

وزارة التعليم العالي والبحث العلمي
Ministère de l'enseignement supérieur et de la recherche scientifique
جامعة عين تموشنت بلحاج بوشعيب
Université –Ain Temouchent- Belhadj Bouchaib
Faculté des Sciences et de Technologie
Département De Chimie



Projet de Fin d'Etudes
Pour l'obtention du diplôme de Master en :
Domaine : Science De La Matière
Filière : Chimie
Spécialité : Chimie Macromoléculaire
Thème

***Formulation Et Caractérisation Des Formes Pharmaceutique
A Base De Polymère Cellulosique***

Présenté Par :

- 1) Melle.Oulhaci Sara
- 2) Melle.Boukacem Imane

Soutenant le : 27/ 06 / 2022

Devant le jury composé de :

Pr Belarbi Lahcen	UAT.B.B (Ain Temouchent)	Président
Dr Ramdani Nassima	UAT.B.B (Ain Temouchent)	Examinateur
Dr Sediri khaldia	UAT.B.B (Ain Temouchent)	Encadrant

Année Universitaire 2020/2021

سُبْحَانَكَ اللَّهُمَّ رَبَّ السَّمَاوَاتِ السَّبْعِ وَالْأَرْضِ وَالْعَرْشِ الْمَغِيدِ



Dédicace

Au nom du dieu le puissant

Je dédie ce modeste travail à :

À ceux qui m'ont donné sans rien en retour

**À mes très chers parents pour leur amour et
leur support continue, je leur serai
éternellement reconnaissant.**

**À mes chers frères et mes sœurs et à tous
mes amies**

À ma belle famille

**À ceux qui m'ont encouragé et soutenu
dans les moments les plus difficiles**

Sara



Dédicace

**Arrivé au terme de ce modeste travail, grâce à «
ALLAH »**

**Je tiens grand plaisir que je dédie ce modeste
travail :**

**À la bougie qui a éclairé mon chemin depuis ma
naissance, à celle dont j'ai prononcé le premier
mot, source de ma vie et de mon bonheur, à ma
mère que dieu la protège.**

**À homme de ma vie, mon exemple éternel, celui
qui c'est toujours sacrifié, pour me voir réussir, à
toi mon père**

À mes chères sœurs et mon frère.

**À tous les membres de ma famille et toute
personne qui porte le nom Boukacem.**

**Je dédie ce travail à tous ceux qui ont participé à
ma réussite.**

Remerciements

Nous remercions Dieu, le tout puissant qui nous donné le courage, la force, la santé et la patience pour réaliser ce mémoire.

Les différentes étapes de ce travail à réaliser au laboratoire de Chimie de la Faculté des Sciences de la Matière à l'Université de Belhadj Bouchaib à Wilaya d'Ain Temouchent.

*Nous tenons à exprimer toute notre gratitude à **Mme K.SEDIRI MAB**, pour la confiance qu'elle a placé en nous en proposant ce thème de recherche pour nous avoir suivie durant toute période de notre expérimentation, pour ses encouragements et ses précieux conseils.*

*Nous avons l'honneur de soumettre ce mémoire au jugement d'une assemblée remarquable, nous remercions **Mr L. BELARBI** Professeur a UNIV AIN Temouchent pour l'avoir présidé de même, nous voudrions exprimer notre gratitude à **Mme N.RAMDANI MCA UNIV AIN Temouchent** pour avoir accepté de faire partie de notre jury au tant qu'examinatrice.*

Nous remercions également nos enseignants et tous les professeurs qui ont contribué à notre formation et n'ont ménagé aucun effort pour nous encourager à aller toujours plus loin.

*Nos vifs remerciements vont directement au Chef de département **Mme BAILICHE MCA** à UNIV AIN Temouchent pour leur aide considérable pour la bonne marche de notre recherche*

*Nos vifs remerciements à l'ensemble du personnel de laboratoire surtout : **Mme Bahria et Mme Wahiba** pour leur disponibilité et leur soutien durant toute la période de notre expérimentation.*

*Nous tenons aussi à adresser notre profonde gratitude à **Mme N. KEDJAR** de nous aidé et contribué dans notre travail afin de valoriser notre modeste recherche ,*

Enfin, nous ne pouvons terminer sans remercier tous ceux qui, de près ou de loin, ont permis de mener à bien ce travail qu'ils soient assurés de nos profonde amitiés.

Bref, un grand Merci à tous

Abréviations

AGU : Anhydro-glucopyranose

R : extrémité Réductrice

NR : extrémité Non-Réductrice

DP : Degré de Polymérisation

DS : Degré de Substitution

CTA : Triacétate de Cellulose

EC : Ethylcellulose

ASP: Aspirine

D : Disque

FT-IR: Infra rouge a transformé de fourrier

UV-Vis : Ultraviolet-Visible

CCM : Chromatographie sur Couche mince

PA : Principe Actif

DRX : Diffraction de rayon X

DO: Densité Optique

T : Teneur

Sommaire :

Introduction générale	1
Référence d'introduction	4
Partie bibliographie	
CHAPITRE I: Généralité sur la Cellulose	
I.1.Structure.....	7
I.2.Obtention d'acétate de cellulose.....	9
I.2.1.Estérification de la cellulose.....	10
I.2.1.a. Le triacétate de cellulose.....	11
I.3.Les Applications.....	12
CHAPITRE II : les formes pharmaceutiques et la libération de principe actif	
II.1.Les formes pharmaceutiques.....	15
II.1.1.Les comprimés.....	16
II.2. Classification des formes galéniques selon le mode de libération	17
II.2.1. Forme galénique à libération modifiée.....	17
II.2.1.a. Forme à libération retardée ou différée.....	18
II.2.1.b. Forme à libération contrôlée ou accélérée.....	18
II.3.Mécanismes de libération	19
II.4.L'aspirine.....	20
II.4.1.les propriétés pharmacologiques.....	21
II.4.2.synthèse.....	21
II.4.3.Pharmacocinétique de l'aspirine.....	22
II.4.4.les applications.....	23
II.5.paramètres influençant la libération d'un principe actif.....	23
Référence partie bibliographe	23

Partie expérimentale

I. Synthèses et caractérisations.....	29
I.1. Produits et Matériels utilisés	29
I.1.1. les produits.....	29
I.1.1.a. Ethylcellulose (EC)	29
I.1.2. Matériels	30
I.2. Synthèse chimique de Triacétate de la cellulose (CTA)	31
I.3. Synthèse d'Aspirine.....	32
I.3.1. Purification et recristallisation.....	33
I.3.2. Identification et contrôle de pureté par C.C.M.....	34
I.3.2.a. Préparation d'Eluant	34
I.3.2.b. Préparation d'échantillons	34
I.3.2.c. Préparation de la plaque.....	34
I.3.2.d. Révélation de la plaque.....	34
I.3.3. Formulations des disques.....	35
I.3.3.a. Produits utilisés pour la préparation des disques	35
I.3.3.b. Préparation des disques.....	35
I.4. Caractérisation du Triacétate de Cellulose CTA, Aspirine et Disque	36
I.4.1. Caractérisation du Triacétate de Cellulose CTA.....	36
I.4.1.a. Étude par Spectroscopie Infrarouge.....	36
I.4.1.b. Analyse par Diffraction des Rayons X.....	37
I.4.2. Caractérisation de l'Aspirine préparé, Acide salicylique et Disque par IR.....	38
II. Etude de la cinétique de la libération de principe actif dans le pH=1.2 et le pH=7.4 à 37%.....	41
II.1. Composition du milieu d'étude.....	41
II.2. La détermination de la longueur d'onde maximale pour les deux pH par UV-Vis.....	42
II.2.1. Etalonnage de principe actif.....	42
II.2.1.a. Courbe d'étalonnage d'Aspirine à pH=1.2 et 7.4.....	42
II.3. Facteurs influençant les transferts de matières.....	44
II.4. Conditions de mesures.....	45

II.5. Cinétique de libération de PA à partir des disques	45
II.5.1. Mode Opérateur et Dispositif expérimental	45
II.5.1.b. Calcul de la quantité du liquide absorbé par la forme galénique	47
II.5.2. Etude de la libération d'Aspirine à pH=1.2	47
II.5.3. Absorption du liquide	51
Conclusion générale	55

Liste des Figures

Partie bibliographique

Figure01 : La molécule de la cellulose.....	8
Figure 02 : Représentation schématique de la cellulose.....	8
Figure03 : Représentation schématique des liaisons hydrogènes intramoléculaire. (Bleues) et intermoléculaire (rouge) des chaines de cellulose.....	8
Figure 04 : Schéma de la structure d'une micro fibrilles de cellulose.....	9
Figure 05 : Acétylation de la cellulose.....	11
Figure 06 : La Structure de Triacétate de cellulose CTA.....	12
Figure 07 : les applications de cellulose.	13
Figure 08 : Médicament sous forme solide destiné à la voie.	16
Figure 09 : les comprimés.....	17
Figure10 : Profils des concentrations plasmatiques obtenues à partir des différentes formes à libération modifiée.....	19
Figure 11 : Saule blanc (Salix alba).	20
Figure 12 : Formule plane de la molécule d'acide acétylsalicylique ou aspirine.	20
Figure13 : Synthèse de l'aspirine.....	22

Partie expérimentale

Figure 01 : Ethylcellulose (EC).....	30
Figure 02 : Montage chauffage a reflux.....	31
Figure 03 : Triacétate de cellulose (avant et après séchage).....	32
Figure 04 : les cristaux d'aspirine.....	32
Figure 05 : 1). Refroidissement ; 2). Recristallisation.....	33
Figure 06 : Aspirine pure.....	33
Figure 07 : Résultat de la purification de l'aspirine.....	34
Figure 08 : Photos représentant les disques préparés.....	35
Figure 09 : Spectre Infra Rouge du Triacétate de Cellulose.....	36
Figure 10 : Diffractogramme des microsphères de Triacétate de cellulose.....	37
Figure 11 : Spectres IR d'Acide Salicylique.....	38

Figure 12 : Spectres IR d'Aspirine.....	39
Figure 13 : Spectres IR de Disque D2.....	40
Figure 14 : Courbe d'étalonnage d'Aspirine à pH=1.2	43
Figure 15 : Courbe d'étalonnage d'Aspirine à pH=7.4	43
Figure16 : Dispositif expérimental pour la libération des disques	46
Figure 17 : % principe actif Aspirine « ASP » libéré en fonction du temps au pH=1,2 et pH=7.4 de D1 (T =37°C, 500 r.p.m)	48
Figure 18 : % principe actif Aspirine « ASP » libéré en fonction du temps au pH=1,2 et pH=7.4 de D2 (T =37°C, 500 r.p.m)	48
Figure 19 : % principe actif Aspirine « ASP » libéré en fonction du temps au pH=1,2 et pH=7.4 de D3 (T =37°C, 500 r.p.m)	49
Figure 20 : % principe actif Aspirine « ASP » libéré en fonction du temps au pH=1,2 et pH=7.4 de D4 (T =37°C, 500 r.p.m)	49

Liste des Tableaux

Partie bibliographique

Tableau 01 : Teneur en cellulose (%) de quelques fibres naturelles.	7
Tableau 02 : Pharmacocinétique De L'aspirine.....	22

Partie expérimentale

Tableau01 : Les ingrédients chimiques des formulations des disques.....	35
Tableau 02 : Les bandes Caractéristiques de Spectre IR du CTA.....	37
Tableau 03 : représente les valeurs des λ max et (d'Aspirine dans les différents milieux.....	44
Tableau 04 : comparaison du %ASP libérés dans les deux différents milieux.....	50
Tableau 05 : %liquide absorbé dans le disque1 (CTA+ASP) en fonction du temps à pH=1,2 à T°=37°C.....	51
Tableau 06 : %liquide absorbé dans le disque2 (CTA+ASP) en fonction du temps à pH=1,2 à T°=37°C.....	51
Tableau 07 : %liquide absorbé dans le disque 3 (EC+ASP) en fonction du temps à pH=1,2 à T°=37°C.....	52
Tableau 08 : %liquide absorbé dans le disque 4 (CTA/EC+ASP) en fonction du temps à pH=1.2 à T°=37°C.....	52

Introduction Générale

Depuis le début du siècle dernier le développement de la science des polymères s'est accompli grâce aux progrès de la chimie, afin de répondre aux nouveaux besoins de l'industrie pharmaceutique dans les applications biomédicales. [1-2]

L'objectif de l'industrie pharmaceutique est l'amélioration des propriétés des médicaments produits ce qui reflète l'importance de ces derniers pour la santé publique. Il est à noter que le développement et la création de nouvelles préparations médicamenteuses à l'aide des différents polymères, dépendent de plusieurs paramètres y compris les propriétés du principe actif, cette molécule doit - par conséquent- conserver ses propriétés thérapeutiques pendant la cascade : depuis la mise du point jusqu' à la cible. [3]

Pour diminuer le nombre de prises de médicament dans le domaine pharmaceutique, plusieurs chercheurs ont étudiés l'utilité de quelques polymères dans les différents techniques de préparation du forme pharmaceutique [4]. Parmi les polymères dégradables/biodégradables, biocompatibles, découverts ces quarante dernières années, Les polysaccharides font partie des polymères utilisés en libération contrôlée de principe actif. Généralement caractérisés par des propriétés de gonflement, ils se situent dans la catégorie des hydrogels. Celluloses, chitines et chitosans, cyclodextrines et d'extrants, alginates et amidons sont les polysaccharides les plus intéressants pour des applications Pharmaceutiques [5].

Dans les formes pharmaceutiques où le principe actif est dispersé dans la matrice polymérique, la libération de ce principe actif se réalise par pénétration du liquide physiologique à l'intérieur de la forme pour solubiliser le principe actif, ce derniers sortira vers l'extérieur selon différents phénomènes (diffusion, déclenchement, ...).

Le but précis de cette mémoire de master est de synthétisé en premier lieu un dérivé cellulosique qui est le Triacétate de cellulose via une acylation directe en utilisant l'anhydride acétique à partir la cellulose de coton. Le polymère a été caractérisé par FTIR, DRX, DSC, RMN 1H et 13C. En deuxième lieu, différentes formulations « Disque » à base d'une molécule médicamenteuse (l'Aspirine) ont été préparées; ainsi l'étude de leur libération à partir des différents systèmes microparticulaire

L'aspirine ou acide acétylsalicylique, est une molécule utilisée comme médicament présentant des effets analgésique/antalgique (médicament qui prévient ou diminue la douleur), antipyrétique (Médicaments destinés à abaisser la température corporelle ou diminuer la

fièvre), anti-inflammatoire, contre la grippe, rhume, fièvre, migraine, et des diverses douleurs [6].

Le compte rendu de cette recherche est présenté en deux grandes parties : la première partie c'est la partie bibliographique comprend deux chapitres :

- Le premier chapitre sera consacré à la description du polymère naturel : la cellulose, les principaux dérivés et leurs propriétés.
- Le deuxième chapitre décrit les différentes formes galéniques et la libération des principes actifs

La deuxième partie c'est la partie expérimentale contient deux sous parties :

- l'une concerne la synthèse de polymère cellulosique le triacétate de Cellulose et la préparation des disques a base ce polymère seul et en mélange avec le l'Ethylcellulose, caractérisées par des différentes techniques d'analyses : IR.
- L'autre sous partie comporte l'étude cinétique de libération du principe actif « Aspirine ».

Références bibliographiques

- [1] Z. Bengharez , H. sehil, H. Merine, N. Chaf ;Synthèse et caractérisationn de copolymeres imines supports.etude cinétique de la libération controlée d'un principe actif modele ;Journal de la Société Chimique de Tunisie, 13, 107-116) , 2011.
- [2] H.Merine, Z. Bengharez, L. Belarbi, A. Mesli , Journal de la Société Chimique de Tunisie, 8, 259, 2006.
- [3] A.A. Deshpande, C.T. Rhodes, N.H. Shah, A.W. Malick., Drug Dev. Ind. Pharm, 22,531-539., 1996.
- [4] T. Vandamme, D. Poncelet, P. Subra – Paternault , « microencapsulation », Ed Lavoisier, Paris, 2007.
- [5] E.K Soltani., Thèse : Développement de nouveaux systèmes à base de polymères biodégradables pour la libération prolongée d'anti-inflammatoire : cas de l'amidon et de l'acide niflumique, Université FERHAT ABBAS de SETIF, 2011.
- [6] J.Rosaleen, W. Paul, A. Todd, J. ALAN, Antibacterial Agents Chemistry, Mode of Action, Mechanisms of Resistance and Clinical Applications, Faculty of Pharmacy, University of Sydney, Australia, 2012.

Partie

Bibliographie

Chapitre I:
Généralités sur la cellulose

La cellulose est un polymère naturel et le plus abondant à la surface de la terre. Cette macromolécule est produite essentiellement par le processus biochimique de photosynthèse [1]. Ce polysaccharide est le constituant majeur des organismes photosynthétiques et assure la protection et le soutien dans les organismes végétaux dont il constitue entre 30 et 99 % du poids sec. La cellulose est présente aussi dans le monde animal, notamment dans la tunique d'animaux marins comme les tuniciers ou les salpes [2- 3]. Cellulose est le composant principal du coton et d'autres fibres textiles telles que le lin, le chanvre, le jute, la ramie [4]. Elle peut être aussi bio synthétisée par certaines bactéries tel que l'acétobacter xyline [5,6].

Tableau 01: Teneur en cellulose (%) de quelques fibres naturelles [4].

Fibres	% de cellulose
Coton	82.7
Jute	64.4
Line	64.1
Rami	68.6

I.1. Structure de la cellulose :

La cellulose $[(C_6H_{10}O_5)_n]$ est un homopolymère semi-cristallin de type polysaccharide, à une longue chaîne linéaire stéréorégularité, constituée d'un enchaînement de monomères formés de deux molécules de β -glucose (anhydro-glucopyranos) dite cellobiose liée par des liaisons B – (1 \rightarrow 4)-glucosidiques, il possède des hydroxyles (OH) libres sur les positions C2, C3 et C6 (Figure.01). Le nombre n d'unité anhydro-glucopyranose correspond au DP de la cellulose.

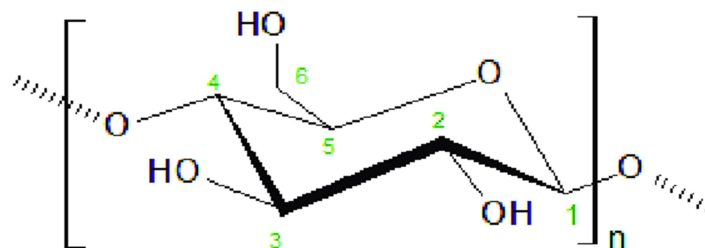


Figure 01 : La molécule de la cellulose.

Les groupements terminaux de cellulose sont des fonctions alcool dite extrémité non-Réductrice et aldéhyde dite extrémité réductrice (figure.02) [7].

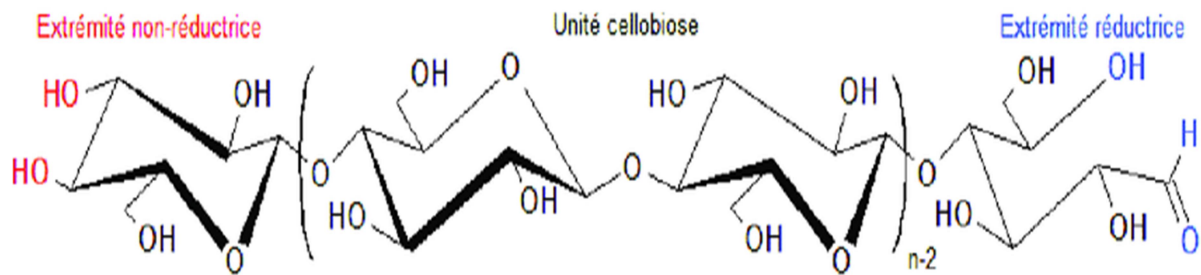


Figure 02 : Représentation schématique de la cellulose [8].

Les groupements hydroxyles sont nombreux dans la chaîne, sont responsables du Comportement physicochimique de la cellulose. Cette conformation favorise la formation de liaisons hydrogènes intra et surtout intermoléculaires (figure.03).

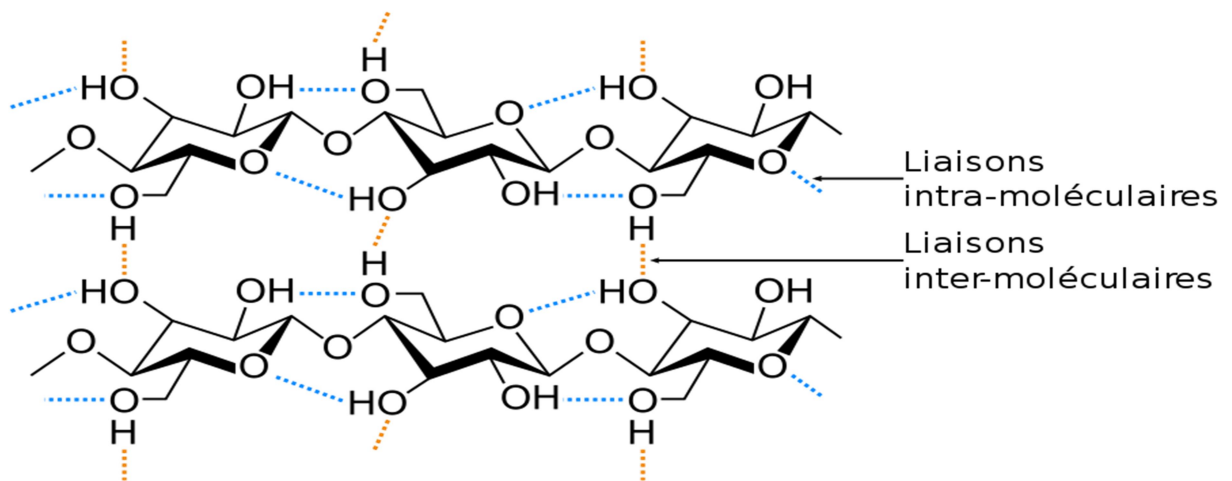


Figure 03 : Représentation schématique des liaisons hydrogènes intramoléculaire (bleues) et intermoléculaire (rouge) des chaînes de cellulose.

Les chaînes de cellulose sont liées entre elles pour former des faisceaux appelés micro fibrilles stabilisées Latéralement par des liaisons d'hydrogènes ainsi par des liaisons de Van der Waal [8,9] Sont fixées dans une matrice composée de lignine et d'hémicellulose [10,11] Sa structure Organisée en micro fibrilles est illustré dans(Figure.04)

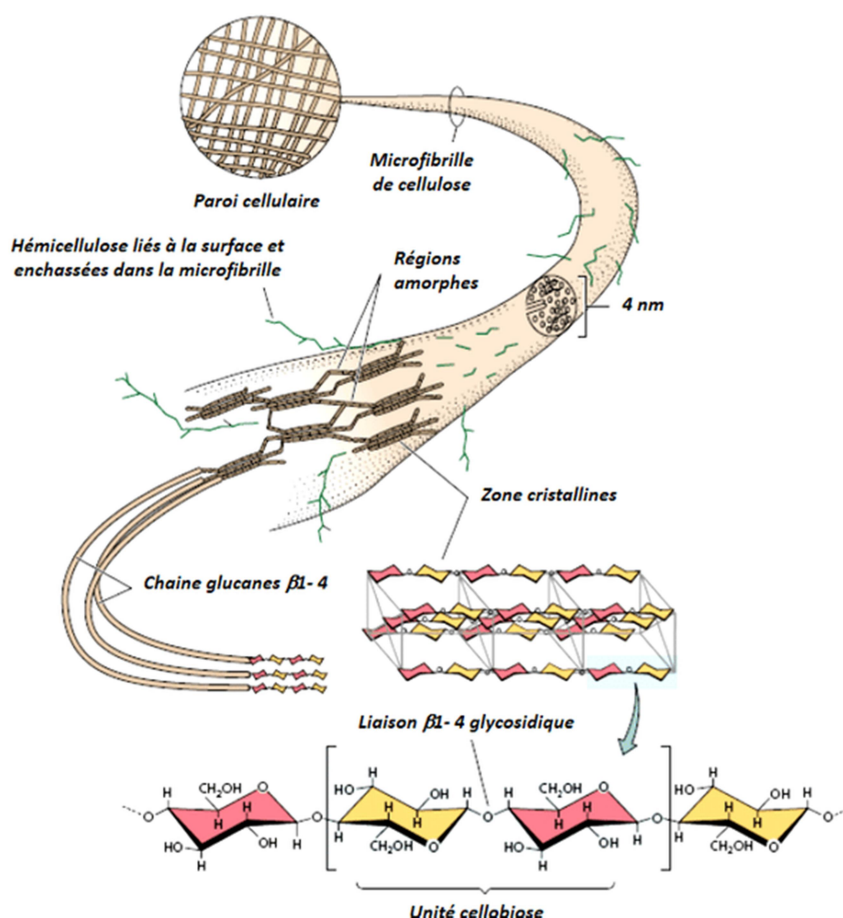


Figure 04: Schéma de la structure d'une microfibrille de cellulose [12,13].

I.2. Obtention d'Acétate de Cellulose :

La modification chimique de la cellulose constitue une voie stratégique dans l'obtention de matériaux plastiques. Les polymères de synthèse en nitrocellulose sont apparus dès le milieu du XIX^{ème} siècle [14]. Ces dérivés celluloses, en raison de leur grande instabilité thermique, ont rapidement été remplacés par des dérivés celluloses plus stables tels que les esters de cellulose dont le plus connu est l'acétate de cellulose. Ces esters ont été identifiés comme potentiellement biodégradables de par leur liaisons ester.

Depuis 25 ans, l'intérêt pour les esters de cellulose est réel ainsi qu'en atteste un très grand nombre de références bibliographiques et brevets, classifiables selon trois thèmes principaux:

- La synthèse, caractérisation et utilisation d'esters celluloses à longues chaînes.

➤ La combinaison d'esters de cellulose avec d'autres polymères dans la formulation de nouveaux matériaux plastiques, Les esters de celluloses comme plastiques biodégradables, Les esters de cellulose peuvent être de différentes natures :

Les esters inorganiques de cellulose :

- Ils représentent une grande famille de dérivés de la cellulose. Ces esters de cellulose peuvent être synthétisés, par exemple, par réactions de phosphorylation [14]. ou de sulfatation. Les produits obtenus sont des agents potentiellement anticoagulant ou ayant de bonnes propriétés filmogènes (ex : tosylcellulose).
- Les esters organiques de cellulose qui font l'objet principal de ce paragraphe. Une des caractéristiques les plus importantes des esters de cellulose est leur degré de substitution (DS). Celui-ci correspond au nombre de chaînes greffées sur une unité anhydroglucose. Il est donc compris entre 0 et 3. Il correspond à une valeur moyenne sur l'ensemble des unités anhydroglucoses du substrat.

I.2.1. Estérification de la Cellulose

L'estérification de la cellulose au moyen des anhydrides d'acide est la méthode la plus répandue pour la production d'acétate de cellulose. Cette fabrication se décompose en 4 phases distinctes [15]:

- 1) Un traitement préliminaire d'activation de la cellulose est nécessaire. On préfère idéalement réaliser le séchage avec de l'acide acétique glacial et non pas par un sur séchage afin d'avoir la cellulose plus réactive possible. La cellulose est ensuite broyée et malaxée avec de l'acide acétique pur. L'augmentation de la température et de la durée du malaxage augmente l'efficacité du prétraitement. Celui-ci permet de faire gonfler la cellulose (afin de la rendre plus réactive).
- 2) L'acétylation est réalisée en ajoutant l'anhydride acétique et le catalyseur acide (H_2SO_4). Il se forme alors un triacétate de cellulose. Les fibres cellulosiques se dissolvent progressivement à mesure que la réaction avance. La dissolution complète ne se produit qu'en présence d'un excès important d'anhydride acétique. Elle indique alors la fin de l'estérification. Cette réaction provoque deux phénomènes : la réaction des groupements hydroxyles de la cellulose, et la fission des chaînes cellulosiques et donc la diminution du DP de la cellulose. La température favorisant l'hydrolyse de la cellulose, il faut veiller à son contrôle précis, d'autant plus que cette réaction est très exothermique.

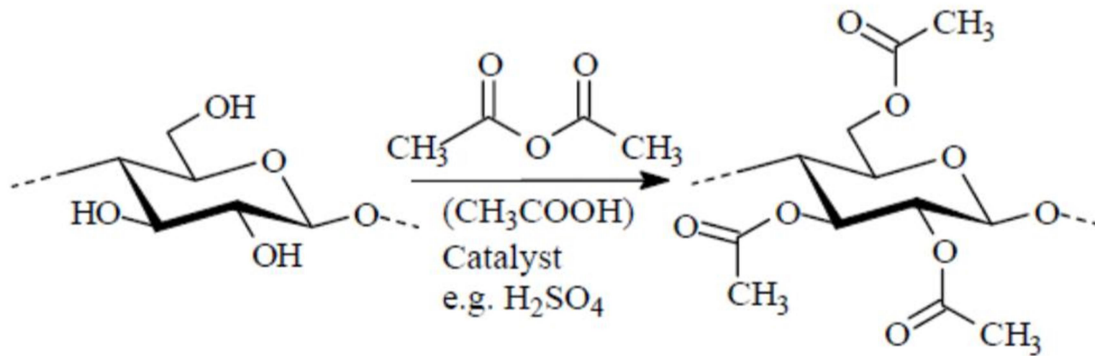


Figure 5: Acétylation de la cellulose [15].

- 3) L'hydrolyse a pour but de transformer le triacétate obtenu lors de l'acétylation en un dérivé soluble dans l'acétone. On additionne de l'eau au mélange précédent (solution d'acide acétique) pour permettre l'hydrolyse du triacétate en diacétate. Cette étape est catalysée également par de l'acide sulfurique. Elle permet surtout de moduler le DS (DS : Degré de substitution) de dérivé synthétisé.
- 4) La dernière étape correspond à la précipitation et à la purification. Une fois que le DS de l'acétate a été ajusté, on précipite l'acétate cellulosique en ajoutant de l'eau à la solution et on lave à nouveau le précipité à l'eau. Cette purification est primordiale afin d'éliminer les traces d'agents chimiques et de recycler l'acide acétique.

I.2.1.a. Triacétate de cellulose CTA :

En 1948, le Triacétate de cellulose ($C_{12}H_{16}O_8$)_n remplace progressivement le nitrate pour la réalisation de supports. Ses excellentes caractéristiques de non-inflammabilité sont à l'origine de son appellation de « film de sécurité (*safety film*) ». Il est obtenu par estérification de la cellulose en présence d'acide acétique ; la réaction est catalysée par l'acide sulfurique. Sa production industrielle met en jeu des quantités importantes de solvants organiques (chlorure de méthylène, *n*-butanol, méthanol...). À l'instar des esters précédents, ses propriétés plastiques sont renforcées par l'ajout de plastifiants (triphénylphosphate, palatale d'éthyle ou de butyle). La fragilité des supports en triacétate de cellulose s'est révélée à la fin des années 1980 avec les premières manifestations du « syndrome du vinaigre ». Ce mode de dégradation, spécifique du triacétate, met en œuvre deux réactions d'hydrolyse distinctes qui entraînent la perte d'une fraction des groupes acétates accompagnée par des ruptures de la

chaîne principale du polymère (Figure 06). Ces deux réactions sont autocatalysées par les vapeurs acides issues de la dégradation de la [molécule](#) de triacétate et par l'apport de particules métalliques qui peuvent être présentes dans les contenants [16]. La synthèse du triacétate de cellulose à partir de l'acide éthanoïque est généralement lente et aboutit à la formation d'une quantité très faible de produits. On substitue fréquemment l'acide par son anhydride, appelé anhydride éthanoïque.

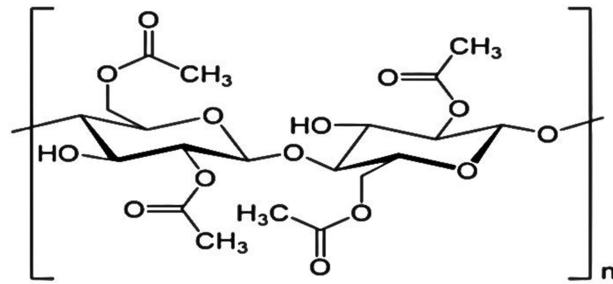


Figure 06 : La Structure de Triacétate de cellulose CTA

I.3. Applications :

L'utilisation commerciale est la principale fabrication de papier de cellulose, où Kraft est utilisé pour la cellulose séparée de la lignine. Fibre de cellulose utilisée dans l'industrie textile. Vous pouvez utiliser le coton, le lin et autres fibres naturelles directement ou transformés pour la fabrication de rayonne. L'utilisation de la cellulose et de la farine de cellulose charge de poudre gélifiante comme matériaux pour des médicaments et des agents épaississants alimentaires et des émulsifiants et des stabilisants. Les scientifiques utilisent la cellulose dans la filtration et la Chromatographie liquide avec une couche mince. La cellulose est utilisée comme matériau isolant et la construction électrique. Il est utilisé dans des articles ménagers courants, tels que les filtres à café, des éponges et des adhésifs collyre et laxatifs et des films. Bien que la cellulose des plantes est toujours sous forme de carburant importante, il peut également traiter de la cellulose des déchets animaux pour la fabrication de bio-butanol [17].



Figure 07 : Applications de cellulose

Chapitre II

Généralité sur les formes Pharmaceutique et la libération de principes actifs

Parmi toutes les voies d'administration, Diverses expressions ont été proposées pour désigner les formes galéniques permettant d'accroître la durée d'action des entités médicamenteuses [18,19]: forme à libération ou action soutenues, contrôlées, différées, ralenties, programmées, prolongées, etc.

La voie orale a toujours suscité un grand intérêt [20]. Les formes prises par voie orale présentent une grande facilité d'administration pour le patient, tandis que pour les chercheurs, la physiologie du système gastro-intestinal peut être facilement modélisable [21].

Dans le but d'atteindre l'effet thérapeutique recherché, il faut que le principe actif parvienne au niveau plasmatique à des concentrations comprises dans un écart dit thérapeutique correspondant aux concentrations données [22, 23] :

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

La formulation permet d'optimiser son efficacité tout en réduisant les effets secondaires. Parmi les avantages du concept de formulation :

- Choix de la voie d'administration la plus économique.
- Contrôle de la libération du PA.
- Diminuer la fréquence des prises.
- Amélioration de la biodisponibilité.

II.1. Les formes galéniques :

Une forme galénique ou une forme médicamenteuse désigne la forme individuelle sous laquelle sont mis les principes actifs et les excipients (matières inactifs) pour constituer un médicament. Elle correspond à l'aspect physique final du médicament tel qu'il sera utilisé chez un patient à leurs maladies, leurs âges, leurs Besoins et leurs [24]. Les industriels s'ingénient à trouver des formes différentes (les

comprimés, les capsules, poudre, sirops, granulés les huiles) garantir le confort du Patient mais aussi la qualité et l'efficacité de son traitement [25].

La voie orale, la plus couramment utilisée, est une voie d'administration entérale de Médicaments qui consiste à les avaler par la bouche.

Une forme galénique est destinée pour la voie per os, les comprimés qui font l'objet de cette partie.

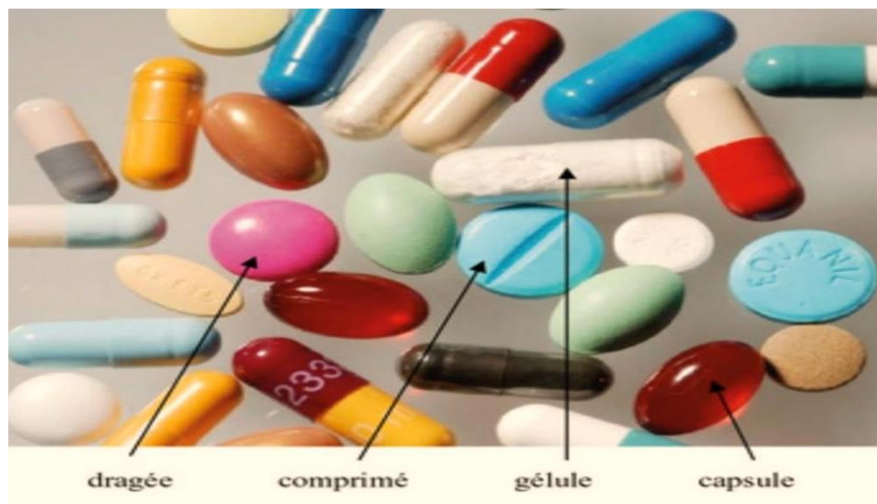


Figure 08: Médicament sous forme solide destiné à la voie [26]

II.1.1. Comprimés

Les comprimés sont définis dans la Pharmacopée Européenne comme des préparations solides contenant une dose unique d'une ou plusieurs substances actives. Il est généralement obtenu par agglomération en compactant un volume constant de particules. Il est destiné à un usage oral. Certains sont avalés ou mâchés, d'autres se dissolvent ou se dissolvent dans l'eau avant ingestion, et certains doivent rester dans la bouche pour y libérer la substance active. De plus, [27] il existe également des comprimés pour l'implantation.

Les particules de comprimé sont constituées d'un ou plusieurs principes actifs, avec ou sans excipients ajoutés tels que : diluants, liants, désintégrant, lubrifiants, composés pouvant modifier le comportement de la préparation dans le tractus gastro-intestinal, colorants autorisés, agents aromatisants. Les disques se présentent généralement sous la forme d'un cylindre plein dont les extrémités peuvent être plates

ou convexes et dont les bords sont biseautés. Il peut être laminé. Ils offrent suffisamment de résistance pour résister aux diverses manipulations auxquelles ils sont soumis, sans s'effondrer ni se casser [28].

Les comprimés sont généralement utilisés pour l'excrétion systémique des principes actifs. Mais il existe également des comprimés à libération locale de médicament, par exemple dans la cavité buccale, dans le tractus gastro-intestinal, dans le vagin, etc. [29].



Figure 09 : les comprimés

II.2. Classification des formes galéniques selon le mode de libération :

La majorité des formes pharmaceutiques orales se présentent sous forme de comprimés ou de gélules et peuvent être caractérisées par deux types de libération : immédiate ou modifiée.

II.2.2. Forme galénique à libération modifiée :

La forme à libération modifiée est une préparation où la libération de la (ou des) substance(s) active(s) a fait l'objet, quant à sa vitesse et/ou son lieu, d'une modification délibérée résultant d'une formulation particulière et/ou d'un procédé de fabrication spécial, et est donc différente de la forme à libération conventionnelle administrée par la même voie. En accord avec la Pharmacopée Européenne [30], on

définit les comprimés à libération modifiée comme étant des « comprimés, enrobés ou non, qui sont préparés avec des excipients spéciaux, ou par des procédés particuliers, visant à modifier la vitesse, le lieu où le moment de la libération des substances actives». Les formes à libération modifiée comprennent les formes à libération retardée, à libération prolongée et à libération contrôlée :

II.2.2.a. Forme à libération retardée ou différée :

Les systèmes à libération retardée présentent un temps de latence entre l'administration de la forme pharmaceutique et la libération du principe actif – ex. formes gastro-résistantes [31].

Ces formes galéniques sont destinées à libérer le principe actif à un moment différent par rapport à une forme conventionnelle. Ce sont par exemple les comprimés gastro-résistants, formulés de façon à résister aux sucs gastriques puis à se désagréger dans l'intestin. Ils ne doivent pas être écrasés. Leur but est :

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

II.2.2.b. Forme à libération contrôlée ou accélérée :

Une forme pharmaceutique à libération contrôlée peut être définie comme étant un système capable de délivrer une substance active au niveau d'une cible fixée, à une vitesse et pendant une durée prévue pour obtenir l'effet thérapeutique désiré [32]. Elle contrôle la vitesse de libération du PA afin d'obtenir des taux plasmatiques constants compris dans la fenêtre thérapeutique pendant une période de temps déterminée [33] et présente donc une cinétique de libération d'ordre zéro [30-34]. Le profil de libération contrôlée correspond au cas du profil idéal recherché. Ce profil devrait être indépendant des variables biologiques liées au milieu environnant, le processus de libération étant beaucoup plus basé sur des phénomènes physiques constants [35, 36]. Les avantages de la libération contrôlée sont nombreux:

- La réduction des prises journalières,
- Accroissement du confort du malade,
- Amélioration de l'observance du traitement,
- Diminution des effets secondaires indésirables par suppression des pics plasmatique.

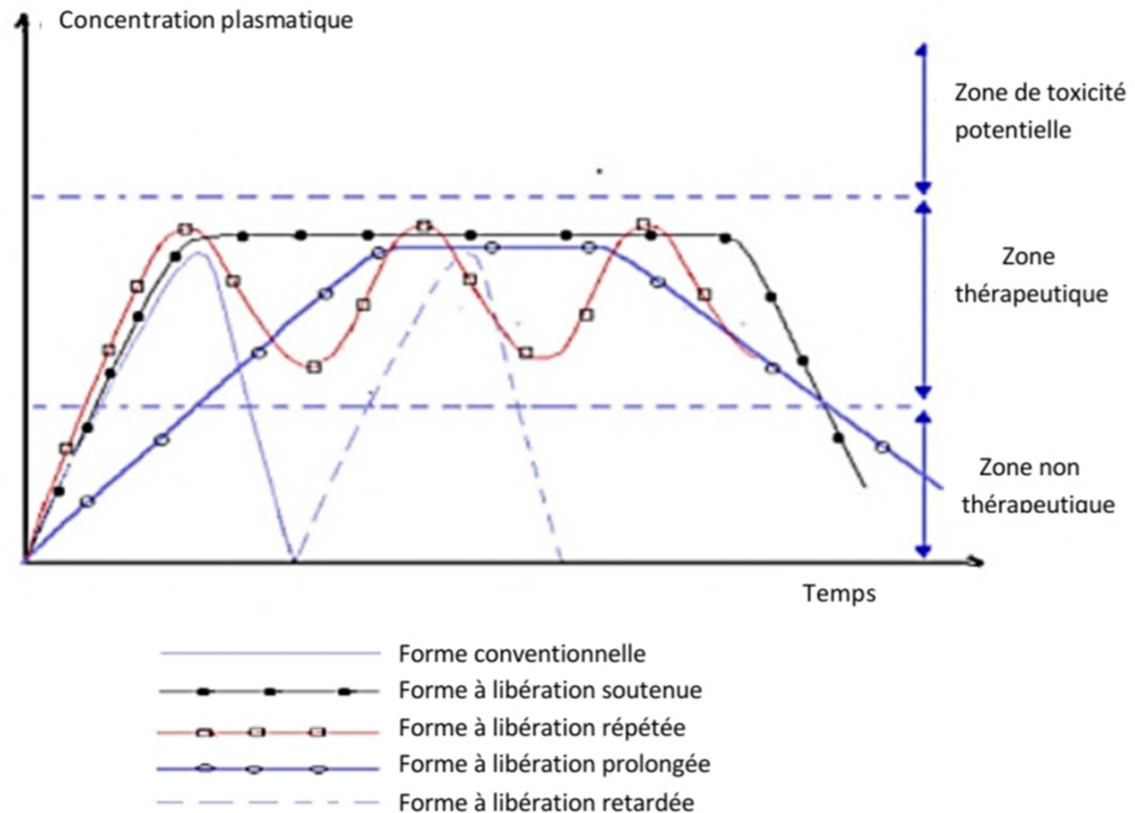


Figure 10 : Profils des concentrations plasmatiques obtenues à partir des différentes formes à libération modifiée

II.3. Mécanismes de libération :

Le mécanisme de largage du principe actif hors d'un système de libération contrôlée matriciel repose sur trois principes. Il s'agit de la pénétration d'eau dans la matrice suivie de son gonflement et de la diffusion du principe actif hors de celle-ci de l'érosion de la matrice ou d'une combinaison de ces deux principes [37]. Il est à noter que dans le cas où une matrice est constituée de protéines, la dégradation enzymatique joue également un rôle important quant à la libération du principe actif [38]. Les systèmes matriciels adoptent donc des propriétés de libération directement influencées par la nature du polymère constituant la matrice [39].

II.4. Aspirine :

L'aspirine, ou acide acétylsalicylique est le chef de file des salicylates et fait partie de la famille des anti-inflammatoires non stéroïdiens. En dépit de sa large utilisation depuis plus de 100 ans, les connaissances concernant ses mécanismes d'action et ses utilisations thérapeutiques continuent d'évoluer [40]. Ce médicament extrait des fleurs de *Spiraea ulmaria* (Reine des prés) (figure 11) et aussi de l'écorce du saule reste le plus vendu dans le monde [41].



Figure 11 : Saule blanc (*Salix alba*)

L'aspirine ($C_9H_8O_4$) est un solide blanc, de point de fusion $133^{\circ}C$ et se présente sous forme essentiellement de comprimés, sachets, Gélules ou injectable [42].

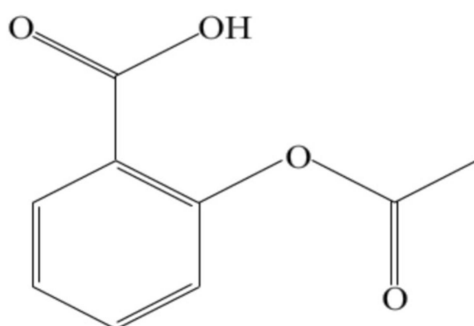


Figure 12: Formule plane de la molécule d'acétylsalicylique ou aspirine

II.4.1. les propriétés pharmacologiques :

- *Action antipyrétique* : Les AINS diminuent la fièvre d'origine infectieuse, inflammatoire ou néoplasique, en s'opposant à la synthèse des prostaglandines induites par les cytokines dans le centre de la thermorégulation qui est l'hypothalamus [43]. ILS accroissent la déperdition de chaleur en provoquant la vasodilatation cutanée [44]
- *Action antalgique* : L'action analgésique de l'aspirine s'exerce au niveau périphérique et au niveau central, Mais les effets périphériques prédominent. Son action analgésique est habituellement associée À son effet anti-inflammatoire et l'action antipyrétique. Leurs actions sont produites par L'inhibition de l'action des cyclooxygénases, responsables de la production des prostaglandines [45]
- *Action antiagrégant*: L'aspirine est le produit qui allonge le plus nettement le temps de saignement en inhibant de façon irréversible la cyclo-oxygénase plaquettaire et de ce fait la synthèse de thromboxane. [43]
- *Action uricosurique* : A faibles doses, l'aspirine inhibe la sécrétion de l'acide urique au niveau du tubule distal, et a donc un effet uricorétenteur et aussi elle antagonise l'effet uricosurique du probénécide et de la sulfinpyrazone. A doses moyennes ou fortes, l'aspirine inhibe la réabsorption de l'acide urique au niveau du tubule proximal, favorisant donc son élimination, ce qui déclencher une crise de colique néphrétique par lithiase urique [46,47].

II.4.2. Synthèse :

La synthèse d'origine de Gerhardt décrite en 1853 [48] fut perfectionnée en 1975[49].

L'aspirine (ou acide acétylsalicylique) est un ester synthétisé à partir de l'acide Salicylique par estérification : l'hydrogène du groupe hydroxyle –O-H porté par le cycle benzénique est remplacé par un groupe acétyle –CO-CH (Figure13) [50]. Les réactifs en quantité équimolaire sont chauffés à 100°C en présence d'un catalyseur tel que l'acide sulfurique concentré, La recristallisation du produit synthétisé n'est effectuée qu'après son refroidis eau distillée ou de l'acétone.

La stabilité de l'acétylsalicylique dépend de l'humidité du milieu, il est stable dans un endroit sec, et instable en présence de l'humidité en se dissociant en acides salicylique et acétique. [51] Le pH de même est un facteur très important qui influence directement sur la solubilité de l'aspirine et sa forme moléculaire ou ionique ; il possède ce dernier caractère dans des intervalles de pH < 2 et pH > 8.

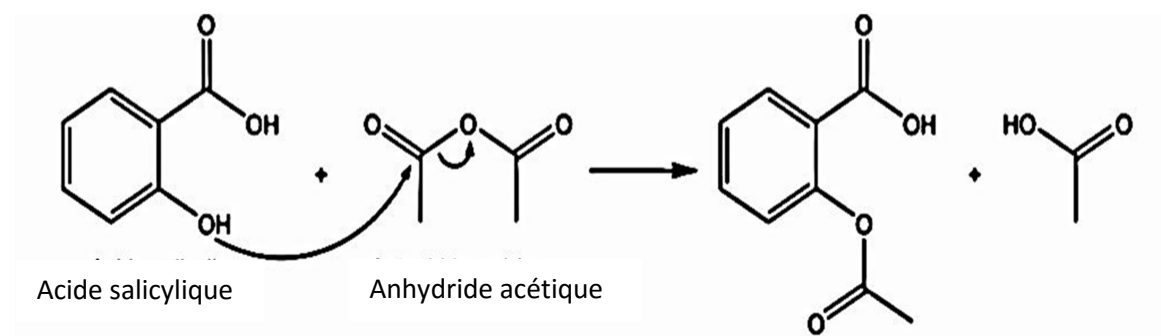


Figure13: Synthèse de l'aspirine.

II.4.3. Pharmacocinétique de l'aspirine

Tableau 02: Pharmacocinétique De L'aspirine [52]

	Absorption	Distribution	Métabolisme	Elimination	Temps ½ vie
	Salicylés	Salicylés	Salicylés	Salicylés	Salicylés
Acide Acétylsalicylique	Absorption rapide au niveau de la partie proximale de l'estomac pour une administration orale.	-tissus liquides et extracellulaire.	-hépatique : 3 Métabolites majeurs :	-excrétion urinaire : Acide salicylique libre 10%	-15 minutes pour l'aspirine
Et Salicylates	AAS rapidement hydrolysé en acide salicylique. -pic de la concentration plasmatique 2h	-passage placentaire. -salicylates, liaison à 80/90% Aux protéines Plasmatiques majoritairement	Acide salicylurique, éther ou conjugué phénolique, ester ou acylglucuronide	Acide salicylique libre 10% -acide salicylique 75% Glucuroconjugé de phénolsalicyl	-2 à 3 heures pour faible doses salicylates. -12 heures pour doses anti-inflammatoires

	après la prise.	l'albumine		at : 10% et acycle : 5%	
--	-----------------	------------	--	----------------------------	--

II.4.4. applications

L'aspirine un produit pharmaceutique très utilisé à l'échelle mondiale, avec un prix abordable, prescrit pour prévenir aux douleurs de l'enfantement et traiter les fièvres. Connu dans un premier temps pour ses propriétés antalgiques, anti-inflammatoires, antipyrétiques, et secondairement employé comme anti-thrombotique. [53] Ce médicament peut être utilisé pour prévenir contre des complications cardiovasculaires. De plus, son usage à faible dose est également très répandu au cours de la grossesse pour la prévention de diverses pathologies gravidiques vasculaires comme le pré éclampsie (PE). [54]

II.5. Paramètres influençant la libération d'un principe actif

Il est à noter que les paramètres influençant la libération d'un PA encapsulé sont :

- Solubilité du PA dans le milieu de libération et dans la paroi polymérique;
- Taux d'encapsulation ;
- Interactions chimiques entre le principe actif et polymère ;
- Caractéristiques morphologiques du système de libération (porosité, tortuosité, surface, forme) ;
- Caractéristiques du polymère tel que le poids moléculaire. Ainsi les polymères de faibles poids moléculaires présentent une porosité plus élevée que d'autres, donc une libération plus élevée de principe actif

Les techniques de micro-encapsulation ont permis de préparer des microparticules de différentes caractéristiques. De plus, les matériaux d'enrobage utilisés peuvent influencer et modifier les modes de libération de l'agent encapsulé.

On distingue des formes à libération prolongée pour lesquelles la libération peut s'effectuer sur plusieurs jours, ou plusieurs semaines et les systèmes programmés pour libérer le principe actif sous l'effet de l'environnement biologique [55].

Reference

- [1] D. Alfred, R. Bertoniere, R. M. Brown, H. Chanzy Gray, K. Hattori, W. Glasse Cellulose, Encyclopedia of Polymer Science and Technology, Wiley. 2003.
- [2] Kraessig, H., [Cellulose: morphology, structure, accessibility and reactivity]. [Colloquium paper]. [German]. Papier, 1990.
- [3] Mihranyan, A., Cellulose from cladophorales green algae: From environmental problem to high-tech composite materials. Journal of Applied Polymer Science, 2011. 119(4): p. 2449-2460.
- [4] Berreur, L., B. de Maillard, and S. Nösperger, L'industrie française des matériaux composites. Etude stratégique (Rapport de synthèse) réalisée par Nodal consultants pour le compte de la Digitip/SIM, 2002. 14.
- [5] Embuscado, M.E., J.S. Marks, and J.N. Bemiller, Bacterial cellulose. I. Factors affecting the production of cellulose by *Acetobacter xylinum*. Food Hydrocolloids, 1994. 8(5): p. 407-418.
- [6] Masaoka, S., T. Ohe, and N. Sakota, Production of cellulose from glucose by *Acetobacter xylinum*. Journal of fermentation and bioengineering, 1993. 75(1): p. 18-22.
- [7] Ciolacu, D., et al., Physically and chemically cross-linked cellulose cryogels: Structure, properties and application for controlled release. Carbohydrate polymers, 2016. 151: p. 392-400.
- [8] Roumani, M., Modification Chimique de Surface de Cristaux de Cellulose: Oxydation TEMPO et Couplage avec des amines. Thèse de Doctorat, Université Joseph Fourier (Grenoble), 2004.
- [9] Andresen, M., et al., Properties and characterization of hydrophobized microfibrillated cellulose. Cellulose, 2006. 13(6): p. 665-677.
- [10] Satyanarayana, K., et al., Natural fibre-polymer composites. Cement and Concrete composites, 1990. 12(2): p. 117-136..
- [11] Rong, M.Z., et al., The effect of fiber treatment on the mechanical properties of unidirectional sisal-reinforced epoxy composites. Composites Science and technology, 2001. 61(10): p. 1437-1447.

- [12] Andrews, J.A., T.G. Siccama, and K.A. Vogt, The effect of soil nutrient availability on translocation of Ca, Mg and K from senescing sapwood in Atlantic white cedar. *Plant and soil*, 1999. 208(1): p. 117-123.
- [13] Ruelle, J., Analyse de la diversité du bois de tension de 3 espèces d'angiospermes de forêt tropicale humide de Guyane Française, UAG ,2006.
- [14] P.L.Granja, L. Pouységu, , Petraud, M., De Jéso, B., Baquey, C., Barbosa J. *Appl. Polym. Sci.*, 2001, 82, 3341-3353.
- [15] Lapointe, Robert E., and Cégep de Trois-Rivières. *Précis de chimie de la cellulose*. Centre collégial de développement de matériel didactique,, 1997.
- [16] Jean-Paul GANDOLFO, « PHOTOGRAPHIE – Procédés argentiques », *Encyclopædia Universalis* [en ligne], consulté le 26 mai 2022.
- [17] Mettler, Matthew S.; Mushrif, Samir H.; Paulsen, Alex D.; Javadekar, Ashay D.; Vlachos, Dionisios G.; en lignedauenhauer, Paul J. "reveler la chimie de la pyrolyse pour la production de biocarburants : conversion de la cellulose en furanes et en petits composés oxygénés." *energie environ.* (2012). sci. 5 : 5414_5424. doi : 10.1039 /c1eeo2743c .
- [18] J. Lazarus et J. Cooper, *Pharm. Pharmacol.*, 1959, 11(5), 257-290.
- [19] W.H. Helfand et D.L. Cowen, *Pharmacy in History.*, 1983, 25(1), 3-18.
- [20] A.A. Deshpande, C.T. Rhodes, N.H. Shah, A.W. Malick., *Drug Dev. Ind. Pharm.*, 1996, 22, 531-539.
- [21] K.S. Soppimath, A.R. Kulkarni, W.E. Rudzinski, T.M. Aminabhavi, *Drug Metabolism, Review*. 2001, 33, 149-160.
- [22] A. Le HIR, J.-C. Chaumeil, D. Brossard, "Pharmacie galénique: Bonne pratique de fabrication des médicaments", MASSON: PARIS, 2009, p. 275.
- [23] J.A. Uchizono, "Design of Controlled Release Drug Delivery Systems", McGraw Hill, 2006, p. 1.
- [24] K.S. Soppimath, A.R. Kulkarni, W.E. Rudzinski, T.M. Aminabhavi, *Drug Metabolism Review.*, 2001, 33, 149-160
- [25] Petit jean F. Marie Cardine M. ; «Schizophrénies débutantes diagnostic et modalités Thérapeutiques (2003), 1ère édition Johnlibbeyeurotext, pp.250
- [26] Académie nationale de Pharmacie .
<http://dictionnaire.acadpharm.org/w/Capsule>

- [27] Conseil de l'Europe .Pharmacopée européenne. Strasbourg, Conseil de L'Europe : 639-42. (2004).
- [28] Aiache, J. M., Aiache, S. and Renoux, R. Initiation à la connaissance du Médicament. Paris, Masson : 135-67. (2001b).
- [29] Cao, B. and Ling, C. Comprimés, in : Zhuang, Y., Cao, B. and Xiao, R. (Ed.)Technologie pratique pharmaceutique (Version chinoise). Beijing, Maison du peuple D'édition de médecine : 1-4. (1998)
- [30] Pharmacopée Européenne, 6ème édition, DEQM, Conseil de l'Europe (Strasbourg),Editor.2010.
- [31] N. Rouge, P. Buri, E. Doelker, "Int. J. Pharm", 1996, 136, 117-139.
- [32] G.W. Jantzen, J.R. Robinson, "Sustained- and Controlled-Release Drug-Delivery Systems, Drugs and Pharmaceutical Sciences; Modern Pharmaceutics, Ed. G.S. Banker, C.T. Rhodes, Marcel Dekker", NewYork., 2002,501-528.
- [33] M.E. Sangalli, A. Maroni, L. Zema, C. Buseti, F. Giordano, A. Gazzaniga, J. Control. Release., 2001, 73, 103-110.
- [34] P. Buri, Introduction des formes pharmaceutiques nouvelles : Aspects Technologiques, Biopharmaceutiques et Médicaux, TEC & DOC Lavoisier: Paris., 1985, p. 3.
- [35] Yie. Chien, W. and S. Lin, Drug Delivery: Controlled Release, Encyclopedia of Pharmaceutical Technology, 3Th Edition. p. 1082.
- [36] S. Segot-Chicq, E. Teillaud, and N. A. Peppas, "Les dispositifs à libération contrôlée pour la délivrance des principes actifs médicamenteux : I. Interet et Applications", S. T. P. PHARMA., 1985. p. 25
- [37]Rathbone, Michael J., Jonathan Hadgraft et Michael S. Roberts. "Technologie d'administration de médicaments à libération modifiée." *Médicaments et sciences pharmaceutiques* 126 (2003): 101-114.
- [38]Remondetto, Gabriel E., Erick Beyssac, and Muriel Subirade. "Disponibilité du fer à partir d'hydrogels de protéines de lactosérum : une étude in vitro." *Journal of Agricultural and Food Chemistry* 52.26 (2004): 8137-8143.
- [39] Qui Y.et Park K, Environnement-sensitive hydrogels for drug delivery, Advenced Drug Delivery Reviews, 2001, 53 :321-339
- [40] Tanasescu, S., H. Lévesque, and C. Thuillez. "Pharmacologie de l'aspirine." *La Revue de médecine interne* 21 (2000): S18-S26.

- [41] Sana, Benyahia, and Abdallah Bouamrane Assia. "Encapsulation de la doxycycline et de l'aspirine: étude de l'effet des paramètres physicochimiques de préparation sur la stabilité des microcapsules d'alginate." (2017).
- [42] Lechat et al. Pharmacologie. Secrétariat Faculté de médecine Pitié-Salpêtrière, Paris (1982).
- [43] Tabert M. Guide pharmacologique, Lammarie ,3éd, Paris. (1998)Page 49-61.
- [44] Schmi H. Eléments de pharmacologie, Flammarion, Paris. (1987) Page 196-201
- [45] NEAL, M. Pharmacologie médicale. Paris:Deboeck (2003).
- [46] Rang H. P. et Dale M ,1991.Pharmacology, 2 Edition. Churchill Livingstone, London. -Revue francophone de laboratoire. (2010).
- [47] Lechat, Philippe. "Pharmacologie." *Université Pièrre et Marie Curie* (2006): 139.
- [48] C. Gerhardt . Acide acétylsalicylique .Page 87, 149 (1853).
- [49] Faith, Keyes&Clark's industrial chemicals. F. A. lowenheim, M. K. Moran, eds. Wileyinterscience. (1975).new york, 4th ed
- [50] Projet de fin d'étude : Validation statistique du dosage de L'Aspirine par spectrophotomètre-Visible. Université sidi mohamed ben abdellah. Page 2, 3, 6.
- [51] Nicoulaud Franck. Thèse pour le diplôme d'état de docteur en pharmacie ; Aspirine-Paracétamol : des faux jumeaux, (1997).
- [52] Monassier. Pharmacocinétique de l'aspirine.structure chimique de l'acide salicylique et l'acide acétylsalicylique (aspirine). Les anti inflammatoire non stéroïdiens. Faculté de Médecine de Strasbourg, Module de Pharmacologie Générale DCEM. Page 9. (2005)
- [53] H. Lévesque, O. Laffont. L'aspirine à travers les siècles: Rappel historique, 21, 1(2000) S8-S17.
- [54] A. Atallah, E. Lecarpentier, F. Goffinet , P. Gaucherand, M. Doret-Dion, V. T. Aspirine et prééclampsie. (2018).
- [55] Igor G, Mattiasson B O, "Smart polymers Applications in Biotechnology and Biomedicine"; CRC Press, New york, 2eme édition, 148-166. 2008.

Partie

Expérimentale

Dans cette partie, on va citer les produits et les matériels utilisés, la description de la synthèse du polymère Triacétate de cellulose CTA et le principe actif « Aspirine » et la caractérisation des produits obtenus, ensuite, on passera à la préparation des formes galéniques "disques" à base de CTA seul ou en mélange avec Ethylcellulose EC puis l'étude de la libération du principe actif à partir de ces disques dans deux milieux physiologiques pH=1.2 estomacale et pH= 7.4 intestinale

I. Synthèses et caractérisations

I-1-Produits et Matériels utilisés :

I-1-1-les produits:

- Ethyle cellulose est obtenue à partir de Fluka Analytical (produit USA)
- Acide Ascorbique provient de SIGMA-ALDRICH
- Sodium tetra-Borate 10 hydrate (Borax) est provient du Panreac (Barcelone-Espagne)
- HCl (36%) est un produit de Stinnes Chemicals
- NaCl, origine : Acros Organics
- Acide Sulfurique (96-98 %) est provient du Organics
- Acide Acétique (99-100 %) provient du Biochem Chemopharma
- Anhydride Acétique est provient du Merck

I-1-1-a-Ethylcellulose (EC):

C'est un dérivé de la cellulose dans lequel une partie de la partie des groupes hydroxyles sur les unités anhydroglucose de répartition sont modifiés dans des groupes éther d'éthyle

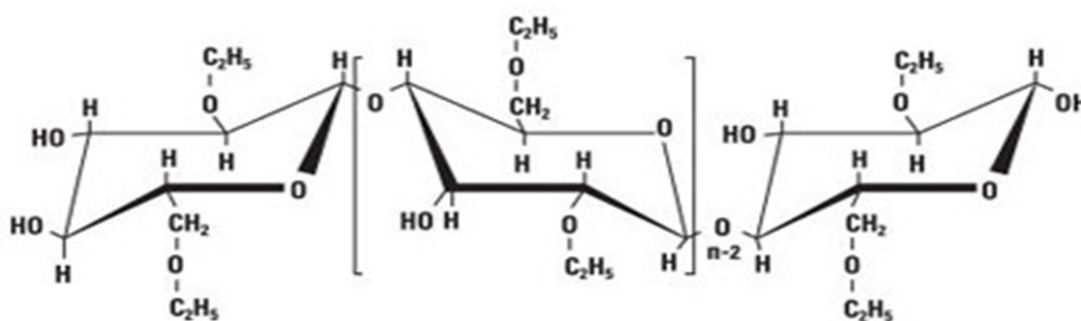


Figure 01 : Ethylcellulose (EC)

EC a largement été utilisée pour la microencapsulation en raison de ses nombreuses propriétés polyvalentes telles que:

- Poudre blanche inodore et sans saveur ocre claire ou substance granuleuse
- Une point de fusion 240~255 °C.
- Plage de densité spécifique 1.07~ 1.18
- Insoluble dans l'eau mais soluble dans de nombreux solvants organiques tels que l'alcool, éther, cétone et ester
- Stable par rapport à la lumière, la chaleur, l'oxygène et l'humidité et produits chimiques
- Non toxique, non irritant

I-1-2-Matériels:

- pH-mètre
- Agitateur magnétique
- Spectrophotomètre UV-Visible
- Spectroscopie Infrarouge
- Étuves thémoréglées
- Réfrigérateurs
- Lampe UV
- Plaque chauffante

- Verrerie de laboratoire

I-2-Synthèse chimique de Triacétate de la cellulose (CTA):

Dans un ballon de 250 ml équipé d'un thermomètre, on introduit 1.5g de coton (cellulose) mis en petites boules, on ajoute 12 ml d'acide acétique pur et deux gouttes d'acide sulfurique à 95 %. Le mélange est porté à reflux entre 60-70 °C pendant 30 min, on dégage le bain marié et on refroidit avec de l'eau, on ajoute après 12 ml d'anhydride acétique introduit par le haut de réfrigérant par petite quantité, le mélange est chauffé de nouveau à $T \approx 70$ °C jusqu'à ce que le coton ait disparu totalement (environ 15 min). Le milieu est refroidit et on ajoute 5 ml d'une solution aqueuse d'acide acétique à 20 % en volume. Chauffé à nouveau entre 60 et 70°C (pendant 10 min).

Après un refroidissement complet le contenu de ballon est versé dans un bécher de 400 ml, 100 ml d'eau distillée chaude a été ajoutée lentement en agitant, le triacétate de cellulose se précipité, on filtre sur Büchner puis on lave le produit avec de l'eau l'opération de lavage est refaite plusieurs fois jusqu'à la neutralisation des eaux de lavage (pH prélevé à l'aide de papier pH : Le pH au début : 3; le pH à la fin de lavage est 6.5), le produit finale est séché dans l'étuve à 60 °C.

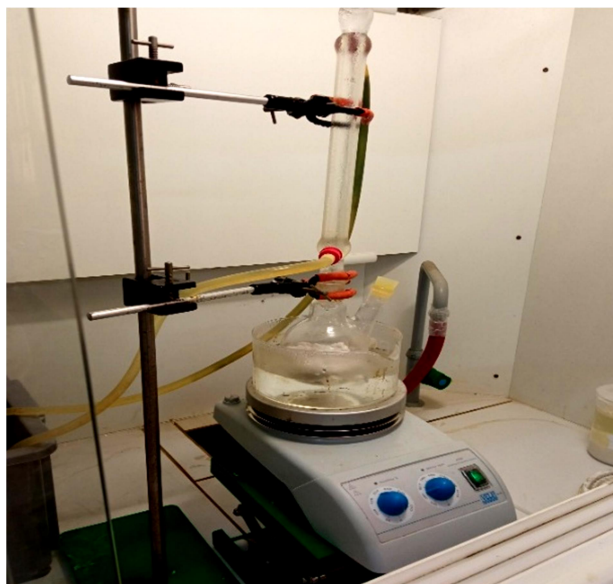


Figure 02 : Montage chauffage a reflux

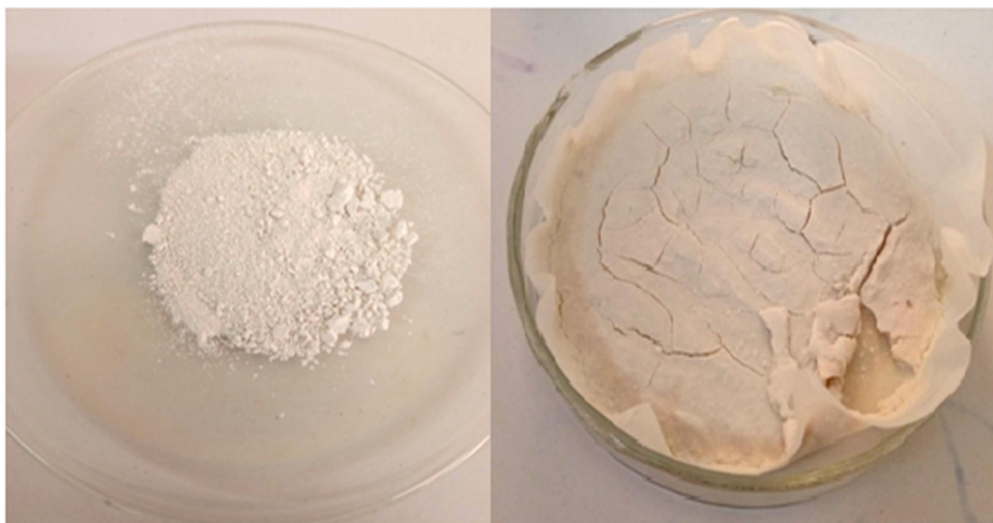


Figure 03 : Triacétate de cellulose (avant et après séchage).

I.3. Synthèse d'Aspirine :

Dans un erlenmeyer rodé de 100 ml on introduire 5 g d'acide salicylique, 7ml d'anhydride éthanoïque (ou acétique) avec 3 gouttes d'acide sulfurique concentré. Le mélange est porté à reflux entre 60-70 °C pendant 20 min.

On enlève le bain-marie (laisser en fonctionnement) et laisser refroidir le ballon. On ajoute lentement 60 ml d'eau froide. Des cristaux d'aspirine apparaissent après 10 mn. On récupère le produit après filtration sous vide et sécher à 80°C pendant 20 min. Le solide obtenu est de l'acide acétylsalicylique impur.



Figure 04 : les cristaux d'aspirine

1.3.1. Purification et recristallisation :

Le but de cette manipulation est de purifier l'acide acétylsalicylique préparé en utilisant la différence de solubilité entre un corps et ses impuretés dans un solvant.

Dans un erlenmeyer, On verse l'acide acétylsalicylique impur et 6 ml d'éthanol. On Chauffe au bain-marie en agitant jusqu'à dissolution complète du solide. Après on ajoute 15 ml d'eau distillée à la température ambiante.

On laisse refroidir, puis on place l'erlenmeyer dans un bain eau - glace jusqu'à recristalliser.

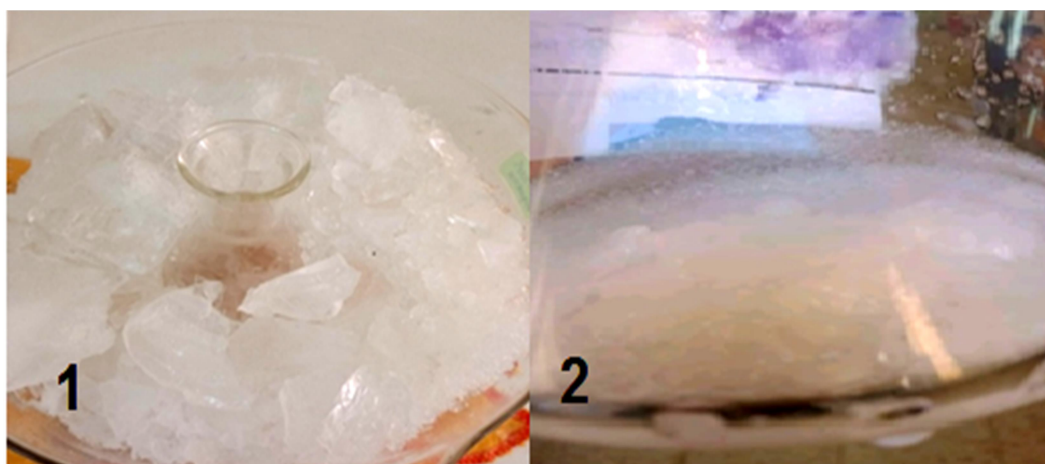


Figure 05 : 1). Refroidissement ; 2). Recristallisation

On récupère l'Aspirine par Filtration sous vide et sécher à 80°C et peser : $m = 3,683g$



Figure 06 : Aspirine pure

I.3.2. Identification et contrôle de pureté par C.C.M :

Cette méthode d'identification est basée sur la plus ou moins grande affinité de chaque constituant pour la phase Stationnaire (plaque de silice) et la phase mobile (éluant) .

I.3.2.a. Préparation d'Eluant :

Dans un bécher, on ajoute 80 ml de cyclohexane et 20 ml d'acétate d'éthyle, on ferme le bécher pour la saturation des vapeurs.

I.3.2.b. Préparation d'échantillons :

On verse les échantillons dans trois petits bécher, et ajouter d'acétate d'éthyle puis y dissoudre :

- A : L'acide salicylique
- B: Acétate d'éthyle.
- C : L'aspirine synthétisé

I.3.2.c. Préparation de la plaque :

Avec un crayon, on trace une ligne droite 1 cm du bas de la plaque et on met 3 points à une distance de 0.5 cm entre chaque point, (sans appuyer pour ne pas détériorer la couche de silice). Cette ligne est appelée ligne de dépôt.

On prend deux gouttes pour chaque produit à l'aide du capillaire et placé à leur point sur la plaque de silice. Ensuite, on met dans le bécher d'éluant perpendiculairement et ferme jusqu'à qu'il quand le front de l'éluant arrive à environ 1 cm du bord supérieur de la plaque.

I.3.2.d. Révélation de la plaque :

La révélation de la plaque s'effectue avec une lampe U.V, et le résultat a été (Fig. 07) :

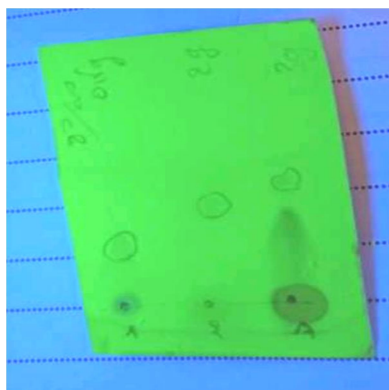


Figure 07 : Résultat de la purification de l'aspirine

I.3.3. Formulations des disques :

I.3.3.a. Produits utilisés pour la préparation des disques :

Aspirine ASP, Triacétate de cellulose CTA, Ethylcellulose (EC), Ethanol.

I.3.3.b. Préparation des disques :

Quatre disques de différentes compositions contenant l'aspirine ont été formulés. Les disques ont été préparés manuellement, en utilisant quelques milligrammes d'ASP dispersé dans le CTA soit seul ou en mélange avec l'EC. De l'Ethanol absolu est alors pulvérisé en quantité suffisante sur les quatre mélanges intimement écrasé pour obtenir une masse finale environ de 300 mg par disque. Les disques seront pesés continuellement et séparément jusqu'à l'obtention d'un poids constant. Les différentes formulations ont été présentées dans le tableau suivant :

Tableau01 : Les ingrédients chimiques des formulations des disques

Les disques (quantité)	Avant séchage m(g)	Après séchage m(g)
D1 :0.2(CTA) +0.1(ASP)	0.575g	0.266g
D2 :0.15(CTA)+0.15(ASP)	0.475g	0.254g
D3 :0.2(EC)+0.1(ASP)	0.385g	0.274g
D4 :0.1(ASP)+0.1(CTA)+0.1(EC)	0.329g	0.258g

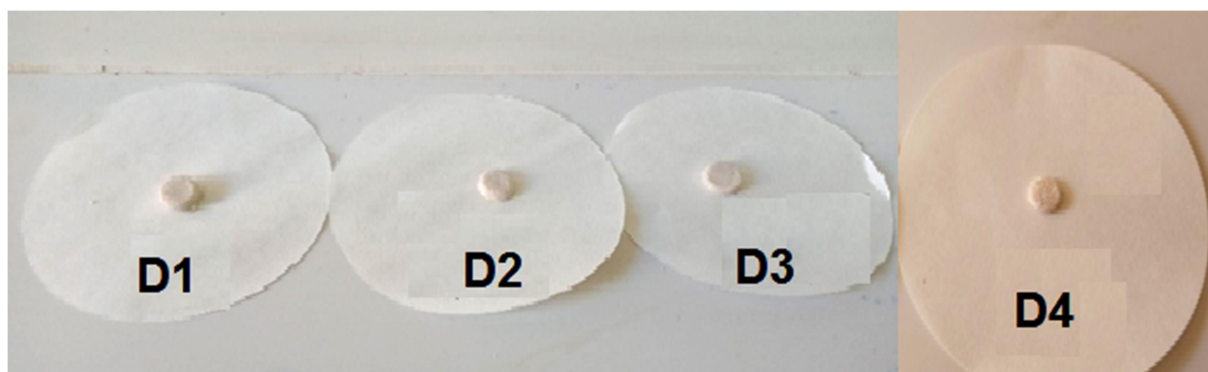


Figure 08 : Photos représentant les disques préparés

I.4. Caractérisation du Triacétate de Cellulose CTA, Aspirine et Disque :

I.4.1. Caractérisation du Triacétate de Cellulose CTA:

Le polymère récupéré a été analysé par spectroscopie infrarouge nous avons pu identifier quelques bandes caractéristiques du CTA

a. Étude par Spectroscopie Infrarouge :

Les groupes fonctionnels d'échantillons ont été détectés par spectrométrie infrarouge à transformée de Fourier FTIR-600 (Agilent Technologies Spectrophotomètre Cary), dans la gamme de 4000-500 cm^{-1} de longueurs d'onde.

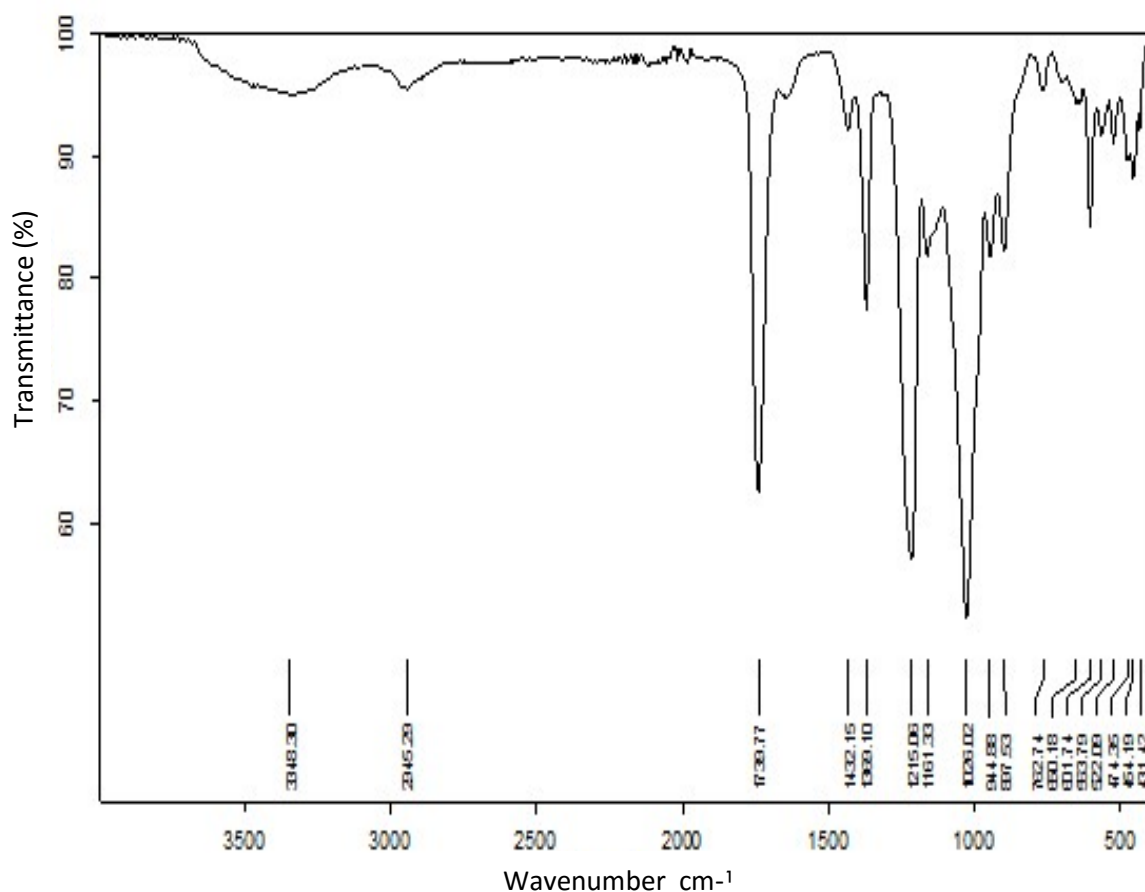


Figure 09 : Spectre Infra Rouge du Triacétate de Cellulose

L'analyse infrarouge de CTA obtenu comparée avec le spectre théorique de CTA, confirme l'obtention de produit désiré. Les résultats de l'analyse sont regroupés dans le suivant :

Tableau 02. Les bandes Caractéristiques de Spectre IR du CTA

Nombre d'onde : ν (cm-1)	Groupements fonctionnelles	Nature
1365	Groupe acétyle $-C-CH_3$	Déformation
3348.30	O-H libre Dans tous les cotons et dérivés cellulosique	Élongation
1739.77	C=O vibration d'ester carbonyle	Élongation
2945.29	C-H aliphatique	Élongation
1432.15	C=C aromatique vibration	Déformation

b. Analyse par Diffraction des Rayons X :

Le diffractomètre Broker D2 Phaser SSD 160 a été utilisé pour rapporter le diffractogramme de Triacétate de Cellulose CTA. L'instrument équipé du détecteur à scintillation. Les échantillons ont été placés dans un porte-échantillon et scannés sur une plage de 0 à 80 ° et tournés à 30 tr / min pour obtenir un diffractogramme moyen des échantillons. Le DRX de CTA a été fait à l'Université IBN KHALDOUNE de TIARET. Le diffractogramme du CTA (Figure10) présente une bande large, confirmant la structure amorphe du polymère obtenu.

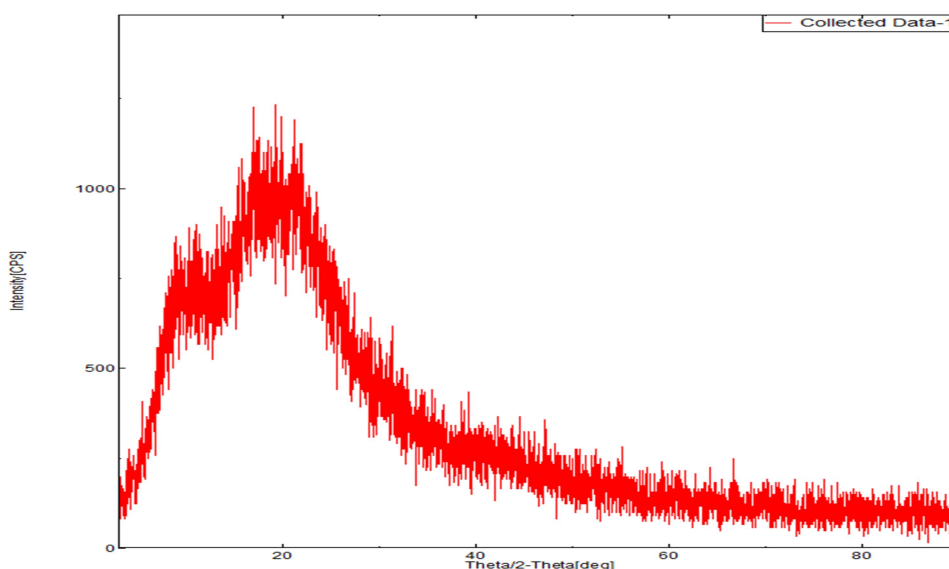


Figure 10: Diffractogramme des microsphères de Triacétate de cellulose

I.4.2. Caractérisation de l'Aspirine préparé, Acide salicylique et Disque par IR:

Le principe actif préparé ASP, Acide Salicylique et le disque préparé à base de CTA ont été analysés par infrarouge. La comparaison nous a permis d'en déduire la présence de l'agent actif dans la formulation préparé D2. Les spectres sont donnés sur les figures (11 à 12) suivants :

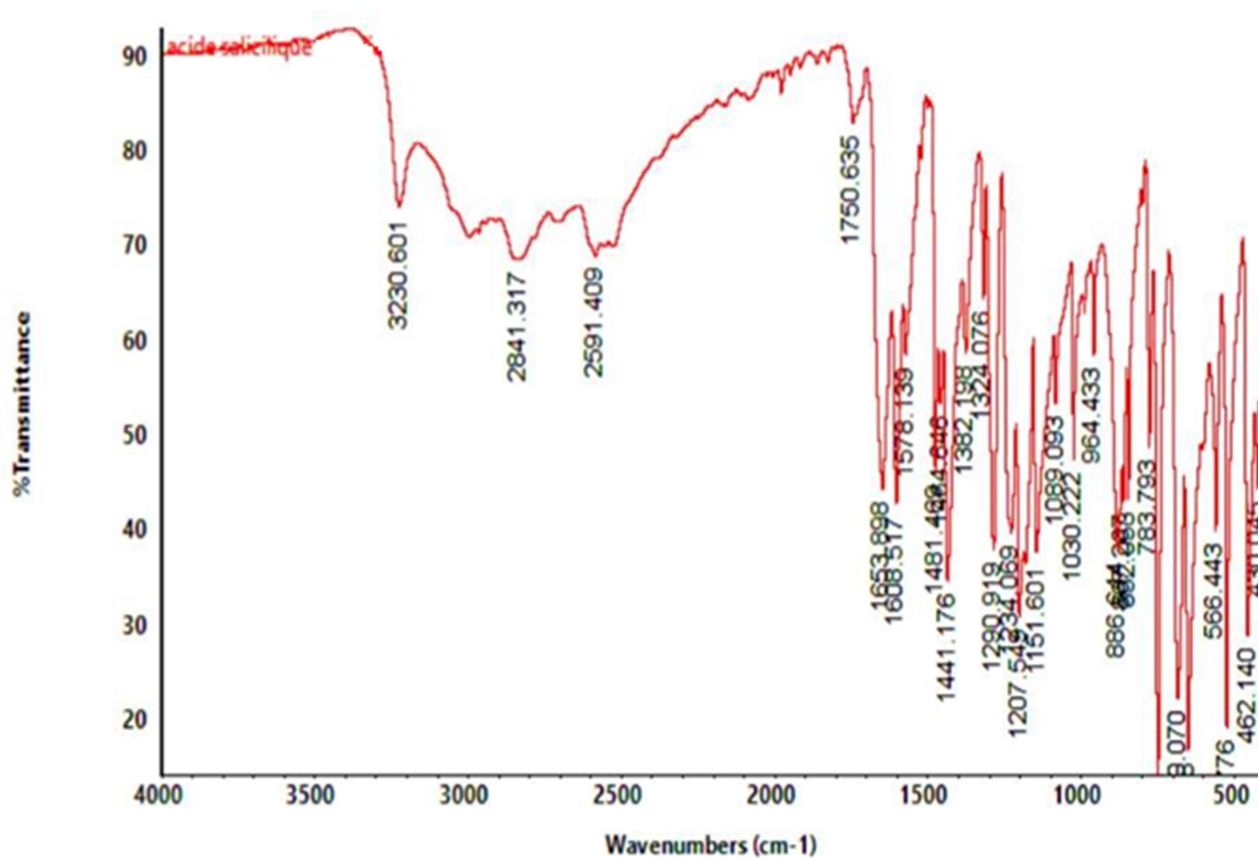


Figure 11 : Spectres IR d'Acide Salicylique

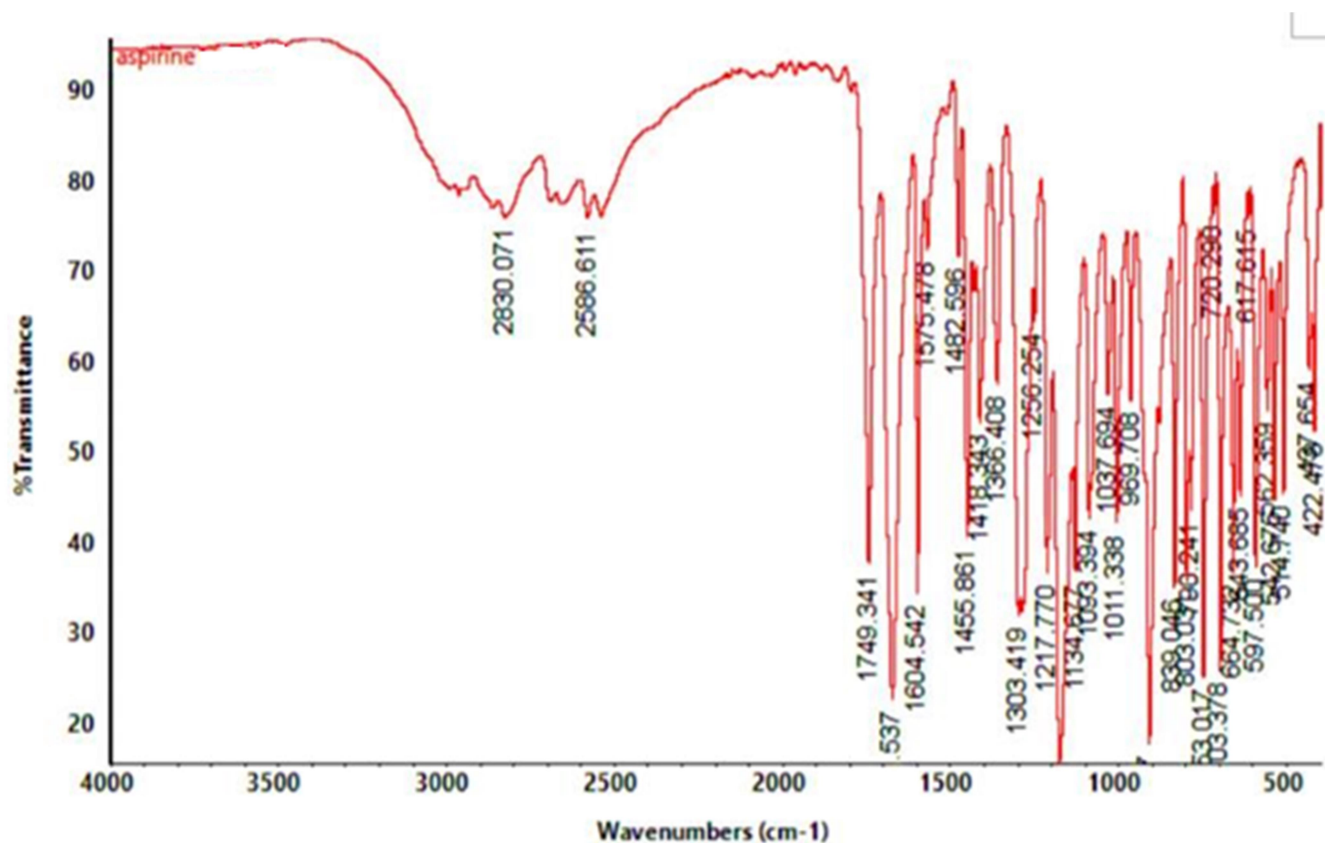


Figure 12 : Spectres IR d'Aspirine

L'analyse du spectre IR de nos molécules nous renseigne sur les différentes liaisons et groupements. On ne s'intéresse pas au squelette carboné (donc en dessous de 1000cm⁻¹). Entre 3000cm⁻¹ et 3500cm⁻¹ nous avons le groupe caractéristique de la liaison OH et vers 1700 cm⁻¹ nous avons la double liaison C=O. Dans l'acide salicylique nous avons deux groupes O-H (un hydroxyle + un carboxyle) (dite aussi grosse patate) et un groupe C=O (carboxyle) vers 1650cm⁻¹. Dans l'acide acétylsalicylique, nous avons deux groupes C=O (carboxyle + ester bien séparés, le carboxyle à droite car il est conjugué avec l'aromatique) vers 1740 cm⁻¹. En revanche nous n'avons qu'un seul groupe O-H correspondant au carboxyle avec un C-O d'ester.

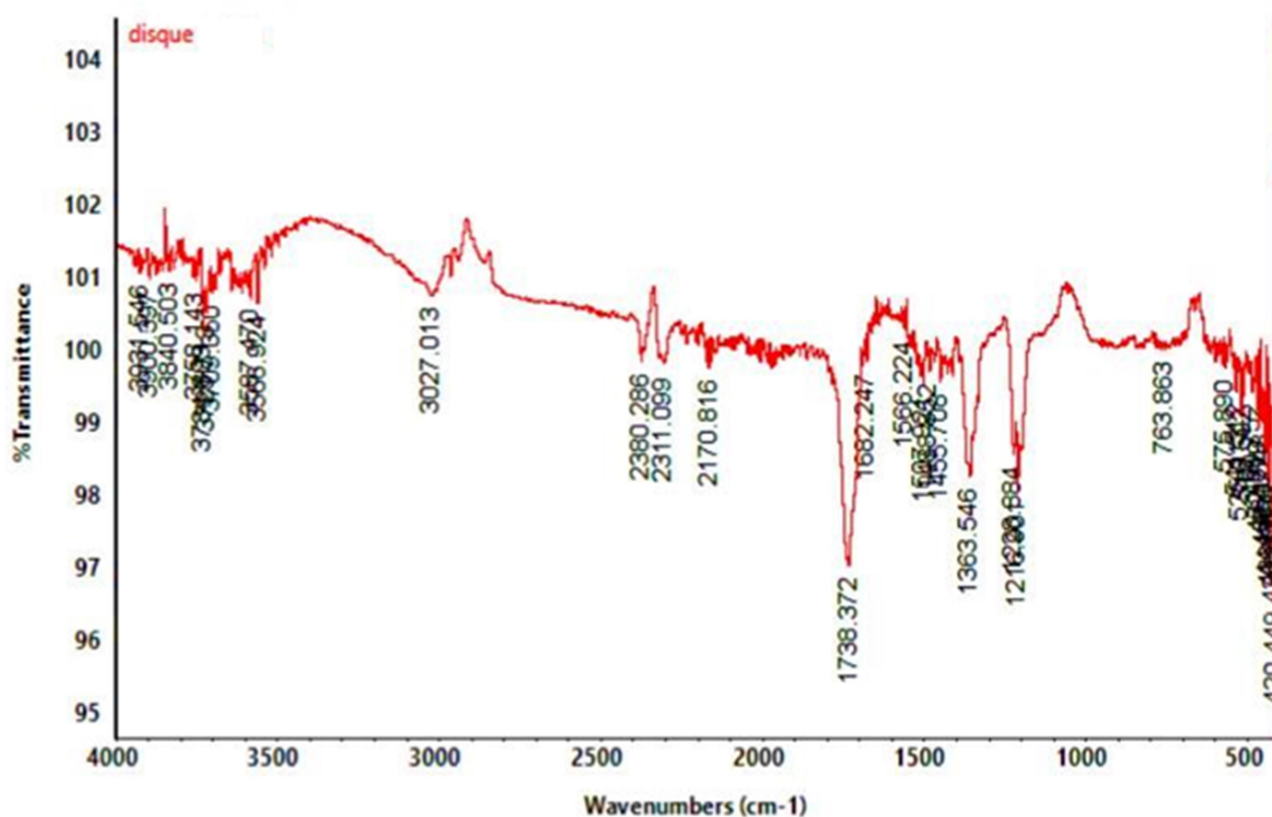


Figure 13 : Spectres IR de Disque D2

Le spectre IR du polymère et du principe actif, nous a permis d’observer les principales bandes caractéristiques relatives aux différents groupements présents.

En premier lieu, nous remarquons la présence des bandes caractéristique du groupe acétyle $-C-CH_3$ situées à 1363cm^{-1} , ainsi que les bandes caractéristiques aux environs de 3027cm^{-1} , 2385cm^{-1} , 1363cm^{-1} et vers 1738cm^{-1} correspondants à O-H libre , C-H aliphatique , C=C des vibrations aromatique et C=O vibration de l’ester carboxyle respectivement caractérisant le polymère utilisé .Cependant le spectre révèle la présence donc du principe actif par la bande caractéristique du groupe ester C-O élongation de l’acide acétylsalicylique vers 1216cm^{-1} .

II. Etude de la cinétique de la libération de principe actif dans le pH=1.2 et le pH=7.4 à 37%:

La libération du principe actif a été suivie à l'aide d'un spectromètre UV-Vis, préalablement calibré à la longueur d'onde λ_{\max} de principes actif utilisé (Aspirine) dans le milieu considéré. Dans le cas où le médicament est dispersé seul dans la matrice d'enrobage, sa libération par diffusion à travers cette matrice dépend de trois facteurs essentiels :

- La vitesse de « pénétration » du liquide dans la forme galénique à travers la structure du Polymère-matrice.
- La vitesse de « dissolution » du principe actif dans le liquide piégé.
- La « diffusion » du principe actif à travers la matrice polymérique.

L'objectif de cette étude cinétique est de comparer l'effet « prolongée et contrôlée » quant à la libération de ce principe actif à travers différentes matrices polymériques.

II.1. Composition du milieu d'étude

Pour nos différentes études cinétiques, on a choisi de reconstituer deux milieux physiologiques pH = 1.2 et pH = 7.4 ; ces milieux correspondent aux temps de séjours les plus importants lors du tractus digestifs, ils sont préparés conformément aux normes décrites par la pharmacopée américaine U.S Patent XX :

❖ Milieu gastrique de pH = 1.2 :

HCl: 1N 80ml, Na Cl: 2g, Eau distillée: 1l

❖ Milieu intestinal de pH = 7.4 :

HCl: 0.1N 20ml, Borax (sodium tétra borate 10 hydrate): 0.025N 500ml, Eau distillée: 1l

Les milieux physiologiques artificiellement reconstitués de pH = 1.2 et pH = 7.4 à 37 °C, vont nous permettre d'évaluer l'effet de la matrice et de sa composition ainsi que l'influence du milieu sur la cinétique de libération du principe actif à partir de différents formulations réalisées.

II.2. La détermination de la longueur d'onde maximale pour les deux pH par UV-Vis:

Les spectres de principe actif ont été réalisés sur un appareil JENWAY 7305 Spectrophotomètre liquide dans les deux milieux de pH (1.2 et 7.4) au laboratoire de chimie à l'Université d'Ain Temouchent. Les longueurs d'ondes sont exprimés en « nm » sont respectivement 227nm.

II.2.1. Etalonnage de principe actif:

Pour le principe actif « Aspirine », nous avons utilisé la méthode qui consiste à préparer d'abord une solution mère de concentration donnée à partir de laquelle nous préparons, par dilutions successives, une série de solutions de concentrations bien déterminées. Celles-ci sont, par la suite, analysées par spectrophotométrie UV-visible.

Nous établissons ainsi la droite d'étalonnage représentant la densité optique, au maximum de la bande d'absorption, en fonction de la concentration C et qui obéit à la relation de Beer Lambert.

$$A = \epsilon \cdot C \cdot l$$

Où:

ϵ : Coefficient d'absorption spécifique ($L \cdot mol^{-1} \cdot cm^{-1}$).

C : la concentration en mol/L de la solution.

l : la longueur de la cellule en quartz (1cm).

II.2.1.a. Courbe d'étalonnage d'Aspirine à pH=1.2 et 7.4

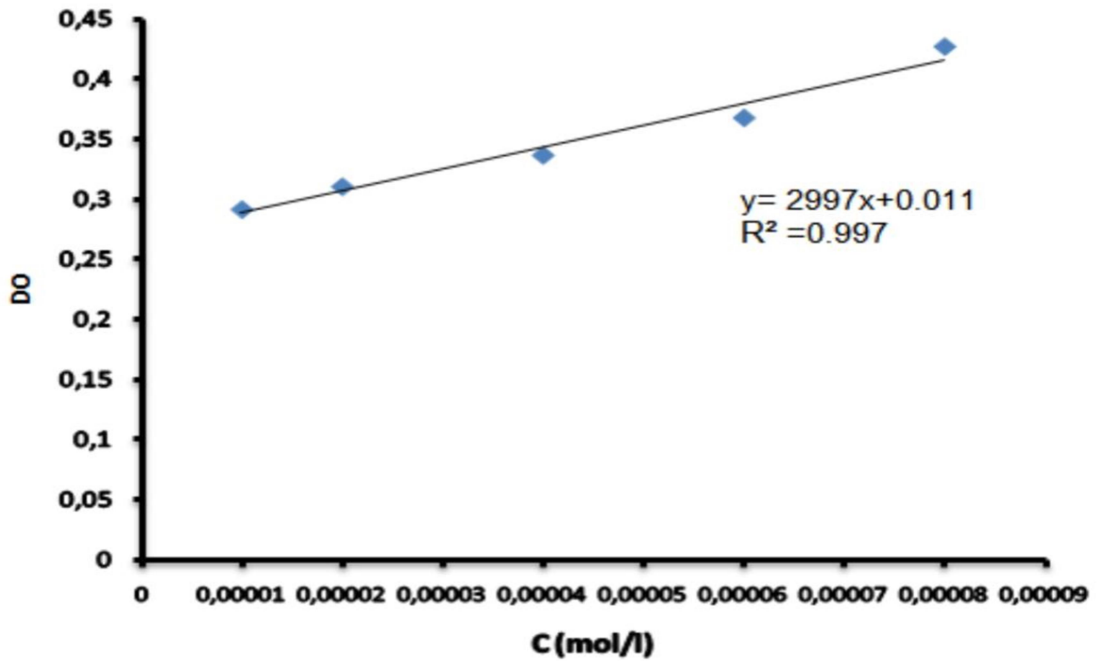


Figure 14 : Courbe d'étalonnage d'Aspirine à pH=1.2

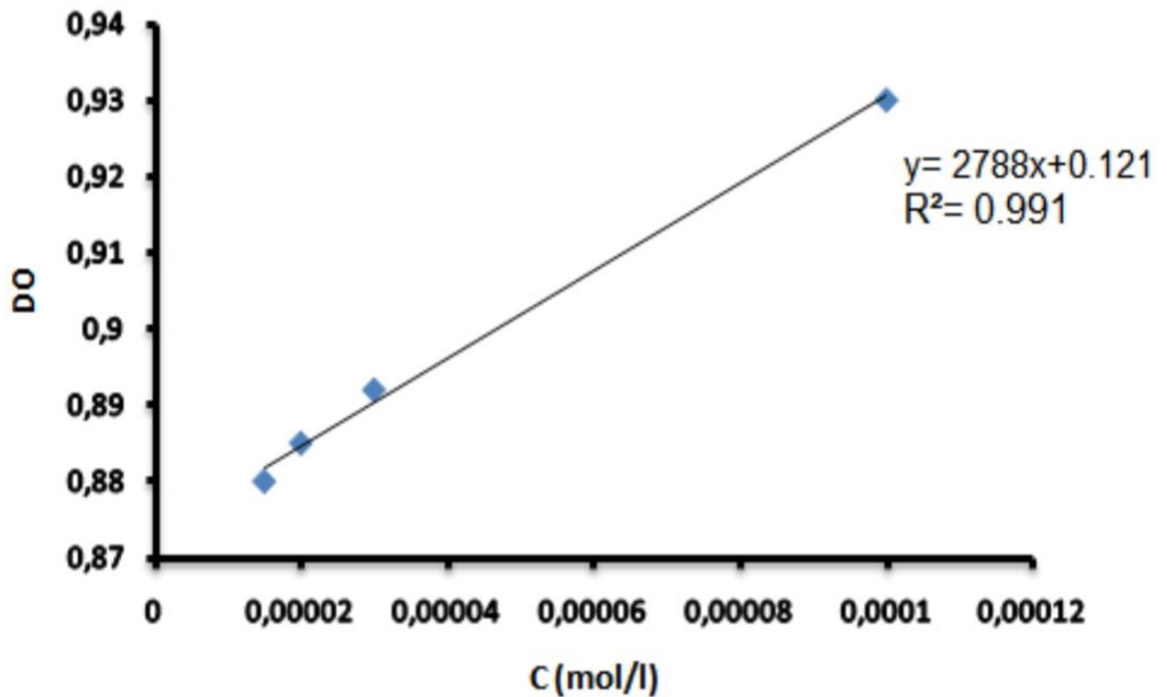


Figure 15 : Courbe d'étalonnage d'Aspirine à pH=7.4

La droite $A = f(C)$ étant linéaire, sa pente à l'origine correspond à ϵ :

Tableau 03 : représente les valeurs des λ_{\max} et ϵ d'Aspirine dans les différents milieux.

Principe actif	pH de milieu	λ_{\max} (nm)	ϵ (L.mol ⁻¹ .cm ⁻¹)
Acide Ascorbique	1.2	227	2997
	7.4	227	2788

II.3. Facteurs influençant les transferts de matières:

➤ L'agitation du milieu

La concentration de la solution devrait être uniforme en tout point de la solution, et cette uniformité est maintenue grâce à l'action d'un agitateur magnétique dans le flacon (vitesse de rotation fixée à 750 rpm pour toutes les expériences). Puisque le non agitation du milieu réactionnel entraînera la formation d'un gradient de concentration à l'intérieur de la solution, donc source d'erreur lors des analyses en spectrophotométrie UV.

➤ La température du milieu

L'influence de la température est très importante dans les phénomènes de diffusion (intervient dans la solubilité du principe actif et facilite la diffusion). Toutes nos expériences ont été effectuées à température constante 37°C (température du corps humain), à l'aide d'un agitateur chauffant.

➤ La nature du milieu, son pH et son volume

- La nature du milieu, comme la température, intervient sur la solubilité de l'agent actif, laquelle influera sur la diffusion.
- Le pH du milieu influe sur la vitesse d'hydrolyse et sur la solubilité du principe actif.
- Le volume du milieu influe d'une part sur la solubilité de l'agent actif, et d'autre part sur sa masse libérée au temps infini (temps à l'équilibre).

- **Méthode "non sink"** : où le volume choisi (100 ml) est utilisé pour toute l'expérience. La concentration du principe actif augmente au cours de l'expérience.
- **Méthode "sink"** : le volume est constamment renouvelé par du liquide vierge, le volume utilisé est donc plus grand

La première méthode (non sink) est beaucoup plus facile à réaliser, et c'est cette méthode que nous avons utilisée dans toutes nos expériences.

II-2-Conditions de mesures :

Afin d'assurer une meilleure reproductibilité des résultats des phénomènes observés et se rapprocher le plus possible des conditions physiologiques, nous avons maintenu constants tous les paramètres suscités pour éviter toute influence sur les transferts de matières:

- La préparation des Disque: est faite de la même manière expliquée.
- Le support des disques : il est en fibres de verre, un peu élevé par rapport au barreau aimanté afin d'éviter les chocs qui peuvent s'y produire et permet aussi une bonne agitation et circulation du liquide autour de la forme galénique.
- La composition du milieu d'étude: la préparation du milieu liquide environnant se fait par quantité de 5 litres afin d'assurer toutes les dilutions nécessaires pour une même expérience avec le même liquide.
- La température: maintenue constante à 37°C à l'aide d'un agitateur chauffant.
- La longueur d'onde maximale: les mesures sont effectuées à l'aide d'un appareil UV.

II.3. Cinétique de libération de PA à partir des disques :

II.3.1. Mode Opérateur et Dispositif expérimental

Dans un flacon de capacité 500mL, la forme galénique a été placée dans 100mL du milieu d'étude. Le milieu a été maintenu à 37°C et agité à une vitesse de rotation de 500 r.p.m à l'aide d'un agitateur magnétique. A chaque instant « t » le disque est retiré du flacon, roulé sur du papier Joseph pour enlever la pellicule de liquide qui s'est formée, puis pesée, et en même temps un volume $V_p = 1\text{mL}$ du milieu liquide est prélevé.

Le volume V_p est dilué par un volume $V_d = 10\text{mL}$ du même milieu physiologique. La densité optique (DO) est ensuite déterminée par UV pour chaque prélèvement.

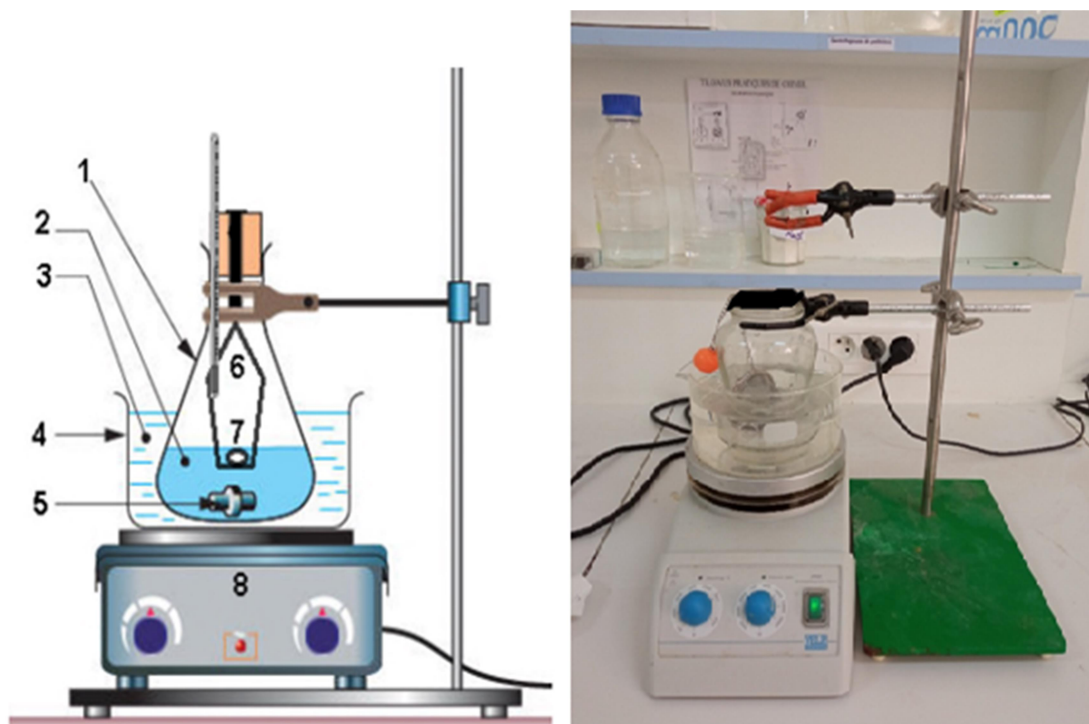


Figure 16 : Dispositif expérimental pour la libération des disques : 1.Flacon, 2. Milieu d'étude, 3.Thermomètre, 4.Cristallisateur, 5.Barreau aimanté ,6.Support en fibre de verre (nacelle), 7.Forme galénique (disque), 8.Agitateur magnétique.

La cinétique de libération du principe actif à partir des formes galéniques, a été suivie par spectrophotométrie U.V, dans différents milieux physiologiques artificiellement reconstitués à $\text{pH} = 1,2$ et $7,4$ à 37°C .

Le taux de PA libéré est donc calculé par rapport à la masse réelle en agent actif contenu dans les microsphères selon la relation suivante:

$$\% PA = \left(\frac{m_t}{m_i} \right) \cdot 10$$

$$m_t = D.O . V_p . MM / \epsilon . V_f$$

Avec :

m_t : La masse de principe actif à l' instant « t »

V_d : le volume de la fiole de dilution en ml

V_f : le volume du liquide de libération contenu dans le flacon en ml

M : la masse molaire du principe du principe actif (g/mol)

m_i : Masse initiale du principe actif.

b. Calcul de la quantité du liquide absorbé par la forme galénique :

La quantité du liquide absorbé par la forme galénique « disque » est calculée par la méthode classique du « suivi pondéral ». Pour calculer la masse du liquide absorbé (m_t'), on applique l'équation suivante :

$$m_t = m_t' - m_0$$

m_t' : masse du liquide absorbé par la forme galénique au temps « t ».

m_t' : masse de la forme galénique à l'instant « t » de la pesée.

m_0 : masse initiale de la forme galénique « sèche ». Le pourcentage du liquide absorbé par la forme galénique est calculé par rapport à la masse initiale de la forme galénique.

$$\%liq\ abs = \frac{m_t'}{m_t} * 100$$

II.3.2. Etude de la libération d'Aspirine à pH=1.2 :

Les résultats obtenus sont exposés dans les courbes cinétiques, représentant la quantité de PA libérée, en fonction du temps exprimé en (min), sont tracées sur la figure.

Pour illustrer cette libération, nous donnons les courbes cinétiques des Disque à base de CTA et CTA+EC. Sur les figures 17 à 20 ; nous présentons le pourcentage de l'agent actif libéré, calculé par rapport à la masse initiale pour les formulations étudiées, en fonction du temps.

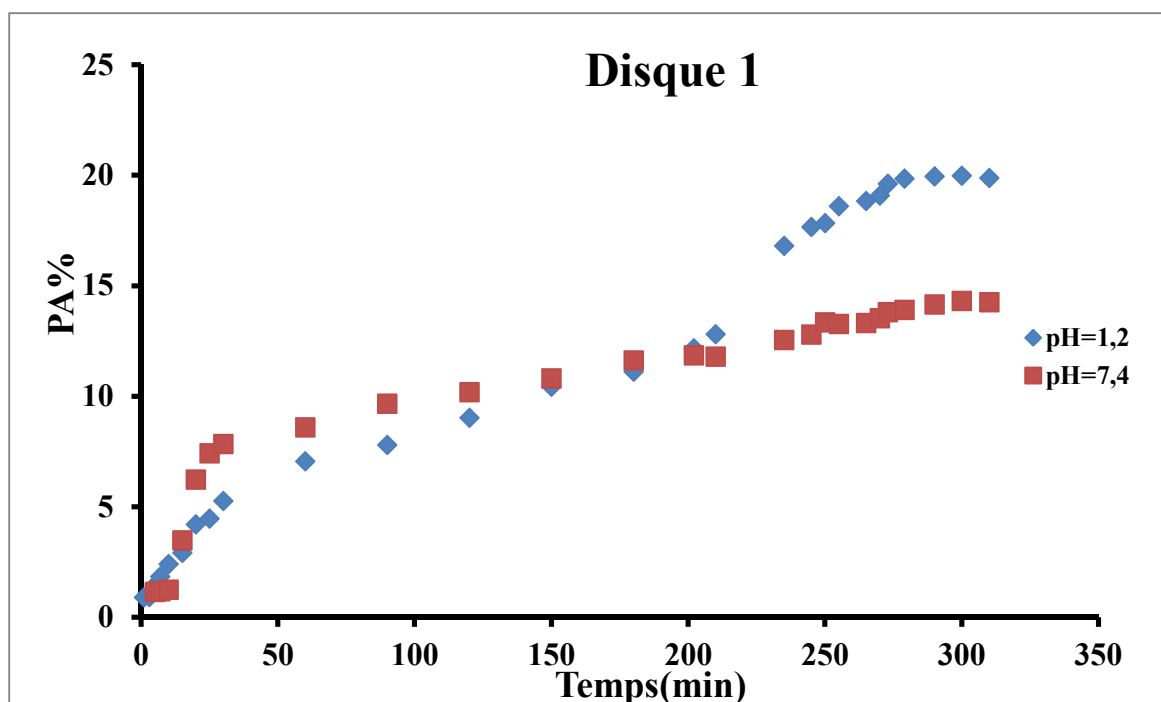


Figure 17 : % principe actif Aspirine « ASP »libéré en fonction du temps au pH=1,2 et pH=7.4 de D1 (T =37°C, 500 r.p.m)

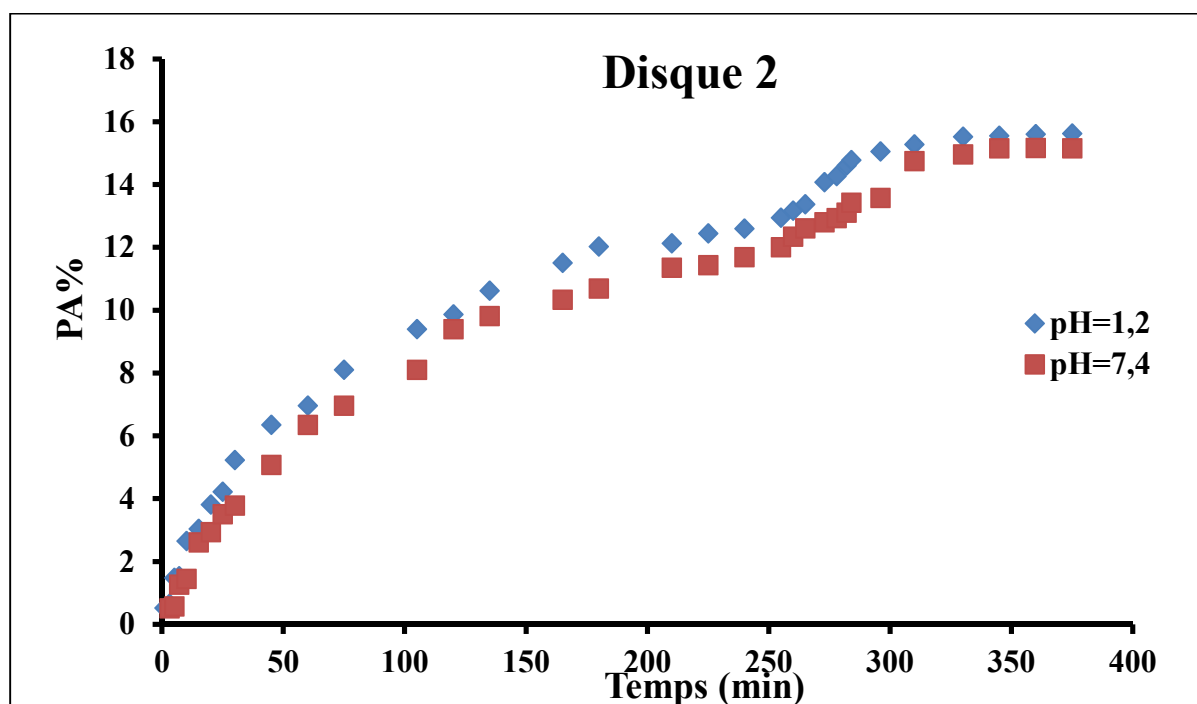


Figure 18 :% principe actif Aspirine « ASP »libéré en fonction du temps au pH=1,2 et pH=7.4 de D2 (T =37°C, 500 r.p.m)

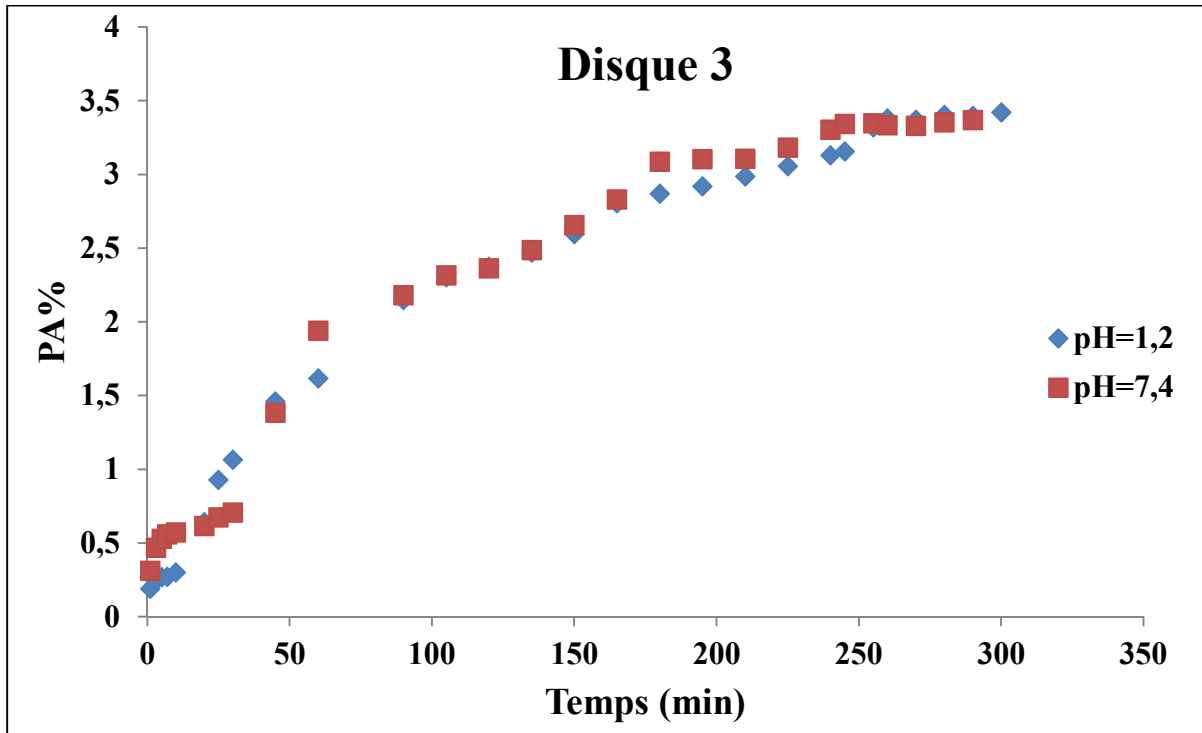


Figure 19 : % principe actif Aspirine « ASP »libéré en fonction du temps au pH=1,2 et pH=7.4 de D3 (T =37°C, 500 r.p.m)

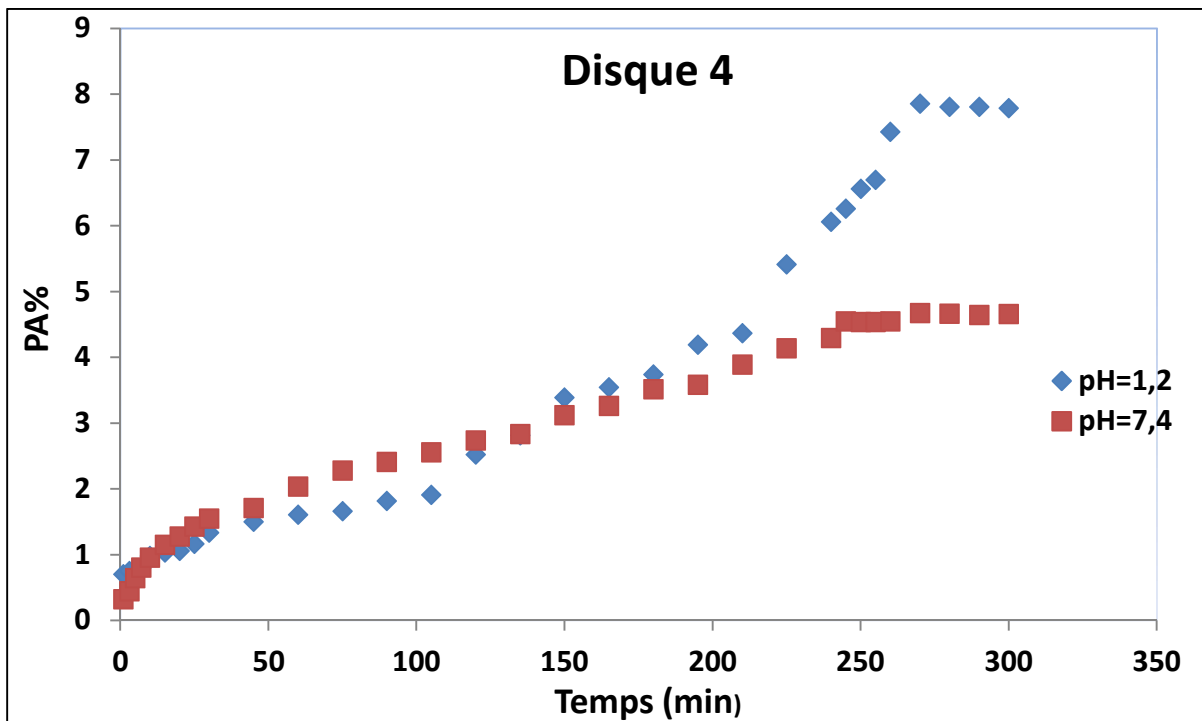


Figure 20 : % principe actif Aspirine « ASP »libéré en fonction du temps au pH=1,2 et pH=7.4 de D4 (T =37°C, 500 r.p.m)

Pour les formes galéniques D1, D2, D3 et D4 chargée par ASP, le pourcentage de principe actif libéré est plus important dans le milieu à pH=1.2 par rapport au milieu intestinal.

Un profil de libération en forme de courbe classique a été observée dans tous les cas : Aux temps précoces, la vitesse de libération était élevée puis diminuait progressivement pendant la période d'observation (la pente de la courbe diminuait régulièrement avec le temps).

Ces courbes peuvent être expliquées par une mise en équilibre de la forme galénique dans le milieu d'étude : contact de la forme galénique avec le liquide, pénétration du liquide à travers les pores, solubilisation du principe actif piégé à la surface et formation d'une pellicule d'eau à la surface de la forme galénique. Le tableau ci-dessous représente les pourcentages d'ASP libérés à partir des disques

Tableau04: comparaison du %ASP libérés dans les deux différents milieux

	pH= 1.2	pH= 7.4
	% PA	%PA
D1	19.87	17.2
D2	15.62	15.16
D3	3.41	3.36
D4	7.78	4.66

Selon nos résultats expérimentaux on remarque une augmentation de la libération du PA en fonction du temps dans les deux milieux, nous remarquons que la cinétique est beaucoup plus rapide dans le pH=1.2, que dans le pH=7.4 et ceci pour tous les disques préparés, ils présentent une libération rapide dans le premier temps dans les deux milieux gastrique et intestinal suite à la morphologie amorphe de CTA qui permet l'absorption de liquide dans la formulation. On peut expliquer que l'augmentation provient de l'absorption du liquide du milieu et par suite l'aspirine trouve la facilité de se dissoudre et diffuse à travers la paroi polymérique. On note un pourcentage d'ASP libéré élevé pour les disques 1 et 2 entre

19, 15% dans pH=1.2 et 17 et 15% dans pH=7.4 dans la même période. On note aussi un pourcentage d'ASP libéré très faible pour les disques 3 et 4 entre 3 et 7% dans pH=1.2 et 3 et 4 % dans pH=7.4 dans la même période. Une deuxième hypothèse peut être émise est que la solubilité de l'aspirine dans les solutions aqueuses peut constituer une raison de libération facile.

Les résultats montrent que les formes galéniques absorbent pratiquement la même quantité de liquide soit dans le milieu pH=1,2 ou dans le milieu pH=7,4. Par contre, nous remarquons que le taux de principe actif libéré au temps long est important dans le milieu acide avec le D1 et D2. Ainsi, la diffusion à partir de ces systèmes est favorisée par sa solubilité dans les milieux acides

II.3.3. Absorption du liquide :

En même temps que les prises de 1mL sont effectuées pour déterminer la quantité d'ASP libérée, on a pesé préalablement les disques retiré du liquide, on obtient la masse des disques plongés dans le liquide. Quelques valeurs sont classées dans les tableaux suivants :

Tableau 05 : %liquide absorbé dans le disque1 (CTA+ASP) en fonction du temps à pH=1,2 à T°=37°C.

Temps (min)	3	5	7	10	30	60	75	105	240	290	300
% liquide	24,02	23,6	17,32	15,75	14,17	12,6	10,63	13,39	9,44	1,97	1,57

Tableau 06 : %liquide absorbé dans le disque2 (CTA+ASP) en fonction du temps à pH=1,2 à T°=37°C.

Temps (min)	3	5	7	60	180	195	210	240	275	290	300
% liquide	14,56	15	16,14	16,92	13,38	11,41	9,84	3,93	2,75	1,57	0,39

Tableau 07 : %liquide absorbé dans le disque 3 (EC+ASP) en fonction du temps à pH=1,2 à T°=37°C.

Temps (min)	3	5	7	10	60	150	240	282	286	290	330
% liquide	16,54	16,2	15,78	11,27	11,2	10,9	11,65	10,15	9,4	7,89	5,64

Tableau 08 : %liquide absorbé dans le disque 4 (EC+ CTA+ASP) en fonction du temps à pH=1,2 à T°=37°C

Temps (min)	3	5	7	10	60	210	245	260	290	300
% liquide	15,4	15	12,03	11,65	11,27	10,9	10,52	9,77	6,76	5,63

Les tableaux 05, 06,07 et 08 donnent le pourcentage du liquide calculé qui représente la masse du liquide absorbé dans la forme galénique, elle varie de 1% à 24% pour le 1er disque et de 0.39% à 15% pour le 2eme disque, de 5.5% à 16% pour D3 et de 5.5% à 15% pour D4. Ce qui montre que la matrice polymérique absorbe du liquide qui conduit à la dissolution du principe actif enrobé beaucoup plus dans les disques à base de CTA que les disques contenant l'EC peut être due à la morphologie du polymère utilisé

***Conclusion
Générale***

Dans ce travail, on a préparé le Triacétate de cellulose à partir du coton qui est un polymère naturel pour pouvoir le tester dans la préparation des formes galéniques chargés par un principe actif choisi qu'est l'Aspirine, c'est anti-inflammatoire possède des propriétés pharmacologiques très utilisé dans le domaine alimentaire et médicale.

Le principe actif a été synthétisé a partir l'acide salicylique et l'anhydride éthanoïque, l'aspirine et bien purifie et identifier par la Chromatographie sur couche mince CCM.

Les disques élaborés dans notre étude ont été préparés par une compression mécanique avec des pulvérisations d'alcool. Les disques D1 et D2 sont composé initialement par le CTA à deux différentes masses et le disque 3 contient l'EC seul et le quatrième disque D4 contient un mélange physique de polymère (CTA+EC) et de principe actif (ASP). Après évaporation complète de l'alcool pulvérisé, on a déterminé la composition finale de disque.

Le polymère CTA, le principe actif ASP et le disque obtenu ont été caractérisées par IR et DRX qui confirme notre synthèse. La synthèse a été suivie par une autre étude de la libération des principes actifs dans des milieux reconstitués (pH 1.2 et 7.4)

La solubilisation et le passage du principe actif vers le liquide physiologique à montrer une libération contrôlée par la diffusion.

La libération a été suivie par spectrophotométrie UV-VIS. Toutes nos cinétiques de relargage de l'Aspirine et d'absorption de la solution d'étude ont été réalisées dans les mêmes conditions opératoires de température, de volume et de vitesse d'agitation.

Les profils de relargage déterminés montrent qu'il y a une différence de pourcentage en Aspirine libéré expliquée par la différence des paramètres modifiés : matrice, type de forme pharmaceutique et de morphologie, nature de la molécule libérée et pH du milieu.

Les résultats obtenus nous amène à conclure que l'influence de la composition de la formulation joue un rôle important sur la libération du PA. Les conditions de la cinétique de libération ont été optimisées par ce choix.

Le triacétate de cellulose se trouve le meilleur polymère pour la libération rapide dans les deux milieux physiologique étudiés (gastrique et intestinal) par un pourcentage environ 20 et 15%.

L'éthylcellulose une fois associée au triacétate de cellulose augmenté le pourcentage d'ASP par environ de 4% en milieu acide par rapport l'ASP libéré apartire le disque 3 qui contient l'EC seul, Cette différence est dû à la cristanilinité et la morphologie des polymères, la solubilisation et la diffusion du PA n'est pas la même.

Dans nos perspectives, une étude in-vivo sera complété vu l'importance de l'activité des enzymes (gastriques) sur la dégradation du bol alimentaire, Pour des essais in-vivo, il est impératif de testé sur les cellules vivantes et disposer d'une animalerie afin d'avoir une meilleure approche.

المخلص: الهدف الرئيسي من دراستنا هو تصنيع أقراص مستدامة الإطلاق تعتمد على مشتقات السليلوز باستخدام مكونات نشطة مختلفة "الاسبرين" المركبة من حمض الساليسيليك. هذه المادة لها خصائص مضادة للالتهابات. في الجزء الأول ، تم الحصول على ثلاثي أسيتات السليلوز CTA من القطن عبر تفاعل الأسترة باستخدام أنهيدريد الخل كعامل أسيتيل. تم إدخال CTA المركب في صياغة الأقراص إما بمفردها أو مختلطة مع بوليمر آخر مثل اثيل سليلوز EC لدراسة تأثير البوليمرات على التركيبة. تمت مراقبة التوليف من خلال دراسة إطلاق المبادئ النشطة في الوسائط المعاد تكوينها (الرقم الهيدروجيني 1.2 و 7.4). تميزت أقراص CTA و ASP والأقراص المعدة بـ FTIR و DRX. تقودنا النتائج التي تم الحصول عليها إلى استنتاج أن الوسطين الفسيولوجيين لهما تأثير أكبر بكثير على إطلاق ASP على الأقراص التي تحتوي على CTA وحدها مقارنة بالقرص الذي يحتوي على EC وحده. أدت إضافة CTA Polymer Blend مع EC في D4 إلى زيادة الإطلاق بنسبة 2%.

الكلمات المفتاحية: CTA ، الاسبرين ، EC ، شكل "قرص" ، حركية الإطلاق.

Résumé : L'objectif principal de notre étude est de fabriquer des Disques à libération prolongée à base des dérivées cellulosiques utilisant des différents principes actifs « Aspirine ASP » synthétisés à partir l'acide salicylique. Cette substance ayant des propriétés anti-inflammatoires. Dans la première partie, le Triacétate de cellulose CTA a été obtenue à partir du coton via une réaction d'estérification en utilisant l'anhydride acétique comme agent acétylant. Le CTA synthétisé a été introduit en formulation des disques soit seul ou bien en mélange avec un autre polymère tel que l'éthylcellulose EC pour étudier l'influence des polymères sur la formulation. La synthèse a été suivie par étude de la libération des principes actifs dans des milieux reconstitués (pH 1.2 et 7.4). Le CTA, ASP et les disques préparés ont été caractérisés par FTIR, DRX. Les résultats obtenus nous amènent à conclure que les deux milieux physiologiques à une influence sur la libération d'ASP beaucoup plus sur les disques contient le CTA seul par rapport le disque contient d'EC seul D3. L'ajout du CTA en polymère Blende avec EC dans le D4 a augmenté la libération par 2%.

Mots clés : CTA, Aspirine, EC, forme galénique « Disque », Cinétique de libération.

Abstract: The main objective of our study is to manufacture sustained-release discs based on cellulose derivatives using different active ingredients "Aspirin ASP" synthesized from salicylic acid. This substance having anti-inflammatory properties. In the first part, cellulose triacetate CTA was obtained from cotton via an esterification reaction using acetic anhydride as an acetylating agent. The synthesized CTA was introduced into the formulation of the discs either alone or mixed with another polymer such as Ethyl cellulose EC to study the influence of the polymers on the formulation. The synthesis was monitored by studying the release of the active principles in reconstituted media (pH 1.2 and 7.4). The CTA, ASP and prepared discs were characterized by FTIR, DRX. The results obtained lead us to conclude that the two physiological media have a much greater influence on the release of ASP on the discs containing CTA alone compared to the disc containing EC alone D3. Adding the CTA in Polymer Blend with EC in the D4 increased the release by 2%.

Key words: CTA, Aspirin, EC, "Disc" Galénic form, Kinetics of release.

Par : Mlle SARA OUALHACI & IMEN BOUKACEM

Département de Chimie

Faculté des sciences de la Matière

Université BELHADJ BOUCHAIB

– AIN TEMOUCHENT -