

REPUBLIQUE ALGERIENNE DEMOCRATIQUE ET POPULAIRE

Université Abdelhamid Ibn
Badis-Mostaganem
Faculté des Sciences de la
Nature et de la Vie



DEPARTEMENT DE BIOLOGIE

MÉMOIRE DE FIN D'ÉTUDES

Présenté par

CHEIKH Fatima

KESSAOUI HadjiraNouria

Pour l'obtention du diplôme de

MASTER EN BIOLOGIE

Spécialité: PHARMACOGNOSIE ET PHYTOTHERAPIE

THÈME

Soutenu publiquement le 08/09/2016

DEVANT LE JURY

Présidente	Mme K. HAMADI	Pr	U. Mostaganem
Promoteur	Mr H. BAKOURI	Maa	U. Mostaganem
Examinatrice	Mme S. DOUCHEN	Mcb	U. Mostaganem

Année universitaire : 2015/2016

Dédicaces

Je tiens à dédier mon modeste travail :

A dieu, qui m'a donné la force, la santé de réaliser ce travail

A mes très chères parents, à qui je dois mon existence et ma réussite, je les souhaite une longue et heureuse vie pleine de santé, que Dieu la garde pour moi

A mes frères : Amine et Sofiane

A mes sœurs : Amel et Sarah

A toute ma famille

A mes amis : Malika, Batoul, Imen et Mbarek, pour notre amitié et tous les bons moments passés ensemble, et ceux encore à venir.

A ma très chère copine : Fatima, pour sa présence, ses conseils, et nos fous rires partagés.

Dédicaces

Je tiens à dédier mon modeste travail :

A dieu, qui m'a donné la force, la santé de réaliser ce travail

A mes très chères parents, à qui je dois mon existence et ma réussite, je les souhaite une longue et heureuse vie pleine de santé, que Dieu la garde pour moi

A mes frères : Mohamed et Saïd

A mes sœurs : Ghaliya et Amel

A toute ma famille

A mes amis : Malika, Batoul, Imen et Mbarek, pour notre amitié et tous les bons moments passés ensemble, et ceux encore à venir.

A ma très chère copine : Hadjira, pour sa présence, ses conseils, et nos fous rires partagés.

REMERCIEMENTS

Nous tenons tout d'abord à adresser nos sincères remerciements à Monsieur Hichem BAKOURI qui nous a encadré durant toute cette année de recherche menées au Laboratoire de Biologie et qui a suivi cette recherche tout en nous accordant une grande confiance et une grande autonomie. Nous le remercions encore pour sa disponibilité, ses conseils, sa bonne humeur et les discussions scientifiques ainsi pour l'aide précieuse qu'il nous a apportée lors de la rédaction de ce manuscrit.

Nous remercions les membres du jury d'avoir accepté de juger ce travail, tout particulièrement Madame K.HAMADI pour avoir présidé ce jury.

Je tiens également à remercier Madame F.DOUICHEN qui nous ont fait l'honneur d'accepter la charge d'examineurs.

Cette thèse s'est effectuée en collaboration avec le laboratoire de Chimie de la faculté des sciences UDL-SBA. Nous tenons à ce titre à remercier son directeur, Monsieur MESLI, pour nous avoir accueilli au sein de son laboratoire.

Nous tenons à remercier toutes les personnes qui ont contribué de près ou de loin à ce travail : A. ADDOU et M. MALIKA, techniciens du centre de recherches, de la Faculté des sciences d'Es-Sénia d'Oran (Algérie) pour les analyses DS et IR.

Pour la fin, nous avons gardé les membres des familles KESSAOUI et CHEIKH qui nous ont soutenu durant toutes ces années notamment dans les moments difficiles, qui nous ont soutenue, encouragée et supportée, qui ont toujours été là et sans elles nous n'aurons pas trouvé le courage et la force nécessaires. Merci !

AVANT-PROPOS

Cette thèse préparée comme exigence partielle du programme de Master en Biologie à l'Université du Mostaganem avait deux objectifs principaux :

- i) montrer l'importance des excipients multifonctionnels à base de biopolymères dans le transport et la libération de différents types d'agents actifs,
- ii) présenter une vue prospective de l'extraction de l'amidon de maïs et réaliser leur modification.

Ce travail vise à synthétiser le carboxyméthylamidon CMA pouvant être utilisés dans des matrices hydrophiles (comprimés) pour le transport et la libération contrôlée de différents types d'agents actifs.

Les matrices hydrophiles obtenues par compression directe d'un mélange d'un polymère, utilisé comme excipient, et d'une substance active, nommée aussi agent actif ou principe actif, sont les plus faciles à fabriquer au niveau industriel, les plus économiques et les plus préférées par les patients. Le polymère utilisé devrait pouvoir développer une couche d'hydrogel au contact d'un milieu aqueux, influençant ainsi la vitesse de libération de l'agent actif formulé et, par conséquent, l'efficacité thérapeutique du médicament. Le rôle de l'excipient est particulièrement crucial dans le cas de la formulation des protéines, surtout à cause des obstacles physiologiques que représentent l'estomac et l'intestin pour ces agents administrés par voie orale (dégradation des protéines par les enzymes).

Cette thèse est divisée en deux grandes parties, la Partie Introductive (partie I) et la Partie Expérimentale (partie II).

La partie I est formée de deux chapitres. Le premier chapitre présente des informations générales de la littérature sur l'amidon de maïs et sur leurs modifications, ainsi que sur leurs utilisations dans la formulation pharmaceutique. Le deuxième chapitre est une revue bibliographique sur la formulation, la libération et l'absorption des substances actives administrées par voie orale. L'accent a été mis en particulier sur la libération prolongée et sur les matrices hydrophiles.

La partie II intitulée « Partie Expérimentale » est formée aussi de deux chapitres présentés en protocole d'extraction de l'amidon du maïs et d'un chapitre de leur modification. Cette partie représente la majorité des travaux de recherche réalisés. Elle est consacrée en grande partie à l'étude des propriétés physico-chimiques de l'amidon, à la préparation et caractérisation du CMA.

LISTE DES FIGURES

Figure 1 Evolution de la production mondiale de maïs, blé et orge.....	9
Figure 2 Bilan de marché mondial du maïs	10
Figure 3 La structure du grain de maïs suivant une coupe longitudinale.....	11
Figure 4 Structure de l'amylose	14
Figure 5 (a) Structure de l'amylopectine (b) Classification des chaînes et organisation en grappes de l'amylopectine	15
Figure 6 Modélisation de la structure du grain d'amidon montrant les positionnements possibles et les interactions entre les différents composants.	18
Figure 7 Granule d'amidon et de sa structure hiérarchique. (Reproduit avec la permission de (Wang, Blazek, Gilbert, & Copeland, 2012). Droits d'auteur Elsevier.).....	20
Figure 8 Diffractogrammes des rayons X pour des amidons de cristallinité A, B et C d'après.....	21

Figure 9 (a) dessin moléculaire de la double hélice trouvé dans amidons A et B; la double hélice est générée par l'association de deux chaînes d'amyloses. (b) et (c) Arrangement cristallin en double hélice d'amylose de type A et B successivement. Les liaisons hydrogène sont indiquées par des lignes discontinues et les molécules d'eaux par des points gras.....	22
Figure 10 Numérotation des carbones d'une unité D-glucopyranose	23
Figure 11 Les différentes voies de modification de l'amidon.....	26
Figure 12 Processus communs pour la préparation des formes galéniques solides.....	32
Figure 13 Schéma du tractus gastro-intestinal chez l'Humain.....	35
Figure 14 Schéma représentant la variation de la concentration d'une substance active dans le sang suite à une administration d'une forme galénique par voie orale. Libération immédiate (conventionnelle) (a), libération contrôlée (prolongée ou ralentie) (b).....	36
Figure 15 Schéma d'une matrice hydrophile hydratée dans un milieu de dissolution.....	38
Figure 16 Présentation schématique du procédé d'extraction de l'amidon de maïs.....	42
Figure 17 amidon de maïs	44
Figure 18 Diagramme de diffraction des rayons-X des amidons natifs de maïs de type A	45
Figure 19 spectre IR de l'amidon natif (a) et de CMA (b).....	50

LISTE DES TABLEAUX

Tableau 1 Composition chimique du maïs.....	10
Tableau 2 Taille et forme des granules d'amidon en fonction de la source de l'amidon.....	12
Tableau 3 Teneurs en éléments mineurs des amidons.....	14
Tableau 4 Composition chimique de différents types d'amidon.....	16
Tableau 5 Physiologie du tractus gastro-intestinal chez l'Humain.....	35
Tableau 6 pH approximatifs dans l'estomac et dans le petit intestin chez l'Humain.....	35

RESUME

Le recours à l'utilisation des polymères naturels ou d'origine naturelle dans le développement de différentes formes galéniques solides est très commun dans l'industrie pharmaceutique. Un de ces polymères est l'amidon, un polysaccharide biocompatible et abondant, qui provient de sources renouvelables. Dans le présent mémoire, le carboxyméthyl amidon (CMA), un des dérivés de l'amidon, a été synthétisé comme excipient pour le transport de substances actives avec des comprimés obtenus par compression directe de poudres.

Dans cette étude, le maïs algérien a été utilisé comme matière première pour l'extraction de l'amidon, conduisant à un rendement de 46%. L'analyse FT-IR a montré des pics caractéristiques des polysaccharides et a confirmé la présence des fonctions carboxylate (-COONa) et/ou des groupes carboxyles (-COOH) dans le CMA.

En parallèle, le suivi de l'évolution des propriétés physico-chimiques de CMA a permis de mettre en évidence leur DS par le titrage.

L'amidon de maïs a été caractérisé par une grande pureté. En outre, cet amidon a été classé comme un type A et amidon contenant haute teneur en amylose, présentant 31% d'amylose. Ces résultats font le maïs une source prometteuse de la d'amidon pour des applications biotechnologiques.

Mots clés : amidon de maïs, carboxyméthyl amidon CMA, excipient, modification, libération, principe actif.

TABLE DES MATIERES

REMERCIEMENTS	0
AVANT-PROPOS	1
LISTE DES FIGURES	2
LISTE DES TABLEAUX	3
RESUME	4
LA PARTIE INTRODUCTIVE	7
CHAPITRE 1 : GENERALITES	8
<i>Généralités sur le maïs</i>	9
Production et importance du marché du maïs	9
La structure du grain et les composants majeurs du maïs	10
<i>Généralités sur l'amidon</i>	12
Présentation	12
Composition de l'amidon et structure de base	13
Structure semi-cristalline des grains d'amidon	19

<i>Propriétés physico-chimiques de l'amidon</i>	23
Les liaisons hydrogène	23
Le gonflement de l'amidon	23
Modification chimique de l'amidon	24
Préparation de carboxyméthylamidon	27
Caractérisation de CMA	28
CHAPITRE 2 : FORMULATION, LIBERATION ET ABSORPTION DES SUBSTANCES ACTIVES ADMINISTREES PAR VOIE ORALE SOUS FORME GALENIQUE SOLIDE	30
Les excipients	31
La formulation des substances actives	32
Le transport dans le tractus gastro-intestinal : effets des facteurs physiologiques	34
La libération des substances actives	35
LA PARTIE EXPERIMENTALE	39
CHAPITRE 1 : EXTRACTION ET CARACTERISATION DE L'AMIDON DE MAÏS	40
<i>Matériels et méthodes</i>	41
Matériel	41
Extraction de l'amidon	42
Caractérisation de l'amidon	43
<i>Résultats et discussion</i>	43
Extraction de l'amidon	43
Caractérisation de l'amidon	44
<i>Conclusion</i>	46
CHAPITRE 2 : MODIFICATION DE L'AMIDON DE MAÏS	47
<i>Matériels et méthodes</i>	48
Des réactifs et des produits chimiques	48
Synthèse du CMA sodique	48
Caractérisation de l'amidon modifié	49
<i>Résultats et discussion</i>	49
CONCLUSIONS GENERALE	51
<i>Références</i>	52

LA PARTIE INTRODUCTIVE

Chapitre 1 : Généralités

GENERALITES SUR LE MAÏS

Production et importance du marché du maïs

En cinquante ans, la production mondiale du maïs a connu une expansion importante. Les prévisions pour les années à venir prévoient encore une nette progression de cette production, en raison notamment de la diversification des usages auquel les grains de maïs sont destinés.

Avec 439 millions de tonnes (MT) produites en 1981, la production mondiale du maïs a atteint environ 864 MT en 2011 (Figure 1). Depuis plus de dix ans, le maïs occupe le premier rang mondial des productions céréalières, devançant le blé et le riz(USDA, 2012)

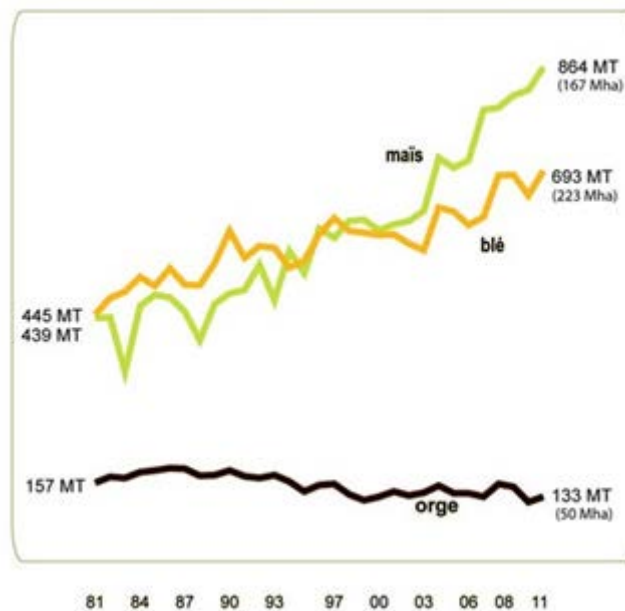


Figure 1 Evolution de la production mondiale de maïs, blé et orge

Comparativement à toutes les autres céréales, la production de la biomasse énergétique et le rendement à l'hectare du maïs sont les plus élevés (Figure 2). La faible consommation humaine de cette production en fait l'une des matières premières de choix pour l'alimentation animale et pour les applications industrielles diverses(USDA, 2012).



Figure 2 Bilan de marché mondial du maïs

Bien que cela n'augure pas des meilleures perspectives en termes de concurrence à l'égard de la demande de l'industrie agroalimentaire et de l'assurance de la sécurité alimentaire des pays où l'alimentation humaine dépend largement du maïs, la volonté de réduire la dépendance énergétique vis-à-vis du pétrole, font des biocarburants produits au départ du maïs, un des enjeux majeurs de l'économie de demain (Eaves, 2007).

La structure du grain et les composants majeurs du maïs

A l'instar de nombreux produits biologiques, le grain de maïs est caractérisé par une grande hétérogénéité et une complexité de sa structure physique. Comparativement à d'autres céréales (riz, blé, avoine), le maïs est couvert d'une pellicule qui occupe une proportion relativement faible (~5%) de la masse totale du grain. Son embryon (germe), qui occupe une position subcentrale, représente environ 11% de poids total du grain et est constitué de 33% d'huile ainsi que des protéines autres que celles de stockage (Li & Vassal, 2004).

Tableau 1 Composition chimique du maïs

	Amidon	Protéines	Lipides	Sucres libres	Cendres
Grain entier	71,50	10,30	4,80	1,97	1,44
Endosperme	86,40	9,40	0,80	0,64	0,31
Germe	8,20	18,80	34,50	10,81	10,10
Enveloppe	7,30	3,70	1,00	0,34	0,84
Funicules	5,30	9,10	3,8	1,61	1,59

L'endosperme qui constitue la fraction pondérale la plus importante du grain est constitué en majeure partie de l'amidon et de protéines. L'endosperme farineux, friable, occupe les parties centrales du grain et entoure l'embryon. L'endosperme corné, plus dur, occupe quant à lui la périphérie.

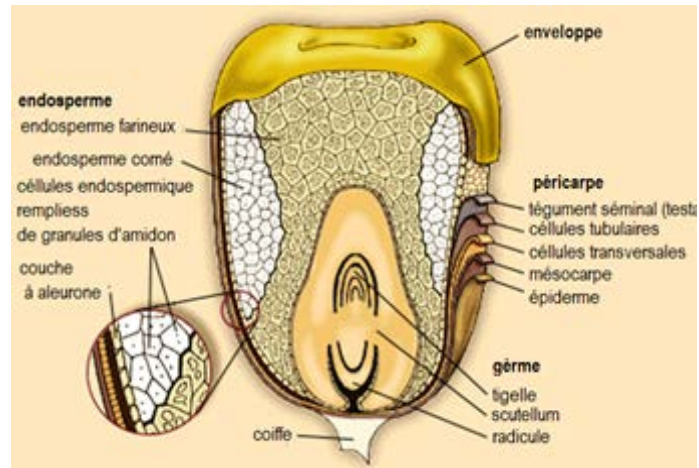


Figure 3 La structure du grain de maïs suivant une coupe longitudinale

L'ensemble de la structure du grain de maïs, hormis le funicule (tip cap) qui constitue le point d'attache du grain dans l'épi, est enveloppé d'un péricarpe composé des fibres.

GENERALITES SUR L'AMIDON

Présentation

Parmi la famille des carbohydrates, l'amidon occupe une position unique. On le trouve dans les organes de réserves de nombreuses plantes et est considéré comme le polymère naturel le plus abondant après la cellulose.

L'amidon est un sucre polysaccharide de formule brute $(C_6H_{10}O_5)_n$. Issu de la photosynthèse, l'amidon, qui constitue la réserve en sucre des végétaux, se présente sous forme de granules relativement denses, insolubles dans l'eau froide et ayant une taille variant de 1 à 100 μm selon l'origine botanique. Le tableau 2 ci-dessous rassemble les différentes formes et tailles des granules en fonction de l'origine botanique de l'amidon. La forme du granule d'amidon peut être sphérique, ovale, polygonale etc.

Tableau 2 Taille et forme des granules d'amidon en fonction de la source de l'amidon

Starch Sources	Granule Size (μm)	Granule Shape
Cereals		
Maize	5–25	Round, polygonal
High amylose	~15	Round, filamentous
Waxy maize	5–25	Round, oval indentations
Wheat	2–38	Round, lenticular
Oats	5–15	Round,
Barley	2–5	Round, lenticular
Sorghum	4–24	Round, polygonal
Millet	4–12	Round, polygonal
Rye	12–40	Lenticular
Rice	3–8	Polygonal
Pulses		
Horsebean	17–31	Spherical
Smooth pea	5–10	Reniform (simple)
Wrinkled pea	30–40	Reniform
Roots and Tubers		
Potato	15–100	voluminous, oval, oyster
Waxy potato	14–44	Round, oval
Sweet potato	2–42	Round, oval and polygonal
Tapioca (cassava)	5–35	Round-oval, truncated on side

C'est un de constituants les plus importants des aliments en raison de son pouvoir gélifiant, viscosifiant et fixateur d'eau.

Les principales sources d'amidon sont le maïs, la pomme de terre, le blé, le manioc et le riz (Linden & Lorient, 1994). La fabrication d'amidon commence par la séparation des constituants de la plante : l'amidon, la protéine, l'enveloppe cellulosique, les fractions solubles... Cette première phase fait intervenir une série d'étapes simples de séparation physique des constituants : broyage, tamisage, centrifugation... A noter toutefois que les procédés de fabrication sont spécifiques à chaque plante et que les outils industriels sont dédiés à une matière première (blé, maïs ou pomme de

terre). Dans un deuxième temps, l'amidon ainsi extrait sous sa forme la plus pure sera valorisé après séchage en tant qu'amidon natif ou bien sera transformé afin d'améliorer ses performances (amidons modifiés) ou sera utilisé pour la production des sirops de glucose.

Ce polysaccharide est largement utilisé dans l'alimentation, textile, papier, produits chimiques, les industries pharmaceutiques et biotechnologiques. La sélection de l'amidon à des fins industrielles est faite en tenant compte de sa disponibilité ainsi que ses caractéristiques physico-chimiques, qui varient selon la source(Avérous & Halley, 2009).

Un autre domaine de recherche important où de nouvelles sources d'amidon sont constamment demandées est l'industrie des biocarburants. L'inquiétude du public au sujet des émissions de gaz à effet de serre et du pétrole pointes entraîné une attention accrue sur les sources renouvelables de carburant. Dans ce scénario, le bioéthanol obtenu par hydrolyse de l'amidon suivie d'une fermentation justifie l'étude de nouvelles sources d'amidons possédant une structure chimique qui fournit un rendement élevé à l'échelle industrielle(Aline, et al., 2013).

Composition de l'amidon et structure de base

L'amidon est un homopolymère du D-glucose. Il est formé de deux polymères de structures primaires différentes : l'amylose et l'amylopectine (composants glucidiques). L'amylose est une molécule quasi linéaire tandis que l'amylopectine est ramifiée.

Il faut noter que l'amidon contient également des composants mineurs non glucidiques (lipides, protéines et minéraux) dont les teneurs varient avec l'origine botanique et la technologie d'extraction (Tableau 3). La teneur en amylose varie avec l'origine botanique de l'amidon entre 13 % et 35 %. Elle atteint des valeurs extrêmes dans des mutants, comme 0 % dans le maïs cireux ou 70-80 % dans le pois ridé ou l'amylomais (maïs riche en amylose).

L'amidon se présente sous forme de granules de taille variant de 1 à 100 µm ; ces granules ont une structure semi-cristalline qui résulte de l'organisation spatiale des macromolécules d'amylopectine et d'amylose.

Tableau 3 Teneurs en éléments mineurs des amidons

	Lipide (%)			Protéine (%)	Eléments Minéraux (%)	Phosphore (%)
	totaux	acide gras libres	lysophospholipides			
Maïs Standard	0,63	0,30-0,53	0,16-0,35	0,35	0,10	0,02
Maïs cireux	0,23	0,03-0,04	0,12-0,75	0,25	0,10	0,01
Amylomaïs	1,11	0,38-0,67	0,26-0,61	0,50	0,20	0,03
Blé	1,12	0,03-0,05	0,86-1,36	0,25	0,30	0,06
Riz	1,04	0,22-0,50	0,41-0,86	0,44	0,30	0,03
Pois	0,19	–	–	0,18	0,50	0,04
Pomme de Terre	0,9	–	–	0,25	0,30	~0,1
Manioc	0,1	–	–	0,10	0,20	0,01

Composants glucidiques

Amylose

L'amylose est un homopolymère linéaire de 600 à 6000 unités D-glucosyl liées par des liaisons α -D-glucopyranoses (1-4) ce qui lui confère une structure non-linéaire contrairement à celle de la cellulose (les monomères glucoses de la cellulose sont liés par des liaisons β -D-glucopyranoses (1-4)). La masse molaire de l'amylose varie de 105 à 106 g/mol. Les molécules d'amylose peuvent être faiblement ramifiées et ces ramifications sont d'autant plus nombreuses que la masse molaire est grande.

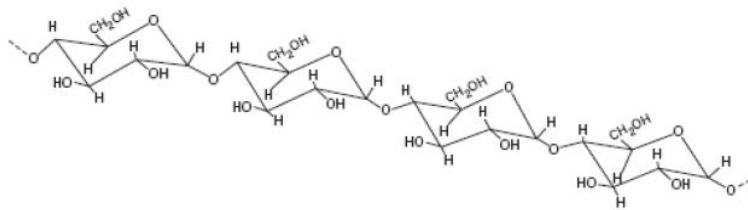


Figure 4 Structure de l'amylose

La conformation et le mode de liaison de l'amylose lui permettent d'adopter des formes hélicoïdales comportant 6, 7 ou 8 unités glucosyls par tour. La structure en hélice est détaillée dans la [Figure 11](#).

Ces hélices forment des cavités hydrophobes qui confèrent à l'amylose sa capacité à complexer des molécules hydrophobes telles que l'iode, des acides gras ou des alcools. Cette capacité est utilisée pour la caractérisation analytique de l'amylose dans l'amidon. En effet, l'amylose a la capacité de lier 20 % de sa masse à l'iode et forme un complexe présentant une coloration bleue qui est caractérisé par une longueur d'onde maximale d'absorption comprise entre 620 et 640 nm. La séparation de l'amylose se fait par fractionnement alcoolique notamment avec le butanol(Schoch, 1945).

Amylopectine

L'amylopectine est un homopolymère extrêmement ramifié et beaucoup plus abondant que l'amylose. Chez les céréales, L'amylopectine est constituée d'un ensemble de grappes de chaînes généralement classifiées A, B ou C. Les chaînes A (ne portent pas d'autres chaînes), portées par les chaînes B, sont liées à la structure par des liaisons $\alpha(1,6)$ et sont les plus courtes avec un degré de polymérisation compris entre 12 et 20. Les chaînes B, sont reliées à l'unique chaîne C d'une macromolécule d'amylopectine qui porte la seule extrémité réductrice, par des liaisons $\alpha(1,6)$. Les chaînes B portent une ou plusieurs chaînes A et/ou B (Figure I-3b). Le degré de polymérisation moyen des chaînes B et C varie de 30 à 45 (Buchard & Thurn, 1985; Zobel, 1988b; Gallant, Bouchet, & Baldwin, 1997).

L'extrémité réductrice du polymère correspond à l'unité glucosyl dont le carbone anomérique n'est pas lié à une autre unité glucidique. L'unité glucose située à l'autre bout de la chaîne est appelée extrémité non-réductrice car le carbone anomérique est engagé dans une liaison glycosidique $\alpha(1-4)$ et $\alpha(1-6)$. Certaines réactions de dégradation commencent par l'extrémité réductrice.

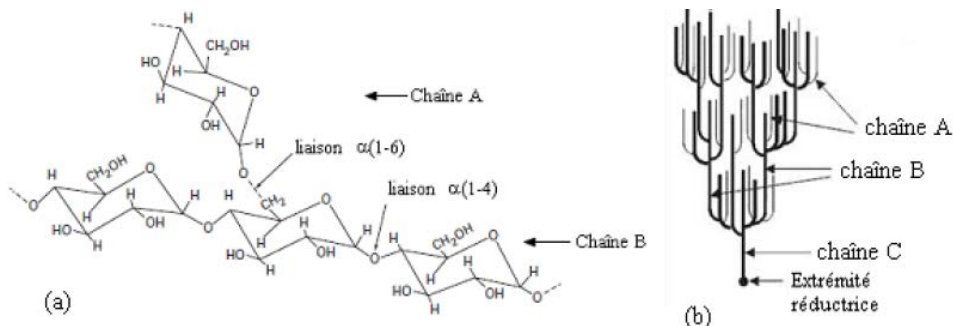


Figure 5 (a) Structure de l'amylopectine (b) Classification des chaînes et organisation en grappes de l'amylopectine

Les différences structurales, liées à l'origine botanique, portent essentiellement sur le rapport chaînes longues/chaînes courtes qui serait de l'ordre de 5 pour les amylopectines de tubercules et de 8 à 10 pour les amylopectines de céréales et légumineuses (Boursier, 2005).

L'amylopectine a une masse molaire qui varie de 107 à 108 g/mol. Il possède une faible capacité à lier l'iode (moins de 1 % en masse) ; le complexe formé de couleur brune est identifié à la longueur d'onde maximale de 540 nm.

L'amylopectine est le constituant majeur de la phase cristalline du granule. (Ji, Ao, Han, Jane, & BeMiller, 2004) Associant la résistance thermique des amidons extraits de certaines lignées de maïs au pourcentage élevé de courtes chaînes d'amylopectine présent dans leurs parties cristallines. Cette résistance résulterait principalement du grand nombre de ramifications dans la structure cristalline de ces amidons, ce qui leur conférerait une plus grande résistance à la désarticulation pendant leur traitement thermique.

Tous les amidons sont constitués par ces deux macromolécules. Le rapport amylose/amylopectine, ainsi que la quantité d'eau qu'ils contiennent, varient avec l'origine de l'amidon (Tableau 4). Les autres propriétés de l'amidon varient également suivant son origine.

Tableau 4 Composition chimique de différents types d'amidon

Source d'amidon	Amylose (%)	Amylopectine (%)	Lipides (%)	Protéines (%)	Taux d'humidité (%)
Maïs	26-28	72-74	0,63	0,3	12-13
Maïs cireux	1	99	0,23	0,1	—
Blé	26-27	73-74	0,63	0,3	13
Pomme de terre	20-25	75-80	0,03	0,05	18-19

Tous les types d'amidon commerciaux contiennent environ 0,2-0,6% de protéines résiduelles, sauf l'amidon de pomme de terre qui en contient, en général, 0,05%.

Ces pourcentages dépendent des procédés d'obtention de l'amidon à partir des végétaux.

Composants non glucidiques

La fraction non glucidique représente 1 à 2 % du poids total des amidons selon l'origine botanique et le procédé d'extraction (Tableau 3).

Lipides

Les lipides sont les constituants non glucidiques les plus importants. On distingue les lipides de surface des grains d'amidon des céréales constitués de triglycérides (facilement extractibles par des solutions eau-butanol) et les lipides internes, essentiellement monoacylés (ils nécessitent une gélatinisation pour être récupérables par des solvants polaires). Ces lipides internes sont en quantité limitée dans les amidons de tubercules ou de légumineuses, et en quantité supérieure dans les amidons de céréales (de 0,6 à 0,8 % pour le maïs et de 0,8 à 1,2 % pour le blé) (Tara, 2005). Parmi ces lipides, les acides gras libres et les lysophospholipides sont en quantités positivement corrélées à la teneur en amylose (Morrison, Schewry, & Stobart, 1993). Plusieurs études ont observé une corrélation entre les lipides

monoacylés et les propriétés fonctionnelles de plusieurs variétés d'amidon(Buléon, Colonna, Planchot, & Ball, 1998).

La teneur en lipide dans les amidons natifs est hautement corrélée à la teneur en amylose : plus la teneur en amylose est importante plus la fraction lipidique est importante(Copeland, Blazek, Salman, & Tang, 2009). Puisque le complexe d'inclusion avec les lipides se forme essentiellement avec l'amylose, le rapport amylose/amylopectine présente un facteur important qui produit des variabilités dans la capacité de liaison des amidons natifs avec les lipides. Étant donné que la teneur en lipide interne est plus élevée dans l'amidon de céréale (1%), uniquement 15-55% de la fraction d'amylose est liée aux lipides(Morrison W. , 1995). L'amylopectine avec son degré d'embranchement élevé a une capacité faible de lier les lipides en comparaison avec l'amylose. Il y a peu des confirmations qui suggèrent que l'amylopectine forme un vrai complexe d'inclusion avec les lipides, bien que quelques études aient amené aux propositions qui favorisent l'interaction de quelques lipides et surfactants avec des branches externes de l'amylopectine(Copeland, Blazek, Salman, & Tang, 2009). Des études par RMN et modélisation moléculaire du complexe amylose - lipide indiquent que la chaîne d'acide gras hydrophobe est incluse à l'intérieur de l'hélice d'amylose alors que les groupements polaire des acides gras et les monoacylglycérols sont assez encombrés pour s'insérer à l'intérieur du tube hélicoïdal(Buléon, Colonna, Planchot, & Ball, 1998).

Cette information confirme le modèle proposé par Godet et al. (1992) cité par,(Tara, 2005), qui ont montré que les chaînes linéaires d'amylose, en s'enroulant en hélice, forment une cavité hydrophobe dans laquelle se loge la partie aliphatique des acides gras présents dans le milieu (Figure 6).

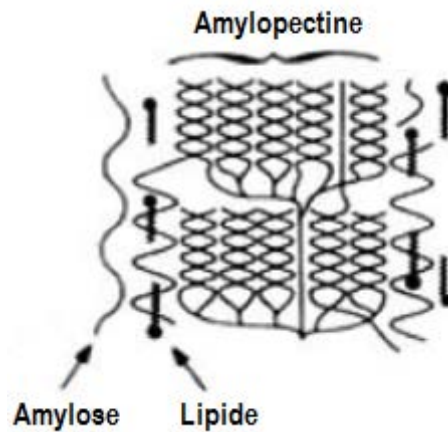


Figure 6 Modélisation de la structure du grain d'amidon montrant les positionnements possibles et les interactions entre les différents composants.

Tous les lipides monoacylés (acides gras libres, lysophospholipides monoglycérides d'acide-gras) peuvent complexer l'amylose. Les plus efficaces sont ceux comprenant une chaîne saturée à 14, 16 ou 18 atomes de carbone. Tous ces complexes sont insolubles et ne se dissocient qu'à environ 100°C(Tara, 2005).

Minéraux

L'azote de l'amidon provient des enzymes, des acides aminés et des acides nucléiques. A côté de l'azote, la fraction minérale est essentiellement composée de phosphore qui affecte les propriétés fonctionnelles de l'amidon. Contrairement aux amidons de tubercule, la fraction minérale est négligeable dans l'amidon de céréale. Le phosphore est le plus important et il est facilement détecté en utilisant la résonance magnétique nucléaire (^{31}P -RMN). Les amidons de céréales contiennent le phosphore uniquement sous forme de phospholipides alors qu'il est présent dans les amidons de racines et tubercules sous forme de monoestère de phosphate(Buléon, Colonna, Planchot, & Ball, 1998).

La teneur en phosphore varie de 0.003 % dans l'amidon de maïs cireux à 0.09 % dans l'amidon de pomme de terre(Yu & Wang, 2007). Une teneur importante en phosphore diminue la température d'empattage et augmente le pic de viscosité lors de la gélatinisation. L'amidon de pomme de terre avec une teneur élevée en phosphore est, cependant, fortement souhaitable parce que le haut degré de phosphorylation naturel réduit les processus de transformations chimiques et industriels coûteux(Singh, Isono, Srichuwong, Noda, & Nishinari, 2008). La présence de protéines affecte principalement les propriétés rhéologiques et l'aptitude des grains d'amidon à l'hydrolyse enzymatique.

Structure semi-cristalline des grains d'amidon

Les grains d'amidon sont des entités semi-cristallines, appelées sphérolites. Un sphérolite est un arrangement polycristallin, constitué de lamelles cristallines séparées par des lamelles amorphes. La croissance d'un sphérolite se fait à partir d'un point de nucléation central et est limitée par la croissance du sphérolite voisin ou par un obstacle tridimensionnel.

La croissance du sphérolite est assurée par les branchements de la cristallite centrale. Dans le cas de l'amidon, l'amylopectine est la structure qui détermine l'organisation cristalline du granule (Figure 9). Les chaînes courtes A, qui forment des doubles hélices gauches, forment les lamelles cristallines et les zones de branchements des chaînes A et B forment, avec les chaînes d'amylose, les domaines amorphes (Imberty, Chanzy, Perez, Buléon, & Tran, 1988; Jenkins & Donald, 1995).

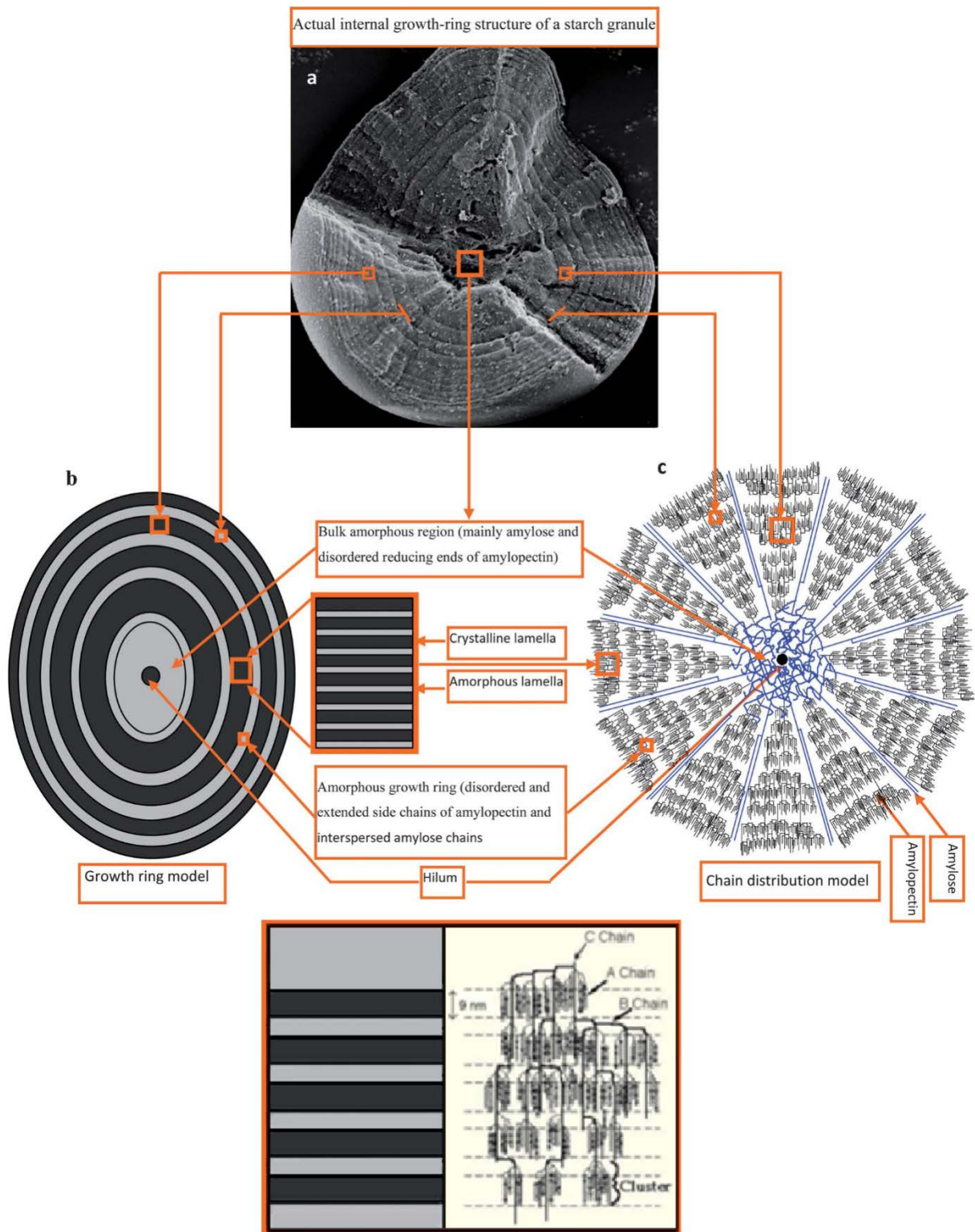


Figure 7 Granule d'amidon et de sa structure hiérarchique. (Reproduit avec la permission de (Wang, Blazek, Gilbert, & Copeland, 2012). Droits d'auteur Elsevier.)

Les diagrammes de diffraction des rayons X (DRX) des grains d'amidon natifs présentent des pics larges et une contribution amorphe importante. Les travaux de J.R. Katz, rapporté par (Zobel, 1988a), ont établi la classification courante en type A, B ou C des diagrammes de DRX des amidons (Figure 10). Le type A, caractérisé par trois

pics intenses à 5,8 ; 5,5 et 3,8 Å est observé, en général, dans les amidons de céréales (blé et maïs). Le type B, avec un pic entre 15,8 Å et 16 Å ; un pic large à intensité moyenne à 5,9 Å ; un pic intense à 5,2 Å et un doublet d'intensité moyenne à 4 Å et 3,7 Å, est observé pour des amidons de tubercules et de céréales riches en amylose. Le type C est caractéristique des amidons de légumineuses et correspond à un mélange des deux types cristallins A et B. Il présente les mêmes pics que le type A avec un pic additionnel à 16 Å. Ce dernier pic dépend de la teneur en eau et peut ne pas apparaître dans les échantillons séchés. Un quatrième type noté V (de l'allemand *verkleisterung* signifie « gélification ») est observé pour les fractions d'amylose du fait de la formation de complexes avec des alcools (Zobel, 1988a).

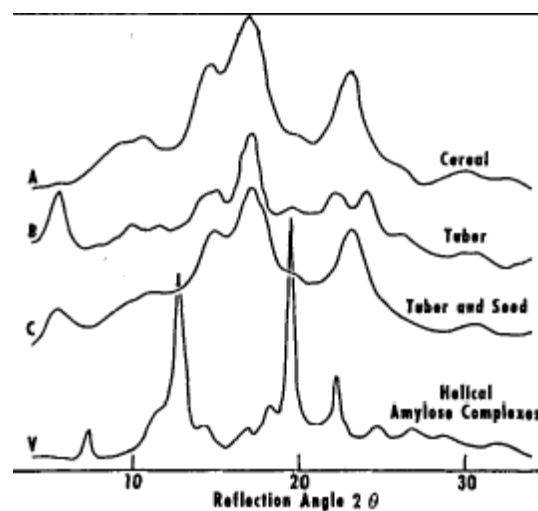


Figure 8 Diffractogrammes des rayons X pour des amidons de cristallinité A, B et C d'après.

Puisque l'amylose et l'amylopectine cristallisent toutes les deux sous forme de polymorphes A, B ou C, des travaux de raffinement des structures cristallines de type A et B, à partir des extraits purifiés d'amylose ont été proposés (Wu & Sarko, 1978a; Wu & Sarko, 1978b; Takahashi, Kumano, & Nishikawa, 2004; Popov, et al., 2006). La conformation la plus stable pour l'amylose est une double hélice comportant 2×6 unités glucose par tour.

Chaque double hélice est disposée parallèlement à sa voisine avec un décalage d'un demi-pas selon l'axe de la double hélice. Les interactions de Van der Waals et des liaisons hydrogène permettent de stabiliser cette structure. La différence entre les deux polymorphes A et B de l'amylose réside dans l'empilement des doubles hélices dans la maille cristalline et la quantité d'eau entre les doubles hélices. Dans la structure de type A, possédant une maille monoclinique, la structure est dense car chaque double hélice a six voisines. L'hydratation par maille est alors de 4 molécules

d'eau. Dans la maille hexagonale qui caractérise le type B (Figure 11), chaque double hélice a trois voisines et les hélices sont disposées autour d'une cavité centrale qui contient 36 molécules d'eau par maille(Imberty, 1988; Imberty , Chanzy, Perez, Buléon, & Tran, 1988; Takahashi, Kumano, & Nishikawa, 2004; Tester, Karkalas, & Qi, 2004; Popov, et al., 2006).

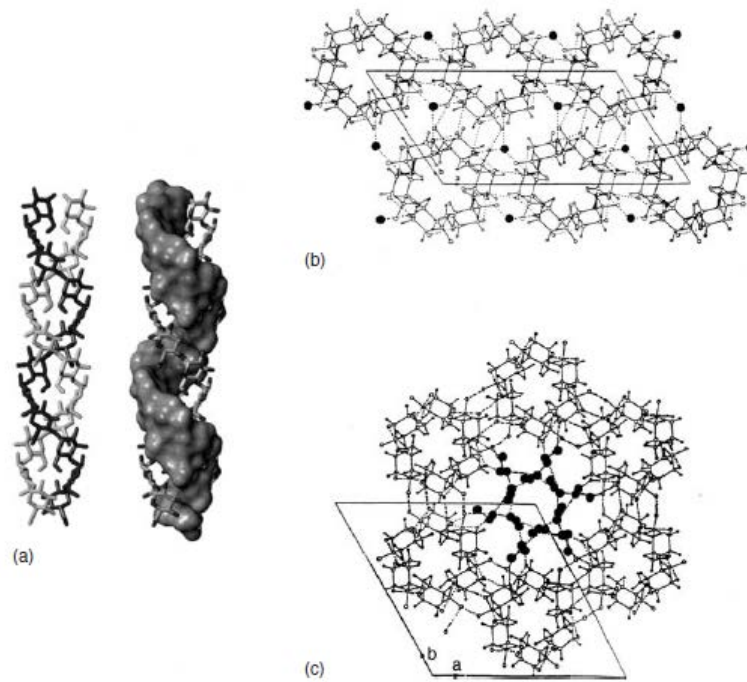


Figure 9 (a) dessin moléculaire de la double hélice trouvé dans amidons A et B; la double hélice est générée par l'association de deux chaînes d'amyloses. (b) et (c) Arrangement cristallin en double hélice d'amylose de type A et B successivement. Les liaisons hydrogène sont indiquées par des lignes discontinues et les molécules d'eaux par des points gras.

PROPRIETES PHYSICO-CHIMIQUES DE L'AMIDON

L'amidon possède des régions cristallines et des régions amorphes. Les liaisons hydrogènes étant beaucoup plus nombreuses dans la première. Le degré de cristallinité, qui mesure la proportion de matière se trouvant à l'état cristallin, varie de 15 à 45 % dans les amidons(Zobel, 1988b). Dans ce paragraphe nous étudierons la cause de cette cristallinité et ses conséquences sur les propriétés physico-chimiques de l'amidon.

Les liaisons hydrogène

Les unités D-glucosyl possèdent 3 groupements hydroxyles dont 2 fonctions alcools secondaires (en position 2 et 3) et un alcool primaire (en position 6). Ces groupes hydroxyles, se situent en position équatoriale par rapport au plan du cycle (Figure 13).

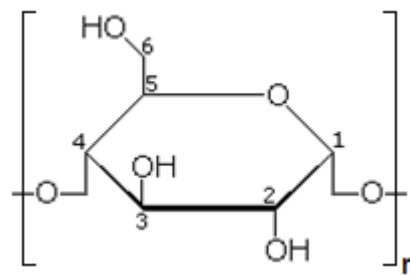


Figure 10 Numérotation des carbones d'une unité D-glucopyranose

Cette conformation favorise la formation de liaisons hydrogènes intra et surtout intermoléculaires.

Ces liaisons hydrogènes ont plusieurs conséquences. Tout d'abord, du fait de leur grand nombre et de leur agencement, elles confèrent aux granules d'amidon une grande résistance mécanique. Puis, l'amidon est difficilement soluble car il est peu aisé de rompre toutes ces interactions. Enfin, il n'est pas fusible car la température nécessaire à la rupture de ces liaisons hydrogènes est supérieure à celle de la décomposition de la molécule, qui a lieu par rupture du cycle glucopyranosique.

Le gonflement de l'amidon

Le double caractère de l'amidon (à la fois cristalline et amorphe) induit une pénétration en deux étapes d'un composé au sein de l'amidon. La première étape, la plus aisée, est la pénétration de la zone amorphe de l'amidon. Il provoque un gonflement intercristallin. Lorsque le composé pénètre dans les régions cristallines, il induit un gonflement intracristallin. Tous les composés ne peuvent pas atteindre

l'intérieur de la zone cristalline. L'eau par exemple n'entraîne qu'un gonflement intercrystallin de la fibre d'amidon(Valentine, 1958).

Le gonflement intercrystallin a aussi été étudié avec des solvants organiques. Comparés à l'eau, des solvants aussi bien protiques qu'aprotiques présentent des pouvoirs gonflants plus importants que l'eau (le formamide, le diméthyl sufoxyde et l'éthanolamine) alors que les alcools gonflent beaucoup moins l'amidon(Yao, Chen, Robbert, Klaassien, & Hero, 2004).

Certains composés sont capables de passer au travers de la barrière de la cristallinité et engendrent un gonflement dit intracrystallin. Bien que pénétrant l'amidon au plus profond de sa structure, ils ne sont pas capables de le dissoudre. Les hydroxydes de sels alcalins, les amines et l'ammoniac liquide font partie de cette catégorie(Zeronian, 1985).

Les produits engendrant un gonflement inter et intracrystallin de l'amidon sont utilisés pour des réactions en phase hétérogène. Pour mener des réactions en phase homogène, il faut solvater l'amidon. A cette fin, les solvants décrits dans le paragraphe suivant sont utilisés.

Modification chimique de l'amidon

La modification chimique comprend l'introduction de groupes fonctionnels dans la molécule d'amidon, certaines modifications peuvent apporter à l'amidon des caractéristiques plus intéressantes. Parmi les différentes fonctions chimiques qui peuvent substituer les groupements hydroxyles de l'amidon, les plus intéressantes sont les esters et les éthers(Linden & Lorient, 1994).

Le greffage de radicaux par traitement chimique permet d'obtenir des produits à viscosités variables. Il s'agit d'accroître la stabilité des amidons à chaud, au stockage, au cisaillement thermomécanique ou de leur donner un caractère cationique, anionique ou hydrophobe.

Éthérification et Estérification

L'introduction de groupes ester ou éther dans l'amidon permet une stabilisation de la viscosité surtout aux basses températures. Les esters d'amidon sont synthétisés par réaction d'un acide carboxylique, d'un chlorure d'acyle ou d'un anhydride d'acide avec les groupements hydroxyle des chaînes d'amylose et/ou d'amylopectine.

Ce procédé comprend essentiellement de substitution des groupes hydroxyles hydrophiles de l'amidon par divers groupes fonctionnels hydrophobes résultant en hydroxypropylation, carboxyméthylation, l'acétylation, la succinylation, etc.

La carboxyméthylation de l'amidon donne lieu à des dérivés qui sont solubles dans l'eau froide. Pour éviter la gélatinisation de l'amidon, la réaction doit être effectuée dans un milieu organique. Carboxyméthylamidon, sous le nom de glycolate d'amidon sodique est utilisé dans l'industrie pharmaceutique en tant que délitant et un agent de collage et d'impression dans l'industrie textile. Plusieurs dérivés substitués sont possibles. Dans acétylation, des groupes hydroxyle hydrophiles sont substitués par des groupes acétyle hydrophobes.

L'acétate d'amidon, qui est l'ester d'amidon le plus important est produit industriellement. Les produits commerciaux sont traditionnellement des dérivés de faible degré de substitution.¹ (DS<0,3). La faible acétylation aide à élargir l'applicabilité de l'amidon, spécialement en favorisant la dispersion et la stabilité des suspensions d'amidon. Quand le DS augmente les acétates d'amidon perdent leurs propriétés de gonflement dans l'eau et de formation d'une pâte. L'intérêt de l'acétylation de l'amidon est d'obtenir un matériau hydrophobe (empêche la formation de liaisons hydrogène entre les groupes hydroxyle et les molécules d'eau) dont le degré d'hydrophobie est modulé par le degré d'acétylation. On peut alors montrer que les propriétés mécaniques des matériaux deviennent insensibles à l'humidité(Guan, Eskridge, & Hanna, 2005; Xu, Dzenis, & Hanna, 2005).

D'autres esters organiques à chaînes plus longues (C₃-C₁₈) ont été synthétisés(Miladinov & Hanna, 2000). L'intérêt des substituants à chaînes carbonées longues pourrait être le rôle de plastification interne du matériau.

Ces dérivés préservent un certain degré de biodégradabilité. Il a été montré récemment que même pour une valeur de DS proche de 3, l'acétate d'amidon restait biodégradable, bien que la cinétique soit beaucoup plus lente qu'avec l'amidon non modifié.

L'amidon peut être étherifié par réaction avec un halogénure d'alkyle ou un époxyde en milieu alcalin. En fonction de la nature du substituant, il est possible d'obtenir des produits anioniques, hydroxyalkylés et cationiques.

Les amidons hydroxypropylés sont généralement préparés par étherification d'amidon natif avec de l'oxyde de propylène en présence d'un catalyseur alcalin. Les

¹ DS : nombre moyen de groupement hydroxyle substitué par unité glucosyl. Le DS est compris entre 0 et 3.

groupes hydroxypropyle introduits dans les chaînes d'amidon sont capables de rompre les liaisons hydrogène inter et intramoléculaires, affaiblissant ainsi la structure granulaire de l'amidon, conduisant à une augmentation de la liberté de mouvement des chaînes d'amidon dans les régions amorphes. Hydroxyéthyl amidon, préparé par réaction avec de l'oxyde d'éthylène, présente un intérêt biomédicale considérable en tant qu'agent cryoprotecteur pour les érythrocytes (globules rouges du plasma sanguin)(Greenwood, Muir, & Whitcher, 2004).

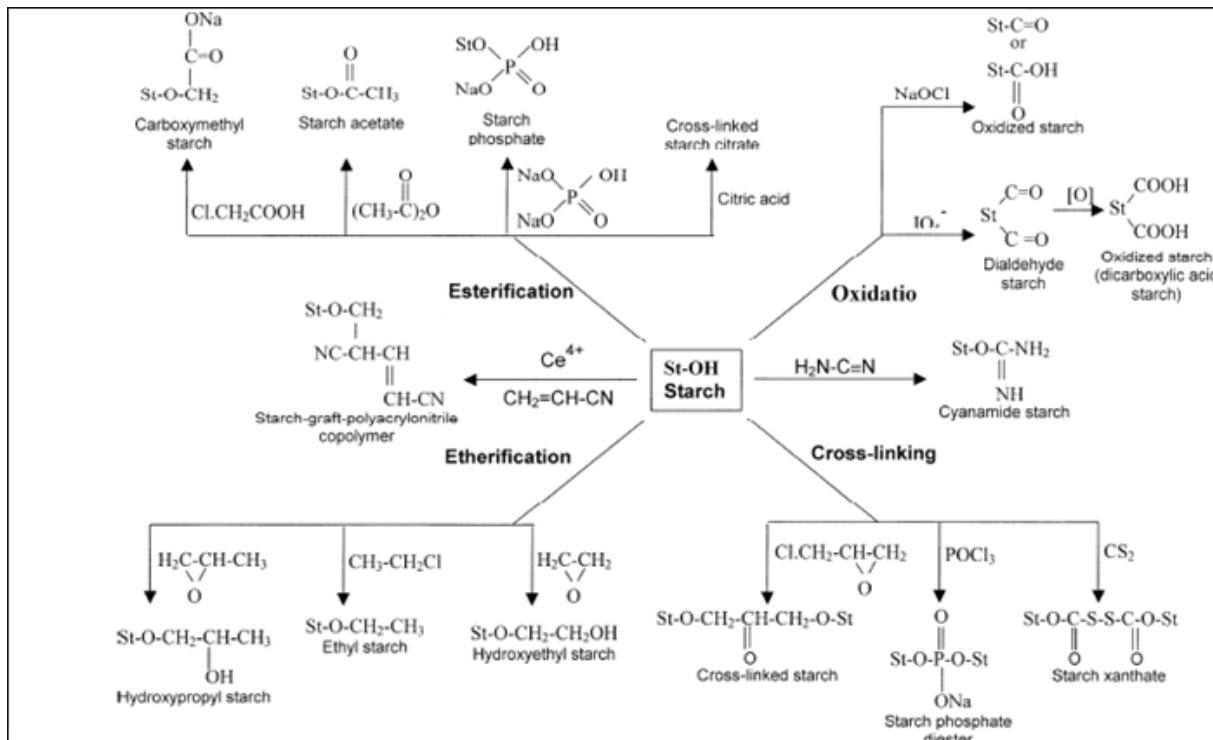


Figure 11 Les différentes voies de modification de l'amidon

La phosphorylation est le premier procédé de modification de l'amidon(Sitohy, Labib, El Saadany, & Ramadan, 2000). La réaction donne lieu à soit mono phosphate d'amidon ou le phosphate de diamidon (dérivé réticulé), selon les réactifs et les conditions réactionnelles. Les monoesters, plutôt que les diesters, sont produits avec un niveau plus élevé de substituant phosphate dans l'amidon. L'introduction de substituant phosphate dans l'amylose ou dans les branches extérieures de l'amylopectine empêche la linéarité des chaînes moléculaires en raison de l'encombrement stérique. Ainsi, une situation est atteinte lorsque les segments de la chaîne individuels ne peuvent plus approcher d'assez près les uns des autres pour établir association intermoléculaire ou intramoléculaire ; Par conséquent, ils conduisent à une meilleure clarté de la pâte. Les amidons de diester phosphate ont le phosphate estérifié avec deux groupes hydroxyle, très souvent à partir de deux molécules d'amidon voisines(Nabeshima & Grossmann, 2001). Cela conduit à la

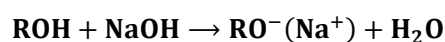
formation d'un pont covalent ou réticulation. Amidons réticulés par les phosphates montrent la résistance à haute température, à pH bas, à cisaillement élevé, et conduit à une stabilité accrue de l'amidon granulé gonflé. Ils améliorent les propriétés texturales et la viscosité de l'amidon. Ils offrent également une résistance à la gélification et la rétrogradation lors de stockage. La modification de l'amidon par un substituant ionique tel que le succinate à faible degré de substitution (DS) convertit l'en un polyélectrolyte, ce qui permet d'acquérir des propriétés typiques de polyélectrolyte comme un caractère hydrophile accru et une augmentation de viscosité de la solution 74. Cette modification est également connue d'affaiblir la liaison interne qui maintient les granules ensemble. En plus de le succinate d'amidon offre des propriétés très désirables telles que la stabilité à basse température, le pouvoir épaississant élevé et la faible température de gélatinisation, la clarté des aliments cuits, de bonnes propriétés filmogènes et tendance réduite à rétrograder. De hautes propriétés cationiques ont été observées pour les citrates d'amidon. La réaction est facilitée par le chauffage à sec (~120°C pendant 24 h) de l'acide citrique à un anhydride, qui réagit avec l'amidon pour former un produit d'addition, suivie par une réaction supplémentaire pour donner le citrate de l'amidon réticulé. La réaction peut être contrôlée pour augmenter l'efficacité de la réaction, réduire la réticulation, et de maximiser la teneur en carboxyle. Ils sont utilisés pour enlever les toxiques et les ions de métaux lourds dans la purification de l'eau (eau de déchets industriels).

Préparation de carboxyméthylamidon

La carboxyméthylation est effectuée en milieu aqueux avec de l'acide chloracétique ou le chloracétate de sodium en présence d'hydroxyde de sodium. Le degré de substitution (DS) de CMS est définie comme le nombre moyen de groupes carboxyméthyle par unité de glucose.

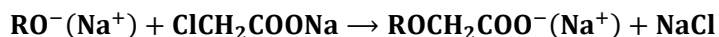
Etant donné que chaque unité de glucose a un groupes hydroxyle primaire et deux autres secondaires, le DS doit être compris entre zéro et trois. Pour éviter la gélatinisation de l'amidon, la réaction doit être effectuée dans un milieu organique. À l'aide d'un solvant organique, la structure granulaire peut être conservée jusqu'à un degré élevé de substitution.

Tout d'abord, l'amidon (ROH) est traité avec une base, généralement NaOH, pour obtenir l'alcoolate d'amidon ;



Où, R est l'amidon de maïs.

L'alcoolate d'amidon réagir ensuite avec le chloroacetate de sodium pour former le CMA :



Quand l'acide chloracétique est utilisé pour la substitution, le pH de la réaction peut être réduite, puis un ajustement du pH devrait être nécessaire.

Après neutralisation du milieu réactionnel, le CMA obtenu sous forme de sel doit être lavé pour éliminer les sels résiduels, puis séchés à l'air.

Plusieurs études ont été entreprises pour évaluer le rendement et l'efficacité de la carboxyméthylation sous l'influence de l'amidon / solvant, type de solvant, de la concentration d'hydroxyde de sodium, la quantité de chloroacétate de sodium, la température et le temps de la réaction.

En outre, un processus continu de production CMA a été décrit par [\(Tijssen, Kolk, Stamhuis, & Beenackers, 2001\)](#). Récemment, une réaction reproductible a été réalisée à 30°C pour obtenir 100% d'efficacité pour carboxyméthylation en utilisant un catalyseur multifonctionnel pour accélérer la réaction [\(El-Sheikh, 2010\)](#).

Caractérisation de CMA

Les caractéristiques de la CMA influencent les propriétés des formes posologiques, puis le taux et le mécanisme de libération du médicament.

La fonctionnalisation d'amidon et la présence d'un carboxylate (-COONa) et/ou des groupes carboxyles (-COOH) dans le CMA peuvent être confirmées par les spectres FTIR.

L'une des principales caractéristiques du CMA est la présence des groupes fonctionnels (groupes carboxyméthyle). Ce paramètre peut influencer les propriétés de la matrice lorsque le CMA est utilisé comme excipient et peut être exprimé sous la forme (i) de équivalents -COONa/g de CMA, (ii) le pourcentage des groupes -COONa au nombre initial de groupes -OH en l'amidon, ou (iii) le nombre moyen de groupes carboxyméthyle par unité de glucose, connus et utilisés dans le présent document comme étant le degré de substitution (DS).

Le degré de substitution peut être déterminée par : Titrage direct (pH-mètre ou potentiomètre), titrage en retour, l'absorption atomique, RMN, HPLC ou électrophorèse capillaire.

Le titrage appliqué pour la détermination de DS de carboxyméthylcellulose en 1947, est encore la méthode la plus précise et économique(Stojanovic, Jeremic, Jovanovic, & Lechner, 2005).

Chapitre 2 : Formulation, libération et absorption des substances actives administrées par voie orale sous forme galénique solide

L'amélioration de la thérapie médicamenteuse ne concerne pas seulement le développement de nouvelles entités chimiques, mais elle implique aussi une association convenable entre une substance active et un système de relargage. Dans ce sens, les caractéristiques physico-chimiques et les propriétés des excipients, ainsi que la formulation dans son ensemble contribuent à l'efficacité de la thérapie d'un

médicament. La sélection de la voie d'administration et la conception d'une formulation appropriée pour une substance active nécessitent des expertises interdisciplinaires dans différents domaines tels que la chimie, la biochimie et la pharmacie. L'administration des médicaments pourrait être intraveineuse, intraartérielle, intramusculaire, sous-cutanée, transdermique, vaginale, rectale, nasale, ophtalmique, sublinguale, orale etc. Cependant, l'administration par voie orale des formes galéniques solides, particulièrement des comprimés et des gélules, reste la plus fréquemment utilisée. Nous nous intéressons dans ce chapitre à la formulation des substances actives, aux formes galéniques solides, aux modes de libération et à l'absorption intestinale. Particulièrement, l'utilisation des biopolymères dans des matrices et la libération prolongée seront présentées.

Les excipients

Les excipients représentent les produits utilisés dans la formulation pharmaceutique, autres que la substance active. Les excipients les plus utilisés dans les formes galéniques solides sont des diluants (glucose, cellulose microcristalline, lactose, etc.), lubrifiants (chlorure de sodium, stéarate de magnésium, etc.), liants (dérivés de l'amidon, dérivé de la cellulose, gélatine, polyvinyl pyrrolidone, etc.), désintégrants (amidon, carboxyméthyl amidon réticulé, etc.), colorants (pigments naturels, oxyde de fer, etc.), agents antioxydants (acide gentsique, hydroquinone, etc.), agents gustatifs (manitol, aspartame, etc.) ([US Pharmacopeia, 2000](#)).

Les excipients sont utilisés dans les formulations dans le but d'assurer plusieurs fonctions, parmi lesquelles ([US Pharmacopeia, 2000](#)):

- Favoriser la stabilité de la substance active ;
- Moduler la dissolution et la biodisponibilité de la substance active ;
- Prévenir l'agrégation ;
- Maintenir un pH convenable.

En général, les excipients utilisés pour transporter une substance active sont des polymères synthétiques ou d'origine naturelle. Parmi les nombreux polymères synthétiques utilisés comme excipients, il y a l'alcool polyvinylique, l'acide polyacrylique, le polyéthylène, le polypropylène, etc. Les polymères d'origine naturelle les plus souvent utilisés sont la cellulose et ses dérivés, l'amidon et ses dérivés, le chitosane et ses dérivés, la gélatine, l'agar et d'autres.

La formulation des substances actives

Il existe différents processus pour formuler une substance active dans une forme galénique solide. Ces processus nécessitent généralement un simple mélange, une granulation (sèche, humide) ou un séchage (atomisation, lyophilisation) et aboutissent à une formulation finale sous forme de comprimés ou de gélules (Fig. 13)(Zhang, G.G.Z, D, E.A, & Y, 2004). La préparation des comprimés par compression directe reste la plus simple.

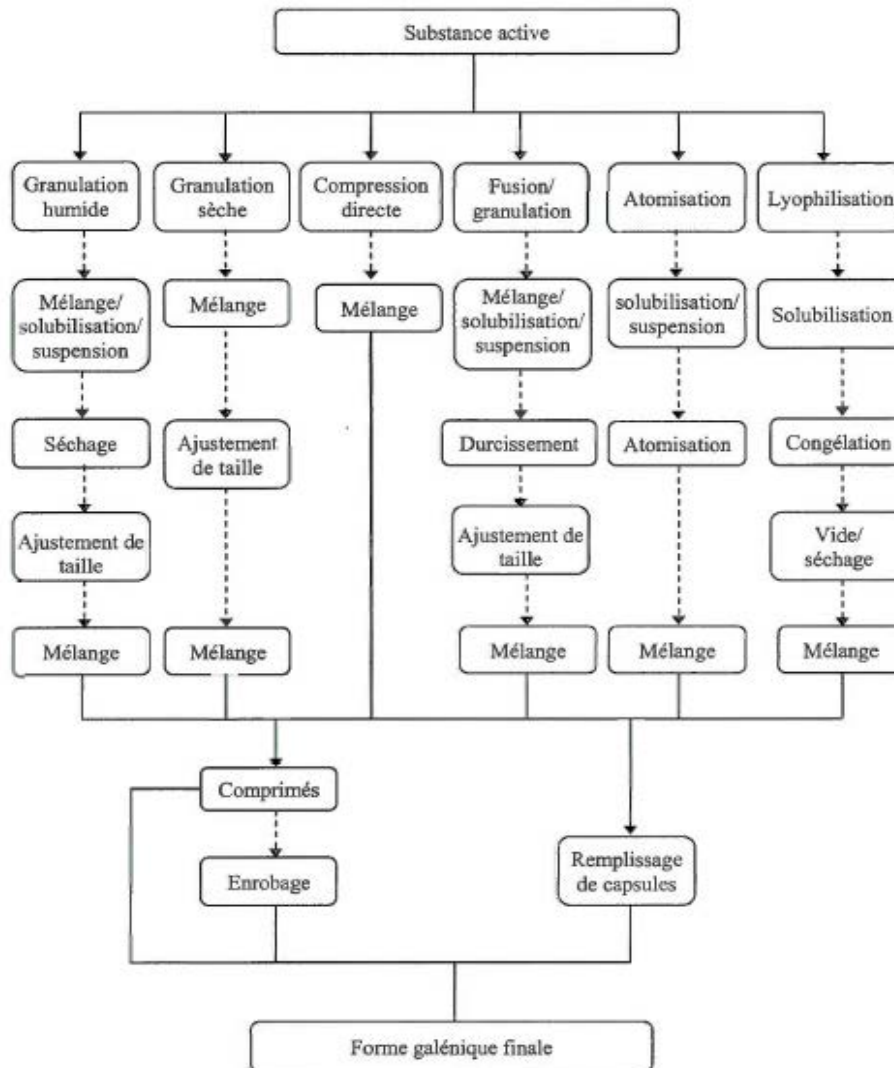


Figure 12 Processus communs pour la préparation des formes galéniques solides.

La compression directe consiste en un simple mélange physique d'une substance active et d'un (des) excipient(s), suivi par une compression à une force déterminée pour donner des comprimés. La granulation consiste à mélanger une substance active avec un agent liant afin de former des granules. Dépendamment de la stabilité de la substance active et des excipients, la granulation peut être sèche ou humide. Les granules peuvent être utilisées ensuite dans la préparation des comprimés ou

dans le remplissage des gélules. La lyophilisation consiste à sécher un échantillon congelé à une faible pression pour obtenir ensuite une poudre. L'atomisation consiste à pulvériser un échantillon (solution, suspension ou émulsion) en fines gouttelettes au contact d'un courant d'air/azote chaud afin d'évaporer le liquide. Cette technique permet l'obtention des particules homogènes qui seront ensuite comprimées ou remplies dans des gélules(Zhang, G.G.Z, D, E.A, & Y, 2004).

Les comprimés

La compression directe est la méthode la plus économique pour préparer des comprimés monolithiques, mais elle ne peut pas être appliquée dans tous les cas (ex. dose très élevée, faible compressibilité des poudres, etc.). La compression peut être aussi effectuée après une granulation. Certains critères sont exigés pour les comprimés, tels que l'uniformité du contenu en substance active, la stabilité de la substance active, des propriétés organoleptiques acceptables, une dissolution et une biodisponibilité optimales de la substance active.

Les comprimés sont souvent enrobés dans le but de protéger les ingrédients de l'environnement externe, de modifier le profil de libération, d'améliorer les propriétés mécaniques, de masquer le goût, de faciliter l'administration, d'améliorer les qualités esthétiques, etc. L'enrobage peut être effectué par application d'un film de polymère, par encapsulation ou par d'autres méthodes(Zhang, G.G.Z, D, E.A, & Y, 2004).

Les matériaux les plus communément utilisés dans l'enrobage sont le polyéthylène glycol, l'acétate de cellulose, l'hydroxypropylméthyl cellulose, la méthyl cellulose, l'éthyl cellulose, la povidone, le glycérol, etc.(Chourasia & Jain, *Pharmaceutical approaches to colon targeted drug delivery systems*, 2003).

Il existe aussi des comprimés à double noyau. Ce type de comprimé consiste à préparer un comprimé monolithique, puis à l'entourer par une couche d'excipients appropriés et de le compresser de nouveau. En général, cette forme de formulation est préparée dans le but d'assurer une libération retardée et une protection de la substance active contre l'acidité et la digestion dans l'estomac.

Les comprimés ont plusieurs avantages tels qu'une manipulation simple, une production en grande quantité, un prix abordable, des différentes méthodes de préparation, une préparation plus facile que celle des gélules, une charge précise en substance active, une administration facile, une plus grande stabilité microbiologique que les formes liquides.

Les gélules

Certaines substances actives ou excipients pourraient être altérés sous l'effet de la compression. À titre d'exemple, des substances comme la caféine, la sulfabenzamide et le chlorhydrate de maprotiline risquent de subir une transformation polymorphique durant la compression. Dans ce cas, l'utilisation des gélules peut être une alternative, puisque les effets thermiques et mécaniques sont moindres que dans le cas d'une compression(Chan & Doelker, 1985).

Les micro- et nanoparticules

Le développement des technologies de formulations novatrices a permis la préparation des nanoparticules et leur incorporation dans des formes galéniques solides (comprimés, granules ou microparticules)(Gelperina, Kisich, Iseman, & Heifets, 2005). Une des approches physiques pour modifier les propriétés pharmacocinétiques et pharmacodynamiques d'une substance active est de la transformer en des micro ou nana-particules. Les particules peuvent être incorporées dans la forme galénique solide soit sous une forme solide soit sous une forme liquide. La suspension des particules peut être séchée (ex. atomisation ou lyophilisation) ou co-séchée avec un excipient, puis la poudre sera incorporée dans des billes, comprimés ou gélules.

Alternativement, la dispersion aqueuse des particules colloïdales peut être incorporée directement dans la forme galénique solide en effectuant, par exemple, une granulation avec des excipients pour former des granules/comprimés. À la rigueur un enrobage avec un polymère pourrait être effectué(Schmidt & Bodmeier, 1999).

Le transport dans le tractus gastro-intestinal : effets des facteurs physiologiques

En pratique, le transport d'une forme galénique solide sous l'effet du mouvement du tractus gastro-intestinal la fait exposer à différents pH durant différentes périodes (Fig. 14 et tableau 5)(Kendall & Basit, 2006). En effet, la variation du pH la plus prononcée dans le corps humain a lieu au niveau du tractus gastro-intestinal. De plus, le pH dans une région donnée du tractus peut varier chez le même individu après le repas (tableau 6)(Horter & Dressman, 1997).

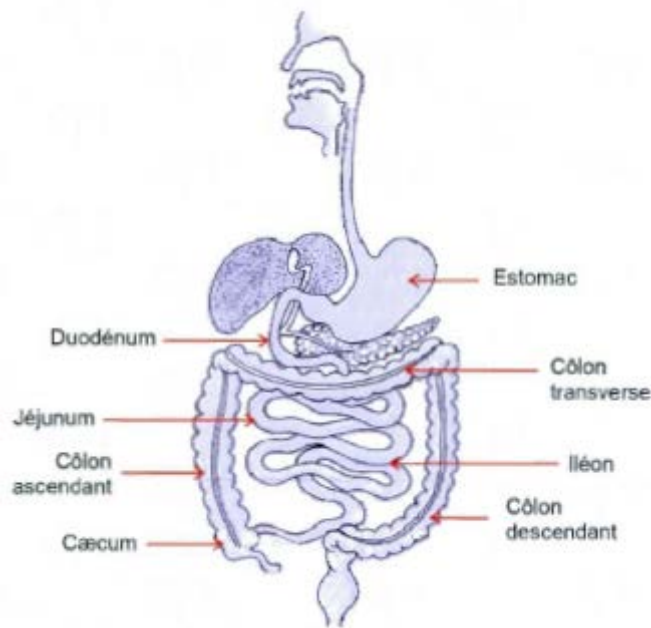


Figure 13 Schéma du tractus gastro-intestinal chez l'Humain.

Tableau 5 Physiologie du tractus gastro-intestinal chez l'Humain.

	Longueur (m)	Superficie (m. ²)	pH	Temps de résidence (h)
Estomac	0,20	0,10	1,0-2,5	0-2 à jeûne Très variable après repas
Intestin grêle				
Duodénum	0,25	1,9	5,5-6,0	3-5
Jéjunum	2,80	184	6,0-7,0	
Iléon	4,20	276	7,0-7,5	
Gros intestin				
Caecum	0,20	0,05	6,4-7,0	20-30
côlon	1,50	0,25	7,0-7,5	

Tableau 6 pH approximatifs dans l'estomac et dans le petit intestin chez l'Humain.

	pH (à jeûne)	pH (après repas)
Estomac	1,3	4,0
Duodénum	6,5	5,4
Jéjunum	6,6	5,2-6,0
iléon	7,4	7,3

Maintenir une vitesse constante de libération et d'absorption ainsi qu'un taux optimal d'une substance active dans le sang reste un objectif difficile à atteindre, car de nombreux paramètres peuvent interférer tout au long du transit gastro-intestinal.

La libération des substances actives

La libération classique et la libération contrôlée

Après l'administration par voie orale d'une forme galénique solide, la substance active doit être libérée et absorbée pour avoir un effet thérapeutique. Ceci suit les

étapes classiques du système LADMER (libération, absorption, distribution, métabolisme, excrétion, réponse thérapeutique)(Aiache, Cardot, Beyssac, & Hoffart, 2007). Dans les formulations classiques (conventionnelles), la libération assez vite de la substance active permet d'obtenir une activité thérapeutique dans un délai court et ainsi un soulagement rapide du patient. Toutefois, cette libération pourrait créer un risque de toxicité lorsque la concentration de la substance active dans le sang dépasse le seuil maximal de tolérance. D'un autre côté, une substance active n'a pas un effet thérapeutique lorsque sa concentration est inférieure au seuil minimal d'efficacité. D'où la nécessité de contrôler la concentration d'une substance active dans une fenêtre thérapeutique entre ces deux seuils (Fig. 15). Le recours à une libération contrôlée permet de garder une concentration convenable de la substance active dans le sang durant une durée déterminée, et ensuite de prolonger la durée de l'action thérapeutique.

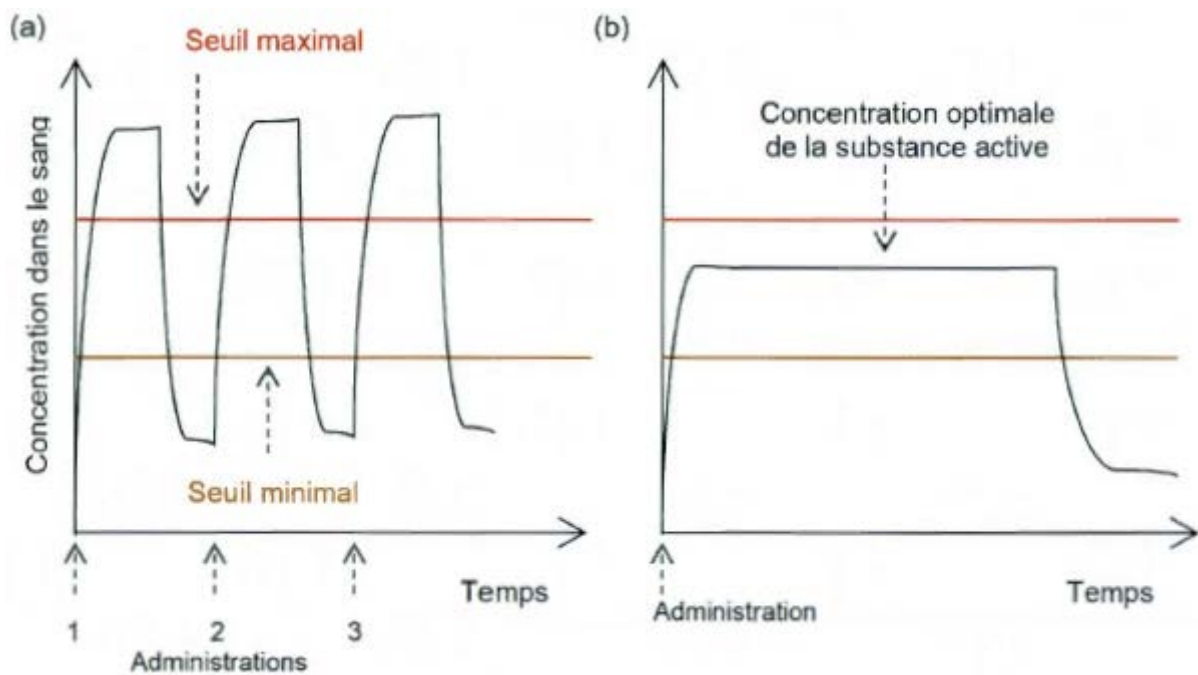


Figure 14 Schéma représentant la variation de la concentration d'une substance active dans le sang suite à une administration d'une forme galénique par voie orale. Libération immédiate (conventionnelle) (a), libération contrôlée (prolongée ou ralentie) (b).

La libération contrôlée fait référence, entre autres, aux formes à libération prolongée et aux formes à libération retardée. En général, des matrices polymériques peuvent être utilisées pour modifier la libération. Ces matrices peuvent être enrobées avec des polymères sensibles au pH tels que des produits à base de cellulose (carboxyméthyléthyl cellulose, phtalate d'hydroxypropylméthyl cellulose, phtalate/acétate de cellulose, acétate/ succinate d'hydroxypropylméthyl cellulose), le phtalate/acétate de polyvinyle et les copolymères méthacryliques

(Eudragit®)(Chourasia & Jain, 2003). La solubilité ou le gonflement de ces polymères permet la libération de la substance active en fonction du pH du milieu gastro-intestinal. Ce type de ciblage est très important pour traiter certaines maladies telles que la maladie du Crohn et la colite ulcéreuse affectant le côlon.

Les mécanismes de libération à partir des matrices hydrophiles

L'hydratation des matrices hydrophiles au contact avec le milieu de dissolution entraîne une augmentation de la taille des molécules du polymère utilisé comme excipient, une relaxation des chaînes de ce polymère et la formation d'une couche d'hydrogel dans laquelle le polymère a un état caoutchouteux(Maderuelo, Zarzueli, & Lanao, 2011). Cette hydratation et cette gélification rapides du polymère empêchent les matrices hydrophiles incubées dans un milieu aqueux de se désintégrer et permettent une libération contrôlée de la substance active formulée.

L'épaisseur de la couche d'hydrogel augmente au fur et à mesure que l'eau pénètre dans la matrice. En même temps, les chaînes du polymère les plus exposées au milieu de dissolution se relâchent graduellement jusqu'elles perdent leur consistance, entraînant ensuite une érosion de la matrice. Ainsi, la pénétration de l'eau dans la matrice est accompagnée par la formation d'une série des zones (Fig. 1.4) qui disparaissent ultérieurement durant le processus de dissolution(Colombo, Bettini, Santi, & Peppas, 2000) :

- La zone du gonflement : cette zone sépare le polymère en état cristallin (vitreux) du polymère hydraté (état caoutchouteux).
- La zone d'érosion ou de dissolution : elle sépare l'hydrogel du milieu de dissolution.
- La zone de diffusion : elle se trouve entre la zone de gonflement et la zone d'érosion et elle sépare la partie de la matrice qui contient la substance active non encore solubilisée de l'hydrogel qui contient la substance active dissoute.

Une zone de pénétration (interface vitreuse sèche/vitreuse hydratée du polymère) a été récemment décrite par(Ferrero, Massuelle, Jeannerat, & Doelker, 2008)montrant que la concentration du liquide n'est jamais nulle au-delà de l'interface vitreuse/caoutchouteuse.

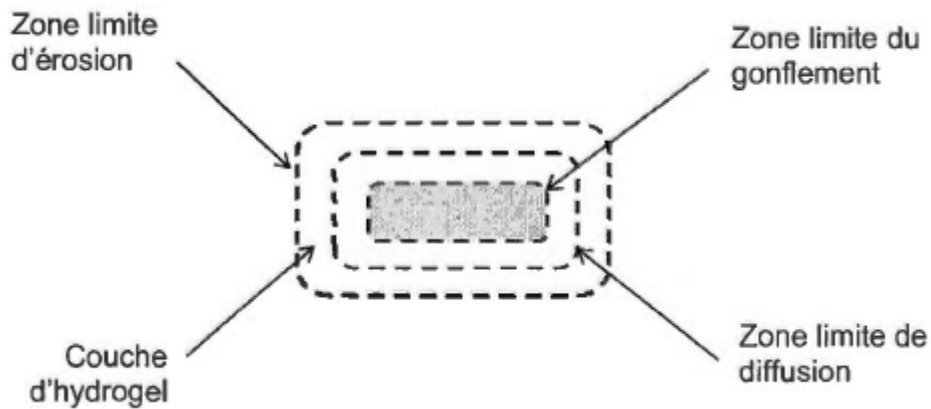


Figure 15 Schéma d'une matrice hydrophile hydratée dans un milieu de dissolution.

Plusieurs stades peuvent être identifiés durant la libération d'une substance active à partir d'une matrice hydrophile (Aiache, Cardot, Beyssac, & Hoffart, 2007):

Pénétration du milieu de dissolution dans le comprimé avec libération simultanée d'une faible quantité de la substance active se trouvant à la surface de la matrice (burst effect) :

- Formation d'une barrière d'hydrogel favorisée par l'absorption du liquide et par le gonflement de l'excipient gélifiant ;
- Diffusion progressive du liquide à l'intérieur du comprimé à travers la couche d'hydrogel et dissolution de la substance active ;
- Diffusion de la substance active à l'extérieur à travers la couche d'hydrogel ;
- Érosion de la matrice.

Une augmentation de la couche d'hydrogel, une diminution de la taille du cœur de la matrice et une augmentation du diamètre de la matrice en fonction du temps sont trois phénomènes observés durant l'hydratation de la matrice (Ranga Rao & Padmalatha Devi, 1988).

LA PARTIE EXPERIMENTALE

Chapitre 1 : Extraction et caractérisation de l'amidon de maïs

L'abondance de maïs dans l'Algérie et sa forte production font cette plante une cible très attrayante pour l'exploitation biotechnologique. La présence d'une forte teneur en amidon dans les grains rend le maïs une source potentielle de ce polysaccharide.

Toutefois, la fonctionnalité d'un amidon dépend de la taille moléculaire, le degré de cristallinité, la teneur en amylose et, en particulier, sur les propriétés de viscosité. En ce sens, l'objectif de cette étude était d'extraire et de caractériser partiellement l'amidon à partir des grains de maïs. Les propriétés physico-chimiques, la composition et la structure d'amidon de maïs ont été évalués par spectroscopie infrarouge à transformation de Fourier, résonance magnétique nucléaire et microscopie électronique à balayage, la diffraction des rayons X et la teneur en amylose.

MATERIELS ET METHODES

Matériel

Le biopolymère amidon est obtenu par extraction à partir d'une espèce de maïs qui nous a été fournie par l'Institut Technique des Cultures Maraîchères, situé dans la banlieue d'Alger.

Extraction de l'amidon

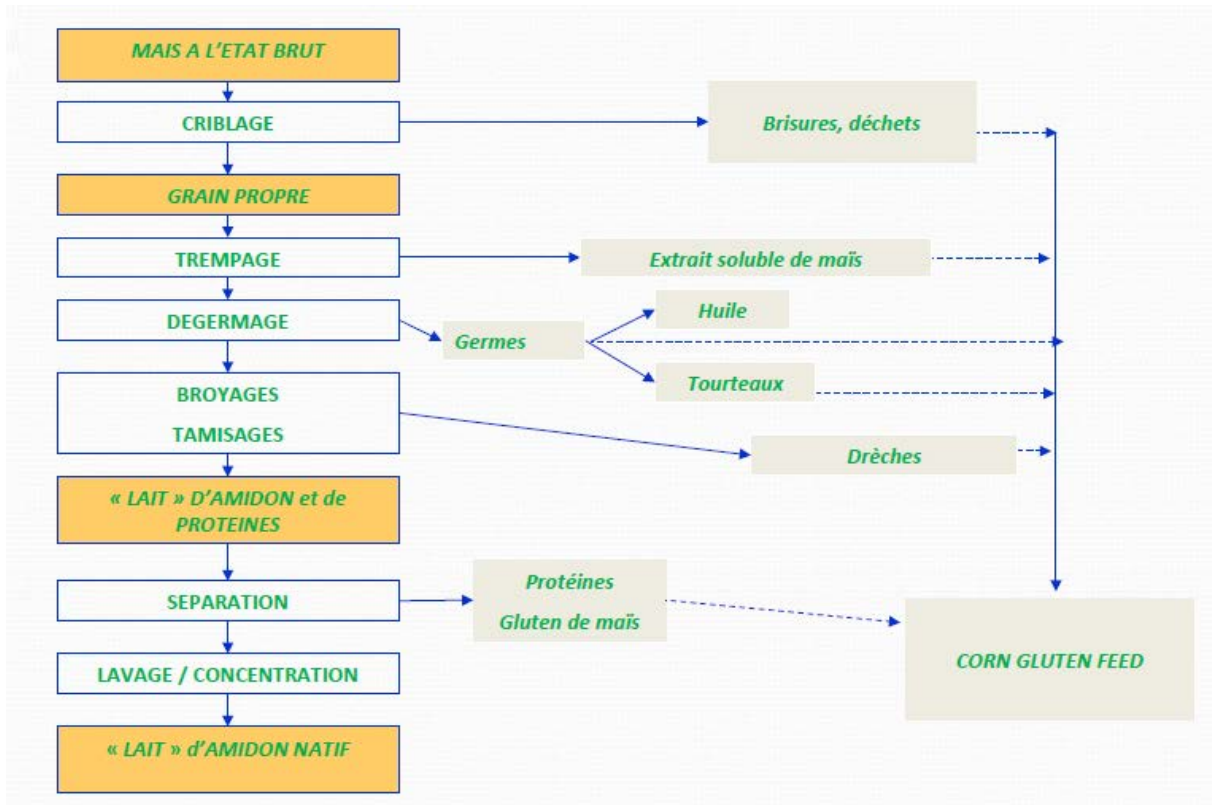


Figure 16 Présentation schématique du procédé d'extraction de l'amidon de maïs.

Après avoir été récoltés et sélectionnés, les grains ont été enlevés et coupés en tranches et broyé dans un mélangeur, en présence de 0,8% de solution d'acide citrique. Ce produit a été déposé dans un tamis et on le lave successivement avec de 0,05 mol L⁻¹ de NaOH et de l'éthanol ce qui peut assurer une bonne dispersion des protéines et une faible perte d'amidon. Ensuite, il a été centrifugé et le surnageant évacué. L'amidon précipité a été séché dans un four à air forcé à 45°C jusqu'à poids constant.

Le rendement en amidon a été calculé en utilisant l'équation suivante :

$$y_{\text{amidon}}(\%) = 100 \cdot \left(\frac{S}{P_i} \right)$$

Où y_{amidon} est le pourcentage de rendement de l'amidon extrait, S est la quantité en grammes d'amidon extrait et P_i est la quantité des grains de maïs initiale. En base sèche.

Caractérisation de l'amidon

Spectroscopie infrarouge

Le spectre IR de l'amidon a été acquis sur un spectrophotomètre FTIR PerkinElmer en utilisant le bromure de potassium (KBr) disques préparés à partir d'échantillons en poudre mélangé avec KBr sec.

Le spectre a été enregistré en mode transparent à partir de 4000 à 400 cm^{-1} de résolution.

La teneur en amylose

La teneur en amylose a été déterminée selon la méthode AACC (2000). La couleur du complexe d'amidon-iodure développé à pH 4,5-4,8 dans un tampon acétate a été lue dans un spectrophotomètre à 620 nm. La couleur bleue développée a été lue contre une amylose standard (Sigma-Aldrich) courbe tracée à partir de la solution avec une concentration de 0,004 à 0,024 mg amylose par ml d'eau.

Rayon X

L'analyse aux rayons X a été réalisée dans des échantillons d'amidon sous forme de poudre à l'aide d'un Shimadzu XRD-6000 diffractomètre à rayons X. Pour éviter toute interférence de l'humidité relative, ont été séchés l'échantillons pendant 24 h et on les place dans un dessiccateur jusqu'à utilisation.

Le degré de cristallinité a été estimé quantitativement, suivant le procédé de (Nara & Komiya, 1983). La cristallinité a été exprimée par le calcul mathématique de la surface du pic dans la courbe sous diagramme de diffraction des rayons X. Le degré de cristallinité a été calculé selon l'équation :

$$D_c(\%) = \frac{A_c}{A_c + A_a} \times 100$$

Où D_c se réfère au degré de cristallinité ; A_c désigne la zone cristallisée sur le diffractogramme de rayons X ; A_a se réfère à la région amorphe sur le diffractogramme des rayons X.

RESULTATS ET DISCUSSION

Extraction de l'amidon

L'extraction de l'amidon de maïs entraîne à une poudre inodore fine et blanche (Fig. 18), avec un rendement de 46% sur une base sèche. Ce rendement est un peu élevé par rapport à ceux obtenus à partir d'autres sources traditionnelles de l'amidon.



Figure 17 amidon de maïs

Caractérisation de l'amidon

Spectroscopie FT-IR

L'analyse du spectre FT-IR a été effectuée afin d'identifier les principaux groupes fonctionnels de l'amidon extrait (Fig. 19). Comme on peut voir, le spectre présente une large bande forte à 3420 cm^{-1} due à la vibration d'élongation de la liaison OH. Un petit pic dans la région de 2930 cm^{-1} est affecté à la vibration de valence de liaison CH du glucose. Un pic important à 1644 cm^{-1} , qui a été fréquemment affectée à la vibrations type ciseaux de OH provenant de l'eau d'hydratation. Les bandes dans les régions de 1460 cm^{-1} , 1420 cm^{-1} et 1383 cm^{-1} sont liées à présence des liaisons CH. Les pics à 1158 cm^{-1} , 1080 cm^{-1} et 1015 cm^{-1} sont liées à la vibration d'élongation des C-O-C et C-OH de liaisons glycosidiques, caractéristique des polysaccharides.

La teneur en amylose

La teneur en amylose est différente en fonction de la source, mais varie généralement de 20 à 30% de céréales et de 15 à 25% en tubercules. La teneur en amylose a un effet important sur les propriétés chimiques de l'amidon et donc applications pharmaceutiques. L'amidon de maïs présenté environ 33% d'amylose dans sa composition, valeur un peu plus élevée. La forte teneur en amylose de l'amidon de maïs permet leur application dans plusieurs domaines industriels, comme la production de film avec de bonnes propriétés de barrière d'oxygène, de l'eau à faible biomembranes de perméabilité, additif alimentaire ou couvrant et matériaux de revêtement pour les produits pharmaceutiques. Des niveaux élevés d'amylose sont positivement corrélés à haute teneur en amidon résistant, qui ont été

liés à l'abaissement des réponses glycémiques et d'insuline ainsi comme la réduction du risque de développer un diabète de type II, l'obésité et les maladies cardiovasculaires.

Diffractométrie aux rayons X

La plupart des informations sur les propriétés cristallines des granules d'amidon peuvent être acquises à partir des études de diffraction des rayons X. En général, les amidons sont classés comme suit : (i) de type A, les amidons principalement with cereal associés ; (ii) de type B, habituellement trouvé dans les amidons de tubercules ; (iii) type C, un hybride des formes A et B ; et (iv) de type V, où amylose est complexé avec d'autres composés non glucidiques.

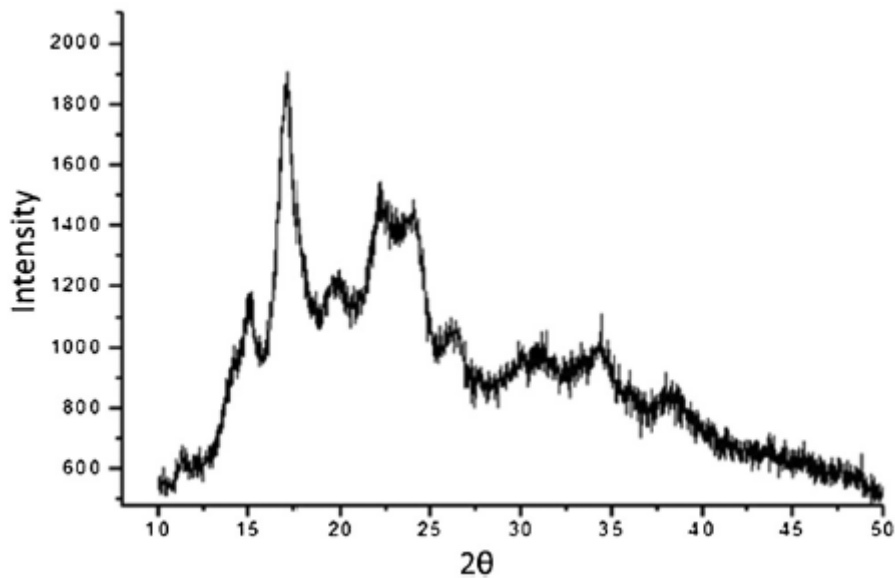


Figure 18 Diagramme de diffraction des rayons-X des amidons natifs de maïs de type A

A l'état natif, le diagramme de diffraction des rayons X des amidons de maïs est caractéristique des amidons de type A (fig. 18) avec des pics majeurs de diffraction observés aux angles d'émission (2θ) de 16 ; 17 ; 20 et 23.

Dans cet état, les doubles hélices d'amylopectines cristallisent en conformation monoclinique, emprisonnant en leur sein 4 molécules d'eau pour chaque tour d'hélice (Fig. 9(b)).

Le contenu de l'amylose a aussi un effet important sur la cristallinité de l'amidon. Le degré de cristallinité aura une incidence sur plusieurs propriétés fonctionnelles et les caractéristiques biochimiques. Malgré certains auteurs rapportent la teneur en amylose à la cristallinité de l'amidon, d'autres paramètres, comme la taille des cristaux, la quantité de régions cristallines (influencé par le contenu et la longueur de

chaîne de l'amylopectine), l'orientation des doubles hélices dans les domaines cristallins et la mesure de l'interaction entre des doubles hélices sont également importants pour déterminer le degré de cristallinité.

CONCLUSION

Dans cette étude, les propriétés structurales et physico-chimiques de l'amidon de maïs ont été déterminées. L'extraction a donné en un rendement de 46% d'un amidon de haute pureté. Les principaux groupes chimiques de polysaccharides sont présents dans l'amidon de maïs comme en témoigne par FT-IR. L'amidon de maïs a été classé comme un cristal de type A à haute teneur en amylose (31%). Ces résultats font du maïs une source très prometteuse de l'amidon pour des applications biotechnologiques.

Chapitre 2 : modification de l'amidon de maïs

La voie orale d'administration du médicament est préférée par les patients, surtout parce qu'il est simple et sans douleur, et par les pharmaciens, étant donné que le procédé de fabrication pour les systèmes de délivrance de médicaments par voie orale est plus facile à conduire par rapport à celle des divers systèmes parentéraux. En fait, les formes de comprimés monolithiques obtenus par compression directe sont considérées comme le plus économique au niveau de la production industrielle. En général, les comprimés sont à base de matériaux polymériques tels que les excipients, des polysaccharides de préférence. Ces polysaccharides utilisés comme supports pour des ingrédients actifs doivent être inactives.

La haute teneur en amylose d'amidon de maïs, le carboxyméthylamidon (CMA), sous le nom de glycolate d'amidon sodique utilisé comme support de médicament pour l'administration orale a fait l'objet de plusieurs études dans la dernière décennie. Ces études ont montré que la CMA utilisé comme excipient ont un bon potentiel pour assurer une protection et une libération contrôlée de petites molécules et donc les principes actifs.

MATERIELS ET METHODES

Des réactifs et des produits chimiques

Amidon de maïs. Chloracétate de sodium (SCA, 98%) de Sigma-Aldrich. Les autres produits chimiques étaient de qualité réactif et sont utilisés sans purification supplémentaire.

Synthèse du CMA sodique

On a préparé carboxyméthylamidon sodique [CMA (Na)] dans un milieu aqueux de haute teneur en d'amidon de maïs. Un bêcher (1L) et un chauffe-bain ont été utilisés pour assurer une température constante (55°C) lors de la synthèse. Une quantité de 70 g d'amidon a été dispersé dans 170 ml d'eau distillée sous agitation continue. Ensuite, 235 ml de NaOH 1,5 M ont été ajoutés et l'agitation a été maintenue (30 min) pour gélatinisation. La carboxyméthylation (substitution nucléophile) se produit en ajoutant chloracétate de sodium dans le mélange. Après 1 h de réaction, un volume de 270 ml d'eau distillée a été ajoutée, le mélange a été refroidi, et la réaction a été arrêtée par neutralisation avec de l'acide acétique. Le CMA (Na) synthétisé a été précipité avec du méthanol et on le lave à plusieurs reprises avec le mélange méthanol 40%/acétone 60%, on sèche à 40°C pendant 24 heures et tamisé.

Caractérisation de l'amidon modifié

L'analyse FTIR

La carboxyméthylation de l'amidon a été évalué par l'infrarouge à transformation de Fourier (FTIR). Le spectre a été enregistré de 4000 à 400 cm^{-1} . Les pastilles ont été réalisées avec un mélange homogène de KBr séché (67 mg) et de l'échantillon de polymère (3 mg).

DS

Le CMA a été lavé jusqu'à une conductivité inférieure à 15 $\mu\text{S}/\text{cm}$ pour déterminer les DS par le titrage. Une quantité de 150 mg de CMA a été solubilisé dans 20 ml de NaOH 0.05M ($n = 3$). Par la suite, l'excès de NaOH a été déterminée par dosage avec du HCl 0,05 M en utilisant la phénolphaléine comme indicateur. La quantité de groupes -COOH et le DS ont été calculées comme décrit par (Stojanovic, Jeremic, Jovanovic, & Lechner, 2005) en utilisant les équations suivantes :

$$n_{\text{COOH}} = (V_a - V) \times C_{\text{HCl}}$$

$$DS = \frac{162 \times n_{\text{COOH}}}{m - 58 \times n_{\text{COOH}}}$$

Où V_a (ml) est le volume de HCl utilisée pour le titrage ; V (ml) est le volume de HCl utilisée pour le titrage de l'échantillon ; C_{HCl} (mol/L) est la concentration de HCl ; 162 (g/mol) est la masse molaire de l'unité de glucose ; 58 (g/mol) est l'augmentation de la masse de l'unité de glucose par substitution avec un groupe carboxyméthyle, et m (g) est la masse sèche de l'échantillon.

RESULTATS ET DISCUSSION

Les analyses FTIR (fig. 19) montrent une différence nette entre le spectre d'amidon natif et celui de l'amidon après la carboxyméthylation. Le CMA présente deux nouvelles bandes caractéristiques, une à 1417 cm^{-1} et l'autre à 1603 cm^{-1} . Ces bandes ont été attribués à des vibrations d'élongation symétriques et asymétriques des groupes COO^- . Les spectres IR ont confirmé que le CMA était sous forme carboxylate.

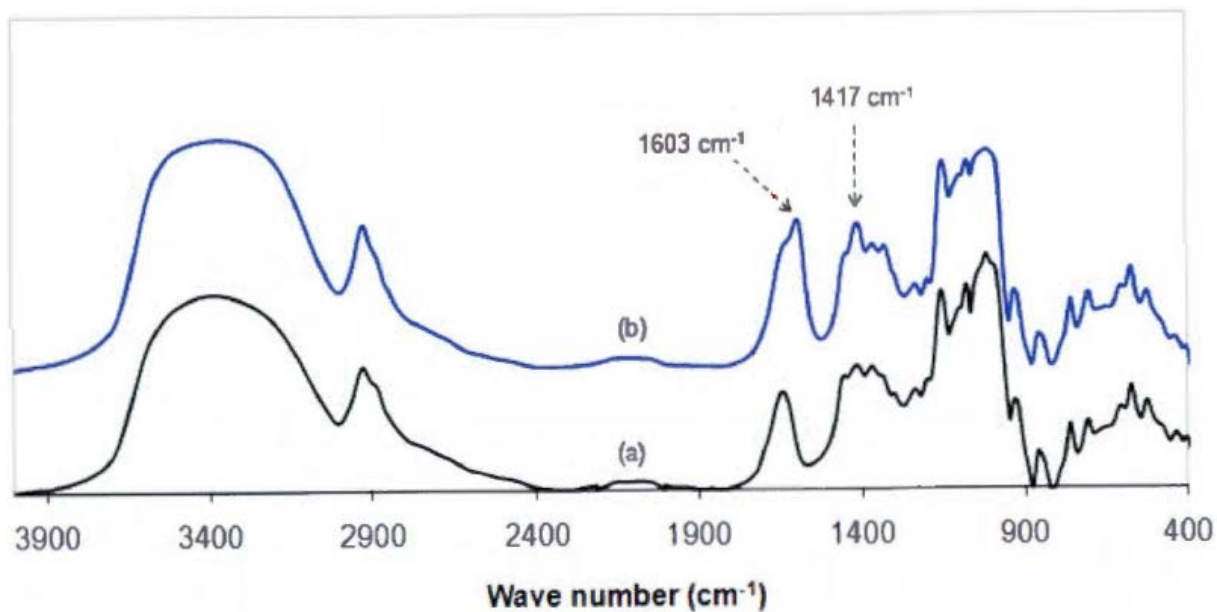


Figure 19 spectre IR de l'amidon natif (a) et de CMA (b).

Le DS déterminé par titrage était environ 0,1. Cette valeur correspond à 0,65 milliéquivalents de groupes fonctionnels par gramme de poudre de polymère (még/g).

CONCLUSIONS GÉNÉRALE

Les travaux présentés avaient en générale deux objectifs :

- Dans un premier temps, Le but était d'extraire et de caractériser l'amidon de maïs en vue de leur utilisation dans le domaine biomédical.
- Dans un deuxième temps, une réaction de modification de l'amidon de maïs déjà obtenue et leurs caractéristiques ont donc été étudiés avec l'infrarouge et le titrage acido-basique.

Le biopolymère amidon est obtenu par extraction à partir d'une espèce de maïs (produit de départ) qui nous a été fournie par l'Institut Technique des Cultures Maraîchères, situé dans la banlieue d'Alger.

En parallèle, le suivi de l'évolution des propriétés physico-chimiques de l'amidon avant et après la modification a permis de mieux comprendre leur mécanisme et de mettre en évidence leur DS.

RÉFÉRENCES

- Aiache, J., Cardot, J., Beyssac, E., & Hoffart, V. (2007). Formes à libération modifiée destinées aux voies orale et parentérale. (Vaubourdolle, Éd.) *In Médicaments*(3), 183-230.
- Aline, M., Maria, B., Di-Medeiros, Karla, A., Batista, Maria Inês Gonc, alves Leles, . . . Fernandes. (2013). Extraction and chemical characterization of starch from *S. lycocarpum* fruits. *Carbohydrate Polymers*, 98, 1304-1310.
- Avérous, L., & Halley, P. (2009). Plasticized starch based-biocomposites. *Biofuels, Bioproducts and Biorefining*, 3, 329-343.
- Boursier, B. (2005). Amidons natifs et amidons modifiés alimentaires. *Technique de l'ingénieur*, F 4 690.
- Buchard, W., & Thurn, A. (1985). Heterogeneity in branching : mathematical treatment of the amylopectin structure. *Macromolecules*, 18(10), 2072-2082.
- Buléon, A., Colonna, P., Planchot, V., & Ball, S. (1998). Starch granules: structure and biosynthesis. *International Journal of Biological Macromolecules*, 23, 85-112.
- Chan, H., & Doelker, E. (1985). Polymorphie transformation of some drugs under compression. *Drug Development and Industrial Pharmacy*, 11, 315-332.
- Chourasia, M., & Jain, S. (2003). Pharmaceutical approaches to colon targeted drug delivery systems. *Journal of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences*, 6, 33-66.
- Chourasia, M., & Jain, S. (2003). Pharmaceutical approaches to colon targeted drug delivery systems. *Journal of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences*, 6, 33-66.
- Colombo, P., Bettini, R., Santi, P., & Peppas, N. (2000). Swellable matrices for controlled drug delivery: gel-layer behaviour, mechanisms and optimal performance. *Pharmaceutical Science and Technology Today*, 3, 198-204.
- Copeland, L., Blazek, J., Salman, H., & Tang, M. (2009). Form and functionality of starch. *Food Hydrocolloids*, 23, 1527-1534.
- Eaves, J. (2007). Renewable corn-ethanol and energy security. *Energy Policy*, 35, 5958-5963.
- El-Sheikh, M. (2010). Carboxymethylation of maize starch at mild conditions. *Carbohydrate Polymers*, 79, 875-881.
- Ferrero, C., Massuelle, D., Jeannerat, D., & Doelker, E. (2008). Towards elucidation of the drug release mechanism from compressed hydrophilic matrices made of cellulose ethers. I. Pulse-field-gradient spin-echo NMR study of sodium salicylate diffusivity in swollen hydrogels with respect to polymer matrix physical structure. *Journal of Controlled Release*, 128, 71-79.
- Gallant, D., Bouchet, B., & Baldwin, P. (1997). Microscopy of starch: evidence of a new level of granule organization. *Carbohydrate polymers*, 32, 177-191.

-
- Gelperina, S., Kisich, K., Iseman, M., & Heifets, L. (2005). The potential advantages of nanoparticle drug delivery systems in chemotherapy of tuberculosis. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, 172, 1487-1490.
- Greenwood, C., Muir, D., & Whitcher, H. (2004). Hydroxyethyl starch as a cryoprotective agent for human red blood cells. The relation between the molecular properties and the cryoprotective effect. *Carbohydrate Polymers*, 55, 23-26.
- Guan, J., Eskridge, K., & Hanna, M. (2005). Acetylated starch poly(lactic acid) loose fill packaging materials. *Industrial Crops and Products*, 22, 109-123.
- Horter, D., & Dressman, J. (1997). Influence of physicochemical properties on dissolution of drugs in the gastrointestinal tract. *Advanced Drug Delivery Reviews*, 25, 3-14.
- Imberty, A., Chanzy, H., Perez, S., Buléon, A., & Tran, V. (1988). The double helical nature of crystalline part of A-type. *Journal of Molecular Biology*, 201, 365-378.
- Imberty, A. (1988). A Revisit to the Three-Dimensional Structure of B-Type Starch. *Biopolymers*, 27, 1205-1221.
- Jenkins, P., & Donald, A. (1995). The influence of amylose on starch granule structure. *International Journal of Biological Macromolecules*, 17(6), 315-321.
- Ji, Y., Ao, Z., Han, J., Jane, J., & BeMiller, J. (2004). Waxy maize starch subpopulations with different gelatinization temperatures. *Carbohydrate polymers*, 57, 177-190.
- Kendall, R., & Basit, A. (2006). The role of polymers in solid oral dosage forms. *In Polymers in Drug Delivery*(3), 33-48.
- Li, J., & Vassal, S. (2004). Quality Protein Maize. In C. Wrigley, H. Corke, & C. Walker, *Encyclopedia of Grain Science* (Vol. 2, pp. 212-216). UK: Elsevier.
- Linden, G., & Lorient, D. (1994). *Biochimie agro-industrielle: Valorisation alimentaire de la production agricole*. Paris, Milan, Barcelone: MASSON.
- Linden, G., & Lorient, D. (1994). *Biochimie agro-industrielle: Valorisation alimentaire de la production agricole*. Paris, Milan, Barcelone: MASSON.
- Maderuelo, C., Zarzueli, A., & Lanao, M. (2011). Critical factors in the release of drugs from sustained release hydrophilic matrices. *Journal of Controlled Release*, 154, 2-19.
- Miladinov, V., & Hanna, M. (2000). Starch esterification by reactive extrusion. *Industrial crops and products*, 11, 51-57.
- Morrison, W. (1995). Starch lipids and how they relate to starch granule structure and functionality. *Cereal Foods World*, 40, 437-446.
- Morrison, W., Schewry, P., & Stobart, A. (1993). *Seed Storage Compounds: Biosynthesis, Interactions and Manipulation*. Oxford: Oxford University Press.

-
- Nabeshima, E., & Grossmann, M. (2001). Functional properties of pregelatinized and crosslinked cassava starch obtained by extrusion with trimetaphosphate. *Carbohydrate Polymers*, 353, 45-347.
- Nara, S., & Komiya, T. (1983). Studies on the relationship between water-saturated. *Starch-Stärke*, 35(12), 407-410.
- Popov, D., Burghammer, M., Buléon, A., Montesanti, N., Putaux, J., & Riekkel, C. (2006). A-amylose single crystals : Unit cell refinement from synchrotron radiation microdiffraction data. *Macromolecules*, 39(10), 3704-3706.
- Ranga Rao, K., & Padmalatha Devi, K. (1988). Swelling controlled-release systems: recent developments and applications. *International Journal of Pharmaceutics*, 48, 1-13.
- Schmidt, C., & Bodmeier, R. (1999). Incorporation of polymeric nanoparticles into solid dosage forms. *Journal of Controlled Release*, 57, 115-125.
- Schoch, T. (1945). Fractionation of starch by selective precipitation with butanol. *Journal of the American Chemical Society*, 64, 2957-2961.
- Singh, N., Isono, N., Srichuwong, S., Noda, T., & Nishinari, K. (2008). Structural, thermal and viscoelastic properties of potato starches. *Food Hydrocolloids*, 22, 979-988.
- Sitohy, M., Labib, S., El Saadany, S., & Ramadan, M. (2000). Optimizing the conditions for starch dryphosphorylation with sodium mono-and dihydrogen orthophosphate under heat and vacuum. *Stärke*, 100, 52-95.
- Stojanovic, Z., Jeremic, K., Jovanovic, S., & Lechner, M. (2005). A comparison of some methods for the determination of the degree of substitution of carboxymethyl starch. *Starch-Starke*, 57, 79-83.
- Takahashi, Y., Kumano, T., & Nishikawa, S. (2004). Crystal structure of B-amylose. *Macromolecules*, 37(18), 6827-6832.
- Tara, A. (2005). *Modification chimique de l'amidon par extrusion reactive*. Thèse de doctorat, ESIEC, Génie des Procédés, Reims.
- Tester, R., Karkalas, J., & Qi, X. (2004). Starch-Composition, fine structure and architecture. *Journal of cereal science*, 39(2), 151-165.
- Tijssen, C., Kolk, H., Stamhuis, E., & Beenackers, A. (2001). An experimental study on the carboxymethylation of granular potato starch in nonaqueous. *Carbohydrate Polymers*, 45, 219-226.
- US Pharmacopeia. (2000). In *US Pharmacopeia National Formulary* (pp. U.S.P. XXIV, NF XIX). Rockville: United States Pharmacopeial Convention Inc.
- USDA. (2012, février). Récupéré sur http://www.agpm.com/mais_grain.php
- Valentine, L. (1958). Sorption of moisture by polymers. I. Effect of crystallinity. *Journal of Polymer Science*, 27, 313-333.

-
- Wang, S., Blazek, J., Gilbert, E., & Copeland, L. (2012). New insights on the mechanism of acid degradation of pea starch. *Carbohydr. Polym*, *87*, 1941-1949.
- Wu, H., & Sarko, A. (1978a). The double-helical molecular structure of crystalline B amylose. *Carbohydrate research*, *61*(1), 7-25.
- Wu, H., & Sarko, A. (1978b). The double-helical molecular structure of crystalline A amylose. *Carbohydrate research*, *61*(1), 27-40.
- Xu, Y., Dzenis, Y., & Hanna, M. (2005). Water solubility, thermal characteristics and biodegradability of extruded starch acetate foams. *Industrial Corps and Products*, *21*, 361-368.
- Yao, J., Chen, W., Robbert, M., Klaassien, J., & Hero, J. (2004). Exploratory Studies on the Carboxymethylation of Cassava Starch in Water-miscible Organic Media. *Starch/Stärke*, *56*, 100-107.
- Yu, Y., & Wang, J. (2007). Effect of irradiation on starch granule structure and physicochemical properties of rice. *Food Research International*, *40*, 297-303.
- Zeronian, S. (1985). Intracrystalline swelling of cellulose. In T. Nevell, & S. Zeronian, *Cellulose Chemistry and Its Application* (pp. 159-180). Horwood: Chichester.
- Zhang, G.G.Z, D, L., E.A, S., & Y, O. (2004). Zhang, G. GPhase transformation considerations during process development and manufacture of solid oral dosage forms. *Advanced Drug Delivery*, *56*, 371-390.
- Zobel , H. (1988a). Starch crystal transformation and their industrial importance. *Starch/Stärke*, *40*(1), 1-7.
- Zobel, H. (1988b). Molécules to granules: A comprehensive starch review. *Starch/Stärke*, *40*(2), 44-50.

