

*République Algérienne Démocratique et Populaire*  
*Ministère de l'Enseignement Supérieur et de la Recherche Scientifique*  
**Université A. MIRA - Bejaia**



Faculté de Technologie  
Département de Génie des Procédés  
*Spécialité génie pharmaceutique*



## **Mémoire de fin d'études**

En vue de l'obtention du diplôme de

### **MASTER**

En Génie Pharmaceutique

#### **Thème**

**Modélisation de la dissolution de la vitamine  
C à partir de différentes formes galéniques**

**Présenté par :**

ZIANI Youlidas  
BENOUARET Salah

**Encadré par :**

M. FATMI Sofiane  
M. BENSLIMAN Abdelkrim  
Mme. TAOUZINETTE Lamia

**Promotion septembre 2020**

## Remerciements

*Nous exprimons toute notre gratitude à nos encadreurs Mr. FATMI Sofiane, Mme. TAOUZINETTE Lamia et Mr. BENSLIMAN Abdelkrim, pour les efforts fournis, les conseils prodigués, ainsi que pour leurs patiences et leurs persévérances.*

*Nous remercions très sincèrement les membres du jury qui ont accepté de juger ce travail.*

*Nous adressons également nos remerciements à tous nos enseignants qui nous ont donné les bases de la science.*

*Nous tenons à remercier profondément tous ceux qui ont contribué de près ou de loin à l'accomplissement de ce modeste travail de recherche.*

## *Dédicace de BENOUARET Salah*

Je dédie ce modeste travail à mes chers parents, ma mère et mon père, pour l'éducation qu'ils m'ont prodiguée avec tous les moyens et au prix de tous les sacrifices qu'ils ont consentis à mon égard, pour leur patience, leur amour et leurs encouragements.

Que ce travail leur apporte joie et fierté

A mon cher frère nadir

A ma chère sœur Hanane

Mes grands-parents, mes oncles et mes tantes pour leurs soutiens durant toute ma vie

A mes cousins et toute ma famille

À tous mes enseignants, particulièrement mon encadreur Dr S. Fatmi et Mlle taouzinet que je ne remercierai jamais assez

A mon binôme Youlidas et toute sa famille

Mes amis

En particulier

Ahmed, karim, abdrahim, halim, bilel, tanina et kahina que je remercie pour leurs soutiens.

## *Dédicace de ZIANI Youlidas*

**Je dédie ce travail à toi ma chère tante paix à ton âme car tu m'a toujours dis « tu es ma tête d'ampoule et un jour tu éclaireras le monde ».**

À mon cher père qui m'a dit « tu sais mon fils, dans ce monde on peut tout t'enlever, mais on ne pourra jamais t'enlever ce que tu a dans la tête ». Et qui est mon model.

À ma chère mère qui a fait en sorte que je sois l'homme que je suis aujourd'hui. Toi qui m'appel « tafath walniw » ces paroles restèrent a jamais gravé en moi.

À ma très chère sœur, ma princesse à moi.

À toi qui a tout changer dans ma vie si facilement et qui m'a faite voir le monde autrement et l'avenir différemment. Tu m'as appris que j'avais un cœur je me suis mis a l'écouter.

À mes chers amis. En particulier Toufik.

A madame AISSANI à qui je dois beaucoup.

A mon binôme Salah a toute sa famille ainsi que mes encadreurs.

Je dédie ce magnifique travail à moi-même, pour l'effort que j'ai fournis durant ces 5 années. Pour ne jamais avoir lâché la barre et avoir gardé le cap rivé sur mes objectifs.

A cette rage que j'ai depuis ma plus tendre enfance qui me donne envie de bouffer le monde et qui me permet d'aller plus loin que l'on me l'autorise, de vivre ce que je n'ai jamais pus rêver. À cette audace cette arrogance et cette prétention caché derrière mon sourire qui sait qu'un jour ou l'autre je réussirais.

## **Table des figures.**

Figure 1.Répartition des formes galéniques. ....	3
Figure 2.Profiles cinétiques des différentes libérations modifiés.....	8
Figure 3.Représentation dans l'espace de la vitamine C et de l'acide déhydroascorbique..	16
Figure 4.Oxydation de l'acide ascorbique .....	22
Figure 5.Diffusion.....	29

## Introduction général

### **Table des tableaux.**

Tableau 1. Avantages et inconvénients des différentes formes galéniques .....	13
Tableau 2. Teneur en acide ascorbique des aliments (en mg par 100g d'aliments) .....	17
Tableau 3. Propriétés chimiques de l'acide ascorbique .....	18
Tableau 4. Propriétés physiques de l'acide ascorbique .....	18
Tableau 5. Les formes pharmaceutiques de la vitamine C disponible en Algérie .....	25
Tableau 6. Modèles mathématiques pour la libération ou la dissolution de médicaments ...	39
Tableau 7. compositions des comprimés .....	41
Tableau 8. Pourcentages d'acide ascorbique dissous en fonction du temps. ....	43
Tableau 9. Valeurs calculés de $K_0$ , $R_2$ , et $n$ pour les quatre modèles étudiés. ....	44
Tableau 10. Pourcentages d'acide ascorbique dissous en fonction du temps. ....	45
Tableau 11. Valeurs calculés de $K_0$ , $R_2$ , et $n$ pour les quatre modèles étudiés. ....	46
Tableau 12. Pourcentages d'acide ascorbique dissous en fonction du temps. ....	47
Tableau 13. Les valeurs de $K_0$ , $R_2$ , et $n$ pour les quatre modèles.....	48

## SOMMAIR

<b>INTRODUCTION GÉNÉRAL .....</b>	<b>1</b>
<b>I. LES FORMES PHARMACEUTIQUES ET VOIES D'ADMINISTRATION .....</b>	<b>3</b>
I.1. Définition du médicament .....	3
I.2. Introduction au formes pharmaceutique .....	3
I.3. Les formes pharmaceutiques destinées à la voie orale .....	4
I.3.1. Les formes solides .....	4
I.3.2. La libération modifiée des principes actifs des formes solide .....	5
I.3.3. Les formes liquides .....	8
I.4. Formes pharmaceutiques destinées à la voie parentérale .....	9
I.4.1 Définition .....	9
I.4.2. Qualité des préparations injectables .....	9
I.4.3. Récipients utilisées .....	10
I.5. Formes pharmaceutiques destinées à la voie cutanée .....	10
I.5.1. Pommades (exemple : bepanthen pommade) .....	10
I.5.2. Crèmes (exemple : titanoréine) .....	10
I.5.3. Gels (exemple : lansoyl) .....	10
I.6. Les formes pharmaceutique destiné à la voies transe-muqueuses .....	11
I.6.1. Voie nasale .....	11
I.6.2. Voie sublinguale .....	11
I.6.3. Voie rectale .....	11
I.6.4. Voie vaginale .....	11
I.6.5. Voie oculaire .....	12
I.6.6. Voie auriculaire .....	12
I.6.7. Voie pulmonaire .....	12
I.7. Avantages et inconvénients des différentes formes galéniques .....	13
I.7.1. Caractéristiques de la voie orale .....	13
I.7.2. Caractéristiques de la voie parentérale .....	14
I.7.3. Caractères généraux de la Voie cutanée .....	15
I.7.4. Caractères généraux de la Voie transe-muqueuses .....	15
<b>II. L'ACIDE ASCORBIQUE .....</b>	<b>16</b>
II.1. Introduction .....	16
II.2. Historique .....	16
II.3. Structure Chimique .....	16
II.4. Source de la Vitamine C .....	17
II.5.0 Rôles et intérêt de la vitamine C .....	18

II.6. Les propriétés physicochimiques de l'acide ascorbique .....	18
II.7. Toxicité de l'acide ascorbique .....	18
II.8. Domain d'utilisation de l'acide ascorbique .....	19
II.9. Mécanisme d'action (rôle antioxydant) .....	21
II.10. L'acide ascorbique comme additif alimentaire.....	23
II.11. Les formes pharmaceutiques disponibles sur le marché Algérien.....	24
<b>III. LA MODELISATION.....</b>	<b>26</b>
III.1. Introduction .....	26
III.2. La nécessité des modèles mathématiques .....	26
III.3. Objectif des modelés mathématiques .....	27
III.4. Les applications des modèles mathématiques .....	27
III.5. Les modèles mathématiques .....	28
III.5.1. Model de diffusion .....	28
III.5.2 Modèle d'ordre zéro .....	33
III.5.3 Modèle de premier ordre : .....	33
III.5.4 Le Modèle de Higuchi .....	34
III.5.5 Modèle de Korsemeyer-Peppas .....	35
III.5.6 Modèle de Hixson-Crowell.....	36
III.5.7 Modèle de Weibull .....	36
III.5.8 Modèle de Baker-Lonsdale.....	37
III.5.9 Modèle de Hopfenberg .....	37
III.5.10 Modèle de Gompertz .....	38
III.6 La sélection du meilleur modèle .....	39
<b>IV. MATERIELS ET METHODES.....</b>	<b>40</b>
IV.1. Article 1: Evaluation of the Release of Ascorbic Acid in Prolonged-Release Tablets by in vitro Dissolution Tests.....	40
IV.1.1. Forme médicamenteuse .....	40
IV.1.2. Matériels .....	40
IV.1.3. Mode opératoire .....	40
IV.2. Article 2: Formulation and evaluation of ascorbic acid extended release hydrophylic matrix tablets by using hydroxypropyl methylcellulose and polyethylene oxide as matrix forming polymers .....	40
IV.2.1. Forme médicamenteuse .....	40
IV.2.2. Matériels .....	41
IV.2.3. Mode opératoire .....	41
IV.3. Article 3: Quality Criteria Establishment for Dissolution of Ascorbic Acid from Sustained Release Pellets.....	42
IV.3.1. Forme médicamenteuse .....	42



IV.3.2. Matériels .....	42
IV.3.3. Mode opératoire .....	42
<b>V. RÉSULTATS ET DISCUSSION .....</b>	<b>43</b>
Introduction.....	43
V.1. Article 1.....	43
V.1.1. Observations .....	44
V.1.2. Interprétations .....	45
V.2. Article 2.....	45
V.2.1. Observations .....	46
V.2.2. Interprétations .....	46
V.3. Article 3.....	47
V.3.1. Observations .....	48
V.3.2. Interprétations .....	48
V.4. Discussion générale .....	49
<b>CONCLUSION .....</b>	<b>50</b>

# **Introduction général**

## Introduction général

# INTRODUCTION GÉNÉRAL

Au cours des 100 dernières années, les systèmes d'administration des médicaments ont considérablement augmenté leurs performances, passant de simples pilules à des systèmes de libération programmables et sophistiqués [1]. La libération d'un médicament est le processus par lequel le médicament se transforme en une forme de produit appropriée qui est soumise à l'absorption, la distribution, le métabolisme et l'excrétion (ADME), devenant ainsi disponible pour montrer une activité pharmacologique.

Les médicaments à libération immédiate permettent aux médicaments de se dissoudre sans intention de retarder ou de prolonger la dissolution ou l'absorption du médicament. Les produits à libération prolongée sont formulés pour rendre le médicament disponible pendant une période prolongée après l'administration. Enfin, la libération contrôlée comprend les produits à libération prolongée et les produits à libération pulsatile. La libération pulsatile est la libération de quantités finies de médicament à des moments distincts et à des intervalles programmés dans le produit pharmaceutique. Les études de dissolution in vitro/libération du médicament, sont importantes pour le développement d'un nouveau médicament [2].

Dans l'industrie pharmaceutique, les tests de dissolution sont une partie importante du contrôle de la qualité des médicaments et de l'évaluation des performances. Son importance est déterminante du fait que ; avant que le médicament soit absorbé et utilisé dans la circulation, le médicament doit d'abord être libéré de sa forme pharmaceutique. Par conséquent, les tests de dissolution in vitro résolvent non seulement le problème du contrôle de la qualité des formes galéniques, mais jouent également un rôle important dans l'orientation du développement de nouveaux produits. Ils sont maintenant utilisés dans une variété d'applications : pour aider à déterminer la formulation qui produira les meilleurs résultats en recherche clinique, pour évaluer la qualité des formulations de lot à lot pour mettre le produit sur le marché et pour étudier la stabilité du médicament. De plus, dans certains cas, ces tests peuvent être conçus pour déterminer si la version générique du médicament a été approuvée [3].

En effet, les formulations à libération modifiée amènent les ingénieurs et les pharmaciens à travailler ensemble dans le but commun de réaliser des produits de plus en plus efficaces. À cette fin, l'utilisation de la modélisation mathématique s'avère très utile car cette

## **Introduction général**

approche permet, dans le meilleur des cas, de prédire la cinétique de libération avant que les systèmes de libération ne soient réalisés. Le plus souvent, elle permet de mesurer certains paramètres physiques importants, tels que le coefficient de diffusion du médicament et de recourir à l'ajustement du modèle sur les données expérimentales de libération. Ainsi, la modélisation mathématique, dont le développement nécessite la compréhension de tous les phénomènes affectant la cinétique de libération des médicaments, a une valeur très importante dans l'optimisation du processus de cette formulation [4].

Dans ce travail, nous nous sommes proposé de modéliser la dissolution de l'acide ascorbique (libération prolongée) par des modèles semi-empiriques (Ordre zéro, première ordre, Higuchi et Korsemeyer-Peppas). L'objectif final étant de déterminer le modèle qui décrit le mieux le phénomène de libération de l'acide ascorbique sous différentes formes galéniques (libération prolongée) et de ressortir les excipients responsable du mécanisme de diffusion obtenu.

# **Chapitre I**

## **Les formes pharmaceutiques et voies d'administration**

## **I. LES FORMES PHARMACEUTIQUES ET VOIES D'ADMINISTRATION**

### **I.1. Définition du médicament**

D'après l'article L.511 Du code de la santé publique : « on entend par médicament toute substance ou composition présentée comme possédant des propriétés curatives ou préventives a l'égard des maladies humaine ou animales, ainsi que tout produit pouvant être administré à l'homme ou à l'animal, en vue d'établir un diagnostique médical ou de « restaurer, corriger ou modifier » leurs fonctions organiques ». [5]

Médicament, remède ou produit pharmaceutique ?

Comme l'a noté J. Azéma « la langue profane utilise volontiers, indifféremment les termes de médicaments, de remède ou de produit pharmaceutique qu'elle considère comme synonymes » la notion de produit pharmaceutique recouvre un contenu plus vaste mais aussi plus vague que celui du médicament. On distingue sous ce terme des produits ou objets se rattachant de façon plus ou moins étroite à la profession pharmaceutique. [6]

La notion de remède est plus générale que celle de médicament, de sorte que si tous les médicaments sont un remède, l'inverse n'est pas vrai. Dans ce sens, Dumas à écrit « le remède, souvent confondu avec le médicament comprends celui-ci et de plus tout ce qui peut combattre la maladie, améliorer l'état du malade, amener la guérison : la saignée, l'électricité, l'hydrothérapie, les régimes sont des remèdes ; l'émétique, le sulfate de quinine, le chloroforme sont des médicaments ». [7]

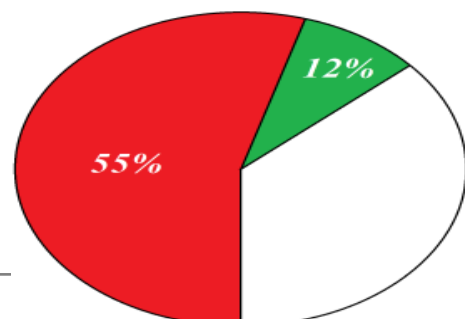
### **I.2. Introduction au formes pharmaceutique**

Le marché pharmaceutique actuel est riche en formes galéniques diverse et varié. Ces formes proposées aux malades sont multiples, et concernent différentes voies d'administration.

La mise en forme pharmaceutique de l'ensemble principe actifs et excipient est le domaine de la pharmacie galénique (figure 1.) [8]

**Figure 1. Répartition des formes galéniques.**

**55% formes solide**  
**12%formes liquides.**  
**33% autres formes.**



### **I.3. Les formes pharmaceutiques destinées à la voie orale**

#### **I.3.1. Les formes solides**

Cette forme galénique offre l'avantage de conserver le principe actif plus longtemps, offrant ainsi une date de péremption la plus grande.

- **1) Poudre orales (exemple : fumafer)**

Ce sont des préparations constituées de particules solides libres sèches et plus ou moins fines.

Inconvénients : quantité de poudre prélevée varie selon que la cuillère est +/- à raser (préparation multi dose).

- **2) Formes obtenues par répartition des poudres dans des enveloppes**

Bonne sécurité d'emploi puisque l'on connaît exactement la quantité de principe actif administré à chaque fois que le patient absorbe une unité de prise (préparation uni dose).

a) Les sachets (exemple : Aspégic)

Sachets dont les bords sont soudés ou collés qui renferment une unité de prise médicamenteuse, la poudre sert à la préparation de solution ou suspension orale. Cette forme est très utilisée en pédiatrie.

b) Les gélules ou capsules dures (exemple : doliprane)

Constituée d'une enveloppe de forme cylindrique à base hémisphérique renfermant une unité de prise du médicament. L'enveloppe est constituée de deux capsules à emboîtement dont la paroi à base de gélatine est dure et mince. Le contenu peut être pulvérulent ou granuleux. Formes industrielles très utilisées.

- **3) Formes obtenues par traitement des poudres**

a) Les comprimés (exemple: lysopaine)

Formes pharmaceutique la plus répandue, uniquement industrielle.

Définition: C'est une préparation de consistance solide, obtenu en agglomérant par compression des particules de poudres renfermant une unité de prise du médicament. Les comprimés peuvent être : avalés, croqués, dissouts ou suspendus dans l'eau.

On distingue :

## Chapitre I : Les formes pharmaceutiques et voies d'administration

- Les comprimés non enrobés : plus simples et plus répandus.
- Les comprimés effervescents : Ils renferment dans leur composition des produits acides et du bicarbonate qui réagissent rapidement avec l'eau.
- Les comprimés solubles ou dispensables : Ils se désintègrent en présence de l'eau, ils peuvent être enrobés ou non.
- Les comprimés enrobés : Ils sont recouverts d'une ou plusieurs couches d'enrobage. Ils ont l'avantage d'avoir une paroi lisse, déglutition facilitée et protègent les principes actifs.
- Les comprimés gastro-résistants : Ils ont la particularité de résister au suc gastrique et à libérer le principe actif dans l'intestin. Ils sont très utiles pour les principes actifs sensibles à l'acidité gastrique et aux enzymes et pour les principes actifs pouvant avoir un effet secondaire direct sur l'estomac.
- Les comprimés à libération modifiée : Ils sont enrobés ou non dont les excipients spéciaux et les procédés de fabrication particuliers permettent de modifier la vitesse ou le lieu de libération du principe actif, ils ne doivent pas être écrasés ou croqués.
- Comprimés à utiliser dans la cavité buccale : Ils sont destinés à se dissoudre dans la bouche, exemple : comprimé à sucer avec action locale du principe actif, comprimé sublingual avec absorption de principe actif par la muqueuse buccale qui permet un effet général.

### b) Granulés (exemple : efferalganmed)

Ce sont des préparations constituées par des grains solides et secs formés par agrégation de particules de poudre. Avalés, croqués, dissout ou désagrégés dans l'eau.

- 4) Capsules molles (exemple : advilcaps)

Constituées d'une enveloppe épaisse, d'un seul bloc et de forme variable renfermant une unité de prise de médicament. Enveloppe gélatine élastique, contenu pâteux ou liquide. [9]

### **I.3.2. La libération modifiée des principes actifs des formes solide**

La phase d'absorption des principes actifs est intimement liée à la phase de libération de sa formulation galénique, et de dissolution dans le milieu biologique correspondant au site d'administration. La vitesse de libération du principe actif de la forme galénique peut être accélérée, retardée, ciblée par rapport à la libération immédiate grâce à des formulations, des excipients ou des processus de fabrication différents.



## **Chapitre I : Les formes pharmaceutiques et voies d'administration**

La Pharmacopée Européenne 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, ou les deux, visant à modifier la vitesse, le lieu où le moment de la libération de la ou des substances actives. Les comprimés à libération modifiée comprennent les comprimés à libération prolongée, à libération retardée et à libération séquentielle »

D'autres classifications séparent les formulations à libération modifiée en formulations:

- à libération retardée.
- à libération « site spécifique » ou libération dans le temps.
- à libération prolongée.
- à libération programmée.

- **La libération accélérée**

La libération peut être accélérée en augmentant la vitesse de désagrégation. Les comprimés effervescents, solubles, dispersibles ou orodispersibles en sont de bons exemples.

### **Intérêt**

La libération accélérée permet une absorption sans délai du principe actif et est utile pour une action pharmacologique rapide. Ces formulations permettent également de faciliter la prise médicamenteuse (s'affranchir de problème de déglutition en gériatrie ou pédiatrie), de permettre une administration par sonde nasaux-gastrique avec une dissolution avant l'administration et d'augmenter la biodisponibilité notamment avec la voie sublinguale qui évite l'effet de premier passage hépatique.

- **La libération prolongée**

La libération peut être prolongée en retenant le principe actif au sein d'un système contrôlant sa vitesse de libération. Le principe actif peut être inclus dans un excipient insoluble dans les liquides de l'organisme qui forme ainsi une matrice à partir de laquelle le principe actif sera libéré lentement. La libération du principe actif de la forme galénique peut être simplement plus lente que la libération immédiate ou, elle peut être contrôlée, programmée, ou soutenue.

### **Intérêts**

Cette libération prolongée présente un profil cinétique indépendant du temps et des variables biologiques liées au milieu environnant et est basé sur des phénomènes physiques

constants. Le profil de libération contrôlée correspondrait au cas du profil idéal recherché et présente les avantages suivants :

- la réduction des prises journalières,
- l'accroissement du confort du malade,
- l'amélioration de l'observance du traitement,
- la diminution des effets secondaires indésirables par suppression des pics plasmatiques,

- **La libération retardée**

La libération du principe actif peut être retardée dans le temps ou l'espace.

**Intérêt**

Ces formes permettent de protéger le principe actif de certains paramètres du milieu environnant tels que le pH ou de protéger les muqueuses intestinales du principe actif. Elles peuvent également différer la libération pour réduire le nombre de prise médicamenteuse hebdomadaire ou d'augmenter la concentration du principe actif dans la seconde partie du tube digestif.

- **La libération séquentielle**

La libération du principe actif peut être séquentielle ou répétée. Les systèmes à libération séquentielle comprennent les comprimés multicouches et les comprimés matriciels et réservoirs. Les comprimés multicouches sont des comprimés comprenant plusieurs phases de désagrégation ou dissolution du principe actif. Le système complexe matriciel ou réservoir représente un comprimé contenant des minis granules enrobés par exemple.

**Intérêt**

Ces formulations permettent de maintenir des concentrations plasmatiques à l'intérieur de la marge thérapeutique en libérant de manière séquentielle une quantité déterminée de principe actif.

- **La libération ciblée**

La libération ciblée est une libération retardée jusqu'à un site spécifique du tractus gastro-intestinal.

La libération colique est obtenue par une formulation galénique qui s'oppose à la libération du principe actif durant la phase de transit dans le haut tractus gastro-intestinal et qui est ensuite dégradée au niveau du côlon.

Les systèmes à libération colique améliorent considérablement le traitement de nombreuses pathologies à atteintes coliques telles que les maladies inflammatoires chroniques de l'intestin. La libération colique serait également utile dans les

chronothérapies. Il y a donc un intérêt pour l'utilisation du côlon comme site d'absorption de ces principes actifs peptidiques comme l'insuline dont l'administration se fait jusqu'à maintenant, essentiellement par voie parentérale, douloureuse et à l'origine d'une mauvaise acceptabilité.

Plusieurs formulations innovantes répondant à cette problématique ont été décrites dans des demandes de brevets. Cependant, aucune de ces formes n'a abouti commercialement, à cause d'un coût trop élevé à l'industrialisation du projet ou une trop haute technicité nécessaire à mettre en œuvre pour leur développement. [9]

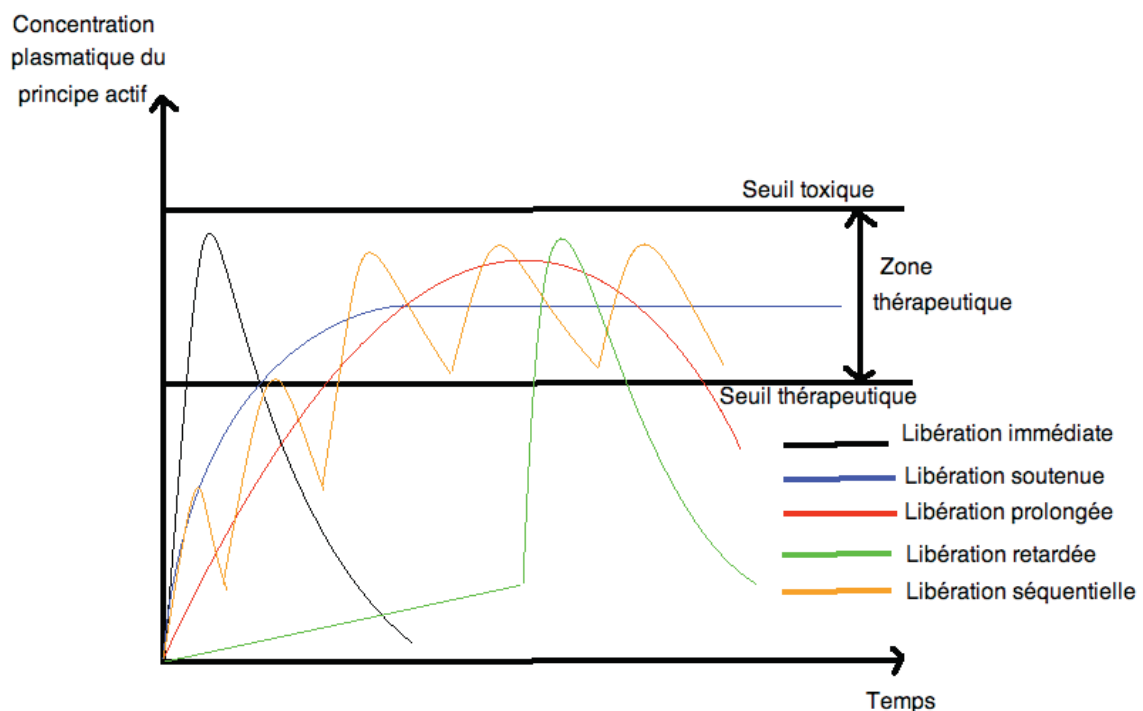


Figure 2..Profils cinétiques des différentes libérations modifiés

### I.3.3. Les formes liquides

Ces formes présentent comme principale avantage : Une action rapide, car elle ne nécessite pas de dissolution dans le tube digestif.

- **1) Formes multi doses (exemple : toplexil)**

a) Sirop

Préparation aqueuse sucrée et de consistance visqueuse. Un sirop renferme 550g de sucre /Litre. La forte teneur en sucre assure une protection antimicrobienne.

b) Liquides pour admission orale

Solution, émulsion ou suspension contenant un ou plusieurs principes actifs dans un solvant approprié: eau, alcool ou huiles. Administration à la cuillère ou par goutte diluée dans l'eau.

- **2) Formes unitaires**

- a) Ampoules buvables (exemple : rocmaline)

Répartition d'un soluté buvable dans des ampoules en verre jaune ; ampoule injectable.

## **I.4. Formes pharmaceutiques destinées à la voie parentérale**

### **I.4.1 Définition**

Il existe trois catégories principales de préparation destinées à être injectée, perfusée ou implanté.

- Préparations injectables : Ce sont des solutions, des émulsions ou des suspensions stériles dans l'eau pour préparation injectable ou un liquide stérile non aqueux ou un mélange de ces deux liquides. Elles doivent être apyrogènes.

- Préparations pour perfusions intraveineuses : Ce sont des solutions aqueuses ou des émulsions en phase aqueuse stériles et apyrogènes. Elles sont destinées à être administrée en grand volume, ce sont les solutés massifs.

- Poudres pour injection ou perfusion intraveineuses : ce sont des substances solides et stériles répartie dans leur récipient définitif, elles forment rapidement une solution ou une suspension après agitation avec le volume prescrit d'un liquide approprié et stérile. (Exemple de médicament : humalog).

### **I.4.2. Qualité des préparations injectables**

- **Qualités obligatoires**

- Stérilité : une préparation injectable ne doit pas contenir de microorganisme vivant qui provoquerait une infection lors de l'injection.

- Absence de pyrogène : une préparation injectable ne doit pas contenir de substance pyrogène qui provoquerait des excès de fièvre.

- Aspect macroscopique correct : les solutions doivent être limpide et ne pas renfermer de particules visibles à l'œil nu. Les émulsions doivent avoir un aspect homogène et ne pas présenter de séparation des phases. Les suspensions peuvent présenter une sédimentation mais une légère agitation doit redonner une suspension suffisamment stable pour permettre des prélèvements homogènes.

- **Qualités facultatives**

- Isotonie : une préparation injectable doit avoir une pression osmotique aussi proche que possible de celle du sang afin de ne pas risquer de détruire les hématies. La pression

## **Chapitre I : Les formes pharmaceutiques et voies d'administration**

osmotique dépend de la quantité de produit dissout dans l'eau. L'isotonie est surtout importante pour les solutés massifs. En cas d'hypertonie, il faudra faire une injection lente, en cas d'hypotonie il faudra faire une injection très lente.

### **I.4.3. Récipients utilisés**

- En verre

Les ampoules et flacons doivent être en verre incolore afin d'éviter une confusion avec les ampoules buvables en verre jaune.

- En matières plastiques

Les flacons, poches et seringues pré remplis doivent être en matière plastique transparente. [9]

### **I.5. Formes pharmaceutiques destinées à la voie cutanée**

Elles sont appliquées sur la peau ou certaines muqueuses afin d'exercer une action locale.

La pénétration se fait au niveau de l'épiderme, et elle dépend de différents facteurs :

- L'état de la peau, si elle est lésée (plaie, brûlure, eczéma), le passage est plus important
- L'âge du sujet (passage plus important chez les jeunes dû à la teneur en eau plus importante)
- La finesse de la peau
- La nature de l'excipient (certains excipients sont dépourvus de pouvoir de pénétration comme la vaseline)

#### **I.5.1. Pommades** (exemple : bepanthen pommade)

Ce sont de préparations composées d'un excipient mono phase lipophile dans lequel sont dispersés des substances liquides ou solides, leur consistance est semi solide.

#### **I.5.2. Crèmes** (exemple : titanoréine)

Ce sont des préparations composées d'une phase lipophile et d'une phase aqueuse, le tout ayant une consistance fluide.

#### **I.5.3. Gels** (exemple : lansoyl)

Ce sont des liquides gélifiés à l'aide d'agent approprié, la consistance est visqueuse.

[9]

## **I.6. Les formes pharmaceutique destiné à la voies transe-muqueuses**

Les muqueuses sont des tissus sensibles, fragiles et irritables. Très richement vascularisée: permettant aux principes actifs qui les traverse d'être véhiculés par le sang jusqu'à l'organe cible. [9]

### **I.6.1. Voie nasale**

Peu de produits actifs sont résorbés par cette voie et la qualité de résorption est irrégulière (peu utilisée) [9]

### **I.6.2. Voie sublinguale**

Le médicament est croqué ou se délite au contact de la salive (sans être avalé), et libère le principe actif qui est résorbé au travers la muqueuse sublinguale très vascularisée.

Deux avantages pour cette voie :

Pas de dégradation du médicament par les sucs digestifs et au premier passage hépatique.

Rapidité d'action. [9]

### **I.6.3. Voie rectale**

Administration de médicaments dans le rectum (partie terminale du tube digestif).

Résorption au niveau des veines hémorroïdales moyennes → direct dans la circulation supérieure → passage hépatique. Action locale ou générale.

1) Les suppositoires :

Ce sont des préparations solides qu'il faut garder dans le réfrigérateur, contenant une unité de prise de principe actif. Leurs formes, volumes et consistances sont adaptées à l'administration par voie rectale.

2) Suspensions et solutions à usage rectales :

Ce sont des préparations liquides contenant une unité de prise de médicament. Le principe actif est dissout ou dispersé dans un excipient comme l'eau ou la glycérine. Leur volume varie de 2.5 à 2000 ml. Le récipient est de forme adapté à l'administration dans le rectum. [9]

### **I.6.4. Voie vaginale**

Médicaments sous forme d'ovules directement administrés par voie vaginale. Action locale.

1) Ovules :

## **Chapitre I : Les formes pharmaceutiques et voies d'administration**

Ce sont des préparations solides de forme ovoïde contenant une unité de prise du médicament. Leurs volumes et leurs consistances sont adaptés à l'administration par voie vaginale.

### 2) Capsules vaginales :

Ce sont des capsules molles de formes ovoïdes à paroi lisse et contenant une unité de prise de médicament. [9]

### **I.6.5. Voie oculaire**

Ce sont des préparations destinées à être appliquées sur le globe oculaire et les conjonctives ou à être introduite dans le cul de sac conjonctif de l'œil, action locale. Muqueuse fragile et sensible (médicaments doit être stériles).

#### 1) Collyres (exemple : fluidabak)

Ce sont des solutions ou suspensions stériles, aqueuse ou huileuses contenant un ou plusieurs principes actifs et sont destinées à l'instillation oculaire. Les flacons sont multi doses : un conservateur anti microbiens et leurs volumes est limité à 10 ml. L'étiquette doit indiquer la durée limite d'utilisation après ouverture (maximum 4 semaines). Il existe des récipients uni dose notamment pour la chirurgie ophtalmologique.

#### 2) Les solutions pour lavage ophtalmologique (dacryoserum)

Ce sont des solutions aqueuses, stériles destinées à rincer ou à baigner les yeux ou encore) imbiber des compresses oculaires. Elles ont les mêmes caractéristiques que les collyres sauf que les flacons multi doses contiennent au max 200 ml. [9]

### **I.6.6. Voie auriculaire**

Administration de médicaments dans les oreilles en vue d'une action locale. [9]

### **I.6.7. Voie pulmonaire**

Ce sont des préparations solides ou liquides destinées à être administrées sous forme de vapeur, d'aérosol ou de poudre dans la partie inférieure des voies respiratoires en vue d'une action locale ou systémique.

#### 1) Liquides pour nébulisation (exemple : gomenol) :

## Chapitre I : Les formes pharmaceutiques et voies d'administration

Ce sont des solutions, des suspensions ou des émulsions aqueuses destinées à être convertit en aérosol au moyen de nébuliseur. Les aérosols sont constitués par une dispersion de particules liquides dans un gaz.

### 2) Inhalateurs pressurisés à valve doseuse (exemple : Foster):

Ils sont constitués d'une solution, suspension ou émulsion conditionnée dans un récipient comportant une valve doseuse et maintenu sous pression avec un gaz propulseur liquéfié. L'ouverture de la valve permet l'injection d'une quantité déterminé de médicaments, sous forme d'aérosol quelque soit la durée d'ouverture. Les gaz utilisés sont le butane ou le propane.

### 3) Inhalateurs à poudre sèche (exemple : symbicort) :

Ce sont des dispositifs permettant l'inhalation d'une poudre médicamenteuse sous l'effet d'une profonde inspiration. Formes multi doses, la quantité de poudres est mesuré à chaque utilisation par un système doseur intégré dans l'inhalateur ou des formes uni doses dans une cupule porté par un disque qui est introduit dans l'inhalateur. [10]

## I.7. Avantages et inconvénients des différentes formes galéniques [8], [10]

Tableau 1. Avantages et inconvénients des différentes formes galéniques

Avantages	Inconvénients
<b>I.7.1. Caractéristiques de la voie orale</b>	
<ul style="list-style-type: none"><li>- Facile à utiliser.</li><li>- La mieux supportée.</li><li>- La mieux acceptée.</li><li>- Economique.</li><li>- Réversible en cas d'erreur.</li><li>- Le risque infectieux est minime.</li><li>- Possibilité de lavage gastrique en cas d'intoxication.</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>- Possibilité d'altération des PA par contact avec les sécrétions du tube digestif, contenant des enzymes ou des bactéries de dégradation:</li><li>- Problème de flaveur des médicaments (goût et odeur).</li><li>- Impossibilité d'usage en cas de vomissements ou patient inconscient.</li><li>- La voie orale facilite l'automédication.</li><li>- Difficultés à avaler pour certains patients (sujets âgés...).</li></ul>



	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Variation interindividuel du pH.</li> <li>- Interaction avec les substances alimentaires ou avec d'autres médicaments.</li> <li>- Premier passage hépatique (biodisponibilité variable).</li> </ul>
<b>I.7.2. Caractéristiques de la voie parentérale</b>	
<b>Caractères généraux de la voie parentérale</b>	
<ul style="list-style-type: none"> <li>- Pas de 1er passage hépatique.</li> <li>- Pas de contact avec les sucs digestifs.</li> <li>- Voie utilisée en cas d'inconscience, coma.</li> <li>- Utilisée lors de vomissements.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Le matériel d'injection est à titre personnel pour chaque patient.</li> <li>- Risque infectieux très important.</li> <li>- Cette voie est irréversible en cas d'erreur.</li> <li>- Peut-être douloureuse.</li> </ul>
<b>Caractères spécifiques des voies parentérales</b>	
<b>Voie intraveineuse (IV)</b>	
<ul style="list-style-type: none"> <li>- Presque 100% de biodisponibilité.</li> <li>- Voie d'urgence.</li> <li>- Possibilité d'injecter de gros volumes en continu.</li> <li>- Meilleur choix pour l'anesthésie générale</li> <li>- Voie intéressante quand le temps de demie vie du traitement est court.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- La maîtrise des gestes techniques d'injection est indispensable.</li> <li>- Risque de lésions des parois veineuses.</li> <li>- On ne peut utiliser que de solutions aqueuses.</li> <li>- Solutés isotoniques (même concentration osmotique que le sang).</li> <li>- Injection à pratiquer lentement en surveillant le patient.</li> <li>- Couteuse (médicament stérile et apyrogène).</li> <li>- Possibilité des erreurs d'injection.</li> </ul>
<b>Voie intramusculaire (IM)</b>	
<ul style="list-style-type: none"> <li>- Accès plus facile que la voie IV.</li> <li>- Possible utilisation de solutions aqueuses ou huileuses.</li> <li>- Permet un traitement à action prolongée.</li> <li>- Relativement peu douloureuse (moins de fibres sensibles) sauf la quinine et la</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Risque infectieux.</li> <li>- Volume limité.</li> <li>- Lésion possible du nerf sciatique en cas d'administration dans le muscle fessier.</li> <li>- Risque d'enkystement en cas d'injection superficielle ou trop rapide.</li> </ul>

## Chapitre I : Les formes pharmaceutiques et voies d'administration

pénicilline.	
<b>Voie sous-cutanée (SC)</b>	
<ul style="list-style-type: none"><li>- Facile à réaliser.</li><li>- Permet les auto- injections (par le patient lui-même).</li><li>- Effet stable et prolongé.</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>- Injection des petits volumes et des produits non irritants.</li><li>- La résorption peut être irrégulière et un peu plus lente que par voie intramusculaire.</li><li>- Injections assez douloureuses.</li></ul>
<b>Voie intrarachidienne (IR)</b>	
	<ul style="list-style-type: none"><li>-On peut déclencher des convulsions avec certains produits.</li></ul>
<b>I.7.3. Caractères généraux de la Voie cutanée</b>	
<ul style="list-style-type: none"><li>- On peut avoir une action locale sans avoir besoin d'une administration générale.</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>- Absorption irrégulière</li><li>- Le risque allergique par cette voie est important.</li><li>- On peut avoir des effets secondaires généraux (notamment chez les jeunes enfants).</li></ul>
<b>I.7.4. Caractères généraux de la Voie transe-muqueuses</b>	
<ul style="list-style-type: none"><li>- Pas de nausées, ni de vomissements.</li><li>- Facilité d'emploi chez les enfants et les nourrissons.</li><li>- Permet d'éviter l'effet de premier passage.</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>- Biodisponibilité variable selon l'individu.</li><li>- Irritation des muqueuses.</li><li>- Possibilité de rejet.</li></ul>

**Chapitre II**  
**L'acide ascorbique**

## II. L'ACIDE ASCORBIQUE

### II.1. Introduction

L'acide ascorbique connu sous le nom Vitamine C, est l'un des antioxydants hydrosoluble le plus utilisé et le plus important. C'est une substance indispensable au bon fonctionnement de nos organes et qui n'est pas synthétisé par le corps humain, D'où la nécessité de l'acquérir par l'alimentation. Elle existe sous deux formes, pure avec un pH de 2.5, et sous forme de sels comme les ascorbates de calcium et de sodium.

La conservation de la vitamine C se fait en prenant en considération trois facteurs, la lumière, l'air et la température [11].

### II.2. Historique

Au 18<sup>ème</sup> siècle, une maladie très répandue sous le nom de scorbut touche spécialement les marins, en 1753, James Lind, un médecin de la marine royale anglaise a bien défini le rôle bénéfique du jus d'orange ou du citron contre cette maladie, de ce fait, en 1795 la marine royale a demandé que ces aliments doivent faire partie de l'alimentation du marin. Du point de vue scientifique, ce n'est qu'en 1907 que les Norvégiens Axel Holst et Théodor Frolich ont essayé d'ajouter des fruits et des légumes frais à l'alimentation des cochons d'Indes, déterminant ainsi, l'importance de ces aliments dans le traitement du scorbut. La vitamine C a été isolée par Szent-Györgyi qui la nommera acide ascorbique, avec cette découverte, il remporta le prix de Nobel en 1937 [12].

### II.3. Structure Chimique

En 1932 la structure chimique de l'acide ascorbique (AA, C<sub>6</sub>H<sub>8</sub>O<sub>6</sub>, figure 3) a été établie par Haworth, l'acide déhydroascorbique (DHA, figure 3) de formule chimique C<sub>6</sub>H<sub>6</sub>O<sub>6</sub> est sa forme oxydée. Il possède une fonction ène-diol, deux fonctions alcool et une fonction lactone qui unit les carbones C1 et C4 [13].



Figure 3. Représentation dans l'espace de la vitamine C et de l'acide déhydroascorbique.

## II.4. Source de la Vitamine C

On trouve la vitamine C essentiellement dans les fruits et légumes frais, une bonne alimentation doit suffire largement à nos besoins quotidiens. Les gens à travers le monde le prennent comme un supplément nutritionnel sous forme de capsules, comprimés et/ou poudre.

Pour les Sources végétale, Bien que toutes les plantes soient considérées comme une bonne source de vitamine C. La quantité de vitamine C concentrée dans chaque plante dépend (Tableau 2) du type de sol le climat, sa croissance au moment de la cueillette, la variété des plantes et sous quelles conditions la plante a été stocké.

**Tableau 2**Teneur en acide ascorbique des aliments (en mg par 100g d'aliments) [14]

Nom	Teneur Moyenne
Guacamole, préemballé	359
Goyave, pulpe, crue	228
Poivron jaune, cru	184
Cassis, cru	181
Persil, frais	177
Thym, frais	160
Poivron rouge, cru	159
Piment, cru	155
Raifort, cru	152
Chou frisé, cru	145
Persil, séché	137
Citron, zeste, cru	129
Poivron, vert, jaune ou rouge, cru	121

### II.5.0 Rôles et intérêt de la vitamine C

L'acide ascorbique est essentiel au bon fonctionnement de l'organisme, il est impliqué dans plusieurs voies métaboliques. Grâce à son effet antioxydant, il attaque les radicaux libres responsables du vieillissement des cellules [15]. Il participe notamment dans la synthèse du collagène, la tyrosine, la carnitine, du cholestérol et des acides biliaires. Il a un rôle dans l'élimination des toxiques, des carcinogènes. Il intervient également dans le métabolisme du fer [16].

### II.6. Les propriétés physicochimiques de l'acide ascorbique

L'acide ascorbique est une poudre sous formes des cristaux blancs, inodore de saveur acide, il est très hydrosoluble, peu soluble dans l'alcool, et insoluble dans les solvants organiques. Il est stable à l'air sec pas ou très peu humide, et à l'état anhydre sous forme réduite et il s'assombrit (signe de dégradation) lorsqu'il est exposé à la lumière [17].

Tableau 3. Propriétés chimiques de l'acide ascorbique [18]

Caractéristiques	Formule brute	Masse moléculaire	pH	pKa
Acide ascorbique	C <sub>6</sub> H <sub>8</sub> O <sub>6</sub>	176.1241 g/mol	2-3	4.70

Tableau 4. Propriétés physiques de l'acide ascorbique [18]

Caractéristiques	T° de fusion	Masse volumique	Solubilité dans l'eau	Solubilité dans l'alcool
Acide ascorbique	190 à 192 C°	1.65	1g/3ml à 25 C°	1g/40ml à 25 C°

### II.7. Toxicité de l'acide ascorbique

L'acide ascorbique provoque peu ou presque pas d'effets nocifs, même lorsqu'il est pris en quantité de gramme. Cela est dû à la non-toxicité de la vitamine et à la capacité du corps à réguler les concentrations physiologiques par des altérations de l'absorption intestinale, de l'excrétion rénale et du transport cellulaire. À très fortes doses (supérieur à 3g), l'acide ascorbique non absorbé au niveau de l'intestin supérieur peut causer une diarrhée osmotique et des troubles gastro-intestinaux, l'augmentation de l'excrétion d'oxalate, les effets pro oxydants, la formation de calculs rénaux et l'excrétion d'acide urique, le conditionnement systémique provoque un excès d'absorption du fer, et une réduction de la vitamine B12 et du cuivre.

C'est sur cette base que la dose maximale tolérée est établie à 2g par jour pour les adultes. La dose maximale tolérée est le niveau le plus élevé d'apport quotidien en éléments nutritifs susceptibles de ne présenter aucun risque d'effets nocifs sur la santé de presque toutes les personnes [19].

## **II.8. Domaine d'utilisation de l'acide ascorbique**

- **Nutrition**

L'un des rôles vitaux de la vitamine C pour la santé humaine est la production et maintien du collagène, C'est une protéine qui compose les tissus conjonctifs présents dans tout le corps, en particulier dans la peau, les ligaments, le cartilage, les os et les dents. C'est la protéine la plus abondante dans le corps [20].

Avec les vitamines A et B5, la vitamine C peut prévenir le rhume. Peut aider à récupérer plus rapidement d'une blessure physique. La vitamine C contribue également à accroître la capacité du cerveau et facilite l'apprentissage. Avec B1 peut avoir un effet positif dans le cadre du traitement de la dépression et d'anxiété. Prise avec de la vitamine E pour prévenir les coups de soleil. Prévenir ou diminuer les infections pulmonaires lors d'exercices intenses [21].

- **Thérapeutique**

La vitamine C a de nombreux effets thérapeutiques. Ça première utilisation était pour traiter le scorbut des marins avec une consommation de moins de 10 grammes de cette vitamine.

Les scientifiques ont effectué plusieurs études et recherches sur la tension artérielle et leurs recherches ont montré que La prise quotidienne de 500 mg de vitamine C a entraîné une baisse de leur tension artérielle, en particulier ceux qui ont souffert d'hypertension artérielle. Cela signifie que la vitamine C est un diurétique et pousse les reins à se débarrasser de plus de sodium et d'eau du corps qui aide à libérer la pression sur les parois des vaisseaux sanguins.

Plusieurs tests de laboratoire révèlent que de fortes doses de vitamine C peuvent aider à ralentir la croissance des cellules cancéreuses du côlon, du foie, et de la prostate. Des concentrations plus élevées peuvent même aider à son traitement.

Des études ont prouvé que l'apport en vitamine C dans l'alimentation aide à ralentir la progression de la dégénérescence macula. La macula est responsable de la vision des couleurs et de la haute résolution. Lorsque la macula est endommagée cette clarté de vision est perdue.

Les allergies dans le corps humain sont causées par la libération d'un produit biochimique l'histamine. La vitamine C diminue la libération d'histamine et prévient ainsi les allergies. Des études révèlent également que le Vitamine C aide à traiter le rhume et les maladies auto-immunes et autres allergies qui y sont liées.

L'acide ascorbique garde le cœur en santé, les gencives saines, aides à la perte de poids et maintient le corps alimenté en énergie [22].

- **Conservation spermatique**

Différentes études et recherches scientifiques ont démontrés les effets protectifs de l'addition de l'acide ascorbique aux diluants contenant les spermatozoïdes congelés et décongelés, ces effets peuvent être expliqués en fonction du fait que la vitamine C protège les spermatozoïdes en empêchant les dommages endogènes oxydatifs de l'ADN et de la membrane. On croit également que la vitamine C agit en absorbant les anions super-oxygénés et l'oxygène, et peut protéger les lipoprotéines contre les dommages de peroxydation détectables [23].

- **Utilisation en cosmétique**

Grâce à ses propriétés chimiques et biologiques, la vitamine C est très utilisé dans l'industrie cosmétique en particulier pour les utilisations topiques.

- Pour les soins anti-âges ou vieillissement

Avec l'âge, la peau perd environ de 60 à 70% du taux de la vitamine C et E, ce qui conduit à une perte de sa rigidité et sa résistance contre les agressions extérieures (ultraviolets, pollution). De plus, 90% du vieillissement de la peau est dû au vieillissement cutané provoqué par le soleil. Le vieillissement cutané entraîne un amincissement du derme et de l'épiderme une baisse de la vascularisation et de la cicatrisation, et un dessèchement de la surface de la couche cornée. Il est donc très important de prendre en considération les effets causés par le soleil et retrouver une peau saine, ferme, lisse, et avoir une barrière de protection efficace.



Comme la vitamine C est un agent réducteur, elle permet d'éliminer les oxydants et les radicaux libres, elle assure aussi une photo protection contre les ultraviolets A et B. participe aussi à la synthèse du collagène qui assure le comblement des rides et une bonne élasticité de la peau. La vitamine C déclenche la différenciation cellulaire ce qui améliore la rigidité et l'aspect de la peau. Avec l'augmentation du taux antioxydant au sein des cellules elle permet de lutter contre le stress oxydant. Pour avoir des résultats visibles contre le vieillissement cutané dû au rayon de soleil et l'âge, il est recommandé d'utiliser une concentration en vitamine C en minimum de 5% [24].

➤ Soins éclaircissant, unifiant

La vitamine C permet d'inhiber la métagénèse, ce qui induit une pigmentation de la peau produite par la mélanine. Elle assure un éclaircissement de la peau, elle peut donc être utiliser comme un agent blanchissant, et dépigmentant qui permet la lutte contre l'hyperpigmentation, les taches dû au tabac, et les taches laissées par le soleil [24].

➤ Antioxydant dans les formulations cosmétique

Dans les formulations cosmétiques, la vitamine C ou ses dérivés sont utilisées comme antioxydant à des concentrations de 0.5 à 3% pour l'acide ascorbique et ses esters hydrosolubles, et de 0.1 à 0.5% pour ses esters liposolubles [24].

## II.9. Mécanisme d'action (rôle antioxydant)

### Preuve de la fonction antioxydant de l'acide ascorbique

L'acidité de l'acide ascorbique, AH<sub>2</sub>, en solution aqueuse (pK<sub>a</sub> = 4,25) [25], signifie qu'à pH 7, l'anion ascorbate, AH<sup>-</sup>, est la forme prédominante présente. Le composé peut également subir un processus d'oxydation réversible en deux étapes pour former de l'acide déhydroascorbique, A, avec la formation du radical ascorbyle, A<sup>-•</sup>, comme intermédiaire (Figure 4). Le déshydroascorbate existe sous diverses formes, l'hémicétique hydraté étant favorisé en solution aqueuse [26]. La nature délocalisée de l'électron non apparié dans le radical A<sup>-•</sup> le rend relativement inactif et il est soit disproportionné (réaction 1.1) ou réagit avec d'autres radicaux libres, mettant ainsi effectivement fin à la propagation des réactions de radicaux libres qu'il est impliqué [27].



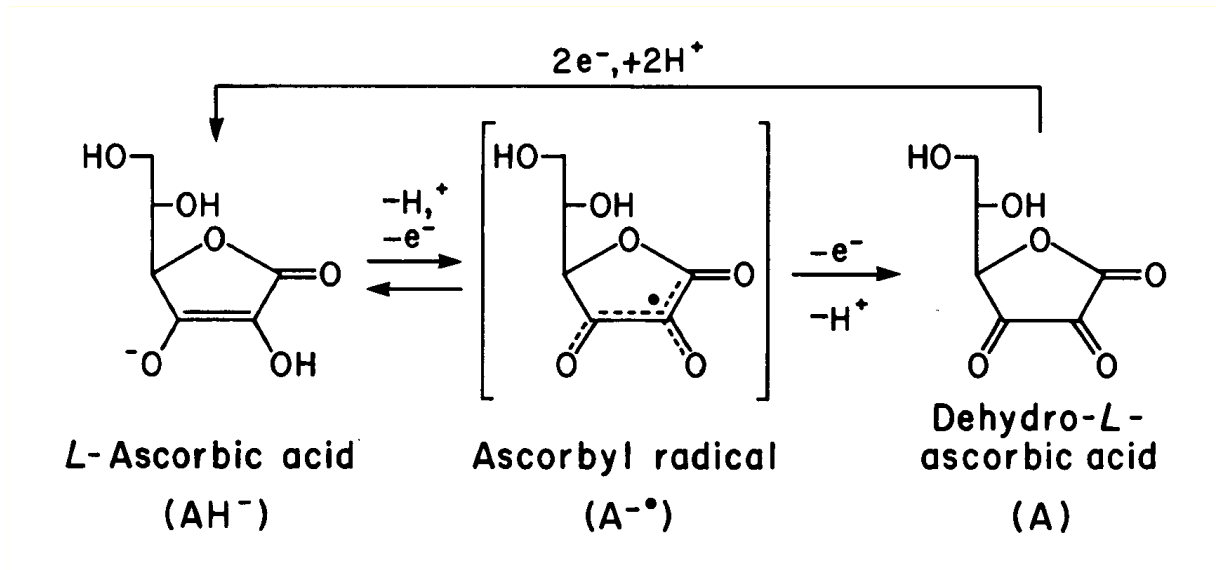


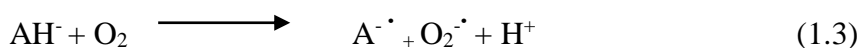
Figure 4. Oxydation de l'acide ascorbique [28]

**Le mécanisme d'action [29]**

Dans des conditions aérobies, il existe diverses espèces réactives dérivées de l'oxygène qui peuvent être impliquées dans des réactions avec l'acide ascorbique ( $\text{HO}^\bullet$ ,  $\text{HO}_2^\bullet$ ,  $\text{O}_2^\bullet$ ,  $^1\text{O}_2$ ,  $\text{H}_2\text{O}_2$ ). En particulier, les réactions du per hydroxyle (ou hydroperoxyde,  $\text{HO}_2^\bullet$ ) et des radicaux anioniques super oxygénés avec l'ascorbate ont été étudiés en détail à l'aide de techniques de radiolyse par impulsions et de photolyse éclair. Ces oxyradicaux sont probablement les deux plus susceptibles d'être trouvés dans des conditions physiologiques. Les concentrations sont liées par l'équilibre (1.2) [ $\text{pK}_a = 4.9$ ] :



Avec l'anion super oxyde prédominant à pH 7. Les réactions de  $\text{AH}_2/\text{AH}^-$  avec  $\text{HO}_2^\bullet/\text{O}_2^{\bullet-}$  conduisent à la formation du radical relativement stable  $\text{A}^{\bullet-}$ . Le radical ascorbyle peut mettre fin à la réaction en chaîne par une dismutation dépendant du pH (réaction 1.2) ou par réaction avec d'autres radicaux. L'ascorbate semble donc être un bon "piège" pour  $\text{HO}_2^\bullet/\text{O}_2^{\bullet-}$ . Cependant, il a été observé que l'autoxydation de l'ascorbate est elle-même accompagnée de la formation d'un anion super oxyde comme intermédiaire (réaction 1.3).



Par exemple, des études utilisant la super oxyde dismutase, l'enzyme qui catalyse la disproportion de  $O_2^{\cdot -}$  (ou  $HO_2^{\cdot}$  (réaction 1.4), ont montré que l'autoxydation de l'ascorbate est ralentie en présence de cette enzyme



La capacité de l'ascorbate à réagir et à produire du  $HO_2^{\cdot}/O_2^{\cdot -}$  in vitro dépend de la présence d'ions métalliques de transition et de la concentration d'ascorbate.

### Interaction avec la vitamine E

Dès 1941, Golumbic et Matil ont montré que, bien que la vitamine C ne soit pas efficace en soi pour empêcher l'auto-oxydation des graisses in vitro, elle pouvait, en présence de vitamine E, prolonger considérablement la période d'inhibition (induction) produite par la vitamine E seule. Tappel a suggéré que la vitamine C peut, dans les organismes vivants, "réparer" (c'est-à-dire régénérer) la vitamine E (ArOH) en réduisant le radical alpha-tocophéroxyle ( $ArO^{\cdot}$ ) qui est produit lorsque la vitamine E "piège" un radical peroxyde.



Des expériences in vitro, exemptes de cellules, ont depuis montré que, dans des solutions homogènes, l'anion ascorbate agit pour réduire le radical alpha-tocophéroxyle en alpha-tocophérol.

## II.10. L'acide ascorbique comme additif alimentaire

Sa propriété comme un puissant antioxydant, et son apport nutritionnel, a encouragé les industriels à l'utiliser comme additif alimentaire. Ces additifs sont utilisés à des fins diverses, parmi lesquelles on trouve la conservation.

Il existe plusieurs additifs issus de l'acide ascorbique que l'on trouve aujourd'hui dans le commerce : l'acide ascorbique E300, l'ascorbate de sodium E301, l'ascorbate de calcium E302, l'ascorbate de potassium E303, Esters d'acides gras de l'acide ascorbique (palmitate d'ascorbyle et stéarate d'ascorbyle) E304.

Ces additifs utilisent l'acide ascorbique lui-même (E300) ou sous forme des sels (E301, E302 et E303) ou des esters lipophiles. Les esters lipophiles (E304) contiennent une longue chaîne d'acides gras, permettant à l'acide ascorbique même dans les aliments lipidiques d'exprimer son pouvoir antioxydant.

Tous les additifs à base d'acide ascorbique, à l'exception de l'ascorbate de potassium E303, sont approuvés dans les pays européens, aux États-Unis, en Australie et en Algérie.

Les additifs à base d'acide ascorbique sont utilisés dans les phases de production et de transformation de plusieurs aliments comme la bière, les gélatines, la confiture, les sucreries, le pain et les produits de boulangerie, les jus de fruits, le vin, les produits de la pêche et les viandes... [30].

### **II.11. Les formes pharmaceutiques disponibles sur le marché Algérien**

La vitamine C est disponible sous différentes formes dans les compléments alimentaires (tableau 5): comprimés (à croquer, libération prolongée, libération retardée), capsules, pastilles, solutions injectables, gélules, poudre ou cachets effervescents. La vitamine C en comprimés est la plus pratique car la dose est prédéfinie et elle s'avale facilement. La vitamine C en poudre est plus adaptée pour les personnes qui doivent en prendre une quantité importante car une cuillère à soupe contient environ 5 grammes de vitamine. On la trouve généralement sous le nom d'acide ascorbique en poudre. Enfin, pour les enfants, la vitamine C est souvent conditionnée dans des ampoules.

**Tableau 5. Les formes pharmaceutiques de la vitamine C disponible en Algérie [31]**

<b>Nom de marque</b>	<b>Forme</b>	<b>Dosage</b>	<b>Conditionnement</b>	<b>LABORATOIRES DETENTEUR DE LA DECISION D'ENREGISTREMENT</b>	<b>PAYS DU LABORATOIRE DETENTEUR DE LA DECISION D'ENREGISTREMENT</b>
VITAMINE C	Comp.Efferv	500mg	T\16	SANDOZ SPA	Algérie
LADOSCORBINE	Comprimé à croquer	500mg	B\12	LABORATOIRE ALGERIEN DE DEVELOPPEMENT PHARMACEUTIQUE (LAD)	Algérie
VITAMINE C	Solution injectable	500mg\5ml	B\100amp	China Meheco	chine
VITAMINE C UPSA Effervescente	Comp.Efferv	1G	B\20	PROPHARMAL	Algérie
APISCORBUT	Comp.Efferv	500mg	B\20	ALGERIAN PHARMACEUTICAL INSTITUTE (API)	Algérie
APISCORBUT	Comp.Efferv	1G	B\20	ALGERIAN PHARMACEUTICAL INSTITUTE (API)	Algérie
LAROSCORBINE	Comp.Efferv	1G	B\10	BAYER SANTE FAMILLIALE	France
VITA-C	Comprimé	500mg	B\20	Groupe SAIDAL	Algérie
VITAL C	Gélules a micro granules. LP	500mg	B\20	Pharmalliance	Algérie

# **Chapitre III**

## **La modélisation**

## **III. LA MODELISATION**

### **III.1. Introduction**

La dissolution de médicament est un test important pour évaluer la libération de médicament de forme solide et semi-solide. Ce test est développé pour la quantification de la quantité et l'étendue de la libération de médicaments. Les valeurs obtenues par l'étude de dissolution peuvent être analysé quantitativement en utilisant différents modèles mathématiques.

Parce que les changements qualitatifs et quantitatifs dans une formulation peuvent modifier la libération et les performances des médicaments in vivo, le développement des outils qui facilite la formulation de produits en réduisant les études biologiques est toujours souhaitable. Ainsi les modèles mathématiques peuvent être développés. Ce développement exige la compréhension de tous les phénomènes affectant la cinétique de libération de médicament, qui est une valeur très importante dans l'optimisation et dans la formulation.

Le modèle peut simplement être considéré comme une « métaphore mathématique d'un certains aspects de la réalité ». Pour cette généralisation, la modélisation mathématique est largement utilisée dans différentes disciplines telles que la génétique, la médecine, psychologie, biologie, économie et évidemment ingénierie et technologie. Les méthodes dépendantes du modèle sont basées sur différentes fonctions mathématiques, qui décrivent le profil de dissolution. Une fois qu'une fonction appropriée a été sélectionnée, les profils de dissolution sont évalués en fonction des paramètres dérivés du modèle. Pour comparer les profils de dissolution entre deux produits médicamenteux dépendants du modèle (ajustement de courbe), une analyse statistique et des méthodes indépendantes du modèle peuvent être utilisées [32].

### **III.2. La nécessité des modèles mathématiques**

Chaque fois qu'une nouvelle forme pharmaceutique solide est produite, il est nécessaire de s'assurer que la nouvelle forme présente une dissolution appropriée. Actuellement, les industries pharmaceutiques et les autorités d'enregistrement se concentrent sur les études de dissolution/libération de médicaments. Pour l'analyse quantitative de la libération des médicaments de toute forme pharmaceutique, il est plus facile d'obtenir les

valeurs correctes en utilisant des formules mathématiques appropriées en fonction des caractéristiques d'une forme. Dans certains cas, à partir de l'analyse théorique, ces modèles mathématiques sont dérivés au cours du processus. Certaines équations empiriques doivent être prouvées pour être plus appropriées, dans ce cas où le concept théorique n'existe pas. Les modèles cinétiques décrivent la quantité de médicament dissoute (C) sous forme solide en fonction du temps d'essai t ou  $C=f(t)$ . Certaines définitions analytiques du C (t) sont couramment utilisées, comme l'ordre zéro, le premier ordre, Hixson Crowell, Weibull, Higuchi, Baker–Lonsdale, Korsemeyer Peppas et Modèles Hopfenberg etc. [33].

### III.3. Objectif des modèles mathématiques

- Conception d'un nouveau système d'administration basé sur l'expression générale de libération des médicaments.
- Prédiction du taux de libération et du comportement de diffusion du médicament à travers les polymères afin d'éviter des expériences excessives.
- Optimisation de la cinétique de libération.
- Le mécanisme physique de transport du médicament est déterminé par la comparaison des données de libération avec les modèles mathématiques.
- La prédiction de l'effet des paramètres de conception, à savoir la forme, la taille et la composition sur le taux global de libération de médicaments.
- Prévoir avec précision le profil de libération des médicaments et améliorer l'efficacité thérapeutique globale et l'innocuité de ces médicaments [33].

### III.4. Les applications des modèles mathématiques

Les équations de modèles mathématiques peuvent être utilisées pour concevoir de nouveaux systèmes en sélectionnant la géométrie optimale, la méthode de formulation et la taille.

La modélisation mathématique aide à prédire les taux de libération des médicaments et le comportement de diffusion de ces systèmes avec l'utilisation d'un modèle approprié, réduisant ainsi le nombre d'expériences nécessaires.

La modélisation mathématique des médicaments à libération contrôlé peut aider à fournir une base de connaissances scientifiques concernant les mécanismes de transport de masse qui sont impliqués dans le contrôle de la libération des médicaments. Ainsi, la



modélisation mathématique peut grandement faciliter l'optimisation des produits existants et le développement de nouveaux produits pharmaceutiques.

L'utilisation systématique des modèles permet d'économiser de l'argent et du temps. Les approches mathématiques peuvent aider les chercheurs à développer des formulations médicamenteuses très efficaces et des schémas de posologie plus précis [33].

### **III.5. Les modèles mathématiques [34]**

Plusieurs modèles mathématiques sont proposés par divers chercheurs selon la nature et les propriétés des systèmes d'administration des médicaments. L'un des modèles suppose une combinaison des effets de la dissolution, de la diffusion et de l'immobilisation du médicament causés par l'adsorption du médicament aux constituants du comprimé qui s'applique aux comprimés qui se désintègrent en un certain nombre de fragments à peu près sphériques. La prise en compte des paramètres physiologiques pour la modélisation est également nécessaire pour un modèle complet de libération de médicaments. Outre la considération des excipients et son effet sur le modèle de libération exige également les hypothèses mathématiques.

Certains des modèles mathématiques empiriques et semi-empiriques peuvent être classés comme suite :

#### **III.5.1. Model de diffusion**

La diffusion est définie comme le processus de transfert de masse de molécules individuelles d'une substance, provoqué par un mouvement moléculaire aléatoire et associé à un gradient de concentration. Le transfert du soluté peut être réalisé par une simple perméation moléculaire ou par un mouvement à travers les pores et les canaux. La diffusion concerne la tendance des molécules solutés à s'échapper. Le phénomène de diffusion peut être observé si une gouttelette de colorant est placée dans le bécher de l'eau. Les molécules de colorant ont tendance à diffuser dans toute l'eau et à donner la couleur uniforme. Les molécules de colorant sont dans l'état du mouvement aléatoire continu avec la probabilité égale de se déplacer dans n'importe quelle direction. Il y a plus de molécules de colorant à la source que la solution en vrac mise initialement, de sorte que les molécules diffusent loin de leur source. À l'équilibre, lorsqu'il existe une couleur uniforme dans tout le bécher de l'eau, les molécules de colorant sont uniformément réparties et aucun autre mouvement net n'est observé.

Le même cas est observé dans notre corps pour la diffusion des molécules des médicaments qui est bien expliquée par la loi de diffusion de Fick.

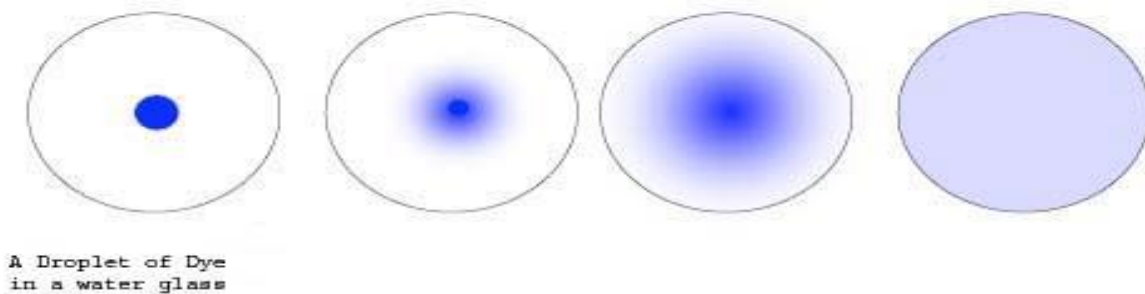


Figure 5. Diffusion

1) Première loi de Fick

Fick a reconnu d’abord l’analogie entre la diffusion, la conduction de la chaleur, et la conduction électrique et décrit la diffusion sur une base quantitative en adoptant les équations mathématiques de la loi de Fourier pour la conduction de la chaleur ou la loi d’Ohm pour la conduction électrique. La première et la deuxième loi de Fick sont basées sur l’hypothèse d’une diffusion d’état stable à travers une barrière. La première loi stipule que le flux du soluté traversant une section transversale unitaire dans un temps unitaire est proportionnel au gradient de concentration traversant la barrière

$$J = Aj = -AD = \frac{\partial c}{\partial x} \dots\dots\dots 1$$

Où J est le flux total, A est la surface à travers laquelle la diffusion se produit, j est le flux par unité de surface, x est la distance et D est le coefficient de diffusion. Dans certains cas, comme la diffusion dans des solutions diluées, D peut être raisonnablement considéré comme constant, tandis que dans les solutions concentrées D peut dépendre de la concentration. La première loi de Fick affirme que les fortes pentes de concentration entraîneront une diffusion rapide, alors qu’aucune diffusion ne se produira lorsque le gradient de concentration est complètement plat. Dans les coordonnées cylindriques et sphériques la forme de la loi de Fick pour la diffusion radiale est :

$$J = -D \frac{\partial r}{\partial r} J \dots\dots\dots 2$$

Le signe négatif dans l’équation ci-dessus signifie que la diffusion se produit dans la direction opposée à la concentration croissante. Cela signifie que la diffusion se produit dans le sens de la concentration décroissante du diffusant et donc le flux est toujours positif. Cette équation est un processus de premier ordre parce que le taux dépend de la concentration d’une espèce chimique. Cette loi décrit le transfert de molécules d’une zone de concentration supérieure à une zone de concentration inférieure. La diffusion passive n’exige pas que

l'énergie soit ajoutée au système. Ce processus est responsable du mouvement de la plupart des molécules dans le corps.

2) Deuxième loi de Fick

La première loi de Fick est un énoncé mathématique concis ; cependant, elle n'est pas directement applicable pour résoudre la plupart des problèmes pharmaceutiques. La deuxième loi de Fick présente une équation plus générale et utile pour résoudre la plupart des problèmes de diffusion. Elle est dérivée de la première loi de Fick. Pour les situations d'état instable, où la concentration change avec le temps, nous utilisons la deuxième loi de Fick, qui suppose un D constant et des limites constantes. La deuxième loi de Fick stipule que le taux de changement de concentration dans un volume à l'intérieur du champ de diffusion est proportionnel au taux de changement de gradient de concentration spatiale à ce point dans le champ ; la constante de proportionnalité est le coefficient de diffusion et représentée comme :

$$\frac{\partial C}{\partial t} = D \frac{\partial^2 C}{\partial x^2} \dots \dots \dots 3$$

L'équation (3) est la représentation générale de la 2<sup>ème</sup> loi de la Fick. La deuxième loi de diffusion stipule donc que le changement de concentration avec le temps dans une région particulière est proportionnel au changement de gradient de concentration à ce point. La représentation de la 2<sup>ème</sup> loi de la Fick en coordonnées cartésiennes est représentée par :

$$\frac{\partial c}{\partial t} = D \left( \frac{\partial^2 C}{\partial x^2} + \frac{\partial^2 C}{\partial y^2} + \frac{\partial^2 C}{\partial z^2} \right) \dots \dots \dots 4$$

Où les coordonnées x, y et z représentent exactement la position des espèces diffusantes dans l'espace.

**Application de la loi de Fick en science pharmaceutique**

**Diffusion membranaire**

Le transport par membrane reflète une application majeure de la théorie du transport de masse dans le domaine de science pharmaceutique. Puisque la convection n'est généralement pas impliquée, nous utiliserons la première et la deuxième loi de Fick pour trouver le flux et la concentration à travers les membranes. Les problèmes de transport de masse peuvent être classés comme « stables » ou « instables ». Dans le transport de masse régulier, il n'y a aucun changement de concentration avec le temps qui est mathématiquement désigné comme :

$$\frac{\partial C}{\partial t} = 0$$

En revanche, le transport de masse instable implique qu'il existe un changement de concentration avec le temps. Mathématiquement désigné comme ;

$$\frac{\partial C}{\partial t} \neq 0$$

Étant donné que la diffusion par membrane comporte une diffusion unidimensionnelle dans un milieu délimité par deux plans parallèles, on peut parler de « diffusion dans une feuille plane ».

**Taux de dissolution des médicaments :**

La dissolution est le processus qui consiste à mettre un soluté en une vraie solution. Le processus de dissolution peut être décrit par le modèle de diffusion de la Première Loi de Fick. Cette théorie expliquait la dissolution d'un solide dans un liquide.

Lorsqu'un comprimé ou une autre forme de médicament solide est introduit dans un bécher d'eau ou dans le tractus gastro-intestinal, le médicament commence à passer dans la solution à partir du solide intact. La matrice solide se désintègre en granules, et ces granules se désagrègent à leur tour en fines particules. La désintégration, le désassemblage et la dissolution peuvent se produire simultanément avec la libération du médicament de sa forme pharmaceutique. Ainsi, la dissolution d'un solide dans un liquide subit deux étapes consécutives.

Tout d'abord, la solution du solide à l'interface forme une fine couche stagnante de film n, autour des particules.

Deuxièmement, il y a la diffusion de cette couche à la limite de la majeure partie du fluide.

Dans la première étape, la solution est presque instantanée ; la deuxième diffusion est beaucoup plus lente et est donc l'étape limitant la vitesse. Le taux de diffusion obéira à la loi de diffusion de Fick. Noyes et Whitney ont développé une équation basée sur la deuxième loi de Fick, pour décrire le phénomène de dissolution comme suit :

$$\frac{dM}{dt} = \frac{DS}{h} (C_s - C_b) \dots \dots \dots 5$$

Où  $\frac{dM}{dt}$  est le taux de dissolution

D= Coefficient de diffusion du soluté en solution

S= Surface du solide exposé.

h= Épaisseur de la couche de diffusion.

Cs= concentration dans une couche liquide saturée

Cb = Concentration de soluté dans la solution en vrac au temps t

Cette équation est presque identique à la première loi de Fick, mais les termes sont définis différemment. L'équation de Noyes Whitney est une expression de premier ordre parce que le taux de dissolution est une fonction de la concentration d'une seule espèce chimique.

En dissolution, on suppose qu'il existe une couche de diffusion aqueuse ou un film liquide stagnant d'épaisseur h à la surface d'un solide au cours de la dissolution. L'épaisseur h représente une couche stationnaire du solvant dans laquelle les molécules solutés existent en concentration de Cs à Cb. le gradient, ou le changement de concentration dans la couche de diffusion, est constant et représenté par (Cs – Cb)/h. lorsque la Cb est considérablement inférieure à la solubilité du médicament, Cs, le système est représenté par « conditions de puits », c'est-à-dire sans influence du gradient de concentration, et la concentration Cb peut être éliminée de l'équation (5).

$$\frac{dM}{dt} = \frac{DSC_s}{h} \dots\dots\dots 6$$

Cette condition de puits peut survenir in vivo lorsque le médicament est absorbé par sa solution dans le liquide gastro-intestinal à un rythme plus rapide qu'il se dissout dans le fluide.

### **Limitation de la loi de diffusion de Fick**

De nombreux systèmes de distribution de médicaments suivent les lois de diffusion de Fick. Beaucoup de modèles mathématiques sont dérivés basés sur la loi de Fick par différents scientifiques comme l'équation de Higuchi, Hixon et la loi de racine cubique de crowell etc. Mais il y a une certaine limitation dans la diffusion du médicament ayant une structure hétérogène, la diffusion non-Fickienne, état des limites mobiles et les espèces ioniques. Dans une structure hétérogène, chaque couche est faite de matériaux différents. Dans ce cas, on ne peut pas supposer que le coefficient de diffusion est constant dans tout le système. De même

en cas de diffusion de polymère, le taux de libération de médicament suit la loi Fickienne sous condition d'équilibre mais pendant le processus de gonflement, ils n'existeront pas en équilibre et la diffusion suit la non-Fickienne.

### III.5.2 Modèle d'ordre zéro

L'ordre zéro décrit le système où le taux de libération du médicament est indépendant de sa concentration. L'équation est :

$$C = C_0 - k_0 t$$

Où,

C = Quantité de médicament libérée ou dissoute (en supposant que la libération se produit rapidement après la dissolution du médicament).

C<sub>0</sub> = Quantité initiale de médicament en solution (elle est généralement nulle)

K<sub>0</sub> = Constante de vitesse d'ordre zéro

t = temps

Pour l'étude de la cinétique de libération, le graphique a tracé se fait avec la relation entre la quantité cumulative de médicaments libérés et le temps.

#### Applications

Cette relation peut être appliquée pour décrire la dissolution des médicaments de plusieurs types de forme pharmaceutique à libération modifiée comme dans le cas de certains systèmes transdermiques ainsi que des comprimés matriciels avec des médicaments faiblement solubles sous formes enrobées, ou les systèmes de libération contrôlés par osmose , etc.

Ces modèles sont importants dans certaines classes de médicaments destinés, par exemple, à l'administration d'antibiotiques, au maintien de la tension cardiaque et artérielle, au contrôle de la douleur et aux antidépresseurs [33].

### III.5.3 Modèle de premier ordre :

Ce modèle est utilisé pour décrire l'absorption et l'élimination de certains médicaments, bien qu'il soit difficile de comprendre le mécanisme sur la base théorique. La libération du médicament qui suit la cinétique du premier ordre peut être exprimée par l'équation :

$$\log C = \log C_0 - \frac{k_t}{2.303} t$$

Où,

C<sub>0</sub> = Concentration initiale du médicament

K = Constante de premier ordre

t=temps

Les données obtenues sont tracées sous forme de logarithme du pourcentage cumulé de médicaments en fonction du temps restant, ce qui donne une ligne droite avec une pente =  $K/2,303$ .

### Applications

Cette relation peut être utilisée pour décrire la dissolution des médicaments dans des formes pharmaceutiques telles que celles contenant des substances solubles dans l'eau dans des matrices poreuses [33].

#### III.5.4 Le Modèle de Higuchi

Higuchi a publié probablement la plus célèbre et la plus souvent utilisée équation mathématique pour décrire la libération des médicaments des systèmes matriciels. Ce modèle est souvent applicable aux différents systèmes géométriques et poreux.

Le modèle étendu est fondé sur l'hypothèse suivante :

- La concentration initiale du médicament dans la matrice est beaucoup plus élevée que la solubilité du médicament.
- La diffusion du médicament se produit seulement dans une seule dimension (l'effet des bords négligeables).

Les particules de médicaments sont beaucoup plus petites que l'épaisseur du système.

- Le gonflement de la matrice et la dissolution sont négligeables.
- Diffusivité constante des médicaments.

Dans l'environnement de libération, ou les conditions parfaites du puits sont maintenues.

L'équation de base du modèle d'Higuchi est :

$$C = [D(qt - C_s)C_s t]^{1/2}$$

Où,

C = quantité totale de médicaments libérés par unité de surface de la matrice [mg/cm<sup>2</sup>]

D=coefficient de diffusion du médicament dans la matrice [cm<sup>2</sup>/hr]

qt = quantité totale de médicament dans une unité de volume de matrice [mg/cm<sup>3</sup>].

C<sub>s</sub>=solubilité dimensionnelle du médicament dans la matrice polymère [mg/cm<sup>3</sup>]t=temps [hr]

Les données obtenues ont été tracées en pourcentage cumulé de libération de médicaments par rapport à la racine carrée de temps.

### Applications

En utilisant ce modèle, on étudie la dissolution de médicaments à partir de plusieurs

formes pharmaceutiques à libération modifiée comme certains systèmes transdermiques et comprimés matriciels avec des médicaments solubles dans l'eau [35].

### III.5.5 Modèle de Korsmeyer-Peppas

Korsmeyer et al (1983) ont établi une relation simple qui décrit la libération d'un médicament à partir d'un système polymérique. Pour illustrer le mécanisme de la libération de médicaments, les premiers 60 % des données de libération de médicaments ont été ajustés dans le modèle de Korsmeyer-Peppas.

$$\frac{C_t}{C_\infty} = kt^n$$

Où,

$C_t/C_\infty$  = fraction de la libération de drogue au moment "t".

K : la constante de vitesse.

Une forme modifiée de cette équation a été développée pour ajuster le temps de retard (l) au début de libération du médicament à partir de la forme pharmaceutique.

$$\frac{C_{(t-l)}}{C_\infty} = a(t-l)^n$$

Lorsqu'il y a possibilité d'effet de rupture, cette équation devient...

$$\frac{C_t}{C_\infty} = at^n + b$$

En l'absence de temps de latence ou d'effet de rupture, les valeurs "l" et "b" seraient nulles et seul "at<sup>n</sup>" est utilisé. Ce modèle mathématique, également connu sous le nom de "loi de puissance", a été utilisé très fréquemment pour décrire la libération de médicaments à partir de différentes formes pharmaceutiques à libération modifiée.

Plusieurs processus simultanés sont pris en compte dans ce modèle :

- Diffusion de l'eau dans la tablette.
- Gonflement du comprimé à l'entrée de l'eau.
- Formation d'un gel.
- Diffusion du médicament et du produit de remplissage hors du comprimé.
- Dissolution de la matrice polymère.

Les hypothèses suivantes ont été faites dans ce modèle.....

- L'équation générique est applicable aux petites valeurs de "t" ou aux termes courts et à la partie de la courbe de libération, où  $C_t/C_\infty < 0,6$  ne doit servir qu'à déterminer l'exposant "n".
- Délivrance de médicaments de manière unidimensionnelle.



-Le rapport entre la longueur du système et son épaisseur doit être au moins égal au tracé fait par le logarithme du pourcentage cumulé de libération de médicament par rapport au logarithme du temps.

### Application

Ce modèle décrit la libération du médicament à partir de plusieurs formes de dosage à libération modifiée [35,36].

#### III.5.6 Modèle de Hixson-Crowell

Le modèle décrit la libération de la dose à partir du système, où il y a un changement de la surface et du diamètre de la particule ou du comprimé. Il est possible de dériver une équation pour une poudre de médicament contenant des particules de taille uniforme qui exprime la vitesse de dissolution basée sur la racine cubique des particules. L'équation est :

$$C_0^{1/3} - C_t^{1/3} = K_{HC}t$$

Où,

$C_t$  = quantité de médicament libérée dans le temps "t".

$C_0$  = quantité initiale de médicament dans le comprimé.

$K_{HC}$  = constante de vitesse pour l'équation de Hixson-Crowell.

Lorsque ce modèle est utilisé, on considère que le taux de libération est limité par le taux de dissolution des particules de médicament et non par la diffusion qui pourrait se produire à travers la matrice polymère.

Ce modèle est utilisé pour décrire le profil de libération en gardant à l'esprit que la surface des particules des médicaments diminue au cours de la dissolution.

Le tracé peut se réaliser avec la relation entre la racine cubique du pourcentage de médicament restant dans la matrice par rapport au temps.

### Applications

Cette expression s'applique aux formes pharmaceutiques telles que les comprimés, où la dissolution se produit dans des plans parallèles à la surface du médicament si les dimensions du comprimé diminuent proportionnellement, de telle sorte que la forme géométrique initiale reste constante toute le temps [32,36].

#### III.5.7 Modèle de Weibull

Ce modèle a été décrit pour différents processus de dissolution comme l'équation :

$$C = C_0 \left[ 1 - \exp\left[-\frac{(t - T)^b}{a}\right] \right]$$

Où,

C= quantité de médicament dissous en fonction du temps "t".

C<sub>0</sub>= quantité totale de médicament libérée.

T= temps de latence mesuré en fonction des paramètres du processus de dissolution.

a= paramètre d'échelle qui décrit la dépendance temporelle.

b= forme de la courbe de dissolution.

En raison qu'il s'agit d'un modèle empirique, qui n'élimine aucune base cinétique, mais qui présente certaines lacunes et certaines limites, comme.....

-Il n'y a pas de base cinétique qui non seulement décrit, mais aussi caractérise de manière adéquate les propriétés cinétiques de dissolution des médicaments.

-Il n'y a pas un seul paramètre lié à la vitesse de dissolution intrinsèque du médicament et

- Elle est limitée pour l'établissement de corrélations in vivo/in vitro.

### Applications

Il est plus utile pour comparer les profils de libération de médicaments de type matriciel [32, 36, 37].

#### III.5.8 Modèle de Baker-Lonsdale

Ce modèle est une forme modifiée du modèle Higuchi, développé par Baker et Lonsdale (1974). Il décrit la libération du médicament à partir d'une matrice sphérique. Selon l'équation :

$$f_1 = \frac{3}{2} \left[ 1 - \left( 1 - \frac{C_t}{C_\infty} \right)^{\frac{2}{3}} \right] \frac{C_t}{C_\infty} = kt$$

Où,

C<sub>t</sub>= quantité de médicament libérée au moment "t".

C<sub>∞</sub>= quantité de médicament libérée à un moment infini.

K= constante de libération, qui correspond au graphique lorsqu'il est tracé comme,  $\left[ \frac{d(\frac{C_t}{C_\infty})}{dt} \right]$

par rapport à la racine de l'inverse du temps.

### Applications

Ce modèle est utilisé pour la linéarisation des données de libération de plusieurs formulations de microcapsules ou de microsphères [35,37].

#### III.5.9 Modèle de Hopfenberg

Ce modèle a été conçu pour corréler la libération des médicaments à partir des surfaces érodées des polymères, de sorte que la surface reste constante pendant le processus

de dégradation. La fraction cumulative de médicament libérée au temps "t" a été décrite comme :

$$\frac{C_t}{C_\infty} = 1 - \left[1 - \frac{k_0 t}{C_L} a\right]^n$$

Où,

$K_0$ =constante d'ordre zéro, décrivant la dégradation des polymères (processus d'érosion superficielle)

$C_L$ =chargement initial de la drogue dans le système.

$a$ =la demi-épaisseur du système (c'est-à-dire le rayon d'une sphère ou d'un cylindre)

$n$ =exposant qui varie avec la géométrie,  $n=1, 2, 3$  (géométrie plate, cylindrique et sphérique, respectivement.)

L'hypothèse de ce modèle est que l'étape limitant le taux de libération du médicament est l'érosion de la matrice elle-même et que la résistance à la diffusion est dépendante du temps (interne ou externe), la matrice érodée ne l'influence pas.

### Applications

Ce modèle a été utilisé pour identifier les mécanismes de libération à partir des sphères huileuses optimisées en utilisant les données dérivées du profil composite, qui a montré la cinétique de libération bi phasique spécifique au site [32, 34,36].

#### III.5.10 Modèle de Gompertz

Le profil de dissolution in vitro est souvent décrit par un modèle exponentiel simple connu sous le nom de "modèle de Gompertz" exprimé par l'équation :

$$C_{(t)} = C_{max} \exp[-\alpha e^{\beta \log t}]$$

Où,

$C_t$  = pourcentage dissous au temps  $t$  divisé par 100.

$C_{max}$  = dissolution maximale.

$\alpha$  = détermine la proportion non dissoute au temps  $t = 1$ , décrite comme paramètre d'emplacement ou d'échelle.

$\beta$  = taux de dissolution par unité de temps.

Ce modèle a une augmentation progressive au début et dirigé lentement vers la dissolution maximale asymptotique

### Applications

Ce modèle est utile pour comparer le profil de libération des médicaments ayant une bonne solubilité et un taux de libération intermédiaire [32,34].

### III.6 La sélection du meilleur modèle

La sélection du modèle approprié dans les études de libération de médicaments est essentielle pour garantir l'efficacité de l'étude. Il existe différents critères de sélection des modèles mathématiques basés sur les traitements statistiques. La méthode la plus utilisée utilise le coefficient de détermination,  $R^2$ , pour évaluer l'ajustement de l'équation du modèle. Cette méthode peut être utilisée lorsque les paramètres des équations du modèle sont similaires. Mais lorsque les paramètres des équations de comparaison ont augmenté ; une modification est incorporée dans cette technique où un coefficient de détermination ajusté ( $R^2$  ajusté) donné par :

$$R_{ajusté}^2 = 1 - \frac{n-1}{1-p} (1 - R^2)$$

Où  $n$  est le nombre de points de données de dissolution et  $p$  est le nombre de paramètres dans le modèle. Par conséquent, le meilleur modèle est celui qui a le coefficient de détermination ajusté le plus élevé. De même, d'autres outils statistiques comme le coefficient de corrélation ( $R$ ), l'analyse de la variance (ANOVA) et l'analyse de la variance multi variée (MANOVA) sont utilisés pour la comparaison et la sélection des modèles [34,35].

**Tableau 6. Modèles mathématiques pour la libération ou la dissolution de médicaments [33]**

Modèle	Equation mathématique	Mécanisme de libération
Ordre Zéro	$C = C_0 - k_0 t$	Mécanisme de diffusion
Premier ordre	$\log C = \log C_0 - \frac{k_t}{2.303}$	Mécanisme de diffusion, première loi de Fick
Modèle Higuchi	$C = [D(qt - Cs)Cst]^{1/2}$	Mécanisme de diffusion basé sur la première loi de Fick
Modèle Korsmeyer-Peppas	$\frac{C_t}{C_\infty} = kt^n$	Modèle semi-empirique, mécanisme basé sur la diffusion
Modèle Hixson Crowell	$C_0^{1/3} - C_t^{1/3} = K_{HC} t$	Mécanisme de libération de l'érosion
Modèle weibull	$C = C_0 [1 - \exp\{-\frac{(t-T)^b}{a}\}]$	Modèle empirique, fonction de distribution de la durée de vie
Modèle Baker-Lonsdale	$f_1 = \frac{3}{2} [1 - (1 - \frac{C_t}{C_\infty})^{2/3}] \frac{C_t}{C_\infty} = kt$	Libération des médicaments à partir des matrices sphériques
Modèle Hopfenberg	$\frac{C_t}{C_\infty} = 1 - [1 - \frac{k_0 t}{C_L} a]^n$	Mécanisme d'érosion
Modèle Gompertz	$C_{(t)} = C_{max} \exp[-\alpha e^{\beta \log t}]$	Modèle de dissolution

**Chapitre IV**  
**Matériels et méthodes**

## IV. MATERIELS ET METHODES

### IV.1. Article 1: Evaluation of the Release of Ascorbic Acid in Prolonged-Release Tablets by in vitro Dissolution Tests. (Annexe 1).

#### IV.1.1. Forme médicamenteuse

Des comprimés à libération prolongée d'acide ascorbique 500 mg de deux marques A et B non identifiés (médicaments brésiliens).

#### IV.1.2. Matériels

Le test de dissolution a été réalisé en utilisant un dissolu test DT 80 ERWEKA, (Type palette). Les mesures on était effectué à l'aide d'un spectrophotomètre (1800-Shimadzu).

#### IV.1.3. Mode opératoire

Les essais de dissolution sur les comprimés à libération prolongée ont été réalisés, en utilisant 900 ml d'eau ultra-pure comme milieu de dissolution à une température de 37°C ( $\pm 0,5^\circ\text{C}$ ) et à une vitesse d'agitation de 50 tr/min. Pour obtenir le profil de dissolution, trois comprimés de chaque marque ont été étudiés. Des aliquotes ont été prélevées à 30, 60, 150, 180, 210, 240, 270, 300, 330 et 360 minutes, puis diluées et quantifiées par un spectrophotomètre (1800-Shimadzu) à une longueur d'onde de 265 nm.

Pour l'évaluation de la cinétique de libération, des modèles cinétiques ont été appliqués aux résultats des profils de dissolution. Les équations de régression des lignes droites ont été obtenues au moyen des lignes de tendance des graphiques correspondantes. Le choix du modèle mathématique qui correspond le mieux aux données a été fait à partir de l'analyse du coefficient de corrélation linéaire ( $R^2$ ). (Le plus proche de l'unité, correspond à la meilleure modélisation).

### IV.2. Article 2: Formulation and evaluation of ascorbic acid extended release hydrophylic matrix tablets by using hydroxypropyl methylcellulose and polyethylene oxide as matrix forming polymers. (Annexe 2).

#### IV.2.1. Forme médicamenteuse

Comprimés d'acide ascorbique ronds, de couleur blanc jaunâtre, formulés en laboratoire, d'une masse moyenne de 650 mg et 12 mm de diamètre (6 formulations).

La composition des comprimés est détaillée dans le tableau ci-dessous

**Tableau 7.compositions des comprimés**

	<b>P1</b>	<b>P2</b>	<b>P3</b>	<b>P4</b>	<b>P5</b>	<b>P6</b>	<b>Fonction</b>
<b>Ascorbic acid 97%</b>	361	361	361	361	361	361	Principe actif
<b>peo-polyox 1105</b>	195	/	97.5	/	/	/	Polymère hydrophile / résine
<b>peo-polyox 301</b>	/	195	97.5	/	/	/	Polymère hydrophile / résine
<b>hpmc-methocel k4m</b>	/	/	/	195	/	97.5	Polymère hydrophile
<b>hpmc-methocel k15m</b>	/	/	/	/	195	97.5	Polymère hydrophile
<b>Cellulose microcristaline</b>	64.75	64.75	64.75	64.75	64.75	64.75	Insoluble filler
<b>Copovidone</b>	19.5	19.5	19.5	19.5	19.5	19.5	Liant
<b>Colloidal silica</b>	3.25	3.25	3.25	3.25	3.25	3.25	aide à l'écoulement
<b>Mg stearate</b>	6.5	6.5	6.5	6.5	6.5	6.5	Lubrifiant
<b>Σ</b>	650	650	650	650	650	650	

#### IV.2.2. Matériels

Le test de dissolution a été réalisé en utilisant un dissolu test Varian VK7025. La quantification a été réalisée à l'aide d'une HPLC (HPLC-Agilent technology 1200 RRLLC, VWD detector.)

#### IV.2.3. Mode opératoire

Les essais de dissolution sur les comprimés à libération prolongée ont été réalisés, en utilisant 900 ml de tampon phosphate pH= 7,2 comme milieu de dissolution à une température de 37°C ( $\pm 0,5^\circ\text{C}$ ) et à une vitesse d'agitation de 75 tr/min. Des aliquotes ont été prélevées à 120, 240, 360, 480, 600 et 720 minutes. Puis quantifiées par HPLC.

Pour l'évaluation de la cinétique de libération, des modèles cinétiques ont été appliqués aux résultats des profils de dissolution. Les équations de régression des lignes droites ont été obtenues au moyen des lignes de tendance des graphiques correspondantes. Le choix du modèle mathématique qui correspond le mieux aux données a été fait à partir

de l'analyse du coefficient de corrélation linéaire ( $R^2$ ). (Le plus proche de l'unité, correspond à la meilleure modélisation).

### **IV.3. Article 3: Quality Criteria Establishment for Dissolution of Ascorbic Acid from Sustained Release Pellets. (Annexe 3).**

#### **IV.3.1. Forme médicamenteuse**

Capsule dure d'acide ascorbique 600 mg avec une teneur nette en acide ascorbique équivalente à 500 mg. (L'acide ascorbique est sous forme de granulés à libération prolongée). D'autres composants inactifs sont la cire d'abeille, l'acide stéarique et la cellulose microcristalline.

#### **IV.3.2. Matériels**

Le test de dissolution a été réalisé avec un appareil à palette USP  
La détermination du meilleur modèle d'ajustement pour la courbe a été déterminée en utilisant la version 1.4 de Curve Expert.  
L'analyse de corrélation, la détection des valeurs aberrantes et les statistiques de colonne ont été effectuées à l'aide de Graph Pad Prism Version 6.01 pour Windows.

#### **IV.3.3. Mode opératoire**

Les essais de dissolution sur les gélules à libération prolongée ont été effectués pour 70 lots, en utilisant 900 ml de tampon pH 2,9 comme milieu de dissolution et à une vitesse d'agitation de 100 tr/min. Pour obtenir le profil de dissolution, Des aliquotes ont été prélevées à 60, 120, 240, 300, 360, 420, 480 minutes.

Pour l'évaluation de la cinétique de libération, des modèles cinétiques ont été appliqués aux résultats des profils de dissolution. Les équations de régression des lignes droites ont été obtenues au moyen des lignes de tendance des graphiques correspondantes. Le choix du modèle mathématique qui correspond le mieux aux données a été fait à partir de l'analyse du coefficient de corrélation linéaire ( $R^2$ ). (Le plus proche de l'unité, correspond à la meilleure modélisation).



**Chapitre V**  
**Résultats et discussion**

## V. RÉSULTATS ET DISCUSSION

### Introduction

Pour la partie expérimentale, on a procédé à une étude de cas portant sur 3 articles. Les données de dissolution de l'acide ascorbique en fonction du temps ont été extraites afin de pouvoir étudier : Le profil de libération de l'acide ascorbique et le modéliser mathématiquement. En utilisant différents modèles à savoir : Ordre zéro, première ordre, Higuchi et Korsmeyer-Peppas. L'objectif final étant de déterminer le modèle qui décrit le mieux le phénomène de libération de l'acide ascorbique sous différentes formes galéniques (libération prolongée).

### V.1. Article 1

D'après les résultats de dissolution regroupés dans le tableau ci-dessous, on a observé que les médicaments de marque A et B ont dissous respectivement 67 % et 72% du principe à 360 minutes.

**Tableau 8. Pourcentages d'acide ascorbique dissous en fonction du temps pour les comprimés.**

time (min)	Marque A (% de concentration)	Marque B (% de concentration)
0	0	0
30	17,51	17,75
60	25,5	26,71
150	43	44,83
180	47,45	48,57
220	49,43	50,72
240	52,4	53,79
270	56,09	61,3
300	57,8	62,66
330	61,89	66,37
360	67,2	72,38

La modélisation a été faite à partir des données en utilisant le logiciel Excel avec les quatre modèles, l'ordre zéro le premier ordre, Higuchi et Korsmeyer-Peppas.

Pour tracer les deux courbes des profils de dissolution, les concentrations ont été introduites comme fractions, ensuite en appliquant une linéarisation on a obtenu les équations avec lesquelles le  $K_0$ ,  $R^2$  et  $n$  sont déduit.

Les résultats obtenus sont regroupés sur le tableau suivant :

**Tableau 9. Valeurs calculés de  $K_0$ ,  $R^2$ , et  $n$  pour les quatre modèles étudiés.**

		Marque A	Marque B
Ordre Zéro	$K_0$	0.0021	0.0022
	$R^2$	0.841	0.8733
Premier ordre	$K_0$	0.0031	0.0034
	$R^2$	0.9599	0.9742
Higuchi	$K_0$	0.0342	0.0363
	$R^2$	0.9963	0.9935
Korsemeyer-Peppas	$K_0$	0.6885	0.6888
	$R^2$	0.9831	0.9883
	$n$	0.0859	0.0895

Valeurs calculés de  $K_0$ ,  $R^2$ , et  $n$  pour les quatre modèles étudiés.

### V.1.1. Observations

On remarque d'après les résultats obtenus que le modèle qui décrit le mieux la dissolution du PA des comprimés est le modèle d'Higuchi, où le  $R^2$  était de 0.9963 et 0.9935 respectivement pour comprimés A et B.

### V.1.2. Interprétations

Le modèle d'Higuchi décrit la libération du médicament comme un processus de diffusion basé sur la loi de Fick, et peut donc être utilisé pour décrire la dissolution de médicaments à partir de diverses formes pharmaceutiques à libération prolongée, comme dans le cas de certains systèmes matriciels contenant des médicaments hydrosolubles.

Par ailleurs, les constantes de vitesse du modèle d'Higuchi, indiquent clairement que lorsqu'on utilise une base hydrophile, la diffusion est accélérée. [38].

Ce résultat est probablement lié à certaines caractéristiques du polymère employé dans les formulations : L'hydroxy propyl méthyl cellulose, qui favorise la libération du médicament principalement par le mécanisme de diffusion [39].

### V.2. Article 2

Après récupération des données de l'article et leurs traitements par Excel en utilisant les équations des modèles : D'ordre 0 d'ordre 1 d'Higuchi et Korsmeyer-Peppas, on a généré les données présentées dans le tableau ci-dessous.

**Tableau 10. Pourcentages d'acide ascorbique dissous en fonction du temps (6 lots).**

temps (min)	P1	P2	P3	P4	P5	P6
0	0	0	0	0	0	0
120	16,63	15,21	16,57	28,31	23,17	26,91
240	25,37	27,11	28,41	49,9	40,12	42,72
360	36,57	35,5	34,85	60,63	52,3	53,59
480	47,62	41,51	45,36	71,14	59,23	59,64
600	56,87	53,17	55,12	80,95	70,12	71,56
720	68,21	62,85	67,71	92,47	81,57	82,85

D'après les profils de dissolution, on a observé que les formulations avaient un taux de dissolution différents à 720 minutes, atteignant un maximum 92,47% pour la formulation P4.

Pour tracer les courbes des profils de dissolution, les concentrations ont été introduites comme fractions, ensuite en appliquant une linéarisation on a obtenu les équations avec lesquelles le  $K_0$ ,  $R^2$  et  $n$  sont déduit. Les résultats obtenus sont regroupés sur le tableau V.4.

Tableau 11. Valeurs calculés de  $K_0$ ,  $R^2$ , et  $n$  pour les quatre modèles étudiés.

		P1	P2	P3	P4	P5	P6
Ordre Zéro	$K_0$	0.001	0.0009	0.001	0,0014	0,0012	0,0013
	$R^2$	0.9889	0.97631	0.9804	0.9038	0.9346	0.9065
Premier ordre	$K_0$	0.0014	0.0009	0,0014	0.003	0.0021	0,0022
	$R^2$	0.9776	0.9329	0.9695	0.9423	0.9766	0.9705
Higuchi	$K_0$	0.022	0.0205	0.0216	0.0328	0.0281	0.0288
	$R^2$	0.9258	0.9405	0.9319	0.9866	0.9755	0.9882
Korsemeyer-Peppas	$K_0$	0,78	0.83	1.06	0.44	0.59	0.48
	$R^2$	0.9802	0.9945	0.9802	0.9994	0.9975	0.9944
	$n$	0.5	0.52	0.5	0.42	0.5	0.4

### V.2.1. Observations

On remarque d'après les résultats obtenus que le modèle qui décrit le mieux la dissolution du principe actif des comprimés est le modèle de Korsemeyer-Peppas avec le  $R^2$  le plus élevée pour les formulations P2, P4, P5 et P6. Concernant les formulations P1 et P3 le modèle d'ordre zéro est celui qui explique le mieux la libération du principe actif.

### V.2.2. Interprétations

Les deux modèles qui ont eu les meilleurs  $R^2$  sont les modèles qui suivent le mécanisme de diffusion non Fickienne.

Le modèle de l'ordre zéro décrit le mécanisme de diffusion du PA des formulations P1 et P3 cela est probablement dû à la présence du « peo-polyox 1105 » qui est un polymère hydrophile / résine ayant un poids moléculaire très faible dans ces formulations. Sa dissolution entre en compétition avec la dissolution du principe actif, engendrant une diffusion non fickienne, ne dépendant pas seulement du gradient de concentration.

Aussi, à travers les valeurs du  $n$  comprise entre 0.4 et 0.5, il ressort que la diffusion du principe actif des formulations P2, P4, P5 et P6 est dite non-Fickienne, et décrit généralement une libération des médicaments prolongés à partir des systèmes polymériques, tel que : « l'hpmc-methocel k4m et l'hpmc-methocel k15m ».

En dernier, Le fait que ça ne soit pas le même model qui régit la libération du principe actif des six formulations est dû à la variation d'excipient utilisé dans ces dernières.

### V.3. Article 3

Après récupération des données de l'article et leurs traitements par Excel en utilisant les équations des modèles : D'ordre zéro, du première ordre, d'Higuchi et Korsemeyer-Peppas, nous avons généré les données présentés dans le tableau V.5.

**Tableau 12. Pourcentages d'acide ascorbique (500 mg) dissous en fonction du temps.**

temps (min)	% de concentration
0	0
60	28
120	43
180	56
240	67
300	75
360	80
420	85
480	89

D'après les profils de dissolution, on a observé que la formulation avait un taux de dissolution en principe actif de 89% à 480 minutes.

Pour tracer les courbes des profils de dissolution, les concentrations ont été introduites comme fractions, ensuite en appliquant une linéarisation on a obtenu les équations avec lesquelles le  $K_0$ ,  $R^2$  et  $n$  sont déduit. Les résultats obtenus sont regroupés sur le tableau V.6.

Tableau 13. Les valeurs de  $K_0$ ,  $R^2$ , et  $n$  pour les quatre modèles

		Marque A
Ordre Zéro	$K_0$	0.0022
	$R^2$	0.8046
Premier ordre	$K_0$	0.0046
	$R^2$	0.9982
Higuchi	$K_0$	0.0416
	$R^2$	0.9935
Korsemeyer-Peppas	$K_0$	0,22
	$R^2$	0.9802
	$N$	0.062

### V.3.1. Observations

On remarque d'après les résultats obtenus que le modèle qui décrit le mieux la dissolution du principe actif des comprimés est le model du premier ordre avec un  $R^2$  de 0.9982.

### V.3.2. Interprétations

Le model du premier ordre a eu le meilleur  $R^2$  car ce modèle est utilisé pour décrire la dissolution des substances solubles dans l'eau dans des matrices poreuses.

De plus les granules d'acide ascorbique contiennent de la cellulose microcristalline. On utilise surtout des poudres de cellulose, C'est une poudre blanche, insoluble dans l'eau, mais qui s'y disperse en donnant un gel stable. Elle est utilisée dans la fabrication des comprimés comme liant, adjuvant de lubrification et délitant; les celluloses microcristallines provoquent l'éclatement des comprimés en gonflant au contact de l'eau, ceci est d'autant mieux que leur structure fibreuse facilite la pénétration de l'eau à l'intérieur du comprimé.

De plus la forme médicamenteuse utilisé permet une diffusion à travers une matrice poreuse [40].

Le mécanisme de diffusion suit la première loi de Fick, ou l'hypothèse d'une diffusion d'état stable à travers une barrière ou dans notre cas des pores.

#### V.4. Discussion générale

Ce travail, permet de démontrer l'importance de la modélisation, car comme on a pu le voir, un même principe actif (acide ascorbique) sous une même forme de libération (libération prolongée) peut suivre des voies de diffusions diverses.

Nous avons aussi pu démontrer que ces mécanismes étaient intimement liés à la composition ou formulation galénique. En effet, la présence de certain excipient dans la formulation balise le chemin de diffusion.

Aussi, ce travail montre que souvent le choix limité des modèles semi-empiriques pouvait engendrer une incapacité à décrire sans équivoque le comportement des principes actif, d'où la nécessiter de compléter ce travail par une modélisation mathématique qui offrirait l'avantage d'avoir des modèles à la carte, prédisant avec exactitude le comportement de principe actif en présence d'excipients donnés.



**Conclusion général**

### CONCLUSION

Dans ce travail, nous nous sommes proposé de modéliser la dissolution de l'acide ascorbique (libération prolongée), par des modèles semi-empiriques (Ordre zéro, première ordre, Higuchi et Korsemeyer-Peppas). L'objectif final étant de déterminer le modèle qui décrit le mieux le phénomène de libération de l'acide ascorbique sous différentes formes galéniques (libération prolongée), et de ressortir les excipients responsable du mécanisme de diffusion obtenu.

Les données des profils de dissolutions de l'acide ascorbique libération prolongée (de différents travaux) nous ont servi de base de travail. En effet, après avoir extrait les différentes concentrations de relargages de acide ascorbique, nous avons appliqué les différents modèles semi-empiriques, pour ressortir avec les valeurs des constantes de vitesse de libération de l'acide ascorbique et surtout les coefficients de corrélation linéaire  $R^2$  qui représentent le degré de représentativité des modèles étudiés.

Chaque modèle décrit un mécanisme de diffusion distinct, comme on a pu l'apercevoir, pour le même principe actif et pour la même forme de libération, le mécanisme de diffusion fut différent. Ceci est dû à la différence des composants utilisés dans la formulation libération prolongée.

Ce travail, pourrait être complété et enrichi par une modélisation mathématique, qui aboutira vers des modèles 'à la carte' ou 'sur mesure', qui expliqueront sans équivoque le phénomène de diffusion et par suite le rôle de chaque excipient. Encore plus, il nous permettra de prédire le comportement d'une formulation sans même la tester.

**Référence bibliographique**

## Références bibliographiques

### **Référence introduction générale**

- [1] : Boudalia Souad ep Benammar, Mesure de la vitamine C et de l'activité anti-radicalaires et anti-oxydante des citro-flavonoïdes du jus de citron, Mémoire de Master, Université Abou Bekr Belkaid Tlemcen, 2017
- [2] : Schlienger, J.-L., & Monnier, L. (2011). L'épopée de la découverte des vitamines. Médecine Des Maladies Métaboliques, P 596
- [3] : Mlle Loubna EL BERBOUCHI , Optimisation du test de dissolution à l'aide de la méthodologie des plans d'expérience cas de l'amplodipine comprimés, UNIVERSITE MOHAMMED V FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE –RABAT, 2010.
- [4] : Boudjemaa Faris, Détermination polarographique de la vitamine C dans quelques jus de fruits commercialisés en Algérie, Mémoire de Master, Université Abou Bekr Belkaid Tlemcen, 2017.

### **Référence chapitre I**

- [5] : Beaume J.C et collaborateur. La philosophie du remède. Ayenne ;collection milieu, champ valladon, 1993
- [6] : Les Formes Pharmaceutiques et les voies d'administration. PHARMACIE GALENIQUE. Thomas Boulanger. Pharmacien .IFSI – Mercredi 24 septembre 2014
- [7] : module de pharmacologie. Les formes pharmaceutiques .05/01/2006.  
[https://www.infirmiers.com/pdf/formes\\_pharmaceutiques.pdf](https://www.infirmiers.com/pdf/formes_pharmaceutiques.pdf)
- [8] : Dr. GHARBI.M. Les voies d'administration des médicaments 2016/2017
- [9] : Azema J. le droit pénal de la pharmacie. Paris, litec, 1990.
- [10] : Agathe RIVET. These pour le diplôme d'état de docteur en pharmacie. Voies d'administration et formes galénique. Université de Limoges 1995.

### **Référence chapitre II**

- [11] : Drs Idir & Salim Laïbi, Vitamine C Liposomale et Cancer, 2014, P 24-25.
- [12] : Schlienger, J.-L., & Monnier, L. (2011). L'épopée de la découverte des vitamines. Médecine Des Maladies Métaboliques, P 596
- [13] : Boudalia Souad ep Benammar, Mesure de la vitamine C et de l'activité anti-radicalaires et anti-oxydante des citro-flavonoïdes du jus de citron, Mémoire de Master, Université Abou Bekr Belkaid Tlemcen, 2017.
- [14] : CIQUAL (centre d'information sur la qualité des aliments) 2017.
- [15] : Boudjemaa Faris, Détermination polarographique de la vitamine C dans quelques jus de fruits commercialisés en Algérie, Mémoire de Master, Université Abou Bekr Belkaid Tlemcen, 2017.

## Références bibliographiques

- [16] : S. L. Feng, J. Wang, X. G. Chen, J. Fan ; *Kinetic spectrofluorimetric determination of ascorbic acid based on its inhibition on the oxidation of pyronine Y by nitrite*. Spectrochim. Acta, 61 (2005) 841- 844
- [17] : Munnich A, Ogier H, Saudubray J-M et Amédée-Manesme O. 1987. Les Vitamines : aspects métaboliques, génétiques, nutritionnels et thérapeutiques. Masson, Paris, 428 p. p.
- [18] : Sari Mohammed Fadia Wafaa, Comparaison entre deux méthodes de dosage de la vitamine C. Mémoire de Master, Université Aboubekr Belkaid de Tlemcen, 2017.
- [19] : Robert A. Jacob, Vitamin C Function and Status in Chronic Disease, Tehran University of Medical Sciences, 2002.
- [20] : Hyla Cass, M.D. , Jim English, User's Guide to Vitamin C (Basic Health Publications User's Guide),2002,P25.
- [21] : Ola R Hegge, Vitamin Guide, 2017,P61.
- [22] : introbook, Vitamin C Essential Element of Life,2020, P22.
- [23] : Reza Asadpour, Razi Jafari Hossein Tayefi – Nasrabadi, Influence of Added Vitamin C and Vitamin E on Frozen-Thawed Bovine Sperm Cryopreserved in Citrate and Tris-Based Extenders, University of Tabriz, Tabriz, Iran, 2011.
- [24] : Estelle Schwartz, LA VITAMINE C, Université de Québec à Chicoutimi,2016.
- [25] : Handbook of Chemistry and Physics, 56th ed., CRC Press, Boca Raton, Florida, p DI50 (1976).
- [26] : B.M. Tolbert and J.B. Ward. Dehydroascorbic acid. In: Ascorbic Acid: Chemistry, Metabolism, and Uses. (P.A. Seib and B.M. Tolbert, eds) pp 101-123, Advances in Chemistry Series, 200, American Chemical Society, Washington, D.C. (1982).
- [27]: B.H. Bielski. Chemistry of Ascorbic Acid Radicals. In: Ascorbic Acid: Chemistry, Metabolism, and Uses. (P.A. Seib and B.M. Tolbert, eds) pp 81-100, Advances in Chemistry .Series, 200, American Chemical Society, Washington, D.C. (1982).
- [28] : G.P. Laroff, R.W. Fessenden and R.H. Schuler. The electron spin resonance spectra of radical intermediates in the oxidation of ascorbic acid and related substances. J. Am. Chem. Soc. 94:9062-9073 (1972)
- [29] : A.Bendich et al; The antioxidant role of vitamin C; Department of Vitamins and Clinical Nutrition, Hoffmann-LaRoche Nutley, NJ;1986.
- [30] : M.Varvara et al, The use of the ascorbic acid as food additive and technical-legal issues, Department of Veterinary Medicine, University of Bari, Valenzano (BA); 2 Mediterranean and Food C.Q.S. Srl, Valenzano (BA), Italy, 2016.

## Références bibliographiques

[31] : nomenclature nationale des produits pharmaceutiques à usage de la médecine humaine, Ministère de la santé de la population et de la réforme hospitalière algérienne, mars 2018.

### **Référence chapitre III**

[32] : Ramteke K.H et al, Mathematical Models of Drug Dissolution: A Review, Scholars Academic Journal of Pharmacy, 2014.

[33] : Hina Kouser Shaikh et al, Mathematical models for drug release characterization: a review, School of Pharmacy, Swami Ramanand Teerth Marathwada University, 2015.

[34] : Bibek Singh Mahat, M. PHARM STUDENT, Mathematical models used in the drug release studies, 2009. System for the treatment of inflammatory diseases. Int. J. Pharm., 2005; 295: 201-11.

[35] : Hussain Lokhandwala, Kinetic modeling and dissolution profiles comparison: An overview, Int.J.Pharm Bio Sci., January 2013; 4(1): 728-737.

[36] : Suvakanta Dash, Kinetic modeling on drug release from controlled drug delivery system,

Acta Poloniae Pharmaceutica-drug research, 2010; 67: 217-223.

[37] : Paulo Costa, Modeling and comparison of dissolution profile, European journal of Pharmaceutical sciences, 2001; 13: 123-133.

### **Référence chapitre V**

[38] : par Vincent LIMOUSIN, Association INTERCHIMIE 99 (association Loi 1901) Mars 1998 - n°26

<https://www.gazettelabo.fr/archives/pratic/1998/26interchimie>.

[39] : Colombo, P., Bettini, R., Massimo, G., Catelani, P. L., Santi, P., and Peppas, N. A., Drug diffusion front movement is important in drug release control from swellable matrix tablets. Journal of pharmaceutical sciences, 1995. 84: p. 991-997.

[40] : K. RIDOUAN, « Application de certaines approches statistiques au transfert de la cinétique de dissolution cas du diclofenac sodique », thèse de doctorat, Université Mohammed V, Maroc, 2010.

# **Annexes**



Research Article

ISSN: 0975-248X

CODEN (USA): IJPSPP



**Evaluation of the Release of Ascorbic Acid in Prolonged-Release Tablets by *in vitro* Dissolution Tests**

**E. Damasceno Junior\*, J. M. F. DE Almeida, I. N. Silva, M. S. B. Silva, N. S. Fernandes**

*Universidade Federal do Rio Grande do Norte, Instituto de Química, Laboratório de Química Analítica e Meio Ambiente, Campus Universitário Lagoa Nova, CEP 59078-970, Natal-RN, Brasil*

Copyright © 2018 E. Damasceno Junior *et al.* This is an open access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution-NonCommercial-ShareAlike 4.0 International License which allows others to remix, tweak, and build upon the work non-commercially, as long as the author is credited and the new creations are licensed under the identical terms.

**ABSTRACT**

*In vitro* dissolution tests are an extremely important tool in the development and quality control of drugs, making it possible to evaluate the performance or efficiency of the pharmaceutical form in releasing the active substance through the amount dissolved in the dissolution medium when the product is subjected to specific equipment. In this sense, the main objective of the present study was to evaluate the release of ascorbic acid in prolonged release commercial vitamin C tablets by dissolution tests. Ascorbic acid and drugs of two different brands were characterized using the techniques of Molecular Absorption Spectroscopy in the Region of Infrared (IR), Thermogravimetry/Derived Thermogravimetry (TG/DTG) and Differential Scanning Calorimetry (DSC). The *in vitro* dissolution tests were performed in a dissolver with a paddle apparatus at a temperature of 37°C ( $\pm 0.5^\circ\text{C}$ ), employing 900 mL of ultrapure water as the dissolution medium and a stirring speed of 50 rpm. The ascorbic acid dissolved in the aliquots of dissolution media obtained during the tests were quantified using the UV-Vis Molecular Absorption Spectroscopy technique. From the dissolution profiles, it was observed that the formulations of both brands promoted a prolonged release of ascorbic acid. The brand drug A dissolved about 67% of the active principle in about 360 minutes. The brand drug B, however, dissolved about 72% at the same dissolution time. Release kinetics was evaluated using kinetic models such as order zero, first order and Higuchi. The model that best fit the experimental data was that of Higuchi.

**Keywords:** Ascorbic acid. Prolonged release. Dissolution. Release kinetics.

**DOI:** 10.25004/IJPSDR.2018.100415


**Int. J. Pharm. Sci. Drug Res. 2018; 10(4): 297-305**

**\*Corresponding author:** Mr. E. Damasceno Junior

**Address:** Universidade Federal do Rio Grande do Norte, Instituto de Química, Laboratório de Química Analítica e Meio Ambiente, Campus

Universitário Lagoa Nova, CEP 59078-970, Natal-RN, Brasil

**Tel.:** +84991039601

**E-mail** : [elmarjunior12@gmail.com](mailto:elmarjunior12@gmail.com)

**Relevant conflicts of interest/financial disclosures:** The authors declare that the research was conducted in the absence of any commercial or financial relationships that could be construed as a potential conflict of interest.

**Received:** 01 June, 2018; **Revised:** 25 June, 2018; **Accepted:** 27 June, 2018; **Published:** 20 July, 2018

**INTRODUCTION**

Quality control within the pharmaceutical industry is an indispensable condition, in order to ensure the

quality and efficacy of the drug that follows for commercialization. Its absence throughout the production process can cause serious inconvenient and



## Annexe 1

irreparable damage to the health of the final consumer, and the quality of a drug is undoubtedly a moral attribute. Therefore, it is of paramount importance to carry out physical-chemical tests within the specifications and quality parameters established by the control and inspection bodies, in order to verify if the product is in compliance with the current legislation. [1-2]

Advances in the studies and development of new pharmaceutical technologies have made it possible to obtain the so-called long-term pharmaceutical forms (PFs) designed to release the drug gradually, keeping the plasma concentration at therapeutic levels for an extended period of time. Unlike conventional dosage forms, which are developed to release the drug rapidly after administration, the sustained release PFs allow for a more prolonged, more regular and more localized action, decreasing the occurrence of side effects without compromising pharmaceutical efficacy. In addition, these PFs increase patient adherence to treatment because it requires less frequent administrations. [3-4]

Ascorbic acid (AA) or, simply, vitamin C, is a water soluble and thermolabile vitamin, being an essential nutrient for human life. Although it is a substance of extreme importance to the body, this vitamin is not synthesized by humans, because they do not have the enzyme gulonolactone oxidase, involved in the biosynthesis of L-ascorbic acid from D-glucose. Therefore, in order to meet daily needs, it is necessary to eat foods rich in vitamin C or intake of medicines containing ascorbic acid as an active ingredient. [5-9]

To maintain saturation level of this substance in the body, it is recommended a daily dose of about 100 mg. However, AA in aqueous media undergoes oxidation rapidly under natural light, thermal and alkaline conditions, resulting in its decomposition and the loss of its biological activity. Therefore, the search for pharmaceutical forms that are capable of releasing ascorbic acid in a specific place and for an extended period of time is of paramount importance. [7]

*In vitro* dissolution tests have played a crucial role in the design and manufacture of pharmaceutical forms since by performing such assays it is possible to identify potential risks that may affect the bioavailability of a drug administered from a pharmaceutical form and release the active principle into a specific area of the body. In addition, the dissolution tests provide for the *in vivo* behavior of a medicinal product and establish the similarity between pharmaceutical forms containing the same active principle. [10-11]

The development of new pharmaceutical formulations with modified release profiles justifies the need to define specifications and alternative criteria for conducting *in vitro* dissolution tests, since they ensure the quality, safety and efficacy of the product. Therefore, regulatory agencies seek increasingly rigorous and defined calibration procedures with the objective of maintaining the credibility and validity of the results obtained in these tests. [11-13] In this context, the present work aims to investigate the release of ascorbic acid in prolonged release tablets by obtaining the dissolution profiles, by means of *in vitro* tests. Release kinetics was evaluated using kinetic models such as order zero, first order and Higuchi.

## **MATERIALS AND METHODS**

### **Characterization of the materials**

Ascorbic acid (active principle) and commercial extended release tablets of two different brands (brand A and brand B) were characterized using the techniques of Molecular Absorption Spectroscopy in the Region of Infrared (IR), Thermogravimetry/ Derived Thermogravimetry (TG/DTG) and Differential Exploration Calorimetry (DSC). Samples of the medicaments were previously sprayed on a crystal agate with the aid of a pistil.

### **Molecular Absorption Spectroscopy in the Infrared Region (IR)**

To obtain the Infrared spectra of the materials, a FTIR-8400S IRAFFINITY-1 spectrophotometer from SHIMADZU was used, in the following specifications: 32 scans; analysis range of 400-4000 cm<sup>-1</sup>; resolution of 4 cm<sup>-1</sup> using KBr pellets.

### **Thermal Analysis (TG/DTG/DSC) and Determination of Purity of Ascorbic Acid**

The materials were submitted to a thermal analysis (TG/DTG/DSC) by means of a thermogravimetric analyzer and simultaneous calorimeter SDTQ600 from TA INSTRUMENTS using the following analysis conditions: platinum crucible; nitrogen as purge gas (inert atmosphere); gas flow of 100 mL/min; heating rate of 10°C/min and final analysis temperature of 900°C. Determination of the purity of ascorbic acid in commercial tablets by the DSC technique was performed by the Van't Hoff method, applying the law of the depreciation of the melting point (Equation 1):

$$T_S = T_0 - \frac{RT_0^2 \chi}{\Delta H F} \quad (\text{Equation 1})$$

Where TS is the sample temperature, T0 is the melt temperature of the pure sample (100%),  $\chi$  is the molar fraction of impurities, H is the heat of fusion of the pure sample and F is the fraction of molten material (determined by the extent of the partial areas of the experimental peak of fusion). [14]

### **Preparation of ascorbic acid solutions and obtaining calibration curves**

A suitable amount of ascorbic acid (L-ascorbic acid PA, C<sub>6</sub>H<sub>8</sub>O<sub>6</sub>, 176.12 g/mol molar mass, brand SYNTH) was weighed, dissolved and diluted in distilled water to obtain a stock solution of final concentration of 50 mg/L. Standard solutions were prepared from volumetric dilutions of the stock solution using as diluent distilled water in the following concentrations: 1, 2, 4, 6, 8, 10, 12, 14 and 16 mg/L. The procedure described above was done in triplicate, as established in RDC N° 166 of the Brazilian National Agency of Sanitary Surveillance. [15]

The absorbance values were determined from the reading of each solution at wavelength of 265 nm in a molecular absorption spectrophotometer in the UV-Visible region UV-1800 model of SHIMADZU using quartz cells with 1 cm optical path. Calibration curves were obtained by comparing the concentrations and absorbances of standard ascorbic acid solutions. After obtaining the curves, some validation parameters of the methodology, more specifically the linearity, limit of detection (LD) and the limit of quantification (LQ) were evaluated. The procedure used during the evaluation is also described in the RDC number

## Annexe 1

166 of the Brazilian National Agency of Sanitary Surveillance. [15]

### Dissolution profile and release kinetics

*In vitro* dissolution tests with the commercial extended release tablets were performed on a DT 80 ERWEKA dissolver, using 900 mL of ultrapure water as the dissolution medium at a temperature of 37°C ( $\pm 0.5^\circ\text{C}$ ). The apparatus used during the tests was a paddle type (Type I apparatus) at a stirring speed of 50 rpm. To obtain the dissolution profile, three tablets of each brand were used. Aliquots were removed from the middle zone at 30, 60, 150, 180, 210, 240, 270, 300, 330 and 360 minutes, which were diluted and analyzed in a spectrophotometer (1800-Shimadzu) at wavelength 265 nm. For the evaluation of release kinetics, kinetic models were applied to the results of the dissolution profiles. The regression equations of the straight lines were obtained by means of the trend lines of the corresponding graphs, following the general formulas that are described in Table 1. The choice of the mathematical model that best fit the data was made from the analysis of the correlation coefficient linear ( $r^2$ ). The closer to 1 the numerical value of  $r^2$ , the better the sample fits the model.

## RESULTS AND DISCUSSION

### Molecular absorption spectroscopy in the infrared region (IR)

The absorption spectrum in the region of the IR for ascorbic acid (Figure 1) shows characteristic bands of axial deformation of O-H bonds in the region between 3626 and 3216  $\text{cm}^{-1}$ . [16] The most acute bands correspond to the "free" hydroxyl groups and occur in the range between 3650 and 3584  $\text{cm}^{-1}$ . The bands appearing at lower frequencies, between 3550 and 3200  $\text{cm}^{-1}$ , are characteristic of hydroxyl groups that participate in intermolecular hydrogen bonding interactions. [17]

The bands observed near to 3000  $\text{cm}^{-1}$  correspond to the stretching of C-H bonds, occurring in the region of 3000 to 2840  $\text{cm}^{-1}$ . The bands presented at 1764 and 1675  $\text{cm}^{-1}$  are, respectively, characteristics of the axial deformation vibrations of C=O of the  $\gamma$ -lactone ring and of the double bond adjacent to the C=C group. The occurrence of  $\gamma$ -lactone molecule activation affects carbonyl uptake and, due to the presence of the adjacent double bond, there is intense absorption in the region between 1685 and 1660  $\text{cm}^{-1}$  corresponding to the C=C group. [17]

Several absorption bands are observed in the region between 1500 and 1200  $\text{cm}^{-1}$ , characteristic of the angular strain vibrations of C-H in CH<sub>2</sub> and CH groups. The low frequency region, called the "fingerprint", is a very complex and difficult to interpret region. However, it is possible to correlate the position of some bands with specific vibrations in their study. The bands occurring in the spectrum range between 1277 and 1046  $\text{cm}^{-1}$  correspond to the axial deformation C-O of alcohols. The angular deformation of O-H is observed in the region between 990 and 1027  $\text{cm}^{-1}$ . [16]

Figure 2 shows the absorption spectra in the infrared region obtained for the drug samples. The spectra of both medicaments show quite similar to the spectrum of the pure compound. The characteristic bands of axial deformation vibrations of O-H bonds occurred in the same region between 3626 and 3216  $\text{cm}^{-1}$ . It was also possible to identify

the characteristic bands of the C=O axial deformation of the  $\gamma$ -lactone ring and the double bond adjacent to the C=C group, which occurred respectively at 1764  $\text{cm}^{-1}$  and 1675  $\text{cm}^{-1}$ .

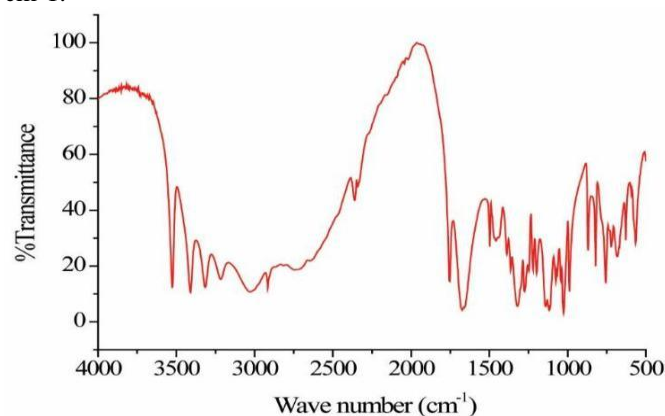


Fig. 1: Absorption spectrum in the IR region for ascorbic acid

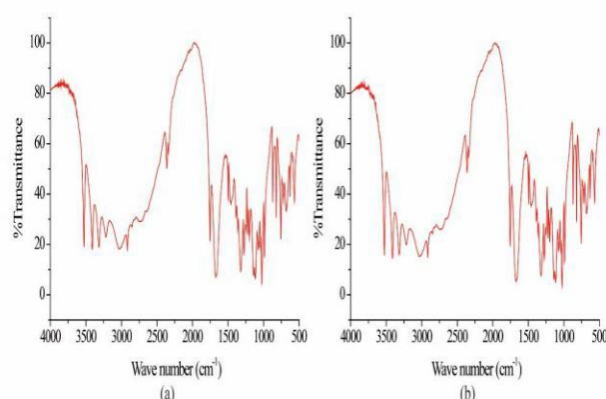
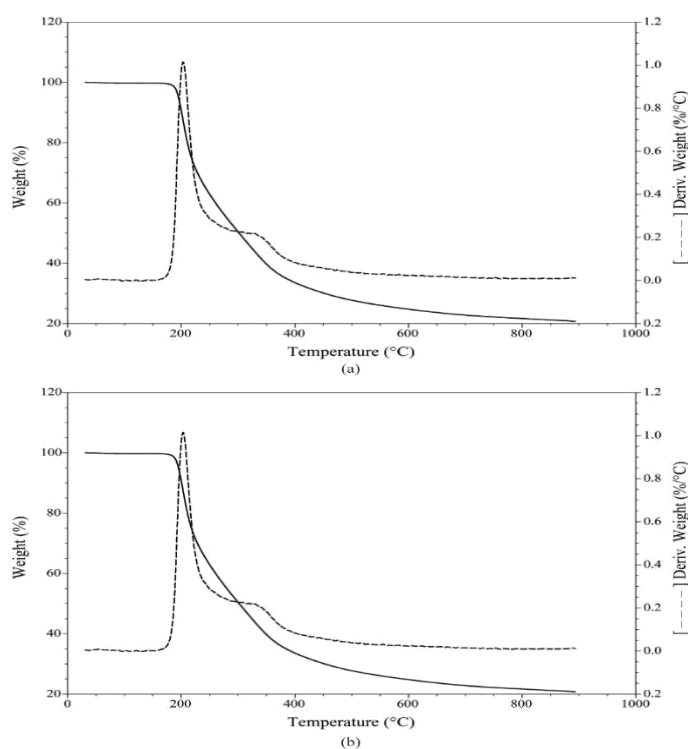
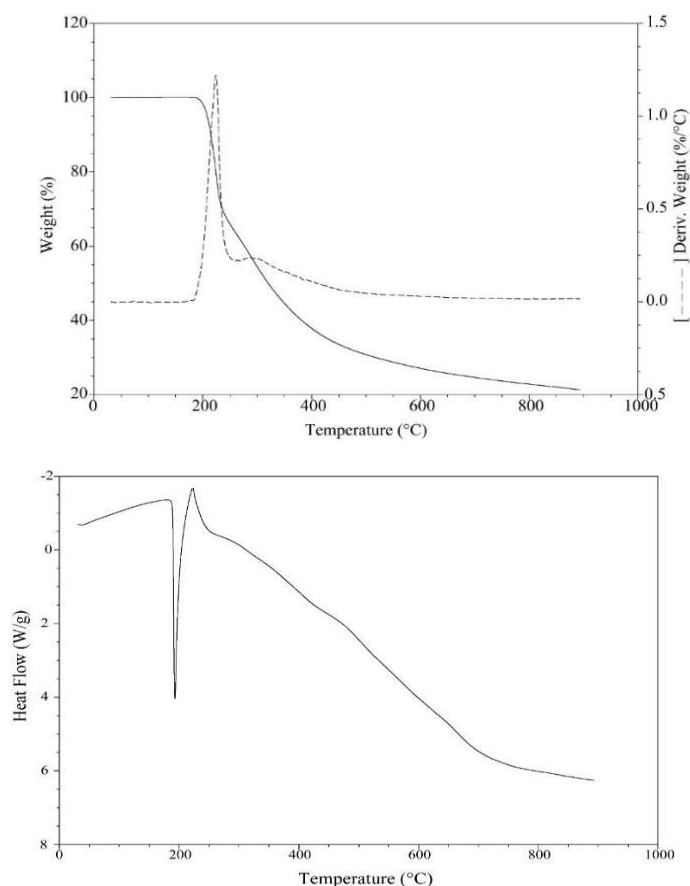


Fig. 2: Absorption spectrum in the IR region for the drug: (A) Brand A and (B) Brand B



## Annexe 1



### Thermal Analysis (TG/DTG/DSC)

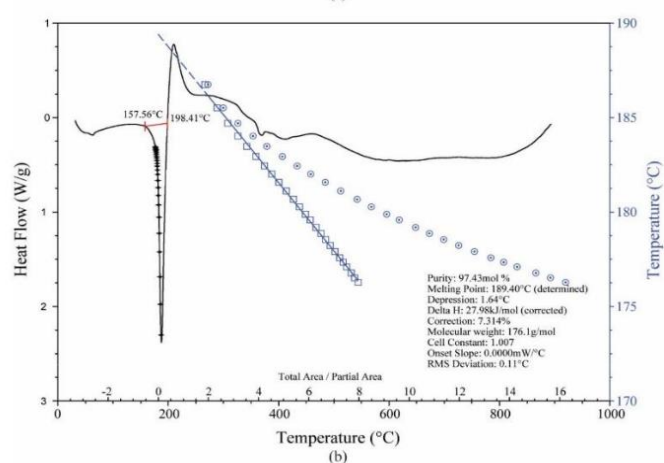
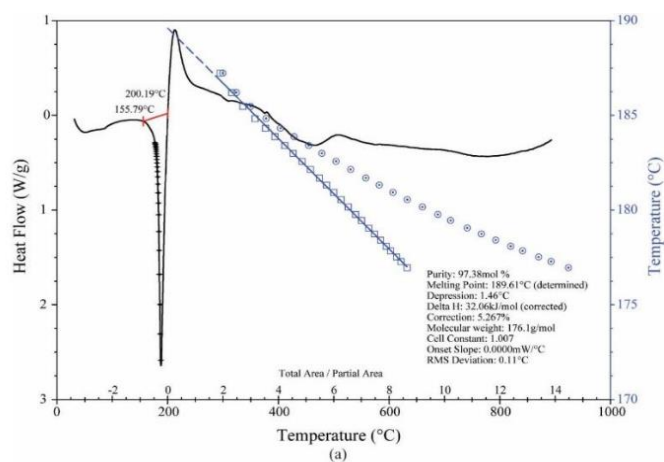
Thermal analysis has been widely applied in the pharmaceutical industry as a set of alternative techniques for the characterization and determination of drug quality parameters, producing fast and reproducible results. Thus, ascorbic acid and the drugs studied in this work were characterized by the techniques of thermogravimetry / thermogravimetry derived (TG / DTG) and differential scanning calorimetry (DSC) technique. [18-19]

### Thermogravimetry/ Derivative Thermogravimetry (TG/DTG)

The chemical stability of a drug is an extremely important factor as it affects the safety and efficacy of the drug in which the substance is contained. Stability tests make an important role in assessing the quality of a medicament. Knowing the stability of a given pharmaceutical form helps to select the right packaging for the product, as well as providing the ideal storage conditions to extend its shelf life. [20]

Thermogravimetry (TG) is based on the measurement of mass variation as a function of temperature in a controlled atmosphere under a heating program. Through the use of this technique, it is possible to characterize and evaluate the thermal stability of drugs and pharmaceuticals through the identification and quantification of mass losses. [18]

Ascorbic acid and two brand commercial tablets were subjected to a thermal stability study by thermogravimetric analysis. Figure 3 shows the TG/DTG curve for ascorbic acid. With the aid of the DTG curve, the occurrence of two consecutive and/or simultaneous decomposition stages is observed. The first stage presents a loss of mass equivalent to



37%, which occurs approximately in the temperature range between 175°C and 260°C. The maximum rate of decomposition occurs at approximately 224°C. The second stage presents a mass loss equivalent to 33%, which occurs approximately in the temperature range between 265°C and 500°C. At the end of the analysis, the formation of a carbonized residue equivalent to 22% of the initial mass was observed.

Some studies found in the literature used thermogravimetry to evaluate the thermal stability of vitamin C. The tests were performed under nitrogen atmosphere and the results were similar to those obtained in this work. In an analogous way, it was possible to observe two events of mass loss. The compound began to decompose at approximately 191°C, with the maximum rate of decomposition occurring at 221°C. The second stage was observed in the temperature range between 251°C and 500°C, with an 11% formation of carbonized final residue. [21-22]

The TG/DTG curves of the commercial formulations (Figures 4 a and b) of both brands showed profiles similar to that observed in the ascorbic acid curve. However, the decomposition events were taken off at higher temperatures. Such displacements may indicate a certain type of interaction between ascorbic acid and the excipients contained in the formulation, since its thermal decomposition occurred in a manner unlike the pure compound. [21].

From the TG/DTG curve of the brand-name drug A (Figure 4 (a)) it is possible to observe two consecutive and/or

## Annexe 1

simultaneous decomposition stages. The first stage presents a loss of mass equivalent to 50%, which occurs approximately in the temperature range between 165°C and 305°C. The maximum rate of decomposition occurs at approximately 205°C. The second stage presents a loss of mass equivalent to 24%, which occurs approximately in the temperature range between 305°C and 600°C. Figure 4 (b) illustrates the TG/DTG curve for the labeled drug B. Similarly, it is also possible to observe two consecutive and/or simultaneous decomposition stages. Both stages occurred in the same temperature ranges where mass losses occurred on the TG/DTG curve of the brand A product. The first and second stages present losses of masses equivalent to 52% and 23%, respectively. At the end of the analysis, the formation of a residue corresponding to 22% of the initial mass, probably composed of magnesium oxide (MgO) and silicon dioxide (SiO<sub>2</sub>), from the excipients composing said formulations.

**Differential Exploration Calorimetry (DSC)** Differential Scanning Calorimetry (DSC) is based on the measurement of the difference in the heat flux between a substance and a reference material as a function of a heating or cooling program. This technique is used for several purposes in the pharmaceutical industry, such as: thermal characterization, determination of drug purity, compatibility studies among the constituents of the formulation, among others. [18] Figure 5 shows the DSC curve obtained for the ascorbic acid sample. **Calibration curve and calculation of the detection limit (LD) and of the quantification limit (LC)**

A prolonged release system requires tightly controlled dissolution kinetics, so that it can be quantitatively predicted with high accuracy. Therefore, it is necessary to develop accurate and efficient analytical methods capable of ensuring the quality of this type of drug. [11, 26] In order to quantify the ascorbic acid released from the prolonged release tablets during the *in vitro* dissolution tests, calibration curves were obtained from absorbance readings of standard solutions as described in the experimental methodology of that work. The Resolution of the Collegiate Board of Directors (RDC) number 166 of the Brazilian National Agency of Sanitary Surveillance establishes criteria for the evaluation of analytical methods. According to the Resolution, the linearity of a method must be demonstrated by its ability to obtain analytical responses directly proportional to the concentration of an analyte in a sample. Figure 7 shows the calibration curves obtained from the reading of standard solutions prepared independently, through the dilution of different solutions. By means of linear regression (least squares method), it was defined the best line that passes through the points obtained experimentally and, by means of specific equations, the values of the linear coefficient and the angular coefficient of this line are calculated

As seen in Figure 5, the ascorbic acid DSC curve shows a single endothermic event, corresponding to the melt of the compound, which occurred in a temperature range between 185°C and 220°C and has a peak at approximately 192°C. Despite being well defined, this peak has not symmetry. This is due to the fact that decomposition of ascorbic acid starts soon after its initial melting temperature, as observed in the

results of the thermogravimetric analysis described in the previous section.

DSC has been shown to be a simple and rapid alternative technique for determining the purity of organic substances, among them the drugs. One of the main advantages of using the DSC for this purpose is that it does not require a corresponding reference standard. The method evaluates the purity of the compound by analyzing the melting point of the analyte by applying the modified Van't Hoff equation. The Van't Hoff equation is based on the principle that the melt-soluble impurities, but are not solid, cause a kind of depreciation of the melting point of the pure compound. This depreciation is used to estimate sample purity.

Several studies can be found in the literature reporting the use of differential scanning calorimetry for the determination of drug purity. In one, the technique was used to determine the purity of an antihypertensive, the doxazosin mesylate, in commercial formulation. The results obtained with the Van't Hoff method were very close to the results obtained with the official method described in the British Pharmacopoeia, presenting a difference of only 0.03%. [14]

Thus, prolonged release tablets were characterized by the differential scanning calorimetry technique in order to evaluate the applicability of the Van't Hoff method in

Calibration	Linear	Angular	r <sup>2</sup>
Curve	Coefficient	Coefficient	
1	-0.00639	0.06020	0.99644
2	0.03088	0.05085	0.99679
3	0.04050	0.05172	0.99515

determining the purity of ascorbic acid in such formulations. Figures 6a and b present the DSC curves obtained for the analyzed drug samples.

Both curves showed a well defined endothermic peak corresponding to the ascorbic acid melting range, which occurred in the temperature range between approximately 155°C and 200°C. The melting point determined by the Van't Hoff method for the A-brand formulation and the B-brand formulation was respectively 189.61°C and 189.4°C. Both values are within the range of melting point described in the Brazilian Pharmacopoeia (189°C to 192°C). [24]

The purity determined by the Van't Hoff method for the A-tag formulation and the B-tag formulation was 97.38% and 97.43% respectively. The values obtained were not satisfactory, since the minimum purity required for the method is 98%. [14] Compounds that decompose soon after the initial melting temperature, such as ascorbic acid, generate results with greater uncertainty. The decomposition is indicated by the exothermic peak soon after the melting of the compound. In addition, the hydrophilic matrix which provides prolonged release in the tablets studied hydroxypropylmethylcellulose.

Model	Equation*	Charts plots
Zero Order	$Q_t = Q_0 + K_0 t$	$Q_t$ versus $t$
First Order	$\ln Q_t = \ln Q_0 + K_1 t$	$\log Q_t$ versus $t$
Higuchi	$Q_t = K_H \cdot t^{1/2}$	$Q_t$ versus $t^{1/2}$

IC	$\Sigma$	Limit of Detection (LD)	Limit of Quantification (LQ)
0.054257	0.024766	1.5063 mg/L	4.5646 mg/L

## Annexe 1

Drug	Time (min)									
	30	60	150	180	210	240	270	300	330	360
	<b>% Dissolved (mean ± standard deviation)</b>									
Brand A	17.51 ±	25.50 ±	43.00 ±	47.45 ±	49.43 ±	52.40 ±	56.09 ±	57.80 ±	61.89 ±	67.20 ±
	0.41	2.12	0.92	2.81	1.54	2.64	0.71	1.73	0.54	0.71
Brand B	17.75 ±	26.71 ±	44.83 ±	48.57 ±	50.72 ±	53.79 ±	61.30 ±	62.66 ±	66.37 ±	72.38 ±
	0.57	1.74	1.53	3.51	2.92	1.12	2.73	1.86	2.64	1.52

Drug	Time (min)									
	30	60	150	180	210	240	270	300	330	360
	<b>Coefficient of variation (%CV)*</b>									
Brand A	2.34	8.31	2.14	5.88	3.12	5.04	1.23	2.99	0.87	1.06
Brand B	3.21	6.51	3.41	7.23	5.76	2.10	4.45	2.97	3.98	2.10

\*%CV – (standard deviation/mean) X 100.

**Table 6: Linear correlation coefficients (R2) obtained from fitting to kinetic models of order zero, first order and Higuchi.**

Drug	Zero order	First order	Higuchi
Brand A	0.9609	0.8765	0.9930
Brand B	0.9762	0.8927	0.9946

Table 2 presents the values of the linear and angular coefficients, as well as the values of the linear correlation coefficients (r2), for the three calibration curves previously presented.

It was observed from the data presented in the table above that the r2 of all the curves obtained has a value close to unity. This result is in accordance with the current resolution, which specifies that the correlation coefficient must present values above 0.990. [15]

The limit of detection (LD) of a method must be demonstrated by obtaining the smallest amount of analyte present in a sample that can be detected. The quantification limit (LQ) corresponds to the smaller amount of the analyte in a sample that can be determined with acceptable accuracy and accuracy. [15] The values of LD and LQ were calculated from the parameters obtained with the calibration curves by means of the following equations:

$$LD = \frac{3,3\sigma}{IC} \quad LQ = \frac{10\sigma}{IC} \quad (\text{Equation 2})$$

(Equation 3) Where IC

corresponds to the inclination of the calibration curve (mean of the angular coefficients). The term  $\sigma$  can be obtained in three different ways. The most usual is from the standard deviation of the intercept with the Y axis (linear coefficient) of at least three calibration curves constructed.

Table 3 shows the values obtained from the calibration curves for the calculation of these parameters by means of the equations previously presented (Equation 2 and 3), besides the values of LD and LQ.

### Dissolution profile

The ascorbic acid dissolved in the aliquots of the dissolution medium obtained during the tests was quantified through of the calibration curves described above. The medium values said, then, that the release of ascorbic acid from the studied solid dosage form occurs by diffusion through the matrix, regulated by this gelled layer. [28]

As described in the methodology of this work, some mathematical models were used to evaluate the release kinetics from the dissolution profiles obtained with the in

of the amount of ascorbic acid dissolved at each time for tablets of both brands are shown in the table below.

The parameters assumed in the dissolution tests (dissolution medium, stirring speed, etc.) followed the monograph of immediate release ascorbic acid tablets, in the Brazilian Pharmacopoeia there is not specific monograph for prolonged release tablets. As specified by the manufacturers, the tablets have an ascorbic acid dosage of 500 mg. Based on this fact; it can be seen from the results obtained with the dissolution tests that the brand A medicament dissolved about 67% of the active principle in about 360 minutes. Brand B medicament, however, dissolved about 72% at the same dissolution time.

Table 5 shows the coefficient of variation (CV) obtained from the mean values ± standard deviations of ascorbic acid 500 mg dissolved as a function of time (minutes), for the medicament evaluated in this study.

RDC N°. 310 of the Brazilian National Agency of Sanitary Surveillance (ANVISA) specifies that for the average dissolution use of the tablets in the dissolution test, the coefficient of variation for the first collection points (corresponding to 40% of the total points collected) may not exceed 20%. For the remaining points, a maximum of 10% is considered. [27] Therefore, from the data observed in Table 5, the use of averages to obtain the dissolution profiles is viable statistically, since no coefficient of variation values exceeded the established limits. [2]

From the dissolution profiles (percent dissolved medicament curves as a function of time), shown in Figure 8, it can be said that the formulations of both brands promoted a prolonged release of their active principle, releasing ascorbic acid from gradually over an extended period of time. [28]

Both formulations, as specified in the literature by the manufacturers, employ hydroxypropylmethylcellulose (HPMC) as a matrix formed agent. Therefore, the system responsible for promoting the prolonged release of the drug is characterized as a hydrophilic matrix system. The swelling of the tablet, caused by the formation of a gel due to hydration of the polymer, it was observed during the course of the tests. It can be

in vitro tests. Table 6 shows the values of the linear correlation coefficients (r2) acquired from the fit to kinetic models of order zero, first order and Higuchi.

In developing a prolonged release pharmaceutical form, it is intended that the drug contained therein be released constantly from the beginning to the end (same amount of

## Annexe 1

drug per unit time). The ideal model to describe the release in this type of pharmaceutical form would be zero order. However, release kinetics of this type cannot always be achieved, since in the case of matrix systems it is linked to some intrinsic characteristics of the polymer employed in the formulation, such as concentration, viscosity, stability and structure chemistry.

The best mechanism of release occurs with the model with the highest linear correlation coefficient ( $r^2$ ). From the results described in the table above (Table 6), it can be observed that the model that best fit the experimental data was that of Higuchi. This model describes the release of the drug as a diffusion process based on Fick's law and thus can be used to describe the dissolution of drugs from various sustained release pharmaceutical forms such as water soluble drug matrix tablets.

From the results of the thermogravimetric analysis (TG/DTG), concludes that it was observed that ascorbic acid exhibits thermal stability up to 175°C. The TG/DTG curves of the commercial formulations exhibited profiles similar to that observed in the ascorbic acid curve. The DSC curve of ascorbic acid showed a single endothermic event, corresponding to the melting of the compound by approximately 192°C. Unlike the DSC curve of the pure compound, the DSC curves of the tablets exhibited a characteristic exothermic event of decomposition that occurred shortly after the event corresponding to the melt.

The purity determined for the brand A and B medicament was 97.38% and 97.43%, respectively. Despite this, the melting point in both formulations was within the range established in the Brazilian Pharmacopoeia (189°C to 192°C).

Through of the results obtained with the IR technique, it was possible to identify the characteristic bands of bonds present in the ascorbic acid molecule. The spectra of the two medicaments are quite similar to that of the pure compound, having identical bands in the same regions.

The analytical validation parameters obtained shown that the Absorption Spectroscopy technique in the Ultraviolet-Visible Region (UV-Vis) is sufficient and efficient in the identification and quantification of ascorbic acid.

From the dissolution profiles, it was observed that the formulations of both brands promoted a prolonged release of ascorbic acid. Brand A medicament dissolved about 67% of the active ingredient in about 360 minutes. Brand B medicament, however, dissolved about 72% at the same dissolution time.

The kinetics model that best fit the experimental data was that of Higuchi. This result is intrinsically linked some characteristics of the polymer employed in the formulations, hydroxypropylmethylcellulose (HPMC), which promotes the release of the drug mainly by the diffusion mechanism.

### **ACKNOWLEDGMENTS**

The authors acknowledgment: FAPERN, Finep, CNPq, Petrobrás, NUPLAM-UFRN e IQ-UFRN.

**FORMULATION AND EVALUATION OF ASCORBIC ACID EXTENDED  
RELEASE HYDROPHYLIC MATRIX TABLETS BY USING HYDROXYPROPYL  
METHYL-CELLULOSE AND POLYETHYLENE OXIDE AS MATRIX FORMING  
POLYMERS**

**Aleksandar Aleksovski<sup>1\*</sup>, Emilija Spaseska Aleksovska<sup>1</sup>, Midhat Jasic<sup>2</sup>**

<sup>B</sup> ZADA Pharmaceuticals, Bistarac Donji bb, Lukavac, B&H <sup>2</sup>

University of Tuzla, Faculty of pharmacy, Tuzla, B&H

*original scientific paper*

**Summary**

*Aim:* Developing extended release matrix tablets containing 350 mg ascorbic acid and hydrox-ypropyl methylcellulose (HPMC) or polyethylene oxide (PEO) as hydrophilic polymer/s which control the rate and degree of drug release through 12 hour period.

*Materials and methods:* Six batches of matrix tablets (P1, P2, P3, P4, P5, P6) were produced by direct compression. Ascorbic acid 97% was used as active compound. HPMC K4M, HPMC K15M, PEO 1105 and PEO 301 were used as hydrophilic polymers. Cellulose microcrystalline was used as diluent, copovidone was employed as binder, colloidal silica as flow-aid while mag-nesium stearate was used as lubricant. Before tableting powder mixtures were sieved and eval-uated for bulk density, tapped density, angle of repose, compressibility index and Hausner ratio. Compressed tablets were evaluated for average mass, hardness, friability, average drug content and dissolution profile through 12 hours in phosphate buffer pH=7.2 . All test were conducted according pharmacopoeial standards (PhEur 7 and USP 35)

*Results:* All six batches of powder mixtures demonstrated good flow properties and didn't tend to make any problems during tableting process. Also all six batches of tablets complied the pharmacopoeial requirements concerning average mass, hardness, friability and drug content. Dissolution studies demonstrated that all six batches of tablets provided extended release of ascorbic acid through 12 hours period, but only tablets containing PEO 1105, PEO 301 and their 1:1 mixture liberated more than 80% active compound, which is generally due to the lower viscosity and higher erodability of these PEO-s compared with the used HPMC-s. It was also demonstrated that low viscosity PEO 1105 or HPMC K4M released higher percent of active compound compared with higher viscosity PEO 301 or HPMC K15M, while both PEO 1105/PEO 301 1:1 mixture and HPMC K4M/HPMC K15M 1:1 mixture gave intermediate drug release, which is connected to the intermediate viscosity obtained by mixing these polymers. *Conclusion:* From the results received from all test it was concluded that tablets containing PEO 1105 as hydrophilic polymer (P1) are the most suitable choice for developing 12 hour ex-tended release matrix tablets containing 350mg ascorbic acid as active compound.

**Key words:** ascorbic acid, extended release tablets, polymer, hydroxypropyl methylcellulose, polyethylene oxide

**Introduction**

Ascorbic acid (Vitamin C) is a hydrosoluble essential vitamin. Because of the incapability to be produced by the body, humans must sup-ply vitamin C via food (especially fruits and vegetables) and/or via health supplements. Ascorbic acid is best known by its antioxidant activity, and the free radical scavenging [Heber,2007]. Thereby it is very important for tissue recovery, collagen synthesis, and many oxidation-reduction reactions in the organism. Ascorbic acid also takes part in the metabo-lism of folic acid, tyrosine, phenylalanine, iron, histamine etc. It supports the immune system, it protects blood vessels, it increases the absorption of iron in the GUT. Deficiency of ascorbic acid in the human body may cause scurvy, anemia, atherosclerotic plaques, bleeding gums, muscle degeneration, neurotic disturbances, poor wound healing [Iqbal et al, 2004]. The required daily dose of ascorbic acid varies among the nutritional scientist from several mg up to 1-2 g. The absorption of the vitamin C from the GUT is up to 70% when smaller amounts are ingested (up to 180 mg). By increasing the dose the % of absorbed

vitamin C decreases down to 50% - 15% [Iqbal et al,2004] Many countries have esti-mated 60 mg ascorbic acid as RDA and 350 mg ascorbic acid as MDA for a dietary/health supplement [Official gazzete of R.Macedo-nia]. Developing extended release dosage form of ascorbic acid will provide continuous supply of small amounts of the active moiety which could be easily absorbed from the human GUT.

Extended release drug formulations became very popular in the last two decades, since they overcame some of the disadvantages of conventional solid dosage forms (tablets and capsules) such as fluctuations of the drug con-centration in the plasma and on the site of ac-tion, frequency of dosing, drug toxicity, costs etc [Aulton, 2007].After administration ex-tended release dosage forms provide continu-ous supply of small but therapeutic amounts of active compound at rates sufficiently con-trolled to provide maintaining therapeutic plasma concentration levels and prolonged therapeutic action (usually between 8-12 hours). The main goal of formulators working on extended release dosage

## Annexe 2

forms in to achieve linear zero order release of the active moiety. There are several types of dosage forms which provide extended release of the active compound, and could be designed as mono- or multi-dose units. Those are: -Matrix systems (hydrophilic and hydrophobic)-Membrane controlled systems - Osmotic systems

Hydrophilic matrix systems/tablets or also called swellable-soluble systems are the most investigated type of extended release dosage forms. They consist of mixture of active compound and a hydrophilic polymer, usually with added suitable diluent/s, binders, lubricants etc. These types of dosage forms may be produced by both direct compression or granulation methods [Wen et al, 2010]. Hydrophilic matrix tablets, achieve extended release of an active compound in presence of water by rapid hydration and swelling of the polymer located on the outer surface of the tablet and formation of an outer porous gelatinous layer [Wen et al, 2010]. This layer layer. By erosion of the matrix surface an amount of active compound is released in the outer media [Wen et al, 2010]. Therefore it could be concluded that the release of the drug from a hydrophilic matrix system depends mainly on polymer features such as: molecular weight, viscosity and swelling capacity, permeability and erosion of the outer gel layer but also it is connected with properties such as: drug solubility and matrix composition. [Salah et al, 2010] The higher the molecular weight and viscosity of the polymer are, longer time period is required for complete drug release. Usually hydrophilic matrix systems/tablets re-lease the active compound by both diffusion and erosion.

Hydroxypropyl methylcellulose (HPMC, Hypromellose) or METHOCEL™ (marketed by Dow and Colorcon) is most widely used hydrophilic water soluble polymer for preparation of hydrophilic matrix systems/tablets. It is compatible with many active compounds and with most of the excipients used in modern solid dosage forms, it is pH independent, it has good flowability and compressibility, and gives tablets with reproducible characteristics. HPMC appear in different molecular weights and with different viscosity grades, which makes it suitable for many pharmaceutical purposes (modified release, tablet coating, tablet binding etc)[Rowe et al, 2006]. High viscosity grade HPMC-s (Methocel K4M, Methocel K15M, Methocel K100M) are mostly used as a modified release polymers. They show quick hydration and formation of a continuous gel layer which provide controlled release of the active compound by both diffusion and erosion while maintaining tablet integrity during prolonged time periods [Tu et al, 2010]. An effort to formulate 100 mg ciprofloxacin hydrochloride with HPMC K100 LV, HPMC K4M, HPMC K15M and HPMC K100M was made by Rahman et al. The dissolution studies through 8 hours period showed that matrices

maintains tablet integrity and prevents rapid disintegration. It also controls the diffusion of the water medium inside the matrix, and this is the reason why the outer gel layer plays important role in controlling the rate of drug release. Fast formation of an outer gelatinous layer is crucial for obtaining suitable extended release matrix tablet.

Hydrophilic matrix tablets release the active compound via two main mechanisms: diffusion and erosion. By hydration and swelling the polymer content on the outer surface of the tablet forms a continuous porous gel layer which enables water to penetrate inside the hydrated and swelled part of the matrix and to dissolve the active compound. The dissolved substance leaves the matrix by diffusion through the gel layer. When the outer gel layer fully hydrates it starts to erode and it is continuously replaced by new hydrated polymeric

containing HPMC K100 LV and HPMC K4M released more than 90 % of the active compound in 6 hours while matrices containing HPMC K15M and HPMC

K100M provided extended release through 8 hours (around 90% drug released).[Rahman et al, 2011]. These results demonstrated that drug release from HPMC matrix tablets depends mainly on polymer viscosity and molecular weight.

Polyethylene oxide-s (PEO) are water soluble resins commercially known as POLYOX™ (marketed by Dow and Colorcon) which in recent years has attracted great attention as a polymeric excipient that can be used in formulation of pH independent hydrophilic matrices. Due to their chemical structure, PEO-s are among various hydrophilic polymers that, in the presence of water, supply the active moiety in controlled fashion by swelling and forming a hydrogel, which lead to drug release by diffusion and/or erosion [Pinto et al, 2004]. All the attention paid to PEO-s is a consequence of their physical and chemical stability, compressibility, high swelling ability, and fast hydration. Thus, PEO-s have been proposed as alternatives to HPMC or other hydrophilic polymers in the production of extended release matrix tablets. PEO-s appear in different molecular weights and viscosity grades, from which the ones with high molecular weights and high viscosity values (POLYOX 1105, POLYOX 301, POLYOX 303) are the most suitable candidates for developing hydrophilic matrix tablets [Rowe et al, 2006]. Maggi et al. investigated the dissolution profile of diltiazem hydrochloride from matrices containing PEO 1105 and matrices containing PEO 301 made under stamp pressure of 10 kN and 30 kN [Maggi et al, 2002]. The obtained results showed that lower viscosity polymer PEO 1105 released approximately 100% active drug in period of 6 hours while matrices containing higher viscosity PEO 301 released around





## Annexe 2

**Table 2-** Average viscosity of some hydrophilic polymers

	Viscosity(mPa-s) in 1% aqueous solution	Viscosity(mPa-s) in 2% aqueous solution	Viscosity(mPa-s) in 5% aqueous solution
PEO-POLYOX 1105	/	/	8800-17600
PEO-POLYOX 301	1650-5500	/	/
HPMC-METHOCEL K4M	/	3000-5600	/
HPMC-METHOCEL K15M	/	11250-21000	/

### Standard tablet evaluation

Tablets were examined on the basis of weight uniformity (Mettler Toledo balance), friability (Varian dual roche type drums), resistance to crushing (Varian VK 200), estimation of drug content (HPLC-Agilent technology 1200 RRCL, VWD detector).

Dissolution test was made in accordance with USP (paddle apparatus Varian VK7025), 75rpm speed, at temperature of 37°C, in phosphate buffer pH= 7.2 at time interval from 2,4,6,8, 10 and 12 hours . Amount of drug re-lease was measured in the intervals of 2, 4, 6, 8, 10 and 12 hours and determined by HPLC (Agilent technology 1200 RRCL, VWD detector). Our requirement was minimal 80 % drug release in 12 hours period.

All tests were made in accordance with the current edition of the European Pharmacopeia (PhEur 7) and the United States Pharmacopeia (USP 35)

### Results and discussion

#### Powder properties

Formulations containing HPMC had bulk den-

**Table 3-** Physical characteristics of powder mixtures

	P1	P2	P3	P4	P5	P6
Bulk density (g/ml)	0,531	0,54	0,526	0,541	0,588	0,548
Tapped density (g/ml)	0,702	0,741	0,714	0,69	0,678	0,678
Carr's index (%)	24,36	27,12	26,33	21,59	13,27	19,17
Hausner ratio	1,32	1,37	1,36	1,27	1,15	1,24
Angle of repose	31,15	32,47	32,43	29,71	28,86	29,63

#### Tablet properties

By employing direct compression method on a rotary tablet press, six batches of shine white-yellowish tablets were produced. All six batches complied the pharmacopeial requirements (PhEur 7, USP 35) with tablets containing HPMC. It could be also noted that tablets containing polymer with higher molecular weight(HPMC K15M, PEO

14. show higher hardness values compared to tablets composed of polymer with lower molecular weight(HPMC K4M, PEO 1105). The batches containing polymer blends tend to settle their hardness values between those shown by tablets composed of single poly-mers. This could be due to phenomenon of ob-

**Table 4-** Standard tablet characteristics

	P1	P2	P3	P4	P5	P6
Average mass (mg)	649,6	652,5	653,09	647,95	648,41	650,3
Hardness (kP)	10,42	10,93	10,56	10,81	11,04	11,51
Friability (%)	0	0	0	0	0	0

sity in range of 0.526 g/ml up to 0,540 g/ml and tapped density from 0.702 g/l up to 0.741 g/ml, while formulations containing PEO showed bulk density values from 0.541 g/ml up to 0.588 g/ml and tapped density values ranging from 0.678 g/ml up to 0.690 g/ml. By comparing the results obtained for Compress-ibility (Carr's) index, Hausner ratio and angle of repose it could be concluded that powder mixtures containing PEO (P4, P5, P6) show better flow properties compared with powder mixtures containing HPMC (P1, P2, P3). It is considered that powders having Carr's index value up to 30%, Hausner ratio value less than 1.20 and angle of repose smaller than 35° show good flow properties, and very often do not require addition of flow aid compounds [Zheng J, 2009]. However inclusion of col-loidal anhydrous silica in all six formulations provided obtaining powder mixtures with good flowability, which was observed on sieving and on tableting processes [Rowe et al, 2006]. The physical properties of the powder blends are shown in Table 3.

concerning average mass, hardness, friability and drug content. The tableting process was continuous and provided obtaining tablets whose mass didn't tend to vary more of 1%. Tablets containing PEO showed slightly bigger hardness compared taining median molecular weight when mixing different polymers. It is very important to mention that all six batches of tablets had 0% mass loss after friability testing, which shows that they could withstand mechanical shock and are suitable for coating without the possibility to be physically damaged. The complete results for standard tablet properties are shown in table 4.

## Annexe 2

<b>Drug content (%)</b>	99,41	100,4	101,65	98,27	99,85	101,67
-------------------------	-------	-------	--------	-------	-------	--------

### Release profile results

According to the results obtained from the in vitro dissolution studies in pH=7.2, it was noted that all formulations provided fast hydration and swelling which resulted in fast formation of an outer swelled gel layer and uniform extended release of the active compound over a period of 12 hours, by both diffusion and erosion pathways. Tablets containing HPMC showed lower levels of re-released active compound compared with tablets containing PEO as a matrix forming polymer, through the whole interval of 12 hours. PEO matrices provided higher burst release in the interval of 2 hours, and all of them at the end of 12 hours released more than 80% of ascorbic acid. After 2 hours HPMC matrices released 15,21%-16,63% and PEO matrices released 23,17%-28,31%, after 4 hours HPMC matrices released 25,37%-28,41% while PEO matrices released 40,12%-49,90%, after 6 hours HPMC matrices released 35,50%-36,67% and PEO matrices released 52,30%-60,63%, after 8 hours HPMC matrices released 41,51%-47,62%, while PEO matrices released 59,23%-71,14%, after 10 hours HPMC matrices released 53,17%-56,87% and PEO matrices released 70,12%-80,95%, after 12 hours HPMC matrices released 62,85%-68,21%,

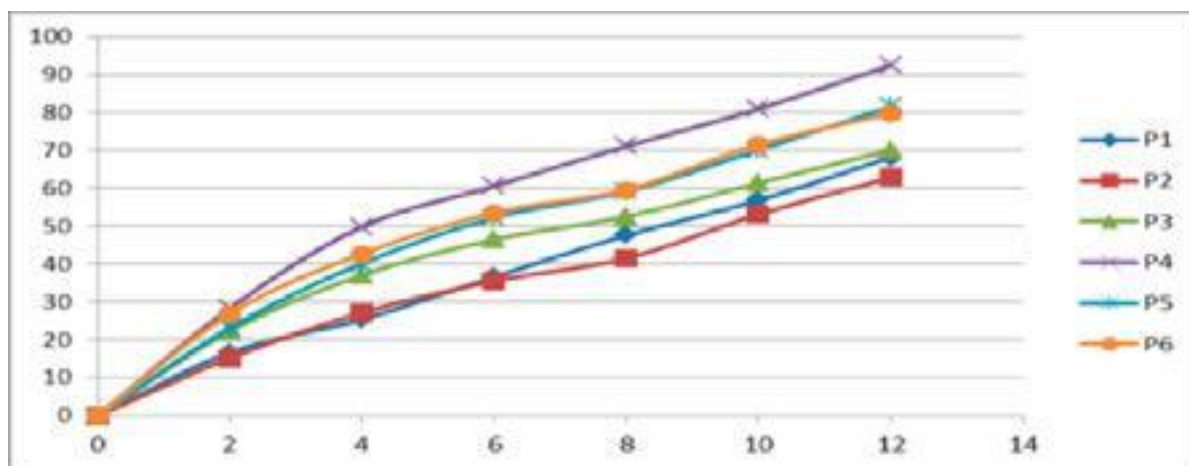
HPMC K15M mixture (P3) in a ratio 1:1 showed similar release profile as the matrices containing single HPMC in the 6 hour interval, while up to 12 hours the % of release vitamin C was somewhere between the % of drug re-released from tablets containing single HPMC K4M or HPMC K15M. PEO proved to be suitable polymer for developing extended release matrix tablets [Prajapati et al, 2011]. From the gained results it was shown that matrices containing PEO 1105 (P4) showed significantly higher release of active compound through the total period of dissolution testing compared with tablets containing PEO 301(P5). As mentioned before this is due to the lower molecular weight and viscosity of PEO 1105 compared with PEO 301, which leads to higher degree of active substance release by both diffusion and erosion mechanisms. Combining PEO 1105 and PEO 301 (ratio 1:1) in matrix tablets gave

while PEO matrices released 81,57%-92,47%. All these results could be due to the lower viscosity of PEO1105 compared to HPMC K4M, the lower viscosity of PEO 301 compared to HPMC K15M, and the lower viscosity of PEO mixture compared with HPMC mixture, which lower viscosity of the polymer/s is connected with higher degree of drug diffusion through PEO matrices [Rowe et al, 2006]. Also the higher percentage of released compound in the case of PEO matrices could be connected with the higher portion of eroded polymer which was visually noted in the dissolution vessels where tablets containing PEO were placed. When comparing tablets consisting of HPMC as matrix forming polymer, it was seen that there were no significant differences in the re-release profiles of batch P1(containing HPMC K4M) and batch P2(containing HPMC K15M) up to 6 hours time period. In the intervals from 6 hours till 12 hours, tablets containing HPMC K4M released slightly higher percent of ascorbic acid compared with matrices made of HPMC K15M. This could be related with the lower molecular weight and viscosity of HPMC K4M compared with HPMC K15M which leads to higher degree of water penetration into the matrix and higher degree of polymer erosion in matrices made of HPMC K4M [ref]. Tablets containing HPMC K4M and very obvious preview of obtaining intermediate viscosity grade polymer mixture and intermediate modified release profile of the active compound. Through all 12 hours P6 batch gave drug release results somewhere between the dissolution results obtained for lower viscosity grade PEO 1105 matrices and higher viscosity PEO 301 matrices. From all the data obtained it could be concluded that tablets containing PEO 1105 as hydrophilic matrix forming polymer were the most suitable option for developing 12 hours extended release matrices of vitamin C treated as food supplement, while matrices containing HPMC are not suitable for this purpose, because of the lower amount (max 68%) of drug released. All results related to the dissolution studies and re-release profiles of the six batches hydrophilic matrix tablets are shown in table 5 and picture 1.

**Table 5-** Dissolution profile of all six batches matrix tablets

	P1	P2	P3	P4	P5	P6
<b>After 2 hours (%)</b>	16,63	15,21	16,57	28,31	23,17	26,91
<b>After 4 hours (%)</b>	25,37	27,11	28,41	49,9	40,12	42,72
<b>After 6 hours (%)</b>	36,57	35,5	34,85	60,63	52,3	53,59
<b>After 8 hours (%)</b>	47,62	41,51	45,36	71,14	59,23	59,64
<b>After 10 hours (%)</b>	56,87	53,17	55,12	80,95	70,12	71,56
<b>After 12 hours (%)</b>	68,21	62,85	67,71	92,47	81,57	82,85

## Annexe 2



**Picture 1-** Cumulative drug release of all six batches matrix tablets

### Conclusion

Ascorbic acid (Vitamin C) is essential compound for the human health and well-being. The conventional supply of oral vitamin C by standard 500 mg tablets, do not provide satisfactory pharmacological activity because of the high (almost complete) liberated amount of active compound in maximum 30 minutes (PhEur 7), which leads to lower absorption level of this moiety. Also 500 mg supplies of vitamin C are not considered as health supplements but as medicines. The purpose of this study was to develop extended release tablets which will provide slower release of ascorbic acid in smaller doses which could be easily absorbed by the GUT. We imagined and developed our product as direct compressible matrix tablet made from 30% hydrophilic polymer/s, which in contact with water or intestinal fluid will hydrate and swell, and will provide formation of outer gelatinous layer. This gelatinous layer acts as a barrier and modulates the release of the active compound from the matrices by two mechanisms: diffusion and erosion. Six batches of matrix tablets (P1-P6) were prepared and analysed for powder properties, tablet properties and dissolution profile. Hydroxypropyl methylcellulose (HPMC) with different molecular weight and viscosity (HPMC K4M, HPMC K15M and HPMC K4M + HPMC K15M mixture in 1:1 ratio) was used for production of first three batches, while for the 4th, 5th and 6th batch a hydrophilic polymer-resin polyethylene oxide (PEO) was used. Two PEO's- PEO 1105 and PEO 301 with different molecular weight and viscosity, and their mixture in 1:1 ratio were used for preparing the last three batches. On the basis of powder properties, all six batches showed good flowing properties and didn't tend to make any problems during the tableting process. According to the results obtained for Carr's index, Hausner ratio and angle of repose batches containing PEO showed better flowability compared

with batches containing HPMC. Concerning the results obtained for tablet properties (average mass, hardness, friability, average content), all six batches complied the pharmacopoeial demands. By observing the results gained from the dissolution studies for 12 hours in phosphate buffer pH=7.2, all six batches of matrix tablets hydrated and swelled fast enough, which provided rapid gel-layer formation and uniform continuous delivery of ascorbic acid through 12 hour period. Matrices made of HPMC didn't comply the requirement of min 80% drug liberation through total test period, while all three batches made of PEO released more than 80% of ascorbic acid. This could be due to the lower viscosity of PEO 1105 compared with HPMC K4M, PEO 301 compared with HPMC K15, and PEO mixture compared with HPMC mixture. The lower viscosity of PEO's led to formation of weaker gel layer on the surface of the matrix tablets, which provided higher degree of drug release by both diffusion and erosion. By comparing all three batches of PEO matrices it was obviously noted that tablets containing low viscosity PEO 1105 released biggest amount of drug, tablets containing high viscosity PEO 301 released lowest amount of drug, while matrices containing 1:1 mixture of these two resins provided intermediate viscosity and drug release. According to the obtained results and our requirements, batch P4 which contains PEO 1105 as matrix forming polymer was our choice for further development of commercially applicable product, because it gave uniform extended release of more than 90% of ascorbic acid in period of 12 hours, demonstrated good powder flowability and complied the pharmacopoeial requirement for tablet properties.

## Quality Criteria Establishment for Dissolution of Ascorbic Acid from Sustained Release Pellets



Mostafa Essam Ahmed Mostafa Eissa\*

*Department of Microbiology and Immunology, Cairo University, Egypt* Mostafa Essam Ahmed Mostafa Eissa, PhD Researcher, Department of Microbiology and Immunology, Faculty of Pharmacy, Cairo\*Corresponding University, Cairo, author: Egypt

Submission: 📅 April 14, 2018; Published: 📅 May 22, 2018

### Abstract

With the advancement in the manufacturing industry of the food additive and supplements coupled with ever-increasing challenges in the health risk hazards, the establishment of strict control measures become essential to ensure product quality and safety. A small firm for manufacturing of food supplements and additives established a production line for a new product based on L-ascorbic acid (vitamin C) 500mg per hard gelatine capsule. Ascorbic Acid is provided as sustained release pellets. One of the important quality control tests that should be inspected was the dissolution profile after one, four and eight hours. Dissolution rate test was performed for 70 consecutive batches and results were interpreted. The best-fitting model that described the dissolution rate was Morgan-Mercer-Flodin (MMF) Model which is Sigmoidal four parameter mathematical curve. Establishment of Control Limits (CLs) was determined for each chronological test point using commercial statistical software package. Control limits standard deviations (sd) for one, four and eight hours were  $28.1\% \pm 3.5\%$ ,  $68.1\% \pm 4.1\%$  and  $89.4\% \pm 3.3\%$ , respectively. On the other hand, the calculated lower and upper control limits (LCL, UCL) were (21.1%, 35.1%), (59.3%, 77.0%) and (81.6%, 97.2%), respectively. Interestingly, no Out-Of-Specification (OOS) results were detected for individual lots of product, yet UCLs exceeded Upper Specification Limits (USLs). This shift in the dissolution rate process is evident, especially in four hours point. Within/Overall Capability plots confirmed this finding with strong shift was detected to the right side that indicated a crucial need for investigational analysis. Accordingly, Statistical Process Control (SPC) provided provision for early warning of deviations in the manufacturing process cycle of the product before any true excursions may occur. The selection of product that has simple manufacturing processing steps such as Vitamin C will aid in the spotting of the most probable causes of hidden deviations which may be related to consistency of raw materials quality and/or laboratory system related-deviations.

**Keywords:** Ascorbic acid; Hard gelatin capsule; Pellets; Dissolution rate; MMF model

**Abbreviations:** MMF: Morgan Mercer Flodin; CL: Control Limit; LCL: Lower Control Limit; UCL: Upper Control Limit; USL: Upper Specification Limit; SPC: Statistical Process Control; HGC: Hard Gelatin Capsule; API: Active Pharmaceutical Ingredient; QC: Quality Control; QA: Quality Assurance

### Introduction

Many animals can synthesize vitamin C, which is known also as L-ascorbic acid, endogenously. However, the human body, in contrast to these organisms, has not the ability to synthesize this compound. Accordingly, it may be acquired from exogenous source as food supplement [1]. Vitamin C is involved in protein metabolism in addition to the synthesis of several biomolecules such as L-Carnitine, collagen and certain neurotransmitters [1,2]. Moreover, L-ascorbic acid acts as an antioxidant and has an important role to regenerate other antioxidants within body such as  $\alpha$ -tocopherol, which is also called vitamin E [3,4]. In addition, L-ascorbic acid has a crucial function in the immune system [3] and enhance the absorption of non-heme iron [5]. Due to the physiological importance of vitamin C, deficiency in its daily intake causes disease condition known as "Scurvy", with prominent signs include: lassitude, fatigue and fragile capillary system associated with widespread connective tissue weakness [6-9].

Due to the clinical and physiological importance of vitamin C, it has been incorporated in different forms by the manufacturers of the medicinal drug products [10]. During the last decades, extended release formulations became more common and popular because they offer several advantages over the classical dosage forms in terms of financial costs, toxic effects, dosing regimen and instability of blood plasma concentrations [11]. Efficiently low but therapeutically effective plasma concentrations of the active medicinal products can be achieved usually between 8 and 12 hours coupled with minimized risk of local irritation are among major advantages of the prolonged release drug forms [12-15].

However, the efficacy and quality of the medicinal product delivered to the final customer is largely dependent on the monitoring of certain inspection properties using statistical tools. Statistical Process Control (SPC) may be defined as the utilization of factual techniques to check and monitor current procedure to guarantee that it works at its maximum capacity to create acceptable units. Under SPC, a procedure carries on typically to create however much accommodating item as could reasonably be expected with the minimum conceivable waste. While SPC has been connected most as often as possible to the controlling of manufacturing and production

## Annexe 3

lines, it applies similarly well to any procedure with a quantifiable yield. Using SPC techniques will allow for triggering continuous enhancement projects [16].

Since the final consumable products affect human health directly, monitoring of manufactured batches should be strictly controlled in terms of quality and consistency. The present study aimed to apply SPC on one of the important inspection characteristics of L-ascorbic acid sustained release pellets in form of Hard Gelatin Capsule (HGC) viz. dissolution rate of Active Pharmaceutical Ingredient (API) at predefined intervals. A newly installed plant for manufacturing of food supplements and additives has launched this vitamin C product and performed long-term inspection about the current state of quality of the manufactured product and the level of improvement needed to ensure compliance and stability of the dosage form quality characteristics.

### **Materials and Methods**

A recently established plant for food supplements and additives manufacturing has launched a new product as HGC containing sustained release vitamin C pellets. Detailed data of dissolution test of 70 successive batches of the product from Quality Control (QC) laboratory were collected and processed by the quality team of the firm - using commercial statistical software packages - to investigate the current state of the firm compliance to GxP and the degree of improvement required. This work is part of total quality characteristic monitoring project that guides the industry futuristic development. GxP refers to Good (G), broad set of quality references and guidelines (x) and Practice (P) (International Society for Pharmaceutical Engineering [17]).

The Content of each Capsule includes 600mg of vitamin C pellets with a net content of ascorbic acid equivalent to 500mg. Other inactive components are beeswax, stearic acid and microcrystalline cellulose. The Dissolution test was performed for 70 batches based on an internal method developed by the manufacturer of the sustained release pellets. Dissolution medium was made of buffer pH 2.9, volume 900ml and in USP paddle apparatus with speed 100rpm.

Simplified manufacturing processing steps were illustrated graphically as shown in (Figure 1) Determination of the process limits and parameters: Centre line and control limits are calculated as detailed literally as detailed in Minitab [18]. Determination of best fitting model for curve was determined using Curve Expert Version 1.4. Correlation analysis, outlier's detection and column statistics were executed using Graph Pad Prism Version 6.01 for Windows.

### **Result and Discussion**

Results of the dissolution test for 70 batches of vitamin C HGC are shown in (Figure 2) with out-of-control batches are indicated with red points. Figure 3 shows concurrent comparative dissolution pattern of the pellets at different testing intervals with slightly decreasing trend over time. It should be noted that No outliers were detected using ROUT (at Q=10.0%) which was recommended method by Graph Pad Prism. Data did not show any Out-Of-Specification (OOS) results.

Kinetics of dissolution of L-ascorbic acid can be expressed by the following model:

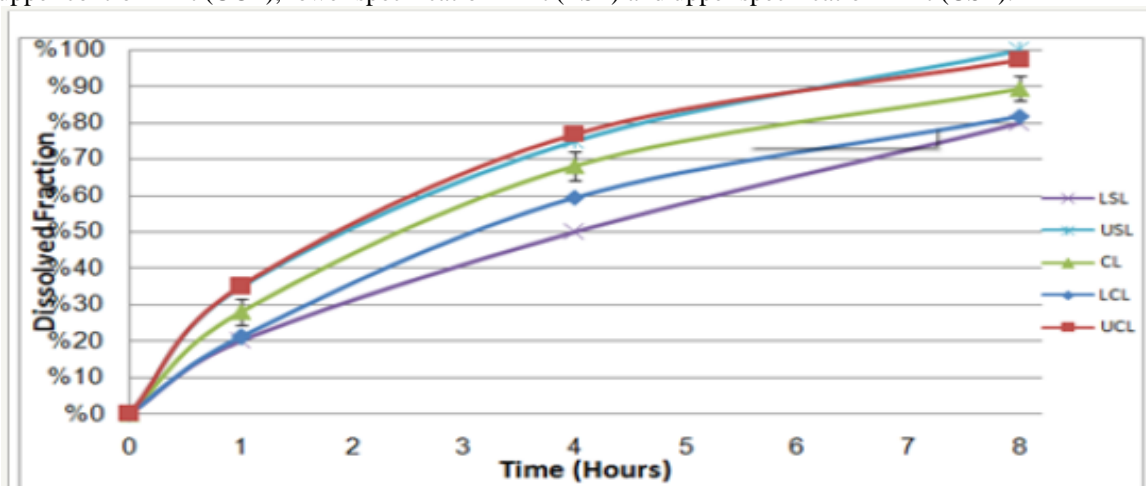
Morgan-Mercer-Flodin (MMF) Model (Sigmoidal four parameter mathematical curve):

$$y = \frac{(a \cdot b + c \cdot x^d)}{b + x^d}$$

Where: Coefficient Data for control limit (CL) calculation are the following: a =1.41E-011, b =3.64E+000, c =1.30E+002 and d =9.99E-001. y =Fraction of vitamin C dissolved after x hours. Coefficient Data for lower specification limit (LSL) determination are: a =5.38E-002, b =1.15E+004, c =2.28E+005 and d = 6.71E-001. On the other hand, upper specification limit (USL) coefficient data are a =-2.30E-009, b = 4.48E+000, c =1.92E+002 and d =7.62E- 001. On the other side, LCL and UCL coefficient parameters are a =-1.85E-011 and a =6.40E-011, b =4.82E+000 and b =2.84E+000, c =1.23E+002 and c =1.35E+002 and d =1.09E+000 and d =9.62E- 001, respectively. They are presented graphically in Figure 4.

## Annexe 3

Dissolution rate of vitamin C showing control level (CL)±standard deviation (sd), lower control limit (LCL), upper control limit (UCL), lower specification limit (LSL) and upper specification limit (USL).



demonstrates overall/within capability plot for the three sections of the dissolution test. Figure 5B shows strong shift of the process to the right side i.e. towards USL. The greater spreading of the overall over within dissolution process indicates unstable and unsatisfactory performance over long run assessment study.

Statistical quality control is a strategy by which organizations collect and break down gathered information on the fluctuations which happen within processing activity time with a specific end goal to figure out whether improvements are required [19]. Accordingly, interpretation of results in Figure 2 was subjected to SPC analysis to monitor its quality and improvement required rather than reliance on reporting individual observation results only which did not show either Out-Of-Specification (OOS) nor outlier values from the test.

MMF model of dissolution in the current study, that was shown in the curve of Figure 4, is different from the pattern shown by other researchers [15,20]. This is an area for extended research to elucidate the variation in the dissolution due to pellets engineering.

Overall capability must be close enough to short-term one to ensure process stability and predictability and at the same time drifting to either limiting boundaries of the specification should be avoided. Moreover, CL should be contained within SL of the process [21,22]. So, the process did not show stability over long run with CL exceeded SL indicating that improvement is required. In addition, strong shift toward higher rate was evident at four hours point of the dissolution test. The pellets have been obtained from the same source during the manufacturing of 70 batches after QA investigation of the facility. Nevertheless, some investigators had demonstrated that the release of ascorbic acid is different between individual pellets which in turn are affected by unique microscopic surface defects on each unit [23]. Thus, the manufacturing of controlled release materials should be under the condition of statistical control to produce a consistent outcome in the dissolution study.

Little influence on the product quality could be impacted by production because the whole manufacturing steps are automated as demonstrated in Figure 1. Possible influential factor from automatic filling is the average filling weight, which was found to show low correlation with the dissolution pattern suggesting that it has low (if any) effect on the true stability of the dissolution rate. Based on these findings, further investigation is required to determine the root cause of such state of instability which may be due to the supplier quality issue and consistency of the pellets and/or laboratory analysis problems which may be related to instruments, methods and/or analysts training.

### Conclusion

SPC provides an important tool to assess the quality of the inspection characteristics and provisionally predicts the compliance of the underneath involved processes to GxP rules. In the present study, the automated manufacturing stages coupled with the absence of interfering processing steps that influence the quality parameters of the final product limit the questionable sources of out-of-control and instability of the investigated process. In the current case, the most probable cause is quality control good laboratory practice (GLP) issue with the possibility of unstable dissolution pattern that may be originated from the manufacturer of the sustained release pellets.

## Resumen

Este trabajo se centra en el modelo matemático de la cinética de disolución del ácido ascórbico de liberación prolongada.

Se seleccionaron tres estudios de la disolución del ácido ascórbico (liberación prolongada) y luego se aplicaron modelos en cuatro modos diferentes como el orden cero, el Primer Orden, Higuchi y korsmayer-peppas.

Los resultados obtenidos nos mostraron el mejor modelo que mejor describe el perfil de disolución para cada estudio. Gracias a este, podemos saber cuál es el mecanismo de liberación para cada medicamento.

**Palabras clave:** modelo matemático, cinética de disolución, ácido ascórbico, mecanismo de liberación.

## Summary

This work focuses on the mathematical modeling of the dissolution kinetics of sustained-release ascorbic acid.

Three studies of ascorbic acid dissolution (sustained release) were selected and then modeled on four different models, zero order, first order, Higuchi, and korsmayer-peppas.

The results obtained showed us the best model that best describes the dissolution profile for each study. Thanks to this, we can know what the release mechanism for each drug is.

**Key words:** mathematical model, dissolution kinetics, ascorbic acid, release mechanism.

## Résumé

Le présent travail porte sur la modélisation mathématique de la cinétique de dissolution de l'acide ascorbique à libération prolongée.

Trois études de la dissolution de l'acide ascorbique (libération prolongée) ont été sélectionnées pour ensuite leur appliqués une modélisation sur quatre modèles différents, l'ordre zéro, le premier ordre, Higuchi, et korsmayer-peppas.

Les résultats obtenus nous ont montré le meilleur modèle qui décrit le mieux le profil de dissolution pour chaque étude. Grâce à celui-ci, on peut savoir quel est le mécanisme de libération pour chaque médicament.

**Mots clés :** modèle mathématique, cinétique de dissolution, acide ascorbique, mécanisme de libération