REPUBLIQUE ALGERIENNE DEMOCRATIQUE ET POPULAIRE
Ministère de l'Enseignement Supérieur et de la Recherche Scientifique
Université YAHIA FARES de Médéa

Faculté de Technologie

Département de Génie des Procédés et Environnement

Thèse de Doctorat en Sciences
Génie des Procédés
Option : Génie des procédés

Par

BOUDOUKHANI Meriem

Thème :

Rhéologie, Morphologie Et Physico-Chimie Des Mélanges Des Polymères Et/Ou Biopolymères

Devant le jury composé de :

Nedjioui Mohamed	***(MCA)***	***Univ-Médéa***	***Président***
Daoud Kamel	***(PR)***	***USTHB***	***Examinateur***
Mellal Mounir	***(MCA)***	***USTHB***	***Examinateur***
Moulai-Mostefa Nadji	***(PR)***	***Univ-Médéa***	***Directeur de thèse***
Lefnaoui Sonia	***(MCA)***	***Univ-Médéa***	***Invitée***

Médéa, 2020

Remerciements Personnels

Je profite donc de l'occasion pour remercier mes parents pour tout ce qu'ils ont fait pour moi jusqu'à ce jour.Leurs nombreux témoignages d'affection et de soutien m'ont permis de garder la tête sur les épaules et de suivre le droit chemin. Je ne trouverai jamais l'expression forte pour vous exprimer tout mon amour, ma reconnaissance et ma profonde gratitude pour vos sacrifices. Je pris Allah, le tout puissant, pour qu'il vous accorde longue vie et qu'il me pardonne la peine que je vous ai infligée durant ces années.

Je vous aime, merci pour tout.

- *A ma sœur Khadidja, Son mari Younes, leursenfants Moncef&Lodjain*
- *A ma sœur Aicha, Son mari Mohamed Anes, et le petit Djoud*
- *A machère sœuretteZineb,*
- *A mon frère Mohamed Ahmed AbdEllah*
- *A toute la famille :*

BOUDOUKHANI & ADADOUA

Pour leurs encouragements qu'ils trouvent ici l'expression de ma reconnaissance,

A tous ceux que j'aime

♥ Meriem ♥

Remerciements Professionnels

Je remercie ALLAH le tout puissant, le miséricordieux, qui m'a donné la force et la volonté d'achever ce travail de recherche, nous lui rendons grâce en disant Alhamdoulilah !!!

*Je tiens tout d'abord à exprimer toute ma reconnaissance à mon Directeur de Thèse M^r^* ***MOULAI-MOSTEFA Nadji****, Professeur à l'Université de Médéa, pour le soutien que vous m'avez témoigné, pour la patience et la sagesse dans le pilotage de ce travail. Je vous adresse mes plus sincères remerciements et mon profond respect.*

*Je tiens spécialement à remercier chaleureusement, M^me^* ***LEFNAOUI Sonia****, Maître de Conférences A à l'université de Médéa, pour tous vos précieux conseils, pour tout le temps que vous m'as consacré, Merci encore pour ta gentillesse, ton calme légendaire et ta pédagogie m'ont beaucoup aidée et s'est toujours intéressé à l'avancée de mes travauxet je t'en suis très reconnaissante.*

*Mes vifs remerciements vont à M^me^* ***YAHOUM.M.Madiha****, Maître de Conférences B à l'université de Médéa, pour sa collaboration et ses conseils très fructueux dans la conduite des expériences.*

*Je voudrais exprimer ma gratitude à tous les membres de jury pour l'honneur qu'ils m'ont fait en acceptant de juger ce travail : à M^r^* ***Nedjihoui Mohamed****, Maître de Conférences A à l'université de Médéa, pour l'honneur qu'il m'a fait en acceptant de présider le jury de cette thèse, Je remercie,M^r^* ***DAOUD Kamel****, Professeur à l'Université de Bab-Ezzouar (USTHB) et M^r^****Mellal Mounir****,Maître de Conférences A à l'Université de Bab-Ezzouar (USTHB)qui ont bien voulu expertiser le travail et, pour la pertinence de leurs remarques et commentaires.*

I would thank ***Manuel Banobre-Lopez****, Juan Gallo and the all Nanomedicine department group, for their warm welcome in the INL laboratory, their contribution and their help in this work.*

Merci à tous les personnes de département de contrôle de qualité au niveau du Complexe Antibiotical SAIDAL qui m'ont accueillie lors de mes visites, spécialement M^me^Boukara Karima.

Mes sincères remerciements à tous mes collègues enseignants, ingénieurs et techniciens pour leur aimable contribution et, plus particulièrement Ezzroug Kaouther,Terkmane Naila, Zouambia Yamina, Bakir Terki Othmane, Samah Mansour Khoudja, Kacimi Mebarka, Bouhedda Lila et Yamani Kadour, pour toutes les discussions intéressantes que l'on a eues,qui de près ou de loin, m'ont aidé à la réalisation de ce travail.

« Tout nous paraît impossible, jusqu'à ce

Qu'on le fasse… »

Nelson Mandela

Table des matières

TABLE DES MATIERES

RESUME
REMERCIEMENTS PERSONNELS
REMERCIEMENTS PROFESSIONNELS
LISTE DES ILLUSTRATIONS GRAPHIQUES
LISTE DES TABLEAUX
LISTE DES SYMBOLES ET ABREVIATIONS

INTRODUCTION GENERALE 1

CHAPITRE I : SYNTHESE BIBLIOGRAPHIQUE

I.1. Généralités sur les Polymères 6
a/ Thermoplastiques 7
b/ Thermodurcissables 7
c/ Caoutchoucs ou élastomères 8
d/ Elastomères thermoplastiques 8
I.2. Mélanges De Polymères 8
I.2.1. Introduction 8
I.2.2. Classification des mélanges de polymères 8
I.2.2.1. Mélanges miscibles 9
I.2.2.2. Mélanges compatibles 9
I.2.2.3. Mélanges immiscibles 9
I.2.3. Facteurs de miscibilité et d'immiscibilité 10
a/ Polarité 10
b/ Masse moléculaire 10
c/ Rapport de composition 10
d/ Cristallisation 10
I.2.4. Physico-chimie des mélanges de polymères 11

Table des matières

I.2.5. Thermodynamique des mélanges de polymères 12

I.2.6. Propriétés des mélanges des polymères 13

I.2.7. Importance, Avantages et Applications des mélanges de polymères 14

I.3. Les Polyélectrolytes 15

I.3.1. Introduction 15

I.3.2. Classification des polysaccharides 16

I.3.3. Polysaccharides microbiens 17

I.3.4. Propriétés des polysaccharides 18

a/Biodégradabilité 18

b/Perméabilité à la vapeur d'eau 19

c/ Biocompatibilité et biorésorbabilité 19

I.4. Polymères Polyélectrolytes 19

I.4.1. Classification des polyéléctrolytes 20

a/Polyélectrolytes anioniques 20

b/Polyélectrolytes cationiques 20

I.4.2. Complexes polyélectrolytes à base de polysaccharides 21

I.4.3. Mécanismes d’assemblage des complexes polyélectrolytes 22

I.5. Modification des polysaccharides 22

I.5.1. Techniques de modification des biopolymères 23

a/ Modification chimique 23

b/ Modification par réticulation 23

c/ Modification par substitution des fonctions hydroxyles 23

d/ Modification physique 24

I.6. Biopolymèresétudiés 24

I.6.1. Chitosane 24

I.6.2. Gomme Xanthane 26

I.7. Excipients pharmaceutiques à base de polysaccharides et de leurs mélanges 29

I.8. Systèmes Matricielles à Libération Prolongée 30

I.8.1. Généralités sur les systèmes matriciels 30

I.8.2. Matrices Inertes 33

I.8.3. Matrices Hydrophiles 33
I.8.4. Matrices Erodables 34
I.9. Voies d'administration et mécanismes de libération 34
I.9.1. Concepts de la libération prolongée 34
I.9.2. Modélisation mathématique des profils de libération 36
I.10 Conclusion 37

CHAPITRE II : ETUDE RHEOLOGIQUE ET MORPHOLOGIQUE DES MELANGES DE POLYMERES IMMISCIBLES

II.1. Introduction 38
II.2.Eléments de rhéologie des polymères 39
II.2.1. Comportement rhéologique 39
II.2.2.Modèles rhéologiques 40
a/ Modèle d'Oswald-de-Waele 40
b/ Modèle de Cross 40
c/ Modèle de Herschel-Bulkley 40
d/ Modèle de Bingham 41
II.2.3. Notions de viscoélasticité 41
II.2.3.1. Module de cisaillement complexe 41
II.2.3.2. Facteur de perte 42
II.2.3.3. Viscosité complexe 42
II.2.4. Propriétés Viscoélastiques 42
a/ Zone visqueuse ou terminale 43
b/ Zone de transition d'écoulement 43
c/ Le plateau ou la zone caoutchouteuse 43
d/ Zone supérieure 44
e/ Zone vitreuse 44
II.2.5. Viscoélasticité linéaire 44
II.2.6. Rhéologie des Mélanges De Polymères 44

II.2.7. Evolution de la morphologie pendant l'écoulement 47
II.3. Matériel et méthodes 49
II.3.1. Matériaux polymères 49
II.3.2. Préparation de mélanges de polymères 50
II.4. Analyse rhéologique prédictive 50
II.4.1. Introduction 50
II.4.2. Modèle de Palierne 51
II.4.3. Modèle de Choi-Schowalter 52
II.5. Morphologie et propriétés thermiques des mélanges de polymères 53
II.6. Prédiction des propriétés viscoélastiques des mélanges de polymères 55
II.6.1. Effet d'addition de la phase dispersé dans la matrice 55
II.6.2. Effet de la température 57
II.6.3. Prédiction de la viscosité des mélanges de polymères 59
II.6.4. Comparaison des prédictions des modèles avec les données Expérimentales 63
II.7. Conclusion 65

CHAPITRE III : MISE AU POINT DE MATRICES HYDROPHILES A BASE DE MELANGES DE DERIVES DE XANTHANE ET CHITOSANE

III.1. Introduction 66
III.2. Matériel et méthodes 64
III.2.1.Produits 64
a/Gomme xanthane 64
b/Chitosane 64
c/ Principe actif 65
III.2.2.Réactifs 65
III.2.3.Appareillage 66
III.2.4. Modification chimique et caractérisation de la gomme xanthane désacétylé 67
III.2.4.1. Désacétylation de la gomme xanthane 67

III.2.4.2. Caractérisation des dérivés du xanthanedésacétylé 68
a/Evaluation du degré dedésacétylation 68
b/ Détermination du degré de Solubilité 69
c/Détermination de la masse moléculaire moyenne 69
d/Analyse structurale par spectroscopie infrarouge à transformée De fourrier 70
e/Analyse thermique 70
f/ Microscopie électronique de balayage 71
III.2.5. Formulation de systèmes matriciels à libération prolongée 71
III.2.6. Caractérisation des systèmes matriciels 73
III.2.6.1. Contrôle macroscopique et Sécabilité 73
III.2.6.2. Dimensions 74
III.2.6.3. Uniformité de masse 74
III.2.6.4. Analyse de la friabilité 73
III.2.6.5. Analyse de la dureté 75
III.2.6.6. Dosage du principe actif 75
III.2.6.7.Test de dissolution 76
III.2.6.8.Modélisation de la libération du principe actif 76
III.3. Résultats et discussions 78
III.3.1. Propriétés des dérivés de xanthanedésacétylé 78
III.3.1.1. Degré de désacétylation, poids moléculaire et solubilité 78
III.3.1.2. Degré de solubilité 79
III.3.1.3. Structure chimique 80
III.3.1.4. Analyse calorimétrique 81
III.3.1.5. Analyse thermogravimétrique 83
III.3.1.6. Morphologie 85
III.3.2. Caractérisation de matrices hydrophiles à base de mélanges de Dérivés de xanthane et de chitosane contenant du Tramadol 86
III.3.2.1. Etude de la compatibilité du Tramadol et des polysaccharides 86
III.3.2.2. Propriétés d'écoulement des mélanges de poudres 88
III.3.2.3. Evaluation physico-chimique des comprimés 89

Table des matières

III.3.2.4. Profils de libération du Tramadol 90

III.3.2.5. Cinétique de dissolution 92

III.4. Conclusion 98

CONCLUSION GENERALE 99

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

ANNEXE

RESUME

RESUME

ملخص

تمت دراسة التنبؤ بخصائص مزيج البوليمرات غير القابلة للامتزاج الثنائي والذي يعدل بشكل كبير خصائص اللزوجة المرنة للمصفوفة. تم اختيار بوليبروبيلين/ بوليسترين كنموذج للمزيج، ويتم تحديد الخواص اللزجة والريولوجية للخليط باستخدام نماذج تنبؤية كنموذج باليرن Palierne ومعادلة تشوي-شوالتر-Choi Schowalter. النتائج التي تم الحصول عليها بواسطة النماذج النظرية تمت مقارن تها بالنتائج التي تم الحصول عليها تجريبياً من خلال حماني، مما يؤكد أن نموذج مستحلب Palierne قادر على نمذجة كمية اللزوجة الخطية للخواص المرحلية المكونة لمزيج من البوليمرات المنصهرة.

علاوة على ذلك، تم إجراء صياغة أنظمة بولي إلكتروليتية معقدة تعتمد على مخاليط مشتقات صمغ الكزانثان كيتوزان، وقد تم الحصول على مشتقات صمغ الكزانثان بمعالجة كيميائية بواسطة تفاعل الكليني من أجل تحسين قابلية الذوبان. مجموعة من التحاليل أرفقت لمشتقات الكزانثان التي تم الحصول عليها من حيث الخصائص الهيكلية، الحرارية، الفيزيائية والكيميائية، كما تم تحضير تركيبات مختلفة من الأقراص التي تحتوي على CTS XGDS / ومقارنتها بأقراص CTS / XG، من اجل دراسة التحرير الممدد للترامادول. جميع أقراص المصفوفة المطورة أظهرت نتائج تتوافق مع اختبارات التقييم القياسية. و أن أقراص المصفوفة المشكلة من مشتقات الكزانثان XGDSx تسمح بتحرير أسرع وأفضل للترامادول (TD) مقارنة بأقراص المصفوفة / CTS XG . وقد بينت نتائج دراسة التحرير انه عند الأس الهيدروجيني (6.8) يكون أسرع من الأس الهيدروجيني الحمضي (1.2)، حيث تم العثور على الصيغة المثالية لإطلاق وافراج 99.99 ٪ من الترامادول بعد 24 ساعة نوع غير Fickian.وعليه تم اختيار أقراص المصفوفة المستندة إلى CTS/XGDS4 كأفضل المرشحين لإطالة فترة إطلاق الدواء مقارنة بالأنظمة الأخرى.

الكلماتالمفتاحية: بوليبروبيلين/بوليسترين، باليرن، تشوي- شوالتر، اللزوجة المرنة، كزانثان، كيتوزان،تعديل كيميائي،متضاعف الكتروليتي،أقراص،مصفوفة،سواغ،الانحلال البطيء.

RESUME

Résumé

La prédiction des propriétés des mélanges de polymères immiscibles binaires a été étudié. L'incorporation d'une phase polymère dans une matrice polymère modifie sensiblement les propriétés viscoélastiques de la matrice. Le PP3/PSa été choisi comme modèle de mélange et on procède à la détermination des propriétés viscoélastiques et rhéologiques du mélange en utilisant des modèles prédictifs, il s'agit le modèle d'émulsion de *Palierne* et de *Choi-Schowalter*.Les résultats obtenus par les modèles théoriques ont été comparés avec ceux obtenus expérimentalement par les travaux de Hammani, confirmant que le modèle d'émulsion de *Palierne* est capable de décrire et modélisé quantitativement les propriétés viscoélastiques linéaires des deux phases composant les mélanges de polymères dans la masse fondue.

Par ailleurs, la formulation des systèmes complexe poly-électrolytiques à base de mélanges de dérivés de Xanthane et de Chitosanea été effectué, les dérivés de Xanthane sont obtenus par un traitement alcalin dans le but d'améliorer la solubilité. Les dérivés XGDSx obtenu ont été caractérisés en termes de propriétés structurales, thermiques et physicochimiques, et Différentes formulations de comprimés contenant des CTS / XGDS ont été préparées et comparées aux comprimés CTS / XG, pour la libération prolongée du TramadolChlorohydrate (TD). Tous les comprimés développés se sont révélés conformes aux tests d'évaluation standard. La libération de TD à partir des matrices XGDSx était plus rapide à pH (6,8) qu'à pH acide (1,2). Les comprimés matriciels à base de CTS / $XGDS_4$ ont été sélectionnés comme les meilleurs candidats par rapport aux autres systèmes pour prolonger la libération du médicament. La formulation optimale s'est avérée libérer 99,99% de TD après 24 h suivant un type non Fickian.

Mots clés : Polypropylene-Polystyrene, Palierne, Choi-Schowalter, viscoelasticité,Xanthane,Chitosane, Déacétylation, Complexe polyélectrolyte, Excipient,Matrices hydrophiles,Comprimés,Libération prolongée.

RESUME

Abstract

Prediction of the properties of binary immiscible polymers blend has been studied. The incorporation of a polymer phase into a polymer matrix significantly modifies the viscoelastic properties of the matrix. PP3/PS was chosen as the blend model, the viscoelastic and rheological properties of the mixture are determined using predictive models, which is the Palierne emulsion model and Choi-Schowalter equation. The results obtained by the theoretical models have been compared to those obtained experimentally by Hammani's work, confirming that the Palierne emulsion model is able to modeling quantitatively the linear viscoelastic properties of the two phases composing the blend of molten polymers.

Furthermore, formulation of complex poly-electrolytic systems based on mixtures of derivatives Xanthane and Chitosan has been carried out, Xanthane derivatives are obtained by an alkaline treatment in order to improve the solubility. The obtained derivatives XGDSx were characterized in terms of structural, thermal and physicochemical properties. Different formulations of tablets containing CTS / XGDS were prepared and compared to the CTS / XG tablets, for the prolonged release of Tramadol Chlorohydrate (TD).All of the developed tablets were found to comply with standard evaluation tests. The release of TD from the XGDSx matrices was faster at pH (6.8) than at acidic pH (1.2). The matrix tablets based on CTS/$XGDS_4$ were selected as the best candidates compared to the other systems for prolonging the release of the drug. The optimal formulation has been found to release 99.99% TD after 24 h following a non-Fickian type.

Keywords: Polypropylene-Polystyrene, Palierne, Choi-Schowalter, Viscoelasticity, Xanthan, Chitosan, Deacetylation, Polyelectrolytecomplex, Excipient, Hydrophilic Matrices, Tablets, Prolonged release

LISTE DES ILLUSTRATIONS GRAPHIQUES

LISTE DES ILLUSTRATIONS GRAPHIQUES

CHAPITRE I : SYNTHESEBIBLIOGRAPHIQUE

Figure I.1: Interrelation dans la nomenclature des mélanges de polymères 9

Figure I.2: Morphologie de mélange des polymères immiscibles 11

Figure I.3: Energie libre en fonction de la fraction volumique de la composition 13

Figure I.4: Comportement des mélanges de polymères 14

Figure I.5: Classes Des Polysaccharides Selon leur origine 17

Figure I.6: Représentation de l'association de deux polyélectrolytes de charges Opposées. 19

Figure I.7: Structure chimique de la chitine et du chitosane 25

Figure I.8: Structure de la gomme xanthane 27

Figure I.9: Principe des systèmes matriciel 32

Figure I.10: Les trois types de systèmes matriciels 33

Figure I.11:Résumé du processus engendré après administration par voie orale D'un médicament sous forme de comprimé ou capsule 35

Figure I.12: Différents profils de libération d'un PA 36

CHAPITRE II : ETUDE RHEOLOGIQUE ET MORPHOLOGIQUE DES MELANGES DE POLYMERES IMMISCIBLES

Figure II.1: Différentes régions du spectre viscoélastique des fluides non-Newtoniens 43

Figure II.2: Morphologies générées ; sphères, cylindres et alternance des lamelles 48

LISTE DES ILLUSTRATIONS GRAPHQUES

Figure II.3: Micrographies du mélange formé par PP3 / PS (30/70% en Poids) avec une résolution (x100, x1000) 54

Figure II.4: Effet d'addition de la phase dispersée sur l'évolution des modules élastiques et de perte à 180 °C 56

Figure II.5: Module de stockage et de perte pour le mélange PP3/PS prédits à Différentes températures 59

Figure II.6: Evolution de la viscosité complexe en fonction de la fréquence à 180°C 60

Figure II.7: Effets de la température sur la variation de la viscosité complexe en Fonction de la fréquence 62

Figure II.8: Comparaison des résultats expérimentaux et prévus pour le mélange PP3/PS (30/70) à 180 °C 63

CHAPITRE III : MISE AU POINT DE MATRICESHYDROPHILES A BASE DE MELANGES DE DERIVES DE XANTHANE ET CHITOSANE

Figure III.1: Formule chimique du Tramadol chlorhydrate 67

Figure III.2: Schéma réactionnel de désacétylation 69

Figure III.3: Schéma de fabrication des matrices hydrophiles de TD 74

Figure III.4: Variations du poids moléculaire, du degré de désacétylation Et de la solubilité des dérivés de xanthane 80

Figure III.5: Spectres FTIR du xanthane natif (XG) et de ses dérivés (XGDSx) 82

Figure III.6: Thermogrammes du xanthane native (XG) et de ses dérivés (XGDSx) 84

Figure III.7: Courbes thermogravimétrique du xanthane native et de ses dérivées 86

Figure III.8: Micrographie du xanthane native (XG) et dérivés désacétylés (XGDS) 87

Figure III.9: Etude d'analyse thermique de la compatibilité Tramadol-Polysaccharides: TGA (a) and DTA (b) 89

Figure III.10: Profils de libération de médicaments des comprimés de tramadol 93

LISTE DES ILLUSTRATIONS GRAPHQUES

Figure III.11: Effet de la composition de formulation sur la libération de Médicament à 10%, 50% et 90% de différentes formulations. 95

Figure III.12: Variation de la valeur da la puissance « n » de la loi de Korsmeyer-Peppas (pH1.2) 97

LISTE DES TABLEAUX

LISTE DES TABLEAUX

CHAPITRE III

MISE AU POINT DE MATRICES HYDROPHILES A BASE DE MELANGES DE DERIVES DE XANTHANE ET CHITOSANE

Tableau III.1 : Réactifs, solvants et produits chimiques 68

Tableau III.2: Compositions quantitatives des comprimés matriciels à libération prolongée de Tramadol 75

Tableau III.3 : Ecarts limites en fonction du poids moyen des comprimés**.** 76

Tableau III.4 : Degrés de solubilité des dérivés de xanthane 81

Tableau III.5: Propriétés d'écoulement des mélanges de poudres 90

Tableau III.6: Evaluation physico-chimique des comprimés de Tramadol 91

Tableau III.7: Paramètres du modèle semi-empirique de Korsmeyer – Peppas 96

LISTE DES SYMBOLES& ABREVIATIONS

LISTE DES SYMBOLES ET ABREVIATIONS

API	Ingrédient Pharmaceutique Actif
CMC	Carboxymethyl Cellulose
CMP	Carboxyméthylpullane
CTS	Chitosane
DA(%)	Degré d'acétylation
DD(%)	Degré Déacétylation
DS(%)	Degré de solubilité
DSC	Calorimétrie Différentielle à Balayage
DTA	Analyse DifférentielleThermogravimétrique
FTIR	Infrarouge a Transformée de Fourier
G′ (Pa)	Module de conservation
G′′ (Pa)	Module de perte
GI	Gastro-Intestinal
KGM	Konjac-Gomme
LM	Lactose Monohydrate
LVR	Domaine de Viscoélasticité Linéaire
MEB	Microscopie Electronique à Balayage
M_w	Poids moléculaire
PA	Principe Actif
PA	Polyacrylate
PAA	PolyacrylicAcid
PBS	Tampon au phosphate
PCS	Photon CorrelationSpectroscopy
PDADMA	Poly (diallyldiméthylammonium
PECs	Complexes Polyélectrolytes
PEG	PolyethyleneGlycol
PEO	Oxyde de Polyéthylène
pH	Potentiel Hydrogène

SYMBOLES ET ABREVIATIONS

PLA	PolylacticAcid
PMA	Polymethacrylate
PSS	Poly (styrène) sulfonate
PVBMA	Poly(vinylbenzyltriméthylammonium
PVP	PolyvinylPyrollidone
ST-Mg	Stéarate de magnésium
T°C	Température
TD-HCl	Chlorhydrate de Tramadol
TGA	Analyse Thermogravimétrique
$\mathbf{T_m}$	Température de transition
XG	Gomme Xanthane
$\mathbf{XGDS_x}$	Xanthane désacétylé
$\boldsymbol{\gamma}$ **(%)**	Déformation
$\boldsymbol{\eta}$	Viscosité intrinsèque
$\boldsymbol{\eta_{sp}}$	Viscosité spécifique
$\boldsymbol{\omega}$	Pulsation
f	Fréquence
$\dot{\boldsymbol{\gamma}}(\mathbf{s^{-1}})$	Vitesse de cisaillement
$\boldsymbol{\lambda}$	Longueur d'onde

INTRODUCTION GENERALE

Introduction Générale

Bien que la plupart des polymères soient immiscibles, l'utilisation des mélanges de polymères pour avoir des nouveaux matériaux avec des propriétés nouvelles parfois améliorées par synergie des propriétés de chacun des constituants présente un intérêt industriel et économique (Khalil, 2015) ; c'est un moyen efficace d'obtenir de matériaux aux caractéristiques améliorées (Parameswaranpillai et al, 2015).

L'obtention de nouveaux matériaux par voie de mélange semble être une solution beaucoup plus adéquate car moins couteuse. Cependant, le mélange de deux polymères va dans la plupart des cas, mener à l'obtention d'un matériau hétérogène biphasé. Il sera constitué d'une matrice (généralement le polymère majoritaire) dans laquelle sera dispersé le polymère présent minoritairement.

La rhéologie est l'une des plus puissantes techniques utilisées dans le domaine des mélanges de polymères immiscibles ; elle permet de définir le comportement rhéologique des fluides en utilisant plusieurs modèles. Ce comportement est gouverné par l'équilibre thermodynamique, par la cinétique de séparation de phases, par la morphologie et souvent par la géométrie de l'écoulement. La littérature a montré de nombreux exemples de comportement rhéologiques des mélanges de polymères. Cependant, il est très difficile de prédire de tels comportementsen raison de la nature viscoélastique des phases, de la compétition entre les phénomènes de rupture, d'agrégation et de déformation et, de la complexité de l'écoulement lors des processus de mélange. Pour cela, plusieurs auteurs ont modélisé le comportement rhéologique des mélanges en les identifiant à des émulsions (matrice/phase dispersée). Ils ont utilisé pour cela des approches théoriques pour prédire le comportement rhéologique. Oldroyd (1953) a décrit le comportement des suspensions diluées en incluant une tension interfaciale constante. Cette description a été rapportée précédemment par Choi et Schowalter (1975). Le modèle Palierne (Palierne, 1990) est une extension du modèle Oldroyd ; il décrit le module complexe du mélange à partir de ceux de la phase dispersée et de la matrice. Ce modèle a également été utilisé pour la prédiction du comportement viscoélastique linéaire des émulsions de polymères. Il a également été utilisé avec succès pour prédire le comportement rhéologique de certains mélanges à différentes températures et compositions.

D’autre part, l’impact des polysaccharides dans les applications industrielles est énorme. L'utilité de ces polymères dans l'industrie repose sans aucun doute sur la large gamme de leurs propriétés fonctionnelles. Les polysaccharides d’origine naturelle sont les polymères les plus répandus et les plus utilisés en raison de leurs propriétés fonctionnelles intéressantes. En effet, ils ont des caractéristiques particulières de biodégradabilité et de biocompatibilité. En plus de leur diversité et stabilité, les polysaccharides possèdent des groupements réactifs (hydroxyles) qui peuvent être modifiés par différentes voies chimiques. Ils permettent ainsi la création de nouveaux dérivés capables d’être conjugués à d’autres excipients, améliorant ainsi les propriétés des produits dans lesquels ils sont utilisés. Par ailleurs, les polysaccharides peuvent être chargés ou neutres. L’existence de charges leur confère des propriétés physico-chimiques remarquables qui donnent lieu à de nombreuses applications dans les domaines de la médecine, des cosmétiques et pharmaceutique.

La gomme xanthane est un biopolymère très employé dans différents secteurs industriels, en particulier en agroalimentaire et pharmaceutique. En tant qu’excipient, elle est utilisée comme agent de suspension dans les dispersions ou dans les comprimés à libération prolongée. Elle peut également être utilisée dans les formes ophtalmiques vaginales ou topiques pour augmenter la bioadhésion ou encore comme un agent cryoprotecteur dans les lyophilisats. Cependant, ce polysaccharide est difficilement soluble surtout lorsqu’il est employé en fortes concentrations. Sa dispersion dans l’eau donne naissance à des grumeaux appelés yeux de poissons. Ce phénomène est attribué à la mauvaise hydratation des particules de xanthane qui résulte de la formation d’une couche de gel à la surface externe des particules, ce qui empêche la pénétration de l’eau et leur dissolution.

La modification chimique de la gomme xanthane est considérée comme l'un des parcours les plus importants et s’avère donc nécessaire pour dépasser cette limitation afin d’améliorer sa solubilité et d’élargir ses domaines d’applications en développant de nouvelles fonctions. Les tendances récentes et les stratégies en matière de recherche sont orientées vers la fonctionnalisation de matériaux connus et la désacétylation de xanthane est l'une des conversions qui conduisent au développement de nouveaux biomatériaux avec des applications très prometteuses.

La désacétylation est une technique simple et économique de par l’élimination du groupement acétyle de la molécule de xanthane, permettant l’augmentation de la

charge. Ceci offre plus d'opportunité lorsqu'elle est utilisée en association avec d'autres biopolymères comme le chitosane. De plus, la diminution du poids moléculaire et l'amélioration de la solubilité sont des avantages considérables lors de son utilisation comme excipient pharmaceutique.

Le chitosane, obtenu par la N-désacétylation partielle de la molécule de chitine par réaction chimique ou enzymatique, est un polysaccharide dont la composition résulte de l'enchaînement d'unités de répétition N-acétyl-D-glucosamine et D-glucosamine liées en β (1→4). Ce composé possède des propriétés très intéressantes. Le chitosane, soluble dans les acides faibles, possède une charge positive alors que la plupart des polysaccharides sont chargés négativement. Ces multiples propriétés expliquent pourquoi le chitosane a été évalué, sous différentes formes (billes, films, éponges, tubes, hydrogels, fibres, membranes), dans le cadre de diverses applications biomédicales et pharmaceutiques.

La majorité des médicaments à administration orale, dont l'activité nécessite une libération prolongée, notamment les antalgiques, se présentent généralement sous forme de comprimés ou de gélules. Ce genre de traitement ne peut être indiqué, en raison des difficultés d'administration orale. Cependant, il faut souligner que cette voie d'administration de médicaments est considérée comme la voie la plus pratique, la moins chère et offre plus de sécurité que les autres voies. Afin de répondre à cette problématique, la recherche en matière d'innovation technologique pharmaceutique s'est orientée vers les systèmes matriciels consistant généralement en un principe actif dissous ou dispersé dans une matrice polymérique gonflant ou s'érodant lentement. La libération du principe actif à partir de ces systèmes est régie par la pénétration de l'eau dans la matrice, suivie de la diffusion du médicament dans le milieu environnant, résultant de l'érosion de la matrice ou de la combinaison des deux. La littérature montre que ces systèmes reposent sur plusieurs mécanismes thérapeutiques, offrant une libération prolongée du principe actif. La pharmacocinétique du Tramadol, un puissant analgésique central, fait que cette molécule agit en un délai assez court. Le recours à la conception d'une forme à libération prolongée en utilisant un mélange de de polymères dont le rôle est de réguler la libération du principe actif devrait éviter les effets secondaires et indésirables après consommation, et étaler dans le temps l'efficacité de cette molécule.

Le travail qui fait l'objet de cette thèse est organisé en deux parties. Dans la première partie, on a centré nos efforts sur les modèles proposés par Palierne et Choi-Schowalter pour l'évaluation des propriétés viscoélastiques d'un mélange de polymères formé de polypropylène et de polystyrène (PP/PS, 30/70 wt/wt). Cependant, le deuxième volet de ce travail est consacré à l'élaboration des systèmes à base de mélanges de polysaccharides naturels. Notre choix s'est porté en particulier sur la gomme xanthane. Une modification chimique de cette gomme a été entreprise afin d'améliorer ses propriétés physicochimiques dans le but de développer des formes galéniques pour la libération prolongée du Tramadol. Des comprimés de Tramadol 200mg ont été confectionnés en utilisant la voie de mélange de biopolymères pour former un complexe polyélectrolyte (PEC).

Dans le détail, ce manuscrit est structuré comme suit :

✓ Le premier chapitre présente une synthèse bibliographique et un aperçu général sur les polymères et leurs mélanges particulièrement les mélanges de polymères immiscibles, les propriétés viscoélastiques et rhéologique de ces mélanges, les polysaccharides et leur modification, le mécanisme d'assemblage des complexes polyélectrolytes, les excipients pharmaceutiques, et des généralités sur la matrice proposée comme application pour la libération prolongée de principes actifs médicamenteux.

✓ Le deuxième chapitre est consacré à l'étude des propriétés rhéologiques et morphologiques des mélanges des polymères immiscibles. Un mélange formé par le polypropylène et le polystyrène (PP/PS) a été sélectionné et son comportement rhéologique a été modélisé en utilisant les modèles mathématiques de Palierne et celui de Choi-Schowalter. On a évalué les effets de l''addition de la phase dispersé à la matrice et celui de la température sur les propriétés rhéologiques. Une comparaison entre les modèles prédictifs et les résultats expérimentaux déduits de la littérature a été également réalisée.

✓ Le troisième chapitreest consacré à l'étude des polyélectrolytes formés à partir des mélanges de polysaccharides, en particulier la gomme xanthane modifiée et le chitosane. Dans ce chapitre, est exposé les différentes manipulations effectuées dans la préparation des échantillons, les protocoles expérimentaux, et les différentes techniques d'analyses utilisées pour la caractérisation des formulations préparées. On présente également les résultats trouvés portant sur la modification et la

caractérisation de la gomme xanthane désacétylé et la synthèse du complexe polyélectrolytes élaboré et la mise au point de comprimés à base de dérivés de xanthane désacétylé.

- ✓ Cette thèse est achevée par une conclusion générale, dans laquelle on expose les différents résultats obtenus ainsi que les perspectives pour mettre en avant les points qui méritent d'être approfondis et poursuivis.

Les deux parties peuvent être lues indépendamment les unes des autres et les résultats présentés dans les deux parties ont été publiés dans deux articles et d'autres le seront prochainement.

CHAPITRE

I

I.1. Généralités sur les polymères

Un polymère est une macromolécule qui se compose d'unités répétitives appelées monomères. Lorsque les monomères sont identiques on parle d'homopolymères ; au contraire, lorsqu'au moins deux unités monomériques sont différentes il s'agit plutôt de copolymères. Ces unités sont reliées entre elles par des liaisons covalentes. Il existe deux grandes classes de polymères, naturels et synthétiques.

Les polymères et leurs mélanges sont transformés par des procédés tels que l'extrusion et le moulage par injection qui font intervenir l'écoulement des polymères à l'état fondu. Pour un meilleur contrôle de ces procédés, il est donc essentiel de comprendre et quantifier la rhéologie des polymères et leurs mélanges dans différentes situations d'écoulement (cisaillement, écoulement élongationnel. . .).

De tout temps, les polymères naturels avaient été utilisés par l'homme sous la forme de matériaux ou de fibres textiles. La rareté de certains d'entre eux avait mobilisé les chercheurs, lesquels étaient parvenus, dès la fin du 19ème siècle, en transformant chimiquement des polymères naturels pour générer des polymères artificiels.

En raison de son importance économique, l'industrie des polymères a boosté la recherche académique de grande qualité. Celle-ci a été fortement soutenue par les milieux industriels qui ont su avantageusement valoriser la recherche de base.

La notion de polymère a été définie pour la première fois par Staudinger dans les années 1920, et la notion de macromolécules s'est imposée dans les années 1930(Hammani, 2013). Essentiellement, il existe deux types de réactions de polymérisation qui se différencient par leur cinétique réactionnelle telle que la polymérisation en chaine (polyaddition) et la polymérisation par étapes (polycondensation).

Les polymères sont les constituants de base des plastiques, qui leur confèrent l'essentiel de leurs propriétés physico-chimiques. Les polymères sont un groupe de produits chimiques que partagent un même principe de formation. Ils consistent en de longues chaînes de molécules appelées macromolécules, qui comportent un grand nombre d'unités de répétition pro-métaboliques.

Les polymères présentent des caractéristiques mécaniques propres. Ils présentent un comportement vitreux lorsqu'ils sont amorphes, des caractéristiques de fibres lorsqu'ils sont cristallisés mais également un comportement viscoélastique. Ces

différents états dépendent principalement de la nature chimique du polymère et de la température.

Le principe de formation permet de produire des polymères caractérisés par un large éventail de propriétés et de leurs combinaisons. Les polymères sous forme d'objets, fibres ou pellicules peuvent être rigides ou souples, transparents ou opaques, durs ou mous, résistants aux conditions climatiques ou dégradables et, résistants aux températures élevées ou basses. De plus, il est possible de les combiner avec des matières de remplissage, de les mélanger avec d'autres produits pour former des composites ou avec d'autres polymères pour obtenir des mélanges de polymères. Un polymère spécifique n'est habituellement pas le seul matériau pouvant être utilisé dans un domaine d'application donné (Hammani, 2013).

Les substances peuvent habituellement exister dans trois états physiques possibles: solide, liquide et gazeux. En ce qui concerne les matériaux polymères, la plupart des polymères par exemple se décomposeront avant d'être portés à ébullition, et les polymères réticulés se décomposent avant de fondre.

En fonction de leurs propriétés thermiques de base, on distingue quatre types de polymères différents.

a/ Thermoplastiques

Les thermoplastiques sont des résines qui à plusieurs reprises se ramollissent une fois chauffées et durcissent une fois refroidies. La majorité des thermoplastiques sont solubles dans des solvants spécifiques et brulent à un certain degré. Comparés aux thermodurcissables, les thermoplastiques offrent généralement une résistance aux chocs plus élevée, un traitement plus facile et une amélioration de leur adaptabilité aux conceptions complexes **(**Rosato and Rosato, 2001).

Les thermoplastiques sont des matériaux plus ou moins rigides à température ambiante et susceptibles de fondre à la chaleur. Ils peuvent être divisés en deux classes : les plastiques commodes (polyéthylène, polypropylène et polystyrène) et, les plastiques techniques (polycarbonate, polyamide et polyxyméthylène).

b/ Thermodurcissables

Les thermodurcissables sont des polymères qui réticulent avec la température. Ces matériaux sont donc de plus en plus fragiles mécaniquement lors d’une augmentation de température, le réseau constitutif du polymère se resserre. Les thermodurcissables

sont également rigides à température ambiante, mais la réticulation de leur structure moléculaire les empêche de fondre.

c/ Caoutchoucs ou élastomères

Les caoutchoucs sont souples à température ambiante. La plupart d'entre eux sont des matériaux amorphes et ne possèdent pas de point de fusion. Par contre, ils ont un point de transition vitreuse, qui se situe bien en dessous de la température ambiante. En dessous de cette température de transition vitreuse, ils sont rigides.

d/ Elastomères thermoplastiques

Les élastomères thermoplastiques sont des copolymères blocs ou des mélanges de polymères souples et présentent des propriétés similaires aux caoutchoucs vulcanisés à température ambiante mais ils ne peuvent pas s'assouplir ou fondre à la chaleur. Ce processus est réversible et les produits peuvent donc être transformés à nouveau ou remoulés.

I.2. Mélanges de polymères

I.2.1. Introduction

Mélanger deux polymères permet de combiner leurs propriétés. Cette stratégie, très largement utilisé en milieu industriel, présente l'avantage d'être peu onéreuse et plus facile à mettre en œuvre que la synthèse d'un nouveau polymère. Compte tenu de la diversité des polymères disponibles à l'heure actuelle, il est aisé de générer ainsi de nouveaux matériaux couvrant une large gamme de propriétés mécaniques, thermiques ou autres.

Le développement de nouveaux mélanges de polymères fait depuis quelques années l'objet de recherches intenses.De parleur structurechimique, la majorité des mélanges sont la plupart du temps immiscibles. C'est-à-dire qu'ils présentent au moins deux (2) phases. Pour remédier à cet inconvénient, plusieurs recherches ont été réalisées dans ce sens **(**Utracki, 1982; Utracki,1990).

I.2.2.Classification des mélanges de polymères

Pour obtenir des produits qui offrent de potentielles combinaisons des caractéristiques, deux polymères ou plus peuvent être mélangés ensemble pour former une multitude de variétés de morphologie aléatoires ou structures**(**Utracki,

1990).La relation générale des mélanges de polymères et de copolymères est illustréedans la Figure I.1.

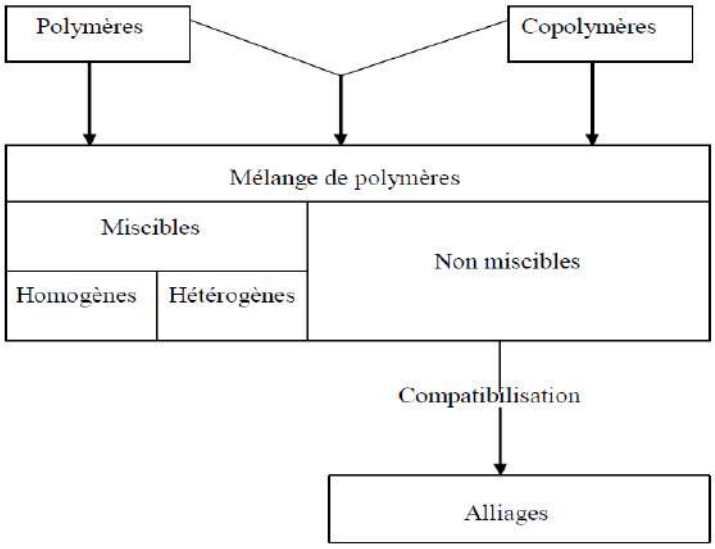


Figure I.1. Interrelation dans la nomenclature des mélanges de polymères**(**Mouffok, 2006)

I.2.2.1.Mélanges miscibles

Le mélange de polymères se comporte comme un système monophasé à l'échelle moléculaire. Son comportement est celui d'un homopolymère. Ses propriétés varient avec la composition une loi de mélange simple. Les constituants du mélange peuvent être des polymères homologues, généralement avec des distributions en masses molaires étroites, ou bien de nature différente. Une seule phase stable thermodynamiquement est formée.

I.2.2.2. Mélanges compatibles

C'est un terme essentiellement utilitaire, qualifiant des alliages intéressants économiquement, homogène à l'œil nu, avec amélioration sensible d'une propriété physique. Il s'agit d'un mélange immiscible avec modification des propriétés interfaciales ou/et de la morphologie.

I.2.2.3. Mélanges immiscibles

On distingue deux phases qui restent toujours stables même après mélangeage.C'est un mélangemécanique de deux polymères immiscibles, dont les

propriétés dépendent de la technique et des paramètres de transformation. Le contrôle de la morphologie est alors délicat et conditionne les propriétés du mélange (Hammani, 2013).

I.2.3. Facteurs de miscibilité et d'immiscibilité

La miscibilité et l'immiscibilité des mélanges de polymères dépendent de plusieurs facteurs notamment :

a/ Polarité

Les polymères ayant une structure semblable ou une polarité semblable, sont moins pour se repousser, tandis que se plis probablement pour former des mélanges miscibles **(**Schwach, 2004). La divergence de polarité conduit généralement à l'immiscibilité.

b/ Masse moléculaire

Dans un mélange de polymères, un faible poids moléculaire permet une grande dispersion aléatoire et donc un grand gain d'entropie qui favorise la miscibilité.De plus, les polymères possèdent des poids moléculaires semblables sont plus miscibles, tandis que les polymères ayant des poids moléculaires différents peuvent être non-miscibles, même s'ils ont tous les deux la même composition.

c/ Rapport de composition

Deux polymères se comportent comme immiscibles, à des quantités élevées de l'un des deux polymères. Cependant, il est possible qu'à faible quantité de l'un des deux polymères puissent être soluble dans la matrice. Comme il a été donné par les lois conventionnelles. Cette considération est très importante dans la compatibilité naturelle(GFR, 1990).

d/ Cristallisation

Dans les mélanges de polymères, lorsque l'un despolymères est un semi-cristallin, cela ajoute une autre phase dans le système à prendre en considération.L'ensemble des polymères formant le mélange se cristallisent, cela donne naissance à des formes de phases séparées. Et il tout à fait rare que deux polymères co-cristallisent dans une seule phase cristalline.

I.2.4. Physico-chimie des mélanges de polymères

Beaucoup de couples de polymères sont miscibles seulement quand il y a beaucoup plus d'un des polymères que de l'autre. Il y aura une gamme de compositions pour lesquelles les polymères ne se mélangeront pas. Deux polymères ou plus peuvent être mélangés ensemble pour former une multitude de variétés de morphologie aléatoires ou structures (Utracki, 1990).En général, les mélanges binaires peuvent avoir des morphologies nodulaires, fibrillaires, lamellaires ou encore co-continues (Figure I.2).

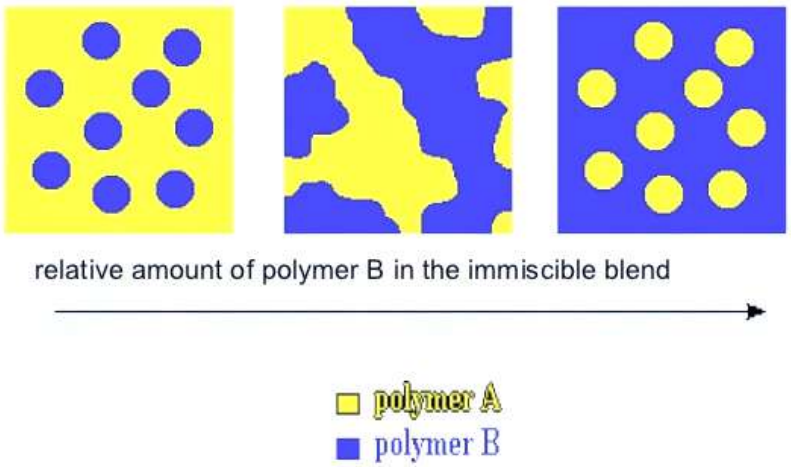


Figure I.2. Morphologie de mélange des polymères immiscibles

Un mélange de polymères peut présenter trois comportements différents en fonction de la compatibilité entre ses éléments constitutifs :

- Les polymères sont non-miscibles en toute proportion, et forment deux phases distinctes dans le mélange quelle que soit la température
- Les polymères sont partiellement miscibles ; selon les conditions de température et de composition, l'état thermodynamiquement stable correspond soit à une phase unique homogène, soit à deux phases distinctes ou chacune est enrichie en l'un des deux constituants les polymères sont totalement miscibles en toute proportion, et forment une phase unique dans le mélange.

Le nombre de paires de polymères compatibles est faible. Dans le cas d'une compatibilité, les propriétés des mélanges sont déterminées par la somme pondérée des propriétés des constituants. Dans le cas contraire, le comportement s'éloigne de la

linéarité et des effets de synergie ou d'antagonisme peuvent apparaître. Plusieurs critères concernant les propriétés macroscopiques d'un mélange permettent de déterminer à quelle catégorie celui-ci appartient. Ces critères, accessibles par des modèles mathématiques, ont été exposés par Schwach **(**Schwach, 2004).

I.2.5. Thermodynamique des mélanges de polymères

Bien que les mélanges de polymères impliquent majoritairement des systèmes complètement immiscibles, il est nécessaire de définir leurs limites. Le paramètre thermodynamique qui détermine si deux substances se mélangent uniformément ou non est nommé l'énergie libre de mélange d'après le second principe de la thermodynamique.

En théorie la miscibilité d'un système se traduit par les inégalités mathématiques suivantes :

$\Delta G_m = \Delta H_m - T\Delta S_m < 0$(I.1)

$\frac{\partial^2(\Delta G_m)}{\partial^2 \varphi} > 0$(I.2)

Où ΔG_m est la différence d'énergie libre,ΔH_m est la variation d'enthalpie de mélange,T est la température de mélangeet ΔS_mest la variation d'entropie de mélange.

La condition nécessaire, mais non suffisante, pour qu'un mélange soit miscible est que ΔG_msoit négative. A l'inverse, le mélange se sépare en deux phases dès lorsque ΔG_mest positive.

D'un point de vue fonctionnel, la deuxième équation implique que l'énergie atteigne un minimum et que la miscibilité est stable avec une courbure de ΔG_m positive. Si cette courbure est négative, le système forme un mélange complètement immiscible.

L'ensemble des études menées sur la miscibilité des mélanges de polymères va permettre de classer le système considéré dans l'une des catégories suivantes **:**

- Les mélanges de polymères sont **immiscibles,** quelque soient leurs proportions relatives et la température considérée.

- Les mélanges de polymères sont **partiellement miscibles**, selon les conditions (Température, composition), l'état thermodynamique stable correspond soit à l'existence d'une de deux phases distinctes, dont chacune est enrichie en l'un des deux constituants.

- Les mélanges de polymères sont **miscibles** en toutes proportions surtout le domaine de température où ils se stabilisent.

L'état de miscibilité dans les mélanges de polymères à l'état fondu a été étudié en se basant sur la température de transition vitreuse des deux polymères formant le mélange(Hammani, 2013).

Il est intéressant de noter qu'une des phases contiendra 30% de B et l'autre 70% de B. Il y a une raison à cela. Si on regarde une courbe de l'énergie libre en fonction de la composition (Figure I.3), nous verrons que ces deux compositions ont des énergies plus basses que toutes les autres compositions (Coleman et al, 1991).Ce sont donc les compositions les plus stables, et tout mélange entre 30 et 70% de polymère B va se séparer en deux phases.

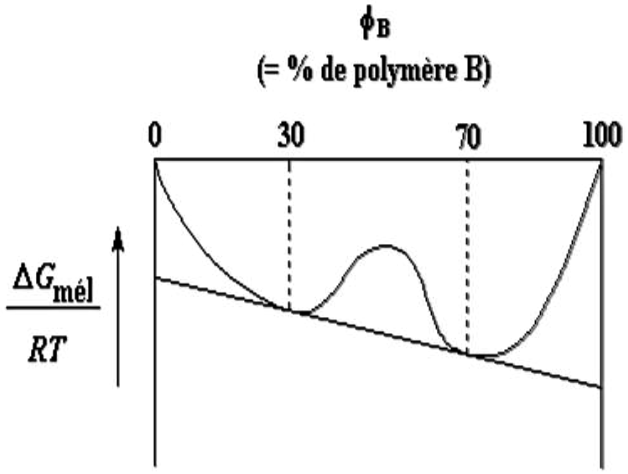


Figure I.3. Energie libre en fonction de la fraction volumique de la composition(Hammani, 2013)

I.2.6. Propriétés des mélanges de polymères

Les propriétés des mélanges de polymères du produit fini sont des combinaisons plus ou moins favorables des propriétés des polymères constitutifs. Ces mélanges sont obtenus par mélange à l'état fondu de deux polymères et souvent d'un troisième composant jouant le rôle de compatibilisant(Astruc, 2001).

Les propriétés des mélanges de polymères dépendent fortement de la miscibilité entre les constituants. Pour un mélange de polymère miscible, les propriétés du mélange résultant se sont situées entre ceux des composants du mélange. Dans ce cas, ces mélanges suivent un comportement d'additivité des propriétés (Fried, 1995).Dans

le cas contraire, les propriétés du mélange peuvent se comporter en déviation positive ou négative par rapport à la loi d'additivité (Figure I.4).

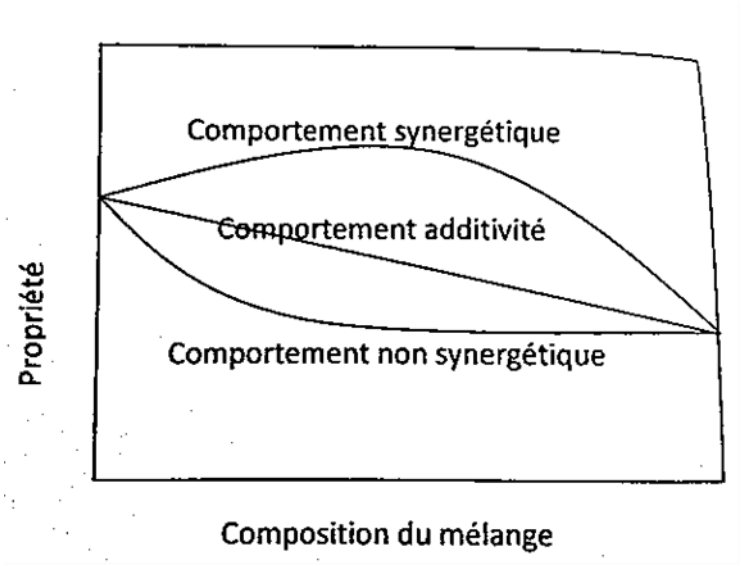


Figure I.4. Comportement des mélanges de polymères

Le matériau résultant d'un mélange de polymères possède des propriétés mécaniques dépendant de sa composition et de sa morphologie. De nombreux modèles ont été proposés pour rendre compte de l'évolution du module de Young (E) d'un mélange en fonction de sa composition **(**Willemse, 1999).

I.2.7. Importance, Avantages et Applications des mélanges de polymères

Le mélange des polymères donne des matériaux exhibant de bonnes propriétés mécaniques, électriques et thermiques. Il offre des bénéfices économiques. C'est une nécessité pour plusieurs polymères techniques, soit pour améliorer leur processabilité ou leur résistance au choc **(**Abacha and Fellahi, 2001).

Economiquement parlant, les objectifs du mélangeage sont :

- Elargissement de performance d'un polymère technique en le mélangeantavecun polymère moins cher,
- Développement de nouveaux matériaux ayant les propriétés désirées,
- Ajustage de la composition du mélange selon les spécifications du client,
- Recyclage des rebuts industriels.

Les avantages des mélanges ont été résumés par Utracki **(**1990) :

- Production de matériaux avec les propriétés désirées à faible coût,
- Extension des performances des résines d'ingénierie,

- Amélioration des propriétés spécifiques telles que la résistance au choc ou la résistance au solvant,
- Offre aux industriels et aux pouvoirs publics une voie facile pour le mélangeage des déchets plastiques,

Le mélangeage est aussi bénéfique pour les industriels pendant la préparation des polymères, il permet ainsi :

- Amélioration de la procéssabilité et la production d'un matériau uniforme,
- Préparation rapide des formulations,
- Flexibilité des installations de mise en œuvre et large production,
- Réduction des grades de différents polymères,
- Recyclage inhérent.

Les polymères procurent souvent des avantages à de nombreuses applications notamment (Hammani, 2013) :

- ✓ Réduction de poids, dont résultent des économies en matière de transport et de carburant.
- ✓ Adaptation les propriétés d'isolation électrique aux câblages, aux interrupteurs, aux prises de courant, aux outils électriques et à l'électronique.
- ✓ Adaptation de la transparence optique à l'emballage, à l'éclairage et aux applications en rapport avec des lentilles.
- ✓ Résistance à la corrosion qui est importante dans les domaines de la plomberie, de l'irrigation, des vêtements imperméables et des articles de sport.
- ✓ Résistance aux produits chimiques, aux champignons et aux moisissures.
- ✓ Transformation aisée permet l'obtention de formes complexes.Des économies réalisées par rapport à des solutions alternatives.

I.3. Polyélectrolytes

I.3.1. Introduction

Les polysaccharides constituent une famille de biopolymères dont la diversité de structures conduit à un large spectre de propriétés physico-chimiques; ils sont employés très souvent dans divers domaines pour des applications potentielles. L'utilité de ces polymères glucidiques hydrosolubles dans l'industrie pharmaceutique repose sans aucun doute sur la large gamme de leurs propriétés fonctionnelles.

Dans l'industrie pharmaceutique, le choix se porte le plus souvent sur les biopolymères et ce parce qu'ils présentent les avantages d'être économiques, disponibles, non-toxiques et souvent même biocompatibles et bio- résorbables (Satturwar et al., 2003 ; Kulkarni et al.,2012).

Les polysaccharidesconstituent une famille très importante de molécules polymériques appelés aussi glycanes, polyosides, polyholosides ou sucres complexes. Ils font partie de la famille des glucides « sucres ». Ce sont des sucres complexes, formés d'un grand nombre de molécules simples, soit de même nature chimique (homopolysaccharide), ou de plusieurs types de sucres simples liés ensemble (hétéropolysaccharides).

I.3.2. Classification des polysaccharides

La très grande variété des systèmes polymères a amené les scientifiques et les industriels à les classer dans différentes catégories en fonction de leurs structures, leurs natures, ou encore leurs applications (Figure I.5), leur charge, leur structure ou encore leur origine (Rohit et al., 2014).

Selon leur charge on compte:

- ✓ les polysaccharides anioniques : gomme arabique et pectine.
- ✓ les polysaccharides cationiques : chitosane.
- ✓ les polysaccharides non-ioniques : cellulose.

Selon leur structure :

- ✓ linéaire : amylase, pectine…
- ✓ ramifiées à courte chaine (gomme guar),

Selon leur origine :

- ✓ marine (extraits d'algues): alginates, agar, carragheenans.
- ✓ animale: chitine et chitosane.
- ✓ végétale: amidon et cellulose.
- ✓ microbienne (bactéries ou champignons): glycane, pullulane, dextrane, xanthane.

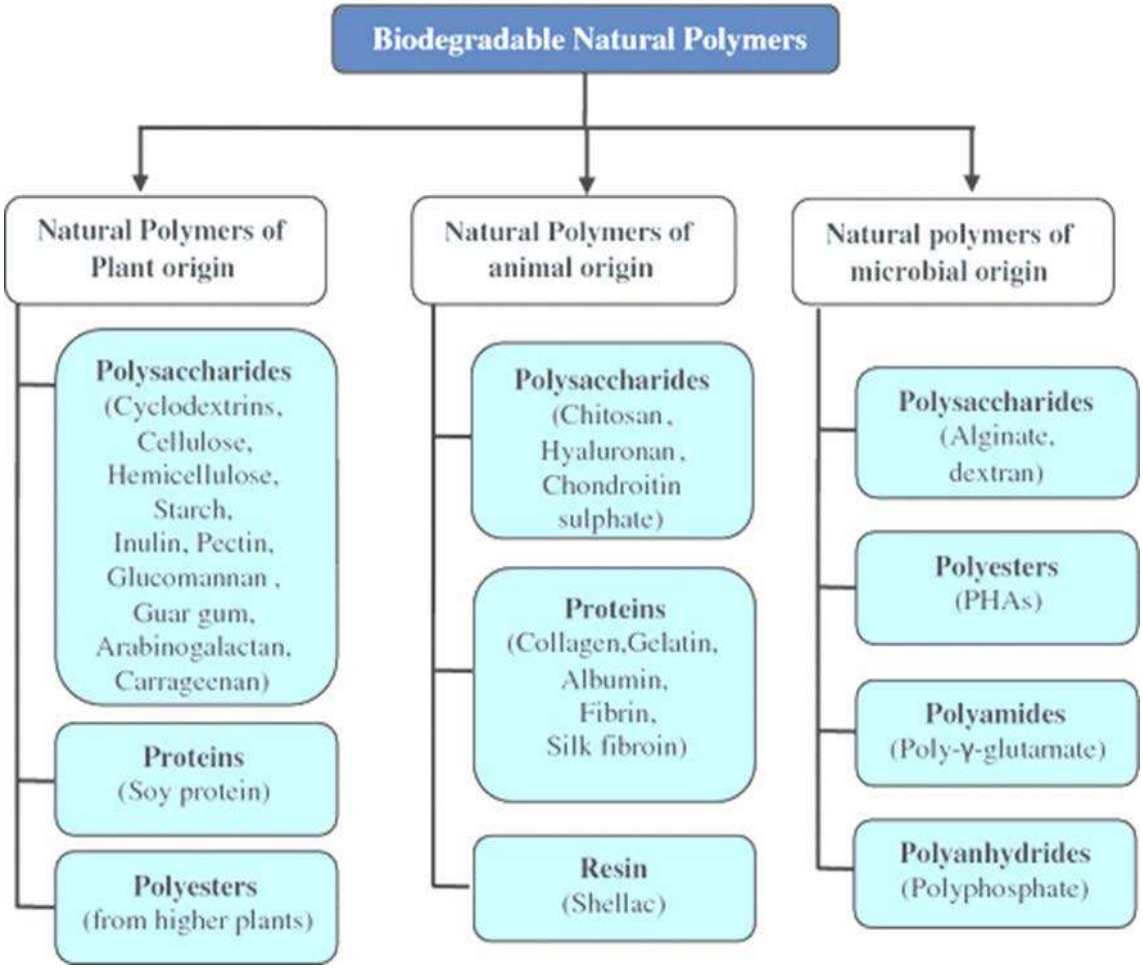


Figure I.5. Classes des polysaccharidesselon leur origine

(Doppalapudi et al., 2014)

I.3.3.Polysaccharides microbiens

En comparaison avec de nombreux polymères synthétiques, les polysaccharides microbiens présentent certaines particularités qui doivent être prises en compte lors de la recherche de nouvelles applications.

Les polysaccharides microbiens (on les désigne usuellement par le nom d'exopolysaccharides), sont des polysaccharides produits par des microorganismes. Comme ils sont majoritairement excrétés, ils sont souvent classés en 4 catégories (Kennedy and Bradshaw, 1984 ; Sutherland, 1993) :

1. Dextrane et lévane produits par plusieurs espèces de bactéries,
2. Homopolysaccharides autres que le dextrane et le lévane,
3. Hétéropolysaccharides constitués d'unités répétées,
4. Hétéropolysaccharides de structure irrégulière.

Les polysaccharides préparés par voie microbienne présentent de nombreuxavantages (Sutherland, 1983) :

- ✓ disponibilité des matières premières,
- ✓ contrôle aisé du procédé,
- ✓ flexibilité du choix des sites de production,
- ✓ reproductibilité des propriétés et de la pureté,
- ✓ insensibilité aux conditions climatiques et aux pollutions.

L'inconvénient majeur des polysaccharides microbiens concernent leur développement à l'échelle industrielle qui repose sur la grande viscosité du milieu, ce qui rend délicates l'aérationet l'agitation rendant ainsi le procédé plus coûteux et difficile à extrapoler de l'échelle laboratoire vers la production industrielle.

I.3.4. Propriétés des polysaccharides

Les principales caractéristiques des polysaccharides sont leur capacité à modifier les propriétés ou environnements aqueux, c'est-à-dire leur capacité à épaissir, chélater, émulsionner, stabiliser, encapsuler, floculer, gonfler et suspendre ou à former des gels, des films et des membranes. Des caractéristiques particulières telles que la biocompatibilité, la biodégradabilité, la bioadhésivité et la non-toxicité, associée à une large disponibilité et des coûts généralement faibles, expliquent leur exploitation croissante dans la formulation de produits pour applications alimentaires, biomédicales et cosmétiques, leurs dérivés sont classifiés comme des produits chimiques de spécialité (Lapasin, 1995).

De par leur structure chimique, les polysaccharidesprésentent des propriétés particulières et intéressantes pour des applications spécifiques en industrie, les plus importantes sont :

a/ Biodégradabilité

Les polysaccharidessynthétisés par voie enzymatique se dégradent rapidement dans un milieu biologique. La biodégradabilité de la plupart des polysaccharidesest due à la présence de liaisons facilement clivables.Grâce aux enzymes qu'ils excrètent, les microorganismes peuvent utiliser les polymères et leurs produits de dégradation comme source d'énergie. La propriété de biodégradabilité des polysaccharidesest particulièrement intéressante pour des applications bien spécifiques.

b/ Perméabilité à la vapeur d'eau

La plupart des polysaccharidescomme l'amidon, la cellulose et les protéines sont hydrophiles, ce qui leur confère des propriétés de perméabilité à la vapeur d'eau.

c/ Biocompatibilité et biorésorbabilité

Les polysaccharidessont dégradés naturellement dans l'organisme humain par hydrolyse et libèrent des molécules assimilables et non toxiques. En pharmaceutique, la biorésorbabilité des polymères joue un rôle important pour la libération contrôlée de principes actifs (PA).

I.4.Polymères Polyélectrolytes

Les polyélectrolytes sont des polymères caractérisés par des fonctions ionisées et/ou ionisables qui peuvent se dissocier pour former des polyions. Ils sont hydrosolubles pour la plupart. Les charges électrostatiques se trouvant le long des chaînes macromoléculaires sont accompagnées d'un cortège de contre-ions de signes opposés (Figure I.6). Ces charges sur les polymères sont à l'origine d'interactions à courte portée de type van der Waals et des interactions répulsives de plus longues portées de nature électrostatique, ce qui leurs confère des propriétés physico-chimiques spécifiques et notamment une grande rigidité.

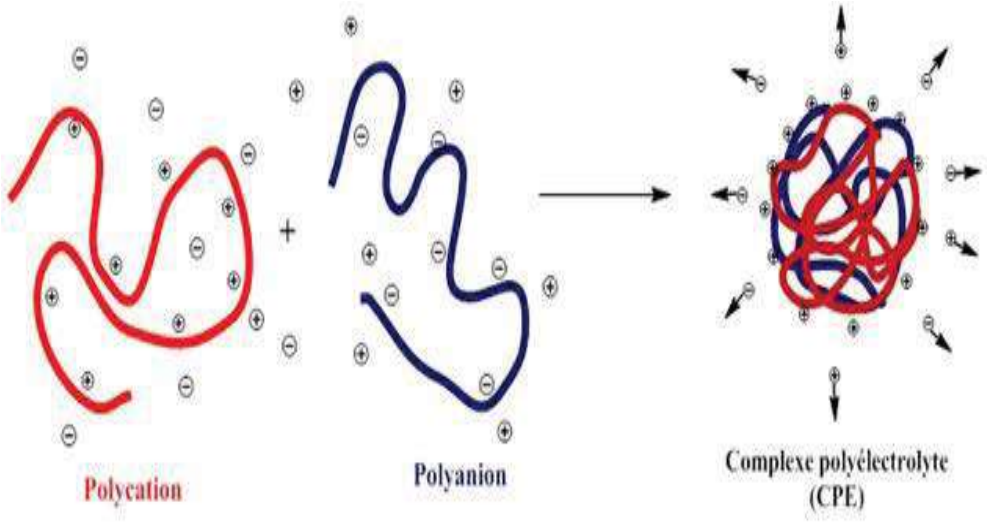


Figure I.6. Représentation de l'association de deux polyélectrolytes de charges opposées.

I.4.1. Classification des polyéléctrolytes

Les polyélectrolytes sont très nombreux et variés. Ils peuvent être cationiques (polycations), anioniques (polyanions) ou les deux, on parle de polyampholytes ou polymères zwitterioniques (Combellas et al., 2000).

Il existe des polyélectrolytes synthétiques ou artificiels qui sont obtenus principalement par polycondensation ou par polymérisation en chaîne(Niang, 2014). On peut citer le polyacrylate, le poly(styrène)sulfonate, le poly(diallyldiméthylammonium), et le poly(vinylbenzyltriméthylammonium).

a/ Polyélectrolytesanioniques

Les polysaccharides naturellement ioniques sont majoritairement anioniques. On peut citer l'acide hyaluronique ou plus précisément le hyaluronate de sodium qui est un polysaccharide linéaire, la gomme arabique qui est un polysaccharide acide fortement ramifié et qui existe à l'état natif sous forme de sel (calcium, magnésium, potassium). On peut citer également d'autres polysaccharides naturellement anioniques comme la gomme xanthane (Dhami et al., 1995), la gomme d'agar agar (Phan et al., 2005), les pectines (Mesbahi et al., 2005), l'héparine (Su et al., 2003)et la gomme gellane.

Des polysaccharides neutres sont également modifiés pour obtenir des polyélectrolytes anioniques. On peut citer le pullulane qui est un exopolysaccharide neutre hydrosoluble produit par la levure *Aureobasidium Pullulans* à partir de sources d'amidon. Sa chaîne flexible est composée d'unités maltotriose reliées par des liaisons α(1-6) (Leathers, 2003). Sa modification chimique par carboxyméthylation va apporter des charges négatives via des fonctions carboxylate pour donner le carboxyméthylpullane qui est un polyanion.

b/ Polyélectrolytescationiques

La plupart des polysaccharides cationiques sont des biopolymères ayant subi des modifications chimiques leur apportant des groupements positivement chargés. On peut citer le chitosane qui est un polysaccharide issu de la chitine, par désacétylation en présence d'une solution concentrée de soude (Desbrieres, 2002). Il est souvent utilisé dans les domaines agro-alimentaire et cosmétique par exemple, pour ses propriétés antimicrobiennes et anti-oxydantes (Majeti et al., 2000; Wang et al., 2005). On peut également citer les polysaccharides cationiques obtenus par quaternisation

comme le Polyquaternium-10, Polyquaternium-4 (Rodriguez et al., 2003; Pal et al., 2005), utilisés comme bactéricides dans l'industrie du papier. Les polysaccharides potentiellement cationiques comme le DEAE-Dextrane (Huguet et al., 1996; Eshita et al., 2012), DEAE-Pullulane (Souguir et al., 2007; 2010) peuvent être utilisés dans le domaine biomédical (Mack et al., 1998).

I.4.2. Complexes polyélectrolytes à base de polysaccharides

D'une manière générale, les polyélectrolytes sont des polymères portant des groupes ionisés, qui peuvent, dans un solvant polaire, se dissocier en chaînes polymères chargées (macro-ions et contre-ions) de petite taille(Vervoort and Budtova, 2003).

Contrairement aux polymères neutres, la compréhension du comportement des polyélectrolytes en solution est encore loin d'être totale. La principale difficulté dans ces systèmes vient de la présence de forces de Coulomb, à longue portée. Il est également important de noter que l'influence des interactions à courte portée (volume exclu, condensation des contre-ions) induit des couplages extrêmement complexes au sein de ces systèmes (Vervoort and Budtova, 2003).

Les contre-ions peuvent exister dans deux différents points : certains sont localisés sur le polymère par des liaisons ioniques (contre-ions condensés) et d'autres ne sont pas fixés par le polymère (contre-ions mobile). Mais ces ions restent autour du polymère dans une zone d'influence du macro-ion (Vervoort and Budtova, 2003)

Ces interactions électrostatiques conduisent à des comportements en solution très différents de ceux des polymères neutres. On peut citer par exemple :

- le passage du régime dilué au semi-dilué se fait à des concentrations en polymère très inférieures à celles de solutions de chaînes neutres.
- la pression osmotique des polyélectrolytes en solution est très supérieure à celle des polymères neutres aux mêmes concentrations.
- la viscosité des solutions de polyélectrolytes dans le régime dilué est proportionnelle à la racine carrée de la concentration, tandis qu'elle est directement proportionnelle à la concentration pour des chaînes neutres(Lefnaoui, 2014).

Cette technologie a suscité, et continue encore, un grand intérêt dans la communauté scientifique et plusieurs travaux ont été publiés sur l'association du chitosane avec le sulfate de dextrane(Kikuchi and Fukuda, 1974; Delair, 2011), l'héparine(Kikuchi, 1974; Boddohi et al., 2009)ou le xanthane.

I.4.3. Mécanismes d'assemblage des complexes polyélectrolytes

La formation de complexes polyélectrolytes (PEC) résulte d'interactions électrostatiques attractives entre un polyanion et un polycation en solution aqueuse.A de très faibles concentrations en sel, la réaction est essentiellement contrôlée par le gain entropique lié à la libération des contre-ions initialement associés aux macromolécules.D'autres interactions secondaires telles que les liaisons hydrogènes, les interactions hydrophobes et de van der Waals complètent la formation des PEC et participent au maintien de la stabilité du système.

Les PEC sont issus de l'auto-association de polyélectrolytes de charges opposées principalement gouvernée par des interactions électrostatiques. D'autres forces motrices hydrophobes et les liaisons hydrogènes peuvent contribuer à ce processus. Les liaisons hydrogènes ne sont pas majoritaires du fait de la prépondérance des forces électrostatiques mais cependant on peut penser que de telles liaisons sont présentes lorsque le polyélectrolyte possède un squelette polysaccharide par exemple. Les forces attractives coulombiennes étant les forces d'interactions principales (Costalat, 2014).

I.5. Modification des polysaccharides

Les biopolymères sous leur forme native offrent de multiples possibilités d'utilisation, mais présentent quand même l'inconvénient de ne pas pouvoir satisfaire tous les besoins du formulateur dans tous les domaines, ce qui conduit souvent les chimistes à une alternative très intéressante pour pallier à cet inconvénient et qui est la modification ou la fonctionnalisation de ces biopolymères.

Afin de surmonter ces limitations, il est nécessaire de conduire une modification chimique appropriée. On obtient alors une nouvelle famille de polymères afin d'améliorer sa solubilité et développer de nouvelles fonctions qui permettraient une plus large gamme d'applications (Rana et al., 2011).

La nécessité de nouveaux progrès dans la chimie des polysaccharides est soulignée comme condition préalable pour trouver et réaliser de nouvelles applications (Ezzeroug, 2019).La fonctionnalisation permetnon-seulement de doter ces polymères de nouvelles propriétés et d'élargir leurs domaines d'utilisations mais aussi de limiter le recours à certains produits synthétiques nocifs pour le consommateur et l'environnement.

I.5.1. Techniques de modification des biopolymères

Les biopolymères modifiés sont des produits obtenus au moyen d'un ou de plusieurs traitements, physiques et/ou chimiques, issus des traitements de réticulation (création de nouveaux ponts entre les chaînes par des réactions d'estérification ou d'éthérification) ou de greffage (substitution des hydrogènes, des groupes hydroxyles par un radical chimique).Ces différentes techniques permettent d'obtenir des polysaccharides modifiés en changeant la structure de base des molécules natives (Ezzeroug, 2019).

Il existe plusieurs stratégies permettant la modification des bioplymères en fonction des objectifs à atteindre et des fonctions présentes dans la molécule du polymère. Dans le cas des polysaccharides, on s'intéresse le plus souvent sur les fonctions présentés dans la structure du polysaccharide, étant donné que c'est une chaine glucidique. D'où le fait de recourir très couramment à des réactions de type estérification, éthérification et, désacétylation.

a/ Modification chimique

Les modifications chimiques sont développées pour corriger les défauts des biopolymères natifs, c'est-à-dire pour les adapter aux besoins des industriels via les exigences des consommateurs(Buléon et al., 1990). Deux principaux types de réactions peuvent être distingués. Il s'agit des réactions qui modifient :

- la masse moléculaire du polymère : réactions de dégradation et réactions de réticulation,
- les propriétés (sans modification majeure de leur masse moléculaire) : réactions de stabilisation et réactions de fonctionnalisation.

b/ Modification par réticulation

Elle est réalisée par l'ajout d'agents de réticulation. Au cours de la réaction de réticulation, les agents de réticulation forment des ponts inter et extra-moléculaire.

c/ Modification par substitution des fonctions hydroxyles

Les substitutions sont réalisées au niveau des groupements hydroxyles libres par l'intermédiaire de liaisons.

d/ Modification physique

Les traitements physiques appliqués aux biopolymères natifs conduisent à des modifications importantes de structure pouvant améliorer leur comportement rhéologique et même leur conférer des propriétés comparables à celles des biopolymères modifiés chimiquement. Entre autres méthodes physiques, on peut citerles traitements chaleur - humidité, la dextrinisation, et les traitements de précuison.

I.6. Biopolymères étudiés

Parmi les polymères utilisés pour la mise au point de nouvelles formes pharmaceutiques, les polysaccharides d'origine naturelle possèdent des propriétés intéressantes et originales valorisables dans le domaine des biomatériaux. Les polysaccharides qui ont été sélectionnés pour cette étude sont la gomme xanthane et le chitosane. Ces biopolymères sont utilisé pour l'élaboration et la mise au point de matrices hydrophiles pour libération prolongée de médicaments.

I.6.1. Chitosane

Le chitosane est peu présent dans la biomasse, on le retrouve à l'état naturel dans la paroi cellulaire de certains champignons, de bactéries, levures et algues (Dupasquier, 2011).Chez les crabes et les crevettes, la chitine joue le rôle de composants structuraux qui renforcent et protègent les organismes. Idéalement, la chitine est un polysaccharide linéaire constitué d'unités répétitives β- (1-4) -2-acétamido-2-désoxy-d-glucopyranose où l'amine les groupes sont entièrement acétylés (Sangamesh et al., 2014).

La chitine est le polysaccharide naturel le plus abondant après la cellulose puisqu'elle est présente dans l'exosquelette de nombreux invertébrés (crustacés, mollusques, insectes) et dans la membrane cellulaire des algues vertes, des champignons et des levures (Montembault et al., 2005; Alves and Mano, 2008;Senel and McClure, 2004; Francesko and Tzanov, 2010).

Elle est composée de monomères de N-acétyl-D-glucosamine liés entre eux par une liaison de type β (1 – 4) (Ribeiro et al., 2009). Sa désacétylation partielle, par réaction chimique ou enzymatique, produit du chitosane, un polysaccharide dont la composition est caractérisée par la répétition aléatoire d'unités D-glucosamine et N-acétyl-D-glucosamine (Figure I.7). De manière un peu empirique, on considère qu'un

degré d'acétylation (DA) de 50 % marque la frontière entre chitine (DA > 50%) et chitosane (DA < 50 %). Ce DA n'est pas seulement descriptif car il détermine les propriétés physicochimiques du polymère et influence sa vitesse de dégradation.

Les chitosanes doivent donc toujours être définis en fonction de leur taille (entre 50 et 2000 kDa) et de leur DA. Ils possèdent des caractéristiques structurales similaires à celles de glycosaminoglycanes (Chandy and Sharma, 1990).Alors que la chitine est insoluble dans les solvants aqueux, le chitosane peut être solubilisé en conditions acides (pH < 6) (Alves and Mano, 2008; Khor and Lim, 2003; (Shi et al, 2006).

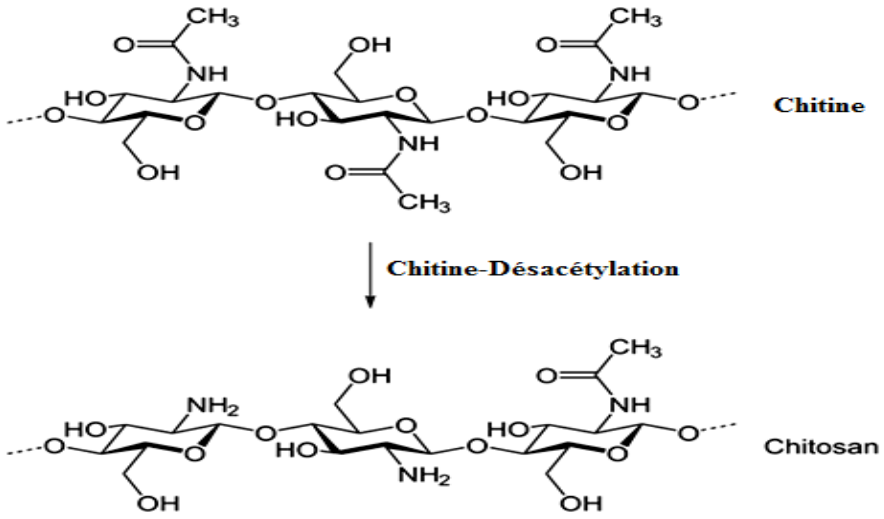


Figure I.7. Structure chimique de la chitine et du chitosane(C-M Ignat, 2012)

De nombreuses études concernant le chitosane ont démontré ses activités anticholestérolémiantes, bactériostatiques, fongistatiques et hémostatiques (Boateng et al., 2008; Montembault et al., 2005; Kim et al., 2008; Hong et al., 2008; VandeVord et al., 2002; Ong et al., 2008; Barbosa et al., 2010). Sa biocompatibilité et son affinité pour de nombreuses protéines supportent son intérêt en ingénierie tissulaire. Sa dégradation in-vivolibère des monomères glucidiques qui peuvent être utilisés par l'organisme pour la formation de glycoprotéines et de glycosaminoglycanes (Senel and McClure, 2004).

Grace aux ces multiples propriétés, on explique pourquoi le chitosane a été évalué, sous différentes formes (billes, films, éponges, tubes, hydrogels, fibres, membranes et comprimés), dans le cadre de diverses applications biomédicales et pharmaceutiques (Alves and Mano, 2008; Senel and McClure, 2004; Kim et al., 2008; Mangiapia et al., 2007; Bhatnagar and Sillanpää, 2009; Jayakumar et al., 2011). A titre d'exemple, il a

ainsi été suggéré qu'il puisse favoriser la cicatrisation, notamment lorsqu'il est associé à du collagène (Khor and Lim, 2003; Shi et al., 2006; Ueno et al., 1999). La commercialisation du chitosane dans le domaine médical reste toutefois limitée à ses formes non modifiées et principalement pour des applications liées à ses propriétés hémostatiques (Devlin et al., 2009; Brown et al., 2009) et bactériostatiques (Francesko and Tzanov, 2010).On retrouve ainsi ces dispositifs médicaux sous forme de granule (CELOX®), de film, d'éponge (Hemcon®), de bande (TraumaStat®) et de matériau non-tissé (chitopack C®) (Jayakumar et al., 2011).

I.6.2. Gomme xanthane

La gomme xanthane (XG) fait partie d'une large famille de polysaccharides d'origine microbienne. C'est un polysaccharide anionique exocellulaire sécrété par la bactérie Xanthomonas campestris(Sutherland, 1990) ; elle est composée d'unités oligosaccharidiques répétitives.

La structure primaire de la gomme xanthaneest constituée d'un enchaînement d'unités pentasaccharidiques. Chaque unité contient du D-glucose, du D-mannose et du D-glucuronate au rapport molaire de 2:2:1, et des quantités variables d'acétate et de pyruvate qui dépendent de la souche et des conditions de culture. La structure de base de la macromolécule correspond à celle de la cellulose (liaison (β 1 ~4) entre les monomères de D-glucose) avec une chaîne latérale trisaccharidique tous les deux résidus de glucose (Figure I.9). Cette chaîne est constituée de 2 résidus D-mannose et d'un résidu D-glucuronate(Fitzpatrick et al., 2013). Le groupement acétyle est fixé sur le C6 du mannose voisin de la chaîne cellulosique et le groupement pyruvyle est lié sous la forme acétal avec les C4 et C6 du mannose terminal **(**McNeely and Kang, 1973; Lawson and Sutherland, 1978; Garcia-Ochoa, 2000; Sutherland,1981).Le xanthane possède un caractère anionique du fait de la présence d'acide glucuronique et de l'acide pyruvique**,**dont la charge est négative jusqu'à pH 1 (Holzwarth, 1976; Rebiha, 2014).Trois fonctions apparaissent sur les cycles de la chaîne latérale du motif comme le montre la Figure I.8:

- Groupement acétate sur le cycle le plus proche du squelette principal,
- Acide glucuronique sur le cycle intermédiaire,
- Acide pyruvique sur le cycle terminal.

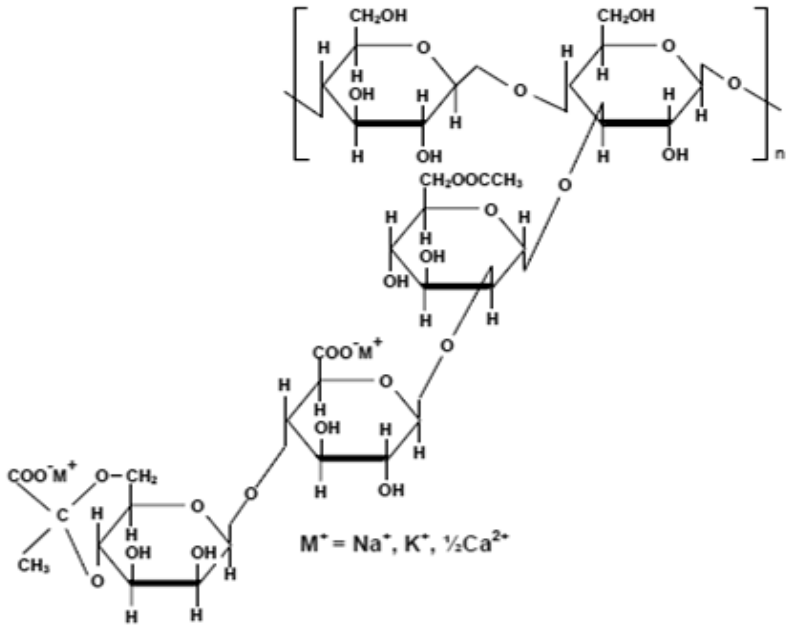


Figure I.8. Structure de la gomme xanthane(Rahdar et al., 2016)

Selon Moorhouse et al. (1977), la conformation du xanthane cristallin est en hélice quintuple, que le pas est de 4.7 nm et que les macromolécules de la XG adoptent la même conformation en solution aqueuse : hélicoïdale ordonnée. Cette structure peut subir une transition ordre-désordre, provoquée par une élévation de la température au-delà de la température de transition (Tm ~ 55 °C pour 1 % m/m de XG) ou par de faibles forces ioniques (< 10^{-3} M NaCl) (Morris, 1990; Sutherland, 1990) et conduira à la formation d'une chaîne flexible et désordonnée entraînant une diminution de la masse molaire et de la viscosité des solutions (Dentini et al., 1984; Paoletti et al., 1983; Lecourtier et al., 1986; Rochefort and Middleman., 1987).

Le poids moléculaire de la XGvarie entre 1 et 5x 10^6 g/mol ; il varie en fonction des techniques d'analyse et des conditions de culture (Kang et Pettit., 1993).

D'une condition de culture à une autre, le poids moléculaire est différent et le nombre d'unités pentasaccharidiques peut varier entre 2000 et 4500. Un contrôle très strict des conditions de fermentation tels que l'aération, l'agitation, la quantité d'oxygène absorbée, le pH, ou encore la température, permet de garantir une bonne reproductibilité (Simon, 2001). Une limitation en oxygène ou une augmentation de température peuvent entraîner une diminution linéaire du poids moléculaire (Herbst et al., 1988; Flores et al., 1994).A titre d'exemple, des molécules de xanthane produites à 25°C présentent un poids moléculaire moyen supérieur à celui de molécules

produites à plus hautes températures (Casas et al., 2000). Mais dans tous les cas, la composition de l'unité pentasaccharidique en D-glucose, en D-mannose et en D-glucuronate reste inchangée pour une souche donnée.

Les propriétés physicochimiques du xanthane en font un produit très utilisé. En plus de sa principale caractéristique de modifier les propriétés rhéologiques des solutions aqueuses (Sutherland and Ellwood, 1979),la gomme xanthane se caractérise par :

- Une bonne dissolution dans l'eau chaude et l'eau froide,son comportement est relié à la nature du polyélectrolyte de la molécule de xanthane. La gomme xanthane est compatible avec les autres épaississants et gélifiants industriels comme les amidons, la pectine, la gélatine, l'alginate, et les dérivés de cellulose (Simon,2001)
- Une viscosité élevée à faible cisaillement, même à faible concentration
- Une viscosité constante et indépendante du pH (pour des pH compris entre 1 et 1l) et à une température allant jusqu'à 120°C(Ross-Murphy et al., 1983)
- Une pseudoplasticité et thixotropie
- Une récupération instantanée de la viscosité après l'application d'un cisaillement
- Une compatibilité avec un grand nombre de substances
- Une synergie avec des polysaccharides végétaux (galactomannanes de guar)
- Une bonne qualité de reproductibilité (Sangamesh and Kumbar,2014), contrairement à certains polysaccharides végétaux (guar et caroube).

Les qualités exceptionnelles de la XGrendent son utilité irremplaçable dans divers domaines d'applications ou les industries chimiques, pétrochimiques, alimentaires et pharmaceutiques sont les principaux utilisateurs (Yalpani and Sandford, 1987).

Le XG a en particulier remplacé des gommes d'arbres de récolte compliquée et de quantités limitées dans de nombreuses utilisations (Linton, 1991).

Dans le domaine alimentaire, le xanthane est employé comme additif pour les nourritures et des boissons ; il est utilisé comme agent d'épaississement dans l'agroalimentaire sous la dénomination E415. En effet, environ 60% du xanthane produit est de qualité alimentaire (Sutherland, 1993) et le marché continue de progresser.

En cosmétique, le xanthane est utilisé comme ingrédient de base dans la formulation des gels douches, des crèmes et des pâtes dentifrices garantissant l'obtention de produits avec une texture satisfaisante.

L'importance de l''utilisation du xanthane dans le domaine pharmaceutique n'a pas de limite. Il est employé intensivement comme excipient pour des formulations telles que les comprimés et les suspensions. Il estlargement utilisé dans les industries pharmaceutiques comme excipient dans les formulations orales et topicales (Raymond et al., 2006). Il est également employé comme agent stabilisant de certaines formulations thérapeutiques (Chollet et al., 1999). Récemment, Kumar et al. (2018)ont utilisé la gomme xanthane dans l'application d'ingénierie tissulaire. Les propriétés pseudo-plastiques de cette gomme permettent aux pommades de conserver leur forme et de se propager facilement. Il s'agit d'un véhicule de suspension approprié pour délivrer des antispasmodiques localement le long de la longueur de l'œsophage.

I.7. Excipients pharmaceutiques à base de polysaccharides et de leurs mélanges

Les polymères ont été employés comme excipients dans les formes conventionnelles à libération prolongée par la voie orale, jouant un rôle dans le processus de fabrication ou pour protéger la drogue contre la dégradation pendant le stockage (Richard and Abdul., 2000), et les caractéristiques essentielles des polymères utilisés dans les systèmes à libération prolongée pour la voie orale ont été décrites.

Il y a 40 ansdéjà, ces polymères jouaient un rôle de plus en plus important dans la fabrication de divers systèmes de libération prolongée. Le rôle joué par le polymère varie en fonction du mécanisme de libération et de la forme médicamenteuse.

Les formulations de médicaments sont souvent des systèmes complexes, contenant de nombreux composants en addition aux substances pharmacologiquement actives (Langer, 1990).La mise au point de la formulation pharmaceutique impose le choix des excipients. Ce sont des substances pharmaco-dynamiquement inactives qui sont ajoutés à une formulation pour fournir certaines propriétés fonctionnelles au principe actif et à la forme galénique (Malgorzata, 2008).

Chaque excipient est défini d'une part, par des caractères physicochimiques (solubilité, pH, viscosité) et d'autre part, par des caractères technologiques (dureté, friabilité des comprimés).

Les excipients sont des substances associées étroitement aux principes actifs des médicaments. Dans la préparation pharmaceutique, leur rôle est de :

- donner lieu à une forme pharmaceutique, faciliter l'administration et pouvoir stabiliser le PA (conservation),
- pouvoir solubiliser le principe actif,
- permettre une solubilisation correcte et ciblée (par exemple dans un verre, dans l'estomac ou plus avant dans le tube digestif),
- donner au principe actif une sapidité nécessaire en masquant le goût, et le protéger contre l'acide gastrique,
- modifier la biodisponibilité et, la demi-vie,
- garantir la préservation antimicrobienne,
- permettre d'accélérer ou de ralentir la résorption du médicament,
- améliorer l'efficacité du principe actif : le cas d'une forme a libération prolongée(Jonnathan, 2008).

Les excipients font, par définition, partie intégrante du médicament et peuvent influencer très largement son mode d'action(Langer, 1990). Ils contiennent souvent des groupes fonctionnels réactifs qui peuvent donner naissance à des transformations physiques et chimiques. Le plus souvent, les interactions ont lieu entre un excipient et un principe actif qu'entre un excipient et un autre excipient et ces interactions peuvent être de deux types, physique ou chimique.

I.8. Systèmes matriciels à libération prolongée

I.8.1. Généralités sur les systèmes matriciels

La recherche sur les systèmes à libération prolongée a commencé sous forme de curiosité vers la fin des années 60 pour devenir, de nos jours, un domaine majeur et une véritable industrie. Pendant les trois dernières décennies, la recherche dans le domaine de la libération prolongée de médicaments s'est beaucoup concentrée sur la maitrise de la vitesse de libération d'un agent thérapeutique pour maintenir des concentrations sériques efficaces d'un point de vue pharmacologique et ce pour une période de temps prolongée.

Le développement d'une formulation à libération prolongée permet ainsi de diminuer les effets secondaires liés à un relargage massif du principe actif et de réduire le nombre de prises en prolongeant l'action analgésique. Cela permet

également de pallier le problème des principes actifs à faible temps de demi-vie. Afin de contrôler le relargage au cours du temps du principe actif, celui-ci est formulé de façon à être contenu dans un "Drug carrier", encapsulé, enrobé ou retenu dans une matrice d'où il sera progressivement libéré (Mouna, 2011).

Le terme matrice a été utilisé la première fois par Wiegand and Taylor (1959), pour désigner un système décrit par Campbel et Theivagt (1958). C'est Higuchi (1963) qui a mis l'accent sur cette forme en 1963 en faisant référence à une revue antérieure de Lazarus and Cooper (1961).

En première approche, une matrice peut être définie comme étant une dispersion uniforme d'un principe actif dans un excipient (Figure I.9). On l'oppose en général au système réservoir (à membrane). Cette définition reste simple et incomplète. C'est pour cette raison que d'autres informations complémentaires sont utiles pour mieux cerner la définition et la classification des matrices (Buri, 1987). Notamment la nature chimique du support qui forme le réseau de la matrice et qui peut être polymérique, lipidique ou minéral.

Les matrices peuvent être destinées à toutes les voies principales d'administration. Mais c'est pour la voie orale qu'elles sont les plus utilisées. Le mode de libération du principe actif à partir de la matrice dépend de sa nature. Il peut intervenir par diffusion, par érosion ou par gonflement. Il arrive aussi que deux mécanismes interviennent simultanément.

Les matrices sont caractérisées par la présence d'une dose unique du principe actif, l'effet initial étant obtenu par dissolution rapide du principe actif en surface. Sa libération se fait ensuite par épuisement progressif de la matrice.

La classification des matrices peut se baser sur différents critères tels que leur structure, leur comportement dans les milieux ou liquides digestifs, le mécanisme de libération du principe actif, la cinétique de libération du principe actif ou encore la nature chimique et les propriétés des matériaux utilisés.

La classification la plus simple est celle donnée en fonction de la structure de la matrice (Buri, 1981). On peut distinguer deux types :

- Matrices homogènes formées d'une phase continue non poreuse dans laquelle le principe actif diffuse,
- Matrices hétérogènes dont les particules du polymère sont entourées d'un réseau de canalicules. La libération a lieu par dissolution du principe actif dans le liquide baignant les pores.

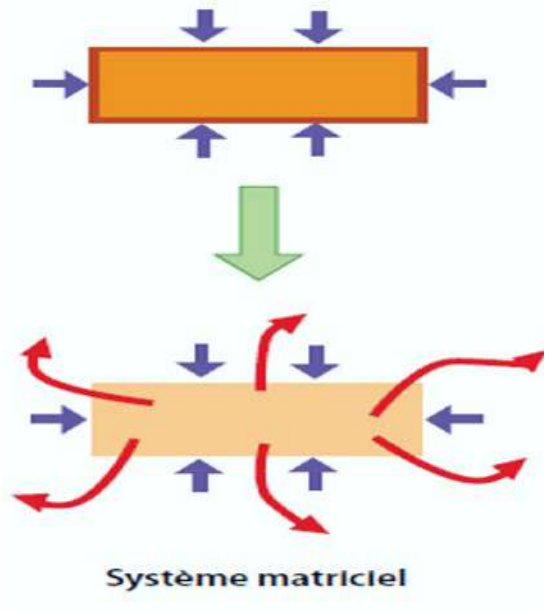


Figure I.9. Principe des systèmes matriciel (Flèches bleues: pénétration des liquides digestifs ; flèches rouges : diffusion du principe actif) (Viana et al, 2017)

Selon Brossard (1976), les matrices à libération prolongée sont des formes qui permettent une diffusion lente et continue des principes actifs tout au long du tube digestif, ils les ont classés en cinq catégories : minérales, hydrophobes, hydrophiles, plastiques inertes et, plastiques à base d'agents d'enrobage.

La classification qui a été le plus souvent citée par plusieurs auteurs, est celle qui est basée sur la nature de l'agent matriciel. Donc sont classées en trois catégories : inertes, hydrophiles et, lipidiques.

Par ailleurs, Buri (1987) a proposé une classification basée sur la nature chimique et les propriétés des matériaux utilisés dans la préparation des matrices en prenant en considération des informations sur le processus de contrôle de la libération. Il donne la classification suivante : matrices minérales, hydrophiles, inertes, lipidiques et, biodégradables non lipidiques.

Enfin, la classification qui est retenue ici, est celle rapporté par Brossard (2000); elle est basée sur la nature de l'agent matriciel constituant le squelette de la matrice ainsi que sur le comportement de celle-ci au contact du milieu ou des liquides digestifs. Selon cette classification on peut distinguer trois grandes catégories de matrices (Figure I.10).

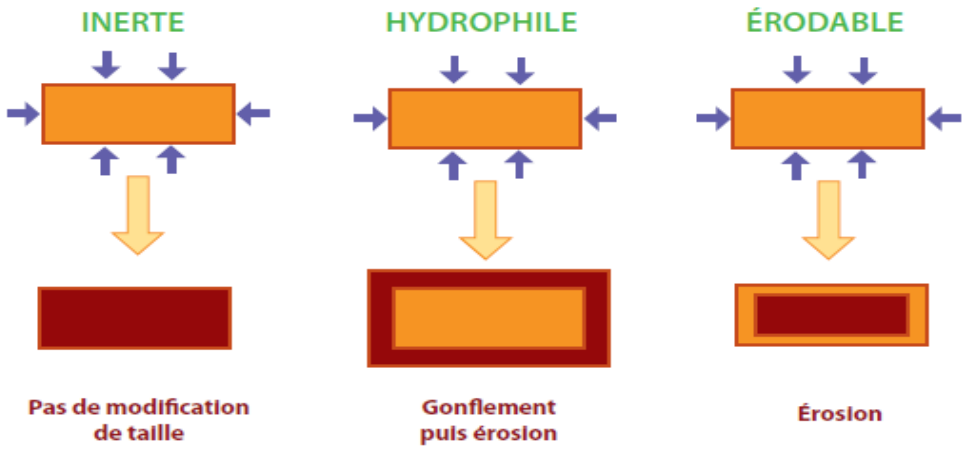


Figure I.10. Les trois types de systèmes matriciels (Viana et al., 2017)

I.8.2. Matrices inertes

Les matrices inertes sont formulées avec des excipients insolubles et insensibles au système digestif. Hormis les caractéristiques propres du principe actif, la libération de celui-ci est essentiellement déterminée par la porosité et la tortuosité de la matrice. Elle n'est pas affectée par les facteurs physiologiques tels que la composition des sucs digestifs, la vitesse de vidange gastrique et la motilité intestinale. Le principe actif doit être suffisamment soluble pour être élué hors du squelette poreux.

Deux types d'excipients peuvent être utilisés : des produits minéraux (phosphates ou sulfates de calcium, silicates d'aluminium ou de magnésium) ou des polymères plastiques (éthylcellulose, copolymères méthacryliques, polyéthylène haute densité…). En plus de la formulation, le procédé de fabrication (granulation ou compression directe) impacte directement les caractéristiques du comprimé et, par conséquence, influence la cinétique de diffusion du principe actif. Ces matrices étant insolubles dans les liquides digestifs elles se retrouvent dans les selles, en apparence intactes (la taille du comprimé est inchangée) mais en réalité vidées de leur molécule active (Viana et al., 2017).

I.8.3. Matrices hydrophiles

Les matrices hydrophiles réagissent au contact des liquides digestifs ; elles s'hydratent et forment un gel visqueux en raison de la présence d'un polymère hydrophile. La libération du principe actif se fait par diffusion à travers cette couche

gélifiée. Comme dans le cas des matrices inertes, cette libération est indépendante des paramètres physiologiques.

Les principales catégories d'excipients rentrant dans la formulation de ce type de matrice sont les dérivés cellulosiques, les polysaccharides non cellulosiques (gommes, amidons modifiés, produits provenant d'algues) et les polymères de l'acide acrylique comme le carbopol. Par rapport aux matrices inertes, le volume des matrices hydrophiles change au cours du transit gastro-intestinal ; la matrice hydratée gonfle initialement, puis s'érode progressivement pour aboutir à la libération totale du principe actif (Viana et al., 2017).

I.8.4. Matrices érodables

Les matrices érodables se distinguent des deux autres catégories par le fait qu'elles se décomposent progressivement au cours du transit gastro-intestinal sous l'action des enzymes et du pH des sucs digestifs qui dégradent l'excipient matriciel. Leur formulation est basée sur l'utilisation de produits lipidiques ou de polymères de solubilité pH-dépendante.

Les matrices lipidiques, également appelées matrices hydrophobes, sont constituées de corps gras (glycérides, acides et alcools gras et cires) qui subissent l'action de la lipase pancréatique et s'érodent en libérant progressivement le principe actif. Elles sont fabriquées généralement par dispersion du principe actif dans l'excipient fondu, suivie d'une congélation et d'une granulation ou d'un broyage.

Les matrices non lipidiques sont classiquement élaborées en associant des polymères gastro-résistants (acéthylphtalate de cellulose, phtalates d'hydroxypropylméthylcellulose, copolymèresméthacryliques et polyacétyl phtalate de vinyle) à des produits minéraux peu solubles.

La libération du principe actif résulte à la fois de l'érosion de surface du comprimé et de la diffusion du principe actif dans la matrice. Elle est très peu sensible aux variations de pH des liquides digestifs (Viana et al., 2017).

I.9.Voies d'administration et mécanismes de libération

I.9.1. Concepts de la libération prolongée

Pour la plupart des médicaments, la voie orale demeure la voie d'administration privilégiée, elle est considérée comme la voie la plus pratique. Les formes prises par voie orale présentent en effet une grande facilité d'administration pour le patient,

tandis que pour les chercheurs, la physiologie du système gastro-intestinal (GI) est facilement modélisable. Afin d'optimaliser l'efficacité thérapeutique du médicament administré, Une absorption complète, uniforme et reproductible est recherchée(Mouna, 2011).

Lors de l'administration extravasculaire d'une forme pharmaceutique solide (dragée, gélule, comprimé, cristaux), la première étape de la mise à disposition du principe actif est la libération. Elle intervient par désintégration de la forme solide,suivie d'une désagrégation en particules de petites tailles, aboutit à une dispersion fine du principe actif à l'état solide dans le milieu aqueux du site d'administration comme le montre la Figure I.11**.**

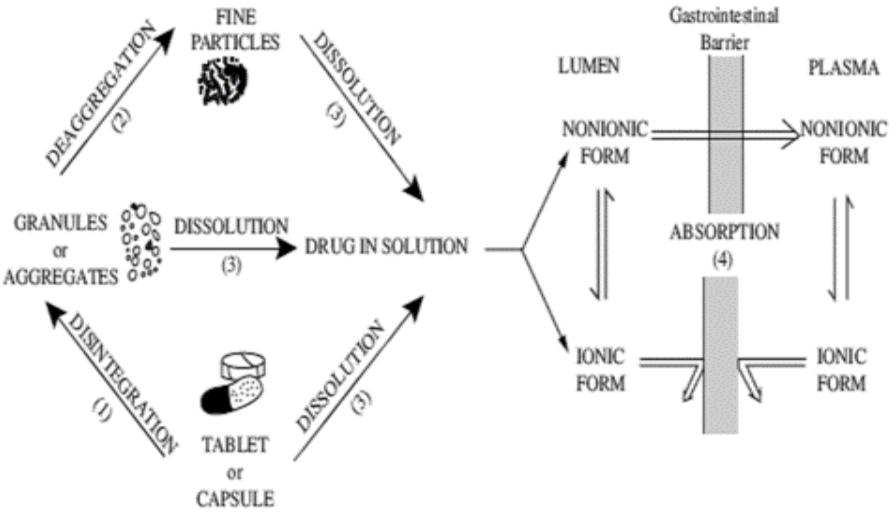


Figure I.11Résumé du processus engendré après administration par voie orale d'un médicament sous forme de comprimé ou capsule(Blanchard, 1978).

Les formes galéniques orales peuvent être divisées en deux catégories principales formes à libération immédiate, et les technologies des formes (non immédiates) à libération modifiée, auxquelles appartiennent les formulations à libération prolongée (Richard and Abdul, 2000).La libération prolongée est basée sur deux principes :

1) La vitesse de libération du principe actif à partir de la forme galénique est plus lente que dans le cas de la libération conventionnelle. Cette étape est préalable aux étapes de dissolution et d'absorption. Elle correspond donc au facteur limitant qui contrôle la dissolution et l'absorption,

2) La durée de cette libération est étalée dans le temps.

La libération contrôlée appelée aussi programmée ou soutenue est une libération prolongée et constante dans le temps. Elle présente un profil qui correspond à une cinétique dite d'ordre zéro (Uchizono, 2006; Buri, 1985) et,elle est indépendante du temps(Santus et al., 2001).

Le profil de libération prolongée correspond au cas du profil idéal recherché (Figure I.12). Ce profil devrait être indépendant des variables biologiques liées au milieu environnant, le processus de libération étant beaucoup plus basé sur des phénomènes physiques constants (Siepmann et al., 2009; Das and Das, 2003; Segot-Chicq et al., 1985).

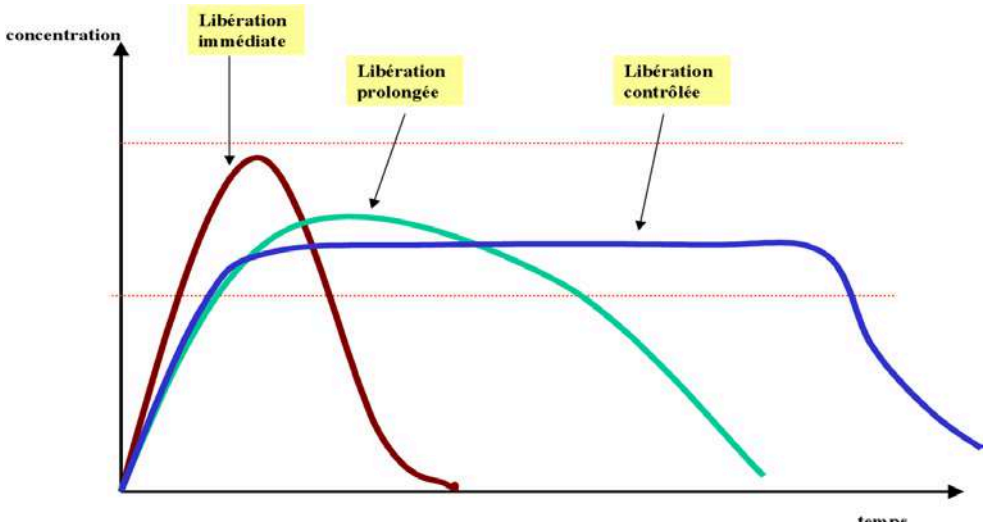


Figure I.12. Différents profils de libération d'unPA (Boudendouna, 2010)

I.9.2. Modélisation mathématique des profils de libération

Le transfert de matière qui a lieu entre la forme à libération contrôlée et le milieu aqueux environnant est complexe à cause des divers phénomènes simultanés et successifs qui ont lieu:

- Transfert de la phase aqueuse dans la forme,
- Dissolution de la substance active dans la phase aqueuse ayant pénétré dans la forme,
- Transfert de la substance active de la forme vers la solution aqueuse extérieure.

Afin de simplifier ces problèmes, les hypothèses suivantes sont à considérer:

- Les formes sont des disques et la substance active est dispersée d'une manière uniforme dans le polymère.

- La cinétique de libération de la substance active à partir de la matrice à base de polymère est contrôlée par diffusion.
- Un processus simple de libération est considéré en supposant qu'il y a seulement transfert du produit vers la solution aqueuse.

Les phénomènes de diffusion sont caractérisés par des modèles mathématiques les plus utilisés par les pharmaciens. Le mécanisme de la cinétique de libération du principe actif est analysé selon l'équation d'ordre zéro (Eq.I.3), Higuchi(Higuchi, 1963)(Eq.I.4), Korsmeyer-Peppas (Korsmeyer et al., 1983)(Eq.I.5) et Peppas et Sahlin(Peppas and Sahlin, 1989)(Eq.I.6).

$$Q_t/Q_\infty = k_0.t \quad \text{(I.3)}$$

$$Q_t/Q_\infty = k_H.t^{1/2} \quad \text{(I.4)}$$

$$Q_t/Q_\infty = k.t^n \quad \text{(I.5)}$$

$$Q_t/Q_\infty = k_1.t^m + k_2.t^{2m} \quad \text{(I.6)}$$

Où Q_t/Q_∞ est la fraction du médicament libérée, k_0 , k_H, et k sont les constantes de la cinétique de libération, $k_1$est la constante relative au phénomènes de diffusion,$k_2$est la constante relative au phénomènes de relaxation,m est l'exposant de diffusion, n est l'exposant qui dépend du mécanisme de libération et de gonflement.

La valeur de $n=0.5$ indique une libération fickienne, si $0.5< n < 1.0$ indique une libération anormale non fickienne (présence des deux phénomènes diffusion/relaxation), et quand la valeur de $n=1.0$ indique le transport de case II (relaxation, érosion) de libération du principe actif(Lefnaoui, 2014).

I.10. Conclusion

Ce chapitre relate une synthèse bibliographique de toutes les notions fondamentales utiles sur les systèmes à base de biopolymères, la modification chimique des biopolymères, les mélanges de biopolymères permettant la formulation des complexes polyéléctrolytes, sur les systèmes à libération prolongée des principes actifs ; il donne également des généralités sur la matrice proposée comme application pour la libération prolongée de principes actifs médicamenteux.

Ainsi, on a présenté dans ce chapitre des généralités sur les propriétés et les applications et l'impact d'insertion des nanoparticulesinorganiques de type d'oxyde de fer dans la préparation et la formulation d'hydrogels pour applications biomédicales.

CHAPITRE

II

II.1. Introduction

L'amélioration des propriétés des mélanges de polymères, par optimisation de leur morphologie passe par une compréhension de leur comportement en écoulement durant l'opération du mélange. Ainsi, la rhéologie des dispersions peut être étudiée à deux niveaux **(**Paul and Newman, 1978; Hammani, 2013) :

- Mesuredes propriétés rhéologiques de la dispersion telles que la viscosité et les contraintes normales,
- Etude des mouvements individuels des particules.

L'objectif consiste à mesurer la viscosité en fonction du gradient de vitesse de déformation pour déterminer le comportement non Newtonien, ou bien mesurer les propriétés rhéologiques complexes comme les principaux paramètres viscoélastiques (G', G") en fonction du temps (fréquence) ou de la température.

Il y a deux raisons pour lesquelles on désire avoir une description mathématique précise des modèles rhéologiques qui relient la contrainte à la déformation. La première est de suggérer la procédure expérimentale pour identifier les paramètres rhéologiques significatifs et caractéristiques du matériau et la deuxième est que le modèle rhéologique combiné aux équations de continuité et de mouvement permetune résolution complète des équations gouvernant l'écoulement.

La difficulté de prédire le comportement rhéologique des mélanges de polymères est dû notamment à la nature viscoélastique des phases, à la compétition entre les phénomènes de rupture, d'agrégation et de déformation et, à la complexité de l'écoulement lors des processus de mélange.

Ainsi, plusieurs modèles ont été proposés pour décrire les paramètres rhéologiques tels que le module de cisaillement complexe. Dans cette étude, notre choix s'est porté sur l'utilisation de deux modèles réhologiques prédictifs, à savoir le modèle de Palierne et celui de Choi-Schowalter.

Le modèle d'émulsion de Palierne (Palierne, 1990) est utilisé avec succès pour la description du comportement rhéologique des mélanges de polymères dans la zone de viscoélasticité linéaire.

II.2. Eléments de rhéologie des polymères

II.2.1. Comportement rhéologique

L'objet de la rhéologie est de déterminer les contraintes et les déformations en chaque point d'un milieu (Persoz, 1969).Son domaine d'application couvre l'ensemble des fluides complexes, tels que les polymères, les suspensions colloïdales, les émulsions et les tensioactifs. Il est nécessaire de connaître le comportement de ces matières pour leur mise en œuvre.

Dans l'étude rhéologique d'un matériau, on est appelé à considérer les trois étapes de base suivantes:i) définir le champ d'écoulement en termes de composantes de vitesse qu'on exprime dans le système des coordonnées le plus approprié, ii) trouver une équation d'état rhéologique pour décrire le matériau sous l'effet de la déformation et, iii) choisir lesquelles parmi les techniques expérimentales disponibles qui soient les plus adéquates pour déterminer les propriétés rhéologiques du matériau considéré.La rhéologie permet de caractériser ces fluides et d'en déduire des hypothèses de structuration.

Le comportement rhéologique des solutions et suspensions dépend largement de leur concentration et de la nature de la matière qui les constitue. Il peut varier d'un comportement Newtonien à un comportement non Newtonien plus complexe.

Très souvent, dans les solutions de polymères ou les suspensions, la viscosité diminue quand le cisaillement auquel est soumis le fluide croit. Ce comportement est dit rhéofluidifiant. Ce phénomène peut être du, dans le cas des suspensions à l'orientation des entités en suspension dans le sens de l'écoulement ou leur réorganisation sous l'effet du cisaillement.Dans le cas des solutions, cela peut être dûà un alignement de molécules anisotropes dans le sens de l'écoulement ou à une destruction de structures moléculaires(Barnes et al, 1989).Lerhéoépaississement est le comportement opposé à larhéofluidification et correspond à une augmentation de la viscosité lorsque la contrainte de cisaillement augmente.

Dans la plupart des cas connus, le comportement rhéoépaississant n'est observé que sur une gamme limitée de taux de cisaillement. Le fluide possèdeégalementun comportement rhéofluidifiantà des taux de cisaillement plus faibles.

II.2.2. Modèles rhéologiques

Le comportement rhéologique des fluides peut être décrit par plusieurs modèles. Ces modèles décrivent les comportements des fluides complexes à l'aide des fonctions permettant de définir la viscosité non newtonienne sous la forme :

$$\eta(\tau) = \frac{\tau}{\gamma(\tau)} \text{Ou} \eta(\gamma) = \frac{\tau(\gamma)}{\gamma} \text{ (II.1)}$$

Il est important de supposer que tout comportement rhéologique n'est stationnaire qu'à l'échelle macroscopique puisqu'il résulte d'un équilibre dynamique entre au moins deux processus antagonistes. L'un est responsable de la formation des structures, l'autre de leur rupture (Quemada, 2006).

Les modèles les plus couramment utilisés sont (Cross, 1965; Bird et al., 1987) :

a/ Modèle d'Oswald-de-Waele

C'est une loi de puissance, décrite par les relations :

$$\tau = k * \gamma^n \text{ (II.2)}$$

Où k représente la consistance du fluide et n l'indice de fluidification.

Cette loi décrit le cas des fluides à comportement indépendant du temps, qui peuvent présenter un comportement rhéofluidifiant ou rhéoépaississant.

b/ Modèle de Cross

Ce modèle comme celui de Carreau-Yassuda**,** tient compte des limites du comportement rhéologique**.** Aux faibles contraintes de cisaillement, on observe généralement un comportement newtonien, avec un plateau de viscosité appelée viscosité à cisaillement nul et désignée par «η_0 ». Aux cisaillements élevés, un deuxième plateau apparait et la viscosité est appelé viscosité à cisaillement infini désignée par η_∞.Le modèle de Cross s'écrit :

$$\frac{\eta - \eta_0}{\eta_0 - \eta_\infty} = \frac{1}{1 + (\lambda\gamma)^n} \text{ (II.3)}$$

Où$\lambda\ et$n sont des constantes, $\eta_0\ et\ \eta_\infty$sont les viscosités respectives à cisaillement nul et infini.

c/ Modèle de Herschel-Bulkley

Il est décrit par la loi :

$$\tau = \tau_0 + k * \gamma^n \text{(II.4)}$$

Où τ_0 est la contrainte seuil,k est la consistance du fluideet n l'indiced'écoulement.

Si n<1 le fluide est rhéofluidifiant et si n>1 le fluide est rhéoépaississant.

d/ Modèle de Bingham

La représentation la plus simple d'un fluide à seuil est le modèle de Bingham

$\tau = \tau_0 + \eta_{pl} * \gamma$(II.5)

Où η_{pl} est la viscosité plastique.

II.2.3. Notions de viscoélasticité

Les matériaux polymères présentent un comportement viscoélastique que l'on approche en considérant que leur réponse à une contrainte est intermédiaire entre celle du solide élastique et celle du fluide visqueux. On introduit ainsi le concept de viscoélasticité, comme une combinaison appropriée des deux types de comportement idéal. Pour les matériaux viscoélastiques, on distingue trois fonctions dynamiques complexes qui relient la contrainte (complexe) à la déformation ou à la fréquence de déformation.(Leblanc, 2002)

II.2.3.1. Module de cisaillement complexe

Le module de cisaillement complexe se décompose comme la somme d'une partie réelle et d'une partie imaginaire :

$$G^*(w) = \frac{\sigma(t)}{\gamma(t)} = G'(w) + i\, G''(w) \qquad \text{(II.6)}$$

Le premier est en phase avec la déformation, la seconde est déphasée.

Où

$G'(w)$ est la partie réelle du module, encore appelé module d'accumulation oude conservation (Storage modulus) ou module élastique,

$G''(w)$ est la partie dite imaginaire ou module de perte (Loss modulus),

i est le nombre complexe ($i = (-1)^{1/2}$),

ω : la fréquence angulaire,

σ :la contrainte et, γ : la déformation.

II.2.3.2. Facteur de perte

Le facteur de perte indique la capacité d'une matière viscoélastique à dissiper de l'énergie mécanique en chaleur. Se définit comme le rapport du module de perte sur le module d'accumulation :

$$\mathrm{tg}\delta = \frac{G''}{G'} \text{(II.7)}$$

- $\delta = 0$ Comportement élastique (solide élastique idéal, Hookéen)
- $\delta = 90°$ Comportement visqueux (fluide idéalement visqueux, newtonien)
- $0 < \delta < 90°$Comportement viscoélastique.

Une valeur faible du facteur de perte traduit un comportement élastique marqué : le matériau étant soumis à une sollicitation, la dissipation d'énergie par frottement interne est faible.

II.2.3.3. Viscosité complexe

Il est possible de définir une viscosité complexe de la manière suivante :

$$\eta^*(\omega) = \frac{\sigma(t)}{\gamma(t)} = \frac{G^*(\omega)}{i\omega} \text{(II.8)}$$

$$\eta^*(\omega) = \eta'(\omega) - i\eta''(\omega) \text{(II.9)}$$

Où :

$\eta'(\omega) = \frac{G''}{\omega}$Et $\eta''(\omega) = \frac{G'}{\omega}$sont respectivement les parties réelles et imaginaires.

La composante $\eta'(\omega)$ est souvent appelée viscosité dynamique.

II.2.4. Propriétés Viscoélastiques

Le caractère viscoélastique est un comportement non-newtonien très important et très fréquent dans les solutions de polymères. La réponse du fluide à une déformation présente à la fois un aspect élastique (contrainte proportionnelle à la déformation) et un aspect visqueux (contrainte proportionnelle à la vitesse de déformation).

Dans le premier cas, le temps caractéristique de la sollicitation est inférieur à un temps caractéristique du matériau; les composants élémentaires n'ont pas le temps de se déformer de manière importante et on observe une réponse élastique. Lorsque le

temps de sollicitation est plus grand que le temps caractéristique du matériau, la réponse est de type visqueux.

Dans le cas réel, le comportement des matériaux est différent. On peut différencier cinq régions spécifiques (Fig.II.1).

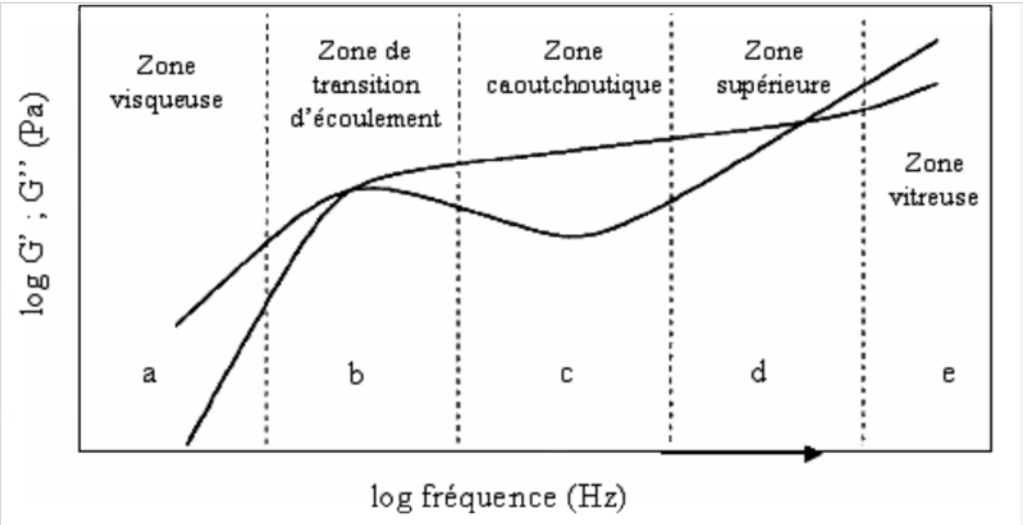


Figure II.1. Différentes régions du spectre viscoélastique des fluides non-Newtoniens(Ponche, 2003)

a/ Zone visqueuse ou terminale :

L'écoulement est visqueux G′< G″, *G*'α w^2 et*G*"α w.Tous les matériauxpossèdent cette zone. Son apparition dépend du rhéomètre qui peut la détecter ou non, puisque les fréquences dans cette région sont très faibles.

b/ Zone de transition d'écoulement :

Elle est nommée ainsi car dans cette zone, les deux modules sont du même ordre de grandeur. Le point d'intersection des deux modules (G′ = G″) apparait souvent et dans le cas du modèle de Maxwell, il s'agit bien de la fréquence critique $\omega_r = 1/t_r$.

c/ Le plateau ou la zone caoutchouteuse :

Dans cette région, le comportement élastique domine. Cette zone est marquée par un plateau de G', avec une légère augmentation avec la fréquence.

Le module de perte G" est toujours inferieur à G'.

d/ Zone supérieure :

C'est la zone du deuxième point de croisement entre les deux modules (G' = G"). La deuxièmefréquence critique définit un deuxième temps de relaxation. A ce stade et aux fréquencesélevées, G" est supérieur à G'.

e/ Zone vitreuse :

Cette zone est caractérisée par une augmentation rapide du module de perte G" qui devient dominant par rapport au module de conservation G'.

II.2.5. Viscoélasticité linéaire

A l'instar d'autres fluides complexes constitués d'empilements désordonnés de petites unités molles, comme les émulsions concentrées, les pâtes molles, les phases oignons, etc., les mousses présentent une réponse rhéologique qui dépend de l'échelle de temps caractéristique sur laquelle elles sont sollicitées et qu'on décrit par le module complexe de cisaillement

$G^*(\omega) = G'(\omega)+i\, G''(\omega)$ (II.10)

A haute fréquence, G″ croit comme $\omega^{1/2}$. L'origine de cette dissipation anormale, observée également dans les émulsions concentrées (Liu et al 1996) et les pâtes (Derec et al 2003) est attribuée à l'existence de zones faibles. Le désordre de la structure fait que localement dans certaines zones, les bulles peuvent glisser les unes par rapport aux autres au lieu de se déformer lorsqu'un cisaillement macroscopique est appliqué à l'échantillon. En modélisant les zones par des plans faibles orientés aléatoirement.

II.2.6. Rhéologie des mélanges de polymères

Le comportement rhéologique des mélanges de polymères est complexe. Il est gouverné par l'équilibre thermodynamique, par la cinétique de séparation de phases, par la morphologie et souvent par la géométrie de l'écoulement. L'écoulement lui-même dépend de deux propriétés rhéologiques importantes, à savoir la haute valeur en viscosité des polymères à l'état fondu et, le comportement élastique de ces fluides.

Dans le cas le plus simple, les mélanges immiscibles binaires sont considérés dans le domaine viscoélastique linéaire**,** c'est-à-dire, à faibles déformations. Les mesures sont généralement faites en mode oscillatoire. Les viscosités complexes des phases

peuvent généralement être adéquatement décrites par un modèle à un temps caractéristique, comme le modèle de Carreau-Yassuda. Les modules dynamiques suivent le comportement typique des fluides de Maxwell. À basses fréquences, le module élastique G′ est proportionnel à ω^2alors que le module visqueux G″ est proportionnel à ω.(Bird et al., 1987)

Dans le cas des mélanges, les viscosités complexes ne peuvent plus être représentées par les modèles classiques car ils ne comportent qu'un seul temps caractéristique. Dans le cas où les inclusions sont moins visqueuses que la matrice, on observe un épaulement du module élastique G′ dans la zone des basses fréquences. Cette augmentation d'élasticité est attribuée à la déformabilité des gouttelettes (Lacroix et al., 1997; Lacroix et al., 1998; Bousmina and Muller, 1993; Bousmina et al., 1995; Carreau et al., 1993; Scholz et al., 1989). La zone terminale des mélanges est déplacée vers les basses fréquences par rapport aux zones terminales des phases pures.

En général, dans le cas où les inclusions sont plus visqueuses que la matrice, l'épaulement de G′ à basses fréquences n'apparaît pas, confirmant le rôle de la déformabilité des inclusions(Carreau et al., 1993). Ce type de comportement est décrit adéquatement par le modèle de Palierne (Palierne, 1990). A hautes fréquences, le comportement rhéologique du mélange est directement influencé par les propriétés de la matrice.

Cependant, la majorité des études ont été réalisées dans le cadre de la viscoélasticité linéaire où la morphologie n'est pas affectée par l'écoulement (Palierne, 1990; Graebling et al., 1989).

Il est alors possible d'utiliser des approches théoriques pour prévoir le comportement rhéologique des mélanges de polymères. Plusieurs auteurs ont modélisé le comportement rhéologique des mélanges en les identifiant à des émulsions (matrice/ phase dispersée).

On cite dans ce qui suit une revue bibliographique sur les travaux mentionnant uniquement les modèles développés pour le domaine viscoélastique linéaire.

Einstein (Einstein, 1926) considéra des sphères indéformables dans un milieu newtonien de viscositéη_0.Il a supposé que la suspension fût très diluée ce qui permet de négliger les interactions entre particules.

D'autre part, le modèle d'émulsion d'Oldroyd(Oldroyd, 1953 et 1955)décrit le comportement des suspensions diluées en y incluant une tension interfaçiale constante, comme Schowalter et al. (1968) l'ont fait dans une extension des travaux de Taylor, et en ajoutant des effets de dépendance au temps.

Le modèle de Palierne (Palierne, 1990)est également une extension du modèle d'Oldroyd. Cette fois, le système étudié consiste en des particules viscoélastiques dispersées dans une matrice viscoélastique. Le modèle tient également compte des effets de la distribution de la taille des inclusions. Le modèle décrit le module complexe du mélange à partir des modules de la phase dispersée et de la matrice (Palierne, 1990).

Plus tard, Shi et alont utilisé le modèle de Palierne pour décrire la relation entre la réponse rhéologique et la déformation à faible amplitude et la morphologie d'un mélange compatible de polymères immiscibles.

Bousmina et Muller (1993)ont simplifié le modèle de Paliernepour une distribution mono-dispersée des inclusions, en utilisant le diamètre moyen par volume d_v. En pratique, cette simplification est généralement acceptée pour un rapport d_v sur le diamètre moyen par nombre d_n(inférieur) supérieur à 2. La simplification permet d'écrire explicitement les modules G′ et G″.

Par ailleurs, Graebling et al.(1993)ont étudié les mélanges de polymère immiscibles avec et sans agent interfaçial ; ils ont obtenu un bon accord entre les résultats expérimentaux et le modèle simplifie de Palierne.Lacroix et al.(1997), en utilisant le modèle de Palierne, ont développé un modèlepermettant également d'estimer, à partir de données viscoélastiques, la tension interfaciale du système.

Brièvement, certains modèles sont basés sur la dynamique d'interfaces.Brahimi et al.(1991)ont modélisé le comportement rhéologique de mélanges en les identifiant à des émulsions. Ils ont utilisé le modèle de Palierne(Palierne, 1990).

En se basant sur le modèle d'Oldroyd (Oldroyd, 1953 et 1955) sur les émulsions (polymères newtoniens et phase dispersée à taille unique et uniforme),Palierne(Palierne, 1990) a développé un modèle permettant de prévoir le comportement viscoélastique linéaire des émulsions de polymères.Il prend en considération la taille des gouttelettes viscoélastiques, leur distribution en taille dans une matrice viscoélastique et la tension interfaçiale entre les deux composants.Ce

modèle a été employé avec succès pour prévoir le comportement rhéologique des mélanges de certains polymères synthétiques à différentes températures et différentes compositions (Lacroix et al., 1996).Graebling et al.(1993) l'ont également appliqué aux mélanges de certains mélanges de polymères comme PS/PMMA et PDMS/POE.

Bousmina et Muller (1993) etCarreau et al.(1994) ont également confirmé expérimentalement les résultats prédits pour les systèmes PS/PMMA et PA/PP, respectivement. Friedrich et al.(1995)ont également utilisé avec succès le modèle de Palierne pour prévoir la distribution de taille pour les mélanges PMMA/PS et HDPE/HIPS, respectivement. Cependant, Carreau et al.(1994)ont montré les limites du modèle de Palierne dans la prédiction du comportement rhéologique des mélanges à base de PS contenant des élastomères thermoplastiques. Dans ce cas, la phase dispersée caoutchoutique est peu déformable et l'augmentation de l'élasticité du mélange à faibles fréquences est attribuée aux interactions entre particules ainsi qu'à leur coalescence et percolation.

D'autre part, Mekhilef et al.(2000) ont trouvé une très bonne concordance entre le modèle de Palierne et les résultats expérimentaux pour le système formé avec PS/PE 30/70 à 230°C car, à cette température, le rapport de viscosité matrice/phase dispersée est supérieur à 1.

Il faut cependant souligner que le modèle dePalierne ne permetde modéliser que les morphologies sous forme de nodules dispersés dans la matrice.

II.2.7. Evolution de la morphologie pendant l'écoulement

L'étude de la morphologie des mélanges de polymères est importante pour la caractérisation rhéologique par l'identification du diamètre de la phase dispersée. Beaucoup d'études portant sur les mélanges de polymères immiscibles montrent que la taille de la phase dispersée est un paramètre qui influence les propriétés rhéologiques (Hammani, 2013).

Les morphologies possibles pour les mélanges de polymères sont très nombreuses, leur description consiste en la distribution spatiale des constituants, de la distribution des tailles et facteurs de forme, de leur composition (phases) et de la nature de l'interface. Dans le cas des mélanges immiscibles, le mélangeage entraîne en général

la formation d'une morphologie à deux phases qui va gouverner les propriétés finales du matériau (El Kissi et al., 2003).

Le mélange de polymères immiscibles génère différentes morphologiesqui dépendent directement de la nature des matériaux de base. Les morphologies résultantes dans le cas de mélange de deux phases est une dispersion de gouttelettes dans une matrice et/ou sont des structures de types nodulaires, fibrillaires ou co-continuité des deux phases (Figure II.2).

En régime permanant, il a été démontré expérimentalement que la morphologie d'un mélange est atteinte après quelques minutes d'extrusion et par la suite elle n'est plus modifiée dans le temps (Hope and Folkes, 1993;El Kissi et al., 2003).

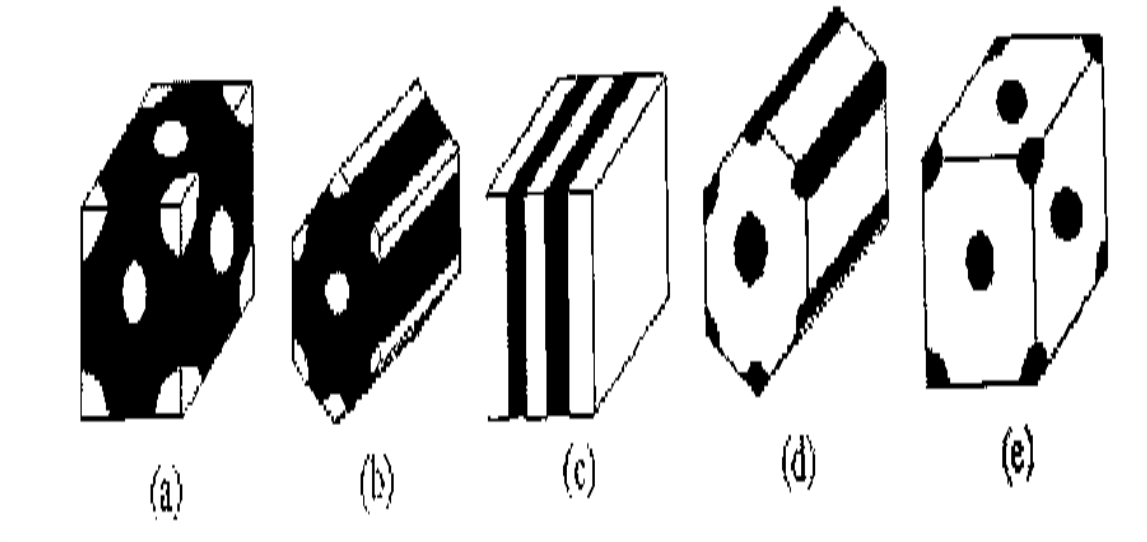


Figure II.2 : Morphologies générées ; sphères de A/B dans la matrice B/A (a,e), cylindres de de A/B dans la matrice B/A (b, d) et alternance des lamelles A et B (c).

II.3. Matériel et méthodes

II.3.1. Matériaux polymères

Les matériaux utilisés dans cette étude étaient de qualité commerciale. Le polystyrène standard (PS) a été fourni par BASF S.A (Allemagne), il a un poids moléculaire moyen de 215.160 g/mol et un coefficient de polydispersité de 2.35. Le polypropylène isotactique (PP) a été fourni par la société INEOS (Suisse); il a un indice de fluidité à chaud (MFI) de 3 g/10 min et une densité de 0.923 g/cm^3.

Les mélanges PP/PS semblent être des matériaux prometteurs à diverses fins dans l'emballage et pour les composants qui nécessitent une résistance chimique améliorée (Samsudin et al, 2005). Le polystyrène (PS) et le polypropylène (PP3) ont été choisi de telle façon à avoir une large gamme de températures, inclut la cristallisation du PP3 et la solidification du PS.

Le polypropylène (PP) ou polyoléfine, est un thermoplastique, fabriqué par polymérisation de propylène, est l'un des polymères les plus utilisés en raison de ses avantages tels que son faible coût, sa densité, son traitement facile et sa bonne résistance chimique. Cependant, il présente certaines limites en raison de sa faible résistance aux chocs; le PP3 est le polymère qui offre probablement le meilleur rapport prix/performance parmi tous les thermoplastiques (Bicerano, 2002). Il est largement utilisé pour de nombreuses applications grâce notamment à sa faible densité, sa stabilité thermique et sa résistance à la corrosion.

Le PS est une résine thermoplastique, insipide, inodore, non toxique, transparente, claire. Il se ramollit vers 100°C, et devient visqueux à 185°C. Il a une densité de 1.05. Il présente un curieux point de transition vers 82°C, point au-dessus duquel il est caoutchouteux et mou, avec des propriétés mécaniques particulières(Fontanille and Gnanou, 2002).

Les principales caractéristiques du PS sont essentiellement, sa facilité de moulage, sa transparence et légèreté, son bas prix de revient, d'autre part, le PS a de nombreuses propriétés souhaitables telles que l'indice de réfraction élevé, mais ses inconvénients sont la faible résistance aux chocs et la faible résistance chimique à température ambiante (Birley et al, 1992). Ainsi, le mélange de PS avec PP peut être un moyen pratique d'augmenter la résistance aux chocs et la résistance chimique du PS.

II.3.2. Préparation de mélanges de polymères

Le PS (matrice) est un polymère amorphe avec une température de transition vitreuse de l'ordre de 100 °C. En revanche, le PP est un polymère semi-cristallin; sa température de fusion est de l'ordre de 165 °C. Cette différence entre ces deux températures permet de geler la phase dispersée tout en maintenant la matrice à l'état fluide. Les préparations ont été réalisées dans les travaux de Hammani (2013).

Le choix des profils de températures du PS a été fait en fonction de deux critères (Carreau et al, 1994). Le PS est un matériau amorphe présentant une certaine thermo-sensibilité, et on observe pour des températures de transformation supérieures à 280°C, une dégradation par changement de sa couleur qui altèrerait par la suite ses caractéristiques mécaniques ; il est recommandé de transformer le PS dans une gamme de température située entre 190°C et 240°C (Hammani, 2013). Il faut cependant souligner que selon les grades, et c'est entre 160 et 170°C que les propriétés de viscosité intéressantes facilitent sa mise en œuvre.

Pour ces raisons, on a choisi des températures intermédiaires qui vont assurer une fluidité satisfaisante lors du mélange tout en évitant le risque de dégradation, essentiellement pour les compositions extrêmes.

Les températures choisies pour cette étude se situaient entre 170 et 220 °C. Ce choix est basé sur les propriétés thermiques de chaque constituant, d'où une plage importante de températures entre celle de transition vitreuse du PS et celle de fusion du PP3.

II.4. Analyse rhéologique prédictive

II.4.1. Introduction

Il existe un grand nombre de travaux portant sur la rhéologie des mélanges de polymères. Dans la plupart des cas, ces polymères sont des thermoplastiques immiscibles et le comportement rhéologique du mélange s'apparente à celui d'une émulsion. Les formalismes de Palierne fonctionnent alors très bien pour prédire les propriétés viscoélastiques de tels systèmes ainsi que d'autres paramètres tels que les temps de relaxations des phases. Cependant, pour pouvoir appliquer les modèles d'émulsion, il faut que la concentration de la phase dispersée soit suffisamment faible

pour négliger les interactions entre particules, on parle alors de régime dilué (Palierne, 1990; Bousmina, 1999 ; Graebling and Muller, 1991).

On s'est intéressé en particulier dans ce travail à l'utilisation du modèle d'émulsion de Palierne et celui de Choi-Schowalterpour la prédiction des propriétés viscoélastiques du mélange modèle choisi (PS/PP3) ainsi que la détermination de la tension interfaciale.

II.4.2. Modèle de Palierne

Le modèle a largement été employé pour décrire la réponse rhéologique des différents systèmes de mélange (Lacroix et al, 1997 et 1998 ; Bousmina et al, 1995 ; Frèrejean, 1994). Ce modèle repose sur les résultats expérimentaux (rhéologie et morphologie), d'où ils ont remarqué un épaulement sur la courbe du module de perte (G') dans la phase terminale des mélanges. Cet épaulement est lié au temps de relaxation de la phase dispersée dans le mélange.Le modèle décrit aussi le comportement viscoélastique linéaire des émulsions de fluides viscoélastiques.

Il a été démontré que ce modèle est très utile pour prédire lecomportement rhéologique des mélanges non miscibles (Lacroix et al, 1997; Bousmina and Muller, 1993; Bousmina et al, 1995). Le modèle a été utilisé aussi pour déterminer la tension interfaciale entre les composants :

$$G_b^*(\omega) = G_m^*(\omega)\frac{1+3\sum_i \emptyset_i H_i^*(\omega)}{1-2\sum_i \emptyset_i H_i^*(\omega)} \quad \text{(II.11)}$$

$$H_i^*(\omega) = \frac{8(\alpha/d_i)\left[2G_m^*(\omega)+5G_d^*(\omega)\right]+\left[G_d^*(\omega)-G_m^*(\omega)\right]\left[16G_m^*(\omega)+19G_d^*(\omega)\right]}{80(\alpha/d_i)\left[G_m^*(\omega)+G_d^*(\omega)\right]+\left[2G_d^*(\omega)+3G_m^*(\omega)\right]\left[16G_m^*(\omega)+19G_d^*(\omega)\right]} \quad \text{(II.12)}$$

Où G^*_b , G^*_m, et G^*_d sont les modules complexes, en fonction de la fréquence, du mélange, de la matrice et de la phase dispersée, $\emptyset_i$ est la fraction volumique desgouttelettes avec un diamètred_i , α est la tension interfaciale et, ω est la fréquence.

Ce modèle peut être simplifié en considérant lataille mono-disperse. Pour cela, on utilise un diamètre moyen en volume d_v (représentant de la distribution de la taille)

$G_s^{'} = \frac{1}{D}[G_m^{'}(B_1B_2 + B_3B_4) - G_m^{''}(B_4B_1 - B_2B_3)]$(II.13)

$G_s^{''} = \frac{1}{D}[G_m^{'}(B_4B_1 - B_2B_3) + G_m^{''}(B_1B_2 + B_3B_4)]$(II.14)

$B_1 = C_1 - 2\,\emptyset\,C_3$(II.15)

$B_2 = C_1 + 3\,\emptyset\,C_3$ (II.16)

$B_3 = C_2 - 2\,\emptyset\,C_4$(II.17)

$B_4 = C_2 + 3\,\emptyset\,C_4$ (II.18)

$D = (C_2 - 2\,\emptyset\,C_4)^2 + (C_1 - 2\,\emptyset\,C_3)^2$ (II.19)

Avec :

$C_1 = 80\frac{\alpha}{d_v}(G_m^{'} + G_d^{'}) + 38(G_d^{'2} - G_d^{''2}) + 48(G_m^{'2} - G_m^{''2}) + 89(G_m^{'}G_d^{'} - G_m^{''}G_d^{''})$(II.20)

$C_2 = 80\frac{\alpha}{d_v}(G_m^{''} + G_d^{''}) + 96\,G_m^{'}\,G_m^{''} + 76\,G_d^{'}\,G_d^{''} + 89(G_m^{''}\,G_d^{'} + G_m^{'}G_d^{''})$. (II.21)

$C_3 = 8\frac{\alpha}{d_v}(2G_m^{'} + 5G_d^{'}) - 16(G_m^{'2} - G_m^{''2}) + 19(G_d^{'2} - G_d^{''2}) - 3(G_m^{'}G_d^{'} - G_m^{''}G_d^{''})$(II.22)

$C_4 = 8\frac{\alpha}{d_v}(2G_m^{''} + 5G_d^{''}) - 32\,G_m^{'}\,G_m^{''} + 38\,G_d^{'}\,G_d^{''} - 3(G_m^{''}G_d^{'} + G_m^{'}G_d^{''})$(II.23)

II.4.3. Modèle de Choi-Schowalter

L'utilisation du modèle de Choi et Schowalter(Choi and Schowalter, 1975)**,**développé pour un mélange de deux fluides newtoniens a pour but de prédire le comportement dynamique d'un mélange. Les équations suivantes donnent le module élastique et le module de perte d'un mélange de polymères:

$G^{'}(\omega) = \emptyset G_d^{'}(\omega) + (1-\emptyset)G_m^{'}(\omega) + \frac{\eta}{\tau_1}(1 - \frac{\tau_2}{\tau_1})\frac{\omega^2\tau_1^2}{1+\omega^2\tau_1^2}$(II.24)

$G^{''}(\omega) = \emptyset G_d^{'}(\omega) + (1-\emptyset)G_m^{'}(\omega) + \frac{\eta}{\tau_1}(1 - \frac{\tau_2}{\tau_1})\frac{\omega\tau_1}{1+\omega^2\tau_1^2}$(II.25)

Avec :

$\eta = \eta_m\left(1 + \emptyset\frac{(5K+2)}{2(K+1)}\right) + \emptyset^2\,\frac{5(5K+2)^2}{8(K+1)^2}$(II.26)

$\tau_2 = \tau_0(1 + \emptyset\frac{3(19K+16)}{4(k+1)(2K+3)})$(II.27)

$\tau_1 = \tau_0(1 + \emptyset\frac{5(19K+16)}{4(k+1)(2K+3)})$ (II.28)

$\tau_0 = \frac{\eta_m R}{\alpha}\frac{(19K+16)(2K+3)}{40(k+1)}$(II.29)

Où η, η_m, η_d sont les viscosités newtoniennes de la matrice, du mélange et de la dispersion respectivement, α est la tension interfaciale,R est le rayon moyen de la phase dispersée, $\emptyset$ est la fraction volumique de la phase dispersée et $K = \eta_d/\eta_m$.

La durée τ_1 correspond à un temps de relaxation supplémentaire dans le spectre de relaxation discret du mélange en raison de la détente de l'interface entre les composants du mélange. Le spectre de relaxation de mélange est une combinaison des spectres de relaxation des différentes phases du mélange et un pic supplémentaire, τ_1 à partir de laquelle la tension interfaciale entre les composants des mélanges peut être inférée.

II.5. Morphologie et propriétés thermiques des mélanges de polymères

Les micrographies du mélange PP3/PS (30-70) sont tirées des résultats obtenus par Hammani (Hammani, 2013) et leur traitement a été accompli par le logiciel **Image J**. Le but de ces micrographes est de présenter la taille et la forme de la phase dispersée afin d'avoir une idée générale sur la distribution de la phase dispersée, comme le montre la Fig.II.3.

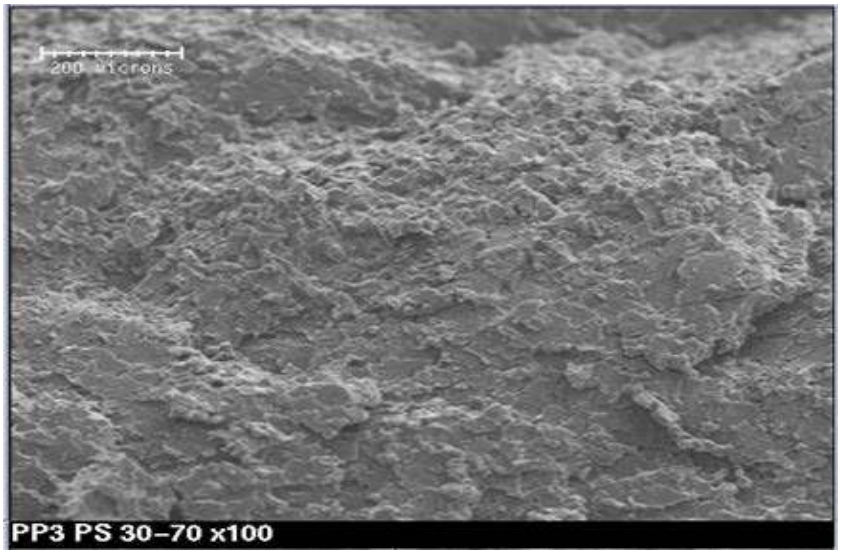




Figure II.3. Micrographies du mélange formé par PP3 / PS (30/70% en poids) avec une résolution (x100, x1000)

La Figure II.3montre les images microscopiques des mélanges PS/PP3 (70/30, poids/poids). Le mélange présente une morphologie hétérogène à phases séparées qui était comme des gouttelettes dans la matrice. Les cavités observées correspondant aux empreintes de nodules de PP indiquent une mauvaise adhérence entre PP (phase dispersée) et PS (matrice). La formation d'une telle microstructure résulte de la compétition entre la coalescence et la rupture de la phase dispersée induite par l'action du cisaillement lors du mélange à l'état fondu ou par glissement de la phase PP dans la matrice PS (Hammani et al., 2014)

Sinon, la matrice (PS) présente une température de transition glace d'environ 96 ° C et, PP (phase dispersée) présente des températures de fusion et de cristallisation de 165 et 112 °C, respectivement (Hammani, 2013). Ces paramètres sont des informations précieuses pour distinguer la différence entre la cristallisation de la phase dispersée et la transition vitreuse des températures matricielles.

L'influence de la composition sur la taille de la phase dispersée dans le mélange PE/PS a été étudiée par Heikens and Barentsen (1977),où il a été observé une augmentation de taille de 1 à 9 µm lorsque la composition varie de 1 à 20% en poids du PE. Au-delà de 20% en PE, une augmentation significative a été enregistrée dans

la taille de la phase dispersée. Cependant à 30% en PE, le diamètre moyen en nombre passe à 28µm.

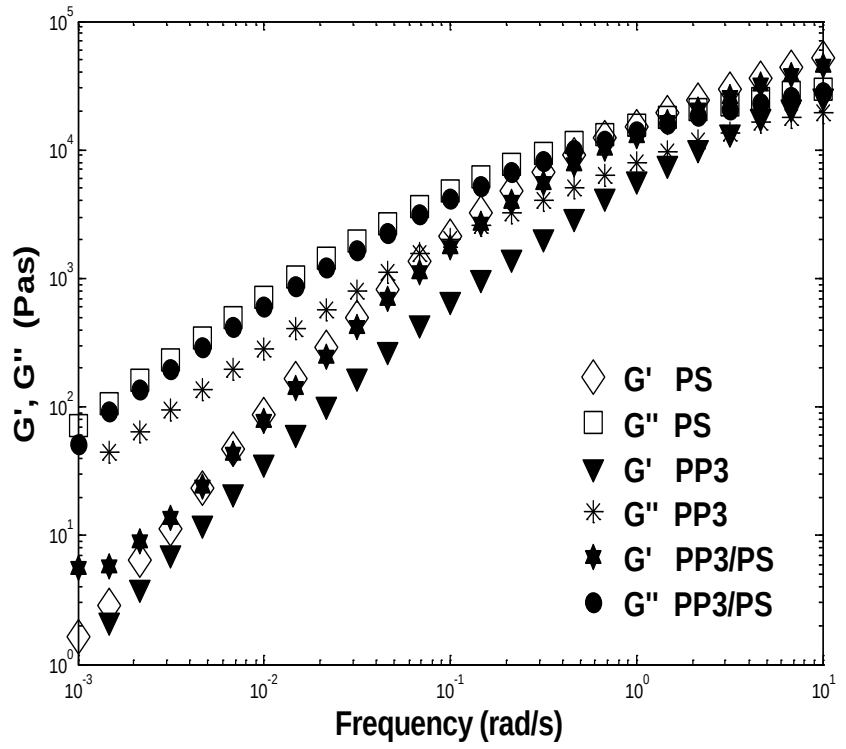
On peut donc conclure que la morphologie des mélanges dépend énormément du rapport de viscosité des constituants ainsi que de leur rapport d'élasticité.

II.6. Prédiction des propriétés viscoélastiques des mélanges de polymères

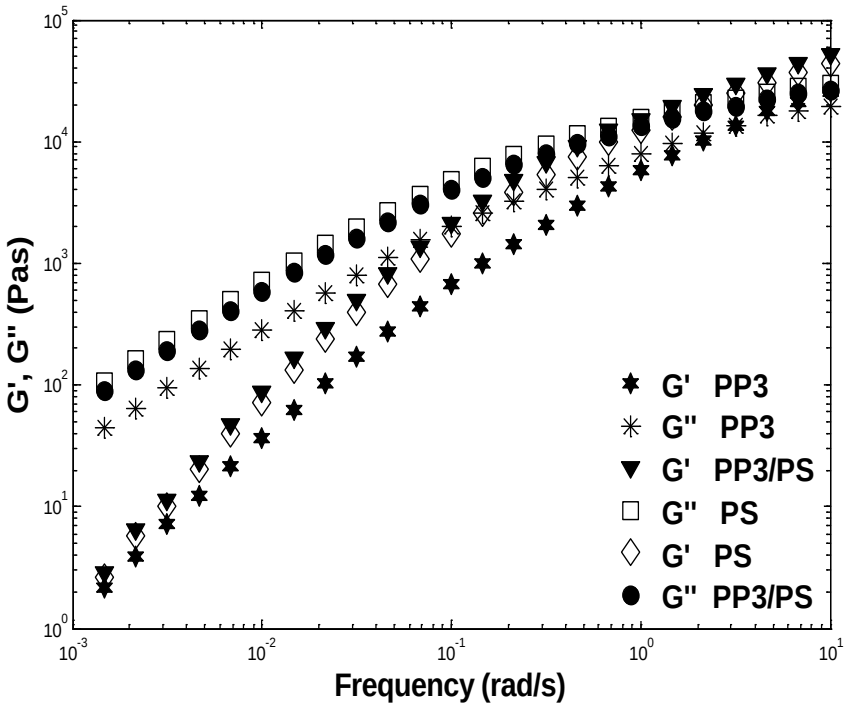
II.6.1. Effet d'addition de la phase dispersé dans la matrice

L'identification rhéologique des modules de stockage (G′) et de perte (G") pour l'ensemble de PP3 et PS a été étudiée. La Figure II.4 montre la variation de G'et de G"en fonction de la fréquence.

Afin de se faire une idée générale du comportement rhéologique des polymères purs pendant la phase d'extrusion, les expériences ont été réalisées à la même température d'extrusion (180 °C). Une dépendance a été observée entre le module élastique et la fréquence; G'augmente avec l'augmentation de la fréquence. Il a également été observé que le PS (matrice) est très élastique par rapport au PP (phase dispersée). On note également que pour les hautes fréquences G'est supérieur à G"dans le cas de PS; cependant pour le PP, le comportement plastique est moins important puisque G" est supérieur à G'pour les valeurs de fréquence inférieures à 10Hz. A partir de cette valeur de fréquence, G" est équivalent à G'. C'est pourquoi le PP est dispersé dans le PS.



(a)



(b)

Figure II.4. Effet de l'addition de la phase dispersée sur l'évolution des modules élastiques et de perte à 180 °C (a) Modèle Palierne; (b) Équation de Choi-Schowalter

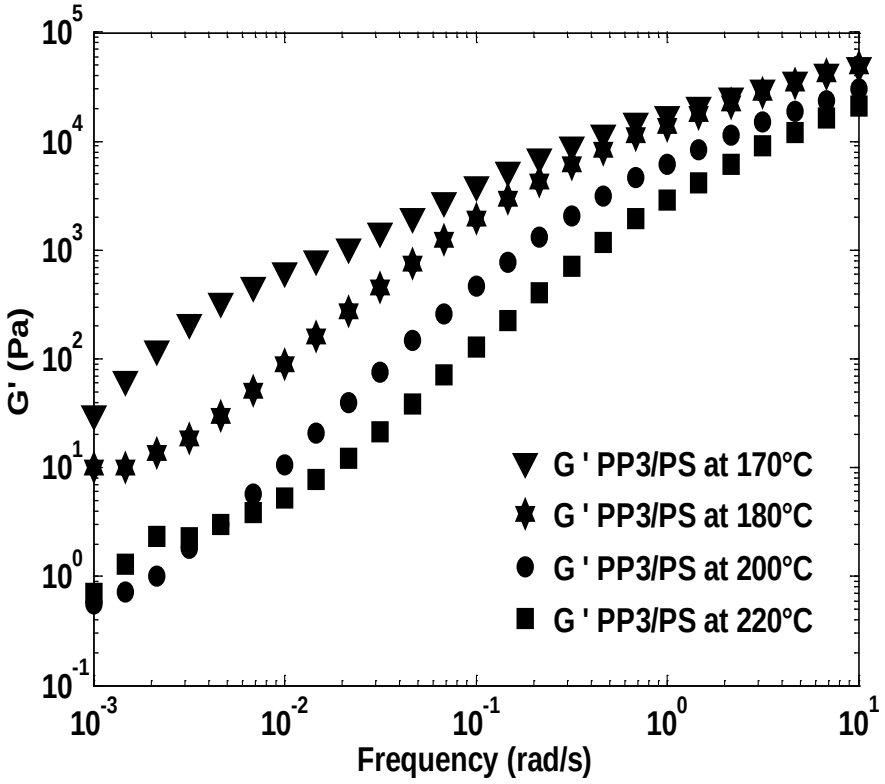
L'addition de PP3 comme une phase dispersée dans la matrice PS conduit à une augmentation des propriétés rhéologiques du mélange. Tous les modules de stockage et de perte pour le mélange PP3/PS (30/70) obtenus par le modèle Palierne et l'équation de Choi-Schowalter à une température constante (180 °C) ont été illustrés sur la Figure II.4-a et la Figure II.4-b, respectivement. Il a été remarqué que les valeurs de G'et G"du mélange sont équivalentes à celles de PS. Il ressort de ces résultats que les propriétés viscoélastiques de la matrice contrôlent celles du mélange.

De plus, une épaule a été observée dans la courbe du caractère élastique (G') dans la zone des basses fréquences (10^{-3}-10^{-2}rad/s), cette augmentation d'élasticité est attribuée à la déformabilité des gouttelettes, et par conséquent, le caractère visqueux est dominant, ce qui explique le fait que les valeurs de G" sont plus grandes que celles de G'. Pour les grandes valeurs de fréquence, la différence entre la courbe du module de stockage du mélange et de la matrice n'est pas suffisamment grande pour permettre l'apparition d'un plateau secondaire (Hammani et al, 2012)**.** Les courbes donnant l'évolution des propriétés rhéologiques en utilisant l'équation de Choi-Schowalter pour le mélange PP3, PS et PP3 / PS (30/70) sont présentées dans la Figure II.3-b. L'analyse des résultats a montré que les modules d'élasticité et de perte du mélange sont très proches des propriétés de la matrice (PS) confirmant les résultats précédents. Cependant, l'épaule n'apparaît pas en comparaison avec les résultats prédits par le modèle Palierne.

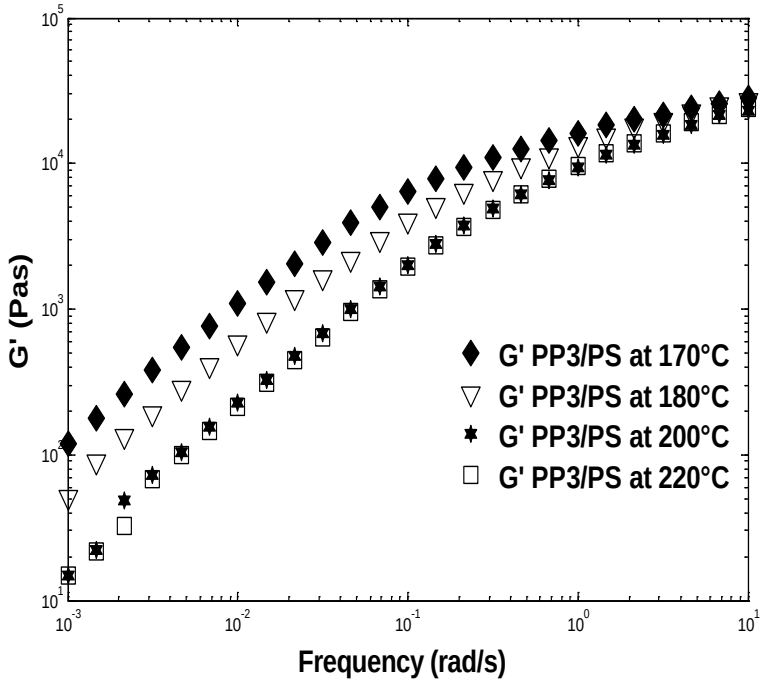
II.6.2. Effet de la température

Les effets de la température sur les propriétés élastiques ont été réalisés sur un mélange PP3/PS à différentes températures (170, 180, 200 et 220 °C). Lorsque le modèle de Palierne est utilisé (Figure II.5-a), il a été observé que l'augmentation de la température réduit G'pour toute la gamme de fréquences. On note également que la pente de la courbe d'élasticité du mélange change à mesure que la température augmente. Ce phénomène est très intéressant dans la phase de refroidissement des mélanges dans la mini-extrudeuse, ce qui permet de sauvegarder la morphologie générée lors de l'extrusion (Hammani, 2013). A 200 °C, l'épaule de G'à basse fréquence n'apparaît pas, confirmant le rôle de la déformabilité des inclusions. Cette figure permet de visualiser une bonne épaule sur l'évolution du module élastique. Le

comportement rhéologique du mélange est directement influencé par les propriétés de la matrice PS. Ces résultats confirment que la matrice est plus visqueuse que la phase dispersée. Dans le cas du modèle de Choi-Schowalter (Figure II.5-b), on note pour les basses fréquences que l'augmentation de température entraîne une diminution de G'; cependant pour les hautes fréquences la température semble avoir un petit effet sur les propriétés viscoélastiques. De plus, il a été observé la présence d'un épaulement sur la courbe G'à hautes températures; cela indique le soulagement de la phase dispersée. Cette épaule disparaît lorsque la température diminue.



(a)



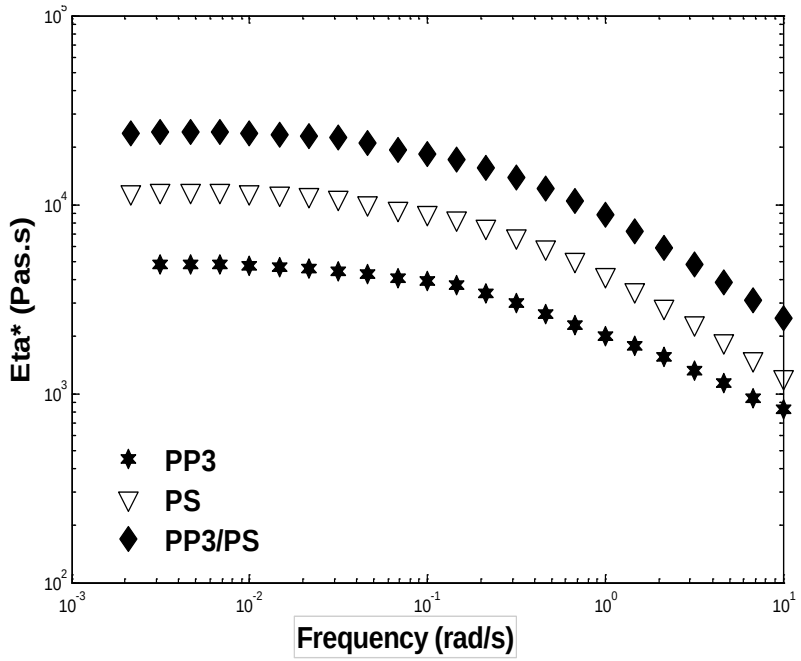
(b)

Figure II.5. Modules de stockage et de perte pour le mélange PP3/PS prédits à différentes températures ; (a) Modele de Palierne, (b)Equation de Choi-Schowalter

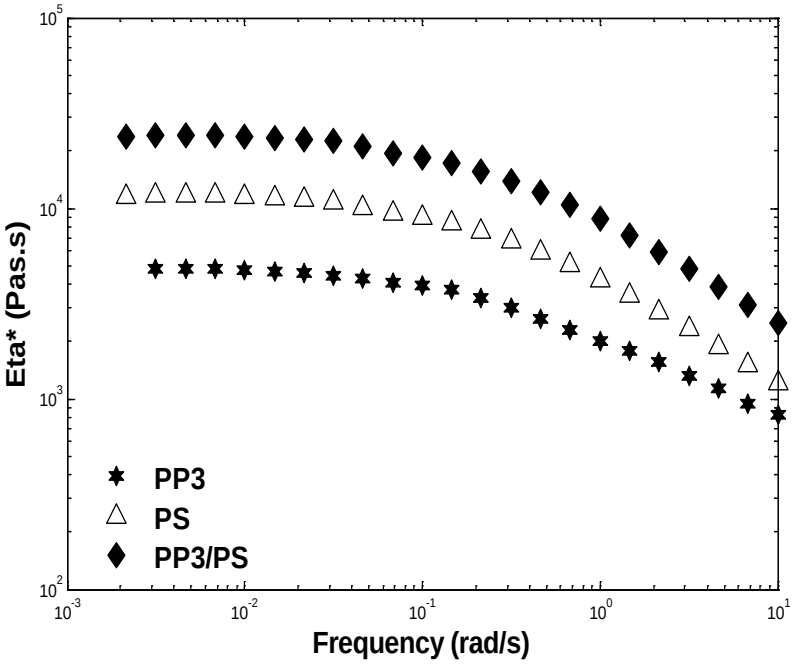
II.6.3. Prédiction de la viscosité des mélanges de polymères

La variation de la viscosité complexe prédite par le modèle Palierne et l'équation de Choi-Schowalter en fonction de la fréquence pour les polymères de base (PP et PS) et pour le mélange (PP3/PS), est illustrée dans la Figure II.6-a et la Figure II.6-b, respectivement. Il a été noté dans les deux cas que l'augmentation de fréquence diminue la viscosité complexe. Ce résultat est attribué au comportement d'amincissement par cisaillement associé au mélange et à ses constituants. Le PS a la viscosité la plus élevée, contre le PP qui se caractérise par la plus faible viscosité.

L'ajout de PP dans la matrice PS augmente la viscosité du mélange sur toute la plage de fréquences. La raison peut être due au niveau élevé d'immiscibilité qui augmente la sensibilité du mélange aux fluctuations de fréquence. Ainsi dans tous les cas, un comportement pseudo-plastique a été observé. Il a également été remarqué que PS a le maximum tandis que PP3 a la viscosité complexe minimale dans toute la gamme de fréquence à 180 °C. L'émulsion formée avec 30% de PP3 et 70% de PS a une viscosité supérieure à celle des deux composants formant le mélange.



(a)



(b)

Figure II.6. Evolution de la viscosité complexe en fonction de la fréquence à 180 °C a) Modèle Palierne; (b) Équation de Choi-Schowalter

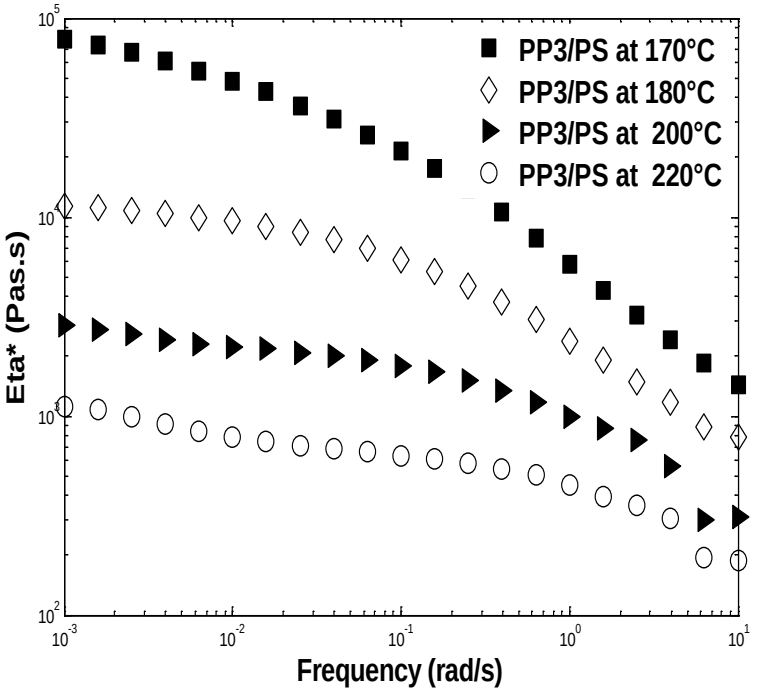
Les variations des viscosités complexes du mélange (PP3/PS, 30/70) à différentes températures sont illustrées sur la Figure II.7-a (modèle Palierne) et sur la Figure II.7-

b (équation de Choi-Schowalter). A partir des résultats obtenus, il a été montré que lorsque la fréquence augmente, la viscosité complexe diminue. De plus, avec l'augmentation de fréquence, le temps de relaxation diminue ou dans d'autres, le taux de cisaillement augmente.

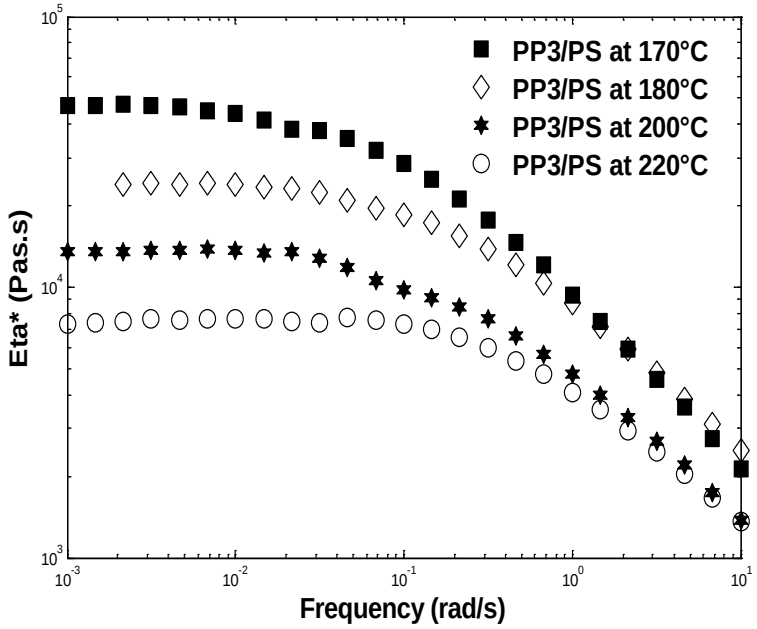
Ainsi, une augmentation de la fréquence a le même effet que celle de l'augmentation du taux de cisaillement. De plus, l'augmentation de la température entraîne dans tous les cas une diminution de la viscosité du mélange, à une température de 200 et 220 °C, le mélange enregistre la viscosité la plus faible par rapport aux deux composants formant le mélange (Figure II.6). Cela peut être dû au niveau élevé d'immiscibilité, qui augmente la sensibilité du mélange aux fluctuations de la fréquence. Cela indique que ce mélange est représenté par le mélange de déviation de loi négative (NDB). Aux basses fréquences, un comportement de déviation négative de la viscosité complexe a été observé, qui provient probablement du glissement à l'interface en raison d'une adhérence médiocre ou insuffisante entre la matrice et la phase dispersée (Hammani et al., 2012)

Il est à noter que la différence de viscosité entre les polymères a un impact significatif sur la morphologie de phase des mélanges.Les résultats obtenus ont montré que la viscosité complexe évolue inversement proportionnelle à la température.

Dagli et Kamdar (Dagli and Kamdar, 1994) ont étudié la variation de viscosité basée sur le rapport PP3 / PS à différentes températures. Ils ont remarqué que ce rapport change en fonction du taux de cisaillement quelle que soit la température.



(a)

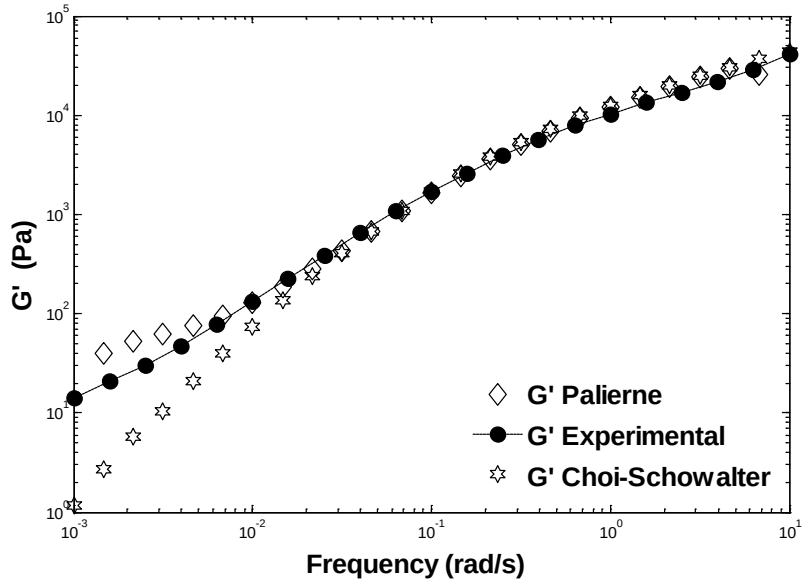


(b)

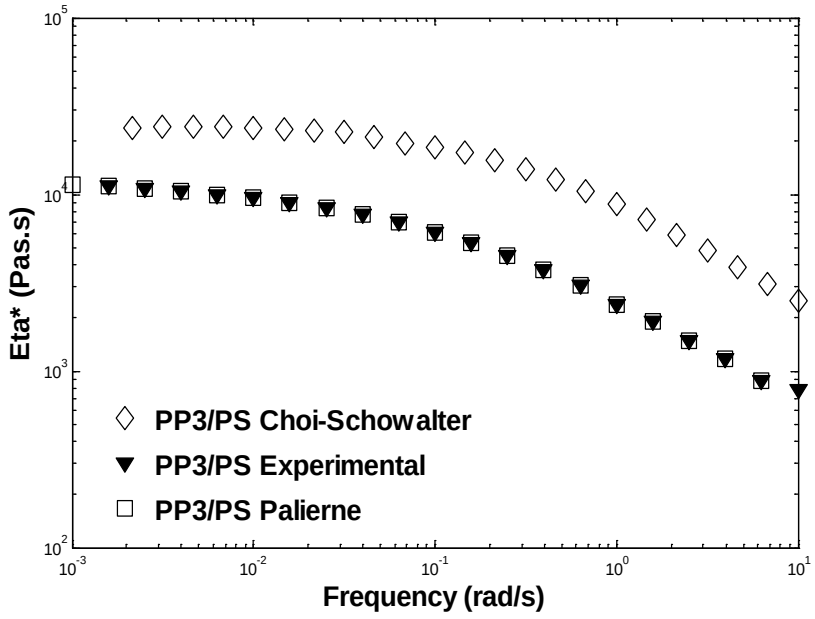
Figure II.7. Effets de la température sur la variation de la viscosité complexe en fonction de la fréquence (a) Modèle Palierne; (b) Équation de Choi-Schowalter

II.6.4. Comparaison des prédictions des modèles avec les données expérimentales

Afin de valider les propriétés rhéologiques déduites des modèles prédictifs, les résultats obtenus ont été comparés avec ceux obtenus expérimentalement dans une étude menée par Hammani (2013).L'évolution des résultats prédits et expérimentaux est représentée sur la Figure II.8-a pour la variation du module élastique et sur la Figure II.8-b pour la variation de la viscosité complexe, respectivement.



(a)



(b)

Figure II.8. Comparaison des résultats expérimentaux et prévus pour le mélange PP3/PS (30/70) à 180 °C ; (a): module de stockage G', (b): Viscosité complexe.

Il a été constaté que les résultats prévus par le modèle de Palierne sont en accord avec les résultats expérimentaux et que la superposition est presque parfaite pour le module de stockage ou pour le module de perte (figure II.8-a). Contrairement au modèle de Palierne, on note une différence dans les valeurs d'élasticité lorsque l'équation de Choi-Schowalter est utilisée, principalement dans la région des basses fréquences (10^{-3}-$10^{-2}s^{-1}$) et se superpose au-delà.

De plus, la prédiction de la viscosité complexe par le modèle de Palierne semble parfaite où les courbes représentant les variations de la viscosité complexe en fonction de la fréquence sont superposées (figure II.8-b), tandis que les valeurs de viscosité prédites par l'équation de Choi-Schowalter sont différents par rapport aux résultats expérimentaux.

II.7. Conclusion

Les travaux sur les mélanges de polymères immiscibles ont permis d'apporter des informations sur les mécanismes élémentaires de structuration dans ces systèmes. Alors que le choix de matériaux et les modèles a été un point important. Un modèle récent, qui comptes de la viscoélasticité des phases, la polydispersité en taille des gouttelettes et leur interactions hydrodynamiques, nous ont permis d'expliquer la viscoélasticité linéaire de certaines polymère choisi mélanges.

Dans ce travail, le comportement rhéologique dynamique du polypropylène/ polystyrène (PP3/PS) (30/70) a été étudié et déterminé par deux modèles mathématiques à savoir les modèles de Palierne et Choi-Schowalter. Les résultats prévus ont été comparés à ceux obtenus à partir d'un travail expérimental précédent. La prédiction des deux modèles a montré que les propriétés rhéologiques des mélanges dépendent de la nature des constituants. Les données expérimentales utilisées dans cette étude à des fins de comparaison confirment que le modèle d'émulsion Palierne est capable de décrire quantitativement les propriétés viscoélastiques linéaires du mélange.

A l'abri des résultats de cette étude, il est possible de modéliser le comportement rhéologique des mélanges de polymères en fonction des propriétés viscoélastiques de chaque composant par qui est plus précis que l'équation de Choi-Schowalter.

CHAPITRE III

III.1. Introduction

Dans cette étude, on s'est intéressé d'une part à la synthèse d'un polyélectrolyte à base de deux polysaccharides et d'autre part à la mise au point d'un système matriciel à base d'un mélange de dérivés de xanthane et de chitosane, ayant des propriétés biopharmaceutiques pour la libération prolongée d'un principe actif modèle.

La gomme xanthane(XG), le xanthane désacétylé (XGDSx) et le chitosane (CTS) ont été choisi pour la formulation du complexe polyéléctrolyte (PEC).

Ce présent chapitre est consacré à la présentation des produits utilisés, les modes opératoires suivis dans les préparations des dérivés de xanthane désacétylé (XGDSx), les mélangés de biopolymères, la formulation des complexes polyélectrolytes et, la préparation des matrices hydrophiles.

Les différentes formulations préparées ont subi des caractérisations physico-chimiqueset pharmaco-techniques minutieuses en utilisant différentes techniques d'analyses. Les protocoles des différents tests de caractérisation ont été décrits et les résultats trouvés ont été discutés en profondeur.

Une partie du travail a été réalisée au niveau du Laboratoire Matériaux et Environnement (LME) sis à l'université de Médéa, une partie au niveau du Laboratoire Saidal de Médéa. La caractérisation physico-chimique (DSC, TGA et MEB) a été réalisée au niveau du Laboratoire International de Nanotechnologie (INL) au Portugal. L'étude rhéologique a été réalisée au niveau du Laboratoire d'Analyse Fonctionnelle des Procédés Chimiques (LAFPC) à l'université de Blida 1.

III.2. Matériel et méthodes

III.2.1. Produits

a/ Gomme xanthane

La gomme xanthane (XG) est un polyoside anionique de masse moléculaire élevée produit par fermentation de glucides par *xanthomonascampestris.* Sa masse moléculaire relative est voisine de $1x10^6$. Elle existe sous la forme de sel sodique, potassique ou calcique. La gomme utilisée est sous forme sodique et a été fournie par Solvay (France).

b/ Chitosane

Le chitosane (CTS) est un polymère linéaire constitué d'unités de p-2-amino-2- déoxy-D-glucopyranose jointes les unes aux autres par des liaisons 1-14 ; c'est un

polysaccharide cationique naturel. Il a été fourni par Sigma Aldrich (St. Louis, USA) de poids moléculaire de 210 000 g.mol^{-1} et degré de désacétylationde 81.4%.

c/Principe actif

Le principe actif utilisé est le chlorhydrate de Tramadol (TD). Il est préconisé dans le traitement de la douleur modérée à sévère, telle que la douleur à long terme liée au cancer ou à d'autres maladies chroniques. Il peut également traiter la douleur causée par une blessure ou une opération (actif sur les douleurs neuropathiques).

Le Tramadol est un antalgique (substance calmant la douleur) qui appartient à la classe des opioïdes et qui agit sur le système nerveux central. Il soulage la douleur en agissant sur des cellules nerveuses particulières de la moelle épinière et du cerveau (Mouna, 2011).

Le Tramadol chlorhydrate utilisé a été fourni par la société Saidal-Médéa (Algérie). Le TD est sous forme d'une poudre cristalline blanche, pratiquement inodore, facilement soluble dans l'eau et méthanol ; il est peu soluble dans l'acétone. Le TD à un pH de 5.0 à 6.2, son point de fusion est entre 180°C et 184°C. Sa formule chimique est illustrée dans la Figure III.1.

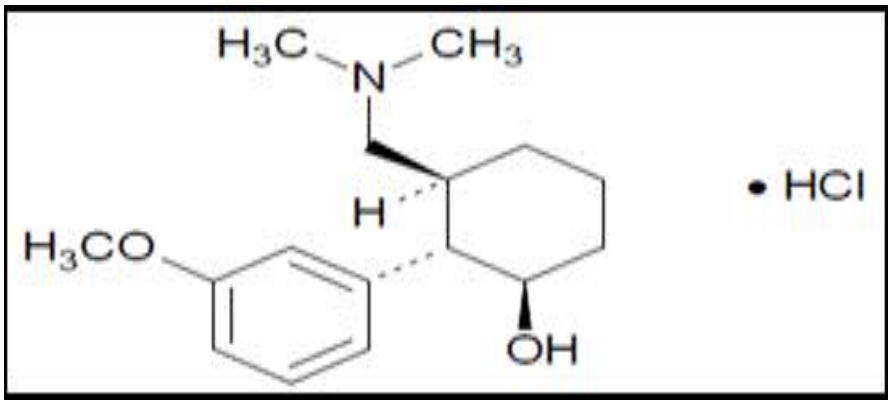


Figure III.1. Formule chimique du Tramadol chlorhydrate ($C_{16}H_{26}ClNO_2$, M=299,84g.mol^{-1}.)

III.2.2. Réactifs

Les réactifs utilisés lors de cette étude sont purs, de grade analytique, conservés à l'abri de la chaleur et de la lumière. Les produits chimiques utilisés dans cette étude sont classés dans le TableauIII.1.

Tableau III.1. Réactifs, solvants et produits chimiques

Réactifs et solvants	Formules	Nom du fournisseur
Stéarate de Magnésium	ST-Mg	Saidal (Médéa, Algérie).
Lactose monohydrate	LM	Saidal (Médéa, Algérie).
Acide chlorhydrique	HCl	Sigma –Aldrich
Acide phosphorique	H_3PO_4	Merck (Switzerland)
Acide sulfurique	H_2SO_4	Merck (Switzerland)
Chlorure de Sodium	NaCl	Merck (Switzerland)
Ethanol	C_2H_5OH	Merck (Switzerland)
Hydroxyde de potassium	KOH	Merck (Switzerland)
Hydroxyde de sodium	NaOH	Sigma –Aldrich
Phenolphthalein	$C_{20}H_{14}O_4$	Sigma –Aldrich

III.2.3. Appareillage

Les différents appareils utilisés dans cette investigation sont cités ci-dessous :

- Balance analytique de précision de 10^{-3}mg (Adventurer Pro OHAUS, China)
- Agitateur avec plaques chauffantes en céramique, et minuterie (VELP Scientifica, AREC.T)
- pH-mètre(JENWAY 3505 pH Meter, UK)
- Centrifugeuse à vitesse maximale de 6000trs/min (Werk Nr, HettichZentrifugen EBA20 D-78532, Germany)
- Mélangeur cubique (Cube Mixer KB 15, en verre acrylique de 3.5 l de volume, ERWEKA, Allemagne)
- Comprimeuse(Erweka, GmbH, Allemagne)
- Bain à ultrasons « Ultrasonic » de fréquences entre 20 kHz et 400 kHz (BRANSON Digital Sonifier ,sonifiersound enclosure)
- Spectrophotomètre d'absorption à transformée de fourrier dans l'infrarouge(Bruker, Germany)

- Analyser TGA/DSC STARe System pour les analyses calorimétriques (DSC), thermogravimétriques (TGA) et différentielle (DTA)
- Microscope électronique à balayage (FEI Quanta FEG650, China)
- Rhéomètre de type Physica MCR 302 (Anton Paar, GmbH, Germany)
- Zêtasizer(Scientific NANO Particle Analyzer Equipment (SZ-100) doté d'une électrophorèse utilise la méthode LDE (laser doplerelectrophoresis).
- Viscosimètrecapillaire(Ubbelohde, Kupillar-Viskosimeter Schott, Germany)
- Pied à coulisse numérique (Mituyoto, Japon)
- Appareil de friabilité (Erwekafriabilator, Italie)
- Testeur de dureté (Sotax HT1, USA)
- Spectrophotomètre UV-Vis (Thermospectronic Scientific Helios),
- DissolutestII (testeur de dissolution DT 620, Erweka, Germany).

III.2.4. Modification chimique et caractérisation dela gomme xanthanedésacétylée

III.2.4.1. Désacétylationde la gomme xanthane

La réaction de désacétylationest effectuée dans le but d'améliorer les propriétés physico-chimiques de la XG après l'élimination des groupements acétyle. La réaction de désacétylationest présentée dans la Figure III.2.

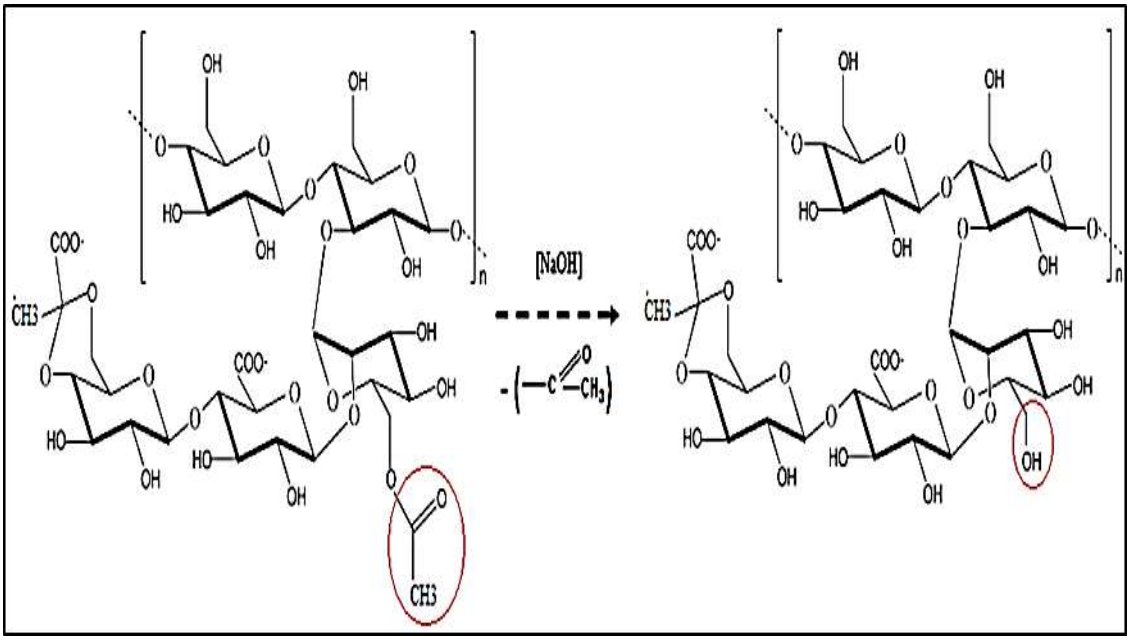


Figure III.2. Schéma réactionnel de désacétylation

La désacétylationde la XG a été effectuée en suivant les protocoles décrits par Pinto et al. (2011) et par Fitzpatrick et al. (2013). A cet effet, une prise d'essai de 1g de XG a été dispersée dans des erlenmeyers contenant 125 ml de solution d'hydroxyde de sodium à différentes concentrations (0.0025, 0.005, 0.0075 et 0.01 mol/L). Les solutions sont été placées sous agitation à 300 tr/min pendant 3h à 25 °C. Par la suite, les solutions ont été neutralisées avec de l'acide chlorhydrique (2 $mol.L^{-1}$). Les produits dérivés obtenus (XGDS) ont été récupérés par précipitation à l'éthanol dans la proportion de 1:4 (v/v), séchés dans un four à 56°C, jusqu'à atteindre un poids constant et enfin broyés avec un mortier et tamisés à une taille fine de particules.

III.2.4.2. Caractérisation des dérivés duxanthanedésacétylé

Les dérivés de XG ont été caractérisés par plusieurs techniques, dont la spectroscopie infrarouge à transformée de fourrier (Siddhartha and Biswanath, 2014; Munish et al., 2012), la calorimétrie différentielle (Siddhartha and Biswanath, 2014), l'analyse thermogravimétrique, la microscopie électronique à balayage, le poids moléculaire, le degré de solubilité et le degré de désacétylation.

a/ Evaluation du degré de désacétylation

Plusieurs travaux (Li et al., 2014, Jin et al., 2015, Balaghi, 2015) ont décrit la méthode permettant de déterminer le degré de désacétylation(DD). La méthode utilisée dans cette étude nécessite un titrage du XG et les dérivés désacétylé (XG_{DS}) afin de déterminer les teneurs en groupement acétyle. Cette méthode est rapportée par Balaghi (2015). Brièvement, on dissout 0.095g d'échantillon dans une fiole à l'aide de 7.5 ml d'eau distillé sous agitation magnétique pendant 30 min. Par la suite, 1.5 ml de NaOH (1M) sont ajoutés sous agitation pendant 2h. Enfin, chaque échantillon est titré à l'aide d'une solution de H_2SO_4 (1M) en utilisant la phenolphthaleine utilisée comme un indicateur coloré.

Le degré d'acétylation est calculé par la formule :

$$A_c = \frac{[6.005*(B-A)*F]}{W} \text{(III.1)}$$

Où B est le volume requis de H_2SO_4 pour le blanc en (ml), A est le volume requis de H_2SO_4 pour l'échantillon (ml), F est un facteur de concentration du H_2SO_4, W est la masse de l'échantillon.

En utilisant les résultats de l'Eq.III.1, on en déduit la valeur du degré de désacétylation(DD) :

$$DD(\%) = (100 - A_c) \quad \text{(III. 2)}$$

b/ Détermination du degré de solubilité

La méthode permettant de déterminer le degré de solubilité (S) des différents échantillons est rapporté par Du et al. (2012) et Li et al. (2014). Brièvement, dans un bécher, une quantité de poudre de chaque échantillon (0.10g) est dispersée dans 24.90 g de glace. Le mélange est mis dans un bain de glace à une température de (0 ± 0.5°C), et agité à faible vitesse jusqu'à ce que toute la glace ait fondu. Par la suite, le mélange est centrifugé pendant 20 min à 4500 tr/min. Une masse de 10 g de surnageant est pesé et séché jusqu'à un poids constant à 105 °C.

La solubilité est calculée par l'Eq.II.3 (Xie et al., 2007).

$$S\ (\%) = \frac{m * 2.5}{w} * 100\ \% \quad \text{(III. 3)}$$

Où m est la teneur en matière sèche, *w* est la masse totale de l'échantillon.

c/Détermination de la masse moléculaire moyenne

La détermination expérimentale de la viscosité constitue actuellement l'une des techniques les plus répandues en chimie macromoléculaire. Les données expérimentales sont, de plus, très rapidement exploitables. La mise en solution d'un échantillon de polymère s'accompagne, d'un accroissement très important de la viscosité du solvant, même lorsque le soluté se trouve en faible quantité. La viscosité ainsi obtenue permet de caractériser le polymère en solution.

La viscosité intrinsèque [η] correspond au cas idéal où les molécules de soluté sont indépendantes les unes des autres. Cela se produit pour des solutions très diluées. Pour accéder à la valeur de la viscosité intrinsèque, on détermine ainsi graphiquement la limite vers laquelle tend la viscosité réduite lorsque la concentration *C* tend vers zéro (Galván et al., 2018) :

$$[\eta] = lim_{C \to 0} \eta_{red} \quad \text{(III. 4)}$$

$$\eta_{red} = \frac{\eta_{sp}}{C} \text{(III.5)}$$

Et la viscosité spécifique est déterminée par la formule suivante :

$$\eta_{sp} = \frac{t - t_0}{t_0} \quad \text{(III. 6)}$$

Où [η] est la viscosité intrinsèque (l/g), η_{sp} est la viscosité spécifique, t et t_0 sont les temps d'écoulement de la solution et du solvant respectivement (s), Cest la concentration du soluté (g/l).

La mesure manuelle du temps d'écoulement en utilisant un viscosimètre capillaire de type Ubbelohde est suffisante pour déterminer la viscosité d'une solution.

La viscosité intrinsèque est une fonction du poids moléculaire du polymère en solution, du solvant, du polymère et de la température. Si les mesures s'effectuent à température constante en utilisant un solvant spécifique à un polymère particulier, alors on peut relier quantitativement la masse moléculaire du polymère à ces mesures.

La mesure de la viscosité permet de calculer la masse molaire de polymère, en utilisant la relation de Mark-Houwink :

$$[\eta] = K * M^a \quad \text{(III. 7)}$$

Où K et a sont les constantes caractéristiques du couple polymère-solvant à une température donnée, et leurs valeurs sont en général limitées.

Le protocole suivi pour déterminer la masse moléculaire est semblable à celui suivi par Masuelli (2014), pour la gomme xanthane à l'aide d'un viscosimètre capillaire de type Ubelhood à la température de (25 ± 0.1) $^{\circ}$C.

Les dérivés obtenus après désacetylation de la gomme xanthane sont en régime dilué et se comportent comme des fluides newtoniens (Siddhartha and Biswanath, 2014).

La masse molaire moyenne a donc été obtenue à partir l'équation empirique de Mark-Houwink (Eq. II.7) avec k = 2.79 10^{-3}cm^3/g et a = 1.2754 à 25°C.

d/ Analyse structurale par spectroscopie infrarouge à transformée de fourrier

Les spectres infrarouge à transformée de Fourier (FT-IR) des échantillons XG et les dérivés XG_{DS} (avec différents DD) ont été déterminés à l'aide d'un spectrophotomètre FT-IR (Bruker, Germany), avec une résolution de 4 cm^{-1}. La gamme de spectres électromagnétiques varie entre 400 et 4000 cm^{-1}.

e/Analyse thermique

Les analyses calorimétriques (DSC) et thermogravimétriques (TGA) ont été effectuées en utilisant un équipement TGA/DSC 1 STARe System. Une quantité de (0 - 5000 mg)

des échantillons à analyser a été placé dans des casseroles fermées, porté à une plage de températurevariant entre 25 et 900°C, un intervalle de 5 °C.min^{-1} pour une température 25-120°C et 10°C.min^{-1} pour 120-900°C. L'analyse thermique des différents échantillons a été effectuée sous atmosphère inerte (Argon), avec un débit de 30 ml/min.

f/ Microscopie électronique à balayage

La microscopie électronique à balayage (MEB) est une technique d'observation de la matière utilisant un faisceau d'électrons après avoir mis l'échantillon sous vide. Dans un MEB, l'image est obtenue séquentiellement point par point en déplaçant le faisceau d'électrons primaires sur la surface de l'échantillon. Des images tridimensionnelles de la surface des échantillons sont alors produites, avec une résolution pouvant atteindre quelques nm. Après séchage, chaque poudre est disposée sur un support de forme cylindrique dont la surface plane est dotée d'un ruban adhésif conducteur permettant à la fois de fixer la quantité de poudre utilisée et d'assurer la conduction de l'ensemble au contact du faisceau électronique. Lesdifférents supports sont fixés sur un port échantillon et déposés sur le plateau mobile du microscope.Les micrographies MEB ont été caractérisées augrossissement requis et une température ambiante et une tension d'accélération de 10 kV en utilisant un équipement FEI Quanta FEG650 fixé avec un superviseur de contrôle de microscope V6.2.8 build 3161.

III.2.5. Formulation de systèmes matriciels à libération prolongée

Les formes orales, en particulier les comprimés sont les plus fréquemment utilisées (Soltani, 2011). Les matrices peuvent être destinées à toutes les voies principales d'administration. Mais c'est pour la voie orale qu'elles sont les plus utilisées. Le mode de libération du principe actif à partir de la matrice dépend de sa nature (Boudendouna, 2010). L'utilisation des complexes polyélectrolytes comme excipients pharmaceutiques dans la formulation des systèmes matriciels a un réel intérêt dans le domaine biomédical.

Le PEC étudié sera obtenu par un mélange de xanthane, xanthane modifié (XG_{DS}) et de chitosane (CTS) afin de l'utilisé dans la formulation des comprimés à base de Tramadol.

La préparation des matrices sous forme de comprimés de 400 mg a été réalisée, en utilisant la méthode de la compression directe, à l'aide d'une comprimeuse rotative de type ERWEKA en suivant l'organnigramme de la Figure III.3.

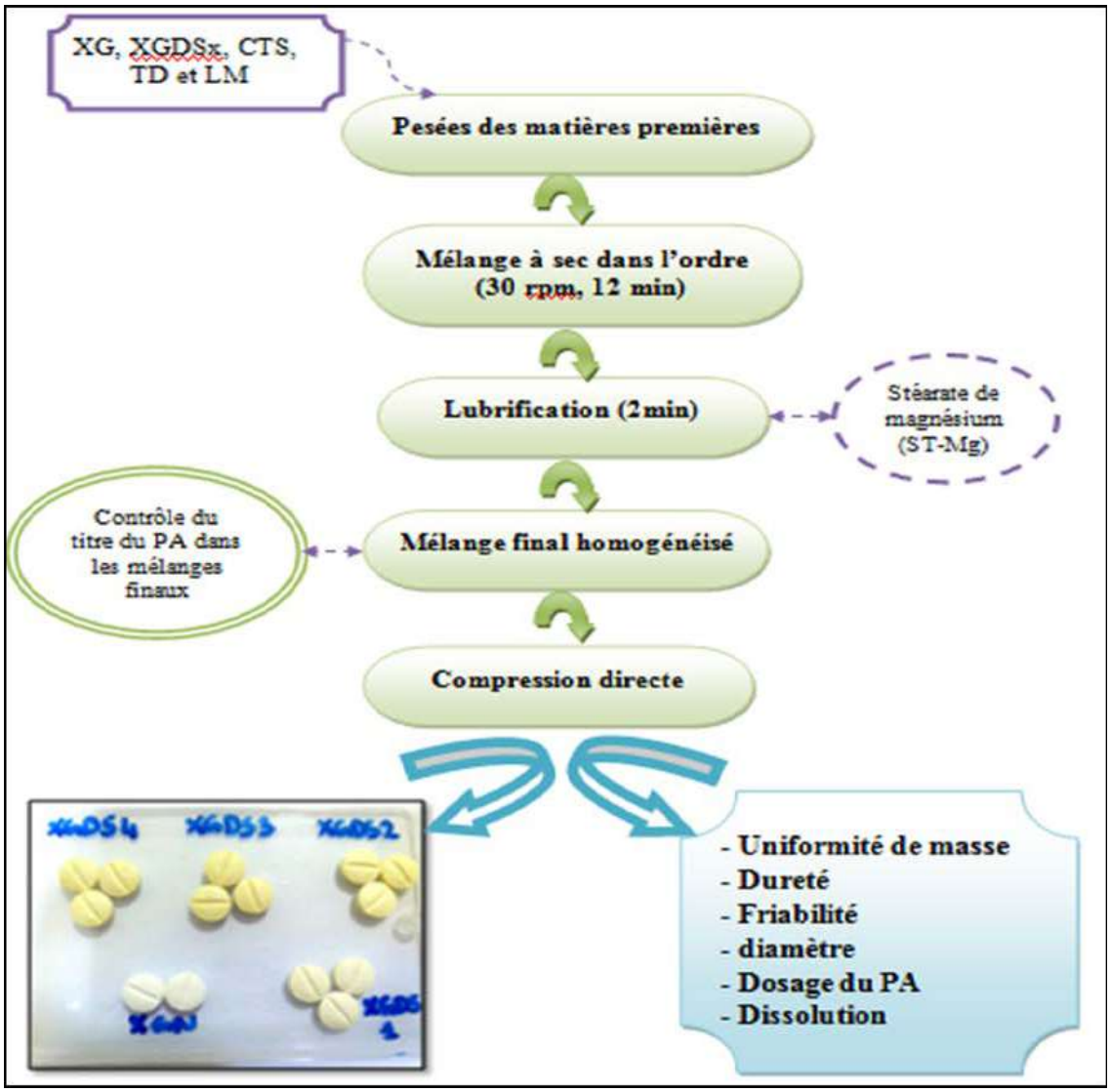


Figure III.3. Schéma de fabrication des matrices hydrophiles

Pour cela, sept mélanges (F1-F7) contenant 5% de TD ont été préparés en utilisant, du xanthane natif (GX) ou modifié (XGDSx) et du chitosane (CTS), du stéarate de magnésium (ST-Mg) comme lubrifiant et du lactose monohydrate (LM) en tant que diluant.Tout d'abord, le xanthane, xanthane modifié (XG_{DS}), chitosane (CTS), et le lactose monohydrate ont été mélangés avec le principe actif (Tramadol) dans un mélangeur cubique (Cube Mixer KB 15, en verre acrylique, 3,5l de volume, 40% de la capacité de travail, ERWEKA, Allemagne). Ensuite, le mélange à sec est mis sous agitation à 30 tr/min pendant 12 min.L'étape de la lubrification a été faite par l'ajout du ST-Mg et compléter à mélangé pendant 2 minsupplémentaires. Enfin, Le mélange de poudres homogénéisé subit un contrôle de dosage du principe actif dans le mélange final

avant la compression en comprimés de 400 mg avec un poinçon plat de 12 mm de diamètre à l'aide d'un seul à comprimés perforés (Erweka, GmbH, Allemagne) avec une force de compression de 15 kN, avec une vitesse d'un comprimé toutes les 3 secondes.

Tableau III.2. Compositions quantitatives des comprimés matriciels à libération prolongée de Tramadol

Ingredients (mg)	F1	F2	F3	F4	F5	F6	F7
Tramadol HCl	200	200	200	200	200	200	200
CTS	50	50	50	50	50	100	-
XG	50	-	-	-	-	-	100
XGDS1	-	50	-	-	-	-	-
XGDS2	-	-	50	-	-	-	-
XGDS3	-	-	-	50	-	-	-
XGDS4	-	-	-	-	50	-	-
LM	95	95	95	95	95	95	95
ST-Mg	5	5	5	5	5	5	5
Total weight/Tablet	400	400	400	400	400	400	400

III.2.6. Caractérisation des systèmes matriciels

Les différentes matrices formulées ont été soumises à une série d'analyses, en général ces contrôles sont faits avant le conditionnement des comprimés.

III.2.6.1. Contrôle macroscopique et sécabilité

Par examen visuel, on vérifie l'homogénéité de couleur en surface puis dans la masse du comprimé cassé. La surface de comprimé doit être lisse et brillante (ni collage ni grippage).Le contrôle de sécabilité a été examiné sur certain nombre de comprimés pour vérifier que les fractions sont de masses à peu près égales.

III.2.6.2. Dimensions

Le contrôle d'épaisseur et de diamètre du comprimé a été vérifié à l'aide d'un pied à coulisse.

III.2.6.3. Uniformité de masse

L'essai est réalisé sur dix comprimés pesés individuellement en déterminant le poids moyen et l'écart limite. Les spécifications sont décrites dans la pharmacopée américaine (USP38, 2016) et donnés dans le Tableau III.3.

Tableau III.3. Ecarts limites en fonction du poids moyen des comprimés**.**

Poids moyen des comprimés (mg)	$m \leq 130$	$130 < m < 324$	$m \geq 324$
Ecarts limites (%)	10	7.5	5

La masse individuelle de 2 au plus des 20 comprimés peut s'écarter de la masse moyenne d'un pourcentage plus élevé que celui de 7,5 % écart limite qui correspond au poids théorique 300 mg situé dans l'intervalle $130 < m < 324$ indiqué dans le tableau ci-dessus, mais la masse d'aucune unité ne peut s'écarter de plus du double de ce pourcentage (Le Hir, 2001).

III.2.6.4. Analyse de la friabilité

Le test de friabilité appliqué à un certain nombre de comprimé permet de s'assurer que les comprimés présentent une résistance mécanique suffisante et d'apprécier la perte de masse de ces comprimés sous l'effet des frottements et des chutes qui leurs ont été imposés dans certaines conditions (Le Hir, 2001; USP, 2016). Ce test est réalisé avec un friabilimètre qui est un tambour rotatif, constitué d'un polymère synthétique transparent à surfaces intérieures polies ne produisant pas d'électricité statique. A chaque rotation, les comprimés sont projetés du centre du tambour vers la paroi extérieure, par une pale curviligne. Le tambour est monté sur l'axe horizontal d'un dispositif d'entraînement dont la vitesse de rotation est de 25 ± 1 tr/min. Par conséquent, à chaque rotation, les comprimés roulent ou glissent et tombent sur la paroi ou les uns sur les autres.

L'essai de friabilité est réalisé sur un échantillon de dix comprimés pesés avant et après l'essai selon la monographie de la Pharmacopée Européenne (PE8, 2016). L'appareil est réglé à 100 rotations pendant 4 min (25 tr/min).

Le pourcentage est calculé par la formule suivante:

$$\text{Friabilité } (\%) = \frac{P_0 - P_1}{P_0} * 10 \quad \text{(III.8)}$$

Où P_0 et P_1représentent respectivement le poids des 10 comprimés avant et après le test.

La perte de masse maximale considérée comme acceptable est de 1 pour cent (1%) de la masse des comprimés soumis à l'essai (USP, 2016;PE8, 2016).

III.2.6.5. Analyse de la dureté

Le test de dureté permet de s'assurer que les comprimés présentent une résistance mécanique suffisante pour ne pas se briser lors de leur manipulation ou d'étapes de production ultérieures (Le Hir, 200; USP, 2016; PE8, 2016).

La détermination de la dureté d'un comprimé se fait en mesurant l'intensité de la force qui lui est diamétralement appliquée pour provoquer sa rupture par écrasement. L'appareil est constitué de deux mâchoires, l'une se déplaçant vers l'autre et dont la surface plane de chacune d'elles est perpendiculaire au sens du déplacement. L'essai s'effectue en plaçant le comprimé entre les mâchoires et en l'orienteant suivant la direction d'application de la force.

III.2.6.6. Dosage du principe actif

La spectrophotomètrie UV-Vis (Thermospectronic Scientific Helios) a été utilisée pour l'analyse quantitative du principe actif libéré ou extrait, en se basant sur la loi de Beer-Lambert. Pour cela, on a établi le spectre d'absorption du PA étudié ainsi que la droite d'étalonnage dans le milieu considéré à la longueur d'onde du maximum d'absorption de l'agent actif.

Le dosage quantitatif du TD a été réalisé en utilisant une méthode adaptée à la Pharmacopée Européenne (2008). Les comprimés à base de TD ont été écrasés et placés dans un erlenmeyer de 250ml, rempli avec la solution tampon (pH 1.2 ou pH 6.8). Le produit à analyser a été laissé dans la solution tampon pendant 30 min. La solution obtenue est maintenue à une température constante de 37°C. Par la suite, une série de solutions diluées ont été préparés à partir de la solution mère obtenue.

La longueur d'onde d'absorption du PA pour les deux milieux (pH 1.2 et pH 6.8) est déterminée par balayage dans l'UV-vis, entre 250 et 450 nm, puis la courbe d'étalonnage a été déterminée dans les deux milieux de dissolution.

III.2.6.7. Test de dissolution

Le test de dissolution in vitro des comprimés est le principal essai réalisé pour contrôler la «disponibilité in vitro » du PA. Ce test permet de s'assurer, qu'une fois administrés, les comprimés libèreront les molécules actives qu'elles contiennent, pour les mettre à la disposition de l'organisme, et ceci dans les limites de concentration et de vitesse déterminées, afin de garantir l'effet thérapeutique désiré**.** La dissolution du ou des PA dans un milieu spécifique, est apprécié par son dosage dans des échantillons prélevés à partir de milieux choisis à des intervalles de temps différents (Wehrlé, 2007).

L'étude de dissolution in vitro a été réalisée selon la méthode décrite par la pharmacopée USP (USP38, 2016). L'appareil utilisé est un dissolutest de type Dissolution tester DT 620, ERWEKA. Le milieu de dissolution était constitué de 900 ml d'HCl 0,1 N pendant les deux premières heures et de tampon au phosphate (PBS, pH 6,8) pendant les 22 h restantes. La méthode de paniers (Baskets) rotatifs a été utilisée pour étudier la libération du PA à partir des comprimés à 37±0.5°C et à une vitesse de rotation de 50 tr/min. Ce dispositif permet une diffusion du PA par chaque face des comprimés et évite une éventuelle adhésion des comprimés au fond des godets de dissolution après leur contact avec les milieux de dissolution. Des prélèvements d'échantillons de 5 ml sont prélevés à des intervalles de temps régulier et le volume prélevé est remplacé par le même volume de milieu frais. Les échantillons sont filtrés à travers un papier filtre de 0.45µm (filtre Whatman) et analysés après dilution par spectrophotométrie UV à λ = 271 nm.

III.2.6.8. Modélisation de la libération du principe actif

Le choix des modèles évoqués est réalisé sur la base des profils obtenus et qui se rapprochent du phénomène de transfert par diffusion. Ces modèles sélectionnés ont été appliqués pour tous les lots de comprimés. Les coefficients de corrélation R^2ont été déterminés afin de percevoir la validité du modèle choisi. Ainsi plus ce coefficient est proche de l'unité et plus le modèle est adéquat (Khoukhi, 2017).

La littérature expose de nombreux modèles théoriques et empiriques qui décrivent le mécanisme de libération du PA à partir des systèmes matriciels. Dans ces modèles, les

phénomènes physico-chimiques de transfert tels que le processus de diffusion, la dégradation ou le gonflement de la matrice ainsi que la libération par réactions chimiques sont pris en compte.

Un modèle mathématique empirique de Korsmeyer-Peppas(Khoukhi, 2017) a été choisi pour décrire, identifier et interpréter le mécanisme de libération du Tramadol à partir des formulations réalisées.

Cette loi de Puissance est utilisée pour analyser la libération de formes pharmaceutiques matricielles, lorsque le mécanisme de libération n'est pas bien connu ou lorsque plus d'un type de phénomènes peuvent être impliqués. La valeur numérique de « n », l'exposant de libération, est utilisée afin de caractériser les différents mécanismes de libération. La valeur de « n » ne peut être déterminée que sur les premiers 60% de la libération (Korsmeyer and Peppas, 1984). La cinétique de libération du TD a été analysée selon l'équation Korsmeyer-Peppas (Ranga et al., 2012) :

$$Q_t/Q_\infty = K.t^n \quad \text{(III.9)}$$

Où Q_t et Q_∞ représentent les quantités de médicament libérées (%) dans le temps t et à temps infini (t_∞), respectivement, K est la constante cinétique et n est l'exposant qui dépend du mécanisme de libération et de gonflement.

Les données de libération in-vitro sont tracées par le logarithme du pourcentage cumulé du PA (TD) libéré en fonction du logarithme du temps.

- Lorsque n=0.5, le mécanisme de libération suit la loi de diffusion de fickienne et est dépendant du temps,
- Si n est supérieur à 0.5, la libération suit un mécanisme non- fickienne; dans ce cas plusieurs mécanismes peuvent être impliqués, la plupart du temps, une diffusion couplée à une érosion ou à des phénomènes d'hydratation et gonflement de matrices polymériques,
- Tandis que, lorsque n est inférieur à 0.5, le mécanisme est caractérisé comme quasi-Fickien
- Lorsque la valeur de n=1.0, le transport est de case II (relaxation, érosion).

III.3. Résultats et discussions

III.3.1. Propriétés des dérivés de xanthanedésacétylé

III.3.1.1. Degré de désacétylation, poids moléculaire et solubilité

Les variations respectives du degré de désacétylation(DD), du poids moléculaire ainsi que de la solubilité des différents dérivés du xanthanedésacétylésont illustrées dans la Figure III.4.

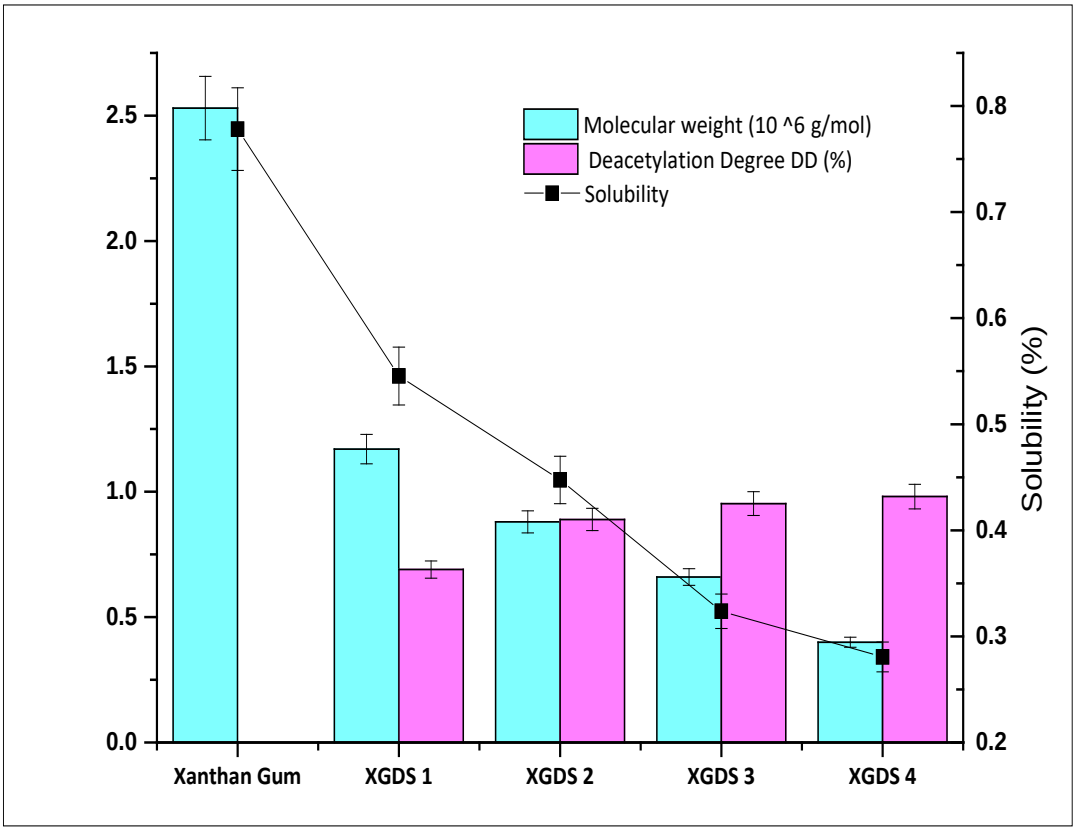


Figure III.4. Variations du poids moléculaire, du degré de désacétylation et de la solubilité des dérivés de xanthane

A la lumière des résultats obtenus, on remarque que le DD varie entre 68.97 ± 1.58% et 98.08 ± 0.03%; il augmente proportionnellement avec la concentration de NaOH utilisée pendant la synthèse. En conséquence, jusqu'à une concentration en NaOHde 0.01M, le xanthane est presque complètement désacétylé où environ 98% des groupes acétyle sont éliminés.

De même, lesmasses moléculaires ont été calculées en utilisant la relation de Mark Howink reliant la viscosité intrinsèque à la masse molaire du biopolymère. Il semble que les masses moléculaires des dérivés désacétylés (XGDSx)diminuenten fonction de l'augmentation du DD. Ceci est dû à l'effet conjugué de NaOH ; ces effets se traduisent par un clivage des liaisons chimiques, assurant la longueur de la chaîne de xanthane.

Par ailleurs, on note que la solubilité diminue avec le DD. Ainsi, on obtient une solubilité plus rapide desXGDSx, pour lesquels les masses moléculaires sont plus faibles, ce qui conduit à une diminution de l'encombrement stérique. De ce fait, les groupes OH deviennent facilement accessibles aux molécules d'eau, ce qui entraîne une meilleure hydratation et donc une meilleure solubilité. Ce résultat est similaire avec ceux obtenus avec des dérivés désacétylés du Konjac-gomme (Du et al., 2012), et des dérivés de xanthanecarboxyméthylés(Yahoum et al., 2016).

Les poids moléculaires ($0.40–1.2\times10^6$ g/mol) des échantillons désacétylés du xanthanesont inférieurs à ceux du xanthane natif (2.5×10^6 g /mol). Ceci correspond aux résultats rapportés dans la littérature concernant le poids moléculaire du xanthanequi varie entre 5×10^5et 1.3×10^7 g/mol selon Borges et al. (2009) et, entre 4 et 12×10^6 g/mol^{-1}. Selon Born et al. (2011).

III.3.1.2. Degré de solubilité

Il est intéressant de noter que la solubilité diminue avec l'augmentation du degré de désacétylation(Tableau III.4). Ceci implique que la présence de groupes acétyles contrôlent la solubilité en solution aqueuse bien que le rôle précis des groupes acétyles dans la promotion de la solubilité n'est pas clair.

Tableau III.4. Degrés de solubilité des dérivés de xanthane

	XG	XGDS1	XGDS2	XGDS3	XGDS4
(S) en %	89.66	54.55	48.87	40.36	34.51

Il convient de noter que la plupart des glucomannanes et des dextranes liés $\beta(1\rightarrow4)$ non substitués sont insolubles en raison de la liaison hydrogène intermoléculaire (Ratcliffe et al., 2005) ; le xanthaneest soluble en tant que membre de la famille. Alors,il est possible que la désacétylation ait eu seulement lieu dans une partie du xanthane, ce qui

conduit au fait que la partie désacétylée complètement était insoluble alors que la fraction naturelle était soluble.

Quelle que soit la raison, on peut attribuer la solubilité du XG à la présence du groupe acétyle. De plus, une température inférieureà 0 ± 0.5°C était efficace pour favoriser la dissolution du XGDS.

On conclut donc que la diminution de la quantitéen groupes acétyle fournitla preuve supplémentaire que la présence de groupes acétyles confère une solubilitéau xanthanedans l'eau. Par conséquent, on peut affirmer que la relation entre le DD et la solubilité était un attribut intrinsèque sans oublier que la solubilité est toujours une question controversée.

III.3.1.3. Structure chimique

La spectroscopie infrarouge à transformée de Fourier (FTIR) a été utilisée pourconfirmer l'efficacité de la synthèse de désacétylation. Les spectres FTIR de la gomme xanthanenative (XG) et de ses dérivés (XGDSx) sontprésentés respectivement dans la Figure III.5.

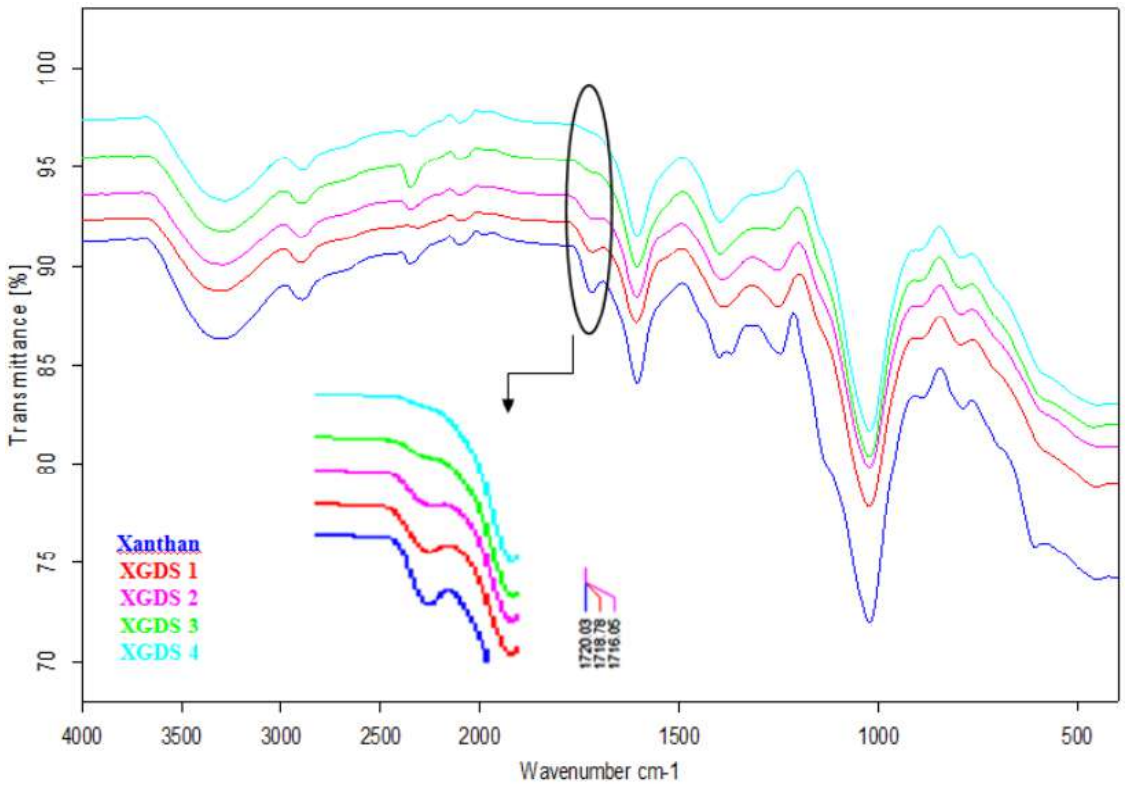


Figure III.5. Spectres FTIR du xanthane natif (XG) et de ses dérivés (XGDS)

Les résultats montrent une différence remarquable entre les spectres FT-IR pour les échantillons XG natif et modifié (XGDSx). Ceci est expliqué par la diminution de l'intensité ou l'élimination du pic à environ 1724 cm^{-1}, qui a été assigné au groupe acétyle ; on peut voir clairement que le DD est proportionnel à l'intensité du pic d'absorption à 1724 cm^{-1}, indiquant que la modification de groupes acétyle a été bien effectuée.

L'absorption à 1724 cm^{-1} fait référence à l'absorption des vibrations d'étirement acétyle C=O. La valeur maximale diminue peu à peu à mesure que la quantité d'hydroxyde de sodium augmente, démontrant l'augmentation du degré de modification. En particulier, le pic disparaît lorsque la quantité d'unités pentasaccharides alcalines atteint la désacétylationcomplète pour le XG. Ce qui est en accord avec d'autres travaux rapportés dans la littérature (Srivastava et al., 2009; Faria et al., 2011; Du et al., 2012; Li et al., 2014; He et al., 2016).

Les spectres FT-IR de XG natif ont montré également des pics à 1724 et 1606 cm^{-1} correspondant à des groupes carboxyle (étirement C=O), alors que la comparaison du spectre FT-IR des dérivés $XGDS_1$, $XGDS_2$, $XGDS_3$ et $XGDS_4$, montre des liaisons autour de 3300, 2900 et 800-1100 cm^{-1} qui sont communes à tous les polysaccharides représentent des liaisons OH, des liaisons CH de groupes CH_2 et des saccharides, respectivement.Ces résultats sont similaires à ceux obtenus par certains auteurs (Fukuda et al., 2006; Munish et al., 2012; Yahoum et al., 2016; Outuki et al., 2016;Munir et al., 2017) pour la gomme xanthane native.

Les spectres FT-IR ont montré également que le groupe acétyle a été éliminé par modification de l'alcali. Dans ce sens, Tako et Nakamura (1984)suggèrent que les résidus d'acétate contribuent à l'association intermoléculaire et que les chaînes latérales de XG peuvent devenir plus flexibles après déacétylation. Les chaînes moléculaires de XG peuvent également devenir plus flexibles en termes de modification rhéologique des alcalis, ce qui entraîne une diminution de la dimension de la chaîne.

III.3.1.4. Analyse calorimétrique

L'analyse thermique est effectuée en soumettant le matériau à analyser à un programme de température contrôlée; la substance est soumise à une variation linéaire de la température (conditions dynamiques). Les résultats de cette analyse sont représentés dans la FigureIII.6.

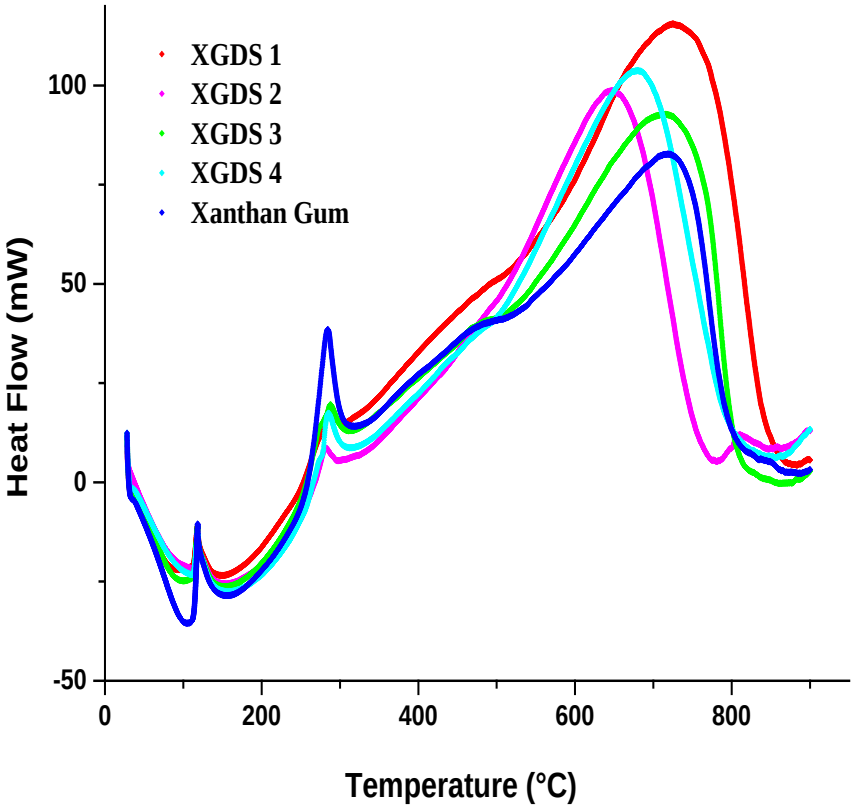


Figure III.6. Thermogrammes du xanthane natif (XG) et de ses dérivés (XGDSx)

Les courbes représentant l'évolution du flux thermique en fonction de la température montrentun pic absorbé à 720°C pour XG pure, tandis que d'autres picssont absorbés à 730, 653, 720 et 685°C pour $XGDS_1$, $XGDS_2$, $XGDS_3$ et $XGDS_4$, respectivement.

La gomme xanthane et ses dérivées modifiées ont été caractérisés par deux événements thermiques: le premier est endothermique commun et centré à environ 100°C pour tous les échantillons, attribué à la perte d'eau associée aux groupes hydrophiles des polymères, et le second, deux pics exothermiques,correspondant à la dégradation thermique des polymères.Le pic endothermique a été attribué à l'évaporation des molécules d'eau résidant dans la XG, ce qui reflète à peu près la capacité de rétention d'eau.

On peut voir clairement que XG a montré une température plus basse du pic endothermique que le degré de désacétylationa augmenté, ce qui suggère la diminution de la capacité de rétention d'eau.Dans les thermogrammes des dérivés $XGDS_x$, deux pics

exothermiques inégaux sont apparus entre 300 et 800°C, résultant de la pyrolyse de $XGDS_x$.

D'une manière générale, une plus faible cristallinité de l'échantillon conduit à une meilleure solubilité dans l'eau et à une température maximale exothermique inférieure.

De plus, sur la Figure III.6, la relation n'a été trouvée que dans une gamme très limitée. Dans l'ensemble, les caractéristiques thermiques de chaque échantillon étaient similaires, en raison de la désacétylationen milieu alcalin.

La teneur en groupe acétyle théoriquement diminuée de XG a contribué à réduire l'encombrement stérique, à renforcer l'interaction intermoléculaire et à augmenter la difficulté de décomposition thermique. On peut voir clairement que XGDS a montré une température plus élevée du pic exothermique que XG. Pourtant, la température du pic exothermique de $XGDS_x$ n'a pas augmenté régulièrement avec l'augmentation du DD. Ce résultat est semblable à celui trouvé pour un autre dérivé de XG (Li et al., 2014).

Il y a de nombreuses liaisons hydrogène structurelles dans les polysaccharides. En conséquence, la réaction de décomposition, de rupture de chaîne, d'oxydation ou de déshydratation a eu lieu fréquemment, ce qui a provoqué un effet exothermique lors de l'augmentation de la température pour rompre les liaisons hydrogène (Yang et al., 2002).

III.3.1.5. Analyse thermogravimétrique

L’analyse thermogravimétrique(TGA) est une technique simple et précise pour examiner le schéma de décomposition et la stabilité thermique des biopolymères en fonction de la température ou du temps.

Cette analyse a été réalisée afin d’étudier les changements dans la masse des échantillons de XG avec augmentation ou diminution de la température. Il faut souligner que les échantillons de XG ont un mécanisme de dégradation complexe (Munir et al., 2017).

La Figure III.7 illustre le mécanisme de décomposition thermique et les propriétés physico-chimiques et le pourcentage de décomposition des échantillons de xanthane native et désacétylées.

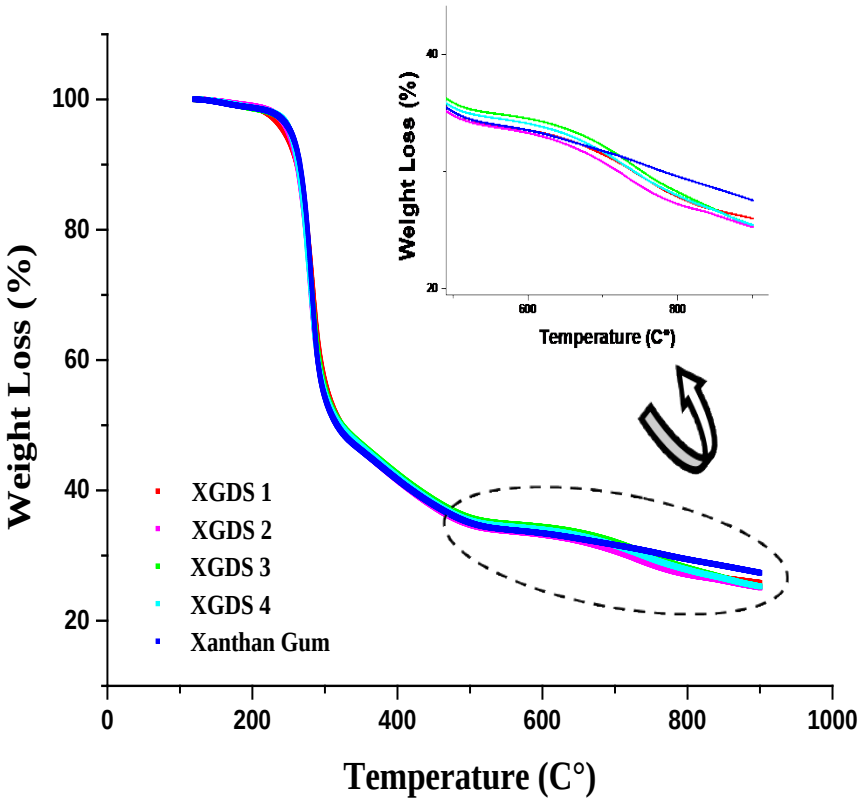


Figure III.7. Courbes thermogravimétrique du xanthane native et de ses dérivées

L'allure des courbes thermogravimétriquesmontre une décomposition de XG en deux étapes : le premier stadede décomposition a été observé dans la gamme de températurede 0 à 120°C avec une perte de poids de 100% qui aurait pu se produire du fait de l'élimination de l'eau, à la déshydratation initiale et à la perte de molécules volatiles pour tous les échantillons natifs et modifiées. Certains auteurs (Faria et al., 2011; He et al., 2016; Makhado et al., 2018; Li et al., 2016) ont montré que l'absorption d'eau par le xanthane est due à la présence de groupes polaires dans sa structure, en particulier le groupement -OH. Le deuxième stade est obtenu à haute température (supérieure à 200 °C) attribuée à la dégradation des composés, due à des réactions de désacétylation avec uneperte de massede 33.33% à une température de 540°C,observée dans le cas de XG native. Les températures obtenues au deuxième stade de décomposition étaient légèrement différentes mais cela n'empêche pas la comparaison entre échantillons. En comparent le $XGDS_1$ de 27.80% perte de masse à la température de 800°C par rapport à XG native,alors que la perte de poids de $XGDS_2$ est de 28.89% à une température de 758°C,de30.47% à une température

de 740°C pour le $XGDS_3$, et avec un ratio de 29.68% à température de 747°C pour le $XGDS_4$, signifie que les dérivés obtenus ont une stabilité thermique similaire.Ainsi, le taux de réduction de poids augmente avec un accroissement de la température.

III.3.1.6. Morphologie

La caractérisation de la surface des différents échantillons a été effectuée et les micrographies obtenues par MEB de XG et ses dérivés (XGDSx) sont présentées dans la Figure III.8.

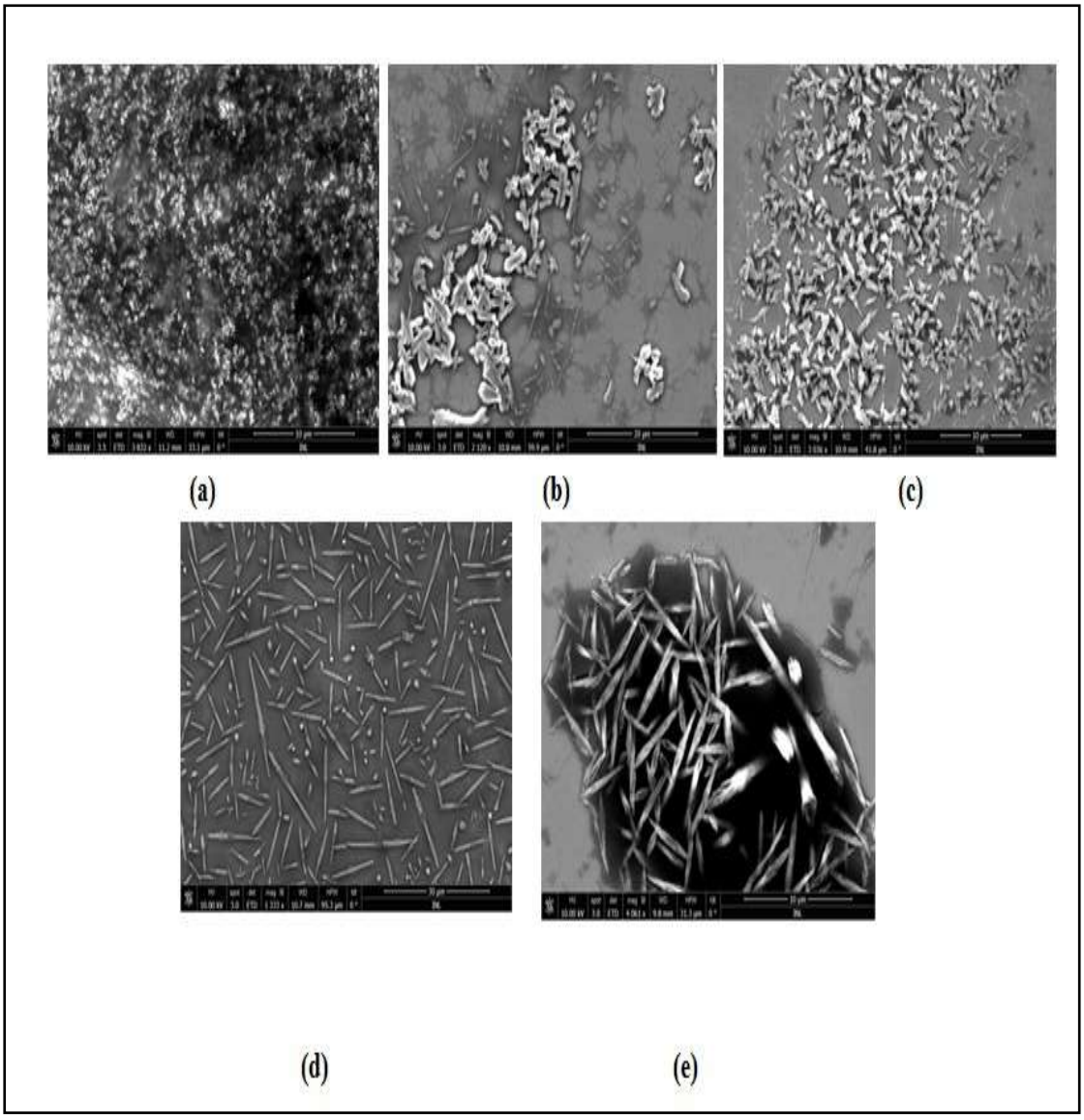


Figure III.8. Micrographie du xanthane natif(XG) et desdérivés désacétylé (XGDSx)

Les micrographies obtenues indiquent des modifications significatives de la morphologie de surface de XG après la réaction. Elles montrent également que les particules de XG (Figure III.7-a) ont une nature amorphe, poreuse et une surface lisse, comme rapporté par Makhado et al. (2018).Tandis que ceux de XGDSx ont une surface lisse, de forme allongée et mince, comme illustré dans la Figure III.8-b, c, d, e.

La morphologie des échantillons XGDSx est apparue homogène, indiquant une distribution de taille uniforme. De plus, les micrographies montrent des granules intacts permettant leur utilisation comme excipients pharmaceutiques.

III.3.2. Caractérisation de matrices hydrophiles à base de mélanges de dérivés de xanthaneet de chitosanecontenant du Tramadol

III.3.2.1. Etude de la compatibilité du Tramadol et des polysaccharides

Les substances actives et les polymères peuvent interagir quand elles sont en contact, ce qui pourrait conduire à l'instabilité du médicament dans le processus de formation des véhicules médicamenteux. Ainsi, l'analyse thermique (DSC, TGA, DTGA) permet d'étudier la compatibilité thermique d'un ingrédient pharmaceutique actif (API) avec plusieurs excipients.Les interactions médicament-polymère sont donc très importantes dans le choix des polymères appropriés. Les analyses TGA et DTGA de Tramadol (TD) pur, CTS, XG, XGDS et un mélange physique de médicament et de polymèresont été réalisées.Les thermogrammes du médicament ont été comparés afin de détecter une éventuelle interaction médicament-excipient (Martins et al, 2011).

Les profils TGA étaient utilisés pour étudier la stabilité thermique de XG, XGDS, TD, CTS et leur mélange physique(Figure III.9).Tous les échantillons présentent deux régions principales de perte de poids, la première région comprise entre 25 et150 °C est attribuée à l'élimination de l'eau physiquement adsorbée et, la deuxième région représente la plus grande perte de poids correspondant à la dégradation des composants à des niveaux de 80.27 ; 79.74 ; 76.84 ; 99.73 et 60% correspondant à XG-TD, XGDS-TD, CTS-TD, TD et CTS, respectivement.

En outre, les profils DTA des échantillons déduits des données TGA (Figure III.6-c) présentent les principaux pics de décomposition à 281, 277, 265 et 303 °C pour XG, XGDS, TD et CTS.

Les données relatives aux polysaccharides, y compris XG et CTS, ont été rapportées par Zohuriaan et Shokrolahi (2004); ils ont suggéré que parmi ces deux biopolymères, le

CTS a le plus de stabilité thermique. D'autre part, l'analyse TGA de TD en présence de CTS, XG et XGDS a montré que tous les matériaux subissaient une décomposition supérieure à la température de 250°C, ce qui signifie que la présence de ces excipients n'affecte pas la stabilité thermique du Tramadol (DiNunzio et al., 2008). De plus, il a également été démontré qu'aucun des excipients testés ne modifie le profil de décomposition de l'API.

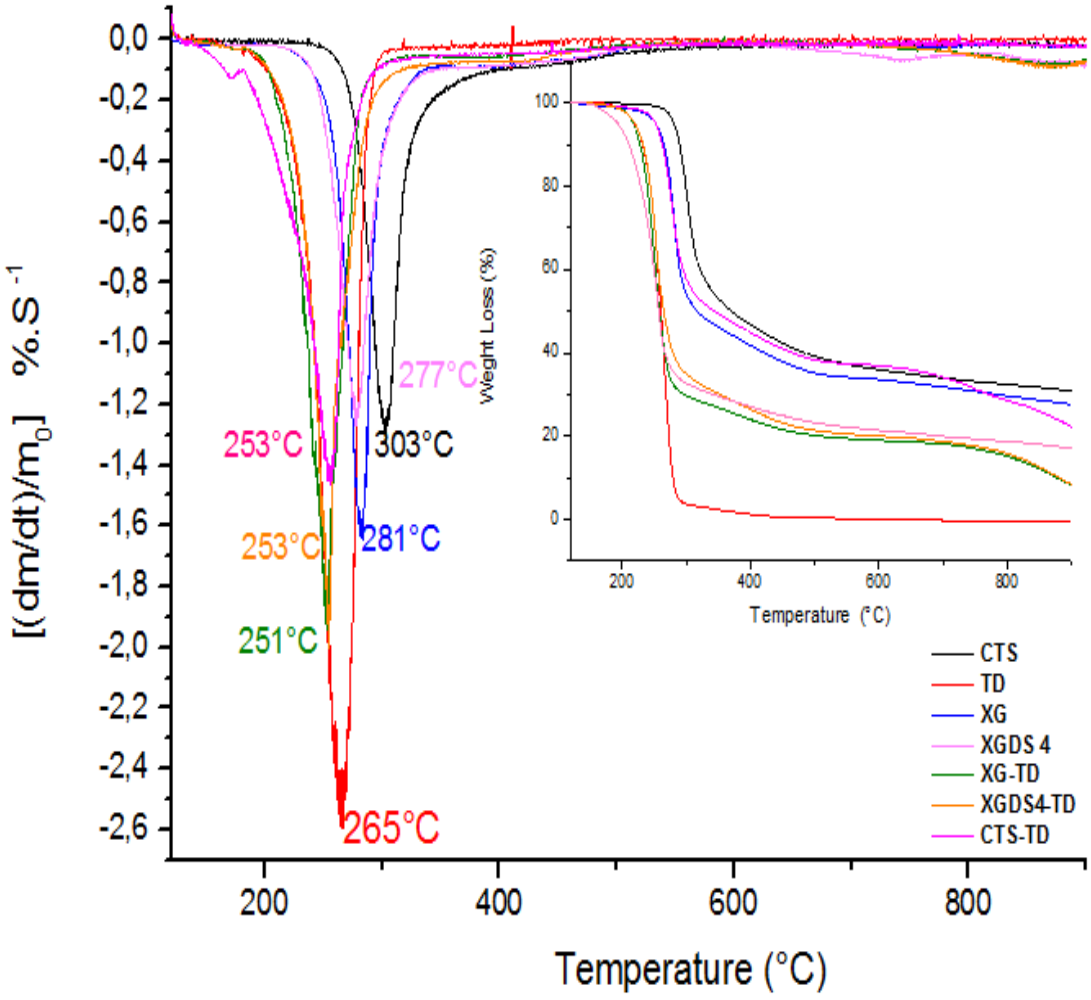


Figure III.9. Etude d'analyse thermique de la compatibilité Tramadol-polysaccharides:TGA (a) and DTA (b)

III.3.2.2. Propriétés d'écoulement des mélanges de poudres

En utilisant les excipients XG, CTS et XGDSx pour la préparation des mélanges en poudre sous forme de matrices, les valeurs des paramètres physicochimiques des différentes formulations ont été trouvées dans une plage satisfaisante selon la pharmacopée américaine(USP 39, 2016), comme présenté dans le Tableau III.5.

Tableau III.5 : Propriétés d'écoulement des mélanges de poudres

Formule	Angles statiques de repos*	Densité (g/cm^3) *	Densitéexploitée(g/cm^3) *	Indice de Carr (%) *	Rapport de Hausner *	Propriétés d'écoulement **
F1	32.53 ± 0.24	0.58 ± 0.03	0.65 ± 0.02	10.76 ± 0.12	1.12 ± 0.01	Bon
F2	30.84 ± 0.15	0.52 ± 0.04	0.61 ± 0.03	14.75 ± 0.32	1.17 ± 0.03	Excellent
F3	27.98 ± 0.32	0.48 ± 0.03	0.53 ± 0.04	09.44 ± 0.35	1.10 ± 0.03	Excellent
F4	27.54 ± 0.46	0.50 ± 0.02	0.54 ± 0.02	07.41 ± 0.54	1.08 ± 0.02	Excellent
F5	26.74 ± 0.12	0.51 ± 0.05	0.55 ± 0.01	07.27 ± 0.47	1.08 ± 0.04	Excellent
F6	30.84 ± 0.15	0.52 ± 0.04	0.61 ± 0.03	14.75 ± 0.32	1.17 ± 0.03	Bon
F7	31.35 ± 0.25	0.51 ± 0.05	0.59 ± 0.02	13.56 ± 0.46	1.16 ± 0.01	Bon

* Toutes les valeurs sont exprimées en moyenne ± SD, n=3
** Selon les critères de la pharmacopée américaine (USP39, 2016)

D'après les résultats mentionnés, on peut remarquer que les valeurs de densités indiquent un meilleur remplissage de la matrice et une compression plus étroite lors de la compression des CTS/XGDS (F2-F5) par rapport au mélange CTS/XG (F7). Ces constatations sont également confirmées par l'indice de Carr et le rapport de Hausner. En effet, les mélanges en poudre de CTS/XGDS (F2-F5) indiquaient que les valeurs de l'indice de Carr allaient de 9.80 ± 0.47% à 8.00 ± 0.54% et que les valeurs du rapport de Hausner étaient de 1.09 ± 0.04 à 1.08 ± 0.02, reflétant d'excellentes propriétés d'écoulement.

Par ailleurs, les formules à base de XG (F1, F7) et CTS (F6) présentaient de bonnes propriétés d'écoulement, avec des valeurs d'indice de Carr comprises entre 12.28 ± 0.12% et 12.96 ± 0.46%, et le ratio de Hausner se situant entre 1.12 ± 0.01 et 1.13 ± 0.01.

Globalement, les résultats obtenus démontrent que les lits de poudre des formulations étudiées (F1-F7) possèdent une caractéristique de débit appréciable et sont également facilement compressibles.

L'utilisation de combinaisons de CTS/XGDS en tantque excipients pour la formulation des comprimés amélioreles propriétés de compressibilité et de fluiditéà l'écoulement des mélanges en poudre.

III.3.2.3. Evaluation physico-chimique des comprimés

Les variations dudiamètre, du poids, de la dureté, de la friabilité et du contenu médicamenteux de tous les comprimés préparés ont été trouvées dans les limites officielles selon les critères de la pharmacopée américaine (USP39, 2016) comme illustré dans le Tableau III.6.

L'interprétation des résultats physico-chimiques montreque la dureté de toutes les formulations préparées était respectivement supérieure à 4 kg/cm^2, ce qui montre la stabilité mécanique des comprimés.

Ainsi, les résultats physico-chimiques de toutes les formulations préparées montrent une friabilité inférieure à 1%, indiquent la stabilité mécanique des comprimés.

Tableau III.6. Evaluation physico-chimique des comprimés de Tramadol

Formulation	PoidsMoyen (mg)[a]	Dureté(kg/cm^2)[b]	Friabilité (%)[b]	Diamètre (mm)[a]	Contenu médicamenteux (%)[b]
F1	401.54±2.52	5.85±0.78	0.54±0.02	12.14 ± 0.01	99.98 ± 0.12
F2	401.85±3.25	6.74±0.21	0.62± 0.03	12.54 ± 0.02	99.92 ± 0.17
F3	402.14±2.74	7.12±0.14	0.75±0.01	12.41 ± 0.04	100.05 ± 0.25
F4	400.58±2.74	7.45±0.02	0.76±0.02	12.17 ± 0.02	100.07 ± 0.17
F5	401.52±2.54	7.89±0.14	0.78±0.02	12.18 ± 0.02	100.13 ± 0.28
F6	402.14±2.12	6.25±0.08	0.65±0.01	12.32 ± 0.01	99.98 ± 0.16

F7	401.32±3.24	6.56±0.16	0.69± 0.02	12.15 ± 0.02	100.12 ± 0.25

Tous les résultats représentent la moyenne ± l'écart type ([a]n=20, [b] n=10)

Il a été noté que la dureté et la friabilité augmentaient avec l'augmentation constante du degré de désacétylation(DD) et que la désacétylationconduisait non seulement à l'amélioration des propriétés physiques des XGDSx, mais aussi à une meilleure compressibilité et à des propriétés de libération accrues.

La teneur en médicament a été trouvée dans la plage de 99.92 ± 0.17% à 100.13 ± 0.28%, ce qui est conforme aux spécifications de la pharmacopée américaine (USP39, 2016).

III.3.2.4. Profils de libération du Tramadol

La libération prolongée de l'ingrédient actif est l'objectif principal des comprimés formulés, pour maintenir un taux plasmatique de médicament efficace. Afin d'étudier les effets des XG, XGDS et CTS sur la cinétique de libération du Tramadol, l'ensemble des formules (F1-F7) a été étudié et leurs profils de dissolution ont été analysés en traçant les données de libération cumulative en fonction du temps (Figure III.7).

Au cours des tests de dissolution des comprimés, une hydratation de leur couche externe a été constatée, ce qui a provoqué un gonflement avec formation d'une couche gélifiée insoluble sur la surface externe de la matrice, à la suite de la complexation polyélectrolytique entre les polymères chargés positivement et négativement (Ghori et Conway, 2015; Maderuelo et al., 2011). Au fil du temps, l'hydratation a progressé de la surface du comprimé vers le centre, avec une érosion lente et progressive de la couche de gel externe, exposant une nouvelle couche de gel au milieu de dissolution. Ce mécanisme a été observé pour des comprimés à libération prolongée formés avec des polysaccharides polyélectrolytes (Benny et al., 2014; Luo and Wang, 2014; Al-Akayleh et al., 2013).

Par conséquent, la formation de couches de gel empêche l'effet initial d'éclatement et retarde donc la libération du médicament. En effet, aucune libération par éclat n'a été observée dans les formulations étudiées (F1-F7), où 10% des TD ont été libérés dans une plage de 0.62 ± 0.04 à 2.02 ± 0.09 h (Figure III.10).

Une analyse plus poussée a montré que 100% de TD étaient libérés de tous les comprimés formulés dans un intervalle de temps de 14 à 24 h. En observant la Figure III.10, il est évident que les comprimés F1 à base de CTS/XG ont libéré 100% du

médicament après 16 h, tandis que 50% et 90% de TD ont été libérés après 5.89 ± 0.12 h et 12.91 ± 0.21 h, respectivement. En comparant les comprimés à matrice CTS/XG (F1) avec les formulations F6 et F7, ne contenant respectivement que du CTS ou du XG, on peut constater que les comprimés préparés avec CTS/XG avaient une libération de médicament plus lente.

Ces résultats indiquent un effet synergique résultant de la complexation inter-polyélectrolytrique entre biopolymères conduisant au renforcement des matrices à base de mélanges CTS/XG. Les résultats obtenus sont en accord avec des travaux antérieurs (Kharshoum et al., 2016; Fareez et al., 2015; Kulkarni et al., 2015; Thakur et al., 2014; Veiga et al., 2012).

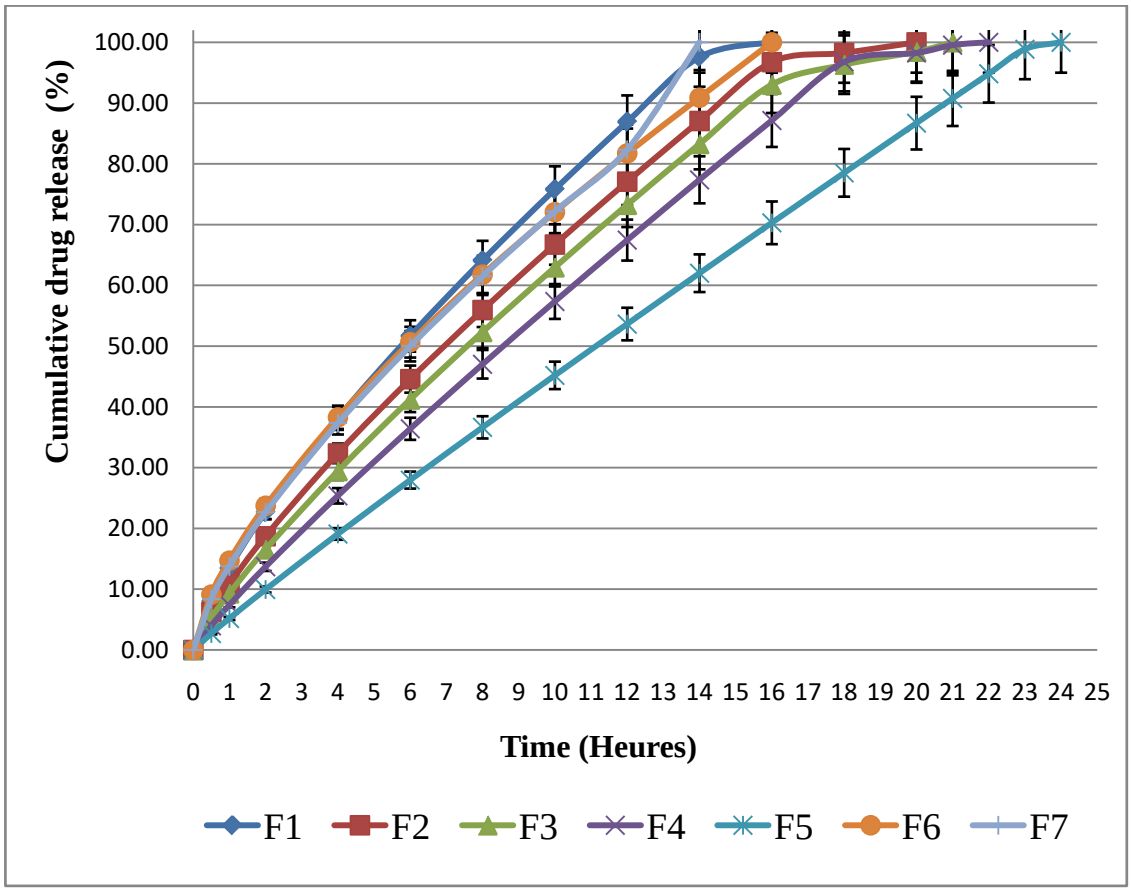


Figure III.10: Profils de libération de médicaments des comprimés de tramadol (F1-F7).

Pour tous les comprimés formulés avec CTS/XGDS (F2 à F5), la vitesse de dissolution variait avec le DD des dérivés de XG dans les différentes formulations. Ainsi, plus le DD de XGDS était élevé, plus les taux de libération du médicament étaient faibles. Parmi

toutes les formulations à base de mélanges CTS/XGDS, la formulation F5 (CTS/XGDD4) présentait la vitesse de libération in vitro la plus lente pendant 24 h, 50% et 90% des TD étant libérés après 11.19 ± 0.18 h et 20.94 ± 0.21 h, respectivement.

En outre, les mélanges polymères de CTS/XGDS ont augmenté les performances globales de retardement des comprimés par rapport aux comprimés CTS/XG. Bien que les comprimés à base de CTS-XG obtenus par compression directe aient montré un potentiel considérable de retard de libération du médicament, il est évident que les comprimés à base de CTS-XGDS ont augmenté les performances de libération prolongée des matrices hydrophiles. Cela peut être dû au grand nombre de groupes hydroxyle présents sur les chaînes XGDS, qui induisent une attraction instantanée des dipôles avec les atomes environnants. Par conséquent, les groupes hydroxyle le long des chaînes XGDS sont plus accessibles en raison de la réduction de l'encombrement stérique et du poids moléculaire plus faible après la désacétylationdes molécules de xanthane(Thakur et al., 2014). Ces facteurs augmentent les interactions intermoléculaires et la pénétration entre les chaînes ramifiées de CTS et de XGDS, produisant la formation de complexes plus stables de CTS-XGDS. Ceci explique que la plus grande capacité de rétention des matrices est à base de CTS/XGDS4.

III.3.2.5. Cinétique de dissolution

L’étude cinétique de dissolution a été étudiée pour toutes les formulations et les résultats ont montré qu’à pH acide (1.2), la vitesse de libération du tramadol à partir de matrices hydrophiles CTS/XGDS était très lente au cours des deux premières heures, période à laquelle un pH de 6.8 a entraîné une augmentation significative de la dissolution du TD (Figure III.11). On peut en déduire que la libération de TD des matrices CTS/XGDS est sensible au pH. Magnin et al. (2003) ont attribué cette dépendance du pH aux liaisons intermoléculaires formées par les interactions du complexe polyélectrolyte du mélange CTS/XGDS, ce qui conduit à la différence de solubilité dans les matrices gélifiées.

En outre, cette étude a montré que la résistance du gel n’était pas affectée à pH 1.2, tandis que l’ionisation des couches de gel à pH 6.8 entraînait un gonflement plus important du gel à la surface des comprimés et la destruction partielle des réseaux de gel. En revanche, une perte significative de l’intégrité de la couche de gel a été observée pour

les comprimés à matrice CTS/XG (F1) par rapport aux comprimés CTS/XGDS, suivie également d'une libération plus rapide.

Les résultats obtenus ont montré l'influence de DD sur le profil de dissolution de la TD et ont également confirmé que les dérivés de XGDS peuvent être considérés comme des excipients très intéressants dans la formulation de formes posologiques à libération prolongée.

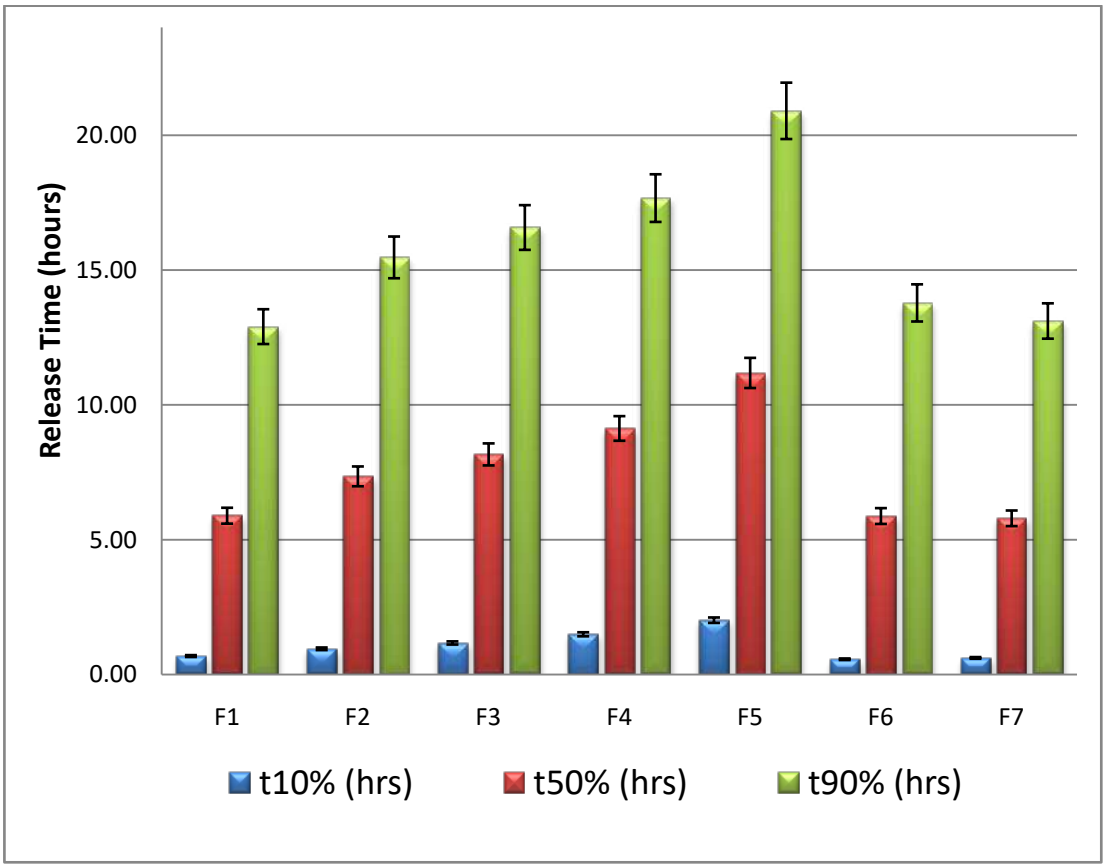


Figure III.11: Effet de la composition de formulation sur la libération de médicament à 10%, 50% et 90% de différentes formulations.

La prédiction du comportement de libération et la corrélation de TD à partir de comprimés ont été réalisées en ajustant les données de dissolution au modèle mathématique de Korsmeyer-Peppas (Korsmeyer et al., 1983). En fait, l'équation de Korsmeyer-Peppas est le modèle le plus largement utilisé (Hanna et Saad, 2019; Zhou et al., 2016), pour l'évaluation cinétique de libération des médicaments à partir de matrices polymères. Pour bien comprendre les divers mécanismes de dissolution, il est nécessaire

d'interpréter les valeurs obtenues de l'exposant de libération (n). Les différents résultats de modélisation sont résumés dans le Tableau III.7.

Dans le cas des comprimés, lorsque n est inférieur à 0.45, la libération du médicament est contrôlée par diffusion, alors qu'un mécanisme de transport anormal est impliqué pour les valeurs de « n » comprises dans l'intervalle de 0.45 à 0.89. Alors que, pour des valeurs n supérieures à 0.89, le mécanisme de libération du médicament est dominé par l'érosion de la matrice (Siepmann et Peppas, 2001).

Tableau III.7. Paramètres du modèle semi-empirique de Korsmeyer – Peppas

Formulation	Modèle de Korsmeyer-Peppas			Temps de libération (heures)			Mécanisme de libération de médicaments
	K [% min^{-n}]	n	R^2	$t_{10\%}$ (h)	$t_{50\%}$ (h)	$t_{90\%}$ (h)	
F1	13.218	0.750	0.996	0,689	5,894	12,905	Transport anormal
F2	10.339	0.790	0.998	0,959	7,353	15,473	Transport anormal
F3	8.749	0.830	0.998	1,175	8,167	16,581	Transport anormal
F4	6.985	0.890	0,998	1,497	9,130	17,672	Transport anormal
F5	5.166	0.940	0,999	2,019	11,188	20,908	Transport de cas II
F6	14.725	0.690	0,998	0,571	5,881	13,785	Transport anormal
F7	14.108	0.720	0,996	0,620	5,797	13,114	Transport anormal

Les données de la libération de tous les comprimés matriciels testés ont montré qu'il s'agissait d'un modèle de cinétique d'ajustement satisfaisant, comme en témoignent les valeurs plus élevées de R^2 (0.996 – 0.999). Les comparaisons basées sur l'ANOVA ont été effectuées avec le pourcentage de TD libéré à t10%, t50% et t90% correspondant respectivement au temps nécessaire pour libérer 10%, 50% et 90% du médicament et des différences significatives ont été trouvées ($p < 0,05$) à des moments précis, entre toutes les formulations.Les données obtenues ont confirmé que le mécanisme de libération du TD était dominé par le gonflement de la matrice et le processus d'érosion de la matrice (Tableau III.7).

La variation de la valeur da la puissance « n » qui indique le mécanisme de diffusion est représentée sur la Figure III.12.

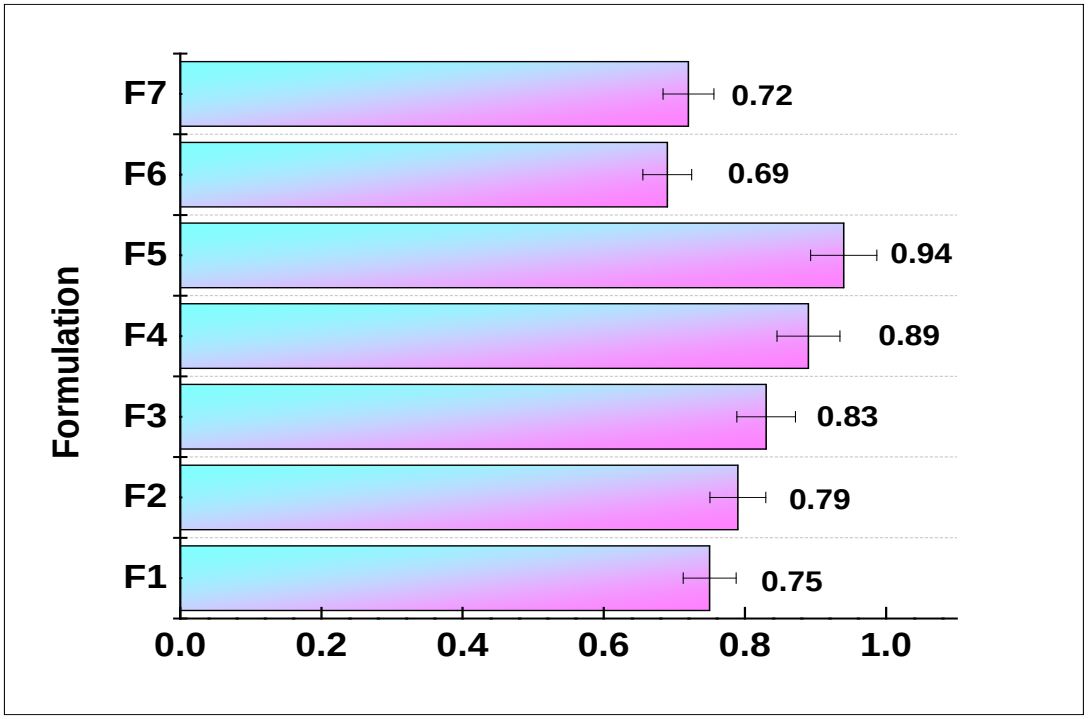


Figure III.12. Variation de la valeur da la puissance « n » de la loi de Korsmeyer-Peppas (pH1.2)

Les valeurs de n étaient comprises entre 0.72 et 0.89 pour toutes les formulations, ce qui indique un mécanisme de diffusion anormal couplant diffusion et érosion, sauf pour la formulation F5 présentant la valeur de n la plus élevée (0.94) qui indique un mécanisme de transport de Cas-II.

La comparaison des valeurs n de l'exposant indique clairement que plus la valeur « n » est élevée, plus la cinétique de dissolution du TD est lente. En effet, dans le cas de la formulation F5, des temps de libération de 10% (2.02 ± 0.09 h), 50% (11.19 ± 0.18 h) et 90% (20.94 ± 0.21 h) de TD indiquent que, pour des valeurs de n proches de 1.0, on observe une libération plus lente du principe actif (TD).

III.4.Conclusion

En conclusion, l'objectif initial était de modifier chimiquement le xanthane par une synthèse de désacétylation qui a permis d'obtenir et de formuler de nouveaux dérivés désacétylés avec de nouvelles propriétés. Les résultats obtenus par la caractérisation ont montré que la modification du xanthane a permis d'améliorer non seulement la solubilité du xanthane, mais aussi, a confirmé que les dérivés désacétylés de XGDS peuvent être considérés comme des excipients pharmaceutiques très intéressants dans la formulation de formes posologiques à libération prolongée. De même, l'étude de diffusion a montré que les comprimés formulés à base de complexes polyélectrolytes assurent une meilleure diffusion du Tramadol.

CONCLUSION GENERALE

Conclusion Générale

Le mélange de polymères offre une opportunité prometteuse pour surmonter certaines faiblesses via les systèmes multiphasés. En effet, ajouter une deuxième phase polymère permet de renforcer les propriétés mécaniques et la résistance au choc. Les travaux sur les mélanges de polymères immiscibles ont permis d'apporter des informations sur les mécanismes élémentaires de structuration dans ces systèmes. Le choix de matériaux modèles a été un point important. Le comportement rhéologique dynamique du polypropylène/ polystyrène (PP/PS) a été étudié et déterminé par deux modèles mathématiques à savoir les modèles de Palierne et Choi-Schowalter.

La prédiction des deux modèles a montré que les propriétés rhéologiques des mélanges dépendent de la nature des constituants. La présence d'un épaulement sur les courbes de module de stockage (G') montre la relaxation de la phase dispersée PP et de l'interface. Les données expérimentales utilisées dans cette étude à des fins de comparaison confirment que le modèle d'émulsion Palierne est capable de décrire quantitativement les propriétés viscoélastiques linéaires du mélange. De plus, l'interface joue un rôle important dans la détermination du comportement rhéologique.

La différence dans les valeurs peut être due aux modèles utilisés. Nous pouvons donc conclure que le modèle de Palierne est plus précis que l'équation de Choi-Schowalter pour déterminer les propriétés rhéologiques. Selon cette étude, il est possible de modéliser le comportement rhéologique des mélanges de polymères en fonction des propriétés viscoélastiques de chaque composant.

En outre, concernant l'application de ces mélanges de polymères en tant que matériaux actifs, la relation morphologie/rhéologie et la tension interfaçiale des mélanges de polymères immiscibles est une caractérisation essentielle et un paramètre clé dans l'étude de comportement rhéologique et viscoélastique dans le but d'amélioration ses propriétés mécaniques. Pour cela, il serait intéressant d'utiliser les différents modèles prédictifs proposés par la littérature dans l'étude des différents couples de polymères pour éviter des expériences très couteuses.

L'originalité de l'étude proposée dans la deuxième partie de la thèse provient du fait qu'on peut modifier certains polysaccharides de telle manière à obtenir des polymères modifiés avec de nouvelles propriétés, ainsi que leurs utilisations comme excipients pharmaceutiques dans les formes conventionnelles à libération prolongée par la voie orale.

Le travail présenté avait pour objectif la mise au point d'une matrice hydrophile sous forme de comprimés par compression directe, destinée à la libération prolongée du Tramadol où l'utilisation des polysaccharides comme excipients pharmaceutiques a été envisagée. La modification chimique du xanthane a été réalisée par une réaction de désacétylation.

En effet, dans un premier axe, on a modifié la gomme xanthane, et les différents dérivés obtenus ont été utilisées dans le mélange des biopolymères avec du chitosane pour former de nouveaux excipients à base de complexes polyélectrolytes (PEC) qui ont par la suite été destinés dans un second axe à la préparation des comprimés pour la libération prolongée du tramadol.

Le xanthane présente l'inconvénient d'être difficilement soluble au-delà de la concentration de 0.5%. C'est pourquoi, il est indispensable d'augmenter sa solubilité. Pour cela, sa modification chimique peut lui conférer de nouvelles propriétés, et en particulier une amélioration substantielle de sa solubilité.

Cette modification a été réalisée en procédant à une réaction de désacétylation où la simplicité de ce procédé est un atout majeur. Quatre dérivés ont été alors synthétisés et soumis à différents tests. La première étape fut l'analyse par spectroscopie infrarouge (FTIR) à l'issue de laquelle la modification du xanthane natif a été confirmée par la diminution ou l'élimination du pic à environ 1724 cm^{-1}, qui a été assigné au groupe acétyle. Cette étape a été suivie par la détermination du degré de désacétylation et du poids moléculaire dont les résultats ont montré que le poids moléculaire des dérivés obtenus ($XGDS_1$, $XGDS_2$, $XGDS_3$ et $XGDS_4$) est inversement proportionnel au degré de désacétylation. Par contre, la solubilité des dérivés augmente avec le degré de désacétylation (diminue avec l'augmentation de la concentration en NaOH).

L'étude thermique a révélé une faible cristallinité de l'échantillon conduisant à une meilleure solubilité dans l'eau et à une température maximale exothermique inférieure. Cependant, la microscopie électronique à balayage a montré l'existence de

modifications significatives de la morphologie de surface du xanthane après la réaction ; des granules intacts ont été observés permettant ainsi l'utilisation des dérivés du xanthane comme excipients pharmaceutiques.

La formation d'un complexe polyélectrolyte (PEC) entre le xanthane modifié (XGDS), le xanthane native (XG) et le Chitosane (CTS) a été étudiée et le produit obtenu a été consacrée à la formulation des matrices hydrophiles et caractérisé par l'analyse thermogravimétrique du tramadol (TD) en présence des polymères où il a démontré que la présence du polymère n'induit pas de dégradation du TD. Les propriétés d'écoulement des différentes formulations ont montré des valeurs dans une plage satisfaisante selon la pharmacopée européenne et américaine. Les variations de diamètre, de poids, de dureté, de friabilité et de contenu médicamenteux de tous les comprimés préparés ont été trouvées dans les limites requises, ce qui démontre la stabilité des comprimés obtenus. Les tests pharmaco-techniques sur les comprimés ont donné des résultats conformes et ont également confirmé que les dérivés de XGDSx peuvent être considérés comme des excipients très intéressants dans la formulation de formes posologiques à libération prolongée.

L'étude biopharmaceutique in vitro a révélé une libération prolongée du principe actif et des taux de gonflement et d'érosion satisfaisants. La modélisation des profils de libération cinétique a montré que le mécanisme de diffusion à partir du milieu acide était de type Fickien, contrairement au mécanisme de type anormal non-Fickien en milieu pH6.8. D'après ces résultats, c'est la formulation F5 formé par le mélange (CTS/XG_{DS4}) qui est considéré comme étant optimale pour la libération prolongée du TD. Une vitesse de libération in vitro la plus lente pendant 24 h a été obtenue. Il résulte ainsi que les mélanges polymères de CTS/XGDS ont augmenté les performances globales de retardement des comprimés par rapport aux comprimés CTS/XG

A l'appui des résultats trouvés, La réaction de désacétylation a non seulement permis d'améliorer les propriétés physico-chimiques, mais également l'incorporation de ces dérivés comme excipients dans une formulation à libération prolongée qui confère des propriétés plus intéressants et fournit une meilleure efficacité.

On a développé avec succès des formes pharmaceutiques capables de retenir le Tramadol tout en assurant une libération prolongée du principe actif.

De cette étude se dégage de nouvelles perspectives dans le domaine de la recherche de nouveaux excipients pharmaceutiques en explorant les multiples utilisations des dérivés de xanthane désacétylé comme adjuvants dans de nombreuses formes pharmaceutiques, en particulier les systèmes dispersés, les hydrogels, les bioadhésives.

BIBLIOGRAPHIE

Références Bibliographiques

Abacha.N., Fellahi. S., Synthesis of polypropylene grafted maleic anhydride (PP-g-MAH): Evaluation of it's on the properties of glassbre reinforced N6/PP blends, (2001)

Al-Akayleh F, Al Remawi M, Rashid I, Badwan A. Formulation and In vitro assessment of sustained release terbutaline sulfate tablet made from binary hydrophilic polymer mixtures. Pharmaceutical Development and Technology. 2013;18(5):1204-1212.

Alves NM, Mano JF. Chitosan derivatives obtained by chemical modifications for biomedical and environmental applications. International Journal of Biological Macromolecules. 2008; 43: 401-14.

Asthana.H., Jayaraman. K., Macromolecules, 32, (1999), 3412

Astruc. M., Etude rhéo-optique des mécanismes de dispersion de mélange sous cisaillement simple, Thèse de doctorat, Ecole des Mines, Paris, (2001).

Balaghi. S., Development of Rheo-Additives and their Applications in Food Technology, (2015), ISBN: 37375357 60

Barbosa JN, Amaral IF, Aguas AP, Barbosa MA. Evaluation of the effect of the degree of acetylation on the inflammatory response to 3D porous chitosan scaffolds. J Biomed Mater Res A. 2010;93: 20-8.

Barnes.H.A., Hutton.J.F. et Walters. K., An introduction to rheology, Elsevier Science Publishers, Amesterdam, (1989).

Benny I.S, Gunasekar V, Ponnusami V. Review on application of xanthan gum in drug delivery. International Journal PharmTech, Research. 2014;**6**(4):1322-1326

Bhatnagar A, Sillanpää M. Applications of chitin- and chitosan-derivatives for the detoxification of water and wastewater -- A short review. Advances in Colloid and Interface Science. 2009;152: 26-38.

Bicerano. J., Prediction of polymer properties, New York, Marcel Dekker, (2002), 746

Bird. R.B., Armstrong. R.C., Hassager. O., Dynamics of polymeric liquids, Wiley-interscience, New York, (1987).

Birley. A.W, Haworth. B, Batchelor. J. General chemical resistance. Physics of Plastics. New York, Hanser, 1992, pp. 488-492.

Blanchard ., J.Gastrointestinal absorption. II. Formulation factors affecting bioavailability. Am. J. Pharm. 150, 132–151, 1978

Boateng JS, Matthews KH, Stevens HN, Eccleston GM. Wound healing dressings and

drug delivery systems: a review. J Pharm Sci. 2008;97: 2892-923.

Boddohi, S., Moore, N., Johnson, P. a & Kipper, M. J. Polysaccharide-based polyelectrolyte complex nanoparticles from chitosan, heparin, and hyaluronan. Biomacromolecules 10, 1402–9 (2009).

Bonner, J.G. and Hope, P.S. Compatibilisation and Reactive Blending. In Folkes, M.J. and Hope, P.S. (Eds). Polymer Blends and Alloys. London: Chapman and Hall, 1993, 46-74.

Borges, C. D., de Paula, R. C. M., Feitosa, J. P. A., &Vendruscolo, C. T. (2009). The influence of thermal treatment and operational conditions on xanthan produced by X. arboricolapvpruni strain 106. Carbohydrate Polymers, 75(2), 262-268.

Born. K, Virginie Langendorff, Patrick Boulenguer; Xanthan, Historical Outline (259-269)

Boudendouna Abdel Hakim, " Méthodologie de la formulation d'une forme orale solide à libération prolongée". Thèse de doctorat: Institut National Polytechnique de Toulouse (INP Toulouse), Université de Toulouse, (2010)

Bousmina. M., Bataille. P., Sapieha. S., et Schreiber. H.P., Comparing the effect of corona treatment and block copolymer addition on rheological properties of PS/PE blends,J.rheol, 39, (1995), 499-517.

Bousmina. M., Muller. R., Linear viscoelasticity in the melt of impact PMMA; Influence of concentration and aggregation of dispersed rubber particles, J. rheol, 37, (1993), 663-679

Bousmina. M**.,** Rheology of polymer blends: linear model for viscoelastic emulsions, Rheologica Acta, 38, (1999), 73-83

Brahimi. B., Ait-Kadi. A., Ajji. A., Jerome. R., Fayt. R., Rheological properties of copolymer modified poly- ethylene/polystyrene blends, J. Rheol, 35, (1991), 1069

Brossard, C., les formes galéniques orales matricielles in Actualités Pharmaceutiques. 2000. p. 46-48.

Brown MA, Daya MR, Worley JA. Experience with Chitosan Dressings in a Civilian EMS System. Journal of Emergency Medicine. 2009; 37:1-7.

Buléon A., Colonna P. and Leloup V. (1990). Les amidons et leurs dérivés dans les industries des céréales. Actualités des industries alimentaires et agro-industrielles ; Institut National de la Recherche Agronomique, Nante - France, 6 : 515-532.

Buri, P., Emploi des Polymères Pour la Fabrication des Matrices Hydrophiles et insolubles 1981: GENEVE. p. 1-30.

Buri. P., Définition et classification des systèmes matriciels., in S. T. P. Pharma. 1987. p.

193- 199.

Buri. P., Introduction, in Formes Pharmaceutiques nouvelles : Aspects Technologique, Biopharmaceutique et Medical. 1985, Tec & Doc Lavoisier: Paris. p. 3-4.

Campbel. D.J., Theivagt. J., Determination of drug release from gradual release preparations, in Drugs standarts. 1958.

Carreau. P.J., Bousmina. M., Ajji. A., In progress in pacific polymer science 3, springer-verlag: NewYork, (1994), 25-39

Carreau. P.J., Bousmina. M., Ajji. A., Rheological properties of blends: facts and challenges; gold-coast, Australie, (1993).

Carriere. C.J., Cohen. A., Arends. C.B., Estimation of interfacial tension using, J. Rheol, 35, (1991), 205

Casas, J.A., Santos, V.E et Garcia-Ochoa, F. (2000). Xanthan gum production under several operational conditions: molecular structure and rheological properties. Enzyme Microb. Technol.26, 282-291.

Chandy T, Sharma CP. Chitosan--as a biomaterial. BiomaterArtif Cells Artif Organs. 1990;18:1-24.

Choi. S.J., and Schowalter. W.R., Rheological properties of non-dilute suspensions of deformable particles, Physics of Fluids, 18, (1975), 420

Chollet, J.L., Jozwiakowski, M.J., Phares, KR**.,** Reiter, M.J., Roddy, P.J., Schultz, H.J., TA. Q.V., Tomai. A., "Development of a topically active imiquirnodformulation", Pharm. Dev. Technol, V.4, (1999), 35-43.

Combellas, C., Kajzar, F., Mathey, G., Petit, M. A., &Thiébault, A. Zwitterionic polymers for nonlinear optics. Chemical Physics, (2000).252(1-2), 165–177.

Cristina-Mihaela IGNAT : « Compatibilité et co-structuration dans des systèmes contenant des scléroprotéines et des polysaccharides », Thèse de doctorat ; Université De Pau Et Des Pays De L'adour ; 2012

Cross M.M., Rheology of non-newtonian fluids; A new flow equation for pseudoplastic systems,J. Colloid Sciences, 20, (1965), 417-437.

Dagli. S.S and Kamdar. KM. Effects of component addition protocol on the reactive compatibilization of HDPE/PET blends. Polym. Eng. Sci. 1994; 34, 1709-1719.

DAS. N.G. and DAS. S.K., Controlled-release of oral dosage forms, in Pharmtech. 2003. p. 10- 16.

Delair, T. Colloidal polyelectrolyte complexes of chitosan and dextran sulfate towards

versatile nanocarriers of bioactive molecules. Eur. J. Pharm. Biopharm. 78, 10–8, (2011).

Dentini, M., Crescenzi, V et Blasi, D. (1984). Conformational Properties of Xanthan Derivatives in Dilute Aqueous Solution. International Journal of Biological Macromolecules. 6, 93-98

Desbrieres, J. Chitin and chitosan: Actualité Chimique, 2002, 11/12, 39-44.

Devlin, J. J., Kircher, S., Kozen, B. G., Littlejohn, L. F., & Johnson, A. S. (2009). Comparison of ChitoFlex®, CELOX™, and QuikClot® in Control of Hemorrhage. The Journal of Emergency Medicine.

Dhami, R.; Harding, S.E.; Jones, T.; Hughes, T.; Mitchell, J.R.; To, K. Physico-chemical studies on a commercial food-grade xanthan-I. Characterization by sedimentation velocity, sedimentation equilibrium and viscometry. Carbohydrate polymers, 1995, 27, 93-99.

DiNunzio, J.C., Miller, D.A., Yang, W., McGinity, J.W., Williams, R.O., 2008. Amorphous compositions using concentration enhancing polymers for improved bioavailability of Itraconazole.MolecularPharmaceutics 5, 968–980.

Doppalapudi, S., Jain, A., Khan, W., &Domb, A. J. (2014). Biodegradable polymers-an overview. Polymers for Advanced Technologies, 25(5), 427–435. doi:10.1002/pat.3305

Du, X., Li, J., Chen, J., Li, B., 2012. Effect of degree of deacetylation on physicochemical and gelation properties of konjac glucomannan. Food Res. Int. 1, 270-278.

DupasquierFlorence : « Hydrogels physiques de chitosane pour la régénération in vivo du tissu cutané après brûlures du troisième degré » (2011).

Einstein. A., Investigation on theory of brownian movement, Methuen, London (1926).

El Kissi, N. Piau, J-M. Chaigneau R ; stabilité interfaçiale en coextrusion, Rhéologie, Volume .4, PP 1-17, (2003)

Eshita, Y.; Ji, R.C.; Onishi, M.; Mizuno, M.; Yoshida, J.; Kubota, N.; Onishi, Y. Supramolecular facilities to melanoma cells B16F10 with nanoparticles of a DEAE-Dextran-MMA copolymer-paclitaxel Complex. Nanomedicine & Nanotechnology, 2012, 1-6.

Ezzroug. K ;« Formulation et évaluation de vecteurs particulaires à base de polysaccharides natifs et modifiés. Applications pharmaceutiques», Thèse de doctorat, Université Blida 1, 2019.

Fadi Khalil. 2015Mélanges de polymères biodégradables immiscibles : influence de la morphologie sur le contrôle de la libération de substances actives ou modèles. Biochimie [q-bio.BM]. Université Claude Bernard - Lyon I.

Fareez. IM, Lim. SM, Mishra. RK, Ramasamy. K. Chitosan coated alginate-xanthan gum

bead enhanced pH and thermotolerance of Lactobacillus plantarum LAB12. International Journal of Biological Macromolecules. 2015;**72**:1419-1428.

Faria. S, Oliveira Pandkowicz. C. L, Morais. S. A. L, Hernandez Terrones. M. G, Resende. M.M, Franca. F. P, Cardoso. V. L, (2011), Characterization of xanthan gum produced from sugar cane broth, Carbohydrate Polymers 86 (2011) 469– 476.

Fitzpatrick. P, Meadows. J, Ratcliffe. R, Williams. Peter. A, (2013), Control of the properties of xanthan/glucomannan mixed gels by varying, xanthan fine structure, Carbohydrate Polymers 92 (2013) 1018– 1025

Flores, F., Torres, L.G. et Galindo, E. (1994). Effect of the dissolved oxygen tension during cultivation of Xanthomonas campestris on the production and quality of xanthan gum. J.Biotechnol. 34, 164-173.

Fontanille. M., Gnanou. Y., Chimie et Physico-chimie des polymères (cours), 2^{e} et 3^{e} cycles, Ecoles d'ingénieurs, Nouvelle présentation (2005), Dunod, Paris, (2002), 4-8, 478-485

Francesko A, Tzanov T. Chitin, Chitosan and Derivatives for Wound Healing and Tissue Engineering. Adv BiochemEngBiotechnol. 2010.

Frèrejean. V., Mélanges de polymères thermoplastiques PE-PS-PVC Application au recyclage, Thèse INSA Lyon, (1994), 164-170

Fried. J.R., Polymer science and technology, Upper saddle River, NJ, USA, Prentice-Hall, 33-38, (1995)

Friedrich. C., Gleinser. W., Korat. E., Maier. D., Weese. J., J. Rheol, 36, (1995), 1411

Garcia-Ochoa, F., "Xanthan gum: production, recovery, and properties", Biotechnology Advances, 18(7), (2000), 549-579.

Germain. Y., Ernst. B., Genelot. O., Dhamani. L., Rheological and morphological analysis of compatibilized PP/PA blends, J. Rheol, 38, (1994), 681

Ghodgaonkar. P.G., Sundararaj. U., prediction of dispersed phase drop diameter in polymer blends; the effect of elasticity, Polymer Eng and Science, 36, (1996), 1656-1665

Ghori, M. U., Supuk, E., & Conway, B. R. 2015. Tribo-electrification and powder adhesion studies in the development of polymeric hydrophilic drug matrices. Materials, 8(4), 1482-1498.

Graebling. D., Froelich. D., Muller. R., Viscoelastic properties of Polydimethylsiloxane - Polyoxyethylene blends in the melt, J. Rheol. 33, (1989), 1283-1291

Graebling. D., Muller. R.**,** Determination of interfacial tension of polymer melts by

dynamic shear measurements, Colloides and Surface, 55, (1991), 89-103

Graebling. D., Muller. R., Emulsion model of two viscoelastic liquids, J. Rheol, 34, (1990), 193

Graebling. D., Muller. R.,.Palieme. J.P, Macromolecules, 26, (1993), 320

Gramespacher. H., Meissner. J., J. Rheol. 36, (1992), 1127

Groupe Français de Rhéologie, Dictionnaire de rhéologie, 56, (1990).

Hammani. S, Moulai-Mostefa. N, Benyahia. L and Tassin. JF;Effects of composition and extrusion parameters on the morphological development and rheological properties of PP/PC blends: co-continuity investigation. J. Poly. Res. 2012; 19, 9940,

Hammani. S, Moulai-Mostefa.N, Benyahia. L, Tassin. JF. Effects of shear during the cooling on the rheology and morphology of immiscible polymer blend. IOP Conf. Series: Mater. Sci. Eng. 2014; 64, 012056 doi:10.1088/1757-899X/64/1/012056.

Hammani. S., Structuration par cisaillement et rhéologie des systèmes polymères complexes, Thèse de Doctorat, Université Saad Dahleb, Blida, (2013)

Hanna. D.H., Saad. G.R., Encapsulation of ciprofloxacin within modified xanthan gum-chitosan based hydrogel for drug delivery, Bioorganic Chemistry 84 (2019) 115–124

He. H., Hong, Y., Gu, Z., Liu, G., Cheng, L., & Li, Z. (2016). Improved stability and controlled release of CLA with spray-dried microcapsules of OSA-modified starch and xanthan gum. Carbohydrate Polymers, 147, 243–250.

Heikens. D., Barentsen. W., Particle dimensions in polystyrene/polyethylene blends as a function of their melt viscosity and of the concentration of added graft copolymer, polymer, 18, (1977), 69 – 72

Herbst, H., Peters, H.U., Shu, I.S., Schumpe, A. et Deckwer W.D. (1988). Monitoring xanthan quality during fermentation by size exclusion chromatography. Biotechnol. Tech. 2, 101-104.

Higuchi, T., Mechanisme of sustained-action medication; theoritical analysis of rate of release of solid drugs dispersed in solid matrices Journal pharmaceutical science 1963. 52: p. 1145.

Holzwarth, G., "Conformation of the extracellular polysaccharide of Xanthomonas campestris". Biochemistry, 15(19), (1976), 4333-4339.

Hong JP, Kim YW, Lee SK, Kim SH, Min KH. The effect of continuous release of recombinant human epidermal growth factor (rh-EGF) in chitosan film on full thickness excisional porcine wounds. Ann Plast Surg. 2008;61:457-62.

Huguet, M. L.; Dellacherie, E. Calcium alginate beads coated with chitosan: Effect of the structure of encapsulated materials on their release. Process Biochemist, 1996, 31, 745-751.

Jayakumar R, Prabaharan M, Sudheesh Kumar PT, Nair SV, Tamura H. Biomaterials based on chitin and chitosan in wound dressing applications. Biotechnology Advances. 2011; 29: 322-37.

Jean Léopold.Leblanc,"Rhéologie et mise en œuvre des polymères",1ere partie. P. 96 Bruxelles, (2002).

Jeon. H.S., Nakatani. A.I., Han. C.C., Colby. R.H., Melt rheology of lower critical solution temperature Polybutadiene/Polyisoprene blends, Macromolecules, 33, (2000), 9732

Jin, W., Song, R., Xu, W., Wang, Y., Li, J., Shah, B.R., Li, Y., Li, B., Analysis of deacetylated konjac glucomannan and xanthan gum phase separation by film forming, Food Hydrocolloids (2015), doi: 10.1016/j.foodhyd.2015.02.007.

Jing. Li, Ting Ye, Xiaofang Wu, Jian Chen, Shishuai Wang, Liufeng Lin Bin Li, (2014), Preparation and characterization of heterogeneousdeacetylated konjac glucomannan, Food Hydrocolloids 40 (2014) 9-15

JonnathanGoole, « Développement et évaluation de mini comprimés flottants à libération prolongée », thèse de doctorat en science pharmaceutique, Université de Bruxelles,2008

Kang, K.S. Pettit, D.J. Xanthan, gellan, wellan, and rhamsan. In: Industrial Gums, 3rd ed., Whistler R.L. and Bemiller J.N. Eds., USA, 341-397. (1993).

Kennedy, J.F. et Bradshaw, I.J. (1984). Production, properties and applications ofxanthan. Prog.Ind. Microbiol. 19, 319-371.

KhaberAziMouna ; « Développement pharmaceutique de formes à libération prolongée de tramadol à base de matrice hydrophile : Hydroxy PropylMethyl Cellulose et Gomme Guar», Thèse de magister, Université Ferhat Abbas-Sétif, 2011.

Kharshoum RM, Aboutaleb HA. Formulation, development and evaluation of meclozine hydrochloride microspheres. Journal of Bioequivalence and Bioavailability. 2016;8(1):27-32.

Khor E, Lim LY. Implantable applications of chitin and chitosan. Biomaterials. 2003;24:2339-49.

Khoukhi Oum ElKheir, modification physico-chimique de matrices polymériques par les procédés de micro-encapsulation pour la libérationcontrôlée du piroxicam, Thèse De Doctorat, (2017) UniversitéDjillaliLiabes, Sidi Bel Abbes

Kikuchi, Y. Polyelectrolyte complex of heparin with chitosan. Macromol. Chem. Phys. 175, 2209–2211, (1974).

Kim. IY, Seo. SJ, Moon. HS, Yoo. MK, Park IY, Kim BC, et al. Chitosan and its derivatives for tissue engineering applications. Biotechnol Adv. 2008;26: 1-21.

Korsmeyer R.W and Peppas N.A (1984) Solute and Penetrant Diffusion in Swellable Polymers. III. Drug Release from Glassy P(HEMA-co-NVP) Copolymers. J Control Rel; 1:89-98.

Korsmeyer, R. W.,Gurny, R., Doelker,E.,Buri,P., Peppas,N.A., ”Mecanisms of solute release from porous hydrophilic polymers”, Int .J.Pharm.,V.15, (1983), 25-35..

Kulkarni N, Wakte P, Naik J. Development of floating chitosan-xanthan beads for oral controlled release of glipizide. International Journal of Pharmaceutical Investigation. 2015;5(2):73-80.

Kulkarni, V.S., Butte, K. D et Rathod, S.S. (2012).Natural Polymers, A Comprehensive Review. International Journal of Research in Pharmaceutical and Biomedical Sciences. 3 (4), 1597-1613.

Kumar, A., Rao, K. M., & Han, S. S. (2018). Application of xanthan gum as polysaccharide in tissue engineering: A review. Carbohydrate Polymers, 180, 128–144.

Lacroix. C., Aressy. M., Carreau. P.J., Linear viscoelastic behavior of molten polymer blends; a comparative study of the palierne and the Lee and Park models, Rheol. Acta, 36, (1997), 416

Lacroix. C., Grmela. M., Carreau. P.J., Morphological evolution of immiscible polymer blends in simple shear and elongational flows, J. Rheol, 42, (1998), 41.

Lacroix.C., Bousmina. M., Carreau. P.J., Favis. B.D., Michel. A., Properties of PETG/EVA blends:Viscoelastic, morphological and interfacial properties, Polymer, 37, (1996), 2939-2947

Langer. R, New methods of drug delivery. Science, 249(4976), 1527–1533. (1990).

Lapasin R., Rheology of Industrial Polysaccharides: Theory and Applications. Springer Science and Business Media, Dordrecht. ISBN:1461521858, 9781461521853 (1995)

Lawson, C.J. et Sutherland, I.W. (1978). polysaccharides. Primary Products of Metabolism. Edition Rose A.H., London, UK. p. 327-392.

Lazarus. J., Cooper. J., Mechanisme of sustained-action medication; theoritical analysis of rate of release of solid drugs dispersed in solid matrices Journal pharmaceutical science 1961. 50: p. 715.

Le Hir. A., "Pharmacie galénique : bonnes pratiques de fabrication des médicaments", 8 ème édition, Masson, Paris, (2001), pp.251.

Leathers, T. D. Biotechnological production and applications of pullulan. Applied Microbiology and Biotechnology, 2003, 62, 468-473.

Lec. M.,Tzoganakis. C., and Park. C.B., Morphology of PS/LDPE/supercritical CO_2 blends in a tanden extrusion system, University of Canada, 1-14, (1999).

Lecourtier, J., Chauveteau, G et Muller, G. (1986). Salt-induced Extension and Dissociation of Native Double-Stranded Xanthan. International Journal of BiologicalMacromolecules. 8, 306-310.

Lefnaoui.S.,« Formulation de systèmes bioadhésifs à base de polymères Etude des propriétés physicochimiques et biopharmaceutiques», Thèse de doctorat, Université Saad Dahlab-Blida, 2014.

Li, P., Li, T., Zeng, Y., Li, X., Jiang, X., Wang, Y., Zhang, Y. (2016). Biosynthesis of xanthan gum by Xanthomonas campestris LRELP-1 using kitchen waste as the sole substrate. Carbohydrate Polymers, 151, 684–691.

Linton, J.D. (1991). Microbial polysaccharides. Biomaterials. Edition Byron D, Basingstoke, U.K. p.217-261.

Luo Y, Wang Q. Recent development of chitosan-based polyelectrolyte complexes with natural polysaccharides for drug delivery. International Journal of Biological Macromolecules. 2014; 64: 353-367.

Mack, K.D., Wei, R., Elbagarri, A., Abbey, N., McGrath, M.S. A novel method for DEAE-dextran mediated transfection of adherent primary cultured human macrophages: Journal of Immunological methods, 1998, 211, 79-86

Maderuelo C, Zarzuelo A, Lanao JM. Critical factors in the release of drugs from sustained release hydrophilic matrices. Journal of Controlled Release. 2011;**154** (1):2-19.

Magnin D, Dumitriu S, Chornet E. Immobilization of enzymes into a polyionic hydrogel: ChitoXan. Journal of Bioactive and Compatible Polymers. 2003;**18**(5):355-373.

Majeti, N.V, Ravi. K., A review of chitin and chitosan applications. Reactive & Functional Polymers, 2000, 46, 1-27.

Makhado, E., Pandey, S., Nomngongo, P. N., &Ramontja, J. (2018). Preparation and characterization of xanthan gum-cl-poly(acrylic acid)/o-MWCNTs hydrogel nanocomposite as highly effective re-usable adsorbent for removal of methylene blue from aqueous solutions. Journal of Colloid and Interface Science, 513, 700–714.

Malgorzata Smola, « Contribution à l'etude de la formulation et de l'analyse physicochimique de formulations pédiatriques microémulsionnées ». Thèse de doctorat en

Sciences Pharmaceutiques, université de Louis Pasteur. 2008

Mamoru Fukuda, Nicholas A. Peppas, James W. McGinity, Properties of sustained release hot-melt extruded tablands containing chitosan and xanthan gum, International Journal of Pharmaceutics 310 (2006) 90–100

Mangiapia. G, Frielinghaus. H, D'Errico G, Ortona. O, Sartorio R, Paduano L. Physicochemical and structural properties of hydrogels formed by chitosan, in the presence and absence of poly(vinylpyrrolidone) and sodium decylsulfate. Phys Chem Chem Phys. 2007; 9: 6150-8.

Marie Costalat « Structure et mécanisme d'élaboration de biomatériaux par complexation contrôlée de polysaccharides», Thèse de doctorat, Université Claude Bernard – Lyon 1, 2014.

MasakuniTako&Sanehisa Nakamura.; (1984) "Rheological Properties of Deacetylated Xanthan in Aqueous Media", Agricultural and Biological Chemistry, 48:12, 2987-2993,

Masuelli, M.A., 2014. Mark-Houwink parameters for aqueous-soluble polymers and biopolymers at various temperatures. J. Polym. Biopolym. Phys. Chem. 2, 37-43.

McNeely, W.B. et Kang K.S. Xanthan and other biosynthetic gums. In: Industrial Gums, Whistler R.L. and BemillerlN. Eds., New York, USA. 473-497. (1973)

Mekhilef. N., Carreau. P.J., Favis. B.D., Martin. P., Ouhlal. A., Viscoelastic properties and interfacial tension of Polystyrene-Polyethylene blends, J. polymer science, Polymer Physics, 38, (2000), 1359-1368

Mesbahi, G.; Jamaliana,J.; Farahnaky, A. A comparative study on functional properties of beet and citrus pectins in food systems. Food Hydrocolloids, 2005, 19, 731-738.

Michael. M. Coleman, John. F. Graf, Paul. C. Painter, Specific interactions and themiscibility of polymer blends: practical guides for predicting & designing miscible polymer mixtures, Technomic, (1991), 20.

Montembault A, Viton C, Domard A. Physico-chemical studies of the gelation of chitosan in a hydroalcoholic medium. Biomaterials. 2005;26: 933-43.

Moorhouse, R., Walkinshaw, M.D et Arnott S. (1977). Xanthan Gum-Molecular, Conformation and Interactions. In: Extracellular Microbial Polysaccharides, Symposium Series American Chemical Society, Washington, D.C. 45, 90-102.

Morris, V.J. (1990). Science, structure and applications of microbial polysaccharides. In: Gums and Stabilizers for the Food Industry (5). Edition Phillips, G.O., Williams, P.A., Wedlock, D.J, Oxford University: IRL Press. p. 315-328.

Mouffok. S., compatibilisation des mélanges PA6/PP par le Polypropylène greffé par

l'Anhydride Maléique PP-g-MAH, thèse de Magister, Université M'hammedBouguera, Boumerdes, (2006)

Munir Misbah, Muhammad Shahid, Hira Munir, Fozia Anjum, Sabah Javaid, and El-Ghorab Ahmed; (2017); Xanthan Gum Biochemical Profiling, Antioxidant, Antibacterial, Biofilm Inhibition And Mutagenic Potential, CURRENT SCIENCE ISSN: 0011-3891; December 2017,

Oldroyd. J.G., Froc. R., Soc London, 218, (1953), 122

Oldroyd. J.G., Froc. R., Soc London, 232, (1955), 567

Outuki, P. M., de Francisco, L. M. B., Hoscheid, J., Bonifácio, K. L., Barbosa, D. S., & Cardoso, M. L. C. (2016).Development of arabic and xanthan gum microparticles loaded with an extract of Eschweilera nana Miers leaves with antioxidant capacity. Colloids and Surfaces A: Physicochemical and Engineering Aspects, 499, 103–112.

Pal, S.; Mal, D.; Singha, R.P. Cationic starch: an effective flocculating agent. Carbohydrate Polymers, 2005, 59, 417-423.

Palierne. J.F., linear rheology of viscoelastic emulsions with interfacial tension, Rheol. Acta, 29, (1990), 204-214

Paoletti, S., Cesaro, A et Delben F. (1983). Thermally induced conformational transition of xanthan polyelectrolyte. Carbohydrate Research. 123, 173-178.

Pape Momar NIANG, Thermo-association de systèmes complexes entre un polysaccharide anionique et un poly(oxyde de propylène) à extrémité monocationique, these de doctorat, chimie Polymères et Surfaces, Université de ROUEN, (2014)

Parameswaranpillai. J, Thomas. S, and Grohens. Y, (2015) Polymer blends: state of the art, new challenges, and opportunities, In characterization of polymer blends: miscibility, morphology, and interfaces, 1st Edition. Ed., S. Thomas, Y. Grohens, and P. Jyotishkumar, Wiley-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA, PP. 1-6.

Paul. D.R., Newman. S., Polymer blends, Academy press,2, Chapter 12, New York, (1978)

Peppas, N.A., and Sahlin, J.J., "A simple equation for the description of solute release: 3. Coupling of diffusion and relaxation", Int. J. Pharm, V.57, (1989), 169-172.

Perrin. J., Brownian movement and molecular reality, translated by F. Soddy F.R.S., Taylor and Francis, London, (1910).

Persoz. B., Introduction à l'étude de la rhéologie, Monographiedu centre d'actualisation scientifique et technique, Masson et Cie Editeurs, (1969).

Phan. T.D; Debeaufort. F., Luu. D,Voilley. A; Functional properties of edible Agar-based and starch-based films for food quality preservation. Journal of Agricultural and Food Chemistry, 2005, 53, 973-981.

Pharmacopée Européenne. Edition 8.1. 2016.

Pinto.Ellen.P, Lígia Furlan, Claire T. Vendruscolo,ChemicalDeacetylation Natural Xanthan (Jungbunzlauer®), Polímeros, vol. 21, nº1, p.47-52, 2011.

Ponche. A., Suspensions de particules dans des solutions de polymère ; Rhéométrie et observations microscopique, Thèse de doctorat, Université deHaute Alsace, (2003), 136.

Quemada. D., Modélisation rhéologique structurelle : Dispersions concentrées et fluides complexes, Edition Tec and Doc, Lavoisier, 316 ; (2006)

Radonjic. G., Journal.Appl, Polym. Sci, 72, (1999), 291–307

Rahdar Abbas, Mohammad Almasi-Kashi, (2016); Dynamic light scattering of nano-gels of xanthan gum biopolymer in colloidal dispersion, Journal of Advanced Research (2016) 7, 635–641

Rana. V, Rai. P, Tiwary. A. K, Singh. R. S, Kennedy. J. F, et Knill. C. J, (2011). Modified gums: Approaches and applications in drug delivery. Carbohydr. Polym. 83, 1031- 1047.

Ranga, P.M., Sellakumar, V., Natarajan, R et Mohan, K.K. (2012). Formulation and In-Vitro Evaluation of ciprofloxacin loaded Topical Emulgel international journal of pharmaceutical and chemical sciencesvol .1 (1), 237-242.

Ratcliffe, I., Williams, P. A., Viebke, C., & Meadows, J. Physicochemical characterization of konjac glucomannan. Biomacromolecules, 6(4), (2005). 1977-1986.

Raymond. C. Rowe, Paul. J. Sheskey et Sian. C. Owen "Handbook Excipients, Fifth Edition", (2006), page 821.

Rebiha Mounia, "Electrocinétique et rhéologie du xanthane en solution. Application à la formation et la stabilité d'une émulsion de caseinate de sodium", Thèse de Doctorat, Université Blida 1, 2014.

Ribeiro M.P, Espiga A, Silva D, Baptista P, Henriques J, Ferreira C, et al. Development of a new chitosan hydrogel for wound dressing. Wound Repair Regen. 2009;17:817-24.

Richard A. Kendall and Abdul W. Basit., 2000. The Role of Polymers in Solid Oral Dosage Forms, 39-41.

Rocherfort, W.E et Middleman, S. (1987). Rheology of Xanthan Gum: Salt, Temperature, and Strain Effects in Oscillatory and Steady Shear Experiments. The Society of Rheology. 31(4), 337-369.

Rodriguez, R.; Alvarez-Lorenzo, C.; Concheiro, A. Cationic cellulose hydrogels: kinetics of the cross-linking process and characterization as pH-/ ion-sensitive drug delivery systems. Journal of Controlled Release, 2003, 86, 253-265.

Rohit, R.B., Riyaz, A. M, Osmani, A.M. (2014). Review on Natural Polysaccharide Based Particulate Drug Delivery Systems: An Inimitable Tactic in Novel Drug DeliverySystems. International Journal of Current Pharmaceutical Review and Research. 5(4), 138-155.

Rosato. D.V., Rosato. M.G., Plastic design handbook, kluwer academic publishers, (2001)

Ross-Murphy, S.B., Morris, V.J., and Morris, E.R., "Molecular viscoelasticity of xanthan polysaccharide", Faraday Symposia of the Chemical Society, 18(0), (1983), 115-129.

Samsudin. S.A, Hassan. A, Mokhtar. M, Jamaluddin. SMS. Progress in rubber, effect of SEBS on the mechanical properties and miscibility of polystyrene rich polystyrene/polypropylene blends. *Plastics Recycling Technol.* 2005; 21, 261.276.

Sangamesh Kumbar, Cato Laurencin, Meng Deng «Natural and Synthetic Biomedical Polymers", (2014), page 91.

Santus, G., R.W. Baker, and A.M. Robert, Pharmaceuticals, Controlled Release of, in Encyclopedia of Physical Science and Technology. 2001, Academic Press: New York. p. 791- 803.

Satturwar, P.M., Fulzele, S.V et Dorle, A.K. (2003). Biodegradation and in vivo biocompatibility of rosin: A natural film-forming polymer. AAPS Pharm. Sci. Tech. 4, 1-6.

Scholz. P., Froelich. D., Muller. R., Viscoelastic properties and morphology of twoPhase Polypropylene/Polyamide 6 blends in the melt; Interpretation of results with an emulsion model, J. Rheol, 33, (1989). 481

Schwach. E., Etude de systèmes multiphasés biodégradables à base d'amidon de blé Plastifié. Relations structure-propriétés. Approche de la compatibilisation, Université de Reims champagne-ardennes, Reims, France, (2004).

Segot-Chicq. S., Teillaud. E., and Peppas. N. A., Les dispositifs à libération controlée pour la délivrance des principes actifs médicamenteux : I. Interet et applications, in S. T. P. Pharma. 1985. p. 25-36.

Senel S, McClure SJ. Potential applications of chitosan in veterinary medicine. Advanced Drug Delivery Reviews. 2004; 56: 1467-80.

Shi C, Zhu Y, Ran X, Wang M, Su Y, Cheng T. Therapeutic potential of chitosan and its derivatives in regenerative medicine. The Journal of Surgical Research. 2006; 133:185-92.

Siddhartha. M, and Biswanath. S.A, (2014), Ca-carboxymandhyl xanthan gum mini-

matrices: Swelling, erosion and their impact on drug release mechanism. Int. J. Biol. Macromol. 68, 78-85.

Siepmann J, Peppas N.A. Modeling of drug release from delivery systems based on hydroxypropyl methylcellulose (HPMC). Adv Drug Deliv Rev. 2001;48(2–3):139–57.

Siepmann, F. Siepmann, A.T. Florence, J. Siepmann, "Time-controlled drug delivery systems" in Modern Pharmaceutics volume 2: Applications and Advances., New York:Informa Healthcare, Inc., pp. 1-22, 2009.

Simon, J.L. Gomme xanthane : agent viscosifiant et stabilisant. Techniques de l'Ingénieur, traité Agroalimentaire. F 4300. p.8. (2001).

Soltani El-Khamsa, Développement de nouveaux systèmes à base de polymères biodégradables pour la libération prolongée d'anti-inflammatoires: Cas de l'amidon et de l'acide niflumique, thèse de magister (2011) ; Université Ferhat Abbas De Sétif.

Souguir, Z.; Roudesli, S.; About-Jaudet, E.; Picton, L.; Le Cerf, D. Novel cationic and amphiphilic pullulan derivatives I: Synthesis and characterization. European Polymer Journal, 2007, 43, 4940-4950.

Souguir, Z.; Roudesli, S.; About-Jaudet, E.; Picton, L.; Le Cerf, D. Novel cationic and amphiphilic pullulan derivatives II: pH dependant physicochemical properties. Carbohydrate Polymers, 2010, 80, 123-129.

Srivastava, S., Srivastava, A. K., Suprasanna, P., & D'Souza, S. F. (2009). Comparative biochemical and transcriptional profiling of two contrasting varieties of Brassica juncea L. in response to arsenic exposure reveals mechanisms of stress perception and tolerance. Journal of Experimental Botany, 60(12), 3419–3431.

Su, L., Ji, W.K., Lan, W.Z et Dong, X.Q. (2003). Chemical modification of xanthan gum to increase dissolution rate. Carbohydr. Polym. 53, 497-499.

Sutherland, I.W. Ellwood, D.C. (1979). Microbial exopolysaccharides: industrial polymers of Cuitentand future potential. In: Microbial technology: current state, future prospects. Edition Bull AT., Ellwood D.C. et Ratledge C, Cambridge, UK. p.107-150.

Sutherland, I.W. (1983). Extracellular polysaccharides. Biotechnology: a comprehensive treatise. Edition Rehm R.I. et Reed G, Weinhem, NL. p. 531-574.

Sutherland, I.W. (1993). Xanthan. In: Xanthomonas. Edition Swing lG et Civerolo E.L., London,UK. p.363-388

Sutherland, I.W. Biotechnology of Microbial Exopolysaccharides. Cambridge University Press. Melbourne. (1990).

Sutherland, I.W., "Xanthomonas polysaccharides Improved methods for their comparison", Carbohydrate Polymers, 1(2), (1981), 107-115

Thakur A, Monga S, Wanchoo RK. Sorption and drug delease studies from semi-interpenetrating polymer networks of chitosan and xanthan gum. Chemical and Biochemical Engineering Quarterly. 2014;**28**(1):105-115

U. S. P. Convention. U.S. Pharmacopeia National Formulary2016:USP 39 NF 34, Supplementedition. Rockville: United StatesPharmacopeial; 2016.

Uchizono, J.A., Application of Pharmacokinetics and Pharmacodynamics in the design of Controlled Delivery Systems, in Design of Controlled Release Drug Delivery Systems 2006, Mc Graw Hill. p. 1-39.

Ueno H, Yamada H, Tanaka I, Kaba N, Matsuura M, Okumura M, et al. Accelerating effects of chitosan for healing at early phase of experimental open wound in dogs. Biomaterials. 1999;20: 1407-14.

USP 38 NF30, U.S.P Editor 2016.

Utracki. L.A., Economics of polymer blends, polymer engineering and science, 22, 1166-1175; (1982).

Utracki. L.A., Polymer alloys and Blends, Hanser Publisher, New York (1989).

Utracki. L.A., Polymer alloys and blends, Hanser Publisher, New York (1990).

VandeVord PJ, Matthew HW, DeSilva SP, Mayton L, Wu B, Wooley PH. Evaluation of the biocompatibility of a chitosan scaffold in mice. J Biomed Mater Res. 2002; 59: 585-90.

Veiga IG, Moraes ÂM. Study of the swelling and stability properties of chitosan-xanthan membranes. Journal of AppliedPolymer Science. 2012;**124**(Suppl. 1):E154-E160.

Vervoort, S. and Budtova, T., “Evidence of shear-induced polymer release from a swollen gel particle”, Polymer Int., V.52, (2003),553-558.

Viana, M., Pillon, F., & Géniaux, H. (2017). Formes à libération prolongée, un conseil officinal s’impose. Actualités Pharmaceutiques, 56(569), 48–50.

Wang, X.; Du, Y.; Fan, L.; Liu, H.; Hu, Y. Chitosan- metal complexes as antimicrobial agent: Synthesis, characterization and Structure-activitystudy. Polymer, 2005, 55, 105–113.

Wehrlé, P. (2007). Galénique, formulation et technologie pharmaceutique. Edition Maloine, France.

Wiegand.G., Taylor.J., An exponential expression for in vitro release from sustained release preparations, in Drugs standarts. 1959.

Willemse. R.C., Speijer.A., Langeraar.A.E. et Posthuma de Boer.A.Tensile moduli of co-

continuous polymer blends, Polymer, 40, 6645-6650, (1999).

Xiaoju Zhou, Pengyu Wang, Jiong Wang, Zhi Liu, Xuechuan Hong, YulingXiao,Peng Liu, Xianming Hu. Hydroxyethyl Pachyman as a novel excipient for sustained-releasematrix tablets, Carbohydrate Polymers 154 (2016) 1–7

Xie, Y., Liu, X., & Chen, Q.Synthesis and characterization of water-soluble chitosan derivate and its antibacterial activity. Carbohydrate Polymers, 69(1), 142-147. (2007).

Yahoum, M.M., Moulai-Mostefa, N., & Le Cerf, D. (2016). Synthesis, physicochemical, structural and rheological characterizations of carboxymethyl xanthan derivatives. Carbohydrate Polymers, 154, 267–275.

Yalpani, M. and Sandford, P.A. (1987). Commercial polysaccharides: recent trends and developments. Industrial polysaccharides: genetic engineering, structure/property relations and applications. Yalpani M. Ed, Amsterdam, NL. 311-335.

Zohuriaan, M.J., Shokrolahi, F. (2004) Thermal studies on natural and modified gums. Polym. Test. 23: 575-579.

ANNEXE

Saudi Pharmaceutical Journal 27 (2019) 1127–1137

Contents lists available at ScienceDirect

Saudi Pharmaceutical Journal

journal homepage: www.sciencedirect.com

Original article

Synthesis, characterization and evaluation of deacetylated xanthan derivatives as new excipients in the formulation of chitosan-based polyelectrolytes for the sustained release of tramadol

Meriem Boudoukhani [a,*], Madiha M. Yahoum [a], Sonia Lefnaoui [b], Nadji Moulai-Mostefa [a], Manuel Banhobre [c]

[a] LME, Faculty of Technology, University of Medea, Ain D'Heb, Medea, Algeria
[b] Faculty of Sciences, University of Medea, Ain D'Heb, Medea, Algeria
[c] INL, International Iberian Nanotechnology Laboratory, Braga, Portugal

ARTICLE INFO

Article history:
Received 12 June 2019
Accepted 23 September 2019
Available online 25 September 2019

Keywords:
Xanthan gum
Desacetylation
Chitosan
Matrix tablets
Sustained release
Tramadol

ABSTRACT

This paper addressed the application of deacetylated xanthan (XGDS) and chitosan (CTS) as a mixture blend forming hydrophilic matrices for Tramadol (TD) sustained release tablets. XGDSs derivatives were obtained by alkaline treatment of xanthan gum (XG) with various degrees of deacetylation (DD). The obtained products were characterized in terms of structural, thermal and physicochemical properties. Different tablet formulations containing CTS/XGDSs were prepared by direct compression method and compared to CTS/XG tablets. Flow properties of powder mixtures and pharmaceutical characteristics were evaluated. The dissolution test of TD was realized under simulated gastric and intestinal conditions to achieve drug release more than 24 h. All developed tablets were found conforming to standard evaluation tests. It was shown that CTS/XGDSs matrices ensure a slower release of TD in comparison with CTS/XG based formulations. Meanwhile, increasing DD resulted in a decrease of drug release. In addition, TD release from XGDS matrices was faster at pH (6.8) than at acidic pH (1.2). The matrix tablets based on CTS/XGDS4 (DD = 98.08%) were selected as the best candidates compared to the other systems in prolonging drug release. The optimal formulation was found to release 99.99% of TD after 24 h following a non-Fickian type.
© 2019 The Authors. Production and hosting by Elsevier B.V. on behalf of King Saud University. This is an open access article under the CC BY-NC-ND license (http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/).

1. Introduction

Despite recent developments in pharmaceutical formulation, the oral route remains the main way of administration because it presents the simplest route for drug absorption (Wise, 2000). Conventional oral dosage forms allow an immediate release of the drug (Ghori and Conway, 2015). Therefore, frequent administration is required for the active ingredient with a short biological half-life and the efficacy of the administered drug being limited to its residence time in the blood (Wen and Park, 2011). In order to overcome these disadvantages, the modified release dosage forms have been developed and thus, sustained-release forms are the most studied (Yihong, 2009).

The sustained-release formulations are mainly hydrophilic matrices continuously releasing active ingredients for a prolonged period. For this purpose, the use of natural polymers in the formulation of hydrophilic matrix tablets is very frequent, and the most widely used polymers are polysaccharides, including polyelectrolyte molecules which are composed of negatively charged polysaccharides, such as carrageenan or xanthan gum (XG) and positively charged polysaccharides like chitosan (CTS) (Alvarez-Lorenzo et al., 2013).

Native polysaccharides as well as their fuctionnalized derivatives are considered as very promising excipients for drug delivery. This increased interest for their use is due to their particular properties, mainly their abundance, biocompatibility, and reduced costs.

It was shown that XG is an excellent excipient for the sustained release of drugs. The main property of this polysaccharide is to have significant thickening power, even at low concentrations and a strong shear-thinning character (Roy et al., 2014). Thus, XG

* Corresponding author.
E-mail address: boudoukhani.meriemlme@gmail.com (M. Boudoukhani).
Peer review under responsibility of King Saud University.

Production and hosting by Elsevier

https://doi.org/10.1016/j.jsps.2019.09.009
1319-0164/© 2019 The Authors. Production and hosting by Elsevier B.V. on behalf of King Saud University.
This is an open access article under the CC BY-NC-ND license (http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/).

is used in aqueous systems as viscosifying and/or stabilizing agent in dispersions like emulsions and suspensions (García-Ochoa et al., 2000). In addition, XG has a water-absorbing capacity, which prevents the fast release of the incorporated drug by its entrappement within a thick gelled layer. When used alone or in combination with other macromolecules (cellulose derivatives, polyvinylpyrrolidone, karaya and guar gum), XG-based matrices demonstrated a great ability to generate a drug release profile close to zero (Mughal et al., 2011). Xanthan gum was also evaluated as a hydrophilic matrix for controlled-release preparations because it not only delays the release of drugs, but also provides time-independent release kinetics with advantages of biocompatibility and inertia (Ramasamy et al., 2011).

One of the positively charged natural polymers that have been widely studied as a potential drug vehicle is CTS (Elsayed et al., 2009; Rekha and Sharma, 2009; Ramasamy et al., 2013). It has been mixed with various polymers to modify the release of active ingredients and protect therapeutic biomolecules (Chen et al., 2013; Bhattarai et al., 2010). Among the natural polymers associated with CTS, carrageenan, pectin, alginate and XG are the most employed (Martínez-Ruvalcaba et al., 2007; Volod'Ko et al., 2014). Morever, the use of CTS and XG in the form of polyelectrolyte complex (PEC) as an excipient mixture in the formulation of delayed dosage forms has been widely reported. Indeed, the PECs based on CTS/XG blends were likely used as gastrointestinal hydrogels drug delivery systems (Dumitriu and Chornet, 1997), or as films for wound healing (Bellini et al., 2015) as well as in tissue engineering (Veiga and Moraes, 2012), in capsules formulations (Popa et al., 2010), in encapsulation systems as Beads (Fareez et al., 2015), in microspheres (Umadevi et al., 2010), and in direct compression tablets (Corti et al., 2008).

The formation of the PECs is due to the ionic attractive forces between CTS positively charged amino groups and negatively charged carboxylic groups in XG (Martínez-Ruvalcaba et al., 2007). Therefore, the characteristics of the produced PECs are largely dependent on the physicochemical properties of the used polymers. Previous studies have mostly focused on the pyruvic acid content and the molecular weight of XG as the most crucial factors (Qinna et al., 2015; Luo and Wang, 2014), but to our knowledge there is no studies reported on the properties of PEC formed by the desacetylated xanthan (XGDS) and CTS.

Extensive research has shown that XG has been modified by varying the levels of acetyl and/or pyruvyl groups (Roy et al., 2014), or chemical modification by grafting new entities on the hydroxyl functions (Ghorai et al., 2013; Kumar et al., 2012), or on carboxylic acid functions of the XG macromolecule (Mendes et al., 2013). By eliminating the acetyl group from XG, deacetylation reaction allows the increase of the negative charge of the mocromolecule and thus offers more opportunity when used in combination with other biopolymers. The utility of the deacetylation reaction of xanthan was found to have an impact on the various properties of the deacetylated derivatives (Callet et al., 1987, Tako and Nakamura, 1984; Khouryieh et al., 2007). In addition, the decrease of the molecular weight and the improvement of the solubility of XGDS are considerable advantages when used as pharmaceutical excipients.

Up to now, far too little attention has been paid to XGDS, despite the fact that the desacetylation reaction in alkaline medium is very attractive because it requires few chemicals and simple treatment to lead to new features of the polysaccharide. Furthermore, no previous studies have investigated the CTS/XGDS mixture as a pharmaceutical excipient in sustained drug release.

Our proposal is to achieve new pharmaceutical excipients based on PECs formed by CTS/XGDSs. This is dependent on the fact that the hydroxyl and carboxylic groups in XGDS are strongly acidic, which allows for polymer ionization and interaction with the cationic CTS. The CTS/XGDSs mixture was utilized to form hydrophilic matrices in order to sustain the release of Tramadol (TD) used as drug model. The ability of CTS/XGDS mixture to modulate the release of TD will strongly depend on the properties of the formed PEC and therefore the degree of deacetylation (DD) of each derivative of XGDS.

TD is an analgesic agent, frequently used in the treatment of a variety of pain syndromes (Beakley et al., 2015). It is a 4-phenylpiperidine analog to codeine, but it has less potential for abuse and respiratory depression. When administered orally, TD has rapid absorption and distribution. Indeed, the maximum serum concentration being reached after 2 h, TD undergoes a first pass metabolism and has a half-life of 5–6 h (Vazzana et al., 2015). Due to its hepatic metabolism and renal clearance, development of oral extended-release forms is required to reduce the daily intake of patients and to maintain an effective drug plasma concentration. Formulations of controlled release dosage forms of TD were reported by several authors (Mishra et al., 2006; Pergolizzi et al., 2011; Mabrouk et al., 2018).

The present study focuses on the development of TD extended release matrix systems using a polyelectrolytic complexation mechanism between CTS and XGDS. Hydrophilic matrices prepared by combining these two oppositely charged biopolymers were investigated for the first time.

Based on the above considerations, the aim of this work was first to prepare XGDS derivatives in an alkaline environment with different DD. The physicochemical, thermal and rheological properties of XGDSs were examined by FTIR, TGA, DSC, and HPLC analysis. After that, physical blends of CTS/XGDS were used to formulate hydrophilic matrix tablets by direct compession method. The release kinetics from the TD loaded dosage forms was studied *in-vitro* and the obtained dissolution data were fitted to adequate mathematical models in order to predict the influence of the used PECs on the mechanism of drug release.

2. Material and methods

2.1. Materials

Xanthan gum (XG) with a molecular weight (Mw) of 2.5×10^6 g/mol and 38% of acetylated group was purchased from Solvay (France). Chitosan (CTS) with Mw of 190,000 g mol^{-1} and 81.4% deacetylated was purchased from Sigma Aldrich (Iceland). Tramadol hydrochloride (TD), lactose monohydrate (LM) and magnesium stearate (STMg) were kindly provided by Saidal (Medea, Algeria). The other analytical reagents (sodium hydroxide, hydrochloric acid, potassium hydroxide, phosphoric acid, sulfuric acid and ethanolic alcohol) were supplied by Merck (Switzerland).

2.2. Deacetylation of native xanthan

The methodology used in this study is based essentially on the works of Tako and Nakamura (1984) with some modifications. The deacetylation reaction consisted of an alkaline hydrolyze of XG (Fig. 1) using sodium hydroxide aqueous solutions at different concentrations (0.0025, 0.005, 0.0075 and 0.01 mol/L). The deacetylation was performed on XG aqueous solutions (1%, in wt.) where, erlenmeyer flasks fulled with 125 mL of each solution were placed on a magnetic agitator at 300 rpm. All reactions were carried out at a temperature of 25 °C during 3 h. The obtained products were then neutralized with a hydrochloric acid solution (2 M). The modified polysaccharides were recovered by precipitation with ethanol 96° in the proportion of 1:4 (v/v), dried at 56 °C until a constant weight was achieved and then pulverised to have a fine particle size. According to the US procedure (USP 39, 2016) for sieving

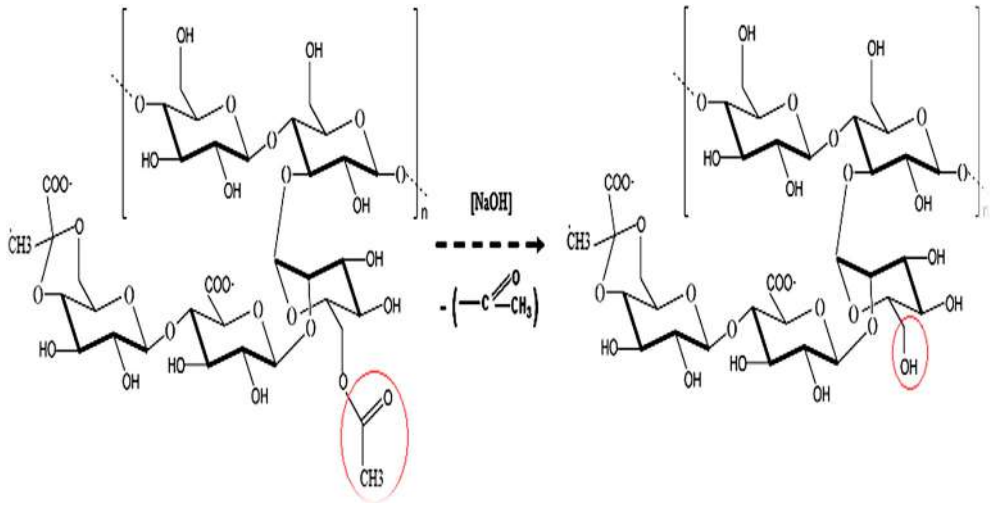


Fig. 1. Scheme of deacetylation reaction of xanthan gum.

analysis, a mass of XGDS sample was placed on the stack of sieve (200, 150 and 50 μm) in mechanical shaker. The nest of sieves was completed by a well-fitting pan at the base and a lid at the top. The sieving analysis is considered as complete when the weight of any of the test sieves does not change by more than 5% of the previous weight on that sieve. The mass fraction on the 150 μm sieve was used in the characterization and formulation tests.

2.3. Characterization of deacetylated xanthan derivatives

2.3.1. Determination of the degree of deacetylation

Acetyl levels of native xanthan (XG) and deacetylated xanthan (XGDS) were determined using a titration method. Briefly, 0.095 g of polymer sample (XG or XGDS) was dissolved in 7.5 mL of distilled water. After stirring for 30 min, 1.5 mL of NaOH (1 M) was added and the vial was closed and agitated during 2 h. The sample was titrated with H_2SO_4 (1 M) using phenolphthalein as colored indicator. The acetyl group (A_c) was calculated using Eq. (1):

$$A_c = \frac{[6.005 * (B - A) * F]}{W} \quad (1)$$

where B is the required volume of H_2SO_4 for the blank, A is the required volume of H_2SO_4 for the sample, F is the concentration factor of H_2SO_4 and W is the mass of the sample.

The degree of deacetylation (DD) was deduced using Eq. (2):

$$DD(\%) = (100 - A_c) \quad (2)$$

2.3.2. Determination of the degree of solubility

The degree of solubility (S) was determined by the method reported previously by Du et al. (2012) and Li et al. (2014). Briefly, a certain amount of powder sample (0.10 g) was dispersed with 24.90 g of ice and put at a temperature of (0 ± 0.5 °C) in an ice bath with low speed stirring until the total melting of ice. Afterwards, this mixture was submitted to centrifugation during 20 min at 4500 rpm; subsequently a weight of 10 g of supernatant was dried to a constant weight at 105 °C. The solubility degree was calculated using Eq. (3):

$$S(\%) = \frac{m * 2.5}{w} * 100\% \quad (3)$$

where m is the dry matter content and w is the total mass of the sample.

2.3.3. Determination of the average molecular weight

The protocol used to determine the molecular mass was similar to that followed by Masuelli (2014). Briefly, a stock solution was first prepared where a quantity of 0.27 g of XG and XGDSs were dissolved in 200 mL of a saline solution (NaCl, 0.01 M). An Ubelhood capillary viscometer was utilized at room temperature (25 ± 0.1) °C.

Molecular weights were calculated using the Mark-Howink relationship (Eq. (4)) of intrinsic viscosity to the molar mass of the biopolymer.

$$[\eta] = K * M^a \quad (4)$$

where K and a are the characteristic constants of the polymer-solvent pair at a given temperature, and their values are generally limited with K = 2.79 10^3 cm^3/g and a = 1.2754 at 25 °C (Tinland and Rinaudo, 1989; Yahoum et al., 2016).

2.3.4. Fourier transform infra red spectroscopy

Fourier Transform Infrared (FT-IR) spectra of XG and XGDS (with different DD) were determined using a FT-IR spectrophotometer (Bruker, Germany) with a resolution of 4 cm^{-1} It was used for a range of electromagnetic spectra varying between 400 and 4000 cm^{-1} in order to observe the functional groups.

2.3.5. Thermal analysis

Calorimetric (DSC), thermogravimetric (TGA), and differential thermal (DTA) analyses were performed using equipment TGA/DSC 1 STARe System. The thermal analysis was carried out by subjecting the material to a controlled temperature program with a linear variation of temperature (dynamic conditions). The experimental parameters used in these analysis were: average weight of samples between 0 and 5000 mg, heating rate of 5 °C min^{-1} (25–120 °C) and 10 °C min^{-1} (120–900 °C), temperature range varying between 25 and 900 °C, argon atmosphere (inert atmosphere) and a flow rate of 30 mL/min. The pans were closed.

2.3.6. Scanning electron microscopy

Surface characterization of different samples was realized by scanning electron microscopy (SEM; FEI Quanta FEG 650, connected with a microscope control supervisor V6.2.8 build 3161) at the required magnification and room temperature. A working distance of 10 μm was maintained, and an acceleration voltage of 10 kV was used. A drop of the native and modified xanthan

dispersion was placed on a carbon-coated copper grid and left to dry under a vacuum before being imaged.

2.4. Drug-excipient compatibility study

In the process of tablets formation, drug and polymers may interact as they are in close contact with each other, which could lead to the instability of drug. Studies regarding the drug-polymer interactions are therefore very important in selecting appropriate polymers. TGA and DTGA of pure TD, CTS, XG, XGDS, and a physical mixture of drug and polymers were carried out. The thermograms of the drug were compared with that of the physical mixture to check for any possible drug-excipient interactions (Martins et al., 2011).

2.5. Formulation of Tramadol matrix tablets based deacetylated xanthan derivatives

Hydrophilic matrices containing 200 mg of TD hydrochloride were prepared using direct compression method. Table 1 summarizes the quantitative composition of various formulations (F1-F7) using CTS, XG, XGDSs, lactose (diluent) and magnesium stearate (lubricant). For each formulation, all excipients, except the lubricant, were blended with TD in a cubic mixer (Cube Mixer KB 15 made of acrylic glass, 3.5 L volume, 40% working capacity, ERWEKA, Germany) at 30 rpm during 12 min. Subsequently, STMg was added and mixed for a further 2 min. Prior to compression, the powder blend was characterized for its rheological properties according to standard procedures (USP 39, 2016). Finally, the homogenized powder mixture was compressed into 400 mg tablets with a 12 mm diameter flat punch using a single-punch tablet machine (Erweka, GmbH, Germany) at 15 kN compression force, with a speed of one tablet per 3 s.

2.6. Methods of characterization of Tramadol tablets

2.6.1. Evaluation of the pharmaceutical dosage forms

Once the compression step performed, the tablets obtained were submitted to different physicochemical tests. They were evaluated for the weight uniformity (Electronic balance, Sartorius BP 121S, Germany), diameter (Digital caliper, Mituyoto, Japan), friability (Erweka friabilator, Italy) and hardness (Hardness tester Sotax HT1, USA), according to the US pharmacopeia criteria (USP 39, 2016). The drug content uniformity in the studied matrix was determined using an UV spectrophotometer (Thermospectronic scientific Helios) by the measure of the absorbance at 271 nm in triplicate and the average values were used.

2.6.2. Drug release study

The in-vitro release studies of TD from the matrix tablets were conducted according to the US Pharmacopeia (USP 39, 2016) using a dissolution tester apparatus II (Dissolution tester DT 620, Erweka). The dissolution medium was 900 mL of 0.1 N HCl for the initial 2 h and phosphate buffer (PBS, pH 6.8) for the remaining 22 h. In each of six buckets of dissolutest containing the dissolution medium, was placed a tablet to be tested at 37 ± 0.5 °C, under a mechanical stirring at 50 rpm. At specified time intervals, 2 mL of samples were withdrawn, and then replaced by a same volume of fresh dissolution medium. The samples were suitably diluted, filtered using Millipore filter (0.45 μm) and analyzed spectrophotometrically at 271 nm.

The obtained data were fitted according to Korsmeyer-Peppas model (Korsmeyer et al., 1983). This model (Eq. (5)) is often used to describe the drug-releasing behavior of polymeric systems and allows a better understanding of the involved release mechanisms.

$$Q_t/Q_\infty = K.t^n \quad (5)$$

where Q_t and Q_∞ represent the amounts of drug released (%) in the time t and at infinite time (t_∞), repectively. K is the release rate constant, and n is the release exponent, indicative of the drug release mechanism. The times required for the release of 10%, 50%, and 90% of the drug ($t_{10\%}$, $t_{50\%}$, and $t_{90\%}$) from the formulations were also calculated.

2.7. Statistical analysis

The statistical results found were exploited by Sigma-Plot 11.0 software processed by ANOVA using Tukey's one way method with equal variance of 5% ($p < 0.05$).

3. Results and discussion

3.1. Characterization of deacetylated xanthan derivatives

3.1.1. Physicochemical characterization

In Fig. 2, the molecular mass and deacetylation degree (DD) of the different derivatives are displayed. The DD varies between 68.97 ± 1.58% and 98.08 ± 0.03%; it increases proportionally with the increased concentration of NaOH used during the synthesis. As a result, up to a concentration of 0.01 M NaOH, XG is almost completely deacetylated (about 98% of the acetyl groups are removed).

On the other hand, the molecular weights of XGDSs decreased as DD increased (Fig. 2). This is due to the effect of NaOH, resulting in the cleavage of the chemical bonds, thus reducing the chain length of XG. Therefore, the molecular weights of XGDS samples (ranging from 0.40×10^6 to 1.2×10^6 g/mol) were lower than those of XG (2.5×10^6 g/mol). These results are similar to those obtained with the deacetylated derivatives of Konjac gum (Du et al., 2012) and carboxymethylated xanthan (Yahoum et al., 2016).

According to the obtained results, it was noticed that the solubility degree (S) decreases with increasing DD ($p < 0.05$); it is in following order: $S_{XG} > S_{XGDS1} > S_{XGDS2} > S_{XGDS3} > S_{XGDS4}$. This implies that the presence of acetyl groups controls the solubility in

Table 1
Composition of Tramadol sustained release matrix tablets.

Ingredients (mg)	F1	F2	F3	F4	F5	F6	F7
Tramadol HCl	200	200	200	200	200	200	200
CTS	75	75	75	75	75	150	–
XG	75	–	–	–	–	–	150
XGDS1	–	75	–	–	–	–	–
XGDS2	–	–	75	–	–	–	–
XGDS3	–	–	–	75	–	–	–
XGDS4	–	–	–	–	75	–	–
LM	45	45	45	45	45	45	45
STMg	5	5	5	5	5	5	5
Total weight/Tablet	400	400	400	400	400	400	400

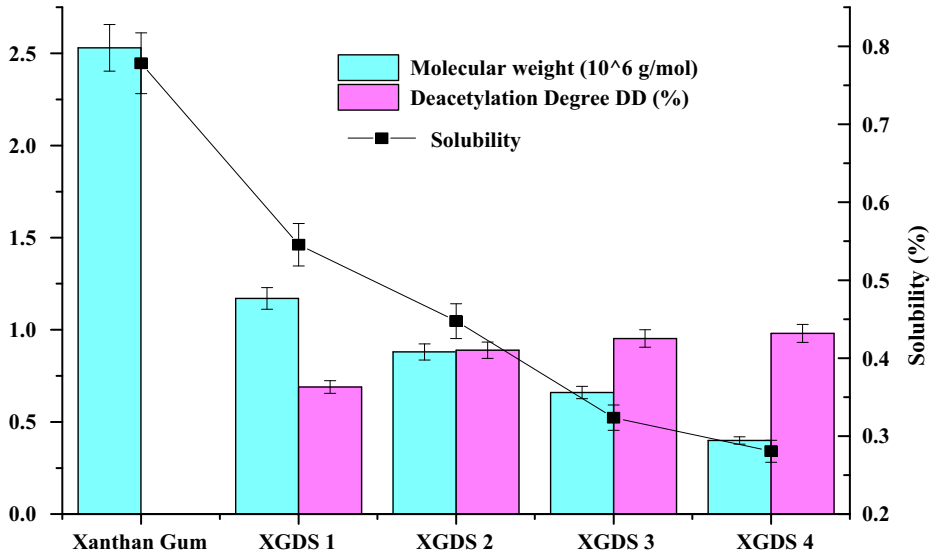


Fig. 2. Variations of molecular mass, deacetylation degree and solubility of native and deacetylated xanthan derivatives.

aqueous solution although the precise role of acetyl groups in promoting solubility is not indicated (Du et al., 2012). Similar results were found with Konjac glucomannan gum where it was found that the solubility decreased exponentially when the DD increased (Li et al., 2014).

3.1.2. Chemical structure

Infrared spectra of XG and XGDSs (Fig. 3) confirmed the deacetylation reaction of the native XG after basic treatment of each sample. A difference between FT-IR spectra for native and modified samples is observed by the decrease in peak transmittance at about 1724 cm^{-1}, which has been attributed to the acetyl group. It is clear that DD is proportional to the peak absorption intensity at 1724 cm^{-1}. The spectra showed that the acetyl group was removed by modification in alkali conditions. Tako and Nakamura (1984) suggested that acetate residues contribute to the intermolecular association and that the side chains of XG may become more flexible after deacetylation. Absorption at 1724 cm^{-1} refers to the absorption of acetyl stretching vibrations C=O. On the other hand, the other characteristic peaks of XG and its derivatives are constant without any apparent modification which indicates the specificity of the deacetylation reaction. These results are similar to those obtained by several authors (Siddhartha and Biswanath, 2014; Yahoum et al., 2016) for native XG. While comparing FT-IR spectrum of XGDS1, XGDS2, XGDS3 and XGDS4, the characteristic peaks around 3300, 2900 and 800–1100 cm^{-1} which are common to all polysaccharides, represent broad peaks of OH, CH and CH_2 bonds respectively. The maximum value

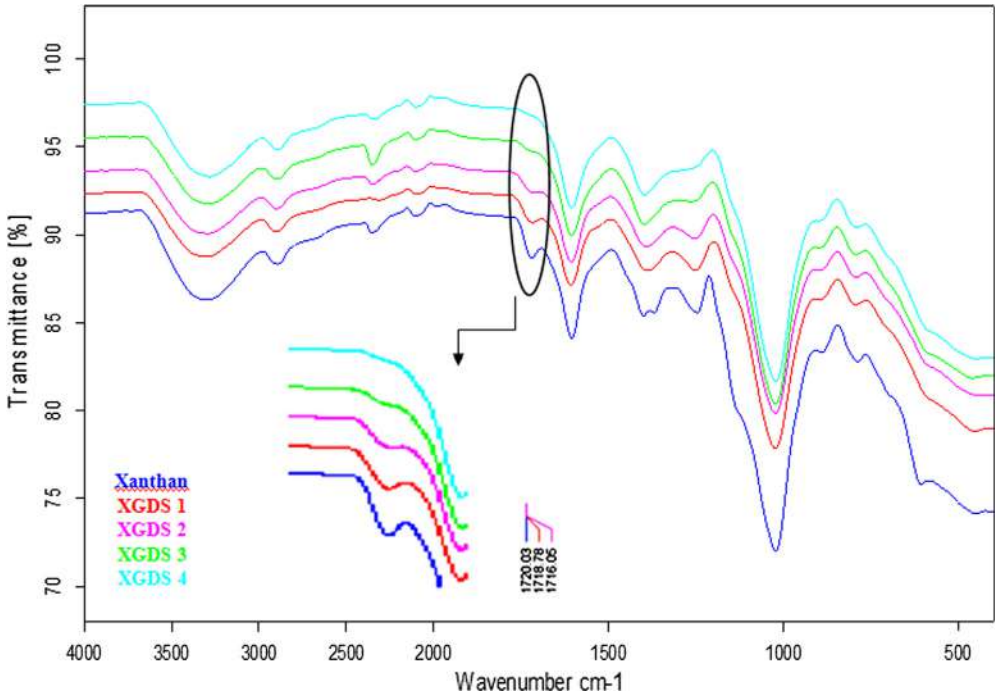


Fig. 3. FTIR spectra of native and deacetylated xanthan derivatives.

decreases gradually as the amount of NaOH increases, demonstrating the increase in the degree of modification. In particular, the peak disappears when the amount of alkaline pentasaccharide units reaches complete deacetylation for XG, which is in agreement with the literature (Du et al., 2012; Li et al., 2014; He et al., 2016).

3.1.3. Thermal properties

DSC is the most common technique for polymer characterization. It allows a quantitative analysis of the transitions in energetic terms if the polymer undergoes a change of physical state such as a fusion or transition from a crystalline form to another one. The enthalpic curves representing the evolution of the heat flux as a function of temperature (Fig. 4) show that a peak has been absorbed at 720 °C for pure XG, while other peaks are absorbed at 730, 653, 720 and 685 °C for XGDS1, XGDS2, XGDS3 and XGDS4, respectively. It was observed from the DSC profiles, that all samples were characterized by two thermal events. The first endothermic event, centered at about 100 °C is attributed to the loss of water associated with the hydrophilic groups of the polymers while, the second two exothermic peaks correspond to the thermal degradation of the polymers. The endothermic peak was attributed to the evaporation of water molecules residing in XG, which roughly reflects the water retention capacity. Morever, XG showed a lower temperature of the endothermic peak compared with XGDSs, which suggests the decrease of the water retention capacity. In the thermograms of XG derivatives, two unequal exothermic peaks appeared between 300 and 800 °C, caused by the pyrolysis of XGDSs. In general, a lower crystallinity of the sample leads to a lower exothermic temperature.

Overall, the thermal characteristics of each sample were similar due to the alkaline deacetylation. The diminished acetyl group content of XG helped not only to reduce steric hindrance and reinforce the intermolecular interaction but also to increase the resistance to thermic degradation. Indeed, XGDS showed higher exothermic peaks of temperature than XG. However, the exothermic peak temperature of XGDSs did not increase steadily with increasing DD. These results are similar to those found for deacetylated Konjac gluccomannan gum (Li et al., 2014).

TGA analysis was performed to study changes in the mass of samples with increasing temperature. Fig. 5 shows the percentage of decomposition of native and deacetylated xanthan. Analysis of thermograms shows that native XG had two-stage decomposition. The first stage was observed between 0 and 120 °C with a 100% weight loss that may be caused by the dehydration of all studied samples in addition to the loss of volatile molecules (He et al., 2016; Makhado et al., 2018). The second stage observed in the case of XG was obtained at high temperature (above 200 °C) and was

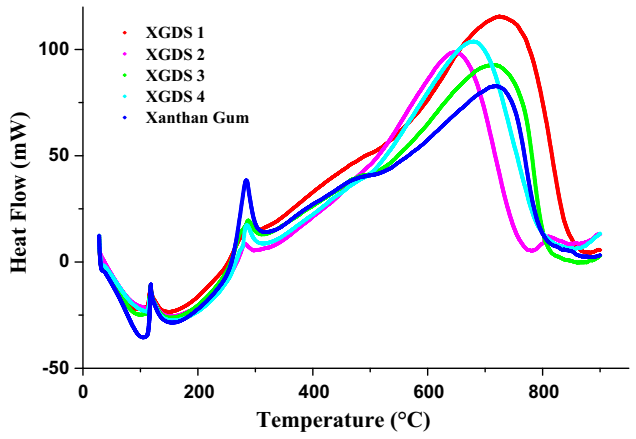


Fig. 4. DSC thermogram curves of native and deacetylated xanthan derivatives.

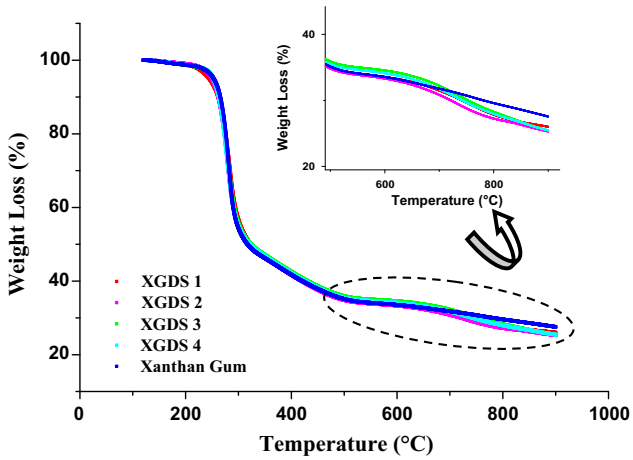


Fig. 5. TGA thermogram curves of native and deacetylated xanthan derivatives.

attributed to the degradation of the compounds due to deacetylation reactions with a mass loss of 33.33% at 540 °C; the weight reduction rate increased with an increase in temperature. The obtained temperatures in the second stage of decomposition were different in the case of XGDSs, where the weight losses are from 27.80% at 800 °C, 28.89% at 758 °C, 30.47% at 740 °C and 29.68% at 747 °C, for XGDS1, XGDS2, XGDS3 and XGDS4, respectively. These results showed that the variation in the second stage of TGA thermograms was due to the variation of polar groups in the structure of samples, in particular the hydroxyl groups (Li et al., 2016).

3.1.4. Morphological characterization

SEM was employed to show the morphological characteristics of the studied biopolymers (Fig. 6). The obtained images indicated significant changes of the surface morphology of XG after reacting. The SEM micrographs showed that XG particles (Fig. 6a) have an amorphous, porous nature and smooth surface, as reported by Makhado et al. (2018). Whereas those of XGDS have a smooth surface, with an elongated and thin shape, as illustrated in Fig. 6b–e. The morphology of XGDS samples appeared homogenous, indicating a uniform size distribution. Additionally, the micrographs showed intact granules allowing their use as pharmaceutical excipients.

3.2. Compatibility study of drug and polysachharides

Similar to DSC (Fig. 7a), TGA analysis allows to study the thermal compatibility of an active pharmaceutical ingredient (API) with multiple excipients. TGA profiles were used to investigate the thermal stability of XG, XGDS, TD, CTS, and their physical mixture (Fig. 7b). All samples display two main weight loss regions. The first region ranged between 25 and 150 °C is attributed to the removal of physically adsorbed water. The second region represents the largest weight loss corresponding to the degradation of components at levels of 80.27, 79.74, 76.84, 99.73, and 60% corresponding to XG-TD, XGDS-TD, CTS-TD, TD and CTS, respectively. In addition, the DTA profiles of samples deduced from TGA data (Fig. 7c) exhibit the main decomposition peaks at 281, 277, 265 and 303 °C, for XG, XGDS, TD and CTS. Data for polysaccharides, including XG and CTS were reported by Zohuriaan and Shokrolahi (2004); they suggested that among these two biopolymers, CTS has the highest thermal stability. Otherwise, TGA analysis of TD in the presence of CTS, XG and XGDS showed that all materials underwent decomposition above the temprerature of 250 °C which means that the presence of these excipients does

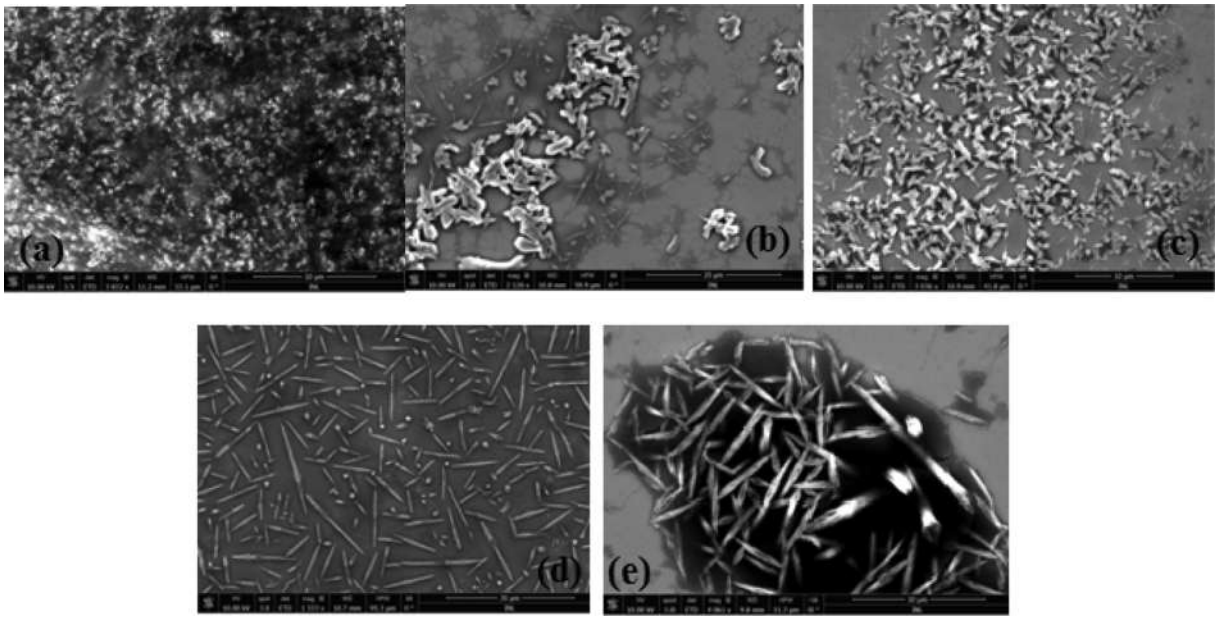


Fig. 6. SEM images at magnification (×1000) of (a) native xanthan, (b) XGDS1, (c) XGDS2, (d) XGDS3, (e) XGDS4.

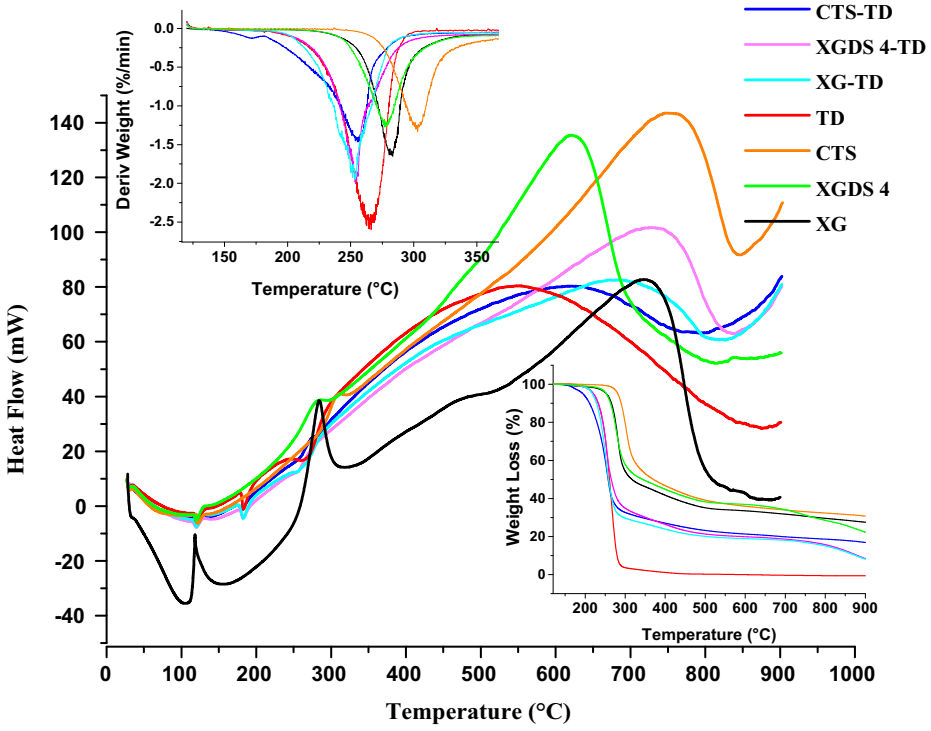


Fig. 7. Thermal study analysis of drug-excipient compatibility: DSC (a), TGA (b) and DTA (c).

not affect the thermal stability of Tramadol (DiNunzio et al.; 2008). Furthermore, it was also shown that none of the tested excipients altered the decomposition profile of the API.

3.3. Characterization of tablets based deacetylated xanthan derivatives and chitosan

3.3.1. Flow properties of powder mixtures

Powder mixtures prepared by using XG, CTS, and XGDSs as matrix excipients showed satisfactory properties (Table 2) according to the US Pharmacopeia (USP 39, 2016). The values of densities indicate the better die filling and more close packing during the compression of CTS/XGDSs (F2-F5) compared with CTS/XG mixture (F7). These constatations are also confirmed by Carr's index and Hausner's ratio. Indeed, the powder mixtures of CTS/XGDSs (F2-F5) indicated Carr's index values ranged between 9.80 ± 0.47% and 8.00 ± 0.54%, and Hausner's ratio values from 1.09 ± 0.04 to 1.08 ± 0.02, reflecting excellent flow properties. On the other hand, XG based formula (F1, F7) and CTS (F6) showed good flow properties with Carr's index values within

Table 2
Flow properties of Tramadol powder mixtures.

Formulation	Static angles of repose*	Bulk density (g/cm^3)*	Tapped density (g/cm^3)*	Carr's index (%)*	Hausner ratio*	Flow Property**
F1	32.53 ± 0.21	0.57 ± 0.02	0.64 ± 0.01	12.28 ± 0.12	1.12 ± 0.01	Good
F2	29.84 ± 0.11	0.51 ± 0.01	0.56 ± 0.04	9.80 ± 0.47	1.09 ± 0.04	Excellent
F3	27.98 ± 0.32	0.52 ± 0.02	0.57 ± 0.02	9.62 ± 0.35	1.10 ± 0.03	Excellent
F4	27.54 ± 0.44	0.53 ± 0.02	0.58 ± 0.02	9.43 ± 0.32	1.09 ± 0.03	Excellent
F5	26.74 ± 0.13	0.50 ± 0.02	0.54 ± 0.02	8.00 ± 0.54	1.08 ± 0.02	Excellent
F6	31.84 ± 0.15	0.53 ± 0.02	0.60 ± 0.02	13.21 ± 0.32	1.13 ± 0.03	Good
F7	32.35 ± 0.24	0.54 ± 0.03	0.61 ± 0.01	12.96 ± 0.46	1.13 ± 0.01	Good

* All values are expressed as mean ± SD, n = 3.
** According to the United States pharmacopeia criteria (USP 39, 2016).

12.28 ± 0.12% to 12.96 ± 0.46%, and Hausner's ratio ranging from 1.12 ± 0.0 to 1.13 ± 0.01. Overall, the obtained results demonstrated that the powder beds of studied formulations (F1-F7) are doted with appreciable flow characteristics and are also easily compressible. Therefore, the use of CTS/XGDSs combinations as tablet excipients, enhanced both compressibility and flowability properties of the powder mixtures.

3.3.2. Physicochemical evaluation of tablets

The variation in diameter, weight, hardness, friability and drug content values of all the prepared tablets were found within standard limits (Table 3). The hardness and friability of all formulations were respectively above 4 kg/cm^2 and less than 1%, which shows the mechanical stability of the tablets. Therefore, it was noted that both hardness and friablity increased with the inreasing DD and that desacetylation not only leads to enhanced physical properties of XGDSs but also allows better compressibility and improves the release properties. Drug content was found in the range of 99.92 ± 0.17% to 100.13 ± 0.28%, which meets the USP specifications (USP 39, 2016).

3.3.3. Drug release profiles and dissolution kinetics studies

The main purpose of the formulated tablets is the sustained release of the active ingredient to maintain an effective drug plasma level. In order to investigate the effects of XG, XGDSs and CTS on the kinetics of Tramadol release, the dissolution profiles of set of formulas (F1-F7) were analyzed by plotting the cumulative release data versus time (Fig. 8). During dissolution tests of the matrix tablets, a hydration of their outer layer was noted causing swelling with the formation of an insoluble gelled layer on the extern area of the matrix, following polyelectrolyte complexation between the positively and negatively charged polymers (Ghori et al., 2015; Maderuelo et al., 2011). Over time, hydration progressed from the tablet surface to the center, with slow and gradual erosion of the outer gel layer, exposing a new layer of gel to the dissolution medium. This mechanism was observed for extended-release tablets formed by matrix systems based on polyelectrolyte polysaccharides in several studies (Luo and Wang, 2014; Al-Akayleh et al., 2013; Mughal et al., 2011). Consequently, gel layers formation prevents the initial burst effect and hence retards the drug release. Indeed, no burst release was observed in any studied formulation (F1-F7), where 10% of TD was released in the range of 0.62 ± 0.04 to 2.02 ± 0.09 h (Fig. 8).

Further analysis showed that 100% of TD was released from all formulated tablets in the time interval of 14–24 h. It is apparent that F1 tablets based on CTS/XG, released 100% of drug after 16 h, while 50% and 90% of TD were released after 5.89 ± 0.12 and 12.91 ± 0.21 h (Fig. 9). Comparing CTS/XG matrix tablets (F1) with F6 and F7 containing only CTS or XG, it can be seen that the tablets prepared with CTS/XG had a significant slower drug release ($p < 0.05$). These results indicate a synergistic effect resulting from the interpolyelectrolyte complexation between biopolymers leading to the strengthening of matrices based on CTS/XG blends. The obtained results are in agreement with previous works (Kharshoum and Aboutaleb, 2016; Fareez et al., 2015).

For all CTS/XGDSs tablets (F2 to F5), the dissolution rate varied with the DD of XG derivatives, where the higher the DD of XGDS the lower the drug release rates. Among all formulations based on CTS/XGDS blends, formulation F5 (CTS/XGDS4) presented the slowest in-vitro release rate during 24 h, where 50 and 90% of TD was released after 11.19 ± 0.18 h and 20.94 ± 0.21 h (Fig. 9). Furthermore, polymeric mixtures of CTS/XGDSs have increased the overall retardation performance compared with CTS/XG tablets. Although, CTS-XG based tablets obtained by direct compression, showed a considerable potential of drug release retardation, but it is evident that CTS-XGDSs based tablets have increased the sustained release performance of the hydrophilic matrices. This may be due to the large number of hydroxyl groups present on XGDSs chains wich induce an instantaneous dipole attraction with the surrounding atoms. Therefore, the hydroxyl groups along the XGDSs chains are more accessible because of the reduced steric hindrance and the lower molecular weight after the desacetylation of XG molecules (Thakur et al., 2014). These factors increase the intermolecular interactions and penetration between branched chains of CTS and XGDSs, producing the formation of more stable CTS-XGDSs complexes. This explains the greater retention capacity of CTS/XGDS4 matrices.

Furthermore, the kinetic study showed that at acidic pH (1.2), the release rate of TD from CTS/XGDS hydrophilic matrices decreased during the first two hours as DD increases, where the

Table 3
Physiochemical evaluation of Tramadol sustained release matrix tablets.

Formulation	Average weight (mg)[a]	Hardness (kg/cm^2)[b]	Friability (%)[b]	Diameter (mm)[a]	Drug content (%)[b]
F1	401.54 ± 2.52	4.85 ± 0.78	0.54 ± 0.02	12.14 ± 0.01	99.98 ± 0.12
F2	401.85 ± 3.25	5.12 ± 0.21	0.62 ± 0.03	12.54 ± 0.02	99.92 ± 0.17
F3	402.14 ± 2.74	5.45 ± 0.14	0.71 ± 0.01	12.41 ± 0.04	100.05 ± 0.25
F4	400.58 ± 2.74	5.69 ± 0.02	0.75 ± 0.02	12.17 ± 0.02	100.07 ± 0.17
F5	401.52 ± 2.54	5.89 ± 0.14	0.78 ± 0.02	12.18 ± 0.02	100.13 ± 0.28
F6	402.14 ± 2.12	4.25 ± 0.08	0.65 ± 0.01	12.32 ± 0.01	99.98 ± 0.16
F7	401.32 ± 3.24	4.56 ± 0.16	0.69 ± 0.02	12.15 ± 0.02	100.12 ± 0.25

All results represent mean ± standard deviation ([a]n = 20, [b]n = 10).

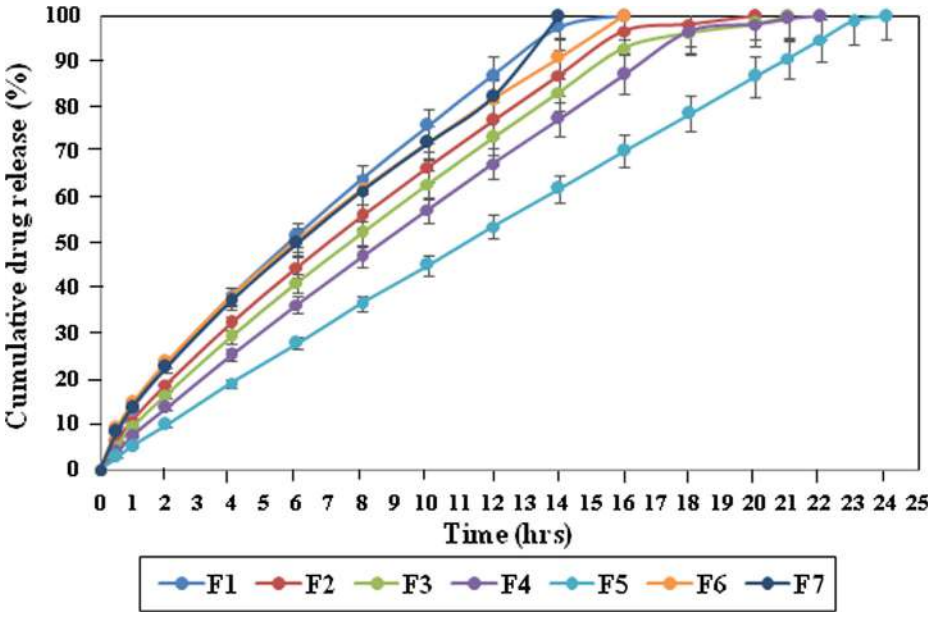


Fig. 8. Drug release profiles of Tramadol matrix tablets (F1-F7).

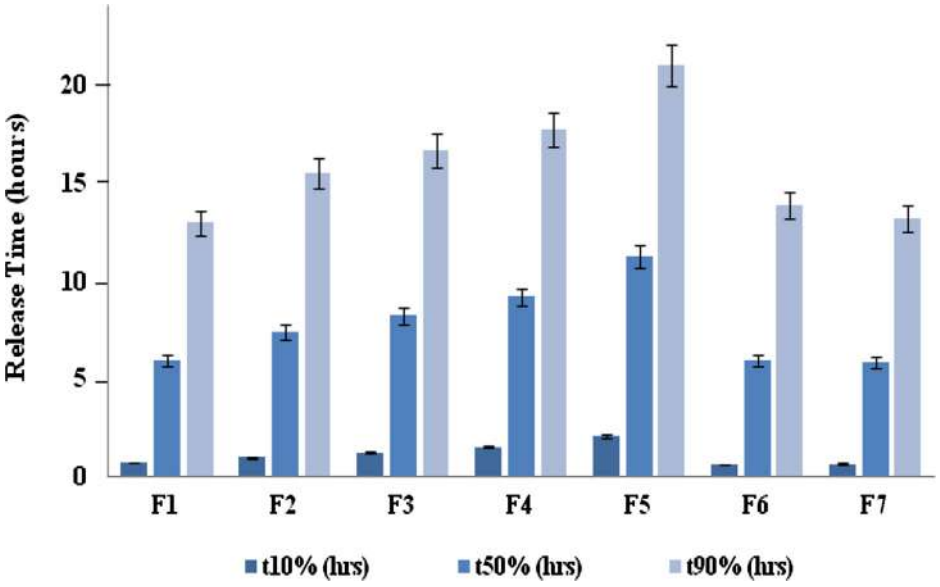


Fig. 9. Effect of formulation composition on the 10%, 50%, and 90% drug release of different formulations.

amounts of TD released vary from 16.56% (F2, XGDS1) to 9.95% (F5, XGDS4). This indicates a higher resistance of XGSDs-based tablets to the acidic medium when the value of DD is higher. While at pH 6.8, a steady and prolonged increase in TD dissolution was observed reaching 24 h for the formula F5. The obtained results demonstrated the influence of DD on the dissolution profiles of TD and also confirmed that the XGDSs derivatives may be considered as interesting excipients in the formulation of sustained release dosage forms.

The release behavior prediction and correlation of TD release from tablets was realized by fitting the dissolution data to Korsmeyer-Peppas mathematical model (Korsmeyer et al., 1983; Siepmann et al., 2002). This model is currently the best way to approach and predict drug release kinetics. It is possible to estimate most of the technological factors such as the optimal composition, geometry, dimensions and manufacturing methods, necessary to obtain the desired release profiles (Tiwari et al., 2003; Ferrero et al., 2010; Maderuelo et al., 2011). For a thorough understanding of several dissolution mechanisms, it is necessary to interprete the obtained values of the release exponent (n). In the case of tablets, when n is less than 0.45, the drug release is controlled by diffusion, whereas an anomalous transport mechanism is evolved for n values comprised in the range of 0.45–0.89. While, for n values greater than 0.89, the release mechanis of the drug is dominated by the matrix erosion (case II transport) (Siepmann and Peppas, 2001).

The release data of all tested matrix tablets showed that they are well fitted by adequate kinetics models as evidenced by the higher R^2 values (0.996–0.999). The ANOVA-based comparisons were carried out with the percentage of TD released at $t_{10\%}$, $t_{50\%}$

Table 4
Korsmeyer-Peppas semi-empirical model parameters.

Formulation	Korsmeyer-Peppas model			Release time (hours)			Drug release mechanism
	K [% hrs^{-n}]	N	R^2	$t_{10\%}$ (hrs)[a]	$t_{50\%}$ (hrs)[a]	$t_{90\%}$ (hrs)[a]	
F1	13.218	0.750	0.996	0.69 ± 0.03	5.89 ± 0.12	12.91 ± 0.21	Anomalous transport
F2	10.339	0.790	0.998	0.96 ± 0.05	7.35 ± 0.15	15.47 ± 0.25	Anomalous transport
F3	8.749	0.830	0.998	1.18 ± 0.08	8.17 ± 0.20	16.58 ± 0.19	Anomalous transport
F4	6.985	0.890	0.998	1.50 ± 0.12	9.13 ± 0.05	17.67 ± 0.28	Anomalous transport
F5	5.166	0.940	0.999	2.02 ± 0.09	11.19 ± 0.18	20.94 ± 0.21	Case-II transport
F6	14.725	0.690	0.998	0.57 ± 0.05	5.88 ± 0.21	13.79 ± 0.27	Anomalous transport
F7	14.108	0.720	0.996	0.62 ± 0.04	5.80 ± 0.19	13.114 ± 0.23	Anomalous transport

[a] Results represent mean ± standard deviation (n = 6).

and $t_{90\%}$ corresponding repectively to the time necessary to release 10%, 50% and 90% of drug. Significant differences between all formulations were found at time points ($p < 0.05$).

The obtained data confirmed that the TD release mechanism was dominated by matrix swelling and matrix erosion processes (Table 4). The values of *n* were comprised between 0.72 and 0.89 for all formulations, which indicates an anomalous diffusion mechanism coupling diffusion and erosion, exept for formulation F5 exhibiting the higher *n* value (0.94) that indicates a Case-II transport mechanism. By the comparison of the exponent *n* values, it was clearly observed that the higher the *n* value, the slower the TD dissolution kinetics. Indeed, in the case of formulation F5, the release times of 10% (2.02 ± 0.09 h), 50% (11.19 ± 0.18 h), and 90% (20.94 ± 0.21 h) of TD indicate that for *n* values close to 1.0, a slower release of drug is observed.

4. Conclusion

The obtained results revealed the utility of use of desacetylated XG combined with chitosan (CTS) as excipients in the pharmaceutical industry. The degree of deacetylation (DD) was found to have an impact on the various properties of desacetylated derivatives (XGDS). The solubility power was found to be substantially decreased with the increase in DD. It was noticed that CTS/XGDSs mixtures produced powders with good flow characteristics and tablets with considerable physical properties. Moreover, CTS/XGDS matrices showed a high potential towards sustaining the release of Tramadol. The efficiency of the obtained matrices to retard differently the drug release can be exploited with different DD. The desacetylation of XG imparted its hydrophilicity which significantly prevents the release of drug in dissolution media when associated with CTS. In support of these results, deacetylation reaction led not only to the improvement of the physical properties, but also to those of compressibility and release. Although the oral route is considered the most convenient for administering drugs to patients, the deacetylated derivatives mixed with chitosan can be used for the formulation of other sustained release dosage forms.

Declaration of Competing Interest

The authors declared that there is no conflict of interest.

Acknowledgements

This work was realized as part of a scientific collaboration between the International Iberian Laboratory of Nanotechnology (Portugal) and the Ministry of Higher Education and Scientific Research of Algeria. The authors are also thankful to Saidal Pharmaceutical Company of Medea for the technical support.

References

Al-Akayleh, F., Al Remawi, M., Rashid, I., Badwan, A., 2013. Formulation and *in vitro* assessment of sustained release terbutaline sulfate tablet made from binary hydrophilic polymer mixtures. Pharm. Dev. Technol. 18, 1204–1212.
Alvarez-Lorenzo, C., Blanco-Fernandez, B., Puga, A.M., Concheiro, A., 2013. Crosslinked ionic polysaccharides for stimuli-sensitive drug delivery. Adv. Drug Deliv. Rev. 65, 1148–1171.
Beakley, B.D., Kaye, A.M., Kaye, A.D., 2015. Tramadol, pharmacology, side effects, and serotonin syndrome: a review. Pain Phys. 18, 395–400.
Bellini, M.Z., Caliari-Oliveira, C., Mizukami, A., Swiech, K., Covas, D.T., Donadi, E.A., Oliva-Neto, P., Moraes, Â.M., 2015. Combining xanthan and chitosan membranes to multipotent mesenchymal stromal cells as bioactive dressings for dermo-epidermal wounds. J. Biomater. Appl. 29, 1155–1166.
Bhattarai, N., Gunn, J., Zhang, M., 2010. Chitosan-based hydrogels for controlled, localized drug delivery. Adv. Drug Deliv. Rev. 62, 83–99.
Callet, F., Milas, M., Rinaudo, M., 1987. Influence of acetyl and pyruvate contents on rheological properties of xanthan in dilute solution. Int. J. Biol. Macromol. 9, 291–293.
Chen, M.-C., Mi, F.-L., Liao, Z.-X., Hsiao, C.-W., Sonaje, K., Chung, M.-F., Hsu, L.-W., Sung, H.-W., 2013. Recent advances in chitosan-based nanoparticles for oral delivery of macromolecules. Adv. Drug Deliv. Rev. 65, 865–879.
Corti, G., Cirri, M., Maestrelli, F., Mennini, N., Mura, P., 2008. Sustained-release matrix tablets of metformin hydrochloride in combination with triacetyl-β-cyclodextrin. Eur. J. Pharm. Biopharm. 68, 303–309.
DiNunzio, J.C., Miller, D.A., Yang, W., McGinity, J.W., Williams, R.O., 2008. Amorphous compositions using concentration enhancing polymers for improved bioavailability of Itraconazole. Mol. Pharm. 5, 968–980.
Du, X., Li, J., Chen, J., Li, B., 2012. Effect of degree of deacetylation on physicochemical and gelation properties of konjac glucomannan. Food Res. Int. 1, 270–278.
Dumitriu, S., Chornet, E., 1997. Immobilization of xylanase in chitosan-xanthan hydrogels. Biotechnol. Prog. 13, 539–545.
Elsayed, A., Remawi, M.A., Qinna, N., Farouk, A., Badwan, A., 2009. Formulation and characterization of an oily-based system for oral delivery of insulin. Eur. J. Pharm. Biopharm. 73, 269–279.
Fareez, I.M., Lim, S.M., Mishra, R.K., Ramasamy, K., 2015. Chitosan coated alginate–xanthan gum bead enhanced pH and thermotolerance of Lactobacillus plantarum LAB12. Int. J. Biol. Macromol. 72, 1419–1428.
Ferrero, C., Massuelle, D., Doelker, E., 2010. Towards elucidation of the drug release mechanism from compressed hydrophilic matrices made of cellulose ethers. II. Evaluation of a possible swelling-controlled drug release mechanism using dimensionless analysis. J. Control Release 141, 223–233.
García-Ochoa, F., Santos, V.E., Casas, J.A., Gómez, E., 2000. Xanthan gum: production, recovery, and properties. Biotechnol. Adv. 18, 549–579.
Ghorai, S., Sarkar, A.K., Panda, A.B., Pal, S., 2013. Effective removal of Congo red dye from aqueous solution using modified xanthan gum/silica hybrid nanocomposite as adsorbent. Bioresour. Technol. 144, 485–491.
Ghori, M.U., Conway, B.R., 2015. Hydrophilic matrices for oral control drug delivery. Am. J. Pharm. Sci. 3, 103–109.
Ghori, M.U., Šupuk, E., Conway, B.R., 2015. Tribo-electrification and powder adhesion studies in the development of polymeric hydrophilic drug matrices. Materials (Basel) 8, 1482–1498.
He, H., Hong, Y., Gu, Z., Liu, G., Cheng, L., Li, Z., 2016. Improved stability and controlled release of CLA with spray-dried microcapsules of OSA-modified starch and xanthan gum. Carbohydr. Polym. 147, 243–250.
Kharshoum, R.M., Aboutaleb, H.A., 2016. Formulation, development and evaluation of meclozine hydrochloride microspheres. J. Bioeq. Bioav. 8, 27–32.
Khouryieh, H., Herald, T., Aramouni, F., Bean, S., Alavi, S., 2007. Influence of deacetylation on the rheological properties of xanthan–guar interactions in dilute aqueous solutions. J. Food Sci. 72, C173–C181.
Korsmeyer, R.W., Gurny, R., Doelker, E., Buri, P., Peppas, N.A., 1983. Mechanisms of solute release from porous hydrophilic polymers. Int. J. Pharm. 15, 25–35.
Kumar, I., Mir, N.A., Rode, C.V., Wakhloo, B.P., 2012. Intramolecular huisgen [3+2] cycloaddition in water: synthesis of fused pyrrolidine–triazoles. Tetrahedron-Asymmetr. 23 (3–4), 225–229.

Li, J., Ye, T., Wu, X., Chen, J., Wang, S., Lin, L., Li, B., 2014. Preparation and characterization of heterogeneous deacetylated konjac glucomannan. Food Hydrocolloid 40, 9–15.
Li, P., Li, T., Zeng, Y., Li, X., Jiang, X., Wang, Y., Xie, T., Zhang, Y., 2016. Biosynthesis of xanthan gum by Xanthomonas campestris LRELP-1 using kitchen waste as the sole substrate. Carbohydr. Polym. 151, 684–691.
Luo, Y., Wang, Q., 2014. Recent development of chitosan-based polyelectrolyte complexes with natural polysaccharides for drug delivery. Int. J. Biol. Macromol. 64, 353–367.
Mabrouk, M., Beherei, H.H., ElShebiney, S., Tanaka, M., 2018. Newly developed controlled release subcutaneous formulation for tramadol hydrochloride. Saudi Pharm. J. 26, 585–592.
Maderuelo, C., Zarzuelo, A., Lanao, J.M., 2011. Critical factors in the release of drugs from sustained release hydrophilic matrices. J. Control. Release 154, 2–19.
Makhado, E., Pandey, S., Nomngongo, P.N., Ramontja, J., 2018. Preparation and characterization of xanthan gum-cl-poly (acrylic acid)/o-MWCNTs hydrogel nanocomposite as highly effective re-usable adsorbent for removal of methylene blue from aqueous solutions. J. Colloid Interf. Sci. 513, 700–714.
Martínez-Ruvalcaba, A., Chornet, E., Rodrigue, D., 2007. Viscoelastic properties of dispersed chitosan/xanthan hydrogels. Carbohydr. Polym. 67, 586–595.
Martins, A.F., Pereira, A.G., Fajardo, A.R., Rubira, A.F., Muniz, E.C., 2011. Characterization of polyelectrolytes complexes based on N, N, N-trimethyl chitosan/heparin prepared at different pH conditions. Carbohydr. Polym. 86, 1266–1272.
Masuelli, M.A., 2014. Mark-Houwink parameters for aqueous-soluble polymers and biopolymers at various temperatures. J. Polym. Biopolym. Phys. Chem. 2, 37–43.
Mendes, A.C., Baran, E.T., Reis, R.L., Azevedo, H.S., 2013. Fabrication of phospholipid-xanthan microcapsules by combining microfluidics with self-assembly. Acta Biomater. 9, 6675–6685.
Mishra, B., Bakde, B.V., Singh, P.N., Kumar, P., 2006. Development and in-vitro evaluation of oral sustained release formulation of Tramadol hydrochloride. Acta Pharm. Sci. 48, 153–166.
Mughal, M.A., Iqbal, Z., Neau, S.H., 2011. Guar gum, xanthan gum, and HPMC can define release mechanisms and sustain release of propranolol hydrochloride. AAPS PharmSciTech 12, 77–87.
Pergolizzi, J.V., Taylor, R., Raffa, R.B., 2011. Extended-release formulations of tramadol in the treatment of chronic pain. Exp. Op. Pharmacother. 12, 1757–1768.
Popa, N., Novac, O., Profire, L., Lupusoru, C.E., Popa, M.I., 2010. Hydrogels based on chitosan–xanthan for controlled release of theophylline. J. Mater. Sci. Mater. Med. 21, 1241–1248.
Qinna, N., Karwi, Q., Al-Jbour, N., Al-Remawi, M., Alhussainy, T., Al-So'ud, K., Omari, M., Badwan, A., 2015. Influence of molecular weight and degree of deacetylation of low molecular weight chitosan on the bioactivity of oral insulin preparations. Mar. Drug 13, 1710–1725.
Ramasamy, T., Kandhasami, U.D.S., Ruttala, H., Shanmugam, S., 2011. Formulation and evaluation of xanthan gum based aceclofenac tablets for colon targeted drug delivery. Braz. J. Pharm. Sci. 47, 299–311.
Ramasamy, T., Tran, T.H., Cho, H.J., Kim, J.H., Kim, Y.I., Jeon, J.Y., Kim, J.O., 2013. Chitosan-based polyelectrolyte complexes as potential nanoparticulate carriers: physicochemical and biological characterization. Pharm. Res. 31, 1302–1314.
Rekha, M.R., Sharma, C.P., 2009. Synthesis and evaluation of lauryl succinyl chitosan particles towards oral insulin delivery and absorption. J. Control. Release 135, 144–151.
Roy, A., Comesse, S., Grisel, M., Hucher, N., Souguir, Z., Renou, F., 2014. Hydrophobically modified xanthan: an amphiphilic but not associative polymer. Biomacromolecules 15, 1160–1170.
Siddhartha, M., Biswanath, S.A., 2014. Ca-carboxymandhyl xanthan gum mini-matrices: swelling, erosion and their impact on drug release mechanism. Int. J. Biol. Macromol. 68, 78–85.
Siepmann, J., Peppas, N.A., 2001. Modeling of drug release from delivery systems based on hydroxypropyl methylcellulose (HPMC). Adv. Drug Deliv. Rev. 48, 139–157.
Siepmann, J., Streubel, A., Peppas, N.A., 2002. Understanding and predicting drug delivery from hydrophilic matrix tablets using the "sequential layer" model. Pharm. Res. 19, 306–314.
Tako, M., Nakamura, S., 1984. Rheological properties of deacetylated xanthan in aqueous media. Agri. Biol. Chem. 48, 2987–2993.
Thakur, A., Monga, S., Wanchoo, R.K., 2014. Sorption and drug release studies from semi-interpenetrating polymer networks of chitosan and xanthan gum. Chem. Biochem. Eng. Quart. 28, 105–115.
Tinland, B., Rinaudo, M., 1989. Dependence of the stiffness of the xanthan chain on the external salt concentration. Macromolecules 22, 1863–1865.
Tiwari, S.B., Murthy, T.K., Pai, M.R., Mehta, P.R., Chowdary, P.B., 2003. Controlled release formulation of tramadol hydrochloride using hydrophilic and hydrophobic matrix system. AAPS PharmSciTech. 4, 18–23.
USP 39-NF 34 US, 2016. United States Pharmacopeia and National Formulary, Volumes 1-4. The United States, Pharmacopeial Convention, Inc.: Rockville, MD.
Umadevi, S.K., Thiruganesh, R., Suresh, S., Reddy, K.B., 2010. Formulation and evaluation of chitosan microspheres of aceclofenac for colon-targeted drug delivery. Biopharm. Drug Dispos. 31, 407–427.
Vazzana, M., Andreani, T., Fangueiro, J., Faggio, C., Silva, C., Santini, A., Garcia, M.L., Silva, A.M., Souto, E.B., 2015. Tramadol hydrochloride: pharmacokinetics, pharmacodynamics, adverse side effects, co-administration of drugs and new drug delivery systems. Biomed. Pharmacother. 70, 234–238.
Veiga, I.G., Moraes, Â.M., 2012. Study of the swelling and stability properties of chitosan-xanthan membranes. J. Appl. Polym. Sci. 124, E154–E160.
Volod'ko, A.V., Davydova, V.N., Chusovitin, E., Sorokina, I.V., Dolgikh, M.P., Tolstikova, T.G., Balagan, S.A., Galkin, N.G., Yermak, I.M., 2014. Soluble chitosan-carrageenan polyelectrolyte complexes and their gastroprotective activity. Carbohydr. Polym. 101, 1087–1093.
Wen, H., Park, K., 2011. Oral Controlled Release Formulation Design and Drug Delivery: Theory to Practice. John Wiley & Sons Inc, Hoboken, New Jersey.
Wise, D.L., 2000. Handbook of Pharmaceutical Controlled Release Technology. Taylor & Francis.
Yahoum, M.M., Moulai-Mostefa, N., Le Cerf, D., 2016. Synthesis, physicochemical, structural and rheological characterizations of carboxymethyl xanthan derivatives. Carbohydr. Polym. 154, 267–275.
Yihong, Q., 2009. Development of modified release oral solid dosage forms. In: Yihong, Q., Yisheng, C., Zhang, G.Z. (Eds.), Developing Solid Oral Dosage Forms: Pharmaceutical Theory and Practice. Elsevier.
Zohuriaan, M.J., Shokrolahi, F., 2004. Thermal studies on natural and modified gums. Polym. Test. 23, 575–579.