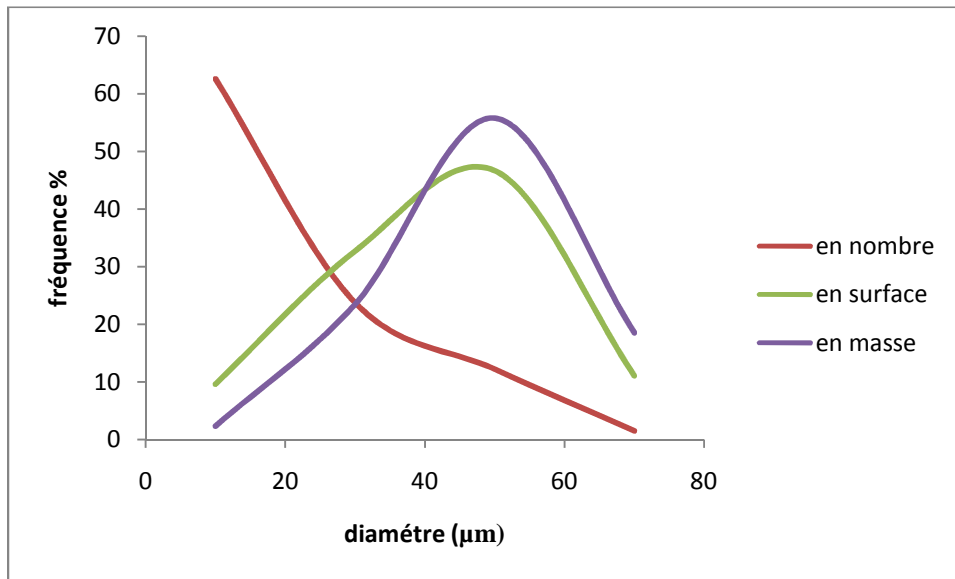
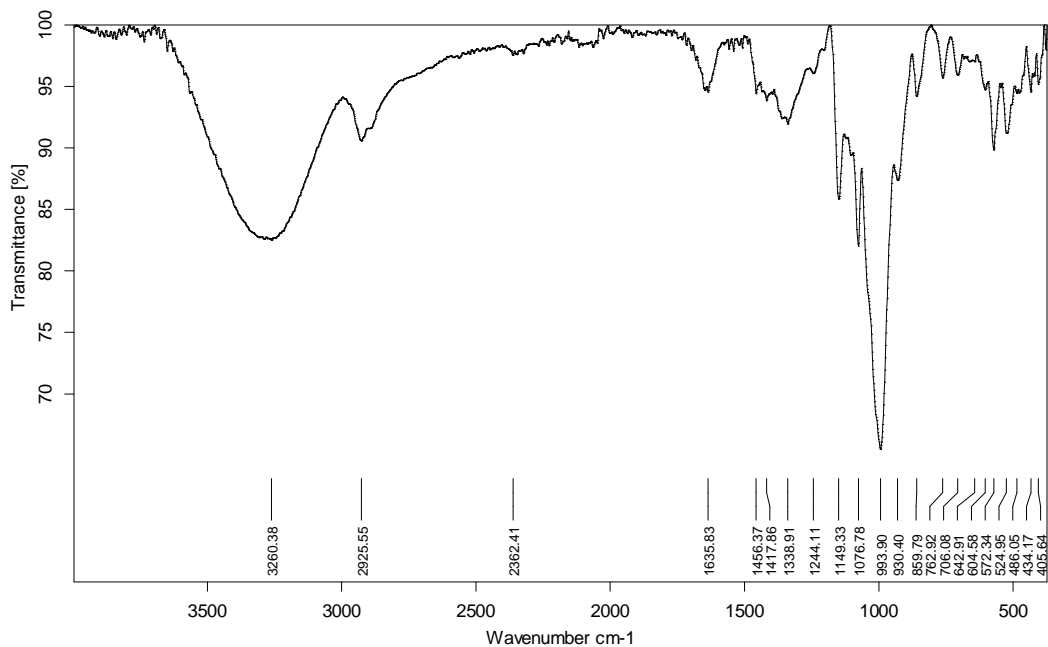


Figure II-16 : Les courbes de distribution en taille des microsphères.

Les résultants obtenus montrent que le système est polydispersé car ils sont éloignés

## II-10 : Caractérisation des microsphères obtenues

## ➤ Caractérisation par IR



G:\Tiaret-2\Serie Amido\Microsphère Amido Acétylé.0	Microsphère Amido Acétylé	Instrument type and / or accessory	19/05/2015
---	---------------------------	------------------------------------	------------

Seite 1 von 1

**Figure II-17** : Spectre d'IR de microsphères a base d'amidon acétylé et tween 80.

## ➤ Résultats et discussions :

En comparant le spectre des microsphères par rapport au spectre infrarouge de l'aspirine en note la présence d'une bande nouvelle correspondant a la liaison C=C ( $1417.86\text{cm}^{-1}$ ), atteste la présence de l'aspirine dans les microsphères. Donc en conclure que le principe actif est dispersé dans la matrice.



➤ Caractérisation par DRX

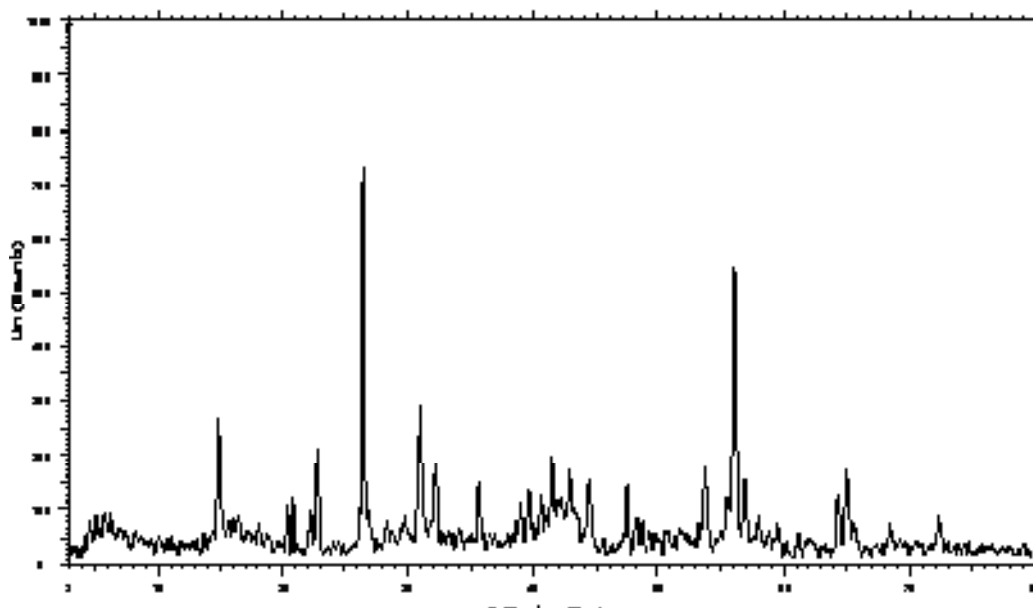


Figure II- 18 : spectre de l'aspirine d'après la littérature [22]

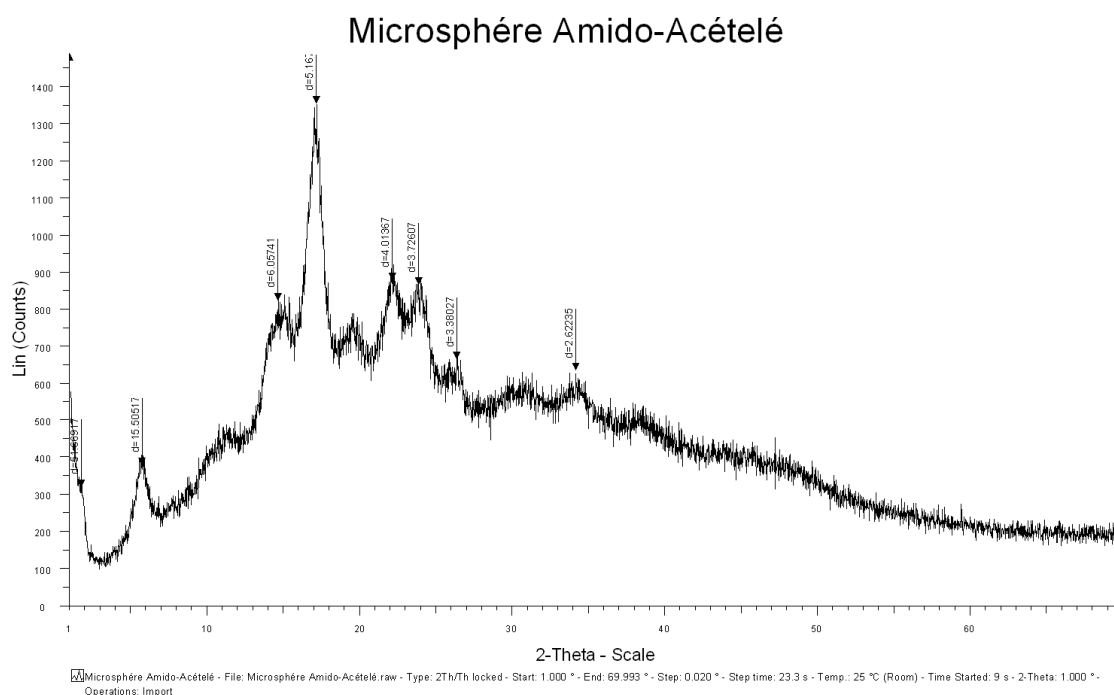


Figure II-19 : Diffractogramme de microsphère à base d'amidon acétylé et tween

➤ **Résultats et discussions :**

D'après la comparaison du diffractogramme de l'aspirine (littérature), et celui des microsphères de l'amidon acétylé, on note que le principe actif se trouve dispersé, dans la partie amorphe. Pour confirmer ces résultats on doit les appuyer par une analyse calorimétrique différentielle (DSC).

**Deuxième partie :**

**Etude de la cinétique de la libération de principe actif de « aspirine » en milieux aqueux à pH =1.2 et pH=7.4 et T=37°C.**

**II- 11- : Facteurs influençant les transferts de la matière :**

➤ **L'agitation du milieu**

La concentration de la solution devrait être uniforme en tout point de la solution, et cette uniformité est maintenue grâce à l'action d'un agitateur magnétique dans le flacon (vitesse de rotation fixée à 750 rpm pour toutes les expériences). Puisque la non agitation du milieu réactionnel entraînera la formation d'un gradient de concentration à l'intérieur de la solution, donc source d'erreur lors des analyses en spectrophotométrie U.V.

➤ **La température du milieu**

L'influence de la température est très importante dans les phénomènes de diffusion (intervient dans la solubilité du principe actif et facilite la diffusion). Toutes nos expériences ont été effectuées à température constante 37°C (température du corps humain), à l'aide d'un agitateur chauffant.

➤ **La nature du milieu, son pH et son volume**

- La nature du milieu, comme la température, intervient sur la solubilité de l'agent actif, laquelle influera sur la diffusion.
- Le pH du milieu influe sur la vitesse d'hydrolyse et sur la solubilité du principe actif.

- Le volume du milieu influe d'une part sur la solubilité de l'agent actif, et d'autre part sur sa masse libérée au temps infini (temps à l'équilibre).

Cette influence du volume du liquide conduit à deux méthodes expérimentales :

- **Méthode " non sink" :** où le volume choisi (100 ml) est utilisé pour toute l'expérience. La concentration du principe actif augmente au cours de l'expérience.
- **Méthode "sink" :** le volume est constamment renouvelé par du liquide vierge, le volume utilisé est donc plus grand

La première méthode (non sink) est beaucoup plus facile à réaliser, et c'est cette méthode que nous avons utilisée dans toutes nos expériences.

### **II- 11-1 : Conditions de mesures :**

Afin d'assurer une meilleure reproductibilité des résultats des phénomènes observés et se rapprocher le plus possible des conditions physiologiques, nous avons maintenu constants tous les paramètres suscités pour éviter toute influence sur les transferts de matières :

- **La préparation des formes galéniques :** est fait de la même manière expliquer
- **Le support des formes galéniques :** il est en fibres de verre, un peu élevé par rapport au barreau aimanté afin d'éviter les chocs qui peuvent s'y produire et permet aussi une bonne agitation et circulation du liquide autour de la forme galénique.
- **La composition du milieu d'étude :** la préparation du milieu liquide environnant se fait par quantité de 5 litres afin d'assurer toutes les dilutions nécessaires pour une même expérience avec le même liquide.
- **La température :** maintenue constante à 37°C à l'aide d'un agitateur chauffant.
- **L'agitation :** constante durant toutes nos expériences, et fixée sur 500 rpm à l'aide d'un agitateur magnétique.

- **La longueur d'onde maximale** : les mesures sont effectuées à l'aide d'un appareil UV. Vis calibré à une longueur d'onde fixe propre au principe actif étudié

### **II-12 : Composition du milieu d'étude**

Pour nos différentes études cinétiques, on a choisi de reconstituer deux milieux physiologiques de pH=1,2 et pH=7.4. Ces milieux correspondent aux temps de séjours les plus importants lors du tractus digestif, ils sont préparés conformément aux normes décrites par la pharmacopée américaine.

- **Milieu gastrique de pH=1.2**

**HCl** : 1N 80ml, **NaCl** : 2g, **Eau distillée** : 1l

- **Milieu intestinal de pH= 7.4**

**HCl** : 1N 200ml, **Borax** (sodium tétra borate 10 hydrate) : 0.025N 500ml, **Eau distillée** : 1l

Les milieux physiologiques artificiellement reconstitués de pH=1,2 et pH=7,4 à 37°C, vont nous permettre d'évaluer l'effet de la matrice et de sa composition ainsi que l'influence du milieu sur la cinétique de libération du principe actif plusieurs modèles mathématiques ont été testés pour analyser ces résultats expérimentaux et décrire le mécanisme de libération de l'agent actif étudié à partir des différentes formes réalisées.

### **II-13 : Longueur d'onde maximale du principe actif et l'étalonnage**

On a déterminé la longueur d'onde maximale du principe actif dans les deux milieux du pH (1.2 et 7.4) par spectromètre UV-visible (JENWAY 7305) du Laboratoire de chimie de la Faculté des Science des Matière de l'université Ibn Khaldoun de Tiaret , à partir des courbes on trouve la longueur d'onde est 220 nm dans les deux milieux.

**Tableau II-9** : valeurs de  $\lambda_{\max}(\text{nm})$  et  $\varepsilon (\text{L.mol}^{-1}.\text{cm}^{-1})$  pour les pH

<b>PH</b>	$\lambda_{\max}(\text{nm})$	$\varepsilon (\text{L.mol}^{-1}.\text{cm}^{-1})$
1.2 et 7.4	220	22000

➤ **L'étalonnage :**

Par dilution de la solution mère qui contient une concentration initiale du principe actif on obtient plusieurs solutions de différente concentration qui sont directement analysées par spectromètre UV-visible pour tirer les absorbances.

On trace la courbe d'étalonnage par la concentration en fonction de l'absorbance, en appliquant la loi Beer Lambert.  $A = \varepsilon \cdot C \cdot l$

Où :

$\varepsilon$  : Coefficient d'absorption spécifique ( $\text{L. mol}^{-1}.\text{cm}^{-1}$ ).

$C$  : la concentration en mol/L de la solution.

$l$  : la longueur de la cellule en quartz (1cm).

**II-13-1 : Courbe d'étalonnage de l'aspirine à pH =1.2**

**Tableau II-10** : La déluitions de différentes concentrations dans 10 ml du pH=1.2 (220nm)

<b>C (mol/ml)</b>	0.01	0.001	0.0003	0.000009	0.00000013
<b>ABS (nm)</b>	0.001	0.002	0.003	0.004	0.005

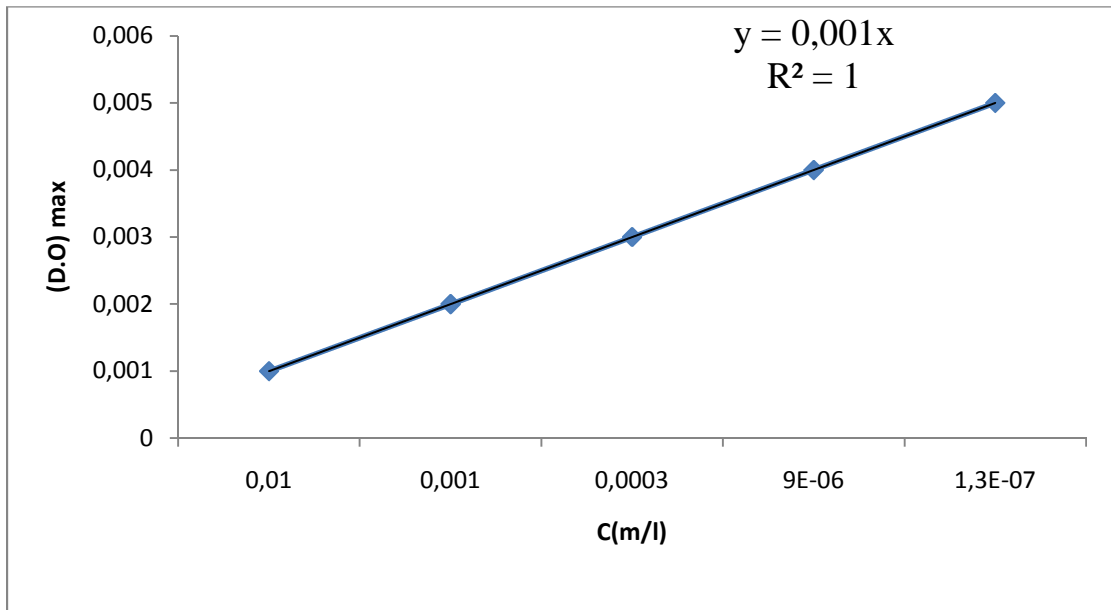
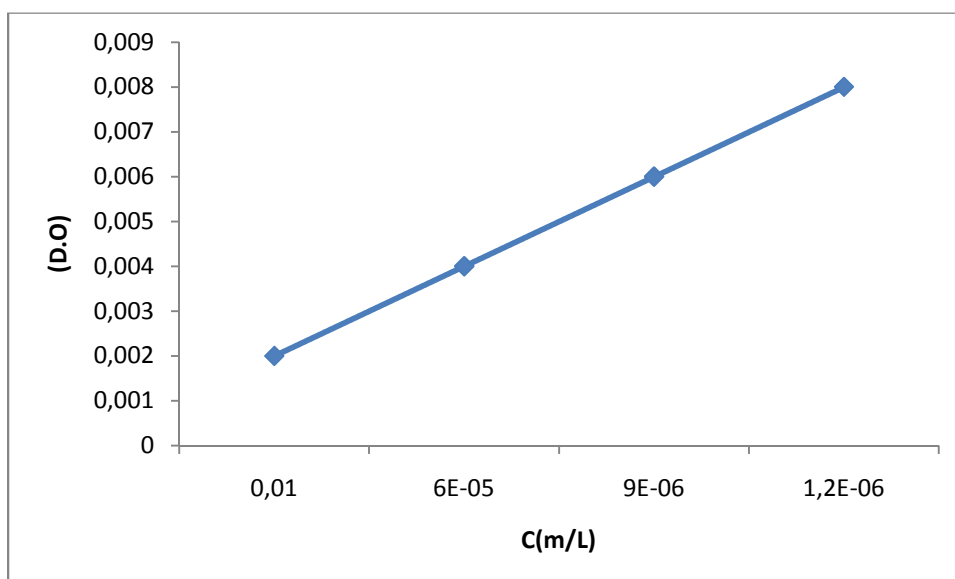


Figure II-20 : courbe d'étalonnage de l'aspirine à pH=1.2 (220nm)

### II-13-2 : Courbe d'étalonnage de l'aspirine à pH =1.7

Tableau II-11 : La déluitions de déférentes concentrations dans 10 ml du pH=7.4 (220nm)

C (mol /l)	0.01	0.00006	0.000009	0.0000012
ABS (nm)	0.002	0.004	0.006	0.008



**Figure II-21** : courbe d'étalonnage de l'aspirine à pH=7.4 (220nm)

## II-14 : Cinétique de libération de PA par les disques dans pH=1.2 et pH=7.4

### ➤ Mode opératoire :

On verse 100 ml de liquide dans un flacon (selon le pH à étudier). Ce milieu est agité par un barreau aimanté, avec une vitesse de rotation constante et chauffé à  $37\text{ °C}\pm 1$  par une circulation d'eau provenant d'un bain thermostat et bouché afin d'éviter toute évaporation possible du liquide étudié.

La forme galénique est placée dans la nacelle du support en fibres de polyester, pour éviter tout contact de la forme galénique avec le barreau aimanté, afin de ne pas l'endommager selon la figure suivante :



**Figure II-22** : le dispositif qui nous avons utilisé pour notre cinétique.

Chaque forme galénique est soumise à un double transfert de matières, l'absorption du liquide du milieu environnant et la libération du principe actif.

A l'instant  $t=0$ , la forme galénique est préalablement placée dans la nacelle du support en fibre de polyester, laquelle est immergée dans le flacon du réacteur contenant 100mL du milieu digestif reconstitué (température  $37\text{ °C}$ ). A chaque instant « t » en prendre un volume de « 1mL » de solution est prélevé et dilué jusqu'à 10ml puis analysé par spectrophotométrie UV-Visible.

Le taux d'agent actif libéré est calculé par rapport à la masse réelle en agent actif contenu dans le monomère ou le copolymère support ( $m_i$ ).

La relation  $\% PA = \left(\frac{mt}{mi}\right) \cdot 100$  permet de déterminer le pourcentage de PA.

Avec :  $mt = Abs.Vd \frac{M}{\epsilon} Vf$

Ou :

$m_t$  : La masse de principe actif à l' instant « t »

$V_d$  : le volume de la fiole de dilution en ml

$V_f$  : le volume du liquide de libération contenu dans le flacon en ml

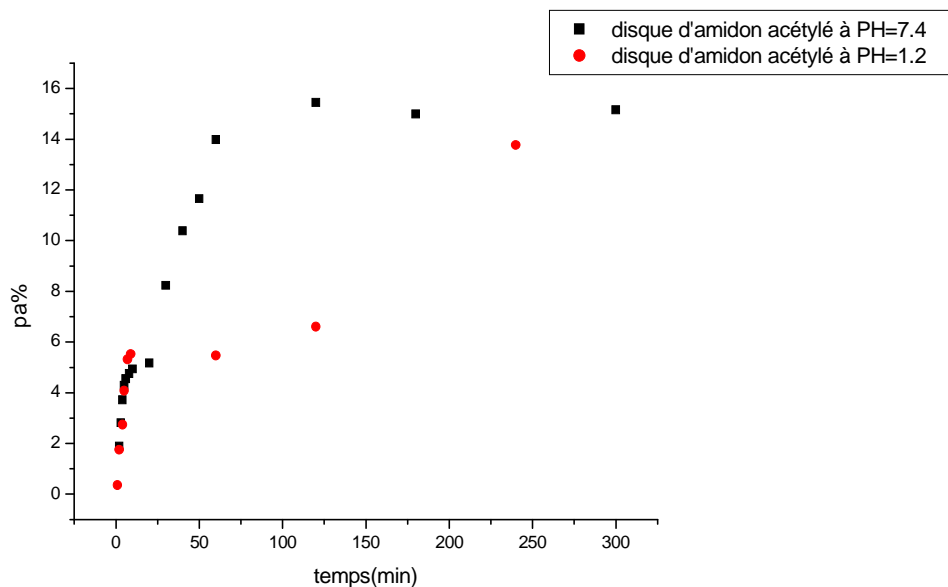
$M$  : la masse molaire du principe du principe actif (g/mol)

$m_i$  : Masse initiale du principe actif.

### II-14-1 : Résultats et discussions

Le temps de désagrégation correspondant à une perte de cohésion totale

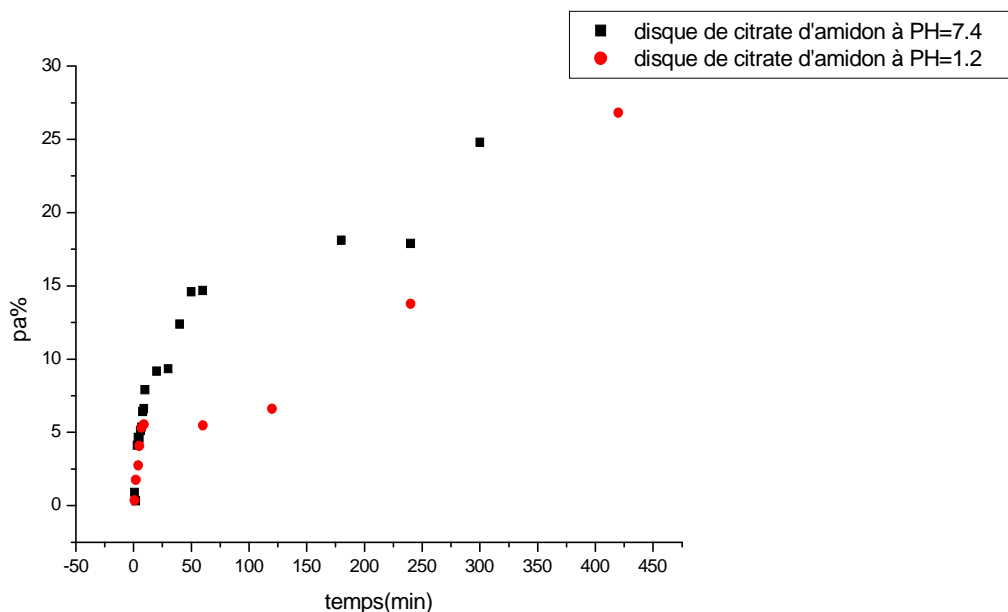
➤ Amidon acétylé :



**Figure II-23** : %de libération de l'aspirine en fonction du temps du disque, (pH=7.4 et 1.2, T=37C°,500tpm)

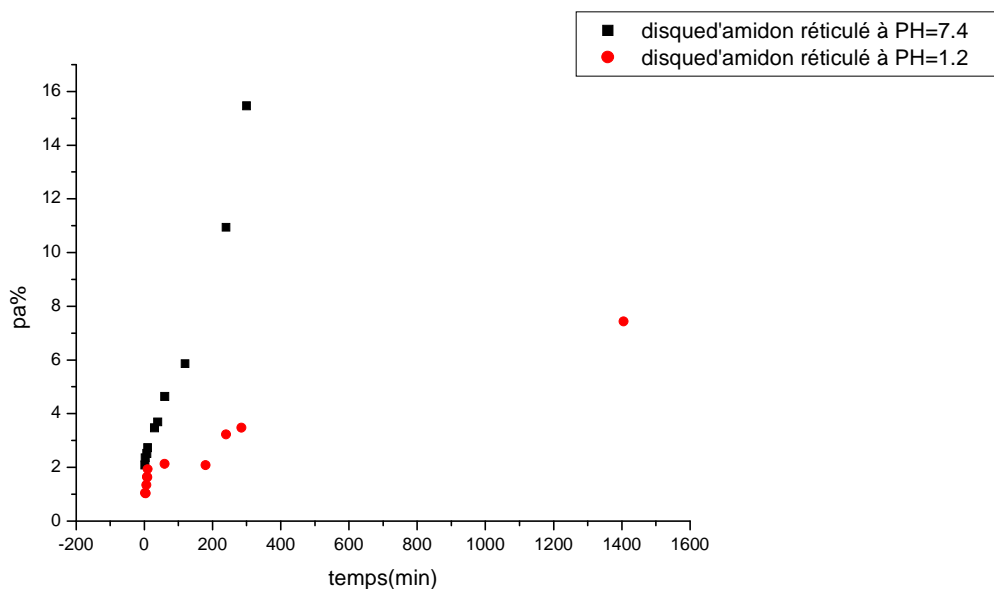


➤ Citrate d'amidon :



**Figure II-24 :** % de libération de l'aspirine en fonction du temps du disque, (pH=7.4 et 1.2, T=37C°, 500tpm)

➤ Amidon réticulé :



**Figure II-25 :** % de libération de l'aspirine en fonction du temps du disque, (pH=7.4 et 1.2, T=37C°, 500tpm)

**Tableau II-12** : les pourcentages et les temps des cinétiques selon le pH

pH	Pastille	Pa%	Temps (min)
7.4	amidon Réticulé	15.46	300
	amidon Acétylé	15.15	300
	amidon citrate	24.97	300
1.2	amidon Réticulé	51.97	1620
	amidon Acétylé	26.30	420
	amidon citrate	3.09	1380

Les formes galéniques à libération contrôlée ont largement contribué à minimiser la prise des médicaments diminuant le désagrément pour le patient sont en résistant dans la zone thérapeutique.

Les formes disques préparé en utilisant différentes matrices à base d'amidon, ont été testées à fin d'évaluer le pourcentage de libération ; de notre agent actif qui est l'aspirine dans les milieux choisis pH=1.2 ou pH= 7.4, en fonction du temps et de composition massique. La cinétique de ces formes galéniques des différentes matrices, est réalisée dans les mêmes conditions opératoires à 37 °C, agitation (500 t.p.m), volume initial dans des flacons de 100ml et un volume de prise (1 ml).

L'aspirine est libérée plus facilement, dans le milieu proche de la basicité, que dans le milieu acide, comme le rapporte la littérature, mais quand l'amidon natif est utilisé comme matrice, les résultats obtenus révèlent l'importance, de modifier l'amidon, qui influe directement sur le taux de libération de l'aspirine est ceci quelque soit le milieu d'étude.

En comparant le taux de diffusion du PA dans le milieu acide (pH=1.2) avec le pH=7.4 nous remarquons, que la diffusion triple est très prolongée dans le temps dans le milieu acide et, ceci est dû à l'érosion rapide de la matrice ce qui facilite la

pénétration du liquide absorbé, ce qui favorise la solubilité de l'aspirine, et par la suite sa diffusion dans le milieu extérieur. Pour les autres formulations leur taux de libération, sont comparables dans, les deux milieux.

### **II-15 : Cinétique de libération de PA par les microsphères :**

La cinétique de la libération de PA est réalisée dans les deux milieux du pH. Pour déterminer le pourcentage de PA nous avons pesé 1g de microsphères dans un ballon puis ajouté 100ml de solution de le milieu étudié, bien boucher et placé dans un bain marie a température  $37c^0$  mesuré par thermomètre et agitation contrôlée (500 t.p.m) fixé tout au long du temps de libération.

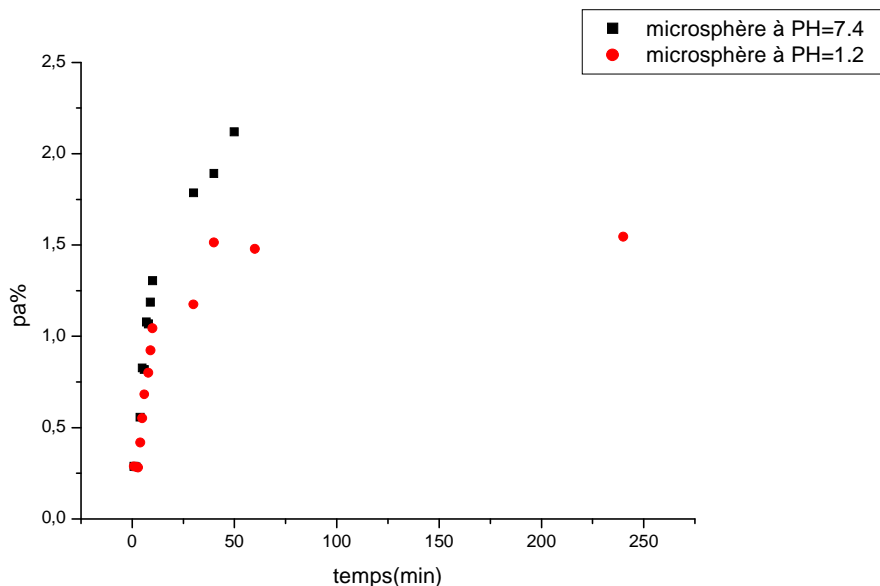
On prendre des prélèvements avec une seringue de 5 ml un volume de 1 ml a des temps bien gardé, le volume prélevé est dilué par un volume  $V_d$  de même milieu physiologique.

La Densité optique (D.O) ou l'absorbance est ensuite déterminée par U.V pour chaque prélèvement.



**Figure II-26 :** le système expérimental utilisé pour la libération de PA

**II-15-1 : La cinétique de libération de PA par les microsphères à base de l'aspirine et tween 80 pH=7.4 et 1.2**



**Figure II-27** : % de libération de l'aspirine en fonction du temps du disque, (pH=7.4 et 1.2, T=37C°,500tpm)

➤ **Résultat**

**Tableau II-13** : les pourcentages et les temps des cinétiques selon le pH de les microsphères

pH	Microsphères	Pa%	Temps (min)
7.4	A base d'amidon acétylé	2.11	50
1.2	A base d'amidon acétylé	1.5	240

Les résultats montrent que les microsphères libèrent le principe actif dans le milieu pH=7.4 que pH=1.2, due que la diffusion de principe est insignifiante dans les deux

milieu ceci est en relation directe sur le taux d'encapsulation de l'aspirine ou a la prise d'échantillon pour le suivi cinétique.

### II-16 : Taux d'encapsulation du PA de microsphères

Dans une fiole de 100 ml on ajoute 1g de microsphère bien broyé, rempli par 100 ml de solution de la milieu pH = 1.2, placé sous l'agitation pendant 6 heures a une température ambiante.



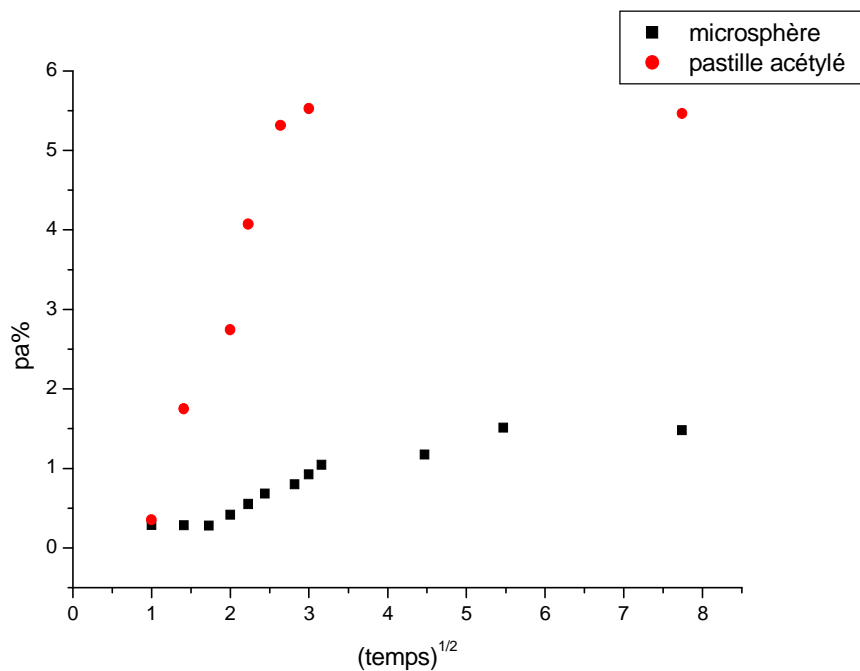
Figure II-28 : montage expérimentale pour déterminer le taux de l'encapsulation

Tableau II-14 : le taux de l'encapsulation

pH	abs	Pa%
1.2	0.183	26.08

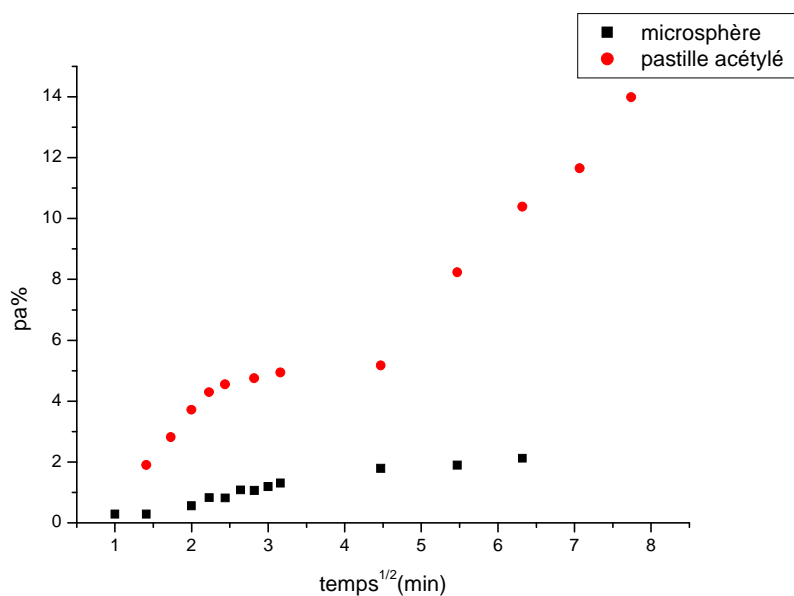
II-17 : La cinétique de libération de PA par les microsphères à base de l'aspirine et tween 80 avec désagrégation des disques à pH =7.4 et 1.2

➤ Milieu à pH=1.2



**Figure II-29 :** % de libération de l'aspirine en fonction de la racine carrée temps du microsphère et disque a base d'amidon acétylé, (pH=1.2, T=37C°,500 tpm)

➤ Milieu pH=7.4



**Figure II-30** : % de libération de l'aspirine en fonction de la racine carrée du temps du microsphère et disque a base d'amidon acétylé, (pH=7.4, T=37C°,500 tpm)

➤ **Résultats et discussions :**

Afin de pouvoir évaluer la cinétique du PA dans le milieu choisi pH=1.2 ou pH=7.4, en fonction de la racine carrée du temps, dans la même condition opératoire de T=37°C, agitation (500 t.p.m), on a fait une étude comparatif entre deux formes différentes : disque (a base d'amidon modifier « acétylé ») et microsphère à base d'amidon acétylé en doublant le taux d'agent actif dans la forme disque.

D'après les résultats obtenues nous remarquons que le pourcentage de libération de PA par les formes galéniques (disque) est élevé que les microsphères dans les deux milieux quelque soit pH=1.2 ou pH=7.4, veut dire le PA se trouve dans la surface des disques le pourcentage important de l'aspirine, élevée influe directement sur sa libération importante ; puisque le contact du milieu de dissolution est plus facile, d' ou un taux de relargage, important.

*Conclusion*  
*générale*



### **Conclusion générale :**

Nous avons mis au point une nouvelle approche qui pourrait simplifier le procédé et du coup, permettre de produire des disques et des microsphères à libération contrôlée de façon plus économique : Il s'agit essentiellement de la molécule d'amidon qui a subir des réactions de modifications chimique.

Les matrices à base d'amidon (modifié) à différentes concentrations ont été chargées par l'aspirine. Plusieurs formulations ont été testées, afin d'optimiser la libération de l'aspirine dans les milieux physiologiques simulés. L'étude cinétique de la libération d'aspirine dans les conditions expérimentales constante tout ou court de la libération dans les deux milieux physiologique pH=1.2 et pH=7.4 a T=37<sup>0</sup>C et agitation 500 rpm, montre une libération contrôlée par diffusion qu'il été suivie par spectrophotométrie UV-visible.

Les résultats obtenus montrent que le taux de relargage du principe actif dépend essentiellement de la nature de la matrice, de la modification chimique de l'amidon et du pH du milieu d'étude.

Les microsphères sont préparées par procède de microencapsulation, par évaporation de solvant, elles ont été caractérisés par IR, microscopie optique. Le taux de diffusion de l'aspirine a été très faible en comparant au taux d'encapsulation calculé, ceci est du à la nature de la matrice qui présente par DRX, un polymère à matrice relativement semi cristalline et d' après la DRX de l'aspirine rapporté par la littérature confirme sa présence dans la partie amorphe du polymère.

L'étude comparative réalisée entre la libération à partir des deux formes cachet et microsphères utilisant la même matrice révèle que le pourcentage du principe actif joue un rôle déterminant dans le relargage, quelques sois la forme utilisé de libération. La rapidité de diffusion du principe actif, est soulignée dans la forme cachet, ceci est du a sa concentration élevée à la surface du disque, contrairement aux microsphères ou il sera répartie sur toute la surface qui plus importante.

De ces résultats on peut conclure, que la nature de la matrice et le milieu de libération, influe énormément sur le pourcentage de relargage de l'aspirine, est la forme utilisé est très importante dans le profile est la rapidité de libération de l'agent actif selon le mode d'administration du médicament voulue.

## *CONCLUSION GENERALE*

---

Les résultats requis cherche à être développés dans un autre axe qui est de tester les formes préparées, in vivo par suivie de concentration sérique, dans des perspectives d'avenir.

*Référence  
bibliographique*

## Références bibliographiques :

- [1]. D.Stawski, R, Jantas, carbohydr. Polymers (2003),p : 3.
- [2]. B. BOURSIER, Amidons natifs et amidons modifiés alimentaires, Techniques de l'Ingénieur, 2005
- [3]. D. LAFARGUE, Etude et élaboration de films à base de polysaccharides pour la fabrication de gélules pharmaceutiques, Thèse de Doctorat, Université de Nantes, 2007
- [4]. D. MONNET, Etude de l'évolution des propriétés mécaniques de matériaux amylicés par sélection et/ou modifications structurales dirigées , Université de Reims Champagne-Ardenne, 2008
- [5]. C. CHENE, Les Amidons, Journal de l'ADRIANOR, Agro-Jonction n°34, 2004
- [6]. S. PEREZ, M. KOUWIJZER, K. MAZEAU et S.B. ENGELSON, Modeling Polysaccharides: Present Status and Challenges , J. Mol. Graphics **14**, 307, 1996
- [7]. Les amidons .pdf. P :5
- [8]. J. Bruneton, "Pharmacognosie phytochimie plantes médicinales", 3ème édition, TEC et DOC, Paris, (1999), pp.61,62.
- [9]. Atwell W.A. et al., 1988. The terminology associated with basic starch phenomena. Cereal Foods World, 33, 306-311.
- [10]. Della Valle G., Colonna P. & Vergnes B., 2006. Texturation des biopolymères en milieux concentrés. In : Colonna P. & Della Valle G., eds. Mise en œuvre des matières agroalimentaires. Vol. 2. Paris : Lavoisier, 113-166.
- [11]. Slade L. & Levine H., 1988. Non-equilibrium melting granular starch: Part I. Temperature location of the glass transition associated with gelatinization of A-type cereal starches. Carbohydr. Polym., 8, 183-208.
- [12]. Marchant J.L. & Blanshard M.V., 1978. Studies of the dynamics of the gelatinization of starch granules employing a small angle light scattering system. Starch, 30(8), 257-264.

- [13]. Miles M.J., Morris V.J., Orford P.D. & Ring S.G., 1985. The roles of amylose and amylopectin in the gelation and retrogradation of starch. *Carbohydr. Res.*, 135, 271-281.
- [14]. P. Fuerts, " Les amidons modifiés chimiquement". Formation ADRIA, Paris, (1998).
- [15]. R.L. Whistler, J.N. Bemiller et E.F. Paschall, "Starch", chemistry and technology 2ème édition, Academic Press, (1984).
- [16]. O.B. Wurzburg, "Modified starches: properties and uses", CRC Press, Inc. (1986).
- [17]. O.B. Wurzburg, "Modified starches: properties and uses", CRC Press, Inc. (1986).
- [18]. cf. biblio de stage
- [19]. doc sur national starch
- [20]. J.A.Radley, "Industrial Uses of Starch and its Derivatives". Applied Science Publishers, Londres, (1976).
- [21]. M. W. Rutenburg, et D. Solanek, "Starch derivatives: production and uses of Starch: Chemistry and Technology", 2nd edition, Academic Press inc., New York, (1984).
- [22]. L.N. Bemiller, "Starch amylose dans Industrial Gums", Academic Press inc., New York, (1973).
- [23]. V. Lenearts, Y. Dumolin, et M.A. Mateescu, "Cross-linked amylose tablets for linear slow-release of theophylline". *J Control Rel.*, (1991), 15 pp. 39-46
- [24]. M.A. Mateescu, L. Cartilier, Y. Dumolin, et V. Lenearts, "Contramid® : A short overview - a review published on behalf of Rougier inc. Montréal, (1992).
- [25]. V. Lenearts, Y. Dumolin, L. Cartilier et M.A. Mateescu, "Cross-linked amylose tablets for controlled-release of drugs". *Precede Intern Svmp Control Rel Bioact Mater*, (1992), 19 pp. 30-31

[26]. Ballard B. E., 1978, An overview of prolonged action drug dosage forms, Chapitre 1 dans Sustained and controlled release drug delivery Systems, Volume 6, Ed. Robinson J. R., New York, pp. 1-69

[27]. Charman S. A. et Charman W. N., 2003, Oral modified-release delivery System dans Modified-release drug delivery technology, Drugs and the pharmaceutical science, Volume 126, Eds. Rathbone M.J., Hadgraft J., Roberts M. S., New York, pp. 1-10

[28]. Kim C.-J., 2000, Controlled release dosage form design, Technomic publishing Co., Lancaster PA, pp. 1-12

[29]. Hassan I., 1997, L'amylose réticulé comme matrice pour la libération contrôlée de médicaments. Aspects structuraux, Mémoire de Maîtrise en Chimie, Université du Québec à Montréal, 117 p.

[30]. Remondetto G. E., Beyssac E., Subirade M., 2004, Iron availability from whey protein hydrogels : An in vitro study, Journal of Agricultural Food Chemistry, 52:8137-8143

[31]. Qui Y. et Park K., 2001 , Environment-sensitive hydrogels for drug delivery, Advanced Drug Delivery Reviews, 53: 321 -339

[32]. R. Gendle et al., "Paramètres requises pour système à libération prolongée de médicaments", (2009), pp. 68-87.

[33]. R.K. Khar et S.P. Vyas, "diffusion contrôlée de médicament", (2002), pp. 1-50

D.M. Brahmancker et S.B. Jaiswal, "Biopharmaceutics and Pharmacokinetics", 1<sup>ère</sup> édition, Vallabh Prakashan, (1995), pp.347-352.

[34]. R. Denine, "Cours de pharmacie galénique", OPU, Alger, (2008), pp.233

[35]. R. Langer et N.A. Peppas, "Present and future applications of biomaterials in controlled drug delivery systems". Biomaterials, (1981), 2 pp. 201-214

[36]. S.K. Mallapragada et B. Narasimhan , "Drug delivery systems", Handbook of Biomaterials Evaluation, Scientific, Technical, and Clinical Testing of Implant Materials, 2<sup>ème</sup> édition: Philadelphia, Pennsylvania, USA. (1999), pp. 425-437.

- [37]. A.K. Dash et G.C. Cudworth, "Therapeutic applications of implantable drug delivery systems", *Journal of Pharmacological and Toxicological Methods*, (1998), 40 pp. 1-12.
- [38]. M. Danckwerts et A. Fassihi, "Implantable controlled release drug delivery systems": a review, *Drug Development and Industrial Pharmacy*, (1991). 17 pp.1465-1502.
- [39]. V.V. Ranade, "Drug delivery systems". *Implants in drug delivery. Journal of Clinical Pharmacology*, (1990), 30 pp. 871-889.
- [40]. R. Langer, "New methods of drug delivery", *Science*, (1990), 249 pp. 1527-1533.
- [41]. L.A. Orloff et al., "Biodegradable implant strategies for inhibition of restenosis", *Advanced Drug Delivery Reviews*, (1997), 24 pp. 3-9.
- [42]. gur-Grodzinski J., "Biomedical application of functional polymers", *Reactive & Functional Polymers*, (1999), 39 pp. 99-138.
- [43]. M. Dittgen, M. Durrani, et K. Lehmann, "Acrylic polymers". A review of pharmaceutical applications. *S.T.P. Pharma Sciences*, (1997), 7 pp. 403-437.
- [44]. J.M. Schierholz, "Drug delivery devices to enhance performance and improve outcome", *Drug Delivery Systems & Sciences*, (2001), 1 pp. 52-56
- [45]. R.K. Verma, D.M. Krishna, et S. Garg, "Formulation aspects in the development of osmotically controlled oral drug delivery systems". *Journal of Controlled Release*, (2002), 79 pp. 7-27.
- [46]. 2ndeP1SP1Ch2T1-ch2-princ
- [47]. ch 14principe actif .formulation. identification-thème n.2 :la santé :p1
- [48].A. Le Hir, "Pharmacie galénique : bonne pratiques de fabrication des médicaments", 8 ème édition, Masson, Paris, (2001), pp.251.

[49].Y. Cohen, "Initiation à la connaissance du médicament", 2 ème édition, Masson, Paris, (1995). pp.172.

[50]. A. M. Sautter, "Administration de médicaments par sonde", pharmacie HUG, (2003).

[51]. Um5a\_fsr/ Filière SMC/ S4/ Module 14/ Cours de Spectroscopie/ Chapitre III/ F.GUEDIRA.p-18.

[52]. TEISSIER Thomas MADET Nicolas Licence IUP SIAL Université de Créteil-Paris XII Année universitaire 2003/2004 p.3

[53].U.M. V / FSR/ Master sciences analytiques./ M9 / Cours de Spectroscopie Infrarouge/ A. EL HAJJI & S.ZAYDOUN.

[54].ETABLI PAR : Véronique JACOB DESTINATAIRES : Utilisateurs du laboratoire de Génie Analytique n° 001-p- 1.

[55]. FICHE TOXICOLOGIQUE INRS N°13 chlorure d'hydrogène et solutions aqueuses Rapport sur la sécurité chimique dans le cadre de l'enregistrement selon le règlement REACH CE 1907/2006 p2)

[56]. FICHE DE DONNEES DE SECURITE Identification de la substance/du mélange et de la société/l'entreprise) Acide salicylique, Analytical Grade, BP



ANDREAE

ANNEX 1 :



**Figure :** UV-visible et la cuvette

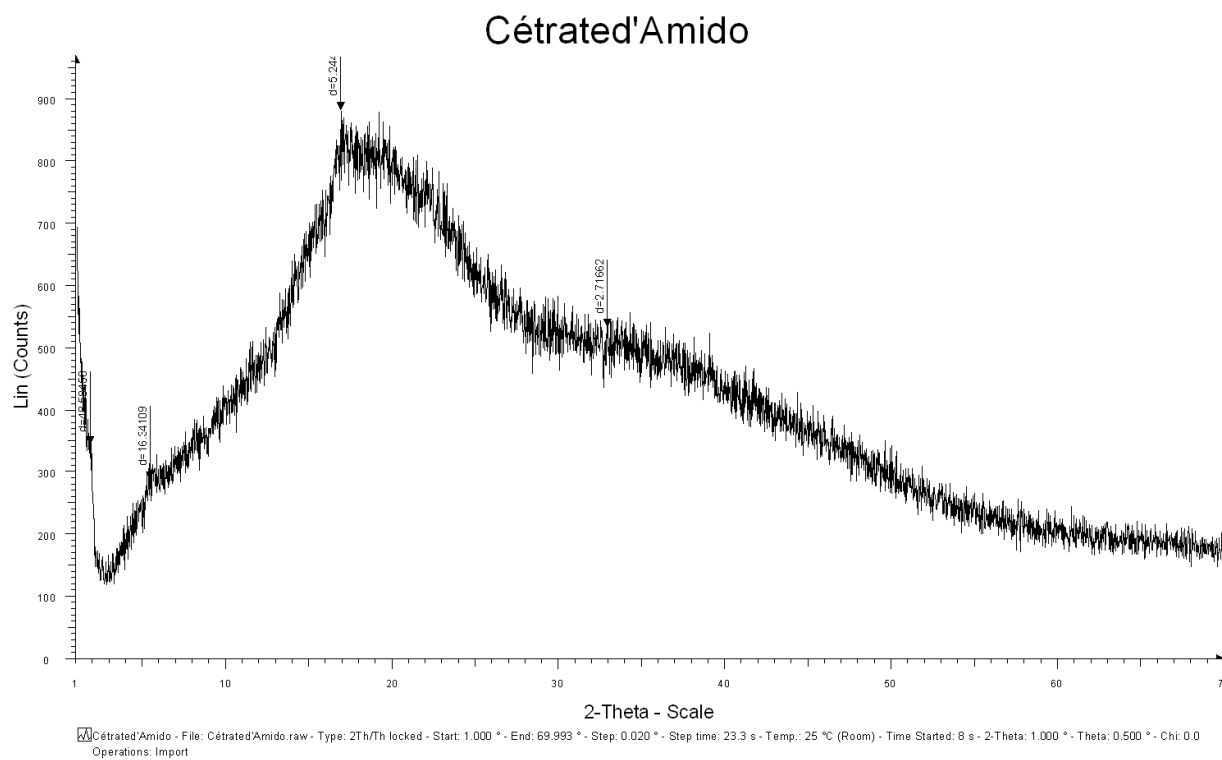


**Figure :** Dispositif expérimental de évaporation de solvant



**Figure :** turbine d'agitation L'encapsulation par

## Annexe 2 :



**Figure :** diffractogramme de citrate d'amidon