

UNIVERSITE SAAD DAHLAB BLIDA

Faculté De Technologie

Département de Chimie industrielle

MEMOIRE DE MAGISTER

En chimie industrielle

Spécialité : Génie des procédés organiques.

**ELABORATION D'UN HYDRO COLLOIDE A BASE DE MICROFIBRILLES DE
CELLULOSE : CARACTERISATION ET APPLICATION A LA FORMULATION
DE SUSPENSIONS MEDICAMENTEUSES.**

Par

BOULHAIA IMENE

Devant le jury :

A.KHELIFA	Professeur	Université de Blida	Président
A.TOUATI	Professeur	ENS/Kouba	Examineur
D. EI HADI	Maître de conférences A	Université de Blida	Examineur
A. HADJ-ZIANE	Maître de conférences A	Université de Blida	Promotrice
N. AYACHI	Maître assistant A	Université de Blida	Invitée

Décembre 2012

Résumé

Le principal objectif de cette étude est de tenter de trouver une solution de préparation d'un produit commercial (tabulose) ; matière première très utilisée dans la formulation des suspensions pharmaceutiques comme agent stabilisant du principe actif.

Le présent travail consiste dans une première étape à caractériser ce produit par différentes techniques telles que la spectroscopie d'absorption infrarouge, la granulométrie laser, la microscopie optique, la zétamétrie et la rhéologie. Cette caractérisation nous a permis de conclure que le Tabulose n'est qu'une dépolymérisation partielle de la cellulose microcristalline combinée avec la carboxyméthylcellulose de sodium et il n'y a aucune liaison covalente entre les deux, par granulométrie à voie liquide on a trouvé un diamètre moyen de 7136,7nm et pour la cellulose microcristalline le diamètre moyen est de 51 μm , la valeur du potentiel zéta de tabulose est de (-105,6mV).

Dans ce contexte, nous avons préparé par tâtonnement au moyen d'une hydrolyse acide afin d'aboutir à un grade colloïdal et de trouver le procédé pour récupérer et traiter cette matière. Le diamètre moyen de cette matière est de 2404,5 nm, avec un potentiel zéta de (-91,4mV), Cette étape a été suivie par une étude comparative avec le produit commercial par les mêmes techniques et méthodes.

Par utilisation de la stratégie des plans d'expériences, on a réalisé la formulation des suspensions pharmaceutiques comme application du produit élaboré, le nombre des essais a été limité à vingt et un, permettant ainsi d'économiser les matières premières et le temps en réalisant un minimum d'essais avec un maximum de fiabilité. Par la suite, ces essais ont fait l'objet d'étude rhéologique, microscopique, zétamétrique et aspect de sédimentation. Sans pour autant négliger l'étude technico-économique qui a montré que le coût de revient de toutes les formulations est relativement modéré.

Mots clés : Cellulose microcristalline, carboxyméthylcellulose de sodium, tabulose, plan d'expérience, hydrolyse acide, suspensions pharmaceutique.

Abstract

The main objective of this study is to try to find a method of preparing a commercial product (tabulose) raw material widely used in the formulation of pharmaceutical suspensions as a stabilizer of the active ingredient.

This work is a first step to characterize the product by different techniques such as infrared absorption spectroscopy, laser granulometry, optical microscopy, the zetametry and rheology. This characterization has allowed us to conclude that the Tabulose is only partial depolymerization of microcrystalline cellulose in combination with sodium carboxymethylcellulose and no covalent bond between the two, by liquid particle granulometry we found a mean diameter of 7136.7 nm and microcrystalline cellulose for the average diameter is 51 microns, the value of the zeta potential of tabulose is (-105.6 mV).

In this context, we have developed by trial and error using acid hydrolysis to produce a colloidal grade and find methods for recovering and treating this matter. The average diameter of this area is 2404.5 nm with a zeta potential (-91.4 mV), this was followed by a comparative study with the commercial product by the same techniques and methods.

By using the strategy of design of experiments, we realized the formulation of pharmaceutical suspensions as product application developed, the number of tests was limited to twenty-one, thus saving raw materials and time by performing minimum test with maximum credibility. Subsequently, these tests have been rheological study, microscopic appearance zétamétrie and sedimentation. Without neglecting the technical-economic study which showed that the cost of returns of all formulations is relatively moderate.

Keywords: microcrystalline cellulose, sodium carboxymethylcellulose, tabulose, experimental design, acid hydrolysis, pharmaceutical suspensions.

ملخص

الهدف الرئيسي من هذه الدراسة هو إيجاد طريقة إعداد منتج تجاري (تابيلوز) المستخدم على نطاق واسع في تحضير المعلقات الصيدلانية كعنصر مساعد في استقرار المادة الفعالة.

هذا العمل هو خطوة أولى لتحديد خصائص المنتج عن طريق تقنيات مختلفة مثلثية المط للأشعة تحت الحمراء، ليزر حجم الحبيبات، المجهر الضوئي، الريولوجيا، قياس الكمون زيتا، وقد سمح لنا هذا التوصيف أن نستنتج أن تابيلوز هو التحلل الجزئي فقط من السليلوز الميكروكريستالين مركبة مع كربوكسي ميثيل سلولوز الصوديوم.

وفي هذا السياق فإننا قد قمنا بعدة محاولات لتحضير هذه المادة عن طريق التحلل الحمضي للوصول إلى الدرجة الغروية، مع إيجاد طرق فصل و التعامل مع هذه المادة المعالجة . و أعقب هذا تحليل خصائص المادة المصنوعة و مقارنتها مع خصائص المنتج التجاري عن طريق نفس الأساليب و الطرق.

باستخدام إستراتيجية تصميم التجارب أجرينا صياغة المعلقات الصيدلانية كتطبيق، اقتصر عدد الاختبارات إلى واحد وعشرين، وبالتالي توفير الوقت والمواد الأولية عن طريق إجراء أقل قدر ممكن من الاختبارات مع أقصى قدر من المصادقية. بعد ذلك مرّت هذه الاختبارات بدراسة ريولوجية، قياس فرق الكمون زيتا، المظهر المجهرى لهذه المعلقات ومعامل الترسيب، دون إهمال الدراسة التقنواقتصادية التي أظهرت أن تكلفة عوائد كل الصيغ معتدلة نسبياً.

كلمات البحث:

السليلوز الميكروكريستالين ، كربوكسي ميثيل سلولوز الصوديوم، تابيلوز، تصميم التجارب، التحلل الحمضي، والمعلقات الصيدلانية.

Table des matières

Résumés	
Avant propos	
Liste des figures	
Liste des tableaux	
Introduction	19
1-GENERALITES SUR LES BIOPOLYMERES	21
1.1- Les polymères pariétaux	21
1.1.1- Les polymères non glucidiques	21
1.1.2- les polymères glucidiques	27
1.2- Cellulose le plus abondant des composés naturels « BIO »	23
1.2.1- Une brève histoire de l'utilisation de la cellulose	24
1.2.2- structure	24
1.2.3- Méthodes d'obtention de la cellulose	27
1.2.4- La cellulose microcristalline comparé avec la cellulose amorphe	29
1.2.5- Dissolution de la cellulose	30
1.2.6- Les différentes modifications chimiques de la cellulose	32
2-LES COLLOIDES	34
2.1- Introduction	34
2.2- La cellulose gel	34
2.2.1- Avicel colloïdale MCC traditionnelle : propriétés et fonctionnalité	35
2.2.2- Propriétés fonctionnelles	36
2.2.3- Les bienfaits nutritionnels	39
2.2.4- Bonne dispersion	40
3-LES SUSPENSIONS PHARMACEUTIQUES	41
3.1- Introduction	41
3.2- Définition	41
3.3- Caractéristiques des suspensions pharmaceutiques	42
3.4- Les phénomènes d'instabilité d'une suspension	43
3.4.1- La sédimentation	43

3.4.2-Agrégation	45
3.4.3- Recristallisation	47
3.4.4- Mouillage des particules	47
3.5- Formulation et fabrication d'une suspension pharmaceutique	47
3.5.1-formulation d'une suspension pharmaceutique	47
3.5.2- Principes de fabrication des suspensions	50
4-MATERIEL ET METHODE	51
4.1- méthodes d'analyse pour la caractérisation de la matière première	54
4.1.1- Importance de la zétamétrie pour notre étude	54
4.1.1.1- Effet de la concentration de NaCl sur le tabulose	54
4.1.1.2- Effet du pH sur le tabulose	54
4.1.2-caractérisation rhéologique du produit	55
4.2- Elaboration de l'hydrocolloïde	55
4.2.1- Dépolymérisation de la cellulose microcristalline	56
4.2.2- Ajout de la carboxyméthylcellulose de sodium à la cellulose microcristalline grade colloïdale	56
4.2.3-Caractérisation du produit fini	57
4.3- formulation des suspensions pharmaceutiques	57
4.3.1- Introduction	57
4.3.2- Etude d'orientation	57
4.3.3- Etude de formulation	58
4.3.3.1-Méthodologie expérimentale	59
4.3.4-Méthodologie de planification expérimentale	59
4.3.4.1- Introduction :	59
4.3.4.2- Définition et conditions d'application des plans d'expériences	59
4.3.4.3- Terminologies	60
4.3.4.4- Types de plan d'expériences	65
4.3.4.5-. Les étapes de réalisation d'un plan d'expériences	68
4.3.5-. Recensement des facteurs	75
4.3.6- Etapes de préparation de la suspension à base d'acyclovir	77
4.3.7- Etude technico-économique	77
5-RESULTATS ET DISCUSSIONS	78

5.1- Introduction	78
5.2- Caractérisation de la matière première	78
5.2.1- La spectrophotométrie d'absorption infra rouge	78
5.2.2- <i>La granulométrie laser</i>	82
5.2.2.1- <i>Par voie sèche</i>	82
5.2.2.2- <i>Granulométrie par voie liquide</i>	84
5.2.3- <i>Etude microscopique</i>	85
5.2.4- <i>Etude du potentiel zêta</i>	87
5.2.4.1- <i>potentiel zêta pour la matière première</i>	87
5.2.4.2- <i>Effet du sel sur la suspension de tabulose</i>	89
5.2.4.3- <i>Effet de pH sur la suspension de tabulose</i>	93
5.2.4.4- <i>Etude microscopique</i>	97
5.2.5- Etude rhéologique	99
5.2.5.1- Contrainte seuil d'écoulement du produit de référence	99
5.2.5.2- Test de dépendance au temps du produit de référence	99
5.2.5.3- Test à l'écoulement variable du produit de référence	101
5.2.5.4- Choix du model rhéologique	101
5.2.5.5- Effet de sel sur le comportement rhéologique de tabulose à 3%	102
5.3- Elaboration de l'hydrocolloïde	106
5.3.1- Etude de la cinétique de dépolymérisation	106
5.3.2- Caractérisation de la cellulose microcristalline grade colloïdale	107
5.3.2.1- La spectrophotométrie d'absorption infra rouge	108
5.3.2.2- Etude microscopique	109
5.3.2.3- Etude du pouvoir opacifiant	111
5.3.2.4- Etude de potentiel zêta	112
5.3.2.4.1- Effet de sel	113
5.3.2.4.2- Effet de pH	115
5.3.2.5- Photos microscopique	119
5.3.2.6- Caractérisation rhéologique des essais formulés	120

5.3.2.6.1- Contrainte seuil de l'essai type	120
5.3.2.6.2- Courbe de dépendance au temps de l'essai type	121
5.3.2.6.3- Courbe d'écoulement de l'essai type	121
5.4-Résultats du plan d'expérience pour les suspensions pharmaceutiques	123
5.4.1-Matrice d'expériences et des réponses	123
5.4.2-Représentation des différentes formulations établies	127
5.4.3-Photos microscopique pour les suspensions étudiées	128
5.4.4-Caractérisation du principe actif	129
5.4.5- matrice de corrélation	129
5.4.5.1- <i>Sélection des réponses indépendantes</i>	129
5.4.6-Analyse statistique des modèles par PLS	131
5.4.6.1-Histogramme de corrélation	131
5.4.6.2-Ecriture mathématique des modèles	131
5.4.7-Etude de l'effet des facteurs sur les réponses	136
5.4.8-Détermination de l'optimum	138
5.4.9-Résultat de l'étude technico-économique :	138
CONCLUSION	141
REFERENCES	144

LISTE DES FIGURES.

Figure 1.1 : formule développée des trois unités composant la lignine.	21
Figure 1.2 : Méthode de Montiès pour l'extraction des lignines du bois.	22
Figure 1.3 : formation de la liaison glycosidique par condensation, et la rupture par hydrolyse.	24
Figure 1.4 : Sources de cellulose.	25
Figure 1.5: Liaisons hydrogène inter et intramoléculaires au sein de la fibre de cellulose.	25
Figure 1.6 : Morphologie des microfibrilles constituant les fibres de cellulose.	26
Figure 1.7: Représentation schématique de la paroi d'une cellule végétale.	27
Figure 1.8 : Protocole d'obtention de cellulose par traitements chimiques par Sun et coll.	28
Figure 1.9 : structure chimique de la cellulose.	29
Figure 1.10 : Modifications chimiques les plus rencontrées en relation avec la structure du polymère.	33
Figure 2.1: cellulose microcristalline dispersé dans l'eau.	36
Figure 2.2 : stabilisation des mousses par la cellulose microcristalline.	37
Figure 2.3: stabilisation des émulsions par la cellulose microcristalline.	38
Figure 3.1: suspension stabilisé par un polymère.	41
Figure 3.2 : Représentation de la sédimentation des suspensions floculées et défloculées.	44
Figure 3.3 : Représentation schématique des interactions attractives fortes entre les particules.	45
Figure 3.4 : Représentation schématique des interactions répulsives et attractives forte entre les particules.	46
Figure 3.5: Représentation schématique des interactions répulsives et attractives faible entre les particules.	46
Figure 4.1 : vue microscopique de la CMC-Na.	52
Figure 4.2: structure chimique de la CMC-Na.	52
Figure 4.3 : montage de la réaction.	56
Figure 4.4: Le domaine de variation d'un facteur.	60
Figure 4.5 : Représentation d'un espace expérimental.	61

Figure 4.6: Représentation d'un point expérimental.	61
Figure 4.7 : Représentation géométrique d'une expérimentation.	62
Figure 4.8 : Représentation d'une surface de réponse.	63
Figure 4.9 : effet d'un facteur.	64
Figure 4.10 : organigramme représentatif des étapes de la formulation d'une suspension médicamenteuse.	77
Figure 5.1 : Spectre infrarouge de la tabulose.	79
Figure 5.2 : Spectre infrarouge de la CMC-Na.	79
Figure 5.3 : Spectre infrarouge de la MCC.	80
Figure 5.4 : Comparaison de Spectre infrarouge de la MCC et de la Tabulose.	80
Figure 5.5 : distribution granulométrique de la MCC-PH101.	83
Figure 5.6 : distribution granulométrique de la MCC-PH102.	83
Figure 5.7 : distribution granulométrique de la CMC-Na.	83
Figure 5.8 : distribution granulométrique de la tabulose.	83
Figure 5.9 : distribution granulométrique par voie liquide de la tabulose (1 ^{ère} mesure).	84
Figure 5.10 : distribution granulométrique par voie liquide de la tabulose (2 ^{ème} mesure).	84
Figure 5.11 : distribution granulométrique par voie liquide de la tabulose (3 ^{ème} mesure).	84
Figure 5.12 : histogramme représente le diamètre par voie sèche et par voie liquide.	85
Figure 5.13 : vue microscopique de la Tabulose dans l'eau avec agitation G : x 100.	86
Figure 5.14 : vue microscopique de la Tabulose dans l'eau sans agitation G : x 100.	86
Figure 5.15 : vue microscopique de la CMC-Na dans l'eau G : x 100.	86
Figure 5.16: vue microscopique de la MCC dans l'eau G : x 100.	86
Figure 5.17: vue microscopique de la tabulose dans huile de vaseline.	86
Figure 5.18 : potentiel zêta de l'eau distillé.	88
Figure 5.19 : potentiel zêta de Tabulose.	88
Figure 5.20 : potentiel zêta de MCC.	88
Figure 5.21: potentiel zêta de CMC-Na.	88

Figure 5.22 : potentiel zêta de MCC/CMC-Na	88
Figure 5.23 : potentiel zêta de Tabulose en fonction de la concentration de NaCl.	89
Figure 5.24 : variation de la conductivité de Tabulose en fonction du potentiel zêta pour 1ml de NaCl.	90
Figure 5.25 : variation de la conductivité de Tabulose en fonction du potentiel zêta pour 2ml de NaCl.	90
Figure 5.26 : variation du diamètre des agrégats en fonction de la concentration de NaCl.	91
Figure 5.27 : variation de l'indice de sédimentation en fonction de la concentration de NaCl.	91
Figure 5.28: structure des suspensions suite à l'ajout de sel.	92
Figure 5.29 : variation du potentiel zêta en fonction du pH acide.	93
Figure 5.30 : variation du potentiel zêta en fonction du pH basique.	94
Figure 5.31 : variation du diamètre des agrégats en fonction du pH acide.	94
Figure 5.32 : variation du diamètre des agrégats en fonction du pH basique	95
Figure 5.33 : variation de l'indice de sédimentation en fonction du pH acide.	95
Figure 5.34 : variation de l'indice de sédimentation en fonction du pH basique.	96
Figure 5.35: structures des suspensions obtenues sous l'effet de pH.	96
Figure 5.36 : vue microscopique de la Tabulose avec une solution de NaCl 0,01M G : x 100.	98
Figure 5.37 : vue microscopique de la Tabulose avec une solution de NaCl 0,5M G : x 100.	98
Figure 5.38 : vue microscopique de la Tabulose dans un pH=5,25 G : x 100.	98
Figure 5.39 : vue microscopique de la Tabulose avec une solution de NaCl 2M G : x 100.	98
Figure 5.40 : vue microscopique de la Tabulose dans un pH=2,19 G : x 100.	98
Figure 5.41 : évolution de la déformation et de la vitesse de cisaillement en fonction de la contrainte seuil pour la Tabulose à 3%.	99
Figure 5.42: Evolution de la viscosité en fonction du temps aux divers paliers de la vitesse de cisaillement de la Tabulose à 3%.	100
Figure 5.43 : Variation de la viscosité et la contrainte de cisaillement en fonction de la vitesse de cisaillement de la mayonnaise de référence.	101

Figure 5.44 : variation de la η en fonction de γ Pour 1ml de différente concentration de NaCl.	103
Figure 5.45 : variation de la η en fonction de γ Pour 4ml d'eau et NaCl 1M.	103
Figure 5.46: variation de la η en fonction de γ Pour 5ml d'eau et NaCl 1M.	103
Figure 5.47: variation de la η en fonction de γ Pour 10ml d'eau et NaCl 1M.	103
Figure 5.48 : variation de la η en fonction de γ Pour 20ml d'eau et NaCl 1M.	104
Figure 5.49 : Variation de la contrainte seuil en fonction de la dilution.	105
Figure 5.50 : temps de réaction 15min.	106
Figure 5.51: temps de réaction 1h.	106
Figure 5.52 : temps de réaction 2h.	106
Figure 5.53: temps de réaction 3h.	106
Figure 5.54: temps de réaction 4h.	107
Figure 5.55 : temps de réaction 5h.	107
Figure 5.56 : Photographie de la suspension de cellulose microcristalline grade colloïdale.	107
Figure 5.57 : Spectre infrarouge du produit élaboré.	108
Figure 5.58 : Comparaison de Spectre infrarouge du produit élaboré et de la Tabulose.	108
Figure 5.59 : vue microscopique de la Tabulose dans l'eau G : x 100.	109
Figure 5.60 : vue microscopique de la cellulose microcristalline grade colloïdale préparé G : x 100.	109
Figure 5.61 : 1 ^{ère} mesure.	110
Figure 5.62: 2 ^{ème} mesure.	110
Figure 5.63 : variation de la turbidité en fonction de la concentration en suspension de la tabulose et la MCC.Col.	111
Figure 5.64: photographie de différentes concentrations en suspension de tabulose et MCC.Col	111
Figure 5.65: potentiel zêta de l'eau distillé.	112
Figure 5.66: potentiel zêta de MCC.Col.	112
Figure 5.67: potentiel zêta de MCC.Col/CMC-Na.	113
Figure 5.68: potentiel zêta de CMC-Na.	113
Figure 5.69 : variation du potentiel zêta en fonction de la concentration de NaCl.	114

Figure 5.70 : variation du diamètre des agrégats en fonction de la concentration de NaCl.	114
Figure 5.71: photographie des résultats de l'effet de sel	115
Figure 5.72 : variation du potentiel zêta en fonction de pH acide.	116
Figure 5.73 : variation du potentiel zêta en fonction de pH basique.	116
Figure 5.74 : variation du diamètre des agrégats en fonction de pH acide.	117
Figure 5.75 : variation du diamètre des agrégats en fonction de pH basique.	117
Figure 5.76: photographie des résultats de l'effet de pH	118
Figure 5.77 : vue microscopique de produit élaboré avec une solution de NaCl 0,01M G : x 100.	119
Figure 5.78 : vue microscopique de produit élaboré avec une solution de NaCl 0,5M G : x 100.	119
Figure 5.79 : vue microscopique de produit élaboré avec une solution de NaCl 2M G : x 100.	119
Figure 5.80 : vue microscopique de produit élaboré avec une solution de HCl de pH = 2,89 G : x 100.	119
Figure 5.81 : gel du produit élaboré.	120
Figure 5.82 : évolution de la déformation et de la vitesse de cisaillement en fonction de la contrainte de cisaillement.	120
Figure 5.83 : Variation de la viscosité et la contrainte de cisaillement en fonction de la vitesse de cisaillement.	121
Figure 5.84 : Courbe d'écoulement de l'essai type.	122
Figure 5.85 : essais à base de cellulose microcristalline	127
Figure 5.86 : essais à base de Tabulose	127
Figure 5.87: essais à base de produit élaboré.	127
Figure 5.88 : vue microscopique de principe actif (acyclovir) G : x 100.	128
Figure 5.89 : vue microscopique de produit commerciale (tabulose) G : x 100.	128
Figure 5.90 : vue microscopique de produit élaboré (MCC.Col) G : x 100.	128
Figure 5.91 : vue microscopique d'une suspension pharmaceutique à base de MCC G : x 100.	128
Figure 5.92 : vue microscopique d'une suspension pharmaceutique à base de tabulose G : x 100.	128
Figure 5.93: vue microscopique d'une suspension pharmaceutique à base de	

produit élaboré $G : \times 100$.	128
Figure 5.94: potentiel zêta d'acyclovir.	129
Figure 5.95: Histogramme de corrélation et de prédiction de chaque réponse retenue.	131
Figure 5.96 : dispersion des résultats de mesure par rapport au modèle postulé concernant le potentiel zêta.	133
Figure 5.97: dispersion des résultats de mesure par rapport au modèle postulé concernant la contrainte seuil.	134
Figure 5.98: dispersion des résultats de mesure par rapport au modèle postulé concernant l'indice de sédimentation.	135
Figure 5.99 : Effet des différents facteurs sur la contrainte seuil.	136
Figure 5.100 : Effet des différents facteurs sur le potentiel zêta.	137
Figure 5.101 : Effet des différents facteurs sur l'indice de sédimentation.	17
Figure 5.102 : Histogramme présente le prix global pour 100 g de suspension.	139

LISTE DES TABLEAUX

Tableau 3.1: quelques excipients pharmaceutique et leurs rôles.	49
Tableau 4.1: les utilisations de la cellulose microcristalline dans le domaine pharmaceutique.	52
Tableau 4.2: composition qualitative de la spécialité de référence ZOVIRAX.	58
Tableau 4.3: composition qualitative et quantitative des essais et domaine de variation.	58
Tableau 5.1 : Fréquences de vibration des liaisons des matières premières.	81
Tableau 5.2 : caractéristiques physique des particules des matières premières.	82
Tableau 5.3 : diamètre moyen de la Tabulose en suspension pour différentes mesure.	84
Tableau 5.4 : valeurs de potentiel zêta et de conductivité pour les matières premières.	87
Tableau 5.5 : paramètres rhéologiques des différents modèles de la Tabulose.	102
Tableau 5.6 : Fréquences de vibration des liaisons du produit élaboré.	109
Tableau 5.7 : diamètre moyen de produit élaboré en suspension pour différentes mesure.	110
Tableau 5.8 : valeurs de potentiel zêta et de conductivité pour les matières premières et le produit élaboré.	112
Tableau 5.9 : Matrice d'expériences et des réponses pour les formulations des suspensions pharmaceutiques.	124
Tableau 5.10 : Matrice d'expériences et des réponses, montre le domaine de variation d'un facteur entre la borne inférieur et la borne supérieur.	125
Tableau 5.11 : matrice de corrélation.	130
Tableau 5.12 : valeurs des constituants de l'optimum.	138
Tableau 5.13: Représentant le coût de revient de la matière première pour 100g de suspension.	139
Tableau 5.14 : Prix de revient pour 100g de produit fini.	140

Introduction générale

Depuis l'année 2008, l'état Algérien, représenté par le ministère de la santé, a décidé d'interdire l'importation des médicaments et des matières premières qui peuvent être développés et produits localement. Ainsi, les industriels pharmaceutiques se sont retrouvés en face d'une nouvelle situation économique, où le génie et le savoir dans le domaine de développement des matières premières et des médicaments génériques sont devenus une nécessité incontournable et un besoin vital pour la survie de ces entreprises pharmaceutiques.

Les suspensions médicamenteuses font partie du plan de charge de ces industriels, du fait que cette forme est très utilisée, notamment dans le cas où le principe actif n'est pas soluble, et que le médicament est destiné pour un usage pédiatrique.

Pour répondre à cet objectif de production, la majorité des industriels pharmaceutiques, à l'exception de deux ou trois entreprises, ont recours à l'achat de dossiers de formulation, dans le but est d'éviter la phase de formulation qui nécessite des moyens financiers, matériels et de matière grise.

Ainsi, dans le domaine de la formulation et de la mise en forme liquide, l'élaboration d'une suspension médicamenteuse possédant toutes les qualités requises, nécessite la maîtrise des paramètres rhéologiques et physicochimiques des excipients rentrant dans la composition du produit final.

Etant donné que la forme suspension est une forme pharmaceutique très instable, on utilise souvent des polymères ou des tensioactifs afin d'assurer leur stabilité.

La cellulose microcristalline est utilisée dans l'industrie pharmaceutique pour son comportement interactif et sa biodégradabilité, la nature cristalline et ses implications dans les processus de liaison hydrogène qui apporte des contributions significatives aux propriétés physiques et les propriétés chimiques des compositions.

Le Tabulose, agent suspendant dans les formulations pharmaceutiques qui se trouve sur le marché sous le nom Tabulose SC 591 est très utilisé en Algérie

notamment pour la fabrication des médicaments est jusqu'à présent importée à des coûts élevés et son procédé de synthèse reste toujours confidentiel par les producteurs.

Dans ce contexte, la caractérisation du produit de référence a montré qu'a priori le Tabulose est formé de la cellulose microcristalline et la carboxyméthylcellulose de sodium, produits très abondants dans notre pays. Notre objectif est de tenter d'élaborer ce produit par différentes méthodes, de le comparer au produit de référence et de l'utiliser dans la formulation des suspensions médicamenteuses.

Afin de structurer notre travail, nous avons opté pour la démarche suivante :

- Une partie théorique dans laquelle sont regroupés des informations scientifiques, concernant la cellulose suivie par un deuxième chapitre qui est consacré à des généralités sur les colloïdes et les hydrocolloïdes et des notions sur la cellulose gel avec leurs importances et leurs applications, on termine par une synthèse bibliographique sur les suspensions et leurs techniques de caractérisation.

- Le quatrième et le cinquième chapitre sont consacrés à la préparation et la caractérisation dans lesquelles sont abordés :
 - l'ensemble des méthodes et techniques expérimentales.
 - La mise en œuvre du biopolymère cellulose microcristalline commerciale (AVICEL « PH102 ») et les différents paramètres ayant servi à l'optimisation de la réaction, afin de rendre l'AVICEL « PH102 » à l'échelle colloïdale.
 - Traitement de la cellulose microcristalline grade colloïdale avec la carboxyméthylcellulose de sodium, puis des différentes caractérisations du produit élaboré.
 - Application dans la formulation des suspensions par la planification des expériences.

- Une conclusion regroupant les points essentiels de ce travail et une synthèse des résultats obtenus avec des perspectives envisagés pour la suite de ce travail.

PARTIE THEORIQUE
CHAPITRE 1
GENERALITES SUR LES BIOPOLYMERES

1.1 Les polymères pariétaux:

Les parois végétales sont composées de polymères ainsi que de molécules de faible poids Moléculaire, comme les sucres circulants. Nous nous sommes particulièrement intéressés aux polymères végétaux. Il en existe deux types : les polymères non glucidiques (lignines et tanins) et les polymères glucidiques (cellulose, hémicelluloses, substances pectiques).

1.1.1- Les polymères non glucidiques :

1.1.1.1-Les lignines : [1]

Les lignines sont des polymères qui représentent le deuxième constituant le plus abondant dans le bois. Ce sont des substances amorphes [2] de nature partiellement aromatique [3] dont les unités sont composées de trois alcools phénylpropénoïques : l'alcool coumarique, l'alcool coniférylique et l'alcool sinapylique (figure 1.1).leurs rôle consiste à colmater les espaces entre les microfibrilles, et agit comme une matière de cimentation en conférant au bois sa résistance et sa compacité.

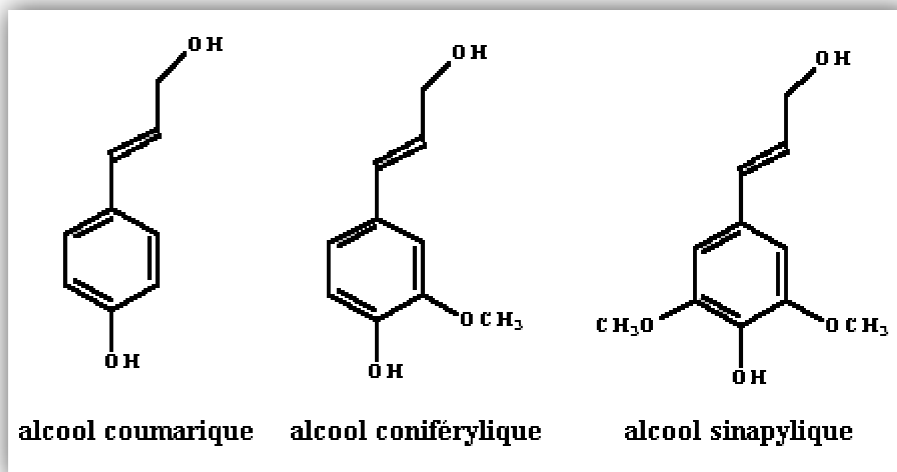


Figure 1.1 : Formule développée des trois unités composant la lignine.

Ce polymère d'unités phénylpropane résulte d'une structure aléatoire tridimensionnelle entre celles-ci. Il est insoluble dans l'eau, les acides et les solvants organiques communs, mais partiellement soluble dans les solutions alcalines. On peut dégrader la lignine grâce à des agents d'oxydation.

La méthode d'extraction qui paraît la moins destructrice pour les lignines est la méthode dite de Montiès. Il s'agit d'une acidolyse par l'acide chlorhydrique dans le dioxane (figure 1.2).

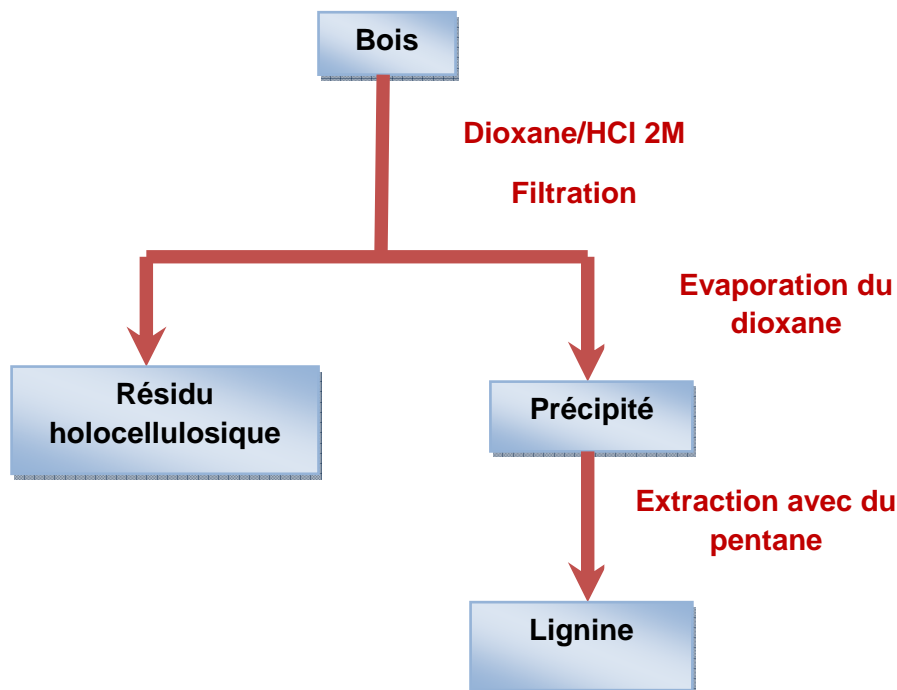


Figure 1.2 : Méthode de Montiès pour l'extraction des lignines du bois [1].

Lorsqu'elles sont extraites par le bisulfite en milieu acide, les lignines conduisent à des composés nommés lignosulfonates, utilisés à l'échelle industrielle comme plastifiants ou complexant par exemple. De manière générale, les lignines sont aussi utilisées comme additifs dans des matériaux adhésifs.

1.1.1.2-Les tanins :

Ils sont souvent classés dans les extractibles, les tanins sont des oligomères de poids Moléculaire variant de 1000 à 4000 selon la source végétale. A l'origine, ces composés colorés étaient utilisés dans l'industrie du tannage du cuir. Ils représentent environ 2 à 5 % de la masse du bois. Ils peuvent être divisés en deux grands groupes : les tanins hydrolysables (gallotanin), et les tanins condensés (tanin catichique) [4].

1.1.2- les polymères glucidiques :

1.1.2.1-les pectines :

Les substances pectiques sont présentes dans des proportions variées dans la plupart des végétaux supérieurs (environ 1% dans le bois) et jouent le rôle de ciment intercellulaire. Elles contribuent à la cohésion des tissus végétaux. Sur le plan structural, les pectines sont des polysaccharides dont le squelette linéaire est principalement constitué d'un enchaînement d'unités d'acide α -D-galacturonique liées entre elles par des liaisons α (1-4), interrompu par la présence d'unités L-rhamnopyranose. Les fonctions acides des unités galacturoniques peuvent être estérifiées ou non par du méthanol. Cette estérification joue un rôle important sur les propriétés physico-chimiques des pectines, notamment sur la formation de gels. D'autres glucides sont présents dans les pectines, comme le β -D-galactose, le β -D-glucose, le β -L-arabinose, le β -D-xylose et le α -D-fucose [5].

Les pectines sont généralement obtenues à partir d'échantillons végétaux par extraction à l'eau chaude. Elles sont utilisées comme gélifiants dans l'industrie agroalimentaire

1.1.2.2- Les hémicelluloses :

On désigne par hémicellulose tout polysaccharide soluble dans l'eau et pouvant être extrait de la paroi des cellules végétales par des solutions alcalines. Ce groupe de composés consiste en la réunion d'hétéropolysaccharides nombreux et variés qui représentent en moyenne de 15 à 30% de la masse sèche du bois [6]. Elles sont extraites de l'holocellulose du bois (résidu obtenu après délignification) par action de solutions alcalines de concentrations croissantes permettant, après précipitation et purification, de séparer les différents types d'hémicelluloses. Dans leur état naturel, elles ont un degré de polymérisation compris entre 200 et 300 et leur structure est une fonction de l'espèce végétale. [7,8]

1.1.2.3-La cellulose :

La cellulose est le constituant majoritaire du bois [9] et celui presque unique du coton et des fibres textiles du type lin, chanvre, jute et ramie [10,11].

1.2- Cellulose le plus abondant des composés naturels « BIO » :

1.2.1- Une brève histoire de l'utilisation de la cellulose:

Dans des périodes antiques, l'être humain a utilisé la cellulose et le bois comme une extension de ses mains, et avec le temps il a pu utiliser la cellulose et le bois pour des outils (houes primitives, houe bâtons, lance des poignées (paléolithique); charrues primitives, charrues lumière sans roues, le filage des bâtons (néolithique), et pour les bâtiments, ponts, bateaux, des voitures, des meubles (boîtes, lits, tables, chaises), les ustensiles et les nécessités quotidiennes (cuillères, tasses), textiles (coton, lin), carburant (pour le chauffage, la cuisson, et la production industrielle comme l'extraction de sel à partir de solution saline, la poterie et la métallurgie), charbon de bois (pour la production de fer), et pour l'élevage. Le lin et le coton (cellulose presque pure), ont été utilisés comme des vêtements pour 10.000 années. Au 18ème siècle, la mécanisation des dispositifs de filage et de tissage pour les tissus de coton a formé une solide incitation à la révolution industrielle, qui a entraîné la consommation de masse de produits chimiques (en particulier, des composés inorganiques) pour le décapage, la finition, et la teinture des vêtements en coton. [12].

1.2.2- structure :

Rappelons que la cellulose est constituée par un enchaînement de cycles glucopyranose avec une liaison glycosidique du type β 1-4 [13] (Figure 1-3).

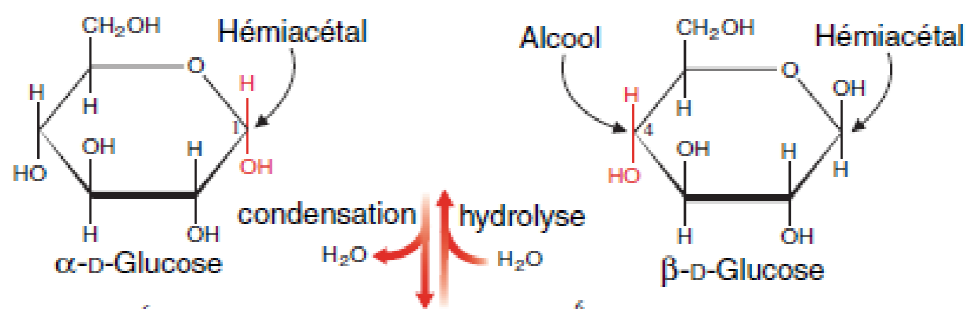


Figure 1.3 : formation de la liaison glycosidique par condensation, et la rupture par hydrolyse [14].

Le degré de polymérisation varie suivant l'origine des fibres et le type de procédés d'isolement. Par exemple, il est supérieur à 3000 pour le coton et égal à environ 1500 pour les pâtes de bois obtenues avec le minimum de dégradation.



Figure 1.4 : Sources de cellulose.

L'analyse de la cellulose par chromatographie en phase gazeuse après hydrolyse et dérivation montre que celle-ci est constituée à plus de 95% de glucose, mais on ne peut pas exclure que certains sucres tels que le galactose ou le xylose soient incorporés en petite quantité dans le polymère. La diffraction par les rayons X des monocristaux de la cellulose a permis d'établir que deux motifs β -D-glucopyranosyles adjacents ne sont pas dans le même plan moyen. Ceci est dû aux liaisons hydrogène intramoléculaires entre l'oxygène hétérocyclique et l'hydrogène du groupement hydroxyle fixé sur le carbone 3'. Ainsi, la dimension de l'unité cellobiose est toujours de 10,3 Å. En raison du grand nombre de groupements hydroxyles sur la chaîne, il existe de multiples possibilités de liaisons hydrogènes intermoléculaires (figure 1.5). De plus, il existe d'autres liaisons hydrogènes mettant en jeu des molécules d'eau qui sont ainsi intimement liées à la cellulose. Toutes ces contraintes font de la cellulose une molécule fibrillaire et partiellement cristalline.

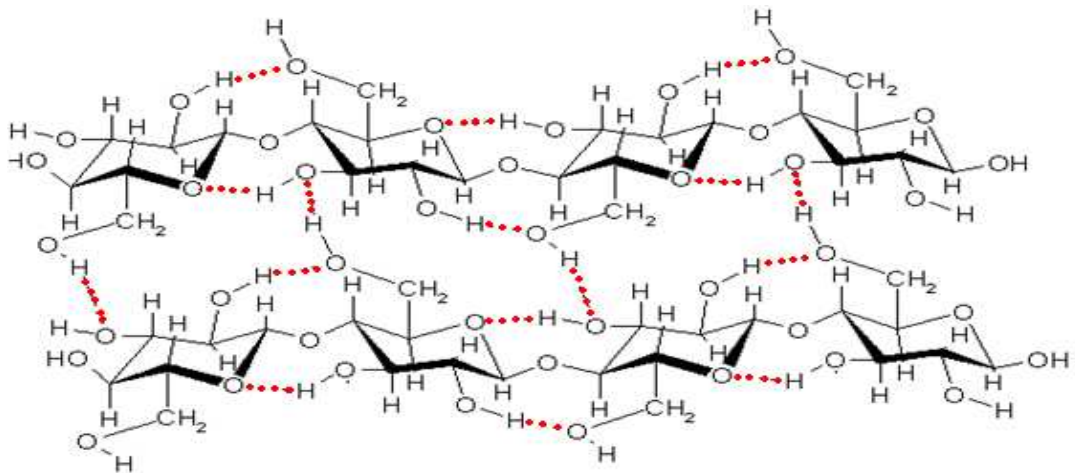


Figure 1.5: Liaisons hydrogène inter et intramoléculaires au sein de la fibre de cellulose.

La structure cristalline de la cellulose a été déterminée par diffraction des rayons X [15] et par des méthodes basées sur la polarisation du rayonnement infrarouge [16,17]. L'unité de structure de la cellulose est la fibrille élémentaire constituée par l'association d'une quarantaine de chaînes individuelles. Le diamètre de ces fibrilles est d'environ 2 à 6 μm . Ces paquets de molécules de cellulose sont agrégés entre eux pour former des microfibrilles de diamètre compris entre 60 et 360 μm et de longueur infinie. Ces microfibrilles sont constituées de zones hautement ordonnées (zones cristallines) et d'autres moins (zones amorphes) [18, 19, 20, 21] (figure 1.6). Les zones cristallines sont constituées de mailles monocliniques ($a = 8,35 \text{ \AA}$; $b = 10,3 \text{ \AA}$; $c = 7,9 \text{ \AA}$; $\beta = 84^\circ$).

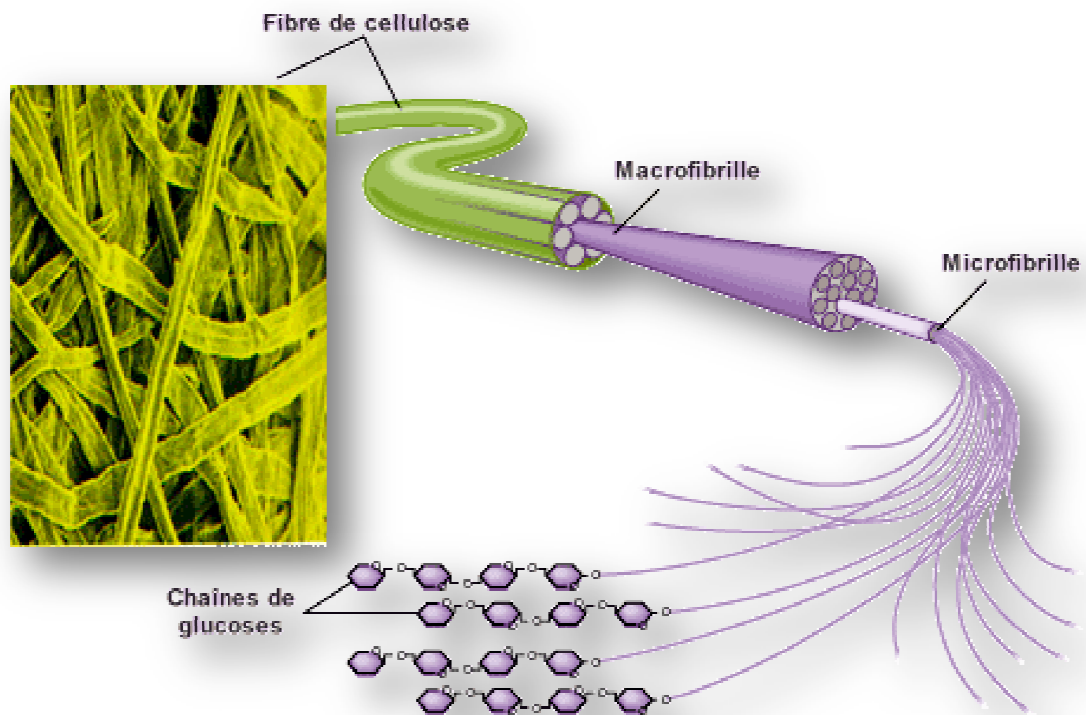


Figure 1.6 : Morphologie des microfibrilles constituant les fibres de cellulose.

La cellulose existe dans plusieurs états polymorphiques, et la détermination de ces états a été faite à partir des caractéristiques de spectres de diffraction des rayons X. Les deux formes les plus importantes de la cellulose sont la cellulose I et la cellulose II [22].

1.2.3- Méthodes d'obtention de la cellulose :

Plusieurs méthodes d'obtention de la cellulose à partir de la biomasse ont été décrites. Toutes ces méthodes consistent en l'appauvrissement progressif des parois cellulaires des végétaux (figure 1.7). Les traitements appliqués aux échantillons végétaux peuvent être chimiques ou physico-chimiques.

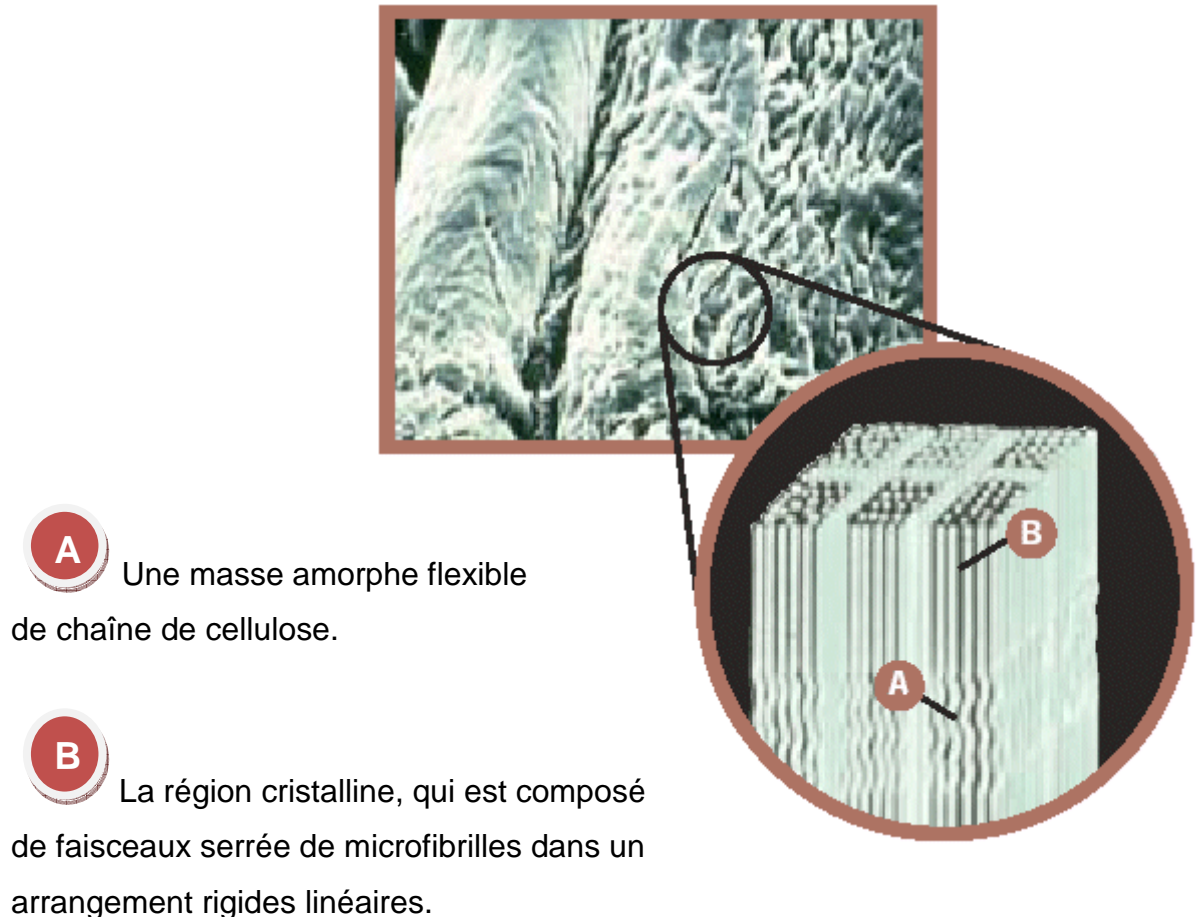


Figure 1.7: Représentation schématique de la paroi d'une cellule végétale. [23]

Les traitements chimiques vont permettre, par action conjuguée de solvants adaptés, d'éliminer tous les constituants du bois autres que la cellulose. Ces extractions vont d'abord agir sur les composés extracellulaires puis sur les constituants de la paroi cellulaire. Un exemple de schéma de fractionnement est représenté sur la figure 1.8 [24]. Le résidu végétal brut est tout d'abord débarrassé des graisses, des résines et autres constituants extractibles de la partie extracellulaire de la biomasse. L'étape suivante consiste en l'obtention d'holocellulose par extraction ou destruction des premiers composés de la paroi cellulaire des végétaux : les lignines.

Cette étape peut être réalisée par action d'acide chlorhydrique dans le dioxane dans le cas d'une extraction ou de chlorite de sodium / acide acétique glacial ou d'eau oxygénée à pH basique (pH = 11,5) dans le cas d'une destruction des lignines [25]. La cellulose est ensuite obtenue à partir de l'holocellulose par extraction des hémicelluloses, le plus souvent par extractions successives des hémicelluloses de bas, moyen et haut poids moléculaire, par action de solutions basiques de concentrations croissantes : tout d'abord KOH à 0,1%, puis NaOH à 1% et NaOH à 18%.

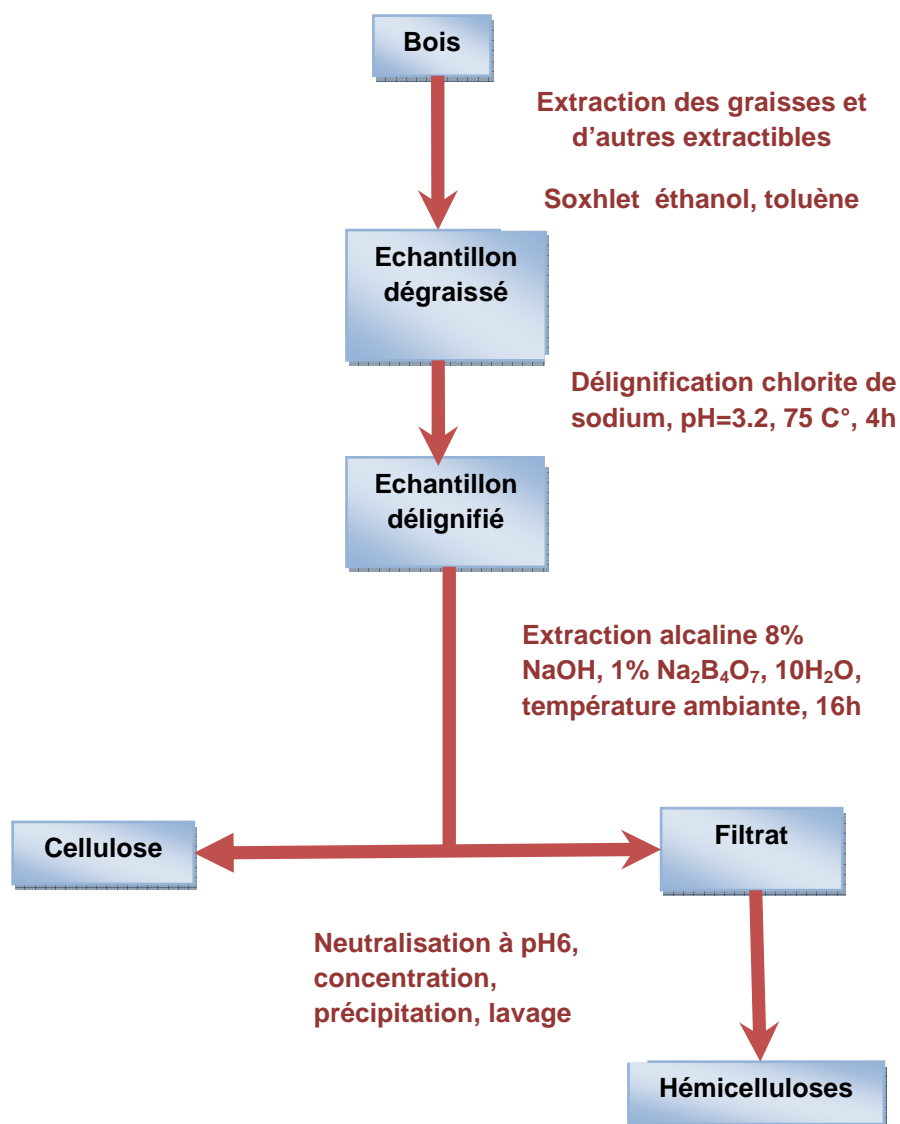


Figure 1.8 : Protocole d'obtention de cellulose par traitements chimiques par Sun et coll [25].

1.2.4-La cellulose microcristalline comparé avec la cellulose amorphe :

✦ Origine :

La principale source de cellulose microcristalline est la fibre végétale. La cellulose y est présente comme composante de la paroi cellulaire, sous forme de faisceaux de microfibrilles. Une partie de ces microfibrilles est composée de cellulose amorphe, alors qu'une seconde partie est constituée de cellulose cristalline (on dit d'un polymère qu'il est amorphe lorsque ses chaînes sont emmêlées n'importe comment, alors qu'un polymère dont les chaînes sont alignées en cristaux ordonnés est dit cristallin).

✦ Structure chimique

La cellulose microcristalline à la même structure que la cellulose amorphe.

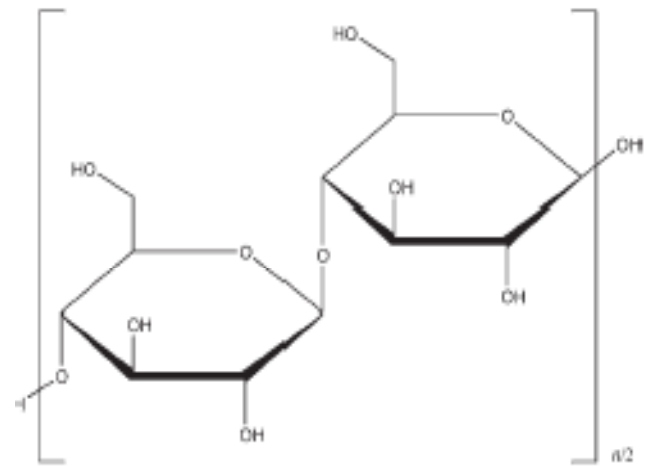


Figure 1.9 : structure chimique de la cellulose

✦ Technique d'extraction :

Pour la cellulose amorphe l'extraction se fait par solvant à chaud suivie par une séparation de la lignine et de l'hémicellulose, par contre la cellulose microcristalline nécessite l'extraction par solvant à chaud suivie aussi par la séparation de la lignine et de l'hémicellulose, puis une purification par hydrolyse acide de manière à éliminer la partie de cellulose amorphe.

✦ Propriétés et application :

La cellulose microcristalline est principalement utilisée dans :

- ✓ L'industrie alimentaire comme agent de dispersion, anti-agglomérant, émulsifiant, épaississant et stabilisant.

- ✓ L'industrie pharmaceutique en tant que diluant pour comprimés et capsules, agent d'enrobage, désintégreur de comprimés et agent anti-agglomérant. [26]

La Cellulose amorphe est utilisée:

- ✓ Comme diluant et agent de remplissage dans les comprimés et les gélules pour les produits pharmaceutiques contenant une petite quantité de substance active.
- ✓ La Cellulose en poudre a des propriétés de compression acceptable, Bien que les propriétés d'écoulement de la plupart des marques soient pauvres. Cependant, la cellulose à faible cristallinité a démontré des propriétés de compression directe.
- ✓ Dans les capsules de gélatine molle, la cellulose en poudre peut être utilisée pour réduire le taux de sédimentation d'une suspension huileuse et aqueuse destinées à la voie orale. Ils peuvent également être utilisés pour réduire la sédimentation au cours de la fabrication de suppositoires.
- ✓ La cellulose en poudre a été étudiée comme une alternative à la cellulose microcristalline comme excipient dans la fabrication des granulés par le procédé d'extrusion / sphéronisation.
- ✓ La cellulose en poudre est également largement utilisée en cosmétique et produits alimentaire comme agent adsorbant et épaississant. [26]

1.2.5- Dissolution de la cellulose :

✦ Réactivité :

La réactivité de la cellulose est essentiellement attribuable à la présence d'un groupe hydroxyle primaire et de deux groupes hydroxyles secondaires sur chaque unité de glucose. Cependant, ces groupes ne sont pas totalement disponibles, lors d'une réaction, à cause des ponts hydrogène, il peut y avoir rupture des liaisons C-C et C-O et, dans ce dernier cas, la dégradation s'installe.

La conformation spatiale de la cellulose contrôle ses propriétés physiques et chimiques. En effet, on sait que la région amorphe est beaucoup plus accessible à l'attaque des réactifs que la région cristalline, c'est pour cette raison qu'il est

préférable de traiter préalablement la cellulose de manière à rompre les liaisons hydrogène intra et intermoléculaires si l'on souhaite la modifier chimiquement ; Ce traitement doit permettre de rompre les liaisons hydrogène de la cellulose de manière à ce que les hydroxyles soient libres et donc plus réactifs.

✦ Activation :

Le traitement le plus classique consiste en l'immersion de la cellulose pendant une minute dans une solution acide suivie d'une filtration et du séchage du résidu à 40°C. Ce traitement conduit à l'hydrocellulose de Girard [27] qui est partiellement hydrolysée, l'activation acide permettant de rompre les liaisons hydrogène ainsi qu'une partie des liaisons glycosidiques. La conséquence de cette activation est le gonflement des fibres et la diminution du Degré de Polymérisation. Cependant, pour éviter cette hydrolyse partielle du polymère, plusieurs systèmes de solvants ont été mis au point dans la dernière période.

D'autres méthodes mettent en jeu l'immersion de la cellulose dans une solution d'ammoniac pendant une heure [28], dans le but de purifier l'échantillon de départ et d'éliminer les acétates pouvant estérifier la cellulose. Elle peut aussi être activée par mercerisation du polymère dans une solution de soude à 18% [29], pour permettre le gonflement de la cellulose. Ensuite des lavages successifs avec des solvants déshydratants, tels que le méthanol, l'acétone et l'hexane, puis le stockage au dessiccateur permet d'éviter la réhydratation de l'échantillon. Cependant, la littérature ne nous indique pas si toutes ces méthodes d'activation conduisent au même type de cellulose. La cellulose peut de surcroît être activée par séchage à 105°C pendant 3 heures afin d'éliminer l'eau naturellement adsorbée [30]. Enfin, Vaca-Garcia et coll [31]. Ont réalisé un échange de solvant en utilisant successivement de l'eau desionisée et de l'éthanol, puis ont imprégné le résidu cellulosique avec les réactifs (anhydrides mixtes d'acides) avant la transformation.

✦ Solvants de la cellulose :

Une analyse des résultats de la littérature fait apparaître un nombre assez restreint de systèmes solvatant la cellulose :

- Les solvants aqueux ; ce sont des solutions aqueuses très concentrées d'acides (Sulfurique, nitrique...) [32], de bases (potasse, hydrazine...), des sels

(iodure de sodium...) [33] ou de N-méthylmorpholine-N-oxyde [33, 34, 35]. Cependant, pour la plupart, ces solvants provoquent une importante dégradation de la cellulose. De plus, la présence d'eau limite l'éventail de modifications chimiques applicables à de tels systèmes.

- Les systèmes de solvant à base de DMSO tels que le DMSO/paraformaldéhyde[36],Le DMSO / paraformaldéhyde / thiamine.acide chlorhydrique [37], le DMSO / fluorure detetrabutylammonium trihydrate[38], le DMSO/méthylamine[32], le DMSO/dioxyde d'azote. Par analogie, on rencontre aussi le DMF/dioxyde d'azote.
- Les systèmes de solvants contenant un halogénure de lithium (le plus souvent, il s'agit de chlorure de lithium mais le bromure de lithium est aussi utilisé en présence de N, Ndiméthylacétamide [DMA]).[39] Le chlorure de lithium peut être associé à différents solvants (DMSO [40], 1-méthyl-2-pyrrolidinone [NMP], 1,3-diméthyl-2-imidazolidinone [DMI]).[41]

1.2.6- Les différentes modifications chimiques de la cellulose :

Les modifications de cellulose les plus fréquemment rencontrées sont l'estérification et l'éthérification des groupements hydroxyles de la cellulose [42]. De nombreux dérivés cellulosiques hydrosolubles ou solubles dans des solvants organiques sont préparés par les méthodes de la figure.1.9.

Ces différentes réactions peuvent être classées en deux catégories, selon les modifications apportées au polymère :

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

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

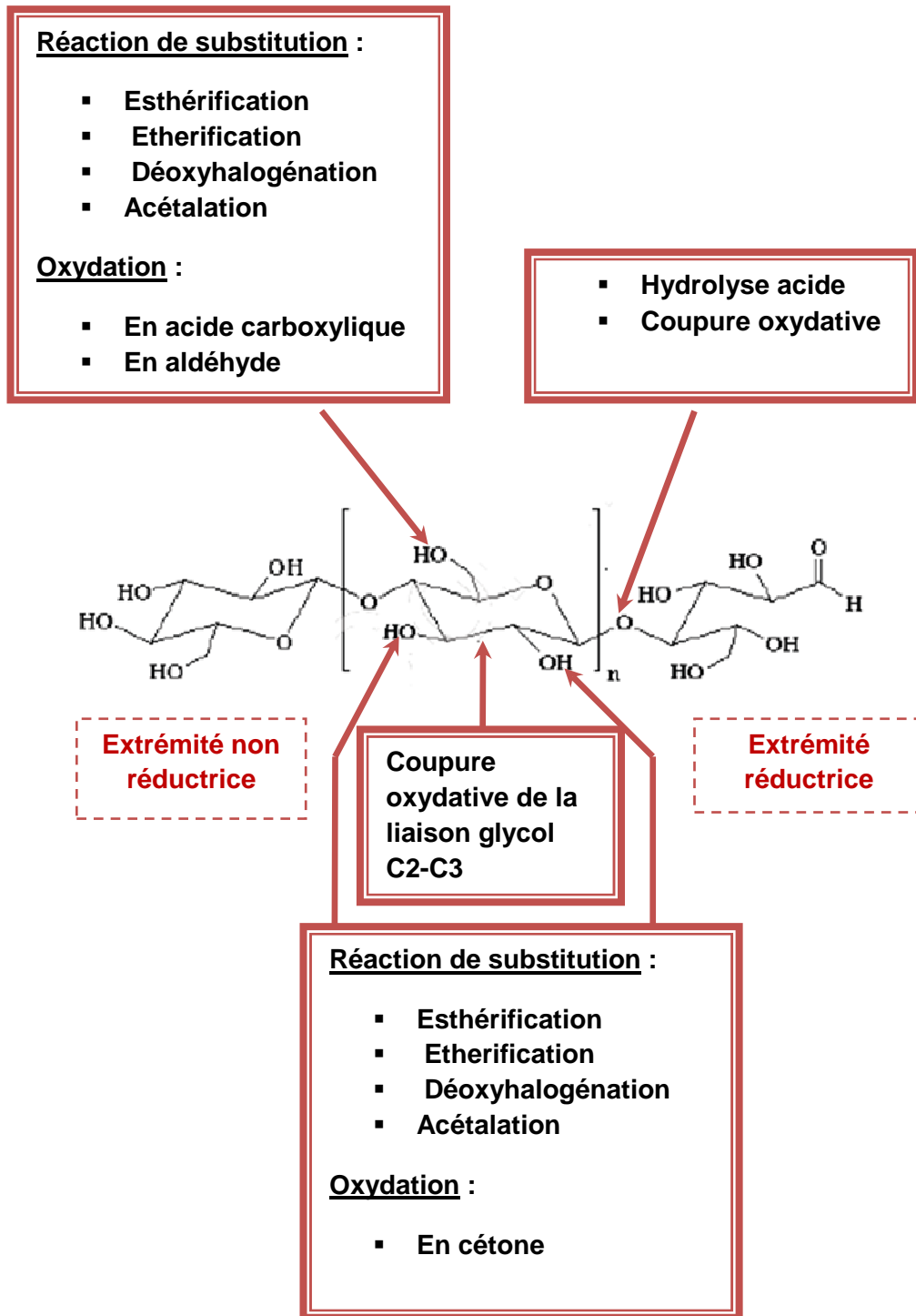


Figure 1.10 : Modifications chimiques les plus rencontrées en relation avec la structure du polymère.

CHAPITRE 2

LES COLLOIDES

2.1-Introduction :

Le mot « Colloïde » vient du grec *kolla* (colle), nommé ainsi par Graham en 1861 car la substance ne diffuse pas à travers une membrane semi-perméable. Dans un fluide, il forme une dispersion homogène de particules [43] dont les dimensions vont de 2 à 2000 nanomètres. Ces particules ont donc la taille d'une nanoparticule [44], même si elles ne sont pas spécifiquement considérées en tant que telles. On parle de "suspensions" pour un colloïde et non de "solution". [45]

Les colloïdes sont tous basés sur la taille. Ils sont constitués d'au moins deux phases et les dimensions de la phase dispersée ont traditionnellement été considérées comme étant dans la sous-région microscopique mais supérieure à la gamme de taille atomique, qui est, dans la gamme 1nm à 1 µm. «Colloïdal» Le terme a été inventé pour «coller-comme » matières qui semblait consister en une seule phase lorsqu'on les examine sous les microscopes de la journée. Bien sûr, nous sommes maintenant en mesure de voir des particules beaucoup plus petites que la microscopie a avancé. [46]

2.2-La cellulose gel :

Cellulose microcristalline Avicel (MCC) est un ingrédient unique. Dans l'eau, avec de cisaillement, la MCC forme une matrice en trois dimensions composé de millions de microcristaux insolubles qui sont d'une grande stabilité donnant naissance à un gel thixotrope [47, 48, 49]. Ce gel se forme à n'importe quelle température et fournit un gel supérieur qui confère une stabilité thermique aux produits finis.

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

Le Séchage des faisceaux cristallins produit des agrégats de particules très poreux, Cette porosité permet aux particules d'absorber de grandes quantités d'eau ou d'huile à leurs surfaces. [50]

Les grades d'Avicel MCC en poudre sont idéales comme:

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

Avicel[®] colloïdale MCC est traitée par désintégration mécanique par voie humide (attrition) qui brise les agrégats de cellulose pour libérer les microcristaux. Traditionnellement, les microcristaux sont alors Co-traités avec une dispersante barrière hydrophile, afin d'éviter la réaggrégation des microcristaux pendant le processus de séchage. Les dispersants utilisés sont des hydrocolloïdes solubles dans l'eau comme la gomme de carboxyméthylcellulose, l'alginate ou le xanthane.

2.2.1- Avicel colloïdale MCC traditionnelle : propriétés et fonctionnalité :

Correctement dispersés, l'Avicel colloïdale MCC met en place dans un réseau en trois dimensions de ces particules colloïdales qui confère une stabilité dans le produit fini [51], le système est maintenu par des liaisons hydrogène faibles, figure 2.1. La formation de ces insolubles en matrice de 3 dimensions crée un réseau physique qui affecte le mouvement de l'humidité et donne-les qualités colloïdales de MCC et leurs propriétés fonctionnelles.

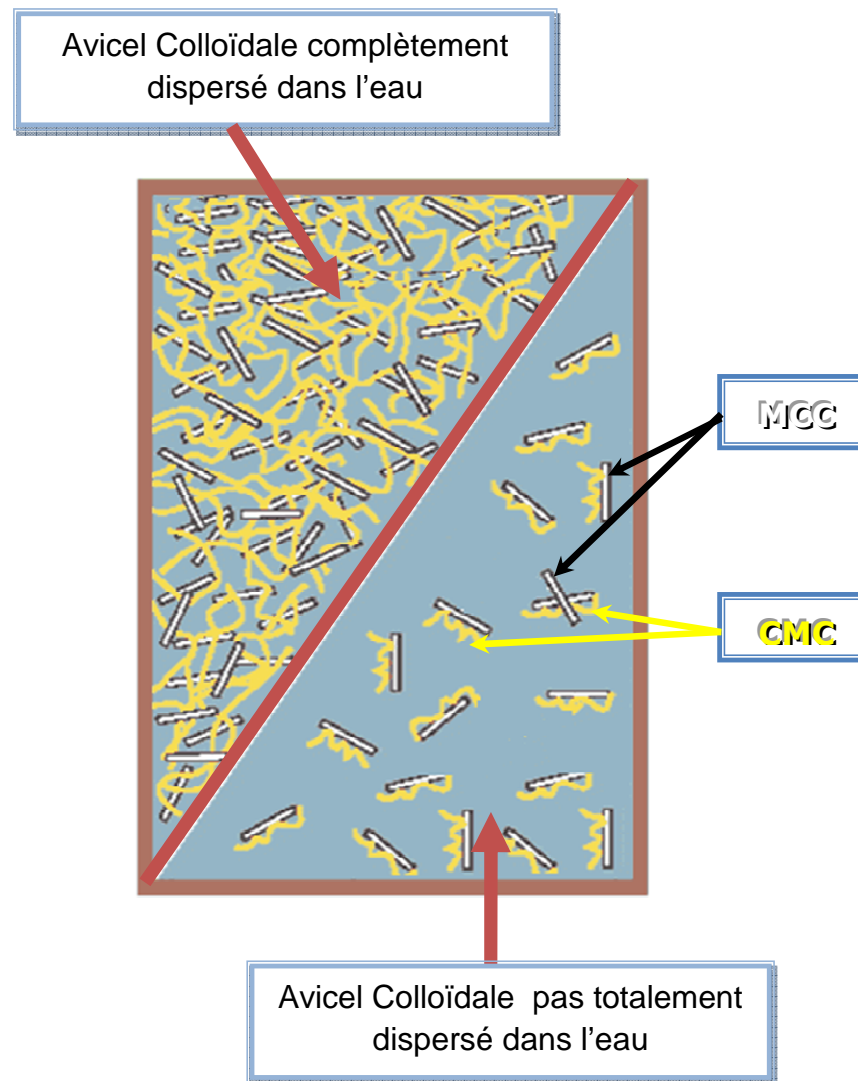


Figure 2.1: cellulose microcristalline dispersé dans l'eau. [51]

2.2.2-Propriétés fonctionnelles :

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

- ✓ Thixotropie-gels colloïdaux : l' Avicel MCC se décompose rapidement en cisaillement; lorsque le cisaillement est retirée, le gel se reforme au cours du temps avec une perte minimale de la viscosité. Cette thixotropie est due aux propriétés transmises par ces particules lorsqu'elles sont correctement dispersées dans l'eau ou un milieu liquide.
- ✓ Stabiliser les mousses: Avicel MCC est un stabilisateur de mousse de premier ordre. Le réseau microcristallin épaissit la phase d'eau entre les

cellules de l'air et agit comme une barrière physique pour maintenir les cellules d'air en suspension. Bien que l'Avicel MCC ne forme pas un film significatif il fait augmenter la résistance du film (figures 2.2).

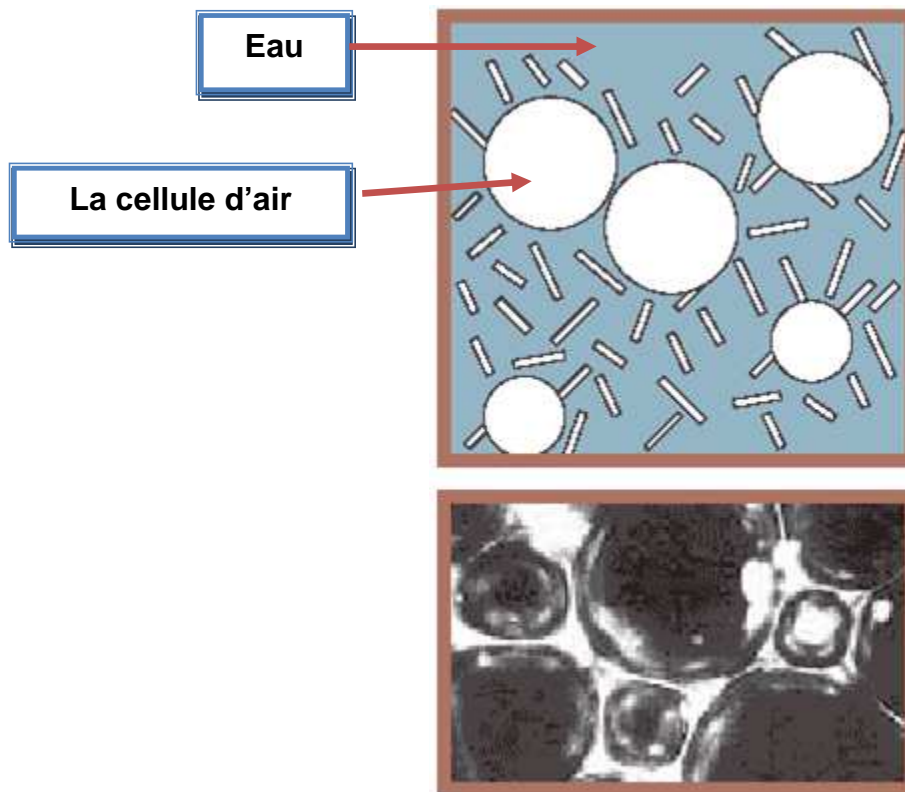


Figure 2.2 : stabilisation des mousses par la cellulose microcristalline.

- ✓ Stabiliser les émulsions - Avicel[®] MCC forme un réseau de particules colloïdales lorsqu'elles sont correctement dispersé dans l'eau. Ce réseau met en place le colloïde à l'interface huile-eau pour empêcher physiquement les globules d'huile de coalescer (figure 2.3). D'où l'Avicel sert à stabiliser l'émulsion ainsi que d'épaissir la phase de l'eau pour améliorer les propriétés du toucher.

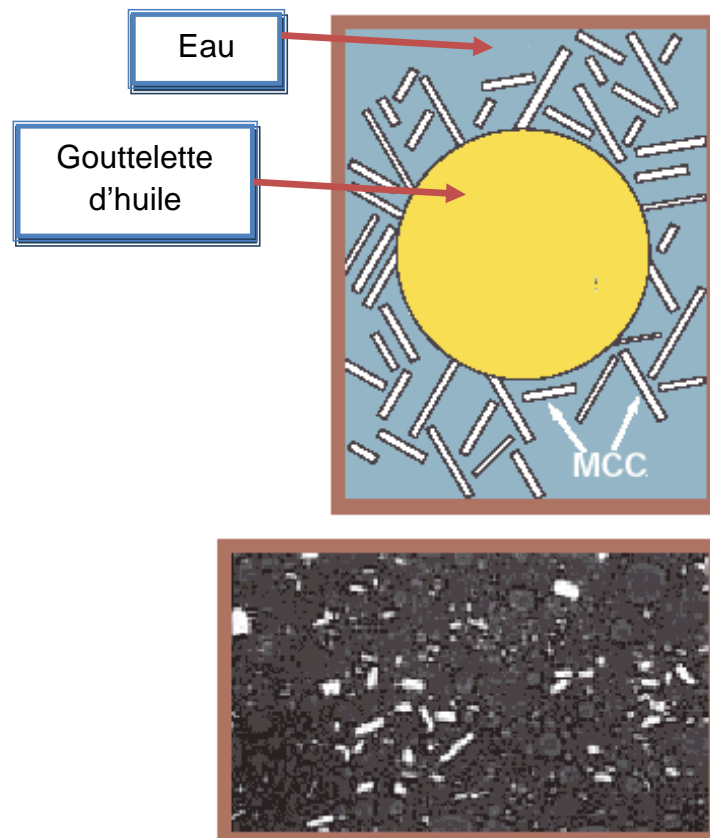


Figure 2.3: stabilisation des émulsions par la cellulose microcristalline. [51]

- ✓ Stabilité thermique les changements de la température ont peu ou aucun effet sur la fonctionnalité et la viscosité des dispersions d'Avicel. Cette propriété est extrêmement importante dans la préparation des produits stables à la chaleur, en particulier lorsque des acides sont présents. Avicel MCC tiendra au cours du traitement thermique, y compris la cuisson, autoclavage, traitement UHT et le chauffage à micro-ondes avec une perte minimale de la viscosité.
- ✓ Améliorer la Texture : l'Avicel MCC peut être utilisé pour modifier les textures, elle peut abrégé ou ajouter des textures aux produits sans pour autant créer une texture gommeuse ou pâteuse.

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

- ✓ Remplacer les graisses et huiles - Avicel MCC peut être utilisé pour remplacer une partie ou la totalité de l'huile dans les produits de type émulsion. L'Avicel imite la plupart des propriétés rhéologiques associée à pleine des émulsions d'huile.
- ✓ Contrôler la croissance de cristaux de glace - la matrice à 3 dimensions créé avec Avicel MCC colloïdale dispersés et la surface des microcristaux un système de stabilisation qui maintient un état homogène lors de cycles gel / dégel. Avicel aide à prévenir la migration d'humidité et inhibe l'agrégation des protéines et autres solides. Le réseau en 3 dimensions formé avec Avicel est extrêmement efficace dans le maintien du système à trois phases de l'eau / graisse / air.
- ✓ Étendre Amidons - en utilisant un ratio de 4 parties d'amidon / 1 partie Avicel[®] MCC permet aux transformateurs de réduire la quantité d'épaississant de l'amidon requis ; Le MCC permettra d'améliorer la stabilité thermique et de cisaillement sur des cycles de processus prolongé.
- ✓ Opacité : les cristaux de cellulose insolubles agissent comme des opacifiants et peuvent ajouter la blancheur aux produits.

2.2.3-Les bienfaits nutritionnels :

La Cellulose microcristalline Avicel est une bonne source de fibres alimentaires, qui ne contient pas ou très peu de calories dans les systèmes alimentaires. Certaines qualités colloïdales fournir un contenu calorique due aux hydrocolloïdes solubles utilisés lors du Co-traitement avec le MCC.

La MCC est pratiquement inerte et ne pas interférer ou d'interagir avec d'autres nutriments ajoutés aux aliments, tels que vitamines et minéraux. En fait, Avicel MCC est un excellent agent de suspension et peut fournir des suspensions stables de particules, même très lourdes, comme le fumarate de fer ou d'autres minéraux. Certaines qualités nouvelles de marque Avicel-Plus[®] cellulose microcristalline, sont issues uniquement de Co-traitement avec du calcium pour offrir

un contenu en renforcée calcium dans le cas des aliments nutritionnels et les boissons enrichis. [51]

2.2.4-Bonne dispersion :

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

- ✓ Ordre des additions - Avicel MCC devrait idéalement être hydratée dans l'eau avant que d'autres ingrédients soient ajoutés. Avicel ne se lie pas chimiquement à l'eau et ne peut pas interférer avec l'ajout ultérieur de tous les autres ingrédients.
- ✓ Type de cisaillement –le grade ou le type d'Avicel MCC que vous sélectionnez dépend de la quantité de cisaillement disponible dans votre processus.
- ✓ pH de systèmes - un protecteur de colloïde est recommandé pour éviter la floculation si le pH de votre système est inférieur à 3,8. Une Suggestion de protecteurs de colloïdes est de mise tel que la gomme xanthane, carboxyméthylcellulose et la méthylcellulose. Les colloïdes protecteurs sont généralement utilisés à hauteur de 10% du niveau de la cellulose microcristalline.
- ✓ Eau dure / Electrolytes - un haut niveau d'électrolytes présents dans le système avant l'ajout d'Avicel MCC peut inhiber la dispersion appropriée et exigent un plus grand cisaillement pour une bonne activation. [51]

CHAPITRE 3

LES SUSPENSIONS PHARMACEUTIQUES

3.1- Introduction :

Les suspensions sont des Systèmes dispersés composés d'au moins de deux phases: la substance qui est dispersée connu comme la phase dispersée (ou) interne, et la phase continu (ou) externe dispersante. En fonction de la taille des particules de la phase dispersée, les dispersions sont généralement classés comme des dispersions moléculaires, des dispersions colloïdales, et les dispersions grossières. Pour les dispersions moléculaires les particules dispersées sont inférieures à 1,0 nm de diamètre. Les dispersions colloïdales ont des tailles de particules entre 1 nm et 1 μm . les Microémulsions, des nanoparticules, des microsphères représentent quelques exemples de dispersions colloïdales. Enfin les Dispersions grossières ont une taille de particules supérieures à 1 μm , qui comprend des suspensions et des émulsions [52]. La portée de ce chapitre est d'élaborer l'aspect théorique des suspensions pharmaceutiques en matière de phénomènes d'instabilité, fabrication et caractérisation.

3.2- Définition :

Une suspension pharmaceutique est une dispersion grossière dans laquelle la phase interne est dispersée uniformément dans la phase externe. La phase interne constituée d'insolubles particules solides ayant une gamme spécifique de taille qui est maintenu de manière uniforme à travers le véhicule à suspension avec l'aide des agents de suspension. La phase externe (milieu de suspension) est généralement aqueuse, dans certains cas, peut être un liquide organique ou huileux pour une utilisation autre que la voie orale.

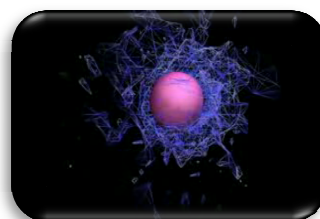


Figure 3.1: suspension stabilisé par un polymère

En fonction de leur itinéraire prévu de la livraison, les suspensions pharmaceutiques peuvent être classées comme les suspensions destinées à la voie parentérale, les suspensions d'utilisation locale, et les suspensions orales. [52]

- L'intérêt de la formulation des suspensions pharmaceutiques peut être affiché pour :
 - Des médicaments insolubles dans le véhicule de livraison.
 - Pour masquer le goût amer du médicament.
 - Pour augmenter la stabilité du médicament.
 - Pour parvenir à contrôler / soutenir la libération du médicament.
 - la stabilité chimique d'un principe actif peut être améliorée lorsqu'il est sous forme de suspension par rapport à une solution, en particulier avec les antibiotiques. [53]

3.3-Caractéristiques des suspensions pharmaceutiques:

Les caractéristiques physiques d'une suspension dépendent de leur mode d'administration.

- ✓ Les suspensions orales ont généralement une viscosité élevée et peuvent contenir des quantités élevées de solide dispersé.
- ✓ D'autre part, une suspension parentérale a généralement une faible viscosité et contient des solides de moins de 5%.

Idéalement, la phase interne devrait être dispersée uniformément dans le milieu de dispersion et ne doit pas sédimenter pendant le stockage. En pratique ceci, n'est pas impossible en raison de l'instabilité thermodynamique de la suspension. Les particules en suspension ont une énergie libre de surface qui rend le système instable conduisant à la sédimentation des particules. L'énergie libre du système dépend de la surface totale et la tension interfaciale entre le milieu liquide et les particules solides. Ainsi, afin de minimiser l'énergie libre, le système tend à diminuer la surface, ce qui est réalisé par la formation d'agglomérats. [54]

∴ Caractéristiques basées sur la taille des particules solides :

- Suspension colloïdale (<1 micron)
- La suspension grossière (> 1 micron)
- Nano de suspension (10 ng). [54]

3.4-Les phénomènes d'instabilité d'une suspension :

3.4.1-La sédimentation :

Pour les fines particules, les dispersions colloïdales sont peu sensibles à l'action de la gravité, et l'agitation thermique suffit généralement à disperser les particules. Cependant, lorsque les particules ont une densité élevée et des tailles supérieures à 0.1µm, et lorsque le liquide dispersant a une viscosité faible, elle sédimentent de manière visible.

On arrive ainsi à une séparation nette entre un sédiment dense et un liquide surnageant ne contenant plus de particules. [55]

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

3.4.1.1-La structure de sédiment :

3.4.1.1.1-Sédiment floculé :

Les particules s'attachent entre elles sous forme de flocons dans lesquels et emprisonnée une certaine quantité de liquide. Chaque sédiment a une vitesse qui dépend de sa taille et de sa porosité. Le sédiment formé par l'accumulation de ces flocons est très volumineux, poreux et facile à disperser. Pour faire la différence entre les sédiments floculés on a recours à un rapport de volume qui égale au volume de sédiment à l'équilibre sur le volume total de préparation noté R :

$$R = V_{eq} / V_0 \dots \dots \dots (2.a)$$

3.4.1.1.2- Sédiment défloculé :

Dans ce cas les particules s'attachent entre elles avec une vitesse relativement faible et elles finissent par former d'un sédiment, au fond de récipient, de faible volume, dans lequel les particules les plus petites remplissent les interstices existants entre les particules les plus grosses.

Les suspensions donnant naissance à un sédiment défloculé sont caractérisées par un rapport de hauteur noté F :

$$F = H_{eq}/H_0 \dots \dots \dots (2.a)$$

On représente les deux structures d'un sédiment dans la figure suivante :

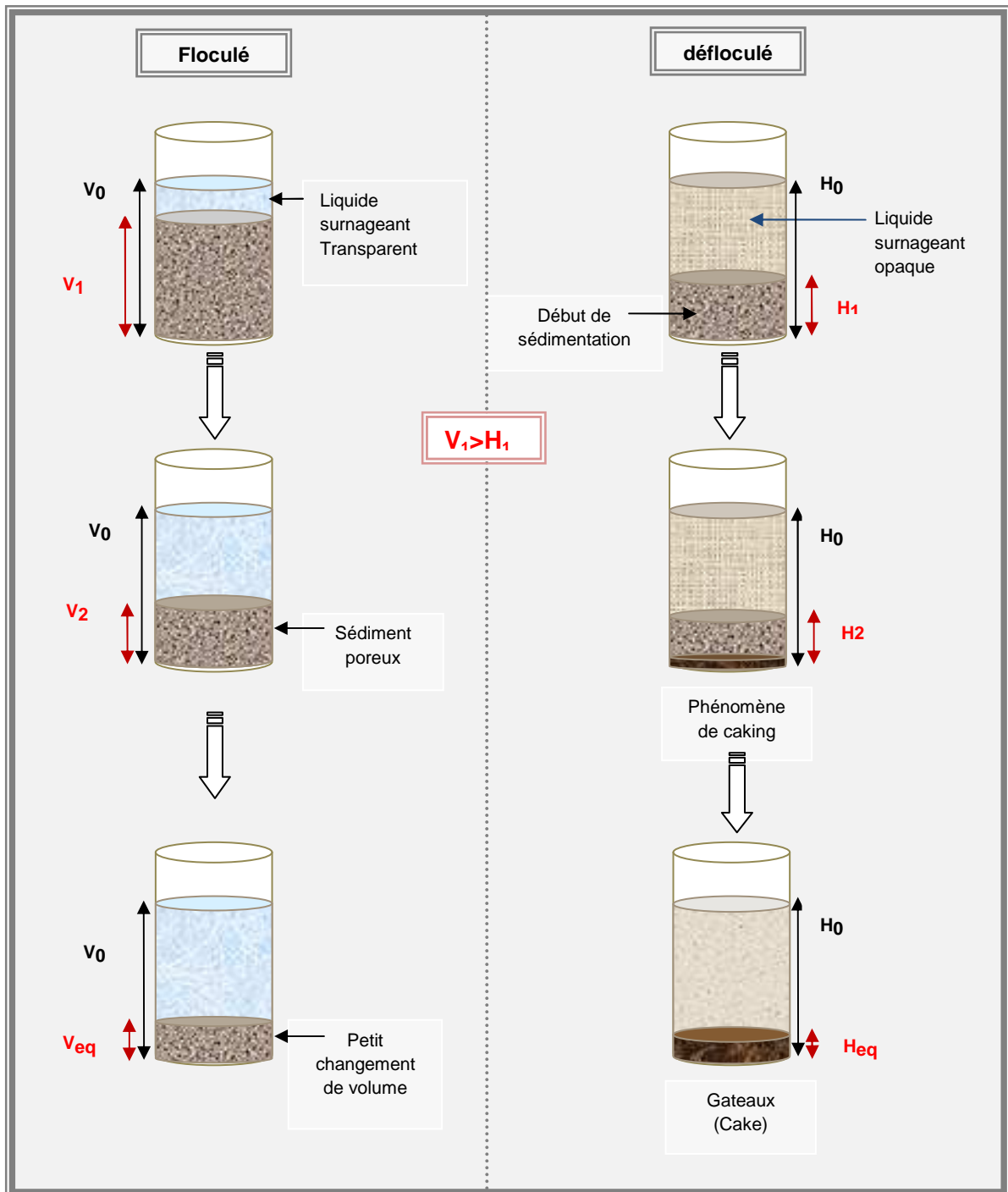


Figure 3.2 : Représentation de la sédimentation des suspensions floculées et défloculées. [56].

3.4.1.2- Vitesse de sédimentation :

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

$$V = \frac{2}{9} * ((\rho_s - \rho_0) r^2 g / \eta_0) \text{ exprimé en [cm/s]... (2.b)}$$

r = rayon de la particule.

ρ_s = densité de la phase dispersé.

ρ_0 = densité du milieu dispersant.

g = la gravité.

η_0 = viscosité du milieu dispersant en poise.

3.4.2- Agrégation :

Sous l'effet de l'agitation thermique, les particules dispersées peuvent se rencontrer et s'agréger, réduisant ainsi leur énergie interfaciale. [55] Trois situations principales peuvent se présenter :

3.4.2.1- particules ayant entre elles des interactions attractives fortes :

Dans ce cas, toutes les collisions sont efficaces après collision, les particules ne peuvent ni se séparer ni se réarrange

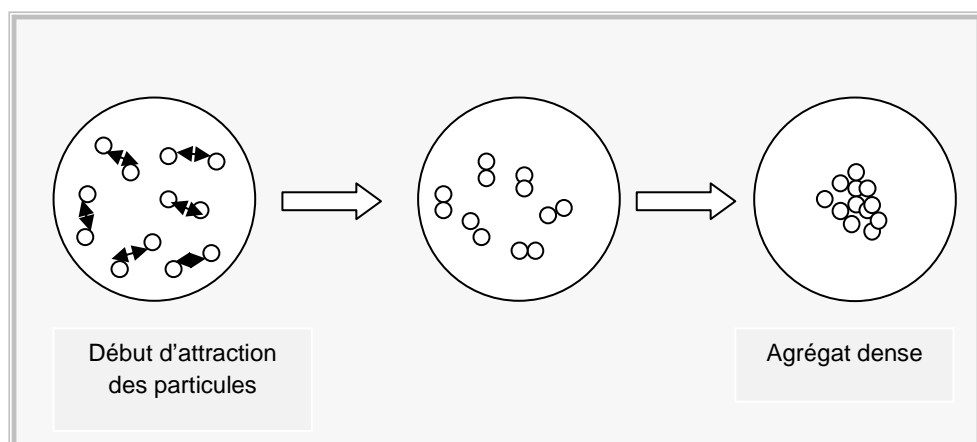


Figure 3.3 : Représentation schématique des interactions attractives fortes entre les particules.

3.4.2.2--particules ayant entre elles des interactions répulsives et attractives fortes :

Dans ce cas, seules certaines rencontres aboutissent à une agrégation des particules, mais les particules agrégées ne peuvent ni se séparer ni se réarranger. Dans ce cas la vitesse d'agrégation est beaucoup plus lente et les agrégats sont plus denses.

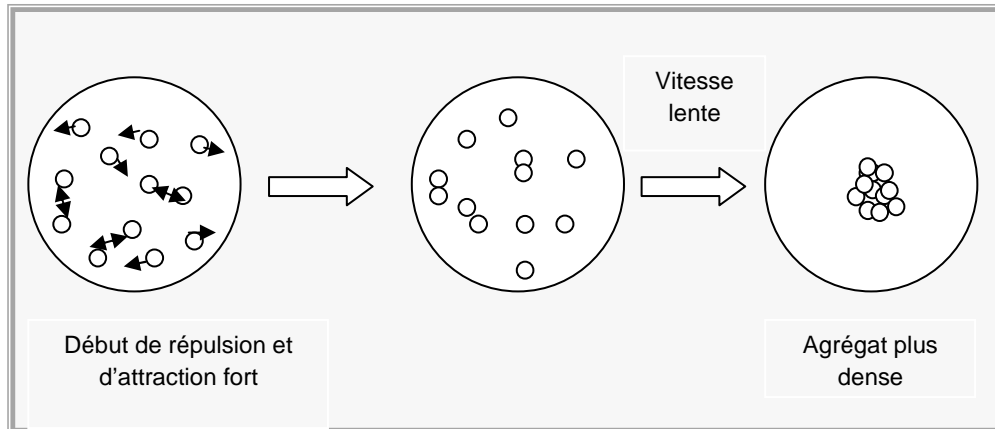


Figure 3.4 : Représentation schématique des interactions répulsives et attractives forte entre les particules.

3.4.2.3-- Particules ayant entre elles des interactions répulsives et attractives faible :

Seules certaines rencontres aboutissent à une agrégation des particules, et les particules agrégées peuvent se réarranger après la collision. Aux temps longs, ces processus d'agrégation ont des conséquences importantes pour l'état des dispersions et pour leurs propriétés. Dans le cas où les agrégats sont denses, ils vont finir par sédimenter et se séparer du liquide dispersant.

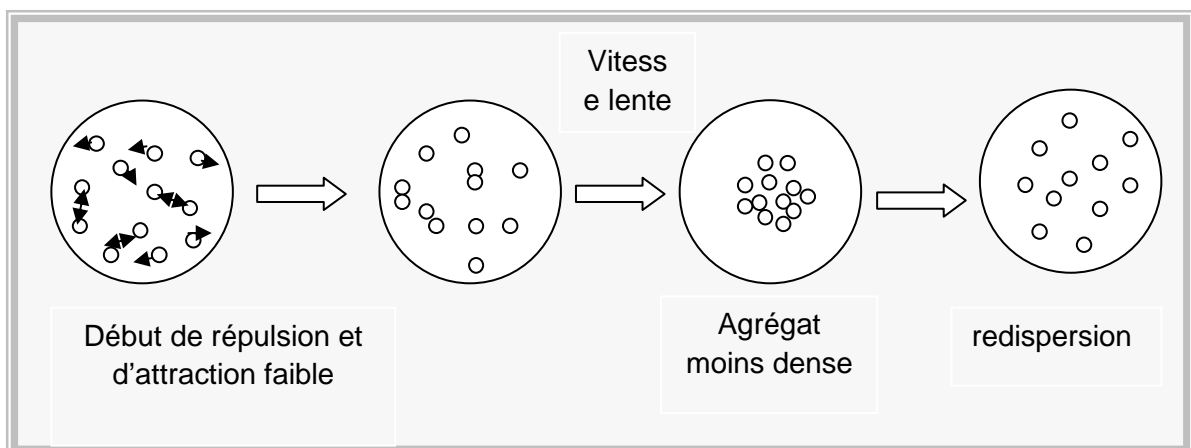


Figure 3.5: Représentation schématique des interactions répulsives et attractives faible entre les particules.

3.4.3- Recristallisation:

Si les particules dispersées sont amorphes (n'ont pas de forme déterminé) la dispersion peut évoluer par dissolution-recristallisation. Cette évolution est fréquente pour les dispersions de solides organiques, par exemple les actifs pharmaceutiques.

Le chemin de dégradation des dispersions est le suivant:

Les particules suspendues sont en équilibre avec la solution, dans la quelle sont dissoutes quelques molécules issues du solide. Quelques-unes de ces molécules s'assemblent sur une surface ou sur une impureté pour former un germe cristallin.

La croissance de ces germes fait baisser la concentration de molécules dissoutes et les particules se dissolvent en réponse à cette variation de concentration. Peu à peu, la totalité de la matière contenue dans les particules est transférée dans les cristaux. [55]

3.4.4- Mouillage des particules :

Le mouillage des particules hydrophobes peut être obtenu par addition d'un colloïde hydrophile (hydrocolloïde) à un système défloculé. Certains solides sont facilement mouillables alors que d'autre ne le sont pas; les substances hydrophiles sont aisément mouillées par l'eau et peuvent augmenter la viscosité des suspensions aqueuses.

Les substances hydrophobes peuvent être mouillées par des solvants non polaires et habituellement n'affectent pas la viscosité des suspensions aqueuses. [53]

3.5- Formulation et fabrication d'une suspension pharmaceutique :

3.5.1-formulation d'une suspension pharmaceutique :

Les suspensions pharmaceutiques doivent avoir les caractéristiques suivantes :

- le principe actif mis en suspension ne doit pas sédimenter rapidement.
- Une suspension où le principe actif insoluble peut sédimenter mais est aisément remis en suspension.il y a séparation de phase mais pas de formation de gâteau.

- Les particules qui sédimentent doivent être facilement dispersées par simple agitation.
- La suspension doit avoir une certaine viscosité autorisant son écoulement hors du contenant.
- La suspension doit être stable chimiquement et physiquement. La consistance de la suspension doit être déterminée lorsque l'ensemble des composants de la formule ont été incorporés, car des composants peuvent affecter l'agent de suspension. [53]

3.5.1.1-Directives pour la formulation :

Le choix de la meilleure formulation est dirigé par les propriétés du principe actif ainsi que du véhicule :

✚ Le principe actif :

a) le mouillage : on doit Déterminer le caractère hydrophile ou hydrophobe du principe actif (un principe actif hydrophobe surnagera à la surface du véhicule). l'aptitude au mouillage, peut se faire par observation de l'angle de contact de la poudre et du liquide.

b)La floculation : - la stabilité physique optimal et une distribution uniforme du principe actif, elle est obtenue si la suspension est formulée avec des particules floculées, en flocons stables résistants à la défloculation, à la sédimentation et à l'agrégation.

- Le Processus de la floculation des particules en suspension : les particules hydrophiles sont absorbées par le principe actif et forment des films en surface capable de les lier entre elles pour former des flocons. Ces hydrophiles peuvent être utilisés comme colloïdes protecteurs.

✚ Le véhicule :

Idéalement, le véhicule d'une suspension devrait être suffisamment visqueux pour maintenir en suspension les particules et assez fluide pour être agité. [53]

Les autres excipients pharmaceutiques :

Comme avec les substances médicamenteuses, les excipients sont dérivés de sources naturelles ou synthétisés chimiquement ou par d'autres moyens. Ce sont généralement des molécules organiques, inorganiques ou des matériaux hautement complexes qui sont difficiles à caractériser. Dans le tableau suivants on peut citer Quelques excipients pharmaceutiques utilisés pour les suspensions et leur rôle : [53]

Tableau 3.1: quelques excipients pharmaceutique et leurs rôles.

excipient	Rôle	Quantités utilisées	Problèmes possibles
glycérine	-solvant pour conservateurs -Véhicule de dispersion -avec le sorbitol pour évité le blocage des bouchons.	5-15%	-A forte teneur donne un gout acre.
Méthyl paraben	conservateur	0,1%-0,2%	Gout discutable et anesthésie à forte dose.
parfums	Amélioration du gout.	qs	Réaction avec les principes actifs.
Propylène glycol	-solvant de conservateur et de parfums. -agent de dispersion des principes actifs.	5-10%	Gout désagréable.
Chlorure de sodium	Modification de l'amertume et du gout.	0,1-0,3%	Incompatibilité avec les principes actifs, les agents de suspension ou les colloïdes protecteurs.

➤ Cellulose microcristalline et carboxyméthylcellulose sodique comme excipient pour les suspensions pharmaceutique:

La cellulose microcristalline et carboxyméthylcellulose sodique est utilisé pour produire des gels thixotropes qui conviennent dans les suspensions pharmaceutiques et cosmétiques. La carboxyméthylcellulose de sodium est un auxiliaires de dispersion il sert de colloïde protecteur. Des concentrations inférieures à 1% de matières produisent des dispersions liquides, tandis que les concentrations de plus de 1,2% de solides produit des gels thixotropes. Lorsqu'il est correctement dispersé, il confère une stabilité à l'émulsion, une opacité à la suspension, il est aussi utilisé dans les vaporisateurs nasaux, les vaporisateurs topiques et les lotions, les crèmes et les gels. [26]

3.5.2- Principes de fabrication des suspensions :

- la dispersion du principe actif doit être effectuée de façon lente et il est préférable de ne pas verser le liquide sur la poudre pour faciliter l'opération.
- Afin d'assurer une parfaite dispersion du principe actif, il est souhaitable d'utiliser un broyeur colloïdal.
- En ce qui concerne les excipients, on les rajoute en solution aussi diluée que possible. Des solutions concentrées peuvent provoquer des réactions locales ou l'apparition d'un précipité.
- Eviter une agitation excessive et de hautes températures qui peuvent dépolymériser les colloïdes. [53]

CHAPITRE 4

MATERIELS ET METHODES

Dans ce chapitre, nous présenterons les différentes techniques de préparation et de caractérisation des différents polymères.

Notre étude nécessite trois matières premières :

- ✓ la cellulose microcristalline.
- ✓ La carboxyméthylcellulose de sodium.
- ✓ Le Tabulose SC.

Dans un premier temps, les caractéristiques et les applications des différents biopolymères utilisés sont présentés commençant par la cellulose microcristalline, la carboxyméthylcellulose de sodium et enfin le produit de référence ; le tabulose SC.

Différentes techniques de caractérisation ont été utilisées ; à savoir la spectrophotométrie infrarouge, la microscopie optique, la granulométrie laser par voie sèche et humide, et la rhéologie. Les potentiels zêta ont été déterminés et l'effet du sel et du pH sur la stabilité de l'hydrocolloïde commercial a été étudié.

Dans la deuxième étape on a tenté de fixer le protocole de préparation de la MCC grade colloïdale et de la caractériser avec toutes les techniques utilisées pour le produit de référence (commercial).

La dernière étape a été réservée à la formulation des suspensions médicamenteuses et leur mise en évidence.

- ✓ La cellulose microcristalline :

Cette matière se présente sous forme de plusieurs grades très utilisés en industrie pharmaceutique, chaque forme possède ces propriétés et caractéristiques spécifiques.

Tableau 4.1: les utilisations de la cellulose microcristalline dans le domaine pharmaceutique. [57]

Usages	Concentration(%)
Adsorbant	20-90
Anti adhérents	5-20
Liant Capsule / diluant	20-90
Désintégrant Tablet	5-15
Liant Tablet / diluant	20-90

✓ La carboxyméthylcellulose de sodium :

Elle se présente sous forme de poudre blanchâtre, elle est inodore, insipide, granuleuse et est hygroscopique après séchage.



Figure 4.1 : vue microscopique de la CMC-Na

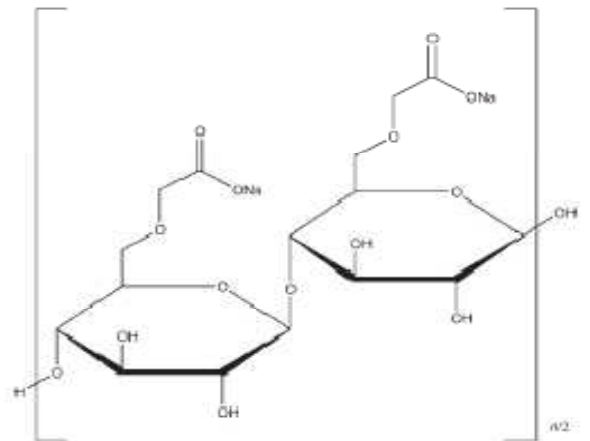


Figure 4.2: structure chimique de la CMC-Na

Applications :

La CMC est principalement utilisée comme excipient dans les aliments, les médicaments et les produits cosmétiques comme agent viscosifiant, stabilisateur d'émulsion, épaississant et pour améliorer la texture. La CMC est également utilisée dans les détergents comme agent anti-redéposant, les adhésifs, les peintures au latex et vernis. [57]

✓ Le Tabulose SC (la cellulose microcristalline et carboxyméthylcellulose de sodium « cellulose gel ») fabriqué par BLANVER (BRÉZIL) :

Tabulose SC est une forme colloïdale de cellulose microcristalline aussi réputée que le gel de cellulose. Elle est utilisée pour produire des gels thixotropes qui conviennent dans les suspensions pharmaceutiques et cosmétiques. La carboxyméthylcellulose de sodium est un auxiliaire de dispersion il sert comme colloïde protecteur et contribue à la dispersion de la formulation préparée avec la tabulose SC qui est facilement dispersée dans l'eau, en mélangeant de manière modérée en formant un gel blanc et opaque avec une thixotropie élevée. [59]

Les caractéristiques de la tabulose SC :

- ✓ Elle s'hydrate rapidement.
- ✓ Stabilité élevée dans la gamme de pH comprise entre 5 et 11.
- ✓ crée une dispersion colloïdale dont les caractéristiques thixotropes à des concentrations voisines de 1,0%.
- ✓ Les dispersions de tabulose SC sont floculées en contact avec de petites quantités d'électrolytes, des polymères cationiques et des tensioactifs.
- ✓ lors de la dispersion, elle est compatible avec la plupart des polymères anioniques et non ioniques.
- ✓ contrôle la thixotropie des dispersions de tabulose SC par addition de carboxyméthylcellulose et / ou d'autres polymères hydrosolubles.
- ✓ après la formation de la dispersion, d'autres liquides hydrosolubles peuvent être ajoutés sans floculation.
- ✓ stable à des différentes températures.
- ✓ C'est un produit non toxique.
- ✓ hygroscopique, dispersible dans l'eau, insoluble dans les solvants organiques ou les acides dilués. partiellement soluble dans les alcalis.
- ✓ présente une texture onctueuse et non fibreuse. [59]

Applications :

Utilisé dans les médicaments, principalement comme un agent de suspension soit seul ou en combinaison avec d'autres dérivés de la cellulose comme l'éthylcellulose, la carboxyméthylcellulose de sodium. Cette combinaison favorise la

stabilité et la compatibilité de la dispersion de polymère, ce qui entraîne une plus grande élasticité et un rendement élevé de la dispersion des microcristaux solides. Ces suspensions peuvent être des poudres classiques ou reconstituables. Lorsqu'il est utilisé seul, le tabulose SC peut flocculer par addition de petites quantités d'électrolytes. [59]

4.1- méthodes d'analyse pour la caractérisation de la matière première:

Afin de caractériser la matière commerciale « Tabulose », les matières premières et les formulations des suspensions pharmaceutiques, différentes techniques décrites dans ce chapitre ont été utilisées.

4.1.1-Importance de la zétamétrie pour notre étude :

L'objectif de ce travail est l'étude des interactions entre la MCC et la CMC-Na, ainsi que la mise en évidence de l'effet de la force ionique sur la variation du potentiel zêta et la taille des agrégats qui nous informe sur la stabilité des suspensions étudiées ou la formation des flocons, pour cette raison on a choisi le mode opératoire suivant :

4.1.1.1- Effet de la concentration de NaCl sur le tabulose :

On prépare une suspension de tabulose à 1%, puis on prépare des solutions de NaCl à différentes concentrations :

0,01M ; 0,05M ; 0,1M ; 0,5M ; 1M ; 1,5M ; 2M

- On prépare 7 tubes à essai contenant 10ml de la solution, on ajoute dans chaque tube 1ml des solutions de NaCl.
- On prépare une autre série de tubes auxquels on ajoute 2ml des solutions de NaCl

4.1.1.2- Effet du pH sur le tabulose :

- pH acide:

On prépare une solution de HCl à 0,1N

On prépare 7 tubes à essai. Chaque tube contient 10ml d'une suspension de tabulose à 1%.

On ajoute dans chaque tube quelques gouttes de la solution d'HCl de telle sorte à avoir des valeurs décroissantes du pH.

- pH basique:

On prépare une solution de NaOH à 1N

On prépare 7 tubes à essai. Chaque tube contient 10ml de la dispersion de tabulose à 1%.

On ajoute pour chaque tube quelques gouttes de la solution de NaOH de telles sortes à avoir des valeurs croissantes du pH.

4.1.2-caractérisation rhéologique du produit :

On prépare une dispersion de tabulose à différentes concentrations 2%, 2,5% ; 3%.

On utilise le Z_2 comme système de mesure, et on trace la courbe d'écoulement et de thixotropie.

A fin d'étudier la résistance des particules au mouvement par effet de force ionique ou ou par variation de pH, on suit le mode opératoire suivant :

On prépare pour chaque échantillon de 100 ml une dispersion à 3% de tabulose dans l'eau.

On prépare des solutions à 0,01M ; 0,1M ; 1M de NaCl, HCl, NaOH pour chacun.

On ajoute aux dispersions de tabulose les solutions préparées tel que :

On ajoute à la première série 1 ml des solutions de NaCl à différentes concentrations, puis à la deuxième série 1 ml des solutions de HCl à différentes concentrations et enfin pour la dernière série 1 ml des solutions de NaOH à des différentes concentrations.

En utilisant le système de mesure Z_2 , on trace la courbe d'écoulement et de thixotropie.

4.2- Elaboration de l'hydrocolloïde :

Dans cette partie, on a tenté de réaliser la préparation de tabulose. La méthode est basée sur la dépolymérisation partielle de la cellulose microcristalline suivie de son traitement avec la carboxyméthylcellulose de sodium.

4.2.1- Dépolymérisation de la cellulose microcristalline :

La dépolymérisation de la cellulose a été réalisée par une hydrolyse acide [60, 61, 62], on a utilisé l'acide sulfurique 3N comme catalyseur, on a suivi la cinétique de la réaction en fonction du temps.

La figure suivante montre le montage de la réaction :

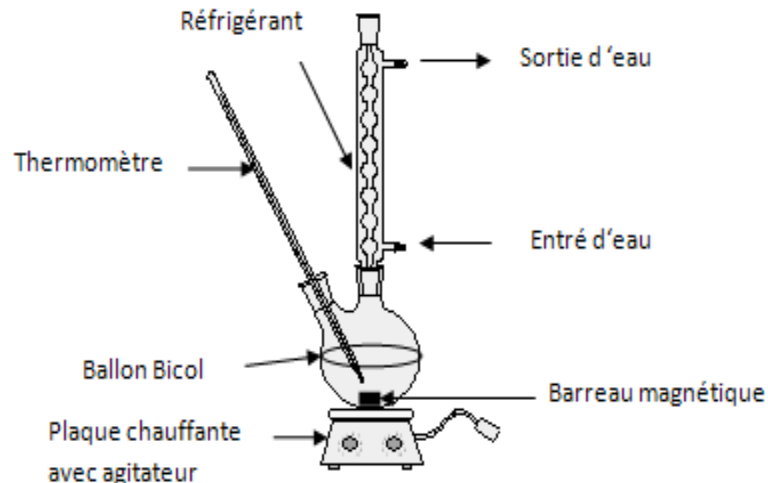


Figure 4.3 : montage de la réaction.

On suit la cinétique de réaction pendant 15min, 1h, 2h, 3h, 4h et aussi, on met en évidence la dépolymérisation par prise de photos microscopiques.

On élimine ensuite l'acide de la suspension par centrifugation, on fait le lavage jusqu'à un pH neutre. On conserve la suspension dans le réfrigérateur pour son utilisation ultérieure.

4.2.2- Ajout de la carboxyméthylcellulose de sodium à la cellulose microcristalline grade colloïdale :

- On prend 10g de la carboxyméthylcellulose de sodium pour 100g de la MCC grade colloïdale, on fait dissoudre la CMC-Na dans l'eau.
- On chauffe la crème de la MCC grade colloïdale jusqu'à 65,5 C°.
- On ajoute la solution de la CMC-Na à la crème de la MCC.
- On homogénéise le mélange par agitation intense à l'ultra turrax.

Le produit est conservé sous forme d'une crème. Pour son utilisation, des dilutions s'imposent

4.2.3-Caractérisation du produit fini : On suit les mêmes étapes de caractérisation de tabulose avec les mêmes modes opératoires et on compare les résultats.

4.3- formulation des suspensions pharmaceutiques :

4.3.1- Introduction :

Dans cette étape, on s'est fixé comme objectif l'évaluation de la stabilité d'une suspension pharmaceutique par l'utilisation d'un hydrocolloïde, la cellulose gel Avicel RC 591, utilisée comme agent viscosifiant et ceci par l'investigation des méthodes physicochimiques tels que : la zétamétrie, la rhéologie et l'aspect macroscopique. La suspension pharmaceutique étudiée est à base d'un antiviral l'acyclovir. A cet effet, nous avons trois types de cellulose microcristalline qui sont différents par leur granulométrie mais aussi par leur mouillabilité et ce pour distinguer le meilleur grade afin de stabiliser notre suspension à base d'acyclovir.

4.3.2- Etude d'orientation :

On définira d'abord le type de la forme galénique qu'on va étudier. Il s'agit d'une suspension pharmaceutique orale à base d'acyclovir appartenant à la classe des antiviraux. La caractérisation de ces suspensions est basée sur la mesure de la viscosité, sur l'analyse zétamétrique et enfin l'aspect macroscopique à savoir le facteur F qui traduit le rapport entre la hauteur du sédiment sur la hauteur totale de la suspension. La mesure de la viscosité des essais des suspensions nous a orientés sur le comportement structurel en termes de stabilité, de consistance et de fluidité. Dans notre étude nous avons pris comme produit de référence le produit ZOVIRAX suspension orale 40mg/ml des laboratoires gsk (galaxosmith kline) dont la composition qualitative selon Vidal 2009 est présentée dans le tableau ci-après :

Tableau 4.2: composition qualitative de la spécialité de référence ZOVIRAX

constituant	Rôle
Acyclovir	Principe actif
<ul style="list-style-type: none"> • Tabulose SC 591 • Cellulose microcristalline • Hydrocolloïde élaboré 	Agent viscosifiant (hydrocolloïde) sert à disperser les particules du principe actif
glycérol	Agent plastifiant
sorbitol	Agent plastifiant et stabilisant
Methylparaben(nipagine sodé)	Agent conservateur anti microbien
Propylparaben(Nipasol sodé)	Agent conservateur anti microbien
Eau purifiée	Véhicule des particules et solvant des conservateurs

Le domaine de variation des quantités d'excipients pour chaque essai a été identifié par rapport à l'effet optimal de chaque ingrédient de la formule.

Le tableau suivant regroupe les excipients et le domaine de variation dans la composition de la suspension à base d'acyclovir selon le Hand book of formulation.

Tableau 4.3: composition qualitative et quantitative des essais et domaine de variation. [63]

Excipient	Marge d'utilisation (%w)
Acyclovir	4,00
Avicel RC 591	1,5
Glycérol	[5 ; 15]
Sorbitol	[30 ; 70]
Nipagine	0,1
Nipasol	0,02
Eau purifiée	q.s.p à 100g

4.3.3- Etude de formulation :

Une fois qu'on a tracé et défini le chemin de formulation à partir de l'étude d'orientation, on va aborder l'étape expérimentale de notre travail.

4.3.3.1-Méthodologie expérimentale :

La méthodologie adoptée, en vue d'obtenir une formule pharmaceutique à base d'un principe actif est celle des plans d'expériences où tous les facteurs varient en même temps.

4.3.4-Méthodologie de planification expérimentale

4.3.4.1- Introduction :

Toujours à la recherche de nouvelles données et d'interprétations plus adaptées, le chercheur contemporain ne peut se dispenser du travail de laboratoire. Qu'il soit du domaine technique, biologique ou autre ; il a recours presque dans tous les cas à l'expérimentation pour valider ses travaux.

Mais pour parvenir à des résultats valables et précis, le travail de laboratoire doit être bien organisé. Le chercheur se doit de planifier ses expériences et essais de la manière la plus rentable afin d'en obtenir le maximum de résultats, le plus rapidement et à moindre coût.

Il y a différentes manières de planifier une expérimentation.

La plus intuitive est de faire varier un seul élément à la fois parmi d'autres qui restent fixes. Cette méthode sur laquelle sont basées tant de recherches, ne permet que d'étudier l'évolution du système par rapport à la variation de cet élément seul.

L'apparition des « plans d'expériences » a révolutionné le planning des expériences, l'idée est qu'au lieu de faire varier un seul élément ou facteur à la fois, tous les facteurs varieront en même temps sur les bases de données statistiques qui nous garantissent précision et optimalité.

4.3.4.2- Définition et conditions d'application des plans d'expériences :

Un plan d'expérience est une planification de l'ensemble des expériences d'un problème multiparamétrique. Son objectif principal est de réduire au minimum le nombre d'essais expérimentaux par rapport à une approche classique, et d'en assurer une meilleure qualité de résultats, en plus il nous permet une modélisation mathématique à l'aide d'une simple régression linéaire multiple.

Mais pour appliquer la méthode des plans d'expérience, il faut que les deux conditions suivantes soient réalisées

➤ Condition 1

La valeur que prend chaque variable doit être connue sans erreur, or dans un travail d'expérimentation, on ne peut nier la présence d'erreur. Donc pour satisfaire cette condition, on doit s'assurer que l'erreur induite sur la valeur de la variable soit très petite, voire négligeable devant la variation de cette même variable lorsqu'elle change de valeur. [64]

➤ Condition 2

La réponse doit être *homoscédastique*. Cela signifie que l'erreur de mesure doit être la même sur tout le domaine expérimental. Pour cela il appartient à l'expérimentateur de garder les mêmes gestes, le même matériel et la même cadence lors de toute la campagne d'expérimentation. [64]

4.3.4.3- Terminologies :

La compréhension de la méthode des plans d'expériences s'appuie sur deux notions essentielles, celle d'espace expérimental et celle de modélisation mathématique des grandeurs étudiées.

4.3.4.3.1- Notion d'espace expérimental

Un expérimentateur qui lance une étude s'intéresse à une grandeur qu'il mesure à chaque essai. Cette grandeur s'appelle la réponse, c'est la grandeur d'intérêt. La valeur de cette grandeur dépend de plusieurs variables. Au lieu du terme «variable», on utilisera le mot facteur.

La réponse dépend donc de un ou de plusieurs facteurs. Le premier facteur peut être représenté par un axe gradué et orienté (Figure 4.4).

La valeur donnée à un facteur pour réaliser un essai est appelée niveau. Lorsqu'on étudie l'influence d'un facteur, en général, on limite ses variations entre deux bornes. La borne inférieure est le niveau bas. La borne supérieure est le niveau haut. [65]

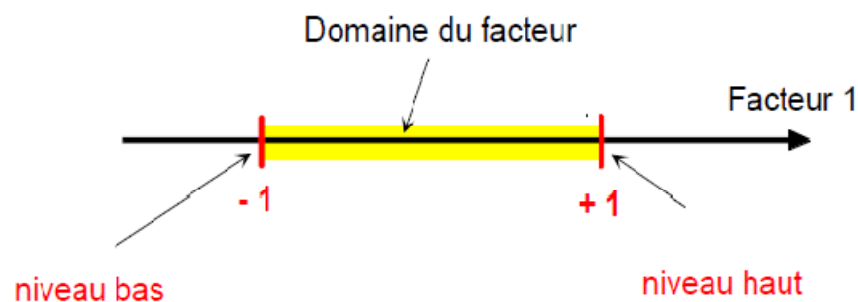


Figure 4.4: Le domaine de variation d'un facteur.

L'ensemble de toutes les valeurs que peut prendre le facteur entre le niveau bas et le niveau haut, s'appelle le domaine de variation du facteur ou plus simplement le domaine du facteur. On a l'habitude de noter le niveau bas par -1 et le niveau haut par $+1$. S'il y a un second facteur, il est représenté, lui aussi, par un axe gradué et orienté. On définit, comme pour le premier facteur, son niveau haut, son niveau bas et son domaine de variation. Ce second axe est disposé orthogonalement au premier. On obtient ainsi un repère cartésien qui définit un espace euclidien à deux dimensions. Cet espace est appelé l'espace expérimental (Figure 4.5).

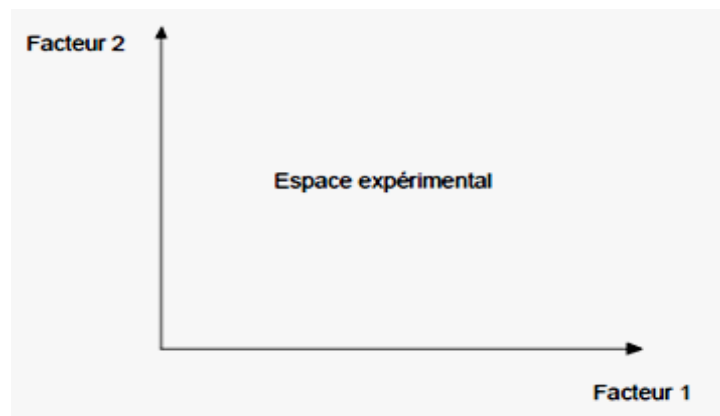


Figure 4.5 : Représentation d'un espace expérimental

Le niveau x_1 du facteur 1 et le niveau x_2 du facteur 2 peuvent être considérés comme les coordonnées d'un point de l'espace expérimental (Figure 4.6). Une expérience donnée est alors représentée par un point dans ce système d'axes. Un plan d'expériences est représenté par un ensemble de points expérimentaux.

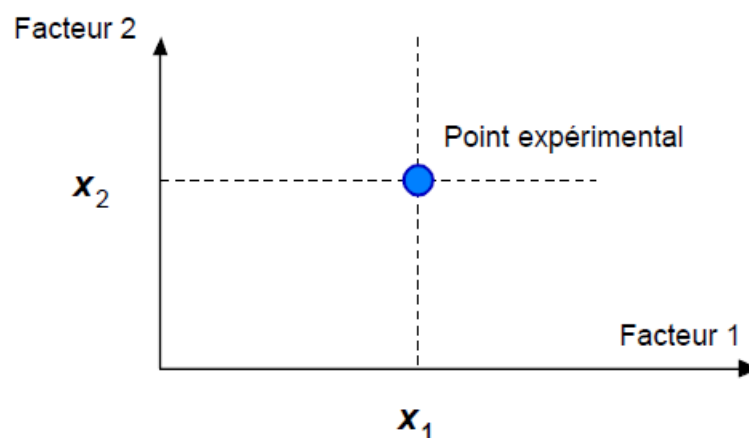


Figure 4.6: Représentation d'un point expérimental. [65]

Le regroupement des domaines des facteurs définit le «domaine d'étude». Ce domaine est la zone de l'espace expérimental choisie par l'expérimentateur pour faire ses essais. Une étude, c'est-à-dire plusieurs expériences bien définies, est représentée par des points répartis dans le domaine d'étude (Figure 4.7). Cette façon de représenter une expérimentation par des points dans un espace cartésien est une représentation géométrique de l'étude.

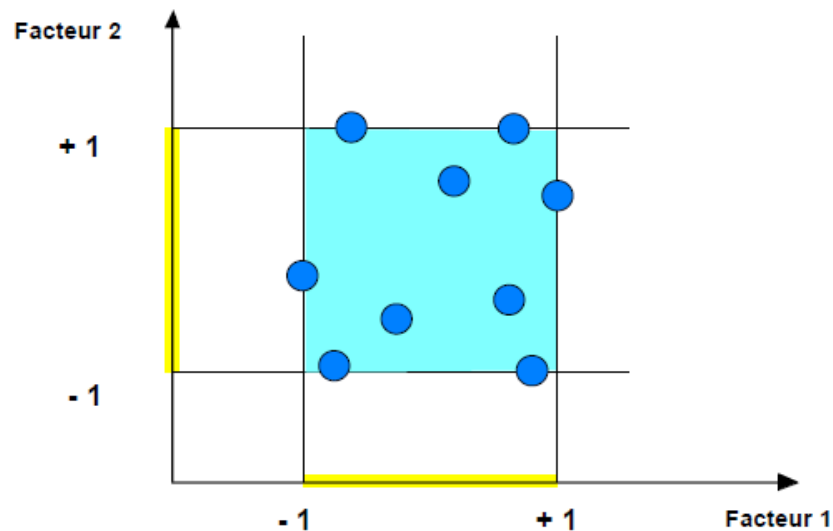


Figure 4.7 : Représentation géométrique d'une expérimentation [65]

Les définitions qui ont été données s'appliquent bien aux variables continues. Mais il existe d'autres types de variables. Il y a les variables discrètes comme par exemple des personnes.

On peut encore parler d'espace expérimental mais il n'aura pas les mêmes propriétés que l'espace des variables continues. Il y a également les grandeurs ordonnables comme, par exemple, des distances qui peuvent être courtes, moyennes et longues. Là aussi, la notion d'espace expérimental existe toujours mais cet espace possède des propriétés différentes des deux premiers.

4.3.4.3.2- Notions de surface de réponse :

Les niveaux x_i représentent les coordonnées d'un point expérimental et y est la valeur de la réponse en ce point. On définit un axe orthogonal à l'espace expérimental et on l'attribue à la réponse. La représentation géométrique du plan d'expériences et de la réponse nécessite un espace ayant une dimension de plus que l'espace expérimental. Un plan à deux facteurs utilise un espace à trois

dimensions pour être représenté : une dimension pour la réponse, deux dimensions pour les facteurs.

A chaque point du domaine d'étude correspond une réponse. A l'ensemble de tous les points du domaine d'étude correspond un ensemble de réponses qui se localisent sur une surface appelée la surface de réponse (Figure 4.8).

Le nombre et l'emplacement des points d'expériences est le problème fondamental des plans d'expériences. On cherche à obtenir la meilleure précision possible sur la surface de réponse tout en limitant le nombre d'expériences.

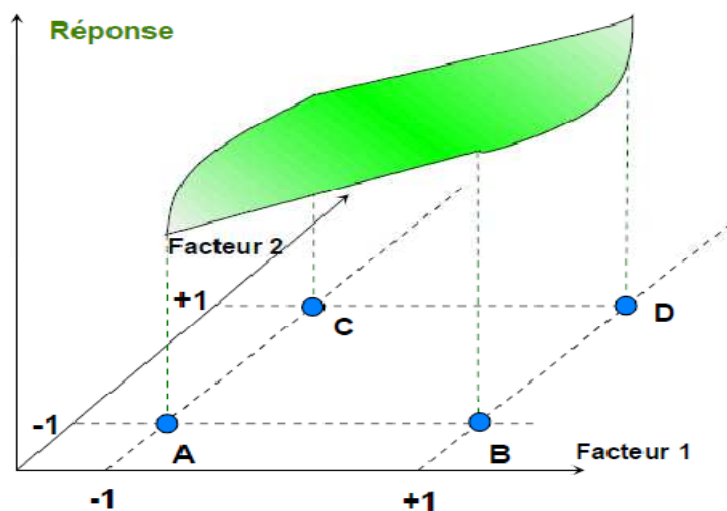


Figure 4.8 : Représentation d'une surface de réponse. [65]

4.3.4.3.3- Effet d'un facteur

L'effet d'un facteur $[X_i]$ est la comparaison entre les valeurs prises par la réponse $[Y]$ lorsque ce dernier passe du niveau (-1) au niveau (+1).

Il est caractérisé par une constante notée « A_i » qui sera :

- ✓ Positive si cette variation du facteur est favorable à l'accroissement de la réponse.
- ✓ Négative si elle est favorable à la diminution de la valeur de la réponse.
- ✓ Nul si elle est sans influence sur le système.

Cette constante intervient dans le modèle mathématique décrivant cette réponse.

[66]

$$Y = A_0 + \sum_{i=1}^k A_i \cdot X_i$$

Y : Réponse prédite par le modèle.

A_0 : Constante du modèle elle répond à la moyenne des résultats de mesure.

X_i : Facteur « i ».

A_i : Effet du facteur « i ».

k : Nombre de facteurs étudiés

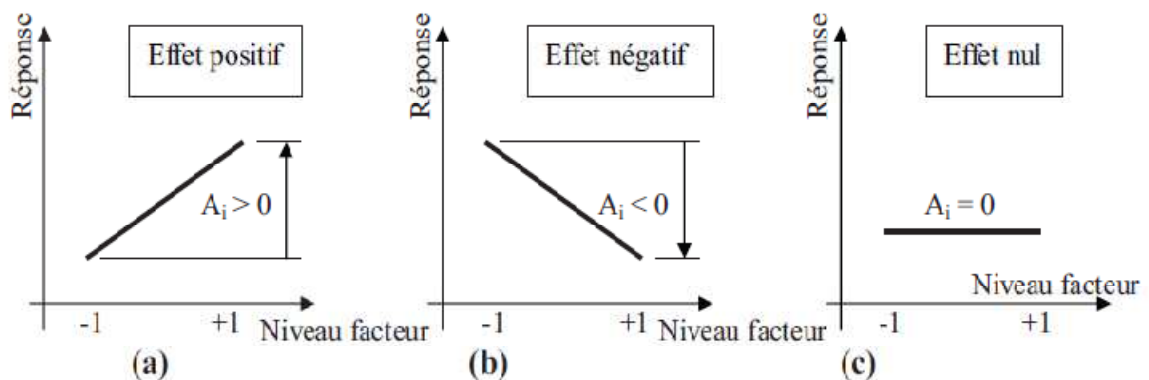


Figure 4.9 : effet d'un facteur. [66]

4.3.4.3.4- Matrice d'expériences :

La représentation géométrique d'un plan d'expériences est commode pour imaginer la position des points expérimentaux dans le domaine d'étude. Mais elle ne peut plus être employée dès que le nombre de facteurs est supérieur à trois.

Pour les espaces multidimensionnels, nous adopterons une représentation en forme de tableau ou matrice d'expériences. Cette dernière comprend une première colonne qui identifie les essais. Les colonnes suivantes indiquent les coordonnées des points représentatifs des expériences prévues.

Les expériences géométriques et matricielles sont équivalentes. Les matrices d'expériences présentent l'avantage d'être utilisables quel que soit le nombre de facteurs, c'est-à-dire quel que soit le nombre de dimensions de l'espace expérimental. [95]

4.3.4.4- Types de plan d'expériences :

Afin de subvenir aux besoins que peut rencontrer l'expérimentateur pour mener à bien son étude; différents types de plans d'expériences peuvent être utilisés :

- Plans factoriels complets
- Plans centrés composites
- Plans fractionnaires
- Plans de mélanges

Chaque plan possède des particularités qui lui sont propres. Nous ne traiterons ici que le plan correspondant à notre étude, il s'agit des plans de mélange.

4.3.4.4.1- Plans mélanges

Les plans mélanges sont une forme particulière des plans factoriels complets, ils permettent d'étudier la réponse en fonction des concentrations des divers constituants composant un mélange par rapport à un volume absolu. Généralement les propriétés d'un mélange dépendent de sa composition. [67]

Particularités des plans mélange

Si X_i est la proportion du constituant « i » dans le mélange à « k » constituants, nous avons en chaque point p (point expérimental quelconque): [66]

$$\sum_{i=1}^k X_i = 1$$

➤ **Mélange binaire** : (k=2)

Segment de droite

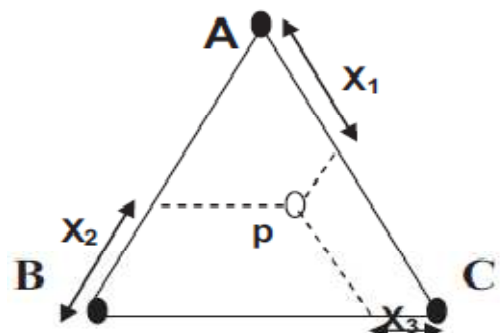
$$X_1 + X_2 = 1$$



➤ **Mélange ternaire** : (k=3)

Triangle équilatéral

$$X_1 + X_2 + X_3 = 1$$



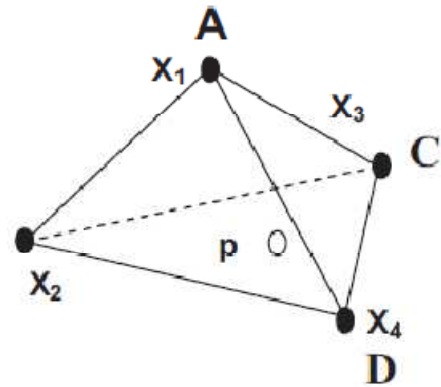
➤ **Mélange à quatre constituants : (k=4)**

Tétraèdre

$$X_1 + X_2 + X_3 + X_4 = 1$$

Si par exemple nous avons un mélange de la formule (2.1) nous avons :

$$X_1 + X_2 + X_3$$



Pour un plan factoriel complet, le modèle polynomiale du premier degré décrivant la réponse est de la forme :

$$Y = A_1 X_1 + A_2 X_2 + A_3 X_3 + A_{12} X_1 X_2 + A_{23} X_2 X_3 + A_{123} X_1 X_2 X_3$$

$$y = A_0 + A_1 X_1 + A_2 X_2 + A_3 X_3 + A_{12} X_1 X_2 + A_{23} X_2 X_3 +$$

$$A_{11} X_1^2 + A_{22} X_2^2 + A_{33} X_3^2$$

$$Q^2 = \frac{\sum (y_i - \bar{y})^2 - \sum \left[\frac{y_i - \hat{y}_i}{1 - h_i} \right]^2}{\sum (y_i - \bar{y})^2}$$

$$0 \leq Q^2 \leq 1$$

Pour un plan mélange, et à partir de (2.2) et (2.3) nous pouvons écrire :

$$y = A_0 (X_1 + X_2 + X_3) + A_1 X_1 + A_2 X_2 + A_3 X_3 + A_{12} X_1 X_2 + A_{13} X_1 X_3 + A_{23} X_2 X_3 + A_{123} X_1 X_2 X_3$$

$$y = B_1 X_1 + B_2 X_2 + B_3 X_3 + B_{12} X_1 X_2 + B_{13} X_1 X_3 + B_{23} X_2 X_3 + B_{123} X_1 X_2 X_3$$

Avec

$$B_i = A_0 + A_i$$

Nous remarquerons que le modèle ne comporte pas de constante, elle n'a pas de sens physique. Donc il est impératif de ne pas centrer les facteurs. Ils varieront dans le cas général entre « 0 » et « 1 ».

4.3.4.4.2- Degré du modèle

Pour les modèles de degré supérieur à « 1 », nous remarquerons que les termes de la forme

« X_i^n » avec « $n \geq 2$ » peuvent être remplacés par des polynômes du premier degré.

$$X_i^2 = X_1 \cdot X_2$$

Et d'après (2.2) :

$$X_1^2 = X_1(1 - X_2 - X_3) = X_1 - X_1X_2 - X_1X_3$$

Les interactions du premier ordre expriment des termes du deuxième degré. En règle générale, les interactions de l'ordre « n » expriment des termes du degré « n+1 ».

La modélisation sur la base des plans mélange se fait de façon progressive.

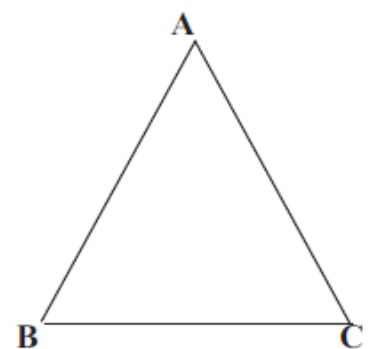
4.3.4.4.3- Différents types de plans mélange

Suivant les contraintes pouvant caractériser la quantité minimale et maximale de chaque constituant d'un mélange, nous pouvons observer quatre types de mélange. [68]

➤ Plans mélange type I

Les plans mélanges du type I sont des plans mélange dont les constituants n'ont aucune contrainte particulière. Il se traite de façon directe.

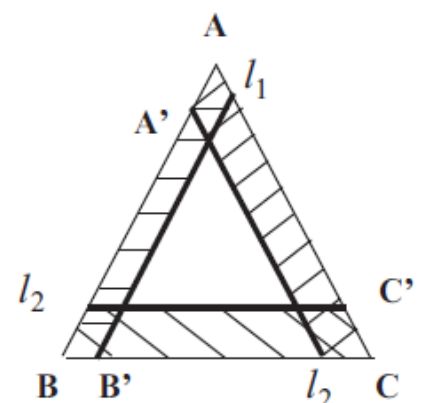
$$0 \leq X_i \leq 1$$



Plans mélange type II

Un constituant ou plus présente une limite inférieure

$$l_i \leq X_i \leq 1$$



Nous avons un nouveau triangle **A' B' C'** qui sera pris en considération. Les points d'expérience seront pris dans la série : A' B' C'

➤ Plans mélange type III

Les plus souvent rencontrés et les plus difficile à traiter. Un constituant où plus présente une limite inférieure et une limite supérieure.

$$l_i \leq X_i \leq u_i$$

➤ Plans mélange type IV

Plan où nous avons un constituant qui présente une proportion très importante comparée aux autres constituants. Cas des solvants et des solutés :

$$X_1 \gg \sum_{i=2}^k X_i$$

Ce type de plan mélange se traite sous forme de plan factoriel complet, et l'étude portera seulement sur les solutés en disposant leurs niveaux en valeurs centrés réduites comme s'il s'agissait d'un plan factoriel complet.

4.3.4.5-. Les étapes de réalisation d'un plan d'expériences :

En général, cette méthode est constituée de 3 grandes étapes:

- *Etape de préformulation*
- *Construction du plan d'expérience et réalisation des essais.*
- *Interprétation des résultats.*

L'étape de préformulation est considérée comme étant l'étape clé de notre étude, puisque elle conditionne dans une grande mesure la réussite de la campagne expérimentale. Il s'agit d'une étude préliminaire permettant de définir les objectifs, les facteurs ainsi que les réponses voulant être mis en évidence par notre étude. Cette phase est composée de plusieurs sous étapes, ces dernières sont détaillées ci-dessous:

4.3.4.5.1-. Etape de préformulation

- ✓ *Observation des faits*

Le travail appelé par cette étape consistera à documenter de façon objective l'ensemble des questions appropriées et exhaustives bien connues des animateurs des groupes de résolution de problèmes avec le Q.Q.O.Q.C.P. : Qui (est concerné)?, (De) Quoi (s'agit-il ?), Où (ça se manifeste), Quand (ça se manifeste, Comment (ça se manifeste), Pourquoi (ça se manifeste) en s'efforçant : [69]

- D'identifier les faits objectifs, et de préférence documentés associés au "ressenti" du problème, c'est la réponse au Quoi,
- D'identifier les faits réellement gênants et importants sans se polariser sur les faits secondaires,
- De décrire de façon succincte et documentée les faits relatés.
- ✓ La formulation du problème : [70]

Elle consiste à exploiter toutes les informations recueillies sur le problème pendant l'investigation préalable.

Elle appelle successivement :

- La définition des objectifs et des contraintes de l'étude,
- La définition des réponses,
- Le choix de la stratégie d'expérimentation,
- Le recensement et l'hierarchisation des facteurs,
- Le choix du domaine expérimental et des niveaux,
- Le recensement d'éventuelles interactions
- La détermination du type de modèle et de plan.

Il faut préciser qu'au cours de la formalisation, il peut y avoir encore des questions sans réponse et des choix à faire.

Par exemple, avant d'arriver à une formalisation définitive, il peut s'avérer nécessaire de réaliser des essais préliminaires afin de caractériser la variabilité de la réponse, de vérifier le choix d'un facteur, d'affiner le domaine expérimental à retenir ou de définir le nombre de modalités à donner à un facteur.

Il peut arriver aussi que l'étude soit orientée vers une autre méthode que les plans d'expériences, parce que le plan n'est pas envisageable ou parce que le problème peut être résolu plus efficacement autrement.

La formalisation du problème se fera donc nécessairement de manière itérative.

- Définition des objectifs et des contraintes de l'étude

A partir de l'observation, des faits et des attentes exprimées, on doit préciser

- ✓ le thème de l'étude (résumé en une phrase courte).
- ✓ les objectifs à atteindre en termes non ambigus, sans référence à d'éventuelles solutions, et de préférence quantifiées.
- ✓ Les raisons de l'étude afin de s'assurer de leur caractère prioritaire.
- ✓ Les limites de l'étude pour les remises en question et la recherche de solutions.
- ✓ Les contraintes associées à la réalisation des objectifs telles que délai, planning de mise à disposition des moyens d'essais, coûts.

- *Définition des réponses:*

Il s'agit de décliner les objectifs de l'étude :

- En grandeurs à optimiser, si le but final est d'assurer une conformité à des spécifications,
- En grandeurs à modéliser, dans le cas où seul le comportement d'un phénomène ou d'un système est à étudier.

Pour la mise au point de produits ou de procédés, il est souhaitable que les grandeurs retenues soient en rapport direct avec les cibles caractérisant la conformité recherchée. A chacune de ces grandeurs pourront ensuite être associées une ou plusieurs réponses:

- Dans le cas où la dispersion est négligeable, on retiendra de préférence comme réponse la valeur moyenne de cette grandeur, mesurée sur un échantillon d'objets réalisés,
- Dans le cas contraire, on prendra, non seulement la valeur moyenne, mais aussi l'écart type de la distribution de celle-ci.

Si la grandeur est qualitative, ses attributs étant par exemple "bon - pas bon", la réponse pourra être le pourcentage de "bon" ou de "pas bon" observé sur un échantillon d'objets répondant à une même définition.

Chaque grandeur caractérisant l'objectif est ainsi associée à une réponse qui fera l'objet d'une modélisation en vue de la recherche d'une solution.

Si les réponses sont multiples, on pourra ultérieurement les regrouper, lors de l'analyse du plan d'expériences, en une ou deux réponses principales en utilisant une fonction désirabilité afin de faciliter l'optimisation globale.

Les réponses définies doivent donc satisfaire aux conditions suivantes :

- Etre caractéristiques de l'objectif de l'étude,

- Etre quantitatives,
- Etre économiques, faciles et rapides à mesurer.

- Choix de la stratégie d'expérimentation:

Ce choix de la stratégie d'expérimentation permettra de définir:

- La quantité de facteurs à retenir,
- Le type de modélisation des réponses étudiées,
- Le type de plan d'expériences à construire pour estimer les coefficients des modèles à partir des résultats d'essais,
- La séquentialité à prévoir pour l'enchaînement logique des essais et des analyses statistiques.

Il existe en fait plusieurs stratégies, les plus importantes sont : **la stratégie Q, stratégie P**. Pour choisir un des deux types, il est nécessaire d'avoir une connaissance préalable du phénomène étudié, et en particulier de savoir si les facteurs sur lesquels on est susceptible d'agir sont nombreux ou non, et si leur influence est certaine ou non. Pour différencier entre les deux stratégies, il est essentiel de définir chacune d'elles :

- **La stratégie Q:** Cette stratégie est qualifiée aussi de screening, débroussaillage ou encore criblage. Elle s'applique surtout pour identifier les facteurs influents et ceux qui ne le sont pas, et si besoin, pour hiérarchiser les facteurs selon l'importance de leur effets moyens.
- **La stratégie P:** Cette stratégie dite d'optimisation ou méthodologie de surface de réponses permet de déterminer les valeurs des facteurs influents correspondant à une réponse particulière au système. On ne tient compte que des facteurs ayant une influence certaine. On n'aura pas recours à la hiérarchisation qui relève de la stratégie Q.
 - **Recensement et hiérarchisation des facteurs**

On peut répartir ces facteurs au sein de quatre classes:

1. **Les facteurs à figer d'emblée dans l'étude:** Ce sont les facteurs qui n'auront aucune influence sur les objectifs visés. Ils seront figés, lors de l'étude, à un niveau donné et précisé. Par exemple, en production, les paramètres influents sur la productivité ou le temps de cycle, telle que la vitesse d'injection, dans un processus de moulage par injection, sont difficilement remis en cause et sont donc souvent considérés comme des paramètres hors étude.

2. **Les facteurs principaux:** ce sont les facteurs recensés sur lesquels on est susceptibles d'agir pour atteindre les objectifs de l'étude.
3. **Les facteurs de bruit:** ce sont des facteurs recensés non maîtrisés, et qui sont susceptibles d'occasionner une variabilité indésirable sur les grandeurs associées aux objectifs de l'étude.
4. **Les facteurs blocs:** ce sont des facteurs liés aux moyens et aux conditions d'expérimentation qui vont varier inévitablement pendant les essais. Ils sont susceptibles de biaiser l'estimation des effets des facteurs étudiés. Les facteurs blocs susceptibles d'avoir un effet sur la réponse devront nécessairement être retenus dans le plan d'expérimentation. Ils peuvent être de type espace ou de type temps.

- **Choix du domaine expérimental et des nombres des niveaux**

Il faut définir le domaine de variation ainsi que les niveaux correspondants des facteurs quantitatifs retenus. Pour les facteurs à figer, il faudra préciser le niveau constant qui devra leur être attribué. Pour les autres facteurs, le domaine sera défini par ses bornes.

- **Existence ou non d'interactions entre les facteurs**

A ce niveau, on s'interrogera toujours sur l'existence d'interactions très fortes. En général, c'est une question extrêmement difficile, notamment dans le domaine des processus de production. L'interaction est un phénomène complexe et difficile à pressentir. Les réponses recueillies à ce sujet doivent être toujours examinées avec suspicion.

- **Détermination du type de modèle**

Dans la majorité des plans d'expériences, le modèle est à la base de la construction de la matrice d'expériences. La démarche des plans d'expériences impose le choix, avant les essais, de ce modèle mathématique nommé aussi modèle a priori ou modèle postulé.

Les deux modèles mathématiques très utilisés sont ceux du premier et second degré.

- **Modèle du premier degré**

On suppose dans ce cas que les variations de la réponse sont proportionnelles aux teneurs des constituants du mélange. Les interactions

entre facteurs sont négligées. Pour un mélange de trois constituants, le modèle peut s'écrire de la manière suivante :

$$y = A_0 + A_1 X_1 + A_2 X_2 + A_3 X_3$$

Où :

Y est la réponse au point de composition choisi;

x_1, x_2, x_3 sont les teneurs respectives des produits A, B et C;

a_0, a_1, a_2 et a_3 sont les coefficients inconnus que l'on cherche à déterminer.

- **Le modèle du second degré**

Le modèle mathématique du second degré est utilisé dans le cas où on tient compte des interactions entre les facteurs. D'une façon générale, ce modèle comprend les termes du premier degré, les termes rectangles et les termes carrés. Pour un mélange de 3 facteurs, le modèle peut s'écrire de la façon suivante:

$$y = A_0 + A_1 X_1 + A_2 X_2 + A_3 X_3 + A_{12} X_1 X_2 + A_{23} X_2 X_3 + A_{11} X_1^2 + A_{22} X_2^2 + A_{33} X_3^2$$

L'écriture de la forme générale du modèle permet de définir le nombre de coefficients à estimer. [68, 71]

4.3.4.5.2- Construction du plan et réalisation des essais :

La construction du plan d'expériences s'effectue à l'aide d'un logiciel nommé MODDE 6.0. Il s'agit d'un logiciel très spécifique fonctionnant sous Windows permettant de définir des plans d'expériences, de les analyser et de les optimiser. Le logiciel est conçu pour les techniciens et les ingénieurs de tous les secteurs de l'industrie.

L'expérimentateur mène les expériences en respectant le plan d'expérimentation engendré par le logiciel. Cette étape est très importante, puisque c'est de la bonne réalisation des expériences que l'on pourra tirer les informations capitales qui seront exploitées par la suite. Il est recommandé d'avancer

progressivement et de réorienter voire d'affiner les études en fonction des premiers essais réalisés.

Ainsi, une première ébauche permettra de mieux choisir les nouvelles orientations à prendre pour préciser les seuls points intéressants de l'étude et pour abandonner ceux qui ne le sont pas. C'est pour cela qu'il est préconisé de procéder de manière progressive. Il est également conseillé de randomiser l'ordre des essais car si le processus subit une dérive, en n'effectuant pas les essais de manière aléatoire, on va amplifier aux effets des facteurs les effets des dérives.

Cette randomisation consiste à tirer au hasard l'ordre des essais pour supprimer l'influence des facteurs perturbateurs non identifiés pouvant être corrélés avec l'ordre des essais.

4.3.4.5.3- Interprétations des résultats :

Le calcul des coefficients inconnus du modèle se fait à l'aide des résultats d'expériences obtenues. La méthode de calcul est basée sur la régression dite PLS (partial least squares) en employant le critère d'optimisation des moindres carrés. La régression linéaire classique fournit en fait une seule solution souvent basée sur le critère des moindres carrés. Lorsqu'il y a beaucoup de variables, on risque d'obtenir un modèle surparamétré, c'est-à-dire modélisant les erreurs.

Pour éviter cette surparamétrisation, la régression PLS a été introduite car étant une régression séquentielle, elle permet d'arrêter le processus de régression avant de modéliser l'erreur. [72]

La régression PLS est une technique récente qui généralise et combine les caractéristiques de l'analyse sur composantes principales et de la régression multiple. Elle est particulièrement utile quand on a besoin de prédire un ensemble de variables dépendantes à partir d'un ensemble très grand de variables explicatives qui peuvent être très fortement corrélées entre elles.

La qualité du modèle, par rapport à sa représentativité et sa puissance de prédiction, est liée respectivement au coefficient de détermination expliquant la variance, R^2 , et au coefficient de prédiction Q^2 . Les expressions mathématiques de ces deux coefficients sont :

$$R^2 = \frac{\sum (y_i - \bar{y})^2 - \sum e_i^2}{\sum (y_i - \bar{y})^2} \quad 0 \leq R^2 \leq 1$$

$$Q^2 = \frac{\sum (y_i - \bar{y})^2 - \sum \left[\frac{y_i - \hat{y}_i}{1 - h_i} \right]^2}{\sum (y_i - \bar{y})^2} \quad 0 \leq Q^2 \leq 1$$

Avec :

y_i : Réponse (caractéristique) mesurée au point i ;

\bar{y} : Moyenne de l'ensemble des réponses y_i mesurées;

e_i : Résidu au point i ;

\hat{y}_i : Réponse prédite par le modèle au point i ;

h_i : La variance de prédiction au point i .

La matrice d'expériences choisie pour trois facteurs de type CCF (composite à face centrée) du logiciel MODDE 6. La matrice contient 21 essais.

Cette méthode nous permet la réalisation d'un nombre minimal d'essais avec un maximum d'informations, assurant ainsi une meilleure exploitation des résultats.

La stratégie de planification expérimentale adéquate repose sur la modélisation en surface de réponses utilisant la méthode PLS (partial least square).

Pour ce fait, le modèle mathématique quadratique avec interaction proposé s'écrit comme :

$$Y = a_0 + a_1 X_1 + a_2 X_2 + a_3 X_3 + a_{11} X_1^2 + a_{22} X_2^2 + a_{12} X_1 X_2 + a_{13} X_1 X_3 + a_{23} X_2 X_3$$

Avec Y la réponse et X_1, X_2, X_3 sont les facteurs.

4.3.5- Recensement des facteurs :

On appelle facteur, les paramètres supposés influencer la réponse qui caractérise le comportement du phénomène étudié. Il est important de pouvoir attribuer à chacun

des facteurs deux niveaux, l'un est le niveau bas et l'autre est le niveau haut. Les facteurs étudiés sont :

X_1 : pourcentage massique de sorbitol dans la suspension variant de [30 ; 70].

X_2 : pourcentage massique de glycérol dans la suspension variant entre [5 ; 15].

X_3 : facteur qualitatif désignant les types du mélange MCC/CMC-Na, il est figé à 1,5% en masse à trois niveaux qualitatifs :

- MCC pH102.
- MCC grade colloïdale préparé puis mélangé avec la CMC-Na.
- Tabulose.

Les réponses :

Les grandeurs qui nous intéressent et qui sont mesurés à chaque expérience sont appelés les réponses. Ce sont les grandeurs qui caractérisent notre suspension.

Les réponses choisies pour étudier la stabilité des suspensions simples reposent sur :

La viscosité :

La viscosité prise en compte comme réponse caractéristique et pertinente de l'évolution du comportement des suspensions pharmaceutiques.

Le potentiel zêta :

Il nous indique les charges électriques existantes au niveau des particules dispersées, ce qui nous donne une idée sur la stabilité des suspensions.

Le facteur de sédimentation F :

Représente le pourcentage de la hauteur du sédiment par rapport à la hauteur totale de la suspension.

Il nous indique la stabilité des suspensions, plus sa valeur est importante plus la suspension est stable.

4.3.6- Etapes de préparation de la suspension à base d'acyclovir :

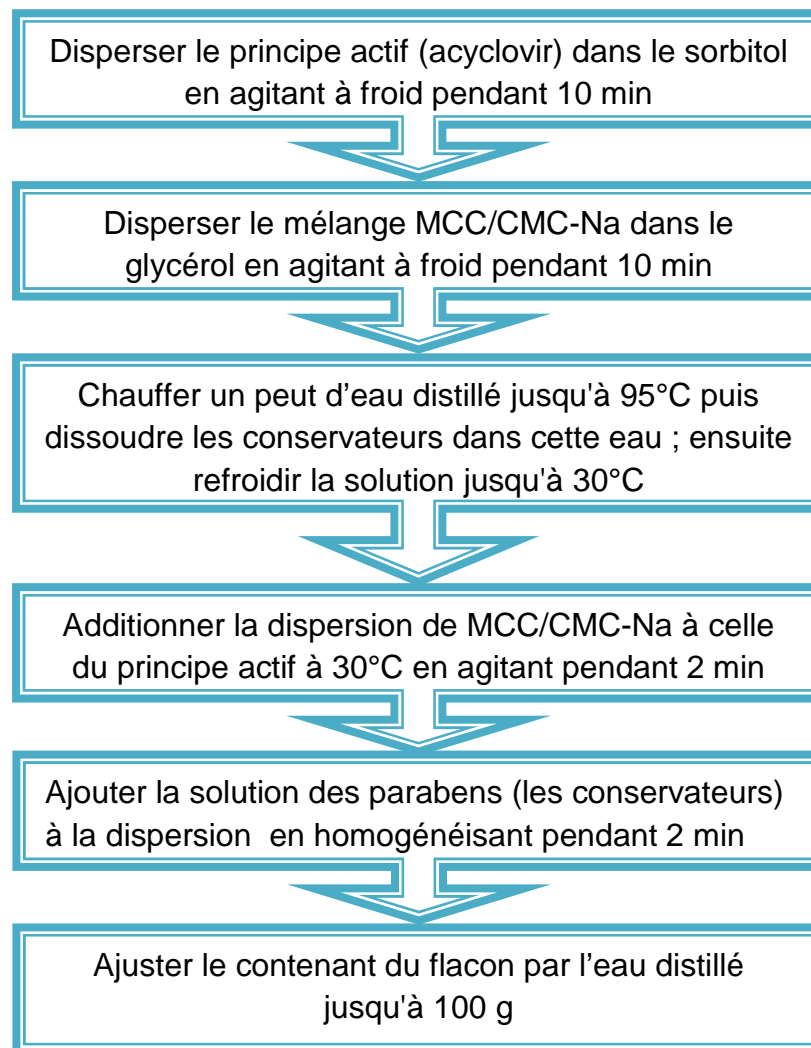


Figure 4.10 : organigramme représentatif des étapes de la formulation d'une suspension médicamenteuse. [63]

4.3.7- Etude technico-économique :

Une matière s'insère dans une filière qui est constituée d'étapes allant d'exploitation à la mise sur le marché du produit transformé ou du produit final.

La définition technico-économique présente les caractéristiques physiques et techniques de la matière première ainsi que les processus techniques de sa transformation.

Au niveau économique, cette approche suppose une évaluation des coûts propres à chaque étape et conduit à un prix de marché du produit transformé.

Pour chaque essai, nous avons calculé les différents prix de revient.

CHAPITRE 5

RESULTATS ET DISCUSSIONS

5.1- Introduction :

Dans ce chapitre, nous présenterons les résultats et discussions des trois étapes de notre travail, la première a été réserver à la caractérisation de la matière première et le produit commerciale ceci à été suivi par les résultats de préparation de l'hydrocolloïde puis caractérisation de produit fini et comparaison de ces résultats avec les résultats du produit commerciale et on termine par des essais de formulation des suspensions pharmaceutiques avec une étude d'optimisation et une étude technico-économique.

5.2-Caractérisation de la matière première :

Dans cette partie, seront présentés les résultats de la caractérisation des différents biopolymères utilisés à savoir la cellulose microcristalline, la carboxyméthylcellulose de sodium et enfin le produit qui nous intéresse, le tabulose SC, et ce, en faisant appel à différentes techniques telles que la spectrophotométrie infrarouge, la microscopie optique, la granulométrie laser par voie sèche et humide, la zétamétrie, l'étude rhéologique, et enfin l'effet du sel et du pH sur les deux produits ; le produit commercial et le produit synthétisé.

5.2.1-La spectrophotométrie d'absorption infrarouge :

Cette technique analytique nous a permis d'identifier les différents types de liaisons existantes au sein du Tabulose, et si elle existe, entre la cellulose microcristalline et la carboxyméthylcellulose de sodium qui forme le Tabulose.

Les figures ci-après (Figures 5.1-4) illustrent les spectres infrarouges respectivement du tabulose, la carboximéthylcellulose de sodium, la cellulose

microcristalline, et comparaison de Spectre infrarouge de la cellulose microcristalline avec celui de Tabulose

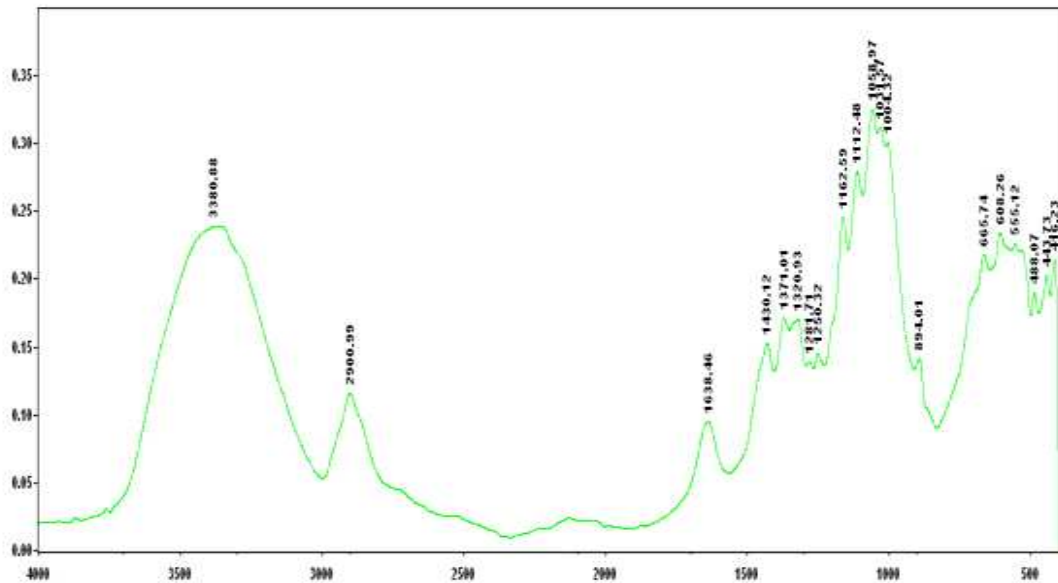


Figure 5.1 : Spectre infrarouge de la tabulose

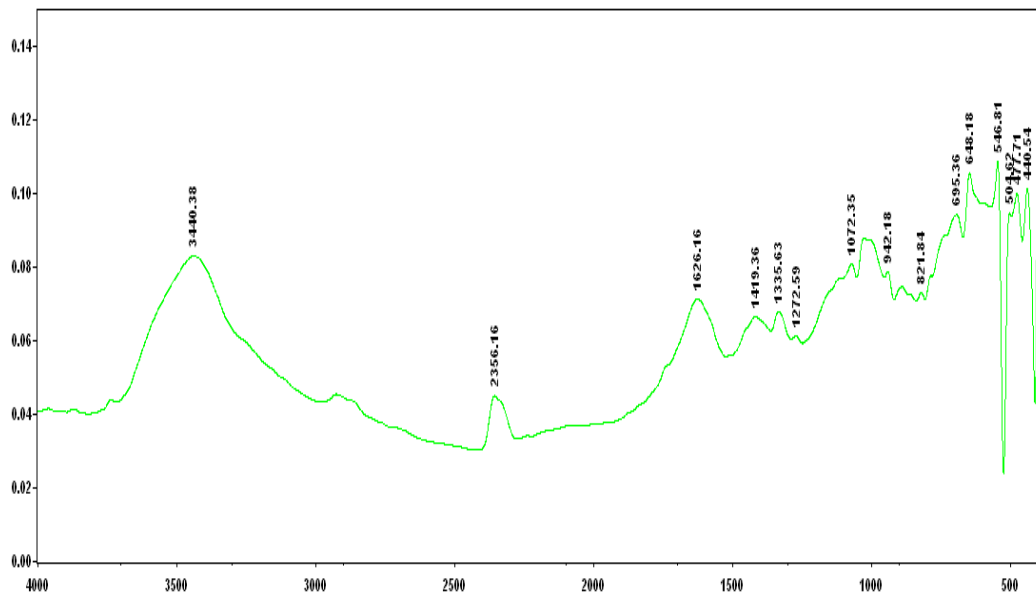


Figure 5.2 : Spectre infrarouge de la carboximéthylcellulose de sodium.

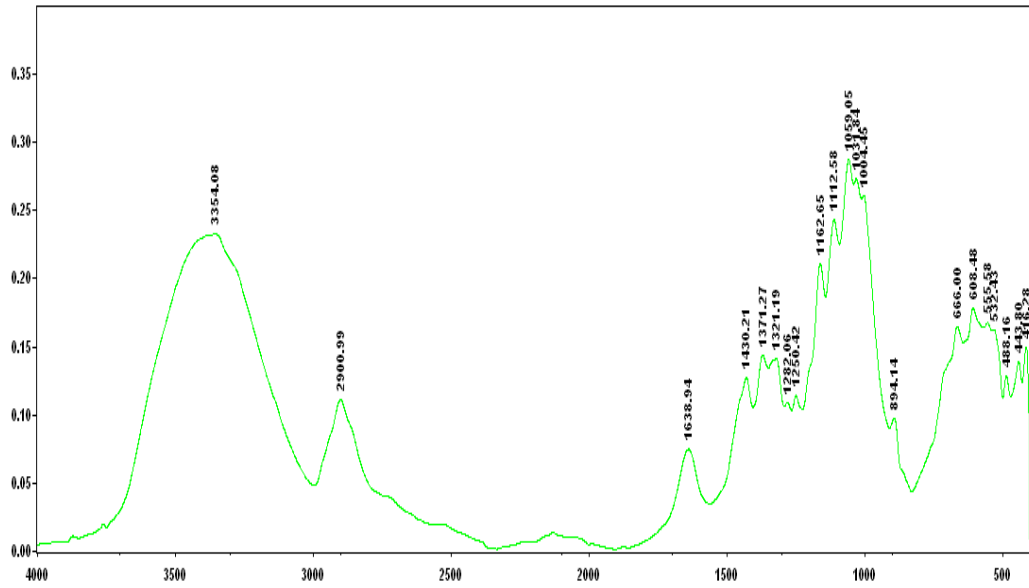


Figure 5.3 : Spectre infrarouge de la cellulose microcristalline.

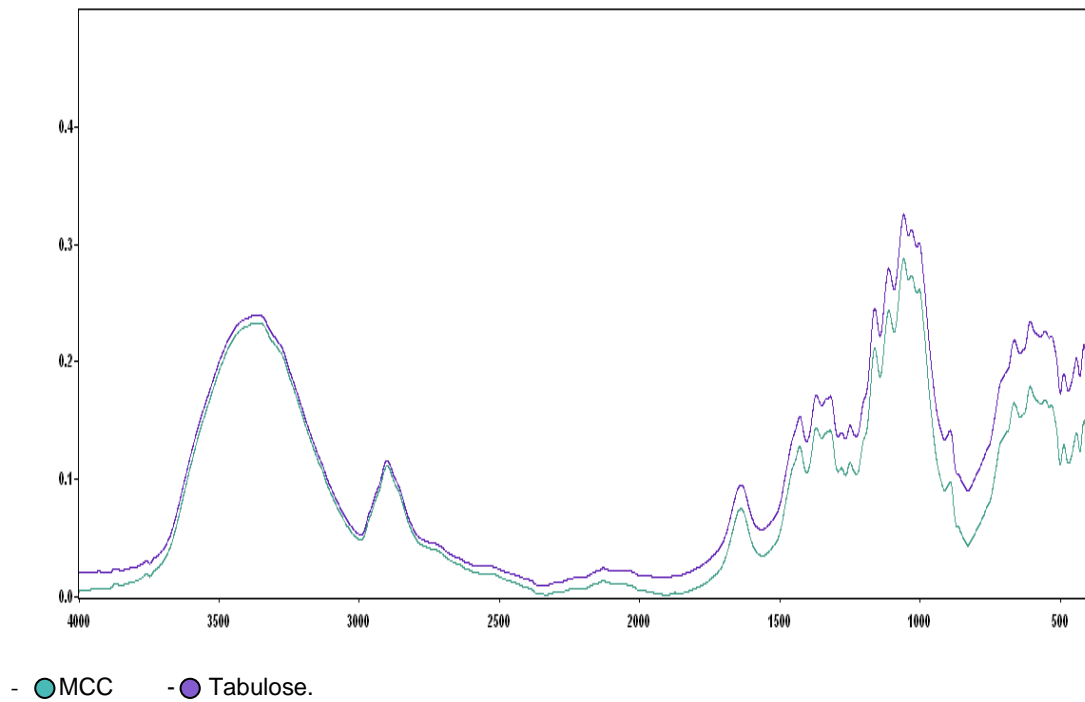


Figure 5.4 : Comparaison de Spectre infrarouge de la cellulose microcristalline et de la Tabulose.

Tableau 5.1 : Fréquences de vibration des liaisons des matières premières [73, 74].

Type de produit	Fréquence de vibration (cm ⁻¹)	Vibrations caractéristiques
Tabulose	3380,88	Vibration caractéristique de la liaison O-H d'un alcool.
	2990,99	Vibration caractéristique de la liaison C-H d'un alcane.
	1250,32	Une bande d'absorption correspondant à l'élongation de C-O.
	1112,46	Vibration caractéristique de la liaison C-C d'un alcane.
	1058,97	Vibration caractéristique de la liaison C-O d'un alcool.
MCC	La MCC présente les mêmes Fréquences de vibration que le tabulose.	
CMC-Na	3440,38	Vibration caractéristique de la liaison O-H d'un alcool.
	2356,16	Vibration caractéristique de la liaison C-H d'un alcane.
	1072,35	Vibration caractéristique de la liaison C-C d'un alcane.

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

5.2.2-La granulométrie laser :

5.2.2.1- Granulométrie Par voie sèche :

Dans le tableau ci-après sont présentées les caractéristiques physiques des particules des matières premières

Tableau 5.2 : caractéristiques physiques des particules des matières premières.

	MCC-PH101	MCC-PH102	CMC-Na	Tabulose
Concentration%Vol	0,0037	0,0026	0,0024	0,0031
Moyenne en volume D [4,3] µm	81,783	51,261	44,127	48,029
Moyenne en surface D [3,2] µm	29,396	23,704	25,198	21,383
Surface spécifique m²/g	0,204	0,238	0,238	0,281
Uniformité	0,88	0,64	0419	0,571
Type de distribution	Volume	volume	volume	volume
d (0,1) µm	14,960	13,167	19,723	11,804
d (0,5) µm	59,517	42,978	40,978	42,851
d (0,9) µm	184,063	102,623	74,783	91,892
Figure	5.5	5.6	5.7	5.8

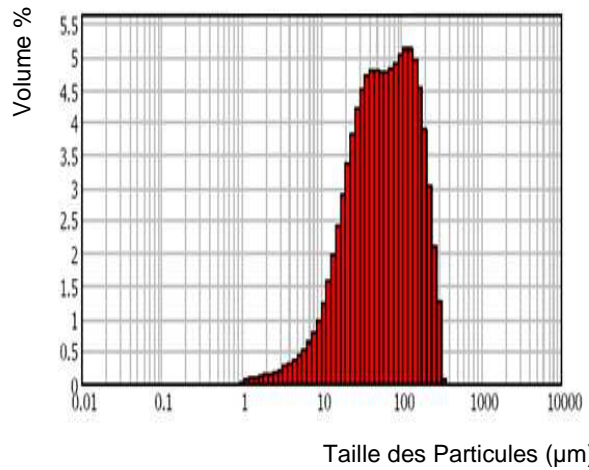


Figure 5.5 : distribution granulométrique de la MCC-PH101

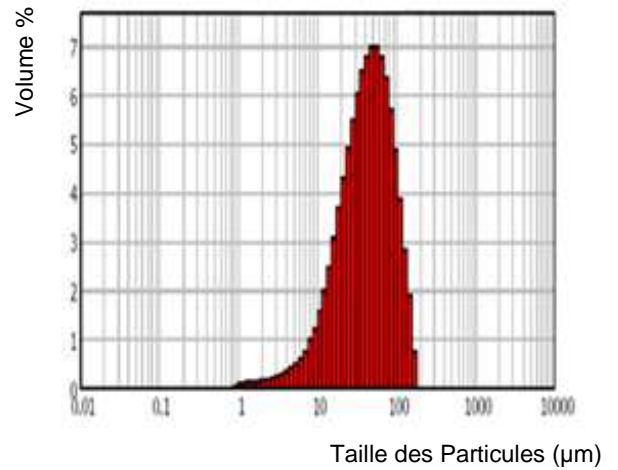


Figure 5.6 : distribution granulométrique de la MCC-PH102

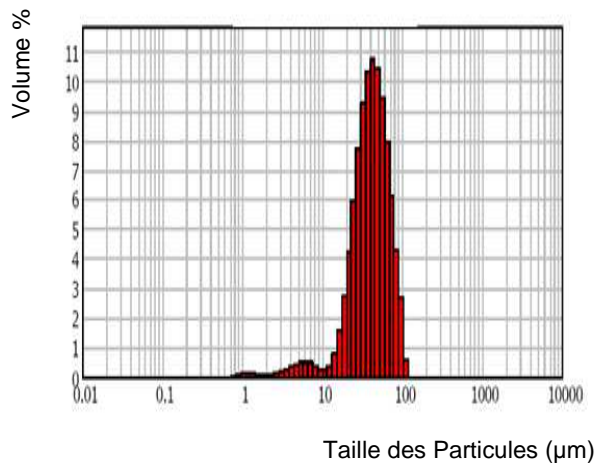


Figure 5.7 : distribution granulométrique de la CMC-Na

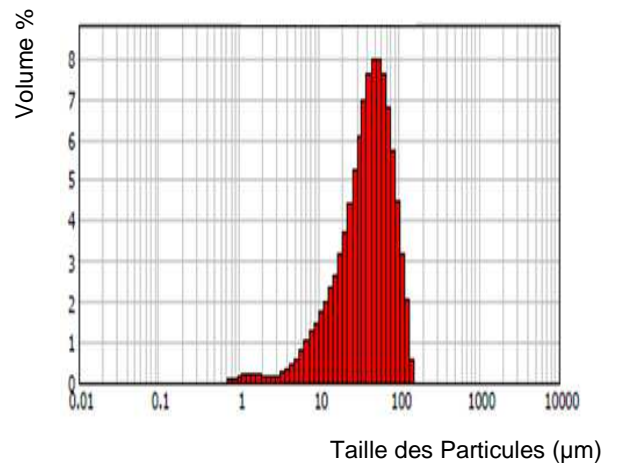


Figure 5.8 : distribution granulométrique de la tabulose

La distribution granulométrique des trois matières étudiées a révélé un diamètre moyen en volume au alentour de 48 µm pour le tabulose, 44 µm pour la CMC-Na quant à la MCC on a enregistré un diamètre moyen en volume de 51 µm pour un pH 102 et approximativement 82 µm pour pH 101.

5.2.2.2-Granulométrie par voie liquide :

Dans le tableau ci-après sont présentées le diamètre moyen de la Tabulose en suspension pour différentes mesures.

Tableau 5.3 : diamètre moyen de la Tabulose en suspension pour différentes mesures.

mesure	Diamètre moyen (nm)
1	7136,7
2	9318,7
3	279,4

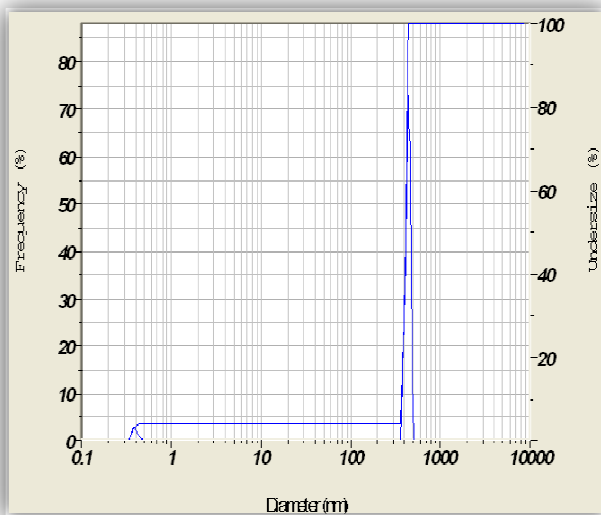


Figure 5.9 : distribution granulométrique par voie liquide de la tabulose (1^{ère} mesure).

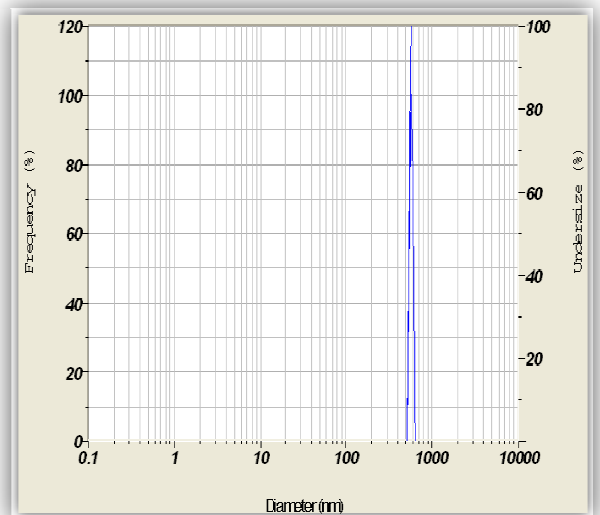


Figure 5.10 : distribution granulométrique par voie liquide de la tabulose (2^{ème} mesure).

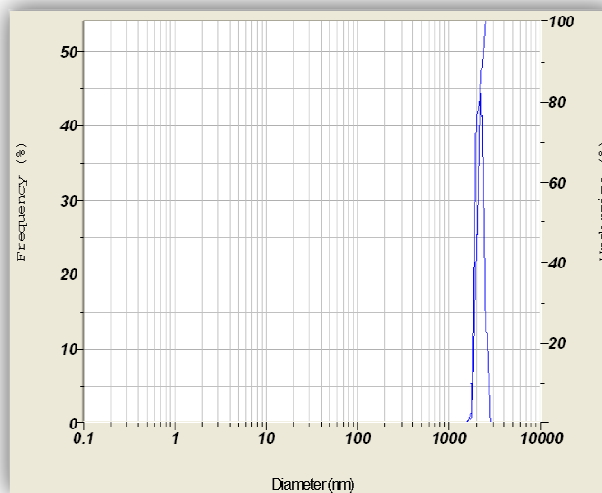


Figure 5.11 : distribution granulométrique par voie liquide de la tabulose (3^{ème} mesure).

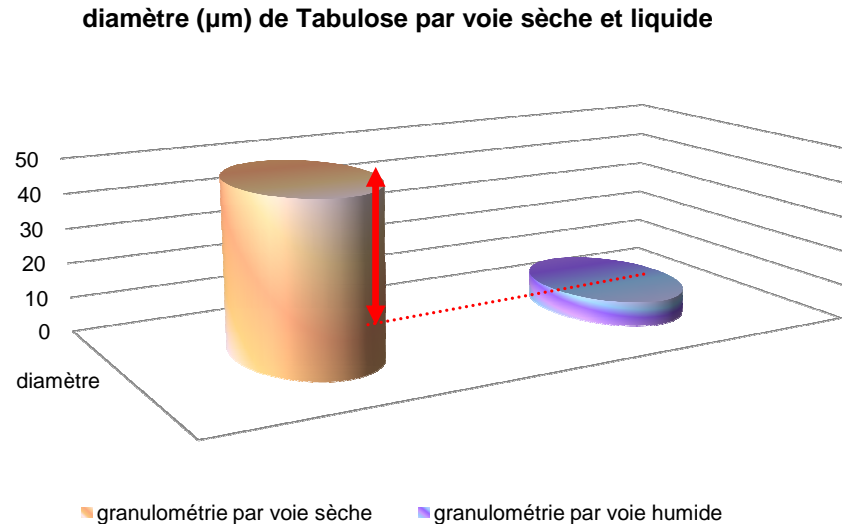


Figure 5.12 : histogramme des diamètres par voie sèche et par voie liquide

La caractérisation du tabulose par la technique de la diffusion statique de la lumière après une dispersion rigoureuse dans l'eau à l'aide d'un homogénéisateur, a présentée des résultats complètement différents par rapport à ceux obtenu pour la matière sèche, cette remarquable diminution de 48 à $7\mu\text{m}$ serait due à l'hydrophilisation du tabulose suite à deux phénomènes, la solubilisation de CMC-Na d'une part et la dispersion individuelle des amas ou agglomérats de la MCC qui est une caractéristique fondamentale des colloïdes, d'autre part.

Afin de bien visualiser cette hydrophilisation, nous avons observé au microscope le tabulose avant dispersion, en cours de dispersion et après une rigoureuse dispersion.

5.2.3-Etude microscopique :

Les figures ci-après (5.13-17), présentent les photos microscopiques du Tabulose dans l'eau avec agitation, Tabulose dans l'eau sans agitation, la CMC-Na dans l'eau, la MCC dans l'eau et tabulose dans huile de vaseline.

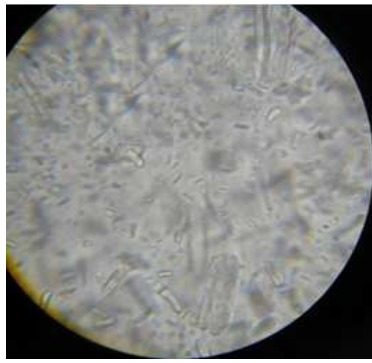


Figure 5.13 : vue microscopique de la Tabulose dans l'eau avec agitation G : x 100

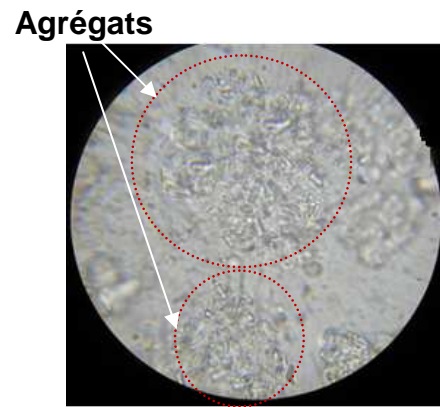


Figure 5.14 : vue microscopique de la Tabulose dans l'eau sans agitation G : x 100

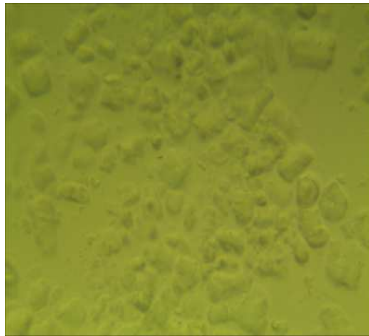


Figure 5.15 : vue microscopique de la CMC-Na dans l'eau G : x 100



Figure 5.16: vue microscopique de la MCC dans l'eau G : x 100

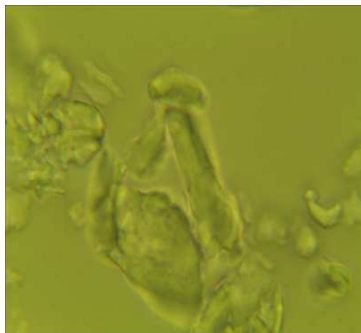


Figure 5.17: vue microscopique de la tabulose dans huile de vaseline

➤ Interprétation des résultats :

L'observation microscopique des échantillons de Tabulose examinés au grossissement 100 confirme l'hypothèse d'hydrophilisation que nous avons émise lors de l'interprétation du changement de la taille du tabulose après dispersion dans l'eau, puisqu'on constate une répartition en fines particules pour le tabulose avec quelques cristaux de tailles plus importantes, en milieu aqueux, lorsque ce tabulose est dispersé dans une phase organique telle que l'huile de vaseline, on constate un rassemblement des particules avec des cristaux de taille importante ce qui traduit la conservation de taille par rapport à la matière sèche où les particules ne subissent pas de solubilisation.

Par rapport à la CMC-Na, on constate une hydratation progressive qui tend vers une dispersion colloïdale limpide qui ne sera pas résolue au microscope optique.

Pour la MCC, elle présente des particules de tailles très importantes qui témoignent d'une hydratation très faible voire nulle, signe de non dispersion dans l'eau.

5.2.4-Etude du potentiel zêta :

5.2.4.1-potentiel zêta pour la matière première :

Dans le tableau ci-après sont présentées les valeurs de potentiel zêta et de conductivité du Tabulose, MCC, CMC-Na, mélange (MCC/CMC-Na).

Tableau 5.4 : valeurs de potentiel zêta et de conductivité pour les matières premières.

	Potentiel zêta (mV)	Conductivité (mS/cm)
Eau distillé	-49,8	0,146
Tabulose	-105,6	0,104
MCC	-54,4	0,071
CMC-Na	-70,1	0,225
MCC/CMC-Na	-78,0	0,198

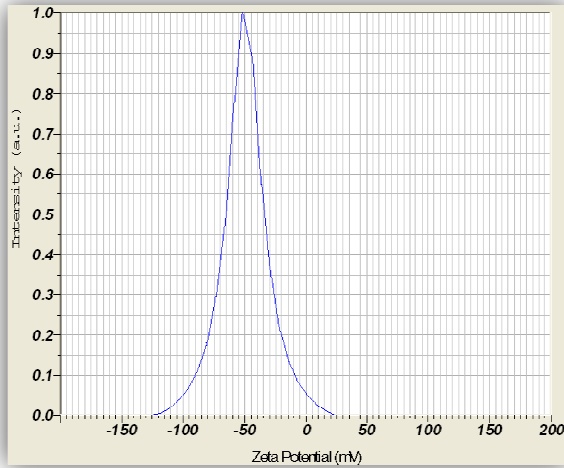


Figure 5.18 : potentiel zêta de l'eau distillée.

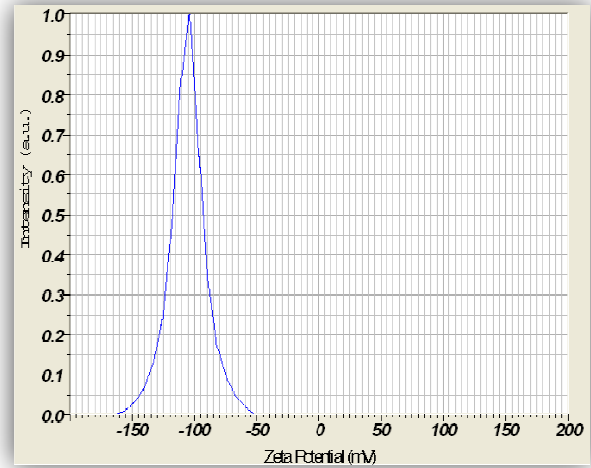


Figure 5.19 : potentiel zêta du Tabulose

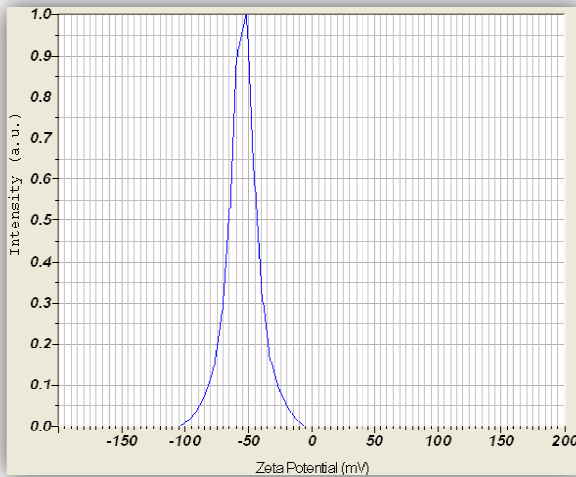


Figure 5.20 : potentiel zêta de la MCC.

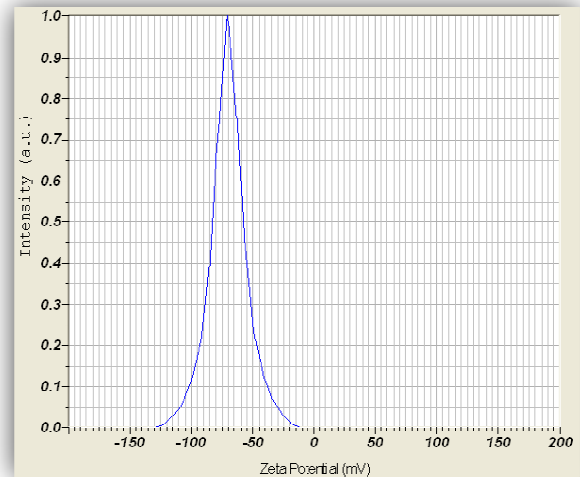


Figure 5.21: potentiel zêta de la CMC-Na.

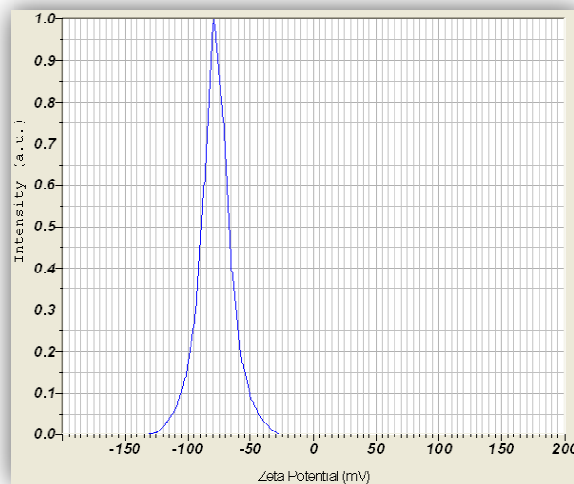


Figure 5.22 : potentiel zêta de la MCC/CMC-Na.

Discussion :

La caractérisation du tabulose par zétamétrie a montré des résultats légèrement différents par rapport au mélange MCC/CMC-Na. En effet, la valeur anionique du potentiel zêta du Tabulose est importante par rapport au mélange des deux dérivés celluloses. Aussi, on remarque que le potentiel zêta de la MCC seul et la CMC-Na seule sont relativement faibles par rapport au mélange de ces deux derniers.

5.2.4.2-Effet du sel sur la stabilité suspension de tabulose :

Dans les Figures (5.23 et 5.24) ci-après sont présentées les valeurs de potentiel zêta et de conductivité de la suspension de Tabulose par ajout de 1ml et 2ml de NaCl à différentes concentrations respectivement.

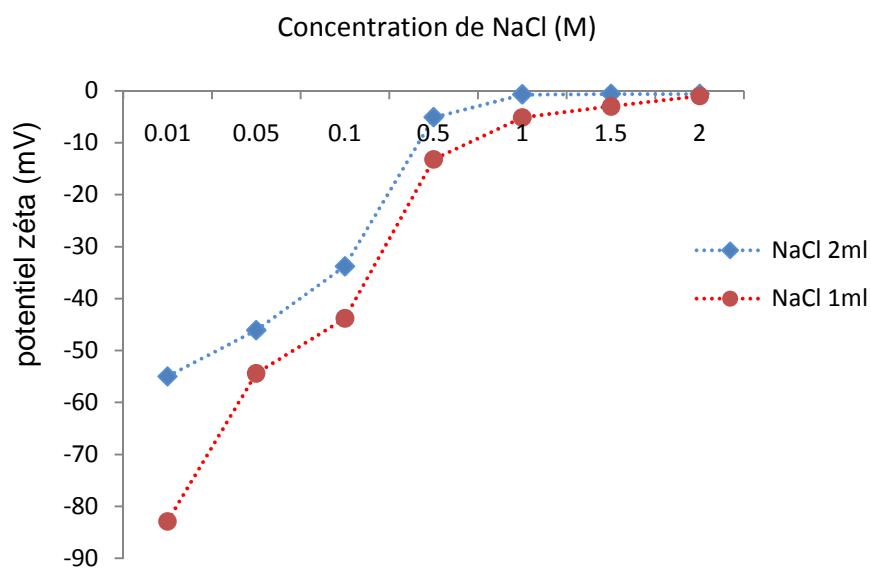


Figure 5.23 : potentiel zêta du Tabulose en fonction de la concentration de NaCl.

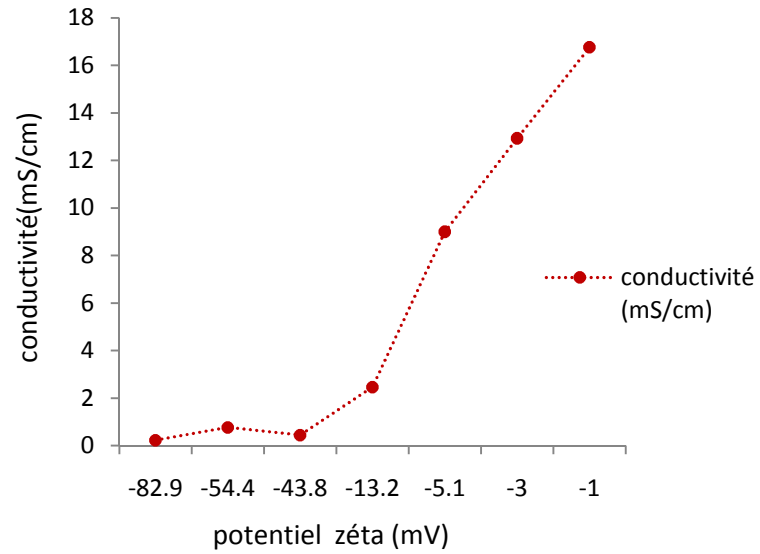


Figure 5.24 : variation de la conductivité de Tabulose en fonction du potentiel zéta pour 1ml de NaCl.

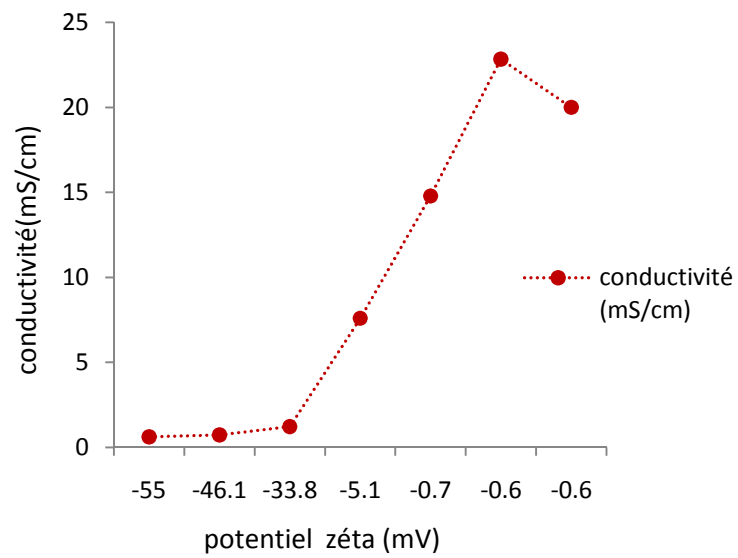


Figure 5.25 : variation de la conductivité de Tabulose en fonction du potentiel zéta pour 2ml de NaCl.

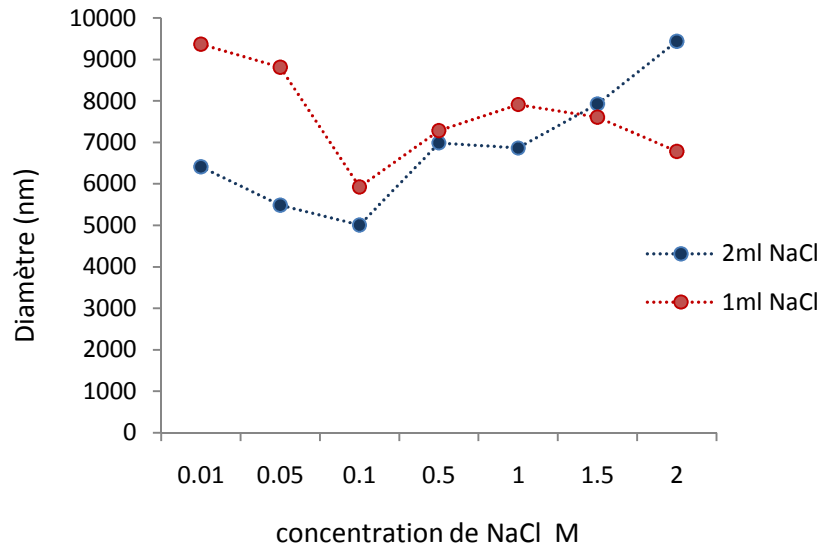


Figure 5.26 : variation du diamètre des agrégats en fonction de la concentration de NaCl.

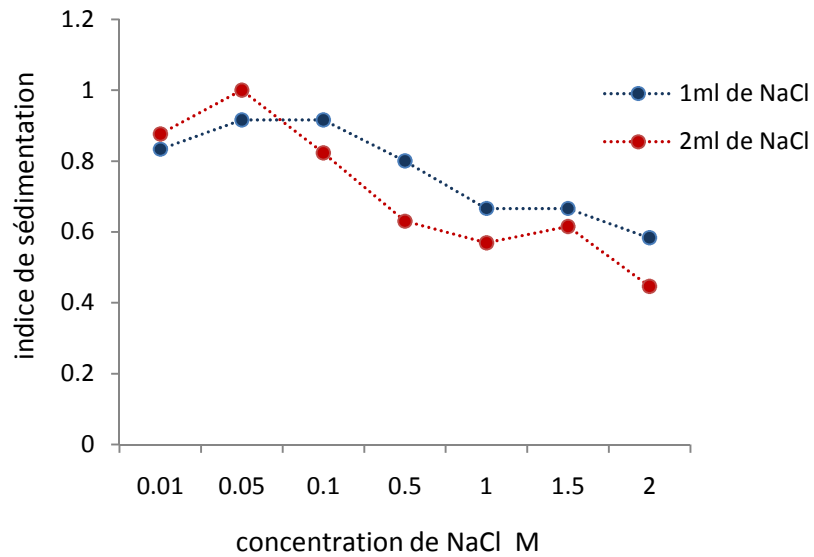
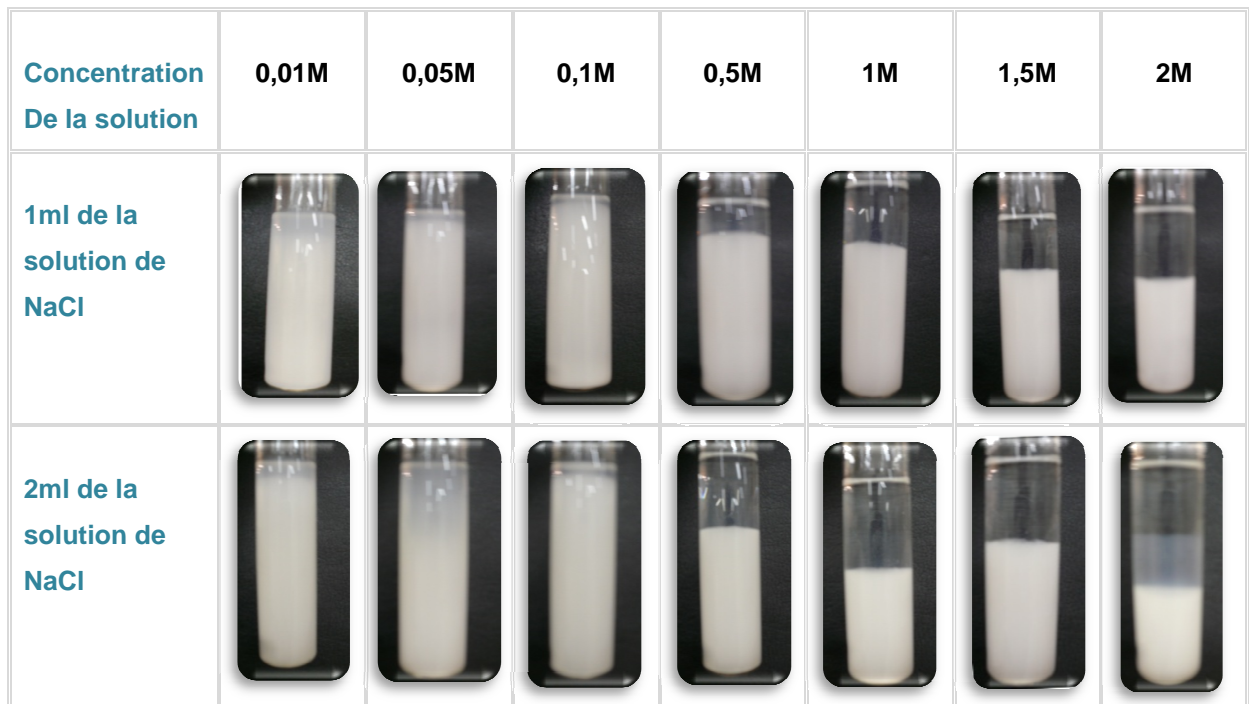


Figure 5.27 : variation de l'indice de sédimentation en fonction de la concentration de NaCl.

Figure 5.28: structure des suspensions suite à l'ajout de sel :



Interprétation des résultats :

L'examen des courbes représentant l'évolution du potentiel zêta du tabulose en fonction de la quantité de sel (NaCl), on constate pour les deux quantités de sel (1 ml et 2 ml) une réduction de la valeur absolue du potentiel zêta qui tend vers zéro pour les quantités maximales de sel. Ceci serait dû à la neutralisation des charges négatives présentes à la surface de ce polymère anionique, (potentiel zêta initiale négatif) par les ions sodium. Au vu de l'aspect macroscopique des suspensions, nous observons une agrégation des particules en flocons qui donne naissance à un sédiment floculé c.à.d. qui emprisonne l'eau entre les agrégats de flocons, il en résulte un sédiment facile à redisperser. En effet l'ajout du sel devrait théoriquement, par la neutralisation des charges, provoquer une sédimentation individuelle des particules en raison de la diminution des interactions attractives, qui donnerait naissance au phénomène de caking (gâteau) c.à.d. un sédiment défloculé dense et qui n'emprisonne pas l'eau entre les particules donc une sédimentation défloculé irréversible [65]. Toute fois ce phénomène n'a pas eu lieu et l'explication qu'on peut émettre c'est que la taille colloïdale des particules constituant les flocons n'est pas en faveur d'une sédimentation défloculée mais plutôt une sédimentation floculé.

Néanmoins l'effet du sel sur la granulométrie de la suspension de tabulose n'est pas très prononcée, on devrait avoir une légère réduction du diamètre moyen du tabulose en raison de l'état défloculé pour lequel les particules ne sont pas liées les unes aux autres sous formes d'agrégats ordonnés et donc un diamètre moyen diminué. Nous attribuons ce résultat à la technique empruntée qui est la DLS ou la mesure se fait en cellule sans agitation et puisque que le produit est déjà sédimenté par ajout de sel, l'analyse réalisée ne prenait pas en compte la taille des particules déjà sédimentées. Figure V.26.

5.2.4.3-Effet du pH sur la stabilité de la suspension de tabulose :

Dans les Figures (5.28 et 5.29) ci-après sont présentées les valeurs de potentiel zêta de la tabulose en fonction du pH (acide et basique).

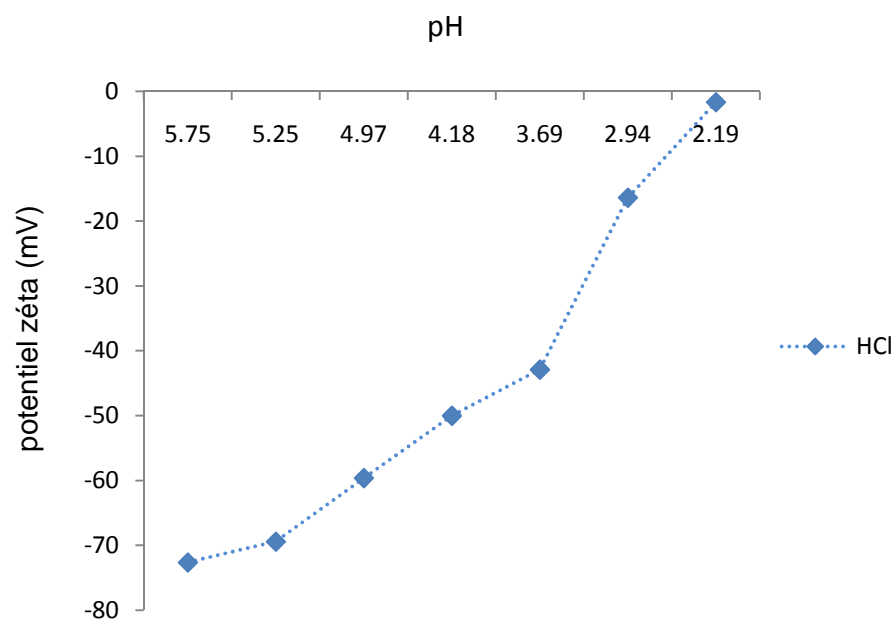


Figure 5.29 : variation du potentiel zêta en fonction du pH acide.

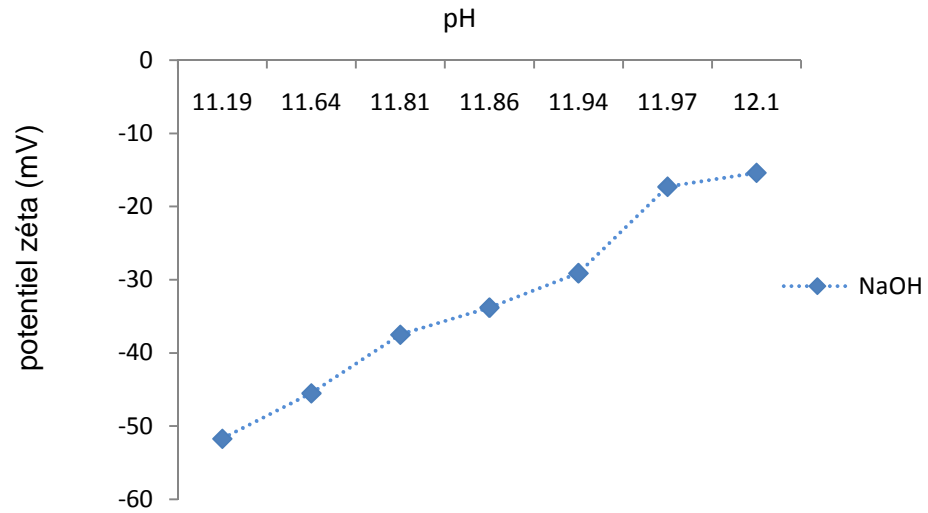


Figure 5.30 : variation du potentiel zéta en fonction du pH basique.

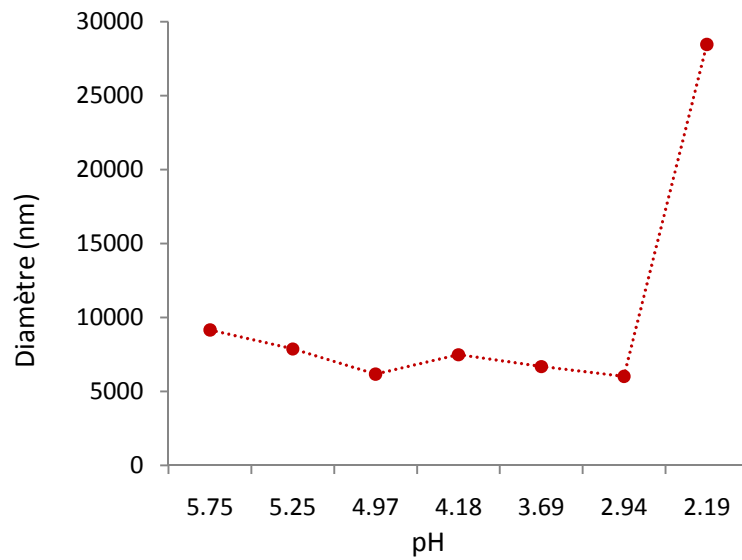


Figure 5.31 : variation du diamètre des agrégats en fonction du pH acide.

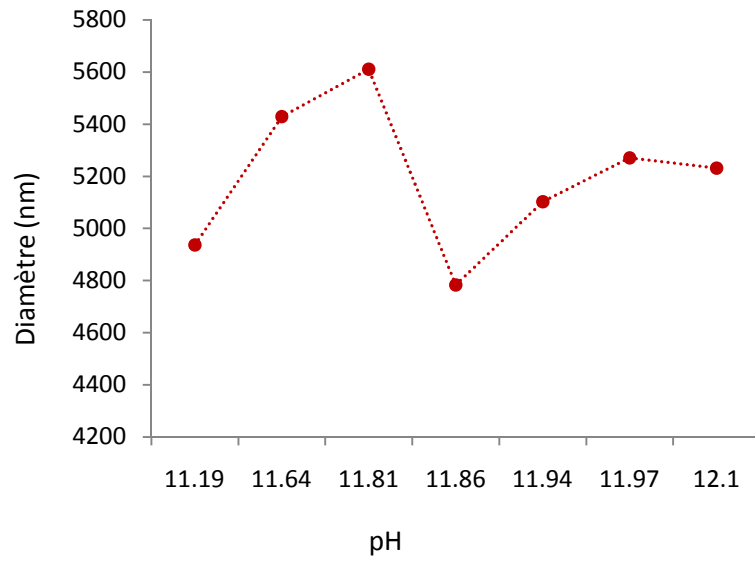


Figure 5.32 : variation du diamètre des agrégats en fonction du pH basique.

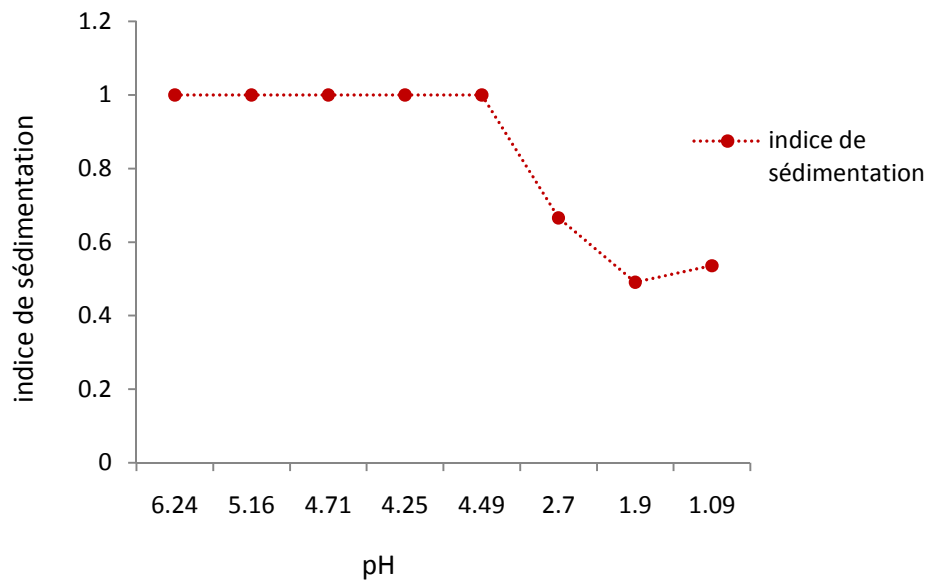


Figure 5.33 : variation de l'indice de sédimentation en fonction du pH acide.

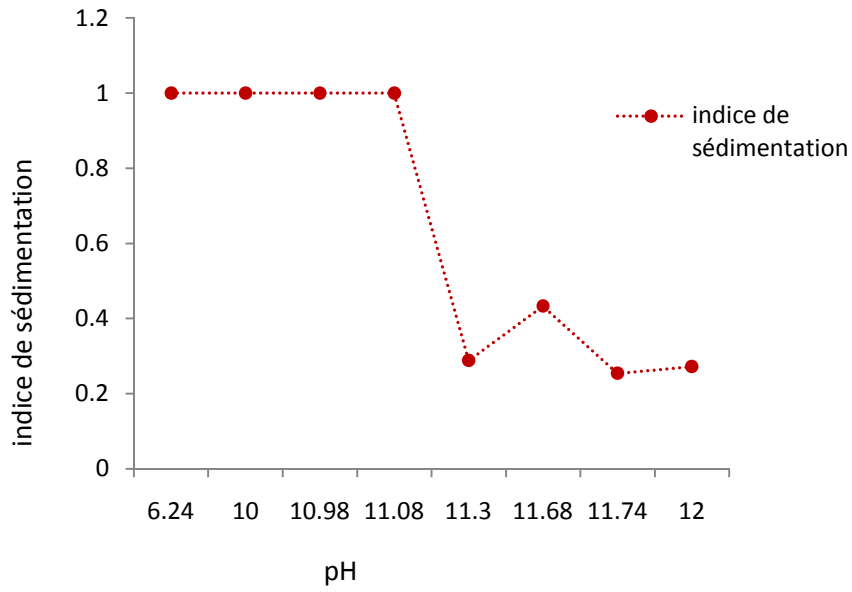




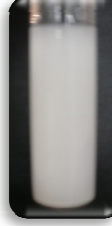
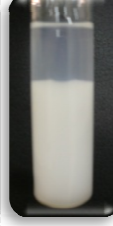



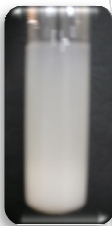
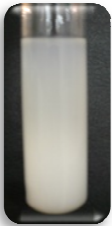


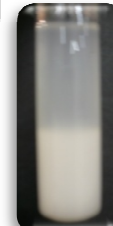

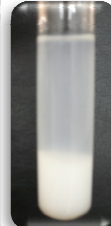


Figure 5.34 : variation de l'indice de sédimentation en fonction du pH basique.

Figure 5.35: structures des suspensions obtenues sous l'effet de pH.

PH mesuré	Tabulose 6,24	Avec HCl 5,16	4,71	4,25	4,49	2,70	1,90	1,09
Aspect								
PH mesuré	Tabulose 6,24	Avec NaOH 10,00	10,98	11,08	11,30	11,68	11,74	12,00
Aspect								

➤ Discussion :

De même pour les courbes représentant l'évolution du potentiel zéta du tabulose en fonction du pH, on remarque pour les deux pH acide et alcalin, une diminution progressive de la valeur absolue du potentiel zéta qui tend vers zéro pour les valeurs extrêmes de pH, cette réduction est due essentiellement à la neutralisation des charges négatives du tabulose par le proton H^+ en milieu acide qui se trouvent attirées par les anions dominants à la surface de ce polymère et par les Na^+ , en milieu alcalin, ce qui contribue donc à la réduction des charges globales par l'effet de neutralisation.

Cette réduction de charges n'est pas sans impact sur la structure du sédiment puisqu'on le voit clairement sur l'aspect macroscopique des suspensions qui montre une défloculation des suspensions à partir d'une certaine valeur de pH, (deux valeurs distinctes acide et basique) accompagnée par l'apparition d'une sédimentation. Sur le plan moléculaire, cette défloculation est le résultat d'une diminution des attractions interparticulaires types Van Der Waals sous l'effet de neutralisation des charges et donc diminution du potentiel de surface des particules. Cette caractérisation de l'effet de pH nous oriente sur une valeur limite de stabilité du tabulose qui se trouve comprise entre 3 et 11.

Afin de bien visualiser cette agrégation nous avons observé au microscope le tabulose dans une solution de NaCl puis dans un pH acide et alcalin.

5.2.4.4- Etude microscopique :

Les figures ci-après (5.36-40), présentent les photos microscopiques du tabulose dans les solutions de NaCl et dans un pH acide.

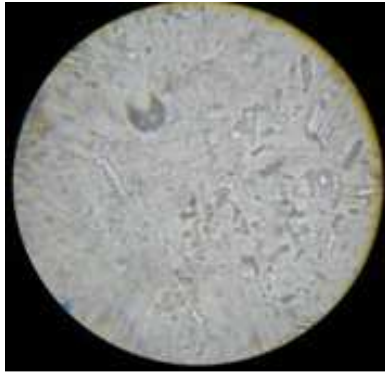


Figure 5.36 : vue microscopique de la Tabulose avec une solution de NaCl 0,01M G : x 100

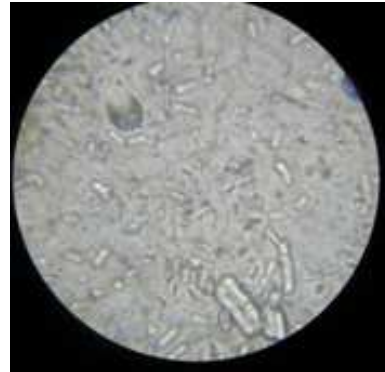


Figure 5.37 : vue microscopique de la Tabulose avec une solution de NaCl 0,5M G : x 100



Figure 5.38 : vue microscopique de la Tabulose dans un pH=5,25 G : x 100

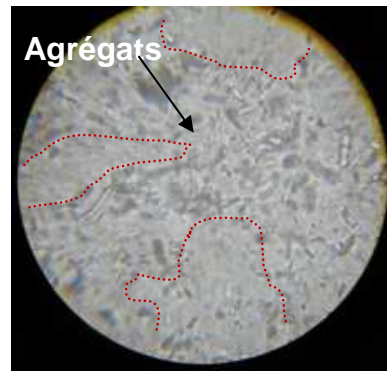


Figure 5.39 : vue microscopique de la Tabulose avec une solution de NaCl 2M G : x 100

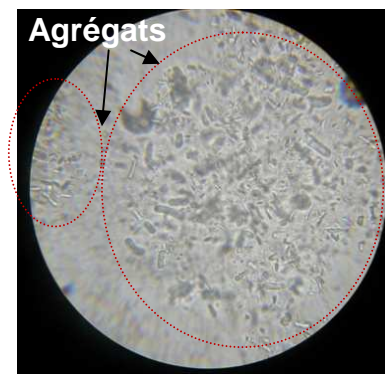


Figure 5.40 : vue microscopique de la Tabulose dans un pH=2,19 G : x 100

5.2.5-Etude rhéologique :

La caractérisation du produit de référence a pour but de tirer les propriétés utilisées comme réponses, ainsi que de prendre ces valeurs comme cibles à atteindre lors de l'étape de formulation. On a préparé une suspension de Tabulose à 3% de concentration.

5.2.5.1- Contrainte seuil d'écoulement du produit de référence :

La figure (5.41) représente la variation de la déformation de cisaillement en fonction de la variation de la contrainte de cisaillement. La vitesse de déformation de cisaillement est également représentée sur l'axe vertical à droite, afin de contrôler l'écoulement. A partir de cette courbe, nous avons déduits la valeur de la contrainte seuil, $\tau_0 = 1,6 \text{ Pa}$.

Pour cette valeur, on remarque bien que la déformation reste dans le domaine (0,1 à 10) où la suspension est présumée avoir un comportement limite entre le solide et le liquide.

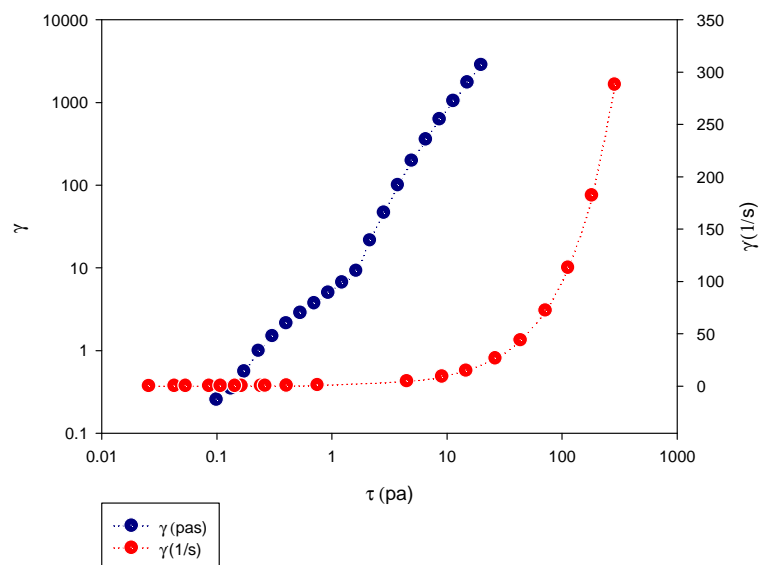


Figure 5.41 : évolution de la déformation et de la vitesse de cisaillement en fonction de la contrainte seuil pour le Tabulose à 3%.

5.2.5.2- Test de dépendance au temps du produit de référence :

D'après la figure (5.42), on remarque que la viscosité décroît légèrement dans le premier intervalle de temps équivalent à une contrainte de cisaillement ($\tau = 1,8$ Pa), cette décroissance (relaxation) devient brutale lorsqu'on augmente la contrainte ($\tau = 30$ Pa).

Par la suite, une régénération lente est observée au niveau du troisième intervalle lorsqu'on retourne à la première contrainte appliquée ($\tau = 1,8$ Pa). On peut dire que la Tabulose 3% présente une certaine dépendance au temps.

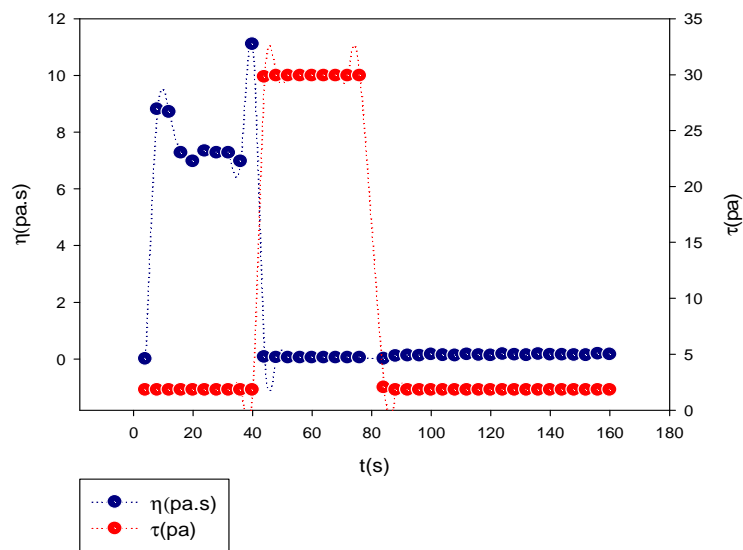


Figure 5.42: Evolution de la viscosité en fonction du temps aux divers paliers de la vitesse de cisaillement de la Tabulose à 3%.

La chute de la viscosité lors de la sollicitation est due principalement à la dispersion rapide des cristaux ainsi qu'à leurs déformations relatives (phénomène de déstructuration).

La présence des forces de cisaillement domine les forces de Van Der Waals. Cet état structural fait que la résistance de ces cristaux à l'écoulement diminue sensiblement.

Cette structure se régénère par diminution de la contrainte jusqu'à un état d'équilibre correspondant à un état stationnaire de la viscosité, où les forces antagonistes (forces d'attraction et de répulsion) de cisaillement sont égales.

5.2.5.3- Test à l'écoulement variable du produit de référence :

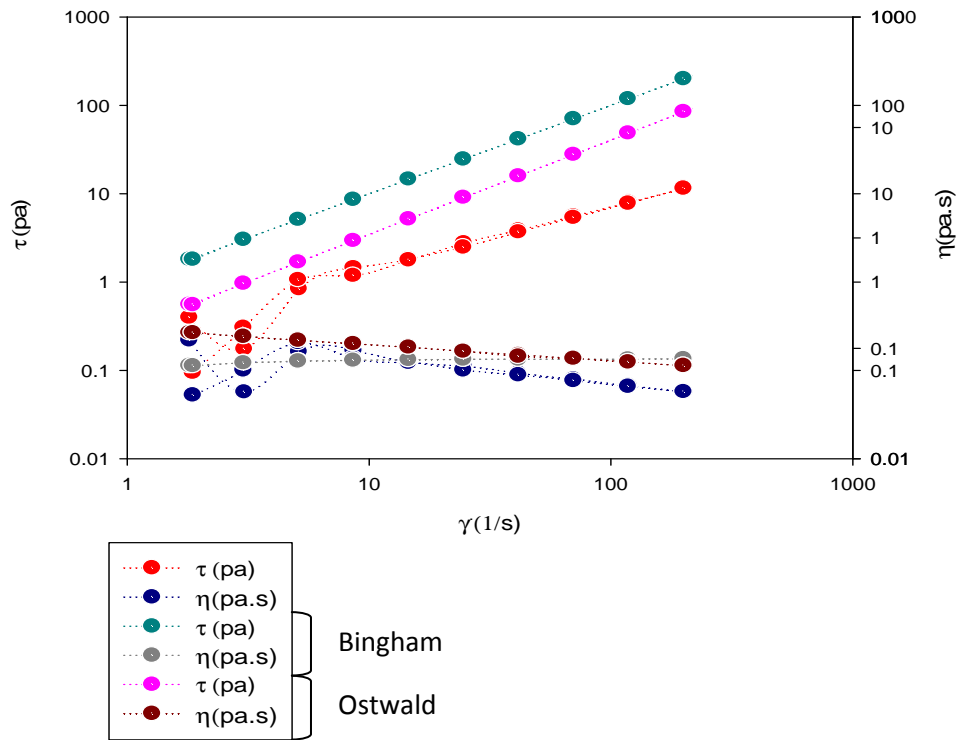


Figure 5.43 : Variation de la viscosité et la contrainte de cisaillement en fonction de la vitesse de cisaillement de la Tabulose à 3%..

A partir de cette courbe, on peut déduire qu'il s'agit d'un fluide non Newtonien plastique (contrainte seuil déterminée auparavant). La diminution de la viscosité avec l'augmentation de la vitesse de cisaillement est justifiée par le fait qu'il s'agit d'un fluide plastique rhéofluidifiant.

Dans ce type de fluide, les particules sont orientées dans le sens de l'écoulement, au fur et à mesure que la vitesse de cisaillement augmente ; cette vitesse de cisaillement va provoquer un affaiblissement de la résistance des cristaux à l'écoulement.

5.2.5.4- Choix du modèle rhéologique

D'après le test d'écoulement, on peut dégager les paramètres rhéologiques par ajustement des rhéogrammes à des modèles rhéologiques usuels tel que : Ostwald, Herschel-Bulkley, Casson, Bingham.

Tableau 5.5 : paramètres rhéologiques des différents modèles de la Tabulose.

MODELES	FORMULES	PARAMETRES RHEOLOGIQUES	R (COEFFICIENT DE CORRELATION)
Herschel-Bulkley	$\tau = \tau_0 + K \dot{\gamma}^n$	$\tau_0 = -0,045$ pa. $K = 0,029$. $n = 3,87$.	0,97
Casson	$\tau^{1/2} = \tau_0^{1/2} + (\eta_p \dot{\gamma})^{1/2}$	$\tau_0 = 0,01$ pa. $\eta_c = 0,01$ pa.s.	0,38
Bingham	$\tau = \tau_0 + \eta_p \dot{\gamma}$	$\tau_0 = -0,019$ pa. $\eta_\infty = 0,011$ pa.s.	0,83
Ostwald	$\tau = K \dot{\gamma}^n$	$K = 0,018$. $n = 0,9$.	0,87

Suite à cette caractérisation rhéologique, on remarque que le modèle qui répond mieux aux résultats expérimentaux avec $R = 0,97$ est le modèle de Herschel-Bulkley.

5.2.5.5-Effet de sel sur le comportement rhéologique de tabulose à 3% :

L'objectif de ce test est de caractériser le comportement rhéologique de la suspension de Tabulose mélangé avec une solution de NaCl, lorsqu'elle est en écoulement, en ajoutant à la suspension 1, 4, 5, 10, 20 ml d'eau et de NaCl.

Le seuil de cisaillement est la contrainte minimale à atteindre pour que le fluide s'écoule. Il correspond à l'énergie minimale qu'on doit apporter pour briser le potentiel d'interaction physico-chimique des particules qui se manifeste vraisemblablement par la présence d'agrégats.

La variation de la viscosité en fonction de la vitesse de cisaillement pour une température de 25°C des différentes concentrations de sel avec des différentes dilutions est illustrée dans les figures suivantes :

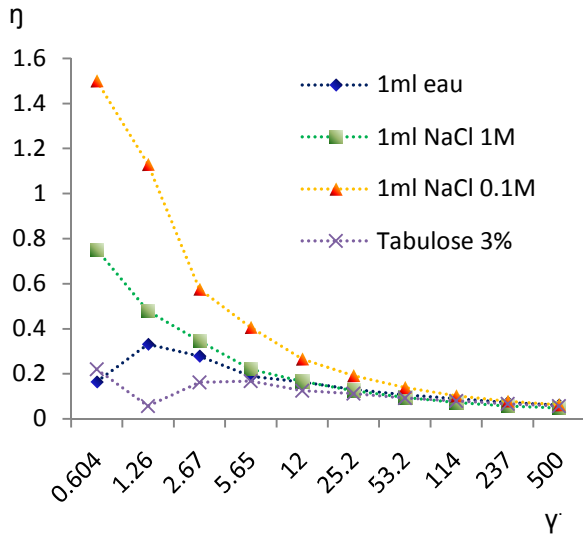


Figure 5.44 : variation de la η en fonction de $\dot{\gamma}$ Pour 1ml de différente concentration de NaCl.

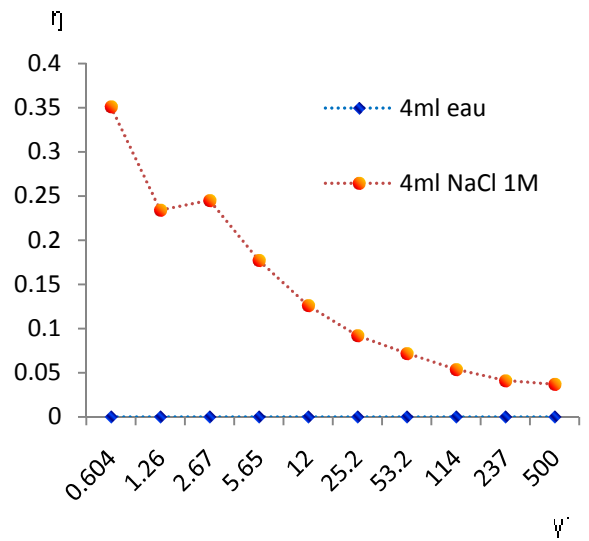


Figure 5.45 : variation de la η en fonction de $\dot{\gamma}$ Pour 4ml d'eau et NaCl 1M.

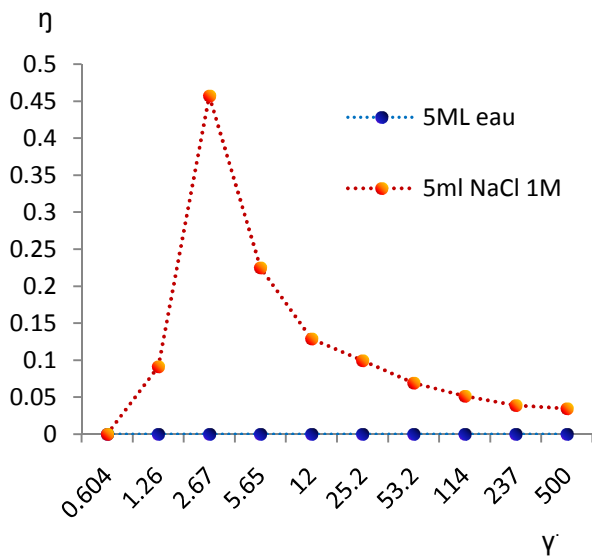


Figure 5.46: variation de la η en fonction de $\dot{\gamma}$ Pour 5ml d'eau et NaCl 1M.

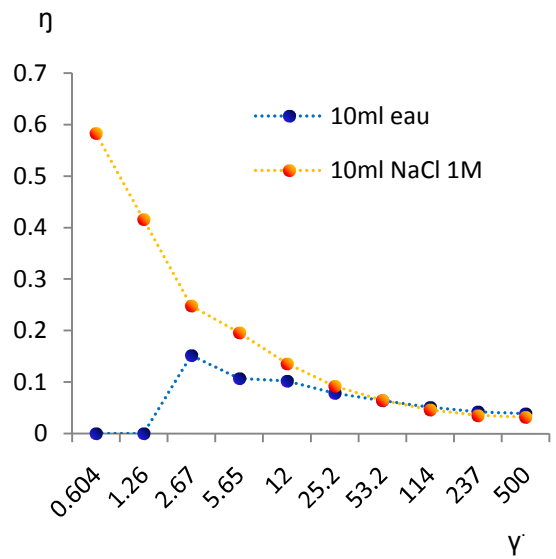


Figure 5.47: variation de la η en fonction de $\dot{\gamma}$ Pour 10ml d'eau et NaCl 1M.

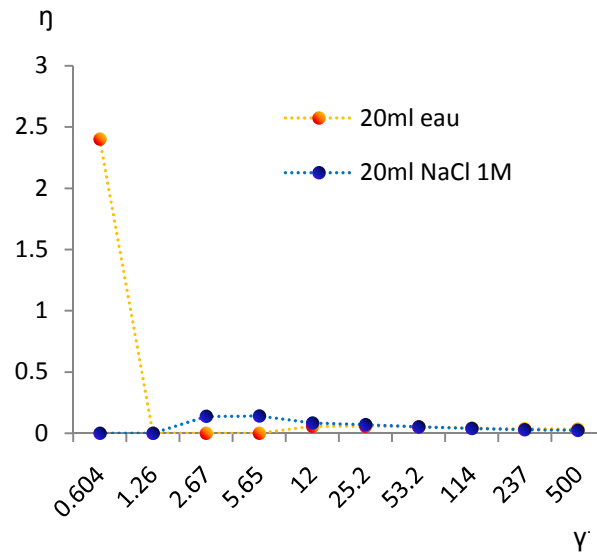


Figure 5.48 : variation de la η en fonction de γ Pour 20ml d'eau et NaCl 1M.

A la lumière de ces courbes, on remarque que la viscosité diminue avec l'augmentation de la vitesse de cisaillement, mais une différence notable est observée en ajoutant de l'eau ou une solution saline à la même quantité. On note que les suspensions diluées avec la solution saline présentent une viscosité importante par rapport aux suspensions diluées par l'eau. Cela peut être justifié par le fait qu'il s'agit d'un fluide rhéofluidifiant, auquel les agrégats subissent une déstructuration, et avec l'ajout du sel, la résistance à l'écoulement augmente et donc la déstructuration sera plus lente. Ce qu'on peut le confirmer par la courbe de la variation de la contrainte seuil à différentes dilutions des deux types de suspensions.

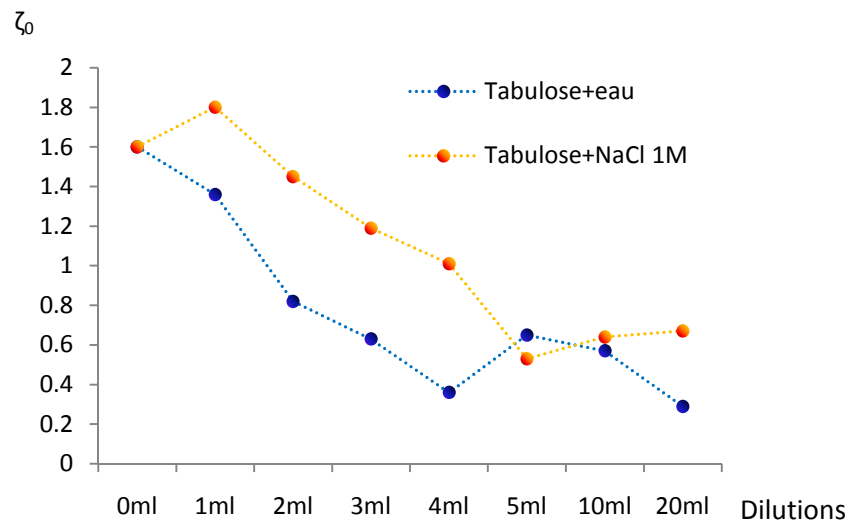


Figure 5.49 : Variation de la contrainte seuil en fonction de la dilution.

La figure ci-dessus montre clairement que le seuil d'écoulement diminue avec l'accroissement de la dilution de Tabulose. Cela peut être expliqué par la diminution des interactions physico-chimiques entre les particules de Tabulose, en raison de la diminution de leur nombre (effet de dilution) pour les deux types de solutions (eau pure et solution de NaCl). Avec une différence notable dans la valeur de la contrainte seuil entre les suspensions salines et les suspensions aqueuses. Cette différence de seuil de viscosité serait due à la nature de l'organisation des particules en présence d'électrolyte ou non, pour lequel les particules se trouvent agrégées et donc présentent une plus grande résistance à l'écoulement.

5.3-Elaboration de l'hydrocolloïde:

D'après les résultats trouvés dans le chapitre précédent, on a tenté de réaliser la préparation de tabulose qui est basée essentiellement sur la dépolymérisation de la cellulose microcristalline suivie de son traitement avec la carboxyméthylcellulose de sodium.

5.3.1-Etude de la cinétique de dépolymérisation :

Plusieurs paramètres influents sur la dépolymérisation de la cellulose microcristalline, les photos ci-après illustrent la caractérisation des échantillons:

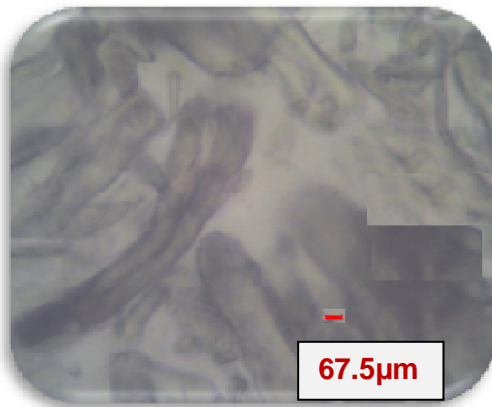


Figure 5.50 : temps de réaction
15min



Figure 5.51: temps de réaction 1h

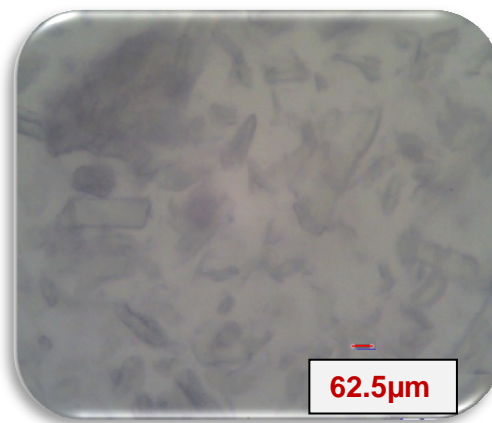


Figure 5.52 : temps de réaction 2h

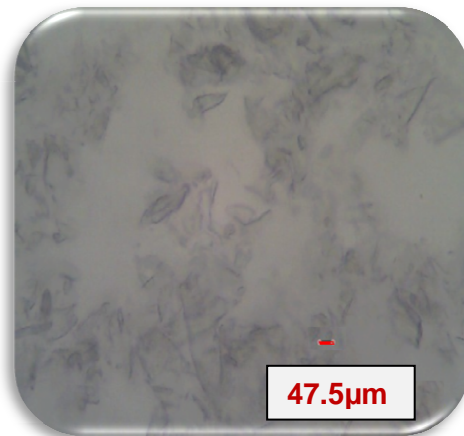


Figure 5.53: temps de réaction 3h

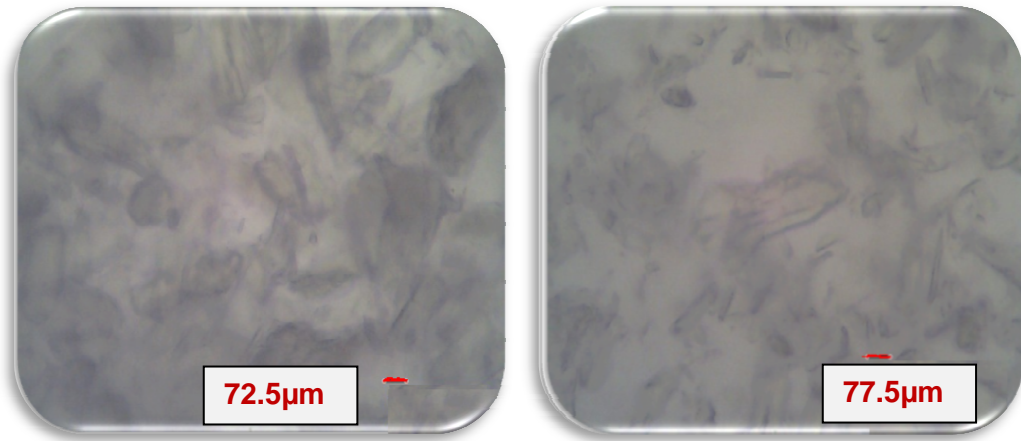


Figure 5.54: temps de réaction 4h Figure 5.55 : temps de réaction 5h



Figure 5.56 : Photographie de la suspension de cellulose microcristalline grade Colloïdale.

5.3.2-Caractérisation de la cellulose microcristalline grade colloïdale :

Dans cette partie, seront présentés les résultats de la caractérisation du produit préparé à base de cellulose microcristalline grade colloïdale mélangé avec la carboxyméthylcellulose de sodium.

5.3.2.1-La spectrophotométrie d'absorption infra rouge :

Les figures ci-après (Figures 5.55 et 5.56) illustrent les spectres infrarouges respectivement du produit élaboré et comparaison de Spectre infrarouge du produit élaboré avec celui de Tabulose

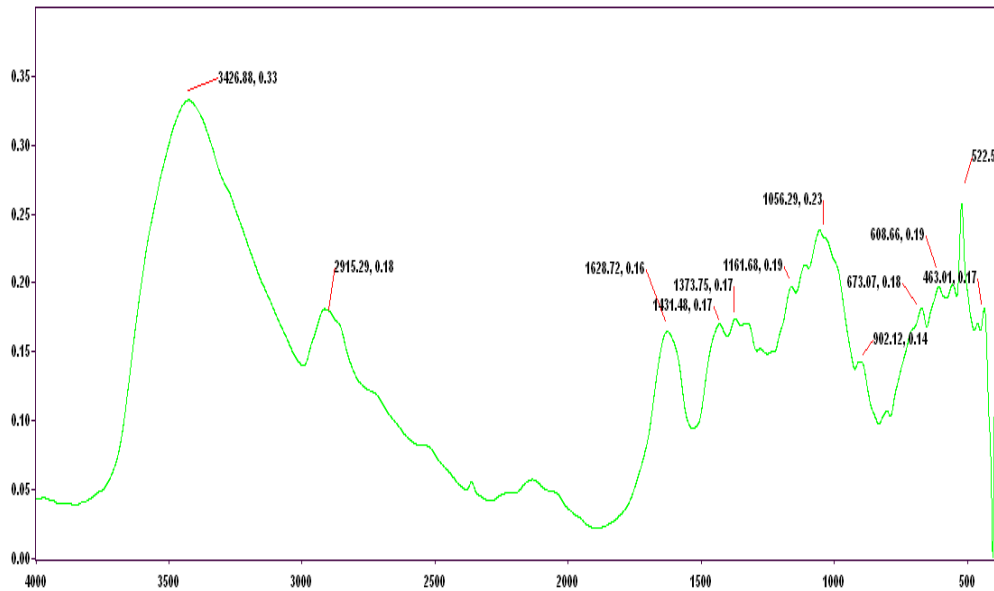


Figure 5.57 : Spectre infrarouge du produit élaboré.

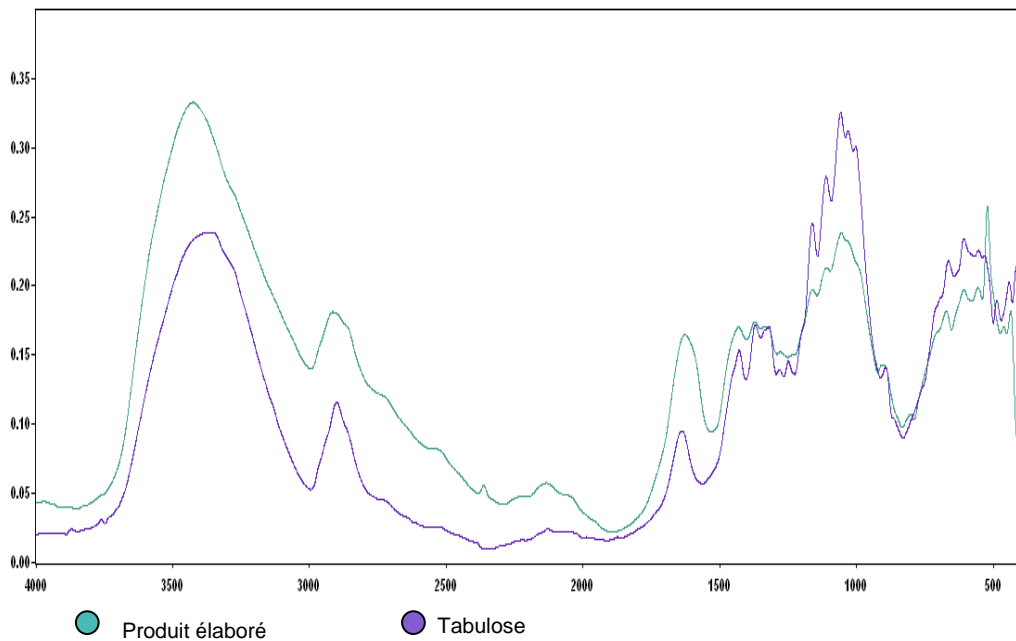


Figure 5.58 : Comparaison de Spectre infrarouge du produit élaboré et de la Tabulose.

Tableau 5.6 : Fréquences de vibration des liaisons du produit élaboré. [73, 74]

Type de produit	Fréquence de vibration	Vibrations caractéristiques
Produit élaboré	3380,88	Vibration caractéristique de la liaison O-H d'un alcool.
	2990,99	Vibration caractéristique de la liaison C-H d'un alcane.
	1250,32	Une bande d'absorption correspondant à l'élongation de C-O.
	1112,46	Vibration caractéristique de la liaison C-C d'un alcane.
	1058,97	Vibration caractéristique de la liaison C-O d'un alcool.
	522,5	Vibration caractéristique de la liaison S-S.

Les deux spectres superposés mettent en évidence une grande similitude entre le tabulose et celui de notre produit élaboré, ceci nous amène à conclure que les deux produits sont identiques.

5.3.2.2-Etude microscopique :

Les figures ci-après (5.57-58), présentent les photos microscopiques du Tabulose dans l'eau et de la cellulose microcristalline grade colloïdale préparé.

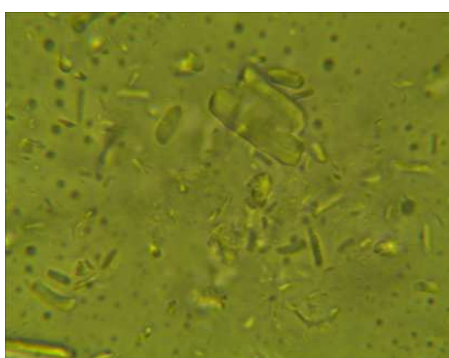


Figure 5.59 : vue microscopique de la Tabulose dans l'eau G : x 100

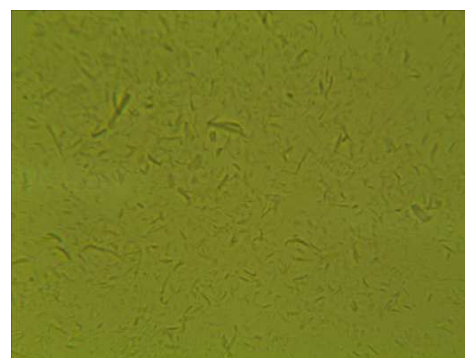


Figure 5.60 : vue microscopique de la cellulose microcristalline grade colloïdale préparé G : x 100

Discussion :

D'après ces photos prises sue microscope optique et par comparaison avec celle de l'hydrocolloïde commercial étudié, on remarque que la taille de la MCC grade colloïdal préparée est presque identique à celle de l'hydrocolloïde et elle présente une homogénéité importante par rapport à ce dernier, ce qui est confirmé par la granulométrie laser.

Dans le tableau ci-après sont présentées le diamètre moyen de produit élaboré en suspension pour différentes mesure.

Tableau 5.7 : diamètre moyen de produit élaboré en suspension pour différentes mesure.

mesure	Diamètre moyen (nm)
1	2404,5
2	1737,0

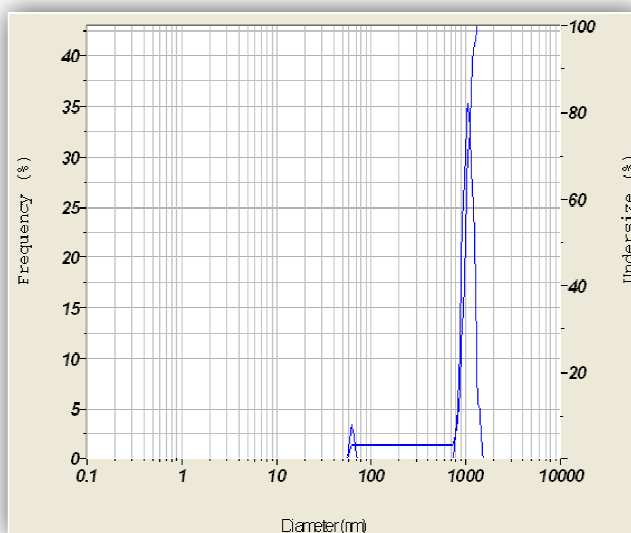


Figure 5.61 : 1^{ère} mesure

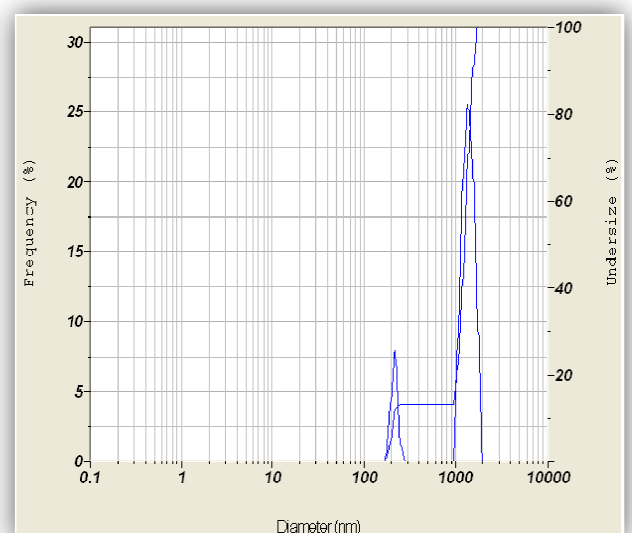


Figure 5.62 : 2^{ème} mesure

5.3.2.3-Etude du pouvoir opacifiant :

Afin d'étudier le pouvoir opacifiant, on a préparé des différentes concentrations du produit commercial et les mêmes concentrations du produit préparé et on a mesuré la turbidité de chaque échantillon, la figure (5.61) présente une comparaison sur la variation de la turbidité en fonction de la concentration en suspension de la tabulose et la MCC.Col :

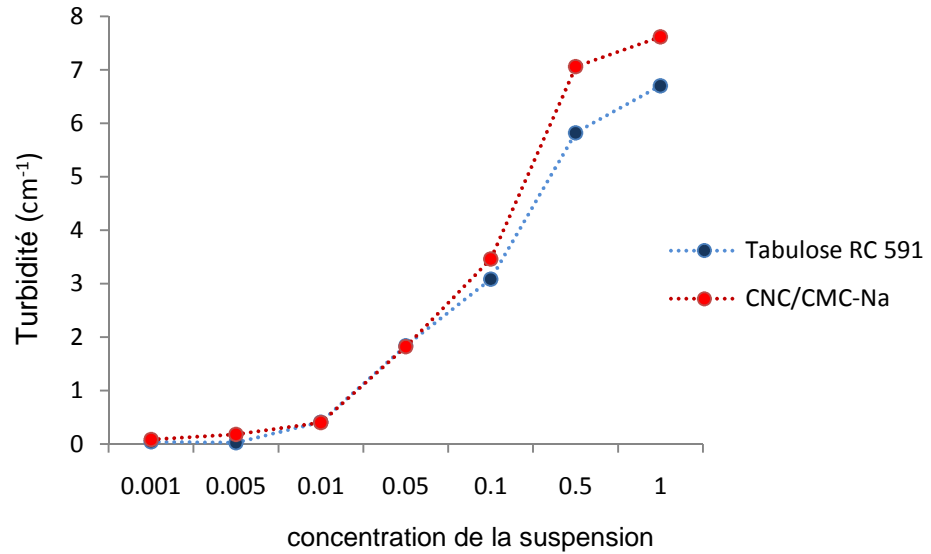












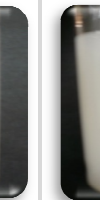



Figure 5.63 : variation de la turbidité en fonction de la concentration en suspension de la tabulose et la MCC.Col.

Figure 5.64: photographie de différentes concentrations en suspension de tabulose et MCC.Col :

Concentration De la solution	0,001%	0,005%	0,01%	0,05%	0,1%	0,5%	1%
Tabulose							
MCC grade colloïdale							

Discussion :

On remarque que les valeurs de la turbidité du produit élaboré sont légèrement plus élevées par rapport au produit commercial, ce qui montre que notre produit a une opacité importante par rapport à ce dernier.

5.3.2.4-Etude de potentiel zêta :

Dans le tableau ci-après sont présentées les valeurs de potentiel zêta et de conductivité de la MCC.Col, CMC-Na, mélange (MCC.Col/CMC-Na).

Tableau 5.8 : valeurs de potentiel zêta et de conductivité pour les matières premières et le produit élaboré.

	Potentiel zêta (mV)	Conductivité (mS/cm)
Eau distillé	-49,8	0,146
MCC.Col	-51,4	0,066
MCC.Col/CMC-Na	-91,4	0,097
CMC-Na	-70,1	0,225

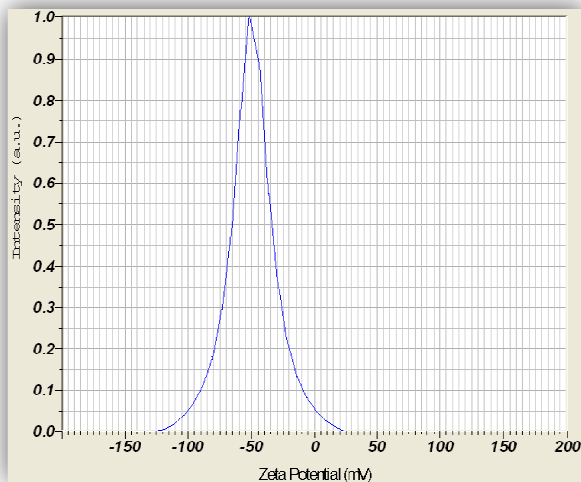


Figure 5.65: potentiel zêta de l'eau distillé.

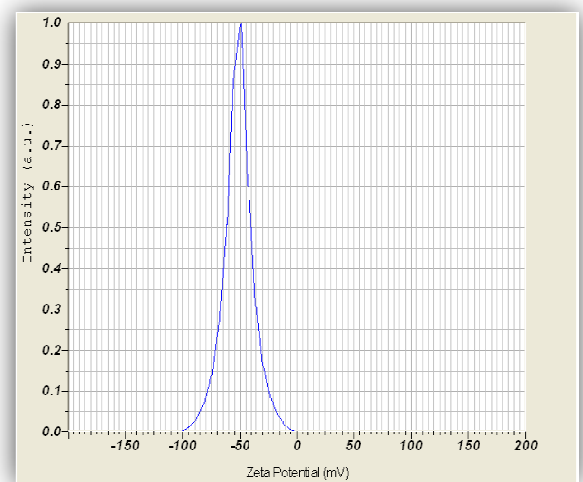


Figure 5.66: potentiel zêta de MCC.Col.

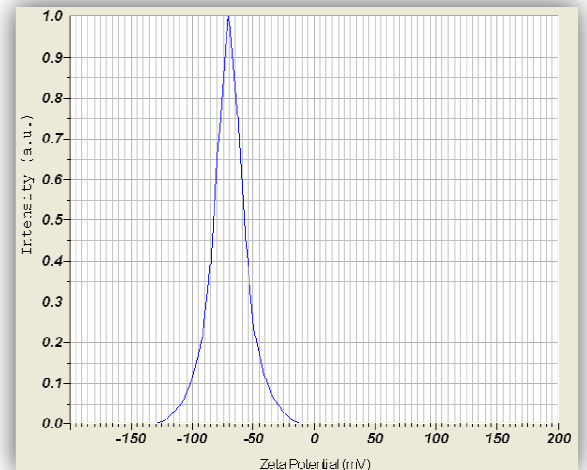
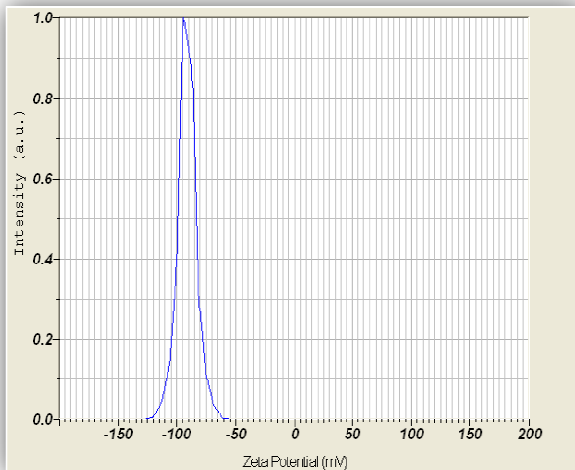


Figure 5.67: potentiel zêta de MCC.Col/CMC-Na. Figure 5.68: potentiel zêta de CMC-Na.

La caractérisation du mélange MCC/CMC-Na colloïdal a présenté un potentiel zêta un peu plus élevé par rapport au mélange MCC/CMC-Na micrométrique. c.à.d. sa valeur anionique est très importante et par comparaison avec le tabulose, le potentiel zêta de la matière préparée est presque identique à ce dernier (-105 pour tabulose et -91,4 pour MCC.Col).

5.3.2.4.1-Effet de sel:

Dans la figure 5.66 ci-après sont présentées les valeurs de potentiel zêta de la suspension de la MCC.Col par ajout de 1ml et 2ml de NaCl à différentes concentrations respectivement.

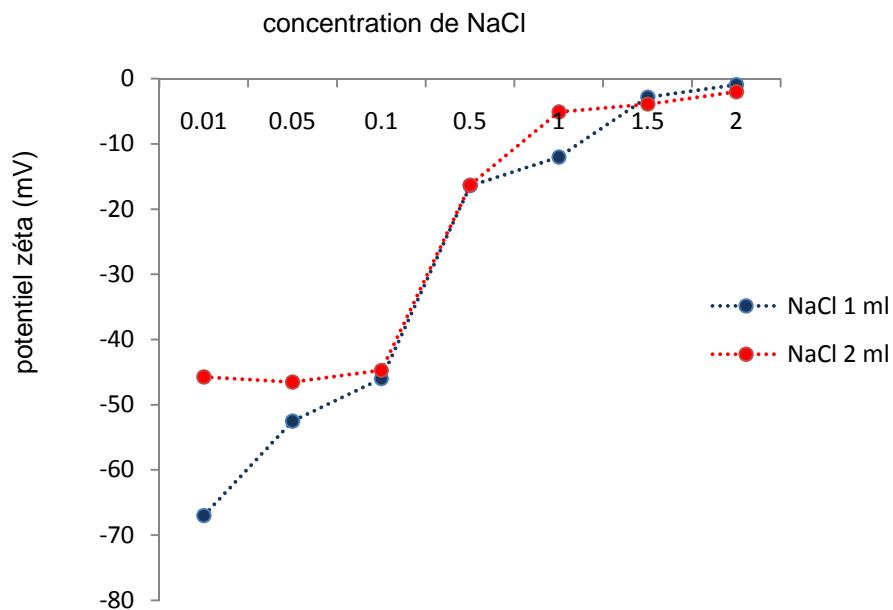


Figure 5.69 : variation du potentiel zêta en fonction de la concentration de NaCl.

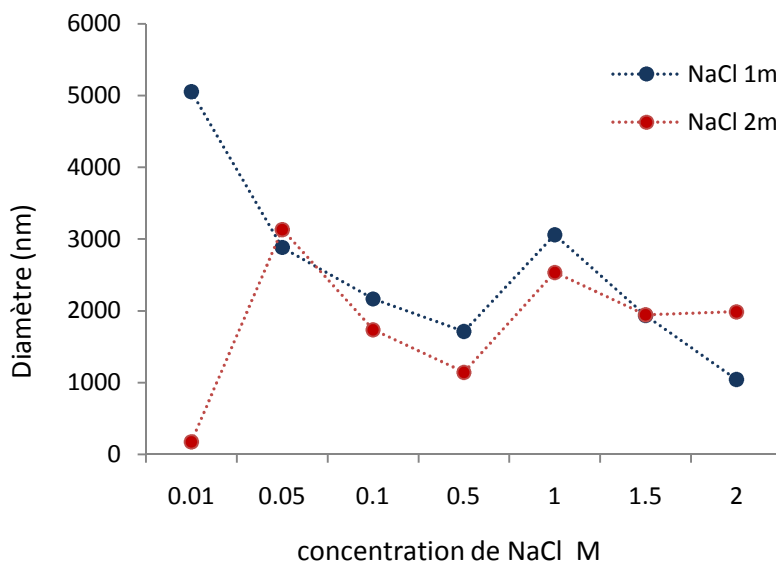
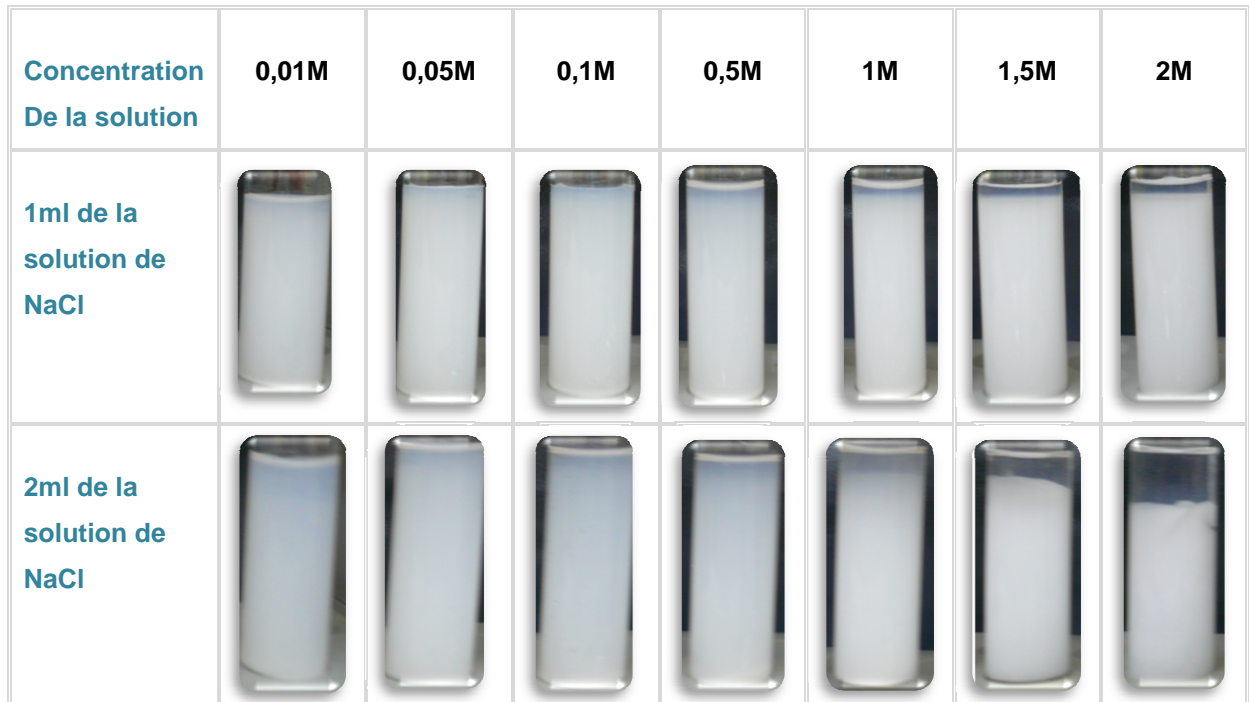


Figure 5.70 : variation du diamètre des agrégats en fonction de la concentration de NaCl.

Figure 5.71: photographie des résultats de l'effet de sel :



D'après cette caractérisation, on remarque que l'addition d'une solution d'électrolyte provoque une diminution de la valeur du potentiel zéta,, par une neutralisation des charges globales des anions par les Na+, néanmoins sur le plan aspect macroscopique, on remarque que l'apparition du phénomène de sédimentation n'est pas très prononcé et s'il se produit, il est tardif , notamment pour les quantités de solution sel de 1ml pour lesquelles le volume de sédiment est très important, ce qui nous laisse déduire qu'il est de structure organisée et lâche c'est-à-dire floculée et donc en faveur d'une redispersion facile et rapide du système .Toute fois le phénomène de caking (sédiment défloculé) n'a pas eu lieu même avec des concentrations élevés de sel et l'explication qu'on peut émettre c'est que la taille colloïdale des particules constituant les flocons n'est pas en faveur d'une sédimentation défloculée mais plutôt d'une sédimentation floculée.

5.3.2.4.2-Effet de pH :

Dans les Figures (5.68 et 5.69) ci-après sont présentées les valeurs de potentiel zéta de la matière préparé en fonction du pH (acide et basique).

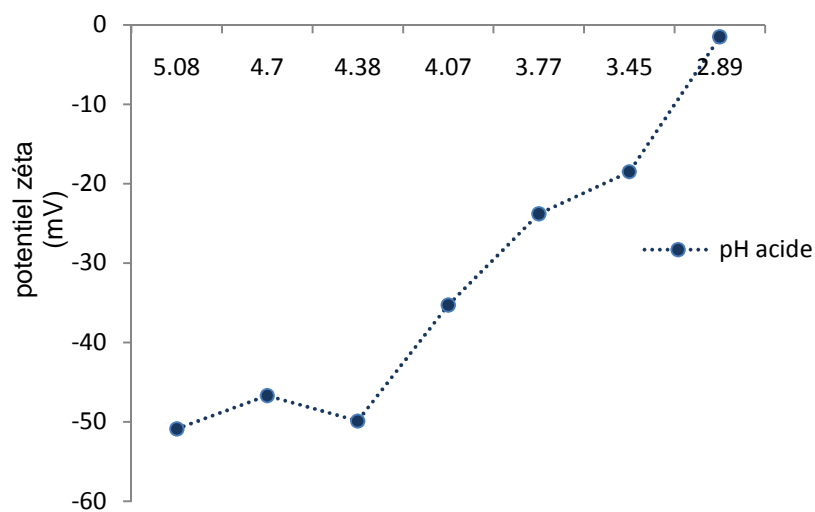


Figure 5.72 : variation du potentiel zêta en fonction de pH acide.

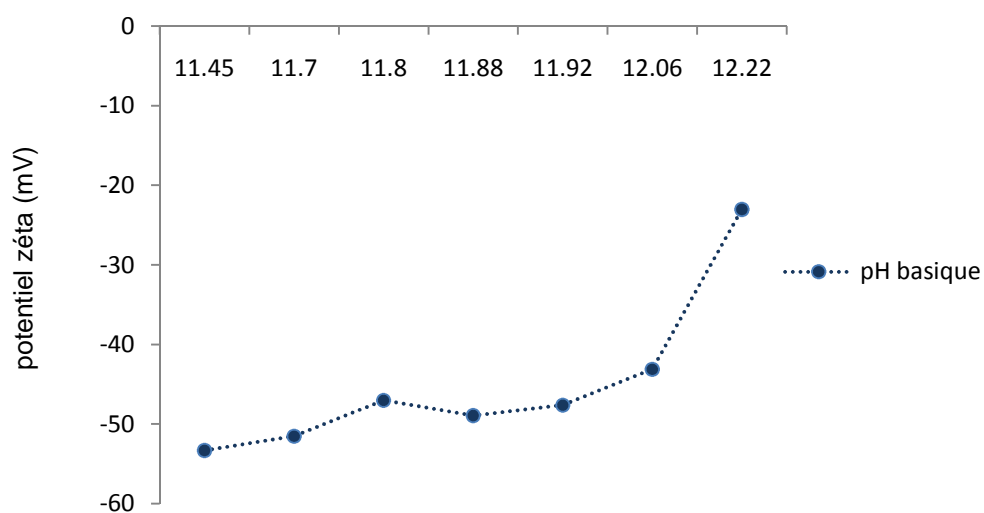


Figure 5.73 : variation du potentiel zêta en fonction de pH basique.

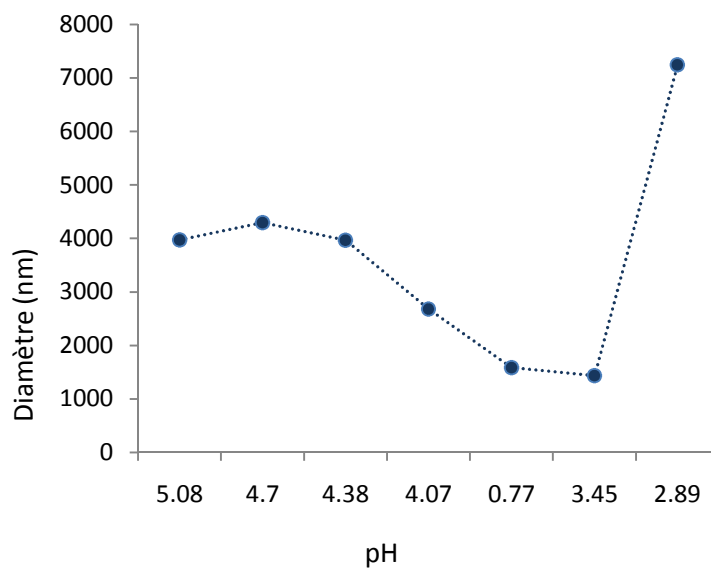


Figure 5.74 : variation du diamètre des agrégats en fonction de pH acide.

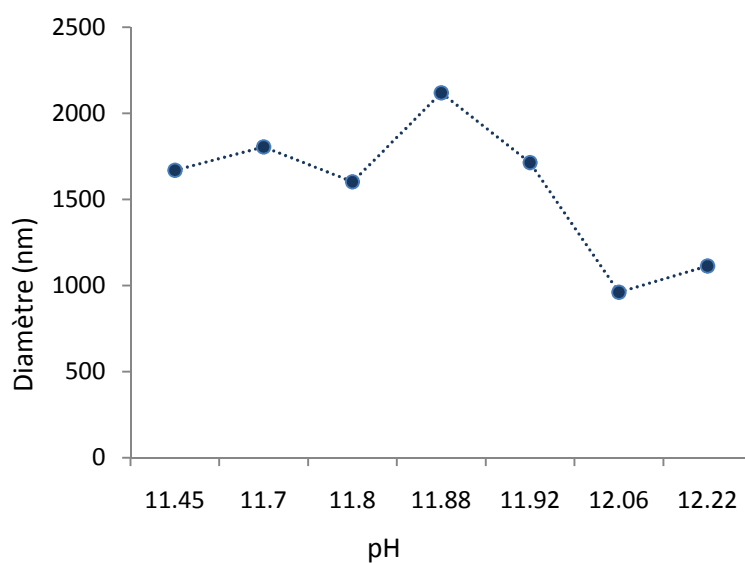

















Figure 5.75 : variation du diamètre des agrégats en fonction de pH basique.

Figure 5.76: photographie des résultats de l'effet de pH:

PH mesuré	Produit élaboré 6,24	Avec HCl 5,08	4,7	4,38	4,07	3,77	3,45	2,89
Aspect								
PH mesuré	Produit élaboré 6,24	Avec NaOH 11,45	11,7	11,8	11,88	11,92	12,06	12,22
Aspect								

De même, les courbes donnant l'évolution du potentiel zéta de la matière préparée en fonction du pH, on constate pour les deux pH acide et alcalin, une diminution progressive de la valeur absolue du potentiel zéta qui tend vers zéro pour les valeurs extrêmes de pH, cette réduction est due essentiellement à la neutralisation des charges négatives du produit élaboré par les H^+ en milieu acide qui se trouvent attirées par les anions dominant à la surface de ce polymère et par le Na^+ , en milieu alcalin ce qui contribue donc à la réduction des charges globales par l'effet de neutralisation.

Cette réduction de charge n'est pas sans impact sur la structure du sédiment puisqu'on le voit clairement sur l'aspect macroscopique des suspensions qui montre une défloculation des suspensions à partir d'une certaine valeur de pH, (deux valeurs distinctes acide et basique) accompagnée par l'apparition d'une sédimentation. Sur le plan moléculaire. Cette défloculation est le résultat de diminution des attractions

interarticulaires types Van Der Waals sous l'effet de neutralisation des charges et donc diminution du potentiel de surface des particules. Cette caractérisation de l'effet de pH nous oriente sur une valeur limite de stabilité du produit élaboré qui se trouve comprise entre 3 et 12.

Conclusion : le produit élaboré présente une stabilité importante sous l'effet de sel et du pH comparé à celui du produit commercial (tabulose).

5.3.2.5-Photos microscopique :

Les figures ci-après (5.77-80), présentent les photos microscopiques de la matière préparée dans les solutions de NaCl et dans un pH acide.

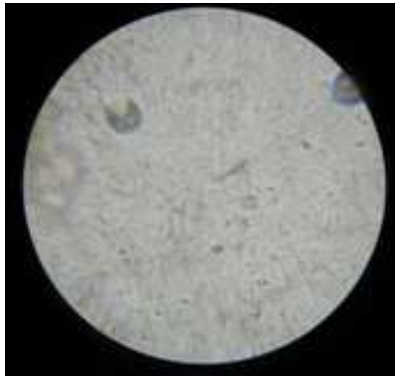


Figure 5.77 : vue microscopique de produit élaboré avec une solution de NaCl 0,01M
G : x 100



Figure 5.78 : vue microscopique de produit élaboré avec une solution de NaCl 0,5M G : x 100

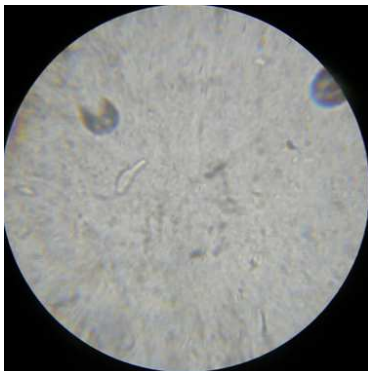


Figure 5.79 : vue microscopique de produit élaboré avec une solution de NaCl 2M G : x 100

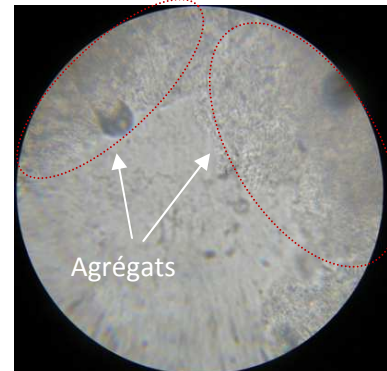


Figure 5.80 : vue microscopique de produit élaboré avec une solution de HCl de pH = 2,89 G : x 100

5.3.2.6- Caractérisation rhéologique des essais formulés

5.3.2.6.1- Contrainte seuil de l'essai type

La figure ci-après représente le gel préparé à base de cellulose microcristalline grade colloïdale et carboxyméthylcellulose de sodium à 3%.



Figure 5.81 : gel du produit élaboré.

La figure (5.82) présente l'évolution de la déformation en fonction de la contrainte de cisaillement pour l'essai élaboré.

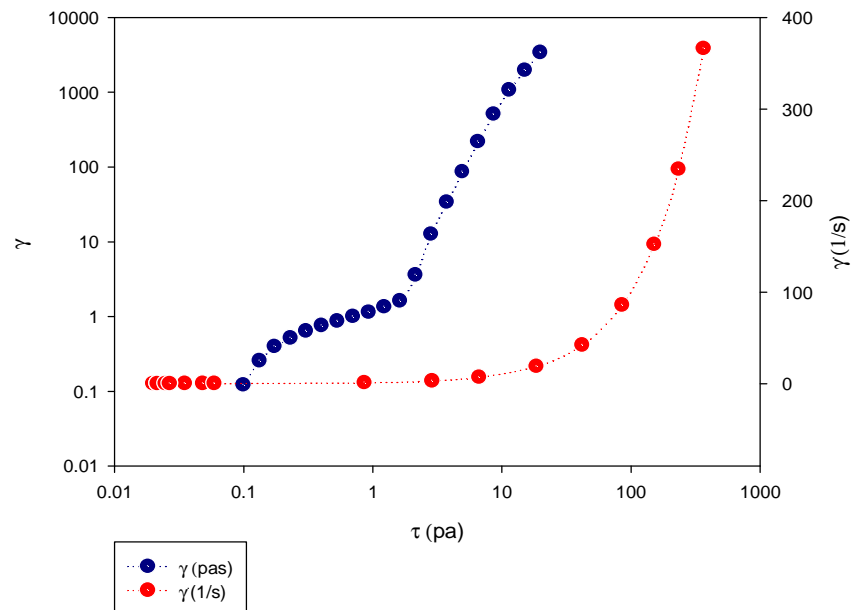


Figure 5.82 : évolution de la déformation et de la vitesse de cisaillement en fonction de la contrainte de cisaillement.

Le rhéogramme montre clairement les deux régions du domaine élastique et plastique, la valeur qui présente la limite du domaine élastique et le début du domaine plastique est estimé à 1,72 Pa par le logiciel US200.

5.3.2.6.2- Courbe de dépendance au temps de l'essai type

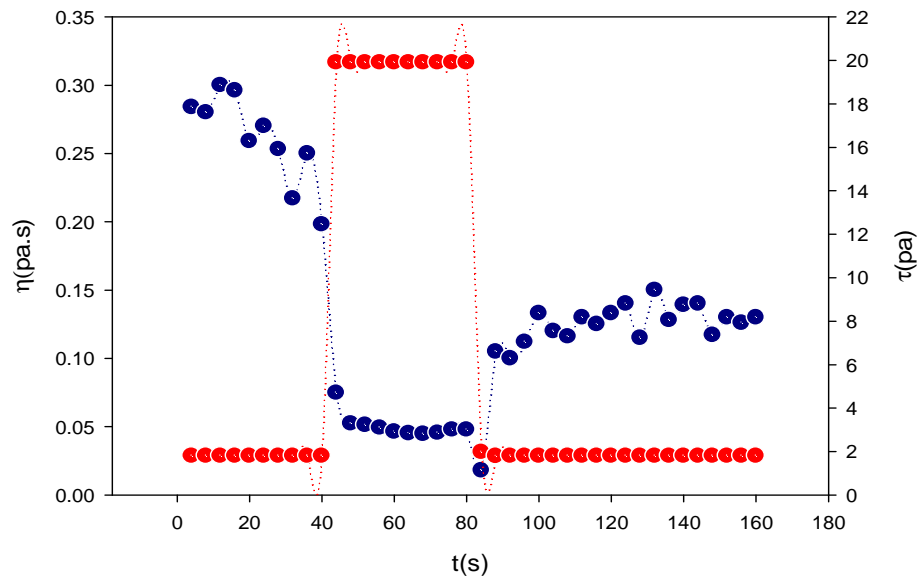


Figure 5.83 : Variation de la viscosité et la contrainte de cisaillement en fonction de la vitesse de cisaillement.

La courbe ci-dessus montre que la viscosité varie dans le temps en fonction de la contrainte appliquée, elle diminue lorsque la contrainte de cisaillement est importante et augmente lorsque cette contrainte diminue suite à une régénération de la structure du produit, ce qui signifie l'existence de la thixotrope.

5.3.2.6.3- Courbe d'écoulement de l'essai type

La figure (5.84) ci-après présente la courbe d'écoulement de gel préparé à 3% comparé avec les modèles de Bingham et Ostwald.

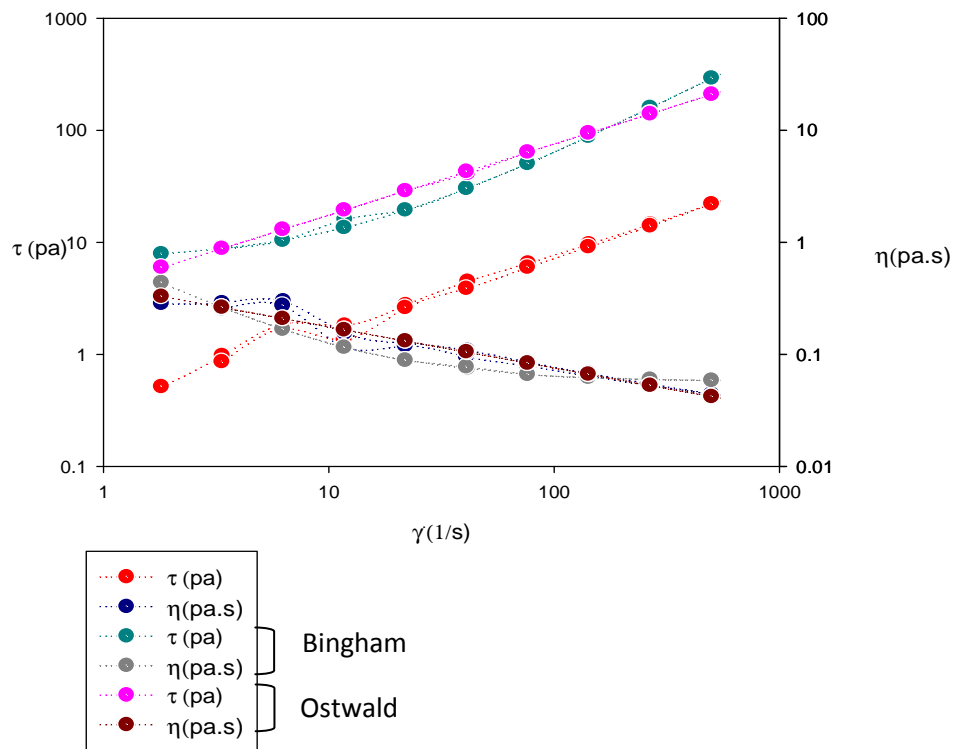


Figure 5.84 : Courbe d'écoulement de l'essai type.

L'échantillon élaboré montre un comportement rhéofluidifiant, avec une contrainte seuil presque égale à la contrainte seuil du produit de référence.

Donc, il s'agit d'un fluide non Newtonien plastique (contrainte seuil déterminée auparavant). La diminution de la viscosité avec l'augmentation de la vitesse de cisaillement est justifiée par le fait qu'il s'agit d'un fluide plastique rhéofluidifiant.

Dans ce type de fluides, les particules sont orientées dans le sens de l'écoulement, au fur et à mesure que la vitesse de cisaillement augmente ; cette vitesse de cisaillement va provoquer un affaiblissement de la résistance des cristaux à l'écoulement et comme il a été indiqué pour le produit de référence.

5.4-Résultats du plan d'expériences pour les suspensions pharmaceutiques :

5.4.1-Matrice d'expériences et des réponses :

Après avoir introduit les facteurs et leurs domaines de variation dans le logiciel (MODDE-6), celui-ci propose une matrice d'expériences Cubique faces centrées avec 21 essais avec trois répétitions au centre. La variation des concentrations des deux facteurs quantitatifs ainsi que le type de l'agent colloïdal utilisé qui représente un facteur qualitatif, les grandeurs caractérisant les suspensions à chaque expérience sont représentées dans le tableau suivant :

Tableau 5.9 : Matrice d'expériences et des réponses pour les formulations des suspensions pharmaceutiques.

Essai N°	Nom d'essai	Ordre	Nipasol	Nipagine	Acyclovir	Glycérol	Sorbitol	Agent colloïdale	Potentiel zêta	Contrainte seuil	IS
1	N1	21	0,02	0,1	4	5	30	MCC	-1,2	0,27	0,14
2	N2	7	0,02	0,1	4	5	70	MCC	2,9	0,49	0,14
3	N3	14	0,02	0,1	4	15	30	MCC	3,1	0,54	0,14
4	N4	2	0,02	0,1	4	15	70	MCC	-1,1	1,12	0,14
5	N5	10	0,02	0,1	4	10	30	MCC	19,6	0,48	0,14
6	N6	8	0,02	0,1	4	10	70	MCC	-3,6	0,83	0,14
7	N7	4	0,02	0,1	4	5	50	MCC	-0,5	0,41	0,14
8	N8	9	0,02	0,1	4	15	50	MCC	4	3,85	0,14
9	N9	18	0,02	0,1	4	5	30	MCC.Col	-36,8	0,23	1
10	N10	6	0,02	0,1	4	5	70	MCC.Col	-39,5	0,28	1
11	N11	11	0,02	0,1	4	15	30	MCC.Col	-40	0,85	1
12	N12	13	0,02	0,1	4	15	70	MCC.Col	-31,1	0,21	1
13	N13	16	0,02	0,1	4	10	50	MCC.Col	-32,7	1,12	1
14	N14	20	0,02	0,1	4	5	30	Tabulose	23,4	0,91	1
15	N15	15	0,02	0,1	4	5	70	Tabulose	20,4	1,15	0,85
16	N16	3	0,02	0,1	4	15	30	Tabulose	20,1	1,65	1
17	N17	17	0,02	0,1	4	15	70	Tabulose	20,9	0,89	0,42
18	N18	1	0,02	0,1	4	10	50	Tabulose	22,1	0,85	1
19	N19	12	0,02	0,1	4	10	50	Tabulose	19,6	0,75	1
20	N20	5	0,02	0,1	4	10	50	Tabulose	21,1	0,77	1
21	N21	19	0,02	0,1	4	10	50	Tabulose	19,9	0,8	1

Tableau 5.10 : Matrice d'expériences et des réponses, montre le domaine de variation d'un facteur entre la borne inférieur et la borne supérieur.

Exp No	Exp Name	Run Order	sorbitol	glycerol	colloide	PZ	tau0	IS
1	N1	7	-1	-1	MCC	-1,2	0,27	0,14
2	N2	2	1	-1	MCC	2,9	0,49	0,14
3	N3	6	-1	1	MCC	3,1	0,54	0,14
4	N4	10	1	1	MCC	-1,1	1,12	0,14
5	N5	3	-1	0	MCC	19,6	0,48	0,14
6	N6	14	1	0	MCC	-3,6	0,83	0,14
7	N7	13	0	-1	MCC	-0,5	0,41	0,14
8	N8	20	0	1	MCC	4	3,85	0,14
9	N9	16	-1	-1	MCC.Col	-36,8	0,23	1
10	N10	9	1	-1	MCC.Col	-39,5	0,28	1
11	N11	21	-1	1	MCC.Col	-40	0,85	1
12	N12	11	1	1	MCC.Col	-31,1	0,21	1
13	N13	17	0	0	MCC.Col	-32,7	1,12	1
14	N14	18	-1	-1	Tabulose	23,4	0,91	1
15	N15	1	1	-1	Tabulose	20,4	1,15	0,85
16	N16	19	-1	1	Tabulose	20,1	1,65	1
17	N17	4	1	1	Tabulose	20,9	0,89	0,42
18	N18	15	0	0	Tabulose	22,1	0,85	1
19	N19	5	0	0	Tabulose	19,6	0,75	1
20	N20	12	0	0	Tabulose	21,1	0,77	1
21	N21	8	0	0	Tabulose	19,9	0,8	1

5.4.2-Représentation des différentes formulations établies :

Les figures suivantes illustrent l'aspect des différentes suspensions obtenues lors des différents essais.

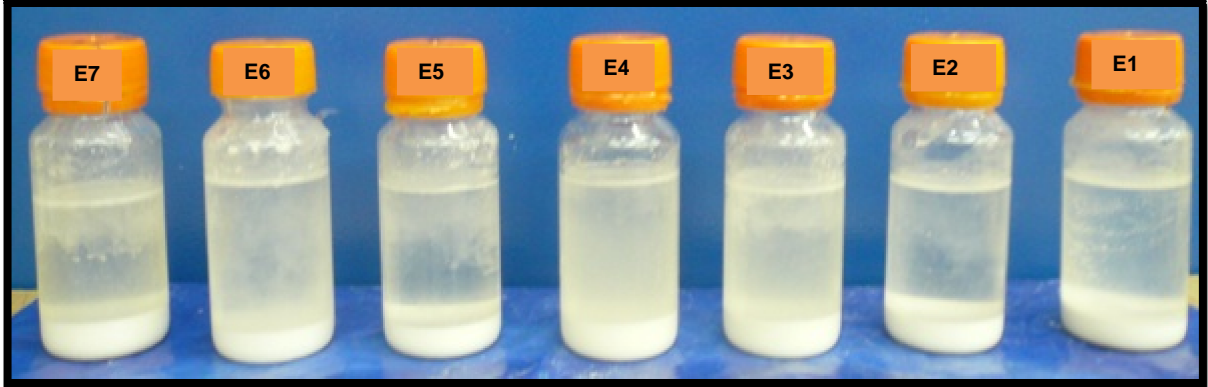


Figure 5.85 : essais à base de cellulose microcristalline

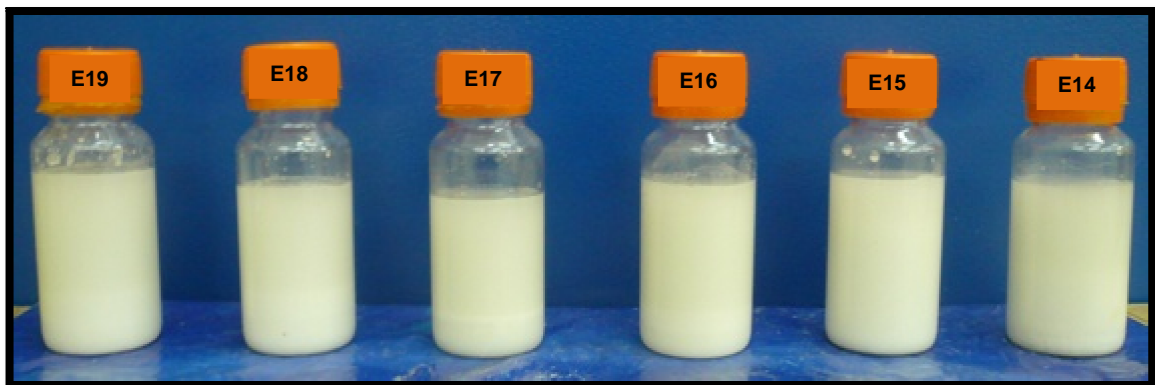


Figure 5.86 : essais à base de Tabulose



Figure 5.87: essais à base de produit élaboré.

5.4.3-Photos microscopique pour les suspensions étudiées :

Les figures ci-après (5.88-93), présentent les photos microscopiques du principe actif, l'agent colloïdal, et les différents essais de suspensions pharmaceutiques.

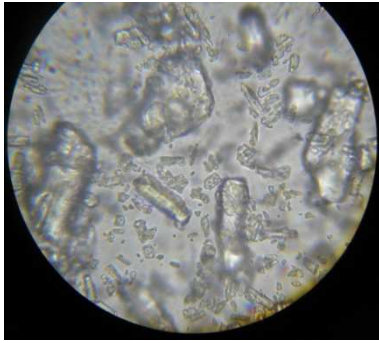


Figure 5.88 : vue microscopique de principe actif (acyclovir) G : x 100

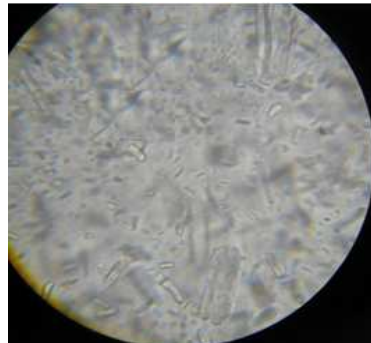


Figure 5.89 : vue microscopique de produit commercial (tabulose) G : x 100

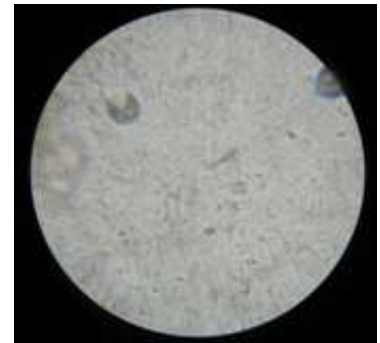


Figure 5.90 : vue microscopique de produit élaboré (MCC.Col) G : x 100



Figure 5.91 : vue microscopique d'une suspension pharmaceutique à base de MCC G : x 100



Figure 5.92 : vue microscopique d'une suspension pharmaceutique à base de tabulose G : x 100



Figure 5. 93: vue microscopique d'une suspension pharmaceutique à base de produit élaboré G : x 100

5.4.4-Caractérisation du principe actif :

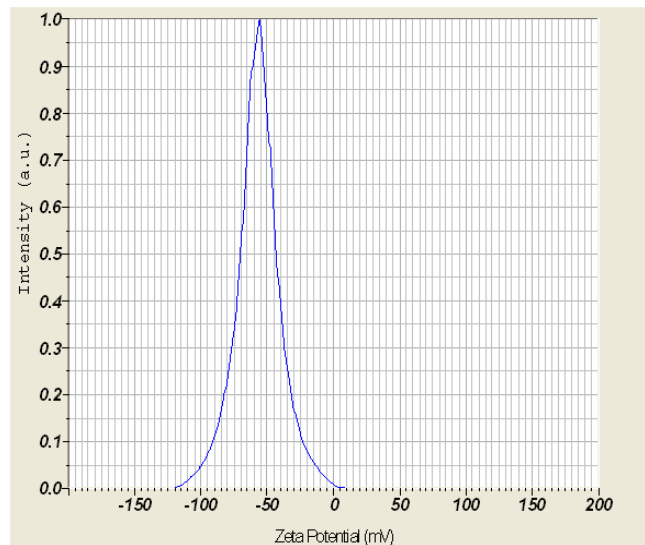


Figure 5.94: potentiel zêta d'acyclovir.

L'acyclovir est un principe actif qui présente une valeur de potentiel zêta de -56,9 mV et un diamètre moyen de 14025,2 nm.

5.4.5- matrice de corrélation :

Avant de passer à l'analyse des résultats, il est nécessaire d'étudier l'existence, ou pas de corrélation entre les réponses. En effet, s'il existe deux réponses corrélées, il n'est pas utile de les considérer toutes les deux, mais au contraire, il faut en éliminer une.

5.4.5.1-Sélection des réponses indépendantes:

Les résultats des différentes réponses précédemment prélevées sont introduits au niveau du plan d'expérience. Une matrice de corrélation a été établie en vue d'évaluer le degré d'interaction entre les réponses (voir le tableau 5.11). Celles possédant un coefficient de corrélation supérieur à 70%, sont considérées comme étant dépendantes et sont éliminées de notre étude. Elles n'expriment pas de ce fait une tendance par rapport à la variation des facteurs. On s'abstient quand à la modélisation de ces paramètres.

Selon les coefficients obtenus, on remarque que tous les attributs ne sont pas corrélés. De ce fait, on tient compte de toutes les réponses indiquées.

Tableaux 5.11 : matrice de corrélation.

	sor	gly	col(MCC.Col)	col(Tabulose)	sor*sor	gly*gly	sor*gly	sor*col(MCC.Col)	sor*col(Tabulose)	gly*col(MCC.Col)	gly*col(Tabulose)	PZ	tau	IS
sor	1	0	0	0	0	0	0	-0.169031	-0.169031	0	0	-0.0503431	0.00309969	-0.104019
gly	0	1	0	0	0	0	0	0	0	-0.169031	-0.169031	0.0187808	0.416135	-0.0612714
col(MCC.Col)	0	0	1	0.564076	0	0	0	0	0	0	0	-0.55545	-0.217878	0.871071
col(Tabulose)	0	0	0.564076	1	-0.231455	-0.231455	0	0	0	0	0	0.352089	-0.0159473	0.819725
sor*sor	0	0	0	-0.231455	1	0.571429	0	0	0	0	0	-0.225748	-0.322131	-0.201556
gly*gly	0	0	0	-0.231455	0.571429	1	0	0	0	0	0	-0.282222	0.0738216	-0.201556
sor*gly	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0.0200039	-0.111323	-0.0661807
sor*col(MCC.Col)	-0.169031	0	0	0	0	0	0	1	0.6	0	0	0.0910476	-0.159541	0
sor*col(Tabulose)	-0.169031	0	0	0	0	0	0	0.6	1	0	0	0.0651222	-0.153123	-0.123077
gly*col(MCC.Col)	0	-0.169031	0	0	0	0	0	0	0	1	0.6	0.00123453	-0.347507	0
gly*col(Tabulose)	0	-0.169031	0	0	0	0	0	0	0	0.6	1	-0.0234563	-0.353925	-0.0724973
PZ	-0.0503431	0.0187808	-0.55545	0.352089	-0.225748	-0.282222	0.0200039	0.0910476	0.0651222	0.00123453	-0.0234563	1	0.224507	-0.162833
tau	0.00309969	0.416135	-0.217878	-0.0159473	-0.322131	0.0738216	-0.111323	-0.159541	-0.153123	-0.347507	-0.353925	0.224507	1	-0.135137
IS	-0.104019	-0.0612714	0.871071	0.819725	-0.201556	-0.201556	-0.0661807	0	-0.123077	0	-0.0724973	-0.162833	-0.135137	1

5.4.6-Analyse statistique des modèles par PLS :

La qualité statistique des résultats est donnée par le paramètre d'explication R^2 et le paramètre de prédiction Q^2 .

Les valeurs de R^2 et Q^2 pour chaque réponse retenue sont regroupées dans le tableau et dans l'histogramme ci-après.

5.4.6.1-Histogramme de corrélation :

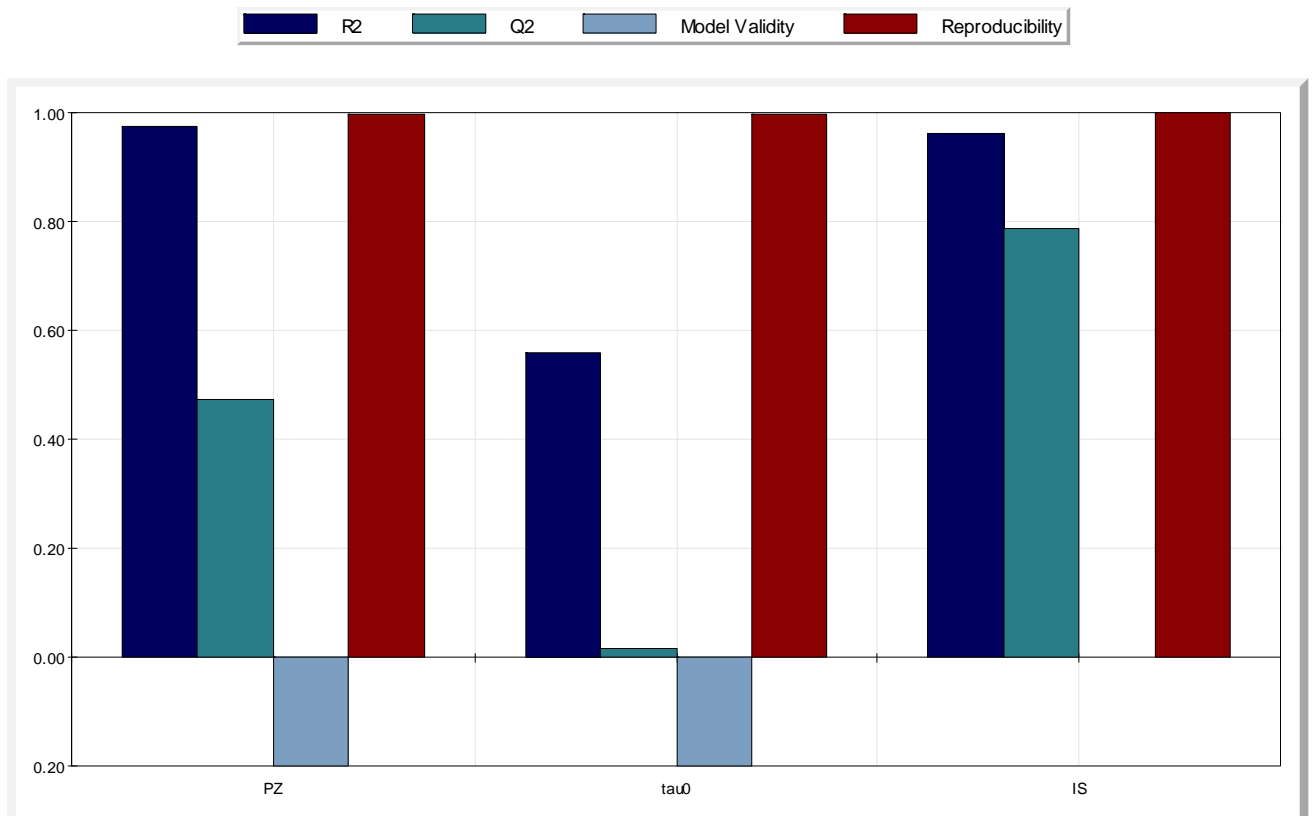


Figure 5.95 : Histogramme de corrélation et de prédiction de chaque réponse retenue.

Au regard des valeurs de coefficients R^2 et Q^2 , on peut considérer que le modèle est représentatif et prédictif.

5.4.6.2-Ecriture mathématique des modèles :

Les coefficients après modélisation en surface de réponse par la méthode PLS (partial least square), les réponses en fonction des facteurs s'écrivent comme suit :

$$\text{Potentiel z\^eta} = 1,85848 - 1,44094X_1 + 0,0747025X_2 + 3,17939X_3 - 25,1842 X_4 + 22,0048 X_5 + 1,12405 X_1^2 - 2,54545 X_2^2 + 0,612511 X_1X_2 - 1,60975 X_1X_3 + 1,31125 X_1X_4 + 0,298502 X_1X_5 + 0,291997 X_2X_3 + 0,428367 X_2X_4 - 0,720363 X_2X_5.$$

$$Q^2 = 0,474$$

$$R^2 = 0,973$$

$$\text{Contrainte seuil} = 1,01013 - 0,0201552X_1 + 0,355193X_2 + 0,127738X_3 - 0,213156X_4 + 0,085418X_5 - 0,474079X_1^2 + 0,335943X_2^2 - 0,0998547X_1X_2 + 0,159459X_1X_3 - 0,0818314X_1X_4 - 0,0776272X_1X_5 + 0,245861X_2X_3 - 0,0918102X_2X_4 - 0,154051X_2X_5.$$

$$Q^2 = 0,017$$

$$R^2 = 0,559$$

$$\text{Indice de s\^edimentation} = 0,711306 - 0,0231071X_1 - 0,0217322X_2 - 0,449596X_3 + 0,259668X_4 + 0,189927X_5 - 0,0356392X_1^2 - 0,0417323X_2^2 - 0,0155826 X_1X_2 + 0,0493628X_1X_3 - 0,00978427 X_1X_4 - 0,0395785 X_1X_5 + 0,0196516 X_2X_3 - 0,00221555 X_2X_4 - 0,017436 X_2X_5.$$

$$Q^2 = 0,786$$

$$R^2 = 0,962$$

Où X_1 : représente la teneur en sorbitol.

X_2 : représente la teneur en glycérol.

X_3 : facteur qualitatif désignant le type MCC, il est figé à 1,5% en masse.

X_4 : facteur qualitatif désignant le type MCC. Col, il est figé à 1,5% en masse.

X_5 : facteur qualitatif désignant le type Tabulose, il est figé à 1,5% en masse.

A la lumière des valeurs de R^2 et Q^2 , les modèles des réponses paraissent satisfaisants. Ils sont utiles pour étudier d'une part les effets des facteurs de contrôle et d'autre part pour déterminer l'optimum.

La dispersion des résultats de mesure des facteurs pour chacune des réponses viennent consolider les résultats obtenus. Voir figure (5.96- 5.97- 5.98). En effet, nous remarquons une dispersion homogène rapprochée de la droite de référence qui représente le modèle établi. Ce qui confirme la validité du modèle dans le domaine expérimental. Les tests de reproductibilité des essais ont aussi donné d'excellents résultats consolidant ainsi celles obtenues pour le R^2 et Q^2 .

Figure 5.96 : dispersion des résultats de mesure par rapport au modèle postulé concernant le potentiel zêta.

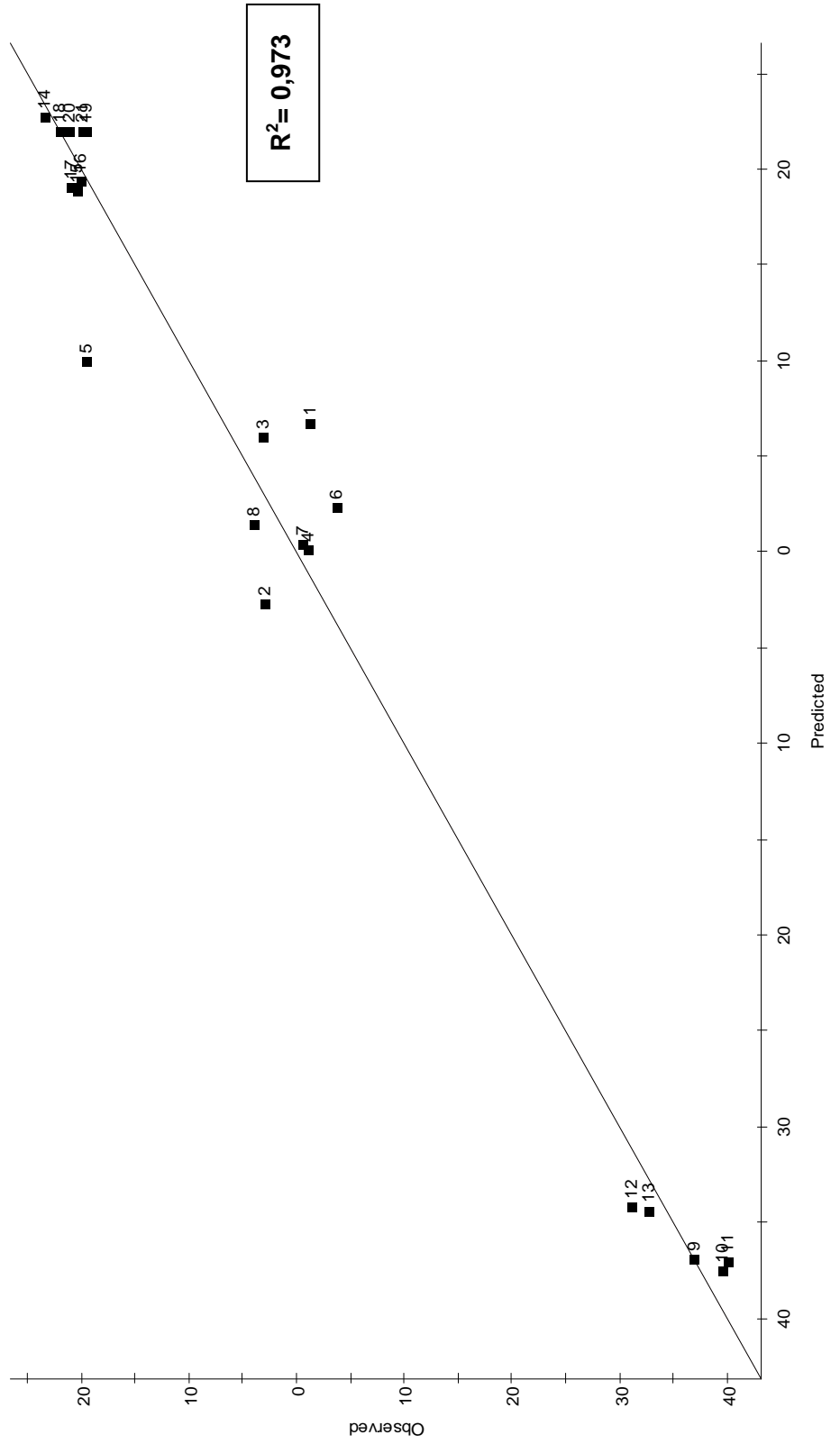


Figure 5.97 : dispersion des résultats de mesure par rapport au modèle postulé concernant la contrainte seuil.

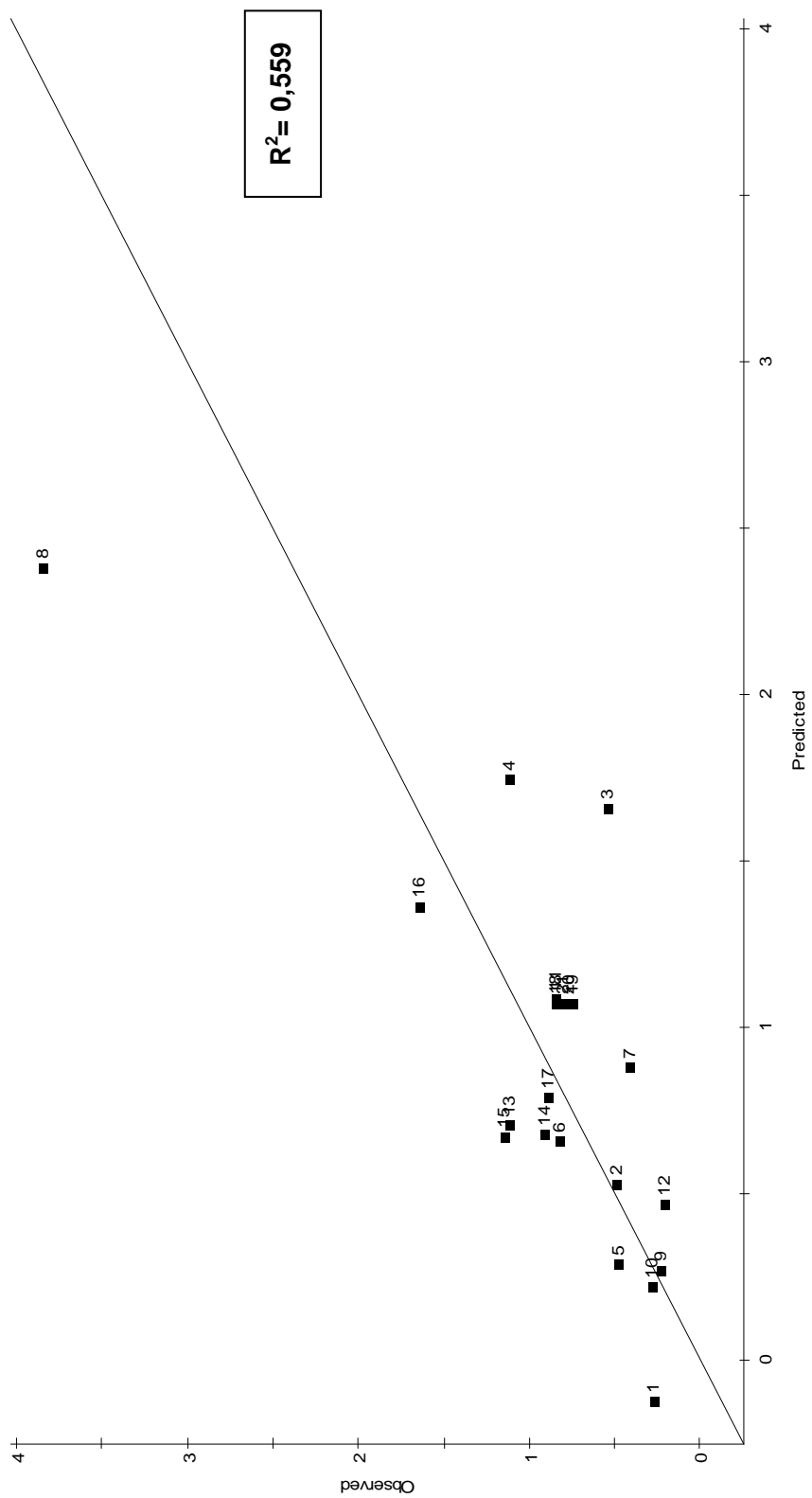
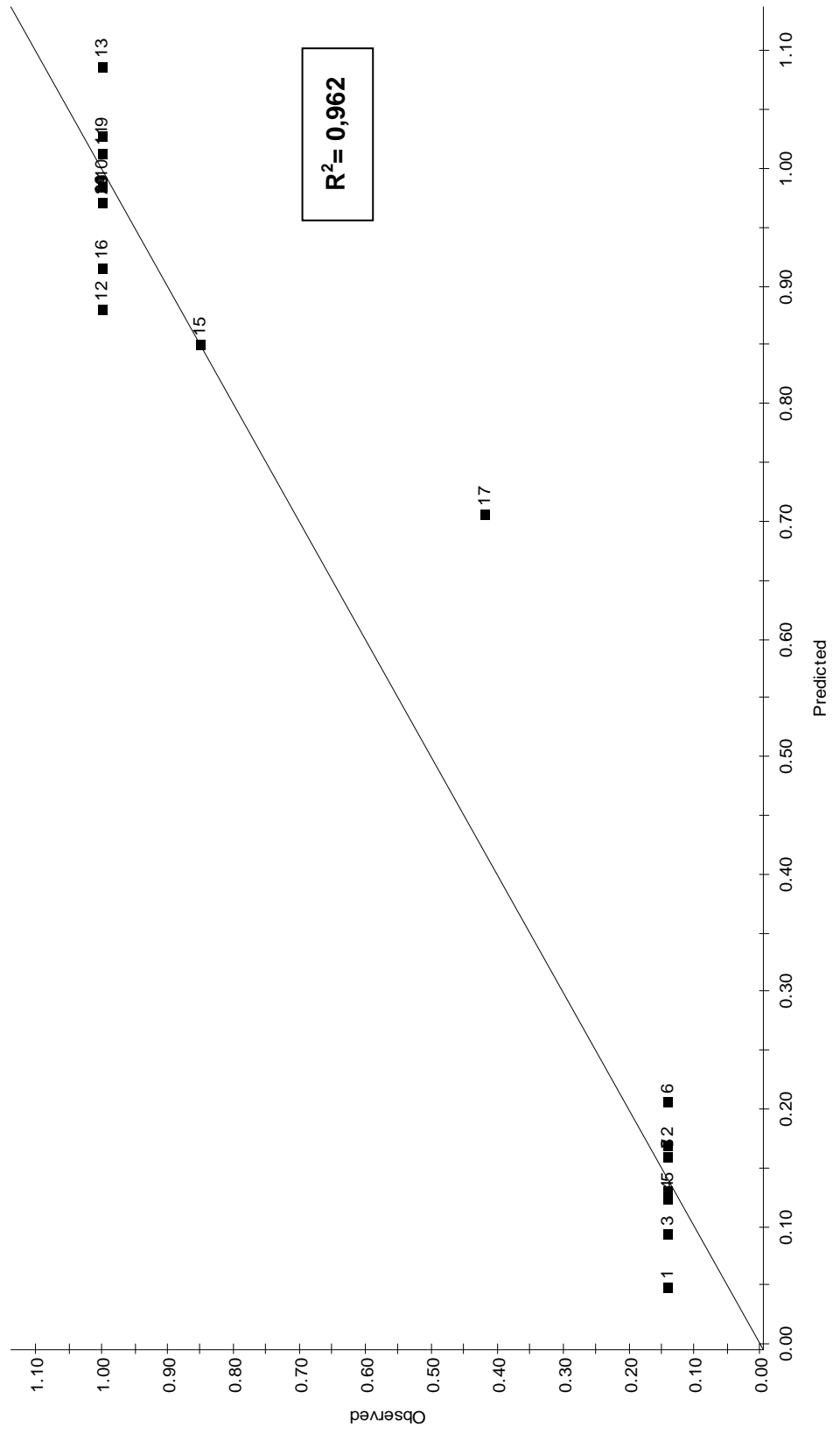


Figure 5.98: dispersion des résultats de mesure par rapport au modèle postulé concernant l'indice de sédimentation.



5.4.7-Etude de l'effet des facteurs sur les réponses :

Une fois validés, ces modèles mathématiques sont ensuite représentés graphiquement par des courbes dites courbes d'iso-réponses.

Le rôle de ces graphiques étant de représenter les différentes relations entre les facteurs composants un modèle mathématique prédictif dans les limites du domaine d'étude. Ils nous permettent ainsi de comparer plus efficacement les effets des facteurs et leurs impacts sur la réponse et de déceler ainsi le comportement du système étudié.

La contrainte seuil est une valeur pour laquelle on se présente la limite du domaine de déformation élastique réversible et le début du domaine de déformation viscoélastique/ visqueux irréversible. Selon les graphiques obtenues, on peut noter que le sorbitol fait diminuer la contrainte seuil à des concentrations élevées et c'est le cas contraire avec le glycérol, pour le type d'agent colloïdal utilisé, il fait varier la contrainte seuil selon la taille de ses particules telle que la MCC présente la taille la plus élevée donc les suspensions à base de cette dernière ont la contrainte seuil maximale par rapport à celles à base de tabulose et enfin les suspensions à base de MCC. Col.

En ce qui concerne le potentiel zêta, l'effet de glycérol et le sorbitol n'est pas important. Il varie légèrement, par contre il devient sensible si on change le grade de MCC utilisée ; il semblerait que ces facteurs varient pratiquement de le même sens que l'indice de sédimentation.

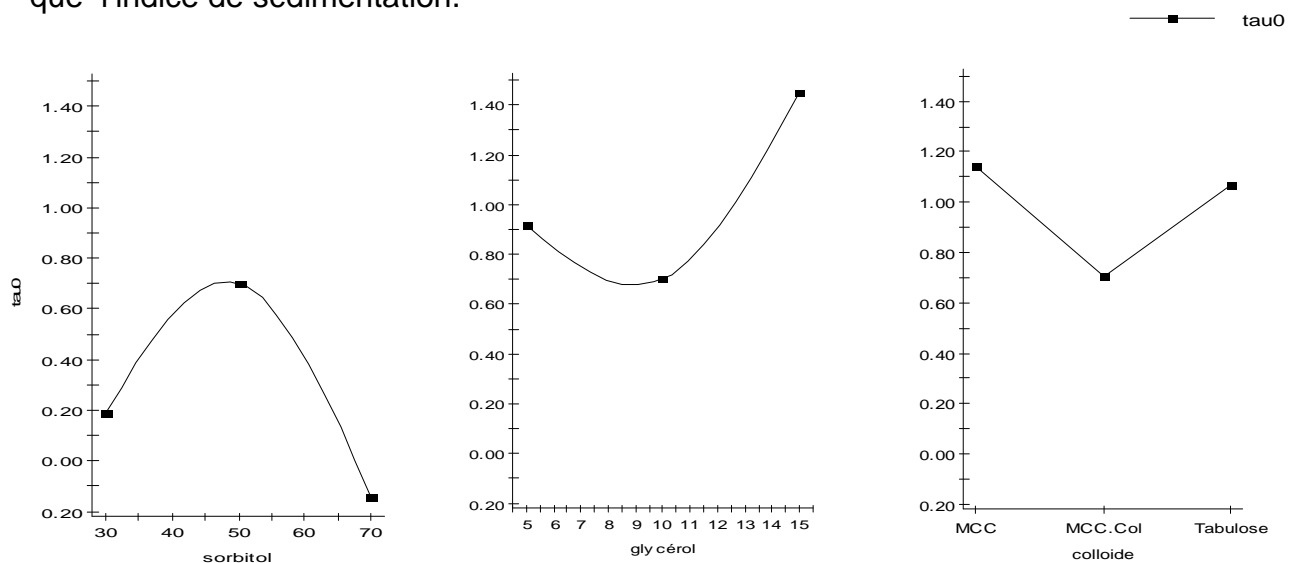


Figure 5.99 : Effet des différents facteurs sur la contrainte seuil.

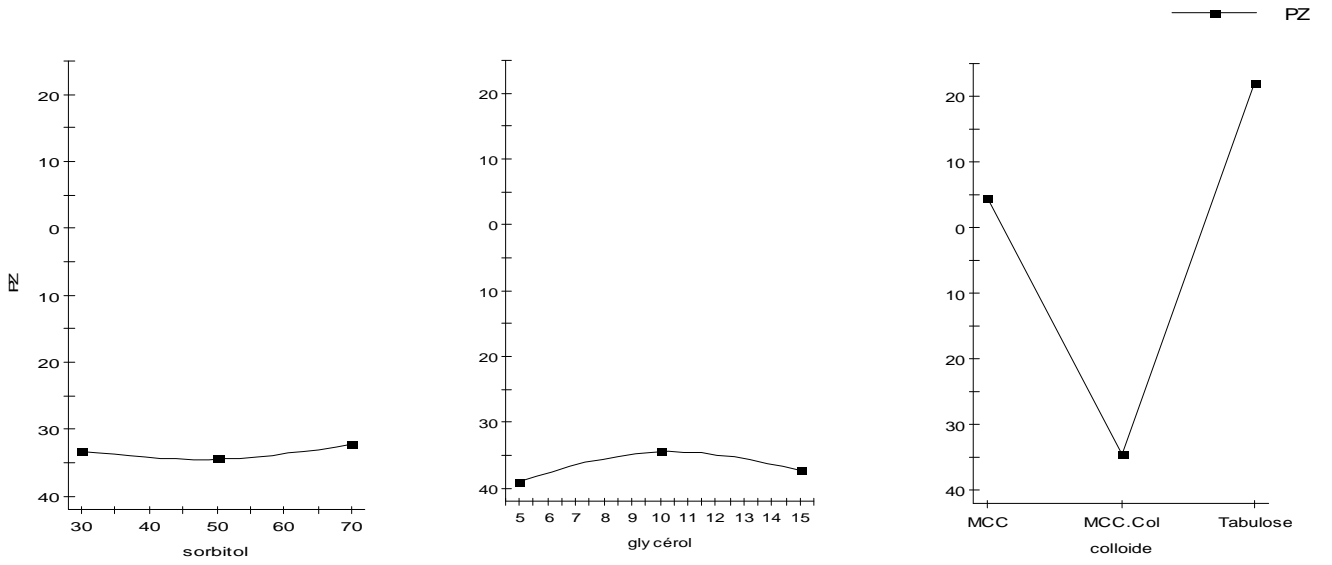


Figure 5.100 : Effet des différents facteurs sur le potentiel zêta.

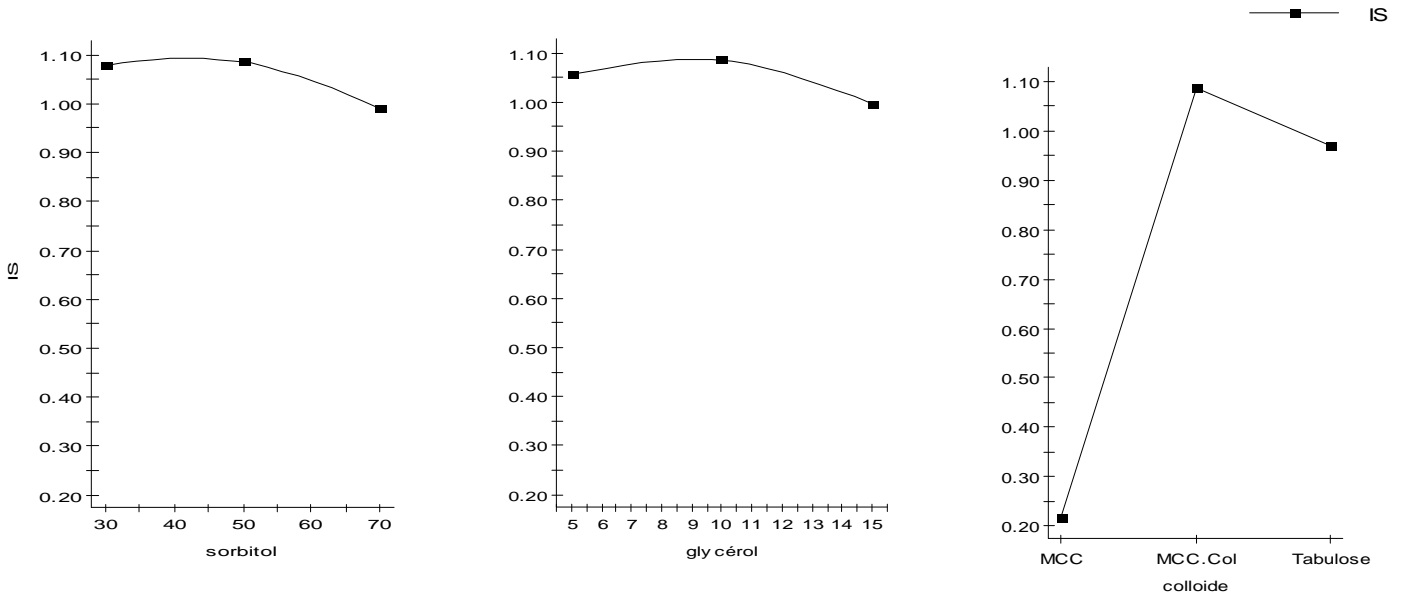


Figure 5.101 : Effet des différents facteurs sur l'indice de sédimentation.

5.4.8-Détermination de la formulation optimale :

Le but de ce travail est de déterminer une formulation optimale présentant les mêmes caractéristiques que le produit de référence.

En introduisant les valeurs cibles des réponses caractéristiques du produit de référence, dans le logiciel MODDE 6, on obtient alors l'optimum. Les valeurs de constituants de la suspension optimale sont représentées dans le tableau 5.12.

Tableau 5.12 : valeurs des constituants de l'optimum.

Facteurs	Teneurs (%)
Nipasol	0,02
Nipagine	0,1
Acyclovir	4
Sorbitol	42,9761
Glycérol	14,9938
MCC.Col	1,5
Eau	q.s.p à 100g

5.4.9-Résultat de l'étude technico-économique :

L'étude technico-économique qui a été réalisée dans le but d'évaluer le coût de revient de chaque essai de suspension, nous a permis de faire tout d'abord une appréciation du coût de revient de la matière première pour 100 g de produit et pour 4000Kg à l'échelle industrielle (tableau 5.13).

Tableau 5.13: Représentant le coût de revient de la matière première pour 100g de suspension

		nipagine	nipasol	acyclovir	sorbitol	glycérol	Tabulose	MCC	Acide sulfurique	Prix globale pour 100g (Da)	Prix globale pour 4000kg (Da)
Type de l'agent colloïdale	Prix unitaire (Da/kg)	641,75	641,75	7550	45,3	60,4	1396,75	75,5	21,140		
MCC	E1	0,0641	0,0128	30,2	1,359	0,302	-	0,113	-	32,0509	1282036
	E 2	0,0641	0,0128	30,2	1,359	0,906	-	0,113	-	32,6549	1306196
	E 3	0,0641	0,0128	30,2	3,171	0,302	-	0,113	-	33,8629	1354516
	E 4	0,0641	0,0128	30,2	3,171	0,906	-	0,113	-	34,4669	1378676
	E 5	0,0641	0,0128	30,2	2,265	0,302	-	0,113	-	32,9569	1318276
	E 6	0,0641	0,0128	30,2	2,265	0,906	-	0,113	-	33,5609	1342436
	E 7	0,0641	0,0128	30,2	1,359	0,604	-	0,113	-	32,3529	1294116
	E 8	0,0641	0,0128	30,2	3,171	0,604	-	0,113	-	34,1649	1366596
Produit élaboré	E 9	0,0641	0,0128	30,2	1,359	0,302	-	0,629	0,538	33,1049	1324196
	E10	0,0641	0,0128	30,2	1,359	0,906	-	0,629	0,538	32,5419	1301676
	E11	0,0641	0,0128	30,2	3,171	0,302	-	0,629	0,538	34,9169	1396676
	E12	0,0641	0,0128	30,2	3,171	0,906	-	0,629	0,538	35,5209	1420836
	E13	0,0641	0,0128	30,2	2,265	0,604	-	0,629	0,538	34,3129	1372516
Tabulose	E14	0,0641	0,0128	30,2	1,359	0,302	2,095	-	-	34,0329	1361316
	E15	0,0641	0,0128	30,2	1,359	0,906	2,095	-	-	34,6369	1385476
	E16	0,0641	0,0128	30,2	3,171	0,302	2,095	-	-	35,8449	1433796
	E17	0,0641	0,0128	30,2	3,171	0,906	2,095	-	-	36,4489	1457956
	E18	0,0641	0,0128	30,2	2,265	0,604	2,095	-	-	35,2409	1409636
	E19	0,0641	0,0128	30,2	2,265	0,604	2,095	-	-	35,2409	1409636
	E20	0,0641	0,0128	30,2	2,265	0,604	2,095	-	-	35,2409	1409636
	E21	0,0641	0,0128	30,2	2,265	0,604	2,095	-	-	35,2409	1409636

On présente les valeurs du tableau (le prix global pour 100 g de suspension) dans l'histogramme suivant, qui englobe cinq catégories, chacune présente le prix de même suspension préparé avec trois types d'agent colloïdale (cellulose microcristalline, tabulose et produit préparé)

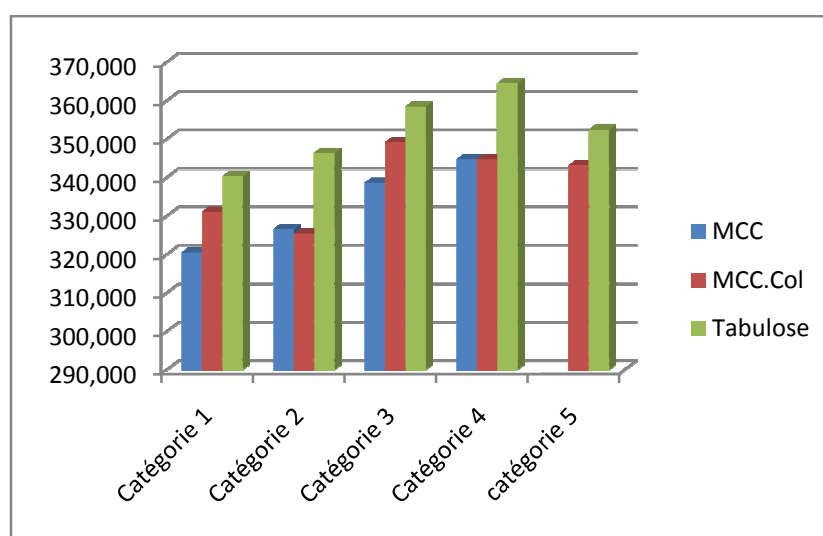


Figure 5.102 : Histogramme présente le prix global pour 100 g de suspension.

Sachant qu'un flacon de 100 g de suspension commerciale Zovirax coûte 2629,90 Da (27€), on constate qu'une préparation de 100 g de notre suspension à base de Tabulose coûte 36,4489 Da et à base de produit élaboré 35,5209 Da avec une différence entre ces deux suspensions préparé de 0,928 Da pour 100g de suspension et 37120 Da pour 4000 Kg de suspension.

D'après l'histogramme on remarque que le prix de suspensions à base de tabulose (produit commerciale), et élevé pour toute les préparations par rapport à notre produit.

Par la suite nous avons additionné aux résultats précédents, le prix de revient de l'emballage, les charges ainsi que la marge bénéficière. Les résultats sont représentés sur le tableau 5.14.

Tableau 5.14 : Prix de revient pour 100g de produit fini

	Prix de revient de la Matière première Da	Prix de revient de l'emballage (flacon en verre) Da	Autres charges Da	Marge bénéficière Da	Total Da
E1	32,0509				56,0509
E 2	32,6549				56,6549
E 3	33,8629				57,8629
E 4	34,4669				58,4669
E 5	32,9569				56,9569
E 6	33,5609				57,5609
E 7	32,3529				56,3529
E 8	34,1649				58,1649
E 9	33,1049				57,1049
E10	32,5419				56,5419
E11	34,9169	9	10	5	58,9169
E12	35,5209				59,5209
E13	34,3129				58,3129
E14	34,0329				58,0329
E15	34,6369				58,6369
E16	35,8449				59,8449
E17	36,4489				60,4489
E18	35,2409				59,2409
E19	35,2409				59,2409
E20	35,2409				59,2409
E21	35,2409				59,2409

Conclusion générale

Le développement galénique des produits pharmaceutiques sous forme de suspensions reste jusqu'à présent une tâche difficile aux formulateurs malgré le progrès enregistré dans la fabrication de matériaux et matières premières destinées aux industries pharmaceutiques.

Dans ce travail, nous nous sommes intéressés à l'élaboration d'un hydrocolloïde qui est l'excipient de choix utilisé dans la formulation des suspensions à savoir le tabulose qui est considéré comme matériaux de choix dans la formulation des suspensions et ce en raison de sa composition constituée de cellulose dépolymérisée et complexée avec la carboxyméthylcellulose de sodium, ce qui lui confère des propriétés d'un agent très hydrophile formant ainsi une suspension colloïdale très prometteuse pour la stabilisation, donc la défloculation des systèmes dispersés dont les suspensions.

A cet effet, nous avons réalisé une étape préliminaire de caractérisation de la matière première où on a utilisé des différentes techniques, la spectrophotométrie infrarouge, la granulométrie laser, la zétamétrie, la microscopie optique et une étude rhéologique pour des différentes concentrations et compositions, on a trouvé que le tabulose n'est qu'une dépolymérisation partielle de la cellulose microcristalline combiné avec la carboxyméthylcellulose de sodium avec un diamètre moyen à l'état liquide de 7136,7nm et pour la cellulose microcristalline le diamètre moyen est de 51 μm ce qui est confirmé par la microscopie optique, l'étude zétamétrique a montré que le potentiel zêta de la MCC seul (-54,4mV) et la CMC-Na seule (-70,1mV) sont relativement faibles par rapport au mélange de ces deux derniers MCC/CMC-Na (-78,0mV), la valeur anionique du potentiel zêta du Tabulose est importante (-105,6mV) par rapport au mélange des deux dérivés cellulosiques. Pour l'évolution du potentiel zêta du tabulose en fonction de la quantité de sel (NaCl), on constate pour les deux quantités de sel (1 ml et 2 ml) une réduction de la valeur absolue du potentiel zêta qui tend vers zéro pour les quantités maximales de sel et la même remarque pour les courbes représentant l'évolution du potentiel zêta du tabulose en fonction du pH (acide et alcalin). On note par étude rhéologique une différence notable est observée en ajoutant de l'eau ou une solution saline à la même quantité

de suspensions, tel que les suspensions diluées avec la solution saline présentent une viscosité importante par rapport aux suspensions diluées par l'eau ce qu'on a le confirmer par la courbe de la variation de la contrainte seuil à différentes dilutions des deux types de suspensions. .

Par la suite nous avons tenté de trouver les procédés de fabrication de la cellulose gel. Dans cette étape, la cinétique de la réaction a été étudiée et les conditions opératoires ont été optimisées à 3N la concentration d'acide sulfurique et 3h le temps de la réaction d'hydrolyse à une température d'ébullition ces conditions donnent une cellulose microcristalline à l'échelle colloïdale de diamètre moyen de 2404,5 nm, l'étude du pouvoir opacifiant a montré que les valeurs de la turbidité du produit élaboré sont légèrement plus élevées par rapport au produit commercial, ainsi le potentiel zêta du produit élaboré est de (-91,4mV) donc est presque identique avec la du produit commerciale ainsi la valeur du mélange MCC/CMC-Na colloïdal a présenté un potentiel zêta un peu plus élevé par rapport au mélange MCC/CMC-Na micrométrique, sous l'effet de sel et du pH le produit élaboré présente une stabilité importante comparé à celui du produit commercial (tabulose).

Enfin, nous avons réalisé des essais de formulation des suspensions d'acyclovir comme principe actif avec les trois types de biopolymères à savoir : la tabulose, la cellulose microcristalline pH102 et la cellulose microcristalline grade colloïdale préparée. Ces suspensions ont été caractérisées par zétamétrie et par détermination de la contrainte seuil afin d'apprécier le rôle de chaque type de biopolymère dans la stabilisation des suspensions d'acyclovir.

La méthodologie empruntée est la stratégie des plans d'expériences qui repose sur la planification des essais, on a réalisé vingt et un essais, ceci a permis de rationaliser la matière première et d'obtenir un gain substantiel en temps.

Au terme de la modélisation de ces réponses en fonction des facteurs, à savoir la glycérine, le sorbitol, le type d'agent colloïdale, des modèles mathématiques se sont dégagés, et ont permis de ressortir les effets propre de chaque composant sur les différentes propriétés et par la suite d'obtenir une formule dite optimale de suspension préparé à base de notre produit.

Cette formule est réalisée (pour 100g de suspension) avec 42,9761g de sorbitol, 14,9938g de glycérol et le produit qu'on a préparé comme agent colloïdale.

A priori, le produit élaboré semble présenter de meilleures caractéristiques surtout du point de vue granulométrie, stabilité ainsi que les propriétés rhéologiques et opacité, et dont le prix est plus ou moins abordable.

Enfin, ce travail est loin d'être achevé et les résultats ouvrent de nouvelles perspectives pour optimiser la réaction d'hydrolyse afin d'améliorer le rendement et donc le prix de revient des suspensions à base de notre produit et perspectives très intéressantes dans d'autres applications dans les domaines de la nanotechnologie tels que la stabilisation des nanotubes de carbone projet d'actualité et le domaine agroalimentaire, procédés et autres formulations pharmaceutiques pour la stabilisation de systèmes dispersés tels que les émulsions.

Références bibliographiques

1. Chanliaud, E., « Extraction, caractérisation et propriétés fonctionnelles des hétéroxylanes de son de maïs ». Thèse de doctorat, ENSIA, Université Paris XI, p129 ,1995.
2. Akihiro et al., « Biopolymer lignin, proteins, bioactive, nanocomposite ». springer, 2010, p 4.
3. Fladung, M; Ewald, D., « Tree Transgenesis Recent Developments ». springer, 2006, p106.
4. Gandini, A; Belgacem, MN., « Polymeric Materials Encyclopedia », J Salamone, CRC PressInc., Boca Rota, 11, 8518 1996.
5. Ridley, BL; O'Neill, MA; Mohnen, D., « Pectins: structure, biosynthesis, and oligogalacturonide-related signaling » Phytochem, 57, 929-967, 2001.
6. Heinze et al., « Esterification of polysaccharide ». springer, 2006, p9.
7. Alén, R., « Papermaking science and technology, chap1 Structure and chemical composition of wood », 3, p11-57, 2000.
8. Bazus, A., « Raffinage des Agroressources: extraction et caractérisation de glucuronoxylanes de coques de tournesol » Thèse de Doctorat, Université deToulouse, 1991.
9. Malcolm, B et al., « Cellulose moléculaire and structural biology, Selected Articles on the Synthesis, Structure, and Applications of Cellulose ». springer, 2007.

10. Changde Z, Loren, M; Price,William, H., « Synthesis and Characterization of a Trifunctional Aminoamide Cellulose Derivative ». *Biomacromolecules*, 7, 139 - 145, 2006.
11. James, E., « Polymer data handbook ». Oxford university press, 1999, p 39.
12. Kamide, K « Cellulose and Cellulose Derivatives molecular characterisation and its application » . Elsevier 2005 p1.
13. Zugenmaier.P., « Crystalline cellulose and cellulose derivatives characterization and structure ». Springer 2008 p 7.
14. Winman.S., « Toute la biochimie ». Dunod, 2004, p 67.
15. Baillie. C., « Green composite polymer composite and the environnement ». Woodhead Publishing Ltd and CRC Press LLC, 2004, p56
16. Madson M.A; Feather M.S., «The acid-catalyzed decarboxylation of D-xyluronic, D-galacturonic, and D-glycero-D-gulo-hepturonic acid » *Carbohydrate Research*, 70, 307 - 311, 1979.
17. Sundararajan P.R; Marchessault R.H, « Bibliography of crystal structures of polysaccharides. ». *Ad., Carbohydr. Chem. Biochem*, 36, 315 - 332, 1979.
18. Fenger, D., « Fascinated by a chain molecule. » *macromolecular symposium*, 83, 311 - 323, 1994.
19. Wilson J.D, Hamilton J.K. J., « Wood Cellulose as a Chemical Feedstock for the Cellulose Esters Industry. » *Chem. Educ*, 63 (1), 49 - 53, 1986.
20. Oke IW, « Nanoscience in nature: Cellulose nanocrystals ». *Studies by undergraduate researchers at Guelph*, Winter 3:77–80, 2010.

21. Kalia, S et al., « Cellulose fiber bio- and nano polymer composite ». Springer, 2011, p 5.
22. Kroon-Batenburg, LMK., Bouma, B., Kroon, J., « stability of cellulose structures by MD simulations. Could mercerized cellulose II be parallel ? » Macromol, 29, 5695-5699, 1996.
23. <http://www.fmcbiopolymer.com/Food/Ingredients/CelluloseGel/Manufacturing.aspx>.
24. Sun, RC., Fang, JM., Tomkinson, J, CAS Hill, « Esterification of Hemicelluloses from Poplar Chips in Homogenous Solution of *N, N*- Dimethylformamide/Lithium Chloride ». J. Wood Chem. Technol, 19, 287- 306, 1999.
25. Whistler, R., Feather, M., « Hemicellulose extraction from annual plants with alkaline solutions ». Methods Carbohydr. Chem, 5, 144-145, 1965.
26. Raymond, C, « Handbook of pharmaceutical excipients », sixth edition, pharmaceutical press, 2009, p 130
27. Girard, A., Ann. Chim. Phys, 24, 333, 1881.
28. Morgenstern, B., Berger, W., « Investigations about dissolution of cellulose in the LiCl/ *N,N*-dimethylformamide system », Acta Polymer., , 44, 100-102, 1993.
29. Kwatra, HS., Caruthers, JM., Tao, BY., « synthesis of long chain fatty acids esterified onto cellulose via the vacuum-acid chloride process », Ind. Eng. Chem. Res, 31, 2647-2651, 1992.
30. Talaba, P., Sroková, I., Hodul, P., Ebringerová, A., « New procedure for the preparation of cellulose esters with aromatic carboxylic acids », Chem. Papers, 50, 365-368 , 1996.
31. Vaca-Garcia, C., Borredon, M., « Solvent-free fatty acylation of cellulose and

- lignocellulosic wastes. Part 2. Reactions with fatty acids ». *Bioresource Technol*, 70, 135-142 , 1999 .
32. Turbak, A., Hammer, R., Davies R., Hergert, H., « cellulose solvents ». *Chemtech*, 51-57, 1980.
 33. French, D., « Cellulose esters, inorganic esters », vol5, p384
 34. Heinze, T., Liebert, T., Klüfers, P., Meister, F., « Carboxymethylation of cellulose in unconventional media », *Cellulose*, 6, 153-165, 1999.
 35. Roder, T., Morgenstern, B., « The influence of activation on the solution state of cellulose dissolved in N-methylmorpholine-N-oxide-monohydrate » *Polym*, 40, 4143-4147, 1999.
 36. Johnson, D., Nicholson, M., Haigh, F., « Dimethyl sulfoxide/ paraformaldehyde : a non degrading solvent for cellulose » *Appl. Polym. Symp*, 931-943, 1976.
 37. Shigemasa, Y., Kishimoto, Y., Sashiwa, H., Saimoto, H., « Dissolution of cellulose in dimethyl sulfoxide. Effect of thiamine hydrochloride », *Polym. J*, 22, 1101-1103, 1990.
 38. Heinze, T., Dicke, R., Koschella, A., Henning Kull, A., Kloh, E., Koch, W., « Effective preparation of cellulose derivatives in a new simple cellulose solvent » *Macromol. Chem.Phys.*, 201, 627-631, 2000.
 39. Vigo, T., Sschinvala, N., *Polym. Adv. Technol*, 10, 311-320 ,1999.
 40. Petrus., Gray, D., Bemiller, J., « Homogeneous alkylation of cellulose in lithium-chloride dimethyl-sulfoxide solvent with dim syl sodium activation - a proposal for the mechanism of cellulose dissolution in LiCl/Me₂SO » *Carbohydr. Res*, 268, 319-323, 1995.

41. Takaragi, A., Minoda, M., Miyamoto, T., Liu, H., Zhang, L., « Reaction characteristics of cellulose in the LiCl/1,3-dimethyl-2imidazolidinone solvent system », *Cellulose*, 6, 93-102, 1999.
42. David, N., « Chemical Modification of Lignocellulosic Materials », Marcel Dekker, 1996, p5.
43. Witten, T., « Structured fluids polymers, colloids, surfactants », Oxford, 2004, p113.
44. Jacques, J., « synthèse et évaluation *in vivo* de microparticules d'hydrogel », université du QUEBEC à MONTREAL, avril 2004, p9
45. Jan, K., « An introduction to dynamics of colloids », Elsevier, 1996, p3.
46. Cosgrove, T., « Colloid science, principles, Methods and Applications », Blackwell, 2005.
47. Ronald, G., « The structure and rheology of complexe fluids ». Oxford, 1999, p117.
48. Kennedy, J., « Cellulose and cellulose derivatives: Physico-chemical aspects and industrial applications », Woodhead, , 1995, p 461.
49. Nussinovitch, A., « Polymer macro-and micro gel beads fundamental and application », springer, 2010.
50. <http://www.fmcbiopolymer.com/Food/Ingredients/CelluloseGel/PowderedGrades.aspx>.
51. Parikh et al « Arrays of colloide crystals », Patent number US 0250158 A1, 2005.
52. Michael Wall, G., Alok, K., Kulshreshtha, Onkar, N. Singh. ; « Pharmaceutical Suspensions From Formulation Development to Manufacturing ». Bibliothèque du Congrès Numéro de contrôle: 20099376431. © 2010 AAPS.

53. Les suspensions, SEPPIC, 70, avenue des Champs Elysées 75008 Paris.
54. <http://www.pharmainfo.net/free-books/pharmaceutical-suspensionsa-review>
55. Bernard, C., « formulation des dispersions » technique de l'ingénieur, traité génie des procédés. Référence : J1285
56. Wehrle , Pascal.,: « formulation et technologie pharmaceutique » première édition, Paris :2007, ISBN 2224029462
57. Raymond, C., « Handbook of pharmaceutical excipients », sixth edition, pharmaceutical press, 2009.
58. Shayne, C., « Pharmaceutical manufacturing hand book production and process ». Wiley, 2008
59. Les suspensions, SEPPIC, 70, avenue des Champs Elysées 75008 Paris.
60. Henriksson et al., « process for the hydrolusis of cellulose », Patent number US 0040411 A1, 2012.
61. Ewan, Y., « Methods for producing microcrystalline cellulose ». Patent number 5,769,934; 1998.
62. Engelhardt, J., « production of cellulose nanoparticle ». Patent number 0272819, 2010.
63. Sarfaraz, K., « Handbook of Pharmaceutical Manufacturing Formulations ». CRC Press, 2004, P68.
64. SIER, « informations et techniques », (1993).n°6

65. Goupy, J., « plan d'expériences pour surface de réponse », DUNOD, (1999)
66. Abdelhakim, K., « détermination de modèles prédictifs des caractéristiques essentielles du béton de la région de m'sila (plan d'expériences) » mémoire de magister spécialité : génie civil. Université de m'sila, (2008) : 114p
67. Sado, G., SADO, M., « les plans d'expérience de l'expérimentation a l'assurance », AFNOR (1991).
68. Goupy, J., « plan d'expériences : les mélanges », DUNOD, (1999)
69. Chauvel, A., « résoudre un problème-méthodes et outils pour une meilleur qualité », DUNOD, (1992).
70. Schemerling, P., Sisson, J.C., Zaidi, A., « pratique des plans d'expériences », Technique et documentation, (1998).
71. Goupy, J., « pratique des plans d'expériences », DUNOD, Paris, 560 pages (2005)
72. Tenenhaus, M., « la régression PLS. Théorie et pratique », Paris, 1998, p254.
73. Lubain-German, N., « Chimie organique 25 fiche », Dunod, 2008.
74. Abeer, M., « Characterization of microcrystalline cellulose prepared from lignocellulosic Materials . Part I. Acid catalyzed hydrolysis », Bioresource Technology 101, 4446–4455, 2010.