République Algérienne Démocratique et Populaire

Ministère de l'Enseignement Supérieure et de la Recherche Scientifique

Université de Médéa

Faculté des Sciences et de la Technologie

Mémoire

Présenté pour obtenir le diplôme de Master

En génies des procédées

Spécialité :

Génies des procédées pharmaceutiques

Par :

M^me^ Guemana Nacera

Thème :

Mise au point et caractérisation d'un comprimé à libération modifiée

Soutenue publiquement le : 08 /09 /2016, Devant le jury composé de :

Pr.Dr.KERRACHE LEFNAOUI Sonia	*MCA*	*Université de MEDEA*	*Présidente*
Dr.GASMI Sara Nawel	*MAB*	*Université de MEDEA*	*Examinateur*
M^mme^YAHOUMMadihaMalha	*MAA*	*Université de MEDEA*	*Encadreur*

Année universitaire *2015/2016*

REMERCIEMENTS

Ce mémoire a été réalisé entre le laboratoire du développement, du physicochimie et du contrôle in line du site de SAIDAL de Médéa, du laboratoire analytique du centre de recherche et développement (CRD), du laboratoire des sciences et génie des matériaux (LSGM) des universités des Sciences et Technologies HOUARI BOUMEDIENE et le Laboratoire de l'Office National de Recherche Géologique et Minière (ORGM) de BOUMERDÈS, Un grand merci pour ***ceux qui ont participés aux travaux*** *de ce mémoire.*

Je tiens à remercier mes deux encadrantes ***Mme Yahoum Madina*** *et* ***Mme Lefnaoui Sonia*** *pour leurs confiance et leurs soutien permanent.*

Un grand merci à ***Mr Aissou.M*** *ingenieur (doctorant) au niveau du laboratoire du SAIDAL pour sa disponibilité et son aide pour surmonter les obstacles qu'on rencontre au cours des activités et son implication dans la recherche de bonnes solutions, Quels que soient les remerciements, ce ne sera jamais assez.*

Un grand merci à ***MR chaabane.A*** *chef de département au niveau de la production pharmaceutique pour son aide.*

Je tiens également à remercier ***melle BEDAD. Nissa*** *responsable à la direction des opérations du groupe SAIDAL pour son aide je te souhaite beaucoup de réussites.*

Un grand Merci à ***melle Boubker siham*** *et* ***melle Allamia mounia*** *responsables au laboratoire du CRD.*

Un grand Merci aussi à ***Nadjia*** *secrétaire de la direction du laboratoire du site saidal de médéa, elle m'a beaucoup aidé et m'a beaucoup soutenu surtout moralement.*

Enfin, je tiens à remercier l'ensemble du personnel du laboratoire de saidal-médéa :

Mr Benomeir.M, Mme Bakhti.F, Mme Abada.S, Melle Sadok.F , Melle Boukara.K, Mr Zouambia.F, Mr Benzina M, *pour avoir mis à ma disposition tous les moyens nécessaires à la réalisation de ce mémoire.*

Dédicaces

A mes parents

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

A mes Soeurs

Farida, Zola, Souad, Naima,Nouha
et ma belle Rima

Mes frères

Mohamed et Ahmed

A mon époux Rédha
Pour sa présence, son aide et son soutien,

A mes petits anges
Feriel et abderrahim

A mes neveux : Karim, Houssam, Riad, Nazim
Mohamed amine et le petit Youcef

A ma nièce : Djihan

A mes beaux frères
Kamel, Nacer et Nabil

ملخص:

ان الهدف من هذه الدراسة يتمحور حول تطوير جيل جديد من المصفوفات المحبة للماء بالاعتماد على مادة طبيعية هي مادةكسانتان و كربوكسيمتيل كسانتان والذي يعد مشتق لمادة كسانتان و ذلك من اجل التحرير المتغير للمادة الفعالة و المتمثلة في بيروكسيكام. على هذا الاساس فان كربوكسيمتيل كسانتان بمختلف درجات التحويل. 6.3.2 قد تم تركيبها وتحليلها فيزيوكيمائيا بالاعتماد على عدة طرق منها (الاشعة تحت الحمراء المجهر الالكتروني والتباين بلاشعة س، الدراسة الحيبية، درجة اللزوجة و الناقلية) ثم استعمال هذه المشتقات المصنعة بتركيزات مختلفة لتشكيل اقراص خضعت بدورها للتحاليل الفرماكوتقنية (تماثل الجرعات,التماثل الكتلي, درجة الصلابة , درجة الهشاشة , ثم الاعتماد عاى تقنيات البيوصيدلانية من اجل معرفة تاثير درجة التحويل و تركيز المتماثرات على حركية تحرير المادة الفعالة.

النتائج المتحصل عليها قد بينت قدرة كبيرة على تحويل عجينة كسانتان دون المس ببنيتها المجهرية عدى ذلك فان نتائج تحليلات اقراص عجينة كسانتان وكربوكسيمتيل كسانتان قدد قدمت لنا نتائج مطابقة وصحيحة، ضف الى ذلك فان دراسة حركية التحرير للمادة الفعالة قد اظهرت قدرة المصفوفة علا تمديد إطلاق المادة الفعالة في مدة تتجاوز الاربعة ساعات.

ومن هنا نصل الى نقطتين مهمتين وهما: كلما زاد تركيز المتماثر زاد تمديد فترة التحرير، وكلما زادت درجة التحرير أصبح للاقراص قدرة على مقاومة الوسط الهضمي.

الكلمات الرئيسية: كربوكسيمتيل كسانتان، تحرير متغير، مصفوفة محبة للماء، كسانتان

RESUME :

L’objectif du présent travail consiste à développer une matrice hydrophile à base de gomme xanthane native et de carboxymethylxanthane (CMX) pour la libération modifiée du piroxicam. La carbxymethyl- xanthane à différents degrés de modification (2,4 et 6) a d’abord été synthétisée et caractérisée physico-chimiquement (FTIR, MEB, DRX,granulométrie, viscosité,conductivité) puis utilisée à différentes concentrations pour la formulation des comprimés qui ont à leur tour été soumis aux différents contrôles pharmaco-techniques (Uniformité de teneur, uniformité de masse, dureté, friabilité) et biopharmaceutique pour la détermination de l’effet du degré de substitution(DS)et de la concentration en polymère sur la cinétique de libération. Les résultats obtenus, confirment la modification de la gomme xanthane sans que sa structure microscopique ne soit altérée. Les tests pharmaco-techniques sur les comprimés de xanthane et de CMX, ont tous donné des résultats conformes et l’étude de la cinétique de libération a révélé que les matrices de CMX assurent une libération prolongée du piroxicam pendant plus de 4H00, plus la concentration augmente plus la libération est prolongée et plus le degré de substitution augmente plus l’effet gastrorésistant est important.

Mots clés : carboxymethylxanthane, libération modifiée, matrice hydrophile, xanthane.

ABSTRACT:

The objective of this work is to develop a hydrophilic matrix based on native xanthangum and carboxymethylxanthane (CMX) for modified release of piroxicam. The carbxymethyl- xanthan with different degrees of modification (2,4 and 6) was first synthesized and characterized physicochemically (FTIR, SEM, XRD, particle size, viscosity, conductivity) and used at different concentrations for tablet formulation which in turn was subjected to different pharmaco-technical controls (content uniformity, mass uniformity, hardness, friability) and biopharmaceutical tests for the effect determination of the substitution degree (DS)of and the polymer concentration on release kinetics. The results obtained confirm the modification xanthan gum without any alteration of its microscopic structure. Pharmaco-technical tests on the xanthan tablets and CMX, all gave consistent results and the study of the release kinetics revealed that the CMX matrices provide a sustained release of piroxicam for more than 4:00, the more concentration increases the more the release is extended and the more the degree of substitution increases, the more enteric effect is important.

Key words:carboxymethylxanthane, modified release, hydrophilic matrix, xanthane.
0793595423
0795646686

LISTE DES ABREVIATIONS

ADN : Acide DesoxyriboNucleique

AR : Amidon Réticulé

CMX2, 4, 6 : Carboxyméthylxanthane avec D.S=2, D.S=4, D.S=6

cp : comprimé

D.S : Degré de substitution

DO : densité optique

FDA : Food and Drug Administration

GX : Gomme xanthane

h : Heure

HEC : hydroxyéthylcellulose

HPC : Carboxypropylcellulose

HPLC : chromatographie en phase liquide a haut performance

HPMC : Hydroxypropylméthylcellulose

IR : infrarouge rouge

mμ : micromètre

ml : millilitre

mS/cm : millisiemens par centimètre

N : Newton

N : Normalité

NaCl : Chlorure de sodium

NaCMC : Carboxyméthylcellulose sodique

nm : nanomètre

PA : Principe actif

ppm : partie par million

PTFE : Polytétrafluoroéthylène

PVC : Polyvénylchloride

PVP : polyvenylpirrolidone

R : Réactif

RMN : Résonance magnétique nucléaire

Sba : Sous base anhydre

UFC : Unité formant colonie

UV : UltraViolet

LISTE DES FIGURES

Figure I.1. Représentation des limites de l'écart thérapeutique délimité par la concentration minimale efficace et la concentration toxique (figure adaptée selon les références

Figure I.2. Comprimé avec pellets gastro-résistants (Protection contre la dégradation du PA à pH acide)

Figure I.3. Représentation du profil de libération prolongée

Figure I.4. Représentation des différents profils de libération : immédiate, prolongée et contrôlée d'un principe actif.

Figure I.5. Schéma de la libération à partir d'une matrice inerte

Figure I.6. Matrice érodable (libération par érosion du principe actif)

Figure I.7. Représentation de la propriété du gonflement de la matrice hydrophile en formant un gel visqueux

Figure I.8. Mécanisme de libération du principe actif à partir d'une matrice hydrophile

Figure II.1. Formules chimiques de divers polysaccharides

Figure II.2. La structure chimique de l'unité monomérique de la gomme xanthane.

Figure III.1. Formules développée du Piroxicam

Figure III.2. Formule développée du Lactose Monohydraté

Figure III.3. Schéma de dispositif instrumental de diffractométrie Lazer

Figure III.4. Schéma de l'analyse par MEB (Ensemble des radiations pouvant être émises lors de l'interaction entre le faisceau et l'échantillon)

Figure III.5. Photographie du Microscope Électronique à Balayage type JEOL JSM-6360

Figure III.6. Schéma de l'analyse par DRX (Illustration de la loi de Bragg et de l'indexation des pics).

Figure III.7. Photographie du Diffractomètre à Rayons X de marque PANalyticalX'pert Pro

Figure III.8. Dispositif du test « Angle de repos des poudres »

Figure III.9. Schéma de fabrication des matrices hydrophiles

Figure. III.10. Photo présentant le friabilimètre Erweka

Figure III.11. Photo présentant le duromètre Sotax

Figure III.12. Photo représentant le dissolutest Sotax

Figure IV.1. L'aspect de la xanthane native et des différents CMGX obtenus

Figure IV.2. Spectre FTIR de la gomme xanthane native et modifiée.

Figure IV.3. Diamètres moyens de GX et CMXG.

Figure IV.4. Les images de l'analyse par microscopie électronique à balayage des grains de GX et de CMX à 50µm.

Figure IV.5. Diffractogrammes de la gomme xanthane native (GX) et modifiée (CMX2,CMX4 et CMX6.

Figure IV.6. Photo représentant les comprimés obtenus.

Figure IV.7. Spectre UV-Visible de Piroxicam dans une solution tampon de pH 1,2 et pH 6.8.

Figure IV.8. Courbe d'étalonnage du Piroxicam à pH =1.2 (335nm) Et pH =6.8 (353nm).

Figure IV.9. Pourcentage de libération de piroxicam à partir des comprimés de xanthane natif et modifié à pH 1.2 pour les concentrations en polymères : (a) 10%, (b) 20%, (c) 30%, (d) 40%.

Figure IV.10. Pourcentage de libération de piroxicam à partir des comprimés de xanthane natif et modifié à pH 6.8 pour les concentrations en polymères : (a) 10%, (b) 20%, (c) 30%, (d) 40%.

LISTE DES TABLEAUX

Tableau II.1. Origine des polysaccarides

Tableau II.2. Classification des gommes selon leur origine et leur composition en monomères constitutifs

Tableau II.3. Solubilité du xanthane dans des solutions acides.

Tableau II.4. Les applications alimentaires et non-alimentaires du xanthane.

Tableau III.1. Caractéristiques du PIROXICAM réalisé par le laboratoire SAIDAL.

Tableau III.2. Caractéristiques de la gomme xanthane réalisé par le laboratoire SAIDAL

Tableau III.3. Caractéristiques du Lactose Monohydraté

Tableau III.4. Caractéristiques du stéarate de magnésium réalisé par le laboratoire SAIDAL

Tableau III.5. Liste des produits chimiques utilisés.

Tableau III.9. Formule avec de xanthane natif

Tableau III.10. Formule avec CMX2

Tableau III.11. Formule avec CMX4

Tableau III.12. Formule avec CMX6

Tableau III-13. Echelle d'aptitude à l'écoulement basée sur l'angle de repos

Tableau III.14. Ecarts limites en fonction du poids moyen des comprimés

Tableau III.15. Les dilutions de la solution 1 à **pH 1,2**

Tableau III.16. Les dilutions de la solution 1 à **pH 6,8**

Tableau IV.1 : Les valeurs des degrés de substitution de CMX2, CMX4 et CMX6

Tableau IV.2. Paramètres physico-chimiques de la xanthane native et des différents CMGX obtenus.

Tableau IV.3. Résultats des tests pharmaco-techniques sur GX et CMX.

Tableau IV.4. Angle de repos des formules à base de xanthane natif et modifié.

Tableau IV.5. Résultats de dosage des mélanges intermédiaires

Tableau IV.6. Résultats de dosage du PA dans les comprimés

Tableaux IV.7. Résultats expérimentaux des tests d'uniformité de masse.

Tableau IV.8. Résultats du test de friabilité.

Tableau IV.9. Résultats expérimentaux de test de dureté.

Tableau IV.10. Temps de désagrégation des CMXn, CMX2, CMX4 et CMX6 en milieu acide à pH 1,2.

Tableau IV.11. Temps de désagrégation des CMXn, CMX2, CMX4 et CMX6 en milieu acide à pH 6,8.

Tableau IV.12. Les formules optimales recherchées pour une libération contrôlée durant 4 heures.

Tableau IV.13. Différences des DO entre matrices placebo et matrices PA dans les deux milieux

SOMMAIRE

INTRODUCTION GENERALE…… 01

CHAPITRE I : LES FORMES A LIBERATION MODIFIEES

II.1. INTRODUCTION……..... 04

II.2.LES FORMES A LIBERATION ACCELEREE…… 05

II.2.1 Lyophilisats oraux …… 05

II.2.2 Comprimés solubles …….. 06

II.2.3 Comprimés dispersibles …… 06

II.2.4 Comprimés orodispersibles …….. 06

II.3 FORMES A LIBERATION DIFFEREE …… 06

II.4 FORMES A LIBERATION PROLONGEE : LES MATRICES …… 07

II.4.1 Matrices inertes ……..... 09

II.4.2 Matrices érodables …… 10

II.4.3 Matrices hydrophiles…… 11

II.4.3.1 Matrices hydrophiles à base de polysaccharides pour la libération 12

Prolongée des médicaments…… 12

a. Ethers de cellulose …….. 12

b. Amidons thermiquement modifiés…… 14

c. Chitosane……..... 15

d. Gomme xanthane…… 15

e. Gomme Guar…….. 16

f. Amylose réticulé…… 16

II.4.3.2 Méthodes de caractérisation du transport d'eau dans les polymères

hydrophiles……... 17

II.5.CONCLUSION……..... 18

CHAPITRE II : LES POLYSACCHARIDES

I.1. GENERALITES …… 19

I.2. POLYSACCHARIDES…… 20

I.2.1. Origine …… 21

I.2.2. Classification ……..... 22

A. En chimie ……..... 22

B. En biologie ……..... 22

I.3. EXOPOLYSACCHARIDES MICROBIENS …… 22

I.4. GOMMES : DEFINITION ET FONCTIONNALITE …… 23
I.4.1. Gomme xanthane …… 24
I.4.2. Préparation des solutions de gomme de xanthane …… 25
I.4.3. Propriétés de la gomme xanthane …… 26
I.4.4. Rhéologie des solutions de gomme xanthane…… 27
I.4.5. Effet des sels sur la viscosité…… 27
I.4.6. Effet du pH sur la viscosité…… 27
I.4.7. Applications de la gomme xanthane …… 28
I.5.CONCLUSION……..... 29

CHAPITRE III : Matériels et méthodes expérimentales

III.1.INTRODUCTION…… 30
III.2. MATERIEL ET METHODES …… 30
III.2.1.Matériels ……..... 30
III.2.1.1. Principe actif : Piroxicam …… 30
III.2.1.2.Excipients……... 32
a) Polymère : Gomme xanthane …… 32
b) Lactose Monohydraté …… 34
c) Stéarate de magnésium …… 36
III.2.1.3.Réactifs : ……... 38
III.2.1.4.Appareillages et consommables …… 38
III.2.2 Méthodes ……..... 39
III.2.2.1 Modification et caractérisation de la gomme xanthane…… 39
1. Modification de la gomme xanthane : Protocole…… 39
2. Caractérisation du xanthane natif, CMX2, CMX4 et CMX6…… 39
2.a. Spectroscopie infrarouge à transformée de Fourier (FTIR) …… 39
2.b. Degré de substitution …….. 39
2.c. Contrôles des paramètres physico-chimiques ……. 40
2.d. Analyse granulométrique par Lazer …… 40
2.e. Microscopie électronique de balayage (MEB) …… 41
2.f. Diffraction des rayons X …… 43
2.g. Contrôle pharmaco-techniques …… 45
III.2.2.2 Formulation des comprimés de piroxicam à partir de xanthane natif et modifiée……. 46

a. Contrôle des mélanges finaux ……. 48
a-1. Contrôles pharmaco-techniques ……... 48
a.2 Dosage du principe actif par HPLC …….. 49
b- Contrôles des comprimés ……. 50
b-1 Dosage du principe actif par HPLC …… 50
b-2 Contrôle pharmaco-techniques des comprimés…… 51
b-2-1 Uniformité de masse …… 51
b-2-2 Friabilité …… 51
b-2-3 Dureté (Résistance à la rupture des comprimés) …… 53
b-2-4 Temps de désagrégation …… 53
b-2-5 Test de dissolution …… 54
a- Préparation des solutions mères …… 57
b- Préparation des solutions diluées …….. 57
b-1 Pour pH 1,2 …… 57
b-2 Pour pH 6.8 …… 58
III.3. CONCLUSION……..... 58

CHAPITRE IV : Résultats et discussions

IV.I.INTRODUCTION……..... 59
IV.2.RESULTATS DE LA CARACTERISATION DU XANTHANE MODIFIE : …… 59
IV.2.1.Aspect de la poudre ……. 59
IV.2.2. Analyse FTIR ……... 59
IV.2.3. Degré de substitution…… 60
IV.2.4. Paramètres physico-chimiques …… 60
IV.2.5.Interprétation d'Analyse granulométrique par Laser …… 61
IV.2.6.Microscopie éléctronique de balayage (MEB) ……. 62
IV.2.7. Diffraction des rayons X ……. 63
IV.2.8. Tests pharmaco-techniques …….. 64
IV.3. CARACTERISATION DES MELANGES INTERMEDIAIRES…… 65
IV.3.1. Angle de repos ……. 65
IV.3.2. Dosage du principe actif par HPLC …… 65
IV.4.CARACTERISATION DES COMPRIMES…… 66
IV.4.1. Aspect des comprimés……. 66
IV.4.2.Uniformité de teneur …… 66

IV.4.3. Uniformité de masse…….. 67
IV.4.4. Friabilité ……..... 67
IV.4.5. Dureté (Résistance à la rupture) …… 68
IV.4.8.Temps de désagrégation …… 69
IV.4.9. Interprétation des spectres UV-Visible de piroxicam ……... 70
IV.4.9.1. Choix de la longueur d'onde …… 70
IV.4.9.2. Droite d'étalonnage ……. 70
IV.4.9.3. Spécificité de la méthode spectrophotométrique d'absorption dans l'UV ….. 71
IV.6. INTERPRETATION DES PROFILS DE LIBERATION DU PIROXICAM…… 72
IV.6.1.Libération dans le milieu gastrique (pH 1.2)…… 72
IV.6.2.Libération dans le milieu intestinal (pH6.8) …… 73
CONCLUSION GENERALE …… 76

Introduction générale

Une molécule, un principe actif, ne font pas à eux seuls un médicament. En effet, un médicament n'est pas seulement une molécule, c'est cette dernière associée à son support galénique qui fait le médicament. Il faut qu'il y ait un support galénique pour pouvoir parler de médicament. Afin qu'une molécule ait une activité systémique, il faut qu'elle puisse quitter le support galénique, qu'elle migre et franchisse les barrières biologiques et soit enfin absorbée. C'est ce qu'on appelle la mise à disposition du principe actif vis à vis de l'organisme. Cette mise à disposition correspond donc aux phases successives de libération, dissolution, transport et absorption. Il est important de noter que le principe actif ne peut pas être absorbé plus rapidement, ni plus complètement, qu'il ne s'est préalablement libéré de son support galénique puis dissous dans le milieu biologique du site d'administration **[1].**

L'intensité et la vitesse de libération ainsi que l'intensité et la vitesse de dissolution peuvent constituer à eux, des facteurs limitant de l'intensité et de la vitesse d'absorption. Donc pour que la molécule atteigne la circulation générale et qu'elle y développe son activité, il faut qu'elle franchisse deux étapes importantes correspondant à deux facteurs limitant: absorption, dissolution. Pour qu'il y ait absorption, la molécule doit se trouver à l'état dissous et doit présenter des propriétés physico-chimiques notamment de solubilité, mais aussi de conformation, de polarité, etc., c'est-à-dire des propriétés qui dépendent essentiellement des caractéristiques propres à la molécule. La vitesse de dissolution dépend elle bien sûr des caractéristiques propres de la molécule mais en plus des propriétés technologiques et de la mise en forme galénique. C'est un aspect fondamental qui doit être pris en compte en formulation d'une forme galénique pour aboutir à l'objectif de libération recherché **[1].**

Le ralentissement de l'étape de mise à disposition est essentiellement lié aux phases de libération et dissolution: c'est le principe même de la conception de formes à libération modifiée dont l'objectif recherché est une libération étalée dans le temps. Cet objectif peut être atteint en utilisant plusieurs procédés. L'un des procédés les plus couramment utilisé est l'inclusion du principe actif dans une matrice **[2].**

Dans ce cas, le facteur clé est le choix de l'excipient ; l'excipient a été considéré comme un ajout inerte, mais aujourd'hui l'excipient moderne est un excipient fonctionnel. C'est la fonction attendue de cet excipient qui garantit les propriétés physiques et biopharmaceutiques requises de la forme pharmaceutique **[3 - 4].** Dans le cas des matrices ce sera un agent matriciel et c'est la nature de ce dernier qui déterminera le type de la matrice.

Parmi les différents types de matrices, la matrice hydrophile présente des intérêts certains, ce qui justifie que de nombreux travaux lui soient consacrés.

L'objectif de notre travail est de développer une méthodologie de formulation de comprimés à libération modifiée de type «matrices hydrophiles». Le choix de ce type de matrice a été fait en raison de l'intérêt et de l'importance des travaux qui lui sont consacrés, mais surtout en raison de la possibilité d'utilisation de la technologie classique de fabrication des comprimés, donc ne nécessite pas de nouvel investissement et utilise les mêmes machines de compression. Notre travail se base sur la formulation d'un comprimé à libération modifiée. L'obtention de cette forme galénique nous oblige de procéder à la modification chimique de l'un des constituants de notre formule à savoir« la gomme xanthane » dans le but d'obtenir des comprimés de 20 mg de Piroxicam d'un poids moyen de 300 mg préparé par compression directe dans l'unité ANTIBOITICAL filial de groupe SAIDAL. Ce principe actif est choisi ici comme vecteur illustratif du comportement de notre matrice hydrophile à étudier.

Dans cette étude nous présentons dans une première partie une recherche bibliographique dans deux chapitres sur :

- Des généralités sur les polysaccharides, leurs origines, classifications et utilisations ainsi que sur les gommes, gomme xanthane, leurs propriétés et fonctionnalités qui est la matrice qui nous intéressera dans la partie expérimentale pour la formulation des comprimés.
- Des notions sur les systèmes à libération modifiées.

Dans une deuxième partie correspond aux travaux expérimentaux dont le point de départ était la modification chimique de l'excipient fonctionnel avec de l'acide monochloroacétique afin d'obtenir un nouveau système biodégradable à base du xanthane modifiée en vu d'évaluer la vitesse de libération d'un anti-inflammatoire Piroxicam choisi comme principe actif. Suivi d'une caractérisation physicochimique et pharmaco technique de la gomme modifiée comparativement avec le natif.

Dans une troisième partie, en utilisant la gomme xanthane modifiée, nous avons procédé à la formulation et la fabrication des comprimés d'environ 300 mg du poids dosé à 20 mg en Piroxicam préparé par compression directe en ajoutant au principe actif :

- Un excipient fonctionnel: c'est l'agent matriciel qui sera la matrice hydrophile. Notre choix s'est porté sur la Gomme Xanthane natif et les différents modifiée, qui est un des excipients hydrophile.
- Un diluant comme excipient de remplissage. Nous avons choisi du Lactose comme excipient hydrosoluble.
- Et comme lubrifiant de compression le stéarate de magnésium;

Leurs caractéristiques physico-chimiques seront données dans la partie « matériel et méthodes expérimentales ».

Dans cette partie, les paramètres de sorties qui nous permettent d'optimiser notre étude sont les réponses des essais pharmaco techniques essentiellement de friabilité, de dureté et d'homogénéité par dosage qui rendent compte de la qualité technologique de la formulation. Enfin, c'est la réponse de l'essai de dissolution qui rend compte de la qualité biopharmaceutique des différentes formulations et qui nous permet d'affiner les différents choix.

L'étude des profils de libération du principe actif Piroxicam à partir d'une matrice hydrophile à différentes concentrations est considérée comme un outil pour une corrélation in vitro-in vivo dont les paramètres : pH du milieu et concentrations de la matrice hydrophile peuvent influencer la performance de la forme posologique en déterminant le domaine dans lequel se situent les formules optimales.

II.1. INTRODUCTION

Jusque vers les années1960 la pharmacie s'intéressait essentiellement à la substance active.

La forme pharmaceutique n'était alors considérée que comme une simple présentation de cette dernière et personne n'envisageait vraiment qu'elle puisse intervenir dans l'activité thérapeutique du médicament.

C'est J.-G. Wagner, en1960, qui le premier, passant en revue les différentes formes pharmaceutiques, à préciser pour chacune d'elles, la nature des facteurs pouvant influencer la « mise à la disposition de l'organisme » de la substance active et donc les effets biologiques du médicament. Ceci a conduit à la définition de la biodisponibilité et de la bioéquivalence et enfin des formes à disponibilité modifiée **[5].**

Pour qu'il y ait l'effet thérapeutique recherché, il faut que le principe actif parvienne au niveau plasmatique à des concentrations comprises dans un écart dit thérapeutique correspondant à une fourchette de concentrations données comme le montre la figure II.1 **[2, 6]** :

- la limite inférieure représentant la concentration minimale efficace pour éviter une inefficacité ou une activité insuffisante, et
- la limite supérieure représentant la concentration maximale toxique à partir de laquelle existe le risque d'effets indésirables voire de toxicité.

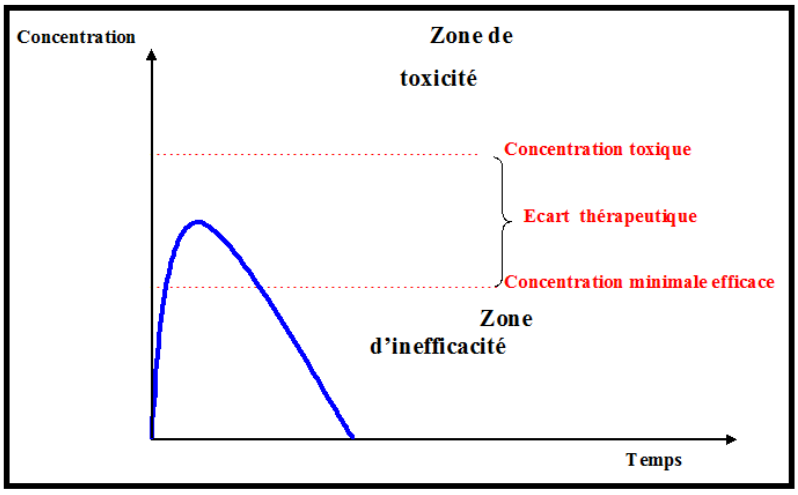


Figure II.1 : Représentation des limites de l'écart thérapeutique délimité par la concentration minimale efficace et la concentration toxique (figure adaptée selon les références **[2, 6])**

En thérapeutique, une libération rapide du principe actif est généralement recherchée afin d'obtenir une activité thérapeutique dans un délai court et pour soulager le malade rapidement.

Pour ce faire, une forme à libération conventionnelle ou accélérée sera choisie. Cependant, dans certains cas, une libération du principe actif ralentie ou différée peut être souhaitée afin de prolonger la durée de l'action thérapeutique. C'est dans cette optique, que les formes à libération modifiée ont été développées **[7, 8,9].** En accord avec la Pharmacopée Européenne **[10]**, on définit les comprimés à libération modifiée comme étant des « comprimés, enrobés ou non, qui sont préparés avec des excipients spéciaux, ou par des procédés particuliers, visant à modifier la vitesse, le lieu ou le moment de la libération de la ou des substances actives. »Ils comprennent les comprimés à libération prolongée, à libération retardée et à libération séquentielle » **[10]**.

Sous l'expression « forme à libération modifiée » (modified release dosage forms), on distingue les formes à libération retardée (delayed release dosage forms) qui retardent la libération et les formes à libération ralentie (extended release dosage forms) qui prolongent ou ralentissent la libération **[11, 12]**.

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

II.2. FORMES A LIBERATION ACCELEREE

Les comprimés à libération accélérée sont formulés de façon à obtenir un temps de désagrégation court. Leurs but est essentiellement de faciliter la prise du médicament, en cas de problème de déglutition par exemple. Pour l'administration par sonde, les comprimés orodispersibles peuvent être dissous dans un peu de liquide **[13]**.

II.2.1 Lyophilisats oraux :

Ce sont des comprimés caractérisés par une masse compacte ou granuleuse lyophile, de structure généralement poreuse obtenus par sublimation de l'eau après congélation de préparations aqueuses, liquides ou pâteuses, qui contiennent un ou plusieurs principes actifs. De formulation et d'obtention délicate, ils se dissolvent ou se dispersent très rapidement au contact de l'eau. De plus, ils peuvent être utilisés par voie sublinguale (contact immédiat avec la salive sans apport d'eau extérieur). C'est un procédé français des années 80 ; on les nomme « lyocs » **[13, 20]**.

II.2.2Comprimés solubles :

Comprimés non enrobés ou comprimés pelliculés destinés à être dissous ou dispersés dans l'eau avant administration. La solution obtenue peut être légèrement opalescente en raison de la présence de substances auxiliaire ajoutées lors de la fabrication de comprimés **[14]**.

II.2.3 Comprimés dispersibles :

Comprimés destinés à être dispersés dans l'eau avant administration en donnant une dispersion homogène. L'essai de désagrégation se fait dans l'eau à 15-25 C° en moins de 3minutes. Les particules dispersées doivent être assez fines pour passer à travers un tamis de maille maximale de710 μm **[15]**.

II.2.4 Comprimés orodispersibles :

Ce sont des comprimés non enrobés destinés à être placés dans la bouche où ils se dispersent rapidement avant d'être avalés (Imodium®, Motilium®, Dafalgan®). Leur formulation basée sur l'introduction de « superdésintégrants » dérivés amylacé, cellulosique ou de PVP réticulés) qui accélèrent la dissolution ou la dispersion du principe actif par éclatement du comprimé lors de son contact avec l'eau ou avec la salive **[14]**.

II.3 FORMES A LIBERATION DIFFEREE

Les comprimés gastro-résistants sont des comprimés à libération modifiée destinés à l'action en cas d'intolérance ou traitement au long cours (arthrite rhumatoïde)) **[15]**.

On distingue ceux qui sont obtenus en recouvrant des comprimés d'un revêtement gastro-résistant (comprimés entériques) et ceux qui sont réalisés par compression de granulés (ou particules) ayant déjà subi un enrobage gastro-résistant. Les premiers doivent répondre à l'essai de désagrégation et les seconds doivent subir un essai approprié pour démontrer que la libération du ou des principes actifs se fait dans des conditions satisfaisantes **[14]**.

Les substances d'enrobages sont telles que le comprimé ne se délite que dans l'intestin. En général parce que le principe actif serait détruit sous l'action du suc gastrique. Elles doivent être insolubles dans le suc gastrique c'est-à-dire en milieu chlorhydrique mais se dissoudre en milieu neutre ou légèrement alcalin **[14]**.Ces formes galéniques sont destinées à libérer le principe actif à un moment différent par rapport à une forme conventionnelle. Ce sont par exemple les comprimés gastro-résistants, formulés de façon à résister aux sucs gastriques puis à se désagréger dans l'intestin. Ils **ne doivent pas être écrasés**. Ils ont généralement pour but

- la protection du principe actif contre une dégradation par les acides de l'estomac (Nexium®)
- la protection de la muqueuse gastrique contre une irritation par le principe actif (Aspirine® Cardio).

Une libération différée du principe actif dans l'intestin peut être obtenue soit en **enrobant** le comprimé d'un film gastro-résistant (Aspirine® Cardio), soit par des technologies pharmaceutiques plus sophistiquées, telles que les MUPS et les capsules contenant des granules gastro-résistants. Figure II.2.

Les comprimés **MUPS** (Multiple Unit Pellet System) de Nexium® contiennent de nombreux pellets (synonymes : microgranules, microsphères, microbilles) de 0.5 mm de diamètre recouverts d'une couche protectrice acido-résistante. Les pellets sont rapidement libérés dans l'estomac et transportés jusqu'à l'intestin où le principe actif est absorbé.**[14]**

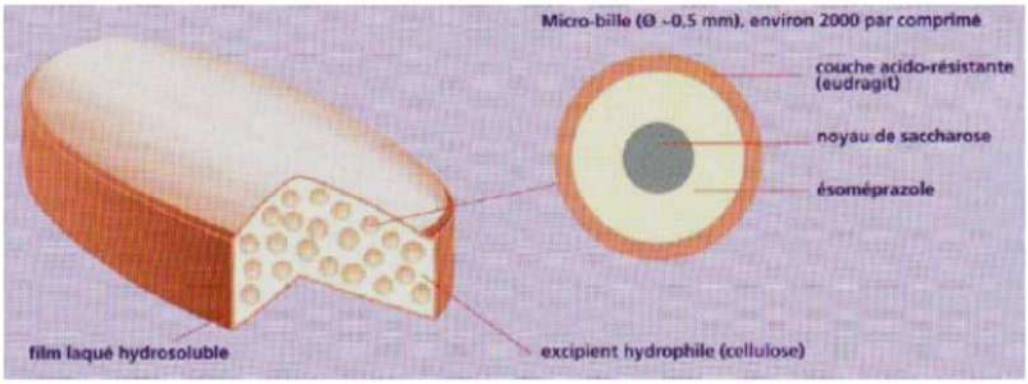


Figure II.2 : Comprimé avec pellets gastro-résistants
(Protection contre la dégradation du PA à pH acide)

Pour les enrobages entériques la pharmacopée prescrit un essai de résistance en milieu acide. La technique est celle de l'essai de désagrégation mais l'eau est remplacée par une solution chlorhydrique 0,1N. Sauf exception, au bout de 2h à 3h, aucun des six comprimés ne doit présenter de signes de désagrégation. La solution acide est alors remplacée par une solution tampon aux phosphates à pH 6,8. Un disque est introduit dans chaque tube. Au bout de 60 min tous les comprimés doivent être désagrégés **[16]**.

II.4 FORMES A LIBERATION PROLONGEE : LES MATRICES

Les matrices sont destinées à prolonger l'action de molécules à demi-vie courte ou à réduire un pic de concentration plasmatique important et précoce source d'effets indésirables. Ces formes sont essentiellement représentées par les matrices **[13]**.

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

La libération du principe actif hors de la matrice se déroule en trois phases :

1. Pénétration des liquides digestifs dans les canalicules de la matrice,

2. Dissolution du principe actif par les liquides digestifs,

3. Diffusion de la solution de principe actif de l'intérieur de la matrice vers la surface du compartiment médicamenteux **[13]**.

La libération prolongée d'un principe actif est celle pour laquelle la dose unitaire totale est retenue au sein d'un système contrôlant la vitesse de libération. La rétention du principe actif peut être faite par son inclusion dans un excipient insoluble dans les liquides de l'organisme qui forme ainsi une espèce de matrice à partir de laquelle le principe actif sera libéré lentement.

La figure II-3 ci-dessous représente le profil de libération prolongée d'un principe actif à partir d'une forme monolithique.

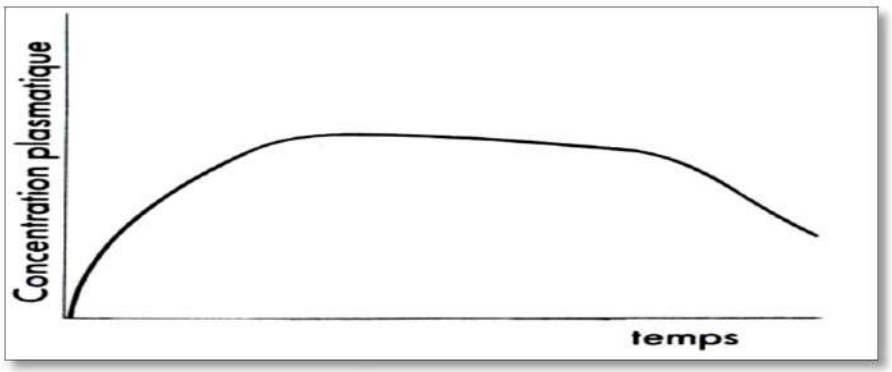


Figure II.3 : Représentation du profil de libération prolongée **[1].**

La libération prolongée est basée sur deux principes :

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

La libération contrôlée appelée aussi programmée ou soutenue est une libération prolongée et constante dans le temps ; elle présente un profil qui correspond à une cinétique dite d'ordre zéro **[17]**, indépendante du temps. En pratique les frontières ne sont pas bien définies entre libération prolongée, libération soutenue et libération contrôlée **[18]**.

La figure II.4 représente les différents profils de libération immédiate, prolongée et contrôlée.

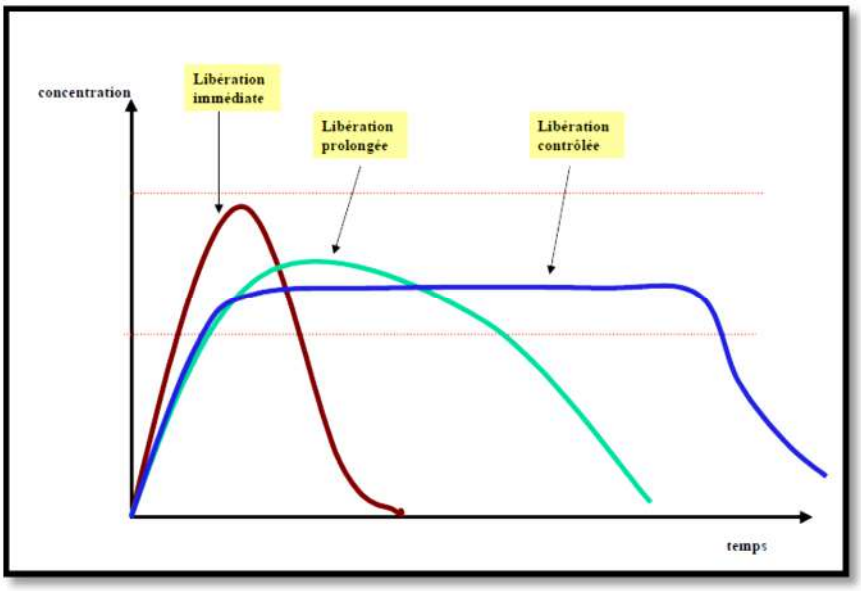


Figure II.4 : Représentation des différents profils de libération : immédiate, prolongée et contrôlée d'un principe actif. **[1]**.

Selon la nature du support et le mécanisme de libération, on distingue :

- Les matrices inertes.
- Les matrices érodables
- Les matrices hydrophiles.

II.4.1 Matrices inertes

Les matrices inertes, également appelées matrices insolubles, constituent un édifice poreux formé par des particules polymériques inertes non toxiques, non digestibles et insolubles dans les fluides du tractus gastro-intestinal. Ces matrices inertes sont théoriquement indéformables. Le processus d'épuisement graduel de la matrice se produit par pénétration par capillarité du fluide environnant à travers la poudre médicamenteuse dispersée dans le support, suivi d'une dissolution directe dans le liquide présent dans le réseau de canalicules entre les particules polymériques, et en fin diffusion du soluté vers l'extérieur soit à travers le réseau poreux, soit à travers les espaces intermoléculaires **[19]**.

Elles sont composées de supports indéformables qui après dissolution et diffusion du principe actif seront éliminées intactes dans les selles **[12].**Elles assurent une libération prolongée grâce à leur structure poreuse (figure II-5) (squelette insoluble) et à un mécanisme très peu influencé par les variables physiologiques.

La figure II.5, ci-dessous, représente la libération du principe actif à partir d'une matrice de type inerte.

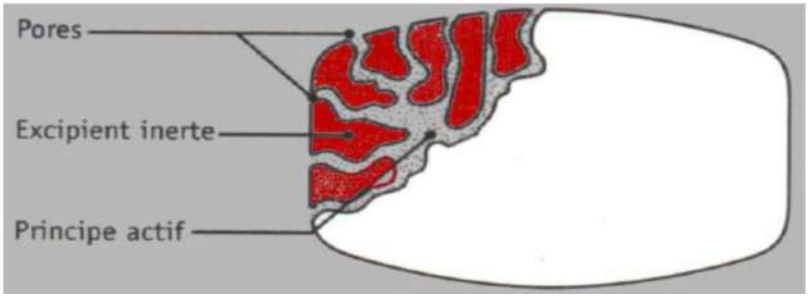


Figure II.5 : Schéma de la libération à partir d'une matrice inerte **[1]**.

En fonction de la nature de l'excipient, on distingue:

• Les matrices minérales: composées d'un excipient minéral.

• Les matrices plastiques: composées d'un polymère thermoplastique **[20]**.

II.4.2 Matrices érodables

Les principes actifs qui se dissolvent lentement peuvent constituer un système à action prolongée. Cependant lorsqu'un principe actif présente une vitesse de dissolution rapide, il est possible d'intégrer ce dernier dans un comprimé matriciel dont l'excipient principal va se dissoudre ou s'éroder lentement au contact des fluides biologiques. La vitesse de libération du principe actif étant alors liée à la vitesse de dégradation de l'excipient. La figure II.6 représente la libération du principe actif à partir d'une matrice érodable. **[21]**.

Elles ont la particularité de s'éroder lors du transit gastro-intestinale sous l'action des enzymes ou de pH. On distingue :

- ✓ Les matrices lipidiques ou hydrophobes: constituées de corps gras (glycérides, acides, alcools gras, cire ...) qui s'érodent lentement sous l'action de la lipase pancréatique.
- ✓ Les matrices polymériques : composées par un polymère de solubilité et pH dépendante (acétophtalate insolubles polyvinylpyrrolidone, acétate de vinyle).

La libération résulte à la fois de l'érosion se produisant à la surface du comprimé et de diffusion du principe actif à l'extérieur de la matrice. Les classes thérapeutiques concernées sont les antihypertenseurs, les anti-inflammatoires, les antiasthmatique, les analgésiques. Ces matrices contiennent une dose unique de principe actif **[20,22]**.

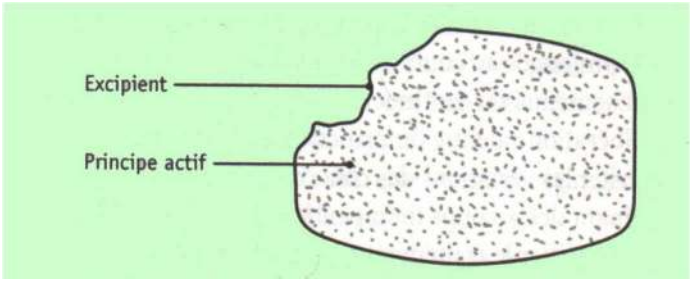


Figure II.6 : Matrice érodable (libération par érosion du principe actif) **[1]**.

II.4.3 Matrices hydrophiles

Les comprimés à matrices hydrophiles sont des formes à libération contrôlée et sont constitués du mélange d'un ou de plusieurs principes actifs avec un agent gélifiant. Ils ont la propriété de gonfler au contact de l'eau ou des liquides digestifs. Ils sont encore appelés matrices hydro-colloïdales, systèmes de libération contrôlée par gonflement ou encore comprimés matriciels gonflables **[23]**.

Les matrices hydrophiles se distinguent par le fait qu'elles gonflent après hydratation par le milieu ou les liquides digestifs en raison du polymère hydrophile doué de propriétés gélifiantes (figure II-7). Dans un premier temps, une fraction du principe actif est rapidement dissoute. Puis le polymère s'hydrate et se gélifie en formant une couche visqueuse à travers laquelle l'eau continue à pénétrer dans la matrice. Au fur et à mesure du processus d'hydratation, la matrice augmente de dimension par gonflement et elle traverse le tractus gastro-intestinal sans se désagréger. La barrière gélifiée formée contrôle la pénétration de l'eau de l'extérieur vers l'intérieur et s'oppose à la libération rapide du principe actif.



Figure II-7 : Représentation de la propriété du gonflement de la matrice hydrophile en formant un gel visqueux **[24]**

Le principe actif est libéré par diffusion au fur et à mesure après sa dissolution par le milieu au sein de la matrice. Plusieurs principes actifs ont fait l'objet de formulation de type matrices

hydrophiles. Le procédé des matrices hydrophiles est intéressant en raison de la technologie simple de fabrication, celle de la fabrication des comprimés conventionnels donc qui ne demande pas de nouveaux investissements et de leur coût peu élevé **[1]**.

Elles ont la propriété de gonfler après hydratation par les liquides digestifs. L'excipient utilisé est un polymère hydrophile qui au contact de l'eau gonfle et forme une barrière gélifiée (figure II.8) qui s'oppose à la libération rapide du principe actif **[12, 20,22]**.

La figure ci-dessous présente le mécanisme de libération du principe actif à travers une matrice hydrophile.

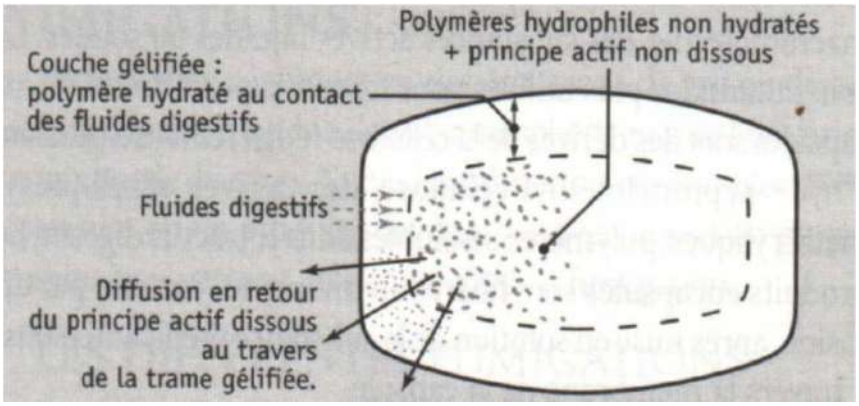


Figure II.8 : Mécanisme de libération du principe actif à partir d'une matrice hydrophile **[1]**.

II.4.3.1 Matrices hydrophiles à base de polysaccharides pour la libération Prolongée des médicaments

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

a. Les éthers de cellulose

L'excipient le plus étudié est l'hydroxypropylméthylcellulose (HPMC). L'HPMC est un polymère hydrophile non ionique préparé par traitement de la cellulose provenant de la pulpe de bois ou des fibres de Cotton avec des produits alcalins et avec de l'oxyde de propylène. Le nombre de substituant par unité est connu par le degré de substitution (D.S.). Le nombre de substituant détermine les propriétés des différents produits de HPMC. La viscosité du polymère est utilisée comme indication de sa masse moléculaire, et une

augmentation de la viscosité du polymère dans une formulation matricielle augmente la viscosité de la couche gélifiée **[20]**.

L'avantage essentiel de formulations hydrophiles basées sur I'HPMC est l'indépendance de la libération du PA de variables telles que la force de compression, la taille des particules du PA et la nature des lubrifiants utilisés dans la compression. Alors que la force de compression a peu d'effet sur la vitesse totale de libération du médicament, elle peut influencer le stade initial d'hydratation de système a base d'HPMC.

L'augmentation de la porosité engendre une augmentation de la vitesse de pénétration d'eau, mais affecte peu la vitesse de gonflement et d'érosion des matrices **[25]**.

La libération d'un PA soluble à partir de tels systèmes est contrôlée en général par l'érosion de la couche externe gélifiée ainsi que par la diffusion du PA dans la matrice hydratée. La formation d'une couche externe gélifiée au contact du milieu aqueux est un aspect essentiel pour ralentir la vitesse de libération de PA incorporés dans des matrices de HPMC.

Dans le cas de PA solubles, la diffusion est le mécanisme essentiel de libération.

Dans certains cas où le PA est peu soluble, et en fonction du type de polymère, la vitesse de dissolution du PA peut agir comme étape limitante, et des profils de libération quasilinéaires sont souvent obtenus **[26]**. Alors que la libération de PA est uniquement influencée par de I'HPMC à haut poids moléculaire, la solubilité du PA peut significativement influencer les propriétés de gélification de matrices d'HPMC. Une augmentation de la solubilité du PA cause une augmentation de l'épaisseur de la couche gélifiée et un raccourcissement de la durée de libération complète. D'autre part, la taille des particules de polymère et le taux d'hydroxylpropoxyl influencent significativement la performance des comprimés à base d'HPMC.

De plus, I'HPMC peut interagir avec certains médicaments affectant ainsi les propriétés physico-chimiques du PA. À titre d'exemple, l'interaction entre HPMC et l'acétazolamide améliore significativement la solubilité du médicament.

Les applications de I'HPMC dans la libération contrôlée de médicaments pharmaceutiques sont très variées. Parmi ces applications, les différents grades d'HPMC sont largement utilisés dans la formulation de systèmes matriciels simples ou à multicouches préparés par compression, ainsi que comme membranes perméantes dans des Systèmes réservoirs préparés par double-compression ou par enrobage par évaporation de solvant.

La carboxyméthylcellulose sodique est le sel de sodium d'un polyéther carboxyméthylique de la cellulose. La préparation comprend la transformation de la cellulose

en alcalicellulose par un traitement par la soude suivi par une réaction avec le monochloracétate de sodium. Le chlorure de sodium et le glycolate de sodium sont obtenus comme produits secondaires de cette éthérification **[26]**. Selon la manière dont la réaction est conduite, différents degrés de substitution sont obtenus. La carboxyméthylcellulose sodique (CMCNa) est une poudre pratiquement blanche, granuleuse et hygroscopique. Ses propriétés d'hydratation sont influencées par le pH, la température ainsi que la présence d'électrolytes dans le milieu aqueux **[27]**.

Des mélanges de CMCNa avec des éthers de cellulose non ioniques ont été préparés comme systèmes pour la libération contrôlée de médicaments. L'incorporation de PA dans des comprimés matriciels de HPMC:NaCMC a permis de moduler les cinétiques de libération en fonction du rapport HPMC:NaCMC **[26]**.

L'hydroxypropylcellulose (HPC) et I'hydroxyéthylcellulose (HEC) sont d'autres éthers de cellulose non ioniques utilisés comme matrices polymériques pour La libération contrôlée de médicaments. La vitesse d'absorption d'eau diminue avec une augmentation de la viscosité de l'HEC, mais elle est relativement indépendante du pH du milieu. Alors que les comprimés à base d'HEC sont souvent préparés par compression directe, il n'en est pas de même pour l'HPC où la préparation de matrices pour la libération prolongée nécessite une étape de granulation humide.

b. Amidons thermiquement modifiés

Le faible coût de ces produits a suscité un intérêt pour leur utilisation comme excipients pour matrices hydrophiles. Les amidons thermiquement modifiés sont généralement préparés à partir d'amidons, contenant de O à 75 % d'amylose, par gélatinisation directement suivie par un procédé de déshydratation thermique. La déshydratation thermique peut être effectuée par différentes techniques, telles que la lyophilisation, le séchage par nébulisation ou dispersion, ou l'extrusion.

Il a été démontré que les amidons pré gélatinisés forment facilement des systèmes matriciels hydrophiles à un taux d'amidon de 50 %. En l'absence d'enzymes, différents amidons donnent des profils de libération pratiquement identiques. Cependant en présence de l'enzyme digestive a-amylase, différents profils de libération ont été obtenus avec des amidons de différentes origines. D'autre part, le rapport amylose/amylopectine s'est avéré le facteur le plus important influençant les propriétés de gonflement et la vitesse de libération in-vitro de PA **[27]**.

Une nouvelle génération de systèmes à libération contrôlée de médicaments, activée par le solvant, à base d'amidons prégélatinisés a été introduite par Te Wierik et al.
Le produit, préparé par dégradation enzymatique suivie par la rétrogradation (précipitation) de l'amidon de pomme-de-terre, a une large surface spécifique et une bonne compressibilité.

Des profils de libération constants de théophylline ont été réalisés même pour des taux d'incorporation de PA relativement élevés (jusqu'à 75 96). La force de compression, la géométrie du comprimé, les taux d'incorporation de PA ainsi que la présence d'excipients solubles influencent les profils de libération de PA (tels que l'acétaminophène, la théophylline et l'hydrochlorure de procaïne) à partir de ces systèmes**[28]**.

c. Chitosane

Le chitosane est le second plus abondant polysaccharide naturel après la cellulose **[27]**. Le chitosane, un polymère linéaire constitué d'unités de p-2-amino-2- déoxy-Dglucopyranose jointes les unes aux autres par des liaisons 1-14, est un polysaccharide cationique naturel, dérivé de la chitine par N-déacétylation. La chitine est isolée de la carapace de crustacés tels que les crabes et les crevettes.

Il a été démontré que le chitosane agit effectivement comme matrice hydrophile pour libération prolongée en milieu acide. Cependant, dans l'eau ou dans le jus intestinal simulé, les matrices de chitosane se désintègrent, causant une libération rapide de médicament. Ainsi, des granules à base de chitosane ont été conçus comme mini matrices flottantes à pH 1.2.

Les propriétés de solubilité du chitosane dépendent du pH et sont dues à la présence de groupements amines libres dans le polymère.

L'inclusion d'un faible pourcentage d'acide citrique ou/et de carbomère a permis une libération soutenue quelles que soient les conditions du milieu et pour un faible taux de chitosane (en bas de 50 %). D'autre part, des hydrogels lyophilisés à base de chitosane - poly(oxyde d'éthylène) ont été conçus comme systèmes gonflables pH dépendants pour la libération localisée de médicaments au niveau de l'estomac. Ces systèmes, synthétisés par réticulation du chitosane avec du poly (oxyde d'éthylène), gonflent environ dix fois plus dans le milieu gastrique acide (pH 1.2) que dans le fluide intestinal (pH 7.2) **[26]**.

d. La gomme xanthane

La gomme xanthane est largement utilisée comme agent épaississant dans l'alimentation et a été nouvellement ajoutée à la liste des systèmes matriciels hydrophiles. Au niveau rhéologique, la gomme xanthane est très thixotrope et des résultats de libération *in-vitro* ont démontré une dépendance assez significative à la vitesse d'agitation dans le test de dissolution. D'autre part, la libération de PA à partir de matrices hydrophiles de

xanthane est aussi influencée par la force ionique du milieu, surtout à de faibles forces ioniques **[28]**.

L'interaction de la gomme xanthane avec les gommes galactomannanes est aussi connue depuis plusieurs années. Cette combinaison est utilisée pour préparer des matrices hydrophiles pour une libération contrôlée par voie buccale.

e. Gomme Guar

La gomme Guar est un galactomannane composé d'un galactose sur chaque unité de mannose, avec un rapport d'environ 2: 1 (mannose: galactose). Étant un produit naturel, la gomme Guar peut contenir, en plus du galactomannane (environ 80 %), une variété d'impuretés, y compris de l'eau (- 12 %) et des protéines (5 %). La gomme Guar s'hydrate et gonfle rapidement dans de l'eau froide formant une dispersion colloïdale visqueuse.

Selon les informations produites par les manufacturiers de gomme Guar, sa masse moléculaire serait d'environ 1 à 2 millions.

Dans le domaine pharmaceutique, la gomme Guar est utilisée comme agent liant et délitant dans les comprimés, comme agent viscosifiant, ainsi que comme adjuvant pour la libération contrôlée de médicaments. La formation d'une couche gélifiée externe permet le prolongement de la durée de libération de PA à partir de matrices de gomme Guar. La couche gélifiée n'est pas, cependant, aussi épaisse que celle d'autres polymères hydrophiles, tels que I'hydroxypropylcellulose.

Les propriétés de gélification des matrices de gomme Guar sont affectées par la force ionique, la force de compression, le degré de branchement, le rapport polymère: PA et la force de compression. D'autres polymères hydrophiles, tels que I'HPMC, sont souvent ajoutés à la gomme Guar pour améliorer les propriétés de contrôle de la libération **[26]**.

f. Amylose réticulé

L'amylose est un matériau polymérique ayant des applications très variées. Il représente la partie non ramifiée de l'amidon avec une masse moléculaire entre 100 000 et 500 000 Daltons. Il est formé d'unités d'α-D-glucopyranose jointes les unes aux autres par des liaisons 1,4. Par précipitation sélective de l'amylose à partir de solutions ou de suspensions aqueuses d'amidon, il est possible d'obtenir de l'amylose purifié **[29]**.

L'amylose réticulé a été introduit au début des années 90 sous le nom de contramid® comme matrice polymérique hydrophile pour la libération contrôlée de médicaments.

Le polymère est obtenu par la réticulation de l'amidon à haute teneur en amylose (environ 70% d'amylose p/p) avec des agents de réticulation, tels que l'épichlorhydrine et le trimétaphosphate trisodique (favorisé par la FDA et les organisations de santé comme agent

de réticulation dans le domaine alimentaire) pour former une structure tridimensionnelle. Différents degrés de réticulation peuvent être obtenus en variant le rapport amylose/épichlorhydrine. Une description du mécanisme de réaction de l'épichlorhydrine et d'autres agents de réticulation avec l'amidon a été présentée par Roberts (1965) **[30]**.

D'autre part, l'AR est un polymère semi-synthétique biodégradable; 1'α-amylase reconnaissant l'AR comme substrat, est capable d'hydrolyser les liaisons α- 1,4. Ainsi, en incorporant l'α-amylase au sein de matrices d'AR, il est possible de moduler le profil de libération de PA **[31]**.

Les comprimés d'AR préparés par compression directe sont à l'état vitreux. Au contact du milieu aqueux, les matrices gonflent significativement et libèrent le PA graduellement en fonction du temps. La Libération peut se produire sur une longue durée de temps (jusqu'à 24 h) et les profils de libération sont souvent non Fickiens. Il a été observé que le temps de libération d'un PA diminuait avec le degré de réticulation des granules d'AR utilisés dans la préparation de la matrice hydrophile. En plus de son utilisation comme matrice pour la libération contrôlée de médicaments, l'AR a été introduit comme agent liant et aussi délitant **[30]**.

II.4.3.2 Méthodes de caractérisation du transport d'eau dans les polymères Hydrophiles

Plusieurs approches ont été utilisées jusqu'à présent pour quantifier le gonflement et le mouvement des fronts de pénétration du solvant lors de l'hydratation de matrices polymériques vitreuses. Parmi ces nombreuses techniques, on peut citer l'utilisation de **l'imagerie à résonance magnétique nucléaire** pour caractériser les changements dimensionnels se produisant dans la couche gélifiée et le centre de comprimés à base d'hydroxypropylméthylcellulose. D'autre part, la sorption d'eau a été souvent mesurée par **gravimétrie**. De plus, la sorption d'eau et la force de gonflement ont été simultanément analysées **mécaniquement à l'aide d'un appareil intégré à un système adapté aux mesures de la force [26]**.

Des techniques d'enregistrement **vidéo ou photographiques** ont été utilisées pour analyser les caractéristiques de gonflement de comprimés. Ces méthodes se basent souvent sur la présence d'un PA coloré dans la matrice qui permet d'établir le contraste nécessaire pour localiser l'évolution des fronts **[32]**.

Les gradients de concentration de solvant (méthanol-iode) dans des matrices polymériques ont été mesurés sur des films de poly (rnéthylméthacry1ate) à l'aide d'un **microdensitomètre**. D'autres techniques plus sophistiquées, telles que l'imagerie à **RMN** ont

été adaptées pour permettre de suivre les gradients de concentration de solvant dans des matrices polymériques.

L'analyse d'image a été largement appliquée au domaine biomédical. Dans ledomaine de la technologie pharmaceutique, elle est souvent utilisée pour une analyse de distribution de la taille et de la forme des particules. Cependant les avantages qu'offre cette technique, tels que la précision, la rapidité des temps d'acquisition, la manipulation simple et reproductible, n'ont pas été exploités pour tenter de caractériser les gradients de concentration de solvant et les phénomènes tridimensionnels de relaxation se produisant lors de la pénétration de solvant dans des matrices polymériques vitreuses.

Conclusion

Parmi les différentes voies d'administration des médicaments, la voie orale est la plus utilisée. Mais elle présente certains inconvénients qui limitent son utilisation **[27]:**

- Sensibilité de la muqueuse gastrique à certains principes actifs.
- Dégradation de certains principes actifs par les sucs digestifs.
- Conditions de prises parfois très contraignantes, surtout pour les molécules à demi-vie brève et à marge thérapeutique étroite.

Pour remédier à ces problèmes, les galénistes ont pu mettre au point des formes pharmaceutiques particulières dites « formes à libération modifiée ».

Plusieurs formes sont proposées, et la terminologie varie avec les auteurs.

Les formes les plus anciennes dites » retard », consistent en une programmation du lieu de libération. Il s'agit des formes gastrorésistantes qui ne libèrent le principe actif qu'au niveau intestinal.

D'autres formes libèrent le principe actif par fractions et de manière échelonnée dans le temps. Il s'agit des comprimés biphasiques, comprimés multicouches et certains micros granules.

Pour obtenir une libération continue, d'autres systèmes sont utilisés. Ce sont essentiellement les systèmes matriciels.

Certaines formes très récentes ont été développées pour améliorer les performances de leurs précédentes. Ce sont les systèmes osmotiques, les systèmes bioadhésif et les systèmes flottants.

Les formes orales à libération modifiée, ont permis d'éviter les problèmes d'irritation de la muqueuse et de la dégradation de certains principes actifs. Elles ont également permis d'améliorer les profils de libération et par conséquent les profils plasmatiques, tout en diminuant le nombre de prise. Ce qui augmente le confort du patient et son observance au traitement.

I.1. GENERALITES:

Un polymère est une macromolécule qui se compose d'unités répétitives appelées : monomères. Ces unités sont reliées entre elles par des liaisons covalentes. Il existe deux types de polymères : les naturels et les synthétiques. Mais dans l'industrie pharmaceutique, le choix se porte le plus souvent sur les bio-polymères et ce parce qu'ils présentent les avantages d'être économiques, disponibles, non-toxiques et parfois même biocompatibles et bio-résorbables **[33].**

Un polymère est un mot qui vient du grec ″pollus : plusieurs″ et ″meros : partie″. Un polymère est une macromolécule organique constitue de l'enchainement répète d'un même motif, le monomère relier les un aux autre par des liaisons covalente **[35].**

Les polymères sont formés de l'association de beaucoup de plus petites unités, certaines s'étendent en fil dans une seule dimension, tandis que d'autres forment des couches ou peuvent également s'arranger dans un réseau à trois dimensions. La plupart des polymères communs se constituent de répétitions régulières d'un petit nombre, voire d'une seule de ces unités individuelles que l'on nomme monomère **[36].**

La polymérisation est la réaction qui, à partir des monomères, forme en les liants des composés de masse moléculaire plus élevée, les polymères ou macromolécules. Les noyaux des monomères sont le plus souvent constitués d'un atome de carbone (molécules organiques) ou d'un atome de silicium (polymères siliconés). Un homopolymère est un polymère qui comporte des motifs monomères tous identiques. Un copolymère est un polymère qui comporte des motifs monomères de deux ou plus **[33].**

Les polymères peuvent être d'origine naturelle (animale ou végétale) ou d'origine synthétique. Les macromolécules naturelles sont les caoutchoucs, les polysaccharides, le glycogène, l'ADN, les protéines, etc. Les macromolécules synthétiques sont représentées par exemple par le polyéthylène, le polypropylène, le polystyrène, le PVC, le PTFE, les polyesters, les polycarbonates, les polysiloxanes, les polyimides, etc**.[33].**

Les polymères peuvent être classés selon : leur structure, leur domaine d'application et selon leur origine **[36].**

- **Selon leur origine:**

On peut les classer en trois catégories:

- **Polymères artificiels**

Ils sont obtenus par modification chimique de polymères naturels, de façon à transformer certains de leurs propriétés ; les esters cellulosiques (nitrocellulose, acétate de cellulose, etc.) ont toujours connu une certaine importance économique **[36].**

- **Les polymères synthétiques :**

Ils sont totalement issus du génie de l'homme, sont obtenus par polymérisation de monomère, leur variété est extrême **[36].**

- **Polymères naturels :**

Ils sont issus des règnes végétal ou animal. Leurs propriétés mécaniques parfois inadaptées ou encore la faible ostéoconductivité demeurent des inconvénients majeurs compromettant leur utilisation unique comme structure tridimensionnelle. En effet, leur solubilité dans l'eau, leur dégradation rapide ou la possible perte de leurs propriétés biologiques durant leur formulation sont des obstacles à surmonter afin d'améliorer leur stabilité. De plus, le risque de rejet immunitaire ou de transmission de pathologies des biomatériaux à base de polymères naturels ne peut être négligé, ce qui nécessite de pratiquer des dépistages appropriés ainsi que des purifications. Les polymères, d'origine naturelle, offrent des caractéristiques parfaitement adaptées à l'ingénierie tissulaire. Outre leur biodégradabilité qui est un atout majeur et, pour certains, leur faible coût, ils offrent une multitude d'avantages tels qu'une activité biologique remarquable ou encore de meilleurs résultats d'adhérence et de prolifération cellulaire. Cependant,. Leur importance est considérable, on peut cependant mentionner dans cette catégorie la famille polysaccharides (cellulose, amidon, etc.), celle des protéines (laine, soie, etc.), le caoutchouc naturel, etc. **[36- 37].**

I.2. POLYSACCHARIDES :

Les polysaccharides, sont des polymères appelés aussi glycanes, polyosides, polyholosides ou sucres complexes font partie de la famille des glucides ou en langage courant des sucres. Ce sont des sucres complexes, formés d'un grand nombre (jusqu'à 500) de molécules simples, soit d'un seul type, soit de plusieurs types de sucres simples liées ensemble. Ils constituent une famille très importante de molécules souvent ramifiées et ils ont tendance à ne pas prendre de forme particulière : on dit qu'ils sont amorphes.

Ils sont les homologues macromoléculaires des oses simples naturels ; ils peuvent être modifiés chimiquement pour donner des polymères artificiels **[37].**

Les polysaccharides sont une classe de biopolysmère (polymères naturels) constitués de sucres simples. Ces sucres peuvent être obtenus à partir de différentes sources : microbienne, animale ou végétale. Les polysaccharides ne sont pas toxiques, sont solubles dans l'eau et montrent des interactions favorables avec les cellules et présentent également un faible coût en comparaison avec d'autres polymères naturels. Par conséquent, les

polysaccharides ont été largement étudiés comme structures pour des applications en ingénierie tissulaire ainsi que pour la vectorisation de principes actifs. La figure I.1 représente les formes chimiques des déférents polysaccarides **[38].**

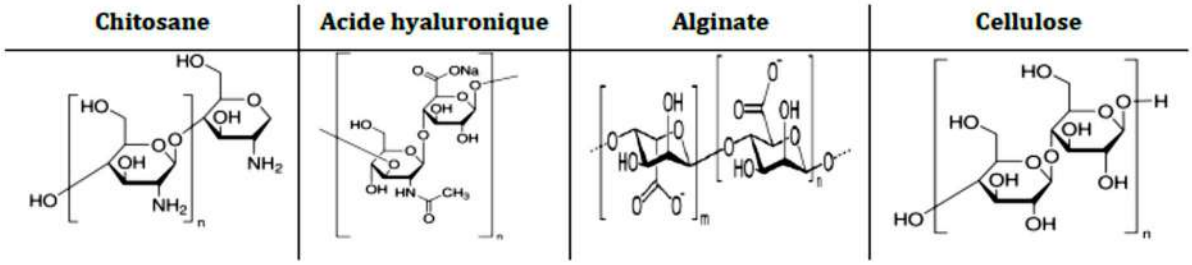


Figure I.1. Formules chimiques de divers polysaccharides **[38].**

I.2.1. Origine :

La plupart des polyosides sont d'origine végétale et relativement peu de polysaccharides d'origine microbienne sont produits commercialement. Pourtant, Linton et ses collaborateurs (1991) **[39]** insistent sur la diversité des polysaccharides produits par les bactéries, et déplorent leur sous-exploitation. En effet, 200 sucres ont été recensés dans leur composition, alors que seulement 25 ont pu être identifiés dans les polysaccharides d'origine végétale.

Il existe dans la nature de nombreuses variétés de polysaccharides répertoriées, auxquelles l'intérêt porté est proportionnel aux propriétés ou applications potentielles. Ces polysaccharides peuvent être d'origine végétale, c'est le cas de l'amidon, de la cellulose, des pectines ou des gommes. Ils peuvent également être issus des algues comme les alginates, les carraghénanes, l'agar ou les fucanes, ou encore être d'origine animale (héparine, chondroïtine), ou microbienne (dextranes, xanthanes).Le tableau I.1 représente l'origine des polysaccarides **[41].**

Tableau I.1. Origine des polysaccarides **[41].**

Origine des polysaccharides	Polysaccharides
Végétale	Amidon, Cellulose, Pectines, Gommes
Algale	Alginates, Agars, Carraghénanes, Fucanes
Animale	Héparine, Chondrïtine
Microbienne	Dextranes, Xanthanes

I.2.2. Classification :

A. En chimie :

Ils sont classés en deux catégories **[42]:**

- **Homopolysaccharides**: polymères d'un même ose
- **Héteropolysaccharides**: polymères de 2 ou plusieurs types d'oses.

B. En biologie :

Ils sont encore classés en deux **[42]:**

- **Polysaccharides de réserve :** la molécule source d'énergie pour les êtres vivants est principalement le glucose, sous forme d'amidon chez les végétaux et de glycogène chez les animaux.
- **Polysaccharides structuraux :** ces carbohydrates participent à la formation des structures organiques, comme la cellulose qui participe à la structure des tissus de soutien chez les végétaux. Chez les animaux, c'est la chitine qui joue ce rôle. Certains polysaccharides entrent dans la composition de la capsule entourant certaines bactéries.

I.3. EXOPOLYSACCHARIDES MICROBIENS :

Généralement, les polysaccharides d'origine microbienne sont excrétés. Il s'agit alors d'exopolysaccharides qui peuvent être physiquement liés à la cellule (capsule) ou excrétés sous forme diffuse dans le milieu slime. Les exopolysaccharides peuvent être classés en quatre catégories **[40]**:

- Le dextrane et le lévane produits par plusieurs espèces de bactéries,
- Les homopolysaccharides autres que le dextrane et le lévane,
- Les hétéropolysaccharides constitués d'unités répétées, de composition constante,
- Les hétéropolysaccharides de structure irrégulière.

➢ **Avantages et inconvénients :**

La production de polysaccharides par voie microbienne présente de nombreux avantages **[43]:**

1. Disponibilité des matières premières.
2. Contrôle aisé du procédé.
3. Flexibilité du choix des sites de production.
4. Reproductibilité des propriétés et de la pureté.
5. Insensibilité aux conditions climatiques et aux pollutions.

Par contre, les principaux obstacles au développement des polysaccharides microbiens résident dans la difficulté à extrapoler des résultats obtenus au laboratoire vers la production industrielle. De plus, la grande viscosité du milieu, qui rend délicates l'aération et l'agitation, augmente le coût de l'installation, et surtout demande un apport énergétique important.

I.4. GOMMES : DEFINITION ET FONCTIONNALITE :

Selon Glicksman (1969) **[44]**, sont appelées « gommes hydrosolubles ou hydrocolloïdes », des macromolécules biologiques solubles ou faciles à disperser dans l'eau et qui donnent des solutions de très haute viscosité et dans certains cas, des gels à faible concentration. On les appelle aussi parfois des colloïdes hydrophiles ou des mucilages.

Sur le plan chimique, les gommes alimentaires sont généralement de nature polysaccharidique **[45]**.

Les gommes sont utilisées pour épaissir les solutions, pour stabiliser les suspensions et les émulsions, pour fixer l'eau et retarder la cristallisation et pour former des gels. Toutes ces utilisations dépendent étroitement des interactions qui se créent entre les macromolécules elles-mêmes et entre celles-ci et l'eau.

Suivant leur origine, les gommes peuvent être classées en gommes d'origine végétale, gommes d'origine animale et gommes d'origine microbienne ou synthétique (tableau I.2). Les gommes d'origine microbienne sont obtenues par synthèse de ces macromolécules par dessouches sélectionnées de micro-organismes en conditions contrôlées dans les fermenteurs **[44]. La gomme xanthane est le produit qui nous intéresse dans notre étude expérimentale.**

Tableau I.2: Classification des gommes selon leur origine et leur composition en monomères constitutifs **[43][46][47].**

Origines	Gommes	Monomères constitutifs de gommes	Fonctions
Origine végétale Exsudats de plantes	Gomme arabique gomme ghatti gomme karaya	Galactose-arabinose-rhamnose-acide glucuronique Arabinose-galactose-mannose-xylose-acide glucuronique Rhamnose-galactose-acide galacturonique.	Epaississant, stabilisant
Extrait de graines	Gomme guar Gomme caroube	Galactose-mannose Galactose-mannose	Epaississant, stabilisant, émulsifiant, agent de suspension
Origine microbienne	Dextrane, **xanthane**	Glucose, mannose, acide glucuronique	Gélifiant, épaississant

I.4.1. Gomme xanthane :

La gomme xanthane est un bio-polysaccharide produit par voie microbienne, par *Xanthomonas campestris.* La gomme de xanthane est un polysaccharide de poids moléculaire élevé obtenu par fermentation en monoculture d'un hydrate de carbone avec des souches Xanthomonas compestris ,purifié par récupération avec de l'éthanol ou du propanol-2 séché et broyé, elle contient des hexoses, principalement des unités de D-glucose et de D-mannose , ainsi que l'acide D-glucuronique et de l'acide pyruvique et elle est préparée sous forme de sels de sodium ,de potassium ou de calcuim .la formule chimique de la gomme xanthane $C_{35}H_{49}O_{29}$, leur synonyme est la gomme de maïs, Gummi xanthanum **[48]**.

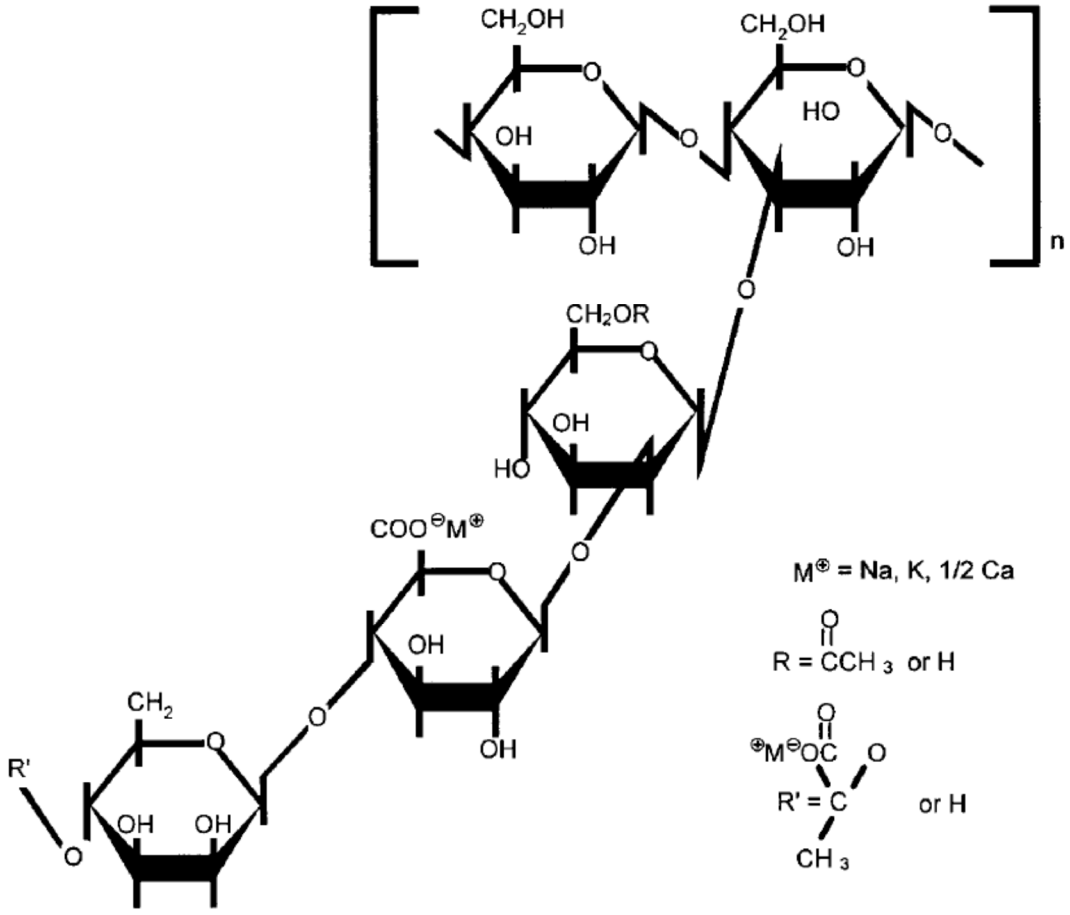


Figure I.2. La structure chimique de l'unité monomérique de la gomme xanthane.

Ce biopolymère hydrosoluble possède des propriétés rhéologiques exceptionnelles et trouve des applications industrielles nombreuses et variées, principalement dans le secteur alimentaire, mais aussi dans les secteurs de la pétrochimie, des cosmétiques et des détergents. Le marché mondial est actuellement estimé à 30000 tonnes par an et connaît une croissance

de 5% par an. L'utilisation du xanthane est particulièrement développée aux Etats-Unis et à un degré moindre en Europe. La croissance économique, l'américanisation des modes d'alimentation en Europe et l'innovation en grande distribution sont les principaux acteurs du développement de la gomme**.**

Le procédé de fabrication est essentiellement limité par la production de la gomme elle-même, à deux niveaux clairement identifiés:

- Le « génie chimique» du fait de la grande viscosité des moûts de fermentation qui induisent un mélange non homogène et des transferts d'oxygène entre les phases liquide et solide difficiles dans les réacteurs de grande taille.
- Le catalyseur biologique dont les potentialités sont mal définies et mal caractérisées. **[49]**

I.4.2. Préparation des solutions de gomme de xanthane :

Pour obtenir une fonctionnalité optimale, la gomme de xanthane doit être correctement hydratée avant utilisation. L'hydratation dépend de quatre facteurs:

1. La dispersion
2. Le taux de solvant d'agitation
3. La composition de solvant
4. La taille des particules

Pour hydrater correctement les particules de gomme doivent être bien dispersées. Mauvaise dispersion conduit à l'agglutination des particules pendant le mélange qui se traduit par la formation des grumeaux gonflées (Parfois appelé «yeux de poisson»). Formation de grumeaux sévère empêche l'hydratation complète et réduit la fonctionnalité.

Le moyen idéal pour disperser la gomme de xanthane est par l'utilisation d'un entonnoir de dispersion et un mélange éjecteur. L'utilisation de ce dispositif peut éliminer la nécessité d'un fort cisaillement. Avant l'ajout de xanthane, le réservoir doit être rempli avec l'eau suffisamment pour couvrir les pales du mélangeur quand un vortex est développé. Dans les petits réservoirs, l'eau peut être exécutée par l'éjecteur. De plus grands réservoirs peuvent être remplis directement plus rapide. Lorsque l'ajout de l'eau est suffisamment, l'agitateur est mis en marche, et l'écoulement d'eau est démarré à l'éjecteur à une vitesse de 80 à 120 litres par minute. Poudre de gomme xanthane sèche est versée dans l'entonnoir attaché à la partie supérieure de l'éjecteur. Alors que la gomme de xanthane est ajoutée, et jusqu'à ce qu'il soit complètement dissous, le liquide doit être agité en permanence pour empêcher le dépôt des dispersés granulés. Une pression d'eau minimum de 50 psi est nécessaire. Si la pression de l'eau dépasse 100 psi, le débit sera trop rapide, et les particules se regrouper. Un autre procédé de dispersion consiste à mélanger la gomme xanthane avec d'autres

ingrédients dans la formulation tels que le sucre ou l'amidon. Dans ce cas, les particules de gomme sont conservés séparés par le dispersant et le mélange peut être ajouté directement au tourbillon créé par un agitateur. Un rapport de mélange idéal est d'environ10: 1 dispersant: xanthane. Dispersion peut également être améliorée par séparation des particules de gomme xanthane avec des non-solvants tels que liquides miscibles, non aqueux (alcool ou glycol), ou des liquides non miscibles (végétale ou l'huile minérale). La gomme xanthane peut être mise en suspension dans le liquide non aqueux et on le verse dans l'eau qui est agité. Les dispersions de glycol devraient être utilisés en quelques minutes en cours de préparation, car la gomme de xanthane tend à solvater et gonfler dans ces liquides.

Plusieurs qualités de xanthane sont spécialement traitées pour la facilité de dispersion. Ceux-ci peuvent être utilisés là où seuls les équipements de mélange à cisaillement relativement faible est disponible **[50].**

I.4.3.Propriétés de la gomme xanthane

Au delà des caractéristiques économiques (prix de vente, qualité reproductible, etc.), les propriétés chimiques et physiques du xanthane en font un produit extrêmement utilisé, dont la principale caractéristique est de modifier les propriétés rhéologiques des solutions aqueuses **[48]** :

1. Bonne dissolution dans l'eau chaude et l'eau froide.
2. Viscosité élevée à faible cisaillement, même à faible concentration.
3. Viscosité constante et indépendante du pH (pour des pH compris entre 1 et 2) et de la température (jusqu'à 120°C).
4. Pseudoplasticité et thixotropie.
5. Récupération instantanée de la viscosité après l'application d'un cisaillement.
6. Compatibilité avec un grand nombre de substances.
7. Synergie avec des polysaccharides végétaux comme les galactomannanes de guar.

Le Xanthane forme des sortes de gel au repos alors qu'il est facile à verser même associé à des mélanges complexes.

Le Xanthane :

- A un effet lubrifiant et stabilisant de liquides émulsionnés et riches en particules (cassoulet)
- Est un bon support pour des liquides pompables mais qui doivent coller (sauces frites)
- Est peu sensible au pH et à la température et insensible aux enzymes protéolytiques,
- Est facile d'usage, s'utilise à petite dose, est "cultivé" et abondant donc économique
- Forme des liquides très visqueux porteurs de particules ou bulles.
- Peut donner des gels en présence d'autres gommes **[52].**

I.4.4. Rhéologie des solutions de gomme xanthane :

Les connaissances actuelles sur la structure et la conformation de la gomme de xanthane expliquent beaucoup de ses propriétés uniques en solution. Lorsque le cisaillement augmente, la viscosité est progressivement réduite. Suite à la suppression du cisaillement, la viscosité initiale est récupérée presque instantanément. Ce résultat renseigne sur la capacité des molécules de xanthane à former des agrégats en solution. **[53]**

I.4.5. Effet des sels sur la viscosité :

L'effet des sels sur la viscosité d'une solution de gomme xanthane dépend de sa concentration. A des concentrations inférieures à 0.25%, les sels monovalents, tels que le NaCl, baissent légèrement la viscosité. A des concentrations supérieures la viscosité augmente en fonction de la concentration en sels, mais au-delà d'une concentration en sel > 0.1%, un plateau est atteint et donc il serait inutile d'utiliser de plus fortes concentrations en sel.

I.4.6. Effet du pH sur la viscosité :

Généralement, la viscosité de la gomme xanthane n'est que peu influençable par le pH. Le xanthane est généralement stable à des pH compris entre 2 et 12. Cela dépend aussi de la concentration. Pour de faibles concentrations, on voit la viscosité diminuer au-delà d'un certain pH.

La gomme xanthane est facilement soluble dans les solutions acides telles que des solutions d'acide acétique à 5%, et d'acide phosphorique à 25%.

Le tableau ci-dessus présente la solubilité du xanthane dans différentes solutions acides :

Tableau I.3. Solubilité du xanthane dans des solutions acides.

Acide	Concentration (%)	GX (%)	Viscosité
Acide acétique	20	2	100
Acide citrique	20	1	75
Acide chloridrique	5	2	80
Acide phosphorique	40	2	100
Acide sulfurique	10	2	80
Acide tartrique	20	1	75

I.4.7.Les applications de la gomme xanthane :

Les industries chimiques, pétrochimiques, alimentaires et pharmaceutiques sont les principaux utilisateurs **[54].** Les qualités exceptionnelles, décrites ci-dessus, rendent le xanthane irremplaçable pour certaines applications alimentaires, sans dose limite. Il favorise la libération rapide des arômes, offre une bonne impression gustative, est neutre en goût, est non digestible, et est compatible avec d'autres ingrédients (protéines, lipides et polysaccharides) **[55].** Dès son introduction sur le marché commercial, la gomme xanthane a présenté un vif intérêt dans des domaines aussi variés que l'alimentaire, la chimie et la récupération assistée du pétrole **[56].** Mais, c'est dans ce dernier secteur que le potentiel du xanthane a été le plus exploité dans les premiers temps, correspondant aux périodes de crises pétrolières.

Désormais, le domaine alimentaire connaît un essor important. En effet, environ 60% du xanthane produit est de qualité alimentaire **[57]**, et le marché continue de progresser, notamment aux Etats-Unis, où les habitudes alimentaires entraînent le développement de la gomme xanthane. De même, le marché de la cosmétique contribue fortement à l'essor de la gomme. En particulier, les gels douches, les crèmes et les pâtes dentifrices garantissent l'obtention de produits dont la texture satisfait aux exigences du consommateur.

Le Xanthane est un épaississant issu d'un polysaccharide bactérien recueilli par l'homme lors de la culture de Xanthomonas en cuve. Le Xanthane quoique de découverte récente, est devenu un additif très employé car il est très homogène et stable, ne connaît pas de saisonnalité dans sa production et provient de la transformation d'ingrédients abondants par une bactérie de culture maîtrisée donc il n'est pas cher. Le Xanthane a en particulier remplacé des gommes d'arbres de récolte compliquée et de quantités limitées dans des utilisations nombreuses encouragées par sa disponibilité. Il maintient en suspension dans les liquides des produits de petite taille ou mêmes des molécules ou particules microscopiques insolubles ce qui revient à dire qu'il stabilise les émulsions et tous les mélanges difficiles parce qu'ils connaissent une sédimentation (mélanges de minéraux et sels, vitamines.). Comme le Xanthane est en plus très visqueux, il remplace les ingrédients plus chers comme les œufs comme liant. Il est encore plus visqueux en présence de Guar mais gélifie avec la tara, la caroube ou le Konjac (50% : 50%)**[57][52].**La gomme xanthane est classée parmi les stabilisants et épaississants par le codex alimentaires qui en a défini le niveau maximal dans une large gamme de produits alimentaires.

Tableau I.4. Les applications alimentaires et non-alimentaires du xanthane **[57]**

Propriétés et domaine d'application	Exemple d'application
Agent stabilisant alimentaire	Sauces salades
	Desserts multiphasiques ou multicouches
	Boissons aux fruits ou chocolatées
	Potages
	Plats cuisinés
	Crèmes glacées
Chimie	Peintures
	Vernis
	Savons
	Teinture de textile
	Agrochimie (herbicides, fertilisants)
Agent viscosifiant alimentaire	Préparation et acheminement de produits alimentaires (Potages, sauces salades, crèmes glacées, etc.)
	Substitution des graisses texturantes dans les aliments basses calories
Pétrole et BTP	Récupération assistée du pétrole Mélange de ciments et mortiers
Cosmétique	Pâtes dentifrice
Chimie	Agents lavant (lave-glaces, gels WC)

I.5.CONCLUSION :

Les polysaccharides forment une famille de composées aussi diverses que complexes. Ces composés présentent plus d'avantages que d'inconvénients, et l'avantage principale est leur biodégradabilité.

La gomme xanthane est un polysaccharide très utilisé dans différents domaines de l'industrie.

Dans le présent travail, la gomme xanthane constituera l'excipient principal pour la formulation d'une matrice hydrophile pour l'administration du piroxicam.

III.1.INTRODUCTION

L'objectif de notre travail est de développer une méthodologie de formulation de comprimés à libération modifiée de type «matrices hydrophiles» à partir d'une modification chimique de l'un des constituants de notre formule à savoir « la gomme xanthane » avec de l'acide monochloroacétique dans le but d'obtenir un nouveau système biodégradable et d'évaluer la vitesse de libération d'un anti-inflammatoire Piroxicam choisi comme principe actif à partir des comprimés dosé à 20 mg avec un poids moyen de 300 mg préparé par compression directe.

Toutes les opérations de formulation et de compression on été réalisé au sein de l'atelier pilote du laboratoire de développement des produits et d'autres au laboratoire physicochimique de l'usine SAIDAL de Médéa.

D'autres tests pharmaco techniques ont été réalisés au centre de recherche et développement de SAIDAL.

Des analyses par MEB et DRX réalisés au niveau des universités des Sciences et Technologies HOUARI BOUMEDIENE. Laboratoire des sciences et génie des matériaux (LSGM) et l'Office National de Recherche Géologique et Minière (ORGM) de BOUMERDÈS.

III.2. MATERIEL ET METHODES

III.2.1.Matériel

III.2.1.1. Principe actif : Piroxicam

Le piroxicam (PX) est un principe actif anti-inflammatoire appartenant à la famille des oxicams qui sont des anti-inflammatoires non-stéroïdiens AINS. Il se présente sous forme de poudre cristalline blanche ou légèrement jaune et sa dénomination chimique est : 1,1-Dioxyde de 4-hydroxy-2-méthyl-N-(pyridin-2-yl)-2H-1,2-benzothiazine-3 carboxamide. Le tableau III.1, regroupe les spécifications de la pharmacopée pour le piroxicam **[59]**.

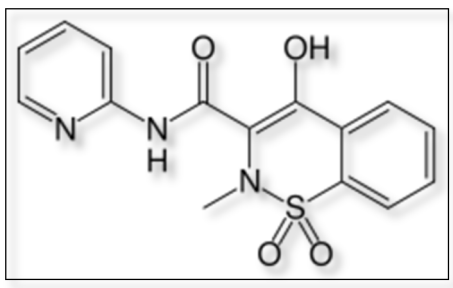


Figure III.1. Formules développée du Piroxicam **[59]**.

Tableau III.1. Caractéristiques du PIROXICAM réalisé par le laboratoire SAIDAL.

PIROXICAM		
TESTS	**SPECIFICATIONS**	**RESULTATS**
SPECIFICATION PHARMACAPPEE		
Aspect	Poudre cristalline, blanche ou légèrement jaune	Conforme
Solubilité	Pratiquement insoluble dans l'eau, soluble dans le chlorure de méthylène, peu soluble dans l'éthanol anhydre	Conforme
Identification par infrarouge	Spectre de l'échantillon est identique à celui de l'étalon de référence	Conforme
Substance apparentées	Aucune surface représentant les pics secondaires éventuels dans l'échantillon n'est supérieure à celle représentant le pic principale de l'étalon de référence (b)(0,2 %)- la somme des surfaces des pics secondaires dans l'échantillon doit être inférieure à 2 fois celle du pic principale de l'étalon (b) (0,4%).	Conforme
Métaux lourds	≤ 20 ppm	Conforme
Perte à la dessiccation	≤ 0,5 %	0,049
Cendres sulfuriques	≤ 0,1%	0,01
Dosage potentiométrique	98,5 % - 101,0 % en piroxicam sba	100,05 %

III.2.1.2.Excipients

a) Polymère : Gomme xanthane

La gomme xanthane est un polyoside anionique de masse moléculaire élevée produit par fermentation de glucides par *xanthomonascampestris.* Il se compose d'une chaine principale constituée d'unités D-glucose liées par des ponts glycosidiquesβ(1→ 4); 1 unité anhydroglucose sur 2 porte une chaine latérale triosidique constituées d'un résidu acide glucuronique compris entre 2 unités mannose. La plupart des unités terminales contiennent un groupement pyruvate et l'unité mannose adjacente à la chaine principale peut être acétylée en C-6. **[59].**Sa masse moléculaire relative est voisine de $1x10^6$. Elle existe sous la forme de sel sodique, potassique ou calcique.

La gomme xanthane utilisée pour cette étude (GX) a été fournie par Polypharma. Elle présente une monographie à la pharmacopée européenne, par rapport à laquelle sont comparées toutes les caractéristiques physicochimiques réalisées et qui sont résumées dans le tableau III.2 ci-dessous.

Tableau III.2. Caractéristiques de la gomme xanthane réalisé par le laboratoire SAIDAL

GOMME XANTHANE		
TESTS	**SPECIFICATION**	**RESULTATS**
SPECIFICATION PHARMACAPPEE		
Aspect	Poudre blanche ou blanc-jaune, à écoulement fluide.	Conforme
Solubilité	Soluble dans l'eau en donnant une solution fortement visqueuse, pratiquement insoluble dans les solvants organiques.	Conforme
Identification chimique	-Apparition d'une turbidité blanche dans la solution d'hydroxyde de baryum. -formation d'un gel caoutchouteux solide en mélange avec de gomme de caroube R.	Conforme
pH	6,0 à 8,0	7,28
2-propanol	≤ 750 ppm	Conforme
Autres polyosides par CCM	Présence de 02 bandes correspondant aux bandes due au glucose et au mannose dans le chromatogramme obtenu avec la solution témoin.	Conforme
Perte à la dessiccation	≤ 15 %	5,79
Cendres totales	6,5 % à 16 %	6,64
Contamination microbienne :		
Germes aérobies viables totaux	≤ 1000 UFC/g	30
Levures et moisissures	≤ 100 UFC/g	00
Escherichia coli	Absences	Conforme
Dosage de l'acide pyruvique par UV	≥ 1,5 %	2,12
Viscosité apparente	≥ 600 mPas	1620

b) Lactose Monohydraté [60]

Le lactose monohydrate (ORKILA) présente une monographie à la Pharmacopée Européenne, le tableau III-3 ci dessous regroupe les résultats des essais des caractéristiques physico-chimiques réalisés par le laboratoire de contrôle de qualité du site de Médéa du groupe SAIDAL :

- Dénomination chimique: O-β-D-Galactopyranosyl-(1→4)-α-D-glucopyranose monohydraté **[60]**:
- Forme physique: poudre cristalline, blanche ou sensiblement blanche.
- Forme moléculaire relative: $C_{12}H_{22}N_3O_{11}$
- Masse moléculaire: 360.3 g/mol
- Formule développée:

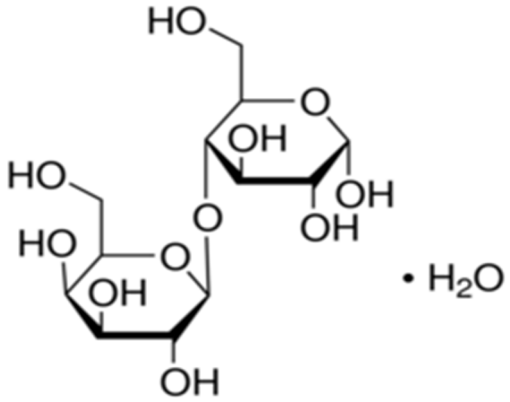


Figure III.2. Formule développée du Lactose Monohydraté **[60]**.

Tableau III.3. Caractéristiques du Lactose Monohydraté.

Lactose Monohydrate		
TESTS	**SPECIFICATION**	**RESULTATS**
SPECIFICATION PHARMACAPPEE		
Aspect	Poudre cristalline, blanche ou sensiblement blanche	Conforme
Solubilité	Facilement soluble dans l'eau et lentement, pratiquement insoluble dans l'alcool.	Conforme
Clareté et couleur de la solution	Solution claire incolore ou presque incolore et inodore et l'absorbance à 400 nm doit être inferieure à 0,04	Conforme 0,006
Identification chimique	Développement d'une couleur rouge	Conforme
Identification par infrarouge	Spectre de l'échantillon correspondant à celui de l'étalon de référence	Conforme
Identification par CCM	Test répondant	Conforme
Pouvoir rotatoire spécifique	+54,4° à +55,9° sba	+55,42
Métaux lourds	≤ 5 ppm	Conforme
Teneur en eau	4,5 % à 5,5 %	5,49
Acidité ou alcalinité	≤ 0,4 ml de NaOH 0,1 N	0,25
Résidu à la calcination	≤ 0,1 %	0,08
Perte à la dessiccation	≤ 0,5 %	0,1
Proteines et impuretés absorbant la lumière	≤ 0,25 entre 210 et 220 nm ≤ 0,07 entre 270 et 300 nm	0,03 0,01
Contamination microbienne :		
Germes aérobies viables totaux	≤ 100 UFC/g	01
Levures et moisissures	≤ 50 UFC/g	00
Escherichia coli	Absence	Conforme

c) Stéarate de magnésium

Le stéarate de magnésium (AXOPHARMA) présente une monographie à la Pharmacopée Européenne, le tableau III-4 ci dessous regroupe les résultats des essais des caractéristiques physico-chimiques réalisés par le laboratoire de contrôle de qualité du site de Médéa du groupe SAIDAL :

- Le Stéarate de Magnésium est un composé du magnésium et d'un mélange d'acides organiques solide, principalement constitué de stéarate de magnésium et de palmitate de magnésium en proportions variables, d'origine animale ou végétale. **[61]:** teneur :
    - Magnésium (mg ;A_r 24,305) 4,0 % à 5,0 % (substance desséchée).
    - Acide stéarique dans la fraction des acides gras : au minimum 40,0 %
    - Somme des acides stéarique et palmitique dans la fraction des acides gras : au minimum 90 %.
- Forme physique: poudre blanche ou sensiblement blanche, très fine, légère, onctueuse au toucher.

Tableau III.4. Caractéristiques du stéarate de magnésium réalisé par le laboratoire SAIDAL

STEARATE DE MAGNESIUM		
TESTS	**SPECIFICATION**	**RESULTATS**
SPECIFICATION PHARMACAPPEE		
Aspect	Poudre blanche ou sensiblement blanche, très fine, légère, onctueuse au toucher	Conforme
Solubilité	Insoluble dans l'eau, dans l'alcool et dans l'éther	Conforme
Identification par CPG	Temps de rétention de l'acide stéarique et de l'acide palmitique correspondant à ceux des étalons de référence	Conforme
Identification du magnésium	Test répondant	Conforme
Acidité ou alcalinité	≤0,05 ml de HCl 0,1 N ou NaOH 0,1N	Conforme
Perte à la dessiccation	≤ 6 %	2,52
Chlorures	≤ 0,1 %	Conforme
Sulfates	≤ 1,0 %	Conforme
Plomb	≤0,001 %	Conforme
Contenus en acide stéarique et acide palmitique	≥ 90 %	98,5
Contamination microbienne :		
Germes aérobies viables totaux	≤ 1000 UFC/g	00
Levures et moississures	≤ 500 UFC/g	03
Escherichia coli	Absence	Conforme
salmonelles	Absence	Conforme
Dosage chimique	4,0 % - 5,0 % en Mg sba	4,35

III.2.1.3.Réactifs :

Les produits chimiques utilisés dans cette étude sont listés dans le tableau III.4, ci-après :

Tableau III.5. Liste des produits chimiques utilisés.

Nom du produit	Nom du fournisseur
Acétonitrile	SIGMA ALDRICH
Acide Phosphorique	PANREAC
Acide monochloroacétique	FLUKA
Chlorure de Potassium	SIGMA ALDRICH
HCl	SIGMA ALDRICH
NaOH	SIGMA ALDRICH
Phosphate Monopotassique	V.W.R. Chemicals (Merk)

III.2.1.4.Appareillages et consommables :

- Balance analytique (Mettler Toledo MS2204S)
- Friabilimètre (Erweka)
- Duromètre (Sotax)
- Dissolutest (Sotax At7)
- Agitateur magnétique (Kmo2 electronic)
- Agitateur mécanique (Kmo2 electronic)
- Spectrophotomètre d'absorption dans l'UV-Visible (Lamba25 Perkin Elmer)
- Spectrophotomètre d'absorption dans l'infrarouge (Bruker, Allemagne).
- Chromatographie en Phase Liquide à Haute Performance (Waters 2695)
- Microscope électronique à balayage (JEOL JSM-6360)
- Diffractomètre à rayons X (PANalyticalX'pert Pro)
- Conductimètre (Mettler Toledo)
- Fusiometre (Electrothermal)
- Viscosimètre (BOHLIN VISCO)
- pH mètre (Methrom 827 pH Lab)
- **Consommable:**Fiole jaugée, Erlenmayer, Burette graduée, Pipette jaugée, Plaque chauffante, Papier filtre, Entonnoir, Bécher, Tubes à essai, Spatule, Poire, Eprouvette.

III.2.2 Méthodes

III.2.2.1 Modification et caractérisation de la gomme xanthane

1. Modification de la gomme xanthane:Protocole [62]

- Dans un erlenmeyer, une prise d'essai de 5 g de xanthane est suspendue dans 100 ml d'éthanol sous agitation magnétique pendant 40 min à température ambiante ;
- On introduit dans la dispersion précédente 5 ml d'une solution de NaOH à 16 N à raison de 1 ml chaque 15 min sous agitation magnétique.
- On ajoute graduellement au mélange réactionnel la quantité nécessaire de réactif (l'acide monochloroacétique : AMCA) correspondant aux rapports molaires polymère/ réactif (**R**) suivants : **2, 4 et 6**.
- Le mélange réactionnel est ensuite chauffé à une température de 50 °C pendant 04 heures.
- Le produit obtenu sous forme de suspension dans le milieu réactionnel est extrait par filtration sous vide et le résidu est lavé 02 fois avec un mélange hydroalcoolique contenant de l'éthanol à 80 %, puis neutralisé (avec l'acide acétique) et rincé à nouveau avec de l'éthanol pur. S'assurer une dernière fois de la neutralité.
- Enfin, sécher le produit à 70 °C pendant 24 heures et pulvériser dans un mortier.

2. Caractérisation du xanthane natif, CMX2, CMX4 et CMX6 :

2.a. Spectroscopie infrarouge à transformée de fourrier (FTIR) :[35]

Les spectres IR ont été enregistrés à partir des pastilles de KBr contenant les différentes poudres de xanthane natif, CMX2, CMX4 et CMX6 à l'aide d'un spectrophotomètre (IRTF) (Bruker, Allemagne).

2.b. Degré de substitution [37]:

Le degré de substitution (DS) a été déterminé par titrimétrie suivant la méthode :
Une prise d'essai de 0,2 g de CMX sont dissous dans 50 ml de l'acide chlorhydrique à 0,1 ml / l. Le DS est déterminé sur les poudres obtenus après la réaction de carbxymethylation et un essai est effectué sur le xanthane natif, pour chaque titrage un essai à blanc est réalisé.

La valeur du DS est calculée selon les équations suivantes :

$$DS = 933 * A / (1000 - 80 * A) \quad \text{(III.1)}$$

$$A = (V2 - V1)_{NaOH} * C_{NaOH} / m_{CMXG} \quad \text{(III.2)}$$

Où :

V2 : Le volume de NaOH consommé par le titrage du blanc, (ml)

V1 : Le volume de NaOH consommé par le titrage des échantillons, (ml)

C_{NaOH} : La concentration de NaOH (mg/ml)

M : La prise d'essai du CMXG utilisée (mg)

2.c. Contrôles des paramètres physico-chimiques :

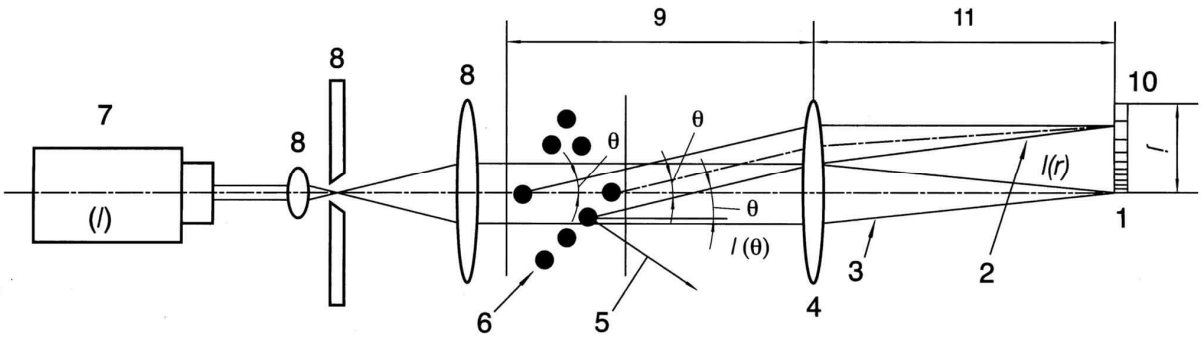
Des paramètres physicochimiques ont été effectués sur le natif, CMX2, CMX4 et CMX6 à savoir:

- **Point de fusion :** une solution à 1 % de chaque poudre a été préparée, la lecture a été effectuée sur un fusiomètre de type Electrothermal
- **Viscosité :** une solution à 1 % de chaque poudre a été préparée, la lecture a été effectuée sur un viscosimètre de type BOHLIN VISCO
- **Conductivité :** une solution à 1 % de chaque poudre a été préparée, la lecture a été effectuée sur conductimètre de type Metlertolido
- **Longueur d'onde d'absorption maximale :** une solution à 1 % de chaque poudre a été préparée, un balayage sur spectrophotomètre UV de type Lamba25 Perkin Elmer a été effectuée

2.d. Analyse granulométrique par Lazer : [37]

La technique de diffraction de la lumière laser utilisée pour la détermination de la distribution de la taille des particules repose sur l'analyse du profil de diffraction obtenu lorsque des particules sont exposées à un faisceau de lumière monochromatique.

Un échantillon représentatif de 0,5 g dispersé dans 50 ml d'éthanol absolue, traverse un faisceau de lumière monochromatique, ci- dessous figure III-4 représentant l'instrument généralement produit par une source laser.la lumière diffusé sous différent angles par des particules est mesurée au moyen d'un multi détecteur et les données numériques représentant le profil de diffusion sont enregistrées pour analyse. Ces données de diffusion sont alors transformés, au moyen d'un modèle optique et d'un algorithme mathématique appropriés, pour obtenir une partition du volume totale en un nombre discret de classes de taille, c'est-à-dire une distribution granulométrique en volume.



1-Détecteur d'obturation
2-Faisceau diffusé
3-Faisceau directe
4-Lentille de Fourier
5- Lumière diffusée non captée par la lentille(4)
6- Particules
7- Source laser
8-Optique de traitement du faisceau
9- Distance de travail de la lentille (4)
10- Multidetecteur
11-Distance focale de la lentille(4)

Figure III.3 : Schéma de dispositif instrumental de diffractométrie Lazer **[37]**

2.e. Microscopie électronique de balayage (MEB):

Le microscope électronique à balayage (MEB) est un appareil d'analyses, pouvant fournir rapidement des informations sur la morphologie d'un objet solide. Son utilisation est courante en biologie, chimie, médecine, géologie, métallurgie ainsi qu'en mécanique.

Les premiers appareils ont été mis au point dans les années 40 mais les premiers appareils commerciaux ont été disponibles vers le milieu des années 60.

La microscopie électronique à balayage est une technique puissante d'observation de la matière utilisant un faisceau d'électrons après avoir mis l'échantillon sous vide.

Les électrons primaires, issus du canon à électron, frappent la surface de l'échantillon ; ils sont diffusés de manière élastique et inélastique, la zone influencée prenant la forme d'une poire. Certains électrons sont diffusés de manière élastique, c'est-à-dire en conservant leur énergie cinétique : ce sont les électrons dits « rétrodiffusés ». Au cours de la rencontre avec la matière, certains électrons primaires cèdent une partie de leur énergie cinétique aux atomes, provoquant l'ionisation de l'atome par éjection d'un électron dit « secondaire ».

L'énergie des électrons secondaires étant faible (quelques électron-volts), seuls les électrons venant des couches superficielles ressortent de la matière.

L'atome ainsi ionisé se désexcite, un électron d'une couche supérieure descend occuper la place laissé vide, ce qui provoque soit l'émission d'un proton X (émission secondaire), soit d'un électron Auger. La figure III-5 illustre l'ensemble des radiations pouvant être émises lors de l'interaction entre le faisceau d'électrons et l'échantillon.**[63]**

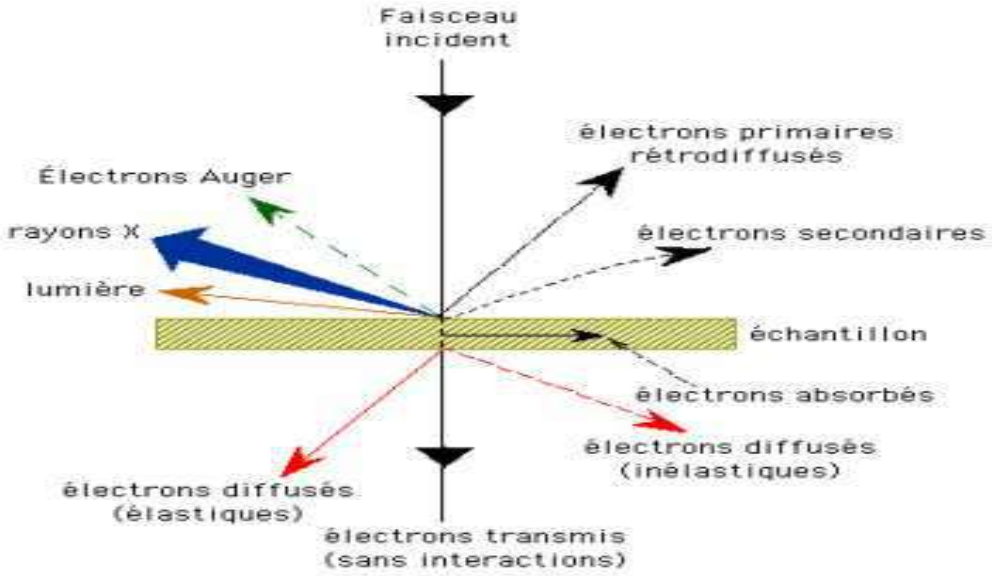


Figure III.4 : schéma de l'analyse par MEB (Ensemble des radiations pouvant être émises lors de l'interaction entre le faisceau et l'échantillon)

Dans un microscope électronique à balayage, l'image est obtenue séquentiellement point par point en déplaçant le faisceau d'électrons primaires sur la surface de l'échantillon. L'image est alors reconstruite en utilisant le signal généré par les différents détecteurs pour moduler la brillance d'un tube cathodique. **[64]**

Le Microscope Electronique à Balayage produit des images tridimensionnelles de la surface des échantillons avec une résolution pouvant atteindre quelques nm et une très grande profondeur de champ.

- **Matériel :**
  - Etuve de séchage réglée à 50°C
  - Balance analytique
  - Microscope Électronique à Balayage type JEOL JSM-6360
- **Mode opératoire**

L'observation de chaque poudre au microscope nécessite une préparation préalable. Après séchage, chaque poudre est disposée sur un support de forme cylindrique où la surface plane est dotée d'un ruban adhésif conducteur permettant à la fois de fixer la quantité de poudre utilisée est assurer la conduction de l'ensemble au contact du faisceau électronique. Les différents supports sont fixés sur un port échantillon et déposés sur le plateau mobile du microscope.



Figure III.5 : Photographie du Microscope Électronique à Balayage type JEOL JSM-6360

2.f. Diffraction des rayon X :

C'est une technique de base pour la caractérisation des matériaux, la diffraction de rayons X permet la détermination des phases minérales micro et poly-cristallines des matériaux. Elle est souvent utilisée pour le contrôle de la qualité de la composition des ciments, des céramiques, des poudres cristallines (verre, pigment, argile, métaux, carbonates, sels, substance organique cristallisée…).

Elle permet de reconnaître des produits ayant la même composition chimique brute, mais une forme de cristallisation différente, par exemple de distinguer les différentes **silices** (qui ont toutes la même formule brute SiO_2 : **quartz, cristobalite…**), les différents **aciers** (**acier ferritique**, **austénite…**) ou les différentes **alumines** (qui ont toutes la même formule brute Al_2O_3 : **corindon**/alumine α, γ, δ, θ…).**[65]**

L'interaction d'un faisceau de rayons X avec la matière donne naissance à une émission dans toutes les directions d'un rayonnement de même longueur d'onde et de phase cohérente.

Ce phénomène de diffusion conduit à des ondes d'amplitudes très faibles dans le cas de la diffusion par un électron ou un atome. En revanche, la diffusion par la matière, c'est-à-dire un ensemble d'atomes, entraîne une interférence des ondes cohérentes diffusées par chaque atome. Cette onde, dite diffractée, dépend de la structure atomique de la matière. Ainsi, plus un plan sera dense en atomes, plus l'intensité du rayonnement diffracté sera grande. Un faisceau de rayons X incident de longueur d'onde λ ne sera réfléchi par une famille de plan (h, k, l) que dans la mesure où il rencontre ces plans sous un certain angle θ, dit angle de Bragg tel que **$n\lambda = 2d \sin\theta$.**

Avec : « λ » longueur d'onde du faisceau de rayons X, « d » distance de deux plans réticulaires, « θ » angle d'incidence des rayons (angle de Bragg) et « n » nombre entier de la longueur d'onde λ. **[66]**

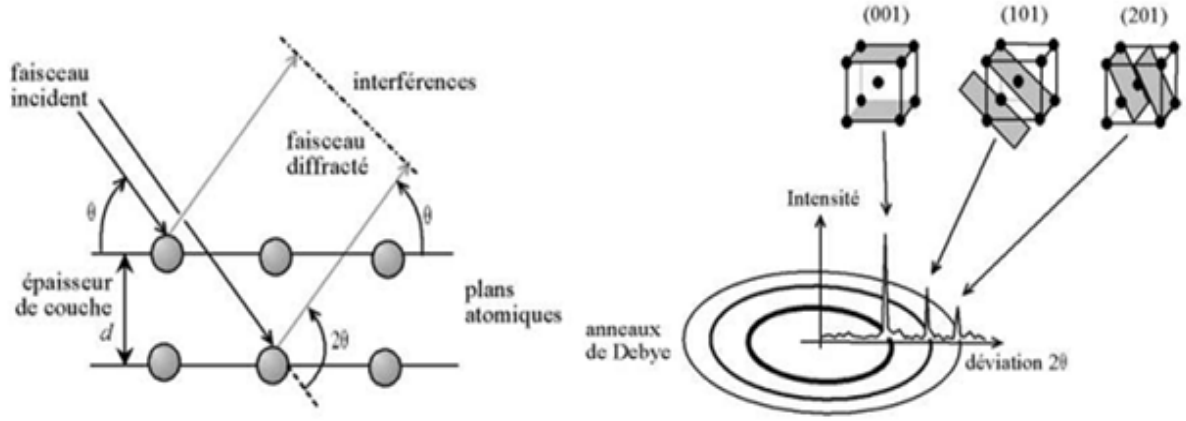


Figure III.6. Schéma de l'analyse par DRX (Illustration de la loi de Bragg et de l'indexation des pics).

La diffraction des rayons X est une technique d'analyse des solides, classiquement utilisée pour l'identification des phases minéralogiques présentes dans un matériau inconnu. L'analyse des nos échantillons ont été analysés avec un diffractomètre à rayons X de marque PANalyticalX'pert Pro.

La méthode consiste à soumettre le composé en poudre à un faisceau de rayons X monochromatique et à recueillir le spectre de diffraction qu'il émet.

- **Matériel :**
  - Etuve de séchage réglée à 50°C
  - Balance analytique
  - Broyeur
  - Tamis de 80 µm
  - Diffractomètre à rayons X de marque PANalyticalX'pert Pro
- **Mode opératoire**

- Sécher les échantillons pendant 1 heure dans une étuve à 50°C.
- Broyer et tamiser les échantillons après séchage.
- Une pastille de chaque échantillon a été préparée et mise sur le plateau de l'équipement afin de subir un bombardement aux rayons X.



Figure III.7: Photographie du Diffractomètre à Rayons X de marque PANalyticalX'pert Pro

2.g. Contrôle pharmaco-techniques :

- **Angle de repos : [37]**

  En utilisant le dispositif de la figure ci-dessous en respectant les conditions suivantes :

  - Le diamètre d'entonnoir : 10 cm
  - La longueur du tube d'entonnoir : 5 cm
  - La hauteur « H » de la fin d'entonnoir et le fond du papier millimètre

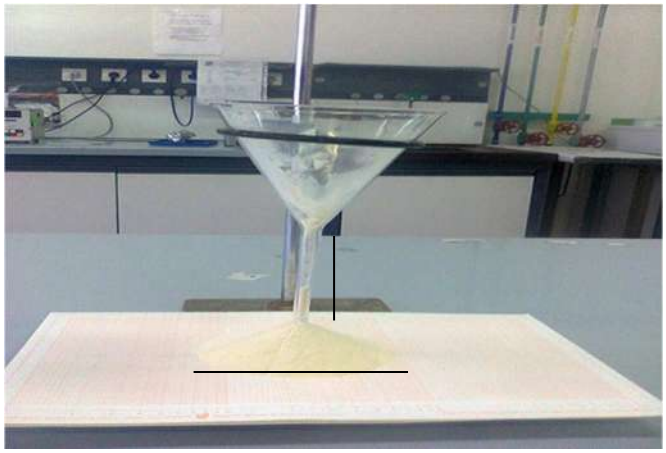


Figure III.8 : Dispositif du test « Angle de repos des poudres »

Le calcul de l'angle de repos selon la formule suivante :

$tg\ \alpha = H/0{,}5*D$ (III.3) **[37]**

Où :
H : 3 cm

D : Distance du cône occupée par la poudre (voir schéma).

- **Tassement : [37]**

L'essai du volume apparent est destiné à déterminer, dans des conditions définies, les volumes apparents de 100 grammes du mélange de poudre avant et après tassement, et puis de déterminer l'aptitude au tassement, ainsi que les densités apparentes avant et après tassement. L'essai est réalisé selon la Pharmacopée Européenne 8ème édition en utilisant 50 g de poudre versé dans un cylindre de 500 ml placé sur un dispositif de vibration selon la figure III-3 tout en calculant ce qui suit :

- V_0 : Volume occupé par la poudre avant tassement (ml)
- V_{10} : Volume occupé par la poudre après 10 vibrations (ml)
- V_{500} : Volume occupe par la poudre après 500 vibrations (ml)
- $V_{10} - V_{500}$: Volume apparent (ml)
- Densité apparente (avant tassement) : m / V_0 (g/ml) avec m : masse initial égale à 50 g
- Densité apparente (après tassement) : m / V_{500} (g/ml)
- Densité relative : Densité apparente (avant tassement) / Densité apparente (après tassement).

III.2.2.2 Formulation des comprimés de piroxicam à partir de xanthane natif et modifiée :

Seize formulations de différentes matrices contenant le piroxicam ont été pressées sous forme de comprimés. Les comprimés ont été préparés à l'aide d'une comprimeuse rotative de type ERWEKA en utilisant 20 mg de piroxicam par comprimé, xanthane natif ou CMX2,CMX4, CMX6, à des concentration de 10, 20, 30 et 40 %, stéarate de magnésium (5 %) comme lubrifiant, lactose monohydrate en tant que diluant, une quantité suffisante pour obtenir une masse finale de 300 mg par comprimé.

Les formulations sont décrites dans les tableaux suivants :

Tableau III.9. Formule avec de xanthane natif

Formules (%) / Matières premières	F1	F2	F3	F4
Piroxicam	6,66	6,66	6,66	6,66
Gomme xanthane	10	20	30	40
Stéarate de magnésium	5	5	5	5
Lactose monohydrate	78.34	68.34	58.34	48.34
Total	100	100	100	100

Tableau III.10. Formule avec CMX2

Formules (%) / Matières premières	F1	F2	F3	F4
Piroxicam	6,66	6,66	6,66	6,66
CMX2	10	20	30	40
Stéarate de magnésium	5	5	5	5
Lactose monohydrate	78.34	68.34	58.34	48.34
Total	100	100	100	100

Tableau III.11. Formule avec CMX4

Formules (%) / Matières premières	F1	F2	F3	F4
Piroxicam	6,66	6,66	6,66	6,66
CMX4	10	20	30	40
Stéarate de magnésium	5	5	5	5
Lactose monohydrate	78.34	68.34	58.34	48.34
Total	100	100	100	100

Tableau III.12. Formule avec CMX6

Formules (%) / Matières premières	F1	F2	F3	F4
Piroxicam	6,66	6,66	6,66	6,66
CMX6	10	20	30	40
Stéarate de magnésium	5	5	5	5
Lactose monohydrate	78.34	68.34	58.34	48.34
Total	100	100	100	100

La préparation des matrices a donc eu lieu par compression directe suivant le schéma de fabrication décrit par la **figure III.9.**

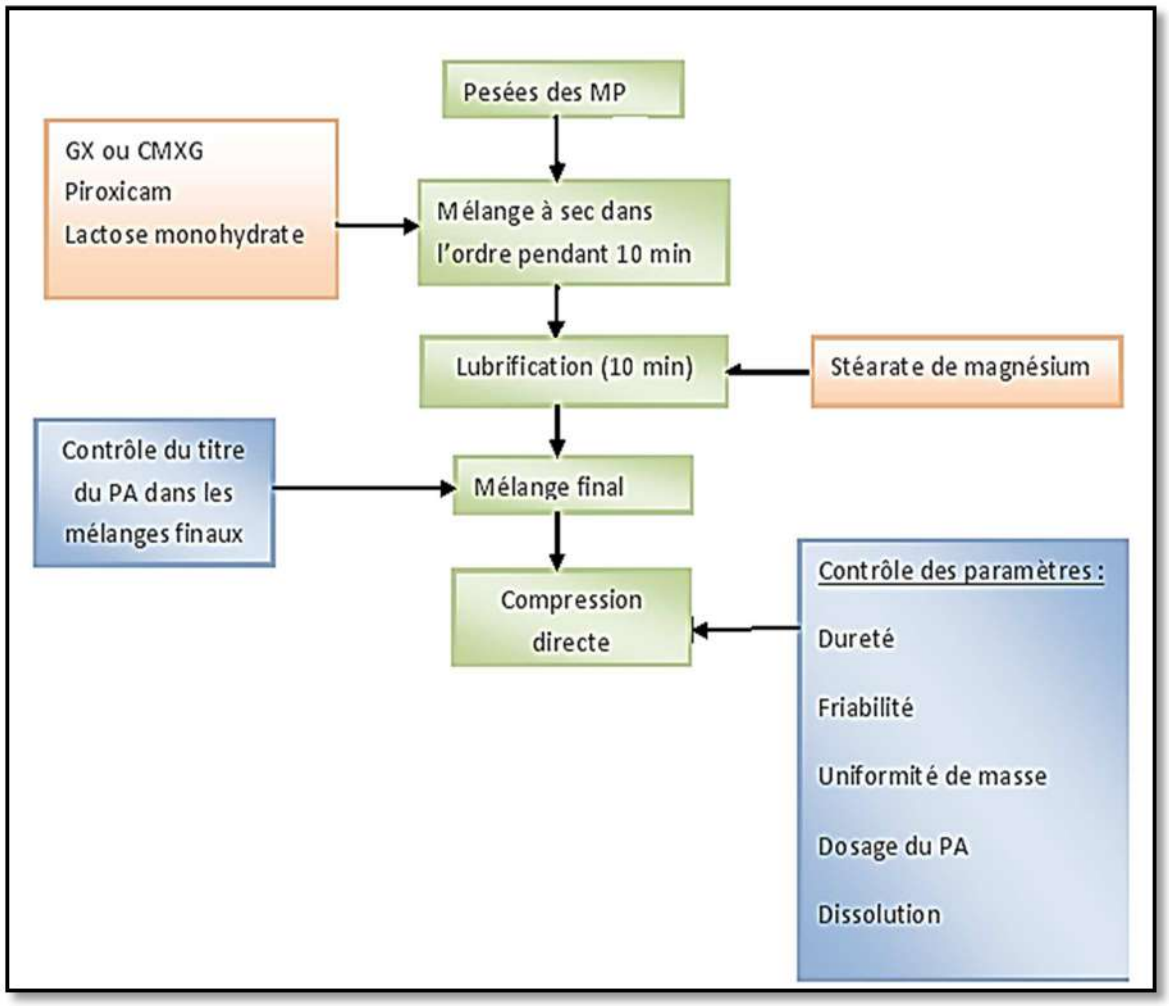


Figure III.9. Schéma de fabrication des matrices hydrophiles.

a. Contrôle des mélanges finaux :

a-1. Contrôles pharmaco-techniques :

- **Angle de repos :** dans cette étape, la mesure de l'angle de repos est la caractérisation de l'aptitude à l'écoulement des mélanges obtenus après formulation afin de voir leurs comportements avant la compression. Le tableau III-6 représente l'aptitude à l'écoulement basé sur l'angle de repos **[35-37].**

Tableau III-13. Echelle d'aptitude à l'écoulement basée sur l'angle de repos **[35-37]**

Aptitude à l'écoulement	Angles de repos (degrés)
Excellente	25 – 30
Bonne	31 – 35
Assez bonne (facilitation non nécessaire)	36 – 40
Passable (risque de blocage)	41- 45
Médiocre (facilitation nécessaire par agitation ou vibration)	46 – 55
Très médiocre	56 - 65
Extrêmement médiocre	> 66

a.2 Dosage du principe actif par HPLC : [35-37]

Ce test a été réalisé sur les seize mélanges poudreux obtenus à partir d'un mélange des différents excipients et le principe actif.

La conformité de dosage des mélanges signifie l'homogénéité de la poudre.

- **Protocole :**

L'appareil HPLC se compose d'un système de pompage, d'un injecteur, d'une colonne chromatographique (éventuellement thermostaté), d'un détecteur et d'un système d'acquisition des données (ou d'un intégrateur ou enregistreur). La phase mobile, délivrée à partir d'un ou plusieurs réservoirs, circule à travers la colonne, généralement à débit constant, qui passe à travers un détecteur.

- **Solution à examiner :**

  Concernant ce travail, prenez 20 comprimés de chaque formulation et les broyez. Prenez 75 mg de ces derniers, les dissolvez dans l'Acétonitrile R (Réactif) en chauffant légèrement si nécessaire et complétez à 50 ml avec le même solvant.

- **Solution témoin :**

  Dissolvez 10 mg de Piroxicam SCR (Substance Chimique de Référence) dans de l'Actéonitrile R et complétez à 50 ml avec le même solvant.

- **Conditions opératoires :**

Colonne: en acier inoxydable, d'une longueur de 25 mm et d'un diamètre intérieur de 4.6 mm, remplie de gel de silice Octadécylsilylé.

Phase mobile: contient un mélange de 30 volumes d'Acétonitrile R et 70 volumes d'une solution de Phosphate Monopotassique R à 6,81 g/L préalablement ajustée à pH 3,0 avec de l'Acide Phosphorique R.

Débit: 1 ml /min.

Détection: spectrophotomètre à 230 nm

Injection: 20 µl.

Formule de calcul :

Le titre des mélanges Titre($_M$) est calculé par la formule suivante:

$$\text{Titre}_{(mél)}\ \% = \frac{\text{Aire Ech}}{\text{Aire Std}} \cdot \frac{[C]\text{Std}}{[C]\text{Ech}} \cdot \text{Puissance de Standard} \qquad \text{(III.4)}$$

Avec

Aire Ech: Aire de l'échantillon

Aire Std: Aire de standard

[C] Std: Concentration de standard

[C] Ech: Concentration d'échantillon

Puissance de standard : 99.37%

Critères d'acceptation :

Le dosage du PA est déclaré **conforme** si la teneur individuelle de principe actif de chaque mélange est comprise entre 95 % et 105 % en raison de 5 % par rapport au déclaré (20 mg)

b- Contrôles des comprimés :

b-1 Dosage du principe actif par HPLC : [35][37]

Le dosage des comprimés est calculé par rapport au titre obtenu dans les mélanges finaux et le poids moyen des comprimés.

Le titre des comprimés Titre $_{(Cp)}$ est calculé par la formule suivante:

$$\text{Titre}_{(Cp)}\ (\text{mg/Cp}) = \frac{\text{Titre (mél)} * \text{PM}}{100} \qquad \text{(III.5)}$$

Avec

$$\text{Titre}\ (\%) = \frac{\text{Titre (Cp)}}{20} * 100 \qquad \text{(III.6)}$$

Critères d'acceptation :

Le dosage du PA est déclaré conforme si la teneur individuelle de principe actif de chaque comprimé est comprise entre 90 % et 110 % **[35][37].**

b-2 Contrôle pharmaco-techniques des comprimés:

b-2-1 Uniformité de masse :

L'uniformité de masse des comprimés permet de s'assurer qu'au cours de la fabrication, la répartition du mélange initial de poudre ou de granulés, en unités de prises (chaque Cp), a été suffisamment précise et uniforme pour garantir une même masse et donc une même teneur en PA pour l'ensemble des comprimés d'un même lot**.[2 - 35].**

L'essai est réalisé sur dix comprimés pesés individuellement en déterminant le poids moyen et l'écart limite. Les spécifications sont décrites dans USP38 et donnés dans le tableau ci-dessous.

Tableau III-14. Ecarts limites en fonction du poids moyen des comprimés **[35][37].**

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

Critères d'acceptation :

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 **[2-35 - 37].**

b-2-2 Friabilité :

Afin que les surfaces des comprimés ne seront pas endommagées ou ne présenteront pas des signes d'abrasion ou de rupture sous l'effet de toutes les manipulations (chocs mécaniques, frottements, attrition) qu'ils vont subir jusqu'au moment de leur utilisation, un test de friabilité est recommandé. Ce dernier permet de s'assurer que les comprimés présentent une résistance mécanique suffisante.

Le test de friabilité appliqué à un certain nombre de comprimé, consiste à apprécier la perte de masse de ces comprimés sous l'effet des frottements et des chutes qui leurs ont été imposés dans certaines conditions **[2- 35-37].**

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.

La figure ci-dessous représente une photo de l'appareil de friabilité.



Figure. III.10 : Photo présentant le friabilimètre Erweka.

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. L'appareil est réglé à 100 rotations pendant 4 min (25 tour/min).

Le pourcentage est calculé par la formule suivante:

$$\text{Friabilité } (\%) = \frac{P_0 - P_1}{P_0} \times 100 \qquad \textbf{(III.7)}$$

Avec

P_0: Poids des 10 comprimés avant le test.

P_1: Poids des 10 comprimés après le test.

Critères d'acceptation :

La friabilité est exprimée en termes de perte de masse et calculée en pourcentage de la masse initiale des comprimés prélevés. La perte de masse maximale est considérée comme acceptable pour la plupart des produits. Elle est de 1 pour cent de la masse des comprimés soumis à l'essai **[35-37].**

b-2-3 Dureté (Résistance à la rupture des comprimés) :

Le test de dureté permet de s'assurer que les comprimés présentent une résistance mécanique suffisante pour ne pas se briser lors de leurs manipulations ou d'étapes de production ultérieures **[2-35-37].**

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'appareille est constitué de deux mâchoires se faisant face, l'une se déplaçant vers l'autre. La surface plane des mâchoires est perpendiculaire au sens du déplacement. La surface d'écrasement des mâchoires est plane et plus grande que la zone de contact avec le comprimés.

La figure ci-dessous présente une photo de l'appareil de Dureté.



Figure III.11 : Photo présentant le duromètre Sotax.

L'essai s'effectue en plaçant le comprimé entre les mâchoires en tenant compte, le cas échéant, de sa forme, de la barre de cassure et de la gravure; pour chaque détermination. Orientez le comprimé de la même façon par rapport à la direction d'application de la force. Effectuez la mesure sur 10 comprimés avant chaque détermination.

Critères d'acceptation :

La dureté a été fixée entre 90 à 105 N en fonction de la conformité du test de friabilité qui doit être inférieur à 1 %. Ces résultats semble satisfaisant puisque quelque soit la force testée comprise entre 90 et 105 N, la friabilité est nettement inférieure à 1 %.

b-2-4 Temps de désagrégation :

Cet essai est destiné à déterminer l'aptitude des comprimés à se désagréger dans un temps prescrit, en milieu liquide et dans les conditions expérimentales bien définis.

Par définition la désagrégation est complète, lorsque tout résidu, à l'exception de fragments insolubles d'enrobage ou d'enveloppe de capsule, pouvant subsister sur la grille de l'appareil ou adhérer à la face inferieur du disque, si l'on en a utilisé un, est constitué d'une masse molle ne comportant pas de noyau palpable.

- **Protocole :**

Un échantillon de chaque lots obtenus des comprimés à base de natif ou $CMX_{2,4,6}$ à différentes concentrations (10 % , 20 %, 30 %, 40 %) est placé dans l'appareil présenté dans la figure III- en utilisant les milieux acide à pH 1,2 et basique à pH 6,8, faisant fonctionner l'appareil pendant plus de 2 heures **[35-37].** Puis examiner l'état des comprimés.

b-2-5 Test de dissolution :

Le test de dissolution in vitro appliqué aux comprimés, permet de s'assurer, qu'une fois administrés, ces derniers libèreront le PA qu'ils contiennent, pour le 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 **[2].**

L'essai de dissolution in vitro appliqué aux comprimés est destiné à déterminer leur plus ou moins grande aptitude à laisser passer en solution dans un milieu déterminé, le ou les PA qu'ils contiennent. Le passage en solution est apprécié par dosage du PA dans des échantillons prélevés dans le milieu de dissolution à intervalles de temps différents **[67].**

Le test de dissolution in vitro des comprimés est le principal essai réalisé pour contrôler la «disponibilité in vitro » du PA qu'ils contiennent. **[2- 35-37].**

Cet essai vise à déterminer la conformité des formes pharmaceutiques solides orales aux exigences de dissolution.

L'essai de dissolution est réalisé avec un dissolutest à palettes tournantes à 6 postes décrit dans la Pharmacopée Européenne. Un poste supplémentaire est prévu pour conserver dans les conditions de l'essai le milieu de dissolution. L'appareil est composé des éléments suivants:

- Récipient cylindrique à fond hémisphérique, d'une capacité de 1000 millilitres, en verre borosilicaté ou en un autre matériau transparent, approprié. Le récipient est muni d'un couvercle évitant l'évaporation et comportant un orifice central destiné au passage de la tige de l'agitateur ainsi que de plusieurs autres orifices permettant l'introduction d'un thermomètre et celle des dispositifs de prélèvement du liquide. C'est au fond du récipient que sont placés les comprimés à contrôler.
- Agitateur constitué d'une tige verticale à la partie inférieure de laquelle est fixée une palette dont la forme correspond à celle de la portion d'un cercle délimitée par deux plans

parallèles. la palette est insérée au centre de la tige de façon que sa base soit exactement au niveau de l'extrémité de la tige ; la tige est placée de façon que son axe ne s'écarte pas de plus de 2 mm de celui du récipient et que la partie inférieure de la palette soit située à une distance de 25 ± 2 mm du fond intérieur du récipient ; la partie supérieure de la tige de l'agitateur est reliée à un moteur muni d'un régulateur de vitesse ; la rotation de l'agitateur est uniforme, sans oscillation importante.

- Bain d'eau thermostaté qui permet de maintenir la température du milieu de dissolution à 37 ± 0,5 °C pendant l'essai. La figure ci-dessous représente une photo de l'appareil de dissolution.



Figure III.12 : Photo représentant le dissolutest Sotax

➢ **Protocole :**

Pour réaliser le test de dissolution in vitro des comprimés, en utilisant l'appareil à palette tournante, il faut procéder de la manière suivante:

- Prélevez 6 comprimés du lot à contrôler
- Introduisez dans le récipient de l'appareil utilisé, le volume indiqué (± 1 %) du milieu de dissolution prescrit. Assemblez l'appareil. Chauffez le milieu de dissolution à 37 ± 0,5 °C et retirez le thermomètre. Le test peut aussi être réalisé avec le thermomètre en place, à condition qu'il ait été démontré que les résultats dans ce cas sont équivalents à ceux obtenus avec le thermomètre retiré du récipient.
- Placez un comprimé au fond du récipient avant que la palette ne soit mise en action.
- Prenez soin d'éviter la formation de bulles à la surface du comprimé et mettez immédiatement l'appareil en marche à la vitesse indiquée qui est contrôlée avec une précision de ± 4 pour cent.
- Au moment prescrit ou à une fréquence déterminée ou de façon continue, effectuez les prélèvements du milieu de dissolution dans une zone située à mi-distance entre la

surface du milieu de dissolution et le haut de la palette 10 mm au moins de la paroi du récipient.

- Lorsque des prélèvements multiples, par intervalles de temps, du milieu de dissolution sont exigés, compensez chaque volume prélevé, soit par addition d'un volume égal du milieu de dissolution, soit par calcul. Gardez le récipient couvert pendant toute la durée du test et vérifiez la température du milieu de dissolution par intervalle de temps.
- Filtrez les prélèvements du milieu de dissolution et procédez à l'analyse du filtrat suivant les indications données. Le filtre utilisé, doit avoir une porosité appropriée, être inerte, ne doit pas retenir de manière significative le PA contenu dans la solution et ne doit contenir aucune substance extractible par le milieu de dissolution qui influencerait les méthodes analytiques prescrites. Répéter toute les étapes pour les 6 comprimés.
- **Condition opératoire**

Lors de l'élaboration de la cinétique de dissolution, plusieurs paramètres (vitesse d'agitation, type d'agitation, temps de prélèvement etc.) peuvent varier et agir sur la cinétique permettant une meilleure comparaison des différentes formulations. Durant notre étude, les conditions opératoires étaient les suivantes:

- Appareil à palette tournante
- Type d'agitation: palette
- Vitesse d'agitation: 100 tr / mn
- Filtré à travers de papier filtre de 45µm
- Temps de prélèvement: 10, 20, 30, 60, 120, 180, 240 et 960 min.
- Température: 37 ± 0,5°C
- Nombre de comprimés testés: 6 comprimés
- Volume: 900 ml
- Milieu de dissolution: milieu à pH 1,2 et milieu à pH 6,8

➢ **Préparation des milieux de dissolution (tampons)[USP38]** (voir annexe VI)**:**

Les milieux choisis sont:

- Milieu à pH = 1,2 par simulation au milieu gastrique.
- Milieu à pH = 6,8 par simulation au milieu intestinal.

- **Protocole d'analyse des échantillons prélevés par Spectrophotomètre UV-Visible :**

La méthode d'analyse utilisée durant la réalisation du test de dissolution est spectrophotométrie Ultraviolet – Visible.

L'absorption optique d'une substance en solution peut être obtenue par la loi de Beer-Lambert, elle est donnée par la relation ci-dessous:

$$A = \log \frac{I_0}{I} = \varepsilon . L . C \qquad \textbf{(IV.4)}$$

Avec

I_0: Faisceau incident

I : Faisceau transmis

A : Absorbance

ε : Coefficient d'extinction

C : Concentration

L : Epaisseur de la cuve

- **Courbe d'étalonnage**

Les longueurs d'onde maximales d'absorption du principe actif (Piroxicam) pour les deux milieux de pH 1.2 et pH 6.8 sont déterminées par balayage de solutions de principe actif, dans le domaine 250 - 450 nm suivant la méthode ci-après :

a-Préparation des solutions mères :

Une pesée de 10 mg de Piroxicam (substance de référence) est dissoute dans une fiole jaugé de 100 ml, complété jusqu'au trait de jauge avec la solution tampon (de pH 1,2 ou pH 6.8). Ensuite mis en agitation jusqu'à la solubilité totale du Piroxicam.

b-Préparation des solutions diluées :

b-1 Pour pH 1,2 :

- **Solution 1**

Dans une fiole de 10 ml, prélever 2.5 ml de la solution mère puis compléter jusqu'au trait de jauge à 10 ml avec la solution tampon pH 1.2. Le tableau ci-dessous représente les différentes dilutions de la solution 1.

Tableau III.15 : Les dilutions de la solution 1 à **pH 1,2**

Solution 2	2 ml de la solution 1 + 7.5 ml de la solution tampon
Solution 3	1 ml de la solution 1 + 8 ml de la solution tampon
Solution 4	0.5 ml de la solution 1 + 9.5 ml de la solution tampon
Solution 5	0.25ml de la solution 1 + 9.75 ml de la solution tampon

b-2 Pour pH 6.8 :

- **Solution 1 :**

Dans une fiole de 10 ml, prélever 2 ml de la solution mère puis compléter jusqu'au trait de jauge à 10 ml avec la solution tampon pH 6.8. Le tableau ci-dessous représente les différentes dilutions de la solution 1.

Tableau III-16 : les dilutions de la solution 1 à **pH 6.8**

Solution 2	1ml de la solution 1 + 9ml de la solution tampon
Solution 3	0.5ml de la solution 1 + 9.5ml de la solution tampon
Solution 4	0.25ml de la solution 1 + 9.75ml de la solution tampon

- **Méthodes de calcul :**

A travers les équations des courbes d'étalonnage, les concentrations des solutions inconnues des tests de dissolution seront déterminées. Et par conséquent, le pourcentage de libération de principe actif sera calculé en utilisant la formule suivante:

$$\% \text{ de libération de PA} = \frac{\text{Concentration éxpérimentale}}{\text{concentration théorique}} * 100 \qquad \text{(IV.5)}$$

Avec

Concentration théorique = 0.022 mg/ml (20mg/900ml)

Concentrations expérimentales sont obtenues après la projection des densités optiques (DO) obtenue de test de dissolution sur la courbe d'étalonnage présentées en annexe.

- **Spécificité (Placebo d'interférence) :**

Pour évaluer la spécificité de la méthode UV-Visible utilisés dans le calcul de taux de dissolution, un placebo qui contient tous les excipients de la matrice à l'exception du PA doit être analysé pour confirmer qu'aucun des excipients n'absorbent dans la longueur d'onde spécifique au PA.

Conclusion :

A partir de tous les tests effectués sur les poudres après modification et sur les comprimés après formulation, des résultats ont été obtenus et discutés sur le chapitre suivant.

IV.I.INTRODUCTION :

L'objectif du présent chapitre est de présenter l'ensemble des résultats obtenus suite à la modification chimique de la gomme xanthane et les tests effectués sur l'ensemble des matrices formulées, les résultats de ces essais sont présentés dans ce chapitre.

IV.2.RESULTATS DE LA CARACTERISATION DU XANTHANE MODIFIE :

IV.2.1.Aspect de la poudre :

La carboxymethylation de la gomme xanthane aux différents degrés de modification (R=2, R=4 et R=6) a donné des poudres de couleur jaune clair qui s'accentue avec l'augmentation de R, comme illustré sur la figure IV.1, où l'on voit bien la différence par rapport à la couleur de la poudre de GX (couleur crème).



Figure IV.1 : L'aspect de la xanthane native et des différents CMGX obtenus.

IV.2.2. Analyse FTIR :

L'analyse FTIR a confirmé la modification de la gomme xanthane par l'apparition du pic aux alentours de 1300 cm^{-1} relatif à l'élongation de la liaison C-O-C. On remarque également l'augmentation de l'intensité des pics aux alentours de 1600 cm^{-1} pour les CMX, témoignant de l'augmentation de la fraction de groupement COOH. La disparition du pic à 1700cm^{-1} est le résultat de la desacétylation qui est la conséquence du traitement basique.

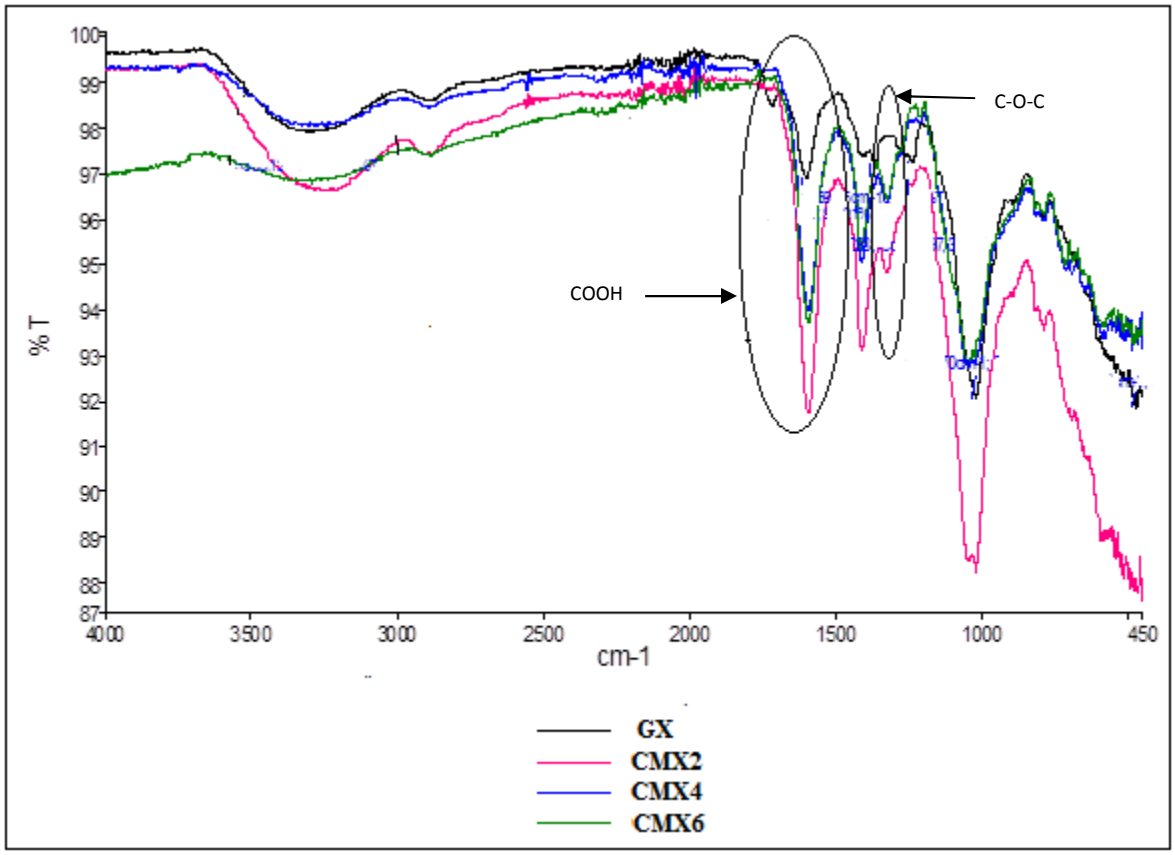


Figure IV.2. Spectre FTIR de la gomme xanthane native et modifiée.

IV.2.3. Degré de substitution:

Les résultats de détermination du degré de substitution sont présentés dans le tableau IV.1, ci-dessous. On remarque que DS varie entre 1.2 et 2.3 et que les valeurs sont directement proportionnelles au rapport molaire R.

Tableau IV.1 : Les valeurs des degrés de substitution de CMX2, CMX4 et CMX6

Echantillons	CMX2	CMX4	CMX6
DS	1,21	2,21	2,26

IV.2.4. Paramètres physico-chimiques :

Les résultats du contrôle des paramètres physicochimiques du xanthane natif et modifié CMX2, CMX4, CMX6 sont données dans le tableau IV.2, ci-dessous :

Tableau IV.2. Paramètres physico-chimiques de la xanthane native et des différents CMGX obtenus.

Types GX / Paramètres	GX	CMX2	CMX4	CMX6
Point de fusion (°C)	269	249	247	240
Viscosité (pas)	0,788	0,602	0,265	0,215
Conductivité (mS/cm)	0.66	2,35	4,16	4,50
Longueur d'onde max d'absorption (nm)	290	288	288	284

On remarque que les points de fusion des CMX sont du même ordre de grandeur que le point de fusion de GX, mais leur valeurs ne sont pas identiques et sont inférieurs à celles de GX. Ce résultat confirme que la modification a effectivement eu lieu sans une grande dégradation de la structure, si ce n'est qu'une légère modification du poids moléculaire qui se traduit par les points de fusion plus bas. Ces déductions sont confortées par les résultats de mesure de la viscosité apparente qui diminue pour les CMX. Quant à la conductivité qui augmente sensiblement pour les CMX, confirmant l'augmentation de l'hydrophilicité et l'ionicité de la gomme par carboxymethylation.

IV.2.5.Interprétation d'Analyse granulométrique par Laser :

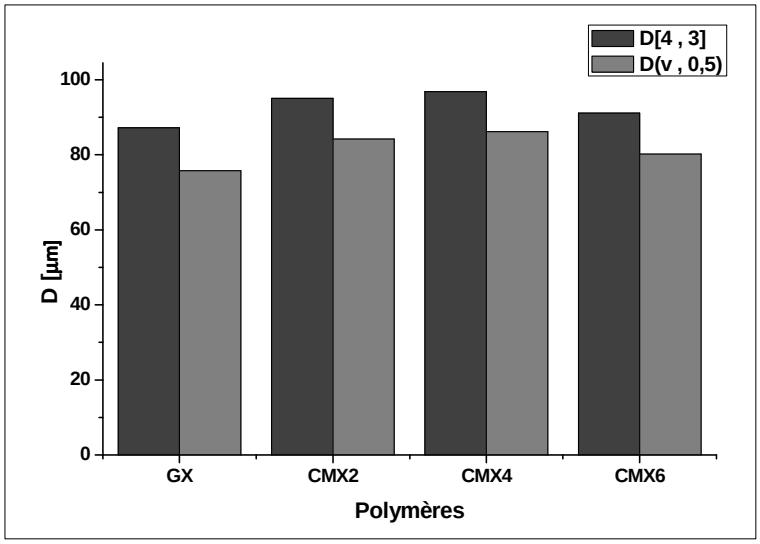


Figure IV.3. Diamètres moyens de GX et CMXG.

Sur la figure ci-dessus (figure IV.3), sont illustrés sous forme d'histogramme les résultats de mesure des diamètres moyens des grains de GX et CMX par granulométrie LASER. On observe une légère modification des diamètres des grains, où on voit que les CMX présentent des diamètres un peu plus grands que ceux de GX. Les résultats bruts sont données dans l'annexe I

IV.2.6.Microscopie électronique de balayage (MEB):

L'analyse de l'aspect microscopique des grains de xanthane modifié par la microscopie électronique à balaye(MEB) n'a pas révélé un changement d'aspect ou de taille spectaculaire des grains de CMX (figure IV.4). Ces résultats prouvent que la modification n'a pas affecté la structure de la gomme xanthane.

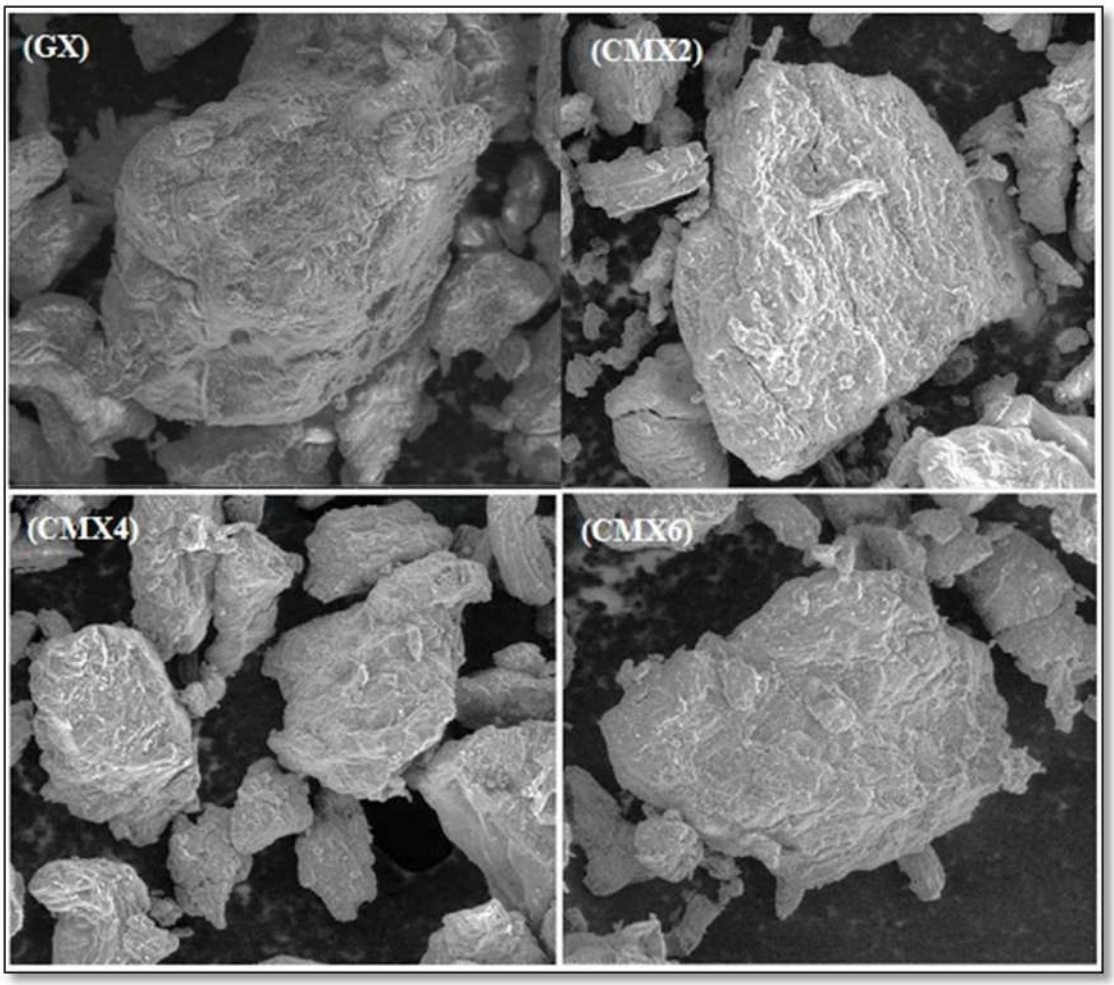


Figure IV.4. Les images de l'analyse par microscopie électronique à balayage des grains de GX et de CMX à 50µm.

IV.2.7. Diffraction des rayons X :

Les résultats obtenus de l'analyse par DRX, montrent clairement que la modification de la gomme xanthane a eu un impact sur sa cristallinité. Où l'on observe que la cristallinité augmente en fonction du degré de substitution, avec l'apparition des pics caractéristiques aux environs de 2ϑ = 33° et 45° (voir annexe II). Ces résultats sont en totale adéquation avec ceux trouvés par **Siddhartha and Biswanath (2014) [68]**.

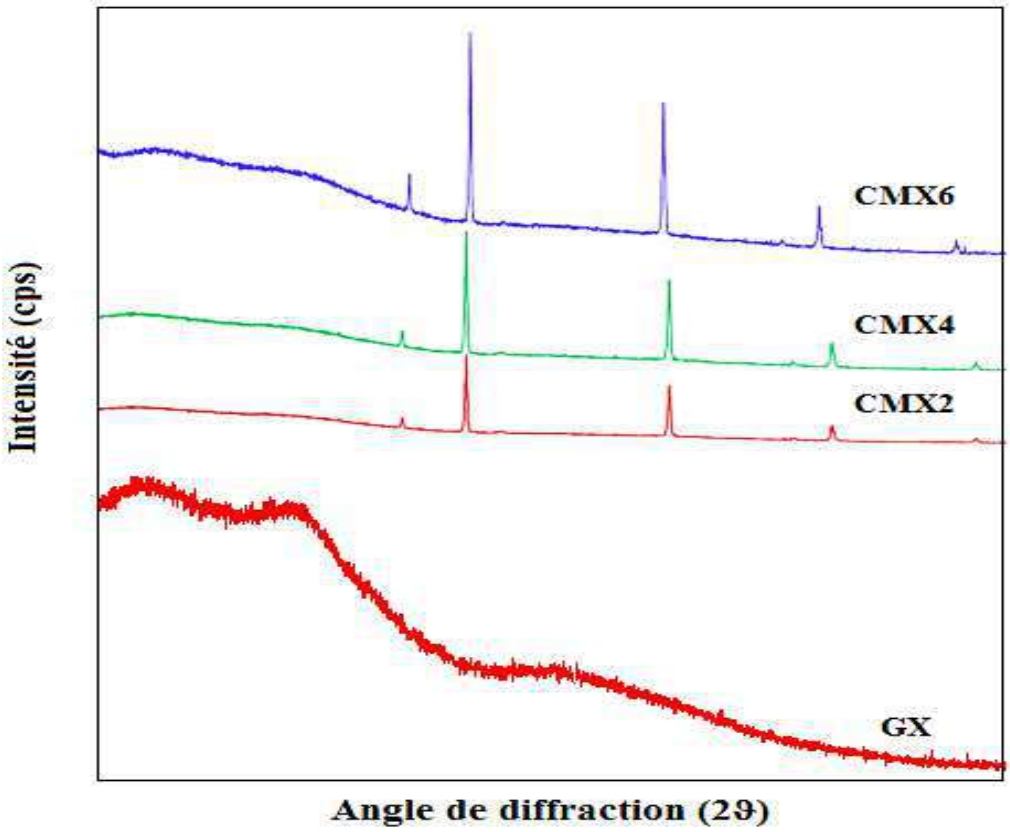


Figure IV.5 : Diffractogrames de la gomme xanthane native (GX) et modifiée (CMX2, CMX4 et CMX6.

IV.2.8. Tests pharmaco-techniques :

Les tests pharmaco-techniques ont donné les résultats suivants (tableau IV.3) :

On remarque que l'angle de repos pour les CMX est inférieur à celui de GX, contrairement aux densités apparentes et absolues, où l'on voit que les CMX affichent des valeurs supérieures que celles de GX.

Ces résultats prouvent que les CMX présentent une meilleure aptitude à l'écoulement que la gomme native.

Tableau IV.3 : Résultats des tests pharmaco-techniques sur GX et CMX.

Type GX / Tests	GX	CMX2	CMX4	CMX6
Angle de repos (°)	**infini**	29,74	33,98	35,21
Tests de tassement :				
V_0 (ml)	86	82	80	74
V_{10} (ml)	74	72	60	60
V_{500} (ml	58	68	52	54
(V_{10}-V_{500}) (ml)	16	4	6	8
Densité apparente :				
Avant tassement	0,581	0,609	0,625	0,675
Après tassement	0,862	0,735	0,925	0,961
Densité relative	0,674	0,828	0,675	0,702

IV.3. CARACTERISATION DES MELANGES INTERMEDIAIRES:

IV.3.1. Angle de repos :

D'après le tableau IV.4, on constate que l'aptitude à l'écoulement des mélange à 10 % et à 20% de xanthane natif, CMX2, CMX4 et CMX6 est médiocre où les valeurs de **α** sont situées entre 46° et 55°. Ceci s'explique par la présence d'un pourcentage élevée de lactose qui est trop hygroscopique. Par contre aux concentration de 30% et 40% de toutes les formules le pourcentage élevé du xanthane soit natif ou modifié avec leurs bon écoulement sans adjuvant, α est situé entre 31 et 36 °, on déduit que l'aptitude à l'écoulement est bonne à assez bonne donc aucune facilitation n'est nécessaire à effectuer au moment de la compression.

Tableau IV.4. Angle de repos des formules à base de xanthane natif et modifié.

	Angle de repos (α) Norme : [voir Tableau III-13.]			
Formules	**F10%**	**F20%**	**F30%**	**F40%**
GX	53,13	45,97	36,19	33,98
CMX2	51,34	45,0	34,90	32,55
CMX4	51,34	44,06	35,53	32,55
CMX6	52,52	45,97	36,86	30,46

IV.3.2. Dosage du principe actif par HPLC :

Les résultats obtenus par HPLC des différents mélanges (MXG natif, MX2, MX4, MX6) et des différents comprimés (Cp XG natif, CpX2, CpX4 et CpX6) à différentes concentrations 10 %, 20 %, 30 %, 40%, sont tous conformes comme le montre clairement le tableau IV.5, ci-après.(les chromatogrammes HPLC sont présentés en annexe III)

Tableau IV.5. Résultats de dosage des mélanges intermédiaires

	Titre(M) (%)- Normes [6,00 - 7,32 %]			
Concentrations	**MX_n**	**MX_2**	**MX_4**	**MX_6**
10%	6,79	6.66	6.87	6.62
20%	6,54	6.71	6.90	6.45
30%	6,73	6.68	6.90	6.62
40%	6,71	6.71	6.89	6.69

IV.4.CARACTERISATION DES COMPRIMES

IV.4.1. Aspect des comprimés :

La compression directe des mélanges de poudres correspondant aux différentes formulations à base de xanthane natif et modifié a donné des comprimés sécables, présentant une couleur blanche pour les matrices à base de GX et jaune pâle à jaune clair pour les comprimés de CMX comme le montre la figure IV.6, où les comprimés sont disposés de façon à distinguer le contraste de couleur entre les différentes matrices.



Figure IV.6 : Photo représentant les comprimés obtenus.

IV.4.2.Uniformité de teneur :

Le tableau ci-dessous regroupe les résultats de dosage des comprimés par HPLC

Tableau IV.6. Résultats de dosage du PA dans les comprimés

	Titre (Cp) (%) – Normes [90 – 110%]			
Concentrations	**CpXn**	**CpX2**	**CpX4**	**CpX6**
10%	102,86	100.18	103.33	99.71
20%	98,86	101.18	103.96	97.18
30%	101,81	100.37	104.14	99.3
40%	100,49	101.07	103.64	100.8

D'après les résultats obtenus le titre en PA dans le mélange ou dans les comprimés est toujours conforme aux normes arrêtées auparavant. **[35-37]**

IV.4.3. Uniformité de masse

Le tableau IV.7, ci-dessous représente les résultats obtenus de l'essai de l'uniformité de masse sur 03 différents prélèvements d'échantillons des comprimés. Le tableau ci-dessous représente le test effectué sur le lot (CpX4 20%) et le reste des résultats sont présentés en annexe IV)

Tableaux IV.7. Résultats expérimentaux des tests d'uniformité de masse.

Nombre des comprimés	**Poids des comprimés (mg) Normes [300 mg ±7,5 %]**		
	Essai 1	Essai 2	Essai 3
1	302.4	304.9	302.5
2	295.1	296.5	302.4
3	303.1	306.2	313.0
4	284.6	301.2	295.5
5	290.2	298.1	302.6
6	302.1	303.6	310.6
7	305.3	301.3	303.0
8	287.3	304.6	304.2
9	293.6	306.3	294.8
10	308.6	299.6	295.7
Poids moyen (mg)	297.3	302.23	302.97
Ecart Type	8,1959407	3,4267088	6,0873366
CV		2,2311	

Les résultats du test uniformité de masse des comprimés obtenus sont conformes aux limites décrites dans les pharmacopées **[35, 37]**

IV.4.4. Friabilité :

Le tableau IV.8, ci-dessous regroupe les résultats obtenus après le test de friabilité. D'après ces résultats, on remarque une bonne conformité aux normes en vigueur (≤ 1 %), cela confirme que les conditions de compression et de conservation des comprimés ont été bien respectées.

Tableau IV.8. Résultats du test de friabilité.

Concentrations	Friabilité (%) - Normes [≤ 1 %]			
	CpX_n	CpX_1	CpX_2	CpX_3
10%	0.59	0.23	0.82	0.8
20%	0.62	0.56	0.60	0.51
30%	0.85	0.74	0.62	0.81
40%	0.60	0.21	0.74	0.57

IV.4.5. Dureté (Résistance à la rupture)

Le tableau IV.9, ci-dessous représente les résultats du test de dureté sur un échantillon parmi les comprimés formulés (CpX6 10%, 20%, 40%), les autres résultats seront trouvés en annexe V.

Tableau IV.9. Résultats expérimentaux de test de dureté.

Nombre des Cp	Dureté des comprimés (N) Normes [90 N - 105N]		
	CPX6 10 %	CPX6 20%	CPX6 40%
1	99	98	102
2	94	96	99
3	101	99	101
4	96	102	100
5	93	98	98
6	103	99	97
7	104	101	100
8	102	102	98
9	95	99	96
10	100	98	102
Dureté moyenne (N)	**98.7**	**99,2**	**99.3**
Min	**93**	**96**	**96**
Max	**104**	**102**	**102**
Ecart type	3,94	1,93	2,05
CV		3,06	

Les résultats de cette réponse 'dureté' ou 'résistance à la rupture' obtenus sur les comprimés ont montré une bonne conformité en comparaison avec les normes, donc ils sont satisfaisants. L'essai de résistance à la rupture ou dureté des comprimés a été réalisé selon les indications de la Pharmacopée Européenne qui stipule que les résultats conformes, doivent être compris dans l'intervalle [90 - 105] Newton.

IV.4.8.Temps de désagrégation

Les tableaux IV.10 et IV.11, regroupent respectivement les résultats du test de désagrégation aux pH 1.2 et pH 6.8 des CpXn et CpX, on remarque que les comprimés à base de xanthane modifié sont plus rapidement désagrégés en milieu 6.8 que les comprimés à base de GX, ceci pourrait s'expliquer par l'augmentation de l'acidité et l'hydrophilicité du polymère modifié du fait du greffage des nouveaux groupements carboxyles, qui augmente avec le degré de substitution.

Tableau IV.10: Temps de désagrégation des CMXn, CMX2, CMX4 et CMX6 en milieu acide à pH 1,2.

Type de CP	Cp Xn	Cp X2	Cp X4	Cp X6
10 %	> 16 h	30 min	**60 min**	40 min
20%	> 16 h	>16 h	> 6 h	**2h54 min**
30%	> 16 h	>16 h	48 min	**2h10min**
40%	>16 h	>16 h	> 16 h	26min

Tableau IV. 11: Temps de désagrégation des CMXn, CMX2, CMX4 et CMX6 en milieu acide à pH 6,8.

Type de CP (%)	Cp Xn	Cp X2	Cp X4	Cp X6
10 %	> 6 h et <16	20 min	7 min	3 min
20%	> 16 h	20 min	28 min	25 min
30%	> 16 h	**1 h 45 min**	17 min	32 min
40%	>16 h	**2 h10 min**	39 min	17 min

IV.4.9. Interprétation des spectres UV-Visible de piroxicam :

L'étude du spectre ultraviolet de Piroxicam a permis de noter deux maximums (335 et 242nm) dans des conditions acides (Figure IV.7, pH 1,2), et trois maximums (353, 286 et 252 nm) en milieu neutre (Figure IV.7, pH 6,8).

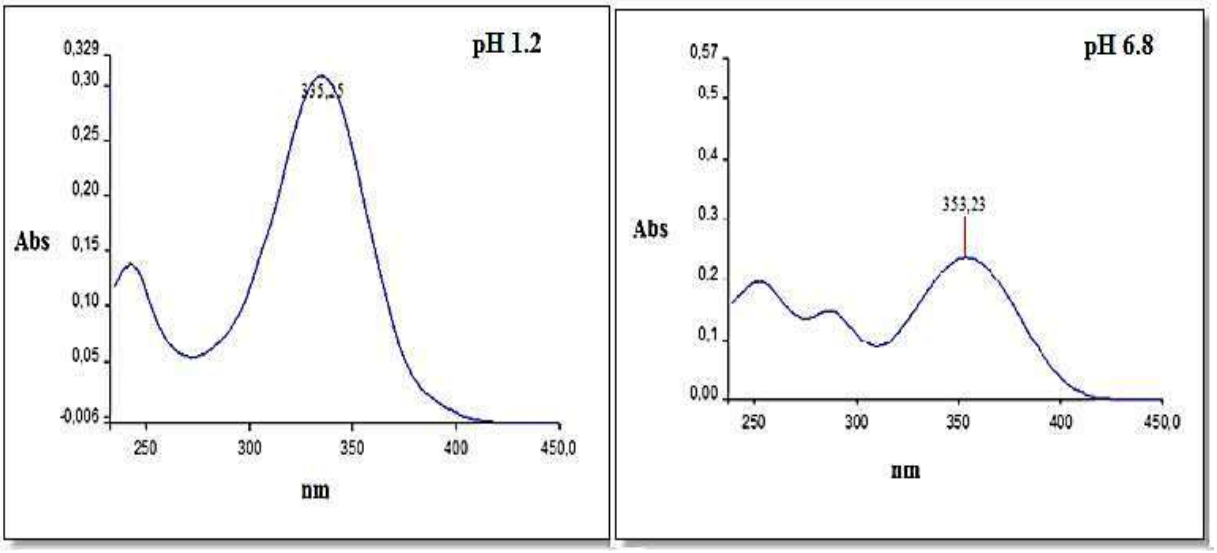


Figure IV.7. Spectre UV-Visible de Piroxicam dans une solution tampon de pH 1,2 et pH 6.8.

IV.4.9.1. Choix de la longueur d'onde :

Pour augmenter la précision de l'appareil et limiter l'incertitude sur les mesures, on se place à la longueur d'onde pour laquelle le coefficient d'absorption molaire de la substance est maximal. Donc il faut choisir les longueurs d'onde maximales (λ_{max} = 335 nm pour le milieu acide à pH 1.2 et λ_{max} = 353 nm pour le milieu basique pH 6.8) **[47]**.

IV.4.9.2. Droite d'étalonnage :

Les figures suivantes représentent les courbes d'étalonnages de Piroxicam obtenus à l'aide d'analyse UV-Visible dans les deux milieux (pH 1.2 et pH 6.8).

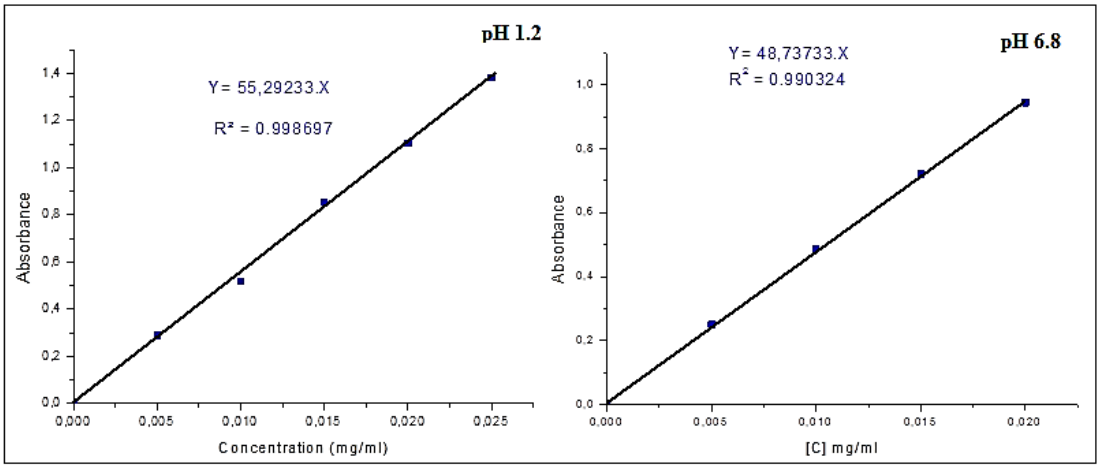


Figure IV.8. Courbe d'étalonnage du Piroxicam à pH =1.2 (335nm) Et pH =6.8 (353nm).

On remarque que les courbes présentent une excellente linéarité avec des coefficients de corrélation R^2 = 99% dans les deux milieux pH 1.2 et pH 6.8.Ces mêmes courbes vont donc être utilisés pour l'évaluation de la cinétique de libération du piroxicam dans les deux milieux.

IV.4.9.3. Spécificité de la méthode spectrophotométrique d'absorption dans l'UV :

Le tableau IV.13 présente les résultats des DO de l'étude comparative entre la matrice placebo et la matrice qui contient le PA tout en fixant la longueur d'onde déjà déterminées dans la courbe d'étalonnage.

Les valeurs des DO obtenus dans les placebos sont négligeables par rapport à ceux obtenus dans les échantillons contenant le PA, ce qui prouve qu'aucun constituant de la matrice n'absorbe dans cette longueur d'onde et que cette dernière est spécifique au PA.

Tableau IV.13. Différences des DO entre matrices placebo et matrices PA dans les deux milieux

pH	**1.2 (λmax=335)**		**6.8 (λmax=353)**	
	DO placebo	**DO ech**	**DO placebo**	**DO ECH**
FXn 10%	**0,0618**	0,1653	**0,0378**	0,1026
FX2 40%	**0,0106**	0,3134	**0,0654**	0,5556
FX4 40%	**0,086**	0,4259	**0,047**	0,4104
FX6 30 %	**0,069**	0,6140	**0,0615**	0,3070

IV.6. INTERPRETATION DES PROFILS DE LIBERATION DU PIROXICAM

IV.6.1.Libération dans le milieu gastrique (pH 1.2) :

Dans cette partie, nous avons étudié les formules avec les matrices (Gomme Xanthane natif et modifiée). Cela correspond aux formules de FX_n, FX_2, FX_4, FX_6 à différentes concentrations.

La figure ci-dessous rapporte les différents pourcentages de libération de PA en fonction du temps dans le milieu pH 1.2.

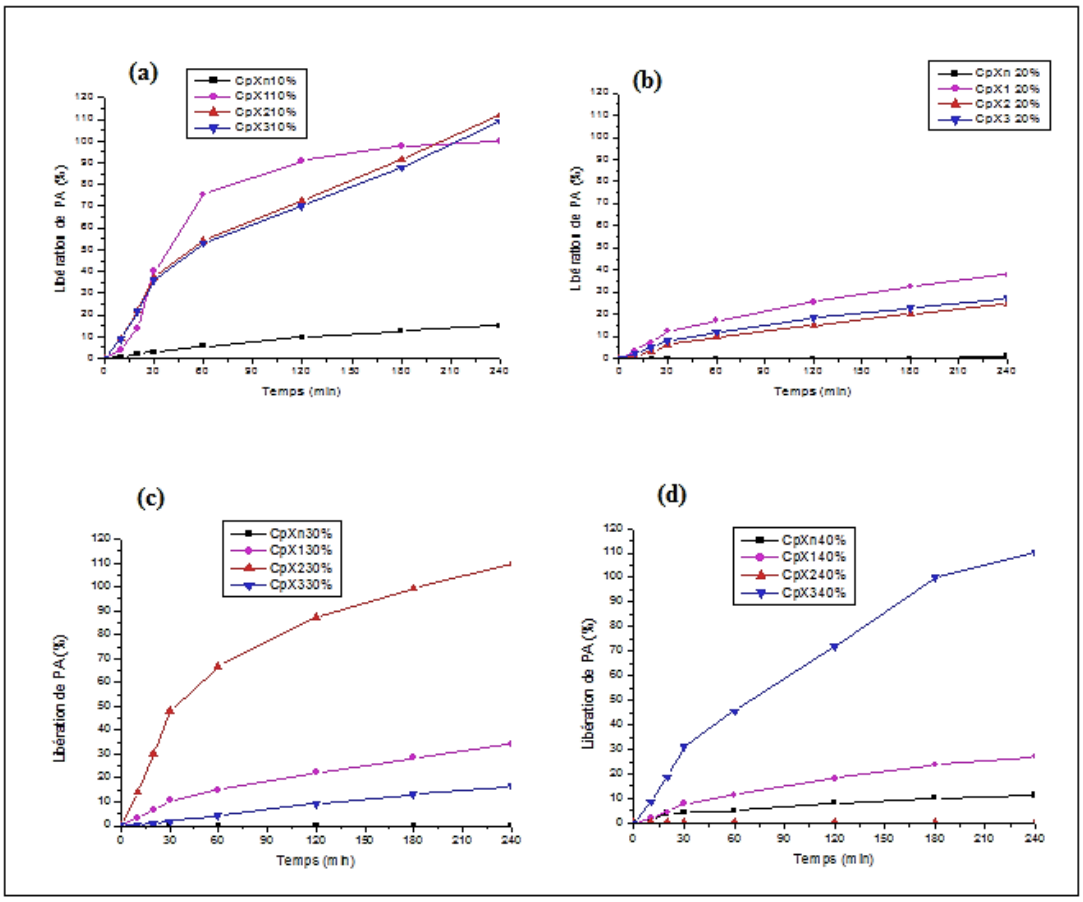


Figure IV.9. Pourcentage de libération de piroxicam à partir des comprimés de xanthane natif et modifié à pH 1.2 pour les concentrations en polymères : (a) 10%, (b) 20%, (c) 30%, (d) 40%.

À partir de la figure IV.10, on observe globalement que la libération à partir des matrices à base gomme native est la lente, ceci peut être expliqué par le haut poids moléculaire de GX et sa grande viscosité après hydratation de la matrice, freinant ainsi la diffusion du Piroxicam de l'intérieur à l'extérieur du comprimé. Quant aux formules à base de CMX, on remarque que plus le degré de substitution augmente plus la cinétique de libération est ralentie, ceci est due à l'augmentation de l'acidité du polymère avec le DS, qui fait qu'il est de moins en

moins ionisé en milieu acide et se dissout donc mal. On remarque cependant que les matrices à base de CMX libèrent plus rapidement le PA et que l'effet prolongé augmente avec la concentration en polymère.

IV.6.2. Libération dans le milieu intestinal (pH6.8) :

La figure ci-dessous rapporte les différents pourcentages de libération de PA en fonction du temps dans le milieu pH 6,8. (Les données brutes sont présentées dans l'annexe VII).

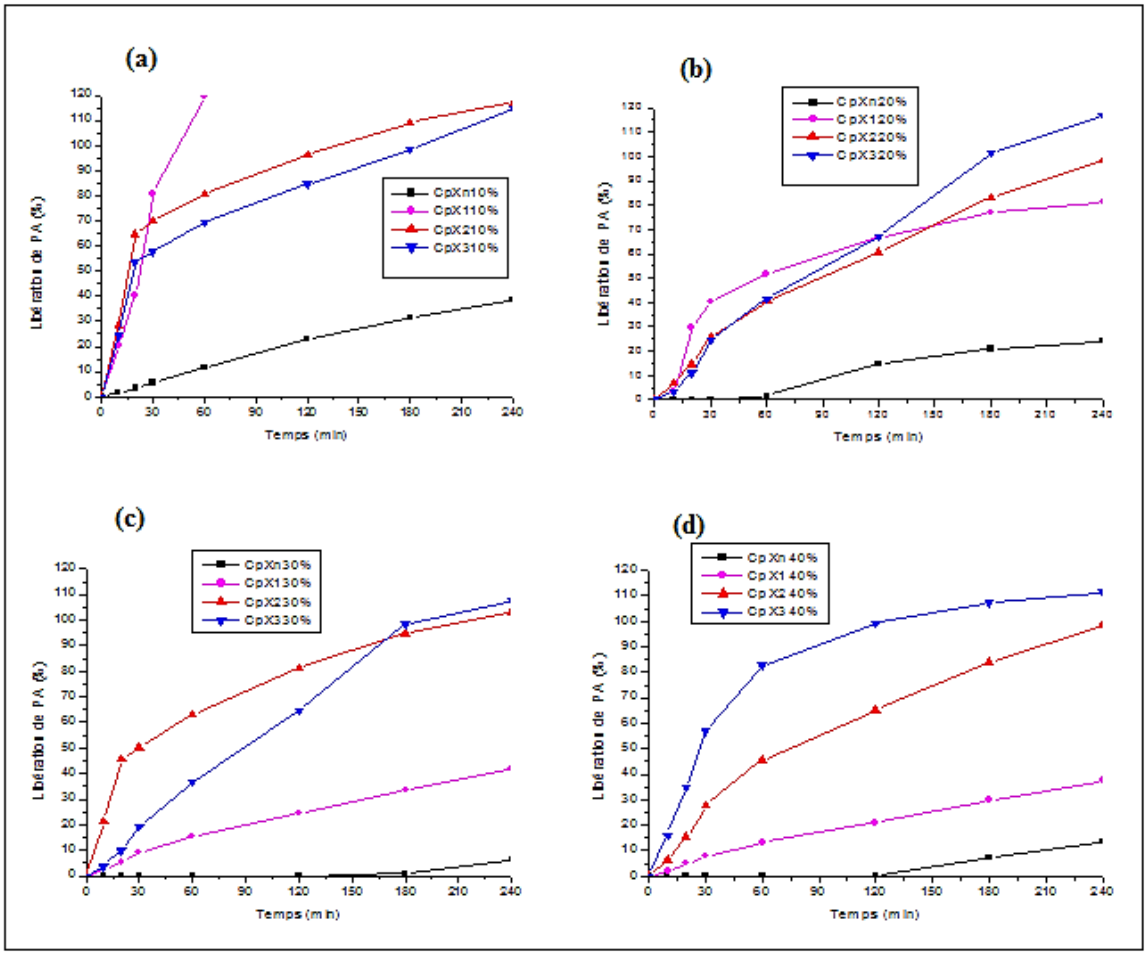


Figure IV.10. Pourcentage de libération de piroxicam à partir des comprimés de xanthane natif et modifié à pH 6.8 pour les concentrations en polymères : (a) 10%, (b) 20%, (c) 30%, (d) 40%.

On remarque que les comprimés libèrent plus rapidement leur principe actif dans le milieu de pH 6.8, Ceci s'explique également par le caractère acide aussi bien de la gomme xanthane que des CMX, qui se trouvent de plus en plus ionisés avec l'augmentation de DS.

Au premier contact de l'eau ou des fluides digestifs, une très petite fraction de la substance active peut être rapidement dissoute. Puis l'hydratation et la gélification progressives entraînent la formation d'une couche polymérique visqueuse qui va peu à peu augmenter et former une matrice à partir de laquelle la substance médicamenteuse est libérée par diffusion après dissolution dans la masse gélifiée. Le processus et la vitesse de la libération dépendent des caractéristiques physico-chimiques du comprimé et du PA, de la nature du polymère (gomme Xanthane natif et modifiée) et de sa concentration.

D'une part, les comprimés contenant la gomme Xanthane natif conduisent à une libération lente (libération prolongée),dont les matrices de ces derniers gonflent en contact des fluides digestifs et forment des gels qui permettent le passage de principe actif à travers les pores des matrices hydrophiles mais à des faibles quantités, et ça due à la taille des pores de cet matrice qui sont très petite en comparant à celle des matrice de gomme Xanthane modifiée et plus que les proportions de la gomme Xanthane natif augmentent, les pourcentages de libération de principe actif diminuent.

Dans le milieu de pH 1.2, on trouve que les formules CpX_1, CpX_2 et CpX_3 à 10% et les formules CpX_2 et CpX_3 à 30% et 40% sont des formules optimales pour le milieu gastrique. Mais dans le milieu de pH 6.8, les formules CpX_2 et CpX_3 sont des formules optimales pour toutes les proportions de gomme Xanthane modifiée (tableau IV.12).

Tableau IV.12. Les formules optimales recherchées pour une libération contrôlée durant 4 heures.

Les proportions en gomme Xanthane modifiée	Formules optimales à pH 1.2	Formules optimales à pH 6.8
10%	CpX_1 CpX_2 CpX_3	CpX_2 CpX_3
20%	/	CpX_2 CpX_3
30%	CpX_2	CpX_2 CpX_3
40%	CpX_3	CpX_2 CpX_3

D’autre part, les comprimés contenant la gomme Xanthane modifiée conduisent à une libération prolongée (durant 4 heures), dont les pores de ces matrices sont plus grands, pour cela la libération augmente de façon remarquable. On remarque que les comprimés (CpX_2 et CpX_3) contenant la gomme Xanthane modifiée ont des affinités au milieu alcalin et libèrent leur principe actif au bout de 4 heures. On peut dire que cette modification conduit à une libération prolongée durant 4 heures mais à des proportions bien déterminées.

CONCLUSION GENERALE

La recherche dans le domaine des systèmes à libération modifiée, est en pleine effervescence. Les systèmes développés dans le futur répondront de plus en plus à la demande d'une libération constante de principe actif sur de longues périodes de temps pour un traitement prolongé chez les patients atteints de maladies chroniques. En plus, il est préférable que l'excipient soit gastro-résistant, inattaquable par le pH acide de l'estomac. Une fois dans l'intestin l'excipient soutient la molécule active qui va se libérer à une vitesse contrôlée.

Dans cette approche, on a mis au point une matrice hydrophile à base de carboxymethyl xanthane, qui en tant qu'excipient, va jouer un rôle clé sur la libération d'un principe actif choisi (le piroxicam), par la formation d'une couche gélifiée externe, permettant le contrôle de la durée de libération des principes actifs.

Le polymère modifié et les comprimés ont tous subi les contrôles physico-chimiques et pharmaco-techniques nécessaires qui ont révélé que l'utilisation de cet excipient, a permis d'obtenir des profils pharmaco-cinétiques adéquats à une libération prolongée (courbe étalée sur un intervalle de temps) où:

- La vitesse de libération des comprimés contenant seulement la gomme Xanthane natif était trop lente pour des comprimés à libération contrôlée et le temps de libération augmentait avec la quantité de gomme Xanthane qui laisse le PA emprisonné à l'intérieur de la matrice et par la suite aucune libération n'est produite.
- La modification de la gomme Xanthane permet d'obtenir des vitesses de libération en 4 heures convenables pour la fabrication des comprimés à libération prolongée.

Les deux facteurs permettant d'obtenir une formulation adéquate dont le profil de libération s'étend sur 4 heures, sont la modification de la gomme Xanthane dans les comprimés et leurs proportions.

- Les tests de dissolution ont montré que la solubilité est élevée dans les milieux basiques, en particulier lorsqu'on la compare à la solubilité dans les milieux acides. Ceci explique la différence observée entre leurs vitesses de libération dans les tests de dissolution.

L’étude comparative des différentes formulations développées a fait ressortir les avantages de gomme Xanthane modifiée comme excipient contrôleur de la libération du Piroxicam seulement aux proportions bien déterminées afin d’agir sur la douleur précocement et soulager ainsi les douleurs intenses des patients en leur assurant des concentrations analgésiques maintenues dans le temps. Donc l’incorporation de cet excipient dans une formulation à libération contrôlée confère des résultats plus intéressants et donc fournir une meilleure efficacité. D’autant plus que la gomme Xanthane un polysaccharide naturel, non-toxique, peu coûteux, biodégradable et librement disponible. Il peut occuper une place importante en technologie pharmaceutique, notamment dans les applications de libération modifiée des médicaments.

En conclusion, nous avons vérifié avec succès la qualité des formes pharmaceutiques capables de retenir le Piroxicam tout en assurant une libération prolongée du principe actif, offrant ainsi d’excellentes perspectives.

Références bibliographiques

[1] Boudendouna, A., "Méthodologie de la formulation d'une forme orale solide à libération prolongée", Thèse de Doctorat, Université de Toulouse, France, 2010.

[2] A. Le HIR, J.-C. CHAUMEIL, and D. BROSSARD, *Biodisponibilité des formes orales*, en *Pharmacie galénique : Bonne pratique de fabrication des médicaments*. 2009, MASSON: PARIS.p. 275-288.

[3] Yekpe, K., "Relier les attributs de matériaux et les paramètres de procédés de fabrication à un test de contrôle qualité", Thèse de Doctorat, Université de Montpellier, France, 2014.

[4] Vincent, G.,"Modification galénique des formes orales sèches: amélioration des pratiques en gériatrie", Thèse de Doctorat, Université de Bordeaux 2, France, 2014.

[5] Dalton James, T. and R. Yates Charles, *Bioavailability of Drugs and Bioequivalence*, in *Encyclopedia of Pharmaceutical Technology, Third Edition*. p. 164-175.

[6] 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.

[7] D.M. brahmankar et B. Jaiswal, " Un Traité biopharmaceutique et pharmacocinétique", Vallabh prakashan, (2002), pp.335-337.

[8] T.Y. Lee, J.R. Robinson, " Controlled- Release Drug-Delivery Systems", chapitre 47 en Remington, 20ème édition, La science et la pratique de la pharmacie, 1 pp. 903.

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

[10] Pharmacopée Européenne 8.1 édition 2016.

[11] CAPAN, Y., *Les formes pharmaceutiques orales solides à libération programmée*, in *Sci. Techn.Pharm*. 1984, Vigot (Editions): Paris. p. 43-47.

[12] Pharmacopée Américaine édition 2016 (USP38-NF29).

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

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

[15] AM Sautter.journée de formation continue 19.11.05.Médicament : de la commande à l'administration(http://w3.hcuge.ch/paharmacie/ens/conférences/ams_cours_sondes_hug_2005.pdf)

[16] G. C. Wilson, "Colonic Drug Delivery", Strathclyde Institute for Biomedical Sciences, Glasgow, Scotland

[17] P. BURI, *Introduction*, in *Formes Pharmaceutiques nouvelles : Aspects Technologique,Biopharmaceutique et Medical*. 1985, TEC & DOC Lavoisier: Paris. p. 3-4.
[18] 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.
[19] Bouffard, M-C ., " Excipients à base de protéines de maïs pour la libération contrôlée de principes actifs Alimentaires ", Mémoire pour l'obtention du grade de Maître des Sciences, Université Laval, Canada, 2007.

[20] Levacher, E., ″Méthodes générales d'analyse des formes solides″, 2ème édition. IMT (Instituts des Matières et des Technologies) éditions, France, 2006.

[21] Brouillet, F., ″Contribution au développement de matrices hydrophiles à base de carboxyméthylamidon sodique à haute teneur en amylose: élaboration et évaluation des performances. ″, Thèse de Doctorat, Université de Montréal, Canada, 2007.

[22] Lefèvre, J., ″Spectrophotometrie″, France, Volume 2, (2015) 1-2.
[23] Veyres, N., Ispas-Szabo,P., Mateescu, M-A., Alex, A., "Libération contrôlée: quand les polymères font preuve d'intelligence", Chimiste et Innovation, Volume 25, (2010), 4-23.

[24] OPANA® ER (Oxymorphone Hydrochloride) Extended-Release tablets CII [Prescribing Information]. Endo Pharmaceuticals Inc. Data on file, DOF-OP-57. Endo Pharmaceuticals Inc.; 2012.

[25] Wade A. and Weller P.J., 1994. Handbook of Pharmaceuticd Excipients, Second Edition,The Pharmaceutical Press, London.

[26] Melia CD., 1991. HydrophiIic matrix sustained release systems based on

polysaccharide caniers, Crit. Rev. Ther. Drug Carrier Syst., 395-421.

[27] Park K., Shalaby S.W. and Park H., 1993. Biodegradable hydrogel for dmg delivery,

Technomic publication, Pennsylvania, 1- 140.

[28] Peppas NA. et Ségot-Chicq S., 1986. Les dispositifs à libération contrôlée pour la

délivranc des principes actifs médicamenteux IV. Systèmes à gonflement contrôlé, S.T.P. Pharma, 38-46.

[29] Te Wierik G.H.P., Bergsma J., Arends-Scolte A.W., Boersma T., Eissens AC. and

Lerk C.F., 1996. A new generation starch products as excipient in pharmaceutical tablets. starch products, Int. J. Pharm., 27-36.

[30] Schulz W., Sklenar H., Hinrichs W. and Saenger W., 1993.The structure of the lefthanded antiparallel amylose double helix: theoretical Studies, Biomatenals, 263-375.

[31] Dumoulin Y., Clément P., Mateescu M.A. and Cartilier L., 1994. Cross-linked amylose as a bindeddisintegrant in compressed tablets. S.T.P. Pharma, 329-335.

[32] Site internet: « www.Wikipédia.com », 2009. Initiation aux polymères, Sétif le

10/04/2010.

[33] WEISS, P., ″La chimie des polymères″, Thèse de Magister, Université Médicale Virtuelle Francophone, France, 2010

[34] Serge, E., Laurent, D., ″Introduction à la physique des polymères″, 2ème édition, Dunod, Paris, France, 2012.

[35] Eriksson, M., ″ Polymères-détermination des propriétés et applications des composites″, Travail de Maturité, Université de Lausanne, Suisse, 2009.

[36] Madison kc., "Barrier function of the skin of the epidermis''., J InvestDermatol.; 121(2):231-41, (2003).

[37] Fontanille, M., Gnanou, Y., ″Chimie et physico-chimie des polymères″,1ère édition, Dunod, France, 2002.

[38] Ramier, J., ″Structures fibreuses tridimensionnelles de biopolymères pour l'ingénierie tissulaire″, Thèse de Doctorat, Université paris-Est, France, 2012.

[39] Létisse, F., ″Quantification des contraintes nutritionnelles et métaboliques associées à la production de gomme xanthane par *Xanthomonas campestris*″, Thèse de Doctorat, Université de Toulouse, France, 2000.

[40] G.N. Kustova, E.B. Burgina, V.A. Sadykov, and S.G. Poryvaev., "Vibrational Spectroscopic Investigation of the Goethite Thermal Decomposition Products'', Phys Chem Minerals, 18:379-382, (1992).

[41] Garon-Lardiere, S., ″Etude structurale des polysaccharides pariétaux de l'algue rouge *Asparagopsis armata* (Bonnemaisoniales) ″, Thèse de Doctorat, Université de Bretagne occidentale, France, 2004.

[42] Bakri, Y., ″ Les glucides″, Thèse de Magister, Université Mohammed V– Rabat, MAROC, 2006.

[43] Sutherland I.W., "Extracellular polysaccharides. In : *Biotechnology* : *a comprehensive treatise*", Rehm R.I. and Reed G. Eds, Weinhem, NL, 531-574,(1983).
[44] Glicksman M.,"Gum technology in the food industry". Academic Press, New York. 555p, (1969).
[45] Glicksman M., "Functional properties of hydrocolloids". (ed): Food Hydrocolloids. CRS Press, Boca Raton, Florida. (V.1), pp.47-99,(1982).

[46] Morley R. G.,"Utilisation of hydrocolloids in formulated foods".In: Philips G. O.WedlockD. J. and Williams P. A.(eds): "Gums and Stabilisers for the food Industry". Pergamon Press. Oxford. (V.2), pp 211-239, (1984).
[47] Alistair M. S.,"Food polysaccharids and theirs applications". 270 Madison Avenue, New York, 10016. pp 139-205, (1995).

[48] Règlement UE 231/2012 http://www.additifs-alimentaires.net/E415.php ,(15/04/2015).
[49] Létisse F. and Lindley N.D., "An intracellular metabolite quantification technique appliable to polysaccharide producing bacteria". *Biotechnol. Lett.*, in press,(2000).
[50] KAWAKAMI, K., OKABE, Y. and NORISOYE, T, "Dissociation of dimerized xanthan in aqueous solution Carbohydr". Polym., 14, 189–203,(1991).

[51] Sutherland I.W. and Ellwood D.C.,"Microbial exopolysaccharides : industrial polymers of CUITent and future potential". In: *Microbial technology: current state, future prospects,* Bull AT., Ellwood D.C. and Ratledge C. Eds, Cambridge, UK, 107-150, (1979).
[52] http://chefsimon.lemonde.fr/additifs/xanthane.html (13.
[53] OVIATT, H.W. and BRANT, D., "AThermal treatment of semi-dilutexanthan solutions yieldsweakgels withpropertiesresemblinghyaluronicacid "*Int. J. of Biol. Macromol*., 15, 3–10, (1993).
[54] Yalpani M. and Sandford P.A., "Commercial polysaccharides: recent trends and developments ". In: *Industrial polysaccharides: genetic engineering, structure/property relations and applications.* Yalpani M. Ed, Amsterdam, NL. 311-335, (1987).
[55] Morris., YalpaniM .,"Organoleptic properties of food polysaccharides in thickened systems". In: *Industrial polysaccharides: genetic engineering, structure/property relations and applications.*. Ed, Amsterdam, NL. 225-238, (1987).
[56] Linton J.D., "Microbial polysaccharides". In: *Biomaterials,* Byron D. Ed, Basingstoke, U.K.217-261,(1991).

[57] Sutherland I.W., "Xanthan". In: *Xanthomonas.* Swing lG.and Civerolo E.L. Eds, London,UK, 363-388, (1993).

[58] Flory P.J. and Rehner J. Jr., Statistical mechanics of cross-linked polymer networks, fl.Swelling, J. Chem. Phys., 521-526.

[59] Rohit Rajendra B., Riyaz Ali M., Osmani., AfrasimMoin., "Review on Natural Polysaccharide BasedParticulate Drug DeliverySystems: An Inimitable Tactic in Novel Drug DeliverySystems"., International Journal of Current Pharmaceutical Review and Research, 5(4), 138-155,(2014).

[60] Bruneton, J., "*Pharmacognosie - Phytochimie, plantes médicinales, 4e éd., revue et augmentée*, Paris, Tec & Doc - Éditions médicales internationales", 1288 p. (ISBN 978 2-7430-1188-8),(2009).

[61] http://www.cegep-ste-foy.qc.ca/profs/gbourbonnais/pascal/fya/chimcell/notes molecules/ glucides_3.htm, (02/04/2015).

[62] Sonia LEFNAOUI. (2014). Formulation de systèmes bioadhésifs à base de polymères : Etude des propriétés physicochimiques et biopharmaceutiques. Thèse de doctorat en Génie des Procédés. Université Saad Dahleb de Blida.

[63] Hanna Fares., 2009 « Propriétés mécaniques et physico-chimiques de bétons

autoplaçants exposé à une température élevée ». Thèse de Doctorat, Université de Cergy-Pontoise.

[64]http://www.mssmat.ecp.fr/mssmat/moyens/microscopie/principes/microscopeélectronique à balayage.

[65] https://fr.wikipedia.org/wiki/Cristallographie aux rayons X.

[66] Eva RENDEK, Septembre 2006 « Influence des procédés de la filière traitement thermique sur les caractéristiques et les évolutions bio-physico-chimiques des Mâchefers d'Incinération d'Ordures Ménagères ». Thèse de doctorat, L'Institut National des Sciences Appliquées de Lyon

[67] Wehrlé, P. ″Contrôle biopharmaceutique des formes orales solides. In: Pharmacie galénique, formulation et technologie pharmaceutique″. Maloine éditions, France, 2007.

[68] Siddhartha, M., &Biswanath, S.A. (2014). Ca-carboxymethyl xanthan gum mini-matrices: Swelling, erosion and their impact on drug release mechanism. Int. J. Biol. Macromol. 68,78-85

Annexe I

Résultats : Taille granulométrique par Lazer

MALVERN INSTRUMENTS MASTERSIZER

Résultat: Rapport Histogramme

INFORMATIONS SUR LE PRODUIT

IDENTIFICATION: xanthane natif
Fichier: DEFAULT
Répertoire: D:\
Commentaires: gomme xanthane natif

N° d'Execution: 4
N° Enregistrement: 195

Mesuré le: Lun 6 Jun 2016 11:05
Analysé le: Lun 6 Jun 2016 11:05
Type de Résultat: Analyse

INFORMATIONS SUR L' INSTRUMENT

Gamme: 300RF mm
Presentation: 3OHD
Modèle d'Analyse: Polydisperse
Modifications: Aucune

Longueur Faisceau: 2.40 mm
[Particule R.I. = (1.5295, 0.1000);
Préparateur: MS1
Dispersant R.I. = 1.3300]

Obscuration: 14.4 %
Résiduel: 0.997 %

RESULTATS DE LA MESURE

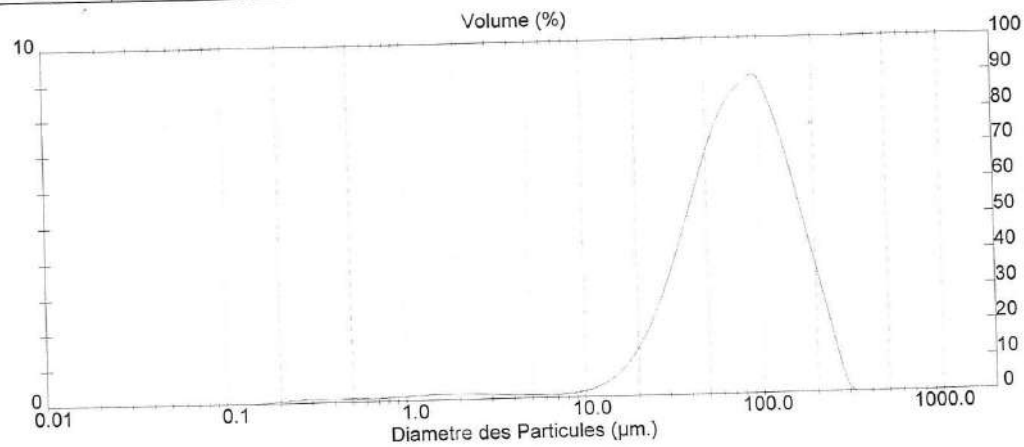
Type de Distribution: Volume
Diametres:
D [4, 3] = 87.18 µm

Concentration = 0.0595 %Vol
D (v, 0.1) = 27.54 µm
D [3, 2] = 18.10 µm

Densité = 1.000 g / cub. cm
D (v, 0.5) = 75.80 µm
Span = 1.825E+00

Specific S.A. = 0.3315 sq. m / g
D (v, 0.9) = 165.84 µm
Uniformité = 5.662E-01

Taille (µm)	Volume Diff %	Taille (µm)	Volume Diff %	Taille (µm)	Volume Diff %	Taille (µm)	Volume Diff %
0.050	0.00	0.576	0.06	6.63	0.06	76.32	5.56
0.055	0.00	0.635	0.06	7.31	0.07	84.15	5.69
0.061	0.00	0.700	0.06	8.06	0.08	92.79	5.70
0.067	0.00	0.772	0.07	8.89	0.10	102.3	5.44
0.074	0.00	0.851	0.07	9.80	0.12	112.8	5.07
0.082	0.00	0.938	0.08	10.81	0.16	124.4	4.63
0.090	0.00	1.03	0.08	11.91	0.22	137.2	4.13
0.099	0.00	1.14	0.09	13.14	0.30	151.3	3.58
0.109	0.00	1.26	0.10	14.49	0.40	166.8	3.02
0.121	0.01	1.39	0.10	15.97	0.53	183.9	2.47
0.133	0.01	1.53	0.11	17.62	0.69	202.8	1.91
0.147	0.01	1.69	0.11	19.42	0.90	223.6	1.36
0.162	0.02	1.86	0.11	21.42	1.14	246.6	0.78
0.178	0.03	2.05	0.11	23.62	1.43	271.9	0.25
0.196	0.04	2.26	0.10	26.04	1.76	299.8	0.00
0.217	0.04	2.49	0.10	28.72	2.14	330.6	0.00
0.239	0.06	2.75	0.09	31.66	2.54	364.6	0.00
0.263	0.07	3.03	0.09	34.92	2.97	402.0	0.00
0.290	0.07	3.34	0.08	38.50	3.42	443.3	0.00
0.320	0.08	3.69	0.08	42.45	3.86	488.8	0.00
0.353	0.07	4.07	0.07	46.81	4.28	539.0	0.00
0.389	0.07	4.48	0.07	51.62	4.67	594.3	0.00
0.429	0.07	4.94	0.06	56.92	4.99	655.4	0.00
0.473	0.07	5.45	0.06	62.76	5.26	722.7	0.00
0.522	0.06	6.01	0.06	69.21	5.45	796.9	0.00
0.576		6.63		76.32		878.7	



Malvern Instruments Ltd.
Malvern, UK
Tel:=+[44] (0)1684-892456 Fax:+[44] (0)1684-892789

Mastersizer S Ver. 2.18 FR
Serial Number: 33544-801

p. 4
07 Jun 16 11:09

MALVERN INSTRUMENTS **MASTERSIZER**

Résultat: Rapport Histogramme

INFORMATIONS SUR LE PRODUIT

IDENTIFICATION: CXM2
Fichier: DEFAULT
Répertoire: D:\
Commentaires:

N° d'Exécution: 1
N° Enregistrement: 206

Mesuré le: Lun 6 Jun 2016 12:37
Analysé le: Lun 6 Jun 2016 12:37
Type de Résultat: Analyse

INFORMATIONS SUR L' INSTRUMENT

Gamme: 300RF mm
Presentation: 3OHD
Modèle d'Analyse: Polydisperse
Modifications: Aucune

Longueur Faisceau: 2.4 m
[Particule R.I. = (1.529 ,000); Dispersant R.I. = 1.3300]

Préparateur: MS1

Obscuration: 20.5 %
Résiduel: 0.755 %

RESULTATS DE LA MESURE

Type de Distribution: Volume
Diametres:
D [4, 3] = 91.07 µm

Concentration = 0.0921 %Vol
D (v, 0.1) = 29.66 µm
D [3, 2] = 16.38 µm

Densité = 1.000 g / cub. cm
D (v, 0.5) = 80.19 µm
Span = 1.733E+00

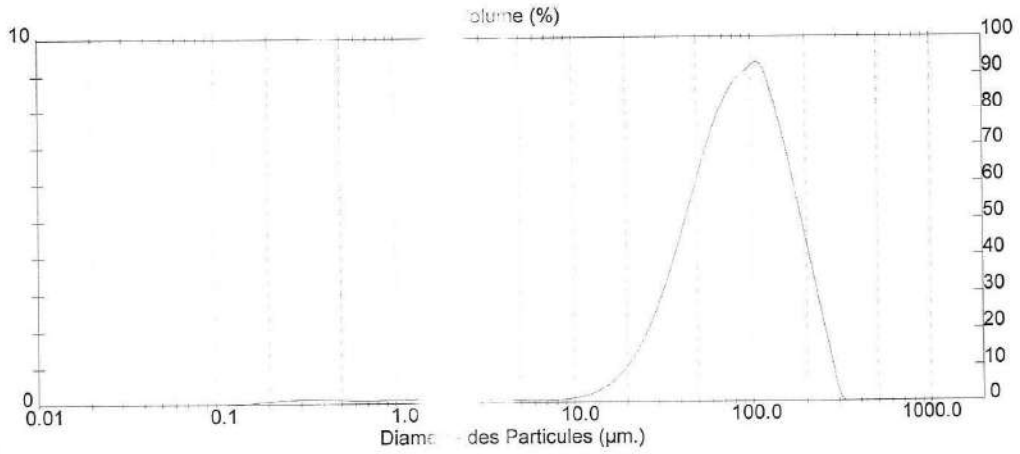
Specific S.A. = 0.3663 sq. m / g
D (v, 0.9) = 170.98 µm
Uniformité = 5.376E-01

Taille (µm)	Volume Diff %
0.050	0.00
0.055	0.00
0.061	0.00
0.067	0.00
0.074	0.00
0.082	0.00
0.090	0.00
0.099	0.01
0.109	0.01
0.121	0.01
0.133	0.02
0.147	0.02
0.162	0.03
0.178	0.04
0.196	0.05
0.217	0.06
0.239	0.07
0.263	0.08
0.290	0.09
0.320	0.09
0.353	0.08
0.389	0.08
0.429	0.08
0.473	0.07
0.522	0.07
0.576	

Taille (µm)	
0.576	
0.635	
0.700	
0.772	
0.851	
0.938	
1.03	
1.14	
1.26	
1.39	
1.53	
1.69	
1.86	
2.05	
2.26	
2.49	
2.75	
3.03	
3.34	
3.69	
4.07	
4.48	
4.94	
5.45	
6.01	
6.63	

Taille (µm)	Volume Diff %
6.63	0.04
7.31	0.05
8.06	0.05
8.89	0.07
9.80	0.08
10.81	0.11
11.91	0.15
13.14	0.21
14.49	0.28
15.97	0.38
17.62	0.50
19.42	0.66
21.42	0.86
23.62	1.10
26.04	1.38
28.72	1.70
31.66	2.07
34.92	2.48
38.50	2.91
42.45	3.37
46.81	3.83
51.62	4.28
56.92	4.70
62.76	5.06
69.21	5.36
76.32	

Taille (µm)	Volume Diff %
76.32	5.60
84.15	5.73
92.79	5.84
102.3	5.95
112.8	5.78
124.4	5.35
137.2	4.84
151.3	4.25
166.8	3.61
183.9	2.99
202.8	2.36
223.6	1.73
246.6	1.13
271.9	0.47
299.8	0.01
330.6	0.00
364.6	0.00
402.0	0.00
443.3	0.00
488.8	0.00
539.0	0.00
594.3	0.00
655.4	0.00
722.7	0.00
796.9	0.00
878.7	0.00



Malvern Instruments Ltd.
Malvern, UK
Tel:=+[44] (0)1684-892456 Fax:+[44] (0)1684-892789

Mas izer S Ver. 2.18 FR
Se umber: 33544-801

p. 2
07 Jun 16 11:06

MALVERN INSTRUMENTS MASTERSIZER

Résultat: Rapport Histogramme

INFORMATIONS SUR LE PRODUIT

IDENTIFICATION: CMX4
Fichier: DEFAULT
Répertoire: C:\SIZERS\DATA\
Commentaires:

N° d'Execution: 1
N° Enregistrement: 203

Mesuré le: Lun 6 Jun 2016 11:36
Analysé le: Jeu 9 Jun 2016 09:16
Type de Résultat: Analyse

INFORMATIONS SUR L' INSTRUMENT

Gamme: 300RF mm
Presentation: 3OHD
Modèle d'Analyse: Polydisperse
Modifications: Aucune

Longueur Faisceau: 2.40 mm
[Particule R.I. = (1.5295, 0.1000); Dispersant R.I. = 1.3300]

Préparateur: MS1

Obscuration: 19.5 %
Résiduel: 0.929 %

RESULTATS DE LA MESURE

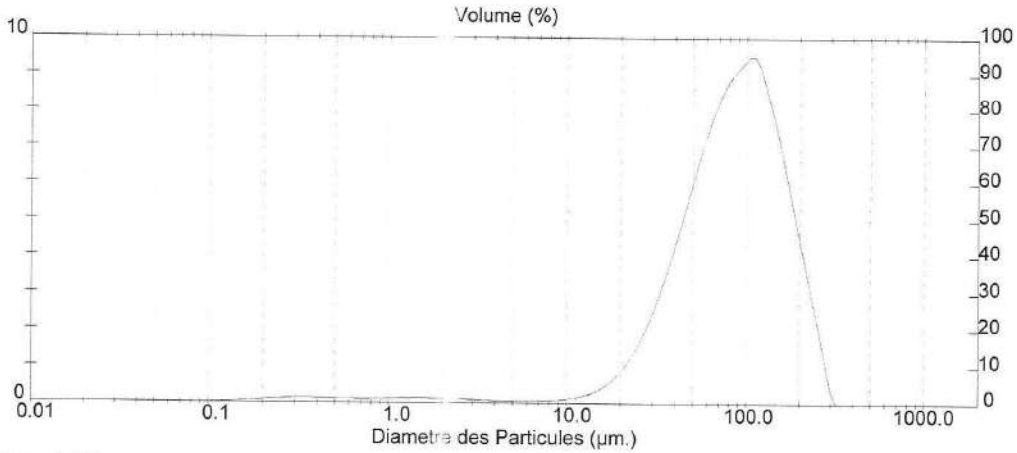
Type de Distribution: Volume
Diametres:
D [4, 3] = 95.06 µm

Concentration = 0.0868 %Vol
D (v, 0.1) = 31.17 µm
D [3, 2] = 15.68 µm

Densité = 1.000 g / cub. cm
D (v, 0.5) = 84.22 µm
Span = 1.704E+00

Specific S.A. = 0.3982 sq. m / g
D (v, 0.9) = 177.09 µm
Uniformité = 5.297E-01

Taille (µm)	Volume Diff %	Taille (µm)	Volume Diff %	Taille (µm)	Volume Diff %	Taille (µm)	Volume Diff %
0.050	0.00	0.576	0.07	6.63	0.04	76.32	5.64
0.055	0.00	0.635	0.07	7.31	0.05	84.15	5.81
0.061	0.00	0.700	0.07	8.06	0.05	92.79	5.95
0.067	0.00	0.772	0.07	8.89	0.06	102.3	6.09
0.074	0.00	0.851	0.07	9.80	0.08	112.8	5.93
0.082	0.00	0.938	0.07	10.81	0.10	124.4	5.49
0.090	0.01	1.03	0.08	11.91	0.13	137.2	4.97
0.099	0.01	1.14	0.08	13.14	0.18	151.3	4.38
0.109	0.01	1.26	0.08	14.49	0.25	166.8	3.72
0.121	0.02	1.39	0.08	15.97	0.33	183.9	3.08
0.133	0.02	1.53	0.08	17.62	0.45	202.8	2.44
0.147	0.03	1.69	0.08	19.42	0.59	223.6	1.80
0.162	0.04	1.86	0.08	21.42	0.77	246.6	1.19
0.178	0.05	2.05	0.08	23.62	1.00	271.9	0.51
0.196	0.06	2.26	0.08	26.04	1.27	299.8	0.01
0.217	0.07	2.49	0.07	28.72	1.58	330.6	0.00
0.239	0.08	2.75	0.06	31.66	1.95	364.6	0.00
0.263	0.09	3.03	0.06	34.92	2.35	402.0	0.00
0.290	0.09	3.34	0.05	38.50	2.79	443.3	0.00
0.320	0.09	3.69	0.05	42.45	3.26	488.8	0.00
0.353	0.09	4.07	0.05	46.81	3.73	539.0	0.00
0.389	0.08	4.48	0.04	51.62	4.20	594.3	0.00
0.429	0.08	4.94	0.04	56.92	4.64	655.4	0.00
0.473	0.08	5.45	0.04	62.76	5.04	722.7	0.00
0.522	0.07	6.01	0.04	69.21	5.37	796.9	0.00
0.576		6.63		76.32		878.7	0.00



Malvern Instruments Ltd.
Malvern, UK
Tel:=+[44] (0)1684-892456 Fax:+[44] (0)1684-892789

Mastersizer S Ver. 2.18 FR
Serial Number:

MALVERN INSTRUMENTS MASTERSIZER

Résultat: Rapport Histogramme

INFORMATIONS SUR LE PRODUIT

IDENTIFICATION: CXM6
Fichier: DEFAULT
Répertoire: D:\
Commentaires:

N° d'Execution: 7
N° Enregistrement: 212

Mesuré le: Lun 6 Jun 2016 13:11
Analysé le: Lun 6 Jun 2016 13:11
Type de Résultat: Analyse

INFORMATIONS SUR L' INSTRUMENT

Gamme: 300RF mm
Presentation: 3OHD
Modèle d'Analyse: Polydisperse
Modifications: Aucune

Longueur Faisceau: 2.40 mm
[Particule R.I. = (1.5295, 0.1000); Dispersant R.I. = 1.3300]

Préparateur: MS1

Obscuration: 19.7 %
Résiduel: 0.713 %

RESULTATS DE LA MESURE

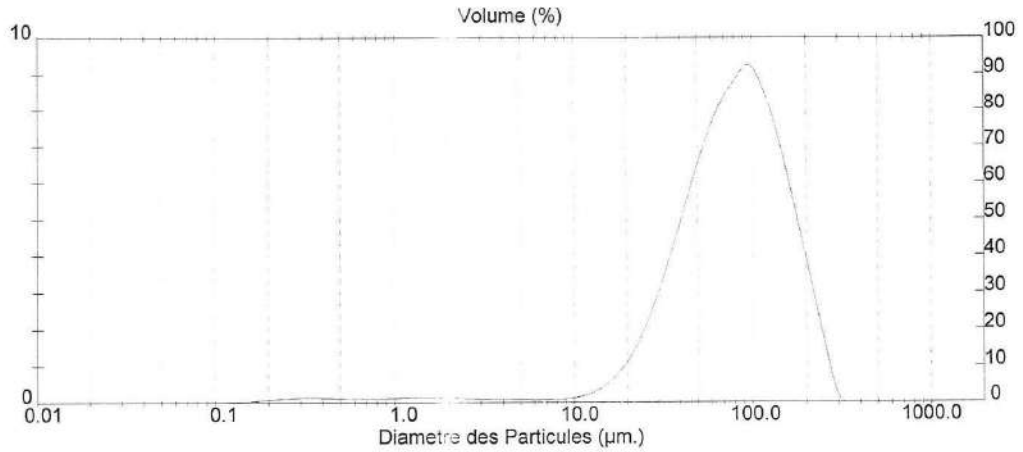
Type de Distribution: Volume
Diametres:
D [4, 3] = 96.68 µm

Concentration = 0.0841 %Vol
D (v, 0.1) = 32.27 µm
D [3, 2] = 15.07 µm

Densité = 1.000 g / cub. cm
D (v, 0.5) = 86.13 µm
Span = 1.763E+00

Specific S.A. = 0.3827 sq. m / g
D (v, 0.9) = 179.02 µm
Uniformité = 5.465E-01

Taille (µm)	Volume Diff %	Taille (µm)	Volume Diff %	Taille (µm)	Volume Diff %	Taille (µm)	Volume Diff %
0.050	0.00	0.576	0.07	6.63	0.05	76.32	5.62
0.055	0.00	0.635	0.07	7.31	0.05	84.15	5.83
0.061	0.00	0.700	0.07	8.06	0.06	92.79	5.92
0.067	0.00	0.772	0.07	8.89	0.07	102.3	5.73
0.074	0.00	0.851	0.08	9.80	0.09	112.8	5.40
0.082	0.00	0.938	0.08	10.81	0.12	124.4	5.00
0.090	0.00	1.03	0.08	11.91	0.16	137.2	4.49
0.099	0.01	1.14	0.09	13.14	0.23	151.3	3.92
0.109	0.01	1.26	0.09	14.49	0.31	166.8	3.31
0.121	0.01	1.39	0.09	15.97	0.42	183.9	2.71
0.133	0.02	1.53	0.09	17.62	0.57	202.8	2.12
0.147	0.02	1.69	0.09	19.42	0.75	223.6	1.52
0.162	0.03	1.86	0.08	21.42	0.97	246.6	0.91
0.178	0.04	2.05	0.08	23.62	1.24	271.9	0.32
0.196	0.05	2.26	0.08	26.04	1.55	299.8	0.01
0.217	0.06	2.49	0.07	28.72	1.91	330.6	0.00
0.239	0.07	2.75	0.07	31.66	2.30	364.6	0.00
0.263	0.08	3.03	0.06	34.92	2.73	402.0	0.00
0.290	0.09	3.34	0.06	38.50	3.18	443.3	0.00
0.320	0.09	3.69	0.06	42.45	3.63	488.8	0.00
0.353	0.09	4.07	0.05	46.81	4.07	539.0	0.00
0.389	0.09	4.48	0.05	51.62	4.48	594.3	0.00
0.429	0.08	4.94	0.05	56.92	4.86	655.4	0.00
0.473	0.08	5.45	0.05	62.76	5.18	722.7	0.00
0.522	0.08	6.01	0.05	69.21	5.43	796.9	0.00
0.576		6.63		76.32		878.7	



Annexe II

Résultats : Diffraction par rayon X

CMX6

Pos. [°2Th.]	Height [cts]	FWHM Left [°2Th.]	d-spacing [Å]	Rel. Int. [%]
27.3716	1060.74	0.0384	3.25843	20.23
31.6835	5244.15	0.0512	2.82414	100.00
33.9918	57.27	0.6140	2.63746	1.09
45.4364	3631.81	0.0780	1.99456	69.25
45.5625	1586.83	0.0780	1.99428	30.26
53.8191	125.54	0.2496	1.70201	2.39
56.4744	1140.91	0.0936	1.62812	21.76
56.6382	503.71	0.0780	1.62783	9.61
66.2015	348.59	0.0468	1.41051	6.65
66.8119	125.45	0.0936	1.39910	2.39

CMX4

Pos. [°2Th.]	Height [cts]	FWHM Left [°2Th.]	d-spacing [Å]	Rel. Int. [%]
17.9857	105.38	0.6140	4.93207	1.72
27.3569	782.35	0.1023	3.26015	12.80
31.6915	6113.20	0.0768	2.82344	100.00
34.0517	122.56	0.4093	2.63295	2.00
45.4476	3956.50	0.1248	1.99410	64.72
45.5699	1861.79	0.0468	1.99397	30.46
53.8698	155.27	0.2496	1.70052	2.54
56.4529	1188.34	0.1092	1.62869	19.44
66.1974	381.78	0.1248	1.41059	6.25

CMX2

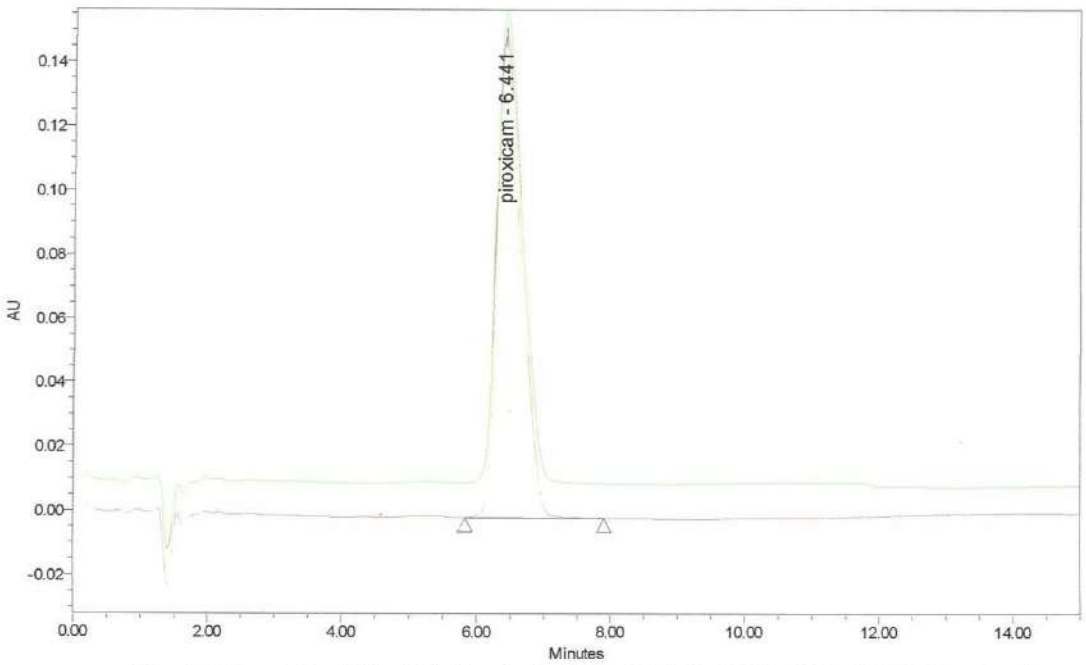
Pos. [°2Th.]	Height [cts]	FWHM Left [°2Th.]	d-spacing [Å]	Rel. Int. [%]
14.6901	6726.09	0.0640	6.03026	93.69
18.1793	106.09	0.6140	4.87997	1.48
20.7403	7179.20	0.0384	4.28282	100.00
27.4799	563.33	0.0640	3.24584	7.85
31.8313	2300.74	0.1023	2.81137	32.05
32.6929	6683.42	0.0384	2.73921	93.09
34.2303	211.86	0.3582	2.61962	2.95
45.5808	1506.63	0.1248	1.98858	20.99
45.6949	668.38	0.0624	1.98881	9.31
47.0953	90.35	0.4992	1.92810	1.26
50.8116	85.76	0.4992	1.79546	1.19
56.5878	680.20	0.0780	1.62512	9.47
66.2959	148.38	0.3120	1.40873	2.07
67.6884	1476.05	0.0468	1.38310	20.56

Annexe III

Résultats : Chromatogrammes HPLC du Dosage du PA dans les mélanges intermédiaires

Empower 3

Peak Summary Report



Sample Name: GXn 10%; Date Acquired: 12-Apr-16 08:42:47 PM CET; Vial: 3; Injection: 1
Sample Name: GXn 10%; Date Acquired: 12-Apr-16 08:58:31 PM CET; Vial: 3; Injection: 2

Peak Summary with Statistics

Name: piroxicam

	Sample Name	Vial	Inj	Name	Retention Time (min)	Area	% Area	Height
1	GXn 10%	3	2	piroxicam	6.441	3774436	100.00	147205
2	GXn 10%	3	1	piroxicam	6.454	3858557	100.00	150179
Mean						3816496.5		
Std. Dev.						11227.9		
% RSD						0.3		

Reported by User: System
Report Method: Peak Summary Report
Report Method ID: 1011
Page: 1 of 1

Project Name: Physicochimie\aissou\gomme xanthan
Date Printed:
17-Apr-16
12:32:36 PM Africa/Algiers

Annexe IV

Résultats : Uniformité de masse

Comprimés à base de Gomme Xanthane natif CpXn (10%, 20%, 30% et 40%)

Nombre de comprimés	CpXn 10%	CpXn 20%	CpXn 30%	CpXn 40%
1	302.4	307.7	304.9	302.5
2	303.1	305.6	306.8	302.4
3	303.9	299.7	306.2	295.5
4	302.1	293	306.2	298.7
5	305.3	302.4	298.1	302.6
6	308.6	306	303.6	295.9
7	304.6	304.5	298.1	295.7
8	305.9	305.2	304.6	303
9	296.9	297.5	301.3	304.2
10	297.1	301.9	295.8	294.8
Poids moyens (mg)	**302.99**	**302.35**	**302.56**	**299.53**

Comprimés à base de Gomme Xanthane modifiée CpX2 (10%, 20%, 30% et 40%)

Nombre de comprimés	CpX2 10%	CpX2 20%	CpX2 30%	CpX2 40%
1	302.4	306	302.6	305.4
2	293.7	293	300.6	303.1
3	299.3	300.4	299.6	302.4
4	300.6	302.5	300.5	299.9
5	299.1	306.4	302.4	298.5
6	302.4	300.6	302.2	300.5
7	305.7	300.4	300	303.1
8	303.4	305.6	297.5	301.1
9	299.5	302.3	298.9	300.1
10	302.6	298.8	300.9	298.4
Poids moyens (mg)	**300.87**	**301.6**	**300.52**	**301.25**

Comprimés à base de Gomme Xanthane modifiée CpX4 (10%, 20%, 30% et 40%)

Nombre de comprimés	CpX4 10%	CpX4 20%	CpX4 30%	CpX4 40%
1	293.8	304.9	305.8	303.9
2	299.5	296.5	297.7	300.7
3	301.8	306.2	297.6	299.5
4	305.8	301.2	302.1	305.7
5	300	298.1	301	301.4
6	302.5	303.6	298.8	299.2
7	301	301.3	306.2	302.4
8	299.9	304.6	301.4	307.5
9	301.1	306.3	299.3	298.4
10	303	299.6	303.6	300
Poids moyens (mg)	**300.84**	**302.23**	**301.35**	**301.87**

Comprimés à base de Gomme Xanthane modifiée CpX6 (10%, 20%, 30% et 40%)

Nombre de comprimés	CpX6 10%	CpX6 20%	CpX6 30%	CpX6 40%
1	293.8	305.8	305.8	303.9
2	299.5	299.7	297.7	300.7
3	301.8	303.9	297.6	299.5
4	305.8	297.9	302.1	305.7
5	300	301	301	301.4
6	302.5	301.9	298.8	299.2
7	301	298.4	306.2	302.4
8	299.9	299.6	301.4	307.5
9	301.1	304.3	299.3	298.4
10	303	300.1	303.6	300
Poids moyens (mg)	**300.84**	**301.26**	**301.35**	**301.87**

Annexe V

Résultats : Des essais de la Dureté

Comprimés à base de Gomme Xanthane natif CpXn (10%, 20%, 30% et 40%)

Nombre de comprimés	CpXn 10%	CpXn 20%	CpXn 30%	CpXn 40%
1	91	102	105	102
2	100	90	99	101
3	94	97	100	104
4	102	99	97	99
5	99	94	96	93
6	92	98	102	90
7	104	100	100	91
8	97	104	104	105
9	92	103	103	97
10	100	99	98	92
Dureté moyenne (N)	**97.1**	**98.6**	**100.4**	**97.4**
Min	**91**	**90**	**96**	**90**
Max	**104**	**104**	**105**	**105**

Comprimés à base de Gomme Xanthane modifiée CpX2 (10%, 20%, 30% et 40%)

Nombre de comprimés	CpX2 10%	CpX2 20%	CpX2 30%	CpX2 40%
1	92	97	92	90
2	100	94	100	91
3	97	91	102	102
4	93	92	97	90
5	102	102	96	95
6	104	104	104	97
7	95	102	95	101
8	94	100	97	103
9	91	101	102	98
10	101	91	103	99
Dureté moyenne (N)	**96.9**	**97.4**	**98.8**	**96.6**
Min	**91**	**91**	**92**	**90**
Max	**104**	**104**	**104**	**103**

Comprimés à base de Gomme Xanthane modifiée CpX4 (10%, 20%, 30% et 40%)

Nombre de comprimés	CpX4 10%	CpX4 20%	CpX4 30%	CpX4 40%
1	98	95	92	99
2	90	97	101	94
3	102	102	102	102
4	96	101	97	100
5	93	99	96	95
6	102	92	93	97
7	104	94	95	101
8	100	101	100	98
9	95	100	105	98
10	102	99	101	102
Dureté moyenne (N)	**98.2**	**98**	**98.2**	**98.6**
Min	**93**	**92**	**92**	**94**
Max	**104**	**102**	**105**	**102**

Comprimés à base de Gomme Xanthane modifiée CpX6 (10%, 20%, 30% et 40%)

Nombre de comprimés	CpX6 10%	CpX6 20%	CpX6 30%	CpX6 40%
1	99	98	101	102
2	94	96	105	99
3	101	99	102	101
4	96	102	96	100
5	93	98	96	98
6	103	99	99	97
7	104	101	95	100
8	102	102	104	98
9	95	99	105	96
10	100	98	102	102
Dureté moyenne (N)	**98.7**	**99.2**	**100.5**	**99.3**
Min	**93**	**96**	**95**	**96**
Max	**104**	**102**	**105**	**102**

Annexe VI

Préparation des solutions :

Solution de NaOH 16 N :

Peser 640 g de la soude caustique en pastille, faire dissoudre dans 1 litre d'eau distillée.

Solution de HCl 0,2 M :

Mesurer un volume de 17 ml de l'acide chlorhydrique et compléter à 1 litre avec de l'eau distillée.

Solution tampons standards

- **Tampon d'acide chlorhydrique**

Placer 50 ml de la solution de chlorure de potassium dans un flacon volumétrique de 200 ml, ajouter le volume spécifié de la solution d'acide chlorhydrique à 0,2 M, puis ajouter l'eau au volume.

Tableau 1. Solution de l'acide chlorhydrique.

pH	**1.2**	1.3	1.4	1.5	1.6	1.7	1.8	1.9	2	2.1	2.2
0.2 M HCl (ml)	**85.0**	67.2	53.2	41.4	32.4	26.0	20.4	16.2	13.0	10.2	7.8

- **Tampon de phosphate**

Placer 50 ml de la solution de phosphate de potassium monobasique dans un flacon de volume de 200 ml, ajouter le volume spécifié de la solution d'hydroxyde de sodium, puis ajouter l'eau au volume.

Tableau 2. Solution de (phosphate).

pH	5.8	6.0	6.2	6.4	6.6	**6.8**	7.0	7.2	7.4	7.6	7.8
0.2 M NaOH (ml)	3.6	5.6	8.1	11.6	16.4	**22.4**	29.1	34.7	39.1	42.4	44.5

Préparation des milieux de dissolution :

- ***Préparation de milieu tampon pH 1,2***

Dans une burette en verre de 2 L, une masse de 29.82 g de KCl (Chlorure de Potassium à 0.2 M) à été ajoutée à 2 l d'eau distillée et mise en agitation. Le pH de la solution obtenue (pH = 5.7) est ajusté par une solution de HCl (1.2 M) afin d'avoir un pH souhaité de 1.2 **[USP38]**.

- ***Préparation de milieu tampon pH 6.8 :***

Dans une burette en verre de 2 L, une masse de 54.44 g de KH_2PO_4 (Phosphate de Potassium Monobasique) est ajoutée à 2 l d'eau distillée et mise en agitation. Le pH de la solution obtenue (pH = 4.7) est ajusté par une solution de NaOH (0.2 M) afin d'avoir un pH souhaité de 6.8. **[USP38]**.

Annexe VII

Résultats : Pourcentage de libération du Piroxicam dans les différentes formules en milieu acide à pH 1.2 et en milieu basique à pH 6.8

- ***En Milieu acide à pH 1.2 :***

CpXn 10%			CpXn 20%		
PH 1.2	**[C]**	**% de libération**	**PH 1.2**	**[C]**	**% de libération**
10 min	0.000277209	0.843377621	10 min	0	0
20 min	0.000567734	1.727266831	20 min	0	0
30 min	0.0010241	3.115709465	30 min	0	0
60 min	0.001798833	5.472747359	60 min	0	0
120 min	0.00258083	9.851882482	120 min	0	0
180 min	0.00351051	12.68032795	180 min	0	0
240 min	0.004970397	15.12187123	240 min	0.000307472	0.935459414
960 min	0.008340486	25.37498607	960 min	0.001175415	3.576068429

CpXn 30%			CpXn 40%		
Ph 1.2	**[C]**	**% de libération**	**Ph 1.2**	**[C]**	**% de libération**
10 min	0	0	10 min	0.000453945	1.381076891
20 min	0	0	20 min	0.001248047	3.797040731
30 min	0	0	30 min	0.001379993	4.198473748
60 min	0	0	60 min	0.001588203	4.831927681
120 min	0	0	120 min	0.002002201	6.091469806
180 min	0	0	180 min	0.002689777	8.183340936
240 min	0	0	240 min	0.003732035	11.35429348
960 min	0.000981732	2.986808956	960 min	0.006736547	20.49518106

CpX2 10%			CpX2 20%		
PH 1.2	**[C]**	**% de libération**	**Ph 1.2**	**[C]**	**% de libération**
10 min	0.001267807	3.857159163	10 min	0.001105205	3.36246187
20 min	0.004559212	13.87088734	20 min	0.002430725	7.39520639
30 min	0.013212013	40.19605421	30 min	0.004043139	12.30079151
60 min	0.030052774	91.43216552	60 min	0.005653131	17.19901088
120 min	0.031511452	95.87002593	120 min	0.007708595	25.45252704
180 min	0.03206466	97.5530983	180 min	0.009957742	32.29530267
240 min	0.032823656	99.86225886	240 min	0.012434467	37.83045819
960 min	NA	NA	960 min	0.01788302	54.40706375

CpX2 30%			CpX2 40%		
PH 1.2	**[C]**	**% de libération**	**PH 1.2**	**[C]**	**% de libération**
10 min	0.0008981	2.983126084	10 min	0.0006343	1.9298248
20 min	0.0017874	6.352953697	20 min	0.0014115	4.2942284
30 min	0.0029786	10.45567278	30 min	0.0025663	7.807688
60 min	0.0042746	15.0224337	60 min	0.0038071	11.582632
120 min	0.0059838	22.24474578	120 min	0.0053275	18.208318
180 min	0.0078948	28.45775035	180 min	0.0071409	23.72526
240 min	0.0092847	34.13653787	240 min	0.0088985	27.07279
960 min	0.012986	49.32838366	960 min	0.0108826	33.109017

CpX4 10%			CpX4 20%		
PH 1.2	**[C]**	**% de libération**	**PH 1.2**	**[C]**	**% de libération**
10 min	0.002968196	9.030401429	10 min	0.000412787	1.255859253
20 min	0.007236492	22.01620707	20 min	0.001108837	3.373510485
30 min	0.012204468	37.13071256	30 min	0.002083306	6.33822221
60 min	0.017810388	54.18609145	60 min	0.003177616	9.667538235
120 min	0.023795202	72.39420917	120 min	0.004305822	15.09997467
180 min	0.030112909	91.61511662	180 min	0.00593034	20.0423885
240 min	0.036755035	111.8230337	240 min	0.008121382	24.70838629
960 min	NA	NA	960 min	0.01072158	32.61919472

CpX4 30%			CpX4 40%		
PH 1.2	**[C]**	**% de libération**	**PH 1.2**	**[C]**	**% de libération**
10 min	0.004568504	13,89915783	10 min	0	0
20 min	0.009909321	30,1479878	20 min	0	0
30 min	0.015735556	47,87364934	30 min	0	0
60 min	0.021895895	66,61578346	60 min	0	0
120 min	0.028685705	87,27301087	120 min	0	0
180 min	0.035635303	108,4163774	180 min	0	0
240 min	0.036026301	109.6059449	240 min	0	0
960 min	NA	NA	960 min	0.00295246	13.28606934

CpX6 10%			CpX6 20%		
PH 1.2	**[C]**	**% de libération**	**PH 1.2**	**[C]**	**% de libération**
10 min	0.002905249	8.8388921	10 min	0.000750523	2.283381698
20 min	0.007088808	21.56689672	20 min	0.001622098	4.935950767
30 min	0.011863101	36.09214274	30 min	0.002626831	7.991835943
60 min	0.017364917	52.83079466	60 min	0.003929352	11.95460805
120 min	0.023002311	69.9819282	120 min	0.005328714	16.21201006
180 min	0.028178497	85.72988763	180 min	0.007114233	21.64424877
240 min	0.035879828	109.1603174	240 min	0.008944541	27.21275382
960 min	NA	NA	960 min	0.01145153	34.83998526

CpX6 30%			CpX6 40%		
PH 1.2	**[C]**	**% de libération**	**PH 1.2**	**[C]**	**% de libération**
10 min	0.000121052	0.368287171	10 min	0.002822934	8.588456824
20 min	0.000275999	0.83969475	20 min	0.006149444	18.70898828
30 min	0.000639155	1.944556262	30 min	0.010241004	31.15709465
60 min	0.001388467	4.22425385	60 min	0.014957192	45.50556283
120 min	0.002353252	9.159502601	120 min	0.020313745	61.80227014
180 min	0.003661825	13.14068692	180 min	0.026911082	81.87392095
240 min	0.005425553	16.506631	240 min	0.033889733	103.1056763
960 min	0.011642786	35.42186009	960 min	NA	NA

- ***En Milieu basique à pH 6.8 :***

CpXn 10%			CpXn 20%		
PH 6.8	**[C]**	**% de libération**	**PH 6.8**	**[C]**	**% de libération**
10 min	0.0003501	1.718078171	10 min	0	0
20 min	0.0007023	3.447030255	20 min	0	0
30 min	0.001121	5.502199714	30 min	0	0
60 min	0.0023839	11.70032983	60 min	0.0003345	1.641960784
120 min	0.0038528	22.9097338	120 min	0.0017857	14.764373457
180 min	0.0055742	31.35876379	180 min	0.0042693	20.95402934
240 min	0.0078473	38.515398	240 min	0.0049074	24.08571614
960 min	0.0103464	50.78117127	960 min	0.005428	26.64108557

CpXn 30%			CpXn 40%		
PH 6.8	**[C]**	**% de libération**	**PH 6.8**	**[C]**	**% de libération**
10 min	0	0	10 min	0	0
20 min	0	0	20 min	0	0
30 min	0	0	30 min	0	0
60 min	0	0	60 min	0	0
120 min	0	0	120 min	0	0
180 min	0.0001905	0.935156473	180 min	0.0008818	7.327817166
240 min	0.0012717	6.241625762	240 min	0.0027295	13.39666017
960 min	0.0045507	22.33501623	960 min	0.0096995	47.60598883

CpX2 10%			CpX2 20%		
PH 6.8	**[C]**	**% de libération**	**PH 6.8**	**[C]**	**% de libération**
10 min	0.0041541	20.3885859	10 min	0.0006447	3.164308531
20 min	0.0047301	23.21580314	20 min	0.0082926	40.7010544
30 min	0.0164634	80.80404362	30 min	0.0090348	44.34381508
60 min	0.0243174	119.3520634	60 min	0.0105059	51.56409297
120 min	NA	NA	120 min	0.0121498	66.63253603
180 min	NA	NA	180 min	0.0142435	72.90838332
240 min	NA	NA	240 min	0.0165654	81.30424359
960 min	NA	NA	960 min	0.022009	117.470886

CpX2 30%			CpX2 40%		
PH 6.8	**[C]**	**% de libération**	**PH 6.8**	**[C]**	**% de libération**
10 min	0.000467472	2.294395533	10 min	0.000420947	2.066043371
20 min	0.00113434	5.567443189	20 min	0.001043505	5.121612777
30 min	0.001856596	9.112338656	30 min	0.001617321	7.937956109
60 min	0.003141591	15.41920789	60 min	0.00267855	13.14656019
120 min	0.004566163	24.41113362	120 min	0.003888218	21.0837164
180 min	0.006433837	33.57784183	180 min	0.005669486	29.82634203
240 min	0.008531923	41.87543695	240 min	0.007661229	37.60198935
960 min	0.02018993	99.09396441	960 min	0.017958912	99.14393454

CpX4 10%			CpX4 20%		
PH 6.8	**[C]**	**% de libération**	**PH 6.8**	**[C]**	**% de libération**
10 min	0.005829	28.60926373	10 min	0.0014135	6.937556161
20 min	0.0131225	64.4061836	20 min	0.0029843	14.64716011
30 min	0.0142236	69.81051811	30 min	0.0052773	25.90165952
60 min	0.0164058	80.5213219	60 min	0.0082594	40.53794572
120 min	0.0196028	96.2123776	120 min	0.0123825	60.77429684
180 min	0.0222149	109.0327204	180 min	0.0169376	83.13106089
240 min	0.0238145	116.8836852	240 min	0.0200947	98.62638617

CpX4 30%			CpX4 40%		
PH 6.8	**[C]**	**% de libération**	**PH 6.8**	**[C]**	**% de libération**
10 min	0.004349	21.34549019	10 min	0.0012806	6.285121412
20 min	0.0093029	45.65955849	20 min	0.0031217	15.32134268
30 min	0.0097837	48.0191975	30 min	0.0056429	27.69585508
60 min	0.0114187	56.04414491	60 min	0.0092785	45.53994546
120 min	0.0136653	67.07029216	120 min	0.0096308	65.26889754
180 min	0.0160624	78.83586546	180 min	0.0108294	80.15168419
240 min	0.017292	102.87088689	240 min	0.0145825	98.57209193

CpX6 10%		
PH 6.8	**[C]**	**% de libération**
10 min	0.0049694	24.39018569
20 min	0.0109003	53.49964939
30 min	0.011771	57.77309699
60 min	0.0141615	69.50604856
120 min	0.0172566	84.69690429
180 min	0.0178371	98.54586936
240 min	0.023367	114.6871549

CpX6 20%		
PH 6.8	**[C]**	**% de libération**
10 min	0.0006779	3.327417218
20 min	0.0022864	11.22187768
30 min	0.0049782	24.43368134
60 min	0.0084566	41.50572393
120 min	0.0136852	67.16815737
180 min	0.020684	101.5188469
240 min	0.0237658	116.6444591

CpX6 30%		
PH 6.8	**[C]**	**% de libération**
10 min	0.0007732	3.794995455
20 min	0.002005	9.840890792
30 min	0.0039259	19.26857291
60 min	0.0074574	36.6015894
120 min	0.0131557	64.56929229
180 min	0.0206729	101.4644773
240 min	0.0219402	107.6843553

CpX6 40%		
PH 6.8	**[C]**	**% de libération**
10 min	0.00329	16.14776003
20 min	0.0070896	34.79651993
30 min	0.0115782	56.82706661
60 min	0.0168556	82.72872613
120 min	0.0222725	109.3154421
180 min	0.0224409	110.1418595
240 min	0.0227067	111.446729