

Université de Montréal

Développement et évaluation de comprimés
enrobés à sec, à base d'amylose substitué, pour la
libération contrôlée de médicaments

par

Hongwei Wang

Faculté de pharmacie

Mémoire présenté à la Faculté des études supérieures
en vue de l'obtention du grade de MSc.
en Sciences pharmaceutiques
option Technologie pharmaceutique

Avril 2006

© Hongwei Wang, 2006



dV

705

U58

2006

V.025

Direction des bibliothèques

AVIS

L'auteur a autorisé l'Université de Montréal à reproduire et diffuser, en totalité ou en partie, par quelque moyen que ce soit et sur quelque support que ce soit, et exclusivement à des fins non lucratives d'enseignement et de recherche, des copies de ce mémoire ou de cette thèse.

L'auteur et les coauteurs le cas échéant conservent la propriété du droit d'auteur et des droits moraux qui protègent ce document. Ni la thèse ou le mémoire, ni des extraits substantiels de ce document, ne doivent être imprimés ou autrement reproduits sans l'autorisation de l'auteur.

Afin de se conformer à la Loi canadienne sur la protection des renseignements personnels, quelques formulaires secondaires, coordonnées ou signatures intégrées au texte ont pu être enlevés de ce document. Bien que cela ait pu affecter la pagination, il n'y a aucun contenu manquant.

NOTICE

The author of this thesis or dissertation has granted a nonexclusive license allowing Université de Montréal to reproduce and publish the document, in part or in whole, and in any format, solely for noncommercial educational and research purposes.

The author and co-authors if applicable retain copyright ownership and moral rights in this document. Neither the whole thesis or dissertation, nor substantial extracts from it, may be printed or otherwise reproduced without the author's permission.

In compliance with the Canadian Privacy Act some supporting forms, contact information or signatures may have been removed from the document. While this may affect the document page count, it does not represent any loss of content from the document.

Université de Montréal
Faculté des études supérieures

Ce mémoire intitulé :

Développement et évaluation de comprimés
enrobés à sec, à base d'amylose substitué, pour la
libération contrôlée de médicaments

Présenté par :

Hongwei Wang

a été évalué par un jury composé des personnes suivantes :

Président-rapporteur : Dr. Fahima Nekka

Directeur de recherche : Dr. Louis Cartilier

Codirecteur de recherche : Dr. Jean-Guy Besner

Membre du jury : Dr. Michel Lesne

Mémoire accepté le _____

Remerciements

Le terme d'étude fait toujours la réjouissance mais apporte aussi le regret. À l'occasion d'être obligé de se séparer de mon équipe, une famille magnifique, je voudrais adresser mes remerciements à tous ceux qui m'ont animé, avec mon cœur sincère mais pas avec ma langue pauvre.

Tout d'abord, je voudrais exprimer ma profonde gratitude à mon directeur de recherche, le professeur Louis Cartilier (Faculté de pharmacie, Université de Montréal), pour ses conseils avisés, son encouragement, son amabilité et sa patience. J'ai aussi tiré du grand profit de son attitude scientifique de ne pas s'encroûter dans la routine.

Je voudrais remercier mon codirecteur de recherche, le professeur Jean-Guy Besner (Faculté de pharmacie, Université de Montréal), pour ses conseils, son soutien et son évaluation de mes travaux.

Je veux remercier Mme. Fahima Nekka (professeur à la Faculté de pharmacie, Université de Montréal) pour ses nombreux conseils en mathématique et pour accepter de juger ce travail.

Je remercie le Dr. Michel Lesne (Lilly development Centre, Belgique) qui a toujours minutieusement évalué mes travaux et a donné en détail ses conseils.

Je veux aussi remercier l'ensemble des membres de la Faculté de pharmacie et de la Faculté des études supérieures pour leur support.

Merci à vous, mes collègues de laboratoire et mes amis aux études supérieures au sein de la Faculté de pharmacie, merci de votre support et de votre amitié.

Je veux exprimer mes remerciements spéciaux et mon profond amour à mes parents, à ma belle-mère, à mes sœurs Hongmei, Minghong et à mes frères Hongliang, Yelin et Chen Tao, qui ont pris soin de mon fils pendant cinq ans; à mon trésor Ruofan qui excuse toujours l'incompétence de son papa; et plus particulièrement à ma femme Saifei pour son amour, son support, son appui et sa tolérance.

Sommaire

Les propriétés physico-chimiques d'un polymère joue un rôle très important dans la formation et la performance du gel et influence donc la libération de principes actifs. L'objectif de cette étude est d'évaluer certaines propriétés de l'amylose substitué SA,G-2.7 comme excipient pour la libération contrôlée de médicament à partir de comprimés matriciels et enrobés à sec.

La première partie de cette étude a permis de mieux connaître la comprimabilité de ce polymère et certaines propriétés physico-chimiques de son gel, par voie expérimentale et par simulation numérique. Le SA,G-2.7 a une bonne comprimabilité et ne gonfle pas librement. Son gel a une résistance suffisamment élevée pour contrôler la diffusion du corps dissous.

La deuxième partie de cette étude a permis de connaître et d'ajuster la libération de médicaments à partir de comprimés matriciels et enrobés à sec préparés avec le SA,G-2.7. La capacité du gel de ce polymère à contrôler la libération de médicament est assez élevée et stable pour des épaisseurs variables (la masse du comprimé varie de 75 mg à 600 mg). La teneur en principe actif dans le comprimé de ce polymère est flexible jusqu'à 40%. D'autre part, un comprimé enrobé à sec offre une libération quasi-linéaire de principe actif qui peut être ajustée en augmentant la porosité du manteau.

En fin, un modèle mathématique a été développé pour l'absorption d'eau afin de se doter d'un outil pour le design des formes pharmaceutiques utilisant le SA,G-2.7.

Mots clés : Comprimé; Enrobage à sec; Amylose substitué; Libération contrôlée; Médicament.

Summary

Title: Development and evaluation of dry-coated tablets, based on substituted amylose, for controlled drug release

The physical-chemical properties play a very important role in the formation and the performance of gels and therefore, influence the release of the active principles. The objective of this study is to evaluate some properties of the substituted amylose SA,G-2.7 as excipient in controlled drug release from matrices and dry-coated tablets.

The first part of this study permitted to better understand the compressibility of this polymer and some physical-chemical properties of its gel, by experimental way and numerical simulation. The SA,G-2.7 has a good compressibility and is not freely swellable. Its gel has a sufficiency of resistance for controlling the solutediffusion.

The second part of this study allowed to understand and to regulate the drug release from the matrices and the dry-coated tablets prepared with SA,G-2.7. The capacity of the gel of this polymer in controlling drug release is quite high and stable for variable thickness (tablet mass varies from 75 mg to 600 mg). The content of active principle in the tablet of this polymer is flexible until 40%. On the other hand, a dry-coated tablet offers a quasi-linear release of active principle, which can be adjusted by increasing the porosity of the coat.

Finally, a mathematical model has been developed for water uptake in order to provide a tool for the design of dosage forms using the SA,G-2.7.

Key words: Tablet; Dry-coating; Substituted amylose; Controlled release; drug.

Table des matières

Remerciements	i
Sommaire	ii
Summary	iii
Table des matières	iv
Liste des figures	vii
Liste des tableaux	xii
Liste des abréviations	xiii
INTRODUCTION	1
1. Libération contrôlée de principes actifs par la voie orale	2
1.1. Administration orale	2
1.2. Comprimés	3
1.2.1. Types de comprimés.....	3
1.2.2. Méthodes de préparation des comprimés	5
1.2.3. Compression directe.....	7
1.2.4. Enrobage à sec des comprimés.....	9
1.3. Libération contrôlée de principes actifs	12
1.3.1. Dissolution et libération du principe actif	12
1.3.2. Facteurs influençant la libération de principes actif par voie orale.....	15
1.3.3. Méthodes de contrôle de la libération	21
2. Libération de principes actifs via un hydrogel	33
2.1. Formation d'hydrogel	33
2.2. Types de contrôle de la libération de principes actifs via un hydrogel	34
2.2.1. Surface d'hydrogel	34
2.2.2. Dissolution d'hydrogel et diffusion de corps dissous	35
2.3. Diffusion de principes actifs à travers un hydrogel	37
2.3.1. Lois de Fick	37
2.3.2. Coefficient de diffusion.....	39
2.4. Paramètres influençant la diffusion	41
3. Modélisation de la libération de médicament	44

3.1. Approche empirique	44
3.2. Approche théorique	46
4. L'amylose substitué, un polymère efficace pour la libération contrôlée de principe actif	50
4.1. L'amylose substitué SA,G-n	51
4.2. L'amylose substitué comme excipient pour la libération contrôlée de médicament	52
5. Objectifs	57
6. Matériel et méthodes	58
6.1. Matériaux	58
6.1.1. Évaluation expérimentale	58
6.1.2. Formulation mathématique et modélisation numérique	58
6.2. Méthodes	58
6.2.1. Évaluation expérimentale	58
6.2.2. Formulation mathématique et simulation numérique.....	61
 RÉSULTATS ET DISCUSSION	 62
7. Absorption d'eau par les comprimés matriciels de SA,G-2.7	63
7.1. Effet de la force de compression	63
7.1.1. Influence de la force de compression sur le volume de comprimé	63
7.1.2. Influence de la force de compression sur l'absorption d'eau par des comprimés de SA	65
7.2. Effet de la présence d'un électrolyte au sein du comprimé	66
7.3. Effet de la présence d'un lubrifiant hydrophobe	68
7.4. Modélisation de l'absorption d'eau	69
7.4.1. Traitement des données expérimentales.....	69
7.4.2. Modèle numérique.....	72
8. Libération de médicament à partir de comprimés de SA,G-2.7	82
8.1. Comprimés matriciels	82
8.1.1. Effet de l'épaisseur de la couche de gel sur la libération de principe actif	82
8.1.2. Effet de la teneur en principe actif	88
8.1.3. Influence du poids et de la teneur en principe actif des comprimés matriciels sur la durée de libération de 90% de principe actif	93

8.2. Comprimés réservoirs	95
8.2.1. Profil de libération du principe actif à partir d'un comprimé enrobé à sec	95
8.2.2. Effet de la présence d'un électrolyte dans la couche externe du comprimé enrobé à sec	96
8.3. Formulation mathématique de la libération de médicament à partir de comprimés de SA,G-2.7	98
8.3.1. Libération de médicament à partir de comprimés matriciels	98
8.3.2. Libération de médicament à partir de comprimés enrobés à sec.....	108
DISCUSSION GÉNÉRALE	111
9. Discussion générale	112
9.1. Comprimabilité du polymère SA,G-2.7.....	112
9.2. Absorption d'eau par des comprimés de SA,G-2.7	113
9.3. SA,G-2.7 comme excipient pour préparer des comprimés matriciels.....	115
9.4. SA,G-2.7 comme excipient pour préparer des comprimés enrobés à sec	117
9.5. Modélisation et formulation mathématiques	118
CONCLUSION	120
10. Conclusion	121
ANNEXE	123
1. Exemple de calcul avec la méthode des différences finies	124
2. Codes de Matlab® du modèle numérique pour simuler l'absorption d'eau par des comprimés de SA,G-2.7.....	128
BIBLIOGRAPHIE	136

Liste des figures

Figure 1.1. Illustration de la croissance d'un granule.	6
Figure 1.2. Schéma des différentes méthodes de fabrication des comprimés.	7
Figure 1.3. Schéma de la fabrication de comprimés enrobés à sec.	11
Figure 1.4. Schéma de la mise à disposition du principe actif.	12
Figure 1.5. Différence de profil entre les libérations immédiate, prolongée et contrôlée (ordre zéro) de médicament.	13
Figure 1.6. Exemple de corrélation in vitro-in vivo.	14
Figure 1.7. Schéma de la libération contrôlée de médicament par dissolution.	22
Figure 1.8. Schéma d'un système réservoir.	24
Figure 1.9. Schéma d'un système matriciel.	26
Figure 1.10. Schéma d'un système contrôlant la libération par l'effet commun de la diffusion et de la dissolution.	29
Figure 1.11. Schéma des principaux systèmes à libération contrôlée de médicament par l'osmose.	31
Figure 2.1. Schéma de la surface de diffusion d'un hydrogel.	35
Figure 2.2. Schéma des fronts dans un système à libération contrôlée de médicament via un hydrogel.	36
Figure 2.3. Schéma d'un micro-élément dans le système de coordonnées cylindriques.	39
Figure 3.1. Schéma de la méthode des différences finies.	47
Figure 4.1. Schéma de la synthèse et de la structure de l'amylose substitué.	51
Figure 4.2. Effet du degré de substitution sur la libération de principe actif à partir de comprimés matriciels de 400 mg contenant 10% d'acétaminophène.	52

Figure 4.3. Effet du degré de substitution sur l'absorption d'eau par des comprimés matriciels de SA,G.	53
Figure 4.4. Effet de la force de compression sur la vitesse de principe actif libéré à partir de comprimés matriciels de SA,G-2.7 contenant 10% d'acétaminophène.....	54
Figure 4.5. Durée de libération pour 95% de PA à partir de comprimés matriciels de SA,G-2.7 contenant 10% d'acétaminophène.	55
Figure 4.6. Durée de libération pour 90% de PA à partir de comprimés matriciels de SA,G-2.7 contenant différents pourcentages de théophylline.....	55
Figure 4.7. Effet de l'alpha-amylase sur la libération de PA à partir de comprimés enrobés à sec avec le SA,G-2.7.	56
Figure 6.1. Schéma d'un comprimé enrobé à sec.	59
Figure 7.1. Effet de la force de compression sur l'épaisseur des comprimés de SA,G-2.7 pur.....	64
Figure 7.2. Effet de la force de compression sur l'épaisseur des comprimés de SA,G-2.7 contenant 0,2% de stéarate de magnésium.	64
Figure 7.3. Effet de la force de compression sur l'absorption d'eau par des comprimés de SA,G-2.7 pur.	66
Figure 7.4. Effet de la présence du chlorure de sodium sur l'absorption d'eau par des comprimés de SA,G-2.7, fabriqués sous une force de compression de 2,5 tonnes/cm ²	68
Figure 7.5. Effet de la présence du stéarate de magnésium (0,2%) sur l'absorption d'eau par des comprimés de SA,G-2.7, fabriqués sous une force de compression de 2,5 tonnes/cm ²	69
Figure 7.6. Représentation logarithmique de la courbe d'absorption d'eau.	70
Figure 7.7. Schéma du réseau de la méthode des différences finies.	72
Figure 7.8. Schéma du comprimé pour l'analyse numérique.....	73

Figure 7.9. Absorption d'eau par un comprimé de SA,G-2.7 de 400 mg en fonction du temps.	76
Figure 7.10. Distribution de la concentration en eau dans un comprimé de SA,G-2.7 de 400 mg.	79
Figure 7.11. Coefficient de diffusion d'eau dans un comprimé de SA,G-2.7 de 400 mg en fonction du temps.	80
Figure 7.12. Différence entre le SA,G-2.7 et l'HPMC sur l'absorption d'eau.	81
Figure 8.1. Profil de la libération de PA à partir de comprimés de SA,G-2.7, contenant 20% de PA.	83
Figure 8.2. Vitesse de la libération de PA à partir de comprimés de SA,G-2.7, contenant 20% de PA.	83
Figure 8.3. Profil de la libération de PA à partir de comprimés de SA,G-2.7, contenant 1% de PA.	85
Figure 8.4. Profil de la libération de PA à partir de comprimés de SA,G-2.7, contenant 5% de PA.	85
Figure 8.5. Profil de la libération de PA à partir de comprimés de SA,G-2.7, contenant 10% de PA.	86
Figure 8.6. Profil de la libération de PA à partir de comprimés de SA,G-2.7, contenant 30% de PA.	86
Figure 8.7. Profil de la libération de PA à partir de comprimés de SA,G-2.7, contenant 40% de PA.	87
Figure 8.8. Profil de la libération de PA à partir de comprimés de SA,G-2.7, contenant 50% de PA.	87
Figure 8.9. Profil de la libération de PA à partir de comprimés de SA,G-2.7 de 75 mg.	88
Figure 8.10. Profil de la libération de PA à partir de comprimés de SA,G-2.7 de 125 mg.	89

Figure 8.11. Profil de la libération de PA à partir de comprimés de SA,G-2.7 de 200 mg.....	89
Figure 8.12. Profil de la libération de PA à partir de comprimés de SA,G-2.7 de 300 mg.....	90
Figure 8.13. Profil de la libération de PA à partir de comprimés de SA,G-2.7 de 400 mg.....	90
Figure 8.14. Profil de la libération de PA à partir de comprimés de SA,G-2.7 de 600 mg.....	91
Figure 8.15. Vitesse de libération à partir de comprimés de SA,G-2.7 de 400 mg.....	92
Figure 8.16. Temps pour la libération de 90% de PA à partir de comprimés de SA,G-2.7 en fonction du poids du comprimé.....	93
Figure 8.17. Temps pour la libération de 90% de PA à partir de comprimés de SA,G-2.7 en fonction de la teneur en PA.....	94
Figure 8.18. Profil de la libération du PA à partir de comprimés enrobés à sec avec 300 mg de SA,G-2.7 pur.....	96
Figure 8.19. Effet de la présence du chlorure de sodium dans la couche externe des comprimés enrobés avec le SA,G-2.7 sur la libération d'acétaminophène.....	98
Figure 8.20. Adaptation de l'équation de Peppas à la libération d'acétaminophène à partir du comprimé de SA,G-2.7 de 400 mg contenant 10% de médicament.....	99
Figure 8.21. Présentation des valeurs de k et de n pour l'équation de Peppas.....	101
Figure 8.22. Exemple de prédiction de la libération de 80% de médicament à partir de comprimés matriciels de SA,G-2.7 de 400 mg contenant 5% de principe actif.....	102
Figure 8.23. Adaptation d'un polynôme à la libération d'acétaminophène à partir de comprimés de SA,G-2.7 de 400 mg contenant 10% de médicament.....	104
Figure 8.24. Présentation des constantes du binôme obtenu pour la libération d'acétaminophène à partir de comprimés matriciels de SA,G-2.7.....	106

Figure 8.25. Exemple de prédiction de la libération de 90% d'acétaminophène à partir de comprimés matriciels de SA,G-2.7 de 400 mg contenant 20% de principe actif. 107

Figure 8.26. Présentation des constantes du polynôme cubique obtenu pour la libération d'acétaminophène à partir de comprimés enrobés à sec avec le SA,G-2.7. 108

Figure 8.27. Exemple de prédiction de la libération d'acétaminophène à partir de comprimé enrobé à sec avec le SA,G-2.7 en présentant 5% de NaCl dans la couche externe. 109

Liste des tableaux

Tableau 1.1. Avantages et limitations de la compression directe	8
Tableau 1.2. Excipients d'usage courant en compression directe des comprimés.....	9
Tableau 1.3. Avantages et limitations de l'enrobage à sec	11
Tableau 3.1. Exposant de diffusion, n, et les types de transport	45
Tableau 7.1. Absorption d'eau par un comprimé de SA,G-2.7 de 400 mg en fonction du temps	76
Tableau 8.1. Valeurs de k et de n pour l'équation de Peppas.....	100
Tableau 8.2. Constantes du binôme obtenu pour la libération d'acétaminophène à partir de comprimés matriciels de SA,G-2.7	105
Tableau 8.3. Constantes du polynôme cubique obtenu pour la libération d'acétaminophène à partir de comprimés enrobés à sec avec le SA,G-2.7.....	108

Liste des abréviations

BPF	Bonnes pratiques de fabrications
Conc.	Concentration
D	Coefficient de diffusion
Glycidol	1,2-époxypropanol
HPMC	Hydroxypropylméthylcellulose
Hylon® VII	Amidon de maïs à haute teneur en amylose (environ 70%)
MCC	<i>Microcrystalline cellulose</i> – Cellulose micro-cristalline
M_t/M_∞	Rapport de la quantité de principe actif libéré au temps t sur la quantité totale libérée
M_t/M_{infini}	Voir M_t/M_∞
PA ou P.A.	Principe actif
PBS	<i>Phosphate buffer solution</i> – Solution de tampon phosphaté
R^2	Coefficient de détermination résultant de l'adaptation d'une équation aux données
RMN	Résonance magnétique nucléaire
SA	<i>Substituted amylose</i> – Amylose substitué
SA,G	Amylose substitué à partir du substituant glycidol
SA,G-n	Amylose substitué à partir du substituant glycidol, ayant un niveau de substitution n (nombre de moles de substituant ajouté par kilogramme de Hylon® VII)
T_g	Température de transition vitreuse
TGI	Tractus gastro-intestinal
USP	<i>United States Pharmacopeia</i> – Pharmacopée des États-Unis

INTRODUCTION

1. Libération contrôlée de principes actifs par la voie orale

1.1. Administration orale

Le rôle d'un médicament est de soigner un organe, de réparer une fonction altérée (Aiache et al., 2001a). Mais généralement, il est impossible de mettre le remède directement en contact avec l'organe ou le tissu où se trouve la fonction altérée. Les médicaments sont très souvent présentés dans le corps par la voie orale (Mayersohn, 2002). Les avantages de cette voie sont l'administration aisée et la dose élevée en une seule prise. De plus, les formes pharmaceutiques administrées par la voie orale sont généralement faciles à fabriquer et donc relativement moins chères (Nachaeagari and Bansal, 2004).

Les formes pharmaceutiques administrées par cette voie sont (Aiache et al., 2001a):

- Les formes liquides : les solutions, les limonades, les tisanes, les sirops, les potions, les suspensions et les émulsions;
- Les formes solides : les poudres, les paquets, les sachets, les cachets, les capsules et gélules, les pilules, les granulés, les tablettes, les pâtes officinales, les pastilles et les comprimés.

Quand un médicament est administré par la voie orale, il est préférable que son (ses) principe(s) actif(s) soit (soient) rapidement et complètement absorbé(s) dans la circulation sanguine (Mayersohn, 2002). Il y a plusieurs facteurs primaires influençant l'absorption de principes actifs d'un médicament administré par la voie orale : les variables physico-chimiques, physiologiques et galéniques. La voie d'administration orale présente cependant certains risques (Aiache et al., 2001a):

- Risques d'altération des principes actifs par les sécrétions du tube digestif, de pH divers (de pH 1,5 à 7,5) contenant aussi des enzymes;
- Possibilité d'irritation du tractus gastro-intestinal par certaines substances;
- Facteurs divers : la présence de substances alimentaires, l'heure de la prise médicamenteuse, la forme pharmaceutique administrée, etc.

Ainsi, la flaveur des médicaments (le goût et l'odeur) est parfois un problème pour l'administration par voie orale.

Le comprimé est la plus importante des formes administrées par la voie orale et il occupe une grande part du marché pharmaceutique.

1.2. Comprimés

Les comprimés sont définis par la Pharmacopée européenne comme des préparations solides contenant une unité de prise d'une ou plusieurs substances actives. Ils sont généralement obtenus en agglomérant par compression un volume constant de particules. Ils sont destinés à la voie orale. Certains sont avalés ou croqués, d'autres sont dissous ou désagrégés dans l'eau avant administration, certains doivent séjourner dans la bouche pour y libérer la substance active (Conseil de l'Europe, 2004). De plus, il y a aussi des comprimés pour implantation.

Les particules de comprimé sont constituées par un ou plusieurs principes actifs, additionnés ou non d'excipients tels que : diluants, liants, désagrégants, lubrifiants, composés pouvant modifier le comportement de la préparation dans le tube digestif, matières colorantes autorisées, aromatisants. Les comprimés se présentent généralement sous forme d'un cylindre plein dont les extrémités peuvent être plates ou convexes et les bords biseautés. Ils peuvent être enrobés. Ils offrent une solidité suffisante pour permettre les diverses manipulations auxquelles ils sont soumis, sans s'effriter ni se briser (Aiache et al., 2001b).

Les comprimés sont généralement utilisés pour la libération systémique de principes actifs. Mais il y a aussi des comprimés à libération locale de médicament, par exemple dans la cavité buccale, dans le tractus gastro-intestinal, dans le vagin, etc. (Cao and Ling, 1998; Alderborn, 2002).

1.2.1. Types de comprimés

Les comprimés peuvent être classés en plusieurs catégories selon leur composition, leur mode de fabrication et leur utilisation :

- Les comprimés non-enrobés;

- Les comprimés enrobés;
- Les comprimés effervescents;
- Les comprimés solubles;
- Les comprimés dispersibles;
- Les comprimés à libération modifiée;
- Les comprimés gastro-résistants;
- Les comprimés à utiliser dans la cavité buccale.

La catégorisation ci-dessus se fait de façon croisée. Cependant, en raison du but de ce travail, seuls les comprimés non-enrobés, enrobés et à libération modifiée seront discutés ici.

1.2.1.1. Comprimés non-enrobés

Les comprimés non-enrobés sont à couche unique ou à couches multiples disposées parallèlement ou concentriquement. Les premiers résultent d'une seule compression, les seconds de compressions successives, exercées sur des ensembles différents de particules. Les excipients ne sont pas spécifiquement destinés à modifier la libération des principes actifs dans les sucs digestifs (Conseil de l'Europe, 2004).

1.2.1.2. Comprimés enrobés

Les comprimés enrobés sont recouverts d'une ou plusieurs couches de mélanges de substances diverses telles que : résines naturelles ou synthétiques, gommes, gélatine, charges insolubles inactives, sucres, substances plastifiantes, polyols, cires, colorants autorisés par autorité compétente et, parfois, aromatisants et principes actifs. Les substances employées pour l'enrobage sont généralement appliquées sous forme de solution ou de suspension dans des conditions qui favorisent l'évaporation du solvant. Quand l'enrobage est constitué d'un film polymère très mince, le comprimé est dit pelliculé (Conseil de l'Europe, 2004).

Cette définition se réfère évidemment à la technologie traditionnelle de l'enrobage, i.e. l'enrobage par voie humide. Elle ne concerne pas l'enrobage à sec.

1.2.1.3. Comprimés à libération modifiée

Ce sont les comprimés enrobés ou non. Ils sont préparés avec des excipients spéciaux ou par des procédés particuliers visant, séparément ou conjointement à modifier la vitesse, le lieu ou le moment de la libération du ou des principes actifs (Conseil de l'Europe, 2004).

En général, les techniques pour réaliser une libération modifiée sont basées sur les principes de diffusion, dissolution, échange ionique et osmose (Hui and Robinson, 1987).

1.2.2. Méthodes de préparation des comprimés

La préparation des comprimés est un processus dans lequel le mélange des poudres est comprimé dans une matrice sous une force élevée de compression. Un mélange des poudres, ayant une homogénéité, une fluidité et une comprimabilité correctes, peut être passé directement à la compression. Or, il est estimé qu'il n'y a que 20% de matières pharmaceutiques qui peuvent être employées pour la compression directe (Gohel and Jogani, 2005). Pour les autres matières, un processus de « granulation » est généralement nécessaire.

La granulation est un processus d'accroissement dimensionnel où les petites particules sont recueillies sous forme d'agrégats permanents, dans lesquels les particules originales sont encore identifiées (Kristensen and Schaefer, 1987). Selon les propriétés de la poudre, il y a deux voies principales de granulations : les voies sèche et humide (Summers and Aulton, 2002). Les méthodes spéciales de granulation, par exemple la fluidisation et le séchage par atomisation, sont intéressantes mais demandent encore une amélioration (Cao and Ling, 1998).

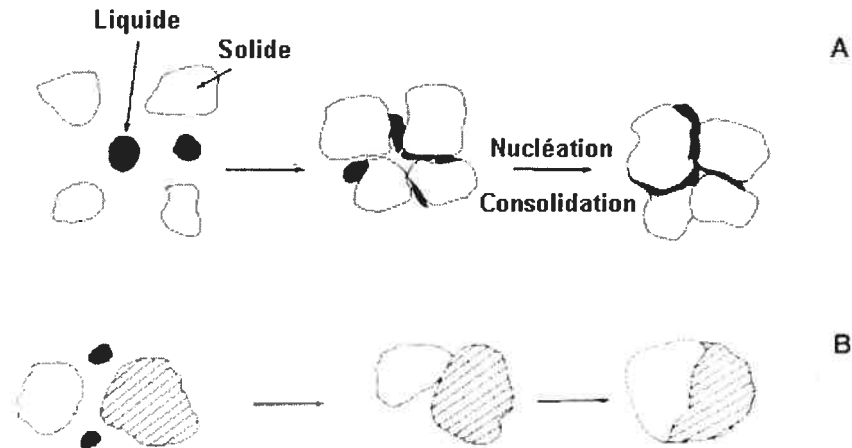


Figure 1.1. Illustration de la croissance d'un granule.

(A) par la nucléation; (B) par la coalescence (Kristensen and Schaefer, 1987)

La Figure 1.1. montre la croissance du granule par la nucléation et par la coalescence. La modification, par la granulation, de la texture du mélange de poudres présente les caractères suivants :

- Une densité plus élevée;
- Un meilleur écoulement;
- Une porosité supérieure;
- Une compression facile.

La Figure 1.2. montre les étapes de fabrication d'un comprimé via différentes méthodes.

La granulation est la technologie la plus populaire dans la fabrication des comprimés. Mais la compression directe devient de plus en plus importante puisque cette technologie présente beaucoup d'avantages. Selon une enquête faite aux États-Unis en 1992, 41% de fabricants de comprimés emploient cette méthode et 41,1% utilisent ensemble la compression directe et la granulation (Shangraw and Demarest, 1993). Les progrès technologiques réalisés dans la conception des excipients pour compression directe ont amélioré la situation par rapport aux limites d'utilisation de cette méthode.

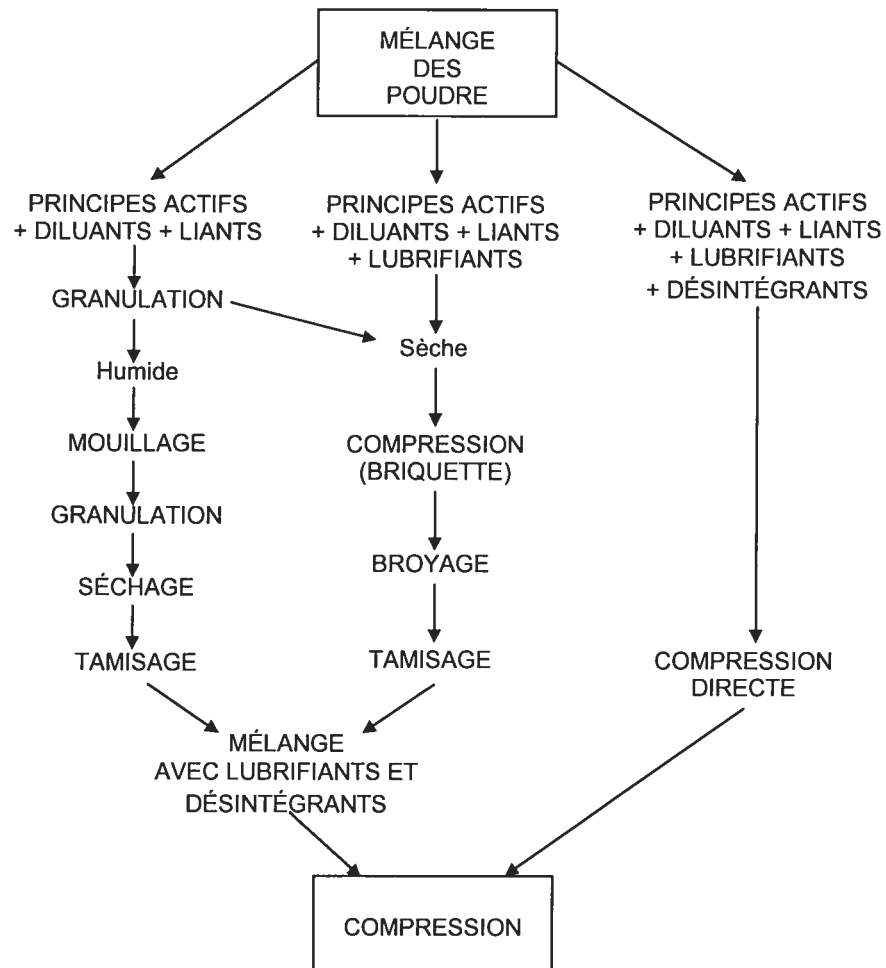


Figure 1.2. Schéma des différentes méthodes de fabrication des comprimés.

De gauche à droite : granulation humide, sèche et compression directe (Aiache et al., 2001b)

1.2.3. Compression directe

La compression directe comprend simplement deux étapes : le mélange de poudres et la compression. Cette méthode s'adapte généralement aux matières ayant une bonne fluidité et une bonne comprimabilité, ou aux principes actifs sensibles à la chaleur ou à l'humidité. Les avantages et les limitations de cette technique sont présentés dans le Tableau 1.1.

Tableau 1.1. Avantages et limitations de la compression directe

Avantages	Limitations
<ol style="list-style-type: none"> 1. Moins d'étapes opérationnelles, capacité élevée et bas coût de production; 2. Moins de problèmes de stabilité pour les principes actifs sensibles à la chaleur et à l'humidité; 3. Amélioration du profil de dissolution de principes actifs; 4. Moins d'excipients nécessaires; 5. Facilité à répondre aux exigences de BPF : moins de possibilité de contamination, moins de validations et de documentation requises. 	<ol style="list-style-type: none"> 1. Une grande partie des matières pharmaceutique ne peuvent pas être utilisées; 2. Cette méthode cause plus facilement le problème de ségrégation des particules, à cause de la différence de taille et de densité du PA et de l'excipient; 3. Pourcentage moins élevé de PA; 4. Des charges statiques peuvent causer la ségrégation des particules; 5. Le traitement des matières par méthode spéciale peut améliorer leurs propriétés mais cause une augmentation du coût de production.

Afin d'utiliser une poudre en compression directe, on peut améliorer ses propriétés par ajout d'un agent auxiliaire de fluidification ou par un co-traitement avec l'autre composition. Les technologies de préparation influencent aussi la fluidité des poudres, par exemple les modifications chimique et physique, la granulation, la cristallisation, le séchage par atomisation, le broyage, la déshydratation, etc. (Gohel and Jogani, 2005)

Le Tableau 1.2. montre certains excipients d'usage courant en compression directe (Jivraj et al., 2000; Gohel and Jogani, 2005).

Tableau 1.2. Excipients d'usage courant en compression directe des comprimés

Type	Exemple(s)
Désagrégant ayant une faible fluidité	Cellulose micro-cristalline (MCC), Starch 1500
Matières qui ne se désagrègent pas et ont une fluidité élevée	Emcompress®
Matières qui se désagrègent et ont une fluidité élevée	Lactose, sorbitol, mannitol, lactitol granulé
Excipient co-traité	Ludipress (93,4% de monohydrate de α -lactose, 3,2% de polyvinylpyrrolidone et 3,4% de crospovidone), Prosolv (98% de cellulose micro-cristalline traitée avec 2% de dioxyde colloïdale de silicium), Cellactose (75% de monohydrate de α -lactose et 25% de cellulose)

1.2.4. Enrobage à sec des comprimés

L'enrobage est une technique de fabrication de comprimés, ayant une histoire d'un demi-siècle. Dès l'application de l'enrobage par film dans les années 1950, cette technologie n'a été employée que pour séparer le médicament de l'environnement externe du comprimé (Zhuang and Zhuang, 1998). Maintenant, cette technologie est universellement utilisée pour modifier la libération de principes actifs.

1.2.4.1. Avantages de l'enrobage de comprimé

- Améliorer l'apparence;
- Faciliter la prise en masquant l'odeur ou la saveur désagréable;
- Faciliter l'identification;
- Améliorer la résistance;
- Protéger le principe actif contre l'humidité, la lumière ou l'oxygène;
- Prévenir certaines incompatibilités;
- Contrôler la libération de principes actifs.

1.2.4.2. Méthodes d'enrobage

- **Enrobage au sucre**

Cette méthode utilise le saccharose comme matière principale et l'opération est longue et compliquée. La masse des comprimés peut être augmentée de 50% à 100%. Généralement, cette méthode n'a pas d'effet sur le contrôle de la libération des principes actifs.

- **Enrobage par film**

Avec cette technique, un comprimé sera enrobé par un film fin et résistant de polymère. Le processus de cette opération est plus simple et plus court que l'enrobage au sucre. Le poids des comprimés n'augmente pas beaucoup (entre 2% et 4%). On peut facilement obtenir des produits à libération modifiée des principes actifs. Cependant, cette technique nécessite généralement des solvants organiques. Il y a donc les problèmes de pollution et de nuisance aux opérateurs.

- **Enrobage à sec**

L'enrobage à sec est une technique qui permet de réaliser un « manteau » de polymère à l'extérieur d'un comprimé préformé, en utilisant une compresseuse similaire à celle de préparation du « noyau ». Un schéma reproduisant cette technique est montré dans la Figure 1.3. Ozeki et al. présentent une technologie à étape unique pour fabriquer des comprimés enrobés à sec (Ozeki et al., 2004), en modifiant principalement les poinçons et la matrice d'une compresseuse de forme spéciale.

Les avantages et les limitations de cette méthode sont présentés dans le Tableau 1.3.

Auparavant, l'enrobage à sec était une technologie utilisée essentiellement pour séparer les différents composants d'un comprimé (Hogan, 2002). Mais maintenant, il est de plus en plus employé comme une façon de contrôler la libération de principes actifs.

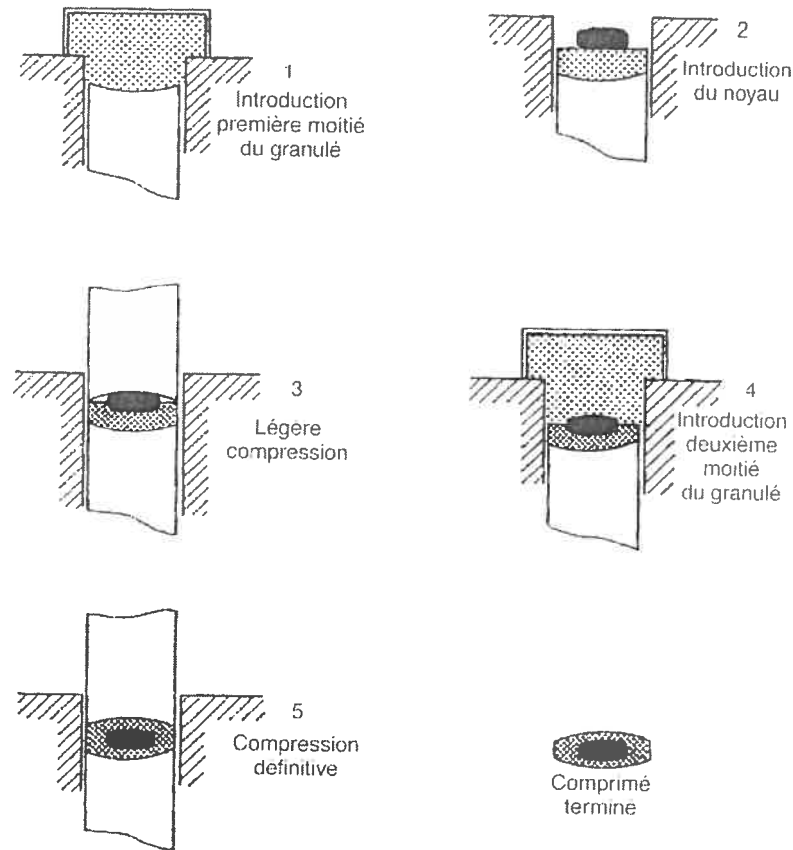


Figure 1.3. Schéma de la fabrication de comprimés enrobés à sec.
(Le Hir, 2001)

Tableau 1.3. Avantages et limitations de l'enrobage à sec

Avantages	Limitations
1. Le processus est court et la productivité est élevée; 2. Il est facile de réaliser une fabrication automatisée et il y a donc moins de possibilité de contamination; 3. Il n'est pas nécessaire d'utiliser de solvant; 4. Il est facile de réaliser une libération modifiée.	1. L'équipement est compliqué, il existe la possibilité de manquer ou de placer incorrectement le « noyau »; 2. Il n'y a pas beaucoup d'excipients appropriés.

1.3. Libération contrôlée de principes actifs

1.3.1. Dissolution et libération du principe actif

Lors de l'administration extra-vasculaire d'une forme pharmaceutique solide, la première étape de la mise à disposition du principe actif est la libération de ce dernier. Cette libération peut se faire rapidement, dans le cas d'une forme pharmaceutique à libération rapide, ou lentement, dans le cas d'une forme à libération prolongée. La libération consiste généralement en une désintégration de la forme solide, puis en une désagrégation en particules de petite taille pour faciliter la dissolution. La dissolution est le processus dans lequel, afin de traverser les membranes biologiques, le principe actif se retrouve dispersé à l'état moléculaire en milieu aqueux au site d'absorption (Leblanc, 1997b). La Figure 1.4. présente les divers aspects de la mise à disposition du principe actif.

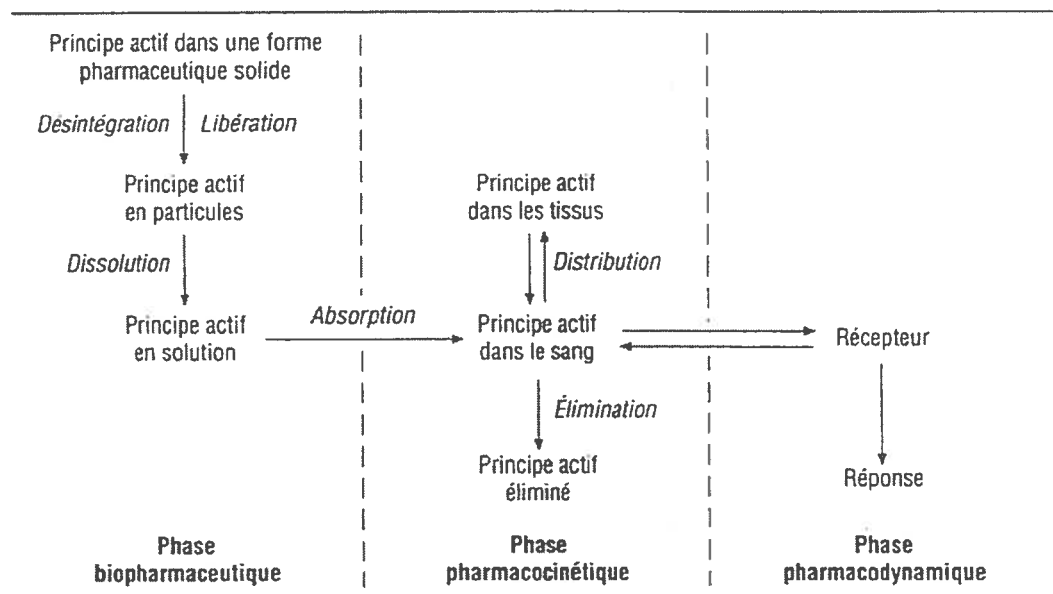


Figure 1.4. Schéma de la mise à disposition du principe actif.
(Leblanc, 1997b)

La libération du principe actif est souvent classée, d'après son profil cinétique, en trois types : les libérations immédiate, prolongée et contrôlée (Figure 1.5.).

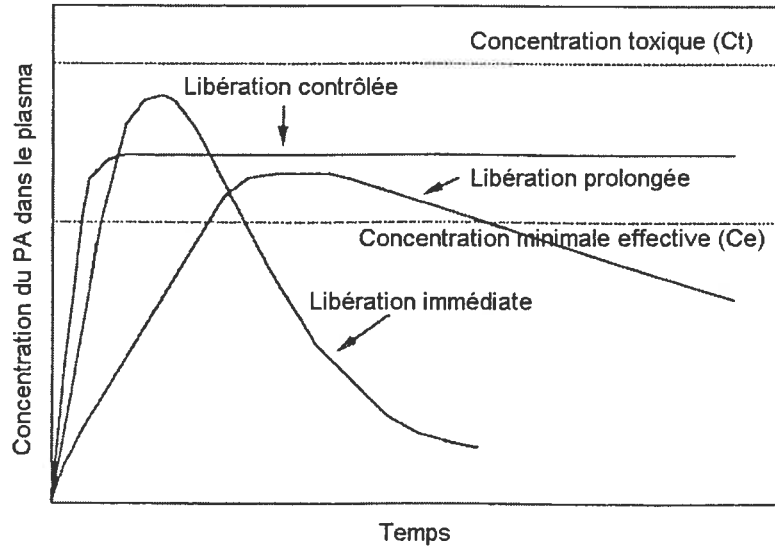


Figure 1.5. Différence de profil entre les libérations immédiate, prolongée et contrôlée (ordre zéro) de médicament.

(Jantzen and Robinson, 2002)

La libération immédiate signifie que la libération du principe actif se termine en une période très courte. Dans le plasma, la concentration du principe actif augmente assez rapidement jusqu'à sa valeur maximum. Puis, le principe actif est immédiatement éliminé et donc sa concentration plasmatique baisse.

Si une forme pharmaceutique peut maintenir la libération du principe actif pendant une période étendue, on parle alors de « libération prolongée ». Dans le plasma, après avoir atteint sa valeur maximum, la concentration du principe actif reste au-dessus de la concentration minimale efficace à cause de la combinaison d'absorption et d'élimination.

Le but principal de la libération contrôlée est d'élever la sécurité et de minimiser des effets secondaires, en réduisant la fluctuation du niveau du principe actif (Li et al., 1987). Généralement, un système idéal à libération contrôlée donne une vitesse constante de libération du principe actif. Mais on ne peut définir une « libération contrôlée » simplement comme « une libération prolongée à la vitesse constante ». La « libération contrôlée » dénote que le système est capable de contrôler la

concentration du principe actif dans l'organe ciblé (Jantzen and Robinson, 2002). Or, une libération selon un ordre zéro ne mène pas nécessairement à une concentration constante dans le sang parce que l'absorption du médicament par le corps ne présente pas souvent une cinétique de même ordre (Park et al., 1993). Donc, quoique le test de dissolution *in vitro* soit souvent employé pour déterminer le type de libération en considérant une performance *in vivo* du même produit qui soit similaire, une corrélation *in vitro-in vivo* est nécessaire. La Figure 1.6. montre un exemple de ce type de corrélation.

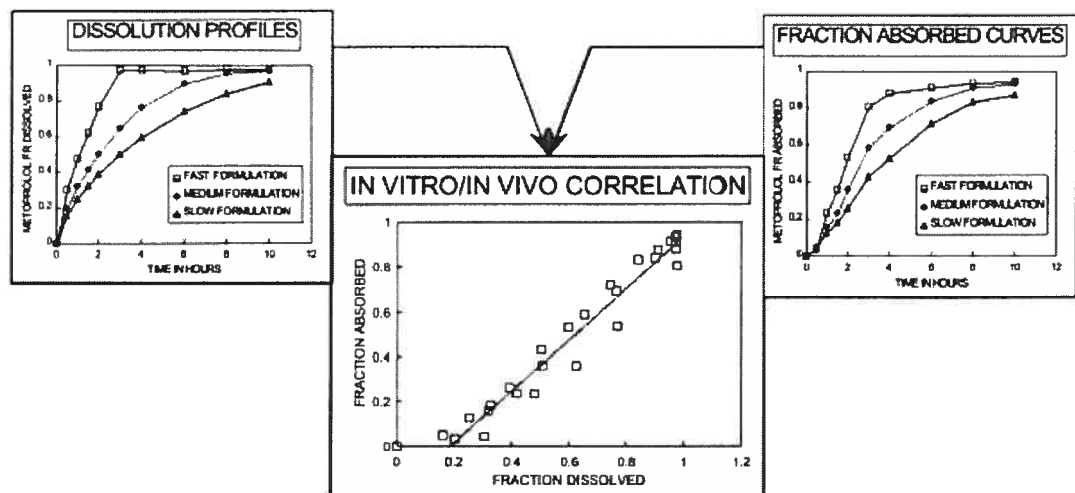


Figure 1.6. Exemple de corrélation *in vitro-in vivo*.
(Uppoor, 2001)

Un système à libération contrôlée peut donner les avantages suivants (Lee and Good, 1987):

- Maintien de la concentration thérapeutique optimale du médicament dans le sang, avec une fluctuation minimale;
- Prévion et reproductibilité du taux de libération pendant une durée prolongée;
- Augmentation de la durée d'activité d'un médicament à la demi-vie courte;

- Élimination des effets secondaires, de l'administration fréquente et du gaspillage de médicament;
- Optimisation de la thérapie et amélioration de la compliance des patients.

Idéalement, dans un système à libération contrôlée, le taux de libération est largement déterminé par le design du système lui-même et ne dépend pas de conditions environnementales (par exemple le pH du tractus gastro-intestinal). Au contraire, celui d'un système à libération prolongée est souvent affecté par les conditions environnementales (Wise, 2000). De plus, la libération selon un ordre zéro n'est pas toujours nécessaire, ni même désirable quelquefois. Dans beaucoup de situations, il faut que le médicament se libère seulement quand le corps en a besoin (Kost, 1990). Or, on ne fait pas souvent de distinction entre les libération contrôlée et prolongée, car il n'y a pratiquement pas de différence nette entre les deux.

1.3.2. Facteurs influençant la libération de principes actif par voie orale

L'absorption du principe actif est influencée par de nombreux facteurs qui sont liés aux propriétés physico-chimiques du principe actif, à l'état physiopathologique du sujet et à l'alimentation (Cardot, 1997).

La capacité de libération d'un principe actif est une fonction de ses propriétés physico-chimiques et biologiques. Or, il n'y a pas de distinction nette entre ces deux types de propriété, car une propriété biologique peut être la fonction de ses propriétés physico-chimiques (Li et al., 1987). Dans cette section, les propriétés physico-chimiques sont celles qui sont déterminées par des expériences *in vitro*. Les propriétés biologiques sont celles qui sont obtenues par une étude pharmacocinétique typique, soient l'absorption, la distribution, le métabolisme et l'excrétion.

1.3.2.1. Propriétés physico-chimiques du principe actif

- **Solubilité aqueuse et vitesse de dissolution à différents pH**

Une substance ne peut traverser une membrane que si elle est en solution. La solubilité d'une molécule doit être étudiée à divers pH en raison de la variation du pH

dans le tractus gastro-intestinal. Pour certains principes actifs, par exemple la tétracycline, le site d'absorption maximale est aussi celui où ce médicament est le moins soluble (Barr et al., 1971).

Un système diffusionnel ne convient pas pour un médicament peu soluble à cause de la faible force motrice de diffusion, i.e. la basse concentration du principe actif. Au contraire, un tel médicament peut être libéré via dissolution en employant un système matriciel érodable (Li et al., 1987).

Généralement, pour les substances solubles, la vitesse de dissolution est l'étape limitant l'absorption tandis que pour les substances peu solubles, c'est la solubilité. Il existe divers moyens pour modifier ces deux facteurs, par exemple la formation de sels, d'esters, d'eutectiques de co-précipités ou encore de complexes, la modification de l'état cristallin ou l'ajout d'excipients (solubilisants micellaires, etc.) (Cardot, 1997).

- **Taille des particules et morphologie des cristaux**

Des cristaux de grande taille diminuent la vitesse de dissolution. La création de cristaux fins ou l'addition de tensioactifs permettent de résoudre ce problème. Toutefois, une poudre extrafine a tendance à flotter à la surface des liquides du contenu stomacal et à ne pas s'imprégner du liquide (Cardot, 1997).

- **Stabilité**

La stabilité du principe actif à divers *pH* influence aussi le choix de la voie d'administration. Par exemple, pour un médicament instable en milieu acide, il faut le mettre dans un enrobage gastro-résistant ou modifier la structure chimique de sa molécule pour la rendre résistante. D'autre part, certaines molécules doivent passer par un milieu acide pour être activées (Cardot, 1997).

- **Coefficient de partage**

Le caractère lipidique de la membrane facilite le passage des substances liposolubles, i.e. des substances dont le coefficient de partage huile/eau est élevé. Ce coefficient se définit comme le rapport des quantités de principe actif dissous réparties entre l'eau ou un tampon et un solvant organique du type octanol supposé représenter les lipides :

$$\text{Coefficient de partage} = \frac{\text{Conc. PA dans l'octanol}}{\text{Conc. PA dans l'eau}} \quad (\text{Équation 1.1})$$

Le coefficient de partage a une grande influence sur le coefficient de diffusion : plus il est élevé, plus la molécule a de l'affinité pour les lipides (Cardot, 1997). Cependant, un principe actif ayant un coefficient de partage élevé a une faible solubilité aqueuse. Pour beaucoup de tissus, par exemple le tractus gastro-intestinal, la peau et la barrière sang-humeur aqueuse des yeux, le coefficient optimum de partage est de 1 000 (Li et al., 1987).

- ***pKa* et ionisation**

Le *pH* influence le degré d'ionisation des molécules et joue un grand rôle dans la mise en solution et l'absorption de principes actifs. La vitesse de passage transmembranaire est liée à la forme non ionisée des molécules et donc à leur *pKa* (Hogben et al., 1959). Pour calculer la fraction non ionisée d'un principe actif en fonction du *pH*, les équations de Henderson et Hasselbach, présentées ci-dessous, sont souvent utilisées.

Pour les bases, la formule s'écrit comme :

$$\log \frac{\text{non ionisé}}{\text{ionisé}} = \text{pH} - \text{pKa} \quad (\text{Équation 1.2.})$$

et pour les acides :

$$\log \frac{\text{non ionisé}}{\text{ionisé}} = pKa - pH \quad (\text{Équation 1.3.})$$

Au niveau du *pH* intestinal, les acides et bases faibles ne posent pas de problème particulier d'absorption, une fraction non ionisée importante existant à ce niveau. En revanche, pour les acides forts et les bases fortes, le rapport des formes non ionisées / ionisées est plus faible et l'absorption plus dépendante du *pH*. Au niveau de l'estomac et du début de l'intestin, les acides forts sont absorbables, car ils sont peu dissociés, alors que les bases fortes absorbables vers l'extrémité de l'intestin grêle, ou même au niveau du côlon. En revanche, ils sont fortement dissociés dans toute la partie moyenne de l'intestin, donc peu absorbables malgré la présence d'une surface de contact importante (Cardot, 1997).

- **Liaison aux protéines**

Beaucoup de médicaments se lient aux protéines plasmatiques avec une influence concomitante sur la durée de l'action du médicament. Cette liaison peut donc servir à établir une libération prolongée, surtout quand il y a une liaison de haut niveau (Li et al., 1987).

1.3.2.2. Facteurs biologiques et physiopathologiques

Le tractus gastro-intestinal humain est un organe complexe absorptif, métabolique, excrétoire, dépendant du temps, de la position et du patient. Les facteurs physiologiques principaux influençant l'absorption du principe actif au niveau du tractus gastro-intestinal incluent le profil du transit gastro-intestinal, le mécanisme d'absorption, le métabolisme et la sécrétion liés aux cellules intestinales (Charman and Charman, 2003).

▪ Absorption

Pour maintenir un niveau constant de médicament dans le sang ou les tissus, il faut que ce médicament soit uniformément libéré à partir du système à libération contrôlée et soit uniformément absorbé. Or, l'étape limitante de l'absorption sanguine d'un médicament, pour un produit pharmaceutique à libération contrôlée, est généralement la libération du principe actif de la forme pharmaceutique plutôt que son absorption proprement dite. Donc, relativement à la libération à partir de la forme pharmaceutique, l'absorption rapide est souvent attendue, mais ce n'est pas le seul cas. Dans le cas de l'administration orale, une variation de la prolongation et du taux d'absorption peut se produire. Les médicaments absorbés lentement sont peu appropriés pour une forme à libération contrôlée (Li et al., 1987).

▪ Distribution

La distribution de médicaments dans les tissus est un facteur important car non seulement elle diminue la concentration du médicament circulant mais elle influence aussi son équilibre avec le sang et les fluides extracellulaires (Li et al., 1987).

Le volume apparent de distribution d'un médicament est le paramètre pharmacocinétique qui reflète l'ampleur de sa distribution dans l'organisme (Leblanc, 1997a).

$$V = \frac{\text{quantité dans le corps à l'équilibre}}{\text{concentration plasmatique totale}} \quad (\text{Équation 1.4.})$$

où le V dénote le volume apparent de distribution.

▪ Métabolisme

Le métabolisme peut causer l'inactivation d'un médicament actif ou convertir un médicament inactif en un métabolite actif. Pour une biodisponibilité optimale, la voie d'administration d'un médicament est souvent dictée par son mode métabolique. Le

métabolisme d'un médicament se reflète souvent dans sa constante d'élimination ou par l'apparition d'un métabolite particulier (Li et al., 1987).

- **Durée d'activité**

Les facteurs influençant la demi-vie biologique d'un médicament incluent son élimination, son métabolisme et son mode de distribution. Le médicament dont la demi-vie est courte a besoin d'administrations fréquentes afin de minimiser la fluctuation de la concentration dans le sang ou dans les tissus. Pour un tel médicament, un système à libération contrôlée est désirable. Or, pour obtenir une concentration constante, le taux de libération selon un ordre zéro doit être proportionnel à celui d'élimination (Besner, 1997). Pour un médicament de demi-vie très courte, le taux désiré de libération sera très grand. Cela nécessite alors de fortes doses et, possiblement, le dépassement de la limite de tailles acceptables pour des formes pharmaceutiques (Li et al., 1987).

- **Effets secondaires**

Les propriétés du médicament peuvent amener des effets secondaires locaux et systémiques. Pour certains médicaments, l'incidence des effets secondaires est une fonction de la concentration plasmatique et théoriquement, elle peut être minimisée en contrôlant la concentration plasmatique. Les effets secondaires peuvent être inhibés en plaçant le médicament dans un système convenable à libération contrôlée. Donc, lorsqu'on choisit un système à libération contrôlée, il faut que les effets secondaires du médicament soient considérés avec les autres propriétés (Li et al., 1987).

- **Marge de sécurité**

L'indice thérapeutique, défini par l'Équation 1.5., est souvent employé pour évaluer la marge de sécurité d'un médicament.

$$\text{Indice thérapeutique} = \frac{\text{Médiane de la dose toxique}(TD_{50})}{\text{Médiane de la dose effective}(ED_{50})} \quad (\text{Équation 1.5.})$$

Lors de la conception d'un système à libération contrôlée, il faut considérer la marge de sécurité du principe actif, surtout pour un médicament avec un indice thérapeutique faible (Li et al., 1987).

- **Facteurs physiopathologiques**

Toutes les maladies touchant le tube digestif ont une influence sur l'absorption. La vitesse de vidange gastrique peut aussi être changée. Le *pH* gastrique augmente à la suite de la prise de médicaments antiacides ou d'une achlorhydrie et donc influence (augmente ou diminue) la dissolution des principes actifs. Les maladies du foie entraînent une modification du premier passage hépatique et de la sécrétion des sels biliaires. Les malades opérés au niveau de la région gastro-intestinale ne retrouvent pas immédiatement l'intégrité de la fonction intestinale. De plus, toutes les maladies provoquant un stress important retardent la vidange gastrique (Cardot, 1997).

1.3.2.3. Alimentation

L'interaction entre les aliments et les médicaments peut se produire au cours de toutes les étapes biopharmaceutiques (libération, dissolution) et pharmacocinétiques (absorption, distribution, métabolisation, excrétion) (Cardot, 1997).

1.3.3. Méthodes de contrôle de la libération

En général, pour la voie d'administration orale, les systèmes à libération contrôlée se basent sur les principes de diffusion, dissolution, échange ionique et osmose (Hui and Robinson, 1987).

1.3.3.1. Système à libération contrôlée par la dissolution

La plupart des produits à libération contrôlée par la dissolution peuvent être répartis en deux catégories : encapsulation et matrice (Figure 1.7.).

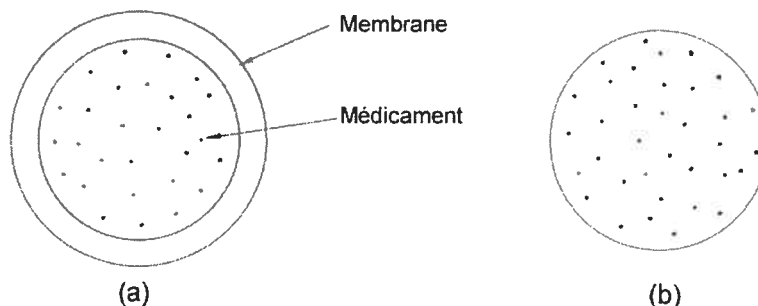


Figure 1.7. Schéma de la libération contrôlée de médicament par dissolution.

(a) Libération contrôlée par l'épaisseur et la vitesse de dissolution de la membrane d'enrobage; (b) Libération contrôlée par l'érosion de la matrice polymère (Hui and Robinson, 1987)

▪ Libération contrôlée par l'encapsulation

Cette méthode implique généralement l'enrobage des particules ou des granules individuels du médicament avec un matériel lentement soluble. Les particules enrobées peuvent être passées à la compression directe. On peut contrôler la libération du principe actif en ajustant l'épaisseur de l'enrobage, car le temps requis pour la dissolution de l'enrobage est une fonction de son épaisseur et de sa solubilité aqueuse (Hui and Robinson, 1987).

Il y a plusieurs moyens pour préparer des granules enrobés contenant des médicaments. Le procédé le plus commun est d'enrober les particules par une couche de matières telles que les saccharides, le polyéthylène-glycol, les matières polymères et la cire.

En pratique, on emploie souvent un quart à un tiers des particules sous forme non enrobée pour donner une libération immédiate de médicament. Le reste des particules seront divisées en plusieurs groupes et enrobées avec différentes épaisseurs, afin d'obtenir l'effet prolongé pendant la période de libération désirée.

- **Libération contrôlée par l'érosion d'une matrice**

Avec cette méthode, le médicament sera comprimé avec un excipient lentement soluble. La vitesse de la libération de médicament dépend principalement de la pénétration du fluide de dissolution dans la matrice qui peut être contrôlée en ajustant la porosité de la matrice, la mouillabilité du comprimé et les surfaces des particules.

La porosité de la matrice peut être modifiée par la force de compression, l'adhésion entre les particules adjacentes, la taille et la forme des particules. Un additif hydrophobe peut diminuer la porosité effective en limitant le nombre des pores pénétrables par le fluide de dissolution.

Le désavantage principal d'une matrice soluble est que la vitesse de libération du principe actif varie continuellement en fonction du temps. C'est la conséquence de l'augmentation de la distance de diffusion et de la diminution de l'aire du front de la pénétration du solvant. Donc, pour obtenir une libération d'ordre zéro, il faut choisir une géométrie qui compense l'augmentation de la distance de diffusion par une augmentation correspondante de l'aire de la surface de dissolution (Hui and Robinson, 1987).

1.3.3.2. Système à libération contrôlée par la diffusion

Il y a deux principales sortes de système à libération contrôlée du principe actif par la diffusion : les systèmes réservoir et matriciel.

- **Système réservoir**

Dans ce système, une membrane contrôle la vitesse de libération. Sa matière est insoluble dans l'eau mais peut généralement être gélifiée, enfermant ainsi un noyau de médicament (Lee and Good, 1987).

La cinétique de la libération de médicaments de ce système suit généralement tous les mécanismes de solution-diffusion. Dans le mécanisme de solution-diffusion, le transport de médicament se produit par sa dissolution dans la membrane à l'interface,

ensuite par la diffusion à travers la membrane et à la fin le médicament se libère de la deuxième interface pour aller dans le milieu externe. Ce mécanisme est typiquement observé dans le cas des membranes non-poreuses. Pour les membranes poreuses, la pénétration du médicament dans la membrane a lieu par diffusion à travers le réseau des pores remplis de solvant. La vitesse de libération du médicament dM_t/dt peut être décrite par l'équation de Fick :

$$\frac{dM_t}{dt} = \frac{A \cdot D \cdot K \cdot \Delta C}{l} \quad (\text{Équation 1.6.})$$

où A : Surface de diffusion;

D : Coefficient de diffusion de la molécule de PA à travers l'enrobage;

K : Coefficient de partage de la substance entre la solution et l'enrobage;

l : Épaisseur de l'enrobage;

ΔC : Variation de la concentration du PA à travers l'enrobage.

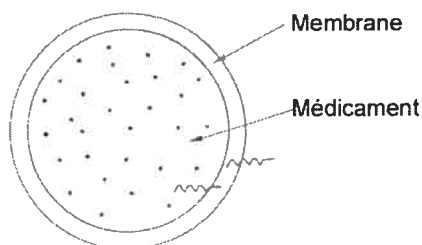


Figure 1.8. Schéma d'un système réservoir.

(Hui and Robinson, 1987)

Dans des conditions constantes, une membrane ayant un réservoir saturé de médicament peut maintenir un gradient de l'activité thermodynamique à travers la membrane pour une période prolongée. Une vitesse constante de la libération de médicament peut ainsi être obtenue. La vitesse de libération dépend généralement de la géométrie, la nature, l'épaisseur et l'aire de la membrane. La durée de libération est contrôlée par le contenu du réservoir de médicament. Dans ce cas, en comparaison de

la concentration saturée du médicament, celle à l'extérieur de l'enrobage peut être négligée. L'équation 1.6. se transforme ainsi :

$$\frac{dM_t}{dt} = \frac{A \cdot D \cdot K \cdot C_s}{l} \quad (\text{Équation 1.7.})$$

où C_s dénote la concentration saturée du principe actif.

La libération de médicament à partir d'un système réservoir peut aussi avoir lieu à travers les orifices de la membrane via un mécanisme de pompe osmotique. Dans ce cas, la membrane semi-perméable, par exemple l'acétate de cellulose, est souvent employée pour contrôler la pénétration osmotique de l'eau. Le système ayant un volume constant de réservoir libère une solution de médicament dont le volume est égal à l'absorption osmotique d'eau. La vitesse de libération reste donc constante quand un gradient constant d'activité thermodynamique a été obtenu. Cependant, la vitesse baisse paraboliquement quand la concentration du réservoir n'est pas suffisante pour obtenir une solution saturée (Lee and Good, 1987). Ce type de système à libération contrôlée est cependant considéré comme particulier et fait partie d'une catégorie spécifique, i.e. les pompes osmotiques.

- **Système matriciel**

Dans ce système, le médicament solide est dispersé dans une matrice insoluble (Figure 1.9.). Ce système est aussi appelé matrice inerte (Salomon and Doelker, 1980). La vitesse de libération dépend de la vitesse de diffusion mais pas de celle de la dissolution matricielle.

Dans ce système, le médicament, qui est dans la couche externe et exposé à la solution du milieu, se dissout d'abord. Puis, le médicament diffuse à travers la matrice. Ce processus continue et l'interface entre la solution du milieu et le médicament solide se déplace vers l'intérieur. Donc, pour ce système, la diffusion du médicament dissous doit être plus lente que celle de la vitesse de la dissolution des particules de médicament (Jantzen and Robinson, 2002).

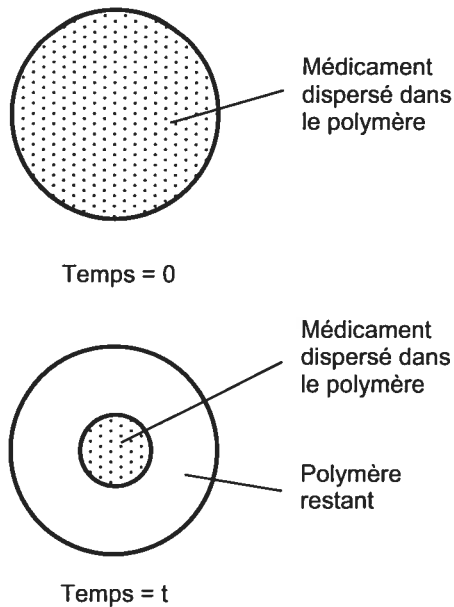


Figure 1.9. Schéma d'un système matriciel.
(Jantzen and Robinson, 2002)

En plus des exigences communes à tous les excipients, les polymères idéaux utilisés comme support doivent répondre à certains critères plus spécifiques (Salomon and Doelker, 1980):

- Être totalement inertes, non digestibles et insolubles dans les fluides du tractus gastro-intestinal, non réactifs envers les principes actifs et autres adjuvants;
- Former après compression une structure poreuse, mais cohérente;
- Ne pas présenter de toxicité, notamment lorsqu'ils sont mis en présence des sucs digestifs qui pourraient extraire les additifs utilisés lors de leur synthèse et qui seraient ainsi susceptibles de créer notamment des irritations gastriques.

En fait, il y a principalement trois types de matrice contrôlant la libération de principe actif via la diffusion : les matrices plastiques insolubles, lipidiques et hydrophiles (Buri and Doelker, 1980; Salomon and Doelker, 1980; Doelker and Buri, 1981). Pour la dernière, le polymère n'est pas soluble, mais peut être gélifié dans l'eau et donc former une couche d'hydrogel. Quand la structure du gel de ce polymère est assez

rigide et que son érosion peut être négligée, on peut dire que la libération de médicament à partir de cette matrice est contrôlée par la diffusion.

Dans le cas d'une diffusion à partir d'une surface plate, la quantité de principe actif Q libérée par unité de surface exposée au temps t est souvent déterminée par l'Équation 1.8., proposée par T. Higuchi (Higuchi, 1963):

$$Q = [DC_s(\varepsilon/\tau)(2A - \varepsilon C_s)t]^{1/2} \quad (\text{Équation 1.8.})$$

où D : Coefficient de diffusion;

C_s : Solubilité du principe actif dans le milieu de dissolution;

A : Concentration initiale du principe actif dans la matrice;

ε : Porosité de la matrice;

τ : Facteur de tortuosité de la matrice.

La vitesse de libération dépend donc de la diffusibilité propre et de la solubilité du principe actif dans le milieu de dissolution, de sa concentration initiale dans le comprimé, et des paramètres se rapportant à la structure de la matrice.

Donc, pour un système établi où la libération de médicament est contrôlée par la diffusion, le profil de la quantité de principe actif libérée en fonction de la racine carrée du temps doit être linéaire. L'Équation 1.8. peut être transformée comme suit :

$$Q = kt^{1/2} \quad (\text{Équation 1.9.})$$

En conséquence, on peut contrôler la libération de principe actif en variant les paramètres suivants :

- Concentration initiale de médicament dans la matrice;
- Solubilité du principe actif;
- Porosité du comprimé;
- Tortuosité de la matrice;

- Composition du solvant;
- Polymère formant la matrice.

Aussi, il est difficile de réaliser une libération de médicament selon un ordre zéro, car la quantité libérée est une fonction de la racine carrée du temps. Or, en pratique, une libération à une très basse vitesse est indistincte d'un ordre zéro, parce qu'à la place du temps de libération, la solution de l'Équation 1.8. dépend principalement du terme concernant la capacité de diffusion des corps dissous (Jantzen and Robinson, 2002).

1.3.3.3. Système à libération contrôlée par la diffusion et la dissolution

En effet, un système thérapeutique ne dépend jamais d'un seul paramètre, la dissolution ou la diffusion (Jantzen and Robinson, 2002). Il existe toujours l'effet commun diffusion-dissolution. Souvent, un effet sera prépondérant. Pour certains polymères, par exemple certains polyéthylènes, un effet peut quelquefois être négligé (Lefort Des Ylouses and Brossard, 1976). Mais pour les autres polymères, par exemple la plupart des hydroxypropylméthylcelluloses (HPMC), les deux effets sont présents (Alderman, 1984). La Figure 1.10. montre un système typique contrôlant la libération de principe actif par l'effet commun de la diffusion et de la dissolution.

La libération selon un ordre zéro, avec cette méthode, peut être réalisée seulement quand il y a de l'érosion en surface et lorsque l'aire de surface ne change pas avec le temps. La libération est donc difficile à contrôler car elle est influencée par plusieurs facteurs liés au médicament et au polymère (Jantzen and Robinson, 2002).

Dans cette catégorie, il y a généralement trois types de matrice : la matrice bioérodable, la liaison chimique médicament-polymère et la matrice gonflable. Le dernier type concerne spécialement les matrices hydrophiles présentant une érosion manifeste.

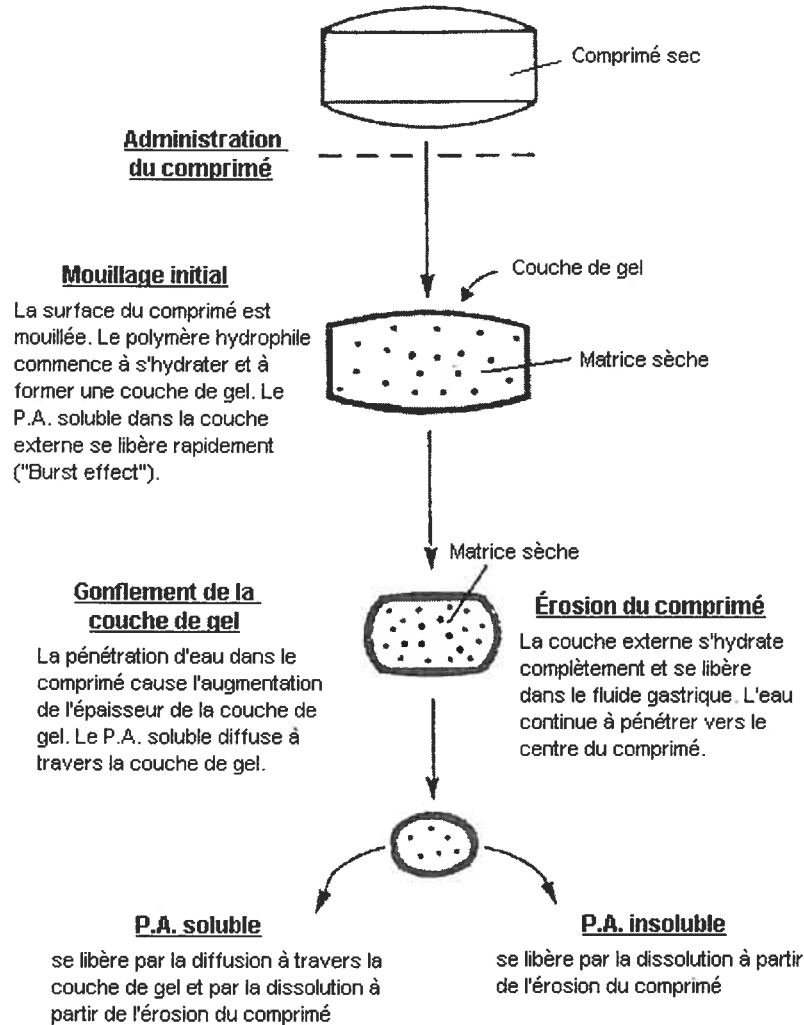
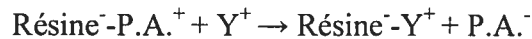
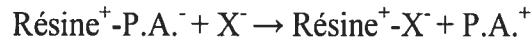


Figure 1.10. Schéma d'un système contrôlant la libération par l'effet commun de la diffusion et de la dissolution.

(Alderman, 1984)

1.3.3.4. Système à libération contrôlée par échange ionique

Un système à libération contrôlée par échange ionique emploie généralement les résines composées de polymères réticulés insolubles dans l'eau. Ces polymères ont des groupements fonctionnels, pouvant former des sels, qui se répètent à certaines positions le long de leurs chaînes. Le principe actif est lié à la résine par ces groupements ioniques et est libéré par l'échange avec les ions appropriés (Jantzen and Robinson, 2002).



où les $\text{X}^{(-)}$ et $\text{Y}^{(+)}$ sont des ions présents dans le tractus gastro-intestinal. Le principe actif libéré diffuse donc hors des résines.

La vitesse de diffusion de principes actifs est contrôlée par la surface de diffusion, la longueur du chemin de diffusion et la rigidité de la résine qui est fonction du degré de réticulation de la résine.

Ce système est avantageux pour les médicaments qui sont fortement sensibles à la dégradation via un processus enzymatique car la résine offre une protection temporaire du principe actif. Cependant, la vitesse de libération du principe actif est proportionnelle à la concentration des ions présents dans le milieu d'administration. La vitesse de libération est donc influencée par la variation de nourriture prise, d'eau ingérée et des autres contenus intestinaux.

1.3.3.5. Système à libération contrôlée par osmose

Dans ce système, la pression osmotique est la force active qui produit la libération contrôlée de médicament. Un tel système de base, schématisé à la Figure 1.11. (A), est constitué d'une chambre dans laquelle il y a un noyau qui est composé du médicament et de l'agent osmotique (par exemple le NaCl ou le KCl). Ce noyau est enrobé par une membrane semi-perméable, ayant un ou plusieurs orifices pour la libération de médicament. Cette membrane permet la pénétration de l'eau mais pas la diffusion du principe actif. Quand ce système est mis dans l'eau ou les fluides corporels, l'eau pénètre dans le comprimé à travers la membrane à cause de la différence de pression osmotique. La vitesse de l'eau pénétrant dans le comprimé dV/dt peut être représentée comme suit :

$$\frac{dV}{dt} = \frac{Ak}{h} (\Delta\Pi - \Delta P) \quad (\text{Équation 1.10.})$$

où k : perméabilité de la membrane;

A : surface de la membrane;

h : épaisseur de la membrane;

$\Delta\Pi$: différence de la pression osmotique;

ΔP : différence de la pression hydrostatique (elle peut souvent être négligée).

Une pression osmotique élevée « pompe » alors la solution contenant du principe actif vers le milieu externe.

Il existe une variante du système précédent, comme le montre la Figure 1.11. (B). Le principe actif est dans la solution et il y a une membrane imperméable amovible entre la solution et l'agent osmotique. La pression osmotique s'exerce sur la membrane amovible et la solution de médicament sort donc dans le milieu externe.

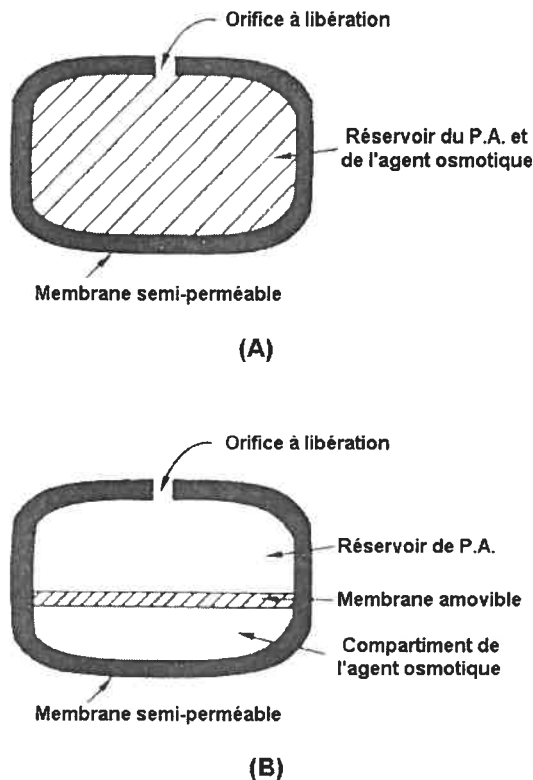


Figure 1.11. Schéma des principaux systèmes à libération contrôlée de médicament par l'osmose.

(Hui and Robinson, 1987)

La vitesse de libération du médicament, dM/dt , est équivalente au produit de la vitesse de l'eau entrant au sein du système dV/dt et de la concentration de solution du principe actif C_s :

$$\frac{dM}{dt} = \frac{dV}{dt} C_s \quad (\text{Équation 1.11.})$$

En théorie, la libération à partir de ce système est indépendante des propriétés du médicament. Donc, ce système peut être employé pour tous les principes actifs. Cependant, pour un médicament instable en solution, le type (B) n'est pas approprié. Aussi, ce système est généralement cher et son contrôle de qualité est relativement laborieux (Santus and Baker, 1995).

2. Libération de principes actifs via un hydrogel

Parmi les méthodes de libération contrôlée des médicaments, résumées dans le Chapitre 1., la matrice hydrophile est la technologie la plus largement appliquée dans le domaine pharmaceutique. Ce système a été différemment identifié dans la littérature. Ainsi, on peut retrouver les termes « système à libération contrôlée par le gonflement » (Korsmeyer and Peppas, 1983), « matrice d'hydrogel » (Lee, 1985), « matrice hydrocolloïdale » (Möckel and Lippold, 1993) et « matrice hydrophile » (Lapidus and Lordi, 1966). Quoiqu'il en soit, une couche d'hydrogel se formera quand ce système est mis en contact avec l'eau ou les liquides corporels et la libération de médicament sera contrôlée par cette couche de gel.

2.1. Formation d'hydrogel

Certaines matières, en présence d'un excès d'eau, sont capables de gonfler rapidement et de retenir un grand volume d'eau. Ces matières ne se dissolvent pas dans l'eau et maintiennent un réseau tri-dimensionnel nommé « hydrogel ». Un hydrogel est souvent obtenu à partir d'un polymère hydrophile (Park et al., 1993). Donc, un hydrogel est un réseau d'homopolymère ou de copolymère hydrophile, gonflé par l'eau, ayant une structure tri-dimensionnelle et réticulée (Peppas and Mikos, 1986). La réticulation peut être formée par des liaisons covalentes, ioniques, hydrogènes, ou simplement par les forces de van der Waals. Dans l'état de gonflement, les propriétés de l'hydrogel sont fortement influencées par sa teneur en eau (Korsmeyer, 1991).

Dans des comprimés secs, le polymère est à l'état vitreux. Il est dur et cassant. La température de son environnement est plus basse que celle de sa transition vitreuse (T_g). Considéré sous l'angle thermodynamique, cet état n'est pas en équilibre. Le système se dirige spontanément vers un état d'équilibre via un processus d'extension. Les paramètres physiques macroscopiques du système (par exemple l'entropie,

l'enthalpie, le volume, l'indice de réfraction etc.) changent par suite du processus de réarrangement de sa microstructure (Fontanille and Gnanou, 2002).

Pour un polymère hydrophile, l'absorption de solvant est une des façons d'atteindre cet état d'équilibre. Donc, il absorbe spontanément une quantité suffisante de solvant. Ce processus finit par former une solution vraie ou un gel gonflé. Le solvant se distribue au sein du comprimé avec une augmentation de l'entropie et du volume de système. Les chaînes de polymère entre les jonctions du réseau sont soumises à une extension. Mais une force se développe en même temps pour s'opposer au processus de gonflement. À la fin du processus, un état d'équilibre de gonflement se produit où les deux forces sont en balance (Flory, 1953).

La température de transition vitreuse (T_g) de l'hydrogel est généralement beaucoup moins élevée que son polymère sec. Par exemple, pour l'HPMC, la T_g baisse de 184°C à moins de 37°C par la gélification (Colombo et al., 2000). La température de l'environnement devient alors plus élevée que celle de la transition vitreuse (T_g) du polymère. Le polymère (l'hydrogel) est donc visqueux ou élastomère selon sa masse molaire et se retrouve à l'état caoutchouteux (Fontanille and Gnanou, 2002).

2.2. Types de contrôle de la libération de principes actifs via un hydrogel

2.2.1. Surface d'hydrogel

À la différence d'un solide cristallin, un hydrogel présente une surface de diffusion avec un transfert de masse graduel entre le gel et la solution du milieu externe. Cette surface est schématisée à la Figure 2.1.

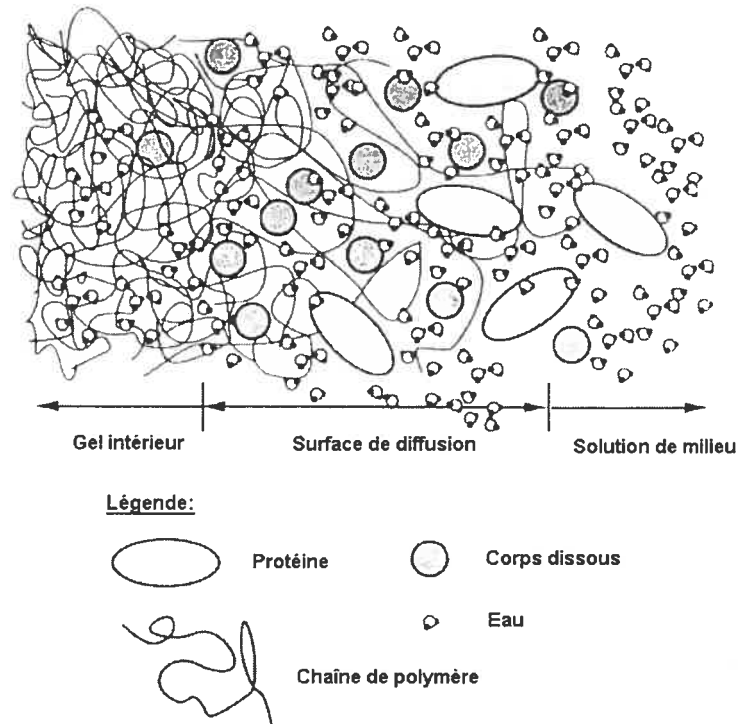


Figure 2.1. Schéma de la surface de diffusion d'un hydrogel.
(Ratner, 1986; Korsmeyer, 1991)

2.2.2. Dissolution d'hydrogel et diffusion de corps dissous

Selon les caractéristiques du polymère, la quantité de polymère dans la phase caoutchouteuse et à la surface de la matrice peut arriver à la concentration de démêlage des chaînes. L'épaisseur de la couche de gel varie avec la dissolution ou l'érosion de la matrice (Harland et al., 1988; Colombo et al., 2000). Donc, trois fronts peuvent être observés dans un système d'hydrogel (Colombo et al., 2000):

- Le front d'érosion dont la frontière est entre la matrice et la solution de milieu;
- Le front de diffusion dont la frontière est entre la zone contenant le principe actif à l'état dissous et celle contenant le principe actif non dissous;
- Le front de gonflement dont la frontière est entre les zones où le polymère est à l'état vitreux et caoutchouteux.

La Figure 2.2. schématise les front ci-dessus.

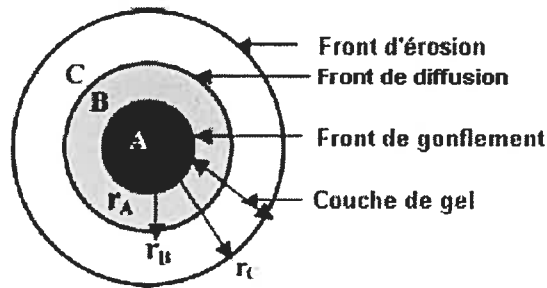


Figure 2.2. Schéma des fronts dans un système à libération contrôlée de médicament via un hydrogel.

(A) Médicament non dissous dans le polymère à l'état vitreux ; (B) Médicament non dissous dans la couche de gel ; (C) Médicament dissous dans la couche de gel. Couche de gel : r_C-r_A . Couche de diffusion : r_B-r_A (Vlachou et al., 2004)

L'épaisseur de la couche de gel dépend de la contribution relative de la pénétration d'eau, du démêlage de chaîne et du transfert de masse (polymère et médicament) dans l'eau. La vitesse de la pénétration d'eau et celle du démêlage des chaînes contrôlent principalement l'épaisseur de la couche de gel. La dynamique de la couche de gel montre trois régimes : l'augmentation quand la pénétration d'eau est plus rapide que le démêlage des chaînes; la constance quand les deux vitesses sont similaires; la diminution quand tout le polymère est dans la phase caoutchouteuse (Colombo et al., 2000).

La libération de médicament est directement liée à la dynamique de la couche de gel. Les mécanismes de libération du principe actif à partir d'un hydrogel sont la diffusion et la dissolution durant les différentes périodes qui correspondent la dynamique de la couche de gel.

Pour un médicament ayant une solubilité assez élevée, la vitesse relative d'hydratation du polymère joue un rôle critique si on veut obtenir une vitesse spécifique de libération. Le polymère doit s'hydrater le plus vite possible pour former une couche de gel, avant que le contenu médicamenteux du comprimé se dissolve. La viscosité du gel est aussi un facteur de contrôle de la libération parce que plus le gel

est visqueux, plus la matrice résiste à la dissolution ou à l'érosion. Si le gel a une bonne stabilité, le principe actif peut diffuser hors du gel avant l'érosion de la matrice (Roy and Rohera, 2002).

Pour la libération d'un médicament ayant une faible solubilité, l'érosion du gel joue un rôle prédominant (Bonferoni et al., 1995).

2.3. Diffusion de principes actifs à travers un hydrogel

Selon la porosité, il y a trois types d'hydrogel (Peppas and Lustig, 1986):

- Hydrogel macroporeux : Les hydrogels avec de grands pores de 200 *nm* à 1 μm . La convection est le processus prédominant du transfert de masse, quoique la diffusion puisse se produire à travers ce gel;
- Hydrogel microporeux : La taille des pores de ce système est entre 50 et 200 *nm*. Le pore est légèrement plus grand que le corps dissous. Dans ce cas, le chemin de diffusion du corps dissous à travers ces pores est restreint (diffusion entravée);
- Hydrogel non poreux : Les pores sont au niveau moléculaire. L'espace entre les chaînes macromoléculaires est la seule région disponible pour la diffusion du corps dissous.

2.3.1. Lois de Fick

Selon la première loi de Fick, la diffusion se produit automatiquement s'il y a un gradient de concentration. Le flux de corps dissous est directement proportionnel au gradient de concentration :

$$J = -D \frac{dC}{dx} \quad (\text{Équation 2.1.})$$

où J : Flux de corps dissous ($kmol/m^2 \cdot s$);

C : Concentration de la substance diffusante (M);

x : Distance de diffusion (m);

D : Coefficient de diffusion (m^2/s).

La deuxième loi de Fick montre la règle de diffusion pour un processus unidimensionnel évoluant au cours du temps :

$$\frac{\partial C}{\partial t} = D \frac{\partial^2 C}{\partial x^2} \quad (\text{Équation 2.2.})$$

Dans les Équations 2.1. et 2.2., le coefficient de diffusion D est constant. Or, dans la plupart des systèmes polymères, le D dépend sensiblement de C . Dans ce cas, et aussi quand le milieu n'est pas homogène, D varie de point en point (Crank and Park, 1968) :

$$\frac{\partial C}{\partial t} = \frac{\partial}{\partial x} \left(D \frac{\partial C}{\partial x} \right) \quad (\text{Équation 2.3.})$$

Les comprimés se présentent généralement sous forme d'un cylindre plein. Pour la diffusion dans un système de coordonnées cylindriques, comme le montre la Figure 2.3., l'Équation 2.3. peut être transformée comme suit (Crank, 1975) :

$$\frac{\partial C}{\partial t} = \frac{1}{r} \left[\frac{\partial}{\partial r} \left(rD \frac{\partial C}{\partial r} \right) + \frac{\partial}{\partial \theta} \left(\frac{D}{r} \frac{\partial C}{\partial \theta} \right) + \frac{\partial}{\partial z} \left(rD \frac{\partial C}{\partial z} \right) \right] \quad (\text{Équation 2.4.})$$

où :

s'il n'y a pas de gradient de concentration entre les angles θ ,

$$\begin{aligned} \frac{\partial C}{\partial t} &= \frac{\partial}{\partial r} \left(D \frac{\partial C}{\partial r} \right) + \frac{D}{r} \frac{\partial C}{\partial r} + \frac{\partial}{\partial z} \left(D \frac{\partial C}{\partial z} \right) \\ &= \frac{\partial D}{\partial r} \frac{\partial C}{\partial r} + D \frac{\partial^2 C}{\partial r^2} + \frac{D}{r} \frac{\partial C}{\partial r} + \frac{\partial D}{\partial z} \frac{\partial C}{\partial z} + D \frac{\partial^2 C}{\partial z^2} \end{aligned} \quad (\text{Équation 2.5.})$$

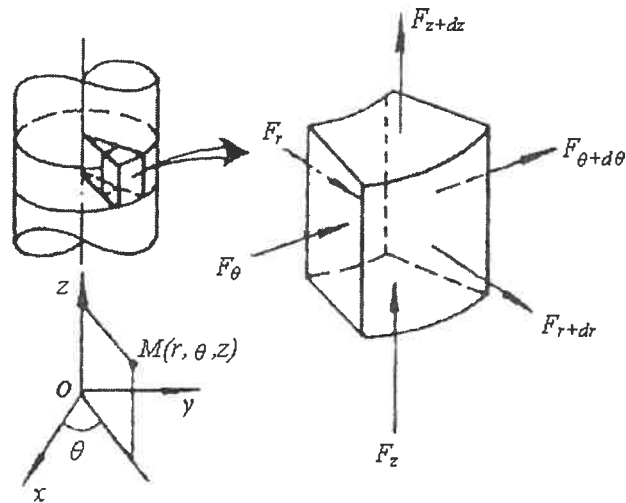


Figure 2.3. Schéma d'un micro-élément dans le système de coordonnées cylindriques.

2.3.2. Coefficient de diffusion

Pour estimer la capacité de diffusion des particules dans la solution, Einstein et al. ont proposé, sur la base de la théorie moléculaire cinétique, une relation entre le coefficient de diffusion D , la viscosité de système η et le rayon de particule r . Cette relation est souvent appelée la loi de Stokes-Einstein (Noggle, 1985) :

$$D = \frac{kT}{6\pi\eta r} \quad (\text{Équation 2.6.})$$

où : k : Constante de Boltzmann, $1,38 \times 10^{-23}$ J/K;

T : Température absolue, 298 K;

Cependant, cette équation ne s'applique pas à la plupart des systèmes hydro-colloïdaux, dans lesquels la capacité de diffusion du corps dissous dépend aussi de sa concentration, de la masse molaire de polymère et de la structure du gel (par exemple la cristallinité et le degré de réticulation, etc.). Plusieurs modèles théoriques ont donc été proposés pour expliquer le transfert de masse dans un système macromoléculaire,

par exemple, les théories cinétique, thermodynamique et du volume libre, cette dernière étant à présent universellement acceptée.

La théorie du volume libre a été développée par Cohen et Turnbull, en simulant l'auto-diffusion d'un liquide simple obéissant aux lois de van der Waals (Cohen and Turnbull, 1959). Selon cette théorie, le volume apparent d'un liquide est composé du volume occupé par les molécules du liquide et du volume libre causé par la fluctuation thermique des molécules. La diffusion efficace se produit seulement quand il existe généralement des « trous » ayant un volume libre suffisant pour les molécules du corps dissous et que les « trous », laissés par les molécules ayant diffusé, peuvent être remplis par les autres molécules adjacentes. Cohen et Turnbull ont aussi présenté une équation pour estimer le coefficient de diffusion. Or, ce modèle ne peut résoudre le problème que dans un système à un seul composant comme un liquide pur. De plus, il offre seulement une corrélation entre la capacité de diffusion et le volume libre mais n'est pas un outil prévisionnel, qui est fonction des propriétés du système.

Fujita a adapté la théorie du volume libre à un système polymère, en redéfinissant le volume libre fractionnaire (Fujita, 1961). Cependant, son modèle ne s'applique pas à un système aqueux (Masaro et al., 1999).

Yasuda et al. ont proposé un développement important de la théorie du volume libre afin de l'appliquer à un hydrogel (Yasuda et al., 1971). D'après eux, le volume libre total de l'hydrogel est la somme des volumes libres de polymère et d'eau. Pour un corps dissous hydrophile, la diffusion se produit principalement via la phase aqueuse. La fraction de volume libre obtenue à partir du polymère peut être négligée. Leur équation pour estimer les coefficients de diffusion du corps dissous et du solvant est comme suit :

$$D = D_0 \exp \left[\frac{B_s}{f_w} \left(1 - \frac{1}{1 - \phi} \right) \right] \quad (\text{Équation 2.7.})$$

où D : Coefficient de diffusion du corps dissous dans le mélange polymère-solvant;

D_0 : Coefficient de diffusion du corps dissous dans le même solvant en absence de polymère;

B_s – Taille minimum requise de trous pour le déplacement de diffusant;

f_w – Volume libre du solvant dans le système polymère-solvant;

φ – Fraction de volume du polymère matriciel.

Phillies a aussi présenté une méthode, sur la base de la théorie du volume libre, pour estimer le coefficient de diffusion du diluant (Phillies, 1989). Son modèle s'adapte bien à une matrice polymère (Masaro et al., 1999). Son équation s'écrit comme suit :

$$D = D_0 \exp(-\alpha C_p^\nu) \quad (\text{Équation 2.8.})$$

où D : Coefficient de diffusion du corps dissous;

D_0 : Coefficient initial de diffusion;

C_p : Concentration de polymère;

α et ν : Paramètres physiques, constants pour un système défini.

Selon Phillies, α dépend du rayon hydrodynamique pour un corps dissous de faible taille. ν se situe entre 0.5, pour un corps dissous de poids moléculaire élevé, et 1, pour un bas poids moléculaire.

2.4. Paramètres influençant la diffusion

Pour le problème concernant la libération de médicament via un hydrogel, les conditions opératoires de température et de pression sont fixées. La perméabilité du médicament est contrôlée par ses propriétés et la structure du gel. Donc, les paramètres ci-dessous influencent généralement la diffusion de médicament (Kost and Langer, 1987):

- **Composition de polymère**

Il y a plusieurs facteurs qui influencent la diffusion de médicament à travers un hydrogel, par exemple, le volume libre, l'épaisseur, la viscosité et la porosité de l'hydrogel, etc. Tous ces facteurs sont fixés par la composition des matières formant la matrice.

Pour réaliser une libération uniquement par la diffusion, il faut que le polymère s'hydrate le plus rapidement possible et que l'hydrogel soit non-poreux et assez visqueux. Le coefficient de diffusion peut être contrôlé en jouant sur la capacité d'hydratation du polymère, ou en sélectionnant le grade de viscosité. De plus, en ajoutant un agent hautement soluble (surtout une macromolécule hautement soluble), la vitesse de diffusion peut être transformée.

- **Diffusant**

D'après la théorie du volume libre, la diffusion est un processus dans lequel la molécule de diffusant « saute » d'un « trou » à l'autre. La taille, i.e. le volume libre, des « trous » doit être assez grande pour recevoir les molécules de diffusant. Donc, une augmentation de la taille moléculaire de diffusant cause généralement une diminution du coefficient de diffusion. D'autre part, il faut aussi considérer l'influence de la solubilité du diffusant parce qu'un diffusant hautement soluble diffuse souvent plus facilement et il faut qu'une grande taille moléculaire ne cause pas une solubilité trop faible. Pour un principe actif hydrophobe, à la place de la diffusion, l'érosion du gel est le mécanisme de libération prépondérant.

- **Teneur en eau**

Un polymère hydratable placé dans une solution aqueuse gonflera jusqu'à un état d'équilibre. La pression osmotique est la force dynamique résultant de la pénétration d'eau dans le polymère. La force de gonflement sera contrebalancée par la contractilité du réseau gélifié de polymère. L'état d'équilibre de gonflement se produira lorsque ces forces seront égales. Le degré d'équilibre est déterminé par

l'hydrophilie du polymère, la quantité et la nature de l'agent réticulant, la forme stéréorégulière des chaînes polymères, etc. Yasuda et al. (Yasuda et al., 1971) ont présenté la relation existant entre la perméabilité du corps dissous et le niveau d'hydratation du polymère.

- **Densité de réticulation**

L'augmentation de la densité de réticulation occasionnera un faible degré de gonflement à l'équilibre ainsi qu'une diminution de la capacité d'absorption d'eau de cet hydrogel. Le coefficient de diffusion sera donc moins élevé (Peppas and Moynihan, 1987).

3. Modélisation de la libération de médicament

La modélisation mathématique est une approche intéressante pour évaluer la libération de médicament. Les essais remarquables de modélisation incluent le modèle de Higuchi (Higuchi, 1960) et ses développements (Roseman and Higuchi, 1970; Roseman, 1972), celui de Peppas (Peppas, 1983), etc. Cependant, le processus de libération dépend de plusieurs facteurs tels que la structure de gel, la cinétique de diffusion de molécule, etc. Actuellement, il n'y a pas encore d'équation universelle dans ce domaine à cause de la complexité des mécanismes impliqués et de la limite de nos connaissances au niveau microscopique. Au contraire, beaucoup de modèles ont été proposés pour résoudre certains problèmes spécifiques, dont la plupart sont résumés par Crank (Crank, 1975), Vergnaud (Vergnaud, 1993) et Kim (Kim, 2000).

En pratique, il y a deux types de modèle : empirique (Cooney, 1972; Hopfenberg, 1976) et théorique (Baker, 1987). Dans la plupart des cas, la diffusion non-brownienne est le processus prédominant contrôlant la libération de médicament à partir de comprimés matriciels ou enrobés. Le traitement des équations de Fick et la modélisation de la diffusion sont donc les étapes-clés. À ce jour, il n'y a toujours pas une équation théorique décrivant la diffusion d'un corps dissous. Donc, il n'existe pas de modèle complètement théorique. Or, l'équation de Fick est une équation différentielle partielle pour un système instable de diffusion. Il y aura donc des méthodes de modélisation obtenue via la recherche de solutions à cette équation. Dans cette étude, on la nommera comme « méthode théorique ». Au contraire, la méthode par l'utilisation des données expérimentales sera classifiée comme « méthode empirique ».

3.1. Approche empirique

L'utilisation des équations et des modèles publiés pose au préalable certaines conditions restrictives, par exemple, une validité seulement pour un polymère particulier (Ju et al., 1997) ou certains cas spéciaux de diffusion (Lapidus and Lordi,

1968; Papadokostaki and Petrou, 2004), etc. Par rapport à ces modèles, les équations proposées par Peppas et al. sont utilisables universellement, mais ne constituent qu'une approximation.

Peppas est le premier à proposer l'expression exponentielle reliant la libération fractionnaire de médicament, M_t/M_∞ , au temps de libération t (Sinclair and Peppas, 1983). Son équation ayant une forme simple peut être employée pour l'analyse des premiers 60% du principe actif libéré à partir de films, des cylindres, des sphères, des disques (comprimés) et des microsphères poly-dispersées sous les conditions parfaites de solution (Ritger and Peppas, 1987). Cette équation se présente comme suit :

$$\frac{M_t}{M_\infty} = kt^n \quad (\text{Équation 3.1.})$$

où la valeur n dépend du type de transfert de masse et de la forme pharmaceutique. L'intervalle des valeurs de n est montré dans le Tableau 3.1.

Tableau 3.1. Exposant de diffusion, n , et les types de transport (Colombo et al., 2000)

Valeur de n	Type de transport
0,5	Diffusion Fickienne
0,5 – 1,0	Diffusion anormale
1,0	Cas II
>1,0	Super Cas II

Souvent, les deux mécanismes de libération, la diffusion Fickienne et la relaxation du réseau polymérique (Cas II) se produisent ensemble. L'Équation 3.1. peut être transformée pour mieux exprimer les contributions de chaque phénomène (Peppas and Sahlin, 1989):

$$\frac{M_t}{M_\infty} = k_1 t^m + k_2 t^{2m} \quad (\text{Équation 3.2.})$$

où le premier terme à gauche est la contribution Fickienne, alors que le deuxième terme représente la contribution de la relaxation (Cas II).

Le rapport de la contribution de la relaxation du réseau par rapport à celle de la diffusion Fickienne, R/F , peut être calculé par l'équation suivante :

$$\frac{R}{F} = \frac{k_2}{k_1} t^m \quad (\text{Équation 3.3.})$$

De plus, dans la plupart des systèmes matriciels, au commencement de la libération de principe actif, un « burst effect » de libération est souvent observé . Huang et al. ont proposé d'ajouter un terme supplémentaire X dans l'Équation 18. afin de l'adapter pour tenir compte de cet effet (Huang and Brazel, 2001):

$$\frac{M_t}{M_\infty} = kt^n + X \quad (\text{Équation 3.4.})$$

3.2. Approche théorique

Les équations empiriques 3.1., 3.2. et 3.4. peuvent être employées seulement pour des évaluations approximatives. Pour le design d'un système à libération contrôlée, une méthode ayant une précision adéquate est généralement requise. Un modèle théorique permet de résoudre ce problème.

Les équations différentielles partielles ont généralement des solutions innombrables. Or, en pratique, on a seulement besoin des solutions spécifiques s'adaptant aux conditions opératoires. Donc, des conditions limites et initiales sont généralement requises.

Il y a plusieurs façons de résoudre des équations différentielles partielles. La solution générale est la façon la plus correcte, mais dans la plupart des cas, est impossible à obtenir. Souvent, on peut trouver seulement des solutions approchées. Les méthodes par le calcul artificiel incluent les séries de Fourier, les transformations de Fourier et de Laplace, etc. Grâce au développement de la science informatique, les méthodes numériques, par exemple les méthodes dites des « différences finies » et des

« éléments finis », sont de plus en plus souvent employées (Richtmyer and Morton, 1967; Gerald and Wheatley, 1999).

La méthode des différences finies est celle qui est la plus souvent appliquée. Avec cette méthode, les équations ayant des variables continues et leurs conditions limites sont remplacées par des équations algébriques contenant des variables finies. La solution des équations différentielles partielles est donc devenue celle des équations algébriques. Pratiquement, l'intervalle considéré est divisé sous forme de réseau. À chaque coordonnée, les quotient-différences remplaceront les dérivées. Donc, comme le montre la Figure 3.1., les paramètres en chaque point seront approximativement considérés comme ceux dans la petite partie rectangulaire centrée sur ce point. Les paramètres en point (m,n) peuvent être calculés par les équations ci-dessous :

$$\frac{\partial P}{\partial x} = \frac{P_{m,n} - P_{m,n-1}}{\Delta x} \quad (\text{Équation 3.5.})$$

$$\frac{\partial^2 P}{\partial x^2} = \frac{P_{m,n+1} - 2P_{m,n} + P_{m,n-1}}{(\Delta x)^2} \quad (\text{Équation 3.6.})$$

$$\frac{\partial P}{\partial y} = \frac{P_{m,n} - P_{m-1,n}}{\Delta y} \quad (\text{Équation 3.7.})$$

$$\frac{\partial^2 P}{\partial y^2} = \frac{P_{m+1,n} - 2P_{m,n} + P_{m-1,n}}{(\Delta y)^2} \quad (\text{Équation 3.8.})$$

où P dénote le paramètre à calculer.

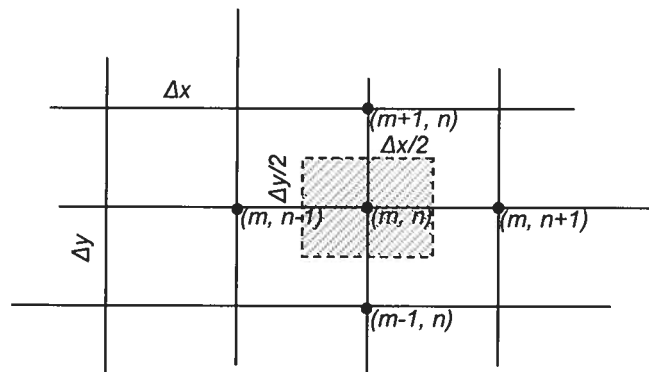


Figure 3.1. Schéma de la méthode des différences finies.

Donc, si les conditions initiales et celles de limite sont déterminées, les paramètres de tous les points peuvent être calculés.

Il y a deux sortes de façons pour diviser l'intervalle considéré : en avant et en arrière. Les Équations 3.5. et 3.7. montrent seulement la première méthode (Richtmyer and Morton, 1967).

Quant aux « éléments finis », c'est une méthode basée sur des variations. À la place de calculer pour chaque coordonnée (« différences finies »), cette méthode considère le problème dans sa plus petite partie entière. Généralement, l'intervalle considéré peut être divisé non seulement en carrés mais aussi en triangles. Dans chaque petite partie, la solution sera approchée par une fonction simple (Wang and Xu, 2004).

L'analyse numérique a souvent été utilisée dans l'étude du transfert de masse ou de chaleur (Fusegi, 1993; Rossello et al., 1997), mais également dans le domaine pharmaceutique. Par exemple, Zhou et al. ont analysé, avec la méthode des éléments finis, la libération de médicament à partir d'un système complexe (Zhou and Wu, 1997), Peppas et al. ont employé la méthode des différences finies pour simuler la libération de principe actif à partir d'un comprimé d'HPMC (Siepmann et al., 1999; Siepmann and Peppas, 2000), etc.

Parmi ces essais, celui de Peppas (Siepmann et al., 1999; Siepmann and Peppas, 2000) est relativement parfait. Son modèle se base sur la théorie de l'occupation de volume libre et considère la plupart des facteurs qui influencent l'absorption d'eau et la libération de médicament par les comprimés d'HPMC.

Cependant, il y a encore des conditions limites dans ce modèle. Tout d'abord, ce modèle ne considère que l'HPMC comme sujet de l'étude. L'HPMC est largement utilisée dans l'industrie pharmaceutique, mais elle ne peut être considérée comme représentative de tous les caractères de tous les polymères existants.

Deuxièmement, ce modèle utilise l'équation de Fusita, qui ne s'applique pas bien dans le cas de systèmes aqueux (Masaro et al., 1999).

De plus, dans ce système, le volume du comprimé est considéré comme étant la somme des volumes de polymère, d'eau et de médicament. Cette supposition n'est

probablement valable que pour des polymères ayant un gel faiblement cohésif comme l'HPMC. Ainsi qu'il a été dit dans la partie précédente (Chapitre 2.1.), l'augmentation du volume de comprimé est aussi influencée par les forces existant au sein des molécules de polymère.

Dans cette étude, en utilisant la méthode des différences finies, similaire à celle de Peppas, un modèle mathématique sera proposé pour simuler l'absorption d'eau par les comprimés de SA,G-2.7. Les défauts de cette méthode seront néanmoins corrigés dans la mesure du possible.

4. L'amylose substitué, un polymère efficace pour la libération contrôlée de principe actif

L'amidon est un des excipients les plus utilisés dans l'industrie pharmaceutique grâce à ses performances fonctionnelles (comme agent liant, désintégrant ou diluant), son inertie chimique assez élevée, son abondance et son bas prix. Or, les amidons natifs présentent quelques désavantages surtout pour la libération contrôlée de médicament ce qui explique les nombreuses modifications de l'amidon afin de répondre aux diverses exigences fonctionnelles.

Les modifications d'amidon sont généralement classées en trois catégories : physique, chimique et biochimique. La première dénote un processus dans lequel l'amidon est traité par des méthodes physiques sans modification chimique, par exemple la pré-gélatinisation ou certaines méthodes spéciales de séchage. Généralement, les modifications biochimiques n'ont pas encore trouvé d'application industrielle dans le domaine des excipients pharmaceutiques.

La modification chimique est la technologie de traiter l'amidon avec des réactions chimiques à fin d'altérer certains groupes hydroxyles sous forme d'esters, d'éthers ou d'oxydes, ou de bouleverser sa structure initiale (Fleche, 1985). La réticulation, dans laquelle deux groupes hydroxyles présents sur des molécules adjacentes sont chimiquement reliés, est aussi une modification chimique.

Dans l'amidon natif, il y a deux composants : l'amylopectine dont la chaîne est ramifiée, et la fraction linéaire, l'amylose. Les molécules d'amylose dissoutes peuvent s'orienter dans un alignement parallèle. Les nombreux groupes hydroxyles sur une chaîne tendront à s'approcher de ceux sur la chaîne adjacente. Donc, les groupes hydroxyles formeront une association par liaison hydrogène et les chaînes d'amylose formeront un réseau insoluble dans l'eau (Swinkels, 1985). Cela signifie que l'amylose pourrait possiblement contrôler la libération de principe actif grâce à la résistance de son réseau contre la pénétration d'eau et la diffusion du principe actif.

La teneur en amylose dans la plupart des grains d'amidon varie entre 15 et 30%. Or, par génie génétique, un amidon contenant plus de 80% d'amylose a été développé (Whistler, 1965b). L'amylose peut aussi être obtenu par les méthodes de fractionnement qui sont généralement basées sur les différences de solubilité (Whistler, 1965a).

4.1. L'amylose substitué SA,G-n

Il y a plusieurs travaux portant sur la modification d'amylose afin d'améliorer sa performance à contrôler la libération de principe actif (Lenaerts et al., 1991; Sánchez-Chaves and Arranz, 1991; Moussa and Cartilier, 1997; Yasunaga et al., 2000). Cependant, la plupart de ces essais utilisent la même méthode : la réticulation. Cartilier et al. ont proposé l'amylose substitué comme excipient pour la libération contrôlée de médicament à partir de comprimés matriciels et enrobés à sec (Chebli et al., 1999; Chebli et al., 2001).

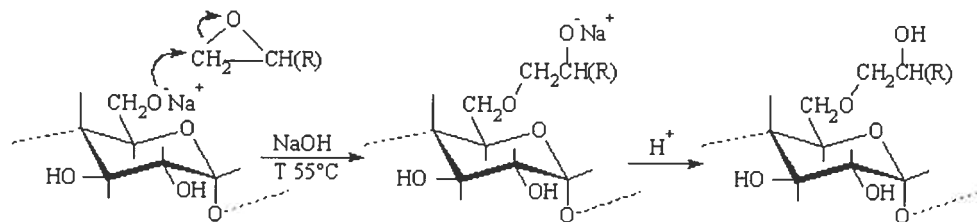


Figure 4.1. Schéma de la synthèse et de la structure de l'amylose substitué.

L'amylose substitué est un éther d'amylose, un amylose cationique (Lewandowicz et al., 2001) obtenu par réaction dans un milieu fortement basique d'un amidon à haute teneur en amylose (Hylon® VII, 70% d'amylose), réagit avec du glycidol comme substituant. Son nom codé se forme par le sigle de l'amylose substitué, SA, celui du substituant et le degré de substitution défini comme le nombre de moles de substituant ajoutées par kilo de Hylon® VII (par exemple, SA,G-2.7). La Figure 4.1. montre le processus de sa synthèse et sa structure (Chebli et al., 1999).

4.2. L'amylose substitué comme excipient pour la libération contrôlée de médicament

La substitution améliore beaucoup la performance de l'amylose pour la libération contrôlée de médicament.

D'abord, l'amylose substitué a une haute comprimabilité. Il peut être mélangé avec le principe actif et les autres excipients par une simple opération et le mélange obtenu peut être directement comprimé. Un comprimé à base d'amylose substitué est assez résistant mécaniquement, par exemple, la dureté d'un comprimé de SA,G-2.7 qui pèse 400 mg est de plus de 35 *kgf*.

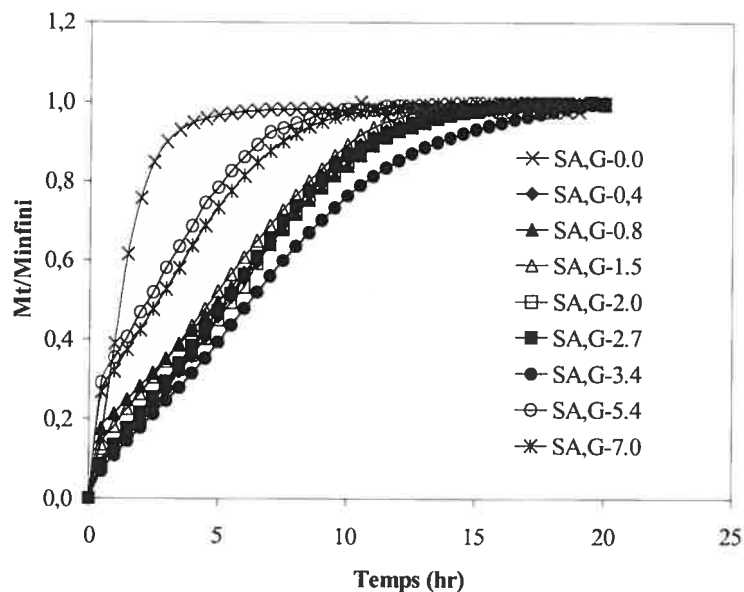


Figure 4.2. Effet du degré de substitution sur la libération de principe actif à partir de comprimés matriciels de 400 mg contenant 10% d'acétaminophène.

La Figure 4.2. montre la différence de performance dans le contrôle de la libération de principe actif, entre les différents degrés de substitution. Il n'y a pas d'influence significative du degré de substitution sur les performances de l'amylose substitué, pour les degrés de substitution entre 0,4 et 3,4. Or, le SA,G-2.7 combine un excellent contrôle de la libération à une indépendance de celle-ci vis-à-vis de la compression.

Pour les degrés de substitution 0 et plus grand que 3,4, les caractéristiques d'une libération contrôlée ne sont plus respectées (Chebli et al., 1999).

Le degré de substitution influence cependant l'absorption d'eau par les comprimés d'amylose substitué, comme le montre la Figure 4.3. L'absorption d'eau augmente en fonction du degré de substitution. La quantité d'eau absorbée est assez élevée surtout pour un degré élevé de substitution. Pourtant, pour un degré très élevé de substitution (supérieur à 3,4), une érosion du gel se produit à cause du réarrangement des molécules et accélère donc la libération de médicament (Chebli et al., 1999).

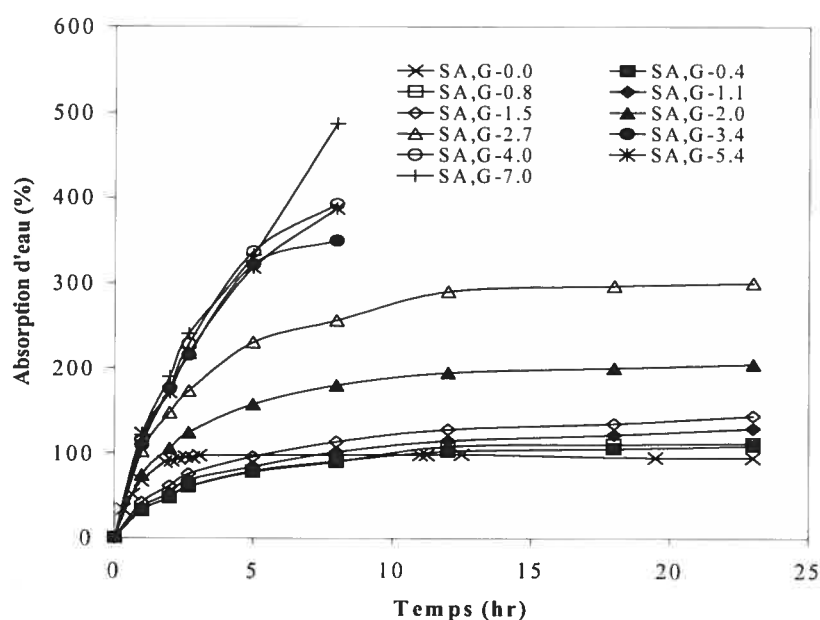


Figure 4.3. Effet du degré de substitution sur l'absorption d'eau par des comprimés matriciels de SA,G.

La force de compression n'a pas d'influence significative sur la vitesse de libération de principe actif. La Figure 4.4. montre la vitesse de libération de principe actif en fonction du temps, à partir de comprimés de SA,G-2.7 de 400 mg contenant 10% d'acétaminophène. Or, lors de la première heure de dissolution, une vitesse de libération élevée a été observée (Chebli and Cartilier, 2000). Ce « burst effect » de libération a été rapporté par beaucoup de chercheurs et a été résumé par Huang et

Brazel (Huang and Brazel, 2001). La libération rapide du médicament présent à la surface du comprimé est la cause principale de cet effet.

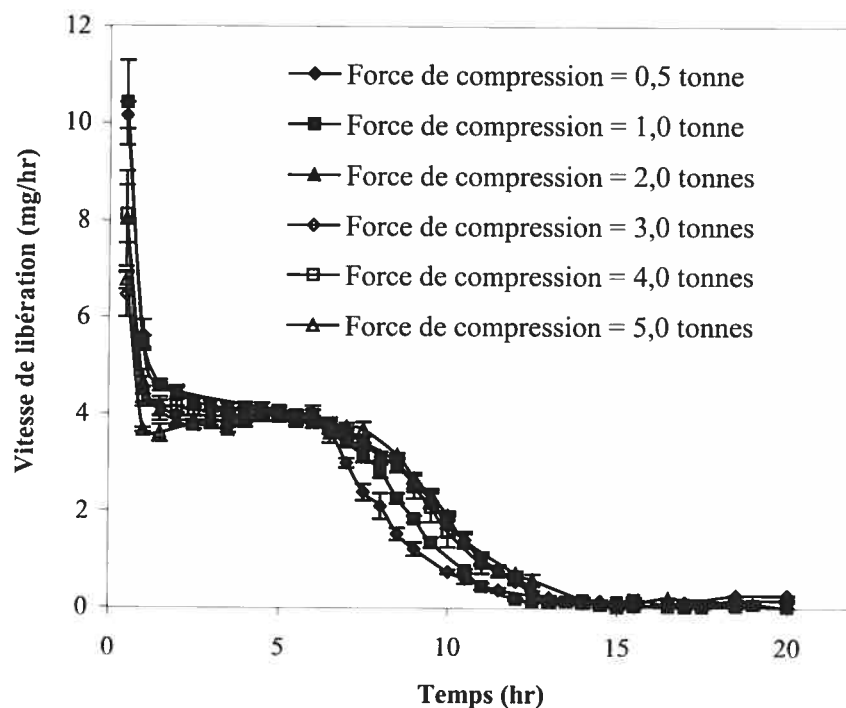


Figure 4.4. Effet de la force de compression sur la vitesse de principe actif libéré à partir de comprimés matriciels de SA,G-2.7 contenant 10% d'acétaminophène.

D'autre part, la durée totale de libération de principe actif à partir de comprimés de SA,G-2.7 est quasi proportionnelle à leur masse (Figure 4.5.) (Chebli and Cartilier, 2000).

De plus, la capacité de teneur en principe actif des comprimés à base de SA,G est assez élevée (Figure 4.6.) (Chebli and Cartilier, 2000).

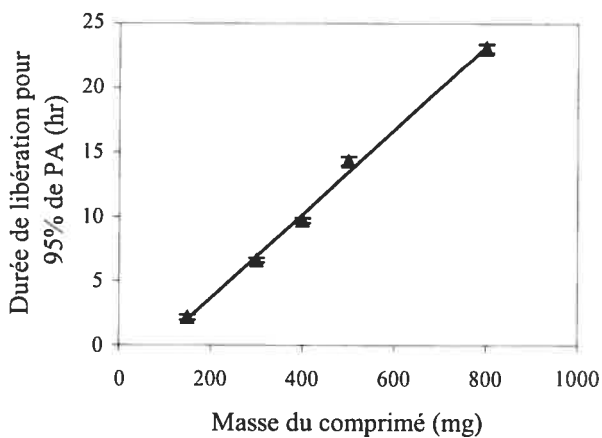


Figure 4.5. Durée de libération pour 95% de PA à partir de comprimés matriciels de SA,G-2.7 contenant 10% d'acétaminophène.

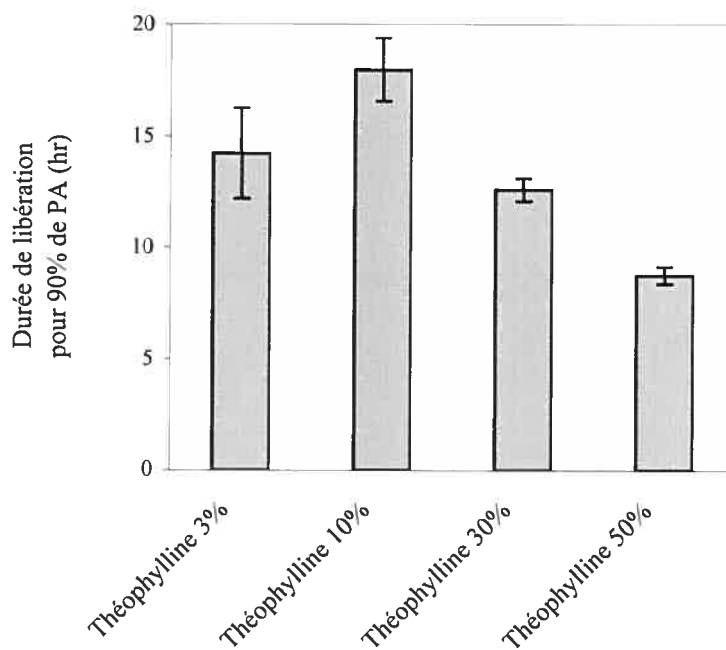


Figure 4.6. Durée de libération pour 90% de PA à partir de comprimés matriciels de SA,G-2.7 contenant différents pourcentages de théophylline.

La Figure 4.7. montre le profil de la libération de principe actif à partir de comprimés enrobés avec du SA,G-2.7, avec ou sans la présence de l'enzyme amylolytique du TGI. Il apparaît que le gel de SA,G-2.7 est assez stable même en milieu enzymatique et montre une performance remarquable dans le contrôle de la libération de médicament (Chebli and Cartilier, 2000).

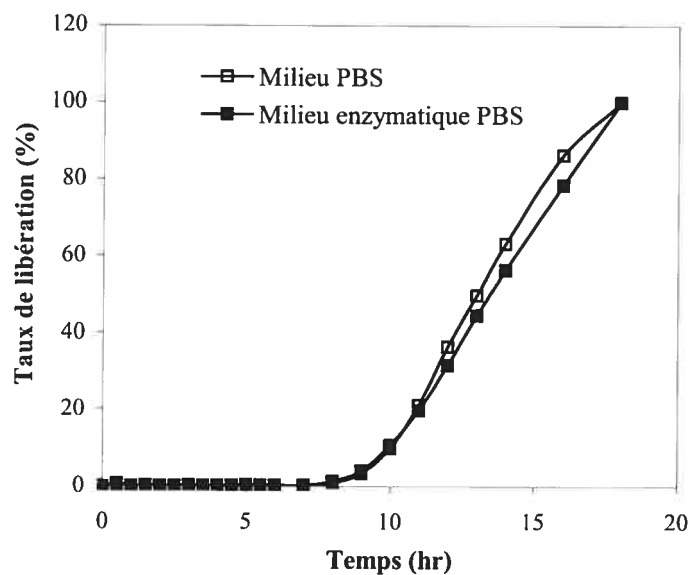


Figure 4.7. Effet de l'alpha-amylase sur la libération de PA à partir de comprimés enrobés à sec avec le SA,G-2.7.

5. Objectifs

Le but de cette étude est d'évaluer les propriétés de l'amylose substitué SA,G-2.7 comme excipient pour la libération contrôlée de principe actif à partir de comprimés matriciels et enrobés à sec, afin d'offrir des données de base pour le développement de nouveaux médicaments. Cette étude inclue deux parties :

a) La première partie vise à évaluer les propriétés du gel de SA,G-2.7 à partir de la mesure de l'absorption d'eau par les comprimés de ce polymère.

- Évaluation de l'absorption d'eau par des comprimés d'amylose substitué SA,G-2.7 pour différentes épaisseurs de comprimés et différentes conditions opératoires (différentes forces de compression, présence de lubrifiant et d'électrolyte);
- Modélisation de l'absorption d'eau par des comprimés d'amylose substitué SA,G-2.7 en utilisant la méthode des différences finies, afin de trouver la règle de la formation du gel de ce polymère et appliquer ces connaissances à l'étude de la libération de principe actif.

b) Dans la deuxième partie, les profils de libération du principe actif seront évalués à partir de comprimés matriciels et enrobés à sec. Les données expérimentales seront traitées et exprimées mathématiquement.

- Évaluation de la libération de médicaments à partir de systèmes matriciels à base de SA,G-2.7;
- Évaluation de la libération de médicaments à partir de systèmes réservoir à base de SA,G-2.7 réalisés par enrobage à sec;
- Formulation mathématique de la libération de principe actif à partir de deux sortes de comprimés mentionnés ci-dessus.

6. Matériel et méthodes

6.1. Matériaux

6.1.1. Évaluation expérimentale

- Amylose substitué SA,G-2.7. (Chapitre 4.1.);
- Acétaminophène comme principe actif, Laboratoires Denis Giroux Inc., Saint-Hyacinthe, Québec, Canada;
- Hydroxypropylméthylcellulose (HPMC) (Methocel K4M et E4M PREM), Dow Chemical Co., Midland, MI, É.-U.;
- Appareil de dissolution USP XXIII/NF18 N°2, DTB 678 équipé de l'installation thermostatique de circulation VTC 200, Logan Instruments Corp., New Jersey, É.-U.;
- Presse hydraulique, Specac, Kent, R.-U.;
- Spectrophotomètre, U-2001, Toshiba, Japon

6.1.2. Formulation mathématique et modélisation numérique

- Matlab®, Version 6 (Release 12), © The MathWorks, Inc., Natick, E.-U.
- Origin®, Version 7.0, © OriginLab Corporation, Northampton, E.-U.

6.2. Méthodes

6.2.1. Évaluation expérimentale

- **Préparation des comprimés matriciels**

La poudre est mélangée manuellement dans un mortier, puis est directement comprimée. La force de compression reste constante pendant 30 *secondes*. Sauf pour l'étude sur l'effet de la force de compression, la force de compression est de 2,5

tonnes/cm^2 . Le diamètre des comprimés est de 12,8 mm. Pour évaluer l'effet de la force de compression, les comprimés sont préparés sous les forces de compression 1,5 / 2,5 / 3,5 et 5,0 tonnes/cm^2 .

▪ Préparation des comprimés enrobés

Dans cette étude, les comprimés enrobés ont une structure cylindrique en deux couches, comme le montre la Figure 6.1. Le principe actif est seulement dans le noyau qui pèse 85 mg et contient 90% de PA et 10% d'amidon. Le noyau est pré-fabriqué avec la machine à comprimer.

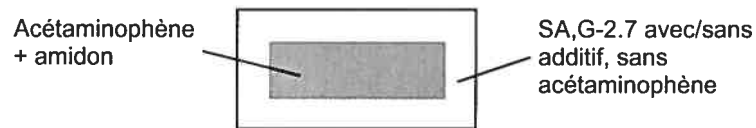


Figure 6.1. Schéma d'un comprimé enrobé à sec.

Pour préparer le comprimé enrobé à sec, un lit de poudre est d'abord préparé en mettant une partie (la moitié moins 25 mg en tenant compte de l'espace entourant le noyau) de poudre au-dessous de la matrice. Puis, le noyau est placé au centre du lit de poudre. Après avoir versé la poudre restante, le mélange est comprimé dans la presse hydraulique sous la force 2,5 tonnes/cm^2 . La force reste aussi constante pendant 30 secondes.

▪ Absorption d'eau par des comprimés de SA,G-2.7

Pour évaluer l'absorption d'eau par le polymère ainsi que l'effet d'additifs hydrophiles et hydrophobes, les comprimés de SA pur et de SA additionné du lubrifiant (stéarate de magnésium) et de l'électrolyte (chlorure de sodium) sont d'abord pesés. Les comprimés sont laissés tremper pendant 24 heures dans un appareil de dissolution avec une agitation de 50 rpm, au sein d'une solution de

tampon phosphaté (PBS, $pH = 7,4$) à $37 \pm 0,5^\circ\text{C}$. Après avoir récupéré le comprimé de la solution et attentivement enlevé l'eau à sa surface, celui-ci est pesé et l'absorption d'eau est calculée d'après les équations ci-dessous :

pour les comprimés de SA pur,

$$A = \frac{M' - M}{M} \times 100\% \quad (\text{Équation 6.1.})$$

pour les comprimés de SA contenant l'électrolyte,

$$A = \frac{M' - M(1-n)}{M(1-n)} \times 100\% \quad (\text{Équation 6.2.})$$

et pour les comprimés de SA contenant le lubrifiant,

$$A = \frac{M' - M}{M(1-n)} \times 100\% \quad (\text{Équation 6.3.})$$

où A : Absorption d'eau par le polymère (%);

M' : Masse du comprimé trempé (mg);

M : Masse du comprimé sec (mg);

n : Fraction d'additif.

▪ **Cinétique de la libération de médicament à partir de comprimés matriciels ou enrobés à sec**

La libération de principe actif au cours du temps est suivie par la méthode de dissolution in vitro USP XXIII/NF18 N°2. Les comprimés sont placés dans 900 ml d'une solution de tampon phosphaté à $37 \pm 0,5^\circ\text{C}$. L'appareil est équipé d'un agitateur en forme d'hélice tournant à une vitesse de 50 rpm. La quantité du PA libéré dans la solution est déterminée par spectrophotométrie sous une longueur d'onde de 244 nm (type de la cellule d'échantillon 10 mm).

Les résultats seront graphiquement exprimés sous deux formes : le taux et la vitesse de libération en fonction du temps.

6.2.2. Formulation mathématique et simulation numérique

Dans cette étude, un modèle numérique sera développé pour simuler l'absorption d'eau par des comprimés matriciels de SA,G-2.7. Le résultat calculé sera comparé avec les valeurs expérimentales. Ce modèle sera basé sur l'équation de Phillipis (Équation 2.8.) et la méthode des différences finies (Chapitre 3.2.). Un logiciel sera mis au point pour réaliser les calculs matriciels à l'aide de Matlab®. La méthode sera expliquée en détail au Chapitre 7.4. et les fonctions, la structure ainsi que les codes source du programme seront présentés à l'Annexe 2.

Quant à la libération de médicaments à partir de comprimés matriciels ou enrobés à sec, les données expérimentales seront d'abord analysées selon l'équation de Peppas (Équation 3.1.) et son perfectionnement (Équation 3.4.). Puis à l'aide d'Origin®, une adaptation polynomiale sera explorée en vue d'obtenir une équation empirique utilisable.

RÉSULTATS ET DISCUSSION

7. Absorption d'eau par les comprimés matriciels de SA,G-2.7

7.1. Effet de la force de compression

7.1.1. Influence de la force de compression sur le volume de comprimé

Le volume de comprimé reflète la comprimabilité d'un polymère, i.e. sa propriété de déformation plastique sous une force élevée. La Figure 7.1. montre les épaisseurs des comprimés de différentes masses de SA,G-2.7 pur, obtenus sous différentes forces de compression : 1,5 / 2,5 / 3,5 et 5,0 *tonnes/cm²*. La Figure 7.2. montre le même type de relation, mais pour le SA,G-2.7 additionné de 0,2% de stéarate de magnésium.

Pour le SA pur, la force la moins élevée (1,5 *tonnes/cm²*) donne un volume légèrement moins élevé. Mais pour les 3 autres forces de compression, il n'y a pas de différence. Généralement, il y a deux type de déformation, les déformations élastique et plastique, quand un objet est soumis à une contrainte. Pourtant, la déformation des polymères est plus compliquée parce que beaucoup de polymères sont des matières viscoélastiques (Painter and Coleman, 1997). Quand un polymère est comprimé, il y aura peut-être une déformation partiellement plastique jusqu'à un certain point, comme ce que nous avons observé sur le comprimé sous une force de 1,5 *tonnes/cm²*. Pour les forces 2,5 / 3,5 et 5,0 *tonnes/cm²*, la courbe a une allure très linéaire. Or, pour la force 1,5 *tonnes/cm²*, la courbe n'est pas complètement linéaire, ce qui confirme la déformation partiellement plastique.

Cette déviation par rapport à la linéarité est observée pour les comprimés de SA,G pur de poids élevé. Il est vraisemblable que dans ces conditions, la force transmise ne soit pas suffisante, faute de lubrification adéquate, pour occasionner une transformation irréversible donnant une densité maximale.

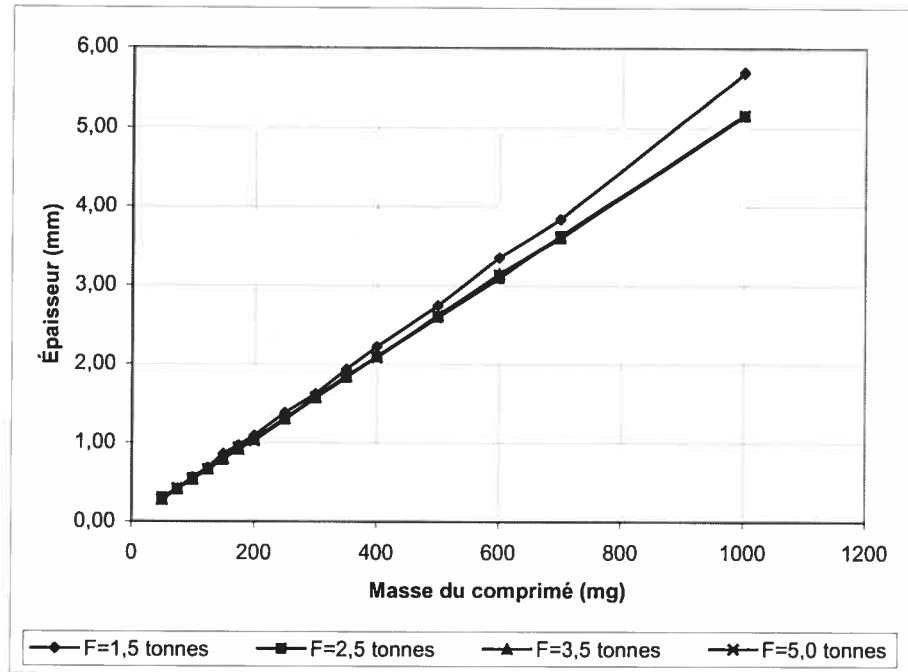


Figure 7.1. Effet de la force de compression sur l'épaisseur des comprimés de SA,G-2.7 pur.

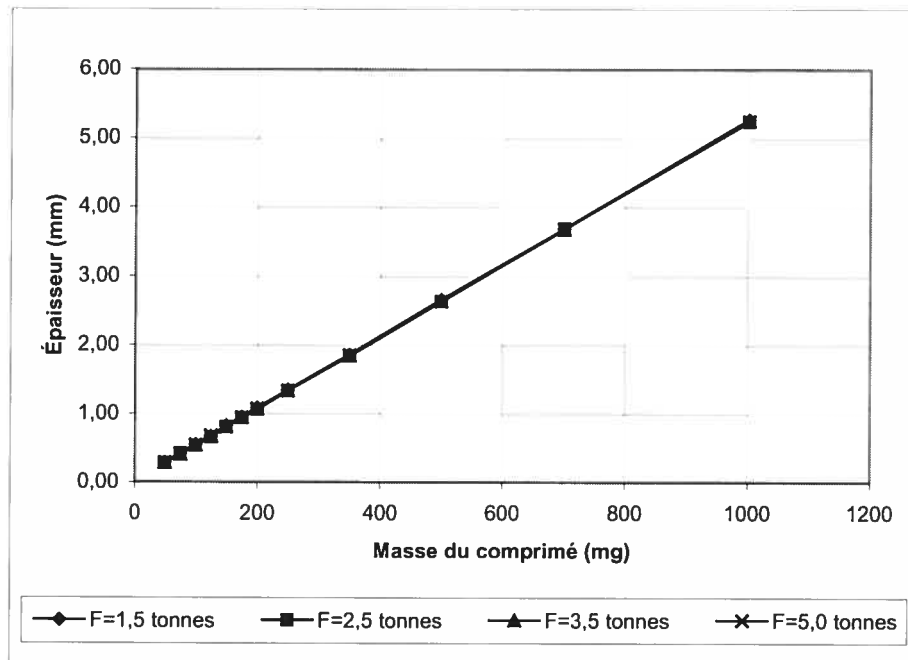


Figure 7.2. Effet de la force de compression sur l'épaisseur des comprimés de SA,G-2.7 contenant 0,2% de stéarate de magnésium.

Pour le SA,G-2.7 additionné du lubrifiant, la force de compression (de 1,5 à 5,0 tonnes/cm²) n'a pas d'effet sur le volume de comprimé. Évidemment, le lubrifiant améliore la fluidité des grains de SA,G-2.7 et augmente sa comprimabilité.

De plus, il n'y a pas de différence sur l'épaisseur entre les comprimés de SA pur et de SA additionné du lubrifiant, ayant la même masse. Donc, le SA,G-2.7 a une bonne comprimabilité. La présence du lubrifiant améliore peut-être la fluidité de la poudre de ce polymère, mais ne change pas la densité de son comprimé. La remarquable linéarité de la relation existant entre l'épaisseur du comprimé et la force de compression, en particulier lorsqu'on ajoute un lubrifiant au polymère SA,G-2.7 montre son extraordinaire capacité à se densifier et à subir un réarrangement optimal sous pression. D'autres travaux (Moghadam et al., accepté) ont montré par microscopie électronique à balayage et porosimétrie à intrusion de mercure que le SA,G-2.7 subissait une fusion ce qui explique l'excellente résistance mécanique observée précédemment (Cartilier et al., 1999) et confirme les présents résultats.

Dans cette étude, le volume de comprimé de SA additionné de l'électrolyte (chlorure de sodium) a aussi été mesuré. Le résultat a une caractéristique similaire à celui de SA pur.

Donc, le volume du comprimé de SA peut être simplement calculé par la détermination du rapport de compression :

$$E = aW \quad (\text{Équation 7.1.})$$

où E : Épaisseur du comprimé (mm);

W : Masse du comprimé (mg);

a : Rapport de compression (mm/mg), égal à $5,15 \times 10^{-3}$ pour le SA pur.

7.1.2. Influence de la force de compression sur l'absorption d'eau par des comprimés de SA

La capacité d'absorber de l'eau est une propriété importante pour un polymère car la couche de gel se forme en présence d'eau. Sous l'angle de la théorie de diffusion

(Chapitre 2.3.) ainsi que celle de la formation d'hydrogel (Chapitre 2.1.), l'absorption d'eau par un polymère n'est pas proportionnelle à son volume sauf dans certains cas (par exemple lorsque la force s'opposant au gonflement du polymère est très faible).

D'autre part, dans la partie précédente (Chapitre 7.1.1.), on a déjà montré que la force de compression (1,5 à 5,0 tonnes/cm²) n'a pas d'effet sur le volume du comprimé sec. On peut donc supposer que les états du polymère, i.e. la structure de la matrice, dans les comprimés fabriqués sous différentes forces de compression sont identiques. En principe, pour l'absorption d'eau, il n'y aura donc pas de différence entre eux. Ce que la Figure 7.3. montre vérifie l'hypothèse exprimée ci-dessus, i.e. l'absorption d'eau diminue en fonction de la masse (ou du volume) du comprimé et ne dépend pas de la force de compression.

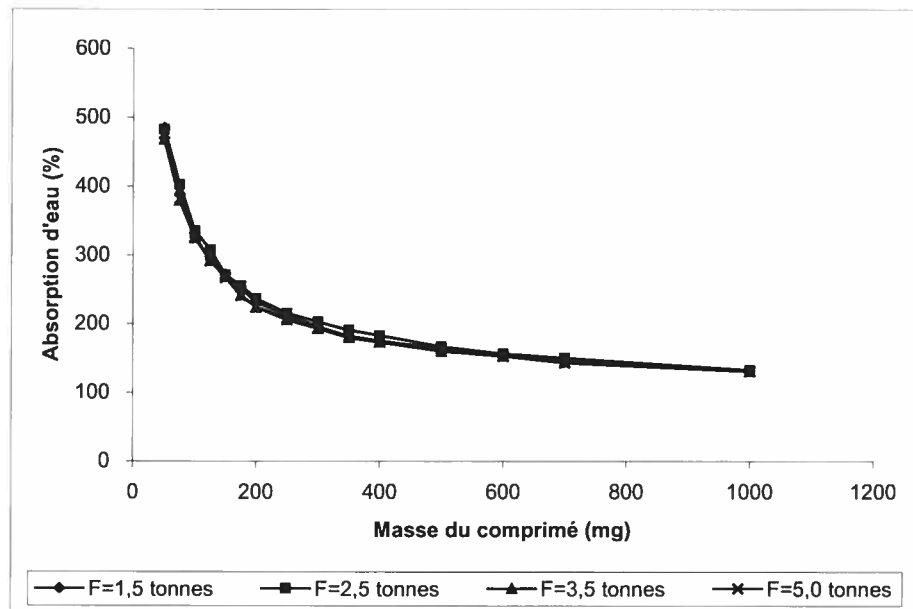


Figure 7.3. Effet de la force de compression sur l'absorption d'eau par des comprimés de SA,G-2.7 pur.

7.2. Effet de la présence d'un électrolyte au sein du comprimé

S'il y a présence d'un autre ingrédient dans le comprimé, la structure de la matrice sera changée. L'expansion du polymère et la force interne au sein du réseau seront

aussi changées. Cela influencera l'absorption d'eau par les comprimés. La présence d'un électrolyte donne lieu à une situation plus compliquée, car il aura deux processus inverses de diffusion.

La Figure 7.4. montre la différence d'absorption d'eau existant entre les comprimés de SA pur et de SA additionné de 5%, 10% ou 15% de chlorure de sodium. La présence d'électrolyte augmente l'absorption d'eau, proportionnellement à sa teneur, dans le cas des comprimés de masse supérieure à 200 mg. Cette augmentation peut être expliquée par les quatre considérations suivantes :

- **Remplissage de cavité**

Les molécules de chlorure de sodium occupent un certain volume au sein du comprimé. Quand le comprimé est placé dans la solution aqueuse, les molécules de chlorure de sodium diffusent vers la solution du milieu externe. L'espace laissé par les molécules de chlorure de sodium libéré sera donc rempli par les molécules d'eau.

- **Amélioration de l'imprégnation du polymère**

La présence d'électrolyte diminue l'angle de contact entre le liquide et les particules de polymère. Le polymère devient donc plus facile à imprégner d'eau et on peut supposer que la pénétration d'eau plus facile et plus rapide gêne le réarrangement moléculaire du réseau et permet donc un gonflement plus important.

- **Diminution de la résistance du gel**

Les molécules d'électrolyte séparent celles du polymère de la matrice. Quand ces dernières s'hydratent, le réseau se forme plus difficilement à cause de la réticulation physique moins forte. Le gonflement du gel devient donc plus facile.

- **Gonflement élevé du réseau**

Le réseau dans lequel il y a de l'électrolyte gonfle plus que celui du SA pur à cause de la pression osmotique. Quoiqu'à la fin, le réseau se rétrécisse, la matrice viscoélastique a de la difficulté à retrouver une structure stable.

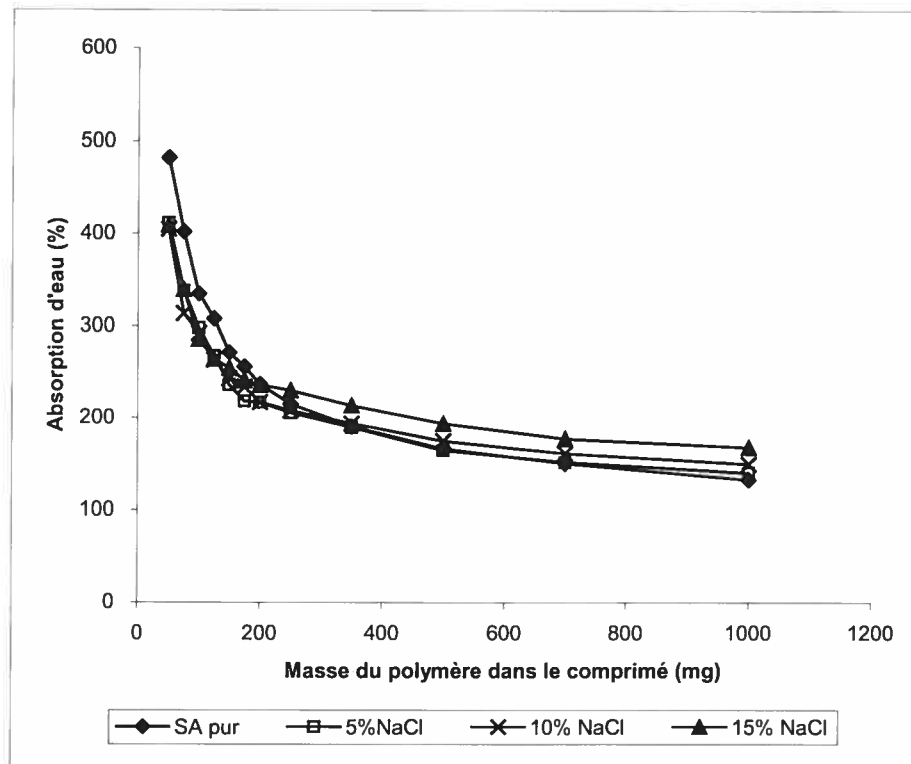


Figure 7.4. Effet de la présence du chlorure de sodium sur l'absorption d'eau par des comprimés de SA,G-2.7, fabriqués sous une force de compression de 2,5 tonnes/cm².

Notons enfin que l'absorption d'eau est exprimée en termes de pourcentage (%) par rapport au poids du polymère car on admet l'hypothèse que l'électrolyte est totalement dissous et a été totalement libéré dans le milieu environnant.

7.3. Effet de la présence d'un lubrifiant hydrophobe

La Figure 7.5. montre la différence d'absorption d'eau entre les comprimés de SA pur et de SA additionné 0,2% de stéarate de magnésium. L'absorption d'eau a été diminuée par la présence du lubrifiant hydrophobe.

Généralement, la présence d'un lubrifiant hydrophobe cause une diminution de la porosité du comprimé et une augmentation de l'angle de contact entre le liquide et les particules de polymère. Mais il a été montré que ce premier effet ne devait pas être considéré dans le cas du SA,G-2.7 (Figures 7.1. et 7.2.). Donc, la diminution de

l'absorption d'eau est principalement due à cause du deuxième effet, soit l'augmentation de l'angle de contact entre le liquide et les particules de polymère qui cause une diminution de l'imprégnation du polymère.

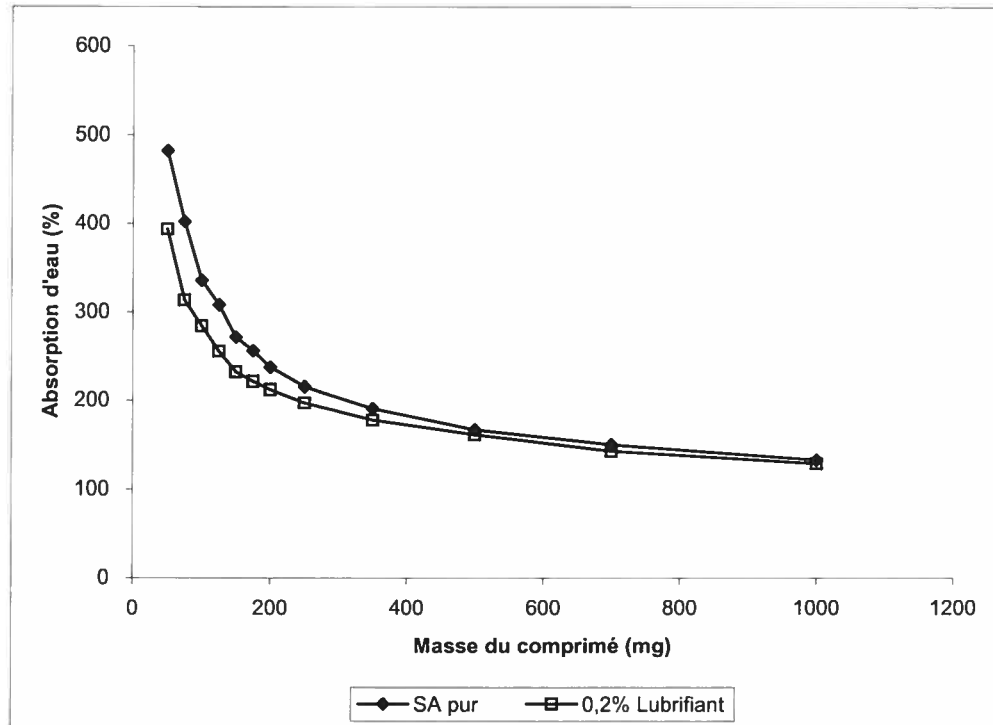


Figure 7.5. Effet de la présence du stéarate de magnésium (0,2%) sur l'absorption d'eau par des comprimés de SA,G-2.7, fabriqués sous une force de compression de 2,5 tonnes/cm².

7.4. Modélisation de l'absorption d'eau

7.4.1. Traitement des données expérimentales

Par la transformation logarithmique des axes de la Figure 7.3., on peut obtenir, comme le montre la figure 7.6., deux lignes droites dont les pentes ne sont pas identiques et se croisent au point où le poids du polymère est de 175 mg. Dans la fabrication des comprimés à libération contrôlée, seuls les comprimés de poids supérieur à 175 mg ont une portée réelle. On obtient donc les équations d'absorption d'eau se présentant comme suit :

$$P_w = \frac{m}{W_p^n} \quad (\text{Équation 7.2.})$$

$$W_w = m \cdot W_p^{(1-n)} \quad (\text{Équation 7.3.})$$

où P_w : Absorption d'eau en pourcentage (%);

W_w : Absorption d'eau en masse (mg);

W_p : Masse du polymère (175 à 1 000 mg);

m : Constante, égale à 14,5;

n : Constante, égale à 0,35.

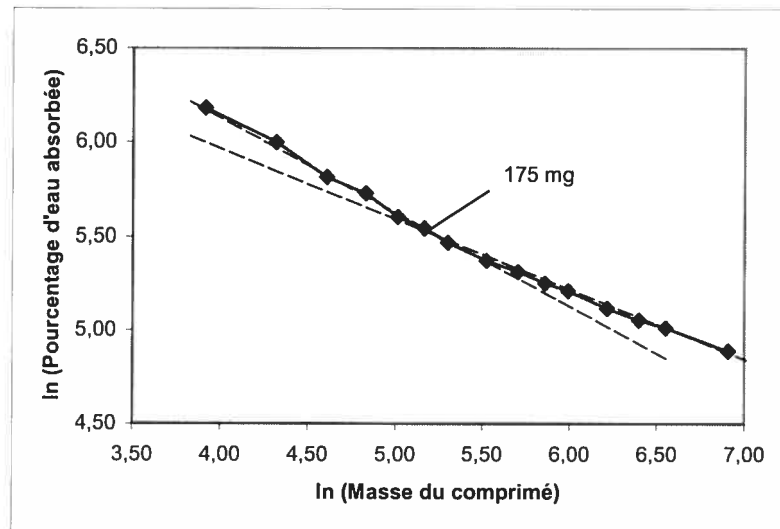


Figure 7.6. Représentation logarithmique de la courbe d'absorption d'eau.

Le coefficient de diffusion d'eau dépend de la concentration du polymère au sein du comprimé (Équation 2.8.). Donc, pour évaluer la diffusion d'eau dans le gel de SA,G-2.7, le volume du comprimé à tout moment doit d'abord être déterminé puisque le gel de SA,G-2.7 est assez rigide et on suppose que le polymère reste totalement dans le comprimé. Or, le gonflement du polymère est un processus compliqué (Chapitre 2.1.), car le volume du comprimé de SA,G-2.7 ne dépend pas linéairement de la teneur en eau. Dans cette étude, à la place de la mesure gigantesque du volume

momentané du comprimé, on a trouvé une méthode simple en mesurant le volume du comprimé à l'état d'équilibre et en présentant une supposition importante : le volume et l'aire radiale du comprimé augmentent linéairement en fonction de la concentration d'eau au sein du comprimé jusqu'à leurs valeurs d'équilibre.

D'abord, le volume du comprimé de SA,G-2.7 à l'état d'équilibre est déterminé en mesurant son épaisseur et son diamètre. Une forme mathématique a donc été trouvée en adaptant l'équation suivante aux données expérimentales :

$$V_{eq} = V_0 \exp\left(k_v \frac{W_w}{W_p}\right) \quad (\text{Équation 7.4.})$$

où V_{eq} : Volume du comprimé à l'équilibre (mm^3);

V_0 : Volume initial du comprimé (mm^3);

k_v : Constante, égale à 0,67.

En général, un comprimé ne peut gonfler infiniment, il existe un rayon et une épaisseur limites (Baille et al., 2002). Dans notre étude, une valeur limite du rayon du comprimé a aussi été observée, égale à 8,5 mm, pour tous les comprimés quelque soit leur poids. Alors le volume et le rayon à un certain temps t , avec la supposition déjà mentionnée plus haut, seront :

$$V_t = V_0 + \frac{C}{C_{eq}}(V_{eq} - V_0) \quad (\text{Équation 7.5.})$$

$$r_t = r_0 + (r_{max} - r_0) \left(\frac{C}{C_{eq}}\right)^{\frac{1}{3}} \quad (\text{Équation 7.6.})$$

où V_t : Volume du comprimé au temps t (mm^3);

r_t : Rayon du comprimé au temps t (mm);

r_0 : Rayon initial du comprimé, égal à 6,4 mm;

r_{max} : Rayon maximum du comprimé, égal à 8,5 mm;

C : Concentration (P/P) en eau au temps t ;

C_{eq} : Concentration (P/P) en eau à l'état d'équilibre.

Donc, l'absorption d'eau et l'épaisseur du comprimé à un certain temps peuvent être calculées. Les données et constantes obtenues seront exploitées lors de la mise au point du modèle numérique.

7.4.2. Modèle numérique

7.4.2.1. Dissection de comprimé

Dans l'Équation 2.5. (Chapitre 2.3.1), la distribution du coefficient de diffusion n'est pas facile à formuler en équation algébrique simple. Donc, dans cette étude, à la place de la façon analytique, la méthode des différences finies (Chapitre 3.2.) sera employée pour résoudre l'équation de diffusion.

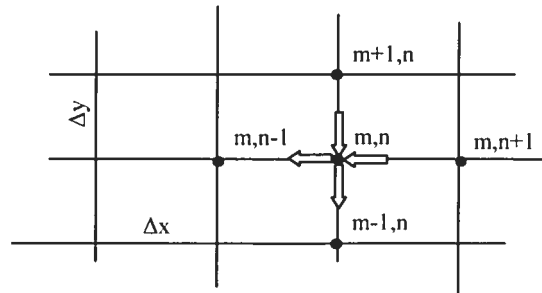


Figure 7.7. Schéma du réseau de la méthode des différences finies.

(\Leftrightarrow : Direction de diffusion)

Selon la méthode des différences finies, l'objet de calcul est divisé en certaines mailles (Figure 7.7.). Si la distribution de concentration à un moment t est déjà connue, la concentration du point (m,n) au nouveau moment $t+\Delta t$ peut être calculée par l'Équation 2.5. et celles ci-dessous:

$$\frac{\partial C}{\partial t} = \frac{C'_{m,n} - C_{m,n}}{\Delta t} \quad (\text{Équation 7.7.})$$

$$\frac{\partial^2 C}{\partial x^2} = \frac{C_{m,n+1} - 2C_{m,n} + C_{m,n-1}}{(\Delta x)^2} \quad (\text{Équation 7.8.})$$

$$\frac{\partial C}{\partial x} = \frac{C_{m,n+1} - C_{m,n}}{\Delta x} \quad (\text{Équation 7.9.})$$

où $C'_{m,n}$: Concentration du point (m,n) au moment $t+\Delta t$;

$C_{m,n}, C_{m-1,n}, C_{m+1,n}, C_{m,n-1}, C_{m,n+1}$: Concentration du point concerné au moment t ;

Δx : Distance selon l'axe des X selon la grille établie;

Δt : Longueur de l'étape du temps.

Pour le coefficient de diffusion D , ainsi que pour les paramètres concernés sur l'axe Y , la même méthode peut être utilisée.

Donc, si la distribution initiale de concentration ($t=0$) est déjà connue, celles à tous les moments subséquents peuvent être calculées en calculant la concentration en eau à chaque point.

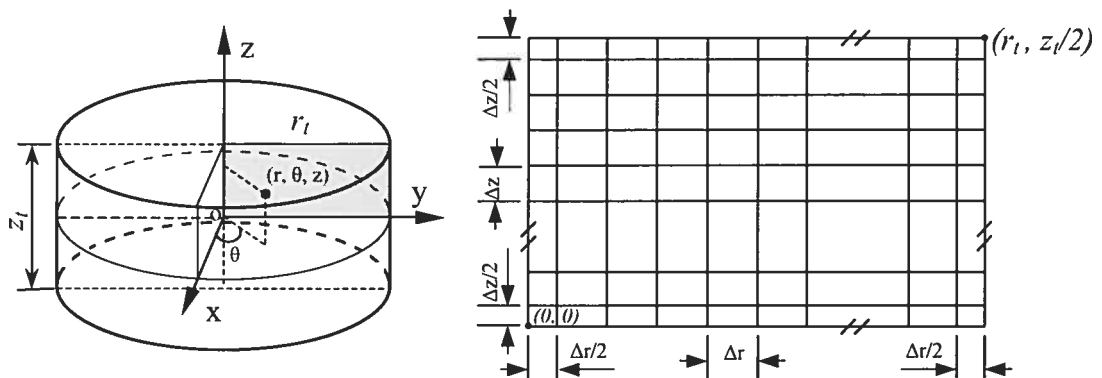


Figure 7.8. Schéma du comprimé pour l'analyse numérique.

Un comprimé a une structure symétrique. Donc, comme le montre la Figure 7.8., on ne doit en fait calculer qu'un secteur sur quatre de la coupe longitudinale traversant le centre de cercle. L'origine du système de coordonnées cylindriques doit alors être placée au point central du comprimé. Pour améliorer l'exactitude du calcul, dans toutes les directions radiale et axiale, la taille des mailles marginales sera considérée comme égale à $\frac{1}{2}$ de celle des mailles internes (Fusegi, 1993).

Pour minimiser le calcul, les longueurs de grille selon la direction radiale Δr et celles selon la direction axiale Δz sont respectivement fixées à 0,2 et 0,06 mm. La longueur d'étape de temps Δt est fixée à 0,1 seconde.

7.4.2.2. Conditions limites

Au début, le comprimé est sec. Donc, la concentration d'eau est égale à zéro.

$$t = 0 \quad C_w = 0 \quad 0 \leq r \leq r_0 \quad 0 \leq z \leq z_0;$$

Quand le comprimé est placé dans l'eau, on suppose que la concentration d'eau à la surface du comprimé peut arriver instantanément à l'état d'équilibre.

$$t > 0 \quad C_w = C_{weq} \quad 0 \leq r \leq r_t \quad z = z_t;$$

$$t > 0 \quad C_w = C_{weq} \quad 0 \leq z \leq z_t \quad r = r_t.$$

Les concentrations d'eau aux autres points égalent à 0 à ce moment. Donc, pour $t = \Delta t$ jusqu'à $t = n\Delta t$, la distribution de concentration dans le comprimé entier peut être déterminée avec les Équations 2.5., 2.8. et 7.1 - 7.9.

D'autre part, pour les points centraux radiaux et axiaux, i.e. $r=0$ ou $z=0$, un traitement spécial est employé comme suit :

$$\frac{\partial^2 C}{\partial r^2} = \frac{2C_{(m+1,n)} - 2C_{(m,n)}}{(\Delta r)^2} \quad (\text{Équation 7.10.})$$

$$\frac{\partial^2 C}{\partial z^2} = \frac{2C_{(m,n+1)} - 2C_{(m,n)}}{(\Delta z)^2} \quad (\text{Équation 7.11.})$$

Évidemment, en comparant les Équations 7.8. et 7.10., on observe qu'une erreur positive est amenée. On ne la discutera pas mathématiquement. Par contre, une vérification avec les données expérimentales sera engagée.

De plus, dans l'Équation 2.8., il y a trois variables inconnues : D_0 , α et ν . Elles peuvent être déterminées par la correspondance avec les résultats expérimentaux.

Un exemple de calcul est montré à l'Annexe 1.

Le calcul en chaque point est un processus répété et le réseau dans la méthode des différences finies est une matrice. L'outil mathématique Matlab® basé sur l'opération matricielle est tout à fait adéquat pour traiter ce type de problème. Donc, dans cette étude, un programme basé sur Matlab® a été développé. Ses fonctions, sa structure et ses codes source sont présentés à l'Annexe 2.

7.4.2.3. Résultats

- **L'absorption d'eau en fonction du temps**

Le Tableau 7.1. et la Figure 7.9. montrent les résultats mesurés et calculés. Donc, le modèle s'adapte bien aux données expérimentales. Dans ce cas, le coefficient de diffusion d'eau D_0 est égal à $2.06 \times 10^{-5} \text{ cm}^2/\text{s}$, α est 5,9 et ν est 1. C'est-à-dire que, pour l'eau, l'Équation 2.8. peut s'exprimer comme suit :

$$D_w = 2.06 \times 10^{-5} e^{-5.9C_p} \quad (\text{Équation 7.12.})$$

Le temps de la diffusion d'eau dans le gel de SA,G-2.7 est assez long et dépasse même 20 heures. Ce gel est donc assez rigide pour contrer le gonflement de polymère et l'érosion physique. Cela présage une bonne performance pour contrôler la libération de médicament à partir de comprimés de SA,G-2.7.

Tableau 7.1. Absorption d'eau par un comprimé de SA,G-2.7 de 400 mg en fonction du temps

Temps (hr)	Absorption d'eau (%)	
	Calculée	Expérimentale
1,00	62,30	62,50
2,00	89,90	88,60
2,68	104,30	104,60
5,00	139,10	138,70
8,00	163,80	156,50
12,00	175,90	177,10
18,00	179,90	180,90
23,00	180,50	183,00

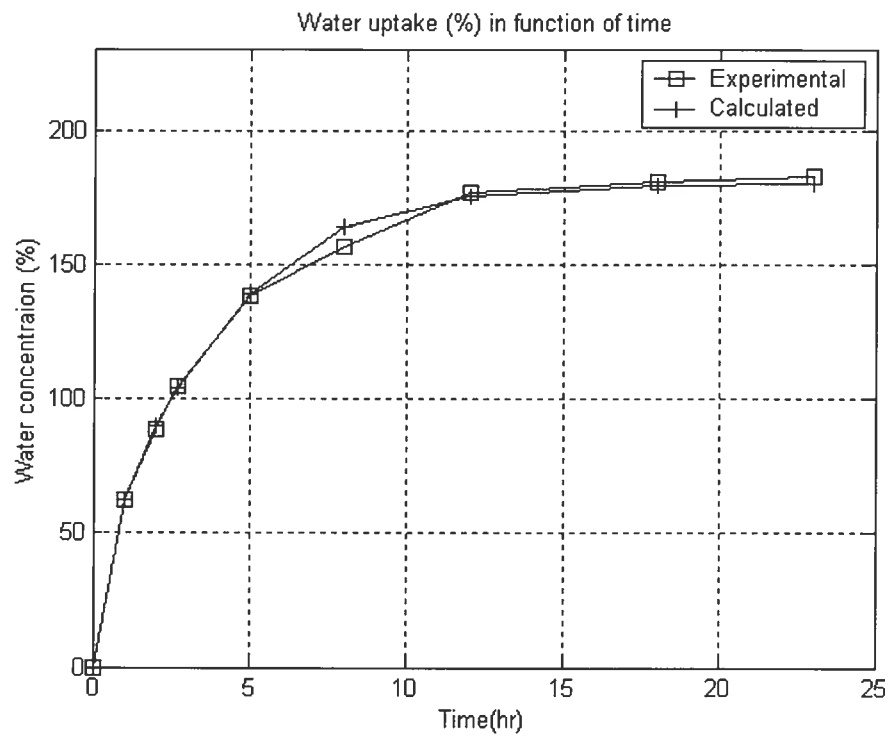


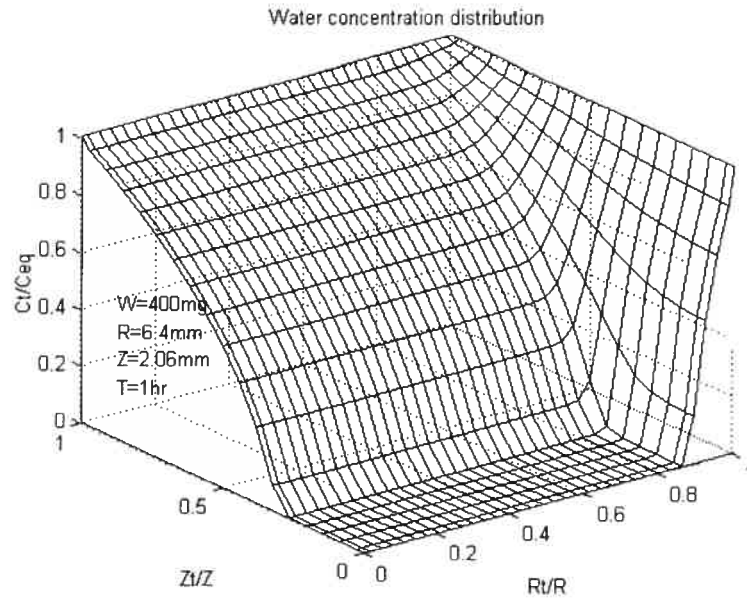
Figure 7.9. Absorption d'eau par un comprimé de SA,G-2.7 de 400 mg en fonction du temps.

▪ Distribution de concentration d'eau dans le comprimé

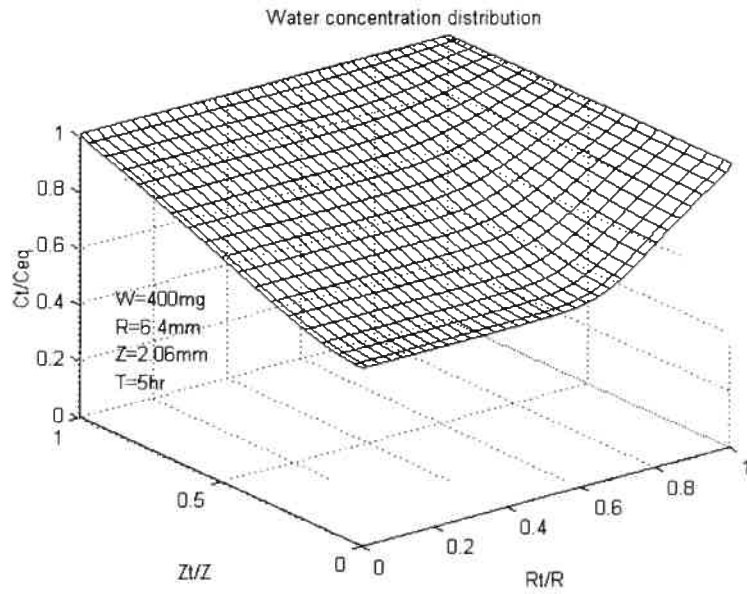
Notre modèle peut être employé pour simuler non seulement l'absorption macroscopique d'eau par les comprimés de SA,G-2.7, mais aussi la concentration en eau au sein des micro-éléments du comprimé. La Figure 7.10. montre la distribution de concentration en eau dans le comprimé à trois moments : 1 *heure*, 5 *heures* et 12 *heures*. On peut distinctement voir le processus de la diffusion d'eau et le gradient de sa concentration à travers la couche de gel en trois dimensions :

Au début de la diffusion, le polymère dans la couche externe s'hydrate très rapidement et forme une couche d'hydrogel, en même temps le centre du comprimé reste sec et le front de gonflement (Chapitre 2.2.2.) est facile à identifier [Figure 7.10. (a)]. La formation de la couche de gel ralentit la pénétration d'eau et la force motrice de diffusion, i.e. le gradient de la concentration en eau, baisse petit à petit par suite de la diffusion d'eau. L'augmentation de la teneur en eau devient de plus en plus lente (Figure 7.9.) et la concentration en eau dans tous les micro-éléments approche peu à peu sa valeur d'équilibre. Or, le processus de diffusion d'eau dans le gel de SA,G-2.7 est assez long et après 12 *heures* on n'atteint toujours pas l'équilibre quoique le gradient de la concentration en eau à travers la couche de gel soit assez faible.

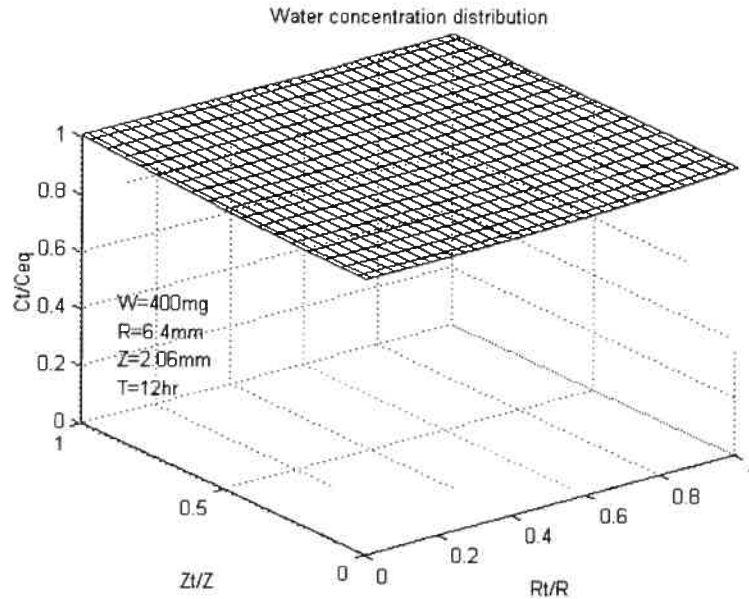
Cette cinétique de diffusion a aussi été observée et rapportée par plusieurs chercheurs en étudiant l'absorption d'eau par des comprimés d'amylose réticulé par l'analyse d'image optique (Moussa and Cartilier, 1996) et de RMN (Baille et al., 2002).



(a)



(b)



(c)

Figure 7.10. Distribution de la concentration en eau dans un comprimé de SA,G-2.7 de 400 mg.

(a) 1 heure; (b) 5 heures; (c) 12 heures

▪ Coefficient de diffusion d'eau en fonction du temps

La Figure 7.11. montre l'évolution du coefficient de diffusion d'eau en fonction du temps. Le coefficient de diffusion arrive rapidement à sa valeur à l'état d'équilibre. Or, à l'intérieur du comprimé, il existe un gradient du coefficient de diffusion en raison de la variation de concentration en eau. Pour le centre du comprimé, la diffusion d'eau reste à un niveau très bas pendant une durée assez longue (environ 3 heures) à cause de l'état sec du polymère. Suite à la diffusion d'eau, le niveau d'hydratation du polymère est de plus en plus élevé et le coefficient de diffusion d'eau augmente jusqu'à sa valeur d'équilibre. Au delà de 15 heures, la variation du coefficient de diffusion d'eau dans le comprimé entier peut être négligée. À ce moment, les molécules d'eau ont leur capacité de diffusion la plus élevée mais il y a seulement une très petite quantité d'eau qui est absorbée, à cause du faible gradient de concentration en eau à travers la couche de gel. En effet, cette période n'influence pas encore suffisamment la diffusion de principe actif, s'il y a lieu.

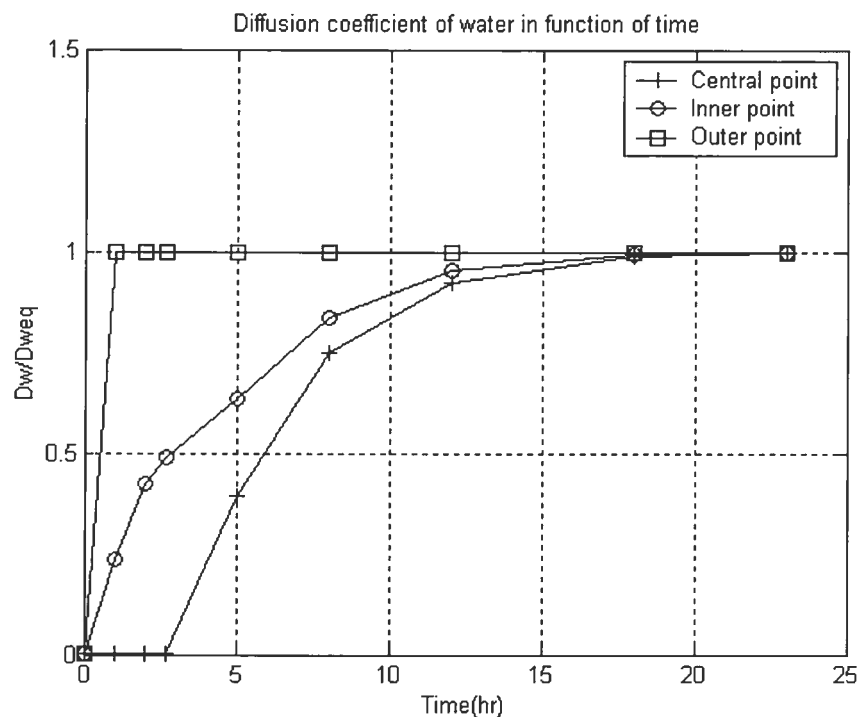


Figure 7.11. Coefficient de diffusion d'eau dans un comprimé de SA,G-2.7 de 400 mg en fonction du temps.

Donc, notre modèle s'adapte bien au résultat expérimental de l'absorption d'eau. Il peut simuler non seulement l'absorption macroscopique d'eau par les comprimés de SA,G-2.7, mais aussi la distribution d'eau au sein des comprimés. Cette méthode a donc le potentiel pour étudier assez minutieusement la formation de gel ainsi que la libération de principe actif. Aussi, il peut réduire efficacement le travail expérimental.

Le modèle de Peppas (Chapitre 3.2.) a utilisé une méthode similaire à la nôtre mais a pris l'HPMC comme objectif de recherche. Dans notre étude, l'absorption d'eau par des comprimés d'HPMC a aussi été étudiée afin d'obtenir une comparaison concrète entre le SA,G-2.7 et ce polymère largement utilisé pour la libération contrôlée de médicament. La Figure 7.12. montre cette différence.

L'absorption d'eau par des comprimés d'HPMC diminue avec la masse des comprimés de façon directement proportionnelle, assez faiblement cependant. Par contre, dans le cas du SA,G-2.7, la relation n'est pas du tout linéaire et montre une très nette dépendance du phénomène par rapport au poids du comprimé. Aussi, un

comprimé d'HPMC est facilement érodé par de l'eau (Alderman, 1984), mais celui de SA,G-2.7 ne subit pratiquement aucune érosion dans les milieux phosphaté et acide. Les mécanismes contrôlant la libération de médicament à partir de comprimés d'HPMC incluent généralement la diffusion et la dissolution (Chapitre 1.3.3.3.). Mais pour le SA,G-2.7, on peut estimer logiquement que la diffusion est le seul mécanisme contrôlant la libération de principe actif à partir de son gel, au moins dans les cas où le principe actif ou les autres composantes de comprimés ne peuvent pas suffisamment causer une érosion évidente de gel. Un polymère dont le gel est assez rigide pour tenir une forme stable et efficace pour contrôler la diffusion de corps dissous est un candidat idéal parmi les excipients des comprimés matriciels et enrobés à sec pour réaliser une libération contrôlée de médicaments. Cette hypothèse sera vérifiée par la suite en évaluant la cinétique de la libération du principe actif à partir de ces deux types de comprimés.

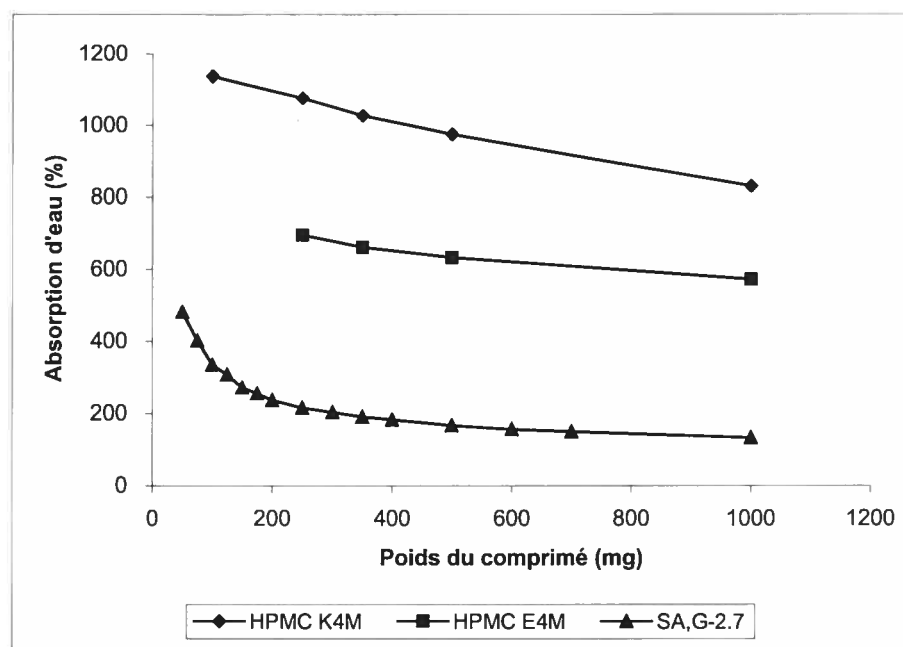


Figure 7.12. Différence entre le SA,G-2.7 et l'HPMC sur l'absorption d'eau.

8. Libération de médicament à partir de comprimés de SA,G-2.7

8.1. Comprimés matriciels

8.1.1. Effet de l'épaisseur de la couche de gel sur la libération de principe actif

Dans la partie précédente, il a été observé que les comprimés de SA,G-2.7 présentaient une structure gélifiée assez rigide après avoir été immergés dans l'eau. On peut donc croire que la diffusion sera un facteur important influençant la libération de médicament à partir de ce type de comprimé. Pour la diffusion via un hydrogel, l'épaisseur de la couche de gel détermine la distance de diffusion et influence donc directement le profil de la libération du principe actif. En gros, les masses des comprimés de composition identique influencent la libération du principe actif. Dans cette étude, le profil de la libération d'acétaminophène à partir de comprimés de SA,G-2.7 de différentes masses est étudié. La Figure 8.1. montre le résultat pour les comprimés contenant 20% de principe actif.

Dans l'ensemble, la libération de principe actif peut être divisée en trois étapes :

- Au début, le principe actif se libère rapidement et un « burst effect » de la libération est observé sans exception sur chaque courbe. Cette étape continue jusqu'à ce que 20% de principe actif soit libéré. Durant cette période, la couche de gel est en train de se former, le principe actif en surface du comprimé se libère rapidement par l'effet commun de la dissolution directe et de la diffusion à travers une mince couche de gel;
- Pour la fraction de libération de 20 à 70%, la vitesse de libération est quasi stable parce que le gel du polymère est assez rigide et contrôle bien la diffusion d'eau et de principe actif ;
- Au delà de la fraction de libération de 70%, à la suite de la libération de la plupart de médicament, la pression osmotique au sein du comprimé baisse. La vitesse de libération du principe actif devient de plus en plus lente jusqu'au terme.

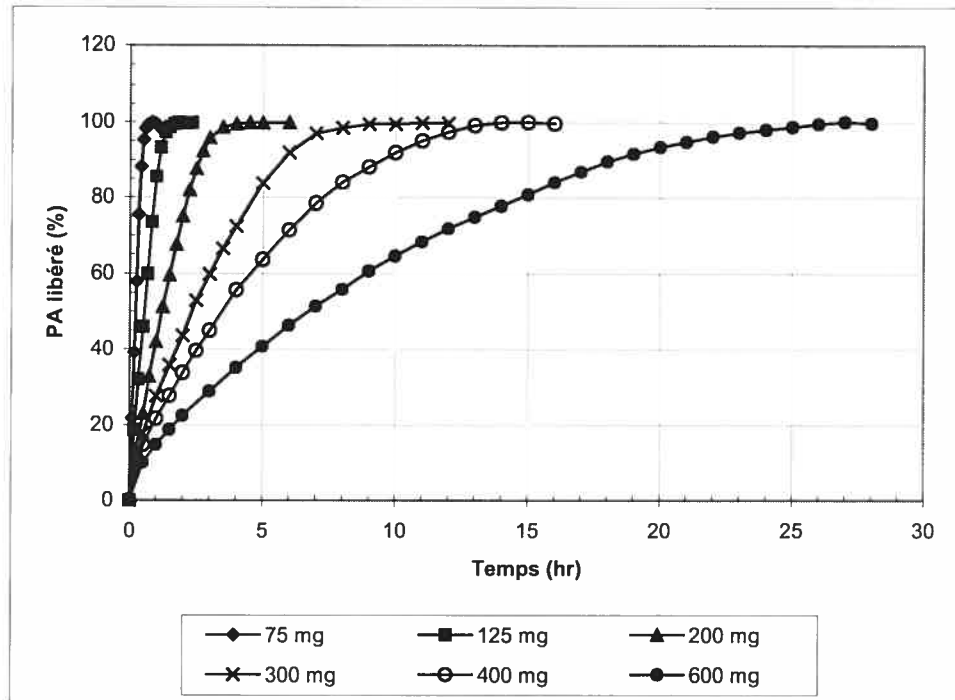


Figure 8.1. Profil de la libération de PA à partir de comprimés de SA,G-2.7, contenant 20% de PA.

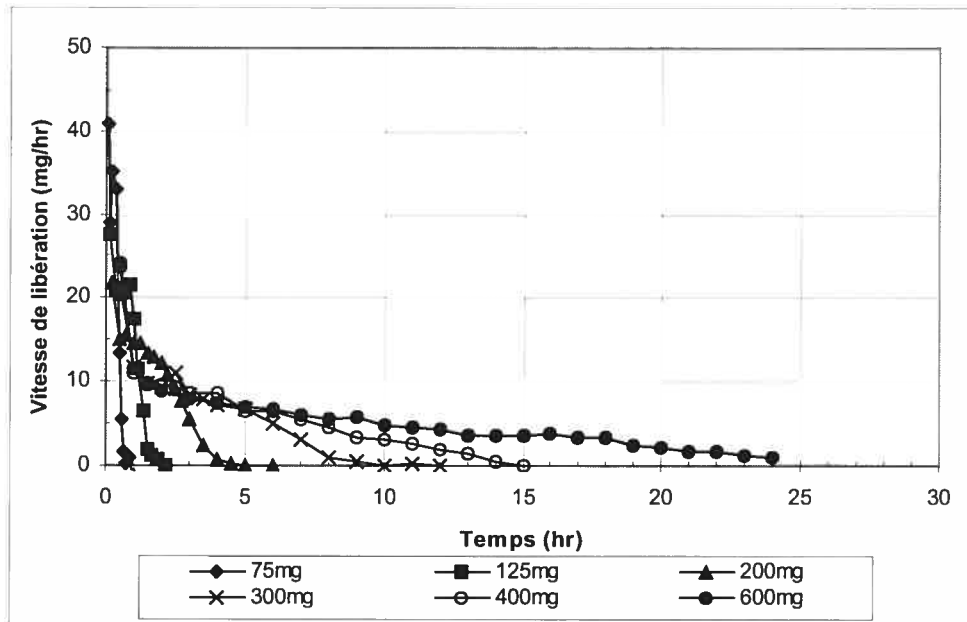


Figure 8.2. Vitesse de la libération de PA à partir de comprimés de SA,G-2.7, contenant 20% de PA.

Une augmentation de la masse du comprimé entraîne une augmentation de la durée pour la libération complète de médicament. L'élévation de la distance de diffusion pourrait expliquer ce phénomène. Une autre hypothèse, plus plausible au vu des résultats, est que le comprimé se comporte comme un comprimé matriciel pour la première partie de la libération, soit le « burst effect », mais comme un système réservoir pour la deuxième et troisième parties de la libération. On observe en effet une vitesse quasi-constante, suivi d'une cinétique de premier ordre lorsque la solution à l'intérieur de la matrice n'est plus saturée (Figure 8.2.). Il est vraisemblable que l'amylose substitué permette la création d'une couche gélifiée externe semblable à la membrane des comprimés enrobés. Dès lors, vu le gonflement relativement faible des matrices de SA,G-2.7 et sa forte dépendance du poids du comprimé, on peut considérer que l'augmentation du poids matriciel pour des comprimés de diamètre identique et donc d'épaisseur variable, doit être interprétée plus comme une augmentation du contenu du réservoir qui s'accompagne nécessairement d'un allongement du temps total de libération. Cela reflète l'efficacité du gel de SA,G-2.7 pour contrôler la diffusion du corps dissous.

Dans cette étude, la libération de médicament à partir de comprimés contenant 1%, 5%, 10%, 30%, 40% et 50% d'acétaminophène a aussi été mesurée. Le résultat présente le même profil que la Figure 8.1. sauf que les vitesses de libération ne sont pas identiques (Figures 8.3. – 8.8.).

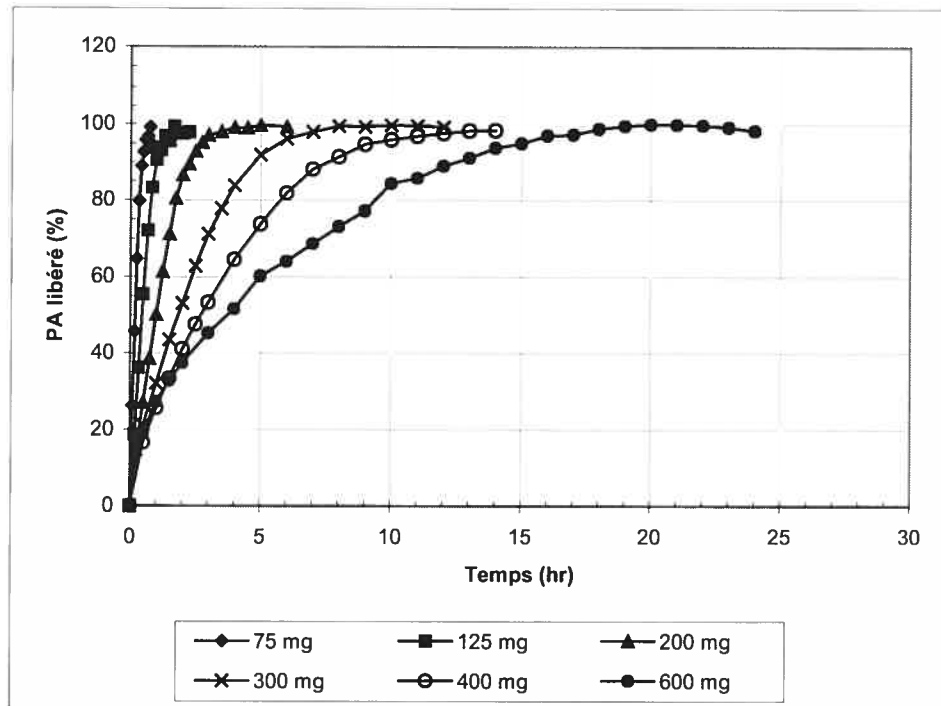


Figure 8.3. Profil de la libération de PA à partir de comprimés de SA,G-2.7, contenant 1% de PA.

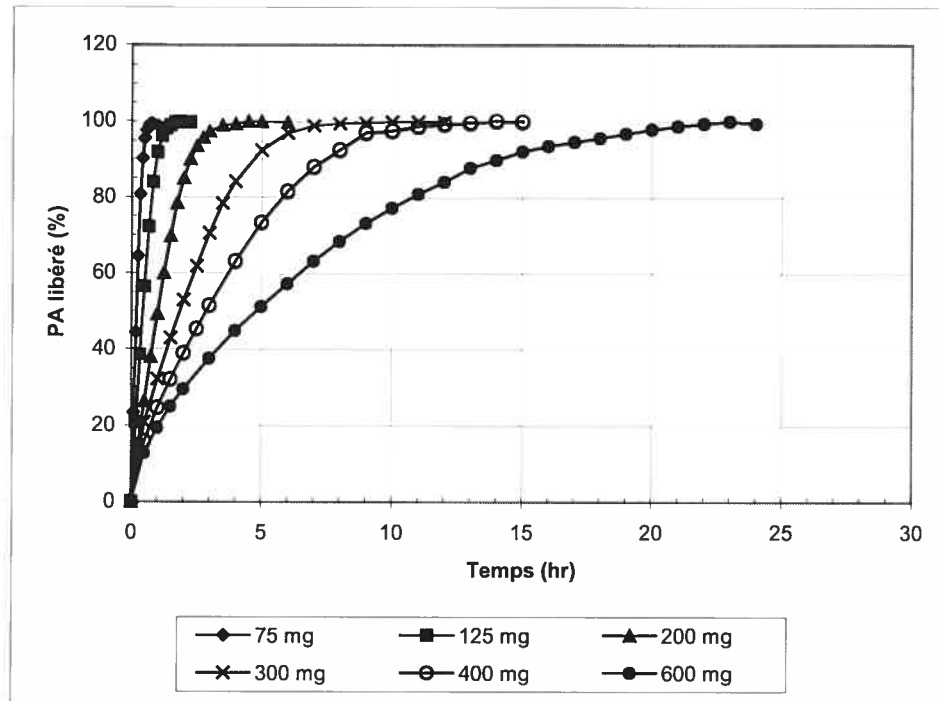


Figure 8.4. Profil de la libération de PA à partir de comprimés de SA,G-2.7, contenant 5% de PA.

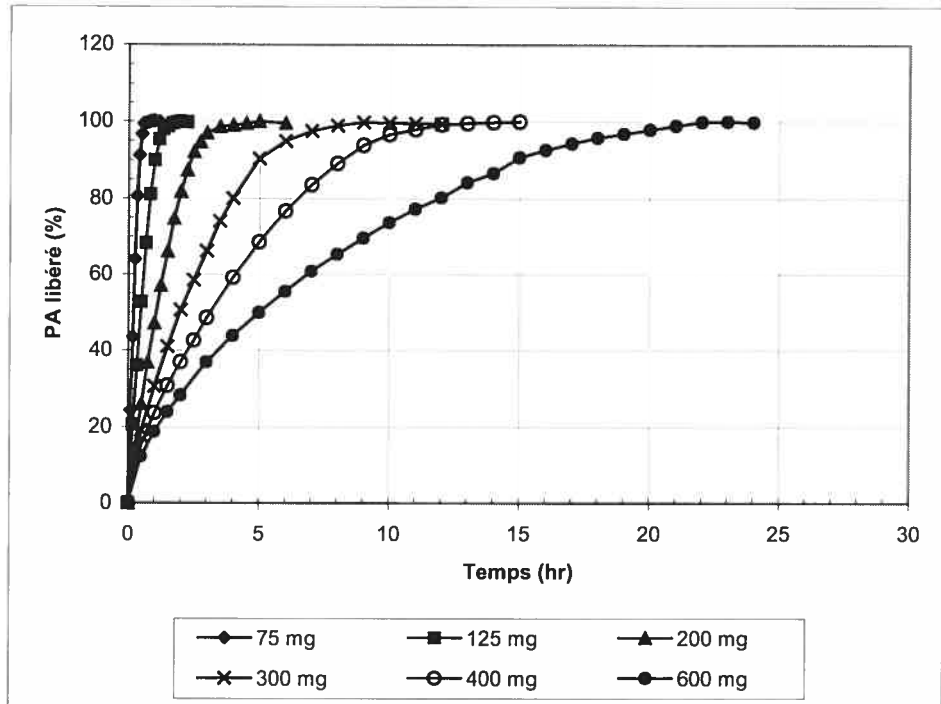


Figure 8.5. Profil de la libération de PA à partir de comprimés de SA,G-2.7, contenant 10% de PA.

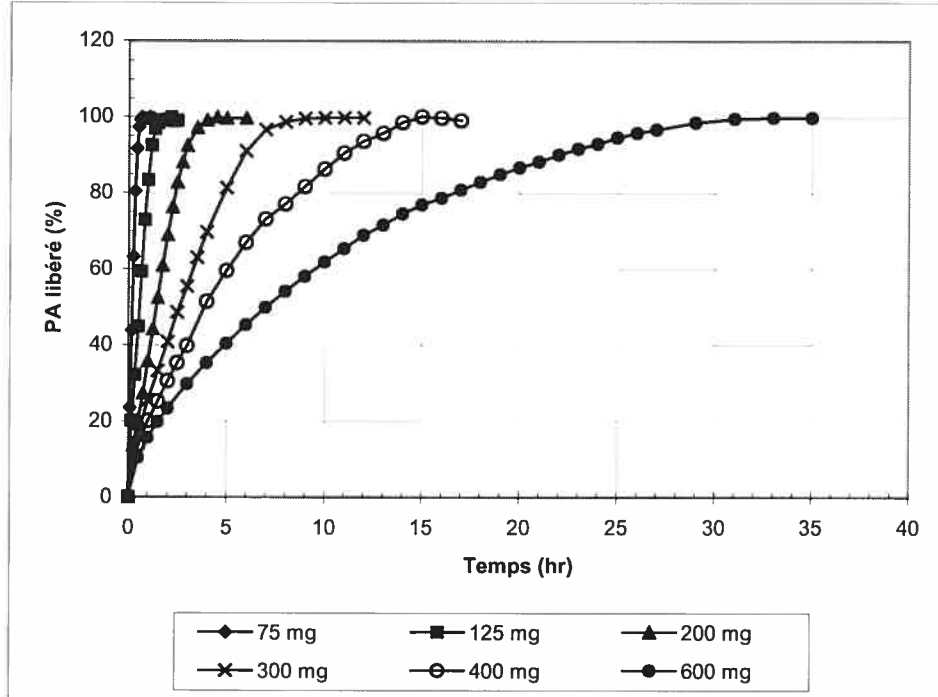


Figure 8.6. Profil de la libération de PA à partir de comprimés de SA,G-2.7, contenant 30% de PA.

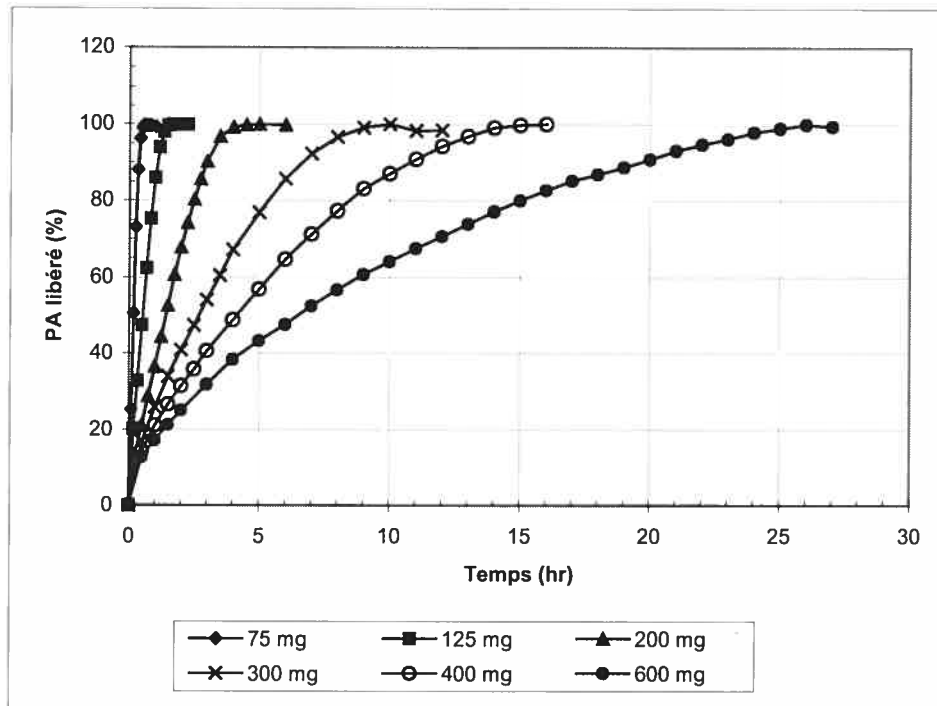


Figure 8.7. Profil de la libération de PA à partir de comprimés de SA,G-2.7, contenant 40% de PA.

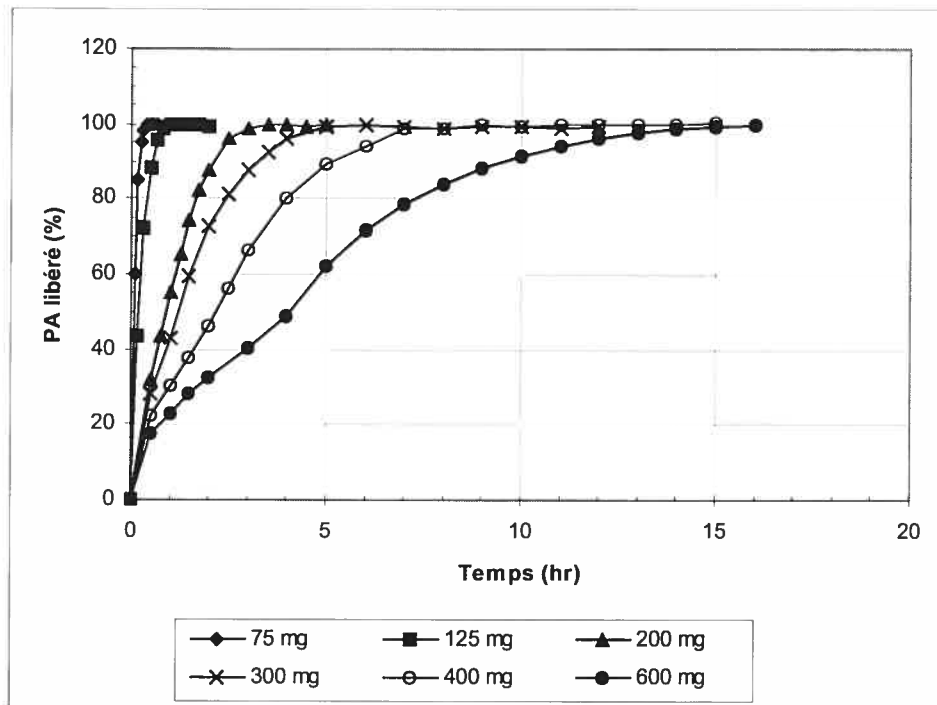


Figure 8.8. Profil de la libération de PA à partir de comprimés de SA,G-2.7, contenant 50% de PA.

8.1.2. Effet de la teneur en principe actif

Dans la conception des formes à libération contrôlée de médicament, la possibilité technique d'utiliser une large gamme de teneurs en principe actif est toujours préférable, parce que cela signifie une haute flexibilité opératoire. Néanmoins, par suite de l'augmentation de la fraction en principe actif, la réassociation physique entre les chaînes de polymère devient de plus en plus faible et le réseau de gel est donc de moins en moins rigide. Aussi, une haute teneur en principe actif cause souvent une porosité matricielle élevée et influence donc la libération de médicament. Par conséquent, l'effet de la teneur en principe actif sur le profil de la libération est un sujet important pour évaluer la capacité d'un polymère comme excipient pharmaceutique contrôlant la libération de principe actif.

Le profil de la libération d'acétaminophène à partir de comprimés de différents poids contenant différents pourcentages de principe actif a été étudié. Les Figures 8.9. – 8.14. présentent les résultats concernés.

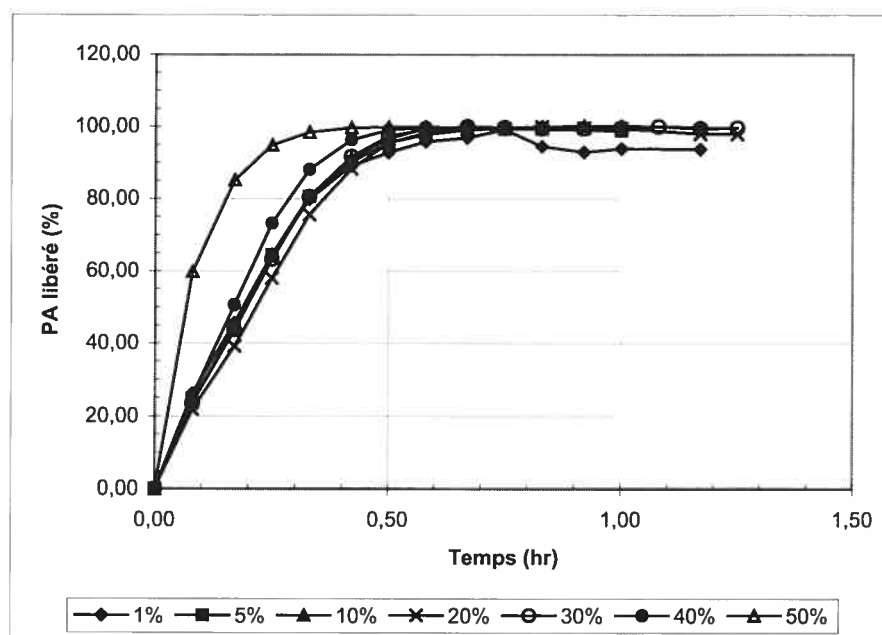


Figure 8.9. Profil de la libération de PA à partir de comprimés de SA,G-2.7 de 75 mg.

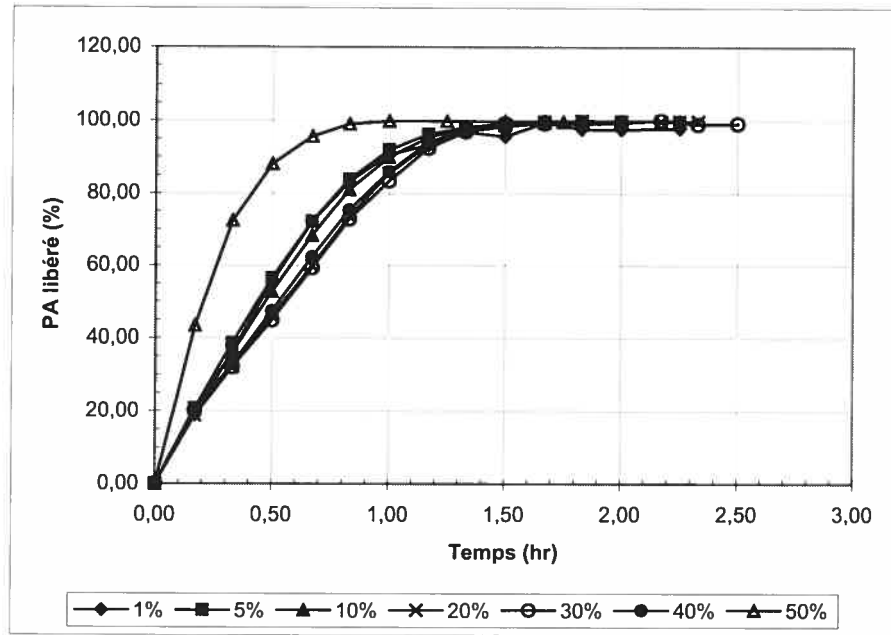


Figure 8.10. Profil de la libération de PA à partir de comprimés de SA,G-2.7 de 125 mg.

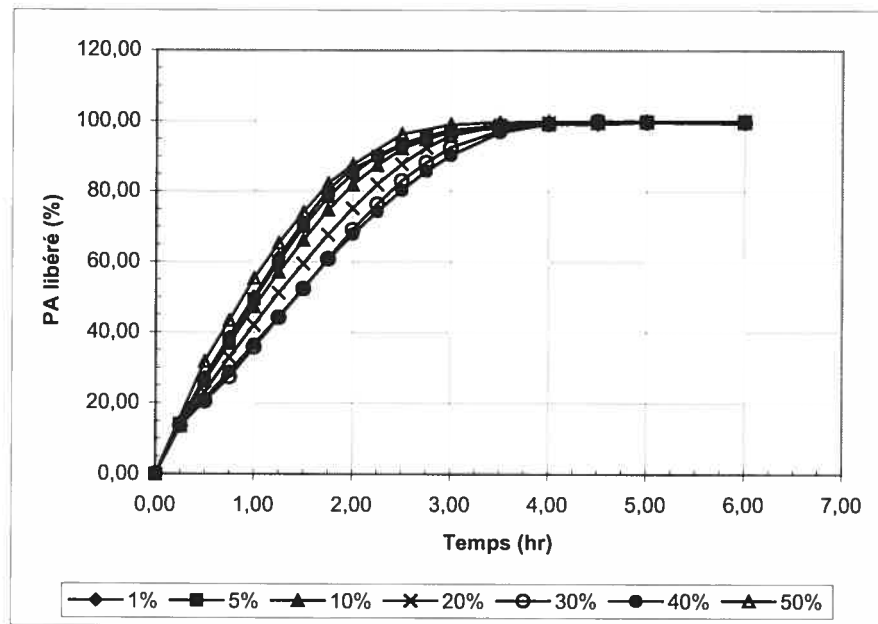


Figure 8.11. Profil de la libération de PA à partir de comprimés de SA,G-2.7 de 200 mg.

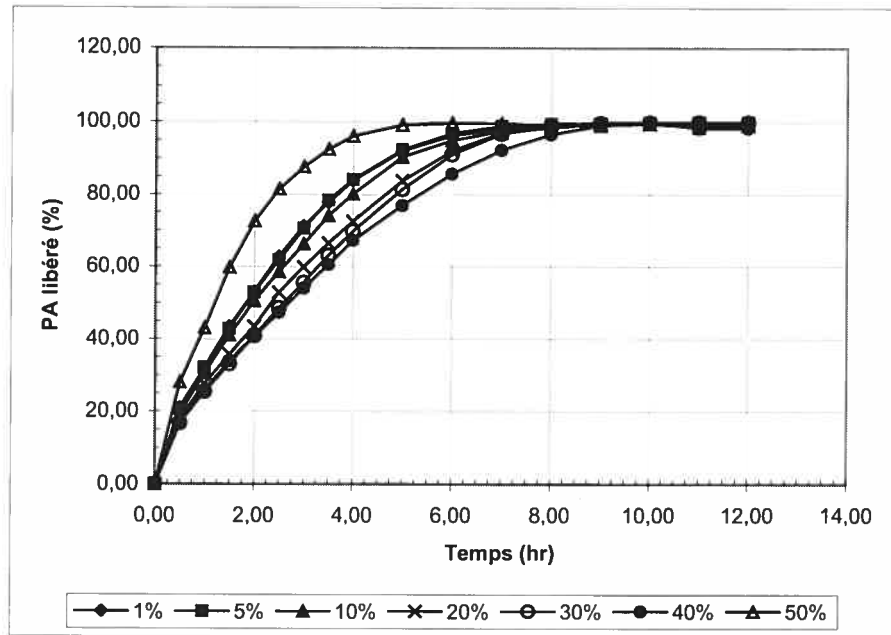


Figure 8.12. Profil de la libération de PA à partir de comprimés de SA,G-2.7 de 300 mg.

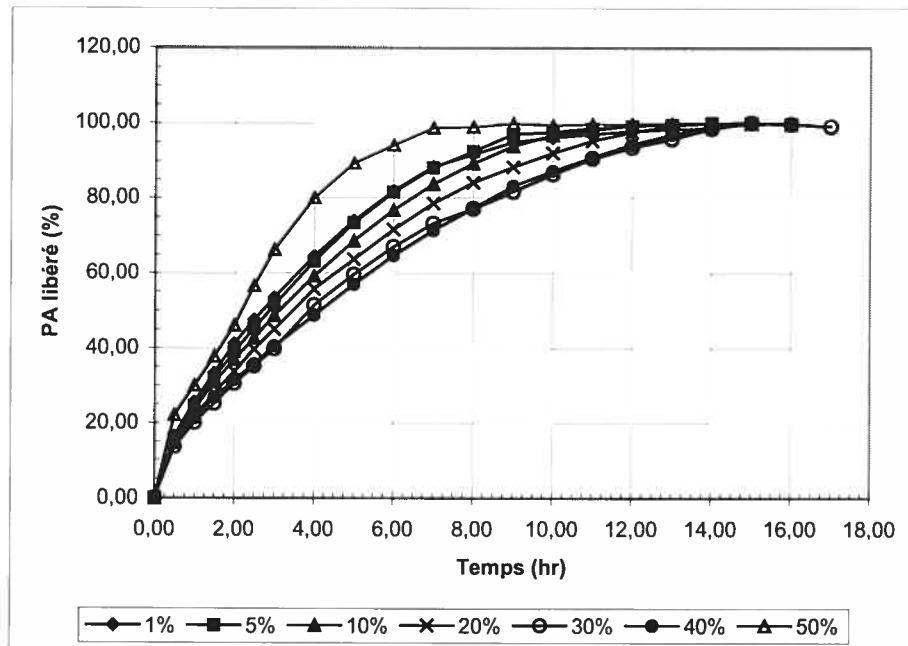


Figure 8.13. Profil de la libération de PA à partir de comprimés de SA,G-2.7 de 400 mg.

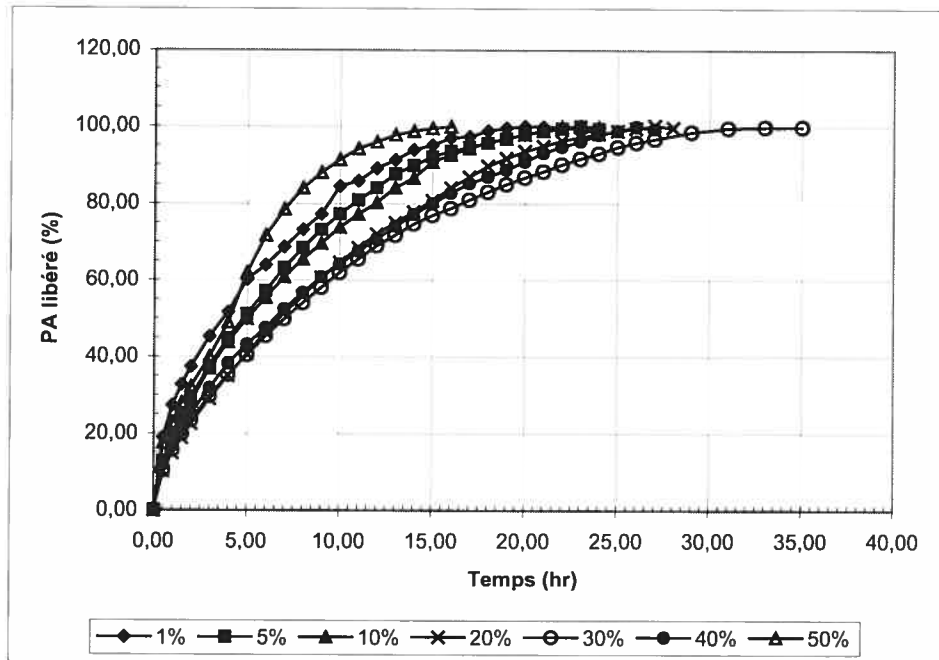


Figure 8.14. Profil de la libération de PA à partir de comprimés de SA,G-2.7 de 600 mg.

Pour les comprimés contenant en deçà de 40% de principe actif, la vitesse relative de libération, i.e. la fraction du principe actif libéré en fonction du temps, est de moins en moins élevée en fonction de la teneur en principe actif. La durée pour la libération complète est donc prolongée. Mais pour le comprimé contenant 50% de principe actif, il y a une situation opposée.

D'après la théorie de diffusion (Chapitre 2.3.), il y a une corrélation positive entre le flux du corps dissous et le gradient de sa concentration, qui n'est pas linéaire pour un système instable. Donc, pour la libération de médicament à partir de notre système, la baisse de la vitesse et la prolongation de la durée n'est pas proportionnelle à la teneur en principe actif.

De plus, la fraction de polymère dans ces comprimés diminue en fonction de la teneur en principe actif. Par exemple, la quantité de polymère au sein de comprimés contenant 40% de principe actif est égale à environ 60% de celle dans le comprimé qui contient 1% de principe actif. Mais il n'y a pas de différence remarquable dans la capacité de ces réseaux de polymère à contrôler la libération de médicament. Donc,

dans l'intervalle de teneurs en principe actif de 1% à 40%, la présence de principe actif n'influence pas significativement l'association physique des chaînes de SA,G-2.7.

Quant aux comprimés contenant 50% de principe actif, la haute teneur en principe actif cause une érosion élevée du gel de polymère et le principe actif se libère plus rapidement à cause de l'effet supplémentaire de dissolution du polymère. Mais la capacité du polymère pour contrôler la libération de médicament n'est pas encore complètement perdue, puisque le profil de libération du médicament montre malgré tout une forme à libération contrôlée.

La Figure 8.15. montre le changement de la vitesse absolue (en masse) de libération du principe actif à partir de comprimés de 400 mg, contenant différents pourcentages de principe actif. On peut voir clairement le « burst effect » de libération, la libération quasi constante et la baisse finale de la vitesse de libération.

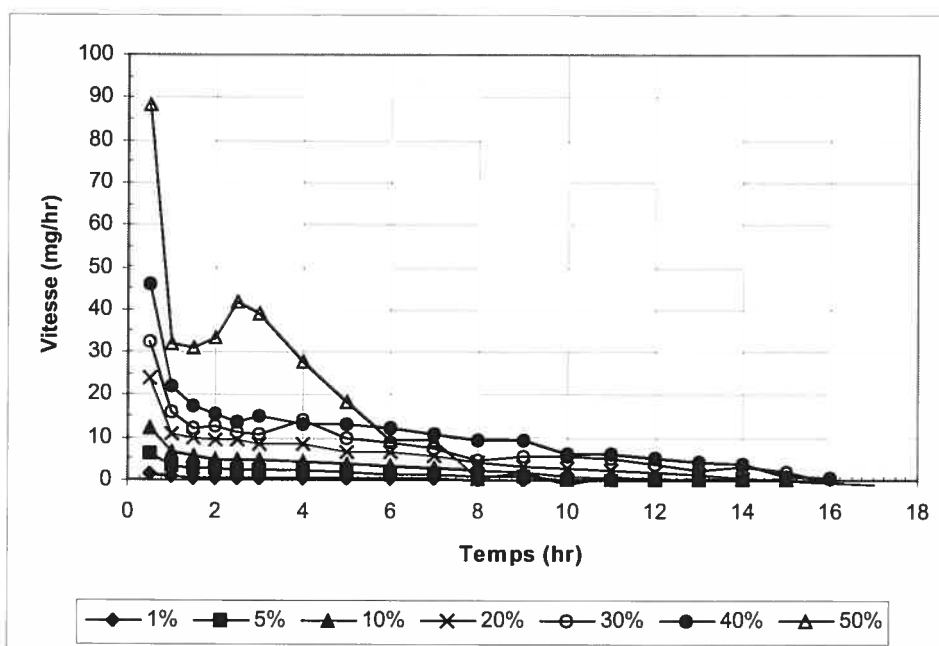


Figure 8.15. Vitesse de libération à partir de comprimés de SA,G-2.7 de 400 mg.

Pour les comprimés dont la teneur en principe actif est en deçà de 40%, les courbes ont la même forme. Mais la courbe du comprimé qui contient 50% de principe actif

se distingue des autres. La vitesse baisse d'abord, puis s'élève à un pic et baisse une fois de plus. Cela reflète la faible stabilité de la couche de gel dans le cas de la teneur trop élevée en principe actif. C'est-à-dire que, dans cette situation, le réseau de gel est faible et la grande pression osmotique à partir de la haute teneur en principe actif endommage la couche de gel et entraîne une nouvelle accélération de la libération.

8.1.3. Influence du poids et de la teneur en principe actif des comprimés matriciels sur la durée de libération de 90% de principe actif

La durée de libération de principe actif est un paramètre important pour le dosage et donc pour le design des formes pharmaceutiques. Si cette durée pour un excipient est prévisible, le design sera alors indubitablement plus facile. Les Figures 8.16. et 8.17. montrent les données concernées pour le polymère SA,G-2.7.

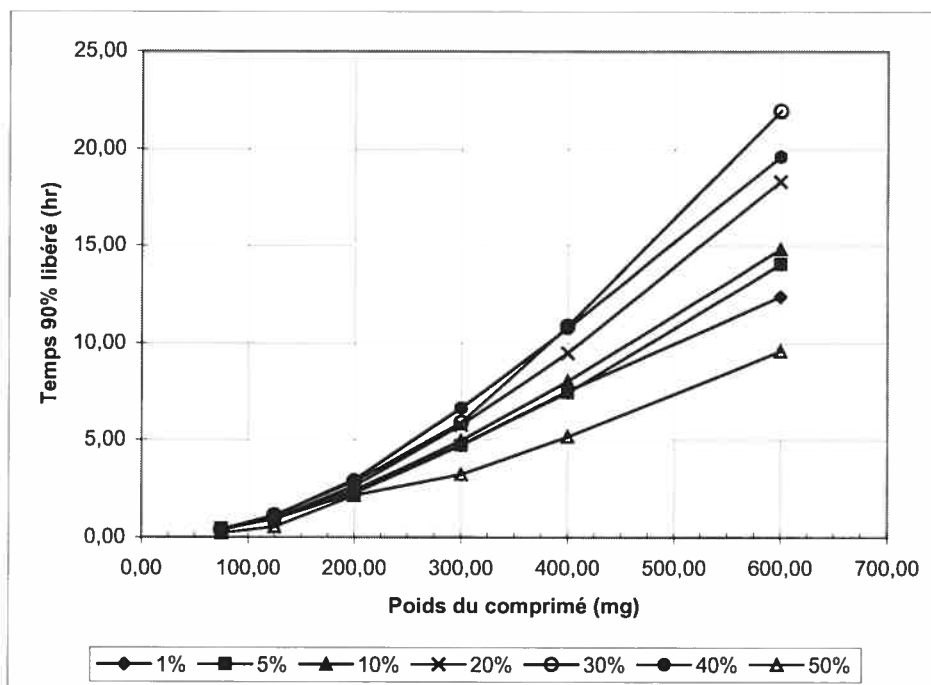


Figure 8.16. Temps pour la libération de 90% de PA à partir de comprimés de SA,G-2.7 en fonction du poids du comprimé.

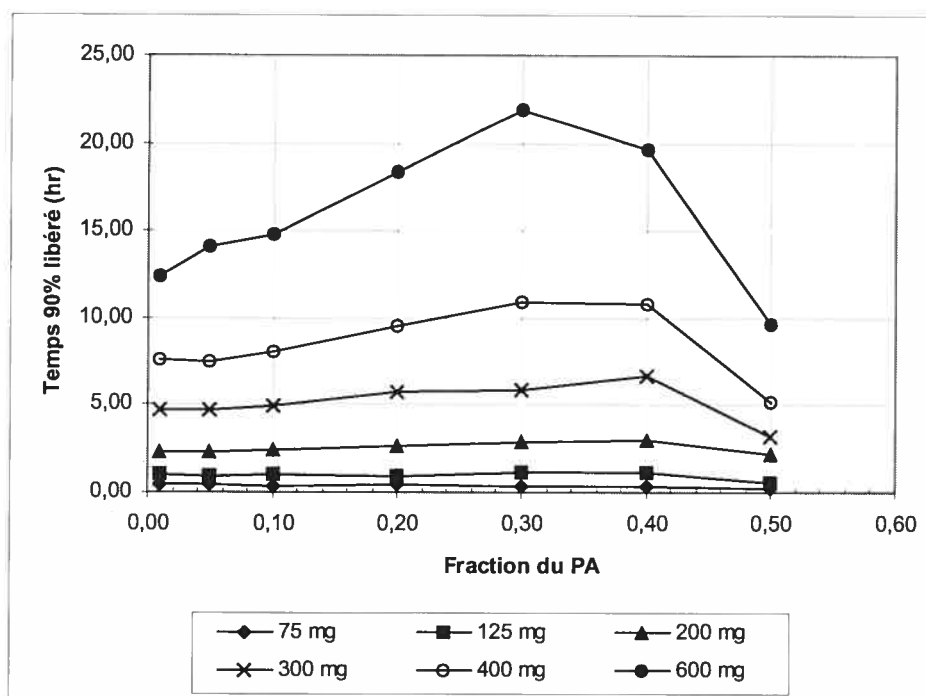


Figure 8.17. Temps pour la libération de 90% de PA à partir de comprimés de SA,G-2.7 en fonction de la teneur en PA.

En fonction du poids du comprimé, le temps pour la libération de 90% de PA augmente non-linéairement. Cela peut être expliqué par le fait que, par suite de l'augmentation de la couche de gel, il est de plus en plus difficile pour les molécules de PA de diffuser hors du comprimé. Or, une partie quasi-linéaire de la courbe a été observée pour les comprimés dont la masse est au delà de 200 mg, parce que, pour les petits comprimés, la couche de gel n'est pas assez forte pour s'opposer à la pression osmotique.

En fonction de la fraction du PA, le temps pour la libération de 90% de PA augmente quasi linéairement au-dessous 30%. Mais pour les comprimés contenant au delà de 40% de PA, le temps pour la libération de 90% de PA diminue à cause de l'érosion élevée du gel.

Donc, au début du design des formes pharmaceutiques avec le SA,G-2.7 comme excipient, la quantité de polymère peut être prévue et ensuite être ajustée expérimentalement.

8.2. Comprimés réservoirs

Au niveau thérapeutique, un système de libération de médicament selon un ordre zéro est intéressant. Or, la vitesse de libération de médicament à partir de matrices hydrophiles dépend généralement du temps. Donc, la libération de médicaments selon un ordre zéro n'est pas facile à réaliser (Sutinen et al., 1989) quoiqu'il existe des exemples obtenus grâce à des formes spéciales (Danckwerts, 1994; Chidambaram et al., 1998). Par contre, le même type de libération est moins difficile à obtenir au moyen d'un système réservoir. Les comprimés enrobés sont faciles à fabriquer industriellement et sont donc largement utilisés (Maggi et al., 1993; Moussa and Cartilier, 1997; Takeuchi et al., 2000; Lin et al., 2002; Waterman and Fergione, 2003).

Dans cette étude, les propriétés de libération de médicament à partir de comprimés enrobés à sec avec le SA,G-2.7 seront évaluées.

8.2.1. Profil de libération du principe actif à partir d'un comprimé enrobé à sec

La Figure 8.18. montre le pourcentage de principe actif libéré, i.e. l'acétaminophène, en fonction du temps à partir d'un comprimé enrobé avec 300 mg de SA,G-2.7 pur.

Au contraire du « burst effect » de libération du système matriciel à base de SA,G-2.7, le profil de la libération de principe actif à partir d'un comprimé enrobé à sec présente un temps de latence. Ce résultat était escompté parce que le principe actif est placé dans le noyau du comprimé et ne se libère pas sans la présence d'eau. Après avoir placé le comprimé dans la solution, le polymère dans l'enrobage du comprimé s'hydrate et forme une couche de gel. L'eau pénètre continuellement dans le comprimé et provoque la dissolution du principe actif. Ce dernier diffuse alors à travers la couche de gel.

Au commencement de la libération, la vitesse n'est pas constante et augmente progressivement, ce qui est aussi complètement différent du système matriciel. Ceci est dû à la quantité insuffisante d'eau présente dans le noyau du comprimé vraisemblablement jusqu'à l'obtention d'une solution saturée.

Par suite de la diffusion d'eau vers le centre du comprimé, le principe actif qui se dissout de plus en plus finit par produire une pression osmotique quasi-constante. D'autre part, la couche externe de gel devient aussi assez stable. Ainsi, une vitesse stable de libération est obtenue et la courbe de libération a une forme quasi-linéaire.

À la fin du processus, la plupart du PA est libérée et la pression osmotique à l'intérieur du comprimé baisse puisque la solution n'est plus saturée. La vitesse de libération du PA ne peut donc plus se maintenir et la forme de la courbe montre alors une décroissance quasi-logarithmique.

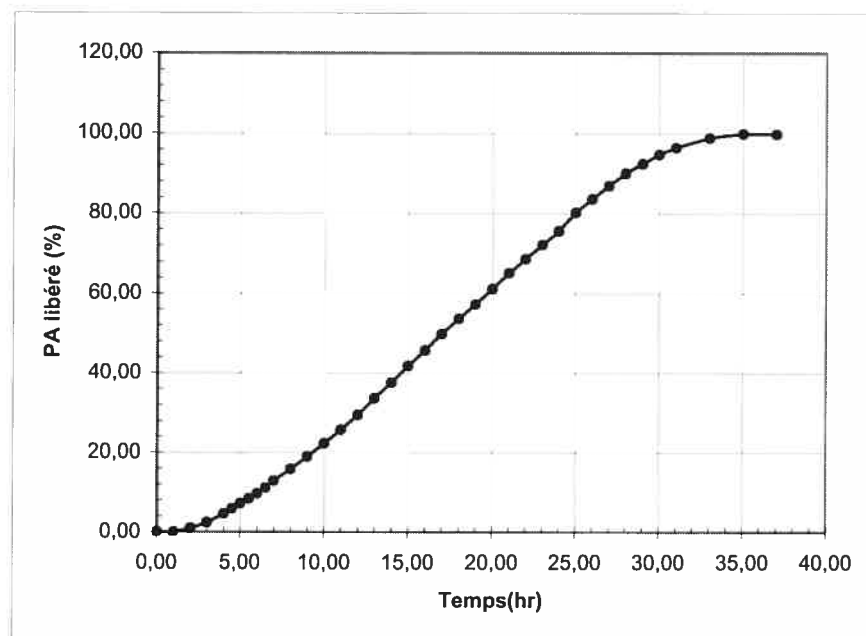


Figure 8.18. Profil de la libération du PA à partir de comprimés enrobés à sec avec 300 mg de SA,G-2.7 pur.

8.2.2. Effet de la présence d'un électrolyte dans la couche externe du comprimé enrobé à sec

Le comprimé enrobé avec le SA,G-2.7 offre une libération quasi-linéaire de principe actif, mais la durée de libération est assez longue (environ 35 heures). En considérant les contraintes physiologiques liées au transit gastro-intestinal, une exploration des

méthodes aptes à diminuer la durée de libération est donc nécessaire. Généralement, il y a trois façons pour réaliser ce but :

- Diminution de l'épaisseur de la couche externe, i.e. la diminution de la quantité du polymère;
- Méthodes physiques : le changement de la forme, le perçage, etc.;
- Addition d'un agent accélérant la libération.

Parmi ces méthodes, la première risque d'affaiblir la résistance mécanique de la couche de gel et la deuxième est difficile à mettre au point.

Mais, quand un électrolyte est présent dans le réseau de gel, comme ce qui a été analysé dans la partie précédente sur l'absorption d'eau par les comprimés de SA,G-2.7 (Chapitre 7.2.), le gel gonflera plus que celui du polymère pur. Ainsi, la porosité de la couche de gel sera augmentée. Cependant, pour une teneur élevée en électrolyte, l'érosion de la couche de gel sera aussi augmentée. Quoique la pression osmotique supplémentaire par la présence d'électrolyte inhibe la pénétration d'eau pendant une certaine durée (Sutinen et al., 1989), le résultat d'ensemble devrait être une accélération de la libération de principe actif. Dans cette étude, l'effet de la présence d'électrolyte sur l'accélération de libération a été évalué.

La Figure 8.19. présente l'effet de la présence du chlorure de sodium dans la couche externe sur la libération d'un principe actif soluble.

Comme prévu, la présence d'électrolyte accélère la libération de médicament. La vitesse de libération augmente en fonction de la fraction d'électrolyte ajouté, soit de 5 à 20% de NaCl. Cet effet, ainsi qu'il a été dit plus haut, peut être causé par deux facteurs : la formation de pores et l'érosion. Or, dans ce test, l'érosion n'a pas été décelée visuellement. De plus, une érosion causerait une diminution progressive et continue de l'épaisseur de la couche de gel et donc une augmentation continue de la vitesse de libération. On ne peut voir trace de ce phénomène dans la Figure 8.19. Par conséquent, dans ce système, la présence d'électrolyte cause simplement une porosité plus élevée et donc une vitesse de libération plus élevée par rapport au comprimé enrobé avec le SA pur.

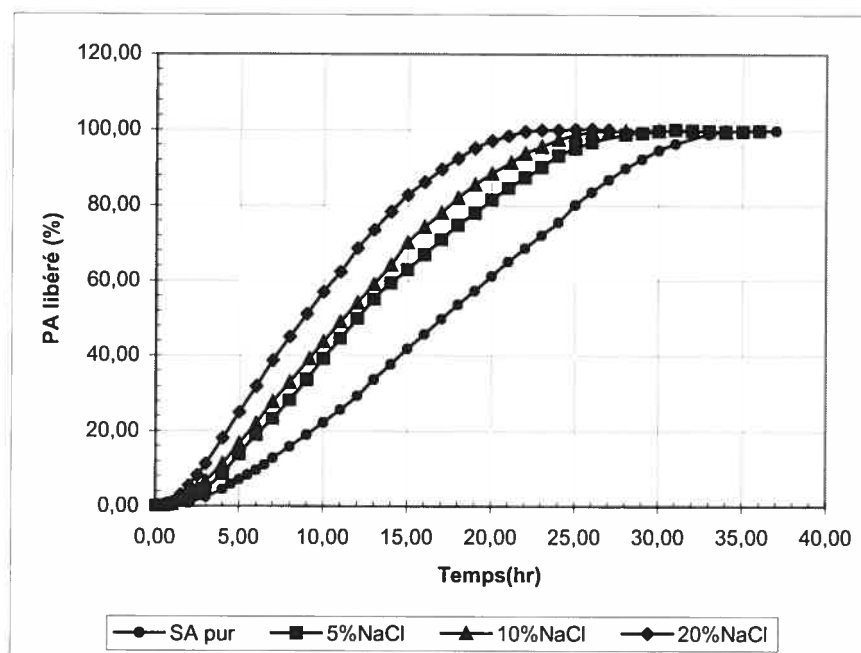


Figure 8.19. Effet de la présence du chlorure de sodium dans la couche externe des comprimés enrobés avec le SA,G-2.7 sur la libération d'acétaminophène.

D'autre part, la fraction assez grande (jusqu'à 20%) d'électrolyte employé reflète la performance remarquable du gel de SA,G-2.7 pour contrôler la libération de principe actif en protégeant le noyau de médicament.

8.3. Formulation mathématique de la libération de médicament à partir de comprimés de SA,G-2.7

8.3.1. Libération de médicament à partir de comprimés matriciels

8.3.1.1. Approche avec l'équation de Peppas

Pour formuler mathématiquement la libération contrôlée de médicament à partir de comprimés matriciels, l'équation de Peppas (Équation 3.1.) est assez largement acceptée et employée. Son équation peut simuler la libération de la première fraction en deçà de 60% de principe actif à partir de plusieurs formes pharmaceutiques. Dans cette partie, cette équation sera d'abord employée pour analyser la libération de principe actif à partir de comprimés de SA,G-2.7 en utilisant la fonction « non-linear curve fit » du logiciel Origin®.

La Figure 8.20. montre l'adaptation de l'équation de Peppas à la libération d'acétaminophène à partir de comprimés de SA,G-2.7 de 400 mg contenant 10% de principe actif. Au-dessous de 80% de principe actif libéré, cette équation s'adapte bien aux données expérimentales. Le coefficient de détermination, R^2 , est de 0,9988, où k est égal à 0,24 et n , 0,64.

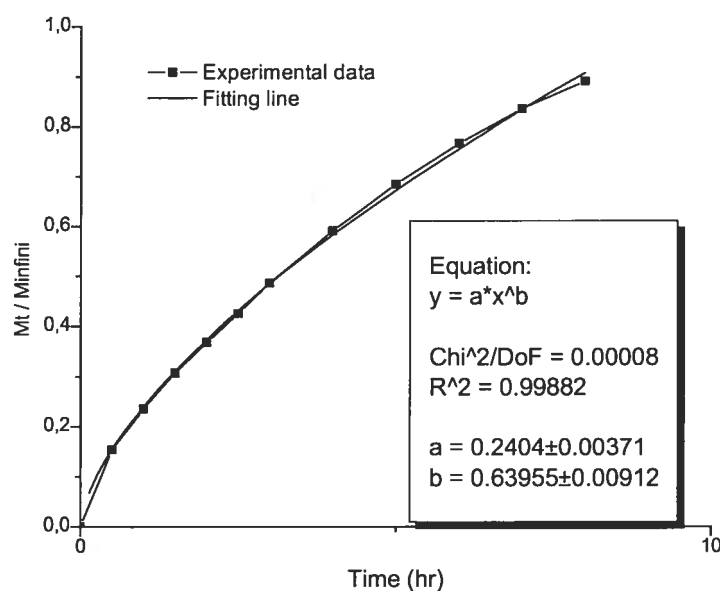


Figure 8.20. Adaptation de l'équation de Peppas à la libération d'acétaminophène à partir du comprimé de SA,G-2.7 de 400 mg contenant 10% de médicament.

Pourtant, quand cette équation est appliquée aux données au delà de 80%, l'ajustement sera diminué. Par exemple, pour toute la durée de libération, le R^2 est de 0,9625 ($k = 0,29$, $n = 0,49$).

Les valeurs de k et de n pour la libération de 0-75% de principe actif à partir de comprimés de différents poids contenant différents pourcentages de principe actif sont présentées dans le Tableau 8.1.

La Figure 8.21. montre les valeurs de k et de n pour les comprimés de différents poids contenant différents pourcentages de principe actif.

Tableau 8.1. Valeurs de k et de n pour l'équation de Peppas

Fraction du PA	75 mg		125 mg		200 mg		300 mg		400 mg		600 mg	
	k	n	k	n	k	n	k	n	k	n	k	n
1%	2,10	0,87	1,01	0,91	0,50	0,87	0,33	0,69	0,26	0,64	0,25	0,51
5%	2,15	0,88	1,00	0,85	0,49	0,87	0,33	0,70	0,25	0,67	0,20	0,60
10%	2,13	0,88	0,96	0,87	0,47	0,83	0,31	0,70	0,24	0,64	0,19	0,58
20%	2,09	0,92	0,86	0,89	0,42	0,83	0,28	0,70	0,22	0,66	0,15	0,64
30%	2,15	0,89	0,84	0,86	0,37	0,88	0,25	0,73	0,20	0,67	0,16	0,59
40%	2,32	0,86	0,88	0,87	0,37	0,84	0,26	0,68	0,20	0,66	0,17	0,57
50%	--	--	--	--	0,55	0,77	0,45	0,67	0,70	0,70	0,21	0,67

La valeur de k diminue en fonction de la masse du comprimé mais ne varie pas beaucoup en fonction de la teneur en principe actif. Dans un système logarithmique, une corrélation approximativement linéaire entre la valeur de k et la masse du comprimé a été obtenue pour les comprimés dont la masse est supérieure à 300 mg [Figure 8.21. (a)], soit :

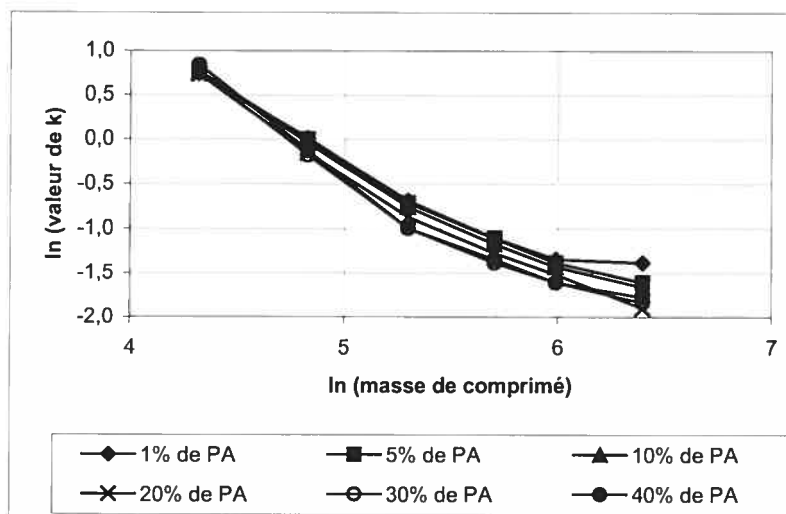
$$k = \frac{16,78}{W^{0,7}} \quad (\text{Équation 8.1.})$$

où W est la masse du comprimé (300 – 600 mg).

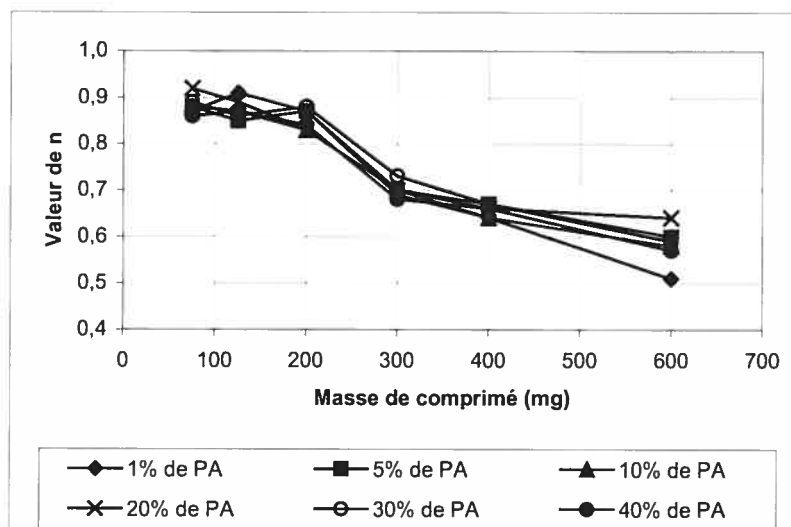
Les valeurs de n pour tous les comprimés analysés dans ce travail se situent entre 0,5 et 1,0. D'après Peppas, cette valeur de n reflète une libération de principe actif contrôlée par une diffusion anormale (Chapitre 3.1.). La Figure 8.21. (b) montre que pour des comprimés de poids inférieur ou égal à 200 mg, n est relativement stable et est plus proche de valeurs où la vitesse de pénétration de solvant, et la relaxation subséquente des chaînes de polymère contrôle la libération de principe actif.

Pour les comprimés de 300 mg et plus, on assiste à une diminution brutale de la valeur de n , qui varie cependant peu pour des comprimés dont le poids se situe entre 300 et 600 mg. D'autre part, ces valeurs de n sont plus proches d'une diffusion Fickienne. De plus, il n'y a pas de différence remarquable de la valeur de n pour les comprimés de même poids mais contenant différents pourcentages de principe actif

(1 – 40%). Cela confirme la conclusion précédente, i.e. dans cet intervalle de teneurs en principe actif, la présence de principe actif n'influence pas significativement l'association physique des chaînes de SA,G-2.7 (Chapitre 8.1.2.).



(a)



(b)

Figure 8.21. Présentation des valeurs de k et de n pour l'équation de Peppas.

(a) valeur de k (présentation logarithmique); (b) valeur de n .

Si le lien entre la valeur de n et la masse du comprimé pour les comprimés dont la masse est supérieure à 300 mg est approximativement considéré comme une corrélation linéaire, la libération d'acétaminophène à partir de comprimés matriciels de SA,G-2.7 peut être assez grossièrement prévue en utilisant l'équation ci-dessous :

$$\frac{M_t}{M_\infty} = \frac{16,78}{W^{0,7}} \cdot t^{(0,82-0,0004W)} \quad (\text{Équation 8.2.})$$

où W est le poids du comprimé (300 – 600 mg).

La Figure 8.22. montre un exemple de prédiction de la libération de 80% d'acétaminophène à partir de comprimé de SA,G-2.7 de 400 mg contenant 5% de principe actif.

Cependant, cette équation ne peut être utilisée que pour la libération de principe actif au-dessous de 75%. Aussi, la variation de la vitesse de libération en fonction de la teneur en principe actif ainsi que l'influence des propriétés du principe actif sur sa libération n'ont pas été considérées.

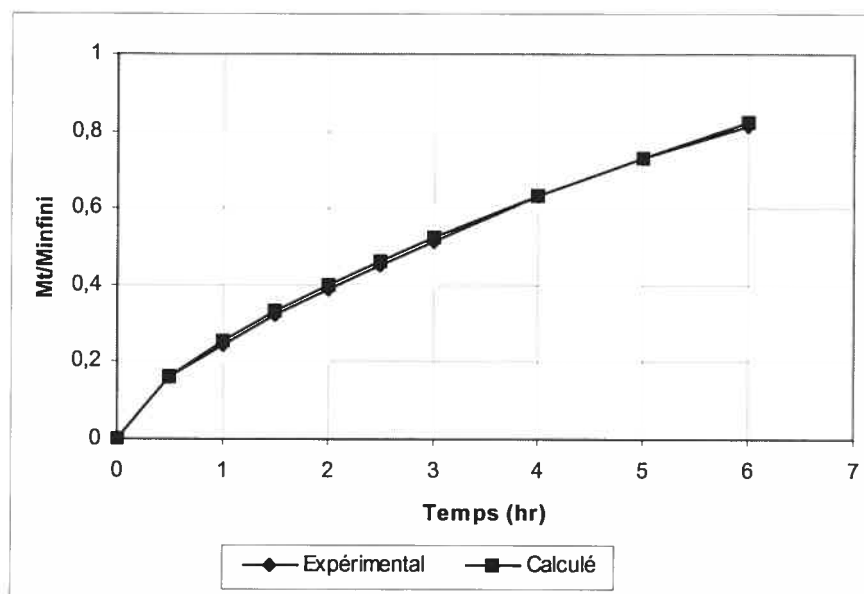


Figure 8.22. Exemple de prédiction de la libération de 80% de médicament à partir de comprimés matriciels de SA,G-2.7 de 400 mg contenant 5% de principe actif.

De plus, le terme supplémentaire ajouté à l'équation de Peppas (Équation 3.4.) pour simuler le « burst effect » peut améliorer légèrement l'ajustement. Par exemple, pour la libération au-dessous de 80% et pour tout le processus de libération, les valeurs de R^2 sont respectivement 0,9990 ($k = 0,27$, $n = 0,60$, $X = -0,03$) et 0,9797 ($k = 1,06$, $n = 0,22$, $X = -0,81$).

8.3.1.2. Approche avec un polynôme

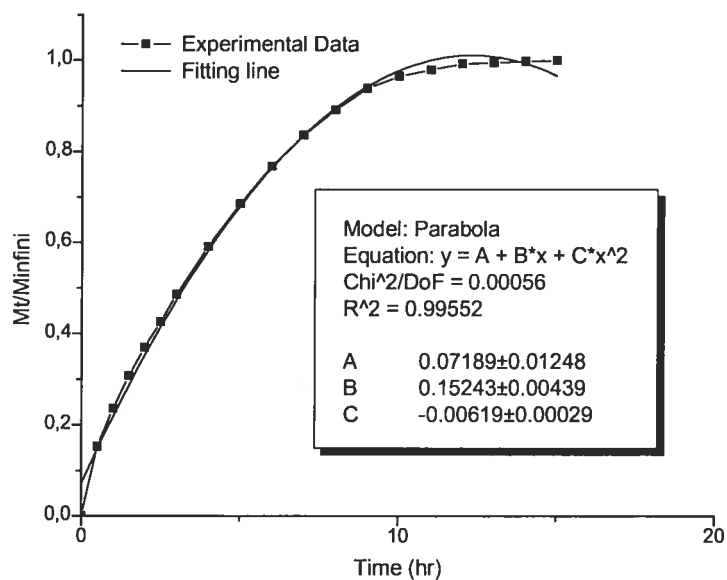
Les équations employées dans la partie précédente (Équations 3.1., 3.4. et 8.1.) peuvent seulement simuler approximativement la libération de médicament à partir de comprimés de SA,G-2.7 et devraient seulement être utilisées pour rendre compte des mécanismes physico-chimiques impliqués dans le processus de libération. Pour le design de la forme à libération contrôlée, une formule plus précise est plus intéressante.

En effet, pour l'établissement de formules empiriques, la méthode polynomiale est assez efficace. Dans la partie suivante, cette méthode est employée pour déterminer la relation entre la fraction de médicament libéré et le temps.

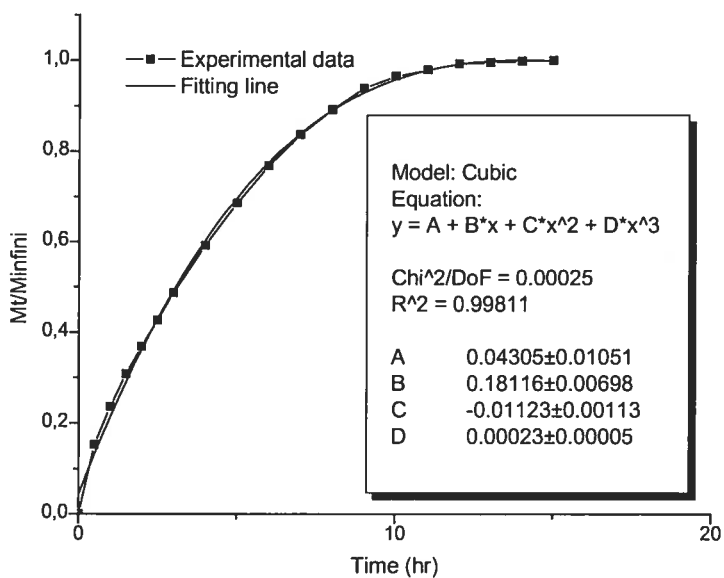
La Figure 8.23. montre l'adaptation d'un binôme et d'un polynôme cubique aux données expérimentales de la libération d'acétaminophène à partir de comprimés de SA,G-2.7 de 400 mg contenant 10% de principe actif. Un binôme s'adapte bien à la libération de principe actif au-dessous de 95% mais montre cependant une erreur élevée à l'extrémité du processus. Par contre, un polynôme cubique peut simuler toute la durée de libération avec un coefficient de détermination élevé ($R^2 = 0,9981$). Or, un binôme a une forme plus concise et présente déjà un coefficient de détermination suffisamment remarquable ($R^2 = 0,9955$). Par conséquent, dans ce travail, les résultats de la libération de médicament à partir de comprimés de SA,G-2.7 seront traités en utilisant l'équation ci-dessous :

$$\frac{M_t}{M_\infty} = A+Bt+Ct^2 \quad (\text{Équation 8.3.})$$

où A , B et C sont des constantes du binôme.



(a)



(b)

Figure 8.23. Adaptation d'un polynôme à la libération d'acétaminophène à partir de comprimés de SA,G-2.7 de 400 mg contenant 10% de médicament.

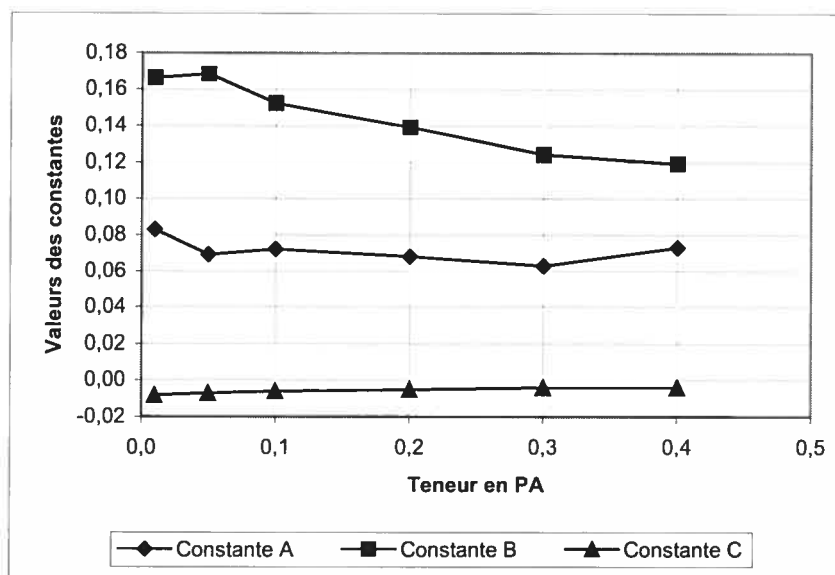
(a) Adaptation d'un binôme; (b) adaptation d'un polynôme cubique.

Donc, un binôme montre déjà une justesse assez élevée pour une adaptation à la libération de médicament à partir de comprimés de SA,G-2.7. Il est cependant clair qu'une modélisation au moyen d'un polynôme ne revêt qu'un caractère descriptif et qu'une modélisation explicative reste préférable à condition qu'elle soit suffisamment précise. Le Tableau 8.2. présente les constantes A , B , et C pour les comprimés étudiés dans ce travail.

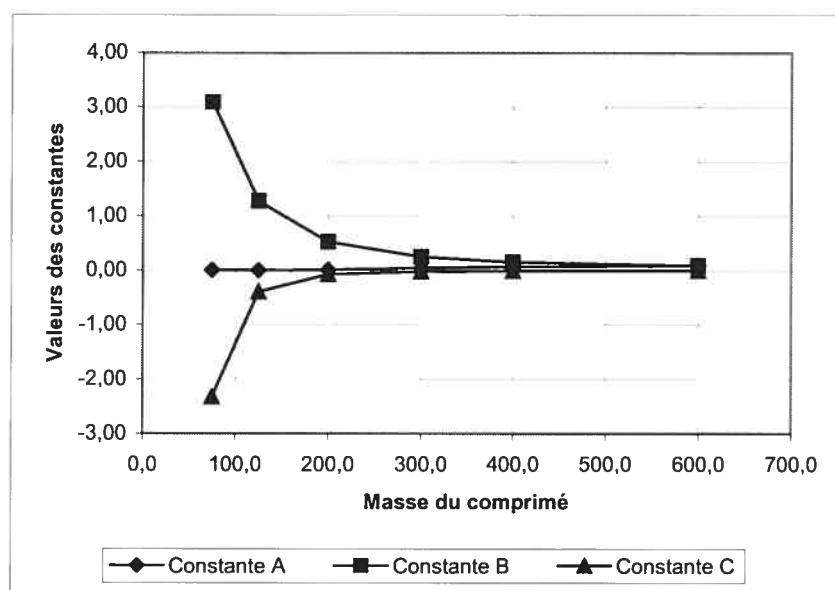
Tableau 8.2. Constantes du binôme obtenu pour la libération d'acétaminophène à partir de comprimés matriciels de SA,G-2.7

Fraction du PA	75 mg			125 mg			200 mg		
	A	B	C	A	B	C	A	B	C
1%	0,017	3,079	-2,429	-0,018	1,391	-0,481	0,028	0,542	-0,072
5%	-0,003	3,191	-2,518	-0,001	1,359	-0,452	0,006	0,570	-0,079
10%	0,005	3,090	-2,329	0,001	1,267	-0,393	0,015	0,526	-0,068
20%	-0,012	2,962	-2,129	-0,019	1,197	-0,348	-0,005	0,503	-0,062
30%	-0,013	3,285	-2,643	-0,009	1,150	-0,323	-0,014	0,451	-0,049
40%	-0,016	3,848	-3,622	-0,012	1,211	-0,357	-0,003	0,435	-0,047
50%	--	--	--	--	--	--	0,021	0,619	-0,095
Fraction du PA	300 mg			400 mg			600 mg		
	A	B	C	A	B	C	A	B	C
1%	0,048	0,281	-0,021	0,083	0,166	-0,008	0,147	0,097	-0,003
5%	0,087	0,240	-0,015	0,069	0,168	-0,007	0,093	0,092	-0,003
10%	0,050	0,255	-0,017	0,072	0,152	-0,006	0,095	0,086	-0,002
20%	0,052	0,217	-0,012	0,068	0,139	-0,005	0,073	0,076	-0,001
30%	0,035	0,212	-0,011	0,063	0,124	-0,004	0,100	0,061	-0,001
40%	0,049	0,196	-0,010	0,073	0,119	-0,004	0,103	0,067	-0,001
50%	0,059	0,401	-0,042	0,132	0,180	-0,009	0,070	0,132	-0,005

La Figure 8.24. montre la variation des constantes du binôme en fonction du poids du comprimé et de la teneur en principe actif. Il semble que la valeur de la constante A influence seulement le « burst effect » et sa variation sera négligée puisqu'elle est assez faible. La constante C ne varie pas significativement en fonction de la teneur en principe actif tandis que la constante B diminue quasi-linéairement. Par contre, la masse du comprimé a un effet remarquable sur les valeurs des constantes B et C .



(a)



(b)

Figure 8.24. Présentation des constantes du binôme obtenu pour la libération d'acétaminophène à partir de comprimés matriciels de SA,G-2.7.

Variation des valeurs de constantes (a) en fonction de la teneur en PA (masse des comprimés = 400 mg); (b) en fonction de la masse du comprimé (teneur en PA = 10%).

En traitant les données concernées avec Origin®, la libération d'acétaminophène à partir de comprimés matriciels de SA,G-2.7 peut être prévue en utilisant l'équation ci-dessous :

$$\frac{M_t}{M_\infty} = 0,06 + 6,63 \times 10^3 \cdot W^{-1,78} \cdot (1 - 0,13 \cdot F) \cdot t - 8,44 \times 10^6 \cdot W^{-3,5} \cdot t^2 \quad (\text{Équation 8.4.})$$

où W : Masse du comprimé (75 – 600 mg) ;

F : Teneur en principe actif.

La Figure 8.25. présente un exemple de prédiction de la libération de 90% de médicament en employant cette équation.

Comparée avec l'Équation 8.2., celle-ci peut être utilisée pour analyser un intervalle de libération plus large jusqu'à 90% de principe actif. L'effet de la teneur en principe actif a aussi été considéré.

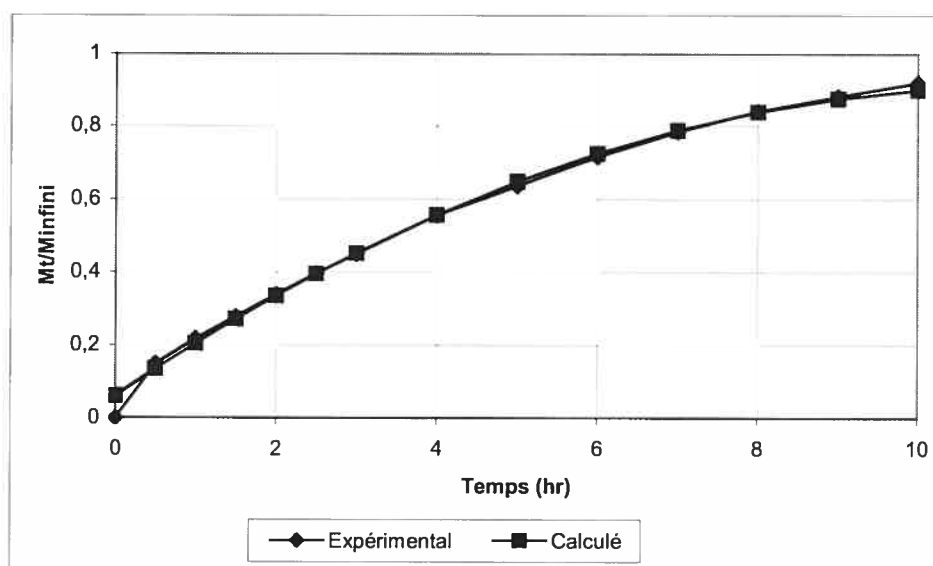


Figure 8.25. Exemple de prédiction de la libération de 90% d'acétaminophène à partir de comprimés matriciels de SA,G-2.7 de 400 mg contenant 20% de principe actif.

8.3.2. Libération de médicament à partir de comprimés enrobés à sec

Un binôme ne simule pas suffisamment la libération de médicaments à partir de comprimés enrobés à sec, qui se distinguent des comprimés matriciels. Par contre, ce problème peut être résolu en employant un polynôme cubique. Les constantes du polynôme cubique pour les comprimés enrobés à sec avec le SA,G-2.7 ont été déterminées et sont montrées dans le Tableau 8.3.

Tableau 8.3. Constantes du polynôme cubique obtenu pour la libération d'acétaminophène à partir de comprimés enrobés à sec avec le SA,G-2.7

(Quantité de l'enrobage : 300 mg)

Fraction de NaCl (%)	A	B	C	D	R^2
0	-0,0075	0,0068	0,0020	-0,00004	0,9998
5	-0,0483	0,0388	0,0008	-0,00003	0,9977
10	-0,0477	0,0436	0,0009	-0,00004	0,9975
20	-0,0472	0,0593	0,0007	-0,00006	0,9984

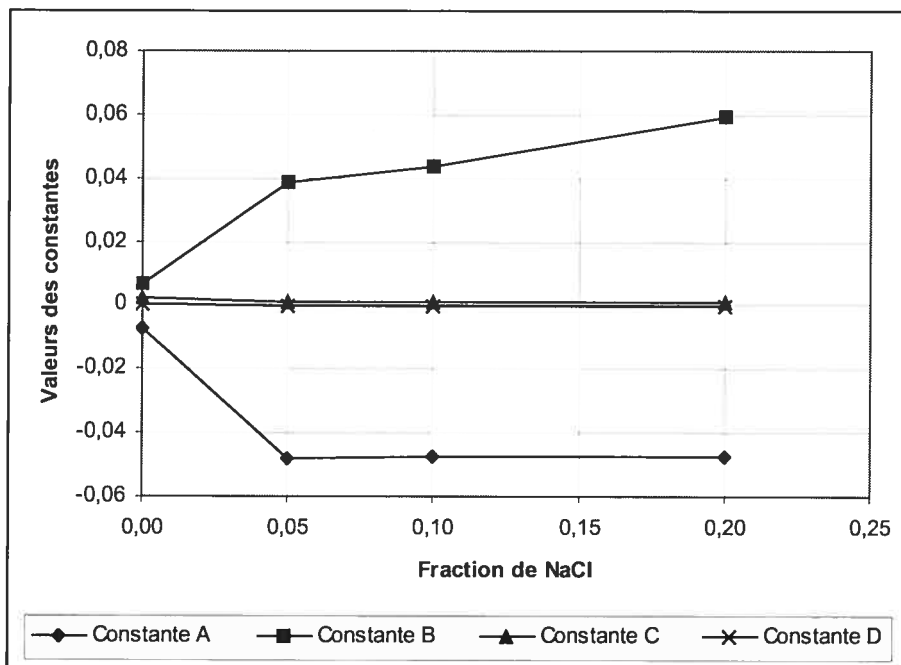


Figure 8.26. Présentation des constantes du polynôme cubique obtenu pour la libération d'acétaminophène à partir de comprimés enrobés à sec avec le SA,G-2.7.

La Figure 8.26. montre la variation des constantes concernées en fonction de la fraction d'électrolyte ajouté dans l'enrobage du comprimé. Le comprimé enrobé avec le SA pur est un cas spécial qui se distingue des cas où il y a présence d'électrolyte dans l'enrobage de comprimé. Pour ces derniers, les constantes A , C et D ne varient pas significativement en fonction de la teneur en NaCl dans l'enrobage, tandis que la constante B augmente quasi-linéairement. Donc, la libération d'acétaminophène à partir de comprimés enrobés à sec avec le SA,G-2.7 additionné du NaCl peut être déterminée en employant l'équation ci-dessous :

$$\frac{M_t}{M_\infty} = -0,048 + (0,0319 + 0,137 \cdot F) \cdot t + 0,0008 \cdot t^2 - 0,00003 \cdot t^3 \quad (\text{Équation 8.5.})$$

où F est la teneur en NaCl dans l'enrobage de comprimé (5 – 20%).

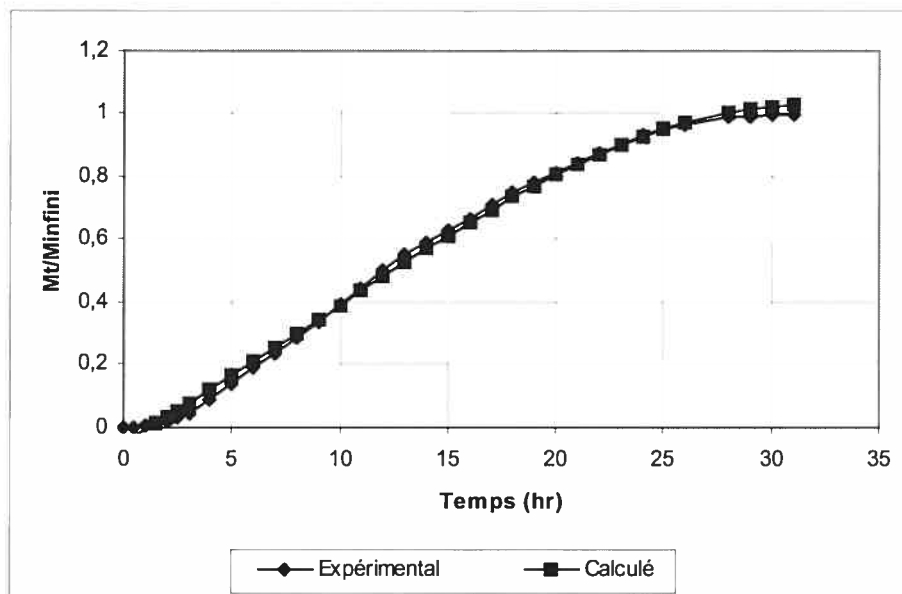


Figure 8.27. Exemple de prédiction de la libération d'acétaminophène à partir de comprimé enrobé à sec avec le SA,G-2.7 en présentant 5% de NaCl dans la couche externe.

La Figure 8.27. présente un exemple de prédiction de la libération de médicament en employant cette équation.

Or, cette équation ne s'applique que pour les comprimés enrobés à sec préparés avec la méthode présentée dans le Chapitre 6.2.1. Le changement des paramètres (par exemple la quantité et le type de principe actif, les volumes du noyau et de l'enrobage, la composition de l'enrobage, etc.) causera peut-être une variation des constantes concernées.

DISCUSSION GÉNÉRALE

9. Discussion générale

Une forme pharmaceutique à libération contrôlée doit idéalement offrir un profil ajustable, prévisible et stable de la libération du principe actif. Elle doit aussi être assez facile à fabriquer et avoir un coût modéré. Le choix des excipients est donc une étape cruciale lors de la conception d'une forme pharmaceutique. Cependant, l'industrie pharmaceutique essaie continuellement d'améliorer les performances des excipients utilisés dans les comprimés à libération contrôlée..

L'amylose substitué SA,G-2.7 est un polymère semi-naturel, obtenu via une simple réaction à partir d'un amidon de maïs contenant 70% d'amylose. Il est biodégradable et a un coût relativement bas de fabrication. Les travaux précédents reliés à ce polymère ont déjà montré une bonne performance du gel de ce polymère pour contrôler la libération de principe actif (Chapitre 4.).

Dans ce travail, les propriétés physico-chimiques du polymère SA,G-2.7 ont été étudiées, principalement lors de la formation de son hydrogel sous conditions variées (la force de compression, la présence d'électrolyte ou de lubrifiant hydrophobe, etc.). D'autre part, l'efficacité du gel de SA,G-2.7 pour contrôler la libération d'un principe actif à partir de deux types de formes, i.e. les comprimés matriciels et ceux enrobés à sec, a aussi été évaluée.

9.1. Comprimabilité du polymère SA,G-2.7

Le comprimé est la plus importante des formes administrées par la voie orale et il occupe une grande part du marché pharmaceutique. Un polymère ayant une bonne comprimabilité est donc toujours préférable lors qu'on vise ce type de marché.

Le SA,G-2.7 présente une bonne comprimabilité qui se manifeste par une tension de rupture (Chapitre 4.2.) et une déformation plastique optimale (Chapitre 7.1.). La poudre de ce polymère peut être simplement mélangée à sec avec le principe actif et les autres excipients et ensuite être directement passée à la compression, sans la présence de liant, ni de lubrifiant. Donc, en utilisant ce polymère comme excipient

dans l'industrie pharmaceutique, le processus de fabrication sera grandement simplifié.

D'autre part, les forces de compression entre 1,5 et 5,0 tonnes/cm^2 n'ont pas d'effet, ni sur le volume de comprimé, ni sur l'absorption d'eau par ces comprimés. Si le SA,G-2.7 est utilisé comme excipient, on pourra employer une force de compression standard afin d'augmenter la capacité de fabrication et diminuer le coût de production ainsi que l'usure des éléments de fabrication. De plus, les habituelles variations minimales de la force de compression n'affecteront ni les propriétés mécaniques, ni les propriétés de libération des comprimés.

9.2. Absorption d'eau par des comprimés de SA,G-2.7

L'hydrogel est le milieu le plus souvent employé pour contrôler la libération de principe actif à partir d'une forme solide. L'absorption d'eau reflète la capacité d'un polymère pour contrôler la formation d'un gel ainsi que la performance de ce gel pour contrôler la libération d'un principe actif (Chapitre 2.1.).

Au contraire des polymères ayant un gel de faible résistance mécanique (par exemple, l'HPMC), le gel de SA,G-2.7 présente une capacité assez élevée pour contrôler la pénétration d'eau et le gonflement de la matrice (Chapitre 7.4.).

▪ Effet du volume de matrice

L'absorption d'eau d'un polymère présenté au sein de matrices de différents volumes reflète la capacité de ce polymère à s'opposer au gonflement de ses chaînes et à contrôler la diffusion de corps dissous. Ainsi, un gel ayant une résistance élevée ne doit pas gonfler librement et sa teneur en eau doit diminuer en fonction du volume de la matrice.

L'absorption d'eau par les matrices de SA,G-2.7 diminue fortement mais asymptotiquement en fonction de la masse du comprimé. Le gonflement d'une matrice de SA,G-2.7 diminue en fonction du poids de la matrice. Donc, ce polymère a une performance assez élevée pour maintenir un gel rigide, ce qui signifie que le

polymère a une bonne performance pour contrôler la libération de principe actif pour autant que les comprimés présentent une certaine épaisseur (Chapitre 7.1.).

- **Effet de la présence d'un électrolyte**

La présence d'un électrolyte peut affecter la continuité et l'homogénéité de la structure d'une matrice et donc causer une faiblesse du gel en raison de la baisse du niveau de réticulation physique. De plus, un électrolyte amène une pression osmotique supplémentaire au sein d'un système. Donc, l'étude de l'absorption d'eau par un polymère en présence d'un électrolyte est très importante pour évaluer la performance de ce polymère en vue d'une application pharmaceutique.

L'absorption d'eau par des comprimés de SA,G-2.7 peut être légèrement augmentée par l'addition d'un électrolyte. C'est un effet commun du remplissage de cavité, de l'amélioration de l'imprégnation du polymère et du changement de l'état d'équilibre des forces internes au sein de la matrice (Chapitre 7.2.).

De plus, la présence de 15% de chlorure de sodium ne cause pas d'érosion remarquable du gel de SA,G-2.7 qui est donc assez stable et rigide dans ce cas.

- **Effet de la présence d'un lubrifiant hydrophobe**

La présence d'un lubrifiant hydrophobe peut diminuer l'absorption d'eau des comprimés de SA,G-2.7 par augmentation de l'angle de contact entre le liquide et le polymère (Chapitre 7.3).

Donc, la performance du SA,G-2.7 pour contrôler la diffusion d'eau est assez stable et peut être ajustée par la présence d'un électrolyte ou d'un lubrifiant hydrophobe. Le profil de la libération de médicament pourrait donc être aussi contrôlé de cette façon. D'autre part, la solubilité et l'ionisation du principe actif doit être considérée lors de la conception d'une forme pharmaceutique.

9.3. SA,G-2.7 comme excipient pour préparer des comprimés matriciels

Un comprimé matriciel est intéressant grâce à sa facilité de fabrication, i.e. sa capacité élevée et son faible coût de production. Un comprimé méticuleusement conçu est capable d'offrir une libération satisfaisante de médicaments dans la plupart de cas.

Les comprimés matriciels fabriqués avec le SA,G-2.7 comme excipient présentent un intéressant profil de libération de principe actif. Tout au long de la libération du principe actif, le gel de ce polymère maintient une matrice assez stable et contrôle bien la vitesse de la libération de médicament. Après un « burst effect » au début de la libération, le système peut donner une libération assez stable de principe actif.

- **Effet de l'épaisseur de la couche de gel**

L'absorption d'eau par des comprimés de SA,G-2.7 diminue en fonction du volume de comprimé. Donc, la force opposant le gonflement des chaînes de ce polymère augmente en fonction du volume de la matrice. La libération de principe actif est un processus inverse de la diffusion d'eau vers le centre du comprimé, le profil de la libération de médicament devrait donc varier à partir de comprimés ayant différents volumes.

La durée pour la libération complète de médicament augmente en fonction de la masse de comprimé de SA,G-2.7, entre autres à cause de l'augmentation de la distance de diffusion. Par exemple, pour un comprimé de 75 mg, le principe actif peut être complètement libéré pendant 45 minutes, mais pour un comprimé de 600 mg, le même paramètre a une valeur de 20 heures. D'autre part, après avoir formé une couche externe de gel, c'est-à-dire, au delà du « burst effect », un comprimé matriciel de SA,G-2.7 peut être approximativement considéré comme un système réservoir. L'augmentation de la masse de comprimé cause aussi certainement une augmentation du volume du réservoir de médicament. La durée de la libération est donc prolongée également par ce facteur (Chapitre 8.1.).

- **Effet de la teneur en principe actif**

Comme dans le cas d'électrolytes, la présence d'un principe actif peut aussi diminuer la performance d'un gel pour contrôler la diffusion de corps dissous. L'analyse des différences de profil de libération pour différentes teneurs en principe actif est donc importante pour évaluer un polymère comme excipient pour la libération contrôlée de médicaments.

La vitesse de la libération de médicament à partir de comprimés matriciels contenant moins de 40% de principe actif diminue en fonction de la teneur en principe actif, mais le profil de libération maintient cependant une forme quasi-identique. La diffusion d'un corps dissous à partir un système tri-dimensionnel tel qu'un comprimé matriciel présente généralement un profil non-linéaire, un résultat prévisible selon la théorie de diffusion.

Or, lors que la teneur en principe actif augmente, la quantité de polymère présente au sein d'une matrice diminue. En considérant la variation du profil de la libération de médicament, la performance d'une matrice de SA,G-2.7 est influencée principalement par la charpente de matrice plutôt que la densité des chaînes de polymère, jusqu'à ce que la quantité présente du polymère ne maintienne plus une structure stable de gel (par exemple, pour les comprimés contenant au delà de 50% de principe actif) (Chapitre 8.1.).

- **Capacité de la matrice de SA,G-2.7 pour tenir du principe actif**

Seul un polymère pouvant contenir une assez grande fraction de principe actif est un excipient ayant une valeur commerciale. Ainsi, dans un intervalle assez grand, la présence du principe actif ne doit pas causer une baisse radicale du niveau de réticulation physique entre les chaînes de polymère.

Les chaînes de SA,G-2.7 forment un réseau stable par réticulation physique et acceptent la présence d'une autre matière en proportion assez élevée sans perte d'efficacité. Par exemple, pour l'acétaminophène, même si la fraction ajoutée s'élève jusqu'à 40%, le gel de SA,G-2.7 reste stable et ne montre pas d'érosion évidente, ni

de fissure de comprimé. Cela signifie peut-être un prix de production moins élevé en utilisant une certaine quantité de diluants moins chers. Même lorsque la teneur en principe actif est aussi élevée que 50%, la capacité du polymère pour contrôler la libération de médicament est encore partiellement maintenue. Donc, pour un système où une teneur élevée en principe actif et une haute vitesse de libération sont requises, par exemple des comprimés érodables, le polymère SA,G-2.7 se révèle aussi un candidat à considérer.

D'autre part, le volume du comprimé n'est pas un facteur crucial pour la formation du gel de SA,G-2.7, c'est-à-dire que même une fine épaisseur de gel de SA,G-2.7 montre une structure remarquable pour contrôler la diffusion de principe actif. Par exemple, un petit comprimé de 75 mg présente aussi un profil satisfaisant de libération de médicament. Il est cependant évident qu'un petit comprimé ne contient qu'une faible quantité de principe actif et offre une courte durée de libération de médicament (Chapitre 8.1.).

9.4. SA,G-2.7 comme excipient pour préparer des comprimés enrobés à sec

Dans le cas de comprimé matriciel, le « burst effect » est pratiquement inéluctable. De plus, une libération selon un ordre zéro est rarement réalisable. Par contre, un système réservoir, par exemple un comprimé enrobé à sec, peut facilement remédier aux défauts énoncés ci-dessus. Or, cela dépendra des propriétés de l'excipient employé, i.e. tout au long de la libération de principe actif, le gel du polymère doit être capable de tenir le réservoir de médicament et de contrôler la libération du principe actif.

La comprimabilité parfaite du polymère SA,G-2.7, la résistance mécanique élevée et la bonne performance de son gel permettent de réaliser un comprimé apte à contrôler la libération de principe actif par la technologie de l'enrobage à sec. Après un temps de latence où le polymère s'hydrate et forme un gel stable, un comprimé enrobé à sec

avec 300 mg de SA,G-2.7 peut offrir une assez longue durée de la libération (plus de 25 heures) selon un ordre zéro.

D'autre part, la libération de médicament à partir de ces comprimés peut alors être accélérée par la présence d'électrolyte dans la couche externe, par exemple, en additionnant 20% de chlorure de sodium, la vitesse de libération de principe actif est environ le double de celle sans la présence d'électrolyte (Chapitre 8.2.).

9.5. Modélisation et formulation mathématiques

La modélisation mathématique est une approche intéressante pour concevoir une forme pharmaceutique à libération contrôlée de médicaments. Dans le cas d'un hydrogel, la diffusion est le facteur le plus important qui contrôle la libération d'un principe actif. Néanmoins, la théorie de la diffusion, basée sur les lois de Fick, n'est pas facile à utiliser sur un comprimé entier parce qu'il existe aussi des gradients du coefficient de diffusion au sein d'un comprimé en plus de ceux de concentration. Par contre, le traitement mathématique avec la même théorie à l'intérieur d'unités assez petites est plus facile et a une justesse assez élevée. La méthode de l'analyse numérique, par exemple la méthode des différences finies, offre un moyen efficace pour résoudre de tels problèmes.

Dans ce travail, un modèle numérique utilisant la méthode des différences finies pour simuler l'absorption d'eau et la distribution de sa concentration a donné un ajustement remarquable. Ce modèle peut être employé en calculant non seulement la quantité totale de l'absorption d'eau par les comprimés de SA,G-2.7, mais aussi la concentration en eau au sein des micro-éléments du comprimé. La capacité de diffusion d'un corps dissous est une fonction de la viscosité systémique, ce modèle permet donc de prévoir les diffusions du liquide gastro-intestinal et du principe actif (Chapitre 7.4.).

Cependant, dans le cas de la présence d'un principe actif ou d'un électrolyte, la situation devient plus compliquée à cause de la faiblesse des modèles pour décrire la variation du coefficient de diffusion en fonction de la pression osmotique. Donc, pour

un polymère fixé, la formulation mathématique empirique reste probablement le choix plus facile et efficace.

Dans le domaine de la libération contrôlée, les équations empiriques de Peppas (Équations 3.1. et 3.2.) sont universellement acceptées et utilisées. Mais ces équations peuvent seulement être employées pour analyser la libération des premiers 60% de principe actif. Par contre, l'ajustement polynomial est une méthode moins en vogue mais efficace. Pour la libération de principe actif à partir de comprimés matriciels de SA,G-2.7, un binôme peut suffisamment s'adapter aux données expérimentales, alors que pour les comprimés enrobés à sec avec le SA,G-2.7, un polynôme cubique est nécessaire (Chapitre 8.3.).

CONCLUSION

10. Conclusion

Dans cette étude, l'amylose substitué SA,G-2.7 est évalué comme excipient pour préparer des comprimés matriciels et enrobés à sec.

Le premier volet de ce projet est l'évaluation des propriétés de ce polymère telles que sa comprimabilité et l'absorption d'eau par ses comprimés ainsi que la performance de la couche de gel de ce polymère pour contrôler la diffusion de corps dissous :

- Le SA,G-2.7 a une bonne comprimabilité. Sous une force assez basse comme $1,5 \text{ tonnes/cm}^2$, le polymère montre déjà une quasi-absolue déformation plastique;
- Une augmentation de la force de compression n'influence pas la déformation, ni l'absorption d'eau par des comprimés;
- L'absorption d'eau par unité de masse de ce polymère diminue en fonction de la masse du comprimé. Donc, le gel de SA,G-2.7 ne peut gonfler librement et oppose une résistance assez élevée à la pénétration d'eau;
- L'absorption d'eau par les comprimés de SA,G-2.7 peut être ajustée par la présence d'un électrolyte ou plus modérément d'un lubrifiant hydrophobe;
- Logiquement, le gel de ce polymère devrait avoir une bonne performance de contrôler de la libération de médicament avec sa couche de gel.

Le deuxième volet de cette étude est la mise au point de la libération du principe actif à partir de comprimés matriciels et enrobés à sec :

- Le profil de la libération de principe actif à partir de comprimés matriciels montre que la libération est principalement contrôlée par la diffusion;
- Le gel de SA,G-2.7 est assez fort pour retenir le médicament pour des épaisseurs variables de la couche de gel. La pression osmotique ne détériore pas le gel même quand la masse du comprimé est aussi faible que 75 mg ;

- La teneur en principe actif au sein des comprimés de SA,G-2.7 pour laquelle le gel reste assez stable pour contrôler la diffusion du médicament va de 1 à 40%;
- Une teneur très élevée en principe actif comme 50%, par exemple, cause une érosion évidente mais le polymère maintient malgré tout sa capacité à contrôler la diffusion de médicament. Dans ce cas, le médicament est libéré par l'effet commun de la diffusion et de la dissolution;
- L'enrobage à sec avec 300 mg de SA,G-2.7 offre une libération quasi-linéaire de principe actif et cette dernière peut être accélérée par l'augmentation de la porosité du gel en ajoutant un électrolyte dans la couche externe.

Enfin, un modèle numérique pour estimer la concentration d'eau et son coefficient de diffusion au sein des micro-éléments du comprimé de SA,G-2.7 a été établi et un excellent ajustement aux résultats expérimentaux a été obtenu. La libération de médicament à partir de comprimés matriciels et enrobés à sec a aussi été modélisée au moyen d'un polynôme. Cela offrira des outils plus faciles à utiliser pour le design des formes pharmaceutiques avec le SA,G-2.7 comme excipient.

En bref, l'amylose substitué SA,G-2.7 est un excipient ayant un bon potentiel pour la libération contrôlée de médicament. Ce travail permet de connaître mieux les propriétés et performances de ce polymère, ainsi que d'offrir certaines données de base pour le design des formes pharmaceutiques avec ce polymère.

ANNEXE

1. Exemple de calcul avec la méthode des différences finies

- Liste des équations utilisables

Dans cet exemple, la concentration en un point au sein du comprimé de SA pur ayant une masse de 400 mg sera calculée avec la méthode des différence finies. Tout d'abord, les équations utilisables sont reprises ci-dessous :

$$\begin{aligned}\frac{\partial C}{\partial t} &= \frac{\partial}{\partial r} \left(D \frac{\partial C}{\partial r} \right) + \frac{D}{r} \frac{\partial C}{\partial r} + \frac{\partial}{\partial z} \left(D \frac{\partial C}{\partial z} \right) \\ &= \frac{\partial D}{\partial r} \frac{\partial C}{\partial r} + D \frac{\partial^2 C}{\partial r^2} + \frac{D}{r} \frac{\partial C}{\partial r} + \frac{\partial D}{\partial z} \frac{\partial C}{\partial z} + D \frac{\partial^2 C}{\partial z^2}\end{aligned}\quad (\text{Équation 2.5.})$$

$$D = D_0 \exp(-\alpha C_p^n) \quad (\text{Équation 2.8.})$$

$$E = aW \quad (\text{Équation 7.1.})$$

$$W_w = m \cdot W_p^{(1-n)} \quad (\text{Équation 7.3.})$$

$$V_{eq} = V_0 \exp \left(k_v \frac{W_w}{W_p} \right) \quad (\text{Équation 7.4.})$$

$$V_t = V_0 + \frac{C}{C_{eq}} (V_{eq} - V_0) \quad (\text{Équation 7.5.})$$

$$r_t = r_0 + (r_{\max} - r_0) \left(\frac{C}{C_{eq}} \right)^{\frac{1}{3}} \quad (\text{Équation 7.6.})$$

$$\frac{\partial C}{\partial t} = \frac{C'_{m,n} - C_{m,n}}{\Delta t} \quad (\text{Équation 7.7.})$$

$$\frac{\partial^2 C}{\partial x^2} = \frac{C_{m,n+1} - 2C_{m,n} + C_{m,n-1}}{(\Delta x)^2} \quad (\text{Équation 7.8.})$$

$$\frac{\partial C}{\partial x} = \frac{C_{m,n+1} - C_{m,n}}{\Delta x} \quad (\text{Équation 7.9.})$$

- Conditions initiales

$W = 400 \text{ mg}$; $r_0 = 6,4 \text{ mm}$; $D_0 = 2,06 \times 10^{-5} \text{ cm}^2/\text{s}$; $\alpha = 6$; $\nu = 1,1$, $\Delta r = 0,04 \text{ mm}$; $\Delta z = 0,02 \text{ mm}$; $\Delta t = 0,1 \text{ s}$.

▪ **Calcul**

L'épaisseur du comprimé selon l'Équation 7.1. :

$$z_0 = 0,00515 \times 400 = 2,06 \text{ mm}$$

Donc, il y aura un réseau de 54×162 ($z_0/2/\Delta z + 2$ et $r_0/\Delta r + 2$, voir la Figure 7.8.).

Les concentrations d'eau et de polymère pour le comprimé sec :

$$C_{w0} = 0 \text{ g/ml}$$

$$C_{p0} = 1,509 \text{ g/ml}$$

Le coefficient de diffusion d'eau dans le comprimé sec (d'après l'Équation 2.8.) :

$$D_{w0} = 1,635 \times 10^{-9} \text{ cm}^2/\text{s}$$

La fraction d'eau à l'état d'équilibre (avec l'Équation 7.3.) :

$$W_w = 1,78$$

Donc, les concentrations d'eau, de polymère et le coefficient de diffusion d'eau dans le comprimé à l'état d'équilibre (avec les Équations 7.4. et 2.8.) :

$$C_{weq} = 0,815 \text{ g/ml}$$

$$C_{peq} = 0,458 \text{ g/ml}$$

$$D_{weq} = 1,602 \times 10^{-6} \text{ cm}^2/\text{s}$$

Quand le comprimé est placé dans l'eau, les concentrations d'eau et les coefficients de diffusion à sa surface sont égaux à ceux à l'état d'équilibre, donc :

$$C_{w(m,162)} = C_{w(54,n)} = 0,815 \text{ g/ml} \quad (0 \leq m \leq 162, 0 \leq n \leq 53)$$

$$D_{w(m,162)} = D_{w(54,n)} = 1,602 \times 10^{-6} \text{ cm}^2/\text{s} \quad (0 \leq m \leq 162, 0 \leq n \leq 53)$$

Les mêmes paramètres en autres points sont :

$$C_{w(m,n)} = 0 \text{ g/ml} \quad (0 \leq m \leq 161, 0 \leq n \leq 52)$$

$$D_{w(m,n)} = 1,635 \times 10^{-9} \text{ cm}^2/\text{s} \quad (0 \leq m \leq 161, 0 \leq n \leq 52)$$

Alors pour la première étape du temps, i.e. au moment $1 \times \Delta t = 0,1 \text{ s}$, avec les Équations 2.5. et 7.7.-7.9., la concentration d'eau en point $(53,161)$, $C'_{(53,161)}$ est :

$$C'_{(53,161)} = C_{(53,161)} + \Delta t \left[\begin{aligned} & \frac{(D_{(53,162)} - D_{(53,161)})(C_{(53,162)} - C_{(52,161)})}{(\Delta r)^2} \\ & + \frac{D_{(53,161)}(C_{(53,162)} - 2C_{(53,161)} + C_{(53,160)})}{(\Delta r)^2} \\ & + \frac{D_{(53,161)}(C_{(53,162)} - C_{(53,161)})}{r \cdot \Delta r} \\ & + \frac{(D_{(54,161)} - D_{(53,161)})(C_{(54,161)} - C_{(53,161)})}{(\Delta z)^2} \\ & + \frac{D_{(53,161)}(C_{(54,161)} - 2C_{(53,161)} + C_{(52,161)})}{(\Delta z)^2} \end{aligned} \right]$$

$$= 0.0408 \text{ g/ml}$$

Les concentrations en autres points peuvent être calculées avec la même méthode. Puis les paramètres pour la nouvelle étape du temps, par exemple le volume et le

rayon du comprimé (selon les Équations 7.5. et 7.6.) ainsi que le nouveau coefficient de diffusion, peuvent être déterminés.

2. Codes de Matlab® du modèle numérique pour simuler l'absorption d'eau par des comprimés de SA,G-2.7

2.1. Fonctions du programme

Dans cette partie, une version simplifiée du programme utilisé dans notre étude sera montrée. Dans cette version, les fonctions réalisées sont :

- Entrée des paramètres : la masse du comprimé, les longueurs des étapes axiale, radiale et celle du temps, ainsi que les valeurs estimées du coefficient de diffusion d'eau, de α et de ν dans le modèle de Fillies (l'Équation 17.).
- Calcul de la concentration d'eau et du coefficient de diffusion d'eau de chaque point au sein du comprimé, ainsi que de la masse totale d'eau et du nouveau volume du comprimé;
- Sortie de l'absorption d'eau, des distributions de la concentration et du coefficient de diffusion d'eau.

Les fonctions non-incluses sont :

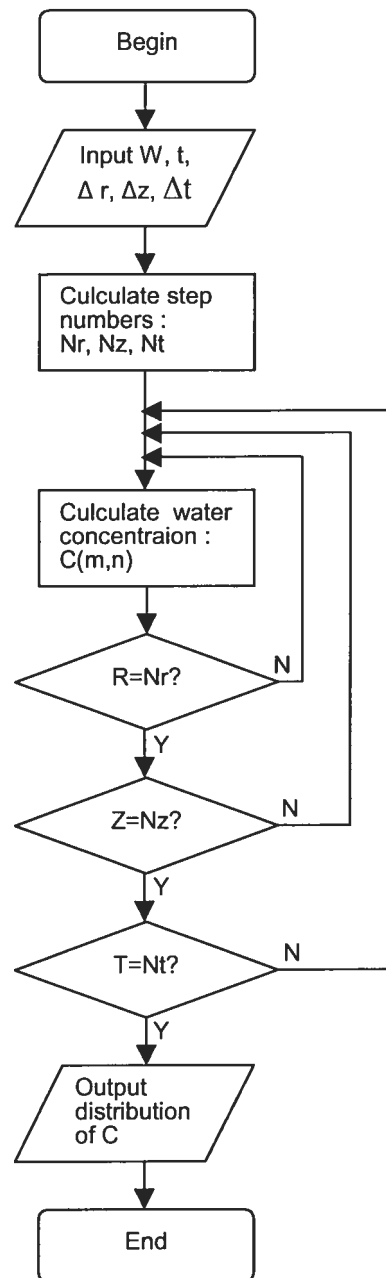
- Calcul des durées multiples. C'est-à-dire, pour une durée expérimentale, le programme calculera toujours à partir du temps $T = 0$;
- Enregistrement des paramètres initiaux. Ils doivent être entrés chaque fois;
- Enregistrement efficace du résultat. Dans cette version, le résultat sorti est difficile à rechercher ou à retraiter. Par contre, dans la version régulière, une méthode qui est similaire à la base relative des données est employée;
- Sortie des figures. Il n'y a aucune figure à sortir par cette version.

Le système de Matlab® ne peut distinguer les lettres françaises avec les accents. Dans les programmes de cette étude, les noms des variables et des fichiers ainsi que les annotations sont écrits en anglais.

De plus, le but des programmes dans cette étude n'est pas commercial, seule l'exactitude des résultats, i.e. celle de la méthode de calcul et de la syntaxe de

Matlab[®], est recherchée. Mais la règle de programmation de Matlab[®] n'est pas complètement respectée.

2.2. Ordinogramme



2.3. Codes de Matlab®

```

% -----
%|          Mathematical Model          |
%|          for water uptake by tablets of SA,G-2.7          |
%|          (Simplified version)          |
%|          Lab of Professor Louis Cartilier          |
%|          Faculty of pharmacy, University of Montreal          |
%|          Copyright © 2006 by Hongwei Wang          |
% -----

% ----- 1. Initial parameters -----
clear all;
Rtab = 0.64 ;          % Radius of tablet (cm)
% ----- End of 1 -----

% ----- 2. Input parameters of tablet -----
Wtab = input('\nEnter weight of tablet (mg):');
Dr0 = input('\nEnter radial step length (mm):');
Dz0 = input('\nEnter axial step length (mm):');
Dt = input('\nEnter time step length (s):');
Dw = input('\nEnter diff. Coeffi. of water (cm^2/s):');
Alfa = input('\nEnter value of Alfa (Model of Pillies):');
Vv = input('\nEnter value of V (Model of Pillies):');
Ms = input('\nEnter sampling moment (hr):');
% ----- End of 2 -----

% ----- 3. Calculation of parameters -----
Dr0 = Dr0/10;          % radial step length, from mm to cm
Dz0 = Dz0/10;          % axial step length, from mm to cm
Frweq = 14.5/Wtab^0.35; % Equilibrium water fraction
Wtab = Wtab/1000;      % Weight of tablet, rom mg to g
Thtab = Wtab*0.515;    % Thickness of tablet (cm)
Vtab0 = pi*Rtab^2*Thtab; % Initial volume of tablet (ml)
Cp0 = Wtab/Vtab0;      % Ini. concen. of poly. (g/ml)

```

```

Dw0 = Dw*exp(-Alfa*Cp0^Vv);      % Diff. coeff. in dry tablet
Wweq = Wtab*Frweq;                % Equi. water weight (g)
Vtabeq = Vtab0*exp(0.67*Frweq);   % Equi. volume of tab.(ml)
Cweq = Wweq/Vtabeq;              % Equi. concen. of water(g/ml)
Cpeq = Wtab/Vtabeq;              % Equi. concen. of poly.(g/ml)
Dweq = Dw*exp(-Alfa*Cpeq^Vv);    % Equilib. diff. coeff.
Nr = round(Rtab/Dr0)+2;          % Number of radial steps
Nz = round(Thtab/2/Dz0)+2;       % Number of axial steps
Nt = round(Ms*3600/Dt);          % Number of time steps
Dr = Dr0;
Dz = Dz0;
clear Ms, Thtab, Frweq, Wweq;
% ----- End of 3 -----

% ----- 4. Creation of matrices -----
% In this step, four (Nz*Nr) matrices will be created for
% the concerned data:
% Acw for water concentration at T;
% Adw for water diffusion coefficient at T;
% Bcw for water concentration at T+Dt;
% Bdw for water diffusion coefficient at T+Dt.

Acw = zeros (Nz, Nr);
    Acw(Nz, 1:Nr)= Cweq;          % Z=Ztablet, C=Cweq
    Acw(1: Nz,Nr)= Cweq;         % R=Rtablet, C=Cweq
Adw = zeros (Nz, Nr);
    Adw(:, :)= Dw0;              % In dry tablet, D=Dw0
    Adw(Nz, 1:Nr)= Dweq;         % Z=Ztablet, D=Dweq
    Adw(1:Nz, Nr)= Dweq;         % R=Rtablet, D=Dweq
Bcw = zeros (Nz, Nr);
Bdw = zeros (Nz, Nr);
% ----- End of 4 -----

% ----- 5. Calculation of concentration -----
for T = 1:Nt;                    % Begin of time circulation

```

```

Ww = 0; % Water weight, part variable
Vt = 0; % Tablet volume, part variable
for Z = Nz:-1:1; % Begin of axial circulat.
    for R = Nr:-1:1; % Begin of radial circulat.
        switch Z;
            case Nz; % Zpoint=Ztablet
                Bcw(Z,R) = Cweq;
                Bdw(Z,R) = Dweq;
            case 1; % Zpoint=0
                switch R;
                    case Nr; % Zpoint=0 Rpoint=Rtablet
                        Bcw(Z,R) = Cweq;
                        Bdw(Z,R) = Dweq;
                    case 1; % Zpoint=0 Rpoint=0
                        S2 = Adw(Z,R) *Dt; % Part vari.
                        S3 = (Adw(Z+1,R) -Adw(Z,R)) *Dt; % Part vari.
                        Cwp = Acw(Z,R) * (1 -S3 / (Dz/2) ^2 -2*S2 / (Dz/2) ^2) ...
                            +Acw(Z+1,R) * (S3 / (Dz/2) ^2 +2*S2 / (Dz/2) ^2);
                        Bcw(Z,R) = Cwp;
                        Vp0 = pi * (Dr0/4) ^2 *Dz/4;
                        Vpeq = Vp0/Vtab0 *Vtabeq;
                        Wpp = Cp0 *Vp0;
                        Vp = Vp0 + (Vpeq -Vp0) * (Cwp/Cweq);
                        Cpp = Wpp/Vp;
                        Dwp = Dw *exp(-Alfa *Cpp ^Vv);
                        Bdw(Z,R) = Dwp;
                otherwise; % Zpoint=0 0<Rpoint< Rtablet
                    Rp = (2*R-3) *Dr/2;
                    Rp0 = (2*R-3) *Dr0/2;
                    S1 = (Adw(Z,R+1) -Adw(Z,R)) *Dt; % Part vari.
                    S2 = Adw(Z,R) *Dt; % Part vari.
                    S3 = (Adw(Z+1,R) -Adw(Z,R)) *Dt; % Part vari.
                    Cwp = Acw(Z,R) * (1 -S1/Dr ^2 -2*S2/Dr ^2 -S2 / (Rp*Dr) ...
                        -S3 / (Dz/2) ^2 -2*S2 / (Dz/2) ^2) +Acw(Z,R+1) ...
                        * (S1/Dr ^2 +S2/Dr ^2 +S2 / (Rp*Dr)) ...

```

```

+Acw(Z,R-1)*S2/Dr^2+Acw(Z+1,R)...
*(S3/(Dz/2)^2+2*S2/(Dz/2)^2);
Bcw(Z,R) = Cwp;
Vp0 = 2*pi*Rp0*Dr0*Dz0/4;
Vpeq = Vp0/Vtab0*Vtabeq;
Wpp = Cp0*Vp0;
Vp = Vp0+(Vpeq-Vp0)*(Cwp/Cweq);
Cpp = Wpp/Vp;
Dwp = Dw*exp(-Alfa*Cpp^Vv);
Bdw(Z,R) = Dwp;
end;
otherwise; % 0<Zpoint<Ztablet
switch R;
case Nr; % 0<Zpoint<Ztab Rpoint=Rtab
Bcw(Z,R) = Cweq;
Bdw(Z,R) = Dweq;
case 1; % 0<Zpoint<Ztab Rpoint=0
S2 = Adw(Z,R)*Dt; % Part vari.
S3 = (Adw(Z+1,R)-Adw(Z,R))*Dt; % Part vari.
Cwp = Acw(Z,R)*(1-S3/Dz^2-2*S2/Dz^2)...
+Acw(Z+1,R)*(S3/Dz^2+S2/Dz^2)...
+Acw(Z-1,R)*S2/Dz^2;
Bcw(Z,R) = Cwp;
Vp0 = pi*(Dr0/4)^2*Dz0;
Vpeq = Vp0/Vtab0*Vtabeq;
Wpp = Cp0*Vp0;
Vp = Vp0+(Vpeq-Vp0)*(Cwp/Cweq);
Cpp = Wpp/Vp;
Dwp = Dw*exp(-Alfa*Cpp^Vv);
Bdw(Z,R) = Dwp;
otherwise; % 0<Zpoint<Ztab 0<Rpoint<Rtab
Rp = (2*R-3)*Dr/2;
Rp0 = (2*R-3)*Dr0/2;
S1 = (Adw(Z,R+1)-Adw(Z,R))*Dt; % Part vari.
S2 = Adw(Z,R)*Dt; % Part vari.

```

```

S3 = (Adw(Z+1,R)-Adw(Z,R))*Dt;    % Part vari.
Cwp =Acw(Z,R)*(1-S1/Dr^2-2*S2/Dr^2-S2/(Rp*Dr)...
      -S3/Dz^2-2*S2/Dz^2)+Acw(Z,R+1)...
      *(S1/Dr^2+S2/Dr^2+S2/(Rp*Dr))+Acw(Z,R-1)...
      *S2/Dr^2+Acw(Z+1,R)*(S3/Dz^2+S2/Dz^2)...
      +Acw(Z-1,R)*S2/Dz^2;
Vp0 = 2*pi*Rp0*Dr0*Dz0;
Vp = 2*pi*Rp*Dr*Dz;
Bcw(Z,R) = Cwp;
Vpeq = Vp0/Vtab0*Vtabeq;
Wpp = Cp0*Vp0;
Wwp = Cwp*Vp;
Vp = Vp0+(Vpeq-Vp0)*(Cwp/Cweq);
Cpp = Wpp/Vp;
Dwp = Dw*exp(-Alfa*Cpp^Vv);
Bdw(Z,R) = Dwp;
Ww = Ww+2*Wwp;    % Total water weight
Vt = Vt+2*Vp;    % Total tablet volume
end;
end;
end;    % End of radial circulation
end;    % End of axial circulation
Acw = Bcw;
Adw = Bdw;
Cwm = Ww/Vt;
R = Rtab+(0.85-Rtab)*(Cwm/Cweq)^0.33; % New radius of tablet
Z = Vt/(pi*R^2);    % New thick. of tablet
Dz = Z/2/Nz;    % New axial step length
Dr = R/Nr;    % New axial step length
if rem(T,200)==0;    % Process indicator/100 time step
    Ind=['Current process:',int2str(100*T/Nt),'% completed']
end;
if Acw(1,1)>=Cweq;    % Finish if C(1,1)>= Cweq
    break;
end;

```

```
end;                                % End of time circulation
% ----- End of 5 -----

% ----- 6. Data output -----
% The result will be saved into a file named 'Result'.

WaterContent = 100*Ww/Wtab;
save d:\**\Result Acw, Adw, WaterContent;
% ----- End of 6 -----
```


BIBLIOGRAPHIE

Aiache, J. M., Aiache, S. and Renoux, R. (2001a). Initiation à la connaissance du médicament. Paris, Masson: 20-8.

Aiache, J. M., Aiache, S. and Renoux, R. (2001b). Initiation à la connaissance du médicament. Paris, Masson: 135-67.

Alderborn, G. (2002). Tablets and compaction. in: Aulton, M. E. (Ed.) Pharmaceutics : the science of dosage form design. Edinburgh ; Toronto, Churchill Livingstone: 397-440.

Alderman, D. A. (1984). "A review of cellulose ethers in hydrophilic matrices for oral controlled-release dosage forms." International journal of pharmaceutical technology & product manufacture 5(3): 1-9.

Baille, W. E., Malveau, C. and Zhu, X. X. (2002). "NMR imaging of high-amylose starch tablets. 1. Swelling and water uptake." Biomacromolecules 3: 214-8.

Baker, R. (1987). Controlled release of biologically active agents. New York, John Wiley & Sons.

Barr, W. H., Adir, J. and Garrettson, L. (1971). "Decrease of tetracycline absorption in man by sodium bicarbonate." Clinical pharmacology and therapeutics 12(5): 779-84.

Besner, J.-G. (1997). Traité de biopharmacie et pharmacocinétique. Montréal, Presses de l'Université de Montréal: 215-41.

Bonferoni, M. C., Rossi, S., Ferrari, F., Bertoni, M., Sinistri, R. and Caramella, C. (1995). "Characterization of three hydroxypropylmethylcellulose substitution types: rheological properties and dissolution behaviour." European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics 41(4): 242-6.

Buri, P. and Doelker, E. (1980). "Formulation des comprimés à libération prolongée. II. Matrices hydrophiles." Pharmaceutica Acta Helvetiae 55(6): 189-97.

Cao, B. and Ling, C. (1998). Comprimés. in: Zhuang, Y., Cao, B. and Xiao, R. (Ed.) Technologie pratique pharmaceutique (Version chinoise). Beijing, Maison du peuple d'édition de médecine: 1-4.

Cardot, J.-M. (1997). Traité de biopharmacie et pharmacocinétique. Montréal, Presses de l'Université de Montréal: 19-53.

Cartilier, L., Moussa, I., Chebli, C. and Buczkowski, S. (1999). Substituted amylose for sustained drug release. U. S. Patent 5,879,707.

Charman, S. A. and Charman, W. N. (2003). Oral modified-release delivery systems. in: Rathbone, M. J., Hadgraft, J. and Roberts, M. S. (Ed.) Modified-release drug delivery technology. New York, Marcel Dekker: 1-10.

Chebli, C. and Cartilier, L. (2000). "Effect of some physical parameters on the sustained drug-release properties of substituted amylose matrices." International journal of pharmaceutics **193**: 167-73.

Chebli, C., Cartilier, L. and Hartman, N. G. (2001). "Substituted amylose as a matrix for sustained-drug release: a biodegradation study." International journal of pharmaceutics **222**: 183-9.

Chebli, C., Moussa, I., Buczkowski, S. and Cartilier, L. (1999). "Substituted amylose as a matrix for sustained drug release." Pharmaceutical Research **16**(9): 1436-40.

Chidambaram, N., Porter, W., Flood, K. and Qiu, Y. (1998). "Formulation and characterization of new layered diffusional matrices for zero-order sustained release." Journal of Controlled Release **52**: 149-58.

Cohen, M. H. and Turnbull, D. (1959). "Molecular transport in liquids and glasses." The Journal of Chemical Physics **31**(5): 1164-9.

Colombo, P., Santi, P., Bettini, R., Brazel, C. S. and Peppas, N. A. (2000). Drug release from swelling-controlled systems. in: Wise, D. L. (Ed.) Handbook of pharmaceutical controlled release technology. New York, Marcel Dekker, Inc.: 183-209.

Conseil de l'Europe (2004). Pharmacopée européenne. Strasbourg, Conseil de l'Europe: 639-42.

Cooney, D. O. (1972). "Effect of geometry on the dissolution of pharmaceutical tablets and other solids: surface detachment kinetics controlling." American Institute of Chemical Engineers Journal **18**(2): 446-9.

Crank, J. (1975). The mathematics of diffusion. Oxford.

Crank, J. and Park, G. S. (1968). Methods of Measurement. in: Crank, J. and Park, G. S. (Ed.) Diffusion in polymers. New York, Academic Press: 1-39.

Danckwerts, M. P. (1994). "Development of a zero-order release oral compressed tablet with potential for commercial tableting production." International journal of pharmaceutics **112**: 37-45.

Doelker, E. and Buri, P. (1981). "Formulation des comprimés à libération prolongée. III. Matrices lipidiques." Pharmaceutica Acta Helvetiae **56**(4-5): 111-8.

- Fleche, G. (1985). Chemical modification and degradation of starch. in: Van Beynum, G. M. A. and Roels, J. A. (Ed.) Starch conversion technology. New York, Marcel Dekker, Inc.: 73-98.
- Flory, P. J. (1953). Principles of polymer chemistry. New York, Cornell University Press: 541-94.
- Fontanille, M. and Gnanou, Y. (2002). Chimie et physico-chimie des polymères. Paris, Dunod: 372-96.
- Fujita, H. (1961). "Diffusion in polymer-diluent systems." Fortschritte der Hochpolymeren-Forschung (Advances in polymer science) **3**: 1-47.
- Fusegi, T. (1993). Numerical simulations of heat transfer and fluid flow on a personal computer. Amsterdam, Elsevier: 43-78.
- Gerald, C. F. and Wheatley, P. O. (1999). Applied numerical analysis. Reading, Addison-Wesley: 600-51.
- Gohel, M. C. and Jogani, P. D. (2005). "A review of co-processed directly compressible excipients." J. Pharm. Pharmaceut. Sci. **8**(1): 76-93.
- Harland, R. S., Gazzaniga, A., Sangalli, M. E., Colombo, P. and Peppas, N. A. (1988). "Drug/polymer matrix swelling and dissolution." Pharmaceutical Research **5**(8): 488-94.
- Higuchi, T. (1960). "Physical chemical analysis of percutaneous absorption process from creams and ointments." Journal of the Society of Cosmetic Chemists **11**: 85-97.
- Higuchi, T. (1963). "Mechanism of sustained-action medication. Theoretical analysis of rate of release of solid drugs dispersed in solid matrices." Journal of Pharmaceutical Sciences **52**(12): 1145-9.
- Hogan, J. (2002). Coating of tablets and multiparticulates. in: Aulton, M. E. (Ed.) Pharmaceutics : the science of dosage form design. Edinburgh ; Toronto, Churchill Livingstone: 441-8.
- Hogben, C. A. M., Tocco, D., Brodie, B. B. and Schanker, L. S. (1959). "On the mechanism of intestinal absorption of drugs." Journal of pharmacology and experimental therapeutics **125**(4): 275-82.
- Hopfenberg, H. B. (1976). Controlled release from erodible slabs, cylinders and spheres. in: Paul, D. R. and Harris, F. W. (Ed.) Controlled release polymeric formulations. Washington, D. C., American Chemical Society: 26-32.

Huang, X. and Brazel, C. S. (2001). "On the importance and mechanisms of burst release in matrix-controlled drug delivery systems." Journal of Controlled Release **72**(2-3): 121-36.

Hui, H.-W. and Robinson, J. R. (1987). Design and fabrication of oral controlled release drug delivery systems. in: Robinson, J. R. and Lee, V. H. L. (Ed.) Controlled drug delivery : fundamentals and applications. New York, Dekker: 373-432.

Jantzen, G. M. and Robinson, J. R. (2002). Sustained- and controlled-release drug-delivery systems. in: Banker, G. S. and Rhodes, C. T. (Ed.) Modern pharmaceuticals. New York, Marcel Dekker: 501-28.

Jivraj, M., Martini, L. G. and Thomson, C. M. (2000). "An overview of the different excipients useful for the direct compression of tablets." Pharmaceutical Science & Technology Today **2**(2): 58-63.

Ju, R. T. C., Nixon, P. R. and Patel, M. V. (1997). "Diffusion coefficients of polymer chains in the diffusion layer adjacent to a swollen hydrophilic matrix." Journal of pharmaceutical sciences **86**(11): 1293-8.

Kim, C.-j. (2000). Controlled release dosage form design. Lancaster, Technomic Publishing Co., INC.

Korsmeyer, R. W. (1991). Diffusion controlled systems: hydrogels. in: Tarcha, P. J. (Ed.) Polymers for controlled drug delivery. Boca Raton, CRC Press: 15-37.

Korsmeyer, R. W. and Peppas, N. A. (1983). Macromolecular and modeling aspects of swelling-controlled systems. in: Roseman, T. J. and Mansdorf, S. Z. (Ed.) Controlled release delivery systems. New York, Marcel Dekker, Inc.: 77-90.

Kost, J. (1990). Preface. in: Kost, J. (Ed.) Pulsed and self-regulated drug delivery. Boca Raton, Fla., CRC Press: i-ii.

Kost, J. and Langer, R. (1987). Equilibrium swollen hydrogels in controlled release applications. in: Peppas, N. A. (Ed.) Hydrogels in medicine and pharmacy. V. 3: Properties and applications. Boca Raton, CRC Press, Inc. **3**: 95-108.

Kristensen, H. and Schaefer, T. (1987). "Granulation, a review on wet granulation." Drug Dev. Ind. Pharm. **13**(4&5): 803-72.

Lapidus, H. and Lordi, N. G. (1966). "Some factors affecting the release of a water-soluble drug from a compressed hydrophilic matrix." Journal of Pharmaceutical Sciences **55**(8): 840-3.

Lapidus, H. and Lordi, N. G. (1968). "Drug release from compressed hydrophilic matrices." Journal of pharmaceutical sciences **57**(8): 1292-301.

Le Hir, A. (2001). Pharmacie galénique : bonnes pratiques de fabrication des médicaments. Paris, Masson: 237-94.

Leblanc, P.-P. (1997a). Traité de biopharmacie et pharmacocinétique. Montréal, Presses de l'Université de Montréal: 161-77.

Leblanc, P.-P. (1997b). Traité de biopharmacie et pharmacocinétique. Montréal, Presses de l'Université de Montréal: 1-4.

Lee, P. I. (1985). "Kinetics of drug release from hydrogel matrices." Journal of Controlled Release 2: 277-88.

Lee, P. I. and Good, W. R. (1987). Overview of controlled-release drug delivery. in: Lee, P. I. and Good, W. R. (Ed.) Controlled-release Technology : Pharmaceutical applications. Washington, DC, American Chemical Society: 1-13.

Lefort Des Ylouses, D. and Brossard, C. (1976). "Matrices à action prolongée." Sciences et techniques pharmaceutiques 5(6): 341-5.

Lenaerts, V., Dumoulin, Y. and Mateescu, M. A. (1991). "Controlled release of theophylline from cross-linked amylose tablets." Journal of Controlled Release 15(1): 39-46.

Lewandowicz, G., Fornal, J. and Voelkel, E. (2001). Starch ethers obtained by microwave radiation - Structure and functionality. in: Barsby, T. L., Donald, A. M. and Frazier, P. J. (Ed.) Starch: advances in structure and function. Cambridge, Royal society of chemistry: 82-96.

Li, V. H. K., Robinson, J. R. and Lee, V. H. L. (1987). Influence of drug properties and routes of drug administration on the design of sustained and controlled release systems. in: Robinson, J. R. and Lee, V. H. L. (Ed.) Controlled drug delivery : fundamentals and applications. New York, Dekker: 3-94.

Lin, S.-Y., Lin, K.-H. and Li, M.-J. (2002). "Influence of excipients, drugs, and osmotic agent in the inner core on the time-controlled disintegration of compression-coated ethylcellulose tablets." Journal of Pharmaceutical Sciences 91: 2040-6.

Maggi, L., Conte, U., Giunchedi, P. and Colombo, P. (1993). "Press-coated tablets for the sequential pulsed administration of two different drugs." International journal of pharmaceutics 99: 173-9.

Masaro, L., Ousalem, M., Baille, W. E., Lessard, D. and Zhu, X. X. (1999). "Self-diffusion study of water and poly(ethylene glycol) in solutions and gels of selected hydrophilic polymers." Macromolecules 32: 4375-82.

Mayersohn, M. (2002). Principles of drug absorption. in: Banker, G. S. and Rhodes, C. T. (Ed.) Modern pharmaceutics. New York, Marcel Dekker: 23-66.

Möckel, J. E. and Lippold, B. C. (1993). "Zero-order drug release from hydrocolloid matrices." Pharmaceutical Research **10**(7): 1066-70.

Moghadam, S. H., Wang, H. W., Saddar El-Leithy, E., Chebli, C. and Cartilier, L. (accepté). "Substituted amylose matrices for oral drug delivery." Biomaterials.

Moussa, I. S. and Cartilier, L. H. (1996). "Characterization of moving fronts in cross-linked amylose matrices by image analysis." Journal of controlled release **42**: 47-55.

Moussa, I. S. and Cartilier, L. H. (1997). "Evaluation of cross-linked amylose press-coated tablets for sustained drug delivery." International journal of pharmaceutics **149**: 139-49.

Nachaegari, S. K. and Bansal, A. K. (2004). "Coprocesed excipients for solid dosage forms." Pharmaceutical Technology **29**(1): 52-64.

Noggle, J. H. (1985). Physical chemistry. Toronto, Little, Brown & Company: 424-64.

Ozeki, Y., Ando, M., Watanabe, Y. and Danjo, K. (2004). "Evaluation of novel one-step dry-coated tablets as a platform for delayed-release tablets." Journal of Controlled Release **95**(1): 51-60.

Painter, P. C. and Coleman, M. M. (1997). Fundamentals of polymer science. Lancaster, Technomic Publishing Co., Inc.: 395-469.

Papadokostaki, K. G. and Petrou, J. K. (2004). "Combined experimental and computer simulation study of the kinetics of solute release from a relaxing swellable polymer matrix. I. Characterization of non-fickian solvent uptake." Journal of applied polymer science **92**: 2458-67.

Park, K., Shalaby, W. S. W. and Park, H. (1993). Biodegradable hydrogels for drug delivery. Lancaster, PA, Technomic Pub.: 1-12.

Peppas, N. A. (1983). "A model of dissolution-controlled solute release from porous drug delivery polymeric systems." Journal of Biomedical Materials Research **17**: 1079-87.

Peppas, N. A. and Lustig, S. R. (1986). Solute diffusion in hydrophilic network structures. in: Peppas, N. A. (Ed.) Hydrogels in medicine and pharmacy. V. 1: Fundamentals. Boca Raton, CRC Press, Inc. **1**: 57-83.

Peppas, N. A. and Mikos, A. G. (1986). Preparation methods and structure of hydrogels. in: Peppas, N. A. (Ed.) Hydrogels in medicine and pharmacy. V. 1: Fundamentals. Boca Raton, CRC Press, Inc. **1**: 1-25.

Peppas, N. A. and Moynihan, H. J. (1987). Structure and physical properties of Poly(2-Hydroxyethyl Methacrylate) hydrogels. in: Peppas, N. A. (Ed.) Hydrogels in medicine and pharmacy. V. 2: Polymers. Boca Raton, CRC Press, Inc. 2: 49-64.

Peppas, N. A. and Sahlin, J. J. (1989). "A simple equation for the description of solute release. III. Coupling of diffusion and relaxation." International journal of pharmaceutics 57: 169-72.

Phillies, G. D. J. (1989). "The hydrodynamic scaling modèle for polymer self-diffusion." Journal of physical chemistry 93: 5029-39.

Ratner, B. D. (1986). Hydrogel surfaces. in: Peppas, N. A. (Ed.) Hydrogels in medicine and pharmacy. V. 1: Fundamentals. Boca Raton, CRC Press, Inc. 1: 85-94.

Richtmyer, R. D. and Morton, K. W. (1967). Difference methods for initial-value problems. New York, John Wiley & Sons: 3-25, 185-258.

Ritger, P. L. and Peppas, N. A. (1987). "A simple equation for description of solute release. I. Fickian and non-Fickian release from non-swellable devices in the form of slabs, spheres, cylinders or discs." Journal of Controlled Release 5: 23-36.

Roseman, T. J. (1972). "Release of steroids from a silicone polymer." Journal of Pharmaceutical Sciences 61(1): 46-50.

Roseman, T. J. and Higuchi, W. I. (1970). "Release of medroxyprogesterone acetate from a silicone polymer." Journal of Pharmaceutical Sciences 59(3): 353-7.

Rossello, C., Simal, S., Sanjuan, N. and Mulet, A. (1997). "Nonisotropic mass transfer model for green bean drying." Journal of Agricultural and Food Chemistry 45: 337-42.

Roy, D. S. and Rohera, B. D. (2002). "Comparative evaluation of rate of hydration and matrix erosion of HEC and HPC and study of drug release from their matrices." European Journal of Pharmaceutical Sciences 16: 193-9.

Salomon, J.-L. and Doelker, E. (1980). "Formulation des comprimés à libération prolongée. I. Matrices inertes." Pharmaceutica Acta Helvetiae 55(6): 174-82.

Sánchez-Chaves, M. and Arranz, F. (1991). "Synthesis and controlled release behaviour of esters from amylose and 1-naphthylacetyl chloride." Die Makromolekulare Chemie (Macromolecular chemistry and physics) 191(7): 1513-8.

Santus, G. and Baker, R. W. (1995). "Osmotic drug delivery: a review of the patent literature." Journal of Controlled Release 35(1): 1-21.

Shangraw, R. F. and Demarest, D. A. (1993). "A survey of current industrial practices in the formulation and manufacture of tablets and capsules." Pharmaceutical Technology 17(1): 32-44.

Siepmann, J. and Peppas, N. A. (2000). "Hydrophilic matrices for controlled drug delivery: an improved mathematical model to predict the resulting drug release kinetics (the "sequential layer" model)." Pharmaceutical Research 17(10): 1290-8.

Siepmann, J., Podual, K., Sriwongjanya, M., Peppas, N. A. and Bodmeier, R. (1999). "A new model describing the swelling and drug release kinetics from hydroxypropyl methylcellulose tablets." Journal of Pharmaceutical Sciences 88: 65-72.

Sinclair, G. W. and Peppas, N. A. (1983). "Analysis of non-fickian transport in polymers using simplified exponential expressions." Journal of Membrane Science 17(3): 329-31.

Summers, M. and Aulton, M. (2002). Granulation. in: Aulton, M. E. (Ed.) Pharmaceutics : the science of dosage form design. Edinburgh ; Toronto, Churchill Livingstone: 364-78.

Sutinen, R., Bilbao-Revoredo, O., Urtti, A. and Paronen, P. (1989). "Effect of sodium chloride on the mechanical and osmotic properties of silicone matrices." International journal of pharmaceutics 57: 155-61.

Swinkels, J. J. M. (1985). Sources of starch, its chemistry and physics. in: Van Beynum, G. M. A. and Roels, J. A. (Ed.) Starch conversion technology. New York, Marcel Dekker, Inc.: 15-46.

Takeuchi, H., Yasuji, T., Yamamoto, H. and Kawashima, Y. (2000). "Spray-dried lactose composite particles containing an ion complex of alginate-chitosan for designing a dry-coated tablet having a time-controlled releasing function." Pharmaceutical Research 17: 94-9.

Uppoor, V. R. S. (2001). "Regulatory perspectives on in vitro (dissolution) / in vivo (bioavailability) correlations." Journal of Controlled Release 72: 127-32.

Vergnaud, J.-M. (1993). Controlled drug release of oral dosage forms. New York, Ellis Horwood.

Vlachou, M., Naseef, H. and Efentakis, M. (2004). "Image analysis studies of dimensional changes in swellable hydrophilic polymer matrices." Polymers for advanced technologies 15: 683-9.

Wang, L. H. and Xu, X. j. (2004). Fondations mathématiques de la méthode élément fini (Version chinoise) Beijing, Presse de Science: 1-4.

Waterman, K. C. and Fergione, M. B. (2003). "Press-coating of immediate release powders onto coated controlled release tablets with adhesives." Journal of Controlled Release **89**: 387-95.

Whistler, R. L. (1965a). Fractionation of starch. in: Whistler, R. L. and Paschall, E. F. (Ed.) Starch: Chemistry and technology. New York, Academic Press. **I**: 331-47.

Whistler, R. L. (1965b). Starch - its past and future. in: Whistler, R. L. and Paschall, E. F. (Ed.) Starch: Chemistry and technology. New York, Academic Press. **I**: 1-9.

Wise, D. L. (2000). Preface. in: Wise, D. L. (Ed.) Handbook of pharmaceutical controlled release technology. New York, Marcel Dekker: iii-v.

Yasuda, H., Lamaze, C. E. and Peterlin, A. (1971). "Diffusive and hydraulic permeabilities of water in water-swollen polymer membranes." Journal of polymer science: Part A-2 **9**: 1117-31.

Yasunaga, H., Matsumoto, K. and Kitamura, S. (2000). "Preparation of amylose gel and probe diffusion through the gel membranes." Macromolecular Rapid Communications **21**: 136-41.

Zhou, Y. and Wu, X. Y. (1997). "Finite element analysis of diffusional drug release from complex matrix systems. I. Complex geometries and composite structures " Journal of Controlled Release **49**(2-3): 277-88.

Zhuang, Y. and Zhuang, J. (1998). Enrobage des comprimés. in: Zhuang, Y., Cao, B. and Xiao, R. (Ed.) Technologie pratique pharmaceutique (Version chinoise). Beijing, Maison du peuple d'édition de médecine: 125-60.



2023-01-10