

RÉPUBLIQUE ALGÉRIENNE DÉMOCRATIQUE ET POPULAIRE
Ministère de l'Enseignement Supérieur et de la Recherche Scientifique

UNIVERSITÉ de BLIDA 1

Faculté de Technologie

Département de Génie des Procédés



Mémoire

En vue de l'obtention du diplôme de

MASTER EN GENIE DES PROCEDES

Spécialité : Pharmacie Industrielle

Intitulé du mémoire

**Comparaison de la libération d'un principe
actif supporté de synthèse et de source végétale**

Présenté par :

M^{elle} BENOURED Noussaiba

M^{me} BOUNEKHLA Meriem

Encadré par :

Pr. BOUTOUMI Houcine

Année universitaire 2018/2019

ملخص

تستمر الأمراض المزمنة في التزايد في عالم الصحة، مما يؤدي إلى تناول عدة جرعات من الدواء بصفة دائمة لتسريع الشفاء على النحو الأمثل، و للتغلب على الصعوبات التي نواجهها ، قمنا بتطوير أشكال صيدلانية مستمرة التحرير تعتمد على مادتين فعاليتين، هما حمض الصفصاف ، وهو من أصل صناعي ، وحمض الغاليك ، وهو من أصل نباتي. تم هذا عن طريق تفاعل الأسترة مع متعدد كحول إيثيلين فينيل لإنتاج غشاء. هدفنا هو دراسة حركية تحرير المكونات النشطة في وسط درجة حموضته 1،2 (محاكاة لوسط المعدة) ، وفي وسط درجة حموضته 6.8 (محاكاة للوسط المعوي) في نفس الوقت. يساعد تحليل قياس الطيف بالأشعة فوق البنفسجية على تحديد كمية المكونات النشطة التي تم تحريرها كما يساعد تحليل الطيف للأشعة تحت الحمراء على تحديد تركيبية الغشاء.

كلمات مفتاحية: تحرير مستمر، مادة فعالة، التطعيم، الاسترة، اصل نباتي،صناعي.

Résumé

Les maladies chroniques ne cessent de prendre de l'ampleur dans le monde de la santé, ce qui a induit une posologie rigoureuse pour accélérer le processus de guérison de manière optimale, surtout pour les personnes âgées. Notre étude est une contribution dans ce domaine. Pour pallier à ses difficultés, nous avons mis au point des formes pharmaceutiques à libération prolongée à base de deux principes actifs, à savoir l'acide acétylsalicylique qui est d'origine synthétique et l'acide gallique qui est d'origine végétale. On utilisera le greffage de ses derniers par réaction d'estérification avec le polymère (poly éthylène vinyle alcool) pour la réalisation d'un film. Notre but est d'étudier la cinétique de libération des principes actifs dans un milieu de pH 1,2 (simulation du milieu gastrique), et dans un milieu de pH 6,8 (simulation du milieu intestinale), ceci s'effectuera à l'aide des analyses tel que la spectrophotométrie UV pour déterminer les quantités des principes actifs libérés et la spectroscopie infrarouge pour l'identification du composé ou pour déterminer la composition du film.

Mots clés : libération prolongée, principe actif, greffage, estérification, source végétale, synthétique.

Abstract

Chronic diseases continue to grow in the world, which has led to a rigorous dosage to accelerate the healing process optimally, especially for the elderly. Our study is a contribution in this area. To overcome its difficulties, we have developed sustained release pharmaceutical forms based on two active ingredients, namely acetylsalicylic acid, which is of synthetic origin, and gallic acid, which is of plant's origin. The grafting of those active substances by esterification reaction with the polymer (polyethylene vinyl alcohol) for the production of a film will be used. Our objective is to study the kinetics of release of the active ingredients in a medium of pH 1, 2 (simulation of the gastric medium), and in a medium of pH 6.8 (simulation of the intestinal medium), this will be done at the same time. Assists analyzes such as UV spectrophotometry to determine the amounts of active ingredients released and infrared spectroscopy for the identification of the compound or to determine the composition of the film

Keys words: sustained release, active substance, grafting, esterification, plant origin, synthetic.

Remerciement

On remercie tout d'abord «Allah» de nous avoir donné le courage d'entamer et de finir ce mémoire dans de bonnes conditions.

En préambule à ce mémoire, nous souhaiterons adresser nos remerciements les plus sincères aux personnes qui nous ont apportées leur aide et qui ont contribué à l'élaboration de ce mémoire.

On remercie nos très chers parents, qui ont toujours été là pour nous, « Vous avez tout sacrifié pour vos enfants n'épargnant ni santé ni efforts. Vous m'avez donné un magnifique modèle de labeur et de persévérance. Je suis redevable d'une éducation dont je suis fier ».

On tient à exprimer toute nos reconnaissances à notre encadreur Monsieur BOUTOUMI, ainsi que madame Benmerad.F. On les remercie de nous avoir encadrés, orientés, aidés et conseillés.

On adresse nos sincères remerciements à tous les professeurs, intervenants et toutes les personnes qui par leurs paroles, leurs écrits, leurs conseils et leurs critiques ont guidé nos réflexions et ont accepté à nous rencontrer et répondre à nos questions durant nos recherches.

À tous ces intervenants, on présente nos remerciements, notre respect et notre gratitude.

Merci.

Dédicaces

Je dédie ce travail en premier lieu

À mes très chers parents qui ont, toujours, été dévoués pour que je puisse réaliser mes travaux de recherche dans les meilleures conditions et soutenir ma mémoire de Master, fruit de leur éducation et de leur long parcours avec leur fierté depuis sa naissance.

A ma chère sœur : Hadjer

A mon fiancé Riadh et je le remercie pour m'avoir soutenue tout au long de l'élaboration de ce mémoire

A Mes oncles et tantes ainsi que leurs épouses, époux et enfants à qui je souhaite beaucoup de succès dans leurs vies.

A tous mes enseignants.

A tous mes collègues sans exception et amies

Merci pour votre soutien, votre amitié, vos encouragements.....Ainsi, qu'à toute la promotion pharmacie industrielle.

Dédicaces

Je dédie ce travail

À mes parents,

Qui ont su me donner les ailes nécessaires pour réussir mon envol dans la vie, tout en sachant la peine qu'ils auraient le jour de me voir partir au loin.

A mon fils Ishak,

Mon ange et l'oxygène de mon cœur,

A ma cher sœur Siham, pour son soutien et sa générosité

A mon époux Sofiane, pour sa présence, son aide et son soutien,

J'espère de tout mon cœur continuer jusqu'au au bout du chemin avec toi,

*A mes frères, Mohamed, Abd Elghani, Abd Elkarim, Houcine et Oussama
pour leur présence et leur disponibilité*

A tous mes enseignants.

A toute ma famille,

A tous mes amis,

Pour le soutien moral qu'ils m'ont apporté au cours de la rédaction de ce mémoire, trouvent ici l'expression de mes sentiments les plus amicaux.

A tous ceux qui de près ou de loin ont contribué à ma formation, la vie nous a parfois séparés, mais qu'ils voient ici, le témoignage de toute ma reconnaissance et de mon amitié

TABLE DES MATIERES

INTRODUCTION GENERALE.....	1
PARTIE 1 : étude bibliographique	
CHAPITRE I : Les systèmes à libération contrôlés	
I.1 Introduction.....	2
I.2. Concept de la libération prolongée.....	2
I.3. Les formes à libération prolongée.....	3
I.3.1. les matrices.....	3
I.3.1.1. Les matrices inertes.....	3
I.3.1.2 Les matrices hydrophiles.....	4
I.3.1.3. Les matrices érodables.....	4
I.4. Les formes à libération contrôlée.....	5
I.4.1. Systèmes à libération contrôlée par diffusion.....	5
I.4.1.1 Le système réservoir (à membrane).....	5
I.4.2. Systèmes à libération contrôlée par réaction chimique.....	6
I.4.2.1. Le système biodégradable.....	6
I.4.2.2. Le système à chaînes polymères greffées.....	8
I.4.3. Systèmes à libération contrôlée par activation par le solvant.....	9
I.4.3.1. Le système à gonflement.....	9
CHAPITRE II : généralité sur les principes actifs	
II.1. Introduction.....	11
II.2. Définition de principe actif.....	11
II.3. Origine des principes actifs.....	11
II.3.1. Principe actif de source végétale.....	11
II.3.2. Principe actif de synthèse.....	12
II.4. Généralité sur l'acide acétylsalicylique.....	12
II.4.1. Mécanisme d'action	12
II.4.2. Cas d'usage	13
II.4.3. Historique.....	13
II.4.4. Synthèse chimique.....	13
II.4.5. Les effets d'acide acétylsalicylique.....	14
II.4.5.1. Les effets bénéfiques.....	14

II.4.5.2. Les effets indésirables.....	15
II.5. Généralité sur l'acide Gallique.....	15
II.5.1. Définition.....	15
II.5.2. Description du principe actif et origine végétale.....	16
II.5.3. Pharmacologie.....	16

PARTIE 2 : Etude expérimentale

CHAPITRE III : Matériels et méthodes

III.1 Introduction.....	18
III.2. Matériels et méthodes.....	18
III.2.1. Produits utilisés pour la préparation des films.....	18
III.2.2. Greffage d'acide acétylsalicylique et d'acide gallique sur le PEVA.....	19
III.2.3. Caractérisation des principes actifs.....	20
III.2.4. Préparation des milieux de libération.....	20
III.2.5. Etude de la libération d'acide acétylsalicylique.....	20
III.2.5.1. Droites d'étalonnages	21
III.2.5.2. Cinétique de la libération d'acide acétylsalicylique.....	21
III.2.6. Etude de la libération d'acide gallique	23
III.2.6.1. Droites d'étalonnages	23
III.2.6.2. Cinétique de la libération d'acide gallique.....	24
III.2.7. Modélisation mathématique des profils de libération.....	25

CHAPITRE IV : Résultats et discussions

IV.1 Introduction.....	27
IV.2. Résultats de caractérisation des principes actifs.....	27
IV.2.1. Point de fusion.....	27
IV.2.2. Interprétation des spectres UV.....	27
IV.2.3. Interprétation des spectres IR.....	28
IV.3. Etude de la libération des principes actifs.....	31
IV.3.1. Droites d'étalonnages	31
IV.3.2. Cinétique de la libération d'acide acétylsalicylique	33
IV.3.2.1. Interprétation des profils de libération d'AAS.....	35
IV.3.3. Cinétique de la libération d'acide gallique	35
IV.3.3.1. Interprétation des profils de libération d'AG.....	37

IV.4. Résultats de modélisation mathématique des profils de libération.....	37
IV.5. Conclusion	42
CONCLUSION GENERALE	43
Références bibliographiques	
Annexe	

Liste des figures

Figure 1.1 : Exemples de profils pharmacocinétiques obtenus après administration d'une forme à libération immédiate (a) et prolongée (b).

Figure 1.2 : Schéma de la libération à partir d'une matrice inerte

Figure 1.3 : Schéma de la libération à partir d'une matrice hydrophile

Figure 1.4 : Schéma de la libération à partir d'une matrice érodable

Figure 1.5 : Mécanismes de contrôle de la libération d'un principe actif par diffusion avec le système réservoir.

Figure 1.6 : Mécanismes de contrôle de la libération d'un principe actif par réaction chimique avec le système biodégradable.

Figure 1.7 : Mécanismes de contrôle de la libération d'un principe actif par réaction chimique avec le système à chaînes polymères greffées.

Figure 1.8-a : Mécanismes de contrôle de la libération d'un principe actif par activation par le solvant avec le système à gonflement (a).

Figure 1.8-b : Mécanismes de contrôle de la libération d'un principe actif par activation par le solvant avec le système à gonflement (b).

Figure 2.1 : mécanisme réactionnelle de la synthèse chimique de l'Aspirine

Figure 3.1.a : La réaction d'estérification d'acide acétylsalicylique.

Figure 3.1.b : La réaction d'estérification d'acide gallique.

Figure 3.2 : Photo d'hydrogel de PEVA – AAS /AG

Figure 3.3 : photo du film avant libération

Figure 3.4 : Schéma représentatif du dispositif de libération.

Figure 4.1 : Spectre UV-visible d'AAS dans un milieu de pH 6.8.

Figure 4.2 : Spectre UV-visible d'AAS dans un milieu de pH 1.2.

Figure 4.3 : Spectre UV-visible d'AG dans des milieux de pH 6.8 et pH 1.2.

Figure 4.4 : Spectre IR d'AAS

Figure 4.5 : Spectre IR d'AG

Figure 4.6 : Spectre IR du film après la réaction d'estérification d'AAS

Figure 4.7 : Spectre IR du film après la réaction d'estérification d'AG

Figure 4.8 : courbe d'étalonnage d'AAS à pH =1.2 (301nm).

Figure 4.9 : courbe d'étalonnage d'AAS à pH =6.8 (294nm).

Figure 4.10 : courbe d'étalonnage d'AG à pH =1.2 (271nm).

Figure 4.11 : courbe d'étalonnage d'AG à pH =6.8 (271nm).

Figure 4.12-a : Profile de libération d'AAS à pH 1.2 en concentration (301 nm)

Figure 4.12-b : Profile de libération d'AAS à pH 6.8 en concentration (294 nm)

Figure 4.13-a : Profile de libération d'AAS à pH 1,2 en pourcentage (301 nm)

Figure 4.13-b : Profile de libération d'AAS à pH 6.8 en pourcentage (294 nm)

Figure 4.14-a : Profile de libération d'AG à pH 1.2 (271 nm)

Figure 4.14-b : Profile de libération d'AG à pH 6.8 (271 nm)

Figure 4.15-a : Profile de libération d'AG à pH 1.2 en pourcentage (271 nm)

Figure 4.15-b : Profile de libération d'AG à pH 6.8 en pourcentage (271 nm)

Figure 4.16 : Cinétique de libération d'AAS à pH 1.2 A) Pseudo premier-ordre, B) Modèle d'Elovich, C) Modèle d'Huguchi, D) fonction power

Figure 4.17 : Cinétique de libération d'AAS à pH 6.8 A) Pseudo premier-ordre, B) Modèle d'Elovich, C) Modèle d'Huguchi, D) fonction power

Figure 4.18 : Cinétique de libération d'AG à pH 1.2 A) Pseudo premier-ordre, B) Modèle d'Elovich, C) Modèle d'Huguchi, D) fonction power

Figure 4.19 : Cinétique de libération d'AG à pH 6.8 A) Pseudo premier-ordre, B) Modèle d'Elovich, C) Modèle d'Huguchi, D) fonction power

Liste des tableaux

Tableau 2.1 : Propriétés physicochimique d'acide acétylsalicylique

Tableau 2.2 : propriétés physicochimiques d'acide gallique

Tableau 3.1 : Les excipients utilisés dans la formulation.

Tableau 3.2 : Composition matriciel du film d'aspirine

Tableau 3.3 : Composition matriciel du film d'acide gallique

Liste des abréviations

AAS : Acide Acétylsalicylique

Abs : Absorbance

AG : Acide Gallique

AINS : anti-inflammatoire non stéroïdien

ATM-Chk 2 : ataxia telangiectasia mutated

C : Concentration

°C : Degré Celsius

d : densité

DMF : Diméthyle Formamide

FLP : Forme à Libération Prolongée

FTIR : Infrarouge à transformée de Fourier

IgE : immunoglobuline E

IR : infra-rouge

LHRH : luteinizing hormone – releasing hormone, facteur de libération de l'hormone
Lutéinisante

LP : Libération Prolongée

m : masse

mg : milligramme

ml : millilitre

N : Normalité

nm : nanomètre

PA : principe actif

PEVA : polyéthylène vinyle alcool

pH : potentiel d'hydrogène

PLA : Poly (acide lactique)

PLGA : Poly (acide lactique-co-acide glycolique)

POE : Poly (orthoester)

t : temps

T_{éb} : température d'ébullition

T_f : température de fusion

T_g : température de congélation

UV-VIS : ultraviolet – visible

Introduction générale

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

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

Les polymères jouent un rôle de plus en plus important dans la fabrication de divers systèmes de libération prolongée et optimisation des médicaments, et le rôle joué par le polymère varie en fonction du mécanisme de libération et de la forme médicamenteuse.

Dans ce travail, notre apport consiste au greffage d'un principe actif de synthèse comme l'acide acétylsalicylique, connu par son activité anti-antipyrétique et anti-inflammatoire. Ainsi, qu'un autre PA de source naturelle végétale à savoir l'acide gallique. Pour cela, Il sera procédé par estérification de ses PA par le poly éthylène vinyle alcool (PEVA).

Notre mémoire sera organisé en deux parties :

- La première partie sera consacrée à l'étude bibliographique qui est divisée en deux chapitres :
 - Le premier chapitre définit les systèmes à libération contrôlée.
 - Le deuxième chapitre présente des généralités sur les principes actifs.

- La deuxième partie est une étude expérimentale, qui sera divisée en deux chapitres :
 - Le premier chapitre regroupe la présentation des principes actifs (acide acétylsalicylique et acide gallique) ainsi que les excipients (PEVA et DMF) utilisés où on présentera aussi la mise en œuvre des différents protocoles expérimentaux et matériels utilisés pour la réalisation du film.
 - Le deuxième chapitre regroupe les résultats et discussions des différents travaux expérimentaux que nous avons effectués.

Partie 1

ETUDE BIBLIOGRAPHIQUE

Chapitre I

Les systèmes à libération contrôlés

I.1 Introduction

En thérapeutique, une libération rapide du principe actif est généralement recherchée afin d'obtenir une activité thérapeutique dans un délai court et pour soulager le malade rapidement. Pour ce faire, une forme à libération conventionnelle ou accélérée sera choisie. Cependant, dans certains cas, une libération du principe actif ralentie ou différée peut être souhaitée afin de prolonger la durée de l'action thérapeutique. C'est dans cette optique, que les formes à libération modifiée ont été développées.

La définition actuelle des FLP dans la Pharmacopée européenne est la suivante : « une forme à libération prolongée est un type particulier de forme à libération modifiée a se caractérisant par une vitesse de libération de la (ou des) substance(s) active(s) inférieure à celle qu'assurerait la forme à libération conventionnelle administrée par la même voie ».

La libération prolongée est le résultat d'une formulation particulière et/ou d'un procédé de fabrication spécial. [1]

I.2. Concept de la libération prolongée

Les formes galéniques orales peuvent être divisées en deux catégories principales : formes à libération immédiate, et les technologies des formes à libération modifiée (non immédiates), auxquelles appartiennent les formulations à libération prolongée. (Voir figure 1.1)

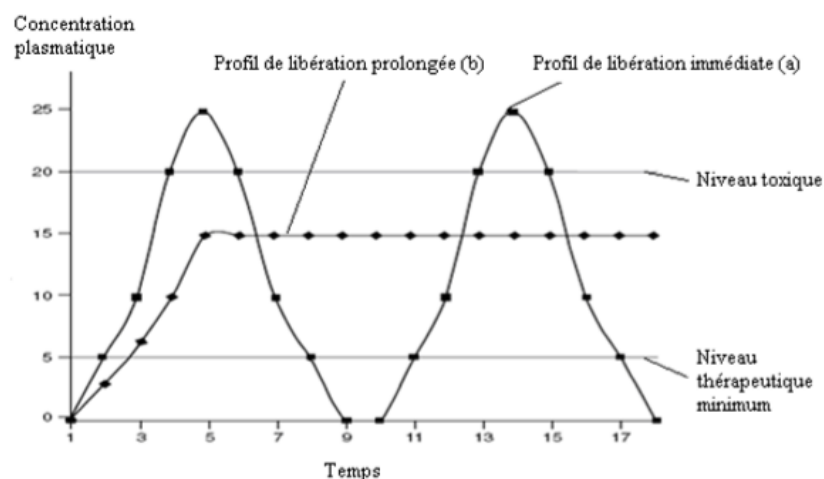


Figure 1.1 : Exemples de profils pharmacocinétiques obtenus après administration d'une forme à libération immédiate (a) et prolongée (b).

I.3 Les formes à libération prolongée

I.3.1. les matrices

Elles sont destinées à prolonger l'action de molécules à demi-vie courte ou à réduire un pic de concentration plasmatique important et précoce source d'effets indésirables. Ces formes sont essentiellement représentées par les matrices [2].

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

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

1. Pénétration des liquides digestifs dans les canalicules de la matrice,
2. Dissolution du principe actif par les liquides digestifs,
3. Diffusion de la solution de principe actif de l'intérieur de la matrice vers la surface du compartiment médicamenteux [3].

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

I.3.1.1. Les matrices inertes

Elles sont composées de supports indéformables qui après dissolution et diffusion du principe actif seront éliminées intactes dans les selles.

Elles assurent une libération prolongée grâce à leur structure poreuse (figure 1.2) (squelette insoluble) et à un mécanisme très peu influencé par les variables physiologiques.

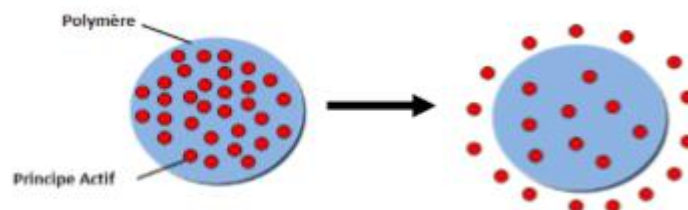


Figure 1.2 : Schéma de la libération à partir d'une matrice inerte

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

- Les matrices minérales : composées d'un excipient minéral.
- Les matrices plastiques : composées d'un polymère thermoplastique [3].

I.3.1.2 Les matrices hydrophiles

Elles ont la propriété de gonfler après hydratation par les liquides digestifs. L'excipient utilisé est un polymère hydrophile qui au contact de l'eau gonfle et forme une barrière gélifiée (figure 1.3) qui s'oppose à la libération rapide du principe actif [4].

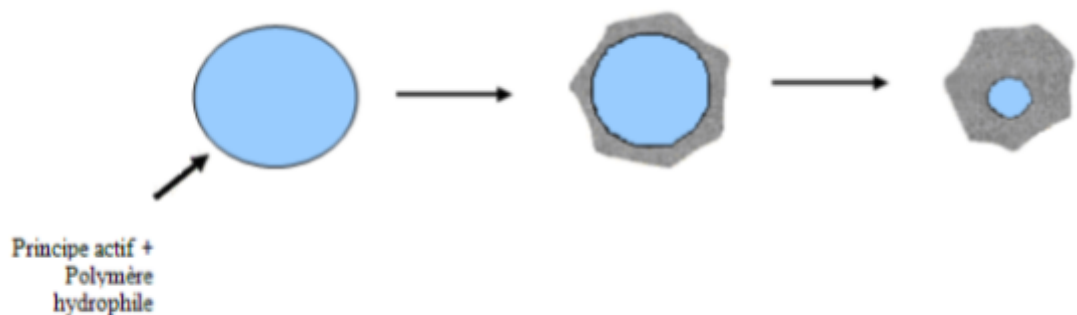


Figure 1.3 : Schéma de la libération à partir d'une matrice hydrophile

I.3.1.3. Les matrices érodables

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

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

La libération résulte à la fois de l'érosion se produisant à la surface du comprimé et de diffusion du principe actif à l'extérieur de la matrice (Voir figure 1.4).

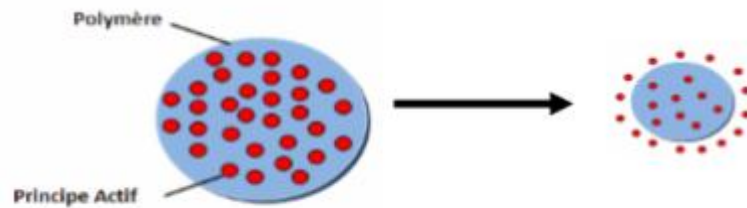


Figure 1.4 : Schéma de la libération à partir d'une matrice érodable

Les classes thérapeutiques concernées sont les antihypertenseurs, les anti-inflammatoires, les antiasthmatique, les analgésiques. Ces matrices contiennent une dose unique de principe actif [2].

I.4. Les formes à libération contrôlée

I.4.1. Systèmes à libération contrôlée par diffusion

Le contrôle de la libération par diffusion est le mécanisme le plus répandu parmi les systèmes à libération contrôlée. Le principe actif migre de l'intérieur vers la surface de la forme galénique puis dans le fluide environnant de l'hôte. En général, ces systèmes s'appliquent à des molécules de petite taille et ne sont pas biodégradables [5].

I.4.1.1 Le système réservoir (à membrane)

Le principe actif compacté est situé au centre du système (noyau), entouré d'une membrane polymérique perméable (Figure 1.5). La diffusion du principe actif s'effectue à travers les chaînes macromoléculaires du polymère quand la membrane est homogène et non poreuse (majorité des cas), ou à travers les pores quand elle est microporeuse [5]. L'épaisseur et la perméabilité de la membrane contrôlent en partie la vitesse de diffusion du principe actif [6].

Ces systèmes ont le grand avantage d'approcher une cinétique de libération d'ordre zéro (transport de type cas II), où la vitesse de diffusion est constante. Ceci s'applique notamment à un système réservoir saturé en principe actif afin d'obtenir un équilibre en gradient de concentration entre les interfaces interne et externe de la membrane pendant une certaine période [5].

Par contre, ce système n'est généralement pas biodégradable, nécessitant une seconde chirurgie pour son retrait. Les membranes ne fonctionnent généralement pas pour la libération à long terme de grandes molécules. De plus, ce système est souvent plus onéreux

à concevoir que les autres. Enfin, en cas de perte de contrôle comme par exemple une fuite du système par rupture de membrane la situation peut devenir grave parce que toute la quantité de principe actif est subitement libérée dans l'hôte, phénomène communément appelé « dose dumping » [7].

L'application médicale la plus connue du système réservoir, est Norplant® de WyethAyerst. Il s'agit d'un implant flexible de six tubes de silicone (diamètre : 2.4 mm ; longueur : 34 mm), contenant chacun 36 mg de levonorgestrel, qui, après administration intradermique dans l'avant-bras chez la femme, permet une contraception pour une période de 5 – 6 ans [7]. D'autres systèmes réservoir avec une membrane d'acétate d'éthylène vinyle, ont été mis au point, notamment par Alza Corporation, comme Ocusert® (pilocarpine) pour application locale dans le cul-de-sac conjonctif de la paupière inférieure dans le traitement du glaucome (durée d'activité : 1 semaine) ou comme Progestasert® ;(Progestérone) administré par voie utérine comme progestatif (durée d'activité : 1 an) [15]. Mais finalement, pour des raisons de risque de « dose dumping », le système réservoir est devenu un choix moins populaire dans le domaine de la libération contrôlée [7].

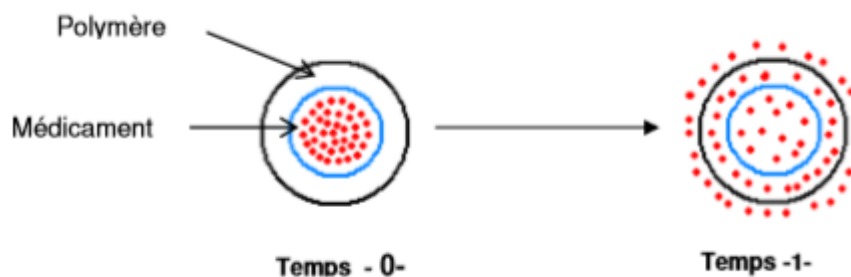


Figure 1.5 : Mécanismes de contrôle de la libération d'un principe actif par diffusion avec le système réservoir.

I.4.2. Systèmes à libération contrôlée par réaction chimique

I.4.2.1. Le système biodégradable

Tout comme dans le système matriciel, le principe actif est idéalement distribué de façon uniforme au sein du polymère. Cependant, le polymère disparaît avec le temps par le phénomène de dégradation – érosion (Figure 1.6) et le principe actif est libéré. La dégradation peut s'effectuer selon trois mécanismes principaux qui sont le plus souvent combinés ensemble :

- Polymères hydrosolubles insolubilisés par des réticulations dégradables (Exemple : polysaccharides). Ce mécanisme est très utile pour un principe actif peu hydrosoluble ou macromoléculaire.
- Polymères non hydrosolubles solubilisés par hydrolyse, ionisation ou protonation des groupements fonctionnels greffés sur les chaînes macromoléculaires. Ce mécanisme est principalement utilisé dans les formes orales et topiques.
- Polymères non hydrosolubles solubilisés par clivage des chaînes macromoléculaires en petites molécules hydrosolubles (exemples : PLGA, PCL, POE). Ce mécanisme est le plus utile pour l'implantation.

Un système biodégradable a l'avantage majeur d'éviter une seconde chirurgie pour son retrait, augmentant ainsi l'observance thérapeutique. Par contre, il existe toujours le risque d'avoir des produits de dégradation toxiques, immunogènes ou carcinogènes. De plus, le développement d'un système biodégradable est plus compliqué et plus coûteux [7].

Il faut éviter que la dégradation du polymère altère la libération contrôlée. Les polymères biodégradables sont généralement hydrophiles avec une dégradation – érosion de masse additionnelle à celle de surface et de surcroît, le principe actif est libéré par diffusion. Pour obtenir une cinétique d'ordre zéro, il faut que la libération du principe actif se fasse uniquement par érosion de surface, avec un implant dont la géométrie permet de conserver cette surface constante dans le temps [5, 6]. La tablette très mince ou la sphère avec un noyau inerte enrobé de principe actif sont deux solutions pour remédier au changement de surface de libération à cause l'érosion. Les POE ont un avenir très prometteur dans ce domaine parce qu'ils sont hydrophobes et s'approchent donc de la situation idéale d'une cinétique d'ordre zéro grâce à une libération du principe actif exclusivement par érosion de surface.

Un système biodégradable peut aussi être de type réservoir. Il est biodégradable par pur aspect pratique (pas de seconde chirurgie pour le retrait), et il fonctionne suivant un mécanisme de diffusion. De type réservoir ou de type matriciel, la dégradation du matériau doit être suffisamment lente pour laisser le mécanisme de diffusion agir jusqu'à épuisement du principe actif [7].

Les systèmes biodégradables ont un intérêt particulier dans le traitement du cancer parce que des concentrations élevées de principe actif toxique sont nécessaires localement. Un implant PLGA (diamètre : 1 mm ; longueur : 3 – 6 mm) contenant un agoniste de LHRH,



Figure 1.7 : Mécanismes de contrôle de la libération d'un principe actif par réaction chimique avec le système à chaînes polymères greffées.

I.4.3. Systèmes à libération contrôlée par activation par le solvant

L'exposition de ces systèmes à un solvant, déclenche la libération du principe actif.

I.4.3.1. Le système à gonflement

Le principe actif est dissous ou dispersé au sein de la matrice polymère sans être capable d'en sortir. Avec l'entrée du solvant, le polymère solide à l'état vitreux, gonfle. La température de transition vitreuse diminuant, le polymère passe à l'état caoutchouteux pour ressembler à un gel. Il se crée ainsi un front de séparation gel – solide qui progresse vers le centre du système (Figure 1.8-a). Avec la relaxation macromoléculaire associée à la transition à l'état caoutchouteux, le principe actif est alors capable de diffuser vers l'extérieur [5]. Le système à gonflement est particulièrement intéressant pour la libération de protéines parce qu'il est le seul type à laisser diffuser ces molécules de masse molaire élevée, grâce aux canaux de fluide présents dans la matrice à l'état de gel [9]. Le système à gonflement typique est l'hydrogel, polymère très hydrophile, qui absorbe le solvant en grande quantité.

La diffusion du principe actif dans la phase caoutchouteuse est généralement de type fickien lorsque le système a atteint son équilibre de gonflement (gonflement limité).

Cependant, si cet équilibre n'est pas atteint (gonflement continu), la diffusion est de type anormal, voire même de type cas II (cinétique d'ordre zéro) quand le front de séparation avance à une vitesse constante [5]. Quel que soit le type de diffusion, la vitesse de libération du principe actif est proportionnelle à celle de la pénétration du solvant dans la matrice polymère [7]. À la différence des systèmes de libération contrôlée par diffusion, le système à gonflement a l'avantage de donner un type de libération indépendant des propriétés du principe actif. Il n'est pas nécessaire ainsi, d'établir une nouvelle formulation pour un

principe actif ayant des propriétés différentes [5]. Le système à gonflement peut tout de même être considéré comme un système matriciel particulier.

Comme variante en infiltrant le polymère, le solvant peut provoquer, sous l'action de la pression osmotique, l'ouverture de pores par où s'échappe le principe actif (Figure 1.8-b) [10].

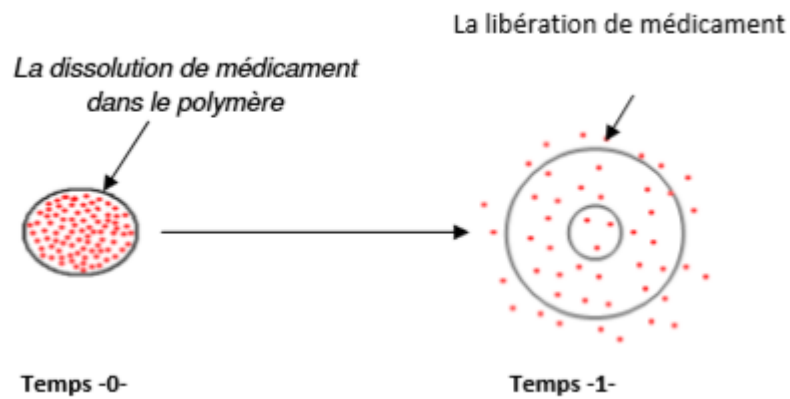


Figure 1.8-a : Mécanismes de contrôle de la libération d'un principe actif par activation par le solvant avec le système à gonflement (a).

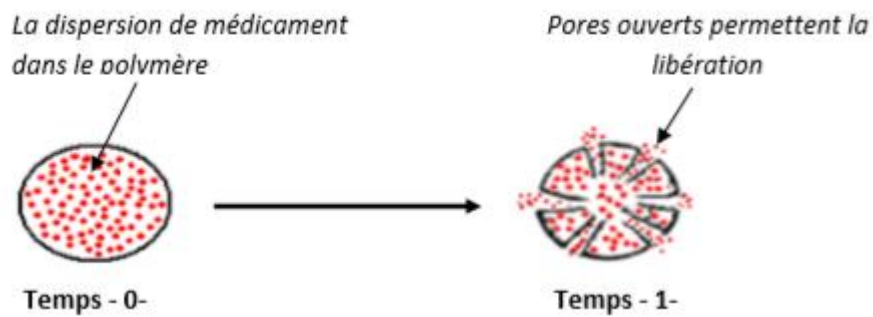


Figure 1.8-b : Mécanismes de contrôle de la libération d'un principe actif par activation par le solvant avec le système à gonflement (b).

Chapitre II

Généralités sur les principes actifs

II.1. Introduction

Au point de départ de la formulation d'un nouveau médicament, il y a le principe actif, c'est-à-dire une substance dont l'activité thérapeutique a été établie et qui a fait l'objet de nombreuses études de la part des chimistes, des toxicologues et des pharmacologues. Le galéniste doit rassembler toutes celles de leurs observations qui peuvent lui être utiles. Il s'agit essentiellement des propriétés physicochimiques du principe actif et de tout ce qui concerne son devenir dans l'organisme. [4]

II.2. Définition de principe actif

Le principe actif est le principal composant d'un médicament, c'est une espèce chimique utilisée dans un but thérapeutique ayant des effets biologiques. Il agit sur l'organisme humain de manière à guérir une maladie (contamination par un virus ou une bactérie, maladie génétique etc.)

II.3. Origine des principes actifs

Ils peuvent être extraits de plantes par des méthodes plus ou moins complexes : infusion, décoction, macération, hydro distillation, décantation. Cependant leur majorité est obtenue par synthèse chimique, c'est à dire en faisant appel à des réactions chimiques qui permettent de les produire à partir de réactifs plus simples.

II.3.1. Principe actif de source végétale

Les plantes peuvent contenir dans leur différentes parties (feuilles, tiges, racines, écorces, fleurs fruits) des espèces chimiques pouvant jouer le rôle de principe actif. Ainsi, l'acide acétylsalicylique présent dans l'aspirine est un dérivé de l'acide salicylique que l'on trouve dans l'écorce de saule, la quinine qui permet de lutter contre le paludisme est présente dans l'écorce du quinquina, les feuilles de thé et les graines de café contiennent des alcaloïdes stimulants tels que la caféine.

Les huiles essentielles extraites des plantes sont essentiellement composées d'espèces chimiques odorantes mais peuvent aussi inclure des principes actifs. Ces principes sont cependant présents en des quantités très variables (qui dépendent des conditions dans lesquelles la plante s'est développée), et ils font en général partie d'un mélange complexe et interagissent souvent avec les autres espèces chimiques de ce mélange. [11]

II.3.2. Principe actif de synthèse

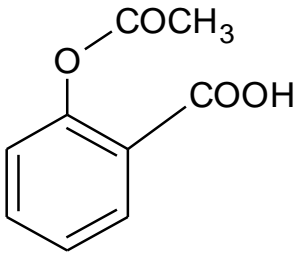
Les principes actifs peuvent être synthétiques, comme c'est le cas de la plupart des médicaments actuels, semi-synthétiques, tels que l'aspirine (acide acétylsalicylique) ou naturels, par exemple des alcaloïdes et des extraits de plantes utilisés en médecine traditionnelle ou en phytothérapie. Parmi ces dernières molécules, il est important de se rappeler que la morphine, la nicotine, les terpènes (y compris le carotène), les glycosides tels que la digoxine, et bien d'autres sont issues de plantes. Les principes actifs des plantes peuvent être extraits du phytocomplexe par des particularités et de nombreuses techniques extractives ou prises avec le médicament. [12]

II.4. Généralité sur l'acide acétylsalicylique

II.4.1. Mécanisme d'action

L'acide acétylsalicylique appartient au groupe des anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS), ayant des propriétés antalgiques, antipyrétiques et anti-inflammatoires. Son mécanisme d'action repose sur l'inhibition irréversible des enzymes cyclo-oxygénase impliquées dans la synthèse des prostaglandines. [13]

Tableau 2.1 : Propriétés physicochimique d'acide acétylsalicylique [14]

Principe actif	Propriétés physicochimique	Structure chimique
Acide acétylsalicylique	Nom scientifique : Acide 2-(acétyloxy) benzoïque Formule brute : C ₉ H ₈ O ₄ M : 180.2 g/mol Teneur : 99.5% à 101.0% Aspect : poudre cristalline blanche ou sensiblement blanche ou cristaux incolores. Solubilité : peu soluble dans l'eau, facilement soluble dans l'éthanol à 96 % T _f : 143°C (fusion instantanée)	

II.4.2. Cas d'usage

L'acide acétylsalicylique est utilisé dans la prise en charge de :

- accidents ischémiques myocardiques,
- accidents thromboemboliques artériels,
- accidents vasculaires cérébraux,
- affections rhumatismales,

- angioplasties coronaires,
- angors instables,
- douleurs d'intensité légère à intense,
- fièvre,
- infarctus du myocarde en phase aiguë. [13]

II.4.3. Historique

Cette molécule est présente à l'état naturel dans un certain nombre de plantes comme le saule (*Salix alba*, qui est à l'origine du nom acide acétylsalicylique) ou la reine-des-prés (*Filipendula ulmaria*) mais anciennement dénommée *Spiraea ulmaria*, ce qui est à l'origine du nom aspirine). De ce fait, on utilise l'aspirine depuis très longtemps : des décoctions de feuilles de saule étaient utilisées durant l'antiquité par les grecs (400 avant JC) pour lutter, déjà, contre la douleur et la fièvre.

De nos jours, l'aspirine utilisée en pharmacopée n'est plus extraite d'une plante mais obtenue par synthèse chimique à partir de phénol (C₆ H₅OH). La dernière étape de sa synthèse, l'acétylation de l'acide salicylique, est d'ailleurs une réaction relativement simple, couramment réalisée en travaux pratiques de chimie.

II.4.4. Synthèse chimique

L'acide acétylsalicylique est un ester synthétisé à partir de l'acide salicylique : l'hydrogène du groupe hydroxyle – O-H porté par le cycle benzénique est remplacé par un groupe acétyle – CO-CH₃ (voir Figure 2.1). L'estérification par l'acide acétique ne produit qu'un très faible rendement en ester, on emploie l'anhydride éthanöique (ou acétique) en excès afin d'obtenir un rendement maximal. [15]

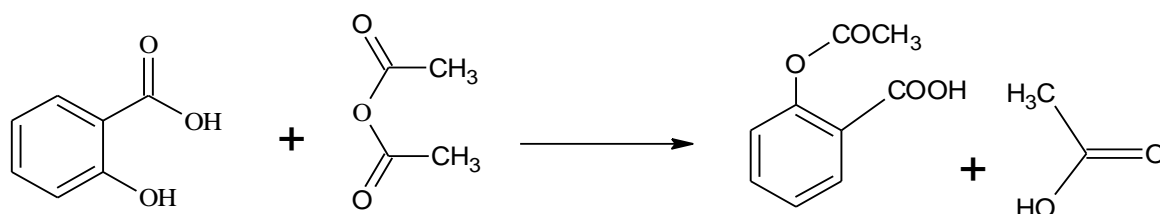


Figure 2.1 : mécanisme réactionnelle de la synthèse chimique de l'acide acétylsalicylique

II.4.5. Les effets d'acide acétylsalicylique

II.4.5.1. Les effets bénéfiques

L'acide acétylsalicylique (l'AAS) appartient à plusieurs groupes de médicaments, notamment les analgésiques (les antidouleurs), les antipyrétiques (les réducteurs de la fièvre), les anti-inflammatoires (les réducteurs de l'inflammation), et les inhibiteurs de l'agrégation plaquettaire (les anticoagulants). Il agit en entravant la production de composés de l'organisme à l'origine de la douleur, de la fièvre, de l'inflammation et des caillots de sang. L'acide acétylsalicylique (l'AAS) s'utilise pour soulager la douleur, la fièvre et l'inflammation provoquées par divers troubles comme la douleur du bas du dos et dans le cou, la grippe, le rhume banal, les brûlures, les douleurs menstruelles, les maux de tête, les migraines, l'arthrose, la polyarthrite rhumatoïde, les entorses et les foulures, la douleur des nerfs, un mal de dents, une douleur musculaire, la bursite (l'inflammation d'une bourse, poche remplie de liquide localisée près des os et qui entoure les articulations), et la douleur consécutive à des procédés chirurgicaux et dentaires. L'AAS s'emploie aussi en cas de rhumatisme articulaire aigu, en association avec d'autres médicaments. Dans ces circonstances, l'AAS est pris lorsque le besoin s'en fait sentir.

En raison des propriétés antiplaquettaires (anticoagulantes) de l'AAS, il peut s'employer sous la surveillance de votre médecin pour :

- diminuer le risque d'un « mini accident vasculaire cérébral » ou accident ischémique transitoire (AIT) ;
- entraver la formation de caillots pour les personnes qui ont subi un remplacement total de l'articulation d'une hanche.
- éviter une deuxième crise cardiaque ou un accident vasculaire cérébral.
- réduire les risques de complications ou de décès chez les personnes atteintes d'angine instable. L'emploi de l'AAS est également indiqué durant une crise cardiaque pour diminuer le risque de succomber à cette crise cardiaque.

II.4.5.2. Les effets indésirables

- une allergie à l'AAS, ou à l'un des ingrédients du médicament.
- le dernier trimestre d'une grossesse.
- une tendance aux saignements.

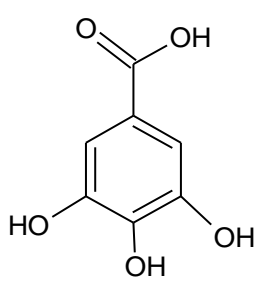
- un traitement par le méthotrexate à des doses de 15 mg ou plus par semaine.
- la présence ou des antécédents d'ulcère gastrique actif.
- une grave réaction allergique ou asthmatique aux salicylés, à l'AAS ou aux médicaments anti-inflammatoires non stéroïdiens ou AINS (par ex. le diclofénac, l'ibuprofène, l'indométacine, le naproxène).
- une insuffisance rénale importante.
- une insuffisance hépatique importante.
- une insuffisance cardiaque congestive importante. [16]

II.5. Généralités sur l'acide Gallique

II.5.1. Définition

Également appelé acide 3, 4,5-trihydroxybenzoïque, l'acide gallique est un isomère de l'acide trihydroxybenzoïque. Ce composé organique aromatique est naturellement présent dans les plantes et les arbres. Considéré comme un acide phénolique, cet élément entre également dans la catégorie des acides hydroxy benzoïques. Caractérisé par sa formule $C_6H_2(OH)_3COOH$ (voir tableau 2.2), l'acide gallique produit des esters et des sels nommés gallates. En médecine, il est particulièrement employé pour ses propriétés antioxydants et pro-oxydantes, son activité anti tumorale ainsi que pour ses caractéristiques antibactériennes [17].

Tableau 2.2 : propriétés physicochimiques d'acide gallique [14]

Principe actif	Propriétés physicochimiques	Structure chimique
Acide gallique	Nom scientifique : Acide 3, 4,5-trihydroxybenzoïque monohydraté. Formule brute : $C_7H_6O_5, H_2O$. Température de fusion : 210°C Aspect : Poudre cristalline ou aiguilles longues, incolores à faiblement jaunes. Solubilité : solubles dans l'eau, facilement solubles dans l'eau chaude, dans l'alcool et dans le glycérol	

II.5.2. Description du principe actif et origine végétale

L'acide gallique est un acide organique de couleur jaune. Il se trouve à la fois libre et sous forme de tanins. Les sels et esters tirés de cet acide sont appelés gallates.

On trouve de l'acide gallique dans l'hamamélis, dans les feuilles de thé, dans le noyer et dans la busserole. [18]

II.5.3. Pharmacologie

Il existe plusieurs rapports sur les activités pharmacologiques de l'acide gallique et de ses dérivés. Une revue de la littérature révèle un potentiel hépato protecteur de l'acide gallique dans le soulagement des lésions hépatiques, induites par le paracétamol chez la souris, une lésion ischémique de reperfusion hépatique chez le rat, une lésion hépatique aiguë induite par le CCl₄ chez le rat, un stress oxydatif induit par le fluorure de sodium, une lésion hépatique aiguë induite par CCl₄. La mutagénicité induite par les composés nitrosés ainsi que l'élimination des adénomes du poumon de souris par des amines ou des urées plus nitrite et par des composés nitrosés.

Il a été rapporté que l'AG supprime la viabilité, la prolifération, l'invasion et l'angiogenèse cellulaires dans les cellules de gliome humain, inhibe la croissance des cellules cancéreuses du col HeLa via l'apoptose et la nécrose, induit l'apoptose dans les lignées cellulaires tumorales et inhibe la prolifération des lymphocytes, inhibe la ribonucléotide réductase et les cyclooxygénases Les cellules de leucémie promyélocytaire HL-60 provoquent une phosphorylation inactivante via l'activation ATM-Chk2, conduisant à un arrêt du cycle cellulaire .

Il est également rapporté qu'il possède une activité anti-oxydante. Il a été rapporté que AG possède une activité antimicrobienne contre *Staphylococcus aureus* et *Helicobacter pylori* résistant à la méthicilline. L'activité anti-inflammatoire a été évaluée par un gonflement aigu du tampon alimentaire provoqué par le zymosan chez la souris, par un œdème de la patte induit par le carraghénane, par des réactions de résistance induites par l'acide acétique et par une douleur induite par le formol chez de nombreux modèles animaux. Les anions super oxydes, l'inhibition de la libération et de l'activité de la myéloperoxydase ainsi que l'interférence avec l'activité de la NADPH-oxydase. [19]

Partie 2

ETUDE EXPERIMENTALE

Chapitre III

Matériels et méthodes

III.1 Introduction

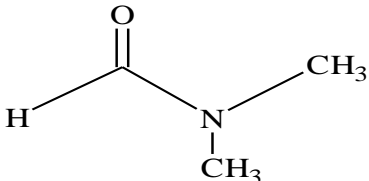
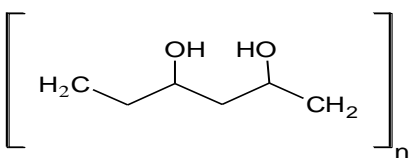
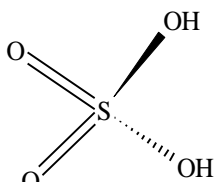
Plusieurs facteurs influencent les résultats du test de libération, à savoir ceux relatifs aux caractéristiques physiques et chimiques du principe actif, à la formule du produit de médicament, à la forme posologique, et des paramètres du test de libération lui-même. Comme le milieu de libération (composition, pH, et de la température), la vitesse d'agitation, l'appareil et d'échantillonnage, entre autres, peut être évalué en effectuant des essais avec l'étude de libération des unités de médicaments du même principe actif. Ainsi, lors de l'élaboration du test, il est nécessaire de définir les paramètres, afin de garantir une méthode discriminatoire qui est en mesure d'identifier les changements dans les processus et / ou formulations et peut être utilisé pour établir une corrélation in vitro-in vivo. Dans notre étude nous avons cherché à développer deux formulations de film à base d'acide acétylsalicylique et d'acide gallique, afin de déterminer l'effet du changement du principe actif et du pH sur les profils de libération lors de l'étude cinétique.

III.2. Matériels et méthodes

III.2.1. Produits utilisés pour la préparation des films

Les excipients utilisés sont représentés dans le tableau suivant

Tableau 3.1 : Les excipients utilisés dans la formulation des films.

	Propriétés physicochimiques	Rôle	Structure chimique
Diméthyle formamide.	PM : 73.095g/mol T _{éb} : 148-156°C d ²⁵ : 0.9445 g/cm ³ Solubilité : miscible/l'eau, l'éthanol, l'éthyle éther, l'acétone et le benzène	Solvant	
Poly éthylène vinyle alcool	T _f : 183°C T _g : 69°C Solubilité : soluble avec DMSO, l'eau et le phénol	Plastifiant	
Acide sulfurique	PM : 98.08 g/mol T _{éb} : 290°C d ²⁰ : 1.84 g/cm ³ Solubilité : miscible/l'eau et l'éthanol	catalyseur	

III.2.2. Greffage de l'acide acétylsalicylique et de l'acide gallique sur le PEVA

Deux formulations de différents principes actifs ont été préparées par réaction d'estérification entre le PA (acide) et le polymère (alcool), pour obtenir un hydrogel, qui va se transformé en film après séchage.

Les compositions des films matriciels contenant l'Acide acétylsalicylique et l'acide gallique sont décrites respectivement dans les tableaux 3.2 et tableau 3.3.

Composants	Quantité
Acide acétylsalicylique	1 g
PEVA	1,5 g
DMF	8 ml
Acide sulfurique	3 gouttes

Tableau 3.2 : Composition matriciel du film d'aspirine

Composants	Quantité
Acide gallique	1 g
PEVA	1,5 g
DMF	8 ml
Acide sulfurique	3 gouttes

Tableau 3.3 : Composition matriciel du film d'acide gallique

- **Mode opératoire**

Deux films, chaque un contient 1 g de principe actif ont été préparés comme décrit ci-dessous :

1. Mélange 1,5g du PEVA avec 5 ml du solvant (DMF) dans un bécher, les chauffer à 90°C sous agitation à l'aide d'un barreau magnétique pendant 2 heures sur une plaque chauffante de marque (PINK Stone), afin d'obtenir un mélange homogène et la dissolution complète du polymère.
2. Dans un autre bécher, dissout 1g du principe actif avec 3 ml du DMF.
3. Verser la solution de principe actif dans la solution du polymère, après avoir diminué la température à 30°C.
4. ajouter 3 gouttes d'acide sulfurique concentré comme un catalyseur.

5. Continuer l'agitation jusqu'à l'obtention d'un hydrogel homogène, par réaction d'estérification (voir figure 3.1.a, 3.1.b)

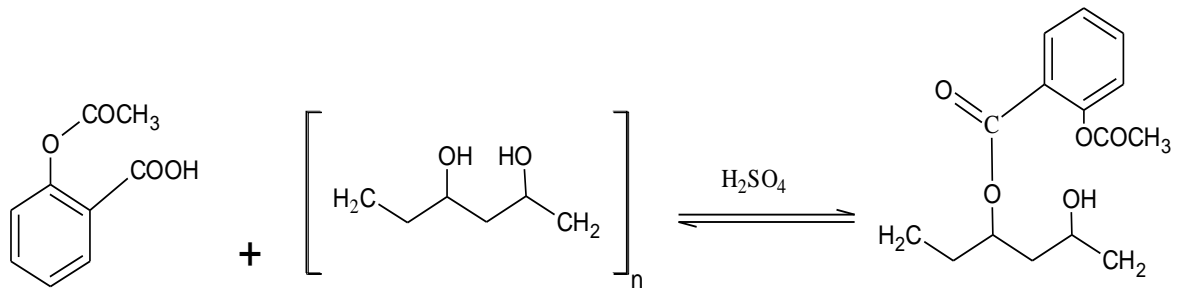


Figure 3.1.a : La réaction d'estérification d'acide acétylsalicylique.

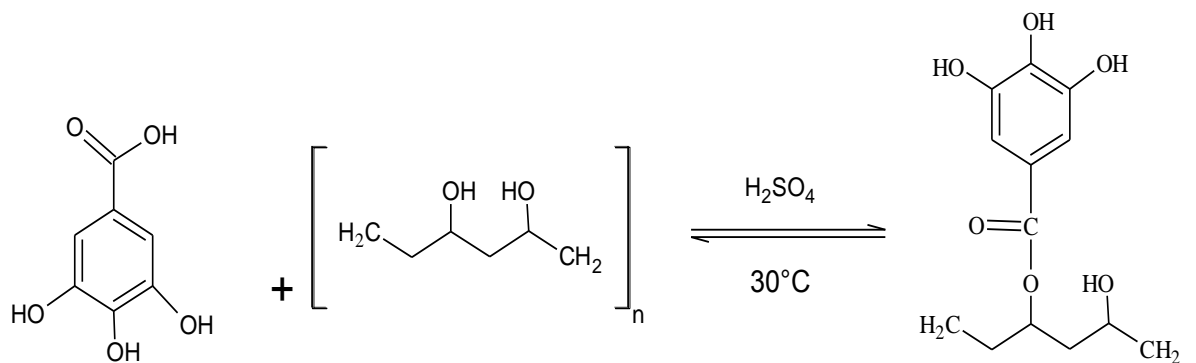


Figure 3.1.b : La réaction d'estérification d'acide gallique.

6. on verse l'hydrogel dans des assiettes en inox (voir figure 3.2).



Figure 3.2 : Photo d'hydrogel de PEVA – AAS

7. le séchage de l'hydrogel est réalisé par évaporation du DMF à l'air libre, jusqu'à l'obtention d'un film.

III.2.3. Caractérisation des principes actifs

- **Point de fusion**

La température de fusion a été mesurée à partir d'appareil de mesure du point de fusion (Type FISHER JOHNS)

- **Analyse par spectroscopie UV**

On a préparé 4 échantillons pour l'analyse. Sachant que notre composé est soluble dans l'eau.

- On verse 4 mg d'AAS dans 100 mL d'eau à pH 1,2
- On verse 4 mg d'AAS dans 100 mL d'eau à pH 6,8
- On verse 4 mg d'AG dans 100 mL d'eau à pH 1,2
- On verse 4 mg d'AG dans 100 mL d'eau à pH 6,8

Les spectres UV ont été obtenus à l'aide d'un spectrophotomètre UV-VIS (SHIMADZU Model UV-1800)

- **Analyse par spectroscopie infra-rouge (FTIR)**

Les spectres IR ont été obtenus à partir d'échantillons dans des pastilles de KBr à l'aide d'un spectrophotomètre (SHIMADZU, série : IR-8900)

III.2.4. Préparation des milieux de libération

- Préparation de la solution de pH=1,2

Dans un bécher, on a mis 100 ml d'eau distillé, et on a ajusté le pH à l'aide d'une solution de HCl de concentration 0,1 N. le pH a été mesuré avec un pH mètre (MARTINI Instruments Mi 151).

- Préparation de solution de pH=6,8

Dans un bécher, on a mis 100 ml d'eau distillé, et on a ajusté le pH à l'aide d'une solution de NaOH de concentration 0,1 N. le pH a été mesuré avec un pH mètre (MARTINI Instruments Mi 151).

III.2.5. Etude de la libération d'acide acétylsalicylique

À partir des différentes matrices (pH 1.2 par simulation du milieu gastrique) et (pH 6.8 par simulation du milieu intestinal)

III.2.5.1. Droites d'étalonnages

- **Préparation des solutions mère**

Le dosage quantitatif de l'acide Acétylsalicylique a été réalisé en utilisant une méthode spectrophotométrique UV adaptée à la Pharmacopée Européenne. Nous prenons 4 mg d'acide acétylsalicylique dans deux fioles de 100 ml, on complète jusqu'au trait de jauge avec les solutions tampons (de pH 1,2 et pH 6.8) respectivement. Ces derniers ont été solubilisés dans les solutions tampon par agitation.

- **Calcul de la concentration des solutions mères :**

$$C_m = \frac{4}{100} = 0,04 \text{ mg/mL}$$

- **Préparation de solutions diluées**

Dans des fioles de 10 mL, mettre les volumes prélevés de la solution mère et les compléter avec les solutions tampon jusqu'au trait de jauge pour obtenir des solutions de concentrations 0.01, 0.02, 0.03 mg/ml.

- **Calcul des volumes prélevés (Voir Annexe)**

III.2.5.2. Cinétique de la libération d'acide acétylsalicylique

- **Dans un milieu de Ph 1,2 :**

Dans un bêcher de capacité 280 ml, 0,150g du film (voir figure 3.3) a été placé dans 100 ml du milieu de libération (solution de pH 1.2). Le milieu de libération a été maintenu à $37 \pm 0,5$ ° C et agité à une faible vitesse à l'aide d'un barreau magnétique, (voir figure 3.4).

- On prélève 0,5 ml chaque 1h, et la mettre dans une fiole de 5ml et la compléter jusqu'à trait de jauge avec la solution de pH 1,2

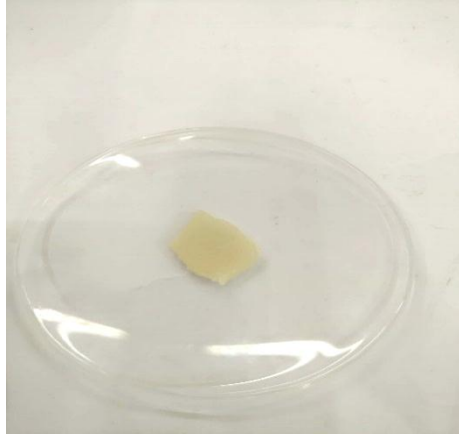


Figure 3.3 : photo du film avant libération

- 1 : thermomètre
- 2 :bareau magnétique
- 3 :film
- 4 : plaque chauffante

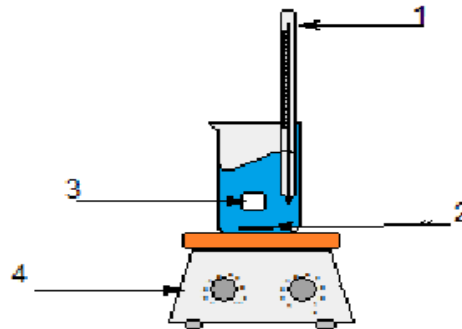


Figure 3.4 : Schéma représentatif du dispositif de libération.

- **Dans un milieu de pH 6,8 :**

Dans un b cher de capacité 280 ml, 0,150g du film a été placé dans 100 ml du milieu de libération (solution de pH 6,8). Le milieu de libération a été maintenu à $37 \pm 0,5$ ° C et agité à une faible vitesse à l'aide d'un barreau magnétique.

- On prélève 0,5 ml chaque 1h, et la mettre dans une fiole de 5ml et la complété jusqu'à trait de jauge avec la solution de pH 6,8.

Chaque échantillon des deux milieux de libération, de pH 6,8 et pH 1,2 a été dosé par UV   l'aide d'un spectrophotomètre UV-VIS (SHIMADZU Model UV-1800)   294 nm et 301 nm respectivement pour déterminer les concentrations d'acide acétylsalicylique en utilisant l'équation obtenu à partir de la droite d'étalonnage. La libération a été faite pendant 24h.

Les pourcentages moyens du PA libéré sont calculés comme suite :

Sachant que la masse totale du film est la somme des masse du polymère est du principe actif :

$$m_t = m_{\text{polymère}} + m_{\text{pa}}$$

$$m_t = 2,55\text{g}$$

m_t : la masse totale du film

$m_{\text{polymère}}$: la masse du polymère

m_{pa} : la masse du principe actif

La masse totale du film contient 1g de PA. Donc, on va calculer sa masse dans un échantillon de 0,150 g :

$$m_0 = \frac{0,150 \cdot 1}{2,55} \quad , \quad m_0 = 58,8 \text{ mg}$$

m_0 : la masse du PA dans l'échantillon.

La concentration initiale du PA dans l'échantillon :

$$C_0 = \frac{m_0}{100 \text{ ml}} \quad , \quad C_0 = 0,588 \text{ mg/ml}$$

C_0 : la concentration initiale du PA

$$C_0 \longrightarrow 100 \%$$

$$C_t \longrightarrow X \%$$

$$X\% = \frac{C_t \cdot 100}{C_0}$$

$X\%$: le pourcentage moyen du principe actif libéré.

C_t : la concentration du PA à l' instant t.

III.2.6. Etude de la libération d'acide gallique

III.2.6.1. Droites d'étalonnages

- **Préparation des solutions mère**

Le dosage quantitatif d'acide gallique a été réalisé en utilisant une méthode spectrophotométrique UV adaptée à la Pharmacopée Européenne. En prenons 4 mg d'acide gallique dans deux fioles de 100 ml, et complète jusqu'au trait de jauge avec les solutions

tamppons (de pH 1,2 et pH 6.8) respectivement. Ces derniers ont été solubilisés dans les solutions tampon par agitation.

Calcul de la concentration des solutions mères

$$C_m = \frac{4}{100} = 0,04 \text{ mg/ml}$$

- **Préparation de solutions diluées**

Dans des fioles de 10 ml, mettre les volumes prélevés de la solution mère et les compléter avec les solutions tampon jusqu'à trait de jauge pour obtenir des solutions de concentrations 0.01, 0.02, 0.03 mg/ml.

III.2.6.2. Cinétique de la libération d'acide gallique

- **Dans un milieu de Ph 1,2 :**

Dans un bêcher de capacité 280 ml, 0,150g du film a été placé dans 100 ml du milieu de libération (solution de pH 1.2). Le milieu de libération a été maintenu à $37 \pm 0,5$ ° C et agité à une faible vitesse à l'aide d'un barreau magnétique, (voir figure 3.3).

- On prélève 0,5 ml chaque 1h, et la mettre dans une fiole de 5ml et la compléter jusqu'à trait de jauge avec la solution de pH 1,2

- **Dans un milieu de pH 6,8 :**

Dans un bêcher de capacité 280 ml, 0,150g du film a été placé dans 100 ml du milieu de libération (solution de pH 6,8). Le milieu de libération a été maintenu à $37 \pm 0,5$ ° C et agité à une faible vitesse à l'aide d'un barreau magnétique.

- On prélève 0,5 ml chaque 1h, et la mettre dans une fiole de 5ml et la compléter jusqu'à trait de jauge avec la solution de pH 6,8.

Chaque échantillon des deux milieux de libération, de pH 6,8 et pH 1,2 a été dosé par UV à l'aide d'un spectrophotomètre UV-VIS (SHIMADZU Model UV-1800) à 271 nm et pour déterminer les concentrations d'acide gallique en utilisant l'équation obtenu à partir de la droite d'étalonnage. La libération a été faite pendant 24h.

III.2.7. Modélisation mathématique des profils de libération

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

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

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

- Les formes sont des disques et la substance active est dispersée d'une manière uniforme dans le polymère.
- La cinétique de libération de la substance active à partir de la matrice à base de polymère est contrôlée par diffusion.
- Un processus simple de libération est considéré en supposant qu'il y a seulement transfert du produit vers la solution aqueuse.

Les phénomènes de diffusion sont caractérisés par des modèles mathématiques les plus utilisés par les pharmaciens.

Les quatre modèles de cinétique qui ont été utilisés : premier ordre, équation d'Elovich, Higuchi et la fonction power.

Le modèle du premier ordre a été décrit pour la diffusion à travers la matrice de polymère. L'équation d'Elovich est l'une des expressions de diffusion pour les réactions chimiques lentes. Le modèle Higuchi pourrait expliquer le mécanisme de la diffusion du principe actif à travers le réseau poreux créé par le solvant dans la matrice. La fonction power a été utilisée pour décrire le mécanisme d'échange du proton d'eau pénétré.

- | | |
|-----------------------|---------------------------|
| 1. Premier ordre | $\log C = \log C_0 + K t$ |
| 2. Equation d'Elovich | $C = a + K_E \ln t$ |
| 3. Equation d'Higuchi | $C = K_H t^{1/2}$ |

4. Fonction power $\ln C = \ln a + K_F \ln t$

Où :

C : est la concentration du principe actif libéré à l'instant t.

C₀ : est la concentration initiale du principe actif libérée à l'instant t₀.

a : représente la vitesse initiale de la réaction.

K, K_E, K_H et K_F sont les constantes de premier ordre, d'Elovich, d'Huguchi et la fonction power, respectivement.

Le fitting des données de ces quatre modèles mathématiques a été évalué par la méthode des moindres carrés.

Chapitre IV

Résultats et discussions

IV.1 Introduction

Il est important dans le cadre du développement des FLP de présenter suffisamment de données afin de justifier et interpréter les différents résultats . Pour notre cas on se penche surtout sur les résultats obtenus par spectrophotométrie UV et la spectroscopie infrarouge pour nous faciliter à suivre la cinétiques de libération ainsi pour identifier la composition chimique du film.

IV.2. Résultats de caractérisation des principes actifs

IV.2.1. Point de fusion

La température de fusion de l'AAS est 145° C.

La température de fusion de l'AG est 220° C.

Nous remarquons que les températures de fusions mesurées sont proches de ceux trouvés en théorie. Ce qui confirme que les PA qu'on a utilisé sont purs.

IV.2.2. Interprétation des spectres UV

- **Acide acétylsalicylique**

L'étude du spectre ultraviolet de l'acide acétylsalicylique permet de noter un seul maximum (294 nm) avec un épaulement (vers 350 nm) dans des conditions basiques (pH 6.8, voir figure 4.1) et un maximum (301 nm) en milieu acide (pH 1.2, voir figure 4.2).

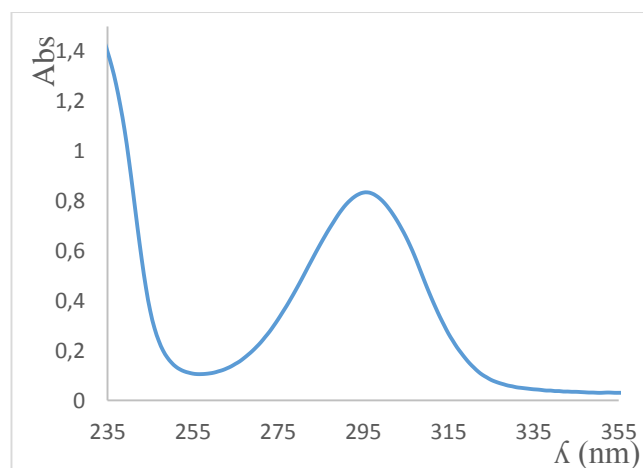


Figure 4.1 : Spectre UV-visible de l'AAS dans un milieu de pH 6.8.

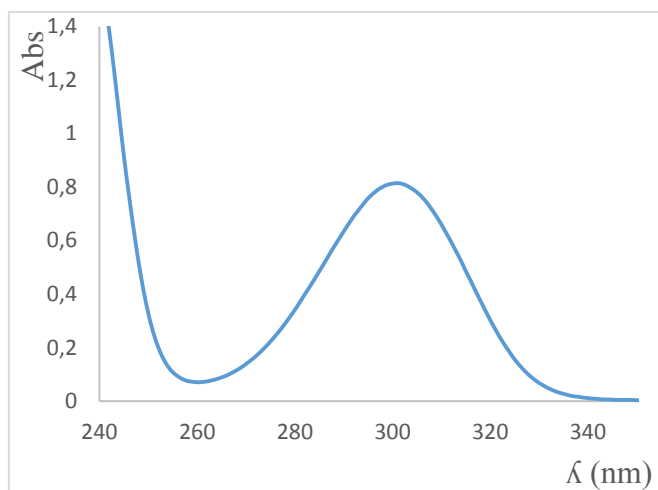


Figure 4.2 : Spectre UV-visible de l'AAS dans un milieu de pH 1.2.

- **Acide gallique**

L'étude du spectre ultraviolet de l'acide gallique permet de noter un seul maximum (271nm) avec un épaulement (vers 300 nm) dans des conditions basiques et acides (pH 6.8, pH 1.2 respectivement) (voir figure 4.3).

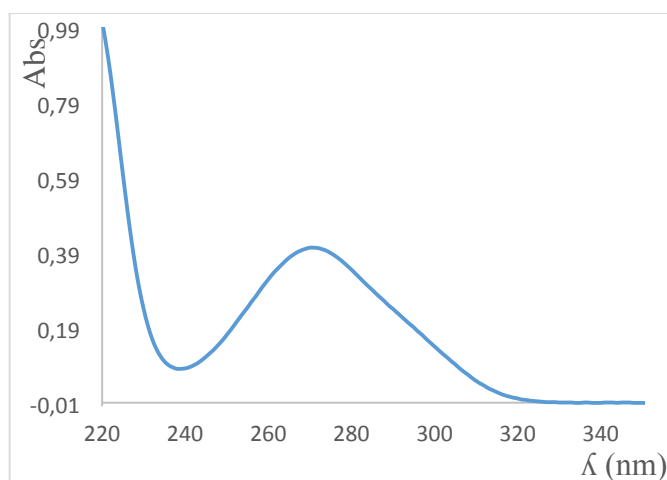


Figure 4.3 : Spectre UV-visible de l'AG dans des milieux de pH 6.8 et pH 1.2.

IV.2.3. Interprétation des spectres IR

Dans le but d'avoir une certaine identité pour nos films, nous avons analysé l'acide acétylsalicylique, l'acide gallique, et les films obtenus après la réaction d'estérification (voir figure 4.4, 4.5, 4.6, 4.7).

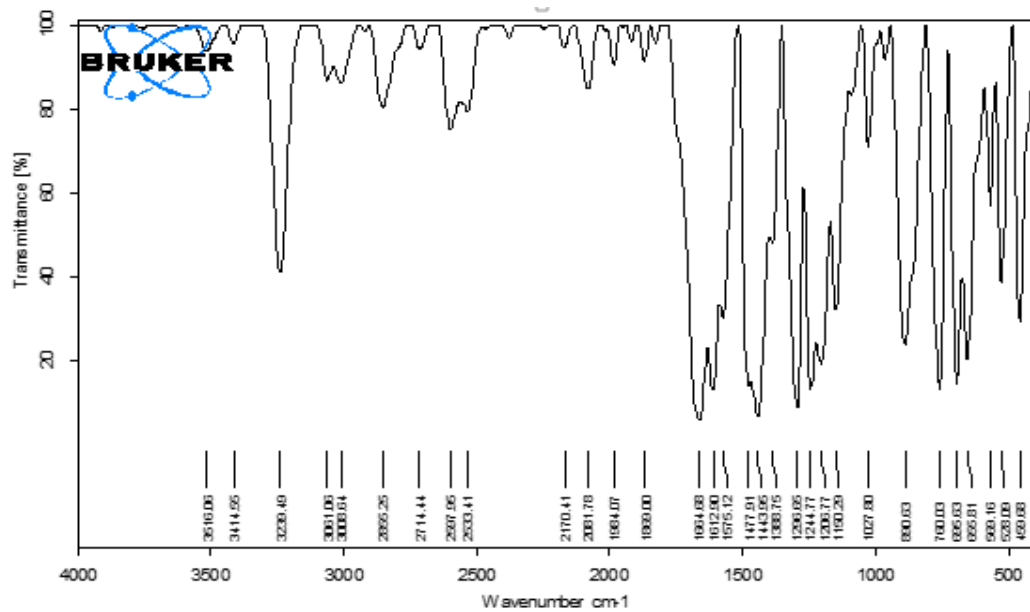


Figure 4.4 : Spectre IR d'AAS

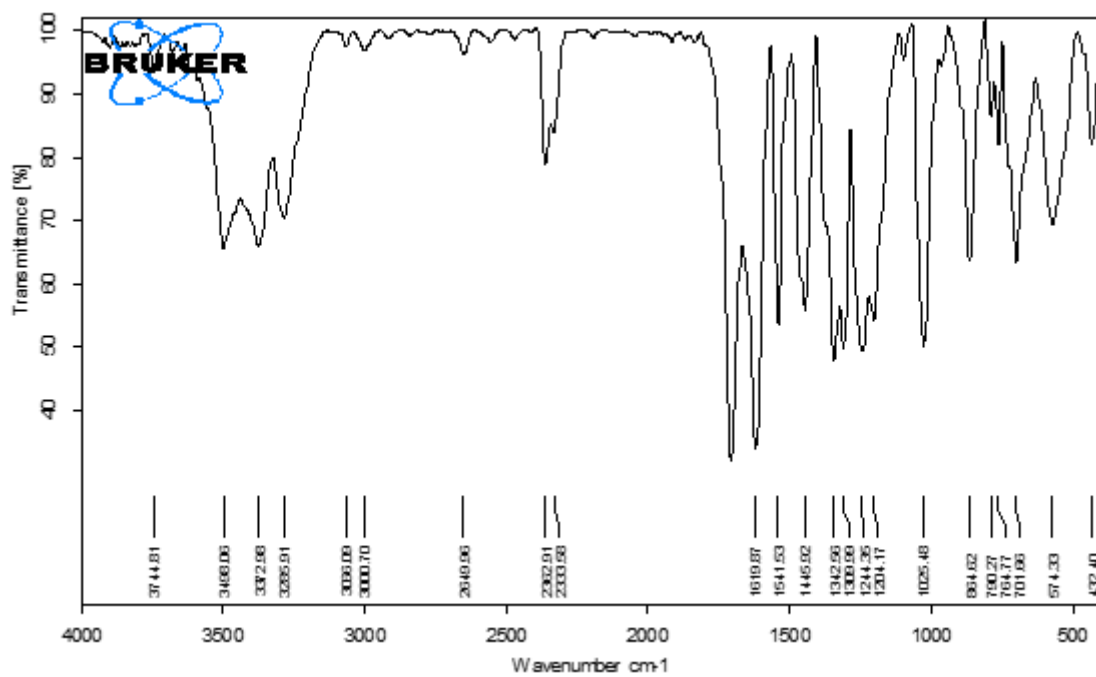


Figure 4.5 : Spectre IR d'AG

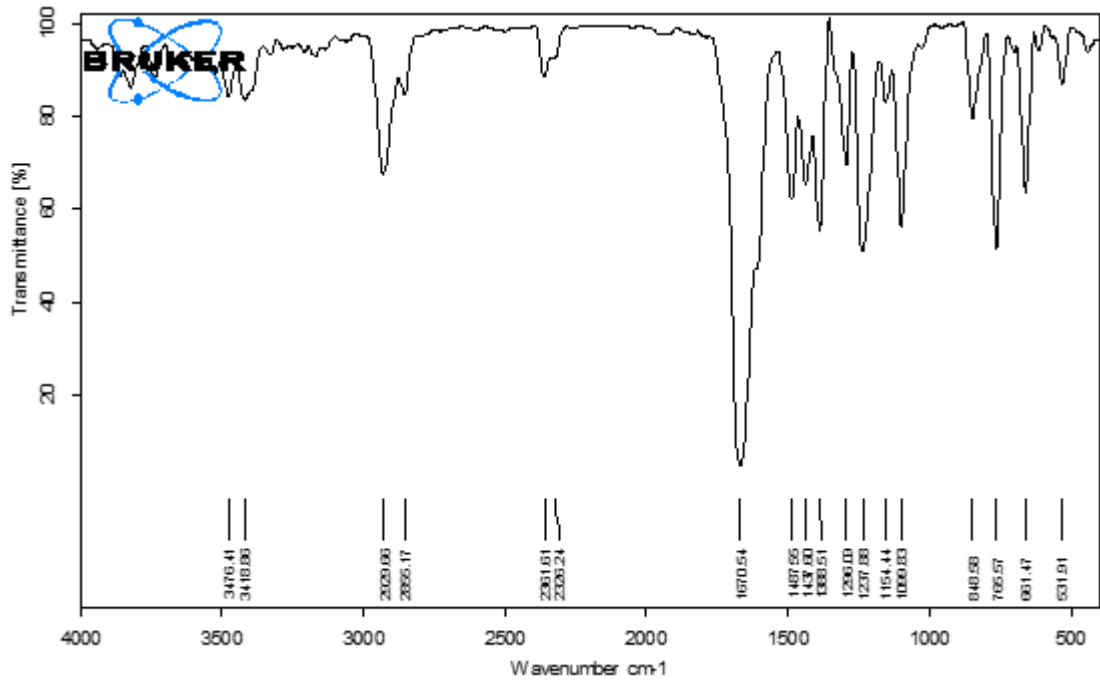


Figure 4.6 : Spectre IR du film après la réaction d'estérification de l'AAS

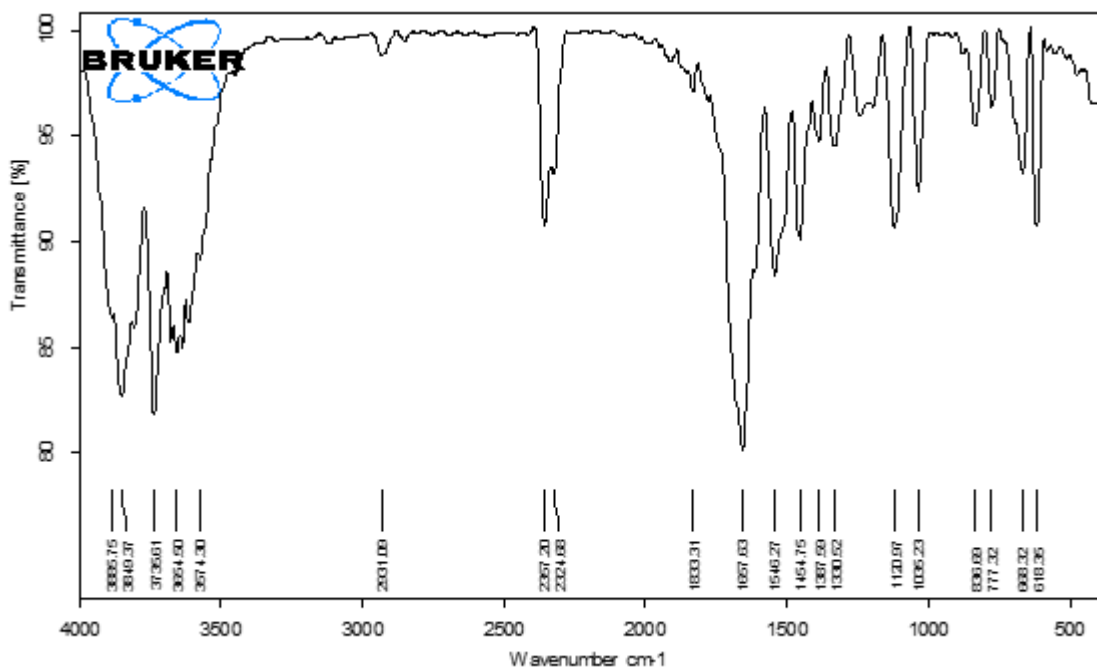


Figure 4.7 : Spectre IR du film après réaction d'estérification de l'AG

- **Interprétation du spectre FTIR d'AAS :**

D'après la figure 4.4, la molécule de l'AAS est caractérisée par la présence en plus des vibrations des liaisons –CH, des vibrations des groupements –CH₃ de pic d'absorption à 1370 cm⁻¹, et vinyle benzène, des groupements carbonyle des fonctions acides de pic à 1664 cm⁻¹, et des fonctions ester.

Le spectre FTIR de la réaction d'estérification de PEVA avec AAS (Voir figure 4.6) permet de montrer l'apparition d'un épaulement à 1740 cm⁻¹, caractéristique de la fonction ester issu de la réaction.

- **Interprétation du spectre FTIR d'AG**

La figure 4.7, le spectre FTIR de la réaction d'estérification du polymère (PEVA) avec l'AG, montre l'augmentation de l'intensité du pic de la fonction –OH à 3300 cm⁻¹, caractérisant les phénols et l'alcool. Cependant, le changement majeur est localisé à environ de 1740 cm⁻¹, par l'apparition d'un épaulement visible caractéristique de la fonction ester formé par la condensation d'AG avec PEVA.

IV.3. Etude de la libération des principes actifs

IV.3.1. Droites d'étalonnages

- **Acide acétylsalicylique**

Les résultats obtenus après l'analyse en UV-VIS sont dans les figures suivantes (voir figure 4.8 et figure 4.9)

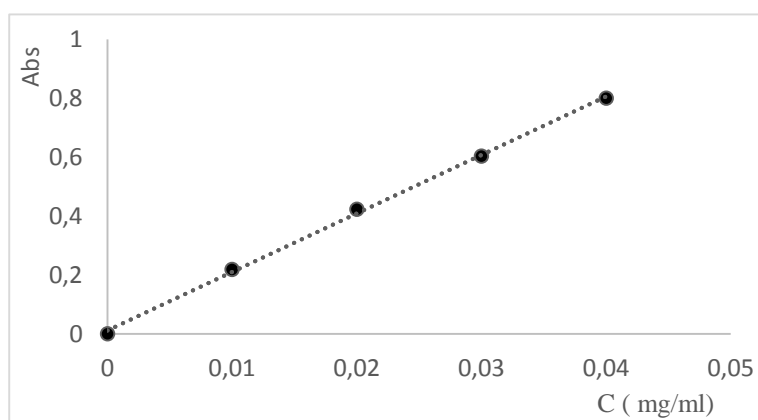


Figure 4.8 : courbe d'étalonnage de l'AAS à pH =1.2 (301nm).

À partir de la courbe on a obtenu l'équation : $y=19,849x+0.0115$ ($R^2 =0.9989$) pour déterminer les concentrations.

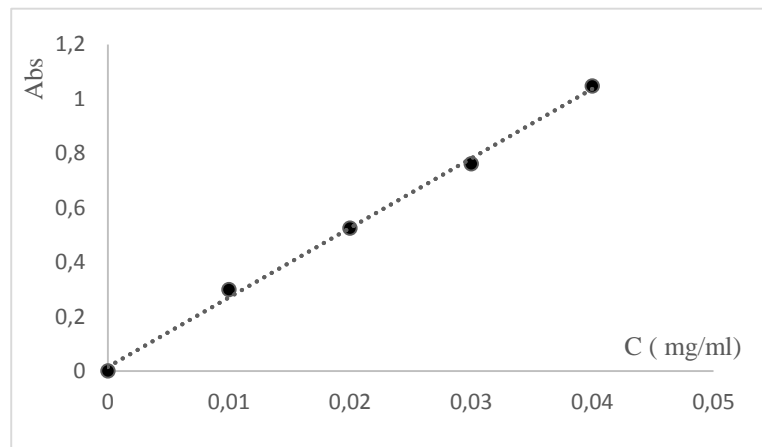


Figure 4.9 : courbe d'étalonnage de l'AAS à pH =6.8 (294nm).

À partir de la courbe on a obtenu l'équation : $Y=25.567 X + 0.0151$ ($R^2 =0.9977$) pour déterminer les concentrations.

- **Acide gallique**

Les résultats obtenus après l'analyse en UV-VIS (voir figure 4.10 et figure 4.11)

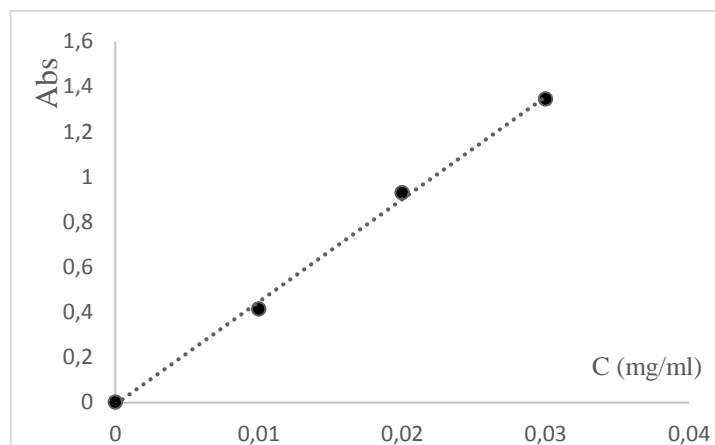


Figure 4.10 : courbe de l'AG à pH =1.2 (271nm).

À partir de la courbe on a obtenu l'équation : $Y =45.087 X$ ($R^2 =0.9979$) pour déterminer les concentrations.

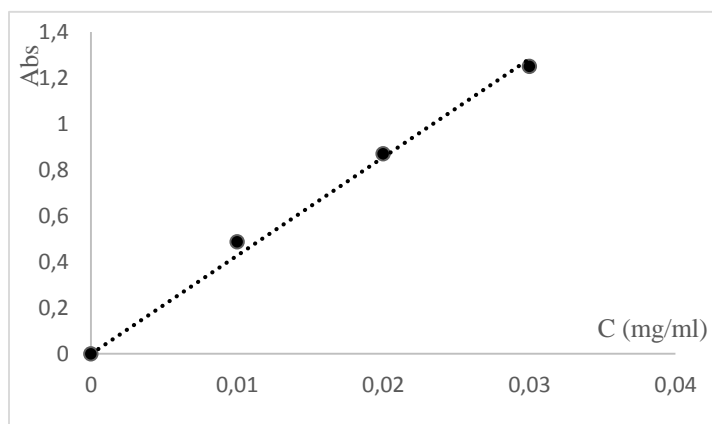


Figure 4.11 : courbe d'étalonnage d'AG à pH =6.8 (271nm).

À partir de la courbe on a obtenu l'équation : $Y = 42.752 X$ ($R^2 = 0.9943$) pour déterminer les concentrations.

IV.3.2. Cinétique de la libération de l'acide acétylsalicylique

Les résultats obtenus après le calcul des concentrations par l'équation de la courbe d'étalonnage des figures 4.8 et 4.9 nous permettent d'obtenir les variations de concentration en fonction du temps, comme le montre La figure 4.12-a pour un pH 1,2, et la figure 4.12-b pour un pH de 6,8. Les variations des pourcentages des figures 4.13-a et 4.13-b sont déduite a partir les valeurs de concentrations.

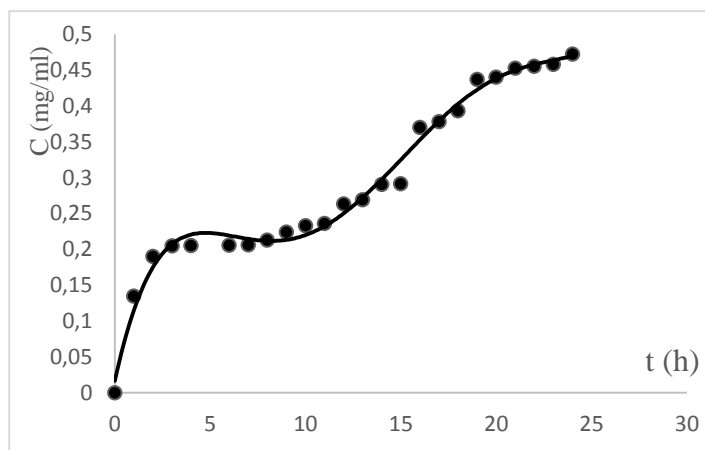


Figure 4.12-a : Profile de libération de l'AAS à pH 1.2 en concentration (301 nm)

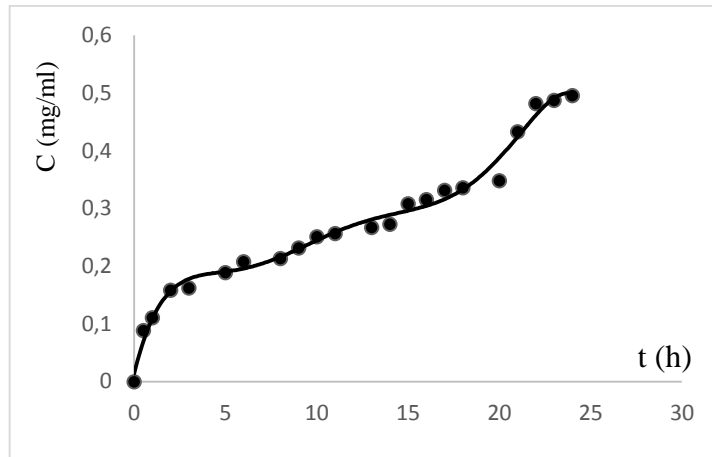


Figure 4.12-b : Profile de libération de l'AAS à pH 6.8 en concentration (294 nm)

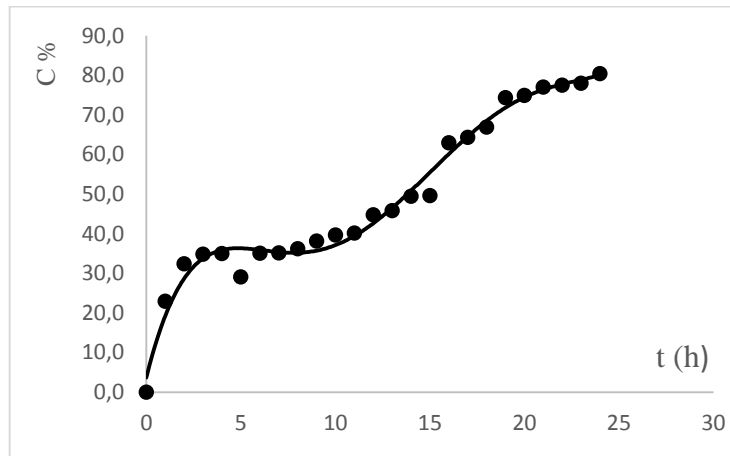


Figure 4.13-a : Profile de libération de l'AAS à pH 1,2 en pourcentage (301 nm)

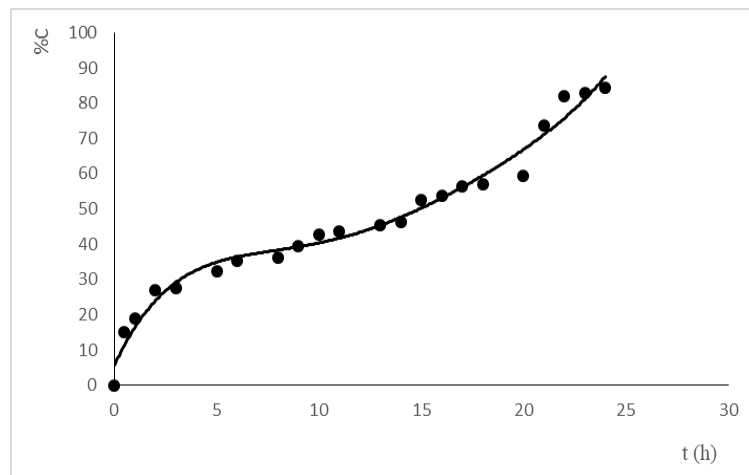


Figure 4.13-b : Profile de libération de l'AAS à pH 6.8 en pourcentage (294 nm)

IV.3.2.1. Interprétation des profils de libération de l'AAS

La libération in vitro de l'AAS à partir de film est influencée par les conditions d'essais, tel que l'appareil, la vitesse d'agitation, le volume, la composition et la température du milieu de libération.

Le gonflement du polymère est activé par l'eau. Alors que, la libération de l'AAS est contrôlée par l'interaction entre : l'eau, le polymère, le PA et la réaction inverse d'estérification (hydrolyse)).

La cinétique de libération d'AAS dans un milieu de pH 1,2 et pH 6,8 est identique. On remarque aussi que dans chaque cas des figures 4.13-a et 4.13-b présentent deux zones de différentes pentes, l'une de [1h à 3h] et l'autre de [3h à 24h], avec une quantité libérée de 18 mg pendant 3h. Cependant, 41 mg d'AAS restante ont été graduellement libéré pendant une durée de 21h.

IV3.3. Cinétique de la libération de l'acide gallique

Les résultats des concentrations à partir de la courbe d'étalonnage des figures 4.10 et 4.11 nous permettent d'obtenir les variations de concentration en fonction du temps, comme le montre La figure 4.14-a pour un pH 1,2, et la figure 4.14-b pour un pH de 6,8. Les variations des pourcentages des figures 4.14-a et 4.14-b sont déduites à partir les valeurs de concentrations.

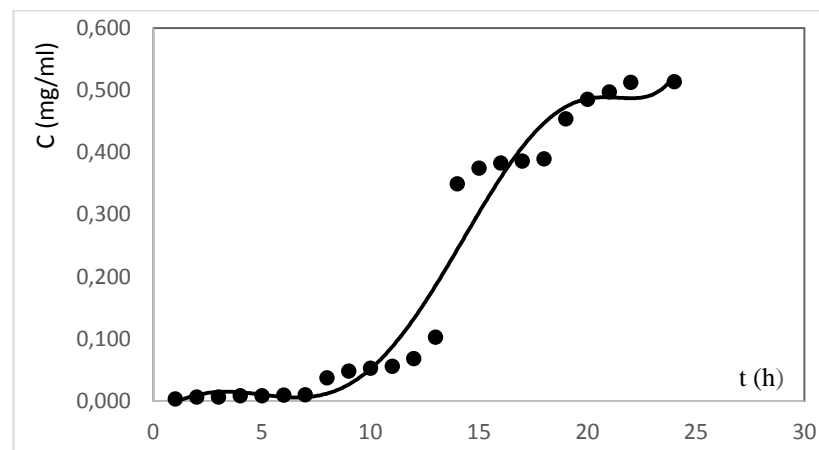


Figure 4.14-a : Profil de libération d'AG à pH 1.2 (271 nm)

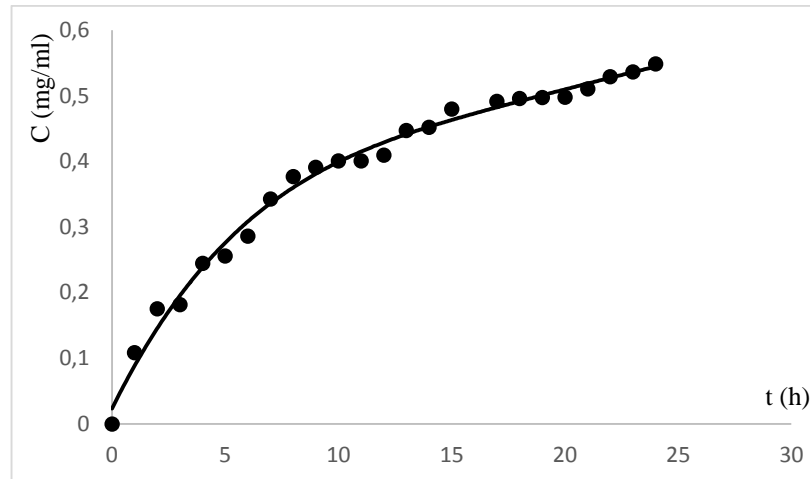


Figure 4.14-b : Profile de libération d'AG à pH 6.8 (271 nm)

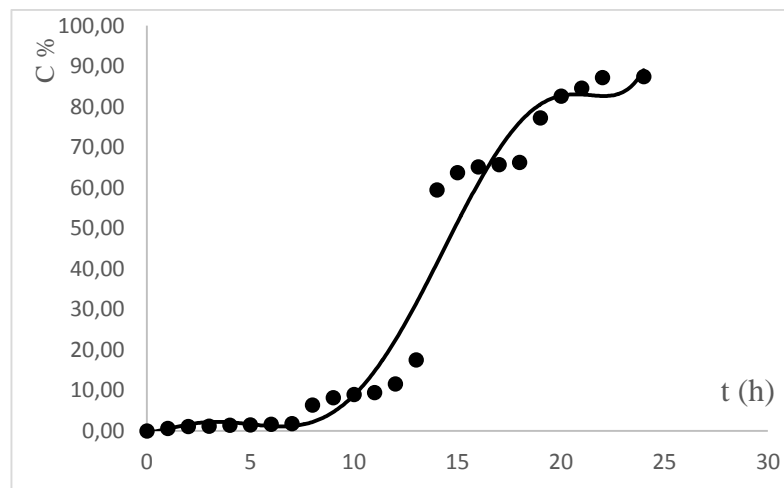


Figure 4.15-a : Profile de libération d'AG à pH 1,2 en pourcentage (271 nm)

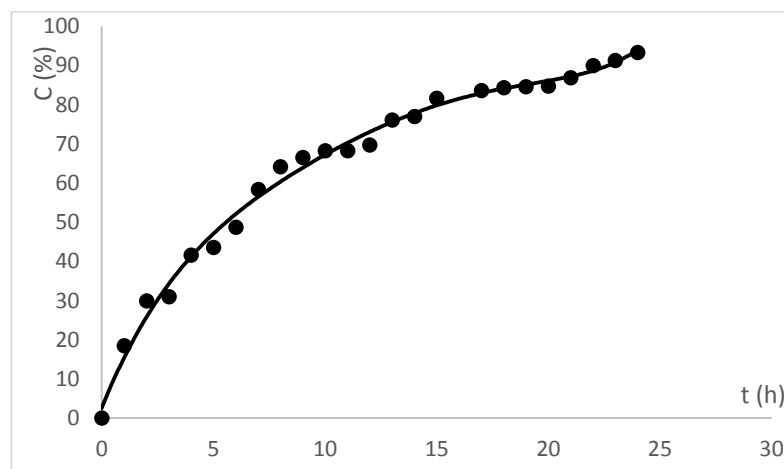


Figure 4.15-b : Profile de libération d'AG à pH 6,8 en pourcentage (271 nm)

IV.3.3.1. Interprétation des profils de libération de l'AG

Les courbes représentant la cinétique de libération de l'AG en milieu acide de pH 1,2 et neutre de pH 6,8 sont totalement différentes comparativement à ceux de l'AAS.

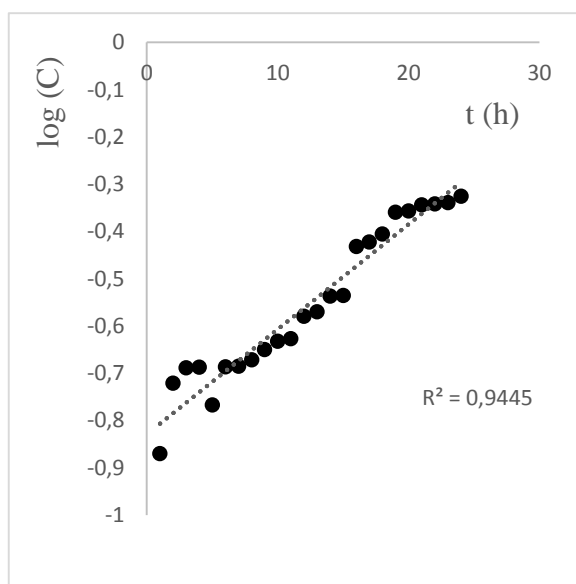
La libération de l'AG en milieu acide est très faible jusqu'à 8h, avec une quantité libérée de 3,8 mg. Cependant, des zones distinctes sont visibles sur la cinétique de libération d'AG à partir de 13h. Par contre, d'après la figure 4.15-b, la cinétique de libération est idéale puisque la libération progressive s'étend durant toute la durée de libération, ou presque toute la quantité de l'AG a été libérée.

IV.4 Résultats de modélisation mathématique des profils de libération

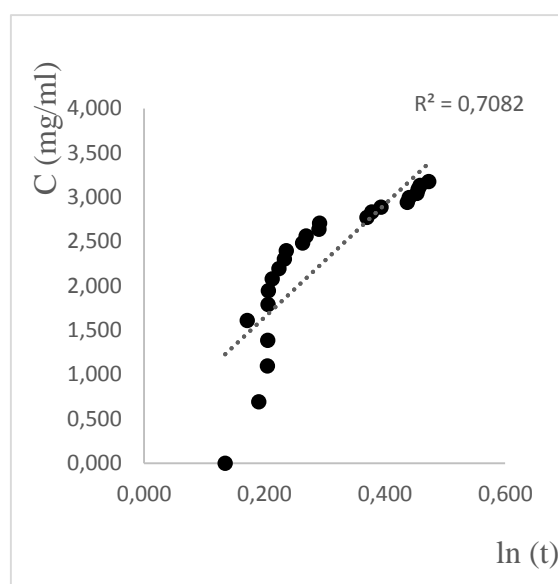
Les résultats obtenus après la modélisation mathématique sont représentés dans les figures 4.16, 4.17, 4.18, 4.19 à pH 1.2 et pH 6,8 respectivement.

Nous constatons d'après les résultats, du tableau 9 de l'annexe, que le meilleur modèle à pH 1.2 pour l'AAS et AG, est de la fonction de premier ordre, car les coefficients de corrélation R^2 sont respectivement égaux à 0,9445 et 0,9235. Ce qui veut dire aussi que le calcul de la vitesse de libération du médicament sera désormais basé sur l'équation du premier ordre. Il en découle donc que la libération des deux PA est contrôlée par le phénomène de diffusion.

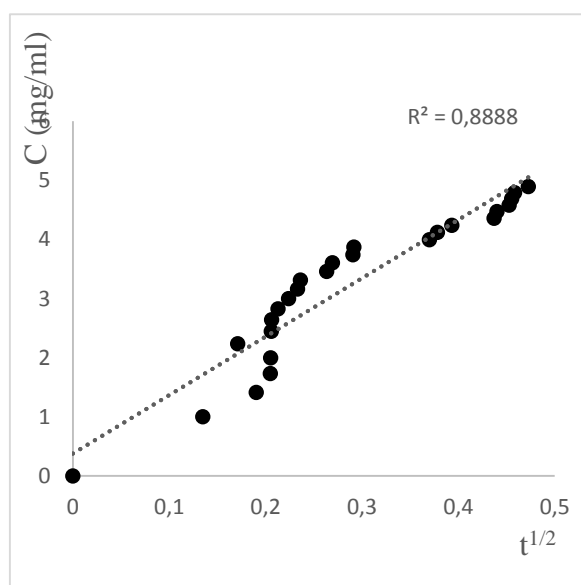
Dans le cas où le pH est de 6,8, la libération d'AAS est aussi contrôlée par le phénomène de diffusion (modèle du premier ordre), car son coefficient de corrélation R^2 est de 0,9307. Par contre, pour l'AG, le meilleur modèle est celui de Elovich, avec un coefficient de corrélation $R^2 = 0,9785$. Ce qui explique que le mécanisme de diffusion est lent.



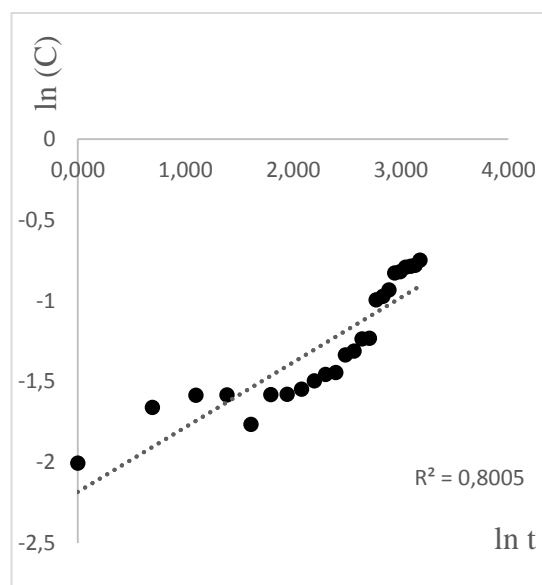
(A)



(B)

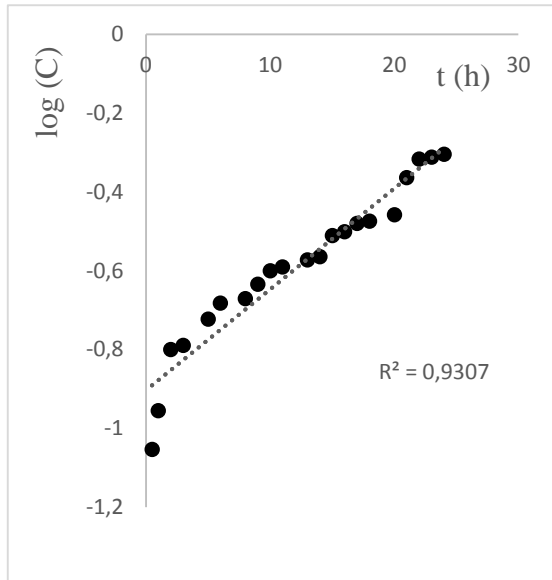


(C)

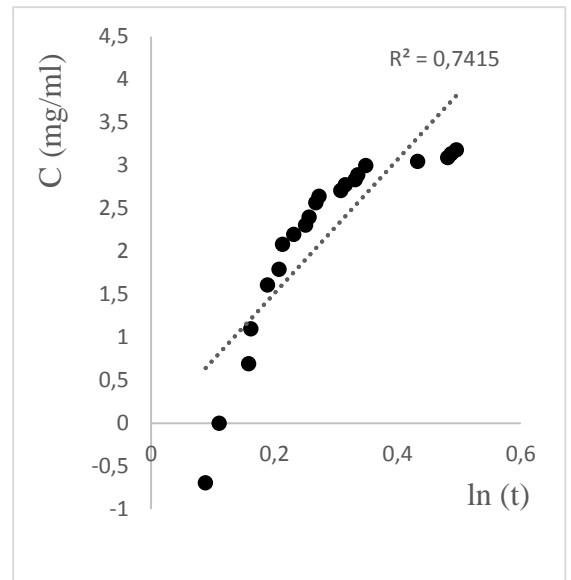


(D)

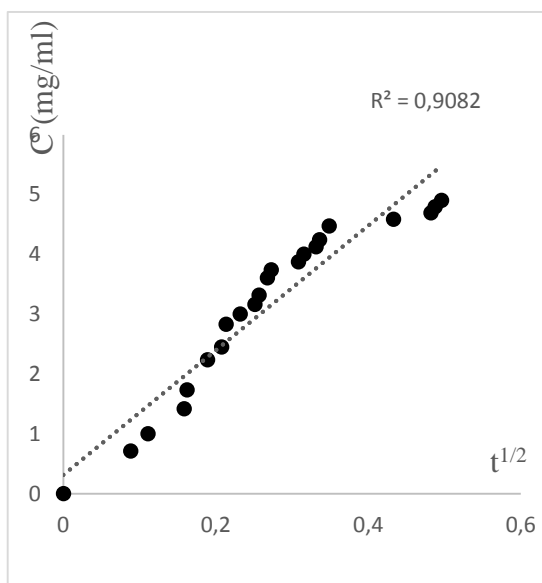
Figure 4.16 : modélisation de la cinétique de libération d'AAS à pH 1.2 A) Pseudo premier-ordre, B) Modèle d'Elovich, C) Modèle d'Huguchi, D) fonction power



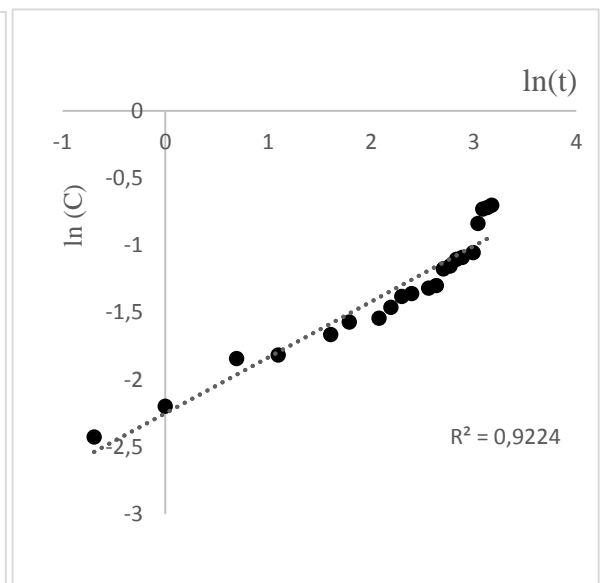
(A)



(B)

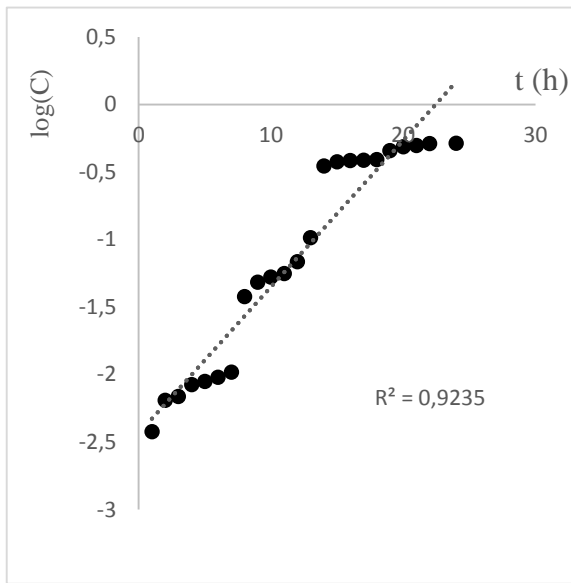


(C)

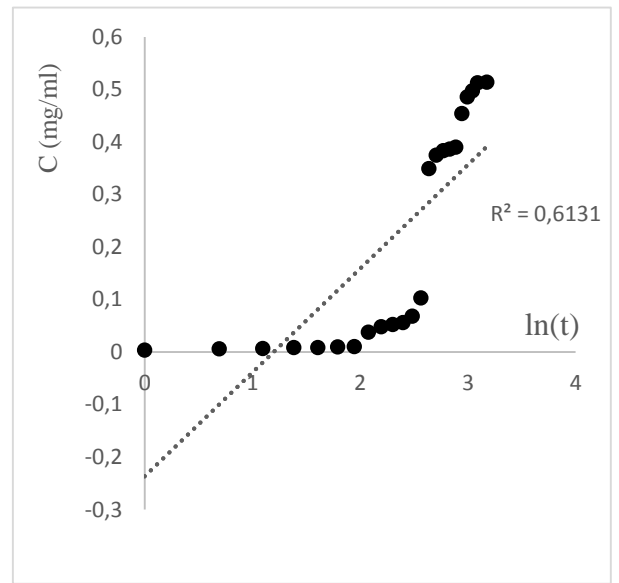


(D)

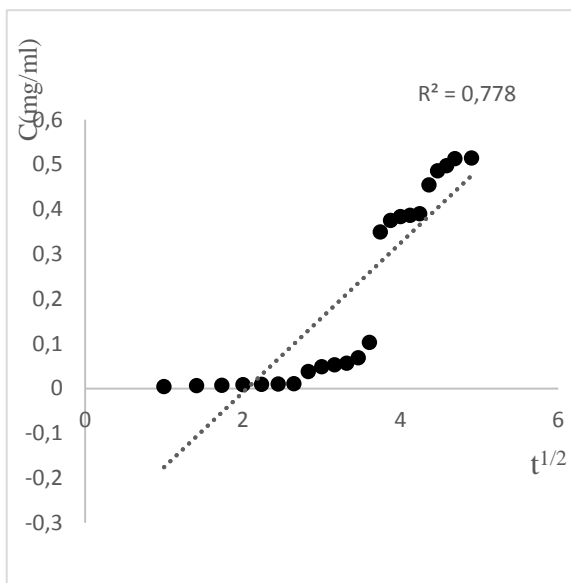
Figure 4.17 : Modélisation de la cinétique de libération d'AAS à pH 6,8 A) Pseudo premier-ordre, B) Modèle d'Elovich, C) Modèle d'Huguchi, D) fonction power



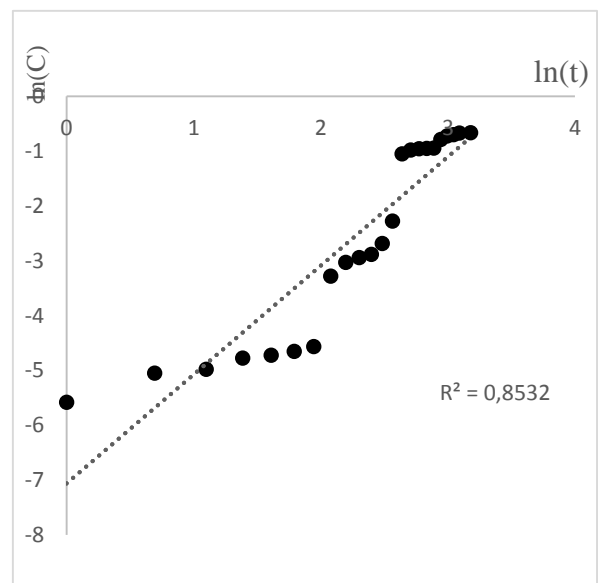
(A)



(B)

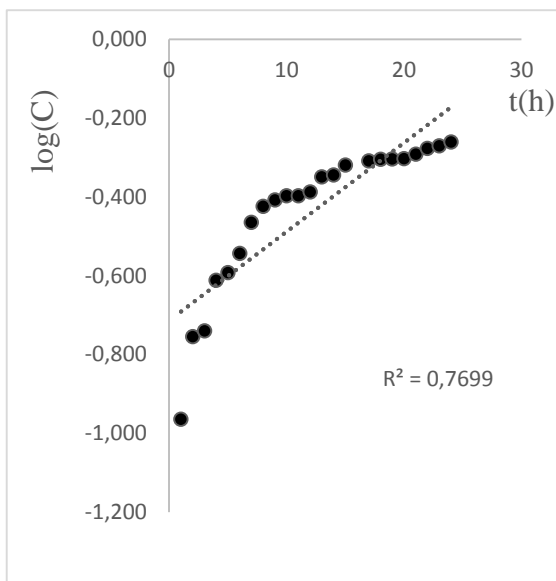


(C)

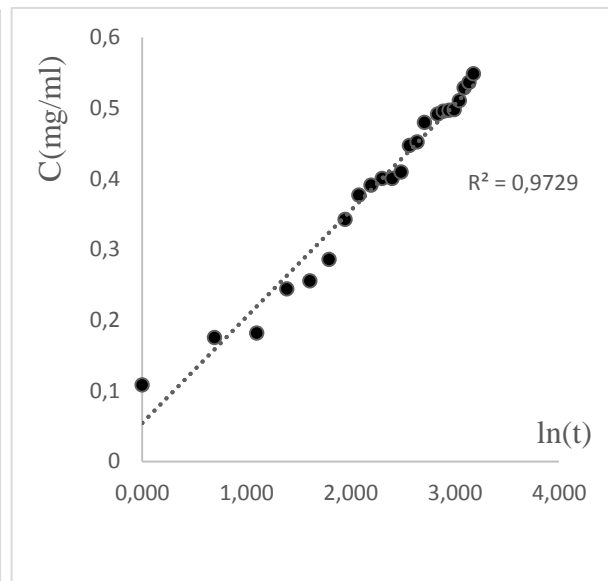


(D)

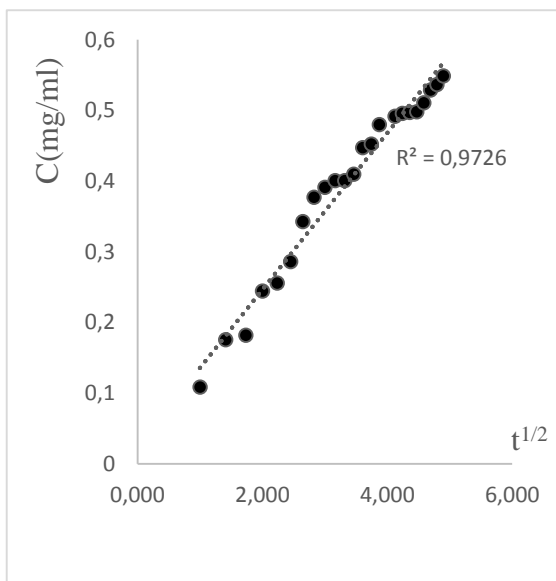
Figure 4.18 : Modélisation de la cinétique de libération d'AG à pH 1.2 A) Pseudo premier-ordre, B) Modèle d'Elovich, C) Modèle d'Huguchi, D) fonction power



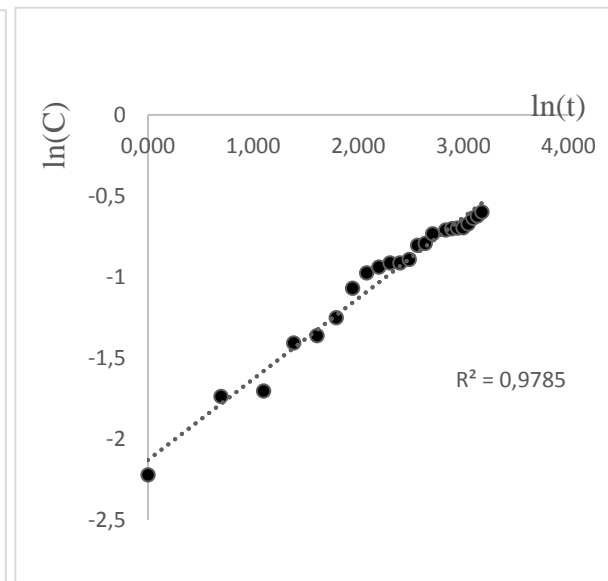
(A)



(B)



(C)



(D)

Figure 4.19 : modélisation de la cinétique de libération d'AG à pH 6.8 A) Pseudo premier-ordre, B) Modèle d'Elovich, C) Modèle d'Huguchi, D) fonction power

IV.5 Conclusion

Les résultats des analyses FTIR montrent le greffage des deux principes actifs, de synthèse et naturelle d'origine végétale à savoir l'acide acétylsalicylique et l'acide gallique prouvent le succès de la réaction d'estérification du PEVA.

Ces modifications sont confirmées lors des essais de libération prolongée des deux principes actifs, à pH 1.2 et 6.8.

La durée de la libération des deux PA couvre les 24h et permet de constater son comportement sur le polymère (PEVA), au niveau de l'estomac et de l'intestin

En effet, les résultats obtenus mettent en évidence l'inertie et la stabilité du support polymérique (PEVA) lors des essais de synthèse et de libération des PA.

Conclusion générale

L'essai de libération reste un essai incontournable dans l'évaluation de la qualité des médicaments car il fournit une idée générale sur le comportement du produit in vivo à savoir la libération du principe actif à partir de sa forme galénique. Ceci ne permet pas de conclure à une bioéquivalence des deux produits (In-vitro, In-vivo) mais tout simplement dire qu'ils sont équivalents du point de vue chimique et pharmaceutique car ils dépendent fortement des conditions de libération utilisées.

La comparaison des deux profils de libération se fait sur deux PA de référence, l'AG de source végétale et l'AAS de source de synthèse tel que les tests et les analyses ont été effectué dans les mêmes conditions. L'analyse des résultats par des courbes représentant la cinétique de libération a montré que :

- l'excipient est gastro-résistant, inattaquable par le pH acide de l'estomac, et au niveau de l'intestin car le polymère soutient la molécule active pendant libération prolongée. En conclusion, nous avons développé des formes pharmaceutiques capables de retenir le AG et l'AAS tout en assurant une libération prolongée du principe actif ;
- le modèle mathématique des deux principes actifs pour un pH de 1.2 est du premier ordre ;
- La quantité libérée des PA pour les pH de 1.2 et 6.8 a atteint les 90% pendant les 24h de test ;
- nous avons mis au point une nouvelle approche (film) qui pourrait simplifier le procédé et permettre aux compagnies pharmaceutiques de produire les médicaments à libération contrôlée de façon plus économique.

Dans la perspective d'enrichir et d'apporter plus de détails sur les résultats obtenus, il sera souhaitable de :

- Envisager des études in vivo pour démontrer la bioéquivalence ;
- Refaire la même étude avec une autre forme pharmaceutique : les implants ;
- Etudier la cinétique de libération pour des temps plus prolongés allant jusqu' à 3 jours.

Références bibliographique

- [1] REVUE D'HISTOIRE DE LA PHARMACIE, Lm, N° 345, 1er TRIM. 2005, p 34.
- [2] R. Denine, "Cours de pharmacie galénique", OPU, Alger, (2008), pp.233
- [3]. Y. Cohen, "Initiation à la connaissance du médicament", 2 ème édition, Masson, Paris, (1995). pp.172.
- [4]. A. Le Hir, "Pharmacie galénique : bonne pratiques de fabrication des médicaments", 8 ème édition, Masson, Paris, (2001), pp.251.
- [5]. R. Langer et N.A. Peppas, "Present and future applications of biomaterials in controlled drug delivery systems". Biomaterials, (1981), 2 pp. 201-214.
- [6]. V.V. Ranade, "Drug delivery systems". Implants in drug delivery. Journal of Clinical Pharmacology, (1990), 30 pp. 871-889.
- [7]. A.K. Dash et G.C. Cudworth, "Therapeutic applications of implantable drug delivery systems", Journal of Pharmacological and Toxicological Methods, (1998), 40 pp. 1-12.
- [8]. S. Einmahl et al., "Therapeutic applications of viscous and injectable poly(ortho esters)", Advanced Drug Delivery Reviews, (2001), 53 pp. 45-73.
- [9]. W.R. Gombotz et D.K. Pettit, "Biodegradable polymers for protein and peptide drug delivery", Bioconjugate Chemistry, (1995), 6 pp. 332-351.
- [10]. R. Langer, "New methods of drug delivery", Science, (1990), 249 pp. 1527-1533.
- [11] : <http://webphysique.fr>
- [12]: <https://www.aquaportail.com>
- [13] : vidal, guide des plantes qui soigne, Edition 2010
- [14] : PHARMACOPEE EUROPEENNE, Edition 6 , 2.2.24, p 1189.
- [15] planet-vie.ens.fr/content/aspirine « Ressources en sciences de la vie pour les enseignants ».
- [16] : <https://ressourcessante.salutbonjour.ca/drug/getdrug/acide-acetylsalicylique-de-pharmetics>
- [17] <https://sante-medecine.journaldesfemmes.fr/faq/37349-acide-gallique-definition>
- [18] <https://www.espritsante.com/articles/acide-gallique>
- [19] Article Gallic Acid: A Promising Lead Molecule for Drug Development Naira Nayeem¹, Asdaq SMB^{2*}, Heba Salem¹ and Said AHEI-Alfay « Journal of Applied Pharmacy »

ANNEXE

Préparation de la courbe d'étalonnage

$$C_m V_{\text{prélevé}} = C_d V_d$$

$$V_{\text{prélevé}} = \frac{C_d \cdot V_d}{C_m}$$

Solution dilué 1 : $V_{\text{prélevé}} = \frac{0.01 \cdot 10}{0,04}$, $V_{\text{prélevé}} = 2.5 \text{ ml}$

Solution dilué 2 : $V_{\text{prélevé}} = \frac{0.02 \cdot 10}{0,04}$, $V_{\text{prélevé}} = 5 \text{ ml}$

Solution dilué 3 : $V_{\text{prélevé}} = \frac{0.03 \cdot 10}{0,04}$, $V_{\text{prélevé}} = 7.5 \text{ ml}$

Tableau 1 : Courbe d'étalonnage d'AAS à pH = 1.2 (301 nm)

C (mg/ml)	0	0.01	0.02	0.03	0.04
Abs	0	0.21	0.42	0.60	0.80

Tableau 2 : Courbe d'étalonnage d'AAS à pH = 6.8 (294 nm)

C (mg/ml)	0	0.01	0.02	0.03	0.04
Abs	0	0.29	0.52	0.76	1.04

Tableau 3 : Courbe d'étalonnage d'AG à pH = 1.2 (271 nm)

C (mg/ml)	0	0.01	0.02	0.03
Abs	0.002	0.415	0.930	1.345

Tableau 4 : Courbe d'étalonnage d'AG à pH = 6.8 (271 nm)

C (mg/ml)	0	0.01	0.02	0.03
Abs	0	0.488	0.871	1.251

Tableau 5 : Libération d'AAS à pH = 1.2

t (h)	0	1	2	3	4	5	6	7	8
C(mg/ml)	0	0.135	0.190	0.205	0.205	0.171	0.206	0.206	0.213

9	10	11	12	13	14	15	16	17	18
0.224	0.233	0.236	0.263	0.269	0.291	0.292	0.370	0.378	0.393

19	20	21	22	23	24
0.437	0.440	0.453	0.455	0.458	0.473

Tableau 6 : Libération d'AAS à pH = 6.8

t (h)	0	1	2	3	4	5	6	8	9
C(mg/ml)	0	0.088	0.110	0.158	0.162	0.189	0.207	0.213	0.231

10	11	13	14	15	16	17	18	20	21
0.251	0.256	0.267	0.272	0.308	0.315	0.331	0.335	0.348	0.432

22	23	24
0.481	0.487	0.495

Tableau 7 : Libération d'AG à pH = 1.2

t (h)	0	1	2	3	4	5	6	7	8
C(mg/ml)	0	0.004	0.006	0.007	0.008	0.009	0.010	0.010	0.038

9	10	11	12	13	14	15	16	17	18
0.048	0.053	0.056	0.068	0.103	0.350	0.375	0.383	0.386	0.390

19	20	21	22	24
0.454	0.486	0.497	0.513	0.514

Tableau 8 : Libération d'AG à pH = 6.8

t (h)	0	1	2	3	4	5	6	7	8
C(mg/ml)	0	0.108	0.175	0.181	0.244	0.255	0.286	0.342	0.377

9	10	11	12	13	14	15	17	18	19
0.391	0.400	0.401	0.409	0.447	0.452	0.479	0.491	0.495	0.497

20	21	22	23	24
0.498	0.510	0.529	0.536	0.548

Tableau 9 : Coefficients de corrélation et équations de régressions de la forme linéaire des différents modèles cinétiques utilisées pour décrire la libération de l'AAS et l'AG à partir des différentes matrices à différents pH.

PA	PH	Modèle Cinétique	Equation régression	R ²
AAS	1.2	Premier ordre	$y = 0,0222x - 0,8285$	R ² = 0,9445
		Equation d'Elovich	$y = 6,3735x + 0,371$	R ² = 0,7082
		Equation d'Higuchi	$y = 9,8887x + 0,378$	R ² = 0,8888
		Fonction power	$y = 0,4002x - 2,183$	R ² = 0,8005
	6.8	Premier ordre	$y = 0,0256x - 0,904$	R ² = 0,9307
		Equation d'Elovich	$y = 7,7796x - 0,0444$	R ² = 0,7415
		Equation d'Higuchi	$y = 10,427x + 0,3122$	R ² = 0,9082
		Fonction power	$y = 0,415x - 2,251$	R ² = 0,9224
AG	1.2	Premier ordre	$y = 0,1084x - 2,436$	R ² = 0,9235
		Equation d'Elovich	$y = 0,1979x - 0,237$	R ² = 0,6131
		Equation d'Higuchi	$y = 0,1669x - 0,343$	R ² = 0,778
		Fonction power	$y = 1,9868x - 7,0635$	R ² = 0,8532
	6.8	Premier ordre	$y = 0,0225x - 0,7137$	R ² = 0,7699
		Equation d'Elovich	$y = 0,1501x + 0,0546$	R ² = 0,9785
		Equation d'Higuchi	$y = 0,1108x + 0,025$	R ² = 0,9726
		Fonction power	$y = 0,4993x - 2,1316$	R ² = 0,9729