

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 des polymères

Intitulé du mémoire

Valorisation de déchets secs et application à la
formulation de médicament à libération prolongée

Présenté par :

Melle.Bekha Chahinez

Melle.Chebbahi Lilya

Encadré par :

Dr.L.Belhadji (*Promotrice*)

Dr. S.DJEDRI-Bani (*Co-promotrice*)

Année universitaire 2023/2024

ملخص: كان الهدف من هذا العمل هو استغلال المخلفات الطبيعية في استخلاص السكريد الذي يستخدم كسواغ يساهم في تكوين معلق دوائي فموي مستدام الاطلاق للكابتوبريل . يتم الحصول على هذه المعلقات من خلال الجمع بين السكريد المستخرج و جينات الصوديوم على اساس آلية تبلور في الموقع. يتم العثور على هذا الدواء الذي يتم تناوله عن طريق الفم في البيئة المعدية للمعدة التي تحتوي على درجة حموضة حمضية. ونتيجة لذلك بعد التعقيد عن طريق اذابة السكريات اثنين . يتم تشكيل شبكة ثلاثية ابعاد متبلورة والتي سوف تحبس المبدأ النشط .

الكلمات المفتاحية : كابتوبريل، معلق فموي، ممتد المفعول، السكريات

Abstract: The objective of this work was to exploit natural residues in the extraction of polysaccharide which is used as an excipient contributing to the formulation of a long-release oral drug suspension of Captopril. These suspensions are obtained by combining extracted polysaccharide and sodium alginate based on the mechanism of in situ gelling. This drug, once administered orally, is found in the gastric medium of the stomach that has an acidic pH. Consequently, following the complexation by dissolution of the two polysaccharides, a three-dimensional gelled network is formed that will trap the active ingredient (AP).

Key-words: Captopril, Oral Suspension, Prolonged Release, Polysaccharides.

Résumé : L'objectif de ce travail était d'exploiter les résidus naturels dans l'extraction de polysaccharide qui est utilisé comme excipient contribuant à la formulation d'une suspension médicamenteuse buvable à libération prolongée de Captopril. Ces suspensions sont obtenues en combinant le polysaccharide extrait et l'alginate de sodium basé sur le mécanisme de la gélification in situ. Ce médicament une fois administré par voie orale, se trouve dans le milieu gastrique de l'estomac qui présente un pH acide. En conséquence, suite à la complexation par dissolution des deux polysaccharides, un réseau tridimensionnel gélifié se forme qui va emprisonner le principe actif (PA).

Mots clés : Captopril, Suspension buvable, Libération Prolongée, Polysaccharides.

REMERCIEMENTS

En préambule à ce mémoire je remercie ALLAH qui m'aide et donne la patience et le courage durant ces longues années d'étude.

À Dr. BELHADJI Linda,

Qui nous a confié ce travail. Sa gentillesse et sa disponibilité tout au long de notre master nous ont permis de réaliser ce travail dans de bonnes conditions. Merci pour ses longues discussions, ses précieux conseils et son soutien. Trouvez ici le témoignage de nos profondes gratitude.

À Dr. DJEDRI Safia,

Vous avez contribué par votre constante disponibilité et vos conseils à l'élaboration de ce mémoire. Nous avons apprécié l'ampleur de vos connaissances alliées à vos grandes qualités humaines. Nous vous adressons tous nos respects.

A tous les membres de jury,

Pour l'honneur que vous nous faites de siéger dans notre jury.

Nous vous prions de trouver ici l'expression de notre sincère gratitude pour les critiques que vous allez nous formuler.

Dédicace

À ma mère et mon père,

Merci énormément pour votre amour infini et votre soutien.

*Merci d'avoir été à l'écoute tout au long de ce travail et tout le parcours de ma vie ou
vous avez été les premiers à me soutenir à tout moment.*

Vous m'avez aidé jusqu'au bout, je vous aime que le dieu vous protège pour moi.

À mes chères sœurs et mes chers frères

*Pour vos encouragements tout au long ma vie et pour être toujours disponible pour
m'aider.*

***A tous mes amies (M ,Lina ,Yassmine , Randa , khadidja , Soumia , Mouna ,
Djidji,Sabrina)***

Sur la bonne compagnie, gentillesse et sociabilité au cours de mes études.

A mon binôme et amie LILYA

A tous la promo Génie des Procédés

A tous ceux qui

Ont cru en mes capacité et ont contribué à mon bonheur.

BEKHA CHAHINEZ

Dédicace

À ma mère et mon père,

Merci énormément pour votre amour infini et votre soutien.

Merci d'avoir été à l'écoute tout au long de ce travail et tout le parcours de ma vie où

vous avez été les premiers à me soutenir à tout moment.

Vous m'avez aidé jusqu'au bout, je vous aime que le dieu vous protège pour moi.

À mes chères sœurs et mes chers frères

Pour vos encouragements tout au long ma vie et pour être toujours disponible pour

m'aider.

A tous mes amis

Sur la bonne compagnie, gentillesse et sociabilité au cours de mes études.

A mon binôme et amie CHAHINEZ

A tous la promo Génie des Procédés

A tous ceux qui

Ont cru en mes capacité et ont contribué à mon bonheur.

LILYA CHEBBAHI

TABLE DES MATIERES

Résumé

REMERCIEMENTS

Dédicace

LISTE DES TABLEAUX

LISTE DES FIGURES

LISTE DES ABREVIATIONS

INTRODUCTION GENERALE.....1

PARTIE 1:Synthèse bibliographique

CHAPITRE 1 : LES POLYSACCHARIDES

1.1 Généralités sur les polysaccharides.....	5
1.2 Classification des Polysaccharides.....	5
1.2.1 Polysaccharides bactériens et fongiques.....	5
1.2.2 Polysaccharides des animaux.....	6
1.2.3 Polysaccharides végétaux	6
1.3 Applications industrielles des polysaccharides	8
1.3.1 Applications industrielles agro-alimentaire de carraghénane.....	8
1.3.2 Applications médicales et pharmaceutiques.....	9
1.4 Propriétés des polysaccharides	9

CHAPITRE 2 : MEDICAMENTS ET SUSPENSIONS A LIBERATION PROLONGÉE

2.1 Définition du médicament	12
2.2 Origine des médicaments.....	12
2.3 Composition d'un médicament	12
2.3.1 Le Principe actif	12
2.3.2 L'excipients.....	13
2.4 INTERACTION PRINCIPES ACTIFS-EXCIPIENTS	13
2.5 CLASSEMENT DES MEDICAMENTS PAR VOIE D'ADMINISTRATION	14
2.6 DIFFERENTES FORMES GALENIQUES DES MEDICAMENTS.....	15
2.7 Les médicaments en pédiatrie	16

2.8 LES SUSPENSIONS.....	17
2.8.1 DÉFINITION	17
2.8.2 CLASSIFICATION DES SUSPENSIONS.....	17
2.8.3 Les caractéristiques désirées dans les suspensions pharmaceutiques.....	19
2.8.4 APPLICATIONS.....	19
2.8.5 Méthodes de formulation des suspensions	19
2.8.6 Classification des suspensions	20
2.9 Les différentes formes de délivrance des médicaments	21
2.10 Les médicaments à libération prolongée ou contrôlée	21
2.11 Formulation des suspensions à libération prolongée par gélification insitu.....	22
2.11.1 Principe de gélification	22
2.11.2 Avantages/désavantages des formes à libération prolongée.....	23
2.12 .MATRICE HYDROPHILE À BASE DE POLYSACCHARIDE	24
2.12.1 L'ALGINATE DE SODIUM	24
2.12.2 Propriétés physico-chimique d'alginate de sodum.....	26

PARTIE 2 : PARTIE EXPERIMENTALE

CHAPITRE 3: MATERIELS ET METHODE

3. INTRODUCTION	30
3.1 MATERIELS.....	30
3.1.1 Produits utilisés pour l'obtention de Polysaccharides.....	30
3.1.2 Extraction du Polysaccharide.....	31
3.1.3 Calcul le rendement.....	33
3.2 Caractérisation physico-chimique de Polysaccharide.....	33
3.2.1 Test de solubilité	33
3.2.2 Mesure du pH	33
3.2.3 Analyse par diffraction des rayons X (D.R.X).....	33
3.2.4 Tensiométrie	34
3.2.5 Caractérisation zétamétrie	34
3.2.6 Test de spectroscopie infrarouge.....	35
3.3 Préparation de la suspension.....	36
3.3.1 Description de matières premières utilisées	37

3.3.2 Test de gélification in situ.....	40
3.3.3 Planification expérimentale	40
3.3.4 Procédés de préparation	41
3.4 Caractérisation de la formulation	42
3.4.1 Mesure de pH	42
3.4.2 Détermination du profil de la dissolution	42
3.4.4 Détermination de l'absorbance par spectromètre	43
3.4.5 Caractérisation rhéologique	45

CHAPITRE 4 : RESULTATS ET DISCUSSION

4.1.1 EXTRACTION ET COMPOSITION GENERALE DES POLYSACCHARIDES.....	47
4.1.2 Détermination de la solubilité.....	47
4.1.3 Test de pH.....	47
4.1.4 Le Rendement.....	47
4.1.5 Caractérisation de l'extrait E2 par FTIR.....	48
4.1.6 Résultats de l'analyse par spectroscopie de diffraction des rayons X (DRX).....	50
4.1.7 Résultats de l'analyse par spectroscopie zêta potentiel.....	50
4.2 Résultats du test de gélification in-situ	51
4.2.1 Résultat du contrôle du pH.....	51
4.2.2 Résultat du test de dissolution.....	52
4.2.3 Résultats de l'étude rhéologique des suspensions	55
4.2.4 Comportement viscoélastique des gels	56
4.2.5 Modélisation en surface de réponse	57
4.2.6. Analyse de variance ou ANOVA	58
4.2.7 Le modèle mathématique.....	59
Conclusion générale	62

References bibliographiques

Annexe A

Annexe B

LISTE DES FIGURES

Figure	Titre	Page
Figure 2.1	Représentation de la sédimentation : (a) dispersion défloculée, (b) dispersion floculée.	19
Figure 2.2	Représentation des différents profils de libération : immédiate, prolongée et contrôlée d'un principe actif.	22
Figure 2.3	Polymère d'alginate constitué des monomères M et G liés en 1-4. L'alternance des monomères forme différents types de blocs : MM, MG, GG.	25
Figure 2.4	Liaisons covalentes des ions calcium avec les résidus poly-G des polymères.	25
Figure 2.5	Effet de l'ajout de Calcium dans une solution d'alginate : en haut à gauche.	26
Figure3.1	Déchets bio avant et après le broyage.	30
Figure3.2	Polysaccharide Obtenu.	31
Figure 3.3	Etapes d'extraction des polysaccharides hydrosolubles.	32
Figure 3.4	pH mètre (OHAUS) .	33
Figure3.6	Tensiomètre (GIBERTINI).	34
Figure 3.7	Spectrophotomètre de type Testcan Shimadzu FTm 8900 séries.	35
Figure 3.8	Représentation schématique des étapes expérimentales de notre étude.	36
Figure 3.9	Structure du Captopril.	38
Figure 3.10	Dissolutest à Palettes Tournantes ERWEKA.	42
Figure 3.11	Spectrophotomètre UV-Visible SHIMADZU.	43
Figure 4.1	polysaccharide extrait.	47
Figure 4.2	Spectroscopie Infrarouge HPMC et PE.	48
Figure 4.3	Diffractogramme du polysaccharide extrait.	50

Figure 4.4	potentiel zêta du PE.	50
Figure 4.5	Image du gel obtenu d 'alginate de sodium et du PE.	51
Figure 4.6	Courbe d'étalonnage de Captopril dans HCl 0,1M.	53
Figure 4.7	Profil de dissolution de l'essai 4.	54
Figure 4.8	L'évolution de la viscosité en fonction de la vitesse de cisaillement pour différentes suspensions à 20°C.	55
Figure 4.9	Variation du module de conservation G' des gels du plan d'expériences en fonction de la déformation (%), $T=37^{\circ} C$.	56
Figure 4.10	Variation de deux modules de conservation G' et perte G'' d'un des gels du plan d'expériences en fonction de la déformation (%), $T=37^{\circ} C$.	57
Figure 4.11	Histogramme illustrant les quatre valeurs indicatrices de la qualité au sens statique.	58
Figure 4.12	Les contours iso-réponse de G' et G'' en fonction de la concentration de l'alginate de sodium et le polysaccharide extrait.	60
Figure 4.13	Cinétique de libération du PA	Annexe B

LISTE DES TABLEAUX

Tableau	Titre	Page
Tableau 2.1	Voies et formes d'administration des médicaments .	14
Tableau 2.2	Les différentes formes galéniques .	15
Tableau 2.3	Classification des différents types de suspensions .	20
Tableau 3.1	Les produits chimiques utilisés lors de l'extraction de PE.	31
Tableau 3.2	Les matières Premières utilisées	37
Tableau 3.3	Présentation de Captopril 25mg.	38
Tableau 3.4	Les réactifs utilisés sont portés sur le tableau ci-après.	39
Tableau 3.5	Facteurs retenus et intervalles de variation.	41
Tableau 3.6	La matrice.	41
Tableau 4.1	Test de solubilité du PE.	47
Tableau 4.2	Les groupements fonctionnels.	48
Tableau 4.3	Les résultats de mesure du pH.	52
Tableau 4.4	Les résultats de la préparation de la courbe standard.	53
Tableau 4.5	Valeurs caractéristique du test de dissolution	53
Tableau 4.6	Analyses de la variance pour les réponses.	ANNEXE A
Tableau 4.7	Analyses de la variance pour les réponses.	59

ABREVIATIONS

Abs : Absorbance.

Alg : Alginate de sodium.

PA : principe actif.

PE: produit extrait.

pH : potentiel hydrogène.

UV-VIS : Spectroscopie ultraviolet-visible.

LP : libération prolongée.

Q.s. : Quantité suffisante.

QTTé: Quantité.

MP : Matière première.

R² : Coefficient de détermination.

Q² : Coefficient de prédiction.

EMA : European Medicine Agency.

ECA : Enzyme de Conversion de l'Angiotensine

FTIR : Les spectres infrarouges à transformée de Fourier.

INTRODUCTION GENERALE

De nos jours, l'importance de la valorisation des déchets biologiques est de plus en plus reconnue dans le domaine pharmaceutique. Cette approche permet non seulement de réduire l'impact environnemental mais également de transformer des résidus en matières premières précieuses. L'une des substances d'intérêt obtenues à partir de ces déchets est le polysaccharide, qui joue un rôle crucial dans la formulation de divers produits pharmaceutiques. Les polysaccharides peuvent être extraits de déchets tels que les résidus de pressage des huiles végétales, offrant ainsi une source renouvelable et économique de matériaux.

Les polysaccharides, en raison de leurs propriétés gélifiantes et stabilisantes, sont utilisés dans la formulation de suspensions médicamenteuses, particulièrement celles destinées à la libération prolongée. Ces suspensions permettent un contrôle précis de la vitesse et du site de libération du médicament, améliorant ainsi l'efficacité thérapeutique et la conformité du patient au traitement.

Dans le cadre de notre travail, nous nous sommes concentrés sur l'extraction de polysaccharide à partir de déchet de grain, cette optique rentre dans le cadre de valorisation des déchets industriels. Plusieurs méthodes ont été exploitées afin de déterminer celles qui conviennent le mieux en termes de rendement et de propriétés physicochimiques. Les polysaccharides extraits vont être utilisés pour la formulation d'une suspension buvable à libération prolongée de captopril, destinée aux enfants atteints de maladies cardiaques. Couramment utilisé dans le traitement de l'hypertension et de l'insuffisance cardiaque. La libération prolongée de captopril permet une stabilisation des niveaux plasmatiques du médicament, réduisant ainsi la fréquence d'administration et améliorant l'observance thérapeutique.

Le manuscrit de notre travail est structuré en deux parties principales :

- **Partie Bibliographique** : Cette partie rassemble des informations scientifiques sur la valorisation des déchets biologiques, l'importance des polysaccharides dans les formulations pharmaceutiques, et les concepts de libération prolongée des médicaments. Elle inclut également des généralités sur les maladies cardiaques infantiles et les polymères utilisés dans les systèmes gélifiants in situ.
- **Partie Expérimentale** : La deuxième partie de l'étude est dédiée à l'extraction et à la caractérisation des polysaccharides puis à la préparation et à la caractérisation des suspensions de captopril. Une optimisation des paramètres de formulation pour obtenir une suspension répondant aux

critères recherchés est effectuée. Enfin le manuscrit comprendra une conclusion rassemblant les principaux résultats

PARTIE 1:
Synthèse bibliographique

CHAPITRE 1 :
LES POLYSACCHARIDES

1.1. Généralités sur les polysaccharides :

Les glucides ou saccharides sont les molécules biologiques les plus abondantes. Leur formule brute générale $(CH_2O)_n$ qui donne le nom d'hydrates de carbone ou carbohydrates. Les unités de base des glucides sont appelées monosaccharides ou oses. Ce sont des polyhydroxyaldéhydes ou des polyhydroxycétones contenant entre 3 et 7 atomes de carbone. Les polysaccharides (polyholosides ou polyosides ou glycanes) dont le dp est supérieur à 10 (CHOUANA, 2017). Ces polymères peuvent être linéaires ou ramifiés, avec un poids moléculaire de dizaines de milliers voire de millions (YUE YUA et al., 2018).

Les polysaccharides peuvent être obtenus à partir d'un certain nombre de sources, y compris les algues, les plantes, les bactéries, les champignons, les insectes, les crustacés et les animaux. Les polysaccharides peuvent être classés sur la base de leur structure, leur solubilité, leurs sources, leurs rôles biologiques et leurs applications (CHOUANA, 2017).

1.2. Classification des Polysaccharides

1.2.1. Polysaccharides bactériens et fongiques

Les micro-organismes produisent une grande variété d'exopolysaccharides ayant des caractéristiques physiques et chimiques uniques. Ces exopolysaccharides peuvent être des homopolysaccharides ou des hétéropolysaccharides (SINGH et al., 2015).

A). Dextrane :

Les dextranes sont des polymères de glucose de longues chaînes (ZOHRA et al., 2013). Ils sont composés de chaînes principales qui ne contiennent que des unités D-glucopyranose répétées avec des liens α (1 \rightarrow 6) (NACHER-VAZQUEZ et al., 2015).

B). Xanthane :

La gomme xanthane est un exo-polysaccharide hydrosoluble d'une espèce bactérienne GRAM négatif *Xanthomonas campestris* (Pseudomonaceae) produite industriellement par fermentation à partir d'une source de carbone (PALANIRAJ et JAYARAMAN, 2011). Cette gomme est un hétéropolysaccharide ayant une structure primaire constituée d'unités pentasaccharidiques répétées.

C). Pullulane :

Le pullulane est un exopolysaccharide hydrosoluble produit par *Aureobasidium pullulans* (Dothideaceae) (LOTRAKUL et al., 2009). La structure du pullulane a une caractéristique

unique marquée par la coexistence des liens α (1→4) et α (1→6). Les segments dimères caractéristiques de pullulane sont [(x→)- α -D-glucopyranosyl-(1→4)- α -Dglucopyranosyl-(1→)] et [(→4)- α -D-glucopyranosyl-(1→6)- α -D-glucopyranosyl-(1→)], où x peut être soit C-4 ou C-6 (SINGH et al, 2008). La coexistence de liaisons glucosidiques α (1→4) et α (1→6) dans la structure de pullulane peut être souvent considérée comme un intermédiaire entre les structures d'amylose et de dextrane (SINGH et al., 2015).

1.2.2. Polysaccharides des animaux

Les glycosaminoglycanes constituants de la substance fondamentale on trouve des molécules formées de 50 à 1000 unités disaccharidique dont les propositions varient selon le tissu et l'espèce. Les plus répandues de ces substances sont données ci-dessous : glycogène, acide hyaluronique kératine sulfate, dermatan sulfate, chondritine sulfate, héparine sulfate (Voet et al., 1998)

A).Glycogène :

C'est la forme de stockage du glucose chez les animaux et chez certains organismes unicellulaires comme les levures (WEIL, 2009). Le glycogène s'accumule temporairement comme réserve énergétique dans les muscles squelettiques et dans le foie (BLECHER-BARDELETTI, 2014).

B).Héparine :

L'héparine est un polysaccharide linéaire hautement sulfaté contenant principalement une unité disaccharidique répétée (α -D-glucosamine en alternance avec de l'acide α -L-iduronique) (SOUSA *et al.*, 2015). Il est retrouvé dans des grains de sécrétion de cellules présentes à la surface vasculaire et abondante dans les poumons le foie et la peau (HENNEN, 2006).

C).Kératane sulfate:

Le kératane sulfate est présent dans le cartilage, la cornée et les disques intervertébraux. Avec une protéine, il forme un protéoglycane, dont l'unité de base est la N-acétyllactosamine sulfatée sur la position 6 de la N-acetyl-glucosamine (BEAMONT, 2015).

1.2.3. Polysaccharides végétaux

Les polysaccharides se trouvent principalement dans des plantes et des algues qui produisent plus de 90 % des polysaccharides totaux existant sur la terre. Sur la base de leur rôle biologique, ils peuvent être classés en polysaccharides structuraux, en polysaccharides de réserves d'énergie et en exsudats et mucilages (DI DONATO et al., 2015).

1.2.3.1. Polysaccharides structuraux :

Il est indiqué la cellulose, les hémicelluloses et les pectines.

A).Cellulose :

La cellulose est un polymère linéaire et très ordonné, avec un poids moléculaire élevé de 10^6 Da ou plus. Elle contient de résidus de D-glucose unis par des liaisons β (1 \rightarrow 4) (FLOCH et al., 2015). Elle est insoluble dans la plupart des solvants. Sa structure cristalline en découlant des propriétés mécaniques de résistance, et un arrangement des chaînes de cellulose en fibrilles qui apporte également une grande flexibilité. (CHOUANA, 2017).

B).Hémicelluloses :

Les hémicelluloses sont un groupe de polysaccharides hétérogènes qui sont formés par des voies biosynthétiques différentes de celles de la cellulose (ASHTER, 2018). Les hémicelluloses présentent un haut degré de variabilité en fonction des espèces végétales, du type de tissus et des stades de maturité (ADLER, 2014; MOINE, 2005).

C).Pectines :

Les pectines sont une famille de polysaccharides complexes (JIKE et al., 2019) et l'un des composants majeurs des parois cellulaires primaires et cellulaires moyennes des plantes supérieures (CHEN et al., 2019). Elle est principalement composée de trois types, dont homogalacturonanes (HGA), rhamnogalacturonans I (RGI) et rhamnogalacturonans II (RGII) (MUNGURE et al., 2018).

1.2.3.2. Polysaccharides de réserve :

Pour les polysaccharides de réserve, il est décrit l'amidon, le fructane et la gomme de caroube au titre d'exemples.

A).Amidon :

L'amidon, le principal glucide dans la plupart des régimes, est le glucide de stockage de plantes telles que les céréales, les légumes racinaires et les légumineuses. Il se compose seulement de molécules de glucose (CUMMINGS et STEPHEN, 2007).

B).Fructane :

Les fructanes sont des glucides qui se composent principalement ou exclusivement de fructose. Ils contiennent une unité de glucose ou pas. Ils sont classés en fonction du type de liens fructose-fructosyl [β (2 \rightarrow 1) ou β (2 \rightarrow 6)] et sur leur molécule centrale. Ces molécules de base sont synthétisées par l'addition de fructose au sucrose (VERSPREET et al., 2015)

C).Gomme de la caroube :

La gomme de caroube est un galactomannane hétéropolysaccharidique extrait en écrasant l'endosperme de graines de la gousse de fruit de l'arbre de caroube *Ceratonia siliqua* L. (légumineuses). La caroube est cultivée dans les régions méditerranéennes. La gomme de caroube est un polysaccharide linéaire comprenant le β -(1→4)-mannane comme chaîne principale associée avec des résidus D-galactopyranosyle unique (comme chaîne latérale) par l'intermédiaire des liens α (1→6) (MIRHOSSEINI et AMID, 2012).

1.2.3.3. Exsudats et mucilages :

A).Exsudats

Les exsudats provenant des écorces, forment un groupe reconnaissable appelé gommés (BOUAL, 2009). Les gommés sont considérés comme des produits pathologiques formés suite à une blessure à la plante ou en raison de conditions défavorables, comme la sécheresse, par une ventilation des parois cellulaires (formation extracellulaire) (JANI et al., 2009).

B).Mucilages:

Les mucilages sont généralement des produits normaux du métabolisme, formés à l'intérieur de la cellule (formation intracellulaire) et / ou sont produits sans dommage pour la plante (JANI et al., 2009). Bien que le rôle biologique des mucilages dans les semences de plantes est encore incertain, il est pensé que c'est pour aider à la dispersion et/ou de la protection de la plantule émergents au cours de l'imbibition et de la germination.

1.3. Applications industrielles des polysaccharides

A l'heure actuelle polysaccharides amphiphiles trouvent des nombreuses applications dans l'industrie alimentaire, cosmétiques, mais aussi dans Les peintures, le papier,le textile, le forage pétrolier, grâce a leurs propriétés gélifiantes, épaississantes, hydratantes, et émulsifiantes... en particulier, les propriétés émulsifiantes des polysaccharides amphiphiles sont intéressantes pour améliorer la stabilité des émulsions directes (huile dans l'eau) ou L'inverse (eau dans l'huile). Les applications de ces émulsions se situent dans des domaines comme la médecine (vaccins), la pharmacie (crème, pommade, dérive vitamines ou hormonaux), les cosmétiques (shampooing lotion), l'agroalimentaire (crème glacée) et l'agrochimie (herbicide, insecticides). La synthèse des biomatériaux (élaboration de nanoparticules amphiphiles a creur hydrophobe) [2]

1.3.1. Applications industrielles agro-alimentaire de carraghenane

Les carraghenanes sont extraits de certaines algues rouges et utilisés comme gélifiant dans

l'industrie agroalimentaire. Cette activité permet d'aborder les aspects de l'extraction industrielle, des différences de solubilité de la molécule selon le milieu et des propriétés gélifiantes du produit obtenu. On peut ainsi fabriquer des « yaourts » [2].

1.3.2 Applications médicales et pharmaceutiques

Les polysaccharides sont les principales substances nutritives de la plupart des organismes, Ils fournissent l'énergie et Les carbones nécessaires pour la biosynthèse de protéines, d'acides nucléiques, de lipides et d'autres glucides [2].

Les herbes officinales, contenant des polysaccharides sont largement utilisées pour le traitement des maladies dans la médecine traditionnelle et moderne.

Les polysaccharides issus des plantes médicinales africaines ont des activités immunostimulantes et peuvent permettre de stimuler le système immunitaire dans le cas d'une fragilité de ce système par certaines maladies [2].

Les polysaccharides ont reçu, en raison de leurs propriétés immunomodulatrices, une attention particulière de la part des chercheurs oeuvrant dans le domaine biomédical. Plusieurs polysaccharides fongiques ont en effet la particularité de stimuler les défenses de l'hôte en favorisant la maturation, la différenciation et la prolifération des cellules immunitaires, ce qui leur confère plusieurs propriétés thérapeutiques notamment des propriétés anti cancérogènes, antibactériennes et antivirales [2].

Les poly-et-oligosaccharides représentent de véritables auxiliaires indispensables au bon fonctionnement de la vie quotidienne. Un intérêt grandissant concerne leurs applications comme activateurs biologiques. Les oligosaccharides sont de véritables modulateurs biologiques qui participent à de nombreux phénomènes de signalisation dans l'organisme. Ainsi, Les oligosaccharides provenant de la dégradation des polysaccharides des plantes (xyloglucane et pectine) ou de champignons (-glucane et chitine) sont largement décrits comme des régulateurs biologiques actifs, sur des mécanismes tels que la croissance, le développement cellulaire, la symbiose et les réactions de défense [2].

1.4 Propriétés des polysaccharides

Les polysaccharides appartiennent à une classe spéciale de biopolymères présentant des caractéristiques particulières telles que la biocompatibilité, la bio adhésivité, la non-toxicité (SANJA et al., 2018), le faible cout, le disponibilité, la renouvelabilité (XIE et al., 2015; TIZZOTTI et al.,

2010) et la biodégradabilité dans l'hôte en interagissant directement ou indirectement avec les composants du système immunitaire, déclenchant divers événements cellulaires, moléculaires, et menant à l'activation du système immunitaire (YOUNG-RAN et al., 2018). À cet égard, le poids moléculaire (MW) joue un rôle important dans la structure et la fonction des polysaccharides (NEREAMUÑOZ et al., 2018).

En pharmacologie, des attentions croissantes sont attirés aux polysaccharides dues à la diversité de leurs activités biologique et physiologique, telles que les effets antitumoraux, antidiabétique, anticoagulation et l'amélioration de l'immunité humaine. La plupart des polysaccharides sont utilisés pour produire des aliments de santé ou des médicaments (LIANGLIANG et al., 2017; LEE et al., 2013).

CHAPITRE 2

MEDICAMENTS ET SUSPENSIONS A LIBERATION PROLONGEE

Les médicaments se présentent sous diverses formes pharmaceutiques, dont les systèmes dispersés comme les suspensions. Ces dernières sont courantes mais complexes à formuler en raison de leur instabilité.

Il est aussi essentiel de cumuler un ensemble de connaissance sur les propriétés des systèmes dispersés et des suspensions, des méthodes de formulation des suspensions avec des systèmes matriciels, et des différentes formes de libération du principe actif (PA).

2.1. Définition du médicament

On entend par médicament toute substance ou composition présentée comme possédant des propriétés curatives ou préventives à l'égard des maladies humaines ou animales, ainsi que tout produit pouvant être administré à l'homme ou à l'animal, en vue d'établir un diagnostic médical ou de restaurer, corriger ou modifier leurs fonctions organiques [3].

Un médicament agit par l'intermédiaire d'un ou plusieurs constituants appelés principes actifs (substances réellement actives), qui sont associées à des excipients (substances non actives qui permettent la préparation et l'administration du médicament).

2.2 .Origine des médicaments

L'origine des médicaments peut être:

- Végétal : extraction des huiles à partir des plantes.
- Animal : extraction des hormones polypeptidique à partir du sang humain (insuline).
- Synthétique: par synthèse directe ou par hémi-synthèse (certaines pénicillines).
- Biologique : domaine du génie génétique [4].

2.3. Composition d'un médicament

Un médicament est composé de deux principaux éléments dont la présence de chacun est indispensable.

2.3.1. Le Principe actif

Le Principe actif (PA) est un composé ou plusieurs composés qui sont le support de l'action pharmacologique (effet thérapeutique). Le Principe actif peut être issu de deux

origines soit naturelle (végétale, animale, microbiologique) soit synthétique (synthétique à partir des réactifs de base).

2.3.2 L'excipients

Appelé aussi adjuvant ou véhicule, bien que souvent défini comme inerte, est une substance sans intérêt thérapeutique, mais incorporées pour faciliter l'administration, la conservation ou l'absorption par l'organisme, améliorer l'efficacité et le goût, l'odeur du médicament [5].

2.3.2.1 Origine des excipients

Les excipients proviennent d'origines variées tel que :

- Excipients d'origine minérale ;
- Excipients minéraux liquides et semi solides ;
- Excipients minéraux solides ;
- Excipients d'origine organique.

2.3.2.2 Principaux rôles des excipients

Les principaux rôles des excipients sont les suivants:

- La réalisation technique de la forme galénique en fonction de la voie d'administration. (Liants, diluants...);
- Responsable de la stabilisation de principe actif (conservateurs, antioxydants...);
- De solubiliser le principe actif s'il est hydrophobe (huiles, émulsions...);
- D'assurer une dissolution dans un milieu particulier, verre, bouche, estomac ou intestin ce qui conditionne notablement la biodisponibilité du principe actif (délimitant...);
- D'assurer pour les formes à voie orale, un goût et un aspect si possible agréable (édulcorant, colorants... etc.) ;
- Indirecte: quand le médicament doit traverser une barrière avant de passer dans la circulation générale (voie orale, application sur la peau) [5].

2.4. INTERACTION PRINCIPES ACTIFS-EXCIPIENTS

Les excipients sont, par définition, associés d'une manière générale au médicament et peuvent influencer très largement son mode d'action. Les excipients contiennent souvent

des groupes fonctionnels réactifs qui peuvent donner naissance à des transformations physiques et chimiques. Le plus souvent, les interactions ont lieu entre un excipient et un principe actif qu'entre un excipient et autre excipient et ces interactions peuvent d'être de deux types [6] :

- Interaction de type physique ;
- Interaction de type chimique qui peut mener à la dégradation du médicament et/ou à la formation de ce qu'on appelle « les impuretés de dégradation ».

2.5. CLASSEMENT DES MEDICAMENTS PAR VOIE D'ADMINISTRATION

Il existe plusieurs voies d'administration des médicaments qui, toutes ont des avantages et des inconvénients. Lorsqu'on recherche un effet général, le médicament est administré par voie buccale ou parentérale. Si l'on veut obtenir un effet local, on utilise des préparations spéciales comme les collyres, les pommades,... [6].

Tableau 2.1: Voies et formes d'administration des médicaments [6]

Voie d'administration	Forme des médicaments	Avantages	Inconvénient
Voie orale	<u>Solides :</u> - comprimés, granulés - gélules, capsules - poudre orales <u>Liquides :</u> - sirops - ampoules - suspensions et solutions buvables	-L'administration de médicament est aisée. -Elle est bien acceptée par le patient.	-L'injection est parfois douloureuse. -Elle peut entraîner un risque d'infection.
Voie cutanée	- pommades, pâtes - crèmes, gels	Facilité d'utilisation -Action locale ; PA au site d'action	-Pas adaptée à tous les PA. -Fonction de l'état de la peau.

Voie parentérale (IV, IM, SC)	- les implants (solide) - préparations injectables liquides (solutions, émulsions, suspensions)	-Effet rapide, surtout après administration intraveineuse. -Pas de destruction par enzymes du tube digestif. Voie utile pour un malade inconscient ou incapable d'avaler.	-L'injection est parfois douloureuse. -Elle peut entraîner un risque d'infection.
--	--	---	--

2.6 .DIFFERENTES FORMES GALENIQUES DES MEDICAMENTS

La galénique, qui est l'art de « mettre en forme » la substance active du médicament, permet de proposer aux malades des médicaments adaptés à leurs maladies, leurs âges, leurs besoins et leurs goûts. Les industriels cherchent à trouver des formes différentes (comprimés, collyres, gels,..) permettant de garantir le confort du patient mais aussi la qualité et l'efficacité de son traitement. Les médicaments sont présentés sous diverses formes spécialement conçues pour la voie d'administration à laquelle ils sont destinés et qui peuvent être sous la forme solide, liquide, semi solide ou pâteuse et gazeuse [6].

Tableau 2.2 Les différentes formes galéniques [6]

FORMES GALENIQUES	ASPECT PHYSIQUE
Aérosols	Fines particules solides ou liquides
Capsule ou gélule	Médicament solide dont l'enveloppe renferme la substance médicamenteuse sous forme de granules ou de liquide ou de gel.
Collyre ou gouttes ophtalmiques	Solution ou suspension médicamenteuse

Comprimé	Forme de médicament solide
Crème	Préparation de consistance molle, peu épaisse et non grasseuse
Emulsion	Préparation liquide résultant de la dispersion d'une substance médicamenteuse dans un mélange non miscible d'eau et d'huile
Granulé	Médicament solide sous forme de grains
Ovule	Médicament solide sous forme ovoïde
Pommade	Préparation médicamenteuse non grasseuse de consistance semi-solide
Solution	Forme liquide contenant un ou plusieurs PA dissous
Suspension	Préparation qui résulte de la dispersion dans un liquide d'un ou de plusieurs PA en fines particules insolubles, au repos les particules déposent dans la partie inférieure du contenant.

2.7. Les médicaments en pédiatrie

Selon l'EMA, la population pédiatrique regroupe les individus de leur naissance jusqu'à leurs 18 ans [European Medicine Agency, 2013]. Cette période étant caractérisée par une croissance et un développement rapide, ces individus présentent une très grande hétérogénéité.

Le conseil international d'harmonisation des exigences techniques pour l'enregistrement des médicaments à usage humain (ICH) dans ses recommandations pour la conduite de recherche clinique sur des produits médicaux dans la population pédiatrique [International Council for Harmonisation, 2001] segmente cette dernière en 5 classes selon le développement biologique des enfants : prématurés, nouveau-nés (0 à 27 jours), nourrissons (28 jours à 23 mois), enfants (2 à 11 ans), adolescents (12 à 16-18 ans en fonction des régions). L'EMA se base sur cette segmentation pour définir 6 souspopulations pédiatriques en fonction de la capacité des enfants à accepter et à utiliser les différentes formes pharmaceutiques [European Medicine Agency, 2006]. Dans cette classification les enfants (2 à 11 ans) sont subdivisés en deux classes : les enfants à l'école maternelle (2 à 5 ans) et les enfants à l'école élémentaire (6 à 11 ans). Les individus de cette population diffèrent des adultes notamment au niveau métabolique, physique et

psychologique. Du fait de ces différences, il est nécessaire d'adapter les médicaments aux individus de la population pédiatrique tant au niveau pharmacologique qu'au niveau de la formulation [5].

2.8 .LES SUSPENSIONS

2.8.1. DÉFINITION :

Une suspension est un système formé d'un liquide dans lequel sont immergés de petites particules solides insolubles, où le liquide constitue la phase continue et les espèces solides, la phase dispersée [7].

- Une phase liquide, continue, dispersante ;
- Une phase solide, discontinue, dispersée.

Les suspensions sont utilisées pour la voie orale, soit parce que le principe actif ne peut être dissout dans l'eau, soit parce que sa forme insoluble est préférée, du fait que sa saveur est très désagréable lorsqu'il est solubilisé [8].

2.8.2. CLASSIFICATION DES SUSPENSIONS

Une classification générale des suspensions selon leurs propriétés est très difficile, car ces dernières peuvent changer sur une large gamme. Le degré de dispersion de la phase solide, l'interaction entre la phase dispersée et le milieu de dispersion, et l'interaction entre les particules sont les critères principaux pour la classification des suspensions [9].

A. SELON LEUR MODE D'ADMINISTRATION :

- Suspensions orales;
- Suspensions parentérales;
- Les lotions [8].

B. SELON LA TAILLE DES PARTICULES DE LA PHASE DISPERSÉE.

On distingue deux grandes catégories de suspensions selon les dimensions des particules.

- **Suspensions colloïdales :**

Ce sont des suspensions translucides avec des tailles de particules inférieures à $1\mu\text{m}$. Dans ces dispersions très fines, le mouvement Brownien dû à l'agitation thermique a un effet plus grand que la sédimentation sous l'effet de la gravité, donc ces dispersions ne se séparent pas spontanément. Pour les séparer, il faut

employer des moyens physico-chimiques, qui font agréger les particules, ou bien appliquer une accélération centrifuge très forte [10].

- **Suspensions brutes :**

Ce sont des suspensions laiteuses avec des tailles de particules supérieures à $1\mu\text{m}$. Les particules de grandes tailles, dispersées dans un liquide sédimentent sous l'effet de la gravité. Si l'on veut conserver l'homogénéité de la dispersion, il faut les suspendre, soit par agitation mécanique ou par blocage des mouvements dans le liquide (utilisation d'un gélifiant) [10].

C. SELON LA CONCENTRATION EN ESPECES SOLIDES :

- Les suspensions diluées et semi-diluées ; une suspension diluée se caractérise par une très faible fraction volumique en espèces solide. (Solide de 2 à 10 % m/v) [7];
- Les suspensions concentrées ; la fraction volumique en espèces solide est environ de 50 % m/v [7].

D. PAR LA NATURE ELECTROSTATIQUE DES PARTICULES :

Ces systèmes sont classés en tant que systèmes réversibles ou irréversibles [10].

- **Suspension floclé**

Lorsque le précipité occupe une place importante dans le flacon, avec un surnageant limpide, la suspension est dite floclé, elle est utilisable car une légère agitation permet d'obtenir une suspension homogène.

- **Suspension dèfloclée**

Lorsque le précipité a un aspect compact au fond du flacon, avec un surnageant trouble, la suspension est dite **dèfloclée**, elle est à rejeter car la remise en suspension ne sera que partielle si on agite. Une croûte restera collée au fond du flacon (phénomène de *caking*), qui ne se remettra jamais en suspension, ce qui implique qu'une partie de la dose du médicament est perdue.

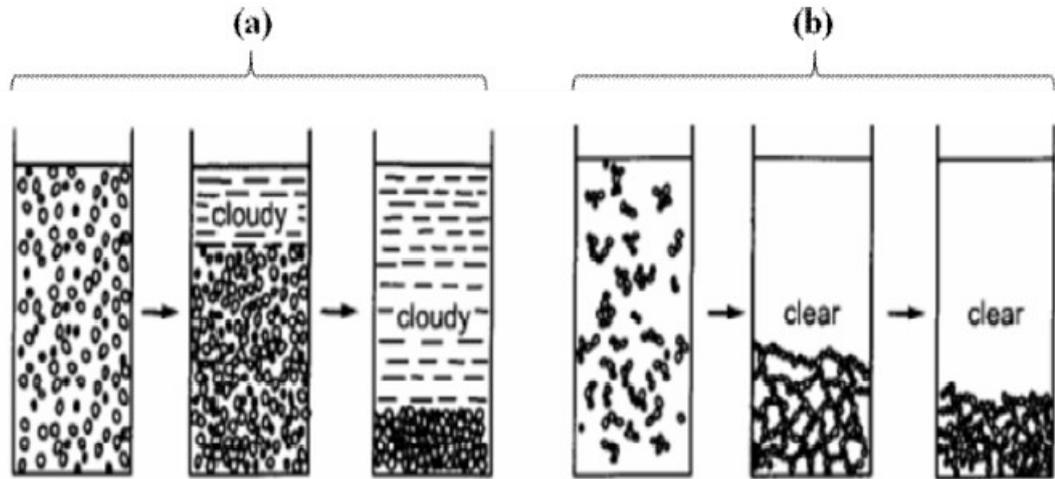


Figure 2.1: Représentation de la sédimentation : (a) dispersion défloculée, (b) dispersion floculée

2.8.3. Les caractéristiques désirées dans les suspensions pharmaceutiques

1. 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.
2. Une suspension pharmaceutique devrait avoir des caractères organoleptiques agréables (odeur, couleur et le goût).
3. Elle devrait être physiquement, chimiquement et microbiologiquement stable [11].

2.8.4 .APPLICATIONS

- La suspension est généralement applicable lorsque le principe actif est insoluble ou peu soluble.
- Pour empêcher la dégradation de principe actif ou pour améliorer sa stabilité.
- Pour masquer le goût amer du principe actif.
- La suspension peut être formulée pour une application parentérale, afin de contrôler le taux d'absorption de principe actif.
- Des vaccins, en tant qu'agent d'immunisation sont souvent formulés sous forme de suspension (exemple : vaccin de choléra) [11].

2.8.5. Méthodes de formulation des suspensions

La grosse difficulté réside dans la possibilité de formation d'un sédiment défloculé. Le mélange des composants peut se faire soit, simplement dans un mortier pour des petites

quantités, soit dans des broyeurs (broyeurs à boulets, broyeurs à jets) La formulation fait appel à deux méthodes essentiellement :

2. 8.5.1. Méthode de MARTIN

Cette méthode fait appel à une floculation contrôlée des particules de la phase dispersée. Elle consiste à ajouter à la suspension un agent flocculant de charge opposée à celle des particules dispersées. L'addition de cet agent entraîne une diminution des forces de répulsion et les particules peuvent contracter certaines liaisons permettant d'aboutir à un sédiment floculé, plus facile à redisperser qu'un sédiment défloculé [12]

2.8.5.2. Méthode de SAMYN

Cette approche est essentiellement basée sur la loi de STOCKES et la considération rhéologie. Pour cela, la meilleure façon de préparer une suspension qui ne se dépose pas est d'utiliser des particules de petite taille pour réduire les différences de densité entre la particule et la dispersion, et en ajoutant pour augmenter la viscosité du milieu additifs plastiques ou pseudo-plastiques supplémentaires à des concentrations appropriées [12].

2.8.6 .Classification des suspensions

Les suspensions peuvent être classées selon plusieurs critères, comme présenté dans le tableau 2.5.[12] .

Tableau 2.3: Classification des différents types de suspensions.

Critères de classification	Types de suspensions
Voies d'administrations	- Suspensions orales - Suspensions parentérales - Les lotions percutanées
proportion de particules solides	- Suspensions diluées (solide de 2 à 10% m/v) - Suspensions concentrées (solide 50% m/v)
Nature électrocinétique des particules solides	- Suspensions floculées - Suspensions défloculées
Taille des particules solides	- Suspensions colloïdales (< 1 micron) - Suspensions brutes (> 1 micron) - Suspensions de Nano (10 nm)

2.9 .Les différentes formes de délivrance des médicaments

La phase d'absorption des PA est étroitement liée à la phase de libération de leurs formulations galéniques et de leur dissolution dans le milieu biologique correspondant au site d'administration. Par conséquent, la phase de libération et la phase de dissolution sont les facteurs qui limitent la phase d'absorption. Ces facteurs limitant sont les outils de la conception des formes à libération modifiée, la vitesse de libération des PA à partir les formes galéniques peut être accélérés, retardés et ciblés par rapport à la libération immédiate.

La Pharmacopée Européenne définit les comprimés à libération modifiée comme suit : «comprimés, enrobés ou non, qui sont préparés avec des excipients spéciaux, ou par des procédés particuliers, ou les deux, visant à modifier la vitesse, le lieu où le moment de la libération de la ou des substances actives. Les comprimés à libération modifiée comprennent les comprimés à libération prolongée, à libération retardée et à libération séquentielle » [13].

Les formes à libération modifiée sont celles dont la vitesse de libération est modifiée par rapport à la vitesse de libération immédiate ou conventionnelle.

2.10. Les médicaments à libération prolongée ou contrôlée

La libération prolongée d'un principe actif est celle pour laquelle la dose unitaire totale est retenue au sein d'un système contrôlant la vitesse de libération. Le PA peut être inclus dans un excipient insoluble dans les liquides de l'organisme qui forme ainsi une matrice à partir de laquelle le PA sera libéré lentement. La libération du PA de la forme galénique peut être simplement plus lente que la libération immédiate ou elle peut être contrôlée, programmée, ou soutenue. Le profil de libération présente la forme d'une courbe croissante avec une vitesse diminuant au cours de la libération avec un maximum de PA libéré égal à celui obtenu au cours d'une libération immédiate.

La libération prolongée est basée sur deux principes :

- La vitesse de la libération du principe actif à partir de la forme galénique est plus lente que dans le cas de libération conventionnelle. Cette étape est préalable aux

étapes de dissolution et d'absorption. Elle correspond donc au facteur limitant qui contrôle la dissolution et l'absorption;

- La durée de cette libération est étalée dans le temps;

La libération contrôlée appelée aussi programmée ou soutenue est une libération prolongée et constante dans le temps ; elle présente un profil qui correspond à une cinétique dite d'ordre zéro, indépendante du temps. En pratique les frontières ne sont pas bien définies entre libération prolongée, libération immédiate et libération contrôlée (Voir Figure 2.2)[14, 15].

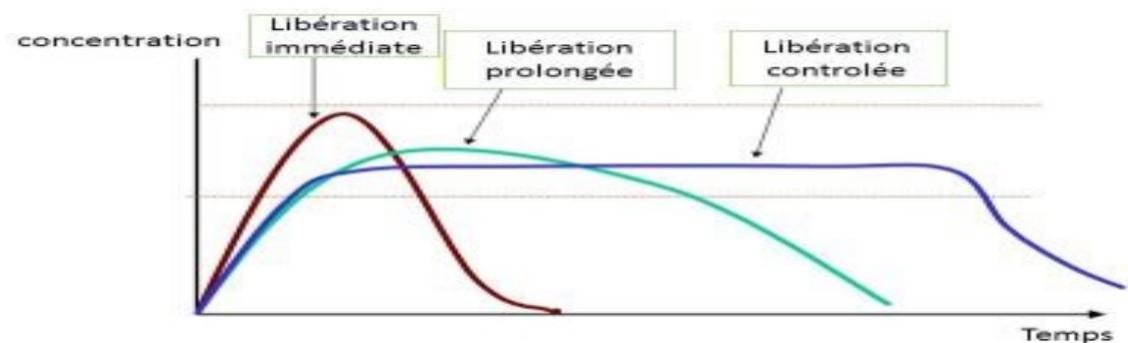


Figure 2.2: Représentation des différents profils de libération : immédiate, prolongée et contrôlée d'un principe actif.

2.11. Formulation des suspensions à libération prolongée par gélification in situ

Le temps de transit gastro-intestinal (GI) réduit généralement l'absorption totale en principe. Les principes actifs se prennent par voie orale ou pour limiter la durée d'absorption. Si mis à jour, plusieurs doses de traitement sont nécessaires tout au long de la journée [16]. Par conséquent, pour éviter de telles mises à jour fréquentes, des pauses de libération prolongées ont été développées pour fournir la dose thérapeutique nécessaire sans avoir besoin d'une deuxième dose.

2.11.1. Principe de gélification :

Le principe de la gélification in situ est basé sur la source présente dans le système. Calcium, chlorure de calcium ou carbonate de calcium. Ces substances restent insolubles en suspension, en choisissant le pH approprié. Médicaments, une fois administrés par voie intraveineuse orale, dans le milieu gastrique de l'estomac avec un pH acide.

Dans ce milieu acide, la source de calcium est dissoute et donc la libération du calcium, ce dernier synthétiser le polysaccharide, tels que l'alginate de sodium, en le

convertissant en alginate de Calcium. En conséquence, un réseau tridimensionnel gélifié est formé qui capturera Pennsylvania. La diffusion de cet actif sera systématiquement contrôlée par la force du gel, D'où le rapport alginate/calcium. Divers polymères ont été utilisés comme supports ou matrices pour gélifier in situ L'environnement acide de l'estomac. Les exemples incluent le -carraghénane et la gélatine qui ont été utilisées pour la gélification in situ du paracétamol [17]. la biodisponibilité du PA été prouvée chez le lapin pour 90 %. L'alginate de sodium a également fait l'objet de plusieurs études sur la gélification du tréhalose. Suspensions, notamment dans le cas de l'ibuprofène [18].

2.11.2 .Avantages/désavantages des formes à libération prolongée

En contrôlant la vitesse de libération du PA à partir de la forme pharmaceutique, les formes à libération prolongée offrent plusieurs avantages par rapport aux formes à libération immédiate [23] :

- Diminution de la fréquence d'administration. Elle permet d'augmenter la complaisance du patient en facilitant la posologie, ex : suppression d'éventuelle prise nocturne,
- Réduction des fluctuations des taux plasmatiques en principe actif,
- Effet thérapeutique plus uniforme. Un apport continu et homogène en principe actif réduit considérablement les éventuels effets oscillatoires caractérisant les profils de concentration plasmatique obtenus après administrations répétées d'une forme à libération immédiate,
- Diminution de l'incidence et/ou de l'intensité des effets secondaires ; L'utilisation des formes à actions prolongée comporte certains inconvénients tels que la difficulté d'interrompre instantanément le traitement en cas d'intolérance ou d'intoxication, le risque de surdosage dû à un mauvais usage ou à un défaut de fabrication, les couts élevées de fabrication, et la possibilité réduite d'un ajustement des doses. De plus, pour l'administration par voie orale de PA, la variation du temps de résidence gastro-intestinale de la forme pharmaceutique pourrait raccourcir la période effective de libération de PA [22].

Il est important de savoir que la durée d'action d'un principe actif dépend essentiellement d'un certain nombre de paramètres pharmacocinétiques et pharmacologiques qui lui sont

propres [23]. Elle dépend de la fréquence d'administration, et la demi-vie du PA [21]. C'est pourquoi toutes les molécules ne sont pas destinées à être incorporée, dans une forme à libération prolongée [24] .

1. Les molécules caractérisées par un temps de demi-vie plasmatique supérieure à 8h n'ont également aucune raison d'être incorporée dans une forme à libération prolongée car elles sont suffisamment maintenues dans l'organisme pour fournir naturellement une action prolongée.
2. Les PA faiblement solubles dans l'eau ; une faible solubilité freine le processus de dissolution, et par conséquent, l'absorption du PA.
3. Les PA dont la stabilité est fortement dépendante du pH, des réactions enzymatiques et de la flore microbienne.
4. Lorsqu'il n'existe pas de relation entre la concentration plasmatique en PA et son effet thérapeutique.

2.12 .MATRICE HYDROPHILE À BASE DE POLYSACCHARIDE

Les caractéristiques essentielles des polymères hydrophiles dans les systèmes à libération contrôlée pour la voie orale ont été décrites il y a 40 ans déjà. Toutefois, les polymères hydrophiles polysaccharidiques demeurent très populaires dans la formulation de formes pharmaceutiques pour la libération prolongée de médicaments. Plusieurs types de polymères polysaccharidiques sont utilisables dans les systèmes à libération contrôlée. Parmi cette large gamme de polymères naturels ou semi-synthétiques, on trouve [19] :

2.12.1. L'ALGINATE DE SODIUM

L'alginate de sodium est un polysaccharide naturel extrait à partir d'algues brunes (phaeophyceae), composée de chaînes linéaires de l'acide β -D mannuronique, et l'acide α -L guluronique. Ces acides sont présents dans le polymère sous forme de blocs homogènes poly-M ou poly-G (figure 2.3) [20].

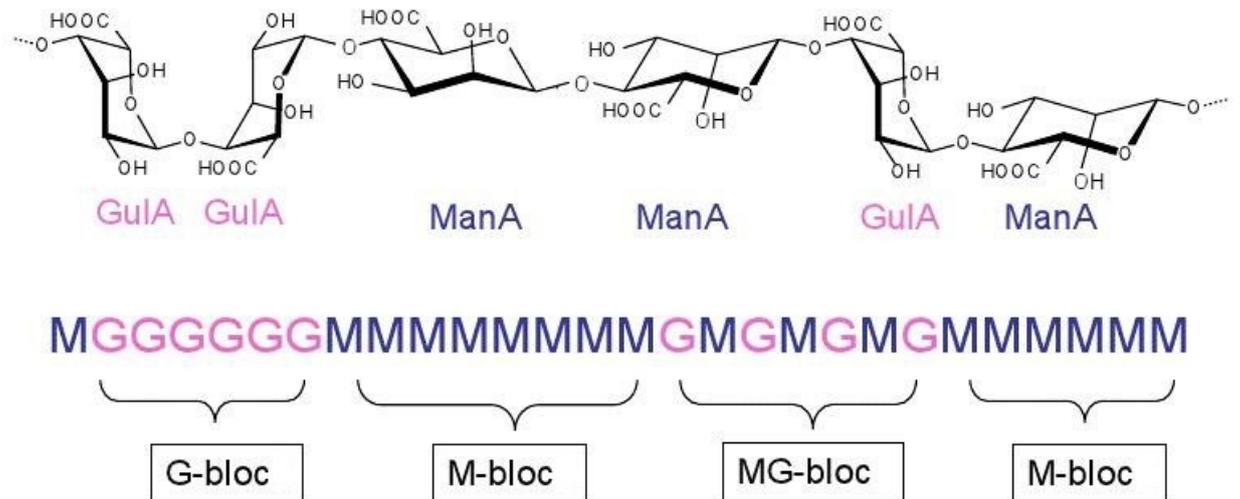


Figure 2.3. Polymère d'alginate constitué des monomères M et G liés en 1-4. L'alternance des monomères forme différents types de blocs : MM, MG, GG.

Les alginates de sodium se dissolvent dans l'eau en formant des solutions colloïdales visqueuses à comportement pseudo élastique et ce pour de faibles concentrations. L'addition progressive de cations divalents (Ca^{2+} par exemple) provoque la formation d'un gel élastique, non thermoréversible : les segments guluroniques à conformation plissé retiennent les ions calcium par coordination, en coopérant avec une chaîne parallèle. Les ions calcium s'associent préférentiellement aux fragments poly-guluronate plutôt qu'aux fragments poly-mannuronte (figure 2.4).

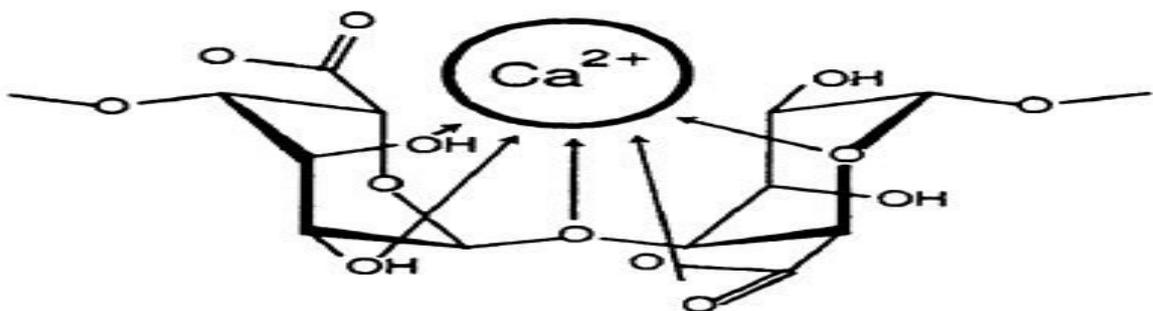


Figure 2.4 Liaisons covalentes des ions calcium avec les résidus poly-G des polymères d'alginate.

Dans le cas de la gélification avec les ions calcium, différents états physiques sont observés selon la concentration de cet élément. À très faibles concentrations, il y'a formation d'agrégats (micro gel). Puis à partir d'une certaine concentration, les macromolécules se réarrangent pour former un réseau tridimensionnel (gel continu).

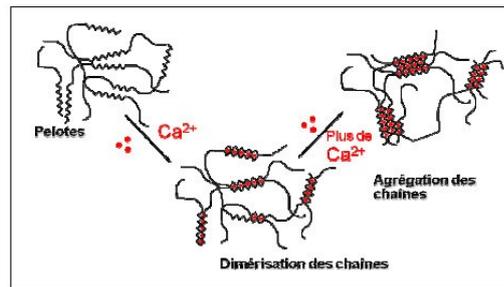


Figure 2.5 : Effet de l'ajout de Calcium dans une solution d'alginate : en haut à gauche.

Les polymères polyM et polyG ne sont pas reliés. Avec l'ajout d'une concentration faible en calcium, on observe un assemblage des chaînes. En haut à droite cette figure montre que plus on ajoute de calcium, plus le réseau tridimensionnel est lié et donc rigide

2.12.2 .Propriétés physico-chimique d'alginate de sodium

• Solubilité :

Il existe trois paramètres déterminants limitant la solubilité de l'alginate dans l'eau. Premièrement, Le pH de la solution joue un rôle dans la solubilisation des alginates. Si le pH de la solution contenant l'alginate est inférieure au pKa de l'acide mannuronique (pKa=3,38) ou de l'acide guluronique (pKa= 3,65), alors il peut y avoir séparation de phases voire formation d'un hydrogel. La sensibilité des alginates vis-à-vis du pH de la solution dépend non seulement de la masse molaire mais aussi de la composition chimique et de la séquence des blocs. Les alginates contenant plus de sections alternées (blocs MG) précipiteront à des valeurs de pH plus faibles que les alginates contenant plus de blocs homogènes (poly-M et poly-G). Deuxièmement, la force ionique du solvant joue un rôle important sur la solubilité de l'alginate en limitant son hydratation en milieu aqueux. Et pour finir, le taux de cations gélifiants présents dans le solvant influence bien évidemment la solubilité de l'alginate. [26]

• Gélification :

Les propriétés physiques de l'alginate sont décrites pour la première fois dans les années 1970. La principale caractéristique de l'alginate est sa capacité à gélifier en

présence de cations multivalents. Cette transition sol/gel n'est pas influencée par la température.

Les sels d'alginate sont solubles dans l'eau et sont capables de gélifier en présence de cations multivalents tels que les ions Ca^{2+} , Sr^{2+} , Ba^{2+} , Fe^{2+} ou encore Al^{3+} grâce à la formation d'une jonction impliquant plusieurs chaînes polysaccharidiques.

Cette interaction est décrite par le modèle « egg-box » dans lequel chaque ion divalent peut interagir avec deux résidus G adjacents ou appartenant à deux chaînes opposées.

- **Comportement rhéologique :**

Les alginate ont en général un comportement quasi-Newtonien, même si des déviations peuvent être observées suivant plusieurs facteurs, notamment le type d'alginate, la concentration de la solution, la composition chimique de l'alginate, sa masse moléculaire moyenneetc. pour des solutions d'alginate de sodium de différentes concentrations. On constate une dépendance linéaire dans tous les cas, traduisant un comportement Newtonien, excepte pour la concentration la plus élevée, pour laquelle on peut observer une légère déviation.

PARTIE 2

PARTIE EXPERIMENTALE

CHAPITRE 3
MATERIELS ET METHODE

3. INTRODUCTION

Ce chapitre est consacré à l'extraction des polysaccharides hydrosolubles à partir de déchets. Une caractérisation qualitative du polymère extrait est effectuée. Nous décrivons dans cette partie le procédé de formulation adopté et les matières premières utilisées ainsi que les différentes méthodes de contrôle réalisés. Enfin, nous décrivons les études préliminaires effectuées et la méthodologie expérimentale employée.

3.1 .MATERIELS

3.1.1. Produits utilisés pour l'obtention de Polysaccharides

Le PE a été extrait à partir de déchets bio c'est une méthode innovante et durable qui valorise des ressources renouvelables. Les polysaccharides, présents en abondance dans les résidus agricoles, les algues et les sous-produits de l'industrie alimentaire, ont des applications variées dans les industries pharmaceutique, alimentaire et cosmétique.



Avant



Après

Figure3.1 : Déchets bio avant et après le broyage

- ◆ Les produits chimiques utilisés lors de l'extraction de PE sont regroupés dans le Tableau 3.1

Tableau 3.1 : Les produits chimiques utilisés lors de l'extraction de PE

Produits	Formule	Densité(g/cm ³)	PM(g/mol)	Pureté(%)
Ethanol	CH ₃ -CH ₂ -OH	0.8051-0.8124	46.07	96
Acétone	C ₃ H ₆ O	0.792	58.08	100

3.1.2. Extraction du Polysaccharide:

Cent cinquante grammes de poudre de déchets bio ont été mise dans 3 L d'eau distillée. Le mélange est homogénéisé sous agitation à 750 rpm pendant 3 heures à température ambiante à l'aide d'un agitateur à pales (Heidolph RZR 2021) puis filtré à travers une passoire à mailles fines pour retirer les débris macroscopiques insolubles. Le filtrat obtenu est centrifugé à 20 000 tr/mn pendant 15 minutes à 20 °C à l'aide d'une centrifugeuse (BECKMAN COULETR, anti-J-E, centrifuge). Après centrifugation, le surnageant est filtré sous vide à l'aide d'un Buchner muni de papier Wattman de porosité 20- 25 µm. Les polysaccharides présents dans le filtrat sont précipités par 3 volumes d'éthanol 96 % sous agitation (350 rpm) pendant 30 minutes et récupérés par filtration sur verre fritté de porosité 2. Ils sont lavés à l'éthanol 96 % (500 mL) puis à l'acétone (150 mL) à l'aide d'une passoire à mailles fines. Les polysaccharides obtenus sont ensuite séchés à 45°C pendant 24 h dans une étuve et broyés en poudre fine [27].

**Figure3.2:** Polysaccharide Obtenu.

✧ Le protocole d'extraction

Un schéma général du procédé d'extraction réalisé est présenté dans la Figure 3.3.

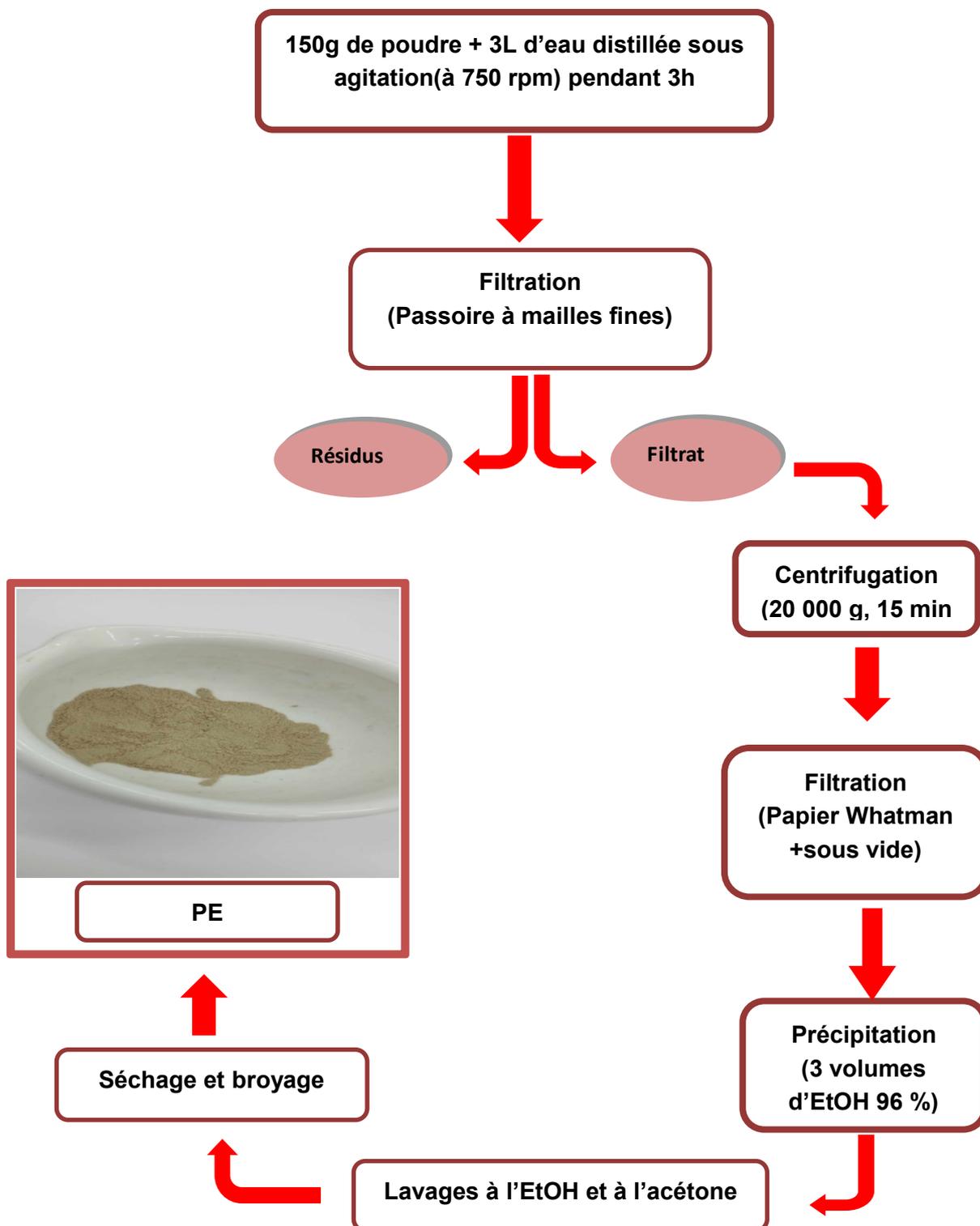


Figure 3.3: Etapes d'extraction des polysaccharides hydrosolubles

3.1.3. Calcul le rendement :

Le rendement est calculé selon la formule suivante :

$$R (\%) = [M \text{ extrait} / M \text{ échantillon}] \times 100\%$$

R : rendement en polysaccharides bruts

M extrait : masse de l'extrait en gramme

M échantillon: masse de l'échantillon en gramme.

3.2 .Caractérisation physico-chimique de Polysaccharide

3.2.1. Test de solubilité :

La solubilité d'une substance dans l'eau représente sa concentration de saturation dans l'eau.

Préparation de la solution :

On pèse environ 0,05 g de produit auquel on ajoute 50ml de l'eau distillée. Séparément, et on laisse sous agitation pendant 24 heures.

3.2.2 .Mesure du pH

Le pH est la mesure de l'acidité ou de la basicité d'une solution. Il est une grandeur sans unité dont l'échelle va de 0 à 14.

-On a utilisé la même solution de Test de solubilité



Figure 3.4: pH mètre (OHAUS) .

3.2.3. Analyse par diffraction des rayons X (D.R.X)

La diffractométrie de rayons X (sur poudre) est une méthode d'analyse physico-chimique qualitative et quantitative. Cette technique permet de déterminer la nature de

chaque phase cristalline au sein d'un échantillon mais aussi de remonter à la structure du système analysé (paramètres de maille, positions atomique, ...) [28].

3.2.4. Tensiométrie

La tension superficielle est une force existant au niveau de la surface entre un liquide et un gaz. Les molécules à la surface préférant être entourées par leurs congénères, le système tend à minimiser la surface de contact entre les deux milieux. Ce phénomène permet d'expliquer par exemple la forme sphérique des bulles de savon, la forme bombée de la surface d'un verre d'eau un peu trop rempli, la forme des gouttes qui tombent du robinet ...

Pour mesurer la tension superficielle, il existe différentes méthodes (De Nouÿ, Wilhelmy ...) dont celle de la goutte montante ou pendante qui permet une mesure précise de la tension superficielle en fonction du temps et qui donne accès à des informations complémentaires sur les tensioactifs [29].



Figure3.6 : Tensiomètre (GIBERTINI).

3.2.5. Caractérisation zétamétrie

Le potentiel zêta est une mesure de la charge de surface totale de toutes les particules et colloïdes présents dans l'eau [30]. Ce potentiel a un maximum à la surface de la particule et diminue en s'éloignant de la surface, cette diminution étant influencée par la nature de la couche diffuse, le nombre et le type d'ions dans la solution [31].

3.2.6 .Test de spectroscopie infrarouge

Les spectres infrarouges à transformée de Fourier (FTIR) des lyophilisats d'extraits bruts de polysaccharides sont réalisés en pastilles de KBr. Une quantité de 0,5-1,0 mg d'échantillon est broyée avec 100 mg de KBr sec et compressée à 8000-9000 psi en pastilles de KBr. Tous les spectres infrarouges ont été enregistrés entre 4000 et 400 cm^{-1} . sur un spectrophotomètre de type Testcan Shimadzu FTIR 8900 séries, possédant une résolution de 2 cm^{-1} .



Figure 3.7: Spectrophotomètre de type Testcan Shimadzu FTm 8900 séries

- Caractérisation du polysaccharide est donnée selon la figure 3.8 suivante :

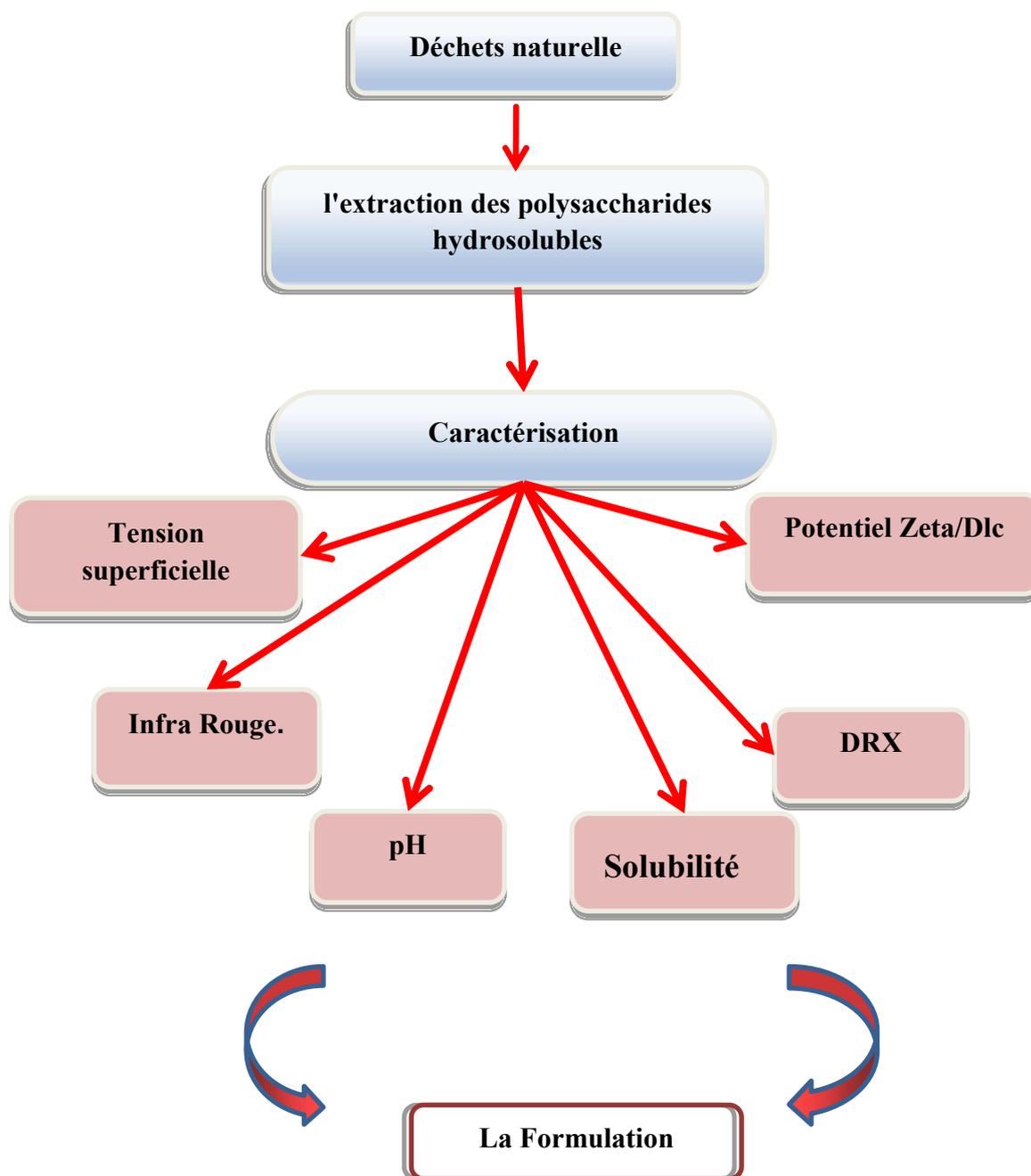


Figure 3.8 : Représentation schématique des étapes expérimentales de notre étude.

3.3 .Préparation de la suspension

Dans cette partie, nous allons abordés les différentes techniques de mise en œuvre pour la formulation des suspensions.

3.3.1. Description de matières premières utilisées :

➤ Les excipients:

L'objectif visé par ce travail expérimental est de formuler une suspension pharmaceutique buvable à base de deux polysaccharides à savoir l'alginate de sodium et polysaccharide extrait. Le principe actif choisi est le Captopril à usage pédiatrique Ce médicament une fois administré par voie orale, se trouve dans le milieu gastrique de l'estomac qui présente un pH acide. En conséquence, suite à la libération du calcium, par dissolution, ce dernier complexe le polysaccharide en le transformant en alginate de calcium. En conséquence, un réseau tridimensionnel gélifié se forme qui va emprisonner le principe actif (PA).

Dans le tableau 3.2 ci-dessous nous allons présenter les matières premières utilisées lors de la formulation des suspensions.

Tableau 3.2: Les matières Premières utilisées

Constituants	Structure chimique	Aspect	Solubilité	Rôle
Alginate de sodium	$\text{NaC}_6\text{H}_7\text{O}_6$	Poudre blanche inodore	Soluble lentement dans l'eau	Agent stabilisant Agent gélifiant
PE	//	Poudre blanche inodore	Soluble lentement dans l'eau	

➤ Principe actif:

Les principales indications recensées dans la littérature sont :

- L'hypertension artérielle : les inhibiteurs de conversion de l'angiotensine sont indiqués pour traiter l'hypertension chronique chez les enfants en raison de leur facilité d'administration et le manque relatif d'effets indésirables graves. Le captopril est généralement administrée 3 fois par jour et parfois deux fois par jour. Il est compensé par

voie rénale et nécessite donc une adaptation de la posologie chez les patients présentant une insuffisance rénale. Les nouveau-nés et les nourrissons répondent de manière plus importante et pour une durée plus longue aux inhibiteurs de l'ECA que les enfants plus âgés.[33] .

- L'insuffisance cardiaque congestive de l'enfant : le captopril a montré son efficacité clinique avec une bonne tolérance. C'est un vasodilatateur mixte artériel et veineux, permettant une augmentation du débit cardiaque et une diminution des pressions de remplissage.

Présentation de la molécule :

-Une monographie du Captopril figure à la Pharmacopée Européenne;

-Nom chimique : Acide (2S)-1-[(2S)-2-méthyl-3-sulfanylpropanoyl]pyrrolidine-2-carboxylique ;

-Dénomination commune internationale : Captopril ;

-Formule brute : C₉H₁₅NO₃S ;

-Formule développée ;

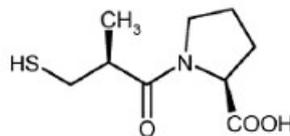


Figure 3.9 : Structure du Captopril.

-Poids moléculaire : 217,3 g/mol.

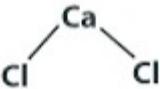
Tableau 3.3: Présentation de Captopril 25mg.

Principe actif	Captopril
Dosage	25mg
Formes galénique	Comprimé
Présentation par boîte	Plaquettes transformée (PVC/PVDC/Aluminium)
Classe pharmacologie Indications	le captopril a un effet bénéfique en cas d'insuffisance cardiaque et après un infarctus.
Indications	Traitement cardiaque
Laboratoire fabricant	Laboratoire SALEM

D'autres matières utilisées:

Les principales matières utilisées durant notre travail sont regroupées dans le (Tableau 3.4).

Tableau 3.4: Les réactifs utilisés sont portés sur le tableau ci-après.

Nom	Nom chimique	formule	Propriétés physico-chimique
HCl	Acide chlorhydrique	$H - Cl$	<p>Masse molaire : 36,461 g/mol</p> <p>Pka : acide fort dans l'eau</p> <p>T°de fusion : -30°C, 37%</p> <p>Solubilité : 700 g.L⁻¹(eau)</p> <p>Masse volumique : 1,19 g.cm³ (solution à 37%)</p>
CaCl ₂	Calcium chlorure dihydrate		<p>Aspect : poudre blanche, inodore</p> <p>masse molaire : 110.98 g mol⁻¹</p> <p>densité : 2,15 g /cm³ (anhydre) 2,24 g /cm³ (monohydraté) 1,85 g /cm³ (dihydraté) 1,83 g /cm³ (tétrahydraté) 1,71 g /cm³ (hexahydraté)</p> <p>point de fusion : 772-775 ° C</p> <p>point d'ébullition : 1935 ° C</p> <p>solubilité : soluble dans les alcools et insoluble dans les liquides.</p>

3.3.2 .Test de gélification in situ

Ce test consiste à simuler le milieu gastrique in vitro afin d'évaluer l'intensité de la gélification in-situ de chaque suspension préparée. Le système est constitué d'un bécher de 250 ml dans lequel on met un volume d'une solution d'acide chlorhydrique HCl 0.1M correspondant à 150 ml. Le bécher en question est thermostaté dans un bain marie à une température de 37°C à l'aide d'une résistance. Une fois la température atteinte, une quantité de 10 ml de chaque suspension est incorporée au centre dans le milieu acide pour provoquer la gélification. Le gel obtenu est identifié par observation visuelle et par analyse rhéologique.

3.3.3 .Planification expérimentale

La démarche adoptée pour cette formulation repose sur la planification des expériences. Cette méthode permet de créer des modèles prévisionnels des réponses étudiées, ainsi que de déterminer les conditions optimales avec un minimum d'essais et un maximum de fiabilité. Une réponse expérimentale, parfois appelée variable dépendante, est une caractéristique mesurable d'un produit ou d'un processus dont la variation est analysée en fonction des modifications des facteurs. La réponse doit être la plus représentative possible du phénomène observé. Le choix des réponses est un problème complexe qui ne relève pas directement de la théorie des plans d'expériences. Ce n'est qu'après une analyse minutieuse des phénomènes, des enjeux, des objectifs et des contraintes que les bonnes réponses peuvent être définies.

La stratégie de planification expérimentale adéquate repose sur la modélisation par surface de réponse (RSM), qui utilise un modèle de réponse de second ordre. Cela permet de prendre en compte toutes les interactions simples entre les facteurs et leurs effets potentiellement non linéaires.

Le plan d'expériences adopté est un composite à faces centrées (CCF), comportant 11 essais, dont trois au centre du domaine de variation. La matrice d'expériences CCF a été générée par le logiciel de planification d'expériences, Modde 6.0 (Umetrics). Les intervalles de variation de différents facteurs exprimés en pourcentage (g/100ml) sont présentés sur le (tableau 3.5).

Tableau 3.5: Facteurs retenus et intervalles de variation.

Facteurs	Intervalle (g/ml)
alginate de Na	Entre 3 et 8 g /100ml
PE	Entre 0,3 et 1g /100ml

A partir de la matrice d'expériences, nous avons réalisé les 11 essais de formulation. La matrice d'expériences générée est résumée dans le (Tableau 3.6).

Tableau 3.6: La matrice.

N° d'essais	Qtte en alginate de Na (g/100 ml)	Qttes en PE (g/100 ml)
1	3	1
2	8	0,65
3	5,5	0,65
4	8	1
5	3	0,65
6	3	0,3
7	5,5	0,65
8	5,5	0,3
9	5,5	1
10	5,5	0,65
11	8	0,3

3.3.4. Procédés de préparation

1. On remplit un bécher avec de l'eau distillée, puis on incorpore de l'alginate de sodium jusqu'à dissolution complète, A ce moment, l'aspect l'alginate de sodium dans la solution passe d'état crémeux à état mielleux.
2. Puis on ajoute progressivement PE pour éviter l'agglutination.
3. A la fin on rajoute 0.025% de Captopril que l'on disperse, sous homogénéisation.

4. Finalement, la quantité de 10 ml est obtenue par ajout la quantité d'eau distille restent. Lorsque l'effet d'un facteur dépend de la valeur prise par un autre facteur, cela se traduit par une interaction entre les deux facteurs.

3.4 Caractérisation de la formulation

Les suspensions finales formulées ont subi différentes sortes de caractérisation.

3.4.1. Mesure de pH

Il est crucial de déterminer la valeur de pH pour la conservation et pour identifier les incompatibilités. Cela peut se faire à l'aide d'indicateurs colorés ou de pH-mètres. Dans notre cas, nous avons utilisé un pH-mètre afin de mesurer le pH des suspensions formulées ainsi que des solutions diluées de HCl.

Le degré d'acidité des suspensions formulées est un paramètre essentiel, étant donné qu'elles sont destinées à une utilisation humaine. Ce paramètre est contrôlé à l'aide d'un pH-mètre de type OHAUS .

3.4.2 Détermination du profile de la dissolution

Le test de dissolution a pour but de déterminer la vitesse de dissolution du principe actif, c'est-à-dire l'action de disperser à l'état moléculaire, le principe actif dans le milieu de dissolution.

Le dissolu test de type ERWEKA contient 08 vases à palettes tournantes réglés à une vitesse de rotation de 50tr/mn. Le milieu de dissolution de 900 ml est un milieu de (HCl, 0,1N, pH1.2) et à une température de $37\pm 0.5C$.



Figure 3.10: Dissolutest à Palettes Tournantes ERWEKA.

- (1) : Palette tournante;
- (2) : Vase de dissolution;
- (3) : Bain remplie d'eau;
- (4) : Panneau de commande du dissolutest;
- (5) : Afficheur.

Le milieu de dissolution est de 900 ml d'HCl 0,1 M à 37°C (+/- 0,5°C). Cette solution stimule l'environnement gastrique. La vitesse de rotation du plateau a été réglée à 50 tr/min, Des prélèvements ont été effectués à des intervalles de 30 minutes pendant la première heure, puis chaque heure pendant les 5 heures suivantes.

3.4.4 Détermination de l'absorbance par spectromètre :

Principe de dosage par UV:

Le principe est de savoir quelle est l'absorbance à chaque valeur de la longueur d'onde. On utilise donc un système de type monochromateur pour fixer la longueur d'onde et un photomultiplicateur vient enregistrer l'absorbance correspondante. Il suffit de faire varier la longueur d'onde sur une plage adéquate pour obtenir un spectre.



Figure 3.11: Spectrophotomètre UV-Visible SHIMADZU.

Choix de la longueur d'onde :

Une solution standard de principe actif a été scannée par spectrophotomètre entre 200 et 400nm afin de déterminer le ou les maximums d'absorption du principe actif.

Paramètres de validation analytique pris en compte :

Linéarité : la linéarité a été obtenue par une gamme de concentration en se référant à la loi de Beer Lambert.

Préparation de la solution standard :

Le principe actif (PA) a été pesé avec précision et dissous dans 100 ml du milieu gastrique pour obtenir une solution mère à une concentration de 100 µg/ml. À partir de cette solution mère, des solutions standard ont été préparées pour obtenir des solutions filles, qui ont ensuite été analysées pour évaluer la linéarité.

La quantité de PA dans chaque échantillon a été déterminée par spectroscopie UV/Vis à une longueur d'onde de 204 nm.

3.4.5. Caractérisation rhéologique

● **Rhéomètre**

L'étude rhéologique des suspensions formulées a été réalisée au niveau du Laboratoire de Recherches d'Analyse fonctionnelle des procédés chimiques. Toutes les analyses rhéologiques ont été effectuées sur un rhéomètre à contrainte et déformation imposées de marque MCR 302 Anton Paar Physica (Anton Paar, GmbH, Germany) muni d'un logiciel de commande et de traitement type Rheoplus US200 .

Le but de la caractérisation rhéologique des suspensions est d'étudier l'influence de variation des concentrations sur la formulation. Les géométries utilisées lors de notre travail sont de type cône-plan 60mm et plan-plan 25mm.

- ✓ Détermination des courbes d'écoulement;
- ✓ Détermination des courbes de la viscoélasticité.

CHAPITRE 4
RESULTATS ET DISCUSSION

4.1.1. Extraction et composition générale des polysaccharides

L'extraction des polysaccharides hydrosolubles à partir de déchet bio a été suivie de leur purification par précipitation à l'éthanol et lavage à l'acétone. Le produit obtenu est qualifié de dépigmenté (Figure 4.1).



Figure 4.1 : Polysaccharide extrait

4.1.2. Détermination de la solubilité :

L'intérêt porté à la solubilité du PE est justifié par la nécessité de dissoudre la substance extraite dans une phase aqueuse afin d'assurer une multitude d'applications.

La solubilité du PE préparée au laboratoire est présentée sur le tableau 4.1

Tableau 4.1: Test de solubilité du PE

Solution	PE
Acide acétique	Soluble
Eau	Soluble mais pas complètement

4.1.3 .Test de pH

Le pH de la solution du PE = 6,21

4.1.4. Le Rendement

Le rendement d'extraction du polysaccharide hydrosoluble à partir de déchet bio est de 7,67%. Il est faible à cause des conditions d'extraction.

4.1.5 .Caractérisation de l'extrait E2 par FTIR

Afin d'avoir une idée sur la structure de polysaccharide extrait de coquille de fruits secs, une spectroscopie Infrarouge à Transformée de Fourier a été réalisée à l'aide d'un spectromètre IRAffinity-1 dans la région de 400 à 4000 cm^{-1} . Les échantillons à analyser ont été préparés à l'aide du KBr en poudre sous forme de pastille.

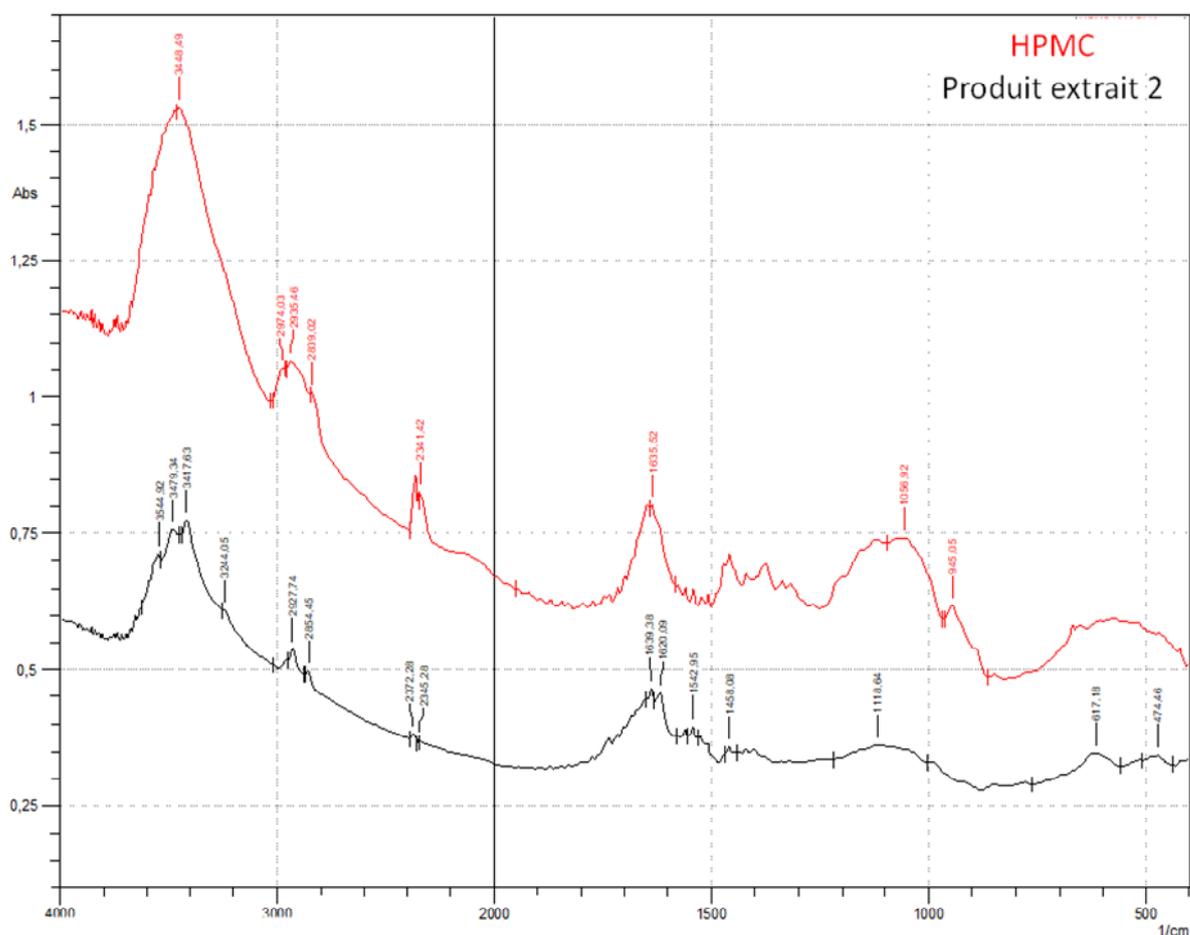


Figure 4.2: Spectroscopie Infrarouge HPMC et PE.

Les groupements fonctionnels qui correspondent aux principaux pics sont regroupés dans le tableau (4.2) .

Tableau 4.2: Les groupements fonctionnels

Numéros	Piques	Types de vibrations
1	3544,92	-NH
2	3479,34	-O-H alcools, phénols, acides
3	3417,63	\equiv C-H alcynes monosubstitués
4	3209,33	-NH ₃ + chlorhydrates d'amine
5	2854,45, 2927,74	CH ₃ élongation asymétrique CH ₃ élongation symétrique
6	2372,28 2345,28	C \equiv N élongation
7	1639,38 1620,09	C=C élongation C=O élongation
8	1589,23	N-H déformation dans le plan
9	1542,95	C-C élongation
10	1458,09	CH ₃ déformation dans le plan symétrique
11	1118,64	-C-O valence éthers, alcools

D'après le Tableau 4.2 on remarque trois régions :

Région i : 4000–2500 cm⁻¹. Généralement, une bande forte et large à 3600–3000 cm⁻¹ peut être trouvée dans le spectre IR du polysaccharide. Cette bande intense correspond à la vibration d'étirement de l'OH abondant dans le polysaccharide. De plus, un groupe bien résolu de bandes modérées situées dans une région de 3000 à 2500 cm⁻¹ peut être affectée aux vibrations d'étirement symétrique et asymétrique de CH et de CH₂ dans les polysaccharides [36]

Région ii : 1800–1500 cm⁻¹. Cette région est la région dite des «doubles liaisons». Les bandes de cette région peuvent être affectées à des vibrations d'étirement des doubles liaisons. Le Doublet COO qui est caractéristique des polysaccharides pectique est situé dans cette région [37].

De plus, une bande d'eau apparaît à environ 1635 cm⁻¹ dans cette région et peut se déplacer en fonction de la force des interactions.

Région III: 1500–1200 cm⁻¹. Cette région est considérée comme une région de «symétrie locale», comprenant principalement des vibrations de déformation des groupes à symétrie locale, tels que CH₂ et les nombreuses déformations C-OH rencontrées en glucides [38].

Cependant, en raison du chevauchement de différentes bandes de différentes vibrations, cette région est relativement encombrée et l'affectation de bandes observées par des corrélations de fréquences de groupe classiques est difficile.

Région iv: 1200–1000 cm⁻¹. En général, la région de fréquences entre 1200 cm⁻¹ et 800 cm⁻¹ peut être appelée région «empreinte digitale» [39], Par rapport aux monosaccharides,

l'apparition de nouvelles bandes dans la région 1175–1140 cm⁻¹ serait le résultat de la formation de liaison glycosidique dans les polysaccharides.

4.1.6 .Résultats de l'analyse par spectroscopie de diffraction des rayons X (DRX) :

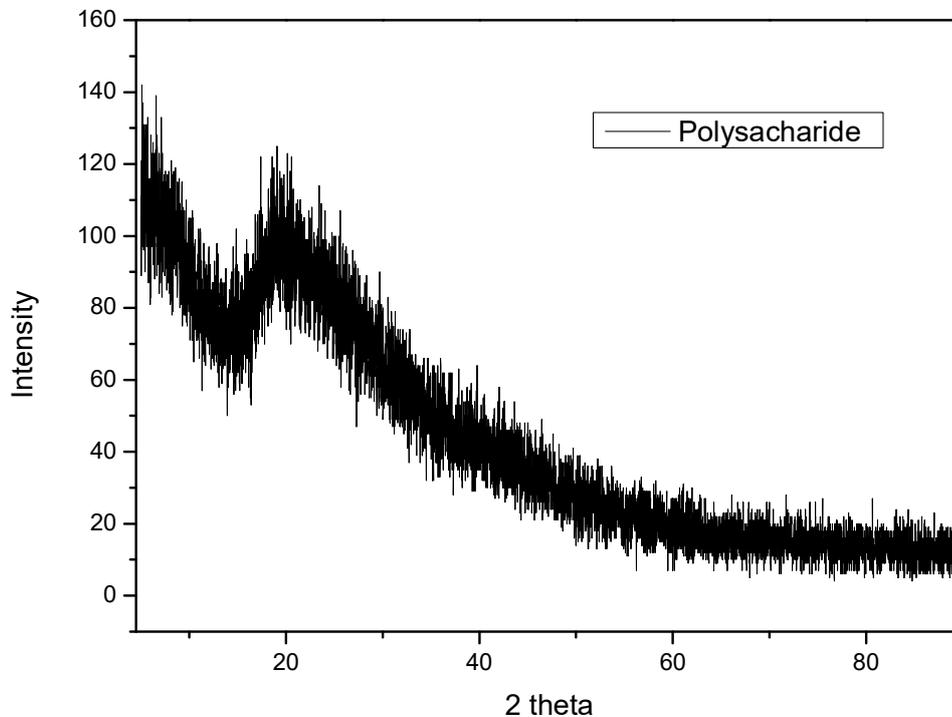


Figure 4.3 : Diffractogramme du polysaccharide extrait

Le polymère extrait montre un pic de réflexion autour de $2\theta = 20^\circ$. En plus il est légèrement déplacé vers les angles les plus élevés par conséquent on peut dire que le polymère extrait est bien amorphe [35].

4.1.7 .Résultats de l'analyse par spectroscopie zêta potentiel :

La figure suivante montre le potentiel zêta résultant de notre solution du PE :

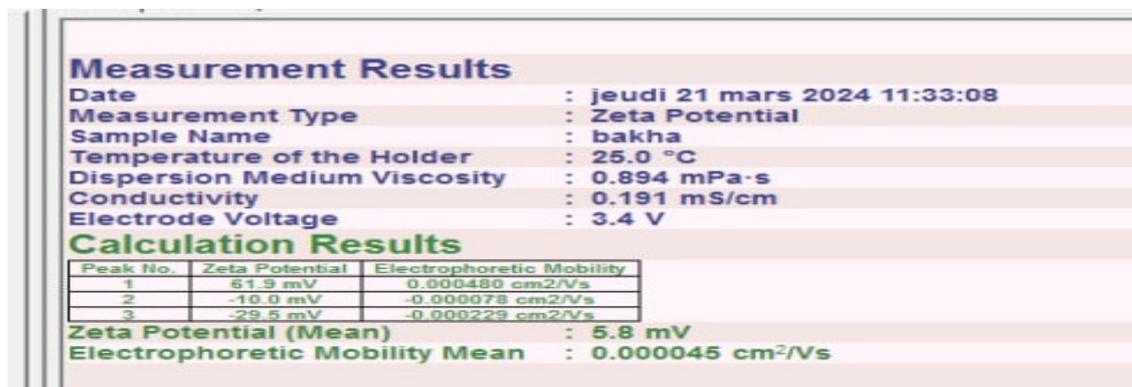


Figure 4.4 : Potentiel zêta du PE

Le potentiel zêta moyen : 5,8 mV.

Nous remarquons que les particules chargées sont Cationique.

4.2. Résultats du test de gélification in-situ

Des observations visuelles ont montré que pour les 11 essais, une formation d'un gel a été constatée lorsqu'on introduit ces derniers dans un milieu acide à 37°C (simulation d'un liquide gastrique pH=1.2).



Figure 4.5: Image du gel obtenu d'alginate de sodium et du PE.

La formation du gel résulte de la réaction de complexations poly-électrolytes entre l'alginate de sodium et le PE ce dernier présente un caractère amphotère qui est un poly anion introduisant les interactions électrostatiques entre les deux polymères qui se produit dans l'environnement simulé au milieu gastrique.

Le milieu gastrique, pH 1.2 favorise la protonation des groupes anioniques du polymère amphotère, le transformant en un cation. Cette interaction électrostatique entre les charges opposées de l'alginate de sodium et du polymère amphotère conduit à la formation de complexes ioniques

4.2.1 .Résultat du contrôle du pH :

Le contrôle de l'acidité est un paramètre important étant donné que le produit est destiné à la consommation autant que médicament, les valeurs du pH sont regroupées dans

le tableau (4.3) :

Tableau 4.3: Les résultats de mesure du pH

Essai	pH
1	5,27
2	5,24
3	5,81
4	5,62
5	6,18
6	5,45
7	5,61
8	5,52
9	5,59
10	6,23
11	6,21

A partir du tableau, on remarque que les valeurs des pH de toutes les suspensions sont comprises entre [5,24 et 6,23], ces valeurs obéissent aux normes de la pharmacopée.

4.2.2. Résultat du test de dissolution

Cinétique de libération du PA :

Les essais de la dissolution ont été réalisés selon les conditions décrites dans l'article [34] dans l'appareil à palettes tournantes.

Chaque échantillon a été analysé par UV ($\lambda = 204\text{nm}$) (Figure 4.13) à l'aide d'un spectrophotomètre UV-VIS afin de déterminer les pourcentages de libération ainsi que pour déterminer la concentration du Captopril en utilisant l'équation obtenue à partir de la droite d'étalonnage on se référant à notre solution étalon.

Courbe d'étalonnage :

Afin de préparer la solution mère, Captopril (PA) (3mg) a été dissoute dans une solution comparable au milieu gastrique dans une fiole jaugée de 100ml. A partir de cette solution des solutions filles de différentes concentrations varient entre [0,25 à 1,5 mg/ml] ont été préparées. L'absorbance de chaque solution a été mesurée à $\lambda = 204\text{ nm}$ en utilisant un spectrophotomètre UV et la solution simulée du milieu gastrique comme référence.

Tableau 4.4 : Les résultats de la préparation de la courbe standard

[C]mg/ml	0,003	0,0025	0,0015	0,0012	0,001	0,0005
ABS	1,223	1,016	0,613	0,500	0,412	0,214

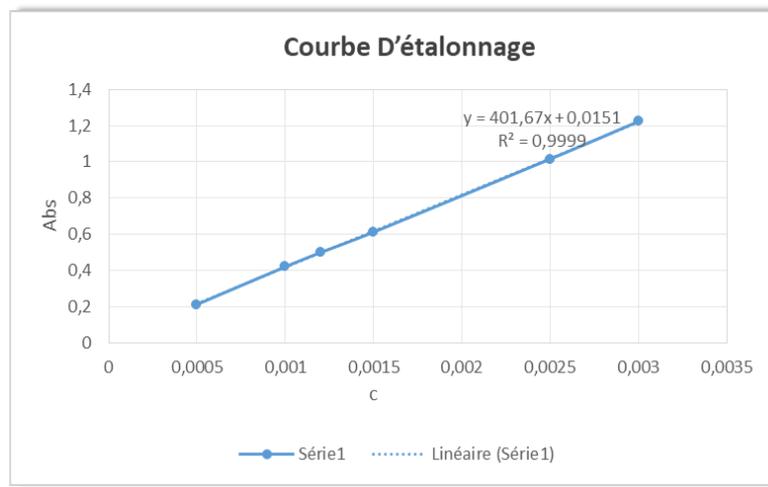


Figure 4.6 : Courbe d'étalonnage de Captopril dans HCl 0,1M.

À partir de la courbe d'étalonnage on a obtenu l'équation : $y = 401,67x + 0,0151$ ($R^2 = 0,9999$). Les valeurs des concentrations des échantillons prélevés et analysés par UV-Visible ont été calculé en utilisant cette l'équation. Ainsi le calcul du pourcentage de libération de Captopril.

Les paramètres choisis sont appliqués à l'ensemble des résultats traduisant le pourcentage de dissolution du PA en fonction du temps, a l'issue de cette étape effectuée sur les 11 essais, nous avons défini les paramètres caractéristiques de la dissolution, présentés sur le tableau 4.5.

Tableau 4.5 : Valeurs caractéristique du test de dissolution

Temps Essais	30	60	120	180	240	300	360
1	47,22	51,35	57,04	60,02	60,58	66	78,10
2	35,07	36,18	41,11	43,17	51,02	68,02	71,01
3	49,3	53,65	55,72	60,2	61,35	63,70	81,10
4	31,4	39,30	45	55	60	65	70,23
5	20	21,10	22,64	26,65	36	40,88	57,03
6	15,62	15,77	14,97	35,02	38,39	57,63	84,42
7	17,17	18,25	19,70	20,60	23,90	29,31	30,03
8	14,71	16,84	18,72	20,43	23,38	42,43	46,68
9	29,55	33	33,23	37,81	41,21	43,66	51,67
10	29,80	33,23	37,20	41,37	42,12	43,66	56,21
11	17	20	22,07	25,10	26,16	25,10	29,02

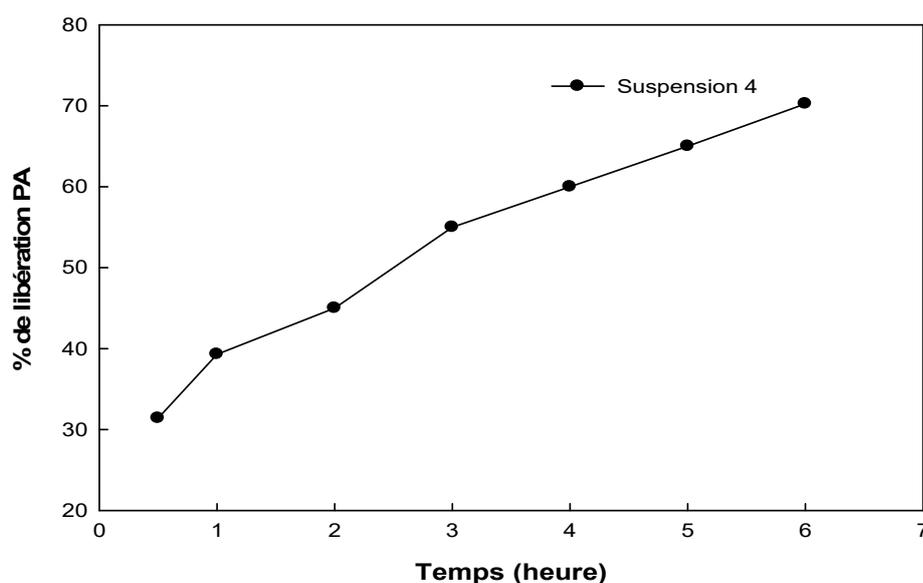


Figure 4.7 : Profil de dissolution de l'essai 4.

On peut alors déduire, que ces formulations ont données de bons résultats de la dissolution et que la libération prolongée de Captopril est assurée par la combinaison entre alginate de sodium et le PE. En effet, la figure 4.7 illustre un des profils typiques qui montre clairement que la quantité de médicament libère évolue sur une échelle du temps ayant minute comme unité. Il est important de noter que pour cette suspension la libération après six heures atteint 70, 23 %, ce qui permet de constater que la libération peut se

prolonger dans le temps.

Par contre l'essai 11 atteint 29% après six heures ce qui explique que la libération est encore lente et n'est pas encore terminé.

A partir des résultats obtenus le profil de dissolution du Captopril semble être de type à libération prolongée.

4.2.3 .Résultats de l'étude rhéologique des suspensions :

Le test d'écoulement permet une mesure macroscopique de la force nécessaire pour vaincre les résistances à l'écoulement, ainsi d'évaluer la stabilité et la facilité de prise au moment de l'emploi. Alors, tous les éléments obtenus lors de cette étude permettent de cerner le domaine de variation, auquel les essais présentent un comportement rhéologique intéressant.

L'analyse rhéologique en écoulement a été effectuée avec un rhéomètre type cône-plan 60mm de diamètre, la vitesse de cisaillement a été imposée sur une fourchette de 0,001 à 1000 s⁻¹

Nous présentons dans cette partie l'étude des propriétés rhéologiques des différentes suspensions. L'évolution de la viscosité en fonction de la vitesse de cisaillement pour différentes suspensions est représentée sur la figure (4.8).

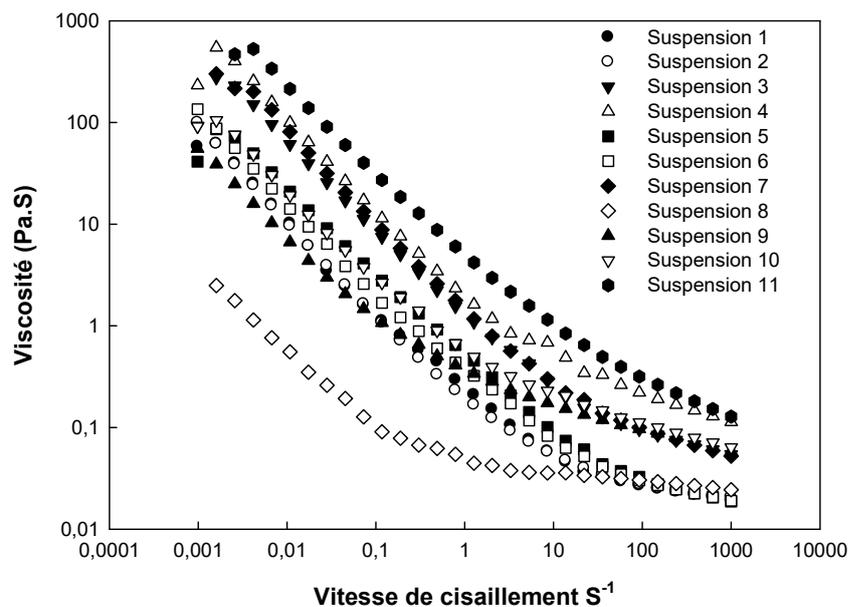


Figure 4.8: L'évolution de la viscosité en fonction de la vitesse de cisaillement pour différentes suspensions à 20°C.

En analysant le graphe 4.8, il apparaît clairement que pour toutes les suspensions, on constate qu'il y'a absence de la première région Newtonienne.

On note toutefois la présence de la deuxième région newtonienne dans certaine suspension pour laquelle la viscosité est représentée par la viscosité à l'état infini η_{∞} .

- Une déstructuration partielle de la structure due à la présence de force de cisaillement de répulsion sous un très faible cisaillement ($\dot{\gamma}$ très petit).
- Une réorganisation partielle de la structure des macromolécules, due aux forces d'attraction de Van Der Waals.

La résultante de la déstructuration et de la réorganisation partielle des macromolécules est alors nulle et par conséquent, la structure ne subit aucun changement significatif qui puisse générer une modification de la résistance à l'écoulement.

4.2.4 .Comportement viscoélastique des gels

L'étude des effets des paramètres tel que le module de conservation G' permet de se renseigner sur l'état de la suspension en fonction de la déformation. Les courbes sont représentées dans la figure 4.9.

On obtient à l'issue de la mise de la suspension dans le milieu acide à 37°C, un gel dont l'aspect est représenté sur la figure 4.9.

Le mécanisme de la formation du gel est dû à la solubilité du PE et en conséquence la libération des cations en présence du milieu acide, ces contre ions complexe alginate ionisé négativement et forme un réseau ionique gélifié.

Afin de voir l'évolution des modules élastique de G' qui ont été mesurée au cours de la gélification pour une fréquence de 1 Hz. En plus de son utilisation pour son caractéristique de l'évolution d'un matériau viscoélastique d'un état liquide à un état solide, toutefois ce dernier est utilisé afin de connaître la rigidité du gel et sa relation avec la diffusion du PA.

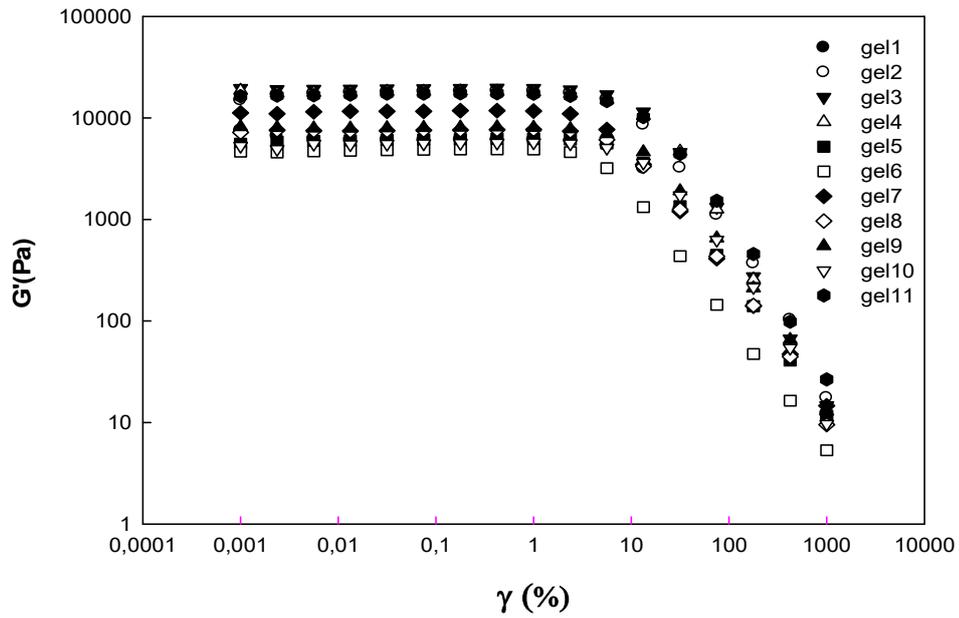


Figure 4.9 : Variation du module de conservation G' des gels du plan d'expériences en fonction de la déformation (%), $T=37^\circ \text{C}$.

L'étude des effets des paramètres tel que le module de conservation G' et le module de perte G'' permet de se renseigner sur l'état de la suspension en fonction de la déformation. Les courbes sont représentées dans la figure 4.10.

GEL 03

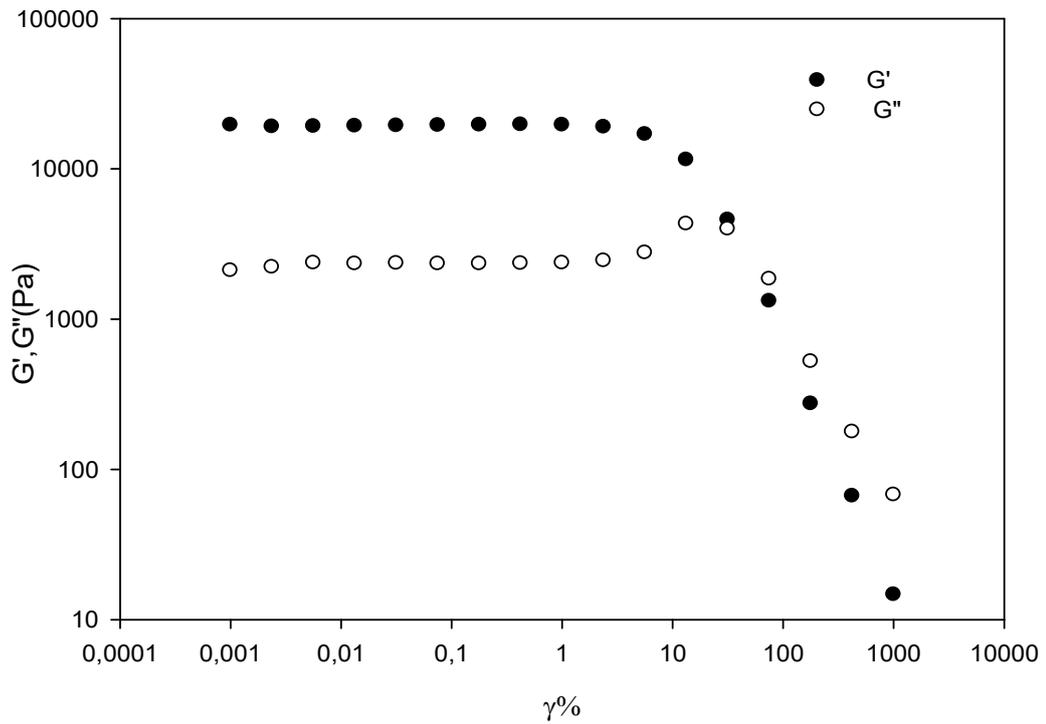


Figure 4.10: Variation de deux modules de conservation G' et perte G'' d'un des gels du plan d'expériences en fonction de la déformation (%), $T=37^\circ\text{C}$.

La figure 4.10 illustre l'évolution de deux modules G' et G'' , en fonction de la déformation de l'essai $N^\circ=3$ du plan d'expériences. Dans le cas où G' et G'' sont insensibles à la déformation, on a remarqué que $G' > G''$ donc le gel exhibe le comportement d'un solide viscoélastique. Au-delà d'une certaine déformation au point de gel ($G' = G''$), G'' devient supérieur à G' , ce qui résulte une inversion du comportement rhéologique d'un solide viscoélastique à un liquide viscoélastique non linéaire avec un caractère plastique, dans ce cas les déformations sont importantes et ne sont pas récupérables.

4.2.5 .Modélisation en surface de réponse

Le paramètre de modélisation est présenté en surface de réponse est présenté par la figure (4.11).



Figure 4.11 : Histogramme illustrant les quatre valeurs indicatrices de la qualité au sens statique.

La figure 4.11 illustre le pourcentage des trois indicateurs de qualité tels que $R^2=0,93$, $Q^2=0,82$ validité du modèle=0.99, Avec ces valeurs, il est clairement que la qualité stastique des modèles est satisfaisante et en conséquent on peut dire que les modèles sont potentiellement exploitables en terme de prediction, donc le modèle est valide.

L'efficacité du modèle est basée sur les paramètres suivant :

- R^2 : Explique le pourcentage de la variance et doit être supérieur à 70% ;
- Q^2 : Traduit le pouvoir prédictif du modèle ;
- Validité du modèle ;

Les valeurs de R^2 et Q^2 de chaque réponse sont présentés sur le tableau 4.6 , à mentionner que ces résultats n'ont pu être obtenus qu'après avoir exclu l'essai 3.

4.2.6. Analyse de variance ou ANOVA

La table d'ANOVA est une méthode d'analyse qui permis d'envisager l'étude de la dépendance d'une variable quantitative ou qualitative (ou plusieurs variables) nous

permettant d'assurer la validité de modèles, à partir de résultats du tableau 4.7, on peut dire que l'hypothèse est alternative et que l'analyse de la variance (ANOVA) nous confirme que le modèle est valide (Tableau 4.7).

Tableau 4.7 : Analyses de la variance pour les réponses

Réponse \ Coefficients	R^2	Q^2	Modèle Validité
G'	0,93	0,82	0,99
G''	0,87	0,56	0,99
η_0	0,98	0,89	0,96

On constate que les valeurs du coefficient de détermination R^2 sont élevées pratiquement pour toutes les réponses par conséquent on peut dire que ces valeurs témoignent de la bonne qualité descriptive de nos modèles.

4.2.7. Le modèle mathématique

D'après l'étude statistique, l'équation des effets obtenus est la suivante :

$$Y = 8410,71 + 6106,67 X_1 + 413,333X_2 + 3693,57 X_1^2 - 566,429X_2^2 - 115,001X_1X_2.$$

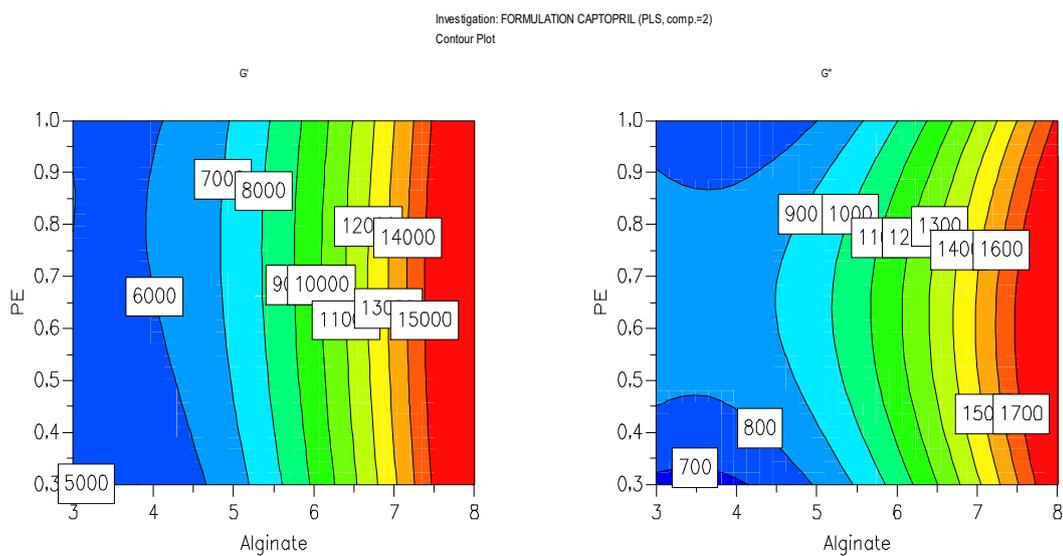
D'après l'équation mathématique on trouve que l'alginate a l'effet le plus important dans notre expérience.

Pour mieux visualiser et interpréter ces effets, il est judicieux de tracer les différentes isoréponses sur un diagramme à trois axes figure 4.12.

Ces iso réponses montrent les effets des différents facteurs sur G'. On rappelle que ce dernier est le module de gain c'est-à-dire quand le comportement est solide des suspensions elle traduit donc la résistance de la matière à la déformation.

Plus les deux concentrations de l'alginate de sodium et du polymère extrait augmente, plus le module de gain G' est important Les courbes tracées montrent bien l'effet positif et important de la combinaison entre l'alginate de sodium et le polymère extrait, ceci est

favorable par rapport au comportement viscoélastique des suspensions.



MODE 6.0 - 31/05/2024 15:37:50

Figure 4.12 : Les contours iso-réponse de G' et G'' en fonction de la concentration de l'alginate de sodium et le polysaccharide extrait.

Conclusion générale

Ce mémoire de fin d'études a eu pour objectif principal l'extraction d'un biopolymère polysaccharide et le développement d'une suspension médicamenteuse à base de captopril, visant une libération prolongée du principe actif (PA).

Le mécanisme de libération repose sur la gélification in-situ, où les macromolécules de l'alginate de sodium sont complexées par les cations polysaccharides, se libérant dans l'environnement acide de l'estomac. À un pH de 1,2, la gélification augmente, influençant ainsi la cinétique de dissolution via une réaction chimique entre les groupements amine du polysaccharide et les groupements carboxylate de l'alginate de sodium. En milieu acide, les groupements amine se protonent, favorisant la réticulation et ralentissant la cinétique. Le réseau complexe Alginate/Polysaccharide se forme par des liaisons ioniques entre les fonctions carboxylates déprotonées (chargées négativement) de l'alginate de sodium et les fonctions amines primaires protonées du polysaccharide (chargées positivement), aboutissant à une structure tridimensionnelle dont la porosité dépend de la densité d'enchevêtrement des chaînes macromoléculaires des deux biopolymères.

Pour réaliser les différents essais, un plan d'expériences a été utilisé, générant une matrice de 11 essais. Une étude de modélisation rhéologique et biopharmaceutique a été conduite sur les suspensions formulées afin de déterminer l'intervalle de variation offrant des résultats intéressants sur les plans rhéologique et biopharmaceutique.

La modélisation rhéologique des suspensions, basée sur les modèles structuraux de Carreau et Casson, a permis d'identifier les paramètres caractéristiques nécessaires pour déterminer le domaine où les suspensions présentent un comportement rhéologique satisfaisant. De plus, la cinétique de dissolution des différentes suspensions a été suivie en mesurant la vitesse de dissolution.

En conclusion, ce travail a permis de démontrer que la combinaison entre l'alginate de sodium et le polysaccharide extrait est favorable au comportement viscoélastique des

suspensions. Les résultats obtenus montrent la pertinence de la formulation développée pour une libération prolongée du captopril, ouvrant ainsi la voie à des applications potentielles dans le traitement des maladies cardiaques chez les enfants, tout en valorisant des résidus agro-industriels .

Références

- [1] Boucherba N, « Valorisation des résidus agro-industriels », Faculté des Sciences de la Nature et de la Vie, Université Abderrahmane Mira de Béjaïa, 2014 /2015.
- [2] BELHAMRA, K, « Optimisation des conditions d'extraction des polysaccharides à partir d'une plante médicinale *Citrullus colocynthis (la coloquinte)* » Mémoire des Matériaux et Génie des Procédés, Faculté des Sciences et de la Technologie, Université 8 mai 1945 Guelma.
- [3] Pharmaceutique IU. médicaments essentiels Avril 2004.
- [4] Lechat PP. Pharmacologie. 18 octobre 2006.
- [5] Rezgui, R, Remmide, M, « Formulation d'une suspension buvable à libération prolongée ». Mémoire Génie chimique, Faculté de Technologie, UNIVERSITÉ de BLIDA 1, 2021/2022.
- [6] BOUANANE, A « Contribution à la formulation d'une suspension médicamenteuse à libération prolongée à base de ranitidine » mémoire de génie chimique, Faculté de Technologie, UNIVERSITÉ de BLIDA 1, Septembre 2015.
- [7] J-P. Guillemin « Rhéologie de suspensions concentrées de matériaux énergétiques recyclables – Modélisation du temps de coulée », thèse de doctorat, 2008.
- [8] I. Ould Amar et I. Dendan « contribution à la formulation d'une suspension médicamenteuse à libération prolongée à base de paracétamol ». Thèse de master. Université Saad dahleb, Blida. 2010.
- [9] L. Schramm « emulsions, Foams and Suspensions; Fundamentals and application », ISBN:978-3-527-30743-2-643p, 2005.
- [10] M. Chabni « Etude de la stabilité physique des systèmes dispersés », thèse de doctorat, 2012.

- [11] R. Naveen Kumae. « Pharmaceutical technology », Srinivasa Rao College of Pharmacy. Vol 3(10), 985-995, 2011.
- [12] M. D. Del Curto, A. Maroni, L. Palugan, L. Zema, A. Gazzaniga, et M. E. Sangalli, « Oral delivery system for two-pulse colonic release of protein drugs and proteaseinhibitor/absorption enhancer compounds », J. Pharm. Sci., vol. 100, no 8, p. 3251–3259, 2011.
- [13] S. Klein, M. W. Rudolph, B. Skalsky, H.-U. Petereit, et J. B. Dressman, « Use of the BioDis to generate a physiologically relevant IVIVC », J. Controlled Release, vol. 130, no 3, p. 216- 219, sept.2008.
- [14] Endo, H., Watanabe, Y., Matsumoto, M., Shirotake, S.,2000. Preparation and Evaluation of heat-sensitive meltinggel–acetaminophen gel. Jpn. J. Hosp. Pharm. 26, 250– 258.
- [15] Sung-Joo Hwang, Gye Ju Rhee, Ki Myung Lee, Kyoung-Hee Oh, Chong-KookKim. Release characteristics of ibuprofen from excipient-loaded alginate gel beads International Journal of Pharmaceutics, Volume 116, Issue 1, 14 March 1995, Pages 125-128.
- [16] Shozo Miyazaki , Hirotatsu Aoyama , Naoko Kawasaki , Wataru Kubo ,David Attwoodb ,*aFaculty of Pharmaceutical Sciences, Health Science University of Hokkaido, Ishikari-Tohbetu,Hokkaido 061-0293, Japan bSchool of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences, University of Manchester, Manchester M13 9PL,UK Received 1 November 1998 ; received in revised form 11 March 1999 ; accepted 12 March 1999 .
- [17] BELHADJI,L «Étude et mise au point de suspensions buvables médicamenteuses à libération prolongée Par gélification in situ» thèse de doctorat UNIVERSITE DE BLIDA1 Faculté de Technologie Département de Génie des Procédés Juin 2018
- [18] GRERIFA S, .BOURKAIB C «Formulation d’une suspension médicamenteuse à libération prolongée », Mémoire de MASTER EN GENIE DES PROCEDES,Spécialité : Génie Chimique , ,Année universitaire 2015/2016 ,Blida .
- [19] J. Goupy « Les plans d’expériences », Revue MODULAD , 2006.

- [20] E.Vincent « Les alginates et leurs applications en pharmacie et ingénierie », thèse de doctorat, 2010.
- [21] S.Ven Katraman , N. Davar et al « An Overview of Controlled Release Systems, Drug and the Pharmaceutical Sciences» : Hand book of pharmaceutical controlled release technology, Ed, D.L. Wise, Marcel Dekker, New York, 431-463, 2000.
- [22] R. M. Ottenbrite « Controlled release technology » in EPSE 2nd ed., Suppl. Vol., Virginia Common Wealth University.pp. 164-186, 2005.
- [23] Y.Qiu ,G. Zhang « Research and development aspects of oral controlled release dosage forms, drugs and the pharmaceutical sciences»: Hand book of pharmaceutical Controlled Release Technology, Ed. D.L. Wise, Marcel Dekker, New York, 465-505, 2000.
- [24] H.P. Koch, Sci . Pharm. 59, 58, 1991.
- [25] IsabelleGOUJON. Les Alginates : excipientsd'origine marine utilisés dans l'industrie pharmaceutique. 2004.
- [26] Vincent E. les alginats et leurs applications en pharmacie et en ingénierie 2010.
- [27] (Benjamin Petera. Extraction et caractérisations (structurale et physico-chimique) de polysaccharides hydrosolubles issus de cladoces de *Cereus triangularis*. Alimentation et Nutrition. Université Blaise Pascal - Clermont-Ferrand II, 2016. Français. ffNNT :2016CLF22758ff.).
- [28] <https://www.icmmo.universite-paris-saclay.fr/fr/plateforme/drx-poudre/>
- [29] https://www.researchgate.net/profile/Anthony-Hutin/publication/331207951_1_La_tension_superficielle/links/5c6c2b13299bf1e3a5b62872/1-La-tension-superficielle.pdf .
- [30] M. Holmes, P. Reeve, C. Pestana, C. Chow, G. Newcombe, J. West, S.A. Water, Zeta Potential Measurement for Water Treatment Coagulation Control, Conf. Oz Water. (2015) 1–8.

- [31] E.A. López-Maldonado, M.T. Oropeza-Guzman, J.L. Jurado-Baizaval, A. OchoaTerán, Coagulation-flocculation mechanisms in wastewater treatment plants through zeta potential measurements, *J.Hazard.Mater.*279(2014)1–10. <https://doi.org/10.1016/j.jhazmat.2014.06.025>.
- [32] T.TAANAKA. Polyelectrolyte gels ,proprties ,prepatation ,and application American Chemical Society 1992:1-21.
- [33] Nicolas Veran. Etude de stabilité de gélules de Captopril à usage pédiatrique. Sciences pharmaceutiques. 2010. fhal-01738815f .
- [34] « Formulation Development and Optimization of Captopril Containing Tablets through Box-Behnken Design » Muhammad F. AKHTAR¹, Muhammad HANIF^{1*}, Abdul MAJEED¹ & Shahid SHAH² *Latin American Journal of Pharmacy (formerly Acta Farmacéutica Bonaerense) Lat. Am. J. Pharm.* 37 (7) : 1414-23 (2018) .
- [35] [Référence] LABED Abdellatif « Caractérisation Morphologique et Mécanique du Polyéthylène Semi Cristallin Extrudé » Mémoire de Magister 2012.
- [36] [Y.-X. Wang, Y. Xin, J.-Y. Yin, X.-J. Huang, J.-Q. Wang, J.-L. Hu, F. Geng, S.- P. Nie, Revealing the architecture and solution properties of polysaccharide fractions from *Macrolepiota albuminosa* (Berk.) Pegler, *Food Chemistry*, 368 (2022),p. 130772, 10.1016/j.foodchem.2021.130772] .
- [37] [Y.-J. Wan, T. Hong, H.-F. Shi, J.-Y. Yin, T. Koev, S.-P. Nie, R.G. Gilbert, M.- Y. Xie, Probiotic fermentation modifies the structures of pectic polysaccharides from carrot pulp, *Carbohydrate Polymers*, 251 (2021), p. 117116, 10.1016/j.carbpol.2020.117116] .
- [38] E. Wiercigroch, E. Szafraniec, K. Czamara, M.Z. Pacia, K. Majzner, K. Kochan, ..., K. Malek Raman and infrared spectroscopy of carbohydrates: A review *Spectrochim Acta A Mol Biomol Spectrosc*, 185 (2017), pp. 317-335.
- [39] B. Pasandide, F. Khodaiyan, Z.E. Mousavi, S.S. Hosseini, Optimization of aqueouspectin extraction from *Citrus medica* peel *Carbohydrate Polymers*, 178 (2017), pp. 27-33.

Annexe A

Tableau 4.6 : Analyses de la variance pour les réponses.

G'	DF	SS	MS	F	p	SD
			(variance)			
Total	10	1,33368e+009	1,33368e+008			
Constant	1	1,05822e+009	1,05822e+009			
Total Corrected	9	2,75451e+008	3,06057e+007			5532,24
Regression	5	2,56665e+008	5,13329e+007	10,9296	0,019	7164,7
Residual	4	1,87867e+007	4,69669e+006			2167,18
Lack of Fit (Model Error)	3	364296	121432	0,0065915 2	0,999	348,471
Pure Error (Replicate Error)	1	1,84224e+007	1,84224e+007			4292,14

N = 10 Q2 = 0,826

Cond. no. = 3,4934

DF = 4 R2 = 0,932

Y-miss = 0

R2 Adj. = 0,847

RSD = 2167,1838

G"	DF	SS	MS	F	p	SD
			(variance)			
Total	10	1,6034e+007	1,6034e+006			
Constant	1	1,3689e+007	1,3689e+007			
Total Corrected	9	2,34501e+006	260556			510,447
Regression	5	2,04435e+006	408870	5,43971	0,063	639,43
Residual	4	300656	75164			274,161
Lack of Fit (Model Error)	3	43611,6	14537,2	0,0565552	0,975	120,57
Pure Error (Replicate Error)	1	257045	257045			506,996

N = 10 Q2 = 0,564 Cond. no. = 3,4934
 DF = 4 R2 = 0,872 Y-miss = 0
 R2 Adj. = 0,712 RSD = 274,1606

eta0	DF	SS	MS	F	p	SD
			(variance)			
Total	10	126,153	12,6153			
Constant	1	66,2599	66,2599			
Total Corrected	9	59,8927	6,65475			2,57968
Regression	5	58,7726	11,7545	41,9764	0,002	3,42849
Residual	4	1,12011	0,280027			0,52917 6
Lack of Fit (Model Error)	3	0,466884	0,155628	0,238246	0,867	0,39449 7
Pure Error (Replicate Error)	1	0,653224	0,653224			0,80822 3

N = 10 Q2 = 0,891 Cond. no. = 3,4934
 DF = 4 R2 = 0,981 Y-miss = 0
 R2 Adj. = 0,958 RSD = 0,5292

Annexe B

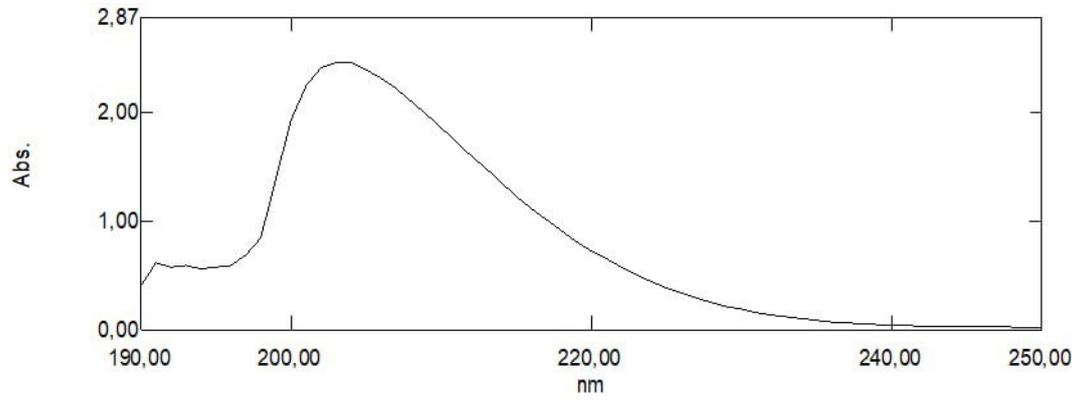


Figure 4.13: Balayage du Captopril