

RÉPUBLIQUE ALGÉRIENNE DÉMOCRATIQUE ET POPULAIRE
Ministère de l'Enseignement Supérieur et de la Recherche Scientifique

UNIVERSITÉ de BLIDA 1

Faculté de Technologie

Département de Génie des Procédés



Mémoire

En vue de l'obtention du diplôme de

MASTER EN GENIE DES PROCEDES

Spécialité : Génie chimique

Intitulé du mémoire

**Elaboration d'un dispersant polymérique : cas de l'Avicel
colloïdale et application pour de suspensions pharmaceutiques**

Présenté par :

BABA Samira

DJOUAH Lamis Fatiha

Encadré par :

Dr. HADJSADOK Abdelkader

Mme. BOULHAIA Imène

Année universitaire 2016/2017

REMERCIEMENTS

Avant de faire quelconque développements au sujet de cette expérience professionnelle, il apparait opportun de débiter ce mémoire par des remerciements aux personnes qui m'ont beaucoup aidé à l'élaboration de ce mémoire.

Tout d'abord je remercie ALLAH le tout puissant de m'avoir donné la foi, le courage et la patience et m'avoir permis d'arriver là.

Je remercie particulièrement mon promoteur le Docteur A.HADJ SADOK, Chargé de Cours à l'Université de Blida-1, Je lui témoigne ma profonde reconnaissance, toute ma gratitude et mes respects pour l'intérêt qu'il a porté à mon travail, pour les discussions enrichissantes et instructives qui ont été très motivantes et la confiance qu'il m'a constamment témoignée, Je remercie aussi Mme. BOULHAIA Imène d'avoir proposé ce sujet de mémoire , pour leurs aides, soutiens et disponibilités.

Je tiens à remercier vivement Mr A.AOUBED et l'ingénieur du laboratoire d'analyse fonctionnelle Madame Meriam pour avoir mis à ma disposition le matériel nécessaire pour la réalisation des essais.

Je remercie également tous les membres de ce laboratoire pour leurs aides, soutiens et disponibilités.

Enfin, j'adresse mes remerciements, à toutes les personnes qui m'ont encouragé et soutenu de près ou de loin durant la réalisation de ce travail.

Dédicaces

*Merci à mes parents et à
toute ma
famille. Je dédie ce travail à
eux,
pour leur amour, soutien et
Encouragements.*

RESUME

Le produit qui a fait l'objet de notre étude est « l'AVICEL », une matière première très utilisée, comme agent suspendant et stabilisant du principe actif, dans la formulation des suspensions pharmaceutiques.

Dans une première étape, nous avons caractérisé ce produit par différentes techniques telles que la spectroscopie d'absorption infrarouge, la granulométrie laser, la DRX et la rhéologie. Cette caractérisation a permis de conclure que l'Avicel est le résultat d'une dépolymérisation partielle de la cellulose microcristalline (CCM) combinée avec de la carboxyméthyl cellulose de sodium (CMCNa).

Dans une deuxième phase, nous avons tenté de substituer le CMCNa par un autre polymère qui a des propriétés tensioactives avérées et économiquement intéressant, il s'agit de l'Octényle Succinate d'amidon Sodique (OSA). Dans cette optique, nous avons effectué une hydrolyse acide de la CCM afin d'aboutir à un grade colloïdal puis procédé à sa combinaison avec l'OSA pour obtenir de l'OSACEL. Une étude comparative s'en est suivie, avec l'AVICEL, par les mêmes techniques et méthodes.

Enfin, comme application, nous avons formulé des suspensions pharmaceutiques avec la nouvelle matière élaborée, l'OSACEL. Les essais ont fait l'objet d'études rhéologique, de structure, et de stabilité par vieillissement accéléré.

Mots clés : Cellulose microcristalline, Octényle succinate d'amidon sodique, Avicel, hydrolyse acide, suspensions pharmaceutique.

ABSTRACT

The product which was the subject of our study is "AVICEL", a widely used raw material, as suspending agent and stabilizer of the active principle, in the formulation of pharmaceutical suspensions.

In a first step, we have characterized this product by different techniques such as infrared absorption spectroscopy, laser particle size, DRX and rheology. This characterization led to the conclusion that Avicel is the result of partial depolymerization of microcrystalline

cellulose (TLC) combined with sodium carboxymethyl cellulose (CMCNa). In a second phase, we tried to substitute the CMCNa with another polymer which has proven and economically interesting surfactant properties, that is to say the Octenyl Succinate of Sodium Starch (OSA). From this point of view, we carried out an acid hydrolysis of the TLC in order to obtain a colloidal grade and then proceeded to its combination with the OSA to obtain OSACEL. A comparative study followed with AVICEL using the same techniques and methods.

Finally, as an application, we formulated pharmaceutical suspensions with the new material developed, OSACEL. The tests were the subject of rheological, structural and stability studies by accelerated aging. Key words: Microcrystalline cellulose, sodium starch octenyl succinate, Avicel, acid hydrolysis, pharmaceutical suspensions.

ملخص

المنتج الذي كان موضوع دراستنا هو "أفيسل"، وهي المواد الخام المستخدمة على نطاق واسع، كعامل تعليق ومثبت من مبدأ نشط، في صياغة تعليق الأدوية. في الخطوة الأولى، وصفنا هذا المنتج من خلال تقنيات مختلفة مثل الأشعة تحت الحمراء امتصاص الطيفي، حجم الجسيمات الليزر، دركس و ريولوجي. هذا التوصيف أدى إلى استنتاج أن أفيسل هو نتيجة البلمرة الجزئية من السليلوز الجريزوفولفين (تلك) جنبا إلى جنب مع الصوديوم كاربوكسيميثيل السليلوز (كمنا). في المرحلة الثانية، حاولنا استبدال سمننا مع البوليمر آخر الذي ثبت خصائص مثيرة للقلق السطحي مثيرة للاهتمام، وهذا يعني أوكتينيل سكسينات من النشا الصوديوم (أوزا). من وجهة النظر هذه، قمنا بتنفيذ التحليل المائي للحمض من أجل الحصول على درجة غروانية ثم شرعت في الجمع مع أوزا للحصول على أساسيل. اتبعت دراسة مقارنة مع أفيسل باستخدام نفس التقنيات والأساليب. وأخيرا، كتطبيق، قمنا بصياغة تعليق الأدوية مع المواد الجديدة المتقدمة، أساسيل. وكانت الاختبارات موضوع دراسات ريولوجية وهيكلية والاستقرار عن طريق تسارع الشبخوخة. الكلمات المفتاحية: السليلوز الجريزوفولفين، نشا الصوديوم أوكتينيل سكسينات، أفيسل، التحلل الحمضي، تعليق الصيدلانية.

TABLE DES MATIERES

INTRODUCTION GENERALE

CHAPITRE 1 : LA CELLULOSE

1.1. STRUCTURES CHIMIQUE ET CRISTALLINE DE CELLULOSE.....	1
1.1.1. Structure chimique	1
1.1.2. Structure cristalline	2
1.2. METHODES D'OBTENTION DE LA CELLULOSE	3
1.3. CACARCTERISTIQUES PHYSICO-CHIMIQUES DE LA CELLULOSE.....	4
1.3.1. Les liaisons hydrogènes	4
1.3.2. Le gonflement de la cellulose	5
1.3.3. Les solvants de la cellulose	6
1.3.4. Les différentes modifications chimiques de la cellulose	6
1.4. LES NANOCRISTAUX DE CELLULOSE	6
1.4.1. Une brève histoire de nanocristaux de cellulose	6
1.4.2. Morphologie des NCC –Influence de la source	7
1.4.3. Obtention des nano cristaux de cellulose par hydrolyse acide	8
1.5. LES COLLOIDES	8
1.5.1. Introduction	8
1.5.2. La cellulose gel	9
1.5.2.1. Avicel colloïdale MCC traditionnelle : propriétés et fonctionnalité	9
1.5.2.2. Propriétés fonctionnelles.....	10
1.5.3. Bonne dispersion	11

CHAPITRE 2: SUSPENSIONS PHARMACEUTIQUES

2.1. DEFINITION	13
2.2. CARACTÉRISTIQUES DÉSIRÉES DANS LES SUSPENSIONS PHARMACEUTIQUES.....	13

2.3. STABILITE DES SUSPENSIONS	14
2.3.1. Mouillage des particules	14
2.3.2. Sédimentation des particules	14
2.3.2.1. Vitesse de sédimentation	14
2.3.2.2. La structure de sédiment	15
2.3.2.2.1. Sédiment défloculé	15
2.3.2.2.2. Sédiment floculé	16
2.4. CLASSIFICATION DES FLUIDES SELON LEUR COMPORTEMENT	
RHEOLOGIQUE	16
2.4.1. Les fluides indépendants du temps	17
2.4.1.1. Fluides non Newtoniens au comportement indépendant du temps ...	17
2.4.1.2. Les fluides Newtoniens.....	18

CHAPITRE 3 : MATERIELS ET METHODE

3.1. MATERIELS	19
3.1.1. Matières premières	19
3.1.2. Appareillages.....	20
3.2. METHODES	21
3.2.1. Spectrophotométrie d'absorption infrarouge.....	21
3.2.1.1. Procédés par Réflexion totale atténuée (ATR).....	21
3.2.2. Mesures conductimétriques	22
3.2.2.1. Détermination du nombre du groupement sulfate après hydrolyse et après dé sulfatation de la MCC	22
3.2.3. Mesures Tensiométrique	22
3.2.4. Mesure de la Turbidité	23
3.2.5. Mesures rhéologiques	23
3.2.5.1. Teste d'écoulement	24
3.2.5.2. Le test de viscoélasticité	24
3.2.6. Mesures granulométriques.....	25
3.2.6.1. Granulation par microscopie optique	25
3.2.6.2. Mesures par diffusion de lumière dynamique.....	25

3.2.6.3. Détermination de la distribution granulométrique par microscopie optique et par exploitation du logiciel IMAGEJ.....	25
3.2.7. Diffraction de rayons X.....	28
3.2.8. Détermination du rendement de la réaction en %.....	28
3.2.9. Préparation des nanocristaux de cellulose à partir de la cellulose Microcristalline.....	28
3.2.9.1. Hydrolyse de la cellulose microcristalline	28
3.2.9.2. Lavage de la suspension.....	29
3.2.9.3. Élimination des traces d'acide	29
3.2.9.4. Désulfatation.....	30
3.2.10. Enrobage de la NCC avec Octényle succinate d'amidon sodique (OSA-amidon).....	30
3.3. FORMULATION DES SUSPENSIONS PHARMACEUTIQUE.....	31
3.3.1. Etapes de préparation de la suspension à base d'acyclovir	32
3.3.2. Caractérisation morphologique	33
3.3.3. Caractérisation rhéologique.....	33
3.3.3.1. Test d'écoulement à l'équilibre.....	33
3.3.3.2. Test de viscoélasticité.....	33
3.3.4. La centrifugation.....	33
CHAPITRE 4 : RESULTATS ET DISCUSSION	
4.1. CACACTERISATION DE LA MATIERE PREMIERE	34
4.1.1. La spectrophotométrie d'absorption infrarouge.....	35
4.1.2. Mesures conductimétriques.....	37
4.1.2.1. Après la réaction d'hydrolyse	37
4.1.2.2. Après la réaction de désulfatation	39
4.1.2.3. Mesure conductemétrique du l'Avicel	39
4.2.2.4. Mesure conductimétrique d'OSA-Cel	40
4.1.3. Mesures granulométriques	44
4.1.3.1. Granulométrie par voie sèche	44
4.1.3.2. La distribution granulométrique par voie liquide	45

4.1.3.2.1. Etude microscopique	45
4.1.3.2.2. Détermination de la distribution granulométrique par exploitation du logiciel IMAGEJ	46
4.1.4. Diffraction de rayon X	49
4.1.5. Etude tensiometrique	50
4.1.6. Mesure de la turbidité	53
4.1.7. Etude rhéologique	54
4.2. Caractérisation des suspensions préparées.....	57
4.2.1. Caractérisation morphologique	57
4.2.2. Caractérisation rhéologique	57
4.2.2.1. Test d'écoulement	57
4.2.3. La centrifugation	60

CONCLUSION GÉNÉRALE

ANNEXES

REFFERENCES BIBLIOGRAPHIQUE

LISTE DES ABREVIATIONS

AGU : unités anhydroglucoses.

AFM : La microscopie à force atomique.

ATR : Réflexion totale atténuée.

CNC : Les nanocristaux de cellulose.

CNF : les nanofibrilles de cellulose.

CAC : concentration d'agrégation critique.

CMC : Carboxyméthyl cellulose.

CMC-Na : Carboxyméthyl cellulose sodique.

CNF : les nanofibrilles de cellulose.

CAC : concentration d'agrégation critique.

Dp : Degré de polymérisation.

DDL : La diffusion de la lumière.

DRX: Diffraction aux Rayons X.

IR : infrarouge.

MEB : La microscopie électronique à balayage.

MET : La microscopie électronique en transmission.

MCC : microcristaux de cellulose.

NCC : nanocristaux de cellulose.

OSA-Cel : Octenylsuccinic anhydride- Cellulose.

PA: Principe Actif.

PSP : point de saturation de polymère.

pH : potentiel hydrogène.

RMN : Résonance magnétique nucléaire.

UV-VIS : Spectroscopie ultraviolet-visible.

Figure (1.1) : Structure moléculaire de la cellulose.

Figure (1.2) : Représentation schématique de l'alternance des zones cristallines.

Figure (1.3) : Protocole d'obtention de cellulose par traitements chimiques.

Figure (1.4) : Liaisons hydrogène intra et intermoléculaires de la cellulose.

Figure (1.5) : Particule en suspension d'Avicel.

Figure (1.6) : Stabilisation des mousses par la cellulose microcristalline.

Figure (2.1): (a) sédiment défloculé, (b) sédiment floculé.

Figure (3.1) : formule chimique d'acyclovir.

Figure (3.2) : Principe de la réflexion totale atténuée (ATR).

Figure (3.3): Schéma explicatif de phénomène de perte linéaire de photons mesuré par la turbidité du milieu.

Figure (3.4) : montage de la réaction.

Figure (3.5) : organigramme représentatif des étapes de la formulation d'une suspension médicamenteuse.

Figure(4.1) : Spectre infrarouge de cellulose microcristalline brute.

Figure(4.2) : Spectre infrarouge de cellulose microcristalline après hydrolyse.

Figure (4.3) : Spectre infrarouge de cellulose microcristalline après desulfatation.

Figure(4.4) : Spectre infrarouge d'OSA-Cel.

Figure (4.5) : courbe de titrage conductimétrique après hydrolyse.

Figure (4.6) : courbe de titrage conductimétrique après desulfatation.

Figure (4.7): Evolution de conductivité en fonction de concentration de l'Avicel.

Figure (4.8) : courbe de conductivité en fonction de concentration de l'OSA-Cel.

Figure (4.9): distribution granulométrique de la MCC-PH101.

Figure (4.10) : distribution granulométrique de l'Avicel.

Figure (4.11) : Images microscopiques montrant l'effet d'hydrolyse acide sur la cellulose microcristalline.

Figure (4.12) : Images microscopiques d'une suspension de l'Avicel et de l'OSA-Cel.

Figure (4.13) : Distribution granulométrique des particules de la cellulose microcristalline brute (sans traitement).

Figure (4.14) : distribution granulométrique de la suspension contenant des particules de la MCC après hydrolyse.

Figure (4.15) : Distribution granulométrique des particules de la cellulose microcristalline après désulfatation.

Figure (4.16) : Distribution granulométrique des particules de la cellulose microcristalline dans le système AVICEL591.

Figure (4.17) : Distribution granulométrique des particules de la cellulose microcristalline dans le système OSA-Cel.

Figure (4.18) : diffractogramme de différentes biopolymères étudiées.

Figure (4.19) : l'évolution de tension superficielle en fonction de concentration d'osa.

Figure (4.20) : L'évolution de tension superficielle en fonction de concentration d'OSA-Cel.

Figure (4.21): comparaison de tension superficielle en fonction de concentration d'OSA et d'OSA-Cel.

Figure (4.22) : comparaison entre les courbes de l'absorbance en fonction de concentration d'Avicel et d'OSA-Cel.

Figure (4.23) : la variation de contrainte de cisaillement en fonction de la vitesse de cisaillement de l'avicel.

Figure (4.24) : la variation de contrainte de cisaillement en fonction de la vitesse de cisaillement de l'OSA-Cel.

Figure (4.25) : Observation microscopique de suspension à base d'Avicel.

Figure (4.26) : Observation microscopique de suspension à base d'OSA-Cel.

Figure (4.27) : la variation de contrainte de cisaillement en fonction de la vitesse de cisaillement de la suspension de l'osa-cel.

Figure (4.28) : la variation de contrainte de cisaillement en fonction de la vitesse de cisaillement de la suspension de l'avicel.

Figure (4.29) : suspension d'Avicel centrifugée.

Figure (4.30) : suspension d'OSA-Cel centrifugée.

LISTE DES TABLEAUX

CHAPITRE 1 : LA CELLULOSE

Tableau (1.1) : Dimensions de nanocristaux de cellulose de sources diverses.

CHAPITRE 3 : MATERIELS ET METHODES

Tableau (3.1): composition qualitative et quantitative des essais.

CHAPITRE 4 : RESULTATS ET DISCUSSIONS

Tableau (4.1) : résultats de mesure conductimétriques avant désulfatation.

Tableau (4.2) : résultats de mesure conductimétriques après désulfatation.

Tableau (4.3) : Résultat de mesure conductimétrique du l'Avicel.

Tableau (4.4) : Résultat de mesure conductimétrique d'OSA-Cel.

Tableau (4.5) : valeurs de la tension superficielle en fonction de la concentration d'OSA.

Tableau (4.6) : valeurs de la tension superficielle en fonction de la concentration d'OSA-Cel.

Tableau (4.7) : Résultats de l'absorbance en fonction de concentration d'Avicel.

Tableau (4.8) : Résultats de l'absorbance en fonction de concentration d'OSA-Cel.

Tableau (4.9) : paramètres de modèle de cosson a différentes concentration d'Avicel et d'OSA-Cel.

Tableau (4.10) : paramètres de modèle de cosson a différentes concentration d'Avicel et d'OSA-Cel dans la formulation.

LISTE DES SYMBOLES

Symboles	Désignations	Unité
L	Longueur	[nm]
l	Largeur	[nm]
v	La vitesse limite de chute	[m/s]
r	rayon de la sphère	[m]
η_0	Viscosité a un taux de cisaillement nul	[Pa.s]
η_∞	Viscosité a un taux de cisaillement infini	[Pa.s]
$\dot{\gamma}$	Vitesse de cisaillement	[s ⁻¹]
d	différence de masse volumique entre la particule et le fluide	[kg/m ³]
G'	Module de conservation	[Pa]
G''	Module de perte ou de dissipation	[Pa]
V	Volume	[l]
g	accélération de la pesanteur	[m/s ²]
C	concentration	[mol/l]

INTRODUCTION GENERALE

Dans le domaine de recherche sur les matériaux, l'élaboration de nano composites polymères se révèle comme une activité de recherche multidisciplinaire dont les résultats pourraient élargir le champ d'application des polymères. Ces matériaux, où les dimensions des particules sont dans le domaine du nanomètre, ont en général des performances supérieures à celle des matériaux composites traditionnels, notamment en ce qui concerne leurs propriétés mécaniques et leurs tenues thermique en raison de la dispersion homogène des particules de taille nanométrique

L'Avicel qui se trouve sur le marché sous le nom d'AvicelRC 591, un agent suspendant et stabilisant rentrant dans la formulation pharmaceutique des suspensions et émulsions, est très utilisé en Algérie. Cet ingrédient est composé de la cellulose microcristalline de taille nanométrique qui est enrobée par de la carboxyle méthyl cellulose. Son procédé de synthèse reste toujours confidentiel par les producteurs.

Dans ce modeste travail nous nous sommes intéressés à l'élaboration d'un nouveau nanomatériau à base de la cellulose microcristalline sous forme de grade colloïdal, obtenu par hydrolyse avec de l'acide sulfurique. La deuxième phase consiste à enrober ces nano-fibres par un biopolymère connu sous le nom « OSA » (Octényle Succinate d'amidon Sodique). Ce biopolymère étant économiquement intéressant, très disponible en Algérie et surtout, a une activité de surface intéressante, dans le cas de la formulation des suspensions et des émulsions. Le but recherché est d'utiliser ces nanoparticules, pour permettre d'augmenter la viscosité de la phase continue et de lui conférer un comportement rhéologique plastique, afin d'assurer la stabilité du système dispersé.

Le manuscrit présenté ici comporte quatre chapitres.

Dans le premier chapitre, une étude bibliographique est d'abord abordée, où on a présenté la structure et les propriétés de la cellulose et la méthode permettant la préparation des nano cristaux cellulosiques ainsi que leurs morphologies. Après un rappel concernant les principales modifications chimiques de la cellulose.

Le deuxième chapitre de ce mémoire est dédié à l'étude des suspensions où nous expliquons leurs différentes formes d'instabilité, méthodes de formulation et quelques notions générales sur la rhéologie de ces systèmes dispersés.

Le troisième chapitre comporte l'ensemble des méthodes et techniques expérimentales de formulation et de caractérisation, la démarche appliquée pour l'élaboration de nano composite et les étapes de formulation de suspension.

Le quatrième chapitre regroupera les résultats expérimentaux, leur exploitation et interprétation.

En fin une conclusion récapitule les points essentiels de ce travail et une synthèse des résultats obtenus avec des perspectives envisagés pour la suite de ce travail.

CHAPITRE 1 : LA CELLULOSE

Les polysaccharides simples ou complexes synthétisés par des organismes vivants entrent dans la composition de la plupart des cellules (microbiennes, animales et végétales).

Parmi les plus connus, on peut citer la cellulose, l'amidon, la chitine...etc. Ces polysaccharides sont constitués de 100 à 1000 motifs D-glucoopyranose reliés entre eux par des liaisons acétal. La modification chimique des polysaccharides tels que la cellulose ou l'amidon [3], donne lieu à la formation de polymères chargés dits polyélectrolytes et ainsi ils acquièrent des propriétés physico-chimiques remarquables qui aboutissent à de nombreuses applications industrielles dans l'agro-alimentaire, la médecine, les cosmétiques, l'industrie papetière ou pétrolière...etc. [4].

1.1. STRUCTURES CHIMIQUE ET CRISTALLINE :

La cellulose est le biopolymère le plus abondant sur la planète, représentant plus de la moitié de la biomasse terrestre [5]. Elle est le constituant majeur des organismes photosynthétiques et assure la protection et le soutien dans les organismes végétaux.

1.1.1. Structure chimique :

La cellulose est un homopolysaccharide linéaire constitué d'unités D-glucoopyranose reliées par des liaisons β (1-4). L'unité de répétition, le cellobiose, est constituée de deux motifs de glucose orientés à 180° l'un par rapport à l'autre autour de la liaison glycosidique C1-O-C4.

Dans la nature, les chaînes de cellulose ont un degré de polymérisation (DP) moyen d'environ 10000 unités glucoopyranose dans le bois et 15000 dans le coton [6].

Les deux extrémités de la molécule ont une fonctionnalité chimique différente : une extrémité non-réductrice en position C4 et une extrémité réductrice en position C1 (fonction hémiacétale de l'alcool secondaire terminal). Ceci confère à la cellulose une polarité chimique.

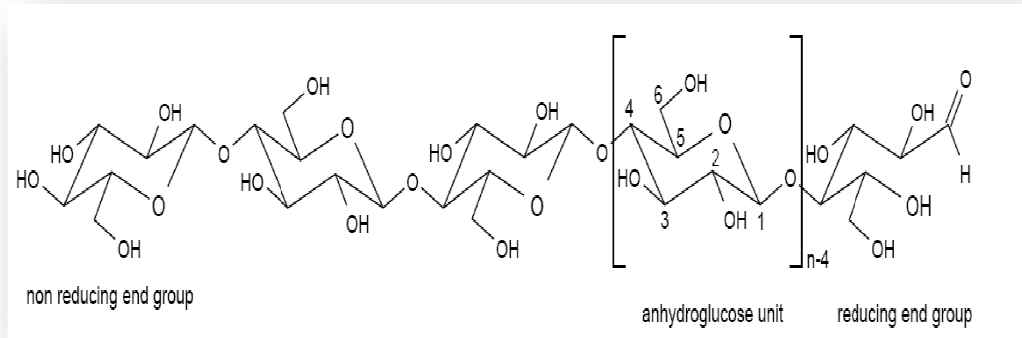


Figure (1.1) : Structure moléculaire de la cellulose [7].

1.1.2. Structure cristalline :

La cellulose existe sous la forme de six allomorphes appelés I, II, III, IIII, IVI et IVII avec la possibilité pour certains d'entre eux de conversion allomorphique [8 ; 9 ; 10]. L'allomorphe I correspond à la cellulose native fibrillaire. Les autres formes sont obtenues par conversion du type I lors de traitements chimiques ou thermiques. Dans la suite, nous ne nous intéresserons qu'à cette cellulose de type I, formée de chaînes parallèles [11].

Par des expériences de RMN (Résonance magnétique nucléaire) du solide avec polarisation croisée, [12; 13] ont proposé que la cellulose de type I a une structure composite contenant deux formes cristallines : une phase triclinique $I\alpha$ à une chaîne par maille et une phase monoclinique $I\beta$ à deux chaînes par maille. Cette description a été confirmée par des expériences de diffraction électronique sur de la cellulose de paroi cellulaire d'algue [14], puis simulé numériquement [15]. La proportion des deux allomorphes $I\alpha$ et $I\beta$ varie selon l'origine de la cellulose. La cellulose $I\alpha$ est la phase majoritaire des organismes dit primitifs comme les algues, les bactéries ou dans les parois primaires tandis que la phase $I\beta$ est majoritaire chez les végétaux supérieurs mais également dans la paroi des tuniciers [16].

1.2. METHODES D'OBTENTION SE LA CELLULOSE :

Plusieurs méthodes d'obtention de la cellulose à partir de la biomasse ont été décrites. Toutes ces méthodes consistent en l'appauvrissement progressif des parois cellulaires des végétaux. Les traitements appliqués aux échantillons végétaux peuvent être chimiques ou physico chimiques.

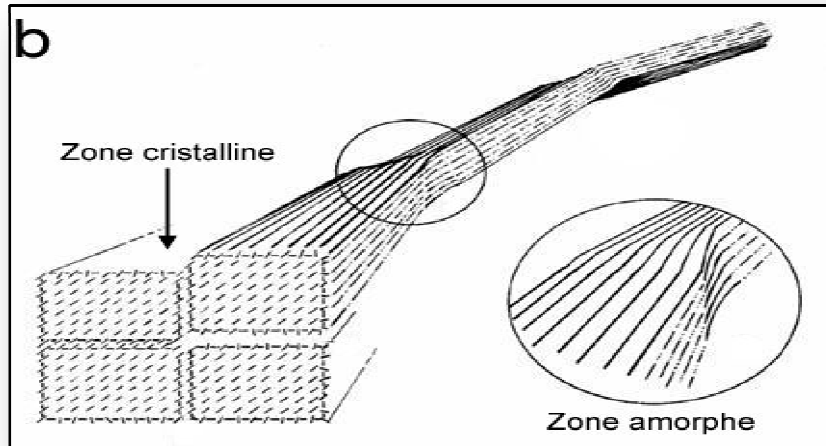


Figure (1.2) : Représentation schématique de l'alternance des zones cristallines.

Les traitements chimiques vont permettre, par action conjuguée de solvants adaptés, d'éliminer tous les constituants du bois autres que la cellulose. Ces extractions vont d'abord agir sur les composés extracellulaires puis sur les constituants de la paroi cellulaire. Un exemple de schéma de fractionnement est représenté sur la figure [17]. Le résidu végétal brut est tout d'abord débarrassé des graisses, des résines et autres constituants extractibles de la partie extracellulaire de la biomasse. L'étape suivante consiste en l'obtention d'holocellulose par extraction ou destruction des premiers composés de la paroi cellulaire des végétaux : les lignines. Cette étape peut être réalisée par action d'acide chlorhydrique dans le dioxane dans le cas d'une extraction ou de chlorite de sodium / acide acétique glacial ou d'eau oxygénée à pH basique (pH = 11,5) dans le cas d'une destruction des lignines [18]. La cellulose est ensuite obtenue à partir de l'holocellulose par extraction des hémicelluloses, le plus souvent par extractions successives des hémicelluloses de bas, moyen et haut poids moléculaire, par action de solutions basiques de concentrations croissantes : tout d'abord KOH à 0,1%, puis NaOH à 1% et NaOH à 18%.

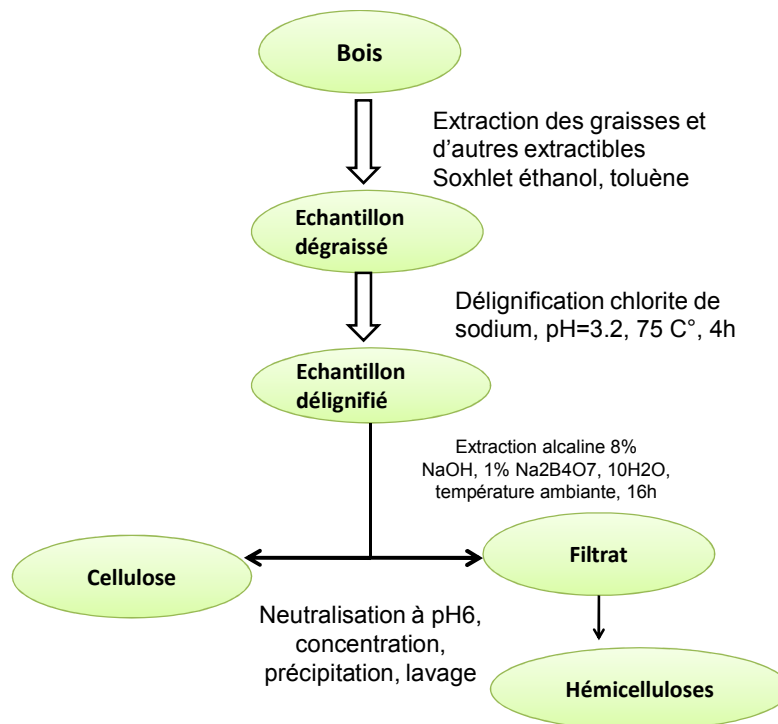


Figure (1.3) : Protocole d'obtention de cellulose par traitements chimiques [19].

1.3. CARACTERISTIQUES PHYSICO-CHIMIQUES DE LA CELLULOSE :

La cellulose possède des régions cristallines et des régions amorphes. Les liaisons hydrogènes étant beaucoup plus nombreuses dans la première. Le taux de cristallinité de la cellulose est de 40 à 50% pour le bois, 60% pour le coton et supérieur à 70% pour certaines algues marines [20]. Dans ce paragraphe nous étudierons la cause de cette cristallinité et ses conséquences sur les propriétés physico-chimiques de la cellulose.

1.3.1. Les liaisons hydrogènes :

Les AGU (unités anhydroglucoses) possèdent 3 groupements hydroxyles dont 2 fonctions alcools secondaires (en position 2 et 3) et un alcool primaire (en position 6). Ces

groupes hydroxyyles, ainsi que les liaisons glycosidiques, se situent en position équatoriale par rapport au plan du cycle.

Cette conformation favorise la formation de liaisons hydrogènes intra et surtout intermoléculaires figure (1.4).

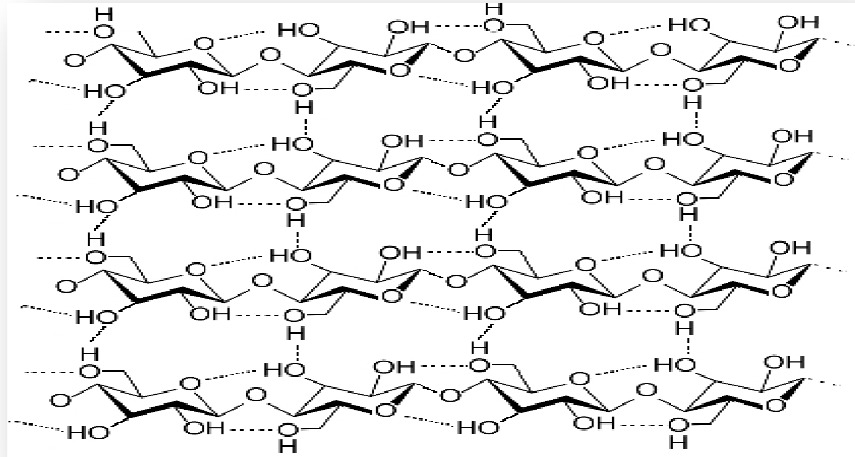


Figure (1.4) : Liaisons hydrogène intra et intermoléculaires de la cellulose.

Ces liaisons hydrogènes ont plusieurs conséquences. Tout d'abord, du fait de leur grand nombre et de leur agencement, elles confèrent aux fibres de cellulose une très grande résistance mécanique. Puis, la cellulose est très difficilement soluble car il est peu aisé de rompre toutes ces interactions. Enfin, elle n'est pas fusible car la température nécessaire à la rupture de ces liaisons hydrogènes est supérieure à celle de la décomposition de la molécule, qui a lieu par rupture du cycle glucopyranosique.

1.3.2. Le gonflement de la cellulose :

Le double caractère de la cellulose (à la fois cristalline et amorphe) induit une pénétration en deux étapes d'un composé au sein de la cellulose. La première étape, la plus aisée, est la pénétration de la zone amorphe de la cellulose. Il provoque un gonflement inter cristallin. Lorsque le composé pénètre dans les régions cristallines, il induit un gonflement intra cristallin. Tous les composés ne peuvent pas atteindre l'intérieur de la

zone cristalline. Le gonflement inter cristallin a aussi été étudié avec des solvants organiques [21, 22].

Les produits engendrant un gonflement inter et intra cristallin de la cellulose sont utilisés pour des réactions en phase hétérogène. Pour mener des réactions en phase homogène, il faut solvater la cellulose.

1.3.3. Les solvants de la cellulose :

Bien que très organisée, la cellulose peut être dissoute dans certains systèmes. Une analyse de la littérature fait apparaître un nombre assez restreint de ces systèmes. Ils peuvent être classés en deux catégories : soit la dissolution de la cellulose se fait sans aucune modification chimique de celle-ci (on dit que les solvants sont non dérivatisants), soit la dissolution est réalisée grâce à une modification du biopolymère (on parle dans ce cas de solvant dérivatisant) [23].

1.3.4. Les différentes modifications chimiques de la cellulose :

Les modifications de cellulose les plus fréquemment rencontrées sont l'estérification et l'éthérisation des groupements hydroxyles de la cellulose [24]. De nombreux dérivés cellulosiques hydrosolubles ou solubles dans des solvants organiques sont préparés par les méthodes de la figure.I.9. Ces différentes réactions peuvent être classées en deux catégories, selon les modifications apportées au polymère :

- ✓ Modifications du squelette lui-même (oxydation de la liaison glycol, oxydation de la fonction alcool primaire).

- ✓ Modifications des groupements hydroxyles :

Cependant, dans presque tous les cas de transformations, la cellulose doit subir un traitement préalable en raison du nombre important de liaisons hydrogène.

1.4. Les nanocristaux de cellulose :

1.4.1. Une brève histoire de nanocristaux de cellulose :

Les premières recherches sur l'obtention des nanocristaux de cellulose remontent aux années 40 avec les travaux de Nickerson et Habrle qui par un traitement à l'acide chlorhydrique bouillant, ont pu isoler des nanocristaux de cellulose. Quelques années plus tard, Rånby montrera que les suspensions de NCC obtenues par hydrolyse à l'acide sulfurique de la pâte de bois sont stables grâce à la présence de charges négatives sur leur surface. Plus tard, Marchessault et al. Prouveront que ces charges négatives résultent de la réaction de l'acide sulfurique avec les groupements hydroxyle de surface générant ainsi des groupements ester sulfure chargés négativement [25].

1.4.2. Morphologie des NCC –Influence de la source

Les dimensions des nanocristaux de cellulose dépendent de la source de cellulose utilisée et varient fortement d'une espèce à l'autre. Le tableau (1.1) regroupe les dimensions de différents types de NCC, mesurées par diverses techniques telles que la microscopie électronique en transmission ou à balayage (MEB), la microscopie à force atomique (AFM) ou la diffusion de la lumière (DDL) [25].

Tableau (1.1) : Dimensions de nanocristaux de cellulose de sources diverses.

Source	L (nm)	l (nm)	technique
Coton	100-150	5-10	MET
	200-300	8	MET
	255	15	DDL
Cellulose microcristalline	35-265	3-48	MET
	500	23	MET
Bois	100-200	3-4	MET
	100-150	4-5	AFM

1.4.3. Obtention des nano cristaux de cellulose par hydrolyse acide :

Le protocole d'obtention des nano cristaux de cellulose communément employé est l'hydrolyse à l'acide sulfurique. [26]. Les paramètres expérimentaux tels que le temps d'hydrolyse, la température, la concentration en acide et le rapport acide/cellulose doivent être contrôlés et adaptés à chaque source de cellulose. Il est important que l'hydrolyse soit suffisamment forte pour générer des NCC individualisés sans pour autant aboutir à une dégradation trop avancée. L'hydrolyse acide est stoppée par refroidissement dans un bain de glace suivie d'une dilution. Ensuite, l'acide est retiré par des étapes successives de Centrifugation / redispersion et finalement par une mise sous dialyse de la suspension.

1.5. LES COLLOIDES :

1.5.1. Introduction :

Le mot « Colloïde » vient du grec *kolla* (colle), nommé ainsi par Graham en 1861 car la substance ne diffuse pas à travers une membrane semi-perméable.

Dans un fluide, il forme une dispersion homogène de particules [27] dont les dimensions vont de 2 à 2000 nanomètres. Ces particules ont donc la taille d'une nanoparticule [28], même si elles ne sont pas spécifiquement considérées en tant que telles. On parle de "suspensions" pour un colloïde et non de "solution"[29].

Les colloïdes sont tous basés sur la taille. Ils sont constitués d'au moins deux phases et les dimensions de la phase dispersée ont traditionnellement été considérées comme étant dans la sous-région microscopique mais supérieure à la gamme de taille atomique, qui est, dans la gamme 1nm à 1 μ m. «Colloïdal» Le terme a été inventé pour «coller-comme » matières qui semblait consister en une seule phase lorsqu'on les examine sous les microscopes de la journée. Bien sûr, nous sommes maintenant en mesure de voir des particules beaucoup plus petites que la microscopie a avancé [30].

1.5.2. La cellulose gel :

Cellulose microcristalline Avicel (MCC) est un ingrédient unique. Dans l'eau, avec de cisaillement, la MCC forme une matrice en trois dimensions composé de millions de microcristaux insolubles qui sont d'une grande stabilité donnant naissance à un gel thixotrope [31, 32, 33]. Ce gel se forme à n'importe quelle température et fournit un gel supérieur qui confère une stabilité thermique aux produits finis.

A fin d'avoir la MCC, le matériau fibreux est hydrolysé (dépolymérisé) pour enlever les régions amorphes, ne laissant que les faisceaux cristallins. Le gel de cellulose qui en résulte peut être traité par deux méthodes, soit pour produire l'Avicel poudre ou Avicel colloïdale MCC.

Le Séchage des faisceaux cristallins produit des agrégats de particules très poreux, Cette porosité permet aux particules d'absorber de grandes quantités d'eau ou d'huile à leurs surfaces. [34] Les grades d'Avicel MCC en poudre sont idéales comme:

- Source de fibres alimentaires.
- Non-calorique.
- Agents gonflants.
- Opacifiants.
- Transporteurs.
- Anti-agglomérants.
- Agent d'extrusion.
- Agent de pastillage.

1.5.2.1. Avicel colloïdale MCC traditionnelle : propriétés et fonctionnalité :

Correctement dispersés, l'Avicel colloïdale MCC met en place dans un réseau en trois dimensions de ces particules colloïdales qui confère une stabilité dans le produit fini [34], le système est maintenu par des liaisons hydrogène faibles, figure 2.1. La formation de ces insolubles en matrice de 3 dimensions crée un réseau physique qui affecte le mouvement de l'humidité et donne-les qualités colloïdales de MCC et leurs propriétés fonctionnelles.



Figure (1.5) : Particule en suspension d'Avicel.

1.5.2.2. Propriétés fonctionnelles :

Le réseau de gel colloïdal formé avec Avicel MCC offre les propriétés suivantes:

- ✓ Thixotropie-gels colloïdaux l'Avicel MCC se décompose rapidement en cisaillement, lorsque le cisaillement est retiré, le gel se reforme au cours du temps avec une perte minimale de la viscosité. Cette thixotropie est due aux propriétés transmises par ces particules lorsqu'elles sont correctement dispersées dans l'eau ou un milieu liquide.

- ✓ Stabiliser les mousses : Avicel MCC est un stabilisateur de mousse de premier ordre. Le réseau microcristallin épaisit la phase d'eau entre les cellules de l'air et agit comme une barrière physique pour maintenir les cellules d'air en suspension. Bien que l'Avicel MCC ne forme pas un film significatif il fait augmenter la résistance du film figures (1.6).

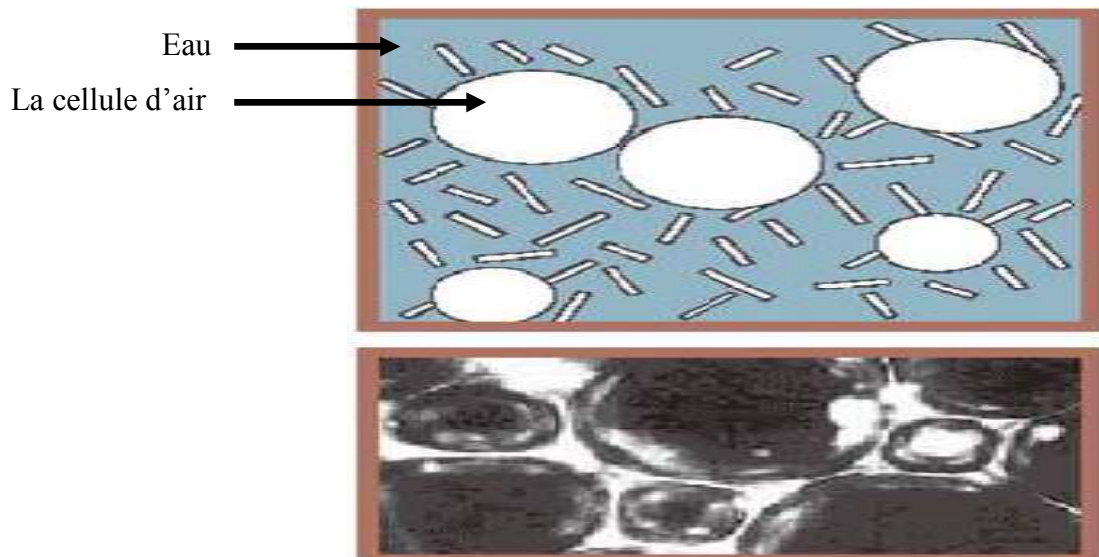


Figure (1.6) : Stabilisation des mousses par la cellulose microcristalline.

- ✓ Suspendre les particules : la stabilité et la rhéologie thixotrope d'Avicel MCC apporte une aide utile aux suspensions.

1.5.3. Bonne dispersion :

La Bonne dispersion colloïdale d'Avicel MCC est la clé pour obtenir une fonctionnalité optimale. Comme l'Avicel est dispersé dans l'eau avec un cisaillement échéant, la partie hydrophile est hydratée. Cela permet à des microcristaux de cellulose d'être libérés et activés, ce qui en résulte un réseau colloïdal stable. Les facteurs critiques à considérer lors de la dispersion des ingrédients comprennent:

- ✓ Ordre des additions - Avicel MCC devrait idéalement être hydratée dans l'eau avant que d'autres ingrédients soient ajoutés. Avicel ne se lie pas chimiquement à l'eau et ne peut pas interférer avec l'ajout ultérieur de tous les autres ingrédients.

- ✓ Type de cisaillement –le grade ou le type d’Avicel MCC que vous sélectionnez dépend de la quantité de cisaillement disponible dans votre processus.

- ✓ pH de systèmes - un protecteur de colloïde est recommandé pour éviter la floculation si le pH de votre système est inférieur à 3,8. Une Suggestion de protecteurs de colloïdes est de mise tel que la gomme xanthane, carboxyméthylcellulose et la méthylcellulose. Les colloïdes protecteurs sont généralement utilisés à hauteur de 10% du niveau de la cellulose microcristalline **[34]**.

CHAPITRE 2: SUSPENSIONS PHARMACEUTIQUES

Parmi les formes pharmaceutiques occupant une place importante dans la gamme des systèmes dispersés figurent les suspensions. Cette forme pharmaceutique qui est difficilement réalisable dépend de nombreux facteurs physiques et chimiques à cause de la cohésion de deux différentes phases dans la formulation.

Ce chapitre est consacré à l'étude des suspensions où nous expliquons leurs différentes formes d'instabilités et les méthodes de formulation, et quelques notions générales sur la rhéologie de ces systèmes dispersés.

2.1. DEFINITION :

Les suspensions pharmaceutiques sont des dispersions d'un solide ou plusieurs solides finement divisés dans un milieu liquide ou semi solide dans lequel ils sont insolubles ou pratiquement insolubles. [35]

Ces systèmes hétérogènes comportant deux phases :

- ✓ Une phase liquide continue, dispersante.
- ✓ Une phase solide discontinue, dispersée. [36]

En fonction de leur itinéraire prévu de la livraison, les suspensions pharmaceutiques peuvent être classées comme les suspensions destinées à la voie parentérale, les suspensions d'utilisation locale, et les suspensions orales. [37]

2.2. CARACTÉRISTIQUES DÉSIRÉES DANS LES SUSPENSIONS PHARMACEUTIQUES : [38]

- Une suspension pharmaceutique devrait avoir des caractères organoleptiques agréables (odeur, couleur et le goût).

- Les particules en suspension ne devraient pas être déposées rapidement et le sédiment formé doit être facilement remis en suspension en employant une simple agitation.

- Elle devrait être physiquement, chimiquement et microbiologiquement stable.

2.3. STABILITE DES SUSPENSIONS :

La formulation d'une suspension implique des connaissances théoriques liées à la technologie permettant d'obtenir un produit présentant des propriétés optimales du point de vue pharmacologique et physico- chimique.

Parmi les paramètres les plus importants qu'il faut connaître et qui régissent la stabilité des suspensions : le mouillage, la sédimentation et la structure du sédiment formé.

2.3.1. Mouillage des particules:

L'introduction des particules dans un véhicule est une phase importante de la préparation des suspensions. Lorsque ces particules sont très hydrophobes, elles sont recouvertes d'une mince couche d'air, elles ne peuvent être mouillées par le véhicule et auront une tendance à s'agglomérer et à flotter à la surface. On peut quelques fois éliminer cet air par agitation mais le plus souvent on a recours à l'addition d'un agent mouillant [39]

2.3.2. Sédimentation des particules:

La sédimentation est un phénomène de migration des particules. Lorsque l'effet de la gravité est prépondérant, les particules solides dispersées ont tendance à sédimenter [40].

Deux notions sont alors importantes : la vitesse de sédimentation et la nature du sédiment formé.

2.3.2.1. Vitesse de sédimentation :

La vitesse de sédimentation est déterminée par la compétition entre la force hydrodynamique. Elle est donnée par une formule dérivée de la loi de stokes :

$$V = \frac{2r^2 \cdot d \cdot g}{9\eta} \quad \text{Exprimé en [cm/s]}$$

Où :

v : La vitesse limite de chute [m/s]

r : rayon de la sphère [m]

d : différence de masse volumique entre la particule et le fluide [kg/m^3]

η : viscosité dynamique du fluide [pa.s]

g : accélération de la pesanteur [m/s^2].

• **Principaux facteurs influençant sur la vitesse de sédimentation :**

A. Taille des particules :

La taille des particules est un facteur important. En effet, la vitesse de sédimentation selon la loi de Stokes est proportionnelle au carré du rayon des particules.

[41]

B. Différence de densité entre les deux phases :

Selon la loi de Stokes, la différence de densité entre les deux phases doit être la plus faible possible. La densité de la phase dispersante, dans le cas d'une dispersion aqueuse peut être diminuée ou augmentée. Elle peut être diminuée par l'addition d'alcool éthylique mais son emploi est limité quantitativement. Elle peut être augmentée à l'aide de glycérine, de sirop ou même de polyoxyéthylène-glycols.

2.3.2.2. La structure de sédiment :

2.3.2.2.1. Sédiment défloculé :

Pour un sédiment défloculé, les particules précipitent séparément du fait des forces de répulsion qui les éloignent les unes des autres. Elles se déposent au fond du

récupère en chassant le liquide interstitiel. Il se crée alors des liaisons inter partielles. Le sédiment est peu volumineux et compact [42].

2.3.2.2.2. Sédiment floclé :

Par ailleurs, pour les systèmes floclés où les barrières d'énergie répulsives ont été réduites, les particules se lient entre elles sous formes de flocons dans les quels est emprisonnée une certaine quantité de liquide. Chaque flocon précipite à une vitesse qui dépend de sa taille et de sa porosité. Le sédiment formé par l'accumulation de flocons est très volumineux, poreux et facile à redisperser. La figure présente les deux phénomènes de sédimentation :

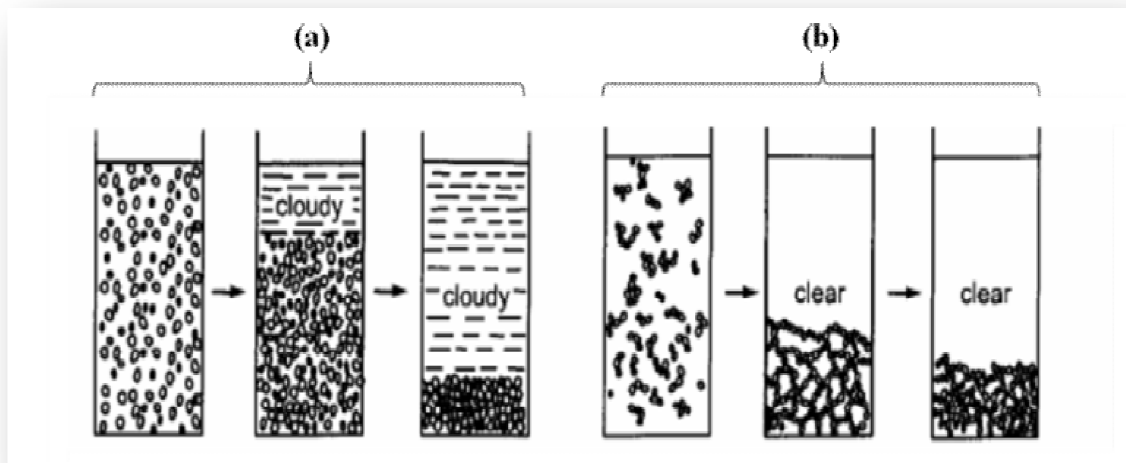


Figure (2.1): (a) sédiment défloclé, (b) sédiment floclé.

2.4. Classification des fluides selon leur comportement rhéologique:

On peut classer les fluides selon leurs comportements rhéologiques en deux catégories: les fluides indépendants du temps et les fluides dépendant du temps [43].

2.4.1. Les fluides indépendants du temps :

Ce sont les fluides pour lesquels il existe une relation biunivoque entre la contrainte de cisaillement et la vitesse de cisaillement, leur comportement rhéologique est indépendant de la durée d'application de la contrainte. Cette catégorie de fluide est subdivisée en fluides Newtoniens et les fluides non Newtoniens.

2.4.1.1. Fluides non newtoniens au comportement indépendant du temps :

Les raisons du caractère non-newtonien d'un fluide sont liées à la taille des particules, leur concentration dans la phase continue, leur forme, leur nature et leur aptitude à la déformation ou bien la réactivité physico-chimique de la phase continue notamment dans le cas des suspensions colloïdales. [44]

On distingue deux catégories principales de fluides non newtoniens au comportement indépendant du temps.

A. Les fluides à seuil :

Ils sont caractérisés par une contrainte seuil de cisaillement en dessous de laquelle l'écoulement n'est pas possible. Autrement dit, lorsqu'ils sont soumis à une contrainte très faible leur viscosité est tellement forte qu'ils ne peuvent pas s'écouler. Au repos, le liquide possède une structure tridimensionnelle rigide (particule emboîtées) ou floculées. Le seuil d'écoulement correspond à l'énergie nécessaire pour les séparer.

B. Les fluides sans contrainte seuil :

➤ Les fluides pseudos plastiques ou rhéofluidifiants: un fluide rhéofluidifiant (« shear-thinning fluid » en anglais) voit sa viscosité diminuer lorsque le taux de cisaillement augmente. C'est le cas de la grande majorité des fluides : jus de fruit concentré, encres d'imprimerie, solutions de polymères de masse moléculaire élevée, suspensions de particules solides, etc. [45]

➤ Les fluides rhéoépaississants ou dilatants :

Ces fluides obéissent également à la loi d'Ostwald, mais avec $n > 1$, autrement dit la viscosité apparente croît avec la vitesse de cisaillement figure. Ce comportement est

beaucoup moins fréquent. Il concerne des dispersions très concentrées, Les solutions d'amidons, les sables mouillés,... etc. [46]

4.4.1.2. Les fluides Newtoniens :

Ces fluides sont caractérisés par une relation proportionnelle entre la contrainte de cisaillement et la vitesse de cisaillement. Leur viscosité ne dépend pas du cisaillement appliqué.

CHAPITRE 3 : MATERIELS ET METHODE

Ce chapitre se compose de deux parties. Dans la première, nous décrivons les matières premières et les protocoles expérimentaux utilisés pour préparer la suspension des nano cristaux de cellulose, nous présenterons aussi les principales techniques de caractérisation physico-chimique, morphologique des deux produits. Dans la seconde partie, nous avons abordés les différentes techniques de mise en œuvre pour la formulation des suspensions.

3.1. MATERIEL :

3.1.1. Matières premières :

- **La cellulose microcristalline:** Cette matière se présente sous forme de plusieurs grades très utilisés en industrie pharmaceutique, chaque forme possède ces propriétés et caractéristiques spécifiques. Dans notre travail on a utilisé l'Avicel PH 101.
- **La cellulose gel :** est une forme colloïdale de cellulose microcristalline aussi réputée que l'Avicel RC 591. Elle est utilisée pour produire des gels thixotropes qui conviennent dans les suspensions pharmaceutiques et cosmétiques. La carboxyméthylcellulose de sodium est un auxiliaires de dispersion il sert comme colloïde protecteur et contribue à la dispersion de la formulation préparée avec la l'Avicel RC 591 qui est facilement dispersée dans l'eau, en mélangeant de manière modérée en formant un gel blanc et opaque avec une thixotropie élevée.
- **Octényle succinate d'amidon sodique (OSA-amidon) :** L'octényle succinate d'amidon sodique est de l'amidon estérifié à l'anhydride octényl succinique est un amidon soluble anionique [47].
- **Principe actif :**

Le principe actif utilisé lors de nos études expérimentales est L'acyclovir est un principe actif antiviral indiqué dans le traitement des infections causées par le virus de l'herpès. Il peut aussi bien lutter contre l'herpès Simplex de type HSV-1 et HSV-2, qui sont responsables de l'herpès labial et génital, que contre l'herpès, responsable de la varicelle et du Zona [48].

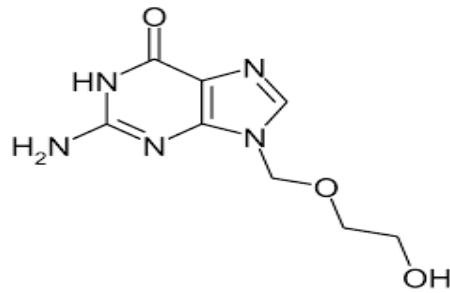


Figure (3.1) : Formule chimique d'acyclovir.

3.1.2. Appareillages :

- Balance électronique pour la pesée des matières premières.
- Spectrophotomètre UV-Vis pour la détermination de l'absorbance.
- Agitateur magnétique muni d'un thermocouple (START SCT1) pour la réalisation de réaction.
- Spectrophotomètre I-R BrukerTensorII permet d'identifier les différents types de liaisons existantes au sein de notre produit.
- Une Centrifugeuse (SIGMA 3-30K) pour le lavage et la stabilité accélérée des suspensions.
- Un Rhéomètre (ANTON PAAR Modular compact rhéomètre MCR 302) pour la caractérisation rhéologique des suspensions « courbe d'écoulement, courbe de viscoélasticité ».
- Diffractomètre à rayon X (DRX) de type Diffractomètre D2 PHASER (BRUKER).
- Microscope optique Micros AUSTRIA pour la caractérisation morphologique des suspensions.
- Conductimètre pour la mesure de conductivité de bain de dialyse et les suspensions.
- Un pH mètre (MARTINI INSTRUMENTS M : 151, pH/ORP) pour le contrôle du pH le suspension de NCC après lavage.
- Un homogénéisateur (IKAT1.BASIC_ultaturrax rotor/stator) pour l'homogénéisation et la dispersion de PA dans notre formulation.
- Verreries courantes de laboratoire (Béchers, éprouvette, fiole, ballon, pipette, cristallisoirs ...).

3.2. METHODES

Méthodes d'analyse pour la caractérisation de la matière première :

3.2.1. Spectrophotométrie d'absorption infrarouge :

Cette technique analytique nous a permis d'identifier les différents types de liaisons et de groupements existantes dans la cellulose avant et après modification ainsi pour l'Avicel et la matière préparé.

3.2.1.1. Procédés par Réflexion totale atténuée (ATR) : [49]

La réflexion totale atténuée est communément appelée ATR (Attenuated Total Réflexion). Le principe de l'ATR est détaillé sur la figure (3.2).

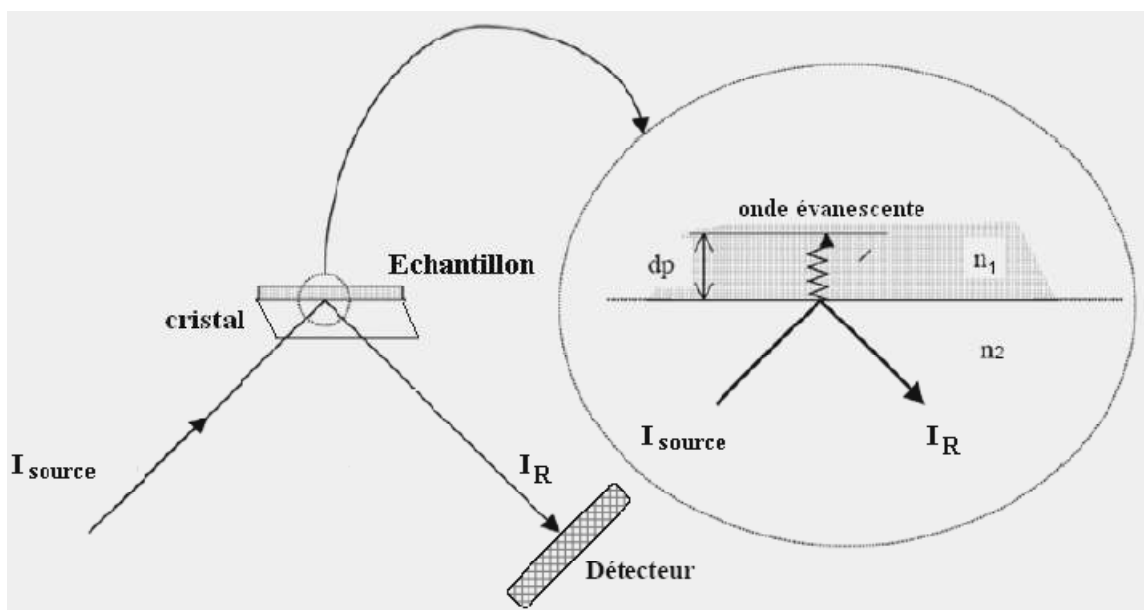


Figure (3.2) : Principe de la réflexion totale atténuée (ATR)

Le principe des dispositifs ATR est de faire subir au faisceau optique plusieurs réflexions à l'interface entre l'échantillon et un cristal parallélépipédique (25x10x2 mm), transparent en IR mais d'indice de réfraction n_2 élevé (ZnSe, TlBr, AgCl, diamant...) et dans la plupart des cas, supérieur à celui de l'échantillon (n_1). En première approximation,

d'après la loi de Descartes, le faisceau IR initial d'intensité I (source) traverse le cristal et subit une réflexion totale à l'interface cristal- échantillon puis est dirigé vers le détecteur. En réalité, le phénomène est perturbé par l'existence d'une onde progressive appelée évanescente. Celle-ci pénètre de quelques micromètres dans l'échantillon se trouvant en contact direct avec le cristal et peut être absorbée : une partie de l'énergie est retenue et la réflexion totale est atténuée. L'intensité de la lumière réfléchie IR est mesurée par un détecteur de réflexion. On appelle I_0 l'intensité réfléchie par un matériau non absorbant pris comme référence. La réflectance R est $R=IR/I_0$. % R : Pourcentage de réflexion. En pratique, de multiples réflexions internes sont utilisées pour amplifier l'intensité d'absorption.

3.2.2. Mesures conductimétriques:

3.2.2.1. Détermination du nombre du groupement sulfate après hydrolyse et après désulfatation de la MCC :

- Après hydrolyse les nanocristaux ont ensuite été transformés de l'ester de sulfate protoné en sel de sodium par titrage conductimétrique avec NaOH 0,0020 M. et le nombre des groupements ont été déterminé par la loi de conservation de la quantité de matière.
- Après désulfatation l'absence de l'ester de sulfate protoné a été confirmée par titrage conductimétrique de la NCC avec 0.0020M NaOH.
- L'études conductimétrique a été aussi réalisé pour les suspensions d'Avicel et de produit élaboré a différentes concentrations.

3.2.3. Mesures Tensiométrique :

Une mesure de la tension de surface est une autre méthode pour étudier la micellisation des tensioactifs et les interactions possibles en solution. Au-dessous de la tension superficielle du CMC, la tension est fortement diminuée tandis que la concentration en tensioactif augmente. Après avoir atteint la CMC, la tension de surface reste constante. Par conséquent, le CMC peut être déterminé comme une concentration

après laquelle la tension de surface ne change pas. Les mesures ont été effectuées à l'aide d'un Digital Tensiomètre (GIBERTINI TSD).

3.2.4. Mesure de la Turbidité :

La mesure de la turbidité du milieu correspond à la détermination de la quantité de photons « perdus » par unité de longueur lors du passage rectiligne de la lumière incidente à travers un échantillon turbide (figure 3).

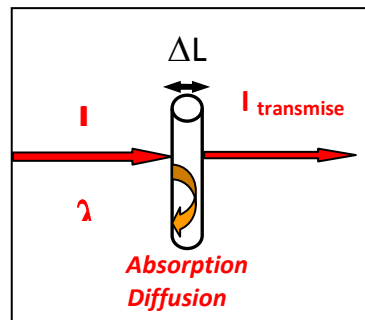


Figure (3.3): Schéma explicatif de phénomène de perte linéaire de photons mesuré par la turbidité du milieu.

La turbidité est calculée indirectement à partir des valeurs de transmittance (Tr) ou d'absorbance (Abs) du milieu qui sont les paramètres directement mesurables expérimentalement avec un spectrophotomètre :

$$Tr = \frac{I_{tr}}{I_0} = \frac{1}{\exp(Abs \cdot \ln 10)}$$

La « perte » linéaire de photons enregistrée dans un échantillon turbide est due :

- soit à l'absorption des photons de l'onde incidente par les molécules présentes dans le milieu se faisant avec transition de leur niveau énergétique et par conséquent se réalisant à des longueurs d'ondes bien.
- soit à une déviation de leur direction incidente suite à leur diffusion lors de la rencontre de particules dans le milieu. Cette diffusion de certains photons incidents provoque un écart à leur cheminement rectiligne initial d'un angle ce qui fait qu'ils ne seront pas récupérés dans l'intensité transmise mesurée.

Dans notre cas, la détermination de la turbidité a été réalisée dans une gamme de longueurs d'ondes $\lambda = 700\text{nm}$.

3.2.5. Mesures rhéologiques:

Les mesures ont été effectuées avec un rhéomètre à contrainte et à déformation imposée (Physica MCR 302, Anton Paar) en utilisant une géométrie plaque-plaque (diamètre = 25 mm). L'entrefer utilisé pour cette géométrie est de 1mm signifie que les effets d'interface possibles sont très réduites. La température de mesure était à 20 ° C. La température a été stabilisée en moins de 1 min.

3.2.5.1. Teste d'écoulement : Des courbes d'écoulement ont été déterminées en régime continu sous cisaillement variable, traduisant la viscosité apparente η_{app} (Pa.s) en fonction de la vitesse de cisaillement $\dot{\gamma}$ (s^{-1}).

Pour l'obtention de ces courbes, on fait varier la vitesse de cisaillement par pas logarithmique de 0,001 à 1000 s^{-1} , avec un nombre de point de mesure de 5 par décade, et un temps de mesure entre deux points successifs variant de 50 à 5s.

Les courbes d'écoulement issues de ce test sont ensuite modélisées par des modèles mathématiques qui représentent le comportement rhéologique des crèmes à l'aide du logiciel « STATISTICA » qui offre une multitude de technique de méthodes d'optimisation non linéaires se basant sur un calcul itératif.

La modélisation rhéologique des courbes d'écoulement expérimentales par le modèle de casson est le modèle qui convient le mieux au comportement de nos échantillons. Il s'écrit comme suit :

$$V_2 = \tau_{0} + k V_1^n + \mu_{inf} V_1$$

Avec :

τ_{0} : représente la contrainte seuil.

μ_{inf} : désigne la viscosité à taux de cisaillement infini.

k : caractérise la consistance de la structure.

n : paramètre adimensionnel compris entre 0 et 1 et pouvant être considéré comme un indice d'écoulement.

V_2 : La contrainte.

V_1 : La vitesse de cisaillement .

3.2.6. Mesures granulométriques :

3.2.6.1. Granulation par microscopie optique :

L'observation directe ou la photographie microscopique optique est la méthode la plus simple et la seule qui peut se considérer comme absolue ; elle permet à l'opérateur de prononcer un jugement subjectif concernant le diamètre ou la forme des gouttes. Cependant, elle devient extrêmement ennuyeuse et peut souvent produire des mesures anormales quand on veut faire des mesures objectives, comme des déterminations granulométriques.

3.2.6.2. Mesures par diffusion de lumière dynamique :

La diffraction laser mesure les distributions granulométriques des particules en mesurant la variation angulaire de l'intensité de lumière diffusée lorsqu'un faisceau laser traverse un échantillon de particules dispersées. Les grosses particules diffusent la lumière à de petits angles par rapport au faisceau laser et les petites particules diffusent la lumière à des angles supérieurs. Les données relatives à l'intensité diffusée en fonction de l'angle sont analysées pour calculer la taille des particules qui ont créé l'image de diffraction et ceci grâce à la théorie de Mie. La taille des particules représente par le diamètre de la sphère équivalente, ayant même volume que la particule.

3.2.6.3. Détermination de la distribution granulométrique pas microscopie optique et par exploitation du logiciel IMAGEJ :

La première phase consiste à introduire dans le logiciel IMAGEJ l'échelle associant la taille réelle micrométrique des particules à la taille de la photo microscopique en pixel. Pour ce faire, on utilise une lame graduée micrométrique qui a une longueur de 0,5cm et pour unité 10 μ m. Puis, avec le logiciel IMAGEJ, on charge la photo microscopique pour laquelle on veut déterminer la distribution granulométrique des particules dispersées.

Quatre opérations sont nécessaires pour pouvoir faire ressortir les valeurs numériques de la taille des particules détectées :

- i. Transformer la qualité de l'image sous un format de 8 bit, pour ne faire apparaître que des niveaux de gris nuancés qui expriment la présence ou absence des particules ou les défauts présents dans l'image.
- ii. Appliquer un filtre passe bande (bande passante, Δf constant) qui impose une limite de l'intervalle de fréquence des niveaux des gris. Ceci permet de réduire les nuances et par la même accentuer la distinction entre les objets dispersés et la phase continue. Les fréquences qui sont hors domaine seront systématiquement ramenées aux valeurs extrêmes de l'intervalle.
- iii. La troisième étape du traitement consiste en un seuillage de l'image qui s'appuie sur la sélection d'une fréquence seuil au-delà de laquelle la couleur sera noire et en-deçà de laquelle la couleur est blanche. Ce traitement transformera l'image en noir blanc, monochrome, sans présence de niveau de gris. Les particules détectées par le logiciel seront de la même couleur et la phase continue prendra systématiquement l'autre couleur.
- iv. Dans la dernière phase, les particules détectées seront substituées géométriquement par des ellipses pour permettre de les dénombrer et de calculer leur surface.

Pour calculer la taille de chaque particule détectée, Les surface des ellipses sont à leur tour, supposées celles d'une forme circulaire, pour calculer, par la suite, la taille, D_i , des particules équivalentes à la forme circulaire pleine : $S_i = \frac{\pi D_i^2}{4}$, i représente le nombre associé à la i ème particule. Finalement, est obtenu un tableau numérique résumant le nombre des particules détecté, ainsi que la taille de toutes les particules(en μm).

Le traitement des résultats numériques des valeurs de la taille des particules en fonction de leur nombre est réalisé par le logiciel STATISTICA, par son module : « *DESCRIPTIVE STATISTICS* ». La méthode consiste à déterminer la distribution statistique de la fréquence des particules, exprimée en pourcentage, en fonction de la taille. Cette détermination est illustrée par un histogramme et par la boîte de moustache qui permet, dans un intervalle de confiance défini à 95%, d'apprécier la valeur médiane de la taille \bar{D} , les valeurs extrêmes exprimées par $\bar{D} \pm SD$, où SD représente l'écart type (standard deviation) et les valeurs exceptionnelles (très rares) pouvant être atteintes, définies par la formule : $\bar{D} \pm 1.96 \cdot SD$.

En parallèle, le pourcentage des fréquences cumulées est déterminé, duquel on fait ressortir trois paramètres caractéristiques qui sont : le D_{10} , le D_{50} et le D_{90} . Ces paramètres

traduisent le pourcentage de la population (10%, 50% ou 90%) qui ont un diamètre inférieur à D_{10} , D_{50} ou D_{90} respectivement.

Sur la figure (3.4), est illustrée les quatre étapes de traitement graphique qu'offre le logiciel IMAGEJ pour accéder à la distribution granulométrique d'une suspension.

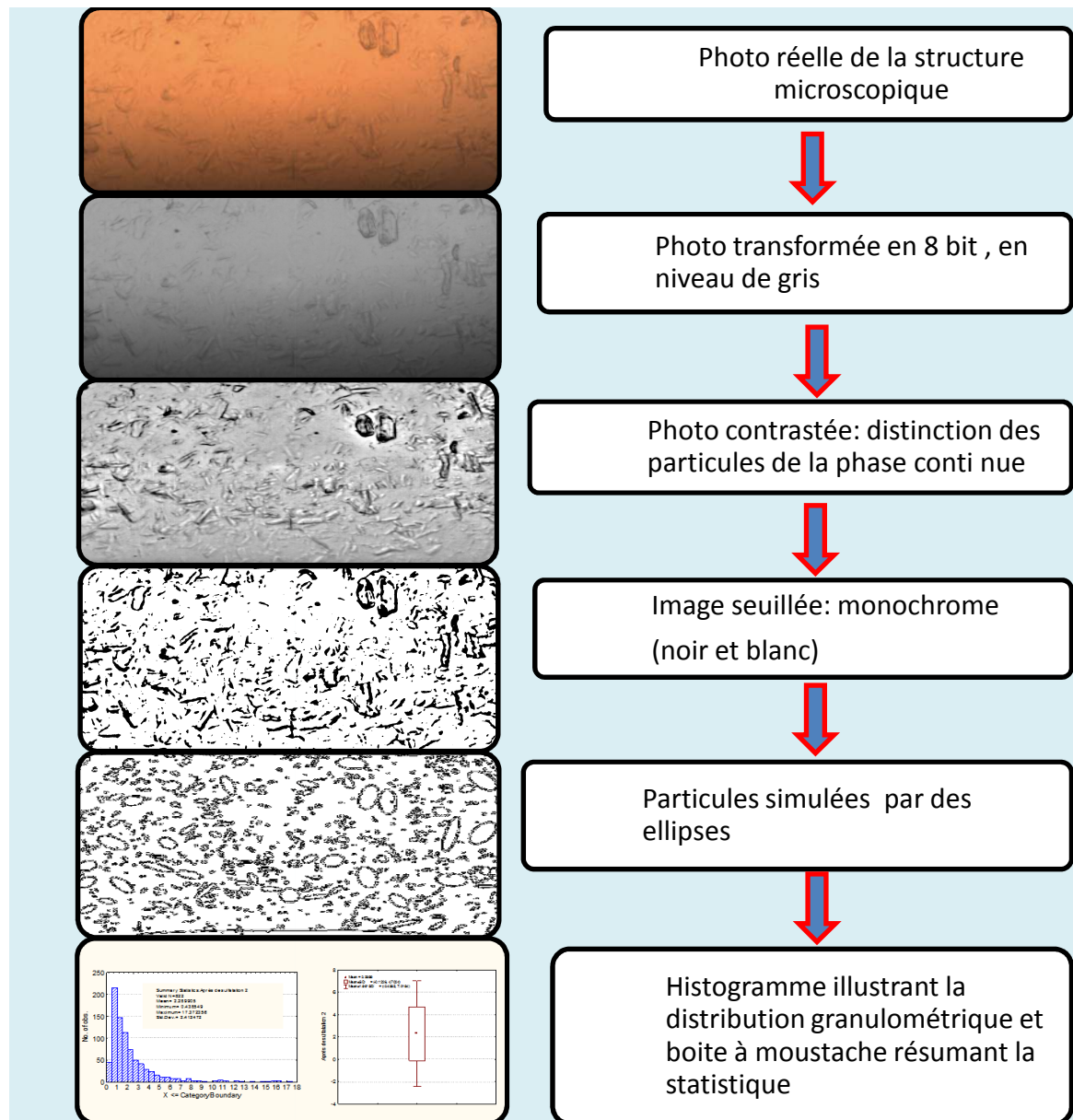


Figure (3.4) : Etapes de transformation et simulation de la photo microscopique pour déterminer la distribution granulométrique.

Dans la dernière partie, on représentera on mode « ligne » (courbe continue), par utilisation du logiciel SIGMATPLOT, les distributions granulométriques des différentes préparations pour permettre de dégager un comparatif illustratif.[50]

3.2.7. Diffraction de rayon X (DRX) : [51]

La diffraction des rayons X est une méthode universellement utilisée pour identifier la nature et la structure des produits cristallisés. Cette méthode ne s'applique qu'à des milieux cristallins (roches, cristaux, minéraux, pigments, argiles...) présentant les caractéristiques de l'état cristallin, c'est-à-dire un arrangement des atomes constitutifs de façon périodique, ordonné et dans des plans réticulaires tridimensionnels.

3.2.8. Détermination du rendement de la réaction en % :

Le rendement est estimé par le rapport des masses initiales de poudre et de la masse de la poudre après réaction. Il est exprimé en pour cent (%) et calculé par la formule suivante :

$$R (\%) = \frac{m_f}{m_i} * 10$$

Avec :

R(%): Rendement en (%).

m_f: Masse de la poudre après réaction (g).

m_i: Masse initiale de la poudre (g).

3.2.9. Préparation des nanocristaux de cellulose à partir de la cellulose microcristalline : [25 ; 51 ; 52]

Les suspensions de nanocristaux de cellulose sont préparées selon un protocole similaire à celui De Revol et al.1992, Merima Hasani.2008 et Yaman Boluk.2011. il consiste en une première étape d'hydrolyse à l'acide sulfurique suivie de plusieurs étapes de lavage, dialyse et une étape de désulfatation.

3.2.9.1. Hydrolyse de la cellulose microcristalline :

L'hydrolyse est effectuée avec un volume de 1000 ml de solution d'acide sulfurique à 64% massique obtenue par l'ajout goutte à goutte de 640 ml de l'acide concentré dans 370 ml de l'eau distillée. La réaction étant très exothermique, la solution est introduite dans un ballon, le ballon est placé dans un bain thermostaté afin d'atteindre une température de

45°C. une fois la température stabilisée, la quantité de cellulose microcristalline (50 g) sont introduites dans la solution acide. Le contenu du ballon est soumis à une vive agitation par bras mécanique. Après 30 min l'hydrolyse est arrêtée par ajout d'une quantité suffisante de l'eau distillée.

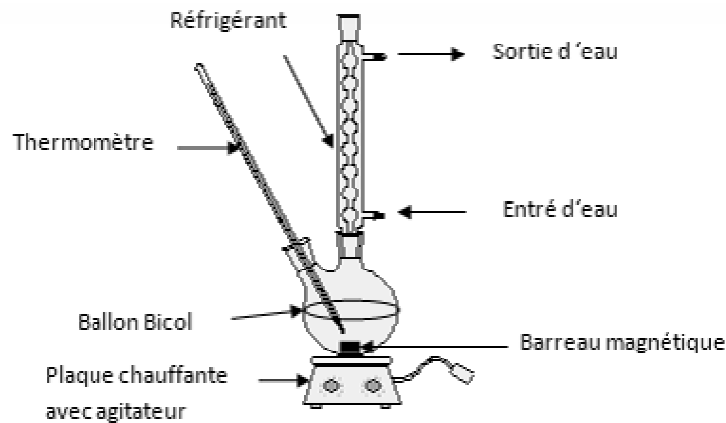


Figure (3.4) : montage de la réaction.

3.2.9.2. Lavage de la suspension :

Après 30 minutes d'hydrolyse, la suspension est centrifugée pendant 10 minutes à 11 000 tr/min, afin d'éliminer la plus grande quantité d'acide. Le culot obtenu est ensuite redispersé dans de l'eau distillée puis centrifugé à nouveau à 11 000 tr/min pendant 10 minutes à l'aide de la centrifugeuse 3-30k de sigma. Cette étape est répétée 10 fois jusqu'à ce que le pH de liquide surnageant soit proche de pH de l'eau distillée. Les microcristaux constituant le culot final sont dispersés dans de l'eau distillée.

3.2.9.3. Élimination des traces d'acide :

La suspension est alors placée dans une membrane à dialyse et dialysée jusqu'à ce que la conductivité des eaux de dialyse soit stable (c'est-à-dire sensiblement égale à celle de l'eau distillée ajoutée). Cette opération dure 4 à 5 jours et il est nécessaire de changer le bain d'eau distillée trois fois par jour. Afin d'éviter les petits agrégats peuvent persister dans la suspension, la suspension de NCC est soniquée deux fois pendant 10 min.

3.2.9.4. Désulfatation :[51]

L'opération est effectuée avec un volume de 500 ml de suspension de NCC de concentration 9% massique avec une solution de NaOH de concentration molaire 2M , l'opération de désulfatation a été suivi avec plusieurs étapes de lavage a fin d'éliminer les sel en excès, une étapes de dialyse et une étape de sonification .

3.2.10. Enrobage de la NCC avec Octényle succinate d'amidon sodique (OSA-amidon) :

- Détermination de la concentration de la suspension de NCC : La concentration de la suspension à été déterminé par la méthode gravimétrique, on prend un volume bien défini de la suspension de NCC on laisse la suspension dans l'étuve à 40 C° jusqu'à le séchage totale on pèse la matière sèche donc on peut déterminer la concentration de la suspension qui correspond au volume prélevé en % massique.
- Mélange des matières en suspension : on mélange la suspension de NCC avec OSA-amidon avec une concentration massique de 10g d'OSA-amidon pour 100 g de NCC. Le mélange doit être placée dans un bain à 40°C sous agitation pendant 10 min jusqu'à la dispersion totale des particules d'OSA-amidon dans la suspension de NCC.
- La lyophilisation : La lyophilisation consiste à enlever l'eau de la suspension de Ncc, à l'aide de la surgélation, puis une évaporation sous vide. Quand on réchauffe de l'eau à l'état solide à très basse pression, l'eau se sublime et passe à l'état gazeux (vapeur d'eau). Cette vapeur qui se libère du produit solide, est capturée grâce à un condenseur ou un piège. Cette étape nous a permis de bien fixé l'OSA-amidon sur les particules de NCC par des liaisons hydrogènes très fortes en plus l'enrobage facilite la redispersion des particules de NCC et d'éviter les agrégats non dispersé et on a notre produit final OSA-CEL.

3.3. FORMULATION DES SUSPENSIONS PHARMACEUTIQUE: [54] [55]

Dans cette étape, on s'est fixé comme objectif l'évaluation de la stabilité d'une suspension pharmaceutique par l'utilisation de deux produit l'un commercial, la cellulose gel Avicel RC 591, utilisée comme agent viscosifiant et le produit élaboré OSA-Cel. Ceci par l'investigation des méthodes physicochimiques tels que: la rhéologie, l'aspect macroscopique et de stabilité par vieillissement accéléré. La suspension pharmaceutique étudiée est à base d'un antiviral l'acyclovir.

Tableau (3.1): composition qualitative et quantitative des essais.

	Excipient	Quantité (%w)
Formulation a base d'Avicel	Acyclovir	2
	Avicel RC 591	[0.5-2]
	Sorbitol	45
	Glycérol	15
	Les parabènes	0.1
	Eau purifiée	q.s.p à 100g
Formulation a base d'OSA-Cel	Acyclovir	2
	OSA-Cel	[1.4-3]
	Sorbitol	45
	Glycérol	15
	Les parabènes	0.1
	Eau purifiée	q.s.p à 100g

3.3.1. Etapes de préparation de la suspension à base d'acyclovir :

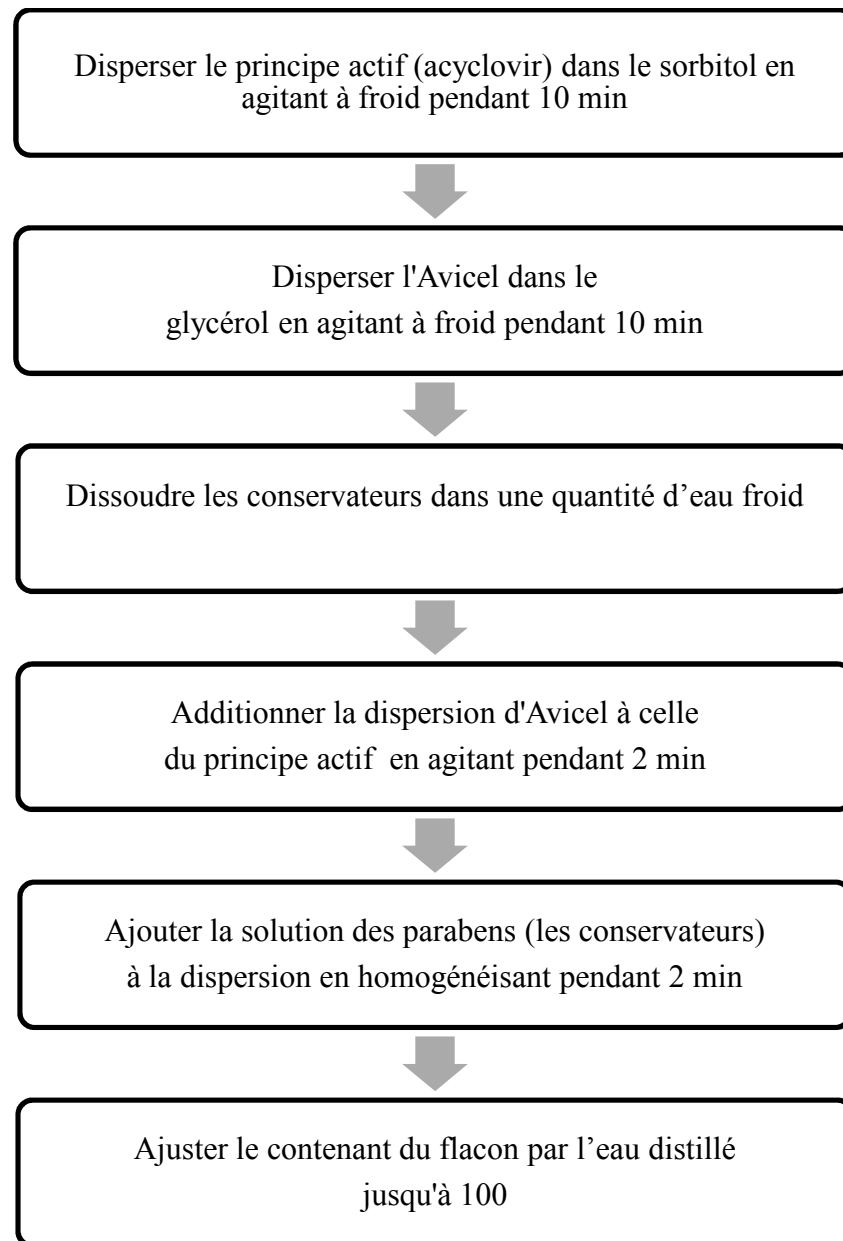


Figure (3.5) : organigramme représentatif des étapes de la formulation d'une suspension médicamenteuse.

3.3.2. Caractérisation morphologique :

Le but de cette caractérisation est l'évaluation de la dispersion des particules dans la phase continue. L'observation de l'état morphologique a été effectuée avec un microscope optique sous un agrandissement de (40x).

3.3.3. Caractérisation rhéologique :

3.3.3.1. Test d'écoulement à l'équilibre :

Le test qui porte notre intérêt est celui des courbes d'écoulement en régime continu sous cisaillement variable.

L'objectif de ce test est de caractériser le comportement rhéologique des essais réalisés, et d'étudier l'influence de variation des concentrations de paramètres de formulation sur leur comportement rhéologique.

3.3.3.2. Test de viscoélasticité :

Les propriétés viscoélastiques des solutions ont été mesurées en mode dynamique par un test non destructif d'oscillations de faible amplitude. Un balayage croissant en déformation, de 0,0001 à 1000 a été effectué à la fréquence de 1 Hz (mode logarithmique, 4 points/décade). Cette mesure a permis d'obtenir les valeurs des modules G' , G'' dans le domaine linéaire viscoélastique.

- G' : le module de conservation, il représente le caractère élastique de la crème, l'énergie emmagasinée dans le matériau.
- G'' : le module de perte, qui représente le caractère visqueux de la crème et correspond à l'énergie dissipée.

3.3.4. La centrifugation :

La stabilité de notre formulation au cours du temps et sous des conditions physiques rigoureuses est déterminée en utilisant une centrifugeuse de type **SIGMA 3-30K** réglée à une vitesse de 1500 tours/ min pendant 5min.

CHAPITRE 4 : RESULTATS ET DISCUSSION

Dans cette partie, seront présentés les résultats de la caractérisation des différents bio polymères utilisés à savoir la cellulose microcristalline, la n-octenylsuccinate starch et enfin le produit qui nous intéresse, l'Avicel RC 591, et ce, en faisant appel à différentes techniques telles que la spectrophotométrie infrarouge, la microscopie optique, la granulométrie laser par voie sèche et humide, l'étude rhéologique.

4.1.1. La spectrophotométrie d'absorption infrarouge : [55]

Cette technique analytique nous a permis d'identifier les différents types de liaisons existantes au sein du produit commercial l'Avicel, l'hydro colloïde OSA-Cel, et si elle existe, entre la cellulose nanocristalline et l'OSA.

Les figures ci-après illustrent les spectres infrarouges respectivement du la cellulose microcristalline, la cellulose microcristalline après hydrolyse et après désulfataion, l'Avicel le produit élaboré OSA-Cel et comparaison de Spectre infrarouge de la cellulose nanocristalline avec celui de l'Avicel, puis comparaison de l'hydro colloïde avec celui de l'Avicel.

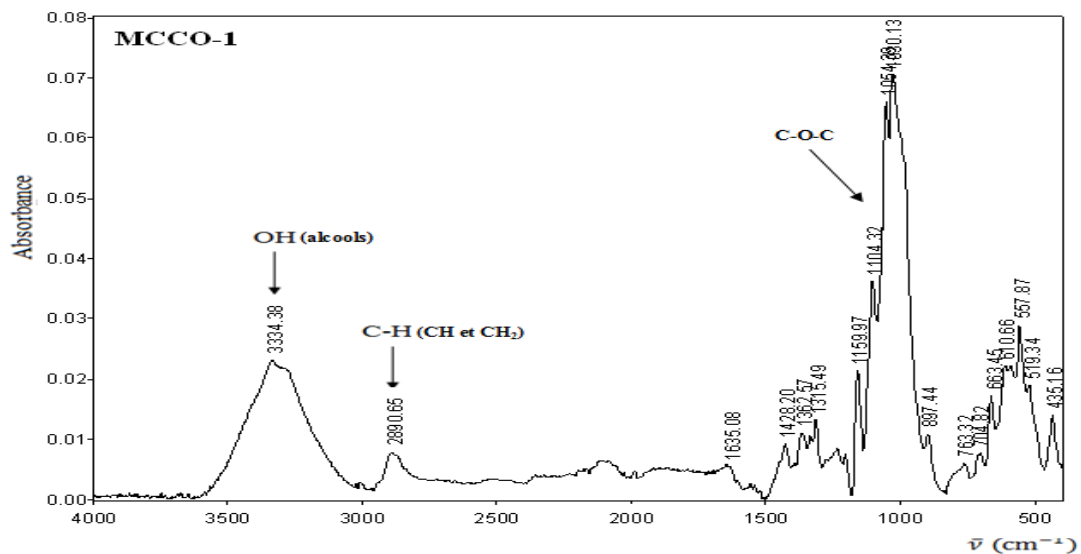


Figure (4.1) : Spectre infrarouge de cellulose microcristalline brute.

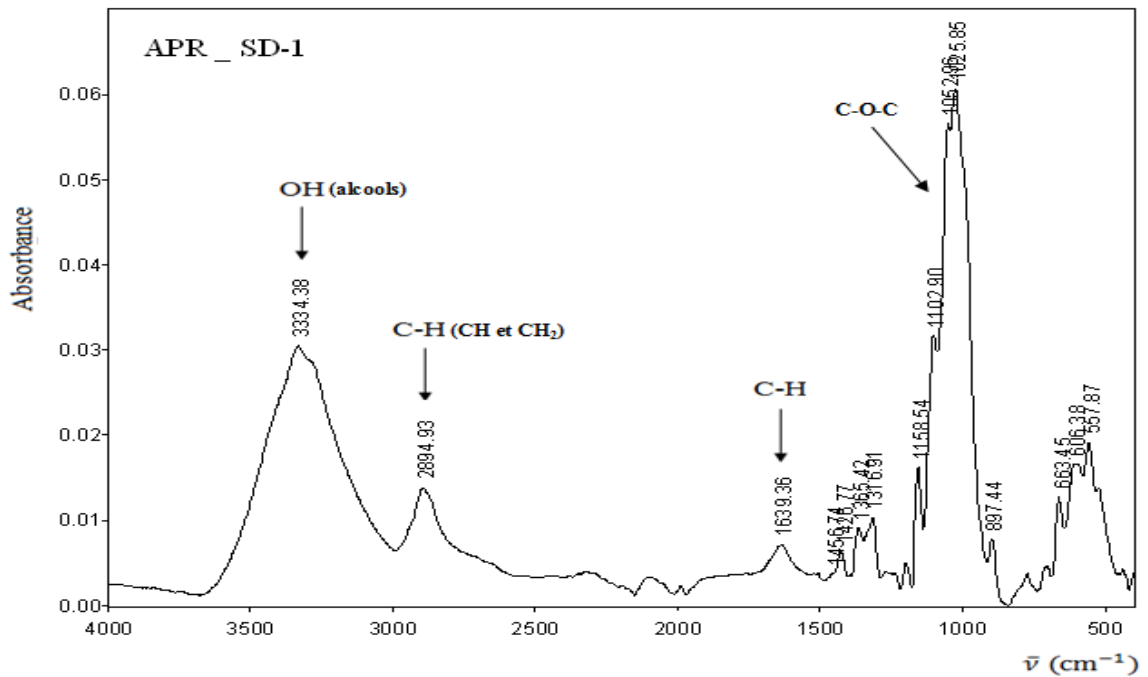


Figure (4.2) : Spectre infrarouge de cellulose microcristalline après hydrolyse.

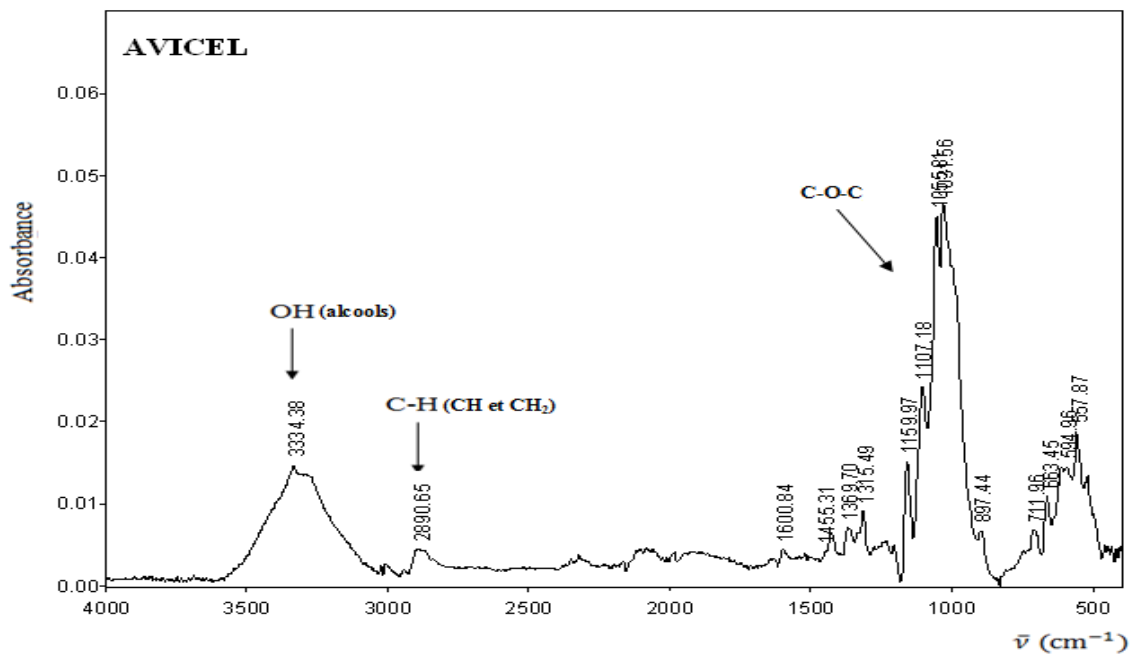


Figure (4.3) : Spectre infrarouge de cellulose microcristalline après désulfatation.

Les spectres infrarouges de tous les échantillons ont montré une bande large dans la région entre 3200 et 3500 cm^{-1} qui spécifie la vibration d'étirage O-H libre des groupes OH dans les molécules de cellulose. Les spectres de tous les échantillons ont montré la caractéristique des vibrations d'étirage C-H autour de 2894 cm^{-1} . En outre, le pic de

vibration détecté à 1366 cm^{-1} dans les échantillons est lié à la vibration de flexion des liaisons C-H et C-O dans les anneaux aromatiques polysaccharides. Le traitement alcalin réduit la liaison par hydrogène en éliminant les groupes hydroxyle par une réaction avec l'hydroxyde de sodium. Cela a conduit à l'augmentation de la concentration d'OH, évidente à partir de l'intensité accrue du pic entre $3300\text{-}3500\text{ cm}^{-1}$ bandes dans tous les échantillons, par rapport à celle des fibres non traitées dans la figure. Le spectre de la nanocellulose après hydrolyse et après désulfatation, cependant, ressemble à celui de la cellulose microcristalline.

Au vue de cette caractérisation, on remarque la grande similitude entre les des spectres IR caractéristiques des matières étudiés. Ceci nous amène à conclure que les deux produits sont identiques et donc l'Avicel est probablement issu d'un mélange physique entre la MCC et la CMC-Na sans aucune formation d'une nouvelle liaison covalente détectable par les rayons IR qui résultera d'une réaction chimique spécifique entre les deux matières le MCC et CMC-Na; donc c'est un produit issu uniquement de MCC de grade bien défini et à de certaine proportion de MCC et CMC-Na.

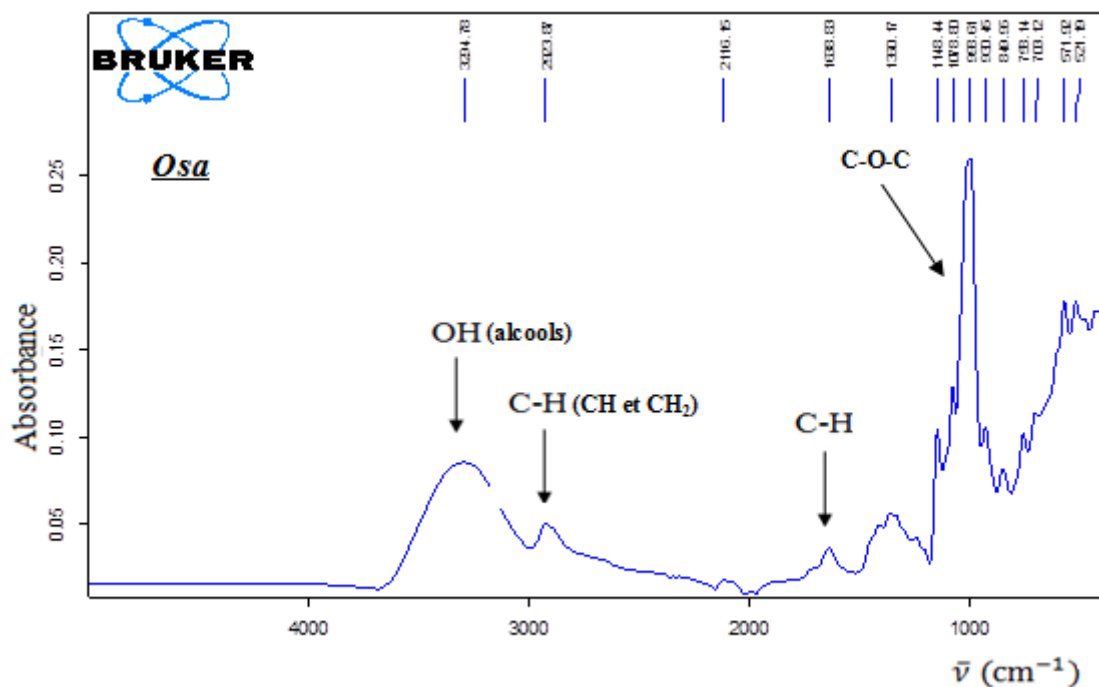


Figure (4.4) : Spectre infrarouge d'OSA-Cel.

Pour le Spectre infrarouge d'OSA-Cel on remarque que le produit élaboré présente les mêmes bandes d'absorption que l'Avicel,

4.1.2. Mesures conductimétriques:[56 ; 57 ; 58]

4.1.2.1. Après la réaction d'hydrolyse :

Les résultats du titrage conductimétrique après hydrolyse est donnée par le tableau suivant.

Tableau (4.1) : résultats de mesure conductimétriques après hydrolyse.

Volume NaOH (ml)	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13
conductivité (μs)	17.04	12.9	12.1	14.8	17	18.9	21.5	24.7	29	34.1	38.5	43.6	49.4

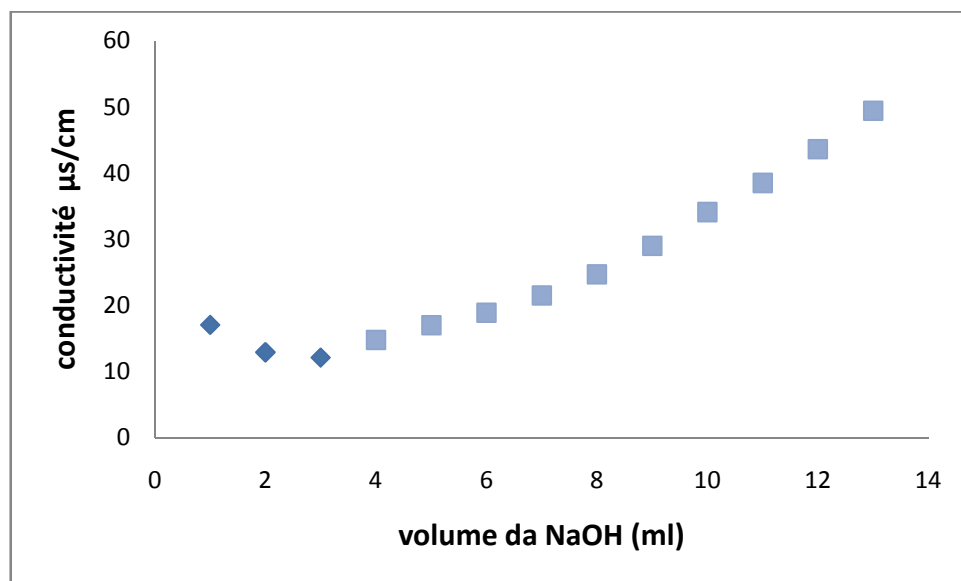


Figure (4.5) : courbe de titrage conductimétrique après hydrolyse.

Les courbes du titrage conductimétrique après hydrolyse montre l'existence d'un point d'inflexion qui représente la présence des groupements sulfate protonné, pour déterminer le nombre de ces groupements on a utilisé le NaOH comme réactif titrant, on

fait varié le volume et on mesure la conductivité pour chaque millilitre de la solution, le point d'équivalence a été déterminé à $V(\text{NaOH}) = 3 \text{ ml}$

Donc par la loi de conservation de la quantité de matière on a pu déterminer le nombre des groupements protonnés.

$$C_1 V_1 = C_2 V_2 \quad ; C_1 = \frac{C_2 V_2}{V_1}$$

$$C_1 = (0.002 \cdot 3) / 25 = 2.86 \cdot 10^{-4} \text{ mol.L}^{-1}$$

Avec :

C_1 : la concentration des groupements SO_3^-

C_2 : la concentration des groupements NaOH

V_1 : le volume de suspension hydrolysée.

V_2 : le volume de NaOH ajouté.

On utilisant le nombre d'Avogadro, $N = 6.23 \cdot 10^{23}$ pour passer de la concentration à des nombre de groupements sulfate.

$$1 \text{ mol} \iff 6.23 \cdot 10^{+23} \text{ groupements}$$

$$2.86 \cdot 10^{-4} \text{ mol} \iff (X) \text{ groupements}$$

On trouve $1.78 \cdot 10^{20}$ groupements par litre de suspension de concentration (0.048).

4.1.2.2. Après la réaction de désulfatation :

Tableau (4.2) : résultats de mesure conductimétriques après désulfatation.

NCC	10.2	11.1	14.6	16.8	20.5	28	33.7	42	48	51	58.5
NaOH	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10

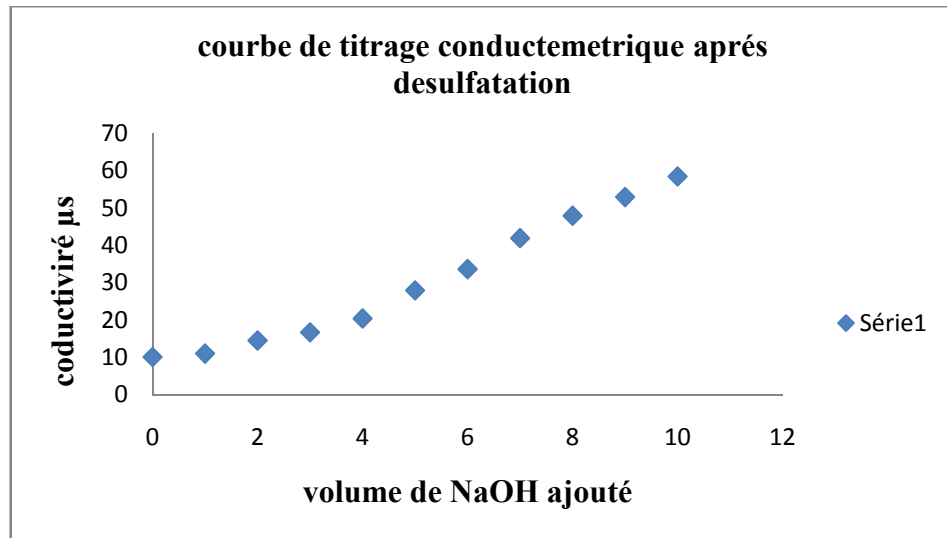


Figure (4.6) : courbe de titrage conductimétrique après désulfatation.

Pour la figure (4.6) du titrage conductimétrique après désulfatation on remarque que la conductivité augmente et l'absence du point d'inflexion ce qui signifie l'absence des groupements sulfate et donc on a la cellulose nanocrystalline neutre.

4.1.2.3. Mesure conductimétrique du l'Avicel :

Dans le tableau ci-après sont présentées les valeurs de conductivité du l'Avicel pour différents systèmes :

Tableau (4.3) : Résultat de mesure conductimétrique du l'Avicel.

Concentration de l'Avicel %	0.1	0.2	0.3	0.4	0.5	0.6	0.7	0.8	0.9	1	1.2
Conductivité (μs)	30	52.5	76.5	96.5	126.5	137	148	165	190	227	275
Concentration de l'Avicel %	1.3	1.5	1.6	1.7	1.8	2	2.2	2.4	2.6	2.8	3
Conductivité (μs)	306	354	542	702	802	930	1030	1220	1153	1306	1450

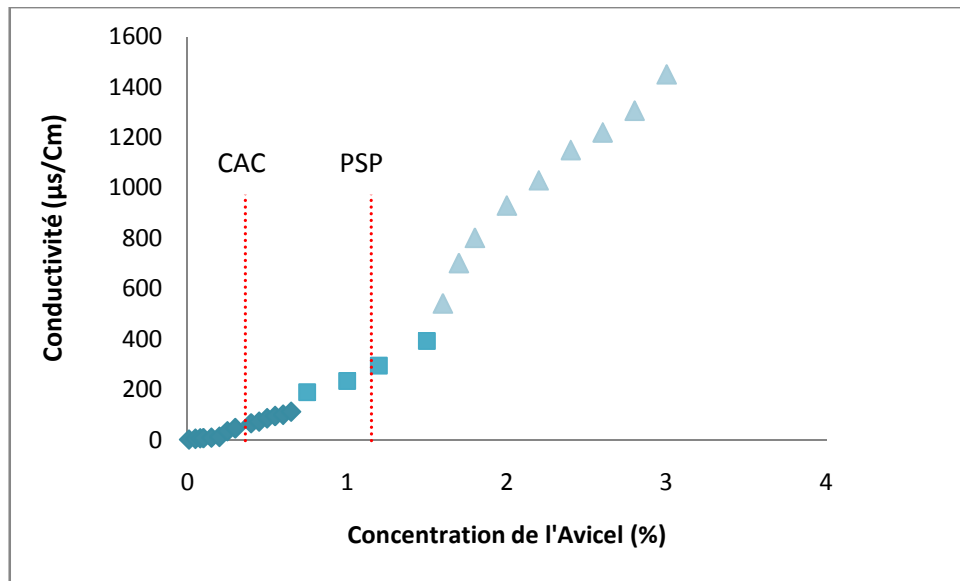


Figure (4.7): Evolution de conductivité en fonction de concentration de l'Avicel.

4.2.2.4. Mesure conductimétrique d'OSA-Cel :

Les résultats de mesure conductimétrique à différentes concentrations d'OSA-Cel sont présentés dans le tableau suivant.

Tableau (4.4) : Résultat de mesure conductimétrique d'OSA-Cel.

Concentration d'OSA-Cel %	0.1	0.2	0.3	0.4	0.5	0.6	0.7	0.8	0.9	1	1.2
Conductivité (µs)	7.31	7.51	7.71	7.91	8.09	8.46	8.57	9.05	9.23	9.56	9.86
Concentration d'OSA-Cel %	1.3	1.5	1.6	1.7	1.8	2	2.2	2.4	2.6	2.8	3
Conductivité (µs)	10.0	10.3	10.65	10.98	11.29	11.65	11.99	12.48	13.23	14.04	15.0

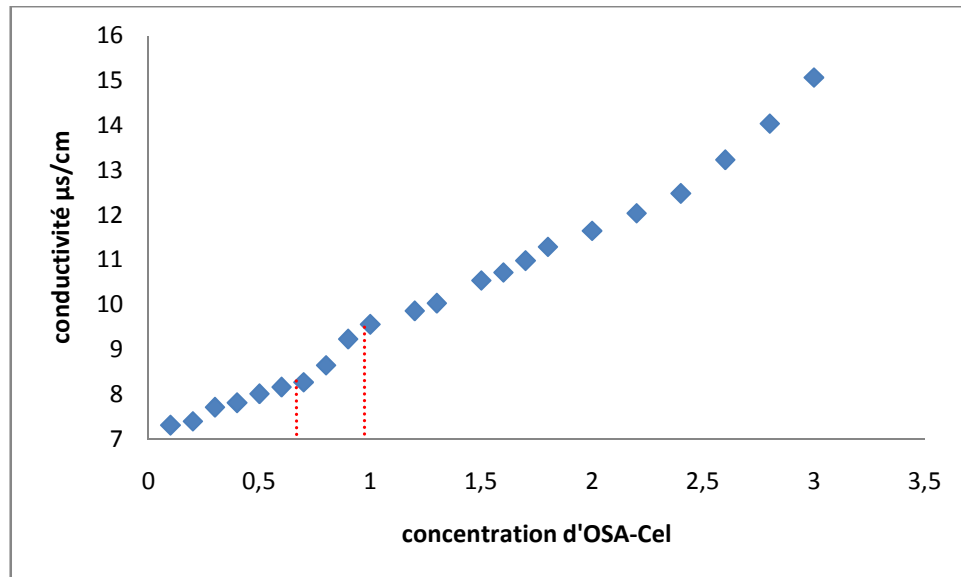
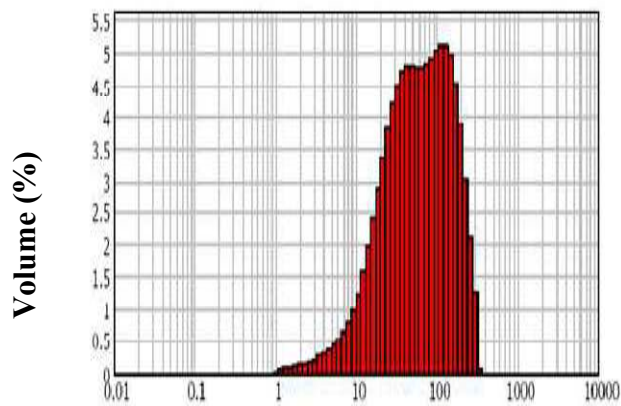


Figure (4.8) : Courbe de conductivité en fonction de concentration de l'OSA-Cel.

Dans la Figure (4.8) La conductivité du polymère ajouté à différentes concentrations montre habituellement trois régions. Le premier point de rupture, à la fin de la première région, est lié au début de l'association de polymères et il s'appelle concentration d'agrégation critique (CAC) 0,75%. Le deuxième point de rupture, après la deuxième région, est le point d'accumulation structurelle dans les dispersions Avicel à une concentration de 1,5% (Brownsey & Ridout, 1985). Les points de rupture CAC et PSP du tensioactif et du polymère de même charge (Burke & Palepu, 2001) sont moins significatifs que pour le surfactant chargé / polymère non chargé (Sovilj & Petrovic, 2006), Ainsi que pour le tensioactif et le polymère chargé de façon opposée. Pour le graphe de conductivité de l'OSA-Cel figure (4.8) on remarque la même chose augmentation de la valeur de la conductivité en fonction de la concentration à cause de la présence des groupements ($-\text{COO}^-$, Na^+) sur l'amidon modifié (OSA-amidon). Le premier point de rupture a été noté à une concentration environ 0.7% et le point PSP environ 1%, ces résultats ont été confirmés par étude tensiométrique qui nous indique sur le point d'agrégation de la suspension enrobé par le tensioactif, et par comparaison avec l'Avicel les points critiques sont presque identiques sauf que celle de l'OSA-Cel sont un peu faible par rapport à l'Avicel à cause de la taille des bâtonnets de cellulose qui est petite par rapport au produit commerciale.

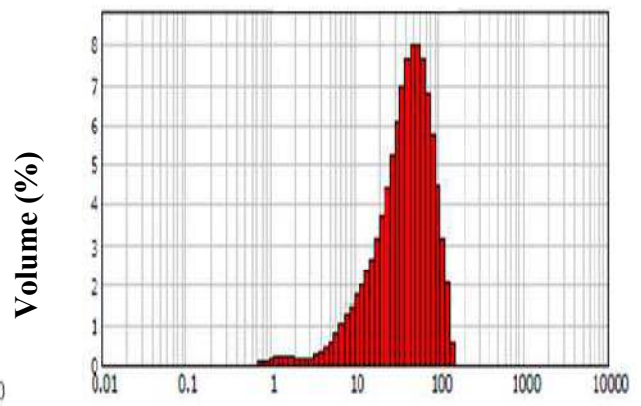
4.1.3. Mesures granulométriques :

4.1.3.1. Granulométrie par voie sèche :



MCC PH101

Figure (4.9): Distribution granulométrique de la MCC-PH1.



Avicel RC 591

Figure (4.10) : Distribution granulométrique de l'Avicel.

Les résultats de la distribution granulométrique par voie sèche des deux matières étudiées a révélé un diamètre moyen en volume au alentour de 48 μm pour l'Avicel RC591, quant à la MCC on a enregistré un diamètre moyen en volume de 86.06 μm pour pH 101.la grande différence de la taille entre les deux matières étudier correspond la dépolymérisation partielle de la MCC afin d'obtenir un grade colloïdale stable.ces résultats vont être compares avec les résultats de granulométrie par voie liquide.

4.1.3.2. La distribution granulométrique par voie liquide :

4.1.3.2.1. Etude microscopique :

Les figures ci-après présente les photos microscopiques de la cellulose microcristalline de l'Avicel ainsi du produit élaborer, mesurer avec un grandissement(x40).



Figure (4.11) : Images microscopiques montrant l'effet d'hydrolyse acide sur la cellulose microcristalline.



Figure (4.12) : Images microscopiques d'une suspension de l'Avicel et de l'OSA-Cel.

Pour la MCC, elle présente des particules de tailles très importantes par rapport la NCC (MCC après hydrolyse) ce qui confirme l'hypothèse du l'hydrolyse acide.

L'observation microscopique des échantillons de l'avicel et de l'OSA-Cel montre bien que les deux produits présentent une même dispersion dans l'eau.

4.1.3.2.2. Détermination de la distribution granulométrique par exploitation du logiciel IMAGEJ :

La figure (4.13) illustre la distribution granulométrique de la MCC brute en suspension. La poudre n'a subi aucun traitement chimique ou physicochimique. Le profil de cette distribution semble être de type bimodal, avec un premier mode aux alentours de $2.5\mu\text{m}$ qui représente 80% de la population et un deuxième mode, représentant une faible population, qui avoisine la valeur de $17\mu\text{m}$.

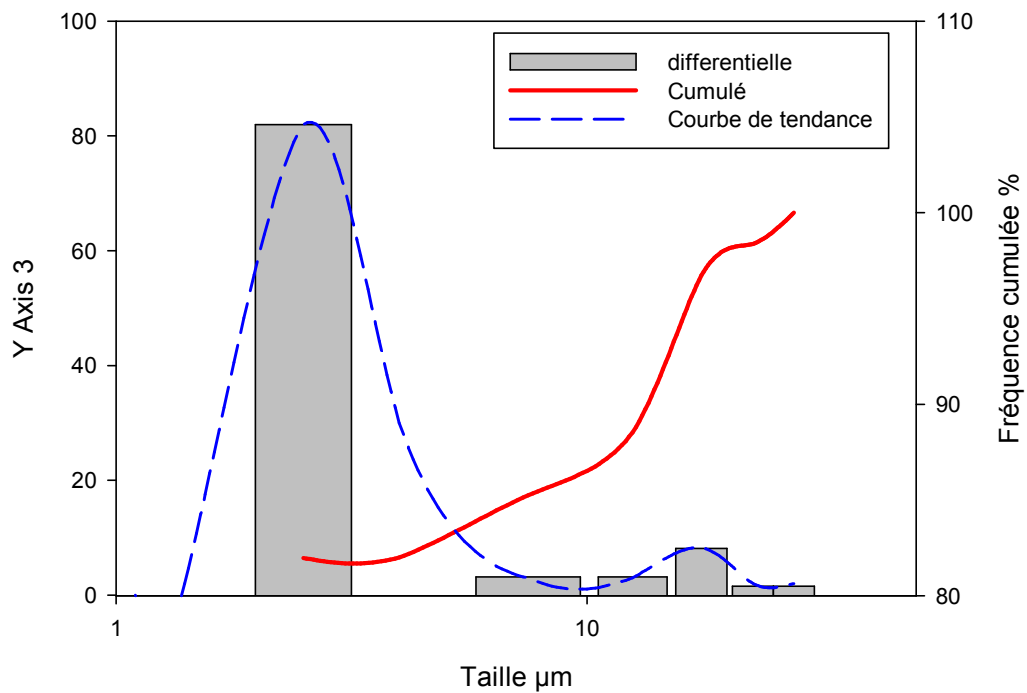


Figure (4.13) : Distribution granulométrique des particules de la cellulose microcristalline brute (sans traitement).

On peut remarquer de la courbe de la fréquence cumulée que le D10 et le D50 sont inexistantes. Par contre la valeur du D90 = 13.5µm. Autrement dit, 90% de la population a un diamètre inférieur à 13.5%, ce qui permet de déduire que le grade de cet ingrédient est de type micronisé mais pas colloïdal.

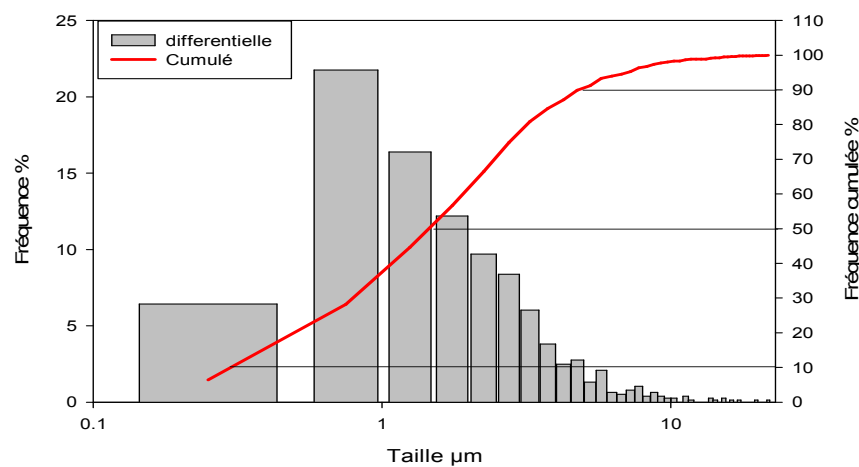


Figure (4.14) : distribution granulométrique de la suspension contenant des particules de la MCC après hydrolyse.

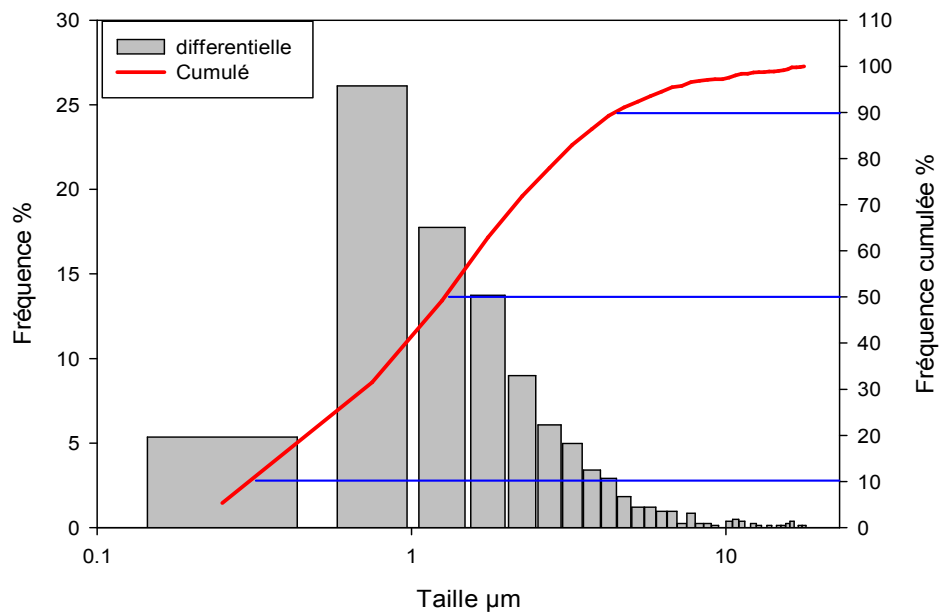


Figure (4.15) : Distribution granulométrique des particules de la cellulose microcristalline après désulfatation.

Il apparaît clairement que la distribution est monomodale mais qui est plus étendue à côté des grosses particules. La valeur du diamètre moyen de cette distribution est égale à $3.75 \mu\text{m}$ qui fluctue, dans un intervalle de confiance défini à 95%, entre $0.76 \mu\text{m}$ et $5.7 \mu\text{m}$. Les valeurs extrêmes de la taille des particules qui sont présentes de manière exceptionnelle se trouvent en deçà de $0.1 \mu\text{m}$ et au-delà de $7.6 \mu\text{m}$. De la courbe cumulée en fréquence, on trouve les résultats suivants:

- $D_{10} = 2.2 \mu\text{m}$ (10% de la population ont un diamètre inférieur à $2.2 \mu\text{m}$)
- $D_{50} = 3 \mu\text{m}$ (50% de la population ont un diamètre inférieur à $3 \mu\text{m}$)
- $D_{90} = 6.5 \mu\text{m}$ (90% de la population ont un diamètre inférieur à $6.5 \mu\text{m}$)

Ceci permet de déduire que la majorité de la population a un diamètre inférieur $6.5 \mu\text{m}$ et donc après le processus de la désulfatation de la MCC, nous obtenons une poudre de MCC qui présente un grade micronisé (la taille $< 10 \mu\text{m}$).

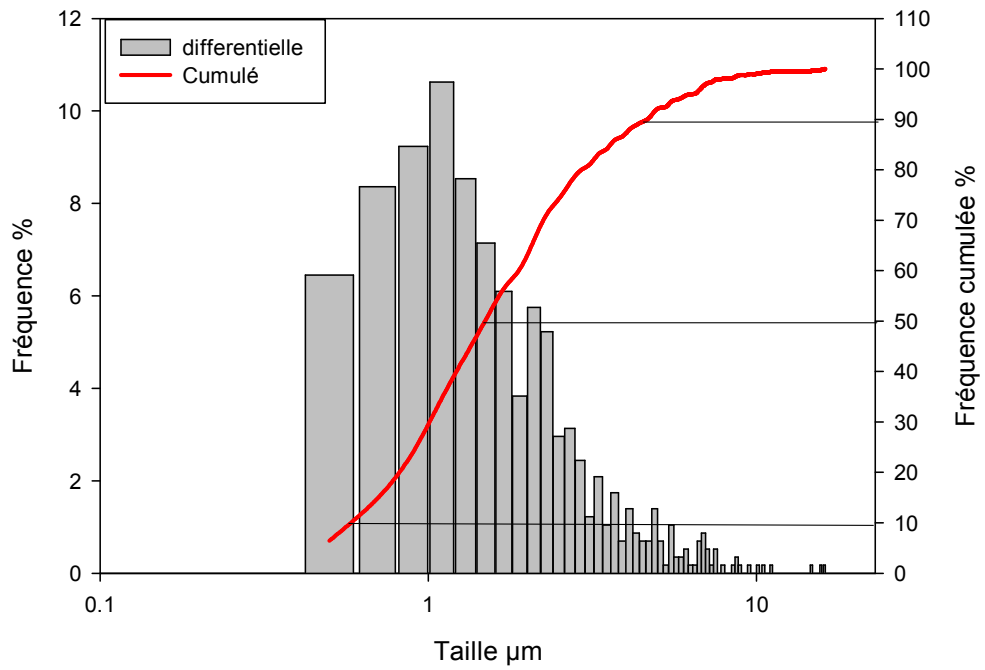


Figure (4.16) : Distribution granulométrique des particules de la cellulose microcristalline dans le système AVICEL591.

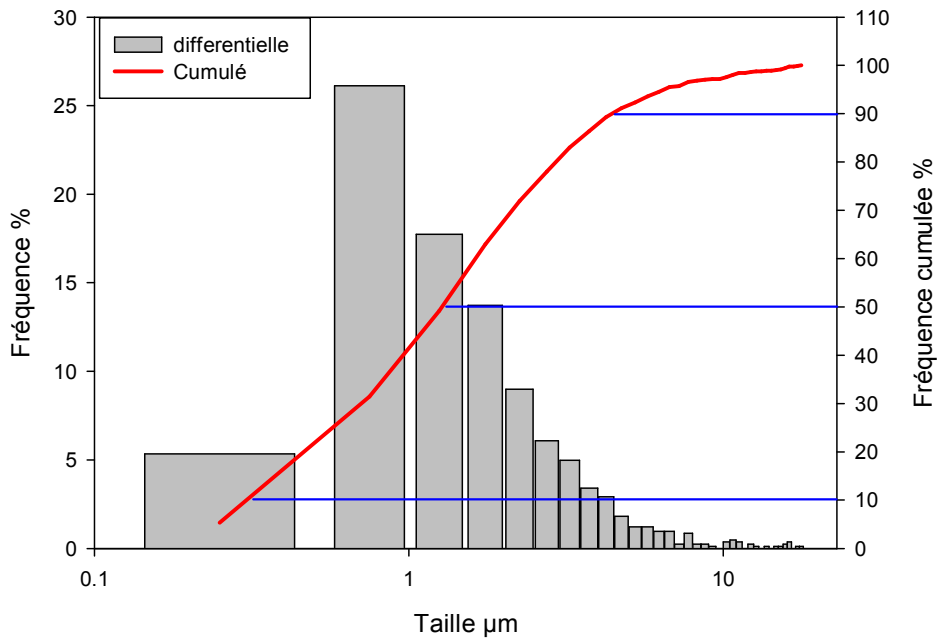


Figure (4.17) : Distribution granulométrique des particules de la cellulose microcristalline dans le système OSA-Cel.

La distribution est monomodale mais elle est plus étendue du côté des grosses particules. La valeur du diamètre moyen de cette distribution est égale à $3.8\mu\text{m}$ qui fluctue, dans un intervalle de confiance défini à 95%, entre $0.76\mu\text{m}$ et $5.7\mu\text{m}$. Les valeurs extrêmes de la taille des particules qui sont présentes de manière exceptionnelle se trouvent en deçà de $0.1\mu\text{m}$ et au-delà de $7.6\mu\text{m}$. De la courbe cumulée en fréquence, on trouve les résultats suivants:

4.1.4. Diffraction de rayon X : [60]

Les diagrammes de diffraction des trois matières étudiées sont présentés sur la figure (4.18). Les trois diffractogrammes montrent un pic à 20 à 23° . Cela attribue à la phase cristalline de la cellulose. L'intensité et la largeur des pics de différents échantillons est la même ce qui conforme la composition de l'Avicel et le produit élaboré OSA-Cel.

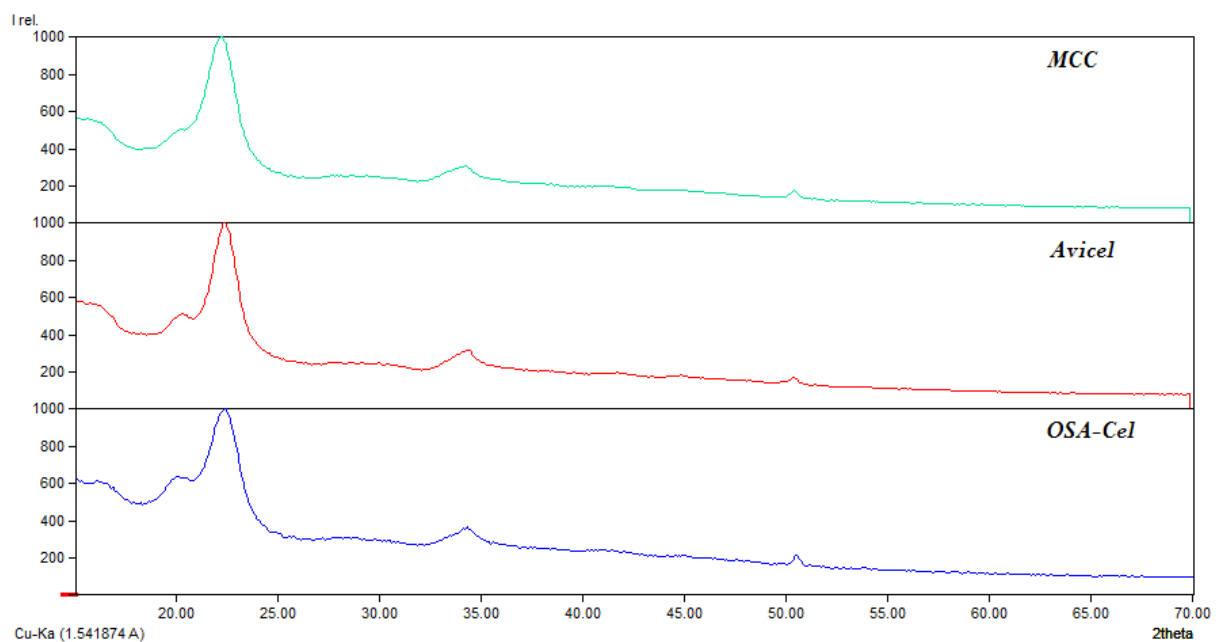


Figure (4.18) : Diffractogramme de différentes biopolymères étudiés.

4.1.5. Etude tensiometrique : [61 ; 62 ; 63]

Le tableau (4.5) résume les différentes valeurs de la tension superficielle en fonction de la concentration d'OSA

Tableau (4.5) : valeurs de la tension superficielle en fonction de la concentration d'OSA.

OSA %	0.3	0.5	0.6	0.8	1	1.5	2	3	4	5	6
TS (dyne/m)	65.3	63.27	63.18	59.8	55.98	51.27	48.89	47.2	45.6	45.15	45.16

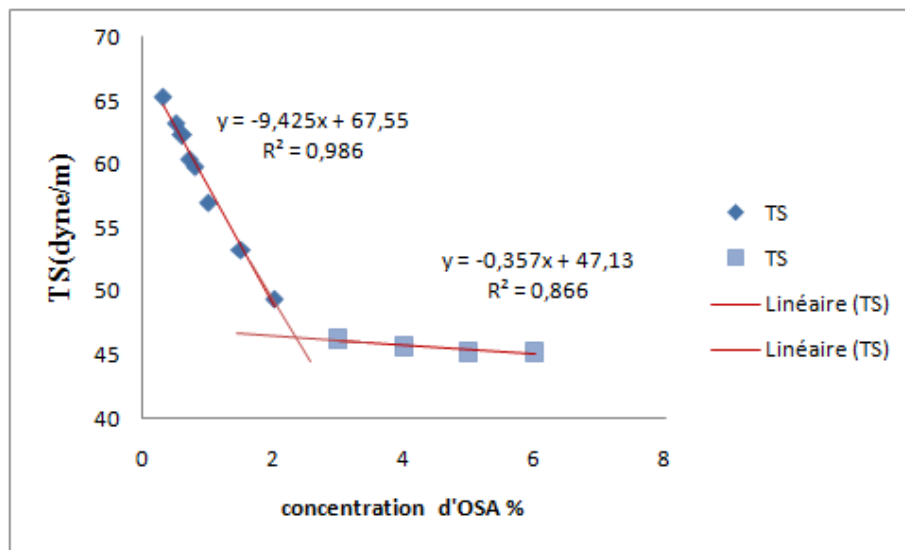


Figure (4.19) : L'évolution de tension superficielle en fonction de concentration d'osa.

Tableau (4.6) : Valeurs de la tension superficielle en fonction de la concentration d'OSA-Cel.

OSA-Cel%	0.1	0.2	0.3	0.4	0.5	0.6	0.7	0.8	0.9	1
TS (dyne/m)	71.6	69.39	66.54	63.27	59.8	55.843	53.7	53.3	51.9	50.84

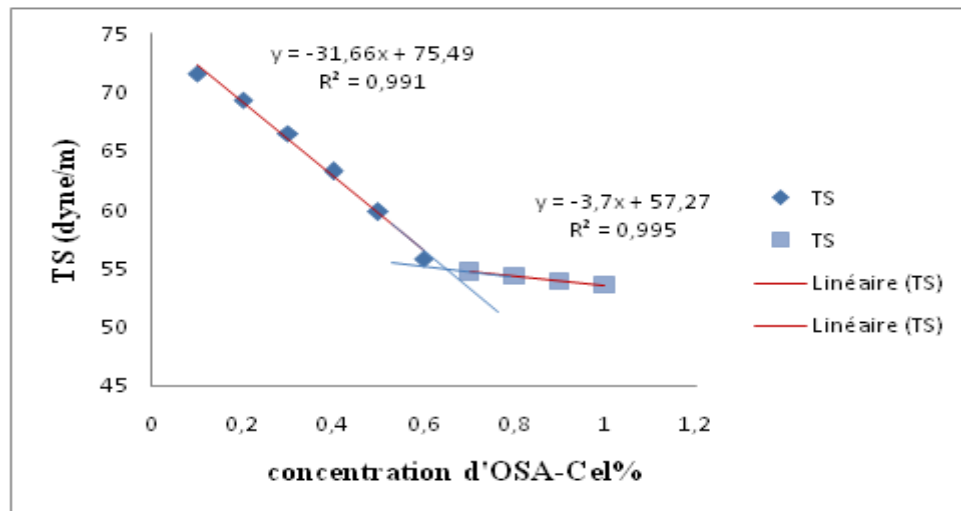


Figure (4.20) : L'évolution de tension superficielle en fonction de concentration d'OSA-Cel.

Une mesure de la tension de surface est une méthode pour étudier la micellisation des tensioactifs et les interactions possibles en solution. Au-dessous de la tension superficielle du CMC, la tension est fortement diminuée tandis que la concentration en tensioactif augmente. Après avoir atteint la CMC, la tension de surface reste constante. Par conséquent, le CMC peut être déterminé comme une concentration après laquelle la tension de surface ne change pas. Le CMC a été déterminé en mesurant la tension superficielle de différentes concentrations de OSA et OSA-Cel figure (4.19), et les valeurs obtenues étaient respectivement de 2% et 0,7%. Plusieurs auteurs ont rapporté une réduction de la tension superficielle après l'ajout de polyélectrolyte à la solution de tensioactif en raison de leur effet synergique (Deo et al, 2003; Mata et al, 2006; Onesippe & Lagerge, 2008), mais la figure (4.20) présente un effet inverse. À savoir, l'addition de la cellulose nanocrystalline augmente la tension superficielle à cause de la désulfatation et de l'élimination des groupements anionique. Des travaux antérieurs sur des résultats de l'activité de surface de cellulose ont montré que cette dernière n'a pas changé de manière significative la tension superficielle de l'eau, C'est la raison pour laquelle l'addition de la NCC soulève la tension superficielle. Mais la valeur de la CMC de la suspension OSA-Cel diminue par rapport à l'OSA à cause de l'enrobage avec la NCC, les bâtonnets rapproche les chaînes de polymères d'OSA ce qui diminue la CMC.

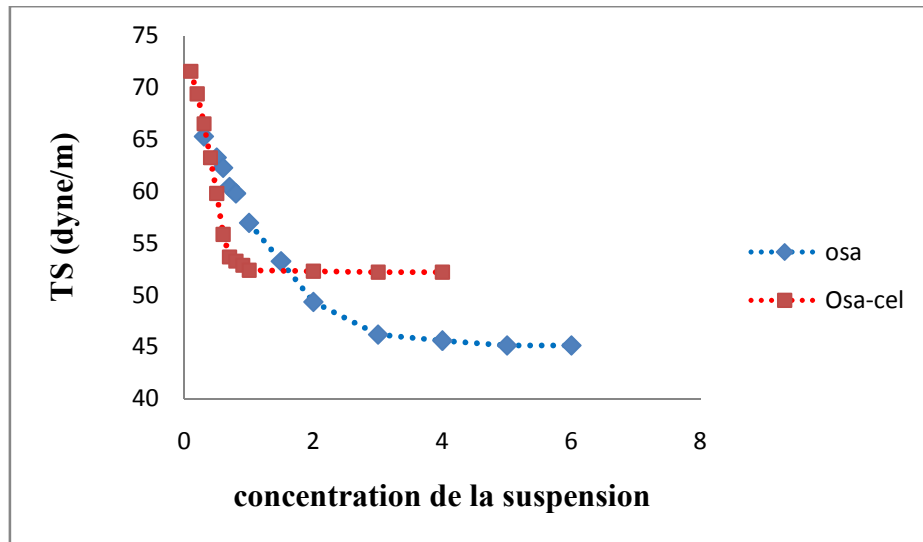


Figure (4.21): comparaison de tension superficielle en fonction de concentration d'OSA et d'OSA-Cel.

4.1.6. Mesure de la turbidité :

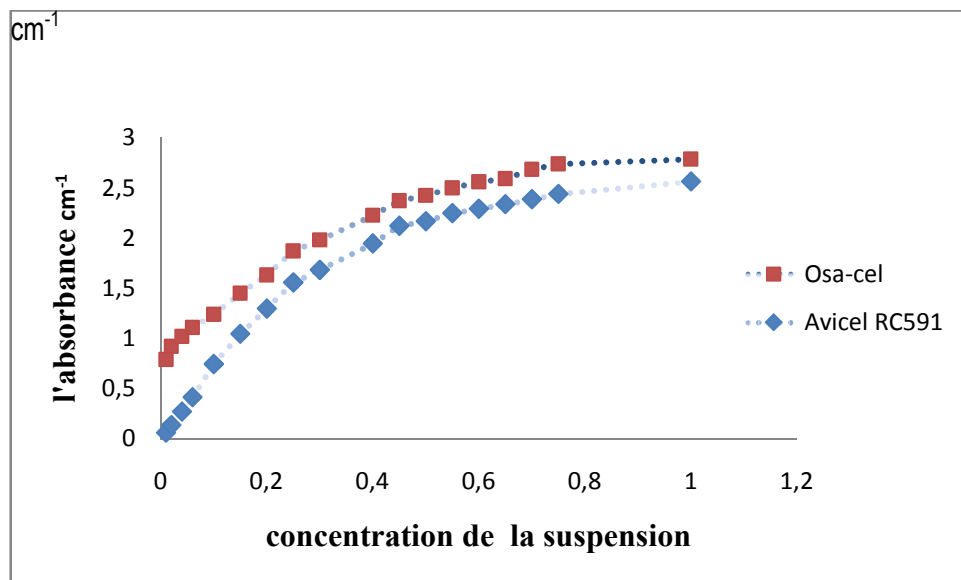
Afin d'étudier le pouvoir opacifiant, on a préparé des différentes concentrations du produit commercial et les mêmes concentrations du produit préparé et on a mesuré la turbidité de chaque échantillon à différentes concentrations.

Tableau (4.7) : Résultats de l'absorbance en fonction de concentration d'Avicel.

Avicel %	0.01	0.02	0.04	0.06	0.1	0.15	0.2	0.25	0.3
Abs cm^{-1}	0.063	0.138	0.272	0.416	0.745	1.046	1.297	1.557	1.682
Avicel %	0.4	0.45	0.5	0.55	0.6	0.65	0.7	0.75	1
Abs cm^{-1}	1.945	2.121	2.166	2.246	2.290	2.335	2.385	2.437	2.591

Tableau (4.8) : Résultats de l'absorbance en fonction de concentration d'OSA-Cel.

OSA-Cel%	0.01	0.02	0.04	0.05	0.06	0.08	0.15	0.2	0.25	0.3
Abs cm^{-1}	0.789	0.92	1.02	1.109	1.24	1.327	1.597	1.870	1.980	2.152
Osa-Cel%	0.4	0.45	0.50	0.55	0.60		0.7	0.8	0.9	1
Abs cm^{-1}	2.37	2.424	2.498	2.559	2.591		2.683	2.737	2.786	2.799

**Figure (4.22) : comparaison entre les courbe de l'absorbance en fonction de concentration du l'Avicel et d'OSA-Cel.**

D'après les résultats du tableau (4.7) (4.8) et de figure (4.22) on remarque que la turbidité augmente en fonction de la concentration de l'Avicel à cause de la présence des particules MCC si on augmente la concentration le nombre des particules augmente en suspension. On remarque aussi que les valeurs de la turbidité du produit élaboré sont élevées par rapport au produit commercial, ce qui montre que notre produit a une opacité importante par rapport à ce dernier.

4.1.7. Etude rhéologique :

La courbe d'écoulement exprimant la variation de contrainte de cisaillement en fonction de la vitesse de cisaillement d'un des essais est illustrée dans la figure (4.23) et (4.24), et les autres courbes sont activées en annexe.

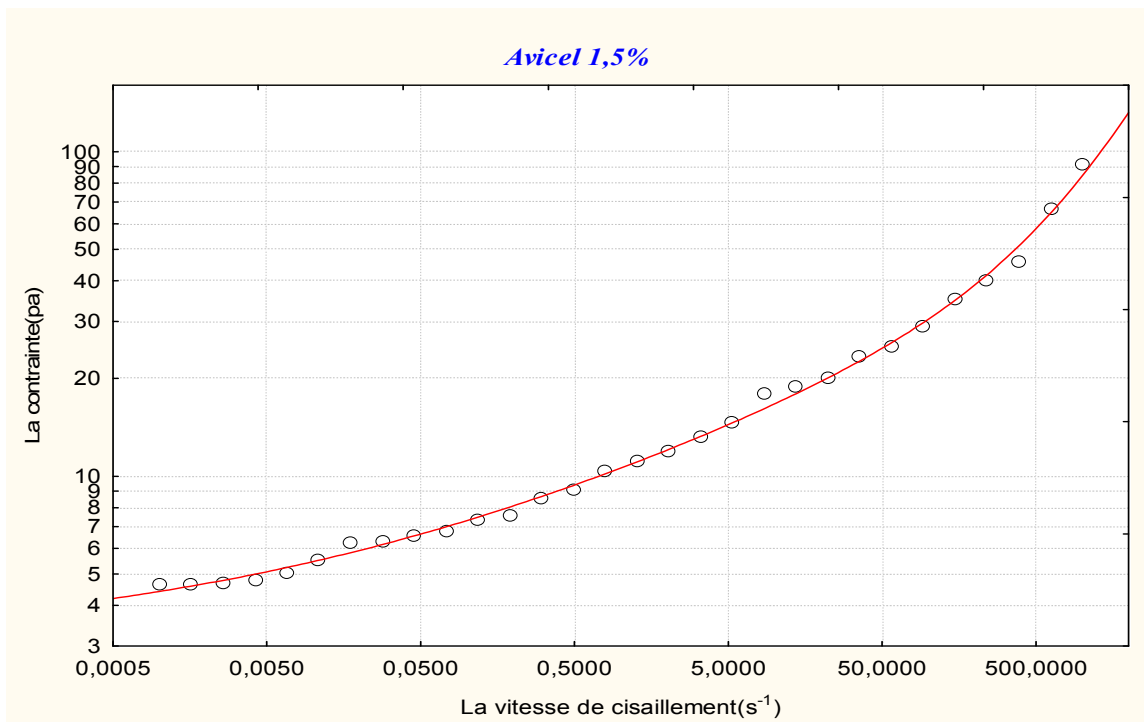


Figure (4.23) : la variation de contrainte de cisaillement en fonction de la vitesse de cisaillement de l'Avicel.

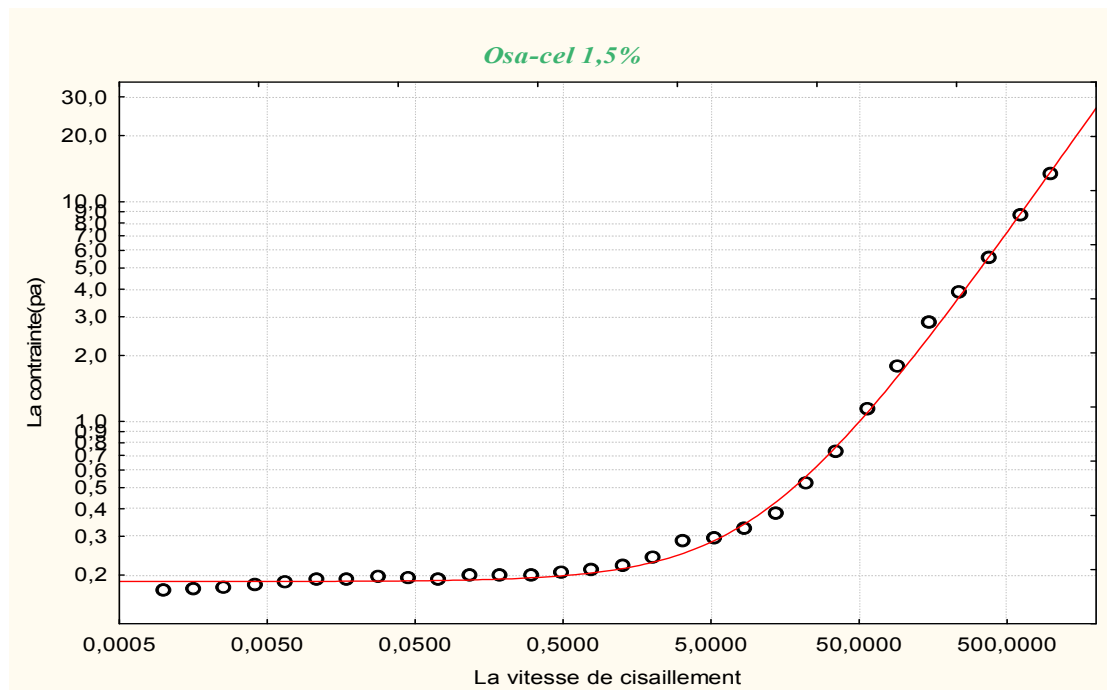


Figure (4.24) : la variation de contrainte de cisaillement en fonction de la vitesse de cisaillement de l'OSA-Cel.

La représentation est donnée en double échelle log-log. On remarque un comportement asymptotique tendant vers une constante définitive de zéro, lorsque $\dot{\gamma} \rightarrow 0$, ceci implique la présence d'une contrainte seuil. Egalement, on remarque un comportement linéaire lorsque $\dot{\gamma} \rightarrow \infty$, ce qui impose que les essais se comportent comme des fluides Newtoniens à l'infini de viscosité.

Afin de faire ressortir ces deux grandeurs caractéristiques, nous avons ajusté les courbes d'écoulements par le modèle de casson d'écriture :

$$\tau^{1/2} = \tau_0^{1/2} + (\eta_c * \dot{\gamma})^{1/2}$$

Où :

τ_0 : la contrainte seuil (pa).

η_c : la viscosité limite de casson associée à $\dot{\gamma} \rightarrow \infty$. (pa.s)

Après avoir réalisé les ajustements par le logiciel STATISTIKA, on représente les valeurs de ces deux paramètres dans le tableau (4.9).

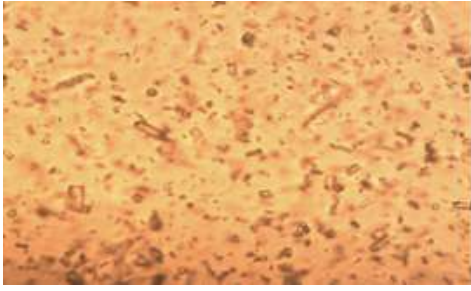
Tableau (4.9) : Paramètres de modèle de Casson à différentes concentrations d'Avicel et d'OSA-Cel.

	Concentrations(%)	τ_0 (pa)	η_c (pa.s)
L'avicel en suspension	0,55	0,0175	0,0060
	0,6	0,0527	0,0065
	0,75	0,0247	0,0127
	1	0,0283	0,0014
	1,2	0,1422	0,0022
	1,5	3,0589	0,0397
L'osa-cel en suspension	1	0,1196	0,0321
	1,5	0,1865	0,0100
	3	0,1308	0,0016
	6	0,0891	0,0042
	8	0,0568	0,0043
	10	0,2000	0,0042

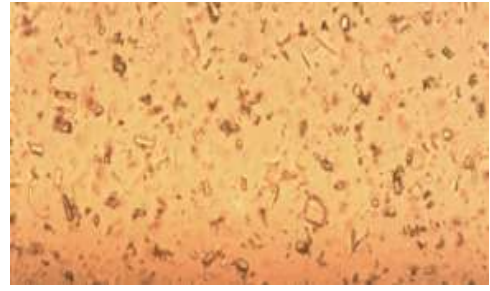
4.2. Caractérisation des suspensions préparées :

Les suspensions ont été préparées à base d'Avicel et d'OSA-Cel comme agent suspensif et Acyclovir comme principe actif, un agent densifiant est le sorbitol.

4.2.1. Caractérisation morphologique :



**Figure (4.25) : Observation microscopique
de suspension a base d'Avicel.**



**Figure (4.26) : Observation microscopique
de suspension a base d'OSA-Cel.**

D'après les figures (4.25) et (4.26) une bonne dispersion des particules est remarquée au sein de la phase continue, ce qui traduit la bonne structuration de la suspension.

4.2.2. Caractérisation rhéologique :

4.2.2.1. Test d'écoulement :

La courbe d'écoulement exprimant la variation de contrainte de cisaillement en fonction de la vitesse de cisaillement d'un des différentes formulations sont illustrées dans les figure (4.27) et (4.28), et les autres courbes sont activées en annexe.

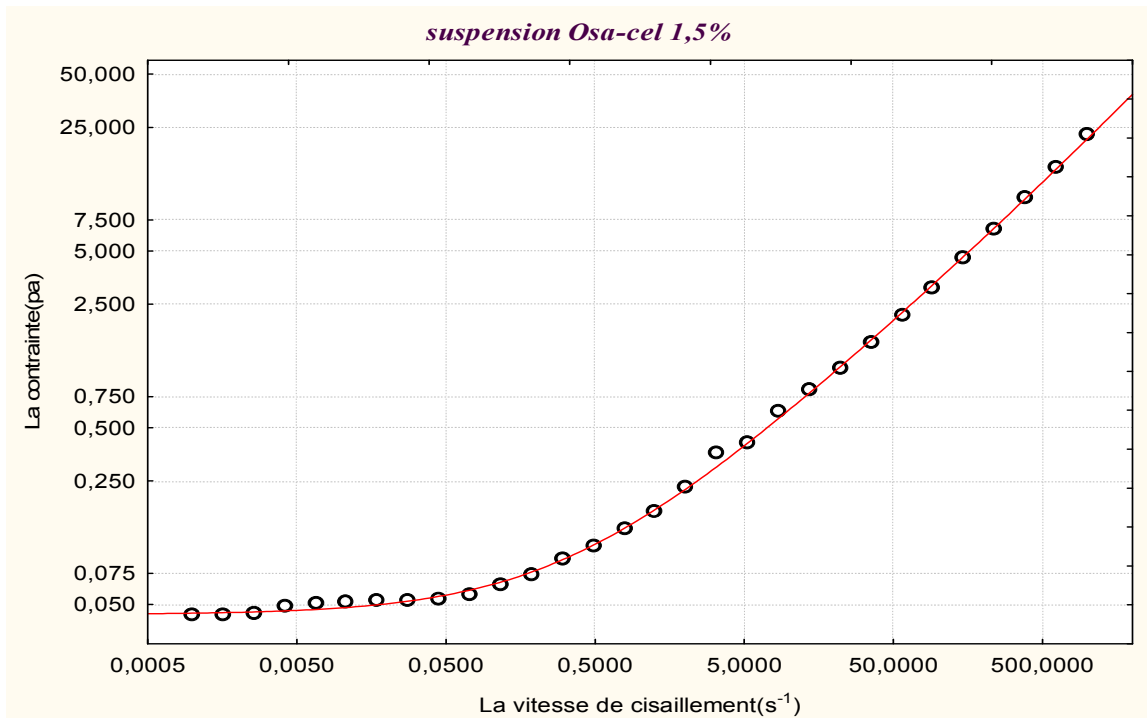


Figure (4.27) : la variation de contrainte de cisaillement en fonction de la vitesse de cisaillement de la suspension d'OSA-Cel.

La représentation est donnée en double échelle log-log. On remarque un comportement asymptotique tendant vers une constante définit de zéro, lorsque $\dot{\gamma} \rightarrow 0$, ceci implique la présence d'une contrainte seuil. Egalement, on remarque un comportement linéaire lorsque $\dot{\gamma} \rightarrow \infty$, ce qui impose que les essais se comportent comme des fluides Newtoniens à l'infini de viscosité.

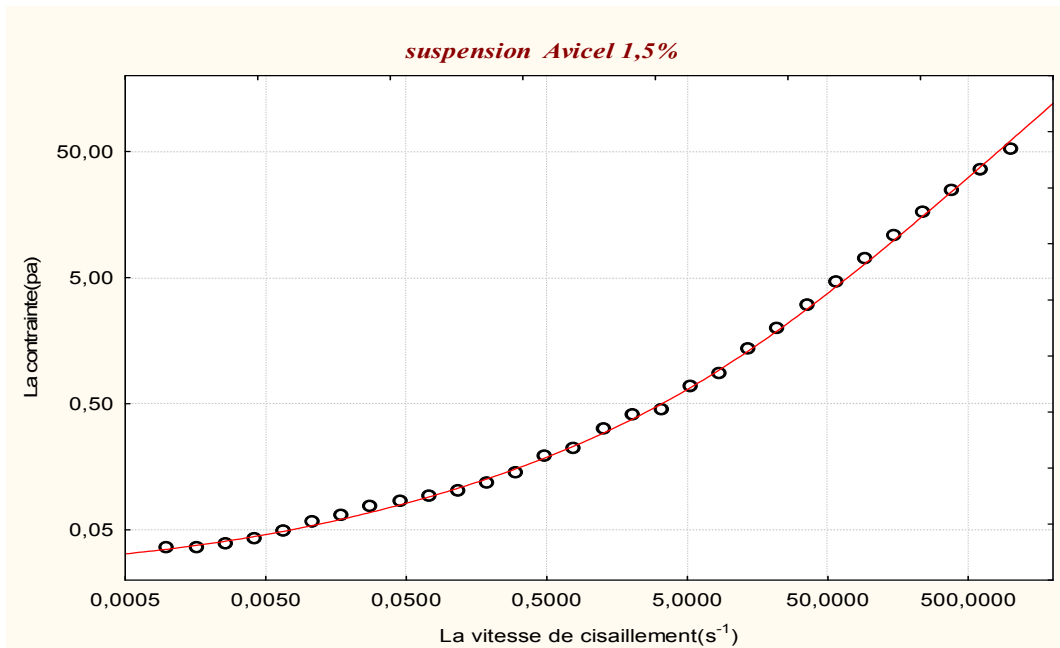


Figure (4.28) : la variation de contrainte de cisaillement en fonction de la vitesse de cisaillement de la suspension d'Avicel.

Après avoir réalisé les ajustements par le logiciel STATISTIKA, on représente les valeurs de ces deux paramètres dans le tableau (4.10).

Tableau (4.10) : paramètres de modèle de cosson à différentes concentrations d'Avicel et d'OSA-Cel dans la formulation.

	Concentrations%	τ_0 (pa)	η_c (pa.s)
suspension à base d'avicel	0,5	0,0038	0,0279
	1,5	0,0328	0,0040
	2	0,0230	0,0584
suspension à base d'osa-cel	1,4	0,0407	0,0086
	1,8	0,0612	0,0192
	3	0,0438	0,0091

4.2.3. La centrifugation :

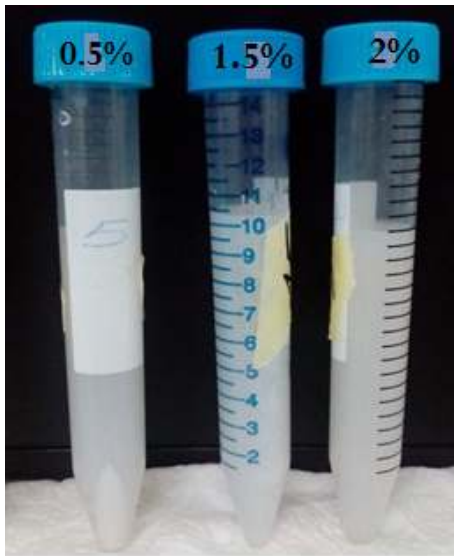


Figure (4.29) : suspension d'Avicel

Centrifugée.



Figure (4.30) : suspension d'OSA-Cel

Centrifugée.

Les suspensions formulées contenant le principe acyclovir subi une centrifugation à une vitesse de 1500 tr/mn pendant 5 minutes. Ce test, comme son nom l'indique, permet d'accélérer le vieillissement des échantillons et voir s'ils vont rester stables ou pas dans le temps.

D'après les résultats de la centrifugation, nos suspensions présentent une bonne stabilité, la séparation de phase qu'on a enregistré au niveau de quelque suspension formulée ne traduit que la forte contrainte qu'on a appliqué sur le produit.

CONCLUSION GENERALE

Le but principal de ce travail était d'explorer de nouvelles matières premières facilement disponibles et dont le coût est relativement bas. L'OSA a fait l'objet de notre choix, vue ses propriétés fonctionnelles très intéressantes, notamment tensioactives.

L'idée, était d'élaborer une combinaison de la cellulose microcristalline de grade colloïdal avec l'OSA pour aboutir à un produit qui peut être utilisé comme agent suspensif dans le domaine des systèmes dispersés, à l'image des suspensions et des émulsions. Ce produit peut concurrencer le produit de référence du commerce qui est l'AVICEL 591.

Dans ce travail, nous avons réalisé une étape préliminaire de caractérisation de la matière première où on a utilisé différentes techniques, la spectrophotométrie infrarouge, la granulométrie laser, la DRX, la microscopie optique et une étude rhéologique. On a trouvé que l'Avicel n'est qu'une dépolymérisation partielle de la cellulose microcristalline combinée avec la carboxyméthylcellulose de sodium avec un diamètre moyen à l'état liquide de $2.48\mu\text{m}$ et pour la cellulose microcristalline le diamètre moyen est de $41.08\mu\text{m}$. On note par l'étude rhéologique un comportement asymptotique tendant vers une constante différente de zéro lorsque $\dot{\gamma} \rightarrow \infty$, avec présence d'une contrainte seuil à partir de 0.5% d'Avicel.

Par la suite, nous avons tenté de substituer le CMCNa par un autre polymère l'Octénylsuccinate d'amidon Sodique (OSA). Dans cette étape une hydrolyse avec l'acide sulfurique 3N a été effectuée pendant un temps de 30 min à une température de 65°C , ces conditions donnent une cellulose microcristalline de diamètre de $6\mu\text{m}$. L'étude du pouvoir opacifiant a montré que les valeurs de la turbidité du produit élaboré sont légèrement plus élevées par rapport au produit commercial, de plus le produit élaboré OSA-Cel présente un pouvoir tensioactif grâce à sa composition avec l'OSA.

Enfin, nous avons réalisé des essais de formulation des suspensions d'acyclovir comme principe actif avec les deux produits à savoir : l'Avicel et l'OSA-Cel. Ces suspensions ont été caractérisées par l'étude rhéologique, la structure, et de stabilité par vieillissement accéléré, afin d'apprécier le rôle de ces deux produits sur la stabilisation des suspensions d'acyclovir.

A priori, le produit élaboré semble présenter de meilleures caractéristiques du point de vue granulométrie, stabilité ainsi que les propriétés rhéologiques, opacité, et tensiométrique, et économiquement intéressant.

Enfin, ce travail est loin d'être achevé et les résultats ouvrent de nouvelles perspectives pour optimiser le procédé d'hydrolyse et même pour le rapport de (MCC-OSA) afin d'améliorer le rendement, et donc notre produit OSA-Cel présente des perspectives intéressantes dans d'autres applications, le domaine agroalimentaire, procédés et autres formulations pharmaceutiques pour la stabilisation de systèmes dispersés tels que les émulsions.

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

- [1] Marion NOËL, élaboration d'un matériau composite innovant à base de bois et de biopolymère d'acide lactique, thèse de doctorat, 2007.
- [2] Akihiro et al., « Biopolymer lignin, proteins, bioactive, nanocomposite ». springer, 2010, p 4.
- [3] Hon, D.N.S. (1994). Cellulose : a random walk along its historical path. *Cellulose*, 1, 1-25.
- [4] Sjoström, E. (1993). Wood chemistry fundamentals and applications, New-York, Academic Press.
- [5] Klemm D, Philipp B, Heinze T, Heinze U, Wagenknecht W. Comprehensive cellulose chemistry, vol. 1. Weinheim: Wiley-VCH; 1998.
- [6] Chanzy, H., Imada, K., Mollard, A., Vuong, R. et Barnoud, F. (1979). Crystallographic aspects of sub-elementary cellulose fibrils occurring in the wall of rose cells cultured *in vitro*. *Protoplasma*, 100, 303-316.
- [7] Isogai, A. (1994). Allomorphs of the cellulose and other polysaccharides, dans Cellulosic Polymers, Blends and Composites, Munich, Hanser Publishers.
- [8] Helbert, W., Sugiyama, J., Ishihara, M. et Yamanaka, S. (1997). Characterization of native crystalline cellulose in the cell walls of Oomycota. *J. Biotechnol.*, 57, 29-37.
- [9] Chanzy, H. et Henrissat, B. (1985). Unidirectional degradation of *Valonia* cellulose microcrystals subjected to cellulase action. *FEBS Lett*, 184, 285-288.
- [10] Atalla, R.H. et VanderHart, D.L. (1984). Native cellulose. A composite of two distinct crystalline forms. *Science*, 223, 283-285.

- [11] VanderHart, D.L. et Atalla, R.H. (1984). Studies of microstructure in native celluloses using solid state ^{13}C NMR. *Macromolecules*, 17, 1465-1472.
- [12] Sugiyama, J., Vuong, R. et Chanzy, H. (1991). Electron diffraction study of the two crystalline phases occurring in the native celluloses from an algal cell wall. *Macromolecules*, 24, 4168-4175.
- [13] Vietor, R.J., Mazeau, K. , Lakin, M. et Perez, S. (2000). A priori crystal structure prediction of native celluloses. *Biopolymers*, 54, 342-354.
- [14] Belton, P.S., Tanner, S.F., Cartier, N. et Chanzy, H. (1989). High-resolution solid state carbon-13 nuclear magnetic resonance spectroscopy of tunicin, an animal cellulose. *Macromolecules*, 22, 1615-1617.
- [15] Rowland, S.P. et Roberts, E.J. (1972). The Nature of Accessible surfaces in a microstructure of Cotton Cellulose. *J. Polym. Sci. Part A*, 10, 2447-2461.
- [16]. Sun, R.C., Fang, J.M., Tomkinson, J , CAS Hill, « Esterification of Hemicelluloses from Poplar Chips in Homogenous Solution of *N, N*- Dimethylformamide/Lithium Chloride ». *J. Wood Chem. Technol*, 19, 287- 306, 1999.
- [17]. Whistler, R., Feather, M., « Hemicellulose extraction from annual plants with alkaline solutions », *Methods Carbohydr. Chem*, 5, 144-145, 1965.
- [18]. Whistler, R., Feather, M., « Hemicellulose extraction from annual plants with alkaline solutions », *Methods Carbohydr. Chem*, 5, 144-145, 1965.
- [19] LIN, J.S., TANG, M.Y. and FELLERS, J.F., The structures of cellulose. *ACS Symposium Series*. 340: 233-254 (1987).
- [20] ROBERTSON, A.A., Interactions of liquids with cellulose. *Tappi*. 53: 1331-1339 (1970).

- [21] ROBERTSON, A.A., Cellulose-liquid interactions. *Pulp & Paper Magazine of Canada*. 65: T171- T177 (1964).
- [22] PHILIPP, B., Organic solvents for cellulose. *Polymer News*. 6: 170-175 (1990).
- [23] Nickerson, R. F. and Habrle, J. A. (1945). "Hydrolysis and Catalytic Oxidation of Cellulosic materials." *Industrial & Engineering Chemistry* 37(11): 1115-1118.
- [24] Revol, J. F., Bradford, H., Giasson, J., Marchessault, R. H. and Gray, D. G. (1992). "HELICOIDAL SELF-ORDERING OF CELLULOSE MICROFIBRILS IN AQUEOUS SUSPENSION." *International Journal of Biological Macromolecules* 14(3): 170-172.
- [25] Aymen BEN MABROUK, Elaboration de nanocomposites a base de whiskers cellulose et de polymère acrylique par polymérisation in situ, 2011.
- [26] Clelia Martin. Films multicouches `a base de nanocristaux de cellulose :relation entre structure et propriétes mécaniques et/optiques, these de doctorat ,2015.
- [27] Witten, T., « Structured fluids polymers, colloids, surfactants », Oxford, 2004, p113.
- [28] Jacques, J., « synthèse et évaluation *in vivo* de microparticules d'hydrogel », université du QUEBEC à MONTREAL, avril 2004, p9
- [29] Jan, K., « An introduction to dynamics of colloids », Elsevier, 1996, p3.
- [30] Cosgrove, T., « Colloid science, principles, Methods and Applications », Blackwell, 2005.
- [31] Kennedy, J., « Cellulose and cellulose derivatives: Physico-chemical aspects and industrial applications », Woodhead, , 1995, p 461.
- [32] Nussinovitch, A., « Polymer macro-and micro gel beads fundamental and application », springer, 2010.

[33] <http://www.fmcbiopolymer.com/Food/Ingredients/CelluloseGel/PowderedGrades.aspx>

.

[34] Parikh et al « Arrays of colloide crystals », Patent number US 0250158 A1, 2005.

[35] R.DENIN, «Cours de pharmacie galénique». Tome II. Edition OPU, (1989).

[36] Michael Wall, G., Alok, K., Kulshreshtha, Onkar, N. Singh. ; « Pharmaceutical Suspensions From Formulation Development to Manufacturing ». Bibliothèque du Congrès Numéro de contrôle: 20099376431. © 2010 AAPS.

[37] R. Naveen Kumae. « Pharmaceutical technologi », Srinivasa Rao College of Pharmacy. Vol 3(10), 985-995, 2011.

[38] A.HIR «Abrégés de pharmacie galénique» 3ème Edition MASSON, Paris(1981).

[39]J-P. Guillemin « Rhéologie de suspensions concentrées de matériaux énergétiques recyclables – Modélisation du temps de coulée », thèse de doctorat, 2008.

[40]T.MOHAMED,H.NUTAN,K.REDDY«PharmaceuticalSuspensions:Fromformulation, development to manufacturing,chapter 2:general principles of Suspensions»(2010).

[41]E. Kissa « Dispersion Characterisation, Testing and Measurment », Surfactant Sciences Series vol 84, 1ere edition, p708. 1999.

[42] Asst.Prof Anongnat Somwangthanaroj,Rheology and Polymer Characterization, 20 Sep 2010.

[43] G .COUARRAZE,J. GROSSIORD «Initiation à la rhéologie» Tec & Doc, Lavoisier (1983).

[44] H.BARNES«Shear-thickening ("dilatancy") in suspensions of nonaggregating solid particles dispersed in newtonian liquids» journal of rheology (1989).

[45] Contribution à la compréhension du comportement rhéologique des suspensions en fonction des paramètres granulométriques, mémoire de master 2013.

[46] Michael Christopher Sweedman, Octenyl succinylated starches: Structure and function BSc., MSc. Biotechnology.

[47] Monographie de Zovirax® Oral (Acyclovir). StLaurent, Qc, Canada : GlaxoSmithKline, 2001. Préparé par le Ontario HIV Pharmacy Professional Specialty Group, 2003.

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

[49] Box and Whiskers Plot

[50] Simon HAZIZA et Emmanuelle DELEPORTE, Introduction à la Diffraction par Rayon X, 2014.

[51] Yaman Bolukc,*, Roya Lahijib,c, Liyan Zhaod, Mark T. McDermott b,c, Suspension viscosities and shape parameter of cellulose nanocrystals (CNC).

[52] Cellulose nanocrystals : surface modification and advanced materials

[53] Merima Hasani,aEmily D. Cranston,bGunnar Westmanaand Derek G. Gray*b, Cationic surface functionalization of cellulose nanocrystals,2008.

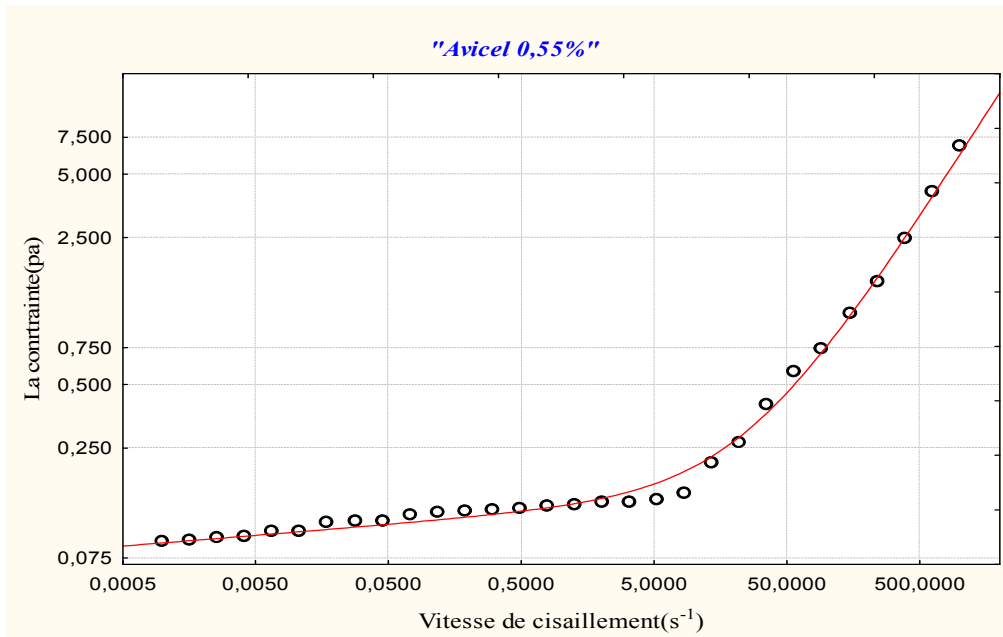
[54] Daniel Bondeson, Aji Mathew and Kristiina Oksman,Optimization of the isolation of nanocrystals from microcrystalline cellulose by acid hydrolysis.

[55] Stabilisation of suspensions using sucrose esters and low substituted n-octenylsuccinate starch-xanthan gum associations.

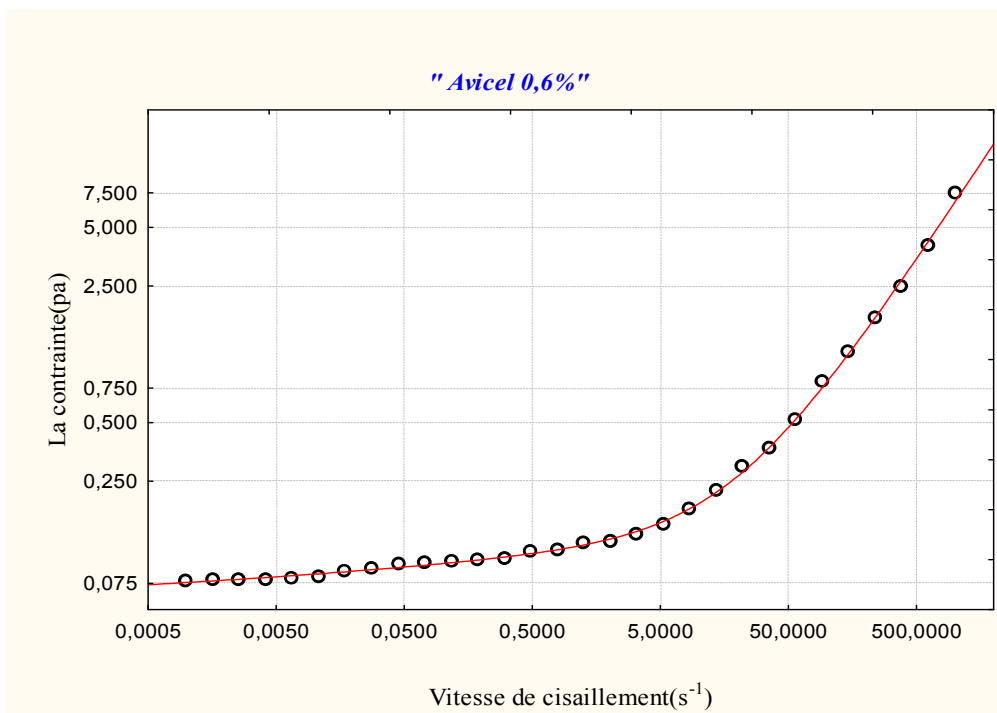
[56] Elaboration d'un hydro colloide a base de microfibrilles de cellulose : caracterisation et application a la formulation de suspensions medicamenteuses.MEMOIRE DE MAGISTER,2012.

- [57] Burke, S. E., & Palepu, R. (2001). Interactions of hydrophobically modified cationic cellulose ether derivative with amphiphiles of like charge in an aqueous environment. *Carbohydrate Polymers*, 45, 233e244.
- [58] Sovilj, V. J., & Petrovi c, L. B. (2006). Influence of hydroxypropylmethyl cellulose - sodium dodecylsulfate interaction on the solution conductivity and viscosity and emulsion stability. *Carbohydrate Polymers*, 64,41e49.
- [59] Brownsey, G. J., & Ridout, M. J. (1985). Rheological characterization of microcrystalline cellulose dispersions: Avicel RC 591. *International Journal of Food Science & Technology*, 20(2), 237-243.
- [60] Monica Spinu, Evaluation des param`etres physiques et physico-chimiques qui influencent l'accessibilit´e de la cellulose
- [61] Deo, P., Jochusch, S., Ottaviani, M. F., Moscatelli, A., Turro, N. J., & Somasundaran, P. (2003). Interactions of hydrophobically modified polyelectrolytes with surfactants of the same charge. *Langmuir*, 23,10747e10752.
- [62] Mata, J., Patel, J., Jian, N., Ghosh, G., & Bahadur, P. (2006). Interaction of cationic surfactants with carboxymethylcellulose in aqueous media. *Journal of Colloids and Interface Science*, 297,797e804.
- [63] Onesippe, C., & Lagerge, S. (2008). Studies of the association of chitosan and alkylated chitosan with oppositely charged sodium dodecyl sulphate. *Colloids and Surfaces A: Physicochemical and Engineering Aspects*, 330,201e206.

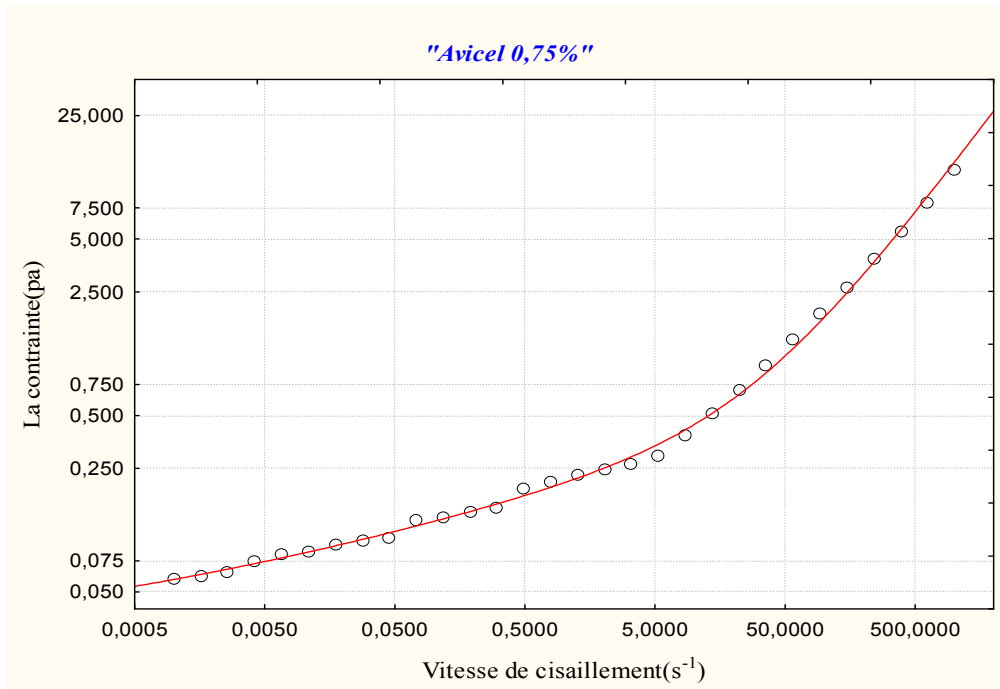
ANNEXE 01



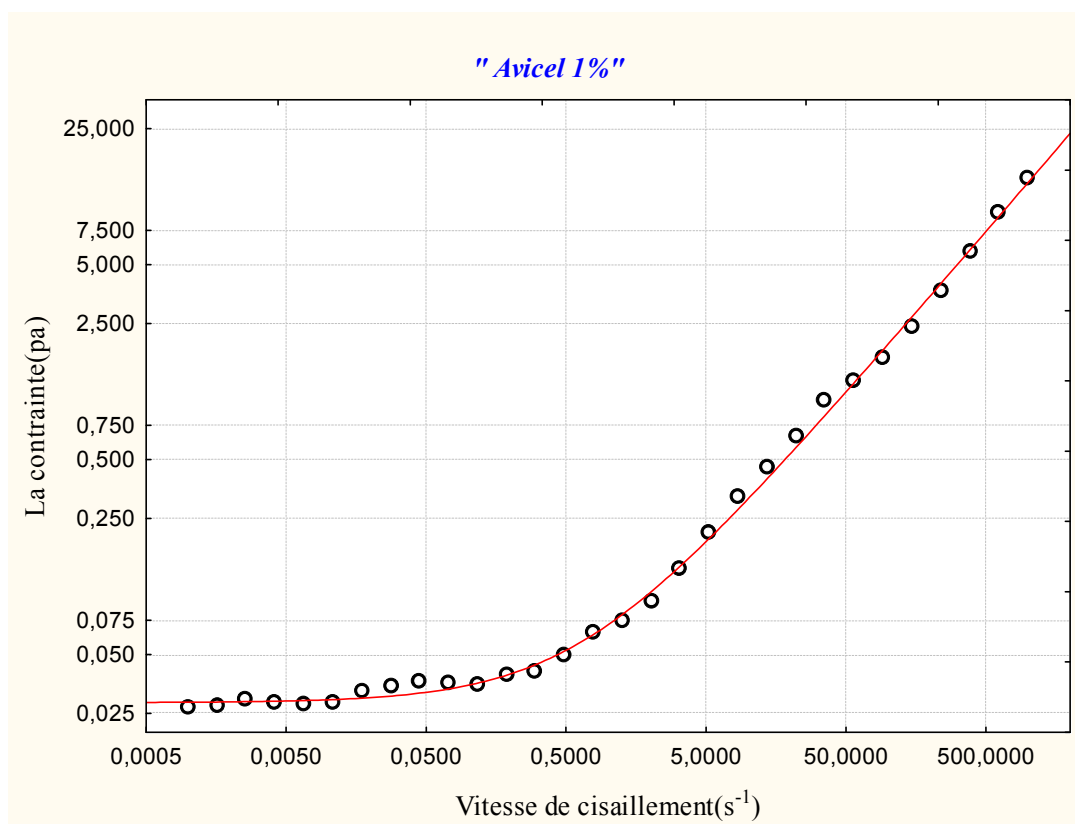
Courbe d'écoulement de l'avicel 0,55%



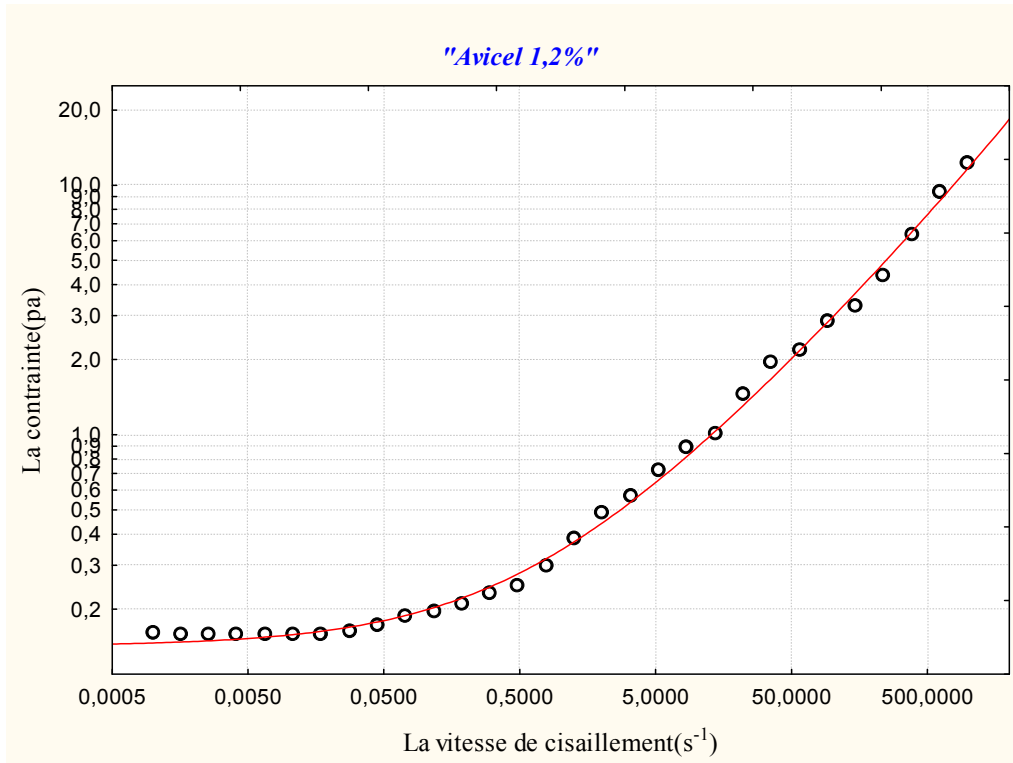
Courbe d'écoulement de l'avicel 0,6%



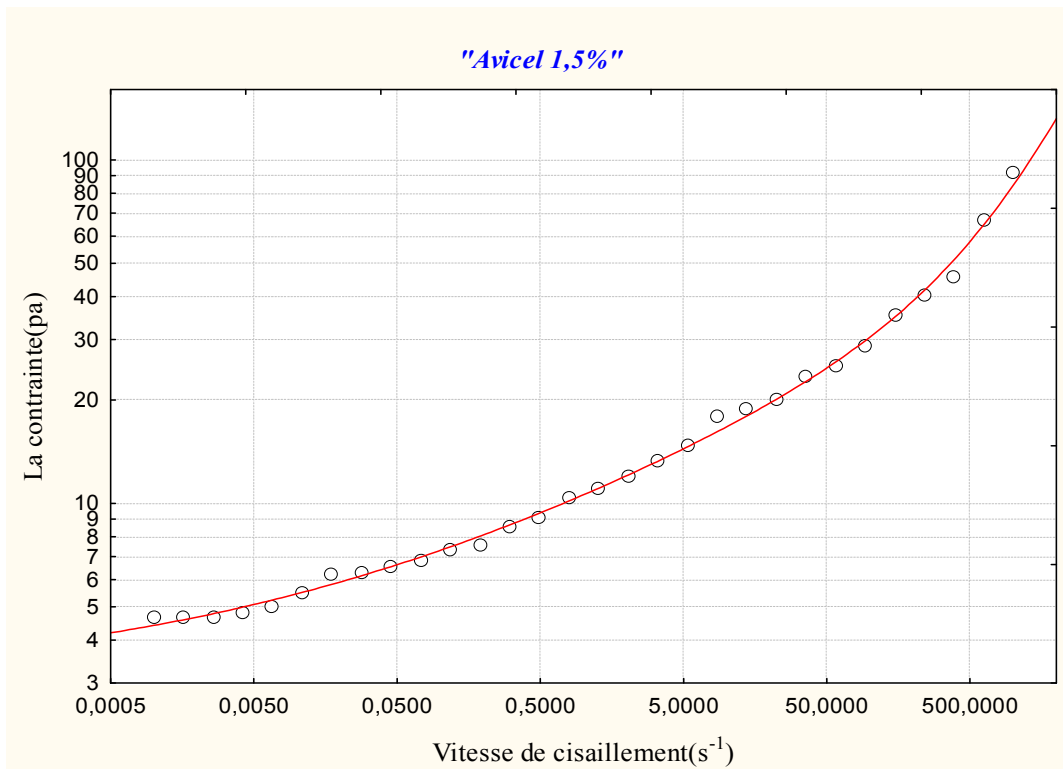
Courbe d'écoulement de l'avicel 0,75%



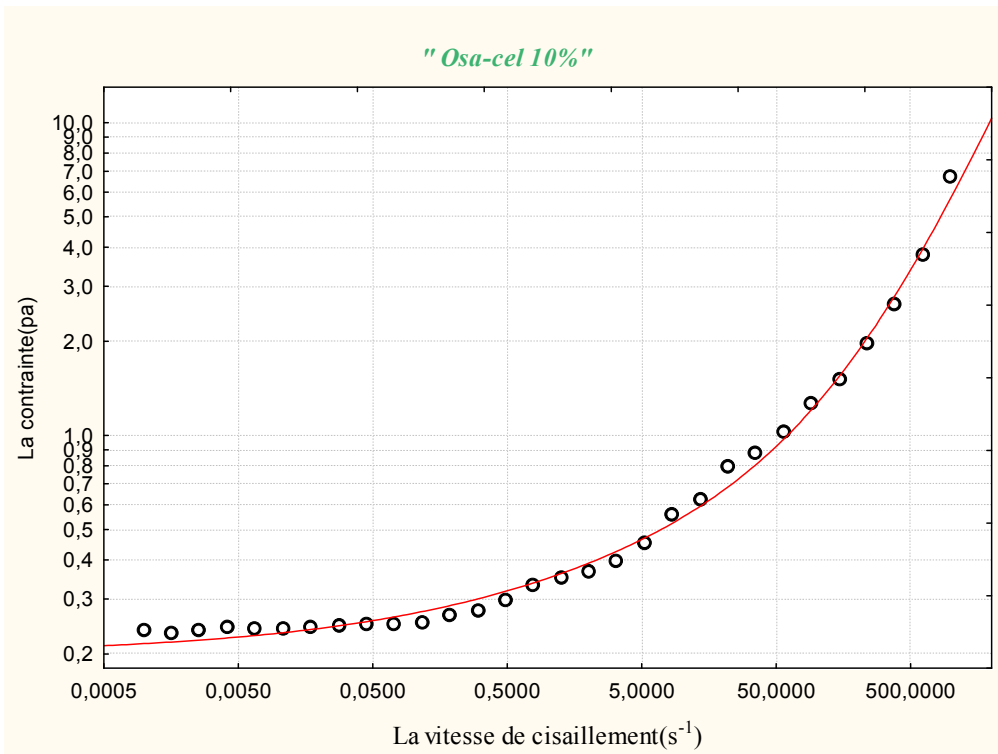
Courbe d'écoulement de l'avicel 1%



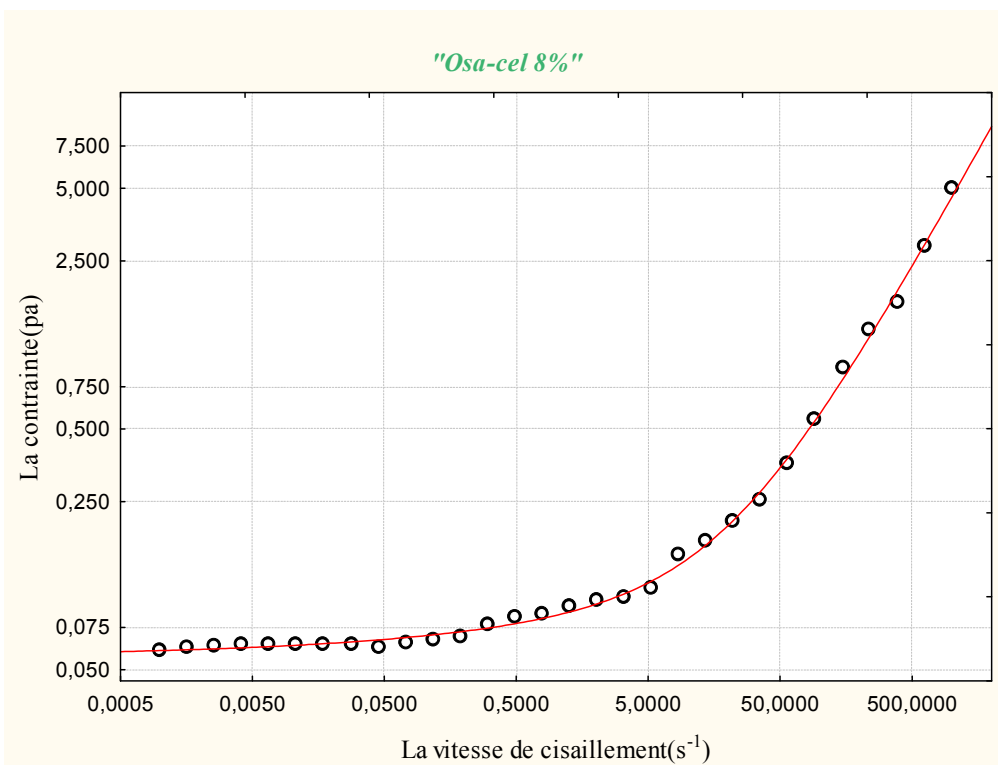
Courbe d'écoulement de l'avicel 1,2%



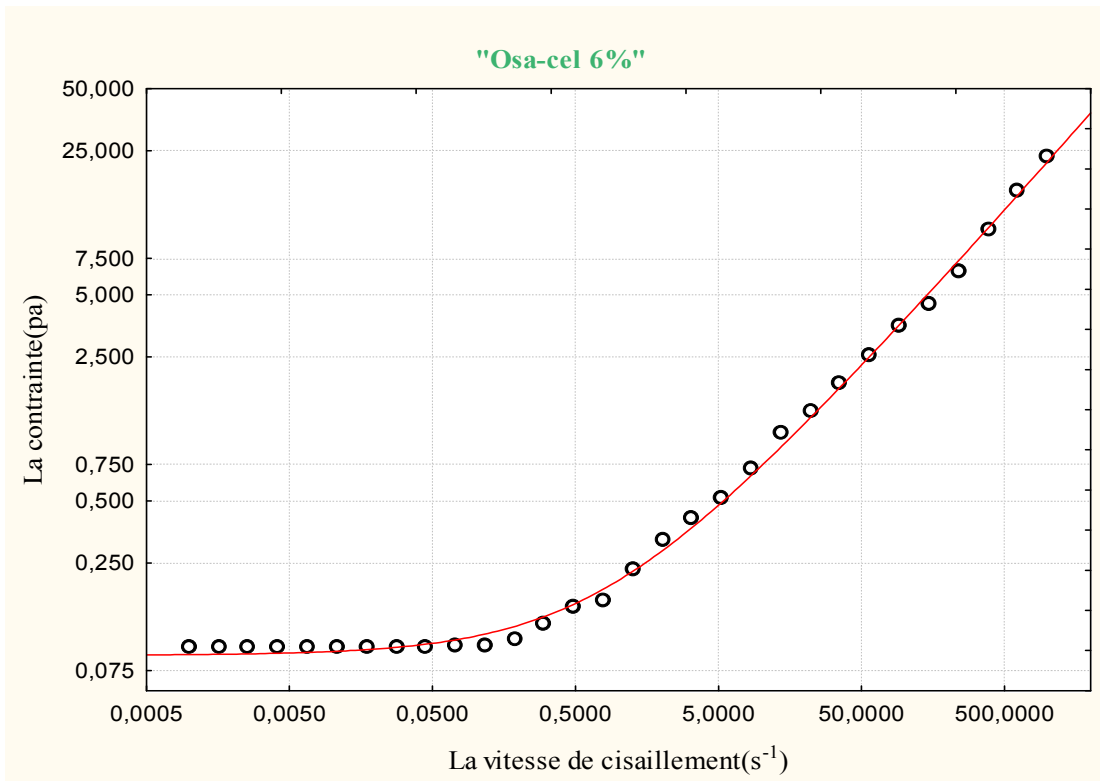
Courbe d'écoulement de l'avicel 1,5%



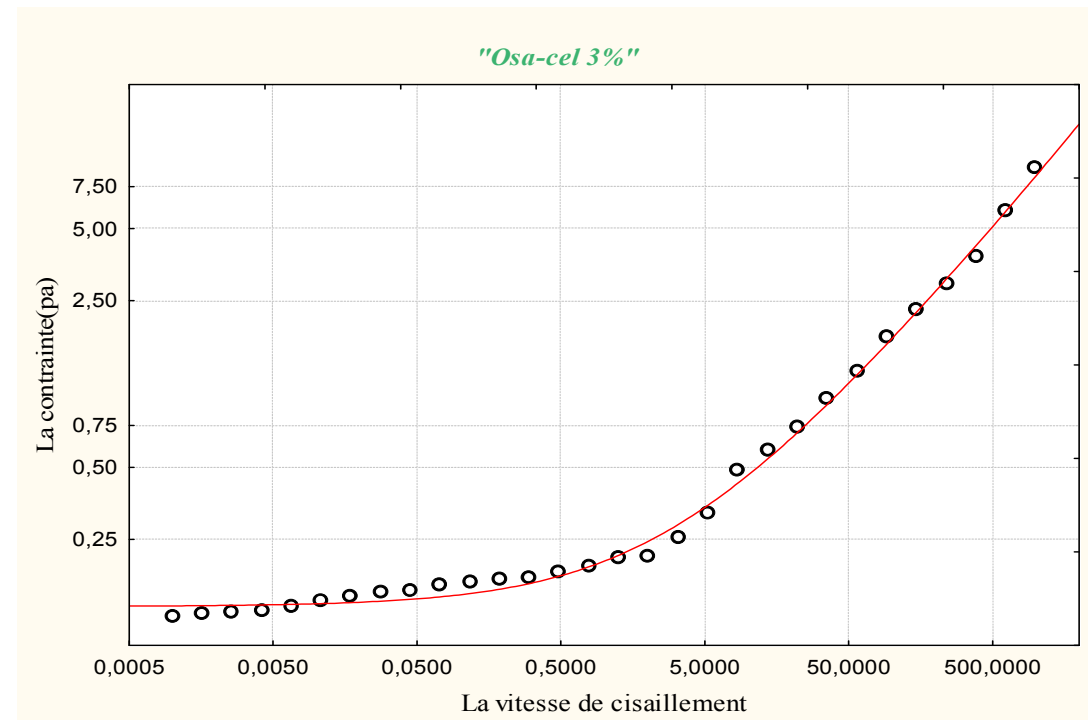
Courbe d'écoulement de l'Osa-cel 10%



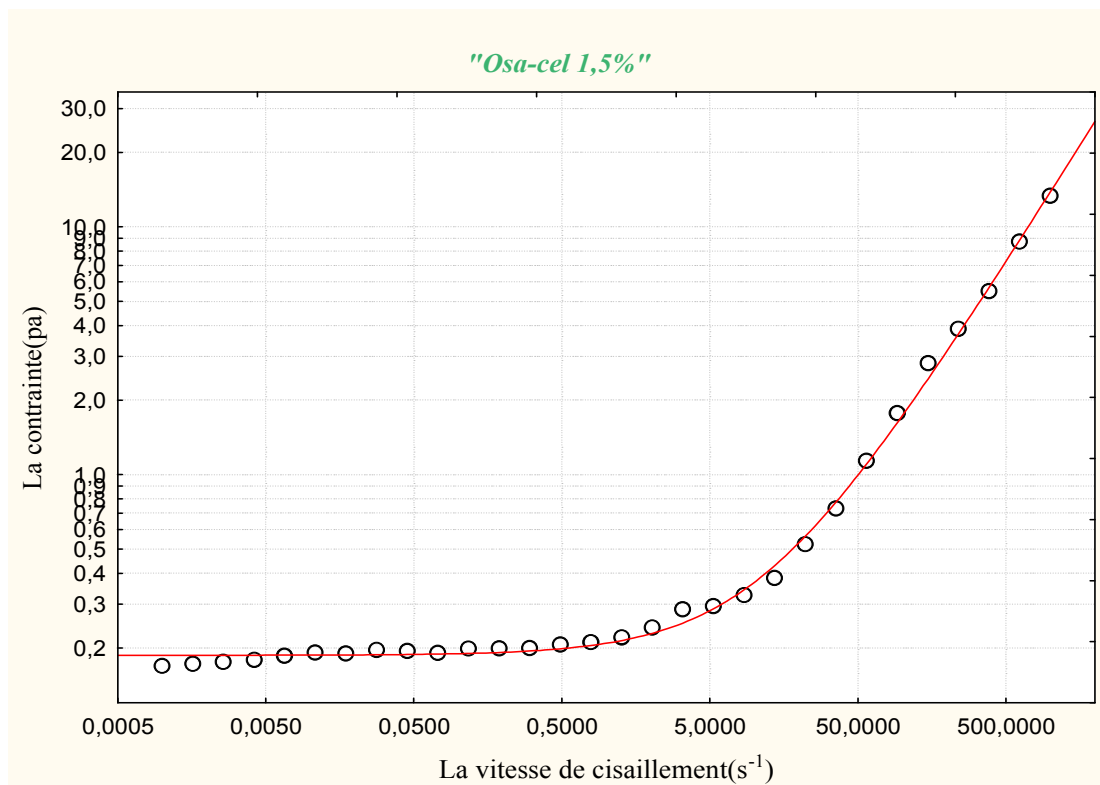
Courbe d'écoulement de l'Osa-cel 8%



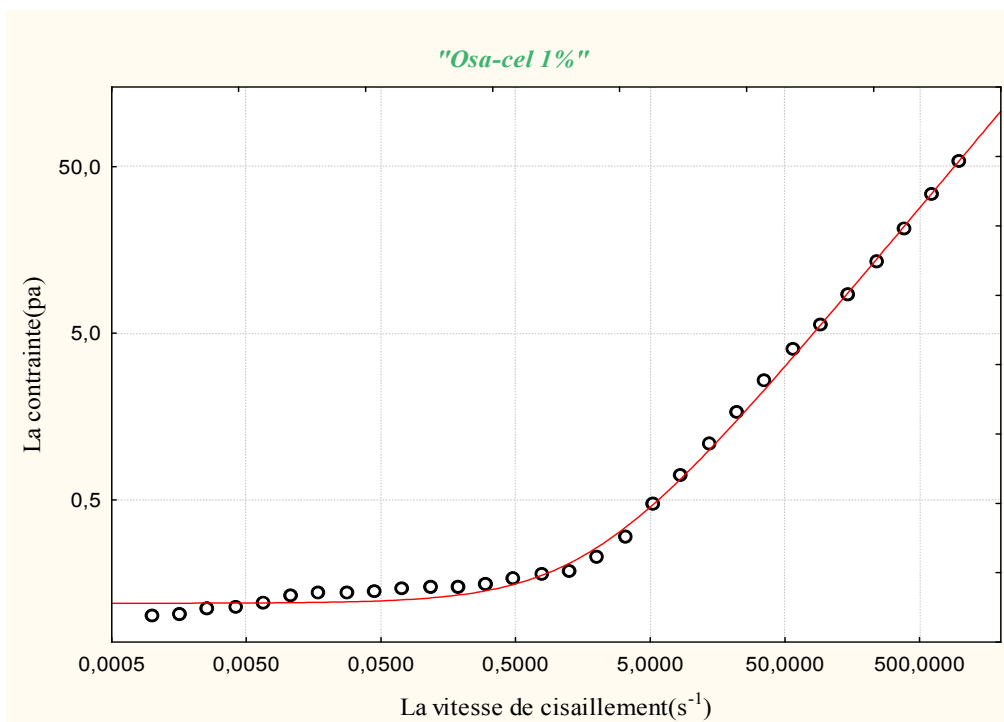
Courbe d'écoulement de l'Osa-cel 6%



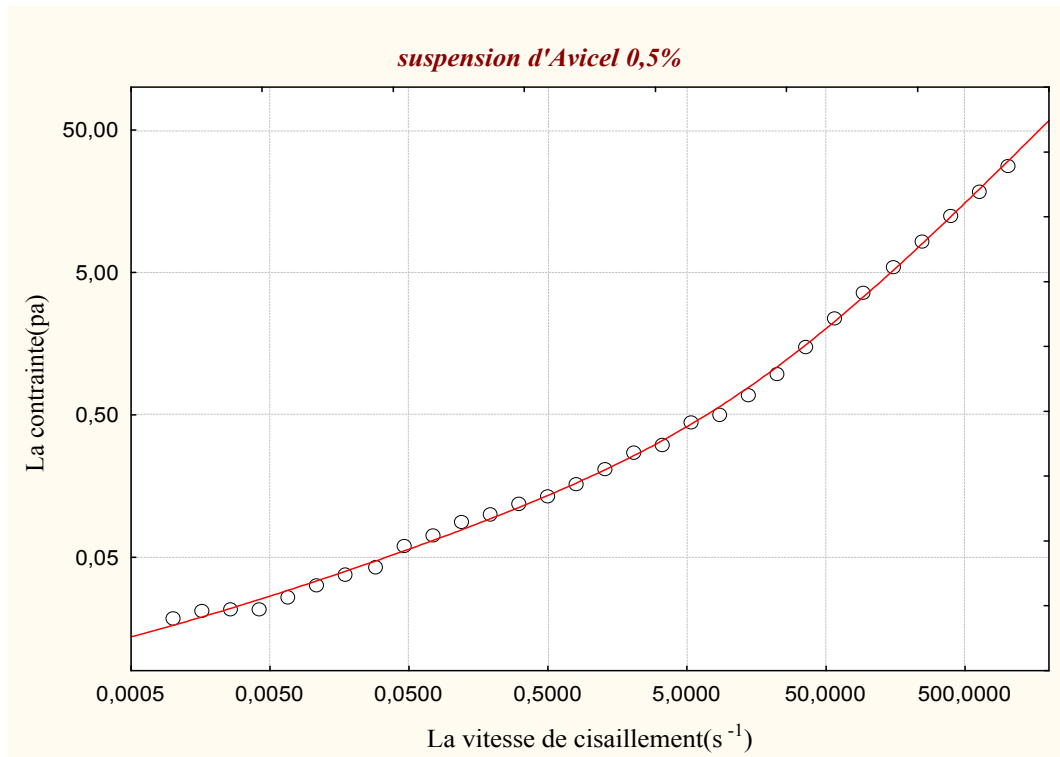
Courbe d'écoulement de l'Osa-cel 3%



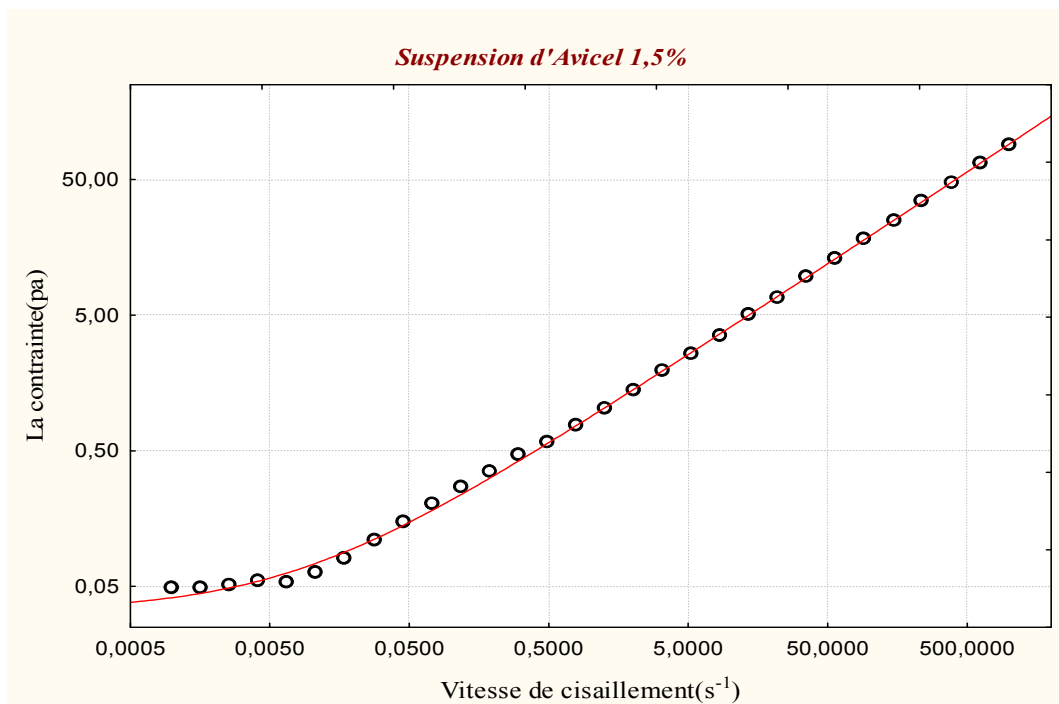
Courbe d'écoulement de l'Osa-cel 1,5%



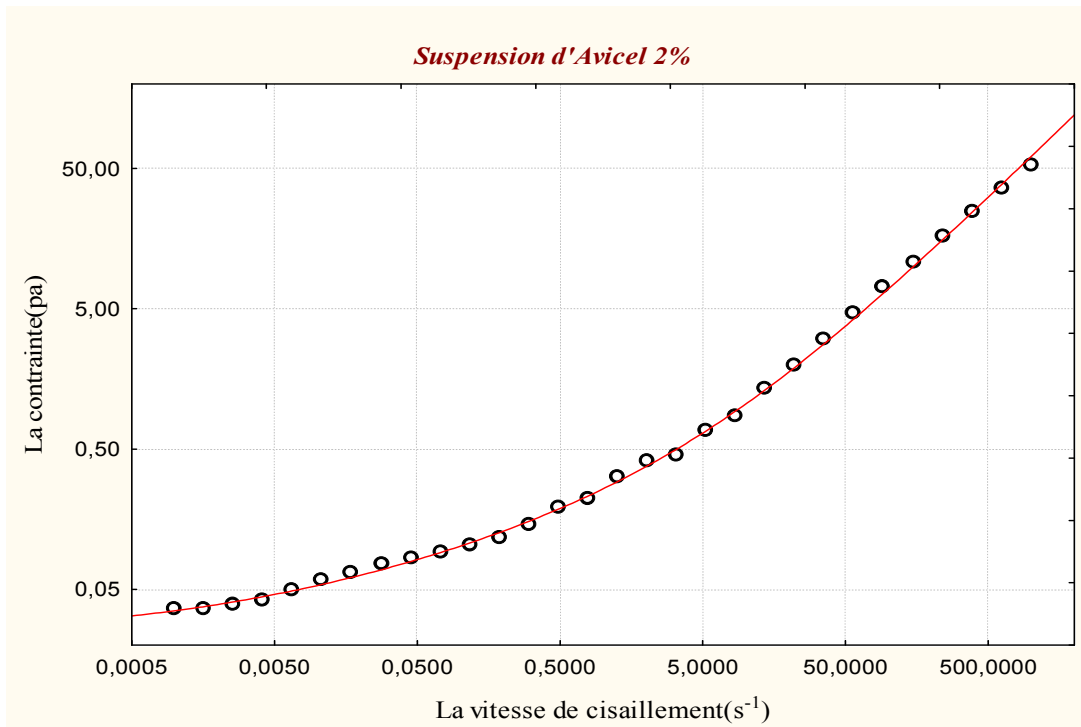
Courbe d'écoulement de l'Osa-cel 1%



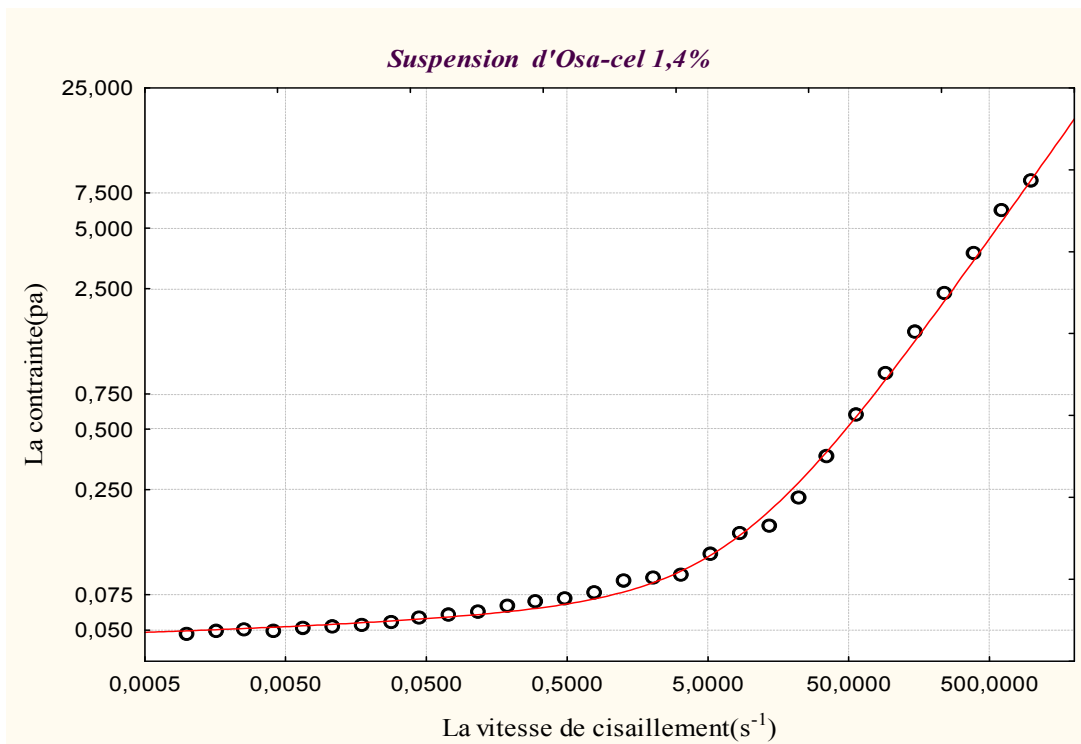
Courbe d'écoulement de la suspension de l'avicel 0,5%



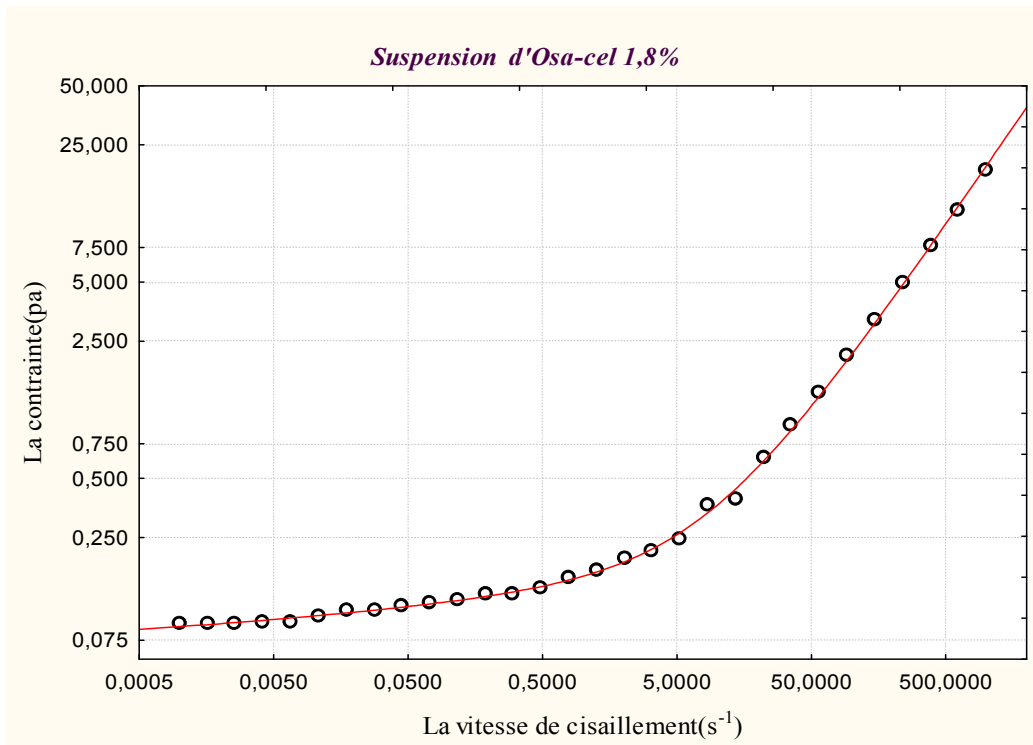
Courbe d'écoulement de la suspension de l'avicel 1,5%



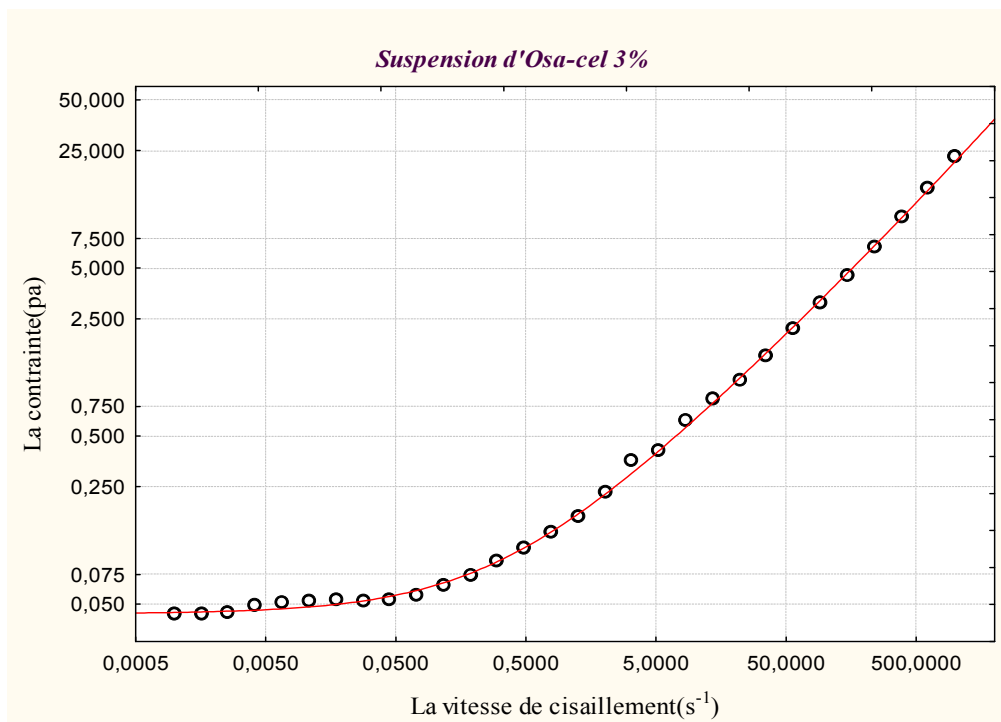
Courbe d'écoulement de la suspension de l'avicel 2%



Courbe d'écoulement de la suspension de l'avicel 1,4%



Courbe d'écoulement de la suspension de l'avicel 1,8%



Courbe d'écoulement de la suspension de l'avicel 3%