REPUBLIQUE ALGERIENNE DEMOCRATIQUE ET POPULAIRE
MINISTERE DE L'ENSEIGNEMENT SUPERIEURE ET DE LA RECHERCHE SCIENTIFIQUE
UNIVERSITE DE MEDEA
FACULTE DES SCIENCES



Mémoire

Présenté pour obtenir le diplôme de **Master**

En Chimie

Spécialité : Chimie Pharmaceutique

Par :

SERRAYE MOHAMED AMINE
BELHADJER RAHIL

Thème :

FORMULATION ET CARACTERISATION D'UN SYSTEME A LIBERATION MODIFIEE A BASE DE BIOPLYMERES

Soutenue publiquement le :... /07/2021, Devant le jury composé de :

Dr. REBOUH Samia	MCA	UYFM	Présidente
Dr. LEFNAOUI Sonia	MCA	UYFM	Examinatrice
Dr. YAHOUM Madiha Melha	MCA	UYFM	Encadreur
Mme TOUMI Selma	Doctorante	UYFM	CO-Encadreur

Année universitaire : 2020/2021


بسم الله الرحمن الرحيم

Remerciements

Nous tenons tout d'abord à remercier DIEU le tout puissant et miséricordieux qui nous a donné la force et la patience d'accomplir ce modeste travail.

Ce travail n'aurait pas été aussi riche et n'aurait pas pu voir le jour sans l'aide et l'encadrement de Dr. YAHOUM Madiha Melha, de l'université de Médéa. On la remercie pour la qualité de son encadrement exceptionnel, pour sa patience, sa rigueur et sa disponibilité durant notre préparation de ce mémoire.

Notre profonde reconnaissance va également, à Mlle Toumi Selma pour tout son aide, pour le temps qu'elle nous a consacré pendant toute la durée de ce travail.

Nos sincères remerciements vont également aux membres du jury le Dr.Rebouh Samia, pour l'honneur qu'elle nous a fait en présidant le jury et le Dr. Lefnaoui Sonia d'avoir accepté d'examiner ce travail.

Nos derniers remerciements et ce ne sont pas les moindres, vont à toute l'équipe du Département des sciences de la matière de l'université YAHIA FARES, et tous ceux qui ont contribués de près ou de loin pour l'aboutissement de ce travail.

Dédicace

Je dédie ce modeste travail, le fruit des cinq ans d'étude

A mon père

A ma mère

A mes frères et mes sœurs

À tous mes enseignants sans exception

Et à ma grande famille SERRAYE et CHANDARLI

A mes amis

Et à tous ceux qui me sont chers

MOHAMED

Dédicace

A ma très chère mère

Quoi que je fasse ou que je dise, je ne saurai point te remercier comme il se doit .Ton affection me couvre, ta bienveillance me guide et ta présence à mes côtés a toujours été ma source de force pour affronter les différents obstacles.

A mon très cher père

Tu as toujours été à mes cotes me soutenir et m'encourager.

Que ce travail traduit ma gratitude et mon affection

A mon frère Mohamed merci d'être une constante dans ma vie

A Mes chères sœurs

Hnifa, warda, Soumia, Hanane

Et leurs enfants.

A mon soutien moral ma belle-sœur Baya

A mes très chers amis d'être toujours à mes cotes

Asma,Affaf ,Hind ,Achouak Chahinez ,Khalida et Ahlem

A mon binôme Mohamed.

Je dédie aussi ce modeste travail :

A tous les membres de la famille et à toute personne qui m'ont encouragé ou aidée au long de mes études.

Rahil Belhadjer

ملخص

الهدف من هذا العمل هو صياغة هلام مضاد للالتهابات للإعطاء الموضعي لديكلوفيناك الصوديوم (DS). تركيبات مختلفة تعتمد على خليط HPMC / صمغ الكزانثان (GX) أو الكزانثان المنزوع الأسيتيل (GXD) تم تطويرها. تأثير الطرق التركيبية (الطريق العادي وتحت الميكروويف) على الخواص الفيزيائية والكيميائية والصيدلانية لصمغ الكزانثان المنزوع الأسيتيل تم دراسته. النتائج اثبتت أن طريقة تصنيع تحت الميكروويف (MO) أدت إلى مشتقات ذات خصائص مشابهة لتلك التي تم الحصول عليها بالطريق الطبيعي (VN) في وقت أقصر بكثير. دراسة التحرير في وسط محاكي عند درجة حموضة7.4 اثبتت أن مواد الهلام الكزانثان المنزوعة الأسيتيل (GXD) تسمح بالتحرير السريع ل (DS)

كلمات مفتاحية: الكزنتان، المادة الهلامية، تفاعل نزع الاستيل، ديكلوفيناك

RESUME

L'objectif de ce travail est de formuler un gel anti-inflammatoire pour une administration topique du diclofenac de sodium (DS). Differentes formulations à base du mélange HPMC/ gomme xanthane (GX) ou xanthane désacétylés (GXD) ont été mises au point. L'effet des méthodes de synthèse (Voie normale et sous-micro-ondes) sur les propriétés physico-chimiques et pharmacotechnique de la gomme xanthane désacétylée a été étudié. Les résultats ont montré que la méthode de synthèse sous mico-ondes (MO) a conduit à des dérivés dotés de propriétés analogues à ceux obtenus par la voie normale (VN) en un temps nettement plus court. L'étude de libération en milieu simulé à pH 7.4 a montré que les gels à base de xanthane désacétylé (GXD) permettent une libération accélérée du DS.

Mots clés : Gomme xanthane, gels, deacetylation, diclofenac.

ABSTRACT

The objective of this work is to formulate an anti-inflammatory gel for topical administration of diclofenac sodium (DS). Different formulations based on the HPMC / xanthan gum (GX) or deacetylated xanthan (GXD) mixture have been developed. The effect of synthetic methods (normal method and microwave) on the physicochemical and pharmacotechnical properties of deacetylated xanthan gum has been studied. The results showed that the microwave synthesis (MO) method led to derivatives with properties similar to those obtained by the normal method (VN) in a much shorter time. The simulated mean release study at pH 7.4 showed that deacetylated xanthan gels (GXD) allow accelerated release of DS

Key words: Xanthan gum, gels, deacetylation, diclofenac

SOMMAIRE

REMERCIEMENTS

DEDICACES

RESUME

TABLE DE MATIERE

LISTE DE FIGURES

LISTE DES TABLEAUX

LISTE DES ABREVIATIONS ET DES SYMBOLES

INTRODUCTION GENERALE **01**

CHAPITRE I : REVUE BIBLIOGRAPHIQUE

I.1. INTRODUCTION **03**

I.2.GENERALIT1 SUR LES BIOPOLYMERES **03**

I.2.1.Définition des biopolymères **03**

I.2.2.Classification des biopolymères **04**

I.2.2.1 Les biopolyméres synthétiques **04**

I.2.2.2. Les biopolymères issus de la biomasse **04**

I.2.2.3. Les biopolymères de synthèse bactérienne **04**

I.2.3.Propriétés des biopolymères **05**

I.2.3.1.Biodégradabilité des biopolymères **05**

I.2.3.2.Biocompatibilité des biopolymères **06**

I.2.3.3.Biorésorbabilité **06**

I.2.4.Applications des biopolymères **06**

I.3 .LES POLYSACCHARIDES **07**

I.3.1.Définition **07**

I.3.2.Classification des polysaccharides **07**

I.3.2.1.Classification selon leur source **08**

a).Polysaccharides d'origine microbienne **08**

a.1) Polysaccharides d'origine bactérienne **08**

a.2) Polysaccharides d'origine fongique **08**

b).Polysaccharides d'origine végétale **08**

SOMMAIRE

c).Polysaccharides d'origine animale **08**

I.3.2.2.Classification selon leur structure **08**

a).Les homopolysaccarides **09**

b).Les hétéropolysaccharides **09**

I.3.3. Propriétés et utilisations des polysaccharides **09**

I.3.4. Modification des polysaccarides **10**

I.3.4.1. Les réactions courantes de modification des polysaccharides **10**

I.3.4.2. Polysaccharides modifiés sous micro-onde **13**

A.Synthèse organique sous micro-onde **13**

B.Application au polysacchrides **14**

I.4. LES GOMMES **14**

I.4.1. La gomme xanthane **15**

I.4.1.1. Définition **16**

I.4.1.2. Structure de la gomme xanthane **16**

I.4.1.3. Propriétés de la gomme xanthane **17**

I.4.1.4. Mode de fabrication de la gomme xanthane **17**

I.4.1.5. Applications de la gomme xanthane **18**

I.4.2. Modification de la gomme xanthane **19**

I.4.2.1. La gomme xanthane désacétylée **19**

I.5. MELANGES DES POLYSACCHRIDES **20**

I.6.SYSTEMES A LIBERATION MODIFIEE **21**

I.6.1.Généralité **21**

I.6.2.Hydrogels **23**

I.6.2.1.Classification **23**

I.6.2.2 Propriétés des hydrogels **25**

-a- Propriétés de gonflement **25**

-b-Propriétés mécaniques **26**

-c- Propriétés structurales **26**

I.6.2.3.Instabilité des hydrogels **27**

I.6.2.4 Procède de fabrication d'un gel **27**

I.6.2.5 Caractérisation des gels **28**

SOMMAIRE

I.6.2.6 Applications topiques **28**

I.7 CONCLUSION **29**

CHAPITRE II : MATERIELS ET METHODES EXPERIMENTALE

II.1. INTRODUCTION **30**

II.2. APPAREILLAGE ET PRODUITS UTILISES **30**

II.2.1. Appareillage **30**

II.2.2. Produits chimiques utilisés **31**

II.3. METHODES **32**

II.3.1. Modification chimique et caractérisation de la gomme xanthanedésacétylée **32**

II.3.1.1. Désacétylationde la gomme xanthane **32**

II.3.1.2. Caractérisation des dérives de Xanthane **33**

II.3.1.2.1. Analyse structurale par spectroscopie infrarouge à transformée de fourrier **33**

II.3.1.2.2. Evaluation du degré de désacétylation **33**

II.3.1.2.3. Mesure du pH **34**

II.3.1.2.4. Mesure de conductivité **34**

II.3.1.2.5. Etude viscosimétrique **34**

II.3.2. **Etape de préformulation** **35**

II.3.2.1. Caractéristiques du Diclofenac du sodium (DS) **35**

II.3.2.2. Etude des propriétés des mélanges de GX native et desacétylé avec l'HPMC **39**

II.3.2.2.1. **Préparation des mélanges (HPMC+GX)** **39**

II.3.2.2.2.**Caractérisation des mélanges (HPMC+GX)** **39**

A. Spectroscopie infrarouge à transformée de fourrier (FTIR) **39**

B. Mesure du pH des mélanges **39**

C. Détermination de conductivité **40**

D. Mesure de viscosité **40**

II.3.3.Etape de formulation et caractérisation des gels à base de xanthane native et désacétylée **40**

II.3.3.1.Caractérisation des gels **41**

II.3.3.1.1. Aspect macroscopique **41**

II.3.3.1.2. La viscosité **41**

II.3.3.1.3. Le pH **41**

II.3.3.1.4. Teste de dissolution **41**

II.4.CONCLUSION **43**

CHAPITRE III : RESULTATS ET DISCUSSIONS

III.1 INTRODUCTION **44**

III.2 CARACTERISATION DES DERIVES DE XANTHANE **44**

III.2.1 Analyse FT-IR **44**

III.2.2 Le degré de désacétylation **45**

III.2.3 La conductivité **46**

III.2.4 Le pH **47**

III.2.5 La viscosité **47**

III.3 ETAPE DE PREFORMULATION **49**

III.3.1 Caractéristiques du Diclofenac du sodium (DS) **49**

III.3.1.1 Identification par spectroscopie infrarouge à Transformée de Fourier FTIR **49**

III.3.1.2 Détermination de la courbe d'étalonnage du Diclofenac de sodium par spectroscopie UV-Visible **50**

III.3.2 Etude des propriétés des mélanges de GX native et desacétylé avec l'HPMC **50**

III.3.2.1 Analyse FT-IR des mélanges de polymères **50**

1. Mélange Xanthane native/HPMC **50**

2. Mélange Xanathane desacétylé/HPMC **51**

III.3.2.2 pH des mélanges **52**

III.3.2.3 Conductivité des mélanges **53**

III.4 ETAPE DE FORMULATION **55**

III.4.1 Aspect macroscopique **55**

III.4.2 Viscosité des gels **55**

III.4.3 Le pH **56**

III.4.4 Etude de libération du diclofenac de Sodium **57**

III.5. CONCLUSION **59**

CONCLUSION GENERALE **60**

REFERENCE

LISTE DES FIGURES

CHAPITRE I : REVUE BIBLIOGRAPHIQUE

Figure I.1. Les voies d'obtention des biopolymères **04**

Figure I.2. Mécanisme de biodégradation des biopolymères **05**

Figure I.3. Représentation linaire des oses **07**

Figure I.4. Réaction de sulfatation du chitosane **10**

Figure I.5. Réaction de phosphorylation du D-glucane par l'acide phosphorique **11**

Figure I.6. Carboxyméthylation de l'amidon **11**

Figure I.7. Acétylation de cellulos**e** **12**

Figure I.8. La deacetylation de chitine **12**

Figure I.9. Structure chimique du xanthane **17**

Figure I.10. Mode de fabication de xanthane **18**

Figure I.11. La desacétylation de xanthane **20**

Figure I.12. Représentation des différentes couches de la peau **22**

Figure I.13. Mécanisme de l'absorption percutanée **22**

Figure I.14. Ensemble des principes généraux de formulation dermique et transdermique **23**

Figure I.15. La structure d'un gel chimique réticulé **24**

Figure I.16. La structure d'un gel physique **25**

Figure I.17. Comportement d'un polymère en solution **26**

Figure I.18. Fabrication de gel **27**

CHAPITRE II : MATERIELS ET METHODES EXPERIMENTALE

Figure II.1. Schéma réactionnel de désacétylation **32**

Figure II.2. Transitions électroniques **37**

CHAPITRE III : RESULTATS ET DISCUSSIONS

Figure III.1. Les spectres IR du xanthane et ses dérivés désacétylés (voie microonde) **44**

Figure III.2. Les spectres IR de xanthane et les dérivés desacétylé (voie normale) **44**

Figure III.3. Le taux d'acétyle et le DD de GX et les dérivés GXD obtenus par la voie normale. **45**

Figure III.4. Le taux d'acétyle et le DD de xanthane GX et GXD obtenus sous micro-ondes **46**

LISTE DES FIGURES

Figure III.5. La conductivité de la gomme xanthane et de ses dérivés desacétylés. **46**

Figure III.6. Le pH de xanthane et les dérives **47**

Figure III.7. La viscosité apparente de xanthane native et ses dérivés GXDMO. **48**

Figure III.8. La viscosité apparente de xanthane et ses dérivés GXDVN **49**

Figure III.9. Spectre FTIR représentantLa transmittance en fonction du nombre d'onde du DS. **59**

Figure III.10. Spectres d'absorption UV des solutions du DS dans un milieu tampon pH7.4. **50**

Figure III.11. Courbe d'étalonnage de DS dans l'UV à λ =276 nm : dans un milieu tampon pH7.4 **50**

Figure III.12. Spectre FT-IR des melange GX native/HPMC **51**

Figure III.13. Les spectres IR des dérivés de xanthane et leurs mélanges avec HPMC : (a)Mélanges GXDVN/HPMC, (b) Mélanges GXDMO/HPMC **52**

Figure III.14. pH des mélanges de GX ou GXD/HPMC **53**

Figure III.15. Conductivité des mélanges GX ou GXD/ HPMC **53**

Figure III.16. La viscosité des mélanges GXDVN/HPMC (a) et GXDMO(b). **54**

Figure III.17. Aspect macroscopique des gels formulés (G1-G7). **55**

Figure III.18. La viscosité apparente des gels G1, G2, G3 et G4. **56**

Figure III.19. La viscosité apparente des gels G1, G5, G6 et G7. **56**

Figure III.20. pH des gels formulés **57**

Figure III.21. Cinétique de libération du DS à partir des gels G1, G2, G3 et G4. **58**

Figure III.22. Cinétique de libération du DS à partir des gels G1, G5, G6 et G7. **58**

LISTE DES TABLEAUX

CHAPITRE I : REVUE BIBLIOGRAPHIQUE

Tableau I.1. Classification des gommes selon leur origine et leur composition **15**

Tableau I.2 : quelque application de xanthane **19**

CHAPITRE II : MATERIELS ET METHODES EXPERIMENTALE

Tableau II.1. Liste du principal matériel utilisé **30**

Tableau II.2.L'ensemble des réactifs utilisés dans ce présent travail. **31**

Tableau II.3. Les caractéristiques physico-chimiques du DS **35**

TableauII.4. Matrice de formulation des gels **40**

LISTE DES ABREVIATIONS ET DES SYMBOLES

A : absorbance

CEE : Communauté économique européenne

CMC : Carboxyméthylcellulose

DD : degré de desacétylation

DS : diclofenac de sodium

EPS: exopolysaccharide

FDA: Food and Drug Administration

FTIR : Spectroscopie infrarouge à transformée de Fourier

GAG : glycosaminoglycanes

GX : gomme xanthane

GXD : gomme xanthane desacetylé

GXDMO : gomme xanthane desacétyle sous microonde

GXDVN : gomme xanthane desacétyle par voie normale

HEC : hydroxyethyl cellulose

HPMC : hydroxypropylméthylcellulose

I : intensité de lumière

LPS : lipopolysaccharide

MC : Méthylcellulose

NaOH : Hydroxyde de sodium

ηc : la viscosité dynamique

PDO : Polydioxanone

PGA : Acide polyglycolique

LISTE DES ABREVIATIONS ET DES SYMBOLES

PHB : Polyhydroxybutyrate

PLA : Acide polylactique

T : transmittance

USP : pharmacopée américaines

UV : ultraviolet

L'efficacité d'une administration topique repose, pour une large part, sur le système de délivrance utilisé. Ce dernier conditionne la stabilité du principe actif ainsi que sa biodisponibilité et sa biodistribution cutanée. Ainsi, la mise au point de nouvelles formulations mieux tolérées par la peau et plus performantes pour assurer la pénétration cutanée des principes actifs connaît un essor important.

Dans le domaine pharmaceutique, les formes semi-solides pour application topique peuvent se présenter sous forme de gel, de crème, de pommade ou de pâte.
Les gels pour application cutanée ont fait l'objet de plusieurs études, qui ont montré leur grande efficacité locale. En plus de l'efficacité, l'intérêt porté aux gels est justifié par le fait qu'ils présentent de rares effets indésirables dû à la faible quantité de médicament qui passe dans le sang. Par conséquent, le risque d'effets indésirables est faible comparé à celui d'un médicament similaire présenté sous une autre forme (comprimé ou gélule). **[1]**

Les hydrogels, étant formés par des réseaux tridimensionnels de polymères hydrophiles, sont capables de retenir une considérable quantité d'eau ou de liquide biologique. Ils possèdent donc une similitude avec La matrice extracellulaire (MEC) native tissulaire, qui leur confère plusieurs avantages. Leur biocompatibilité, leur biodégradabilité ainsi que leur capacité de supporter l'encapsulation des cellules ou des facteurs de croissance, rendent leur utilisation très vaste dans différents domaines pharmaceutiques **[2].**

Les biopolymères tel que les polysaccharides jouent un rôle important dans la formulation pharmaceutique. Ils sont utilisés comme des agents stabilisants, gélifiants et comme des épaississants. Les polysaccharides sont des polymères constitués d'un enchainement de molécules dont les unités structurales de base sont des monomères de sucres. Ces macromolécules sont généralement hydrophiles et hydrosolubles. Ils disposent de plusieurs ressources provenant des algues, des plantes, des micro-organismes et des animaux. En tant que biopolymères naturels, les polysaccharides sont stables, non toxiques, biodégradables et biocompatibles. Les polysaccharides font partie des biopolymères utilisés en libération d'un Principe actif. Généralement caractérisés par des propriétés de gonflement, ils se situent dans la catégorie des hydrogels.

Le Xanthane est un des polysaccharides les plus intéressants pour des applications en industrie pharmaceutique **[3].**

La gomme xanthane est un polysaccharide extracellulaire de haut poids moléculaire obtenu à partir de *Xanthomonas campestris* par processus de fermentation. La gomme xanthane est connue pour tolérer une concentration élevée d'électrolyte dans solution. La viscosité de la solution de gomme xanthane est presque indépendante du pH et de la température. La gomme Xanthane est biodégradable et biocompatible et forme un gel dans l'eau **[4].**

La gomme xanthane, est certes très utile sous sa forme native, mais il est parfois nécessaire de recourir à des modifications chimiques afin d'élargir ses domaine d'utilisation en améliorant ses propriétés physico-chimiques. Le xanthane possèdent des groupes acétyles situe au chaine latérale de xanthane, la réduction ou l'élimination de ces groupes entraine des nouvelles propriétés au ce polyosides.

Ce travail a pour principal objectif la desacétylation de xanthane par une hydrolyse alcaline et l'étude de la capacité gélifiante des nouveaux dérivés et leurs influences sur le profil de libération de principe actif dans un gel topique.

Le présent travail est organisé en trois grandes parties

Le premier chapitre est consacré à une revue bibliographique sur les biopolymères, les polysaccharides et leurs modifications, ainsi que le xanthane et la formulation des gels.

Le deuxième chapitre est dédié à la présentation du travail expérimental. Par la description du matériel et des méthodes de modification et de caractérisation utilisées.

Dans le troisième chapitre sont présentés les résultats obtenus accompagnés de l'interprétation et la discussion de chaque résultat.

Enfin, une conclusion générale qui nous rappellera les principaux résultats obtenus et les perspectives à venir.

I.1 INTRODUCTION

Les biopolymères sont des polymères issus exclusivement d'organismes vivants ou de polymères synthétisés à partir de ressources renouvelables. Ces polymères connaissent depuis quelques années un réel essor du fait de leurs origines biologiques et surtout de leur caractère biodégradable. Leurs utilisations en substitution ou même en mélange avec d'autres polymères synthétises offrent donc des applications intéressantes. En effet, dans un monde où les matériaux recyclables ou biodégradables prennent peu à peu plus de place, les biopolymères sont de plus en plus valorisés. **[5]**

Les polymères naturels peuvent être généralement divisés en différentes catégories, y compris les polysaccharides, les protéines et les acides nucléiques. Les polysaccharides sont définis comme des structures glucidiques polymériques composées d'unités mono-osidiques répétitives reliées par des liaisons glycosidiques. En tant que biopolymères naturels, les polysaccharides sont stables, non toxiques, biodégradables et biocompatibles et ont la capacité élevé de gonflement. Ceux-ci ont des propriétés qui les rendent extrêmement adaptées pour des applications biomédicales, pharmaceutiques et cosmétiques.

La gomme xanthane est un polysaccharide microbien possédant des propriétés particulière et un pouvoir gélifiant important, particulièrement lorsqu'on procède à une modification de sa structure.

Ce chapitre est consacré à la présentation de l'ensemble des notions théoriques nécessaires et indispensables préalables à la réalisation du présent travail. Tel que les biopolymères, les polysaccharides et leurs importances, puis les methodes de modification des polyosides plus particulièrement la gomme xanthane.

I.2 GENERALITE SUR LES BIOPOLYMERES

I.2.1 Définition des biopolymères

Les biopolymères sont des polymères issus de ressources renouvelables de plantes, d'algues ou d'animaux, formés dans des conditions naturelles au cours de réactions métaboliques complexes. Ce sont de longues chaines (ramifié ou pas) constituées d'unités répétitives : les monomères, qui se lient entre eux avec des liaisons covalentes. Ces monomères peuvent être des acides aminés (protéine) ; des nucléotides (ADN ou ARN) ; ou des monosaccharides (polysaccharides) **[5]**

I.2.2 Classification des biopolymères

On distingue généralement trois grandes familles de biopolymères selon leur mode d'obtention : biopolymères issus de la biomasse, les biopolymères d'origine bactérienne et les biopolymères synthétiques **[6]**

I.2.2.1 Les biopolyméres synthétiques

Obtenus également par la voie fermentaire, on les appelle polymères synthétiques ou chimiosynthétiques en raison de leur mode de fabrication. En effet, celui-ci consiste en une polycondensation (chauffage) de monomères naturels ou identiques aux naturels. Le plus connu est le PLA (Poly Acide Lactique) provenant de la polymérisation de molécules d'acide lactique. Le monomère (exclusivement l'acide lactique) nécessaire à la synthèse du PLA est obtenu par fermentation bactérienne à partir des ressources renouvelables **[6]**

I.2.2.2 Les biopolymères issus de la biomasse

Ils sont issus directement des ressources végétale ou animale. Cette classe comprend les polysaccharides (amidon, chitosan), les protéines (collagène, gluten) et les polynucléotides **[6]**

I.2.2.3 Les biopolymères de synthèse bactérienne

Ces polymères sont issus de fermentation par des bactéries (biotechnologie). Il s'agit de la fabrication in situ de polymère qui s'accumule dans le cytoplasme de certaines bactéries placées en condition de fermentation. Les matières premières fermentescibles, principalement les sucres et l'amidon y sont rajoutés. On trouve par exemple les polyhydroalkanoates (PHA), le polyhydroxybutyrate (PHB), mais aussi la cellulose bactérienne ou le xanthane. **[6]**

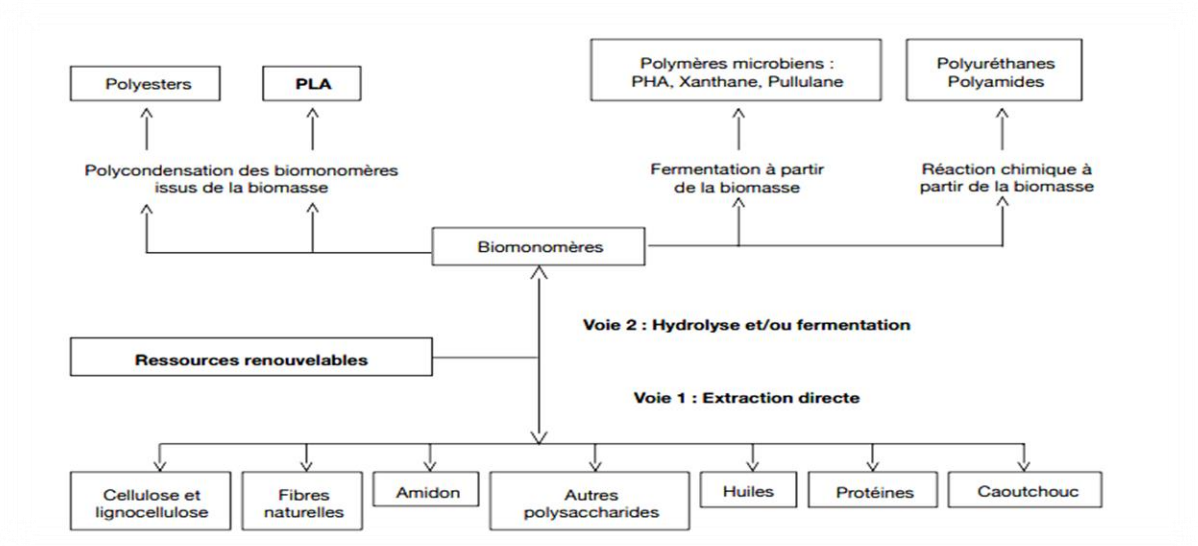


Figure I.1. Les voies d'obtention des biopolymères **[5]**

I.2.3 Propriétés des biopolymères

De par leurs structures chimiques, les biopolymères présentent des propriétés particulières et intéressantes pour des applications bien spécifiques en industrie pharmaceutique, plastique et agroalimentaire parmi ces propriétés :

I.2.3.1 Biodégradabilité des biopolymères

Un matériau est dit biodégradable s'il est dégradé par des microorganismes (Bactéries, Champignons), les résultats étant la formation de l'eau et de CO_2 et éventuellement d'une nouvelle biomasse non toxique pour l'homme et pour l'environnement [**7]**

La biodégradabilité de la plupart des biopolymères est due à la présence de liaisons facilement clivables comme les liaisons esters ou amides **[8]**

Le processus de biodégradation se déroule en deux phases **: [9]**

- La première phase est une détérioration de produit sous l'influence d'actions

Extérieures : mécanique comme le broyage, thermique comme la pasteurisation en compostage, chimique comme l'irradiation par UV et aussi biochimique sous l'effet des champignons et des bactéries qui peuvent fragmenter le produit (Biofragmentation)

L'avantage de cette phase et l'augmentation de la surface de matériau en contact avec les microorganismes.

- Dans la deuxième phase les microorganismes attaquent et digèrent le produit, lequel est transformé en métabolites qui sont assimilés par les microorganismes.

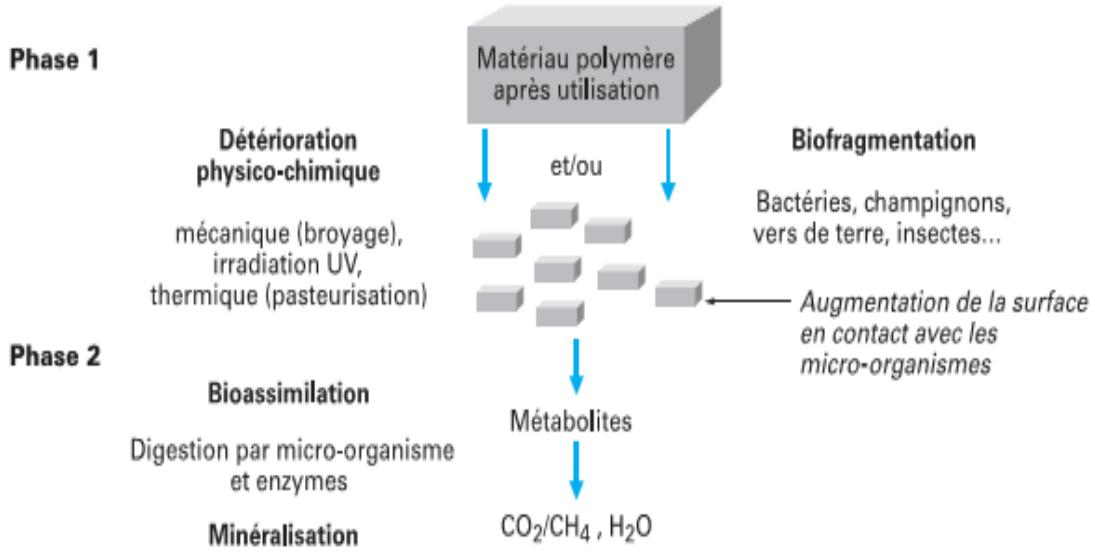


Figure I.2. Mécanisme de biodégradation des biopolymères **[9]**

I.2.3.2 Biocompatibilité des biopolymères

Un matériau biocompatible est un matériau qui capable d'assurer une fonction avec une réponse appropriée et sans effets indésirables sur l'environnement biologique dans lequel il est appelé à fonctionner. Les biopolymères de par leur origine naturelle remplissent pleinement cette fonction **[10].**

I.2.3.3 Biorésorbabilité

Pour des applications médicales on cherche des matériaux pouvant se décomposer tout naturellement dans l'organisme humain pour être remplacé par un tissu vivant.

Les biopolymères remplissant cette fonction, ils sont dégradés naturellement dans l'organisme sous l'action des enzymes et libèrent des molécules non toxiques **[11]**

I.2.4 Applications des biopolymères

Les premières applications des biopolymères ont été développées dans le domaine pharmaceutique et agroalimentaire mais, à ce jour, ces polymères tendent même a remplacer des composites dans des secteurs variées.

Les applications des biopolymères reposent sur leurs principales propriétés (biodégradabilité biocompatibilité…). Les trois grands domaines d'applications des biopolymères sont **[12] :**

- Le domaine médical et pharmaceutique
- Le domaine agroalimentaire
- Le domaine cosmétique

Les biopolymères sont à la base de plusieurs systèmes comme : **[13]**

- Les matrices destinées à la libération contrôlée des médicaments sous formes de comprimés, de capsules ou encore de films. Comme exemple, on peut citer : la cellulose et ses dérivés, alginate et polyaspartates.
- Les fils chirurgicaux biorésorbables : en raison de leur biocompatibilité, ils sont largement utilisés en chirurgie générale et chirurgie tracheobronchique : par exemple le PHA et PGA
- Les implantes biodégradables en thérapie osseuse : utilisation de PDO (Polydioxanone) lors de la réparation des ligaments
- La peau artificielle utilisée dans le traitement des grands brulés, à base de collagène de chitine et de poly-leucine.

I.3 LES POLYSACCHARIDES

Les glucides sont des composés organiques constitués de carbone, d'hydrogène et d'oxygène selon la formule empirique **$(CH_2O)_n$**. Ils incluent les sucres simples, les polysaccharides et leurs dérivés. Ces composés sont les principales substances nutritives de la plupart des organismes et sont absorbées généralement sous forme de sucre simple (glucose). Ils fournissent l'énergie et les carbones nécessaires pour la biosynthèse de protéines, d'acides nucléiques, de lipides et d'autres glucides

Les glucides se subdivisent en quatre groupes, à savoir : les monosaccharides, les disaccharides, les oligosaccharides et les polysaccharides.

I.3.1 Définition

Les polysaccharides (glycanes, polyosides, ou glucides complexes) sont des macromolécules carbohydrates, constituées par l'enchainement linéaire ou ramifié d'un grand nombre de motifs monosaccharidiques appelés oses. Les oses possèdent un squelette carboné linaire comportant de 3 à 6 carbones, tous les carbones portent une fonction alcool sauf un carbone qui porte une fonction carbonyle : aldéhyde dans le cas d'aldose (Glucose), cétone dans le cas d'un cétose (Fructose) **(Figure I.3)**. La cyclisation entre la fonction carbonyle et un hydroxyle résulte en la naissance de groupe hydroxyle porté par un carbone dit hemiacetallique. Les oses se lient entre eux par une liaison osidique entre hydroxyle hemiacetallique d'un ose et un hydroxyle d'un autre ose (condensation avec élimination d'une molécule d'eau) **[14].**

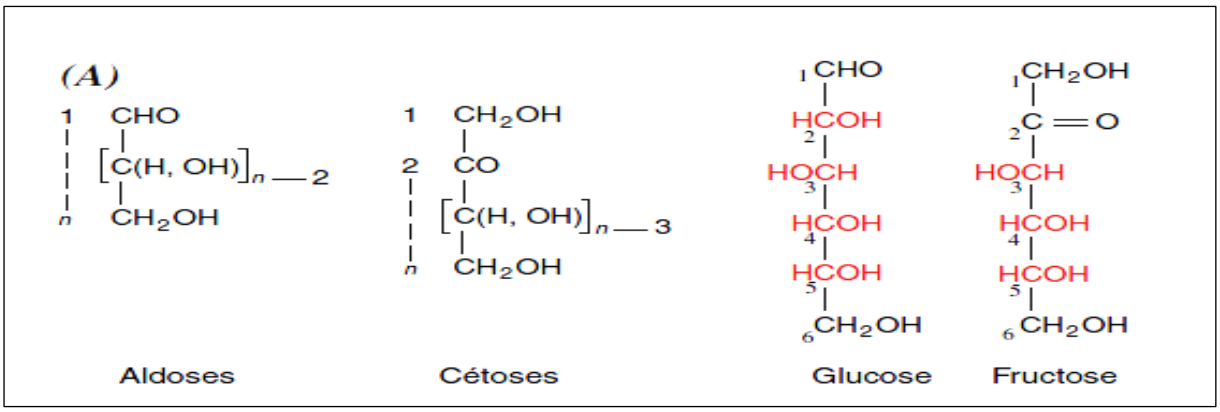


Figure I.3. Représentation linaire des oses **[14]**

I.3.2 Classification des polysaccharides

Les polysaccharides peuvent être classés selon :

- Leurs sources : les polysaccharides d'origine microbienne, végétale et animale

- Leurs compositions en monomères : les homopolysaccharides et hetropolysaccharides

I.3.2.1 Classification selon leur source

a) Polysaccharides d'origine microbienne

Les microorganismes et les macromycètes constituent une source importante de polysaccarides dans le milieu naturel.

a.1) Polysaccharides d'origine bactérienne

Les bactéries produisent plusieurs types des polysaccharides tels que les lipopolysaccharides (LPS) : constituants de la paroi cellulaire des bactéries ; Exopolysaccharides (EPS) : secrétés par les bactéries dans le milieu extracellulaire (xanthane) ; et enfin les polysaccharides cytoplasmique, ils sont utilisé par les bactéries comme une source d'énergie et de carbone **[15].**

a.2) Polysaccharides d'origine fongique

La paroi fongique est formée essentiellement de polysaccharides (80, 90 %) avec un faible teneur en protéine et en lipides. La majorité des vrais champignons ont des parois constituées essentiellement de chitine et de glucane [**16].**

b) Polysaccharides d'origine végétale

Les polysaccharides végétaux se divisent en trois catégories selon leur fonction biologique. On distingue : les polysaccharides de réserve (amidon, galactomannane), les polysaccharides de structure (cellulose, hémicellulose) et des exsudats, gomme ou mucilage (Gomme arabique) **[17].**

c) Polysaccharides d'origine animale

Chez les mammifères, les polysaccharides sont stockés dans les muscles et dans le foie sous la forme d'une macromolécule, le glycogène (polymère de glucose).Les polysaccharides animaux appartiennent à la famille de GAG (glycosaminoglycanes) et sont issus des protéoglycanes. Ces polymères sont soit impliqués dans la structure des tissus conjonctifs soit dans des mécanismes de communication cellulaires via leur propriétés fonctionnelles (héparine) **[18].**

I.3.2.2 Classification selon leur structure

Les polysaccharides peuvent être classés sur la base de leur composition en monomères. Il est habituel de distinguer, les homopolysaccharides les les hétéropolysaccharides, selon qu'ils présentent, dans leur structure, un ou plusieurs types d'unités monosaccharidique [**19]**

a) Les homopolysaccarides

Sont des polysaccharides homogènes, constituées d'un seule type de monosaccharides. On peut aussi les classer selon la nature de l'unité monosaccharidique qui les compose par exemple, galactane sont des polymères de D-galactose, glucane sont des polymères de D-glucose et les xylane polymeres de D-xylose **[18].**

b) Les hétéropolysaccharides

Ce sont des polymères hétérogènes, constituées de plusieurs types de monosaccharides .la caractéristique principale de ces polymères en plus de la variété des oses est la ramification des chaines. Sur la chaine principale linéaire ou axe osidique se produisent de nombreux branchement appelés chaines latérales **[20].**

I.3.3 Propriétés et utilisations des polysaccharides

Les propriétés fonctionnelles sont un ensemble de propriétés physico-chimiques et organoleptiques, déterminant la structure et l'acceptabilité d'un produit. Les polysaccharides sont largement utilisés dans industrie alimentaire, cosmétique, pharmaceutique pour leurs propriétés fonctionnelles. Les polysaccharides sont reconnus pour augmenter la viscosité des solutions à faible concentration donc ils sont utilisables comme agents épaississants et stabilisants dans les formulations. Ils possèdent des propriétés de rétention d'eau qui est exploitée pour améliorer la désintégration des comprimés pour une délivrance orale, par exemple. Les interactions moléculaires entre les polysaccharides ou avec l'eau conduisant à la création des zones de jonctions, cette propriété leurs confère la capacité gélifiante. La biocompatibilité, la biodégradabilité et non toxicité des polysaccharides sont d'un intérêt majeur dans la fabrication des médicaments et des aliments **[21]**. Les caractéristiques structurales des polysaccharides tels que la présence de groupement hydroxyle, poids moléculaire élevé, une flexibilité suffisante des chaines, leurs confèrent des propriétés de mucoadhésion (attachement au mucus). La carboxyméthylcellulose de sodium (CMC NA), alginate et pectine et bien d'autres sont très utilisés dans la formulation pharmaceutique **[22]**

En dehors des aspects épaississants ou gélifiants, de nombreux polysaccharides présentent des activités biologiques comme l'activité antiinflammatoire, anticancéreuse, antivirale, antioxydante. Le chitosane est actif contre les pathogène (Staphylococcus aureus …) et l'alginate et le fucoïdane sont des antioxydants **[23]**

I.3.4 Modification des polysaccarides

Grace à leur diversité, stabilité, biocompatibilité, les polysaccharides sont largement utilisés sous forme native, mais présentent quand même des inconvénients qui ne satisfont pas tous les besoins estimés par les formulateurs. D'autre part les différents groupements chimiques qui ornent le squelette des polysaccharides tel que, hydroxyle, carboxyle, amine ont permis de les rendre plus réactifs d'un point de vue chimique. Ceci ouvre la voie à diverses modifications chimiques et à la fonctionnalisation de ces macromolécules, dont le but d'obtenir des systèmes de polymères avec propriétés nouvelles ou améliorées par rapport à celles des polymères natifs.

La modification chimique des polymères permet de fixer, directement ou indirectement, par des liaisons covalentes a la surface de polymères une ou plusieurs molécules apportant des propriétés spécifique. Dans le cas des polysaccharides on s'intéresse généralement aux les groupements NH, OH, COOH **[24].** La modification chimique peut donc avoir plusieurs objectifs, tels que : les propriétés, la transformation d'un polymère hydrophile en un polysaccharide amphiphile par greffage de groupement hydrophobes sur les squelette du polysaccharide, ou encore l'amélioration de la solubilité comme pour la cellulose insoluble dans l'eau, qui est transformée en dérivés hydrosolubles tels que la méthylecellulose (MC), carboxyméthyelcellulose (CMC), hydroxyéthylcellulose (HEC), et Hydroxypropyleméthylcellulose (HPMC) **[25]**

I.3.4.1 Les réactions courantes de modification des polysaccharides

a) Sulfatation

Les groupements sulfates sont introduits au niveau des groupes hydroxyle en c- 1, 2, 3,4 et/ou 6 des polysaccharides, ce qui conduit à des améliorations des propriétés chimiques et biologiques Il existe plusieurs stratégies de sulfatation des polysaccharides qui utilise par exemple l'acide chlorosulfirique/pyridine, acide sulfurique/pyridine ou trioxyde de soufre/pyridine **[26]**

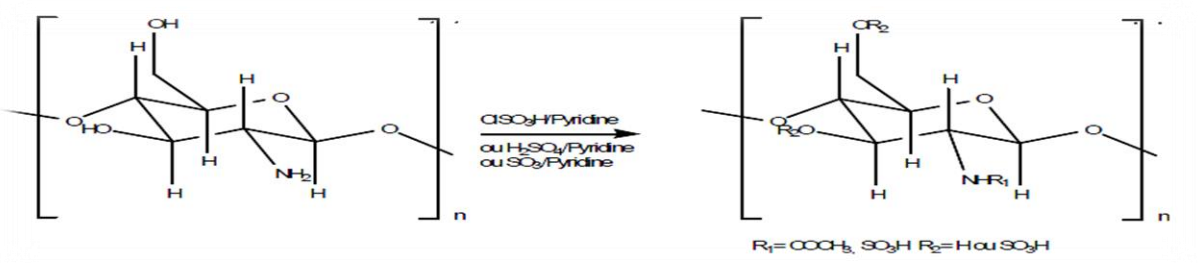


Figure I.4. Réaction de sulfatation du chitosane [**26]**

b) Phosphorylation

Le groupe hydroxyle des polysaccharides est remplacé par un groupe phosphate dans une réaction appelée phosphorylation. Cette dernière améliore la solubilité dans l'eau et la conformation de la chaîne du polysaccharide en raison de la charge résultante à partir des groupes phosphate. L'acide phosphorique et son anhydride, oxychlorure de phosphore, phosphate et pentoxyde de phosphore sont couramment utilisés pour la phosphorylation de polysaccharides. Par exemple, des dérivés de glucane phosphorylés hydrosolubles ont été préparés à partir du D-glucane insoluble dans l'eau. L'acide phosphorique H_3PO_4 a été utilisé comme agent de phosphorylation et le LiCl/Me2SO contenant de l'urée comme solvant **[27]**

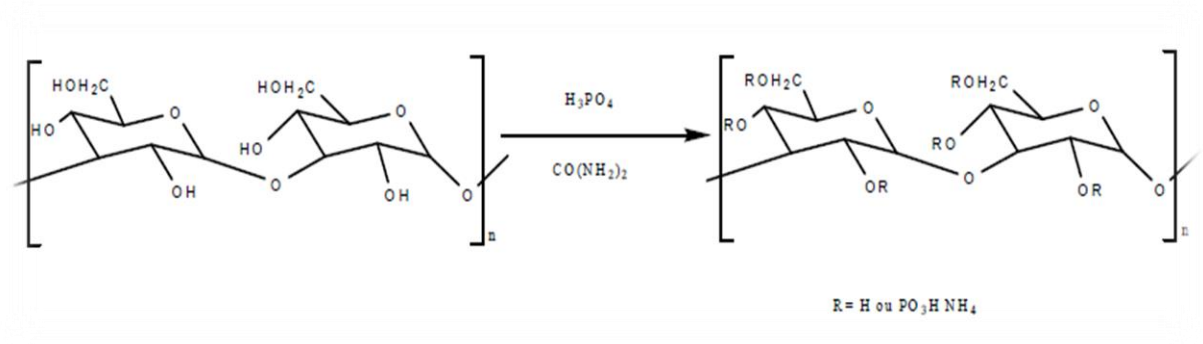


Figure I.5. Réaction de phosphorylation du D-glucane par l'acide phosphorique **[27].**

c) Carboxyméthylation

Ce type de réaction implique l'introduction de groupes carboxyméthyle dans la structure du polysaccharide. Ce qui va permettre d'augmenter l'hydrosolubilité, changer la conformation et améliorer la bioactivité du polysaccharide. Cette réaction se fait dans l'isopropanol comme solvant en présence d'acide chloroacétique en milieu basique NaOH **[28].**

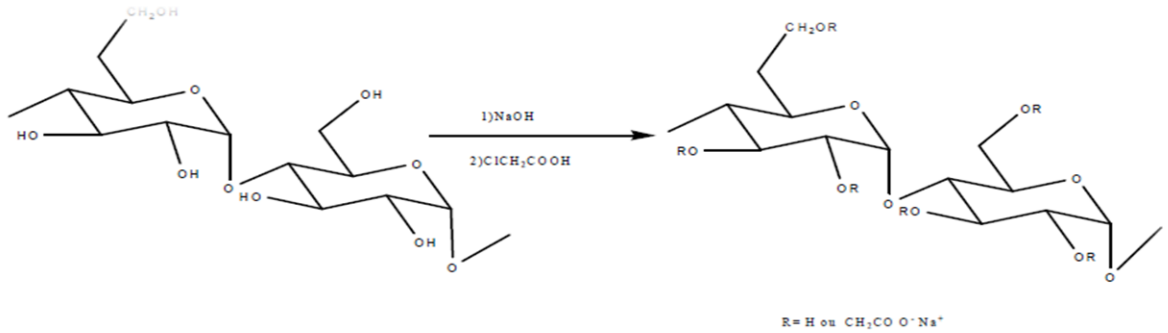


Figure I.6. Carboxyméthylation de l'amidon **[29].**

d) Acétylation

Les groupes hydroxyles de polysaccharides sont converties par une réaction d'estérification en groupes acétyles, cette modification conduit le changement de conformation spécial des polysaccharides. L'acétylation peut modifie la solubilité et l'hydrophobicité des polysaccharides. L'exemple le plus connus est l'acétylation de la cellulose où, les fibres de cellulose native sont converties en acétate de cellulose sous l'action d'un mélange d'acide acétique et anhydride acétique en présence d'un catalyseur tel que l'acide sulfurique ou acide perchlorique **[26],[30].**

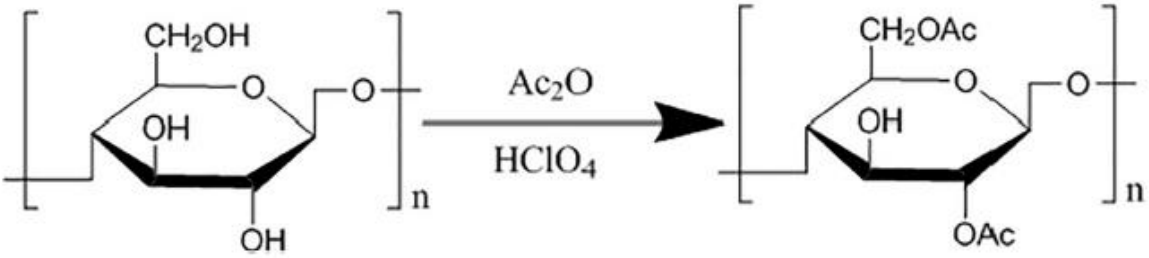


Figure I.7. Acétylation de cellulos**e [26]**

e) La désacétylation

C'est une réaction d'élimination des groupes acétyles d'un polysaccharide par une hydrolyse en milieu alcalin (NaOH).Plusieurs études ont démontré l'effet de la désacétylation sur les propriétés des polysaccharides tels que l'hydrosolubilité et la viscosité en solution. La desacétylation de l'acemannan entraine une augmentation de l'hydrophobicité et la diminution de la solubilité dans l'eau. L'élimination de groupe acétyles de la chitine entraine la génération de chitosane avec de nouvelles propriétés (chitine soluble dans l'eau contrairement au chitosane insoluble) **[31]**

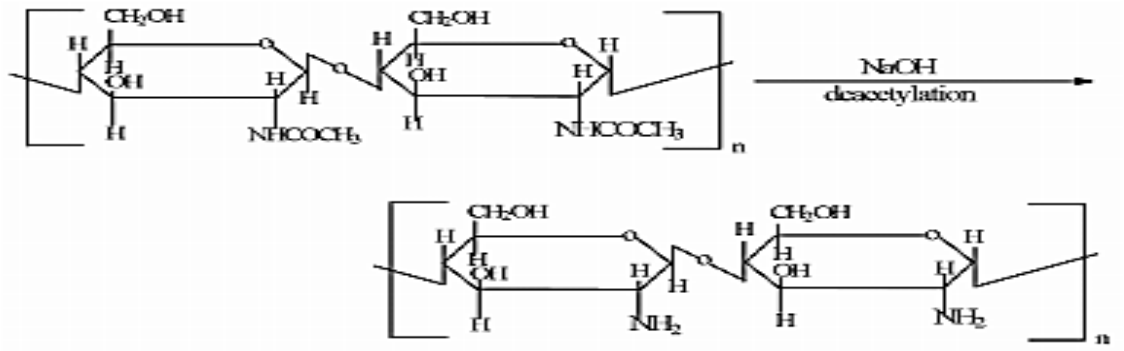


Figure I.8. La désacétylation de la chitine **[31]**

I.3.4.2 Polysaccharides modifiés sous micro-onde

Les micro-ondes ou hyperfréquences sont des ondes électromagnétiques non ionisantes, composées d'un champ électrique et d'un champ magnétique. Les fréquences des micro-ondes se situent dans le domaine des fréquences allant de 300 MHz à 300 GHz ce qui correspond à une longueur d'onde de 1 millimètre à 1 mètre. Elles sont donc du même ordre de grandeur que les dimensions des objets qui nous entourent. Parmi les applications des micro-ondes, les plus importantes sont les applications énergétiques, comme le séchage, la cuisson et le chauffage.

Contrairement aux techniques classiques de chauffage qui utilisent la convection ou la conduction pour amener l'énergie dans un matériau, le chauffage par micro-ondes résulte de la dégradation en chaleur de l'énergie d'une onde électromagnétique au sein du matériau lui-même.

A. Synthèse organique sous micro-onde

Le chauffage du milieu réactionnel à l'aide des micro-ondes est une technique de plus en plus utilisée. A la fois simple à mettre en œuvre, rapide et sélective, elle présente de nombreux intérêts. C'est au cours des années 1975 que les fours micro-ondes domestiques sont apparus dans les laboratoires **[32]**. Utilisés initialement pour sécher la verrerie ou réaliser des réactions de minéralisation, ce n'est que depuis le milieu des années 1980 que le four à micro-ondes s'est révélé être un bon équipement pour réaliser des synthèses organiques, remplaçant le célèbre « reflux de solvant» **[33]**. Un chauffage au cœur de la matière assurant un gain de temps et augmente la sélectivité et le rendement d'une réaction **[34]**. Mais cette technique d'activation a deux inconvénients majeurs :

La non-reproductibilité des résultats Grace à la distribution spatiale du champ électrique non homogène dans le four (micro-ondes multimode)

La surchauffe des solvants organiques : la température d'ébullition d'un solvant en système sous micro-ondes est parfois supérieure à celle observée par chauffage conventionnel. Le mode de chauffage fait que l'on peut rapidement faire monter un solvant en surébullition, ce qui peut représenter un danger **[35].**

L'activation par les micro-ondes résulte de deux contributions soit i) d'une origine purement thermique résultant de l'agitation moléculaire causée par l'inversion des dipôles avec les alternances du champ électrique ii) d'une contribution spécifique, d'origine électrostatique

résultant d'interactions de type dipôles-dipôles entre les molécules polaires et le champ électrique : l'apparition de charges dans l'état de transition

B. Application aux polysaccharides

L'utilisation de l'énergie micro-ondes a été observée au cours des deux dernières décennies pour améliorer la limitation procédurale dans la synthèse d'une gamme de matériaux polysaccharidiques modifiés par greffage. En fait, l'intérêt croissant pour la chimie la verte et, propre et respectueuse de l'environnement a motivé l'utilisation des micro-ondes pour modifier le greffage des polysaccharides. L'irradiation par micro-ondes a considérablement réduit l'utilisation de solvants toxiques, ainsi que le temps de réaction dans la plupart des réactions de greffage intéressantes, assurant une sélectivité du produit à haut rendement et la formation de produits purs. De plus, dans de nombreux exemples de copolymères polysaccharidiques synthétisés par micro-ondes montrent de meilleures propriétés pour un usage commercial que leurs homologues synthétisés de manière conventionnelle **[36].**

Une étude a montré que la N-alkylation du chitosane sous micro-ondes donne des résultats nettement supérieurs qu'avec les méthodes conventionnelles et ce, quelque soient les conditions réactionnelles.

Les micro-ondes permettent également des modifications enzymatiques à basses fréquences, comme c'est le cas avec l'amidon, où on a procédé à une estérification avec l'acide laurique ou stéarique en utilisant la lipase comme biocatalyseur **[37].**

I.4 LES GOMMES

Les gommes sont des macromolécules de nature polysaccharidique 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. 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. . Les gommes peuvent être classées suivant leur origine on cite i) d'origine végétale sont extraites des arbres, d'arbustes feuillus et des algues ii) Les gommes d'origine microbienne sont obtenues par synthèse de ces macromolécules par des souches sélectionnées de micro-organismes en conditions contrôlées dans les fermenteurs iii) gommes synthétiques, elles sont obtenues par modification ou

dérivation des gommes naturelles et par synthèse chimique et en fin les gommes d'origine animal. Tableau I.1. Et aussi les gommes peuvent être classe selon leurs charges i) les gommes

Cationique ii) les gommes anionique (xanthane et La gomme karaya) iii) les gommes non ioniques (la gomme de guar) **[38].**

Tableau I.1. Classification des gommes selon leur origine et leur composition **[39]**

Origines	**Gommes**	**Monomères constitutifs de gommes**
Origine végétale Exsudats de plantes	gomme arabique,	Galactose-arabinose-rhamnose-acide glucuronique
	gomme ghatti	Arabinose-galactose-mannose-xylose-acide glucuronique
	gomme karaya	Rhamnose-galactose-acide galacturonique.
Extrait de graines	Gomme guar Gomme caroube	Galactose-mannose Galactose-mannose
Extrait d'algues	Agar Alginates Carraghénanes	Galactose-3,6-anhydro-Lgalactose Acide mannuronique-acide guluronique Galactose sulfaté-Galactose
Origine microbienne	Dextrane, xanthane	Glucose, mannose, acide glucuronique
Origine synthétique	dérivés de cellulose pectines méthylés amidons modifiés	Glucose Acide galacaturonique Glucose

I.4.1 La gomme xanthane

Vers la fin des années 1950, Allene R. Jeanes du département américain de l'Agriculture découvre qu'en présence de sucre, une bactérie isolée à partir des feuilles de chou, Xanthomonas campestris, est capable de produire un polysaccharide extracellulaire, la gomme de xanthane.

L'intérêt industriel de ce nouveau polysaccharide se dessine rapidement et repose notamment sur ses propriétés rhéologiques exceptionnelles. Dès 1964, le procédé de production permettant d'obtenir la gomme de xanthane est développé par l'entreprise Kelco. Le xanthane est alors le 2ème polysaccharide microbien à être exploité industriellement après le dextrane. En 1969, la gomme de xanthane est approuvée pour son usage alimentaire aux Etats-Unis par la FDA (Food and Drug Administration). Puis, en 1980, la CEE (European Economic Community) inscrit le xanthane sous le numéro E 415 en tant qu'additif alimentaire.

De nos jours, avec une production annuelle estimée à 30 000 tonnes par an, c'est le polysaccharide le plus vendu **[40], [41].**

I.4.1.1 Définition

La gomme xanthane est un hétéropolysaccharide anionique ramifié exocellulaire, produit par une bactérie à Gram (-), *Xanthomonas campestris*. Elle est soluble dans l'eau mais pas dans les solvants organiques. Ce polymère montre une certaine stabilité à la température et la salinité.

I.4.1.2 Structure de la gomme xanthane

Le xanthane est un hétéropolysaccharide anionique hydrophile. Comme la plupart des polysaccharides naturels, le xanthane possède une masse molaire élevée (≈ 106 g/mol).

La structure chimique du xanthane est illustrée en Figure 9. Ce polymère est constitué d'un squelette cellulosique linéaire de β-1,4-D-glucose dont une unité sur deux est substituée en C3 par une chaîne trisaccharidique comportant un α-D-mannose, un acide β D-glucuronique et un β-D-mannose terminal **[42].** Le xanthane possède également des groupements acétate et pyruvate sur le carbone 6 du mannose interne et sur les carbones 4 et 6 du mannose terminal, respectivement, et dont les proportions varient en fonction de la nature de la souche bactérienne **[43],** des conditions de fermentation [**44]** ou encore des traitements de post-fermentation. De plus, la proportion de ces deux groupements a un impact sur les propriétés du polymère en solution.

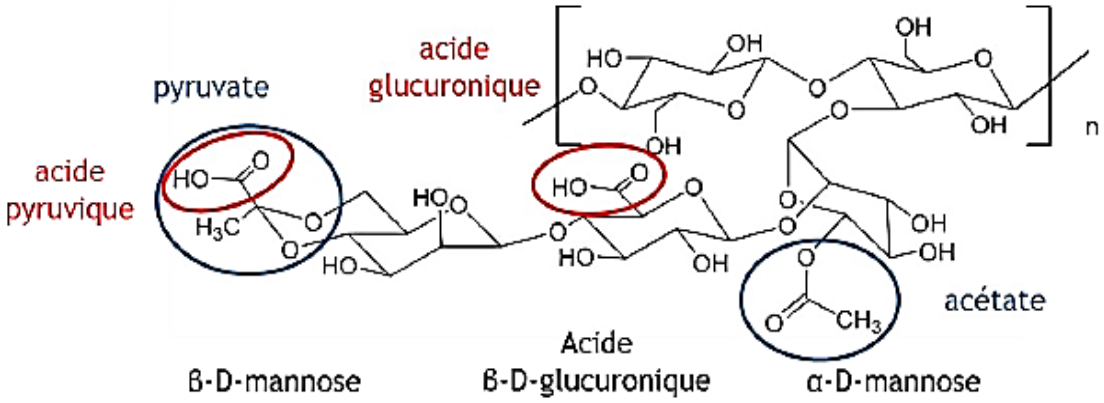


Figure I.9. Structure chimique du xanthane **[42]**

Le xanthane doit son caractère anionique à la présence de deux acides carboxyliques le long de la chaine latérale, à savoir un acide glucuronique et un acide pyruvique, situé sur le mannose terminal. Leur proportion par unité de répétition, notamment pour l'acide pyruvique, est dépendante du degré de substitution en pyruvate. Le xanthane possède donc des capacités d'échange de protons en solution **[45],[46].**

I.4.1.3 Propriétés de la gomme xanthane

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. La gomme xanthane possède bien d'autres propriétés, telles que :

- Une bonne dissolution dans l'eau chaude et l'eau froide
- Une viscosité élevée à faible cisaillement, même à faible concentration,
- Une viscosité constante et indépendante du pH (pour des pH compris entre 1 et 11) et de la température (jusqu'à 120°C)
- La récupération instantanée de la viscosité après l'application d'un cisaillement
- La compatibilité avec un grand nombre de substances
- La synergie avec des polysaccharides végétaux comme les galactomannanes de guar

I.4.1.4 Mode de fabrication de la gomme xanthane

Le xanthane est obtenu par la fermentation aérobie de la bactérie *Xanthomonas campestris* dans un milieu de culture contenant une source de carbone (comme le glucose ou l'amidon),

d'azote et différents sels (magnésium, calcium ...). La réaction se déroule à une température comprise entre 28 et 32°C pour un pH situé entre 6.5 et 7.5, jusqu'à consommation totale de la source de carbone. Le moût obtenu est alors stérilisé thermiquement afin de tuer les bactéries restantes, puis purifié par précipitation dans l'isopropanol. Le xanthane est alors récupéré par filtration ou centrifugation, séché, broyé et finalement conditionné sous forme de poudre. De nombreux paramètres peuvent affecter le procédé de production (nature des sources, température, pH...) et auront un impact sur le produit final (masse molaire, structure chimique ...). De plus, le xanthane possède un coût de vente, lié au principalement à la production, relativement élevé par rapport aux autres gommes. Pour ces différentes raisons, de nombreux auteurs se sont intéressés à l'optimisation du procédé de fermentation **[47]**

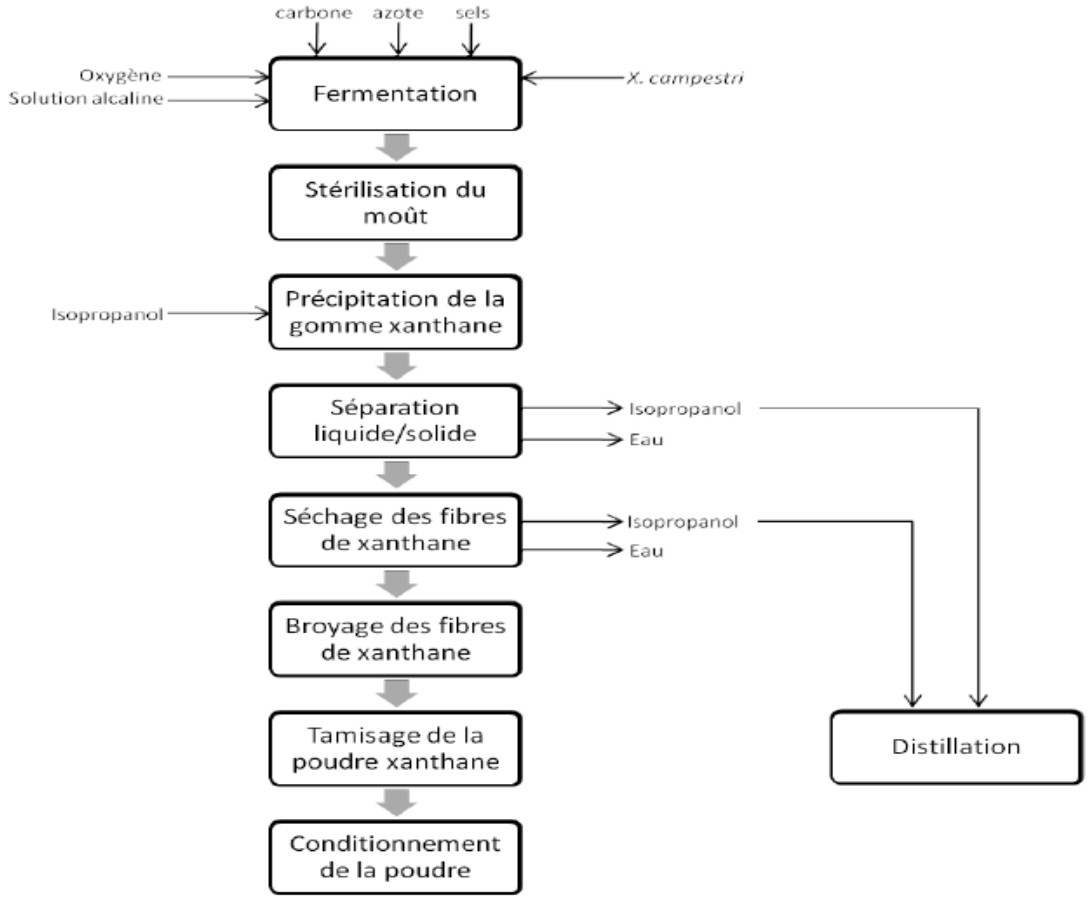


Figure I.10 mode de fabrication de xanthane **[47]**

I.4.1.5 Applications de la gomme xanthane

Le xanthane est utilisé dans des domaines très variables tels que l'industrie alimentaire (son pouvoir gélifiant en fait un constituant souvent utilisé dans les aliments). Le xanthane, de fait de sa biocompatibilité, possède des applications pharmaceutiques (rôle d'expient dans les

formulations) et biomédicale. Enfin il est employé pour immobiliser des enzymes (liaison covalentes entre le xanthane et certaine enzymes ou utilisation dans la formation des gels.

Tableau I.2 : quelque application de xanthane

Domaine	**Application**	**Reference**
Alimentaire	Stabilisation des émulsions Agent viscosifiant	**[48]** **[49]**
Cosmétique	Crèmes et lotions Shampooings	 **[50]**
Pharmaceutique	Excipent Amélioration du gout Système de libération contrôlée	 **[51]** **[52]**

I.4.2 Modification de la gomme xanthane

La gomme xanthane a fait l'objet de plusieurs études visant à améliorer ses propriétés en solution ou à lui en conférer de nouvelles afin d'élargir sa gamme d'application. Les stratégies employées pour atteindre ces objectifs consistent à mélanger le xanthane avec d'autres composés, notamment des polymères, ou bien à modifier chimiquement les chaines de ce polysaccharide. Ces modifications peuvent consister à faire greffer des groupements sur les fonctions hydroxyle ou acide carboxylique du polymère. Ou encore, varier les taux d'acétate et/ou de pyruvate et ôter des sous-unités de la chaine latérale. Dans le cadre de notre étude, nous nous intéressons à cette dernière catégorie de modification ou proprement dit, la déacétylation de la gomme xanthane.

I.4.2.1 La gomme xanthane désacétylée

Le xanthane sous forme native (acétylé) possède des groupements acétylés situés sur le C6 du α-D-mannose, ces derniers jouent un rôle modéré sur la conformation, la stabilité et la rhéologie du xanthane dans les solutions aqueuse. La réaction désacétylation sert à éliminer ces groupes acétyles par une hydrolyse alcaline de la gomme xanthane (Figure 9). La réaction de désacétylation permet l'augmentation de la charge négative de la macromolécule et offre ainsi plus d'opportunités lorsqu'elle est utilisée en combinaison avec d'autres biopolymères.

De plus, la diminution du poids moléculaire et l'amélioration de la solubilité du xanthane désacétylé sont des avantages considérables lorsqu'il est utilisé comme excipient pharmaceutiques **[53].**

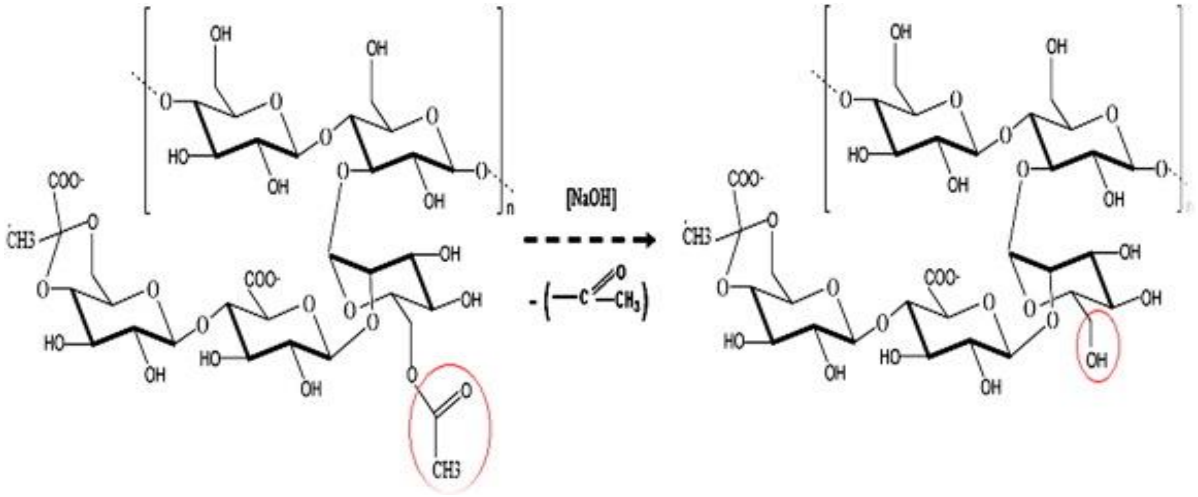


Figure I.11. La réaction de désacétylation du xanthane **[53].**

I.5 MELANGES DES POLYSACCHARIDES

La combinaison de polysaccharides est souvent recherchée pour des considérations d'ordre économique, organoleptique (texture, effet en bouche) et de disponibilité. Le fait de mélanger deux polysaccharides dans une solution aqueuse entraîne des interactions intermoléculaires entre les régions linéaires d'un même polysaccharide, les régions linéaires des polysaccharides anioniques affectés par la présence de cations divalents et les régions linéaires des deux différents polysaccharides. Toutefois, la force de l'interaction entre les composés dépend des ratios, mais également de la concentration totale des composés. Pour vérifier si deux substances présentent des effets synergétiques ou antagonistes, il est courant de mesurer la viscosité du mélange et des composés seuls. En fait, lorsque le mélange procure une plus grande viscosité que la somme des viscosités de chaque constituant séparément, la situation est caractérisée de synergisme et dans le cas contraire, d'antagonisme

Il a été démontré que le mélange de β-glucane et de gomme xanthane était le seul à rester stable (aucun dépôt ni séparation de phase visible) durant les 12 semaines d'expérimentation. De plus, lorsqu'évalué dans un breuvage non pasteurisé, le mélange de β-glucane et de gomme xanthane a présenté, après 12 semaines, la plus faible perte de viscosité comparativement aux polysaccharides seuls. De ces faits, il a été proposé que la grande stabilité de la gomme xanthane dans les environnements acides et son interaction avec le β-glucane d'orge soit à l'origine de l'équilibre physico-chimique du mélange. **[54]**

D'autres études ont également démontré que la gomme xanthane interagissait en synergie avec les glucomannanes et les galactomannanes **[55]**. En fait, moins le mannane est substitué, plus l'interaction serait forte. Cependant, plusieurs autres facteurs peuvent également influencer la synergie entre les polysaccharides comme la configuration ordonnée ou non de la gomme xanthane, la concentration de sel, le niveau d'hydratation des composés, le ratio et la concentration finale en polysaccharides de même que la température de mise en mélange **[56]** Ainsi, tous ces aspects doivent être pris en considération lors de la préparation de mélange.

I.6 SYSTEMES A LIBERATION MODIFIEE

I.6.1 Généralité

La peau est l'organe le plus important du corps humain, elle représente environ 10% de la masse corporelle et sa surface est en moyenne de 1.70m pour un adulte. Elle offre donc de multiples sites d'administration thérapeutiques pour des actions à la fois locales et systématiques **[57]**

a. structure et fonction de la peau [57]

Nous allons étudier brièvement la structure générale de la peau, en s'arrêtent plus précisément sur les éléments important dans l'administration percutanée. La peau est constituée de trois couches superposées qui sont respectivement de l'extérieur vers l'intérieur :

- L'épiderme : d'une épaisseur de 0,06 à 0.8mm. Cet épithélium pavimenteux stratifie et complexe, est dépourvu de vaisseaux sanguins
- Le derme : d'une épaisseur de 3 à 5 mm, est compose essentiellement de fibres de collagènes enrobées dans un gel mucopolysaccharides, ce qui en fait un tissu élastique de support .Il est riche en vaisseaux sanguins, en vaisseaux lymphatiques et en terminaison nerveuses
- L'Hypoderme : épais de plusieurs millimètres, est un tissu adipeux protecteur de L'organisme.

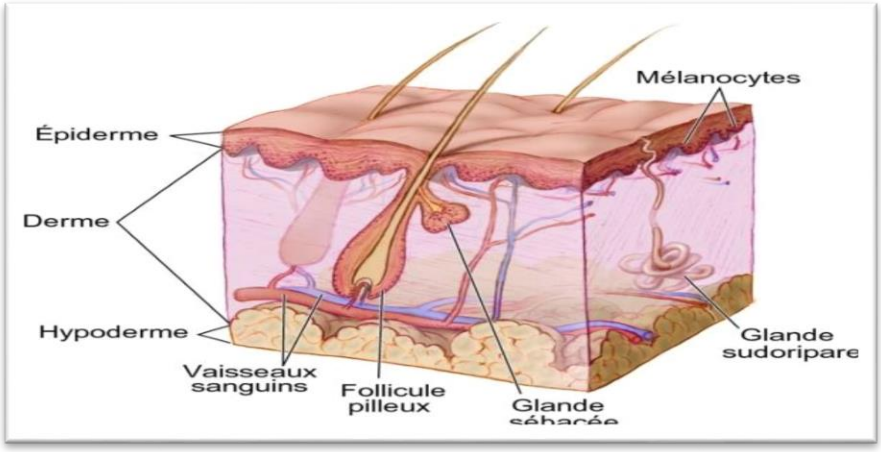


Figure I.12. Représentation des différentes couches de la peau **[57]**

b. Mécanisme de l'absorption percutanée

Ce phénomène peut être divisé en trois grandes phases et chacun peut être le facteur limitant de la suivante

- ✓ Phase de libération : le principe actif diffus de la formulation vers la surface cutanée la diffusion des molécules à travers le véhicule dépend de la nature de la formulation.
- ✓ Phase de pénétration : le principe actif pénètre dans le stratum corneum, subit des partages aux jonctions des couches et diffuse pour atteindre l'épiderme et le derme .Il doit être lipophile mais également suffisamment hydrophile pour diffuser dans les couches profondes de la peau ou l'eau est en quantité non négligeable (60 à 70%).
- ✓ Phase de résorption : c'est le transfert de la substance active travers la matrice fondamentale du derme sous-jacent et à travers l'endothélium des capillaires sanguins et lymphatiques vers la circulation générale. **[58]**

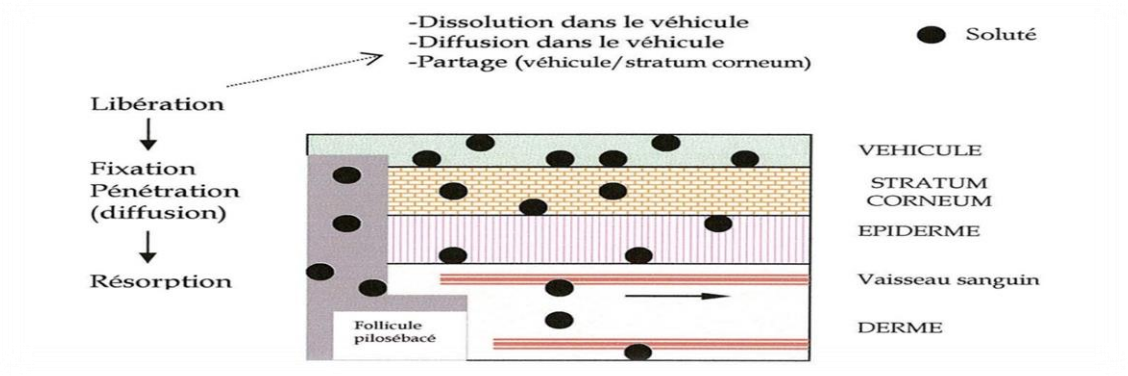


Figure I.13. Mécanisme de l'absorption percutanée

La barrière de la peau entraîne une gêne au flux de principe actif, obligeant le formulateur à trouver des moyens de réduire cette gêne ou de la contourner. En premier lieu, l'optimisation de la libération topique ou transdermique passe par la sélection d'un bon candidat et l'utilisation de l'énergie thermodynamique **[58]**

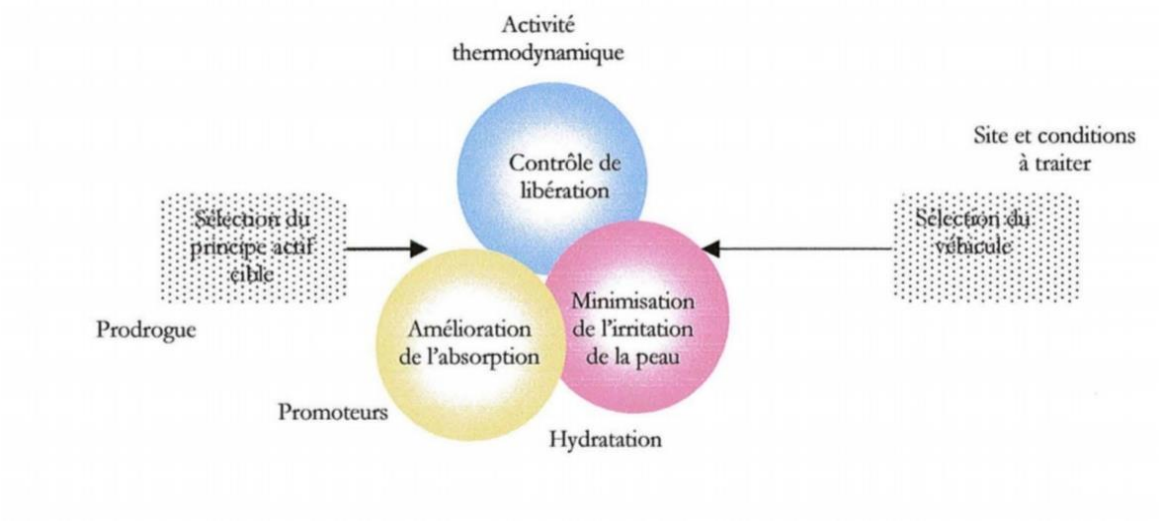


Figure I.14. Ensemble des principes généraux de formulation dermique et transdermique. **[58]**

I.6.2 Hydrogels

Le gel est un état de la matière. Il s'agit généralement d'une solution ou une suspension colloïdale qui subit une transformation physique ou chimique conduisant à un état semi-solide tout en conservant une grande partie du solvant à l'intérieur de sa structure. Lorsque le solvant est l'eau, les gels sont souvent appelés hydrogels **[59].**

I.6.2.1 Classification

Les hydrogels peuvent également être classes selon le type d'interaction entre les chaines de polymères qui peut être chimique ou physique.

- **les hydrogels chimiques**

Les hydrogels dits chimiques ou permanents sont des réseaux réticulés de manière covalente obtenus par réticulation des polymères solubles dans l'eau ou par conversion de polymères hydrophobes en polymères hydrophiles. **[59]**

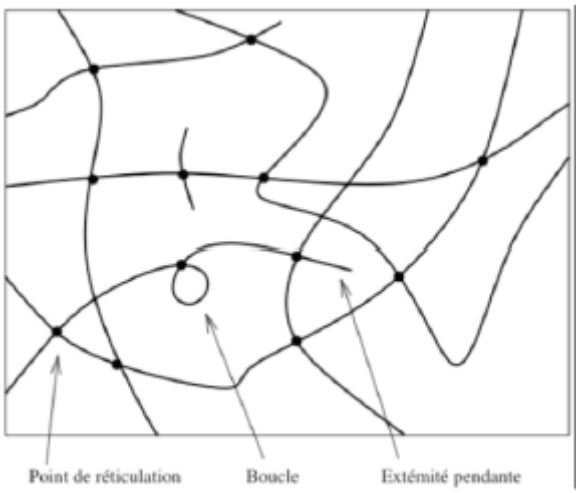


Figure I.15. La structure d'un gel chimique réticulé **[59]**

Les nœuds de réticulation sont permanents (irréversibles) ou thermodurcissables ce qui Signifie que les liaisons ne se rompent pas à des températures élevées et donc qu'elles ne se reforment pas à des températures inférieures. La réticulation chimique peut être obtenue par

- Polymérisation radicalaire : la réticulation de monomères de faible poids moléculaire, en présence d'agents de réticulation **[60]**
- La photopolymérisation : utilise la lumière visible ou les ultraviolets (UV) pour interagir avec des composés sensibles à la lumière appelés "photo-initiateurs" et ainsi créer des radicaux libres qui peuvent initier la polymérisation pour former des hydrogels réticulent **[61]**
- Hydrogels est également réalisée en utilisant un rayonnement de haute énergie, comme les irradiations gamma ou les irradiations d'électrons

- **les hydrogels physiques**

Les hydrogels physiques ou dits « réversibles » sont formés par l'enchevêtrement de polymère par des forces secondaires réversibles. Celles-ci peuvent être de type liaisons hydrogène, Van der Waals, ioniques, ou hydrophobes. La réticulation d'un hydrogel physique peut être provoquée par les conditions physiques ou chimiques telles que la température, la contrainte mécanique, le pH ou la force ionique. Dans la préparation des hydrogels physiques, la procédure est en général plus simple sans intervention d'agent réticulant **[60]**

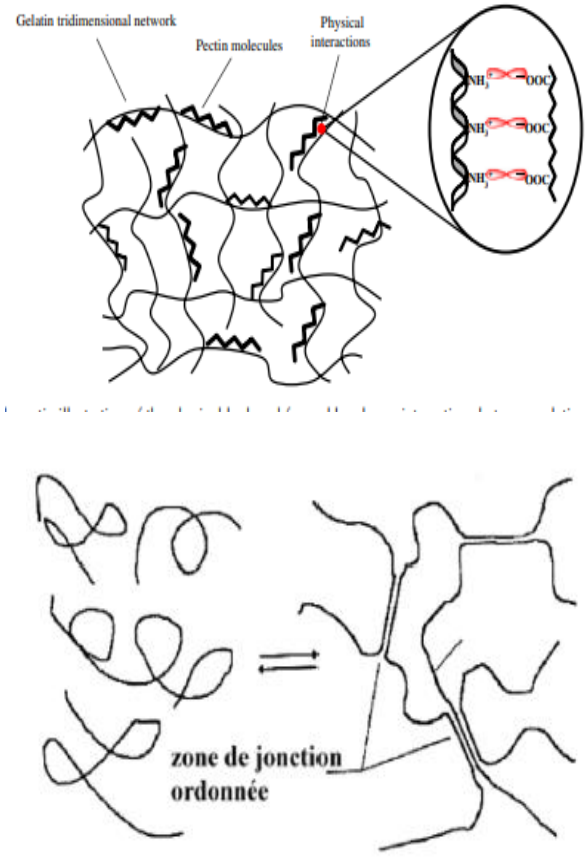


Figure I.16. La structure d'un gel physique **[60].**

I.6.2.2 Propriétés des hydrogels

-a- Propriétés de gonflement

Le gonflement, déterminé comme la quantité d'eau retenue dans le réseau 3D. Les propriétés de gonflement de l'hydrogel sont influencées par de nombreux facteurs tels que la densité de réticulation, la nature de l'agent réticulant, le caractère neutre ou chargé du polymère, la méthode de réticulation, les techniques de séchage et d'autres facteurs environnementaux comme le pH, la température et la force ionique. Le gonflement est inversement proportionnel à la densité de réticulation et par conséquent au module élastique. De ce fait les hydrogels à haute élasticité présentent généralement des faibles taux de gonflement et inversement. Les propriétés de gonflement peuvent nous donner une idée sur les propriétés mécaniques et ainsi sur la structure de l'hydrogel et également une idée sur l'évolution de ces dernières en fonction du temps **[62].**

-b-Propriétés mécaniques

Les propriétés mécaniques d'un hydrogel peuvent varier et être modulées selon l'application souhaitée du matériau. Le matériau doit posséder de préférence une bonne rigidité. Sur des systèmes percolés, chimiques ou physiques à très long temps de relaxation, la mesure du module d'élasticité peut permettre de remonter aux dimensions structurelles du gel. Le module d'élasticité d'un hydrogel est proportionnel à la densité de réticulation et dépend aussi de la nature et de l'énergie des liaisons de réticulation du réseau 3D. Un réseau réticulé chimiquement possède un module élastique plus élevé que celui réticulé physiquement (l'énergie d'une liaison covalente est supérieure à celle d'une liaison physique). La rigidité d'un hydrogel peut être améliorée par l'augmentation de la quantité du polymère le plus rigide. L'agent réticulant joue également un rôle dans le comportement mécanique de l'hydrogel qui devient plus rigide quand on utilise des quantités plus importantes suite à l'augmentation de la densité de réticulation **[63]**

-c- Propriétés structurales

À faible concentration C < C* (régime dilué), les chaînes polymères (pelotes) sont distribuées de façon isolées dans tout le volume du solvant. En augmentant la concentration, une première transition de viscosité est observée à C= C* (concentration de recouvrement, régime semi-dilué non enchevêtré). Les chaînes polymères commencent alors à entrer en contact et à se recouvrir. Une seconde transition est ensuite atteinte lorsque les pelotes sont entièrement interpénétrées à C=C** (concentration d'enchevêtrement), les chaînes sont totalement enchevêtrées. **[64]**

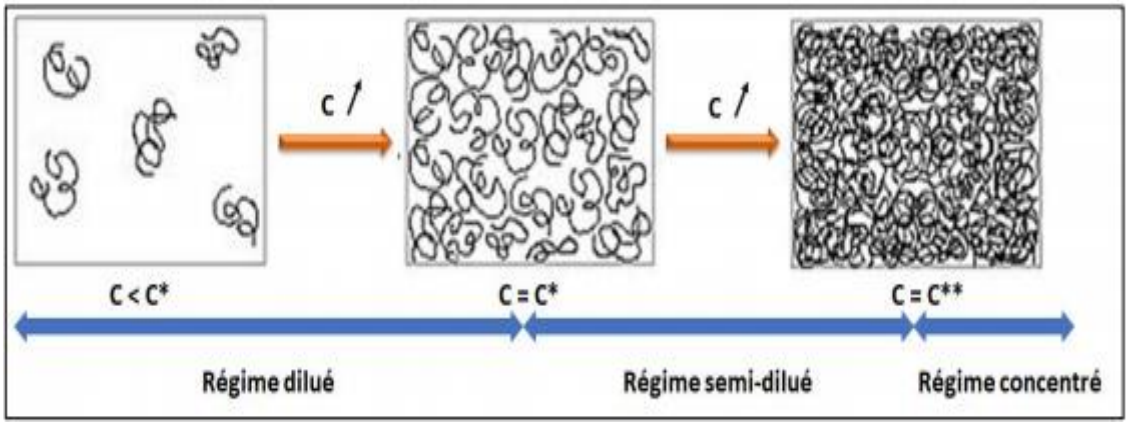


Figure I.17. Comportement d'un polymère en solution **[64]**

Le comportement des chaînes polymères en solution aqueuse à partir de laquelle les hydrogels sont formés, a une grande influence sur la structure du réseau. Dans le cas d'un régime dilué

(C< C*), une dispersion colloïdale se forme et donc, ξ et Mc sont élevées tandis que υ2,s est très faible. C'est complètement l'inverse au-delà de C* où des hydrogels macroscopiques se forment et ξ et Mc diminuent alors que la quantité du polymère dans le gel augmente. Par conséquent, il est nécessaire de se déplacer au-delà du régime semi-dilué afin de procéder à la gélification pour assurer la formation de l'hydrogel avec :

Mc : masse molaire moyenne entre les nœuds de réticulation**, ξ** : la taille de la maille du réseau (distance entre deux points de réticulation), **υ2,s** : la part ou la quantité du polymère dans la structure de l'hydrogel à l'état gonflé, **C*** : concentration critique de recouvrement , **C**** : concentration critique d'enchevêtrement **[64]**

I.6.2.3 Instabilité des hydrogels

Comme différentes conditions influencent l'état gel (la concentration en polymère, la température, ph), la plupart des gels n'atteignent pas leur équilibre ce qui peut causer deux types d'instabilités comme la :

-Rétrogradation: réversion spontanée d'une solution polymérique en gel. C'est le cas pour le polyvinyl alcool dont les chaînes peuvent former des domaines cristallins.

- Synérèse: procédé par lequel un liquide est libéré spontanément de la matrice gélifiée. C'est le cas pour l'Agar et le Carragenan où un changement de température crée un décalage dans la pression osmotique entraînant une contraction élastique des chaînes polymériques faisant sortir un excès de liquide à l'extérieur de la matrice. **[58]**

I.6.2.4 Procède de fabrication d'un gel

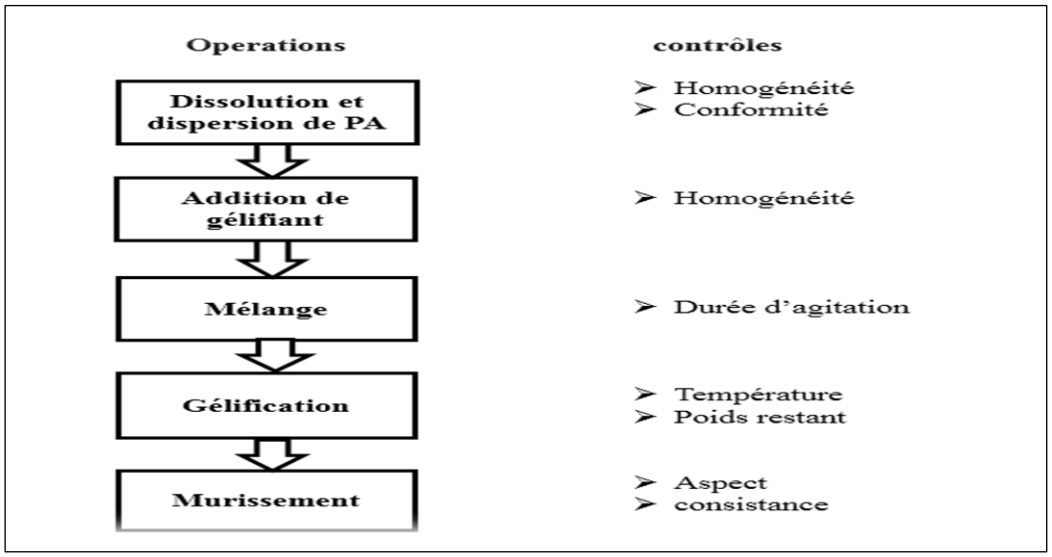


Figure I.18. Procédés de fabrication d'un gel **[58]**

I.6.2.5 Caractérisation des gels

1. **Etude des paramètres physico-chimiques**

- Aspect
- Couleur
- pH

2. **Mesure de la viscosité**

Les coefficients de viscosité sont des grandeurs physiques qui jouent un rôle essentiel en rhéologie. Leur connaissance suffit parfois à caractériser de façon précise le comportement rhéologique du matériau. On définit différents coefficients de viscosité : Viscosité dynamique ou apparente (Pa.s), Viscosité cinématique (cm^2/s), Viscosité relative, spécifique, intrinsèque **[65]**

I.6.2.6 Applications topiques

D'un point de vue chimique, la grande absorption d'eau par l'hydrogel est liée à la présence de groupes hydrophiles dans la structure du polymère, tels que des groupements hydroxyde (-OH), carboxyle (-COOH), amide (-CONH- ou $-CONH_2$) ou sulfonique ($-SO_3H$). La grande quantité d'eau qui les compose confère aux hydrogels des propriétés semblables à celles des tissus vivants, et les rend donc très intéressants pour des applications pharmaceutiques. Parmi les applications d'hydrogel, les systèmes de délivrance de médicaments sont devenus un domaine de recherche majeur. Les hydrogels forment une matrice qui protège le PA de la dégradation et de l'inactivation : sa forte hydrophilie favorise l'incorporation de molécules hydrosolubles et lui confère un caractère biocompatible ainsi qu'une libération contrôlée. Parmi les formes le plus utilisés les gels topiques, ces derniers présents des avantages par rapport aux autres formes galéniques comme **[66]** :

- Eviter une exposition générale (voie systémique)
- Améliorer le profil des effets indésirables et interactions médicamenteuses
- Ajuster et bonifier le traitement (individualisation selon besoins, réponse)
- Favoriser une haute concentration de produit localement ; biodisponibilité et taux sériques obtenus généralement autour de 1 à 20 % des valeurs obtenues lorsque le même médicament est administré par voie générale
- Permettre une concentration élevée de l'agent au site d'action

En général le niveau d'application d'un gel transdermique ou topique dépend de l'effet attendu. De ce fait :

- Si un gel est destiné pour la protection de la peau, ou destiné à l'utilisation en tant qu'antiseptique ou antisolaire, son application va être juste à la surface, où le degré de pénétration est quasiment nul, quant aux émollients et exfoliants, seront appliqués sur la couche cornée à faible degré de pénétration.

S'il contient un antibiotique, un anti-inflammatoire, un antihistaminique, ou un anesthésique,

Son application va être au niveau de l'épiderme, où le degré de pénétration est moyen

Les conditions requises pour les médicaments administrés par voie cutanée sont comme suit :

- Le mélange de médicaments doit être stable.
- Doivent être moins irritants pour la peau.
- Ne doivent créer aucun changement dans l'apparence de la peau.
- Ne doivent présenter aucune gêne pour le patient **[58].**

I.7 CONCLUSION

La très grande variété des systèmes polymères a amené les scientifiques et les industriels à les classer dans différentes catégories en fonction de leurs structures, de leurs natures, ou encore de leurs applications. Ils peuvent ainsi être d'origine naturelle (bactérienne ou animale) ou synthétique, neutres ou chargés, flexibles ou rigides, ou encore modifiés.

Le présent chapitre a donc permis de résumer les notions théoriques importantes nécessaires à l'accomplissement de ce travail ainsi qu'une revue non exhaustive sur l'état de l'art. A commencer par les polysaccharides et les gommes en passant par le xanthane et les polysaccharides modifiés ainsi que par les hydrogels.

II.1 INTRODUCTION :

Le présent chapitre est consacré à la présentation en détail, le matériel et les produits

Utilisés dans la partie expérimentale qui a été réalisée principalement au niveau du laboratoire de la faculté des sciences et une partie de la caractérisation a été réalisée au sein de laboratoire de control qualité du groupe Saidal Antibiotical de Médéa

Cette partie expérimentale se divise en deux parties principales : la modification chimique de la gomme xanthane par réaction de desacetylation et la formulation d'hydrogels de différentes compositions à base de ces dérivés.

Les hydrogels formulés sont utilisé comme véhicule pour l'administration dermique du Diclofenac de sodium (DS), comme principe actif, appartenant à la famille des anti-inflammatoires non-stéroïdiens.

Une variété de techniques de caractérisation a été utilisée dont la conductivité, le pH, et l'analyse FTIR.

II.2 APPAREILLAGE ET PRODUITS UTILISES

II.2.1 Appareillage

Le tableau (II.1) ci–dessous, regroupe les différents appareils utilisés dans la partie pratique.

Tableau II.1. Liste du principal matériel utilisé

Matériel	Modèle
Balance électrique	KERN (ALS 220-4N)
Plaque chauffante agitatrice	Heidolph (MR Hei-Standard)
Micro-Onde	Samsung
Homogénéiseur	ULTRA-TURRAX T25
Centrifugeuse	Hettich (EBA 20)
Conductimètre	Thermo Scientific ™ (ORION 3 STAR ™)
pH-mètre	HANNA instruments
Microscope optique	MICRO AUSTRIA
Rhéomètre	Anton Paar (MCR 302)
Spectrophotomètre infrarouge à transformée de Fourier (FTIR)	Alpha-FTIR Bruker
Spectrophotomètre UV visible	Perkin Elmer
Dissolutest	SOTAX AT7 SMART

II.2.2 Produits chimiques utilisés

Le tableau (II.2.) Ci-dessous présente les différents produits et réactifs utilisés au cours de modification de gomme xanthane et pendant la caractérisation de ses dérivés.et caractérisation biopharmaceutique des hydrogels

Tableau II.2.L'ensemble des réactifs utilisés dans ce présent travail.

Produit	**Formule**	**Mass Molaire (g/mol)**
Hydroxyde de sodium	Na OH	39,99
Acide acétique	CH_3COOH	60,052
Acide sulfurique	H_2SO_4	98,079
Éthanol	C_2H_5OH	46,07
L'acide chlorhydrique	HCl	36,458
Sodium phosphate tribasique dodecahydraté	$Na_3PO_4 \cdot 12H_2O$	380,124

Le principe actif et les excipients utilisés dans la formulation des hydrogels sont :

- **Principe actif : Diclofenac de sodium (DS)**

Le diclofénac est un dérivé de l'acide anilino-phénylacétique C_{14} H_{11} N O_2. C'est un puissant inhibiteur de cyclo-oxygénase ayant des propriétés anti-inflammatoires, analgésiques et anti-pyrétiques. La puissance inhibitrice du diclofénac vis-à-vis de la cyclo-oxygénase est supérieure à celle du naproxéne. Il est recommandé dans les pathologies inflammatoires chroniques telles que la polyarthrite chronique et l'arthrose, ainsi que dans le traitement des douleurs aiguës musculo-squelettiques, il est souvent prescrit dans le traitement des maladies rhumatismales et utilisé comme analgésique. Le diclofénac est contre indiqué dans l'ulcère gastrique et chez les sujets allergiques sensibilisés par l'aspirine ou d'autres inhibiteurs de la prostaglandine synthase. **[67] [68]**

- **La Gomme xanthane et ses dérivés** :

Est un polyoside obtenu par fermentation à partir de la bactérie, *Xanthomonas campestris*. Elle est soluble à froid et est utilisée comme additif alimentaire sous le code E415 pour ses propriétés épaississantes et gélifiantes afin de modifier la consistance des aliments.

- **HPMC (agent gélifiant)** :

Hydroxypropylméthylcellulose, est un éther de cellulose inerte, viscoélastique. Il est utilisé comme émulsifiant, épaississant et agent de suspension.

- **Glycérol (agent humectant) :**

C'est un liquide incolore, visqueux et inodore au goût sucré, utilisé dans de nombreuses compositions pharmaceutiques.

II.3 METHODES

II.3.1 Modification chimique et caractérisation de la gomme xanthane désacétylée

II.3.1.1 Désacétylationde la gomme xanthane

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

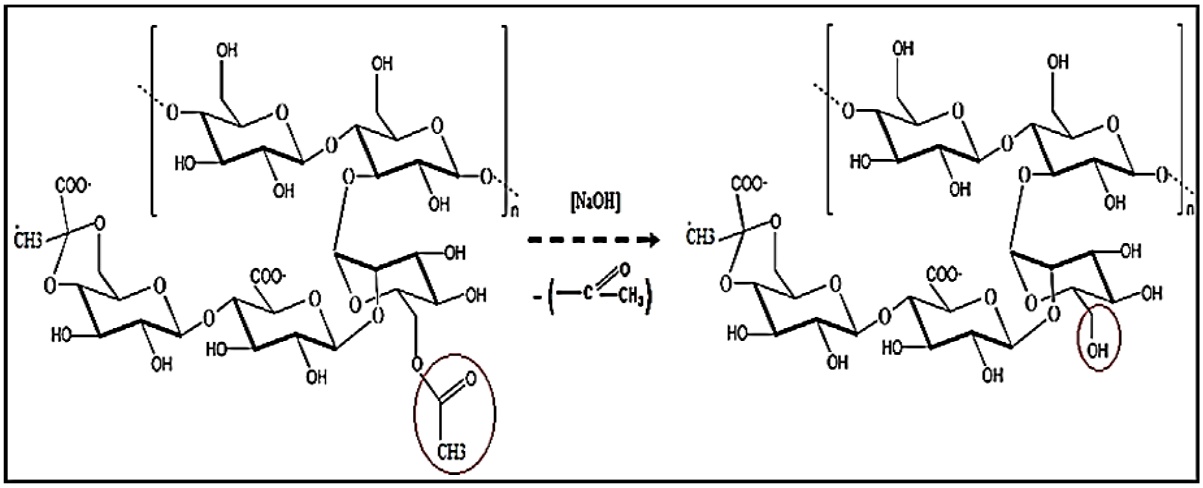


Figure III.2. Schéma réactionnel de désacétylation

La désacétylation de la XG a été effectuée selon le protocole suivant :

Une prise d'essai de 5g de XG a été dispersée dans des erlenmeyers contenant 100ml d'éthanol. Ensuite, 5ml de la solution de solution d'hydroxyde de sodium (NaOH) à différentes concentrations (8, 10 et 12 N) ont été introduites dans la dispersion précédente à raison de 1 ml toutes les 15 min. Les suspensions ont été placées sous agitation magnétique pendant 3h à 25 °C et pendant une minute dans une micro-onde. Par la suite, les solutions ont été neutralisées avec de l'acide acétique. Les produits dérivés obtenus (XGDS) ont été récupérés par précipitation à l'éthanol, séchés dans un four à 70°C, jusqu'à atteindre un poids constant et enfin broyés avec un mortier et tamisés à une taille fine de particules.

II.3.1.2 Caractérisation des dérives de Xanthane

Les dérivés de XG ont été caractérisés par plusieurs techniques, dont la spectroscopie infrarouge à transformée de fourrier, le degré de désacétylation, le pH, la conductivité et la viscosité.

II.3.1.2.1 Analyse structurale par spectroscopie infrarouge à transformée de fourrier

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

II.3.1.2.2 Evaluation du degré de désacétylation

Plusieurs travaux (Jin et al, 2015, Balaghi, 2015) **[69] [70]** ont décrit la méthode permettant de déterminer le degré de désacétylation (DD). La méthode utilisée dans cette étude nécessite le passage par un titrage des solutions de XG et de ses dérivés désacétylé (XGDS) afin de déterminer les teneurs en groupement acétyle.

Brièvement, on dissout 0.095g d'échantillon dans une fiole à l'aide de 7.5 ml d'eau distillé sous agitation magnétique pendant 30 min. Par la suite, 1.5 ml de NaOH (1M) sont ajoutés sous agitation pendant 2h. Enfin, chaque échantillon est titré à l'aide d'une solution de H2SO4 (1M) en utilisant un indicateur coloré la phénolphtaléine

Le degré d'acétylation est calculé par la formule suivante (II.1),

$$\mathbf{AC} = \frac{\mathbf{6.005 \times (B - A) \times F}}{\mathbf{W}} \qquad \textbf{(II.1)}$$

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

En utilisant les résultats de l'Eq.II.2, on en déduit la valeur du degré de désacétylation(DD) :

$$\mathbf{DD\% = 100 - AC} \qquad \textbf{(II.2)}$$

II.3.1.2.3 Mesure du pH

Les solutions de gomme xanthane native et ses dérivés desacétylés ont été soumis à une mesure de conductivité et de pH après dispersion de 1g de chaque dérivé dans un volume de 100 ml d'eau sous agitation mécanique. Le pH est mesure selon le protocole suivant :

Apres étalonnage du pH-mètre

1. Rincer la sonde à l'aide d'eau distillée, puis l'essuyer. La solution devra être agitée à l'aide d'un agitateur magnétique (assure l'homogénéité de la solution)

2. Plonger la sonde dans la solution polymérique

3. Lire la valeur du pH

4. Rincer et essuyer la sonde tout en mettant l'appareil en position repos

II.3.1.2.4 Mesure de conductivité

Un conductimètre est un appareil électronique permettant de mesurer la conductivité d'une solution. Cette conductivité, notée σ et exprimée en siemens par mètre ($S.m^{-1}$).

Avant de procéder à la mesure, il faut d'abord réaliser un étalonnage préalable. Il sera à effectuer dès que l'appareil est utilisé, mais une fois par utilisation.

Avant et entre deux mesures réalisées dans des solutions différentes, il faut immerger la sonde dans un bécher d'eau distillée puis l'essuyer très légèrement avec un papier absorbant. Il faut choisir le bon calibre. Pour une bonne mesure, il faut agiter la solution avec un agitateur magnétique. On plonge la sonde dans la solution de polymere et on lit la conductivité (généralement en mS/cm).

II.3.1.2.5 Etude viscosimétrique

On peut définir la viscosité d'une solution polymérique comme une mesure de son aptitude à résister à l'écoulement. La viscosité d'une solution dépend essentiellement du volume hydrodynamique des chaines polymères. Ainsi, elle varie fortement en fonction de la longueur moyenne des chaines (masse molaire) et des conditions opératoires (solvant, température, force ionique) qui ont une influence à la fois sur la conformation et la flexibilité des chaines

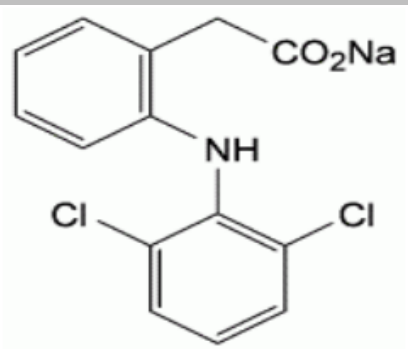
La viscosité apparente en fonction de la vitesse de rotation pour les solutions en polymères préparées de concentration 1% a été mesurée à l'aide d'un viscosimètre rotatif à différentes vitesses de rotation (6, 12, 30 et 60tr/mn) en utilisant le mobile : SP.3

II.3.2 Etape de préformulation

II.3.2.1 Caractéristiques du Diclofenac du sodium (DS)

Les caractéristiques physico-chimiques du DS utilisé sont données dans le tableau II.3.

Tableau II.3. Les caractéristiques physico-chimiques du DS.

DCI	**Diclofénac de sodium**
IUPAC	[2-[(2,6-dichlorophényl)amino]phényl] acétate de sodium.
Formule chimique brute	$C_{14}H_{10}Cl_2NNaO_2$
PKa	4,0 ± 0,2 à 25°C dans l'eau
Formule chimique développée	
Masse molaire	318,1 g /mole
Point de fusion	280°c, avec décomposition
Solubilité pour une température de 15°C à 25°C	• Facilement soluble dans le méthanol (1 à 10 ml / 1g du Diclofénac) • Soluble dans l'éthanol à 96% (10 à 30 ml / 1g du Diclofénac) • Assez soluble dans l'eau (30 à 100 ml / 1g du Diclofénac) • Peu soluble dans l'acétone (100 à 1000 ml / 1g du Diclofénac)
Aspect	Poudre cristalline, blanche ou faiblement jaunâtre, faiblement

a. Identification par spectroscopie infrarouge à Transformée de Fourier FTIR

La Spectroscopie Infrarouge à Transformée de Fourier (ou FTIR : Fourier Transformed Infra Red spectroscopy) est basée sur l'absorption d'un rayonnement infrarouge par le matériau analysé. Elle permet via la détection des vibrations caractéristiques des liaisons chimiques, d'effectuer l'analyse des fonctions chimiques présentes dans le matériau.

Principe : La spectroscopie IR est une technique d'analyse permettant de déterminer la nature des liaisons chimiques présentes dans un échantillon et d'en caractériser les groupements moléculaires afin d'obtenir de nombreuses informations sur la conformation et les éventuelles interactions. Dans le cas de molécules biologiques, elle permet de détecter des variations spectrales liées à différents constituants macromoléculaires comme les acides nucléiques, les lipides, les glucides ou encore les protéines présents dans le spécimen étudié, de façon qualitative et quantitative. Notons que seule une molécule ayant une variation de son moment dipolaire, peut être active en IR. La région infrarouge est localisée entre la région du spectre visible et des ondes hertziennes. Le domaine infrarouge s'étend de 0,8 µm à 1000 µm. Il comprend 3 zones : le proche infrarouge (0,8 à 2,5 µm soit 12500-4000 cm^{-1}), le moyen infrarouge (2,5 à 25 µm soit 4000-400 cm^{-1}) et le lointain infrarouge (25 à 1000 µm soit 400-10 cm^{-1}). Le spectre infrarouge représente l'absorbance « A » en fonction de la longueur d'onde « λ » qui est traditionnellement exprimée sous la forme du nombre d'onde « ν ». ν= 104 /λ en cm^{-1} Avec λ en µm. Les régions du proche IR et du lointain IR ont suscité un certain intérêt et ont été utilisé dans plusieurs études. Cependant, le moyen IR reste le plus adapté et le plus utilisé pour l'étude de la composition moléculaire d'un échantillon.

Le phénomène de réflexion est perturbé par l'existence d'une onde transversale appelée « onde évanescente » qui pénètre de quelques micromètres dans l'échantillon qui se trouve en contact avec le cristal dans lequel se produit la réflexion interne. Lorsque l'échantillon absorbe la lumière, une partie de l'énergie lumineuse est retenue par celui-ci et la réflexion totale est atténuée. Ce système permet d'analyser l'échantillon tel qu'il est sans conditionnement préalable.

Mode opératoire : Les spectres FTIR ont été obtenus en disposant directement les échantillons de poudre sur le dispositif en diamant. Les spectres d'absorption infrarouge ont été enregistrés dans la gamme de nombres d'onde comprise entre 400 et 4000 cm^{-1}, avec une résolution de 8 cm^{-1} et un nombre de scanne égale à 128.

b. Dosage du Diclofenac de sodium par spectroscopie UV-Visible

La spectrophotométrie UV-visible permet la mesure de la quantité de la lumière absorbée à chaque longueur d'onde des bandes ultraviolettes et visibles du spectre électromagnétique.

L'absorption de la lumière fait passer des électrons d'un niveau d'énergie plus bas, état stable (correspondant à une orbitale liante σ ou π ou non liante n) à un niveau d'énergie plus élevée au état excité (celui d'une orbitale anti-liante σ* ou π*) : on peut provoquer les passages : σ → σ*, τ → τ* , n → σ* , n → τ* .

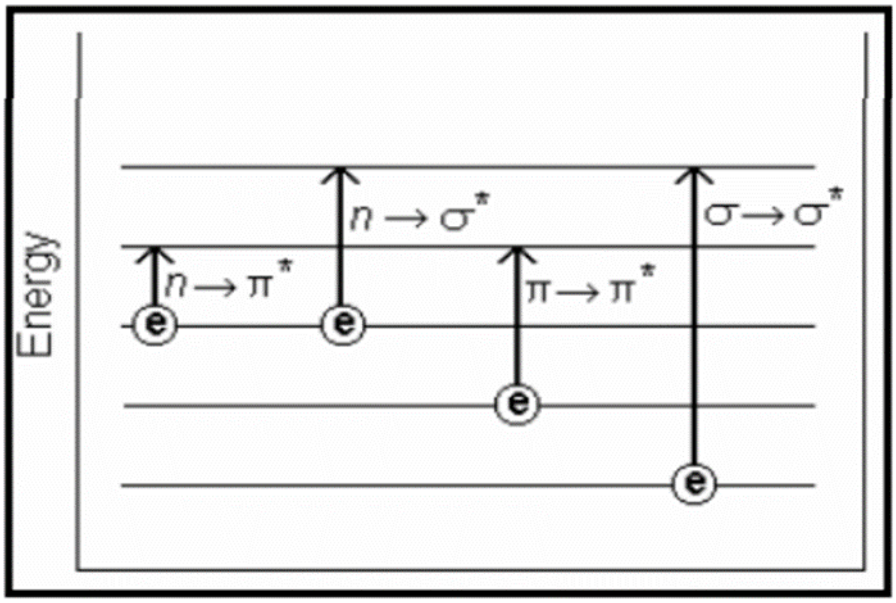


Figure III.1. Transitions électroniques.

Cette technique sert à élucider la structure des molécules organiques en indiquant la présence ou l'absence de conjugaisons dans un échantillon donné, elle sert d'avantage à déterminer les concentrations inconnues.

L'absorption d'un rayonnement : En langage spectroscopique, l'absorption est un phénomène au cours duquel, une espèce chimique dans un milieu transparent atténue sélectivement l'intensité du rayonnement électromagnétique incident à certaines fréquences, selon la théorie quantique, chaque particule élémentaire (atome, ion ou molécule) possède un ensemble unique d'état énergétique. L'état dont le niveau énergétique est le plus bas est l'état fondamental à la température ambiante, l'état fondamental prédomine. Lorsqu'un photon passe au voisinage d'une particule, il peut être absorbé si (et seulement si) l'énergie du photon est exactement égale à la différence d'énergie entre l'état fondamental et un des états d'énergie plus élevées de la particule. Dans ces conditions, l'énergie du photon est transférée

à l'atome, l'ion ou la molécule, qui passe à un état d'énergie plus élevée qu'on appelle un état excité.

Pour décrire commodément les propriétés absorbantes d'une espèce, on utilise son spectre d'absorption, c'est-à-dire un graphique d'une fonction de la longueur d'onde, de la fréquence ou du nombre d'onde. On emploie couramment deux termes pour mesurer l'atténuation du faisceau : la transmittance et l'absorbance.

La transmittance T : la transmittance d'une solution est la fraction du rayonnement électromagnétique incident qui est transmise par un échantillon.

$$\boldsymbol{T = \frac{I}{I0}} \qquad \textbf{(II. 3)}$$

I_0 : Intensité de la lumière incidente.

I : Intensité de la lumière transmise (I toujours inférieur de I0).

T : Transmittance, souvent exprimée en %.

La loi de Beer-Lambert dit que l'absorption est proportionnelle à la concentration c du produit et à la longueur l du chemin optique. Elle est décrite dans l'équation (II.4)

$$\boldsymbol{A = \log T = \varepsilon \ell c} \qquad \textbf{(II.4)}$$

Où A est l'absorbance ; I_0 est l'intensité de la lumière incidente ; I est l'intensité de la lumière sortante ; ε est le coefficient d'extinction molaire en L.mol-1cm-1 ; l est le chemin optique en cm ; c'est la concentration en $mol.L^{-1}$.

1. **Détermination de la longueur d'onde optimale** : Un balayage dans le domaine UV-Vis a été effectué afin de déterminer la longueur d'onde optimale λmax, correspondant à l'absorption de la molécule DS dans différents milieux de dissolution. Pour la détermination de λmax, Les solution de DS sont préparées dans la solution tampon et à pH 7,4, à une concentration de 0,1 $mg.mL^{-1}$.
2. **Détermination de la courbe d'étalonnage** : La courbe d'étalonnage a été réalisé dans une solution tampon qui sont le tampon pH7, 4. Lacourbe d'étalonnage a été réalisée comme suit :

- Préparer une solution mère de DS (Principe actif) à 1mg/ml en solubilisant 10mg de DS dans 100ml de la solution tampon à pH7,4.
- Préparer des solutions de DS (principe actif) par dilution de la solution mère (0,1mg.mL^{-1}) pour obtenir une gamme de concentration allant de 0,006mg et 0,03 mg.mL^{-1}.
- Mesurer la densité optique (DO) pour chaque concentration à λ =276 nm.
- Tracer la courbe d'étalonnage représentant DO = f(c).

II.3.2.2 Etude des propriétés des mélanges de GX native et desacétylé avec l'HPMC

II.3.2.2.1 Préparation des mélanges (HPMC+GX)

Afin d'étudier la compatibilité de la gomme xanthane native et desacétylé avec l'HPMC, des mélanges à base de ces deux polymères ont été préparés à la concentration de 2%.

Les masses correspondant à la fraction nécessaire des deux polymères (0.5g d HPMC 1.5 de GX native et la GXDS) ont été dispersées dans un volume de 100 ml d'eau distillée sous agitation mécanique jusqu'à la dispersion complète des biopolymères.

Puis, le mélange a été récupéré par précipitation dans l'éthanol suivie d'une filtration. Enfin, le produit a été sèche pendant 24h et pulvériser dans un mortier en vue d'une caractérisation par ultérieure.

II.3.2.2.2 Caractérisation des mélanges (HPMC+GX)

En plus d'une analyse spectroscopique par FT-IR, tous les mélanges préparés ont été caractérisées par les mesures de :

- pH des mélanges
- conductivité des mélanges
- viscosité

A. Spectroscopie infrarouge à transformée de fourrier (FTIR)

Les spectresd'absorption infrarouge des melanges ont été enregistrés dans la gamme de nombres d'onde compriseentre 400 et 4000 cm−1, avec une résolution de 4 cm−1 et un nombre de scans égale à 10.

B. **Mesure du pH des mélanges**

La mesure du pH des mélanges à était réalisé à température ambiante. Le pH est mesurée à l'aide d'un pH mètre en suivant le protocole décrit dans la section (II.3.1.2.3).

C. Détermination de conductivité

La mesure de la conductivité des mélanges a était réalisée à température ambiante à l'aide d'un conductimètre en suivant le protocole précédemment décrit dans la section (II.3.1.2.4)

D. Mesure de viscosité

.La viscosité apparente en fonction de la vitesse de rotation pour les mélanges préparés de concentration 2% a été mesurée à différentes vitesses de rotation (6, 12, 30 et 60tr/mn) en utilisant le mobile : SP.3

II.3.3 Etape de formulation et caractérisation des gels à base de xanthane native et désacétylée

Pour l'obtention d'un gel de 100 g avec concentration de 2% en polymères, on passe par le protocole suivant :

- Dissoudre 1 g de diclofénac de sodium dans 5g de glycérol sous agitation.
- Dissoudre 0,5 g d'HPMC dans un volume de 30g d'eau distillée à l'aide d'une agitation mécanique
- Dissoudre 1.5 g de xanthane native ou désacétylée dans la quantité d'eau suffisante pour obtenir le 100 g de gel (62 g)
- Enfin, on introduit la solution de DS dans le mélange des deux biopolymères sous agitation mécanique jusqu'à homogénéisation de gel.

TableauII.4. Matrice de formulation des gels

Composition	Gel 1	Gel 2	Gel 3	Gel 4	Gel 5	Gel 6	Gel 7
GXnative	1.5	-	-	-	-	-	-
GX D 8VM	-	1.5	-	-	-	-	-
GXD 10VM	-	-	1.5	-	-	-	-
GXD 12VM	-	-	-	1.5	-	-	-
GX D 8VN	-	-	-	-	1.5	-	-
GXD 10VN	-	-	-	-	-	1.5	-
GXD 12VN	-	-	-	-	-	-	1.5
HPMC	0.5	0.5	0.5	0.5	0.5	0.5	0.5
GLYCEROL	5	5	5	5	5	5	5
DS	1	1	1	1	1	1	1
Eau	Qsp	Qsp	Qsp	Qsp	Qsp	Qsp	Qsp

II.3.3.1 Caractérisation des gels

II.3.3.1.1 Aspect macroscopique

L'aspect macroscopique a été évalué visuellement dont, la couleur, l'homogénéité et la consistance ont été observées et décrites.

II.3.3.1.2 La viscosité

La viscosité apparente en fonction de la vitesse de rotation pour les gels préparés a été mesurée à l'aide d'un rhéomètre à différentes vitesses de rotation (6, 12, 30, 50 et 60tr/mn) en utilisant le mobile SP.3.

II.3.3.1.3 Le pH

La mesure du pH des formulations est réalisée à température ambiante. Le pH est mesurée à l'aide d'un pH mètre.

II.3.3.1.4 Teste de dissolution

L'étude de la dissolution d'une substance active dans un ou plusieurs milieux donnés permet de :

- ✓ Déceler les problèmes que pourra poser une molécule nouvelle pour son utilisation future.
- ✓ Comparer les différents lots de matière première fournis Demander une modification chimique ou physique du PA soit Pour augmenter la vitesse de dissolution Pour retarder la vitesse de dissolution.
- ✓ Optimiser et prévoir la meilleure formulation S'assurer que la libération du PA est complète à partir de la forme galénique.
- ✓ Etablir des profils de dissolution expliquée le comportement biopharmaceutique d'une forme pharmaceutique.

i. **Appareillage** : les tests de dissolution ont été effectués à l'aide d'un dissolutest à basket tournantes Cet appareil est composé d'un :

- Récipient cylindrique qui peut être couvert.
- en verre ou autre matériau transparent inerte.
- Moteur.
- Agitateur constitué d'une pale et d'une tige en métal.

- Bain d'eau muni d'un thermostat.

ii. Conditions opératoires

Le teste de dissolution a été effectué selon la monographie de DC dans USP. On a choisi le milieu de pH 6,8.

- **Préparation des solutions**

❖ **Solution tampon de pH 6,8**

On a préparé une solution (A) de phosphate trisodique de concentration 76mg/ml. Apres on a mélangé la solution (A) avec acide chlorhydrique en (1 :3) respectivement. Enfin on a ajuste le pH avec acide chlorhydriques pour obtenir le tampon de pH 6,8

❖ **Le standard**

Une masse de 68 mg de DS est transférée dans une fiole de 100ml et on ajoute un volume de 10 ml d'hydroxyde de sodium 0.1N puis cette fiole est introduite dans un bac à ultrasons jusqu'à la dissolution complété de DS. Par la suite le volume est complété avec l'eau distillé jusqu'à le trait de jauge. Un volume de 3 ml de cette solution a été transféré dans une autre fiole de 100ml et dilué avec le tampon 6,8 pour obtenir le standard avec une concentration finale 0.0204 mg/ml.

❖ **Milieu de dissolution :**

Solution tampon phosphate pH 6,8 Volume de godet : 900 ml ; Température : 37 ± 0,5 °C ; Temps d'agitation : 180 min ; Vitesse de rotation : 50 tr/min ; Le dosage du principe actif dissous a été effectué par l'UV à une longueur d'onde de 276 nm.

- **Mode opératoire**

Nous avons d'abord rempli les 6 godets de dissolutest par 900 mL de la solution phosphate tampon. Ensuite, on a met en marche le dissolutest en fixant la température du bain à 37 °C et la vitesse d'agitation à 50 tr/min. Une fois la température atteint les 37 ± 0,5 °C, une quantité d'hydrogel de 1,836g a été introduit dans chaque basket.

Au cours de la dissolution, des prélèvements de 10 mL du milieu de dissolution sont effectués à des intervalles de temps déterminés et ce durant 120 min. Les échantillons prélevés sont d'abord filtrés à l'aide d'une seringue de 0,45 µm afin d'éliminer les particules en suspension. Ensuite, le DS libéré a été dosée à l'aide d'un UV-Visible à 276 nm.

Le titre en principe actif a été calculé selon l'équation suivante :

$$\mathbf{T\%} = \frac{\mathbf{DO\ (ech)}}{\mathbf{DO\ (stdr)}} \times \frac{\mathbf{C\ (stdr)}}{\mathbf{C\ (ech)}} \times \mathbf{P} \qquad \textbf{(II.5)}$$

Avec :

DO (Ech) : la densité optique de échantillon, DO (stdr) : densité optique de standard, C (stdr) : concentration de standard, C(Ech) concentration de échantillon et P : la pureté de DS

II.4 CONCLUSION

Dans ce présent chapitre, une description de l'ensemble des procédés de préformulation et de formulation des gels a été réalisée, ainsi que toutes les méthodes de caractérisation physicochimiques, et biopharmaceutique ont été décrites et détaillées. L'évaluation et l'interprétation des résultats obtenus seront détaillé dans le chapitre suivant.

III.1 INTRODUCTION

La desacétylation du xanthane par micro-onde et par la voie normale a entrainé la génération de nouveaux dérivés avec de nouvelles propriétés.

L'objectif principal de ce chapitre est la comparaison et l'interprétation des résultats obtenus à partir des contrôles physico-chimique des dérivés de xanthane tel que l'FT-IR, la conductivité, le pH et la viscosité avec celle de la xanthane native.

III.2 CARACTERISATION DES DERIVES DE XANTHANE

III.2.1 Analyse FT-IR

Les figures III 1 et 2 représentent les spectres d'analyse IR en transmittance de GX et ses dérivés désacétylés par les deux voies (normale et micro-onde).

L'analyse FT-IR confirme la désacétylation de GX, à travers la disparition des pics à 1256 cm^{-1} et 1723 cm^{-1} correspondant respectivement à l'élongation de la liaison C-O de la fonction ester, et à l'élongation de la fonction carbonyle C=O du groupement acétyle.

On remarque que l'intensité du pic à 1723 cm^{-1} diminue avec l'augmentation de la concentration en NAOH. Ces résultats montrent que le degré de désacétylation (DD) est proportionnel à la concentration en NaOH. **[53]**

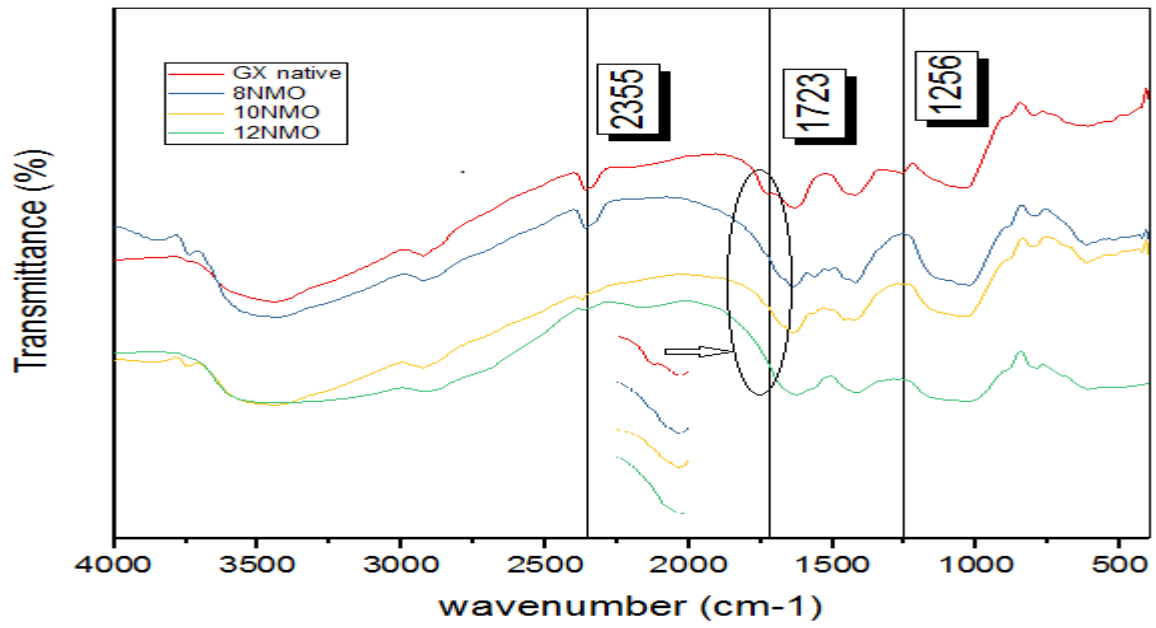


Figure III.1. Les spectres IR du xanthane et ses dérivés désacétylés (voie microonde)

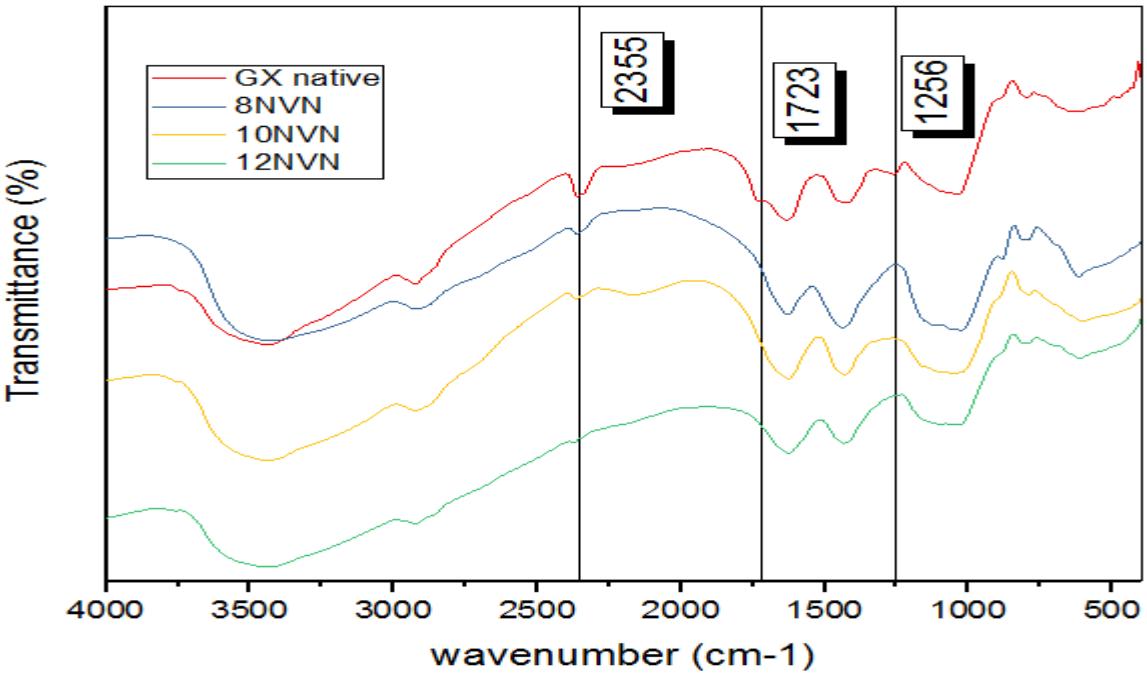


Figure III.2. Les spectres IR de xanthane et les dérivés desacétylé (voie normale)

III.2.2 Le degré de désacétylation

Le taux d'acétyl (AC) de GX native est largement supérieur à ceux des drivés GXD. Cela signifie que l'hydrolyse alcaline de GX native provoque l'arrachement des groupes acétyles (clivage de liaison covalente entre O du α-D-mannose et C du groupe acétyle) ou proprement dit la desacétylation de GX avec différents DD.

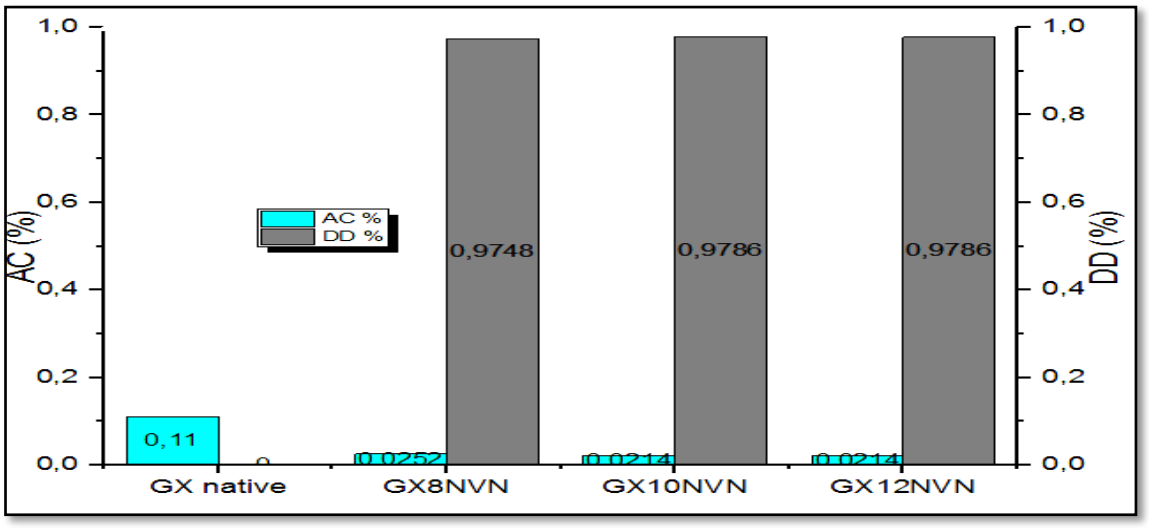


Figure III.3. Le taux d'acétyle et le DD de GX et les dérivés GXD obtenus par la voie normale.

Tous les dérivés GXD obtenus présentent des degrés de désacétylation qui varient entre 96,56 % et 97,86 %. Plus la concentration de NAOH augmente et plus le DD augmente où on constate que le DD de GXD12N est supérieure à DD de GXD8N et GXD10N dans les deux voies (Figures III 3 et III.4).

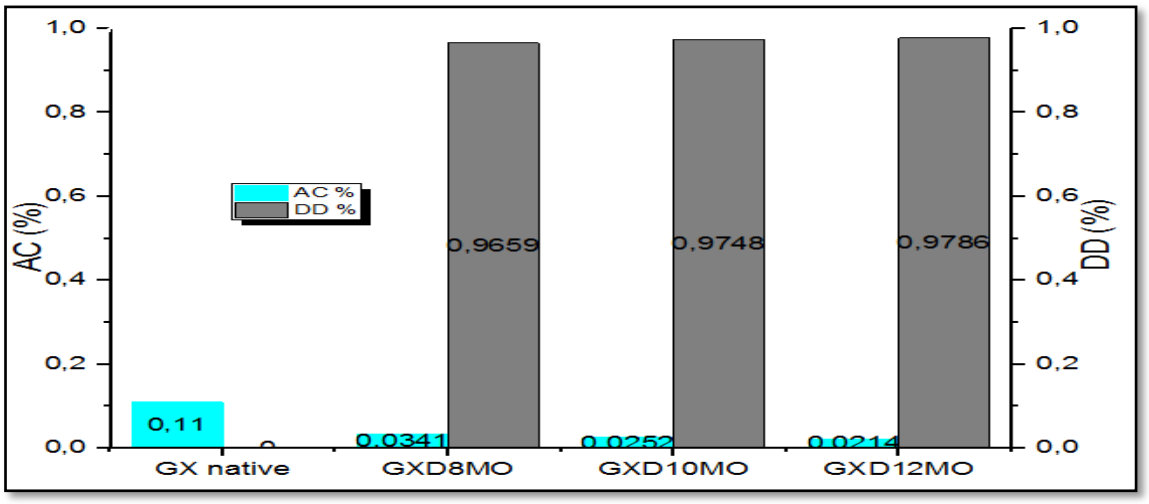


Figure III.4. Le taux d'acétyle et le DD de xanthane GX et GXD obtenus sous micro-ondes.

III.2.3 La conductivité

Les résultats des mesures de conductivité des solutions de GX et de ses dérivés GXD sont représentés par la figure III.5. Il est clairement observé que la conductivité augmente proportionnellement avec le degré de désacétylation (DD). Cette augmentation de la conductivité résulte de l'augmentation du craactère hydrophile de GX suite à la désacétylation croissante. On constate également que les dérivés GXDMO obtenus sous micro-ondes présentent des valeurs de conductivité légèrement supérieures que les dérivés GXDVN.

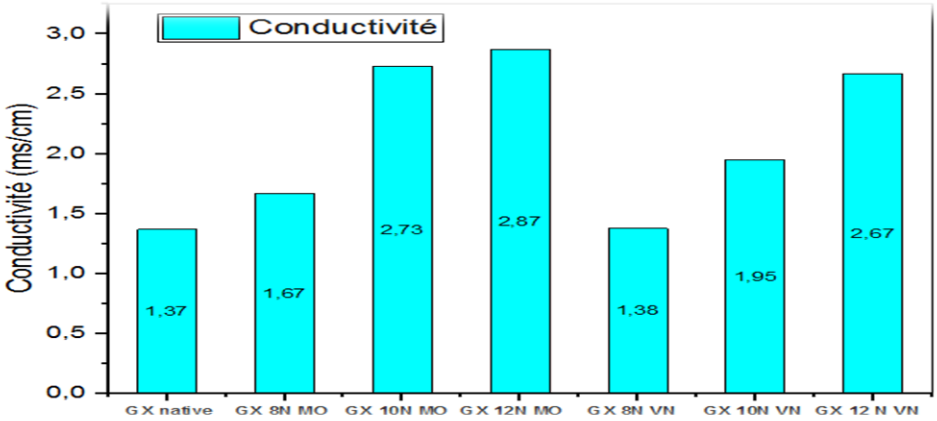


Figure III.5. La conductivité de la gomme xanthane et de ses dérivés desacétylés.

III.2.4 Le pH

Les valeurs de pH de GX et ses dérives sont illustrés sur la figure III.6. On remarque que la gomme xanthane ainsi que tous les de dérivés GXD présentent des valeurs de pH autour de la neutralité. Cependant, le pH des dérivés GXD reste supérieur à celui de GX native.

Ces résultats font des dérivés GXD, de très bons candidats pour une application topique.

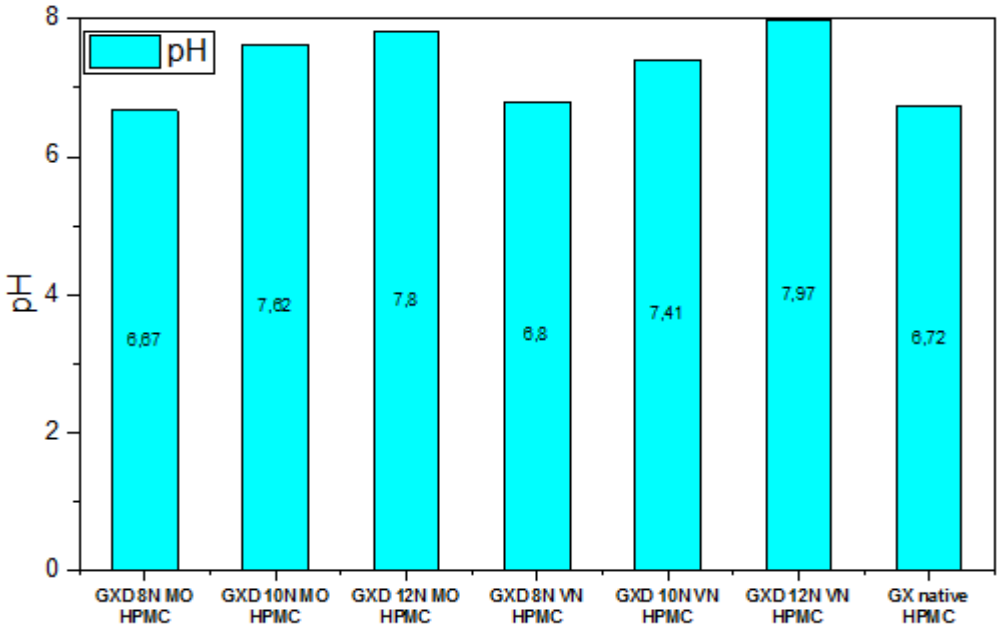


Figure III.6. Le pH de xanthane et les dérives

III.2.5 La viscosité

Les propriétés rhéologiques d'une solution de polymère dépendent fortement de la structure, la composition, la conformation du polymère et interactions entre le polymère et le solvant. En effet, les interactions macromoléculaires modifient la conformation du polymère, ce qui peut entraîner une amélioration de comportement rhéologique.

Afin de déterminer l'effet de la désacétylation sur le comportement d'écoulement de GX et ses dérivés GXD, des mesures de viscosité ont été réalisées. Les mesures ont été effectuées à température ambiante et à différentes vitesses de rotation. La variation de la viscosité en fonction de la vitesse de rotation pour les dérivés obtenus sous microondes et par la voie normale est représentée par les Figure III.7 et III.8., respectivement.

On remarque que la viscosité des dérives est supérieure à la viscosité de GX native. Cette différence peut s'expliquer par le fait que la structure en hélice du xanthane est stabilisée par quatre liaisons hydrogène intramoléculaires par unité de pentasaccharide : une entre le alpha-D-mannose et bêta-D-glucuronate de la chaîne latérale, et l'autre un glucose de la chaîne principale et la alpha-D-mannose qui s'y rattache, et les deux autres entre les glucoses adjacents de la chaîne principale **[71].**

Les chaines latérales de GX deviennent plus flexibles après la désacétylation. Par conséquent, la réduction du résidu acétyle contribue à la réduction de l'association intramoléculaire avec la chaine principale, favorisant l'association intermoléculaire **[72].**

Les résultats obtenus montrent aussi que la viscosité de GX et ses dérivés diminue en fonction de la vitesse de rotation. Ce comportement est caractéristique des fluides pseudo-plastiques de type rhéofluidifiants **[73].**

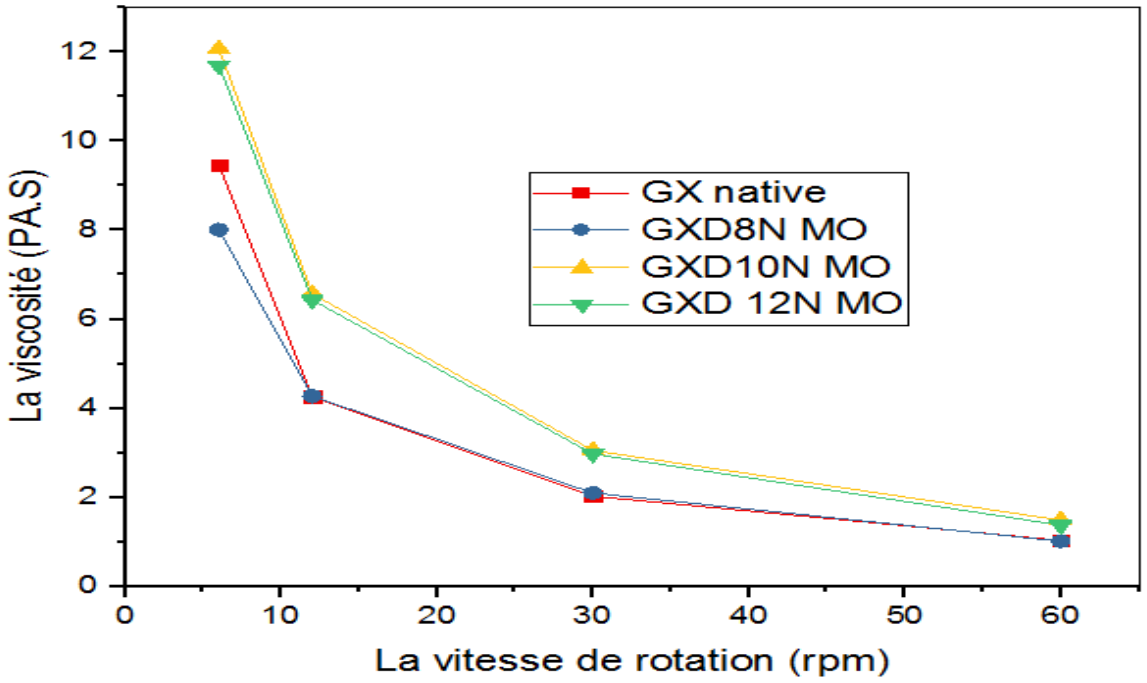


Figure III.7. La viscosité apparente de xanthane native et ses dérivés GXDMO.

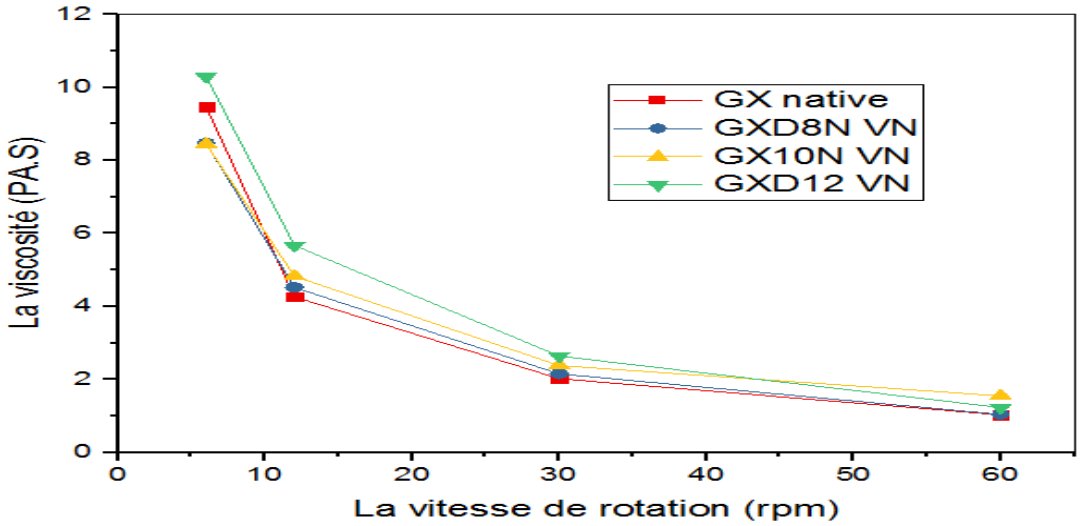


Figure III.8. La viscosité apparente de xanthane et ses dérivés GXDVN.

III.3 ETAPE DE PREFORMULATION

III.3.1 Caractéristiques du Diclofenac du sodium (DS)

III.3.1.1 Identification par spectroscopie infrarouge à Transformée de Fourier FTIR

L'analyse du spectre FTIR du principe actif (DS) **(Figure III. 9)** montre l'apparition d'une bande à 3388,45 cm^{-1} qui correspond aux étirements des amines secondaires NH et le pic à 3072,76 cm^{-1} relatif à l'étirement symétrique de CH aromatique. On remarque également un pic à 1573,63 cm^{-1} correspondant à la liaison carbonyle C = O de la fonction carboxyle. Le pic à 1506 cm^{-1} correspondant à la double liaison C = C (aromatique) et enfin le pic à 747,35 cm^{-1} indiquant l'étirement de la liaison C-Cl **[74].**

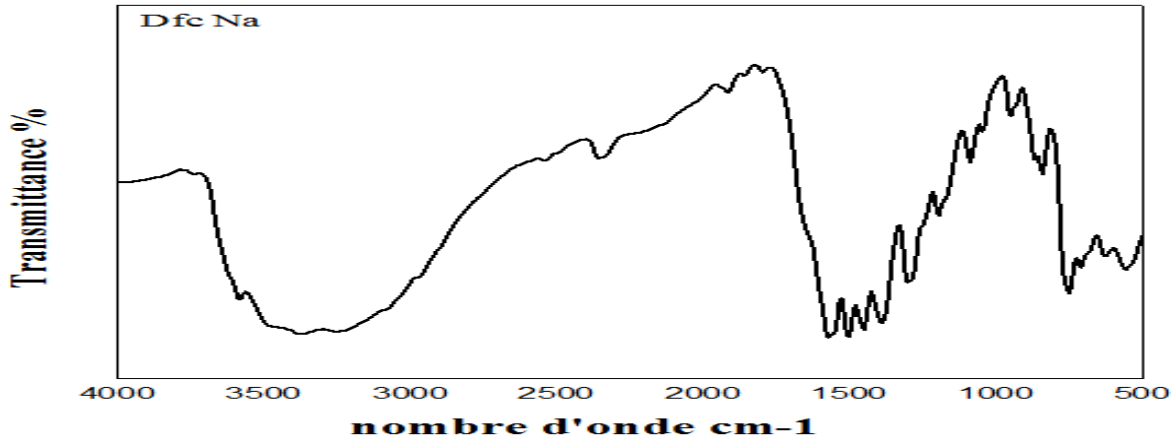


Figure III.9. Spectre FTIR représentantLa transmittance en fonction du nombre d'onde du DS.

III.3.1.2 Détermination de la courbe d'étalonnage du Diclofenac de sodium par spectroscopie UV-Visible

La courbe d'étalonnage du DS (Figure III.11) a été déterminée à la longueur d'onde maximale de 276nm qui a été déterminée par un balayage de longueur d'ondes dans l'UV comme illustré sur la figure III.10.

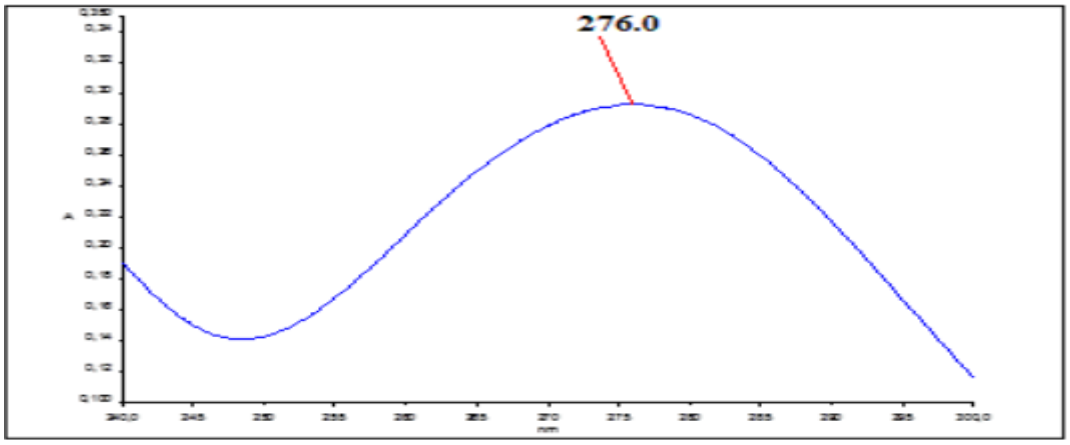


Figure 0.10. Spectres d'absorption UV des solutions du DS :
dans un milieu tampon pH7.4.

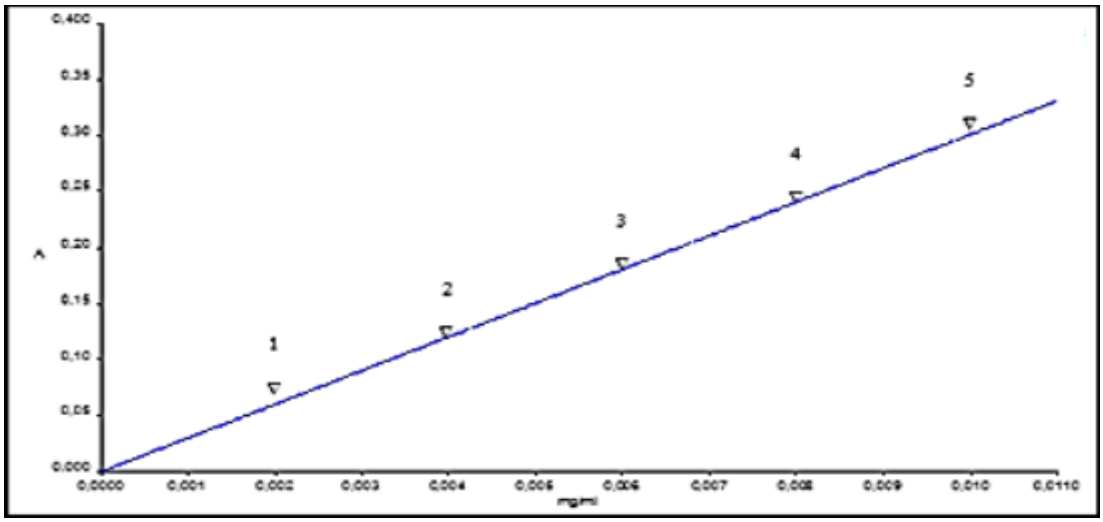


Figure III.11. Courbe d'étalonnage de DS dans l'UV
à λ =276 nm : **dans** un milieu tampon pH7.4.

III.3.2 Etude des propriétés des mélanges de GX native et desacétylé avec l'HPMC

III.3.2.1 Analyse FT-IR des mélanges de polymères

1. **Mélange Xanthane native/HPMC**

Les spectres FTIR de GX, de l'HPMC et des mélanges de ces deux biopolymères sont représentés dans la figure III.12. Pour la gomme xanthane on observe l'apparition des pics caractéristiques, notamment à 1022.36 cm^{-1} de la fonction éther, 1248.13 cm^{-1} de la fonction acétal, 1407 cm^{-1}de la fonction carboxyle, 1602.13cm^{-1}des carbonyles ainsi que le pic à 1718.53 cm^{-1}caractéristique de la fonction ester CH_2OCOCH_3 du groupement acétyle. Les pics à 2800 et 3315 cm-1 correspondent respectivement aux liaisons -CH2 et –OH. Le spectre FT-IR de l'HPMC présente une bande large aux alentours 3475 cm^{-1} cette bande correspond à la vibration d'étirement de la fonction –OH. Un second pic caractéristique est observé à 1046 cm^{-1} qui correspond à la liaison éther (C-O) du groupement (–CH2-O-R) et le pic à 1620 cm^{-1} relatif à la liaison C-O du cycle pyranose de l'HPMC.

On constate l'apparition de tous les pics caractéristiques de ces deux polymères sur les spectres de leurs mélanges à différentes fractions. Aucune différence significative n'est observée, ce qui confirme l'absence d'interactions polymère-polymère.

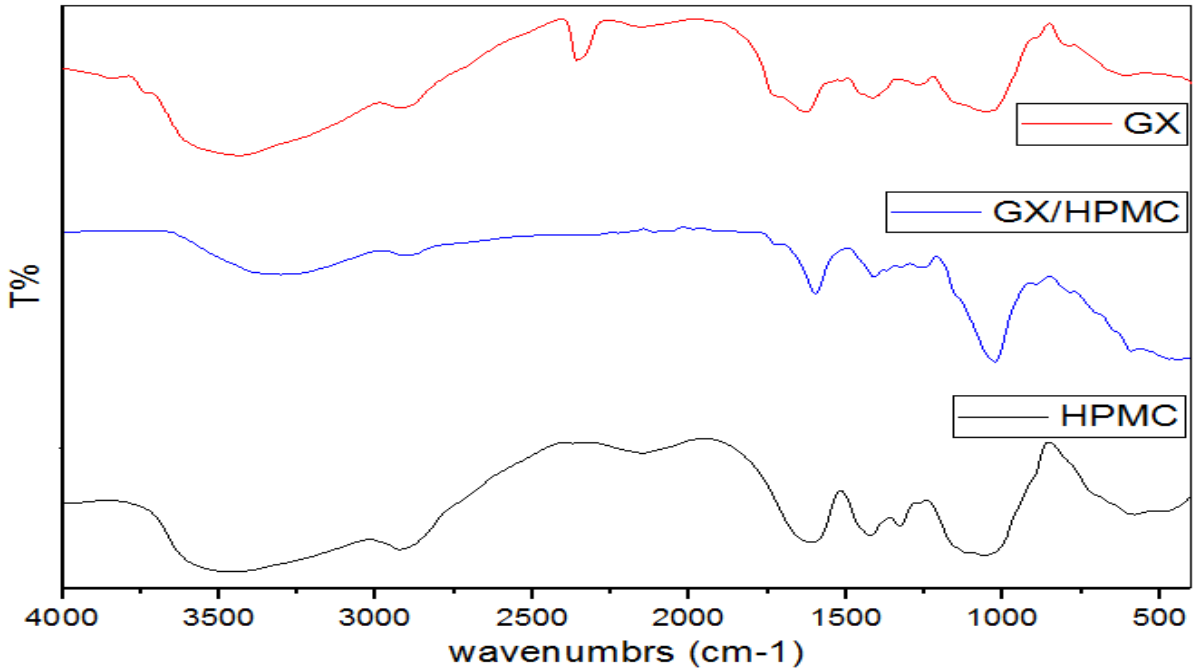


Figure III.12. Spectre FT-IR des melange GX native/HPMC.

2. Mélange Xanathane desacétylé/HPMC

La figure III.13 représente l'analyse FT-IR des dérivés désacétylés du xanthane et leurs mélanges avec l'HPMC. On observe que les pics caractéristiques de l'HPMC et des dérivés

GXD sont présents sur les spectres des mélanges aussi bien pour les dérivés GXDVN obtenus par la voie normale (Figure III.13.a) que ceux obtenus sous micro-ondes (Figure III.13.b). Ces résultats confirment l'absence d'interactions entre les dérivés GXD et l'HPMC.

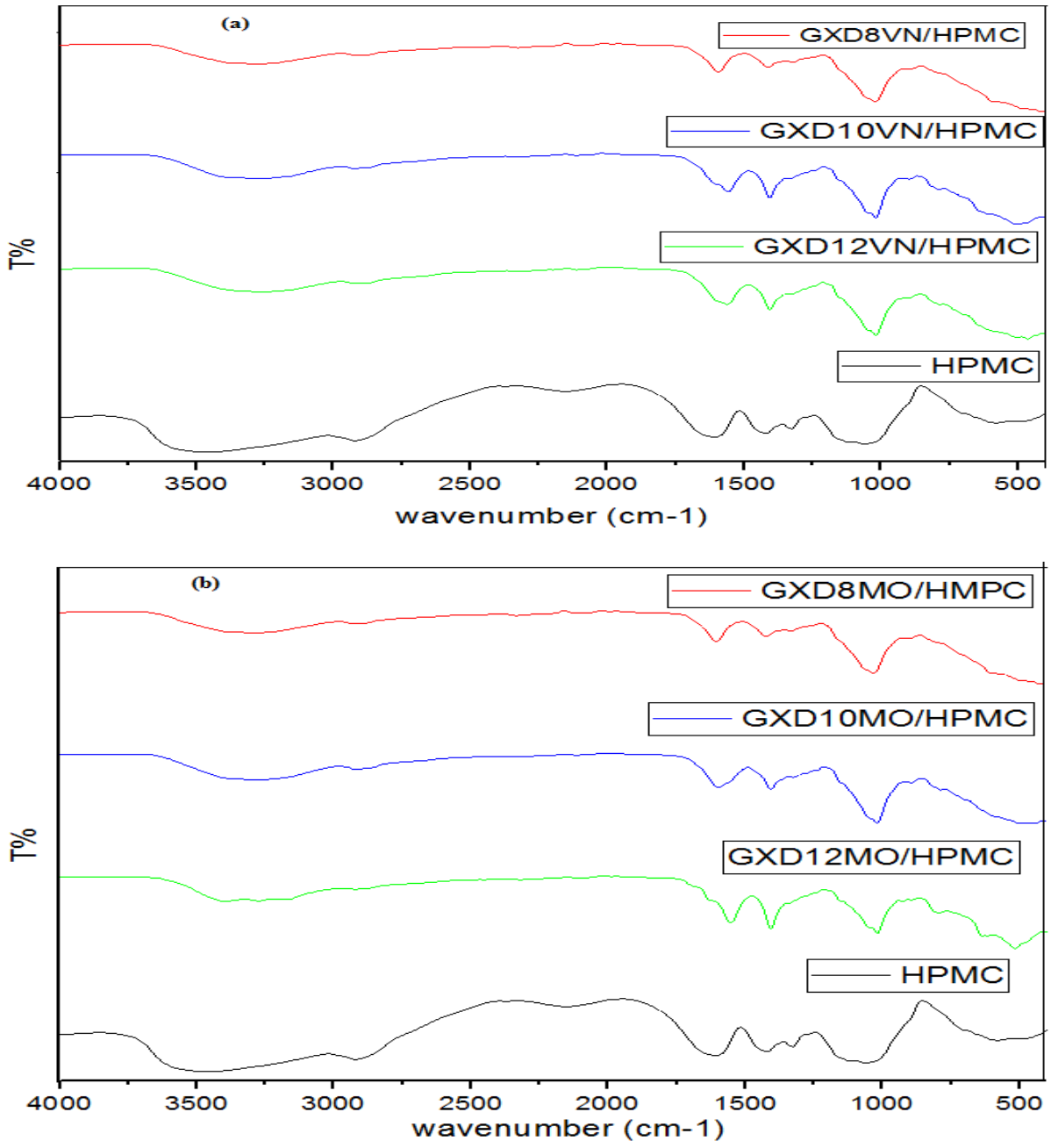


Figure III.13. Les spectres IR des dérivés de xanthane et leurs mélanges avec HPMC :

(a)Mélanges GXDVN/HPMC, (b) Mélanges GXDMO/HPMC.

III.3.2.2 pH des mélanges

La figure III .14 représente les valeurs de pH des mélanges de GX ou GXD avec l'HPMC. Tous les mélanges présentent des valeurs de pH autour de la neutralité qui varient entre 6,67 et 7.97. Ces résultats montrent que le pH des gels physiques formés est complètement compatible avec celui de la peau.

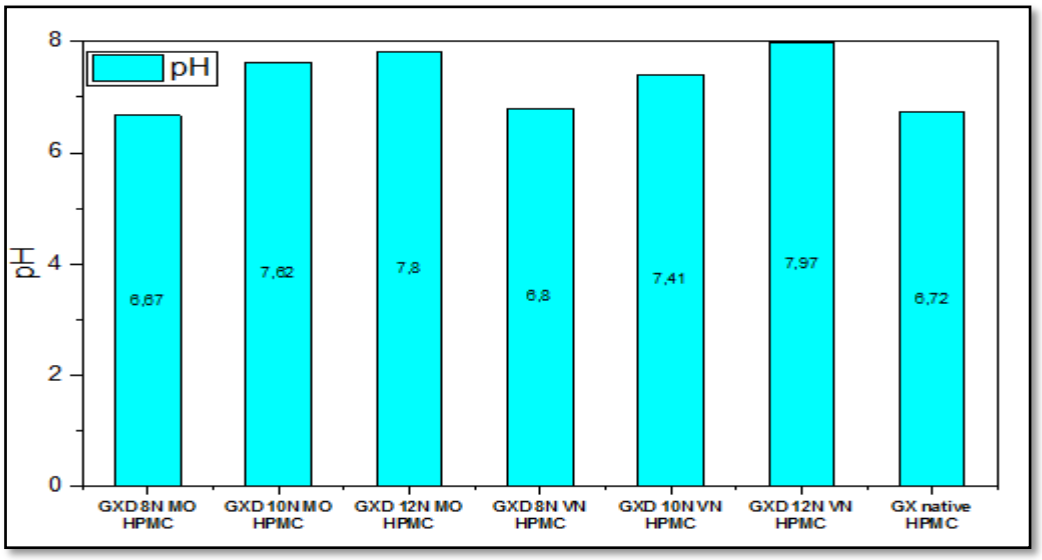


Figure III.14. pH des mélanges de GX ou GXD/HPMC.

III.3.2.3 Conductivité des mélanges

La figure III.15 représente la conductivité des mélanges. On observe que la conductivité des mélanges de GX et GXD avec l'HPMC est supérieure à celle des dérivés seuls. Ceci s'explique par le caractère essentiellement hydrophile polaire de l'HPMC qui s'ajoute à celui de la gomme xanthane et de ses dérivés.

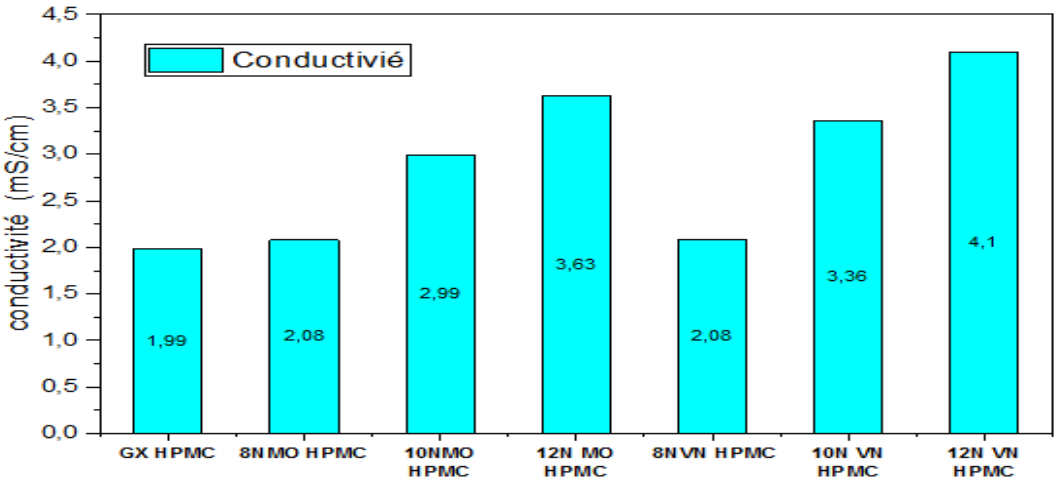


Figure III.15. Conductivité des mélanges GX ou GXD/ HPMC.

III.3.2.4 Etude viscosimétrique

La figure III.16 e représente la variation de la viscosité dynamique des mélanges en fonction de la vitesse de rotation. D'après les graphes on remarque que tous les mélanges sont des fluides non-newtoniens de type rheofluidifiants (la viscosité dynamique diminue lorsque le taux de cisaillement augmente).

On observe aussi que la viscosité de GXD/HPMC est plus ou moins supérieure à la viscosité de GX native/HPMC. Ces résultats peuvent s'interpréter par le fait que la désacétyelation affecte la structure hélicoïdale du xanthane par l'interruption des interactions intramoléculaires et par conséquence favorise les liaisons intermoléculaires entre l'HPMC et la gomme xanthane. Les mêmes résultats ont été obtenues pour le mélange xanthane desacetylée/guar et xanthane native/guar **[75].**

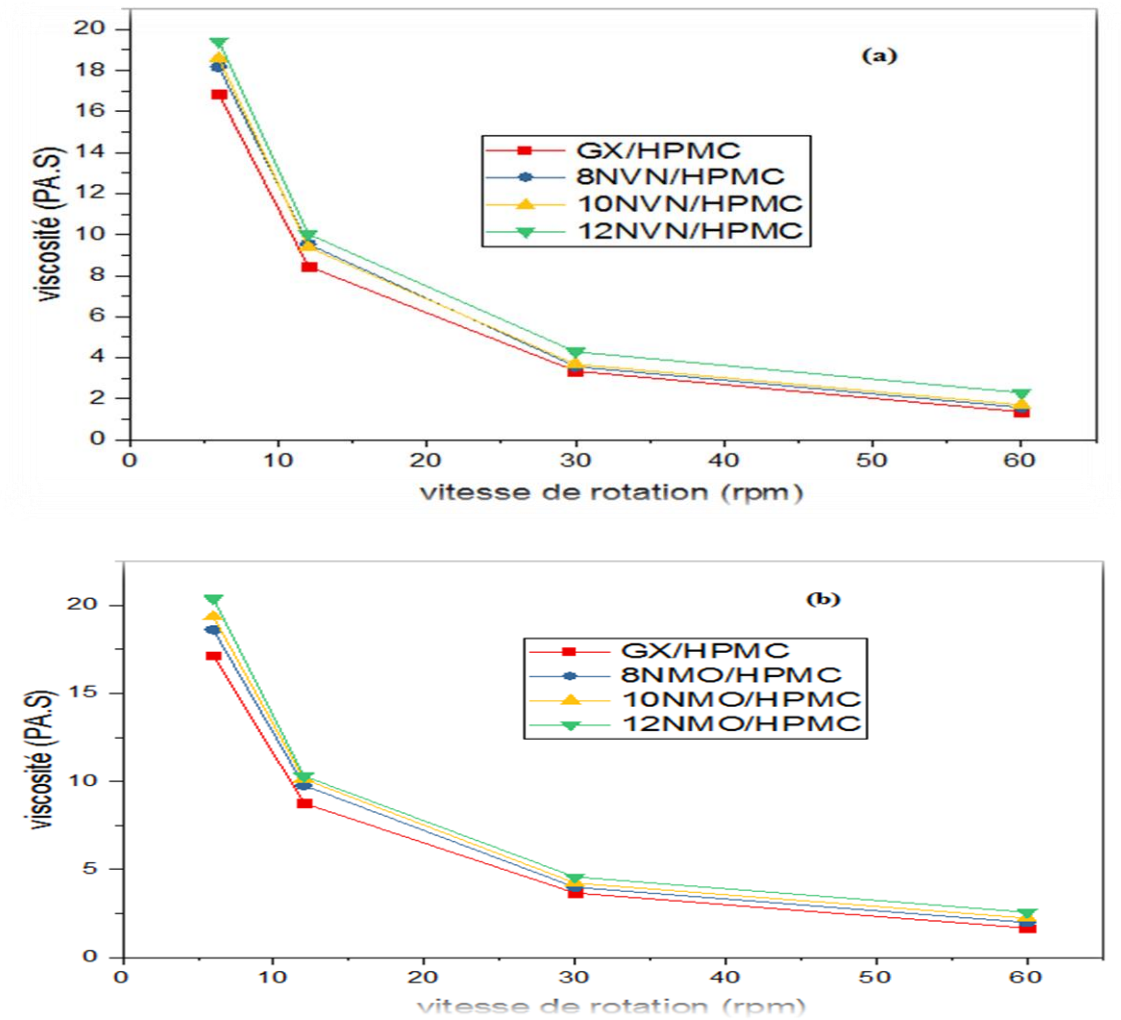


Figure III.16. La viscosité des mélanges GXDVN/HPMC (a) et GXDMO(b).

III.4 ETAPE DE FORMULATION

Après les résultats plus ou moins satisfaisants obtenus à partir de l'étape de préformulation, des gels à base de diclofenac de sodium ont alors été formulés et caractérisés. Cette partie est dédiée à ce propos.

III.4.1 Aspect macroscopique

La figure III.17 représente l'aspect macroscopique des gels formulés. Les gels préparés montrent une consistance homogène plus moins visqueuse. Les formulations G1, G2 et G5 présentent un aspect blanchâtre et les formulations G3, G4, G6, G7 un aspect opalescent.

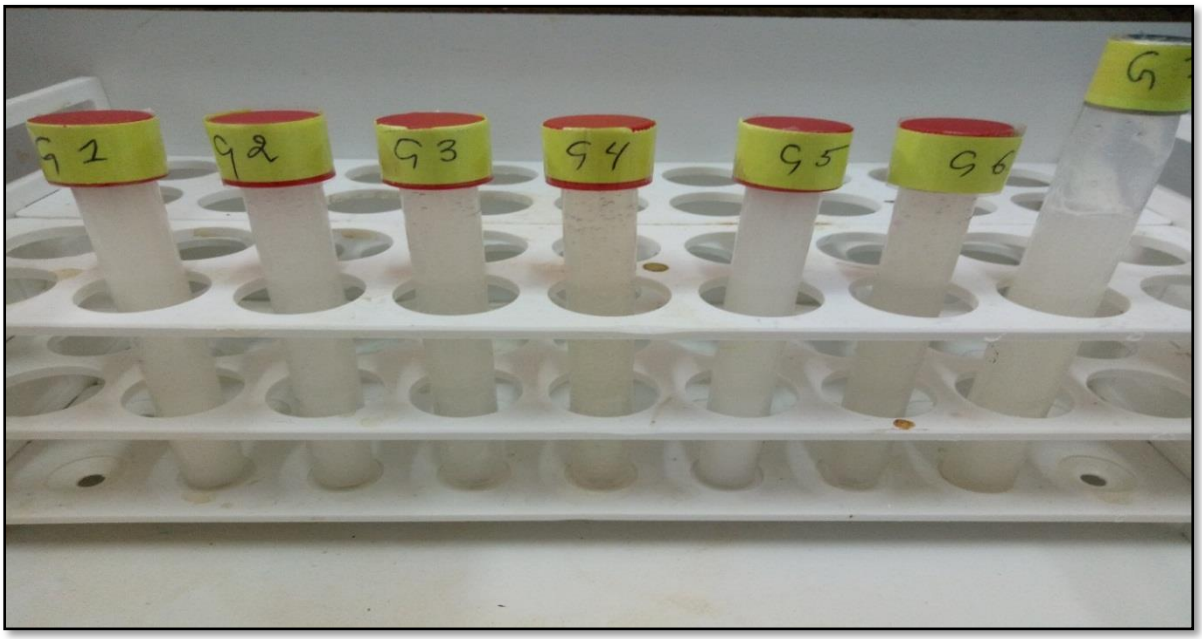


Figure III.17. Aspect macroscopique des gels formulés (G1-G7).

III.4.2 Viscosité des gels

La variation de la viscosité dynamique des gels en fonction de la vitesse de rotation est illustré sur les figures III.21 et III.22. Il est clairement observé sur ces figures que la viscosité de tous les gels diminue en fonction de la vitesse de rotation. Cela signifie que les gels sont des fluide pseudo-plastiques de type rhéofluidifiants [76]. On remarque également que les gels à base de GXD/HPMC présentent des valeurs de viscosité très proches de la viscosité des gels à base de GX native/HPMC.

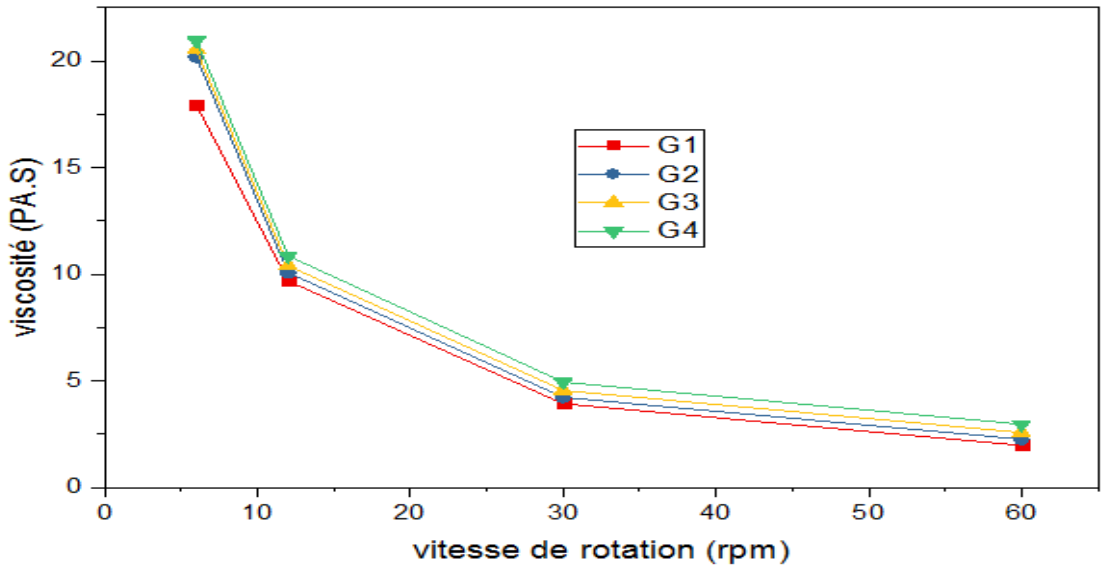


Figure III.18. La viscosité apparente des gels G1, G2, G3 et G4.

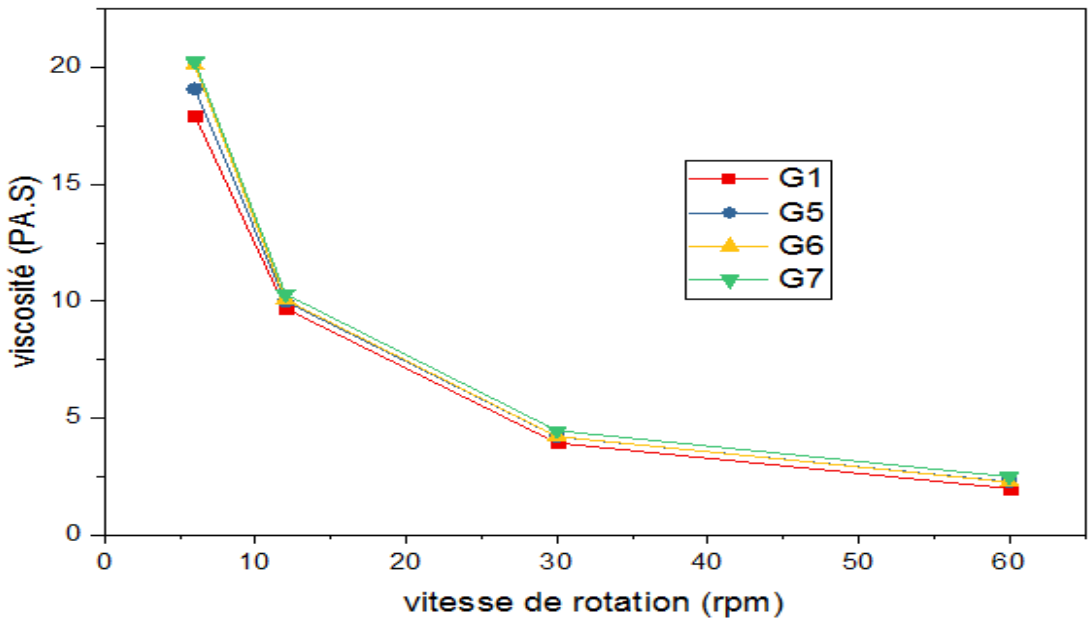


Figure III.19. La viscosité apparente des gels G1, G5, G6 et G7.

III.4.3 Le pH

La figure III .23 représente les résultats de mesures du pH des formulations (G1-G7). La mesure du pH est nécessaire, car ce dernier peut avoir des conséquences aussi bien, sur l'aspect technologique que sur l'aspect thérapeutique d'une préparation dermique. Toutes les

formulations présentent un pH neutre compris entre 7,11et 7,77. Les préparations présentent un pH compatible avec celui de la peau et donc, un risque d'irritation minime **[77].**

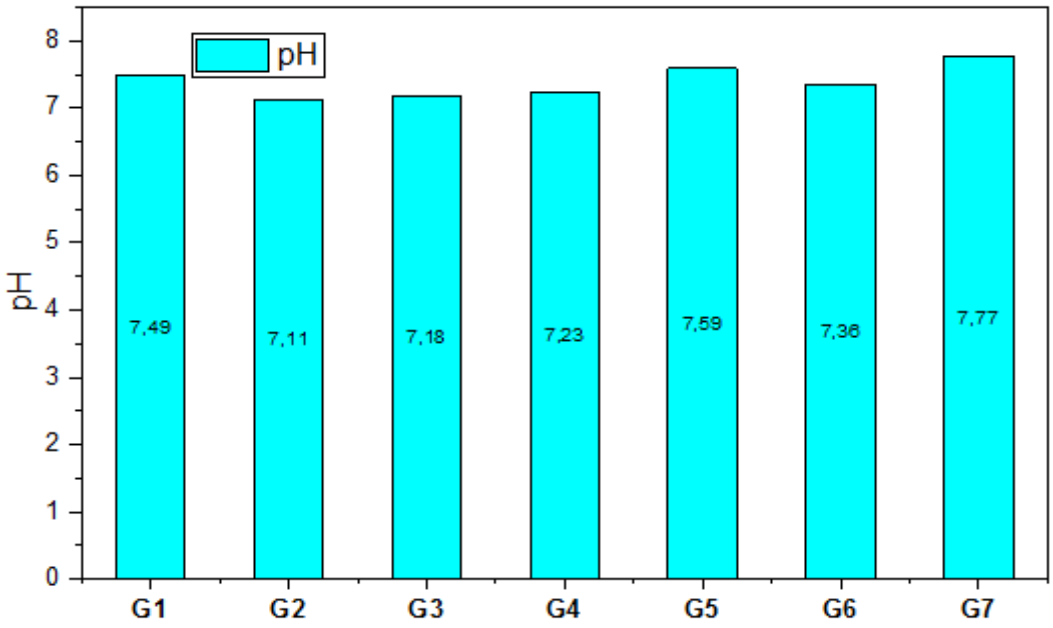


Figure III.20. pH des gels formulés.

III.4.4 Etude de libération du diclofenac de Sodium

Tous les gels formulés ont été soumis à des tests de dissolution *in vitro*. Les profils de dissolution obtenus sont représentés dans les Figures III.19 et III.20. D'une part, on observe que le taux de libération de DS à partir des gels à base de GXD/HPMC est plus élevé que celui du gel à base de GX /HPMC et d'autre part on remarque que la libération de DS augmente proportionnellement avec le DD.

Ces résultats peuvent être attribués au fait que la synergie entre la gomme xanthane native et l'HPMC est plus importante grâce à la présence des groupements acétyles, créant ainsi des interactions intermoléculaires. Ces interactions sont responsables de la formation d'un réseau plus enchevêtré et plus rigide permettant de freiner la libération du principe actif contrairement au réseau formé par le couple GXD/HPMC.

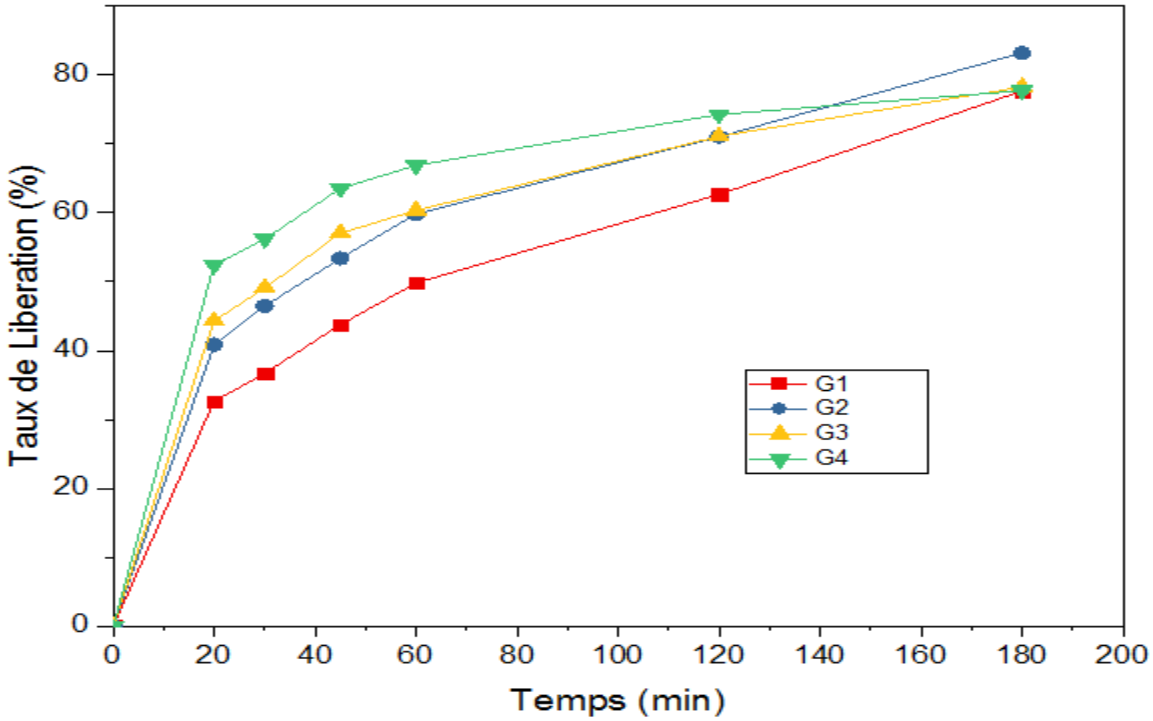


Figure III.21. Cinétique de libération du DS à partir des gels G1, G2, G3 et G4.

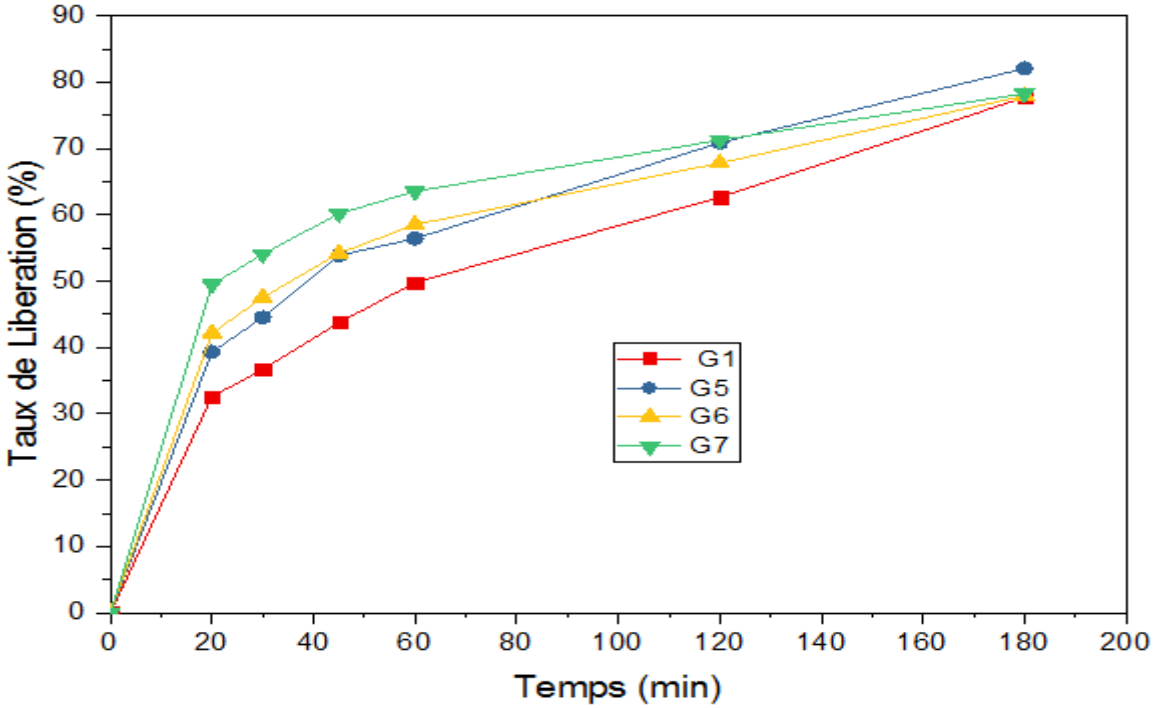


Figure III.22. Cinétique de libération du DS à partir des gels G1, G5, G6 et G7.

III.5 CONCLUSION

Le présent travail a eu pour objectif de la formulation de gels pour l'administration dermique du diclofenac de sodium à base de xanthane désacétylé. La méthode de synthèse classique a été comparée à la méthode de synthèse sous micro-ondes.

Les résultats ont montré que la synthèse sous micro-ondes donne des dérivés désacétylés dotés de propriétés comparables à ceux obtenus par la méthode de synthèse classique qui demande beaucoup plus de temps et d'énergie. Au contraire la méthode de synthèse sous-micro-ondes a montré son efficacité et sa sélectivité, d'autant plus que cette voie permet de gagner beaucoup de temps et d'énergie.

Lors de cette étude on s'est fixés comme objectif principal, la modification de la gomme xanthane et la formulation d'hydrogels à base de diclofenac de sodium. Différents gels ont été donc formulés à base gomme xanthae natif (GX) et ses dérivées désacétylés par voie normale avec différents degrés de désacétylation (GXD VN8N, GXDVN10N, GXDVN12N) et sous micr-ondes (GXDMO8N, GXDMO10N, GXDMO12N).

Les dérivés de xanthane issues de la modification ont tous été soumis à une analyse par FTIR, détermination de degré de desacétylation, et à des mesures de pH, de conductivité et de viscosité.L'analyse FTIR a d'abord montré que les dérivés modifiés présentent une disparition des pics caractéristiques correspondant au groupe acétyle ce qui confirme la désacétylation du xanthane. L'ensemble des dérivés GXD prés ent une couleur jaune pâle, un pH neutre (6.04-7.22) et des degrés de désacétylation qui varient entre (96.56%-97.86%).

L'étude de préformulation a permis de vérifier la comptabilité du principe actif DS et les biopolymères utilisée lors de la formulation. La mesure de viscosité des mélanges de xanthane native et desacétylés avec l'HPMC montre que la viscosité de mélange GXD/HPMC élevé que GX native/HPMC.

La formulation de sept hydrogels avec différentes proportions en biopolymères a été réalisée avec succès. L'ensemble des gels formulés présentent un aspect visqueux et homogène avec une couleur blanche brillante, un pH neutre (7.11-7.77) et un comportement d'écoulement de type rhéofluidifiant. L'étude de la cinétique de libération des hydrogels a montré que la libération du DS est plus rapide à partir des hydrogels à base de GXD.

Ce travail est loin d'être achève et mérite d'être soumis à des études plus approfondies surtout sur le plan physico-chimique et biopharmaceutique.

[1]. Kancharla Sudhaka. 2021. Formulation and Evaluation of Lornoxicam Matrix Based Topical Gel. International Journal of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences, Vol. 10, pp. 447-466.

[2]**. Poinsot Mathieu.** 2011.L'acide hyaluronique. Production microbiologique et applications. These de doctorat . pharmacie.Université de Lorraine.

[3]**. Akash M.S.H., Khan I. U., Shah S. N. H., et al.** 2010.Sustained release hydophilic matrices based on xanthan gum and hydroxypropyl methylcellulose: Development, optimization, in vitro and in vivo evaluation**.** J App Pharm , Vol. 4, pp. 89-103 .

[4]. **Charlot Aurelia.** 2005.Assemblages supramoléculaires à base de hyaluronane modifié chimiquement : synthese et caracterisation physico-chimique. These de doctorat. Sciences des polymeres. Universite Joseph Fourier-Grenoble I.

[5]. **Jarroux Nathalie.**2008.Les biopolymères : différentes familles propriétés et applications. Matériaux fonctionnels - Matériaux biosourcés. Vol. 15, pp. 1-15.

[6]. **Weber, Claus J**. 2000.Biobased packaging materials for the food industry status and perspectives. Denmark : pp. 13-22.

[7]. **Xiu-LI W., Yang K., Wang YZ**. 2003.Properties of Starch blends with biodegradable PolymersJ. Macromol. Sci., Part C.. : Polymer Reviews, Vol. 43,pp. 385–409.

[8]. **JD, Gu.** 2003.Microbiological deterioration and degradation of synthetic polymeric materials: recent research advances : International Biodeterioration & Biodegradation, , Vol. 52, pp. 69 – 91.

[9]. **Delphine Rutot., Philippe Dubois**. 2004.Les (bio)polymères biodégradables l'enjeu de demain.Chimie des matières renouvelables.

[10]. **Liu X., Sun Q., Wang H., Zhang L., Wang JY**. 2005/ Microspheres of corn protein, zein, for an ivermectin drug : Biomaterials, 109–115, Vol. 26. pp.109-115.

[11]. **Y. Lu., S.C. Chen.** 2004. Micro and nano-fabrication of biodegradable polymers for drug delivery: Advanced Drug Delivery Reviews, Vol. 56, pp. 1621 – 1633.

[12]. **Rafael Auras., Bruce Harte., Susan Selke**. 2004.An Overview of Polylactides as Packaging Materials.. : . Macromol. Biosci, 2004, Vol. 4, pp. 835–864.

[13]. **Rabetafika H.N., Paquot M., Dubois P**.2006. Les polymères issus du végétal : matériaux à propriétés spécifiques pour des applications ciblées en industrie plastique,. Biotechnol.Agron. Soc. Environ., Vol. 10, 3, pp. 185-196.

[14]. **Weinmanerge**. 2004. gluside et glyconconjugais,toute la biochimie. paris : sceince sup. pp. 51-78.

[15]. **Cedric Delattre**. 2005. Stratégie d'obtention d'oligosaccharides anioniques par dégradation enzymatique de gluconate. Thèse de doctorat . Science Biochimie Génie Enzymatique, Université de Picardie Jules Verne. France. pp. 4-11.

[16]. **Nasraoui Bouzide**. 2015. les champignons et pseudo-champignons pathogenes des plants cultivees biologie nouvelle systematique interaction pathologique. tunis : publication de L'INAT.

[17]**. Warrand J.** 2004. Etude structurale et propriétés en solution des polysaccharides constitutifs du mucilage de lin (Linum usitatissimum). Thèse Doctorat. Univerisité Picardie Jules Verne. Amien cedex :pp. 79-80.

[18]. **G Voet. D .,Voet. J.** 2005.Biochimie. Sucres et polysaccarides. All rights reserved. paris : Boeck université,. pp. 356-858.

[19]. **Wei**l **J.H**. 2001.biochimie generale. 9eme edition. paris : Dunod. pp. 203-213.

[20]. **Christian Moussaard**. 2006. les glusides : structure et propreites. biochimie structurale t metabolique. : boeck université, , pp. 74-77.

[21]. **Saidou Clément**. 2012.Propriétés physico-chimiques et fonctionnelles des gommes hydrocolloïdes des écorces de Triumfetta cordifolia (tiliacée) et de Bridelia thermifolia (Euphorbiacée). these de doctorat .Université De Grenobl. France : pp. 17-23.

[22]. **Zeng Mlle Ni.** 2015.Formulation et caractérisation d'une forme buccale mucoadhésive thermogélifiante pour administration de sulfate de salbutamol. these de doctorat. Médicament, Toxicologie, Chimie, Imageries. Université Descartes. Paris . pp. 55-59.

[23]. **Kouassi Marie-Carole**. 2017. Polysaccharides fonctionnalisés par des composés d'origine naturelle aux propriétés antioxydantes et antibactériennes. Chimie, these de doctorat. normandie université . France .pp. 40-42.

[24]. **Zouambia Yamina**. .2012. fonctionnalisation des polysaccharides en vue d la preparation des derives amphiphiles associatifs etude comparativedes proprietes physicochimiques. these de doctorat. Genie des procedes , Universite Saad Dahlab. blida. pp. 30-38.

[25]. **Zhang., Li-Ming.** 2001.New Water-Soluble Cellulosic Polymers: A Review. : Macromolar Materials and Engineering, , Vol. 286, pp. 267-275.

[26]. **Yong Xu ., Yu-jiW ., Pei-long Sun ., Fu-ming Zhang ., Robert J. Linhardt ., An-qiang.Zhang**.2019.Chemically modified polysaccharides: Synthesis,characterization,structure activity relationships of action.: International Journal of Biological Macromolecules, Vol. 132, pp. 970–977.

[27]. **Qilin Huang ., Lina Zhanga**. 2011. Preparation, chain conformation and anti-tumor activities of water-soluble phosphated (1→3) -α-d-glucan from Poria cocos mycelia Carbohydrate Polymers.Vol. 83, pp. 1363–1369.

[28]. **Yufen Wang ., Guohua Hou ., Jinglei Li ., Maheen Mahwish Surhi ., Ming Ye** . 2018. characterization, modification through carboxymethylation and sulfation, and in vitro antioxidant and hypoglycemic activities of a polysaccharide from Lachnum sp: Process Biochemistry. Vol. 72, pp. 177-187.

[29]. **S. Kamel, K. Jahangir.** 2007.Optimization of Carboxymethylation of Starch in Organic Solvents. : International Journal of Polymeric Materials.Vol. 56, pp. 511–519.

[30]. **Berlioz Sophie.** 2007. Etude de l'estérification de la cellulose par une synthèse sans solvant.Application aux matériaux nanocomposites.these de doctorat. Sciences des Polymères, Universite Joseph Fourier. Grenoble . p. 30.

[31]. **Chokboribal J., Tachaboonyakiat W., Sangvanich P., Ruangpornvisuti, V., Jettanacheawchankit S., Thunyakitpisal P.** 2015.Deacetylation affects the physical properties and bioactivity of acemannan,an extracted polysaccharide from Aloe vera : Carbohydrate Polymers, Vol. 133, pp. 556–566.

[32]. **Cresswell S.L., Haswell S.J**.2001.Microwave Ovens Out of the Kitchen. : Journal of Chemical Education, Vol. 78, pp. 900-904.

[33]. **B Dayal ., G Salen .,V Dayal**. 1991.The use of microwave oven for the rapid hydrolysis of bile acid methyl este : Chemistry and Physics of Lipid, Vol. 59, pp. 97-103.

[34]. **Pelle Lidstrom ., Jason Tirrney ., Bernard Wathey ., Jacob Westman.** 2001.Microwave assisted organic sythesis- a review. tetrahedrom , Vol. 57, pp. 9225-9283.

[35]. **Erné Ben H.Penny ., A Snetsinger.** 2000.Thermodynamics of Water Superheated in the Microwave Oven., Journal of Chemical Education, Vol. 77, pp. 1309-1310.

[36]. **Cameli Gabriel ., Sami Gabriel ., Edward H. Grant., Ben S. J. Halsteadb .,Michael P.** 1998.Dielectric parameters relevant to microwave dielectric heating. Chemical Society Reviews, Vol. 27, pp. 213-224.

[37]. **Jacques Desbrières ., Charlotte Petit ., Stéphanie Reynaud.** 2014.Microwave-assisted modifications of polysaccharides. Pure and Applied Chemistry, Vol. 86.n 11 pp. 1695–1706.

[38]. **Williams, G. O. Phillips and P. A.** 2009. Introduction to food hydrocolloids. Handbook of hydrocolloids. 2e. New York :pp. 1-8.

[39]. **Alistair M. S., & Shirley C**. 1995.Gums and mucilages. Food polysaccharids and theirs applications. New York : 270 Madison Avenue.pp. 377-438.

[40]**. S Rosalam ., R England.** 2006.Review of xanthan gum production from unmodified starches by Xanthomonas comprestris sp. Enzyme and Microbial Technology, Vol. 39, pp. 197–207.

[41]. **Hossein Habibi ., Kianoush Khosravi-Darani.** 2016. Effective variables on production and structure of xanthan gum and its food applications: A review., Biocatalysis and Agricultural Biotechnology, Vol. 16, pp. 6-111.

[42].**Per-erm Janssqn ., Lennrt Kennf ., Bewgt Ltndberg**.1975.Structure of the extracellular polysaccharide from anthomonas campestris*., Cwbohydrote Research, Vol. 45, pp. 275-282.

[43]**. L. G. Torres .,A. W. Nienow ., A. Sfinchez ., E. Galindo.** 1993.The characterization of a viscoelasticity parameter and other rheological properties of various xanthan gum fermentation broths and solutions. Bioprocess Engineering , Vol. 9 , pp. 231-237.

[44]**. Papagianni M ., Psomas S. K., Batsilas L ., Paras, S. V., Kyriakidis D. A., Liakopoulou-Kyriakides, M**.2001.Xanthan production by *Xanthomonas Campestri* in batch cultures. Process Biochemistry Vol. 37, pp 73-80.

[45]. **San-Land Young ., Miriam Martino ., Carlos Kienzle-Sterzerl ., J Antonio Torres.** 1994.Potentiometric Titration Studies on Xanthan Solutions., Journal of the Science of Food and Agriculture, Vol. 64, pp. 121-127.

[46]. **Robert K. Richardson ., Simon B. Ross-Murphy.** 1987.Non-linear viscoelasticity of polysaccharide solutions.Xanthan polysaccharide solutions., International Journal of Biological Macromolecules, Vol. 9, p. 257.

[47]. **J.A. Casas ., V.E. Santos ., F. Garcia-Ochoa.** 2000.Xanthan gum production under several operational conditions molecular structure and rheological properties., Enzyme and Microbial Technology, Vol. 26 , pp. 282–29.

[48]. **F. Wang ., Y.J. Wang ., And Z. Sun.** 2002.Conformational Role of Xanthan Gum in its Interaction with Guar Gum., Food Chemistry and Toxicology, Vol. 67.

[49]. **Marek Sikora D.Sc ., Leslaw Juszczak ., Marek Sady.** 2003.Hydrocolloids in Forming Properties of Cocoa Syrups. International Journal of Food Properties, Vol. 6, pp. 215–228.

[50]. **Hongjie Cao ., Gary T. Martino ., Paul H. Richardson.** use of xanthan gum asa hair fxative. US 2003.01.08505A1 2003.

[51]. **Marsas Stéphanie ., Pean Jean-Manuel.** 2014.Composition pharmaceutique sous la forme d'une suspension orale comprenant une fraction flavonoïque et de la gomme xanthane. EP 2 745 839 A1.

[52]. **Omaima N** .Release of Pentoxifylline from Xanthan Gum Matrix Tablets. El-Gazayerly,. Drug Development And Industrial Pharmacy, Vol. 29, pp. 241–246.

[53]. **Meriem Boudoukhani ., Madiha M. Yahoum ., Sonia Lefnaoui ., Nadji Moulai-Mostefa ., Manuel Banhobre.** 2019.Synthesis, characterization and evaluation of deacetylated xanthan derivatives as new excipients in the formulation of chitosan-based polyelectrolytes for the sustained release of tramadol., Saudi Pharmaceutical Journal, Vol. 19, pp. 9-23.

[54]. **I.A. Nnanna ., N.L. Dawkins.** 1996.Adsorption-isotherm and Effect of Gum Blends on Viscosity and Microstructure of Oat Gum (b-D-Glucan). Ournal of food science, Vol. 61, pp. 121-126.

[55]. **H.A. Khouryieh ., T.J. Herald ., F.Aramouni, S. Alavi.** 2007.ntrinsic viscosity and viscoelastic properties of xanthan/guar mixtures in dilute solutions: Effect of salt concentration on the polymer interactions. Food Research International, Vol. 40, pp. 883–893.

[56]. **Sebastien Secouard ., Michel Grisel ., Catherine Malhiac**. 2007.Flavour release study as a way to explain xanthan–galactomannan interactions. Food Hydrocolloids, Vol. 21, pp. 1237–1244.

[57]. **Heather A.E. Benson ., Adam C. Watkinson.** Skin Structure, Function, and Permeation. Transdermal and Topical Drug Delivery Principles and Practice. canada : John Wiley & Sons, Inc., Publication, 2003.

[58]. **Feurtet Aude.** 2006.Des formes topiques classiques aux formes transdermiques : formulation et procédés. These de doctorat.pharmacie. Université Grenoble

[59]. **W.E. Hennink ., C.F. van Nostrum.** 2002.Novel crosslinking methods to design hydrogels., Advanced Drug Delivery Reviews , Vol. 54 , pp.) 13–36.

[60]. **Stefano Farrisa ., Karen M. Schaichb ., LinShu Liuc , Luciano Piergiovannia ., Kit L. Yamb.**2009.Development of polyion-complex hydrogels as an alternative approach for the production of bio-based polymers for food packaging applications: a review., Trends in Food Science & Technology , Vol. 20, pp. 316-332.

[61]. **Moussa C. and Decker K.** 1987.Photopolymerization of multifunctional monomers in condensed phase. Journal of Applied Polymer Science, Vol. 34, pp. 1603–18.

[62].**Ganji F., Vasheghani Farahani S.**2010.Theoretical description of hydrogel swellng:, Iranian polymer journal , Vol. 19, pp. 375-398.

[63]. **Paul J. Flory ., Norman Rabjohn ., Marcia C. Shaffex**.1949.Dependence of Elastic Properties of Vulcanized Rubber on the Degree of Cross Linking. Journal of Polymer Science, Vol. 4, pp. 225-245.

[64]. **De Gennes P. G.**1979 . Scaling concepts in polymer physics. : Cornell Univ. Press. pp. 13–233.

[65]. **Herbert A.lieberman., Martin M.Rieger ., Gilbert S.Banker**,. 1996. Pharmaceutical Dosage Forms: Disperse Systems vol 1.

[66]. **Néron, Andrée.** 2012.Les analgésiques topiques. MedActuel DPC, Vol. 12.

[67]. **Maria Jose Gomez-Lechona ., Xavier Ponsoda ., Enrique Connor ., Teresa Donatoa , Jose´ V. Castell , Ramiro Jover.** 2003.Diclofenac induces apoptosis in hepatocytes by alteration of mitochondrial function and generation of ROS. Biochemical Pharmacology , Vol. 66, pp. 2155–2167.

[68]. **Katzung, B. G.**1998.pharmacologie fondamentale clinique. 7eme édition . pp. 599-619.

[69]. **Jin, W., Song, R., Xu, W., Wang, Y., Li, J., Shah, B.R., Li, Y., Li, B.** 2015.Analysis of deacetylated konjac glucomannan and xanthan gum phase separation. Food Hydrocolloids

[70]. **S., Balaghi.** Development of Rheo-Additives and their Applications in Food Technology. ISBN: 37375357 60 2015.

[71]**. OKUYAMA, K., ARNOTT, S., MOORHOUSE, R., et al**.1980. Fiber diffraction studies of bacterial polysaccharides. pp. 411-427.

[72]**. Nakamura, Masakuni Tako Sanehisa.** 1984.Rheological Properties of Deacetylated Xanthan in Aqueous Media., Agric. Bio. Cherm, Vol. 48, pp. 2987 - 2993.

[73]**. Imeson, Alan.** Xanthan Gum. Food Stabilisers, Thickeners and Gelling Agents. : wiley blackwell, 2010, pp. 329-332.

[74]. **S. Edavalath, K. Shivanand, K. Prakasam, B. P. Rao, et G. Divakar. 2011**,Formulation development and optimization of controlled porosity osmotic pump tablets of diclofenac sodium ». , Int J Pharm Pharm Sci, , Vol. vol. 3, pp. 80-87,.

[75]. **H.A. KHOURYIEH, T. J. HERALD, F. ARAMOUNI, S. BEAN, AND S. ALAVI.** 2007.Influence of Deacetylation on the Rheological Properties of Xanthan–Guar Interactions in Dilute Aqueous Solutions., JOURNAL OF FOOD SCIENCE, Vol. 72, pp. 173-181.

[76].**Cai X. J., Mesquida P., & Jones S. A**. 2016. Investigating the ability of nanoparticle-loaded hydroxypropyl methylcellulose and xanthan gum gels to enhance drug penetration into the skin. INTERNATIONAL JOURNAL OF PHARMACEUTICS

[77]**. YAHOUM Madiha Malha.**2017.Formulation et caracterisation de fluide a structure complexe .Applicationtion aux dispersions. These de doctorat. Génie des procédés. : Univ medea.

.