

Université de Montréal

**Établissement d'un prototype de laboratoire et d'un
pilote industriel d'amylose substitué pour la
libération contrôlée de médicament à partir de
comprimés matriciels**

par

Mihaela Elena Ungur
Génie Biomédical

*Mémoire présenté à la Faculté de études supérieures
En vue de l'obtention du grade de
Maître ès Sciences (M.Sc.)*

en Sciences Appliquées

Janvier 2005

©Mihaela Elena Ungur, 2005



W

4

U58

2005

V.166

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

**Université de Montréal
Faculté des études supérieures**

Ce mémoire intitulé :

***Établissement d'un prototype de laboratoire et d'un
pilote industriel d'amylose substitué pour la
libération contrôlée de médicament à partir de
comprimés matriciels***

**Présenté par
Mihaela Elena Ungur**

a été évalué par un jury composé des personnes suivantes :

Dr. Yahia L'Hocine

Dr. Chafic Chebli

Dr. Louis Cartilier

Mémoire accepté le : 14 juin 2005

Mihaela Elena Ungur/Mémoire de Maîtrise/Université de Montréal

Sommaire

La libération contrôlée des médicaments constitue un domaine de recherche très actif au niveau académique et industriel. L'utilisation d'un polymère, l'amylose substitué, pour libérer un médicament de façon prolongée et soutenue par voie orale, s'est révélée particulièrement prometteuse tant sur le plan technologique qu'économique.

L'amylose substitué, retenu à la suite des premiers travaux était obtenu par réaction d'un amidon à haute teneur en amylose (70%) avec du 1,2-époxypropanol. Cet excipient présente plusieurs caractéristiques remarquables : réaction simple d'éthérisation pour la synthèse de polymère, réduction des opérations pharmaceutiques industrielles au nombre de deux : le mélange de poudres et la compression directe, insensibilité du profil de libération par rapport à la force de compression, au pH et aux électrolytes ...

Ce travail comporte deux parties.

La première partie a permis de développer un nouvel agent de contrôle de la libération de médicament, considéré comme non-toxique par la Food and Drug Administration. Pour des raisons économiques et toxicologiques, il a été jugé préférable de développer un carboxyméthylamidon à haute teneur en amylose en utilisant comme agent substituant le chloracétate de sodium. La synthèse a été optimisée au sein de notre laboratoire dans le but d'obtenir des matrices à libération contrôlée équivalentes au standard d'amylose substitué par le 1,2-époxypropanol retenu précédemment. L'optimisation a été basée sur les cinétiques de libération de principes actifs d'une formulation type et les cinétiques d'absorption d'eau de comprimés constitués uniquement de polymère, dans deux milieux de dissolution: a) solution tampon (Phosphate buffer solution) de pH=7.4, b) gradient de pH avec des solutions tampon variant de pH=1.2 à pH=7.4. Des tests de porosité et de libération de médicament des comprimés matriciels ont été également réalisés en fonction de la force de compression.

La deuxième partie comprend les travaux d'évaluation qui ont été poursuivis avec un prototype pilote industriel de carboxyméthylamidon. Deux aspects ont été considérés, soient la cinétique de libération du principe actif, en relation directe avec l'efficacité thérapeutique et l'aspect macroscopique adéquat de la forme pharmaceutique et sa stabilité au cours du temps d'utilisation *in vivo* en relation avec la sécurité du système en plus de son adaptation possible à d'autres technologies comme les comprimés enrobés à sec ou les comprimés à couches multiples. Les travaux comprennent donc des études d'orientation qui visent à évaluer le maintien de la forme pharmaceutique (absence de fissure et d'éclatement de la matrice) et des cinétiques de libération de PA, les deux études s'effectuant dans une succession de milieux en gradient de pH. Le problème de l'intégrité de la forme pharmaceutique a pu être solutionné par l'addition d'électrolytes à la matrice, phénomène plutôt surprenant car leur caractère osmotique aurait dû intensifier le phénomène de fragmentation. Les matrices de carboxyméthylamylose, additionnées d'électrolyte montrent des performances équivalentes au prototype de laboratoire et au SA, G-2.7, mais elles présentent aussi des caractéristiques exceptionnelles de contrôle de la libération de principes actifs ioniques très solubles.

Mots clés : excipient, amylose substitué, carboxyméthylamidon, chloracétate de sodium, gradient de pH, chlorure de sodium.

Remerciements

Quand j'ai commencé les Études Supérieures je ne voyais pas la lumière au bout du tunnel, je ne savais même pas à quoi m'attendre et sans ceux qui étaient, proches ou loin, à mes côtés, tout ce travail n'existerait pas.

J'adresse, d'abord, un énorme Merci à monsieur Louis Cartilier (Faculté de Pharmacie, Université de Montréal, attaché au programme du Génie Biomédical de l'École Polytechnique): Merci de m'avoir acceptée et conseillée avec autant de patience et professionnalisme, Merci de m'avoir soutenue et encouragée au long des «pics et des vallées» de ces années. Merci tout simplement de m'avoir alloué autant de confiance et de temps.

Je tiens à remercier les membres du département de Génie Biomédical de l'École Polytechnique pour leur enseignement.

Je remercie les membres du jury d'avoir accepté de juger mon mémoire.

Je remercie également le Dr. Chafic Chebli pour accepter de juger mon travail et pour ses conseils de proche ou de loin.

Je remercie les membres de la Faculté de Pharmacie de l'Université de Montréal, techniciens, professeurs et étudiants pour leur aide en ce qui concerne les travaux pratiques.

Un gros merci pour mes collègues de laboratoire, surtout pour Nadia Yonis, pour les longues nuits passées ensemble dans le laboratoire et l'aide en ce qui concerne les synthèses du polymère.

Mes parents aimés à jamais, Ileana et Mircea, je m'excuse d'être partie si loin de vous, mais j'espère que maintenant vous êtes fiers de moi.

Un remerciement spécial à ma famille : Mes chères Ionica, Bianca et Ciprian, je m'excuse pour les longues journées, même les nuits d'absence et de négligence et je vous remercie pour que, malgré cela, vous m'avez toujours compris, encouragé et aimé. Vous voyez? Même ici vous êtes en dernier! Mais je vous aime de tout mon cœur et vous le savez que ce travail est en grande partie pour vous aussi.

**« J'entends et j'oublie,
Je vois et je me souviens,
Je fais et je comprends. »**

(Confucius)

***A Ionică, mon amour très cher,
sans qui je n'aurait pas continué à « faire pour comprendre plus ».***

Table des matières

Sommaire.....	viii
Remerciements.....	v
Liste des tableaux.....	xii
Liste des figures.....	xvi
Liste d'abréviations.....	xxv
I. PARTIE THÉORIQUE.....	2
1. Les formes pharmaceutiques orales solides-les comprimés.....	3
1.1. Définition et classification des comprimés.....	3
1.2. Les ingrédients des comprimés.....	6
1.3. Les méthodes de fabrication de comprimés.....	14
1.4. Administration de comprimés par la voie orale : caractéristiques, avantages et désavantages.....	18
1.5. La libération du médicament à partir de comprimés.....	24
1.5.1. Les types de libération du médicament, approche mathématique.....	26
1.5.2. La libération immédiate du médicament.....	28
1.5.3. La libération contrôlée du médicament.....	30
1.5.3.1. Terminologie et profils de libération.....	30
1.5.3.2. Avantages et inconvénients des systèmes à libération contrôlée.....	34
1.5.3.3. Mécanismes intervenant dans le contrôle de la libération du médicament.....	36
1.5.3.3.1. Libération contrôlée par le mécanisme de dissolution.....	36
1.5.3.3.2. Libération contrôlée par le mécanisme de diffusion.....	37
1.5.3.3.2.1. Les systèmes réservoir.....	37
1.5.3.3.2.2. Les systèmes matriciels....	40
1.5.3.3.3. Autres systèmes.....	43
1.6. Les matériaux polymères utilisés dans la libération contrôlée du médicament.....	49

2. L'amidon	55
2.1. Structure, propriétés et modifications de l'amidon pour usage pharmaceutique.....	55
2.1.1. Structure et composition de l'amidon natif.....	55
2.1.1.1. Introduction - historique de l'amidon natif....	55
2.1.1.2. Composition du grain d'amidon natif.....	56
2.1.1.3. Structure de l'amylose et de l'amylopectine.	57
2.1.1.4. Cristallinité de l'amidon natif.....	59
2.1.1.5. Modifications de l'amidon natif dans l'eau...	64
2.1.1.6. Modifications de l'amidon pour usage pharmaceutique.....	71
2.1.1.6.1. Amidons modifiés physiquement...	72
2.1.1.6.2. Amidons modifiés chimiquement...	73
2.1.1.6.3. Dégradation biochimique et contrôlée de l'amidon.....	76
2.1.1.6.4. Modifications de l'amidon à haute teneur en amylose.....	78
2.2. L'amylose substitué, excipient pour les formes orales solides à libération contrôlée.....	81
II. PRÉSENTATION DE RÉSULTATS	87
3. Objectifs de la recherche	88
4. Matériel et méthodes	90
4.1. Matériaux.....	90
4.2. Méthodes.....	91
4.2.1. Préparation d'un prototype à l'échelle du laboratoire : le carboxyméthylamylose.....	91
4.2.2. Réalisation de comprimés.....	92
4.2.3. Évaluation du contrôle de la libération d'un médicament type.....	93
4.2.4. Évaluation du gonflement du polymère par gravimétrie.....	94
4.2.5. Porosimétrie.....	95

4.2.6. Microscopie électronique à balayage.....	95
4.2.7. Évaluation macroscopique de l'intégrité des matrices à base de SA,CA _{PILOTE}	96
5. Résultats et discussions.....	98
5.1. Mise au point et évaluation d'un prototype de carboxyméthylamylose (SA,CA _{LAB})synthétisé au laboratoire.....	98
5.1.1. Optimisation de la réaction d'éthérification pour obtenir le prototype de laboratoire (SA,CA _{LAB}).....	98
5.1.2. Effet du degré de substitution sur le profil de libération <i>in vitro</i> à partir d'une formulation type.....	103
5.1.3. Effet du degré de substitution sur le gonflement du polymère.....	106
5.1.4. Influence de différents facteurs physiques sur le comportement du système matriciel SA,CA _{LAB} -1,8/acétaminophène.....	108
5.1.4.1. Effet de la force de compression.....	108
5.1.4.2. Effet de la teneur en PA.....	111
5.1.4.3. Effet du poids du comprimé.....	112
5.1.5. Effet de l'acidité du milieu de dissolution sur le profil de libération <i>in vitro</i> à partir d'une matrice SA,CA _{LAB}	114
5.1.6. Conclusion.....	122
5.2. Évaluation d'un pilote de carboxyméthylamylose préparé en milieu industriel.....	124
5.2.1. Obtention et caractéristiques des lots pilotes SA,CA _{PILOTE}	124
5.2.2. Conditions d'utilisation et évaluation <i>in vitro</i> du SA,CA _{PILOTE}	124
5.2.2.1. Conditions d'évaluation <i>in vitro</i> : pH et temps de résidence gastrique.....	124
5.2.2.2. Études d'orientation.....	126
5.2.2.3. Effet du chlorure de sodium sur la libération de l'acétaminophène à partir de comprimés matriciels à base de SA,CA-0.05.....	151

5.2.3. Influence de la force de compression sur la libération de l'acétaminophène à partir de comprimés matriciels à base de SA,CA-0.05 contenant du chlorure de sodium.....	155
5.2.4. Influence de la présence d'un lubrifiant, le stéarate de magnésium, sur la libération de l'acétaminophène à partir de comprimés matriciels à base de SA,CA-0.05 contenant du chlorure de sodium.....	157
5.2.5. Conclusion.....	167
III. CONCLUSIONS.....	171
IV. BIBLIOGRAPHIE.....	177

Liste des tableaux

	Page
Tableau 1.1. Ingrédients utilisés pour une formulation solide	6
Tableau 1.2. Propriétés du principe actif qu'il faut s'efforcer de connaître avant d'aborder une formulation	7
Tableau 1.3. Les valeurs moyennes du pH de chaque partie du TGI supérieur chez les adultes en santé, à jeun	20
Tableau 1.4. Les valeurs moyennes du pH de chaque partie du TGI supérieur chez les adultes en santé, après repas	20
Tableau 1.5. L'exposant de diffusion (n) et les types de transport des PAs	32
Tableau 1.6. Caractéristiques qui peuvent rendre un PA inapproprié pour la libération contrôlée	35
Tableau 1.7. Excipients utilisés dans les technologies de la libération contrôlée orale	50
Tableau 2.1. Propriétés physico-chimiques de l'amylose et l'amylopectine	59
Tableau 5.1. Essais d'orientation avec le SA, CA-0.05 ou le SA, CA-0.07 et des concentrations croissantes d'un PA non ionique	126

Tableau 5. 2.	Essais d'orientation avec le SA,CA-0,05 et des concentrations croissantes d'un polymère non ionique, l'HPMC K4M	128
Tableau 5. 3.	Essais d'orientation avec le SA, CA-0.07 et des concentrations croissantes d'un polymère non ionique, l'HPMC K4M	130
Tableau 5. 4.	Essais d'orientation avec le SA,CA-0,05 et des concentrations croissantes d'un polymère non ionique, l'HPMC E4M	131
Tableau 5.5.	Essais d'orientation avec le SA,CA-0,05 et un polymère ionisable, le carbomer	132
Tableau 5.6.	Essais d'orientation avec le SA, CA-0,05 et le SA, CA-0.07 et des concentrations croissantes d'un amidon totalement pré-gélatinisé, le Lycatab® PGS	134
Tableau 5.7.	Essais d'orientation avec le SA, CA-0,05 et des concentrations croissantes d'un amidon totalement pré-gélatinisé à haute teneur en amylose	135
Tableau 5.8.	Essais d'orientation avec le SA, CA-0,05 ou le SA, CA-0.07 et des concentrations croissantes d'une dextrine	136
Tableau 5.9.	Essais d'orientation avec le SA, CA-0,05 et des concentrations croissantes d'acide citrique	138

Tableau 5.10.	Essais d'orientation avec le SA, CA-0,05 et des concentrations croissantes de chlorhydrate d'arginine	140
Tableau 5.11.	Essais d'orientation avec le SA, CA-0,05 ou 0.07 et des concentrations croissantes de mélange tampon phosphaté (pH=7.4)	141
Tableau 5.12.	Essais d'orientation avec le SA, CA-0,05 ou 0.07 et des concentrations croissantes de mélange tampon phosphaté (pH=6.0)	142
Tableau 5.13.	Essais d'orientation avec le SA, CA-0,05 ou 0.07 et des concentrations croissantes de mélange tampon phosphaté (pH=5.4)	143
Tableau 5.14.	Essais d'orientation avec le SA, CA-0,05 et le SA, CA-0.07 et des concentrations croissantes d'un électrolyte, le chlorure de sodium	144
Tableau 5.15.	Essais d'orientation avec le SA, CA-0,05 pour des comprimés contenant des concentrations croissantes de PA et d'un électrolyte, le chlorure de sodium	145
Tableau 5.16.	Essais d'orientation avec le SA, CA-0,05 pour des comprimés contenant 15% de chlorure de sodium réalisés à différentes forces de compression	146
Tableau 5.17.	Essais d'orientation avec le SA, CA-0,05 pour des comprimés contenant de l'HPMC K4M et du chlorure de sodium	147

Tableau 5.18.	Essais d'orientation avec le SA, CA-0,05 pour des comprimés contenant du Lycatab® PGS et du chlorure de sodium	147
Tableau 5.19.	Essais d'orientation avec le SA, CA-0,05 pour des comprimés contenant de la Théophylline, de l'arginine HCl et du chlorure de sodium	148
Tableau 5.20.	Essais d'orientation avec le SA, CA-0,05 pour des comprimés contenant du Bupropion, de l'arginine HCl et du chlorure de sodium	150

Liste des figures

	Page
Figure 1.1. Possibilités de fabrication de comprimés	17
Figure 1.2. Séquence des processus de désagrégation, de dissolution et d'absorption	24
Figure 1.3. La différence entre la dissolution et la libération du PA	25
Figure 1.4. Libération d'ordre zéro	26
Figure 1.5. Libération de premier ordre	27
Figure 1.6. Libération instantanée, puis ordre zéro	27
Figure 1.7. Libération instantanée, puis premier ordre	27
Figure 1.8. Profil du temps de résidence d'un principe actif administré oralement à partir d'un comprimé à libération immédiate, d'un système à libération contrôlée (ordre zéro) et d'un système à libération prolongée (premier ordre)	31
Figure 1.9. Schéma d'un système réservoir	38
Figure 1.10. Schéma d'un système matriciel hydrophile	40
Figure 1.11. Représentation schématique des mécanismes de biodégradation des polymères (Park et coll., 1993). Le point noir représente le site qui subira la biodégradation	47

Figure 1.12.	Schéma d'un système matriciel à base d'hydrogel immergé dans une solution aqueuse et la disposition des fronts d'évolution lors du processus de gonflement (A : PA non dissous, polymère vitreux; B : PA non dissous, polymère gélifié; C : PA dissous, polymère gélifié)	53
Figure 2.1.	Structure de l'amylose (α -D (1 \rightarrow 4) glucose avec n \rightarrow 1000)	57
Figure 2.2.	Structure de l'amylopectine. Pour les chaînes extérieures a= approxim. 12-23 et pour les chaînes intérieures b= approxim. 20-30	58
Figure 2.3.	Représentation schématique des lamelles dans le grain d'amidon selon Donald et coll., 1997,. (A)- zones cristallines (hard shell) (en noir) et amorphes (soft shell) (en blanc). (B) la structure d'un cristallite, « <i>blocklet</i> »; on peut observer la disposition de l'amylopectine en doubles hélices parallèles dans les zones cristallines et en points de branchement (1 \rightarrow 6) dans la zone amorphe	60
Figure 2.4.	Disposition du hile et des chaînes radiales (a) et un agrandissement de la zone pointillée (b) d'un grain d'amidon en microscopie à force atomique	61
Figure 2.5.	Organisation de l'amylose cristallin type A et B et projection dans les plans a et b	64
Figure 2.6.	L'oxydation catalytique de l'amidon	74
Figure 2.7.	Hydrolyse des liens α -(1,4) et α -(1,6) de l'amidon	77

Figure 2.8.	Substitution de l'amylose via une fonction époxyde (e.g. 1,2-époxypropanol)	82
Figure 2.9.	L'effet du degré de substitution sur la libération du principe actif à partir de matrices de 400mg contenant 10% principe actif, l'acétaminophène	83
Figure 2.10.	L'effet du degré de substitution sur le gonflement de matrices (400 mg) de polymère pur	84
Figure 2.11.	L'effet de la force de compression sur la libération à partir de matrices contenant 10% d'acétaminophène	85
Figure 2.12.	Effet du poids du comprimé sur la libération à partir de matrices contenant 10% d'acétaminophène	85
Figure 2.13.	Effet de la teneur en PA (acétaminophène) sur la libération	86
Figure 4.1.	Représentation schématique des catégories de fissures et éclatements observés pour les comprimés à base de carboxyméthylamylose immergés en milieu aqueux acide (pH 1.2), puis en milieu PBS (pH 7.4). a) Type F1 b) type F2	97
Figure 5.1.	Réaction de substitution de l'amylose par le chloracétate de sodium	98
Figure 5.2.	La structure chimique de l'amylose substitué	98
Figure 5.3.	Analyse par microscopie électronique à balayage de l'échantillon SA,G-2.7	99

Figure 5.4.	Analyse par microscopie électronique à balayage de l'échantillon SA,G-2.7, grossissement de 5000 X	100
Figure 5.5.	Analyse par microscopie électronique à balayage de l'échantillon SA,G-2.7, grossissement de 10000 X	100
Figure 5.6.	Analyse par microscopie électronique à balayage de l'échantillon SA,G-2.7, grossissement de 25000 X	100
Figure 5.7.	Analyse par microscopie électronique à balayage de l'échantillon SA,CA	101
Figure 5.8.	Analyse par microscopie électronique à balayage de l'échantillon SA,CA grossissement de 5000 X	102
Figure 5.9.	Analyse par microscopie électronique à balayage de l'échantillon SA,CA grossissement de 10000 X	102
Figure 5.10.	Analyse par microscopie électronique à balayage de l'échantillon SA,CA grossissement de 25000 X	102
Figure 5.11.	Profil de libération de l'acétaminophène à partir de comprimés matriciels à base d'amylose substitué	103
Figure 5.12.	Évolution de la vitesse de libération de l'acétaminophène	104
Figure 5.13.	Cinétique d'absorption d'eau des comprimés d'amylose substitué	107

Figure 5.14.	Influence de la force de compression sur le profil de libération de l'acétaminophène à partir de comprimés matriciels à base de carboxyméthylamylose	109
Figure 5.15.	Influence de la force de compression sur les temps de libération de 10%, 50% et 95% de la quantité initiale du PA	110
Figure 5.16.	Distribution des pores au sein de comprimés matriciels d'acétaminophène à base de carboxyméthylamylose, obtenus pour différentes forces de compression	111
Figure 5.17.	Influence de la teneur en PA sur son temps de libération à partir de matrices de carboxyméthylamylose	112
Figure 5.18.	Influence du poids du comprimé sur la vitesse de libération de l'acétaminophène à partir de matrices de carboxyméthylamylose	113
Figure 5.19.	Comparaison des profils de libération de l'acétaminophène à partir de matrices à base de SA,G-2,7 et de SA,CA-1,8 (pH = 7,4 ; simulation du milieu intestinal)	114
Figure 5.20.	Comparaison des profils de libération de l'acétaminophène à partir de matrices à base de SA,G-2,7 et de SA,CA _{LAB} -1,8 (pH = 1.2 ; simulation du milieu gastrique)	115

Figure 5.21.	Influence du temps de résidence en milieu acide sur le profil de libération <i>in vitro</i> à partir de matrices SA, CA _{LAB} - 1,55 contenant 10% d'acétaminophène	117
Figure 5.22.	Influence du temps de résidence en milieu acide sur le profil de libération <i>in vitro</i> à partir de matrices SA, CA _{LAB} - 1,8 contenant 10% d'acétaminophène	117
Figure 5.23.	Comparaison entre les profils de libération d'acétaminophène à partir de matrices SA,CA _{LAB} -1,55, SA,CA _{LAB} -1,8 et SA,G-2,7 en gradient de pH pour 1heure de résidence en milieu HCl	119
Figure 5.24.	Comparaison entre le « <i>burst effect</i> » de la libération d'acétaminophène à partir des matrices de SA,CA _{LAB} -1,55 en milieu PBS et HCl	120
Figure 5.25.	Image du comprimé matriciel SA,CA _{LAB} -1,55 après 12 heures d'immersion (vues d'en haut à gauche, et de profil à droite)	121
Figure 5.26.	Image du comprimé matriciel SA,CA _{LAB} -1,55 : hydraté, après 24 heures d'immersion en gradient de pH, à gauche; déshydraté, 24 heures après séchage à l'air libre, à droite	121
Figure 5.27.	Influence du temps de résidence en milieu acide sur le profil de libération <i>in vitro</i> à partir de matrices SA, CA-0.05 contenant 10% d'acétaminophène et 10% NaCl	153

Figure 5.28.	Influence du temps de résidence en milieu acide sur le profil de libération <i>in vitro</i> à partir de matrices SA, CA-0.05 contenant 10% d'acétaminophène et 15% NaCl	153
Figure 5.29.	Influence de la teneur en NaCl (0%, 10%, 15% de NaCl) sur le profil de libération <i>in vitro</i> à partir de matrices SA,CA-0.05 contenant 10% d'acétaminophène	155
Figure 5.30.	Influence de la force de compression sur le profil de libération <i>in vitro</i> à partir de matrices SA,CA-0.05 contenant 10% d'acétaminophène et 10% NaCl; 0.5h en milieu HCl	156
Figure 5.31.	Influence de la force de compression sur le profil de libération <i>in vitro</i> à partir de matrices SA,CA-0.05 contenant 10% d'acétaminophène et 10% NaCl; 1h en milieu HCl	156
Figure 5.32.	Influence de la force de compression sur le profil de libération <i>in vitro</i> à partir de matrices SA,CA-0.05 contenant 10% d'acétaminophène et 10% NaCl; 2h en milieu HCl	157
Figure 5.33.	Influence du stéarate de magnésium, 0.5 heures dans milieu HCl	158
Figure 5.34.	Influence du stéarate de magnésium, 1 heure dans milieu HCl	158
Figure 5.35.	Influence du stéarate de magnésium, 2 heures dans milieu HCl	159

Figure 5.36.	Influence du poids du comprimé sur la libération <i>in vitro</i> à partir de matrices SA, CA-0.05 contenant 20% de chlorhydrate de pseudoéphédrine	161
Figure 5.37.	Influence du poids du comprimé sur la libération <i>in vitro</i> à partir de matrices SA, CA-0.05 contenant 37,5% de chlorhydrate de pseudoéphédrine	161
Figure 5.38.	Influence du poids du comprimé sur la libération <i>in vitro</i> à partir de matrices SA, CA-0.05 contenant 50% de chlorhydrate de pseudoéphédrine	162
Figure 5.39.	Influence du poids du comprimé sur la libération <i>in vitro</i> à partir de matrices SA, CA-0.05 contenant 60% de chlorhydrate de pseudoéphédrine	162
Figure 5.40.	Influence de la teneur PA en (%) sur la libération <i>in vitro</i> à partir de matrices SA, CA _{PILOTE} contenant du chlorhydrate de pseudoéphédrine; comprimés de 400mg	164
Figure 5.41.	Influence de la teneur PA en (%) sur la libération <i>in vitro</i> à partir de matrices SA, CA-0.05 contenant du chlorhydrate de pseudoéphédrine; comprimés de 600mg	165
Figure 5.42.	Influence de la teneur PA en (%) sur la libération <i>in vitro</i> à partir de matrices SA, CA-0.05 contenant du chlorhydrate de pseudoéphédrine; comprimés de 800mg	165

Figure 5.43. Variation du temps de libération totale du chlorhydrate de pseudoéphédrine en fonction de la teneur en principe actif pour des poids de comprimés de 400, 600 et 800mg

166

Liste d'abréviations

AGL - acides gras libres

AR – chaîne d'amylose substituée dont a est la tête réactive et R, la chaîne à greffer

DS – degré de substitution

FC- force de compression

FDA - Food and Drug Administration

HCl – acide chlorhydrique

HPC - hydroxypropylcellulose

HPLC – Chromatographie liquide à haute performance (High Performance Liquid Chromatography)

HPMC - hydroxypropylméthylcellulose

LPL- lipophospholipides

NaCl – chlorure de sodium

OMS – Organisation Mondiale de la Santé

PA(s) – principe(s) actif(s)

PBS – soluté sodium phosphate

PEG –polyéthylène glycole

RMN – résonance magnétique nucléaire

SA – amylose substitué

SA,CA – carboxyméthylamylose

SA,CA_{LAB} - carboxyméthylamylose synthétisé au laboratoire

SA,CA-0.05 - carboxyméthylamylose –pilote industriel, DS=0.05

SA,CA-0.07 - carboxyméthylamylose –pilote industriel, DS=0.07

SA,CA_{PILOTE} - carboxyméthylamylose – pilote industriel

SA,G –amylose substitué au glycidol

T – température

Tg - température de gélification

TGI - tractus gastrointestinal

***Établissement d'un prototype de laboratoire et
d'un pilote industriel d'amylose substitué pour la
libération contrôlée de médicament à partir de
comprimés matriciels***

I. PARTIE THÉORIQUE

1. Les formes pharmaceutiques orales solides : les comprimés

1.1. Définition et classification de comprimés

Le but d'une thérapie médicamenteuse réside dans la libération d'une certaine concentration de la substance, aux endroits spécifiques, pour assurer un maximum de bénéfice thérapeutique avec un minimum de toxicité. Les molécules de cette substance médicamenteuse sont libérées dans l'organisme par l'intermédiaire d'une forme pharmaceutique. Selon l'OMS (*l'Organisation Mondiale de la Santé*), une forme pharmaceutique (forme galénique) est l'état physique liquide, semi-solide ou solide sous lequel une ou plusieurs substances médicamenteuses et substances auxiliaires sont soumises aux certaines opérations pharmaceutiques et transformées en médicament, ainsi que les récipients de conditionnement primaire et secondaire (l'emballage), pour lui conférer une présentation adaptée à une maladie, une bonne tolérance et stabilité, une administration facile et une bonne compliance.

Les comprimés sont des formes pharmaceutiques solides, de formes et de poids divers, obtenues par compression de substances médicamenteuses solides, additionnées ou non d'adjuvants, destinées à la voie orale. Ils sont la forme pharmaceutique la plus commune.

Les comprimés se présentent généralement sous la forme d'un cylindre plein dont les extrémités peuvent être plates ou convexes et les bords biseautés. Ils peuvent porter des barres de cassure, un sigle ou une autre marque.

Selon la *Pharmacopée Européenne*, plusieurs catégories de comprimés peuvent être distinguées :

- les comprimés non enrobés
- les comprimés enrobés
- les comprimés spéciaux

Dans la catégorie des comprimés spéciaux, on trouve :

- les comprimés effervescents
- les comprimés solubles
- les comprimés dispersibles
- les comprimés gastrorésistants
- les comprimés à libération modifiée
- les comprimés buccaux

Parmi ceux-ci, les **comprimés à libération modifiée**, objet d'un intérêt particulier ces dernières années, sont des comprimés, enrobés ou non, 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 PAs. Cette classe comprend les comprimés à libération prolongée, à libération retardée ou à libération séquentielle (pulsatile).

Les comprimés présentent plusieurs *avantages* de fabrication et d'utilisation :

- dosage précis par unité de prise,
- mode d'emploi facile,
- bonne conservation,
- possibilité de moduler la libération d'un ou plusieurs principes actifs et adaptabilité pour une grande variété de principes actifs,
- possibilité de masquer complètement une saveur désagréable par enrobage,
- le comprimé est un produit qui est généralement plus stable que les formulations liquides,
- l'avantage majeur des formulations pharmaceutiques solides est la possibilité de fabrication simple et rapide à l'échelle industrielle avec un rapport efficacité-prix avantageux,
- les comprimés multicouches permettent de résoudre les problèmes d'incompatibilité de libération prolongée par la mise

de PAs dans des couches différentes (Le Hir, 2001; Aulton, 2002; Banker and Rhodes, 2002).

Les comprimés présentent quelques *inconvénients*, mais beaucoup moins nombreux que leurs avantages :

- étant une forme concentrée du médicament, si le comprimé ne se délite pas rapidement, le médicament peut être nuisible pour la muqueuse digestive,
- si le mode de fabrication n'est pas parfaitement étudié et réalisé, le comprimé risque de ne se pas déliter dans le TGI,
- les comprimés ne peuvent pas contenir des PAs liquides ou des mélanges déliquescents sauf en quantités minimales (Le Hir, 2001).

1.2. Les ingrédients des comprimés

Indépendamment du mode de fabrication, un médicament, tel qu'il est présenté au malade, est constitué d'un ou plusieurs principe(s) actif(s), des substances auxiliaires ou excipients et des articles de conditionnement (Le Hir, 2001). Ces ingrédients (sauf le PA) sont chimiquement inertes et, selon leurs fonctions, sont classés dans le tableau 1.1.

Tableau 1.1. Ingrédients utilisés pour une formulation solide (Rudnic and Kottle, 1996)

Principes actifs (PA)	Agents tensio-actifs
Diluants	Agents d'effervescence
Liants	Antioxydants
Délitants	Agents de conservation
Lubrifiants	Colorants
Agents de glissement	Agents de saveur

Le principe actif

Les principes actifs peuvent exister sous plusieurs formes cristallines ou sous formes dérivées tel que sels, hydrates etc. Le choix se fera en fonction du mode d'administration et de considérations de stabilité, de solubilité et de biodisponibilité. Les propriétés des principes actifs qui doivent être connues avant d'aborder une formulation et son sort dans l'organisme sont présentées dans le tableau 1.2 (Le Hir, 2001).

Dans les formulations des comprimés destinés à la voie orale, on trouve deux classes de PAs : 1). Les PAs insolubles, qui exercent un effet local dans une région du TGI (comme les antiacides et les absorbants) et 2). Les PAs solubles, qui exercent un effet systémique suite à leur dissolution et à leur absorption subséquente dans une des régions du TGI (Lieberman et coll, 1989).

Tableau 1.2. : Propriétés du principe actif qu'il faut s'efforcer de connaître avant d'aborder une formulation (Le Hir, 2001)

Propriétés physico-chimiques	Sort dans l'organisme
<ul style="list-style-type: none"> • caractéristiques organoleptiques • propriétés physiques (solubilité) • propriétés chimiques : stabilité et incompatibilité vis-à-vis de : <ul style="list-style-type: none"> Température Humidité Oxygène Lumière Divers 	<ul style="list-style-type: none"> • Pharmacocinétique <ul style="list-style-type: none"> Absorption Distribution Métabolisme Élimination • Activité thérapeutique <ul style="list-style-type: none"> Lieu Mécanisme Effets secondaires • Biodisponibilité Profil optimal

Les excipients (adjuvants)

Le terme excipient vient du mot latin «*excipio*» (*je reçois*) et se réfère à une propriété des excipients qui assurent le poids, la consistance et le volume adéquats d'une formulation pharmaceutique (Pifferi et Restani, 2002).

En 1957, les excipients étaient définis comme des substances utilisées en tant que simple support inerte pour le médicament. Depuis, leur étude a évolué à tel point qu'en 1994, l'*United States National Formulary* a défini un excipient comme tout composant autre que le PA, additionné volontairement à une formulation, dans un but précis. Aujourd'hui sont connus et utilisés dans l'industrie pharmaceutique plus de mille matériaux différents qui accomplissent différents rôles (diluants, lubrifiants, liants, désintégrants, colorants, etc.). Ceux-ci sont des composants chimiquement hétérogènes, évoluant de molécules simples (l'eau) à des ensembles moléculaires complexes, naturels, semi-synthétiques ou synthétiques, qui du point de vue de la réglementation, peuvent être divisés en trois catégories:

1. *excipients approuvés* : des composants originaires de l'industrie alimentaire, généralement reconnus comme sécuritaires, ou composants présents dans les formulations pharmaceutiques depuis longtemps;

2. *excipients nouveaux*, obtenus par des modifications chimiques des excipients existants et approuvés dans l'industrie alimentaire ou cosmétique;

3. *excipients complètement nouveaux*, jamais utilisés auparavant dans l'industrie pharmaceutique, apparus récemment comme une conséquence logique indispensable de la libération contrôlée (Baldrick, 2000).

Le succès d'une formulation pharmaceutique est assurée par la qualité des excipients : une bonne stabilité physico-chimique et biopharmaceutique, l'absence de contamination bactériologique, l'absence d'interférence avec la biodisponibilité du médicament, la sécurité du point de vue production, distribution, stockage, utilisation, toxicité et un bon rapport efficacité- prix (Pifferi et Restani, 2002).

Les diluants

Les diluants sont principalement utilisés lorsque la quantité du principe actif est insuffisante (principe actif à faible dose) pour faire un comprimé de taille convenable (Cartilier et Moës, 1987) (généralement, le poids minimal d'un comprimé est 50mg). La plupart des diluants sont inertes, mais ils peuvent cependant modifier les propriétés biopharmaceutiques, chimiques ou physiques de la formulation finale. L'exemple classique est celui des sels de calcium qui diminuent l'absorption des tétracyclines dans le TGI (Bolger et Gavin, 1959) ou encore l'interaction du lactose avec certaines bases aminées qui, en présence d'un lubrifiant alcalin provoquent un brunissement du comprimé (Duvall et coll., 1965; Wirth et coll., 1998).

Les diluants peuvent être aussi utilisés pour améliorer l'écoulement des poudres et la comprimabilité comme le lactose et le phosphate dicalcique, mais ils modifient le profil de libération du PA à partir de

matrices bioadhésives et la capacité bioadhésive diminue avec l'augmentation de la quantité de diluants (Akbari et coll., 2004).

Parmi les diluants utilisés le plus souvent dans les formulations pharmaceutiques solides, on mentionne souvent les lactoses qui présentent l'avantage d'être plastiques et de se déformer facilement et qui sont disponibles en plusieurs variétés différentes en ce qui concerne leurs propriétés physiques : lactose atomisé (Lerk. et coll., 1974; Bolhuis et Lerk, 1973), lactose U.S.P. (Handbook of Pharmaceutical Excipients, 1994; Rudnic et Kottle, 1996), lactose microcristallin, lactose anhydre (Handbook of Pharmaceutical Excipients, 1994)... On trouve aussi certains sucres et des polyols fortement utilisés dans les comprimés à croquer, à sucer ou à mastiquer (le sucre, le mannitol, le dextrose monohydraté, le sorbitol) (Handbook of Pharmaceutical Excipients, 2002).

Les polysaccharides tels que la cellulose microcristalline, l'amidon, l'amidon pré-gélatinisé, l'amidon rétrogradé sont également utilisés comme diluants pour la préparation des comprimés par compression directe (Visavarungoj et Remon, 1992; Te Wierik et coll., 1995; Te Wierik et coll., 1997).

Les minéraux sont une autre variété de diluants; ils sont utilisés dans les formulations solides contenant des vitamines, des stéroïdes ou des médicaments sensibles à l'humidité (monohydrogénophosphate de calcium dihydraté, phosphate tricalcique, carbonate de calcium, chlorures de sodium et de potassium (Handbook of Pharmaceutical Excipients, 2002).

Les liants

Leur rôle est de lier entre elles les particules qui ne peuvent l'être sous la seule action de la pression. Leur présence permet de réduire la force de compression sans influencer les propriétés de désagrégation du comprimé et la vitesse de dissolution du PA (Visavarungoj et Remon, 1990). Ils sont utilisés soit à l'état sec, soit le plus souvent en solution ou pseudo- solution aqueuse ou alcoolique. En solution, les liants sont mieux répartis dans la masse et plus efficaces (Le Hir A., 2001). Parmi les liants

utilisés dans l'industrie pharmaceutique, on peut mentionner : le sucre, le glucose, le sorbitol, l'acacia, l'acide alginique, la gélatine, l'amidon, l'amidon prégélatinisé, la carboxyméthylcellulose de sodium et d'autres dérivés cellulosiques, les PEG, etc. (Handbook of Pharmaceutical Excipients, 2002).

Les délitants ou désintégrant

Leur rôle est d'accélérer la désintégration du comprimé, donc la dispersion du PA dans l'eau ou les sucs digestifs.

Ce sont :

- *Des produits qui agissent selon l'effet de capillarité.* Ces délitants maintiennent un réseau interne de pores hydrophiles qui permet aux liquides du TGI de pénétrer facilement à l'intérieur du comprimé et favorise ainsi sa désintégration comme les amidons modifiés par exemple (Visavarungroj et Remon, 1991).
- *Des produits qui gonflent en milieu aqueux.* Ils favorisent la pénétration de l'eau dans le comprimé puis l'écartement des grains. Pour une action optimale, ils sont incorporés à sec au grain juste avant la compression (en proportion 2-5%); i.e. amidons de maïs substitués et réticulés, carboxyméthylcellulose réticulée, cellulose microcristalline; ces délitants peuvent augmenter leur volume initial au sein du comprimé de 200-300% au contact des fluides du TGI favorisant ainsi son éclatement (Guyot-Hermann, 1992). Un inconvénient de leur usage est l'optimisation de leur concentration puisqu'en gonflant, ils forment parfois une masse gélatineuse collante qui inhibe la désintégration du comprimé.
- *Des mélanges effervescents.* Dans ce cas, le délitement est assuré par le dégagement gazeux qui se produit lorsque le comprimé est mis au contact de l'eau. Ils nécessitent une concentration moindre que les autres excipients et les comprimés se désagrègent très vite en dégageant du gaz (par exemple les bicarbonates qui libèrent du dioxyde de carbone) (Rubinstein, in Aulton, 1988).

- *Les enzymes* sont parfois utilisées comme délitants. L'amylase et la cellulase dans des formulations contenant comme liant respectivement l'amidon ou la cellulose, agissent sur la dégradation et la dissolution du liant en augmentant la porosité du comprimé ce qui entraîne la désagrégation de celui-ci (Mithal, 1983).

Les lubrifiants

Ils jouent un triple rôle dans la fabrication de comprimés : 1) amélioration de la fluidité du grain donc du remplissage de la chambre de compression ce qui est important pour la régularité de poids (pouvoir glissant) (talc, amidon, silice colloïdale, etc.), 2) diminution de l'adhérence du grain aux poinçons et à la matrice (pouvoir antiadhérent), 3) réduction des frictions entre les particules pendant la compression ce qui assure une meilleure transmission de la force de compression dans la masse du grain (pouvoir anti-friction) (stéarate de magnésium, acide stéarique, huiles, etc.), auxquels s'ajoute le rôle de donner le bel aspect non poussiéreux et la brillance des comprimés (Le Hir, 2001).

Le lubrifiant idéal doit montrer ces qualités sans avoir d'autre effet sur la formulation. Il doit être inerte par rapport aux autres ingrédients et non affecté par les paramètres de formulation (Miller et York, 1987). Les différents lubrifiants utilisés possèdent ces propriétés à des degrés divers.

Le lubrifiant le plus souvent utilisé est le stéarate de magnésium. Rajouté au mélange destiné à la compression, ce lubrifiant sous forme de poudre empêche l'adhésion par la formation d'un film hydrophobe entre le comprimé et la matrice ainsi que les poinçons (Lachman et coll., 1976). En même temps, ce type de film se forme aussi autour des granules du mélange à comprimer, fait qui peut modifier les propriétés de la formulation, comme la désintégration, la dureté ou la dissolution du comprimé (Bolhuis et coll., 1975; Levy et Gumtow, 1963). Cet effet augmente avec l'augmentation du temps du mélange et l'augmentation de la quantité de lubrifiant et est éliminé en pratique en diminuant le temps de

mélange et en ajoutant le lubrifiant sous forme de poudre très fine peu de temps avant la compression (Ragnarsson et coll., 1979).

Pour empêcher la modification des paramètres de désagrégation d'une formulation par le rajout d'un lubrifiant, on peut additionner dans le mélange un désintégrant qui possède une grande capacité de gonflement lors du contact avec un milieu aqueux (par exemple le carboxyméthylamidon sodique) et qui rompt le film hydrophobe de surface (Proost et coll., 1982).

De plus, un effet intéressant du stéarate de magnésium est que son utilisation comme lubrifiant dans la fabrication d'un comprimé lubrifie la matrice et les poinçons pour quelques opérations de compression de suite, sans nécessité de rajout dans les mélanges suivants (Hölzer et Sjögren, 1981).

La formation du film hydrophobe autour de granules du mélange se fait à la fin du processus de compression, quand le film entre le comprimé et la matrice est déjà formé. Pour que la lubrification soit maintenue autant à l'extérieur qu'à l'intérieur du comprimé mais sans affecter les propriétés de la formulation, Shotton et Lewis (1964) ont proposé le stéarate de magnésium granulé et ont prouvé que, l'utilisation du celui-ci en proportion de 2 à 5% n'affectait pas les caractéristiques du comprimé (Johansson, 1984), mais Bolhuis et coll. ont prouvé que ce type de lubrifiant créait un film monomoléculaire à la surface des granules de la formulation; dès lors, la granulométrie du lubrifiant interviendrait plutôt au niveau de la rapidité de formation de ce film lors du mélange (Bolhuis et coll., 1975).

La quantité de lubrifiant est assez faible, de 0.5% à 2-3% du poids du grain habituellement et dans l'industrie des quantités plus grandes, jusqu'à 5%, peuvent être utilisés. Mais une lubrification parfaite correspond à la réalisation d'un film très mince à la surface du comprimé, ce qui implique une quantité minimale de lubrifiant. Utilisés en excès, les lubrifiants réduisent la cohésion des particules à l'intérieur du comprimé (Jannin et coll., 2003).

Certains lubrifiants peuvent être ajoutés en solution dans un solvant organique qui est évaporé avant la compression (PEG de haut poids moléculaire, benzoate de sodium, etc.).

Les diluants- liants

Bolhuis et coll. ont introduit récemment la classe des diluants-liants utilisés en compression directe : lactose, mannitol, cellulose microcristalline, sorbitol, sucrose (sucre compressible) ou sels inorganiques (Bolhuis, 1996). Pour que ces excipients soient efficaces, ils doivent montrer toutes les qualités d'un bon excipient. Ils présentent cependant le désavantage d'être très sensibles à la présence de lubrifiants (stéarate de magnésium, stéarylfumarate de sodium, glycérylbéhénate, monostéarate de glycéryle, stéarate de calcium, huile végétale hydrogénée, PEG, talc et stéarate de zinc). Pour éviter cet inconvénient, Bolhuis et coll. (2003) et Van Dijk et coll. (2003) ont créé de nouveaux excipients diluants-liants avec une morphologie spécifique, augmentant les propriétés de compactibilité, qui présente une sensibilité réduite envers les lubrifiants. L'introduction du gaz inerte (air ou azote) dans les particules pendant la compression (« *hollow particles* ») entraîne la déformation plastique de ceux-ci et la rupture du film de lubrifiant créé autour, menant à l'augmentation de la compactibilité de particules (Bolhuis et coll., 2003; Van Dijk et coll., 2003).

Autres excipients

Dans une formulation, on trouve aussi d'autres ingrédients inactifs : agents de glissement, colorants, aromatisants, substances tampons et une nouvelle classe, les *matériaux polymères*, discutés plus amplement par la suite.

1.3. Les méthodes de fabrication de comprimés

La formulation et le design, ainsi que la de fabrication sont des étapes très importantes à respecter dans le but d'obtenir la meilleure efficacité d'un produit pharmaceutique.

Les comprimés sont la forme la plus commune et la plus populaire de formes galéniques pharmaceutiques. Ces unités pleines se composent habituellement d'un mélange de poudres fines compactées dans une matrice par application d'une pression dans le but de fournir un corps rigide simple de force mécanique définie (Marchall et Rudnick, 1990). La méthode de fabrication varie essentiellement selon les propriétés de compressibilité du mélange des ingrédients à incorporer et la dose de médicament.

La compression directe, la technique la plus simple, incluant un minimum d'étapes, soit le mélange des poudres (principe actif, diluant, lubrifiant, désintégrant) suivi de compression est considérée comme technique de choix pour des mélanges des poudres de bonnes caractéristiques de compressibilité (Rubinstein, 1988; Armstrong, 1997). Aujourd'hui, on définit deux types de formulations à compression directe : (a) celles qui contiennent une proportion majeure de PA et, (b) celles où le principe actif est un composant mineur (moins de 10% du poids de comprimé). Dans le premier cas, ce sont les caractéristiques du PA qui déterminent les caractéristiques du comprimé, alors que dans le deuxième cas, ce sont celles des excipients utilisés (Kottle et Rudnik dans Banker et Rhodes, 2002).

Les avantages de cette méthode sont évidents : moins d'étapes de fabrication, entraînant une économie de temps, d'énergie et de technologie. De plus, elle présente d'autres avantages :

- Moins de problèmes de stabilité pour les médicaments sensibles à la chaleur et à l'humidité;
- Moins d'excipients nécessaires;

- On remarque une optimisation du processus de désintégration, puisque chaque particule primaire du principe actif est libérée du comprimé et est facilement disponible pour la dissolution;
- Quelques agents désintégrants, comme l'amidon, sont plus efficaces lorsqu'ils sont additionnés à un mélange destiné à la compression directe plutôt qu'à la granulation humide;
- On trouve moins de variabilité dans le profil de dissolution à partir de comprimés fabriqués par cette méthode;
- Pour certains principes actifs, comme la norfloxacine, le taux de dissolution du médicament est plus rapide à partir de comprimés préparés par compression directe qu'à partir de ceux préparés par granulation humide (Rhodes, 1973).

Cependant, cette méthode de fabrication des comprimés présente quelques inconvénients :

- Les poudres à basse densité produisent des comprimés trop minces;
- Des problèmes de ségrégation particulière peuvent apparaître quand les particules des composants du mélange sont de dimensions et de morphologies différentes (Carstensen, 2001);
- Des poudres à écoulement faible ne peuvent pas être utilisées;
- Les diluants qui ne sont pas physiologiquement inertes ne peuvent pas être utilisés, donc leur choix est restreint;
- La concentration du principe actif ne dépasse pas en général 50 mg ou 30% (p/p) de la formulation.

Pour qu'un système puisse être inclus dans un comprimé, il doit présenter trois caractéristiques principales : écoulement uniforme de sorte qu'un petit volume peut traverser un petit espace dans un temps relativement court, bonne cohésion interparticulaire pour donner une dureté convenable au produit final mais pas une grande adhérence qui modifiera la porosité et détruira le comprimé et la matrice lors de l'éjection.

Malheureusement, peu de substances réunissent toutes ces propriétés et la préparation de comprimés nécessite souvent une étape préliminaire de traitement de poudres afin de les comprimer (Aulton, 1988). Les étapes préalables sont l'agglomération réalisée par voie humide ou voie sèche.

Les buts de la **granulation par voie humide** sont de rendre la distribution des particules plus homogène, d'améliorer la sphéricité des particules, de rendre les comprimés plus hydrophiles, d'améliorer la comprimabilité et d'assurer une répartition homogène des constituants du mélange dans le comprimé. Ce processus consiste en l'addition d'un liant au mélange des poudres initial, le passage de ce nouveau mélange à travers une granuleuse, suivie des processus de séchage et tamisage. La méthode d'addition d'un liant a pu être principalement divisée en deux méthodes (1) une granulation humide avec l'addition d'une solution liante, (2) une granulation de fusion avec l'addition de la poudre fondue de liant. La granulation par fusion est une technique alternative de l'agglomération par granulation humide. Dans la granulation par fusion, l'agrégation des particules de poudre est favorisée par un liant à bas de point de fusion qui est normalement ajouté aux autres composants comme de la poudre. Une fois sous la forme fondue, le liant agit comme un liquide de granulation. La température du mélange est élevée au-dessus du point de fusion du liant par une chemise de chauffage ou par la chaleur du frottement produit par les lames du propulseur si sa vitesse est assez haute (Campisi et al, 1999). La granulation par fusion offre plusieurs avantages par rapport au processus humide conventionnel. C'est une bonne alternative pour mouiller les granules des matériaux hydrophiles, ce qui exige des solvants organiques pour la granulation. D'ailleurs, on élimine le mouillage et les phases de séchage, le processus entier devenant ainsi un moindre consommateur d'énergie et de temps (Campisi et al, 1999).

La granulation sèche est une méthode utilisée lorsque les poudres ne peuvent être comprimées, ni par compression directe, ni par granulation humide (par exemple quand le PA est sensible à l'humidité, au séchage par chaleur ou trop soluble dans l'eau ou l'alcool). Par cette

méthode, le mélange des poudres est comprimé au moyen d'une machine alternative ou d'une presse à cylindre et les plaques ou les briquettes obtenues sont broyées et ensuite tamisées (figure 1.1).

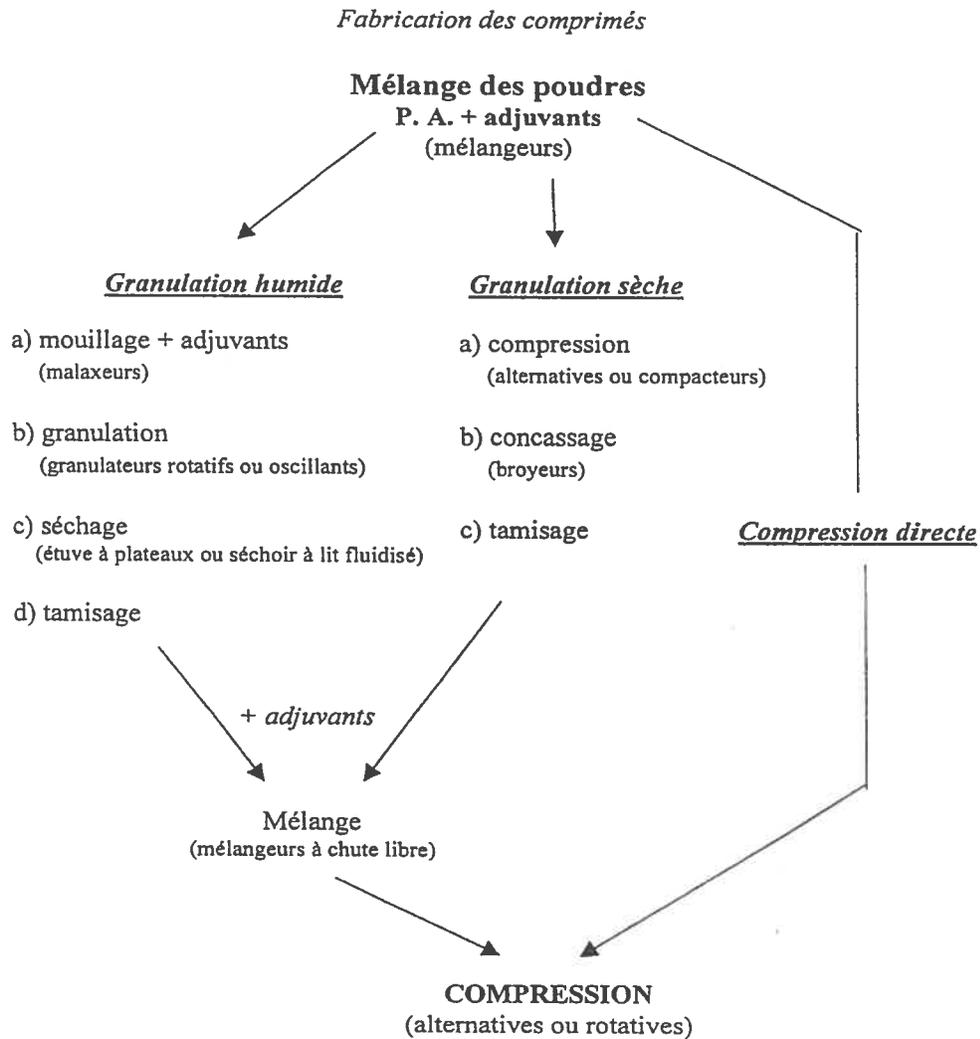


Figure 1.1. Possibilités de fabrication de comprimés (Le Hir, 2001)

Quelle que soit la méthode utilisée, le grain doit être formé de particules de taille et de forme telles que la compression se fait le plus uniformément possible.

1.4. Administration de comprimés par la voie orale : caractéristiques, avantages et désavantages

Quelle que soit la voie d'administration, entre le moment de l'administration de la forme galénique et celui de l'obtention de l'effet pharmacothérapeutique chez un malade, le PA de la formulation doit franchir plusieurs étapes groupées en trois phases : biopharmaceutique, pharmacocinétique et pharmacodynamique.

La phase biopharmaceutique inclut les étapes de la mise à disposition de l'organisme des PAs, soient *la libération* et *la dissolution* du PA nécessaires pour traverser les membranes biologiques.

La phase pharmacocinétique correspond au devenir *in vivo* du PA et comprend :

- *L'absorption*, soit le phénomène du passage du PA à travers les membranes biologiques, le PA étant dissous et sa forme non ionisée et liposoluble étant nécessaire pour le dit passage.
- *La distribution* dans l'espace vasculaire et extravasculaire, dépendamment de la liaison aux protéines plasmatiques.
- *Le métabolisme*, soit la transformation chimique (enzymatique, hydrolytique, etc.) ou biologique (par les microorganismes) de molécules du PA.
- *L'élimination*, qui se fait soit sous forme inchangée, soit sous forme de(s) métabolite(s) généralement inactifs ou sous les deux formes, en proportions variables.

La phase pharmacodynamique correspond aux effets biochimiques et physiologiques des PAs ainsi qu'à leurs mécanismes d'action (Leblanc, 1997; Banker et Rhodes, 2002).

L'administration par **voie orale** consiste en l'administration par la bouche d'un médicament dont l'absorption se produira au niveau du TGI (bouche, œsophage, estomac, intestin grêle et colon). Par rapport aux autres voies d'administration (parentérale, transcutanée, etc.), la voie

orale est la plus utilisée et est considérée la plus simple, la plus convenable et la plus sûre. Elle présente quelques désavantages dont le temps relativement long écoulé entre l'administration et l'effet thérapeutique, la possibilité d'absorption irrégulière et de destruction de certains médicaments par des enzymes ou fluides du TGI (i.e. les préparations d'insuline sont inactivées par le fluide gastrique) (Aulton, 1988).

Les caractéristiques physiologiques de chaque composant du TGI auquel le PA sera exposé sont très importantes pour le devenir du PA dans l'organisme.

La biodisponibilité orale dépend de plusieurs facteurs anatomophysiologiques du TGI : les composants qui influencent la libération vers l'intestin, le lieu d'absorption (l'évacuation gastrique, le transit intestinal, le pH local, l'état nutritionnel), l'absorption du lumen intestinal (dissolution, perméabilité, dimensions de particules, efflux intestinal, vecteurs transporteurs, la surface d'absorption, l'état de la vascularisation de la surface d'absorption), le premier passage intestinal, le premier passage hépatique, le premier passage membranaire (Hall et coll., 1999 dans Agoram et coll., 2001; DeSesso et Jacobson, 2001).

Dans le cas de l'absorption gastro-intestinale, le PA est d'abord transporté par la veine porte vers le foie avant d'atteindre la circulation systémique. Le PA peut aussi subir une transformation présystémique dans la lumière intestinale, phénomène de premier passage intestinal, dans la paroi gastro-intestinale, phénomène de premier passage membranaire, ou dans le foie, phénomène de premier passage hépatique (Leblanc, 1997).

Pour estimer tous ces facteurs, plusieurs types d'études ont été effectuées, comme les modèles informatiques (Agoram et coll., 2001), les techniques d'intubation (Jobin et coll., 1985), le système de capsule orale radio-opaque avalée (Staib et coll., 1986; Lambert et coll., 1991; Gardner et coll., 1997) ou le système IntelliSite détecté *in vivo* par la gamma-scintigraphie (Gardner et coll., 1997; Pithavala et coll., 1998), etc.

Les facteurs majeurs intervenant dans le processus du devenir d'un PA suite à une administration orale qui seront étudiés ici sont le pH du milieu et le temps de séjour du PA dans le TGI.

Le **pH du milieu** aqueux est le plus important facteur qui influence la solubilité des médicaments ionisables. Il varie en fonction de la région et de l'état du TGI : à jeun ou après repas. Dans les tableaux suivants, on trouve les différentes valeurs du pH :

Tableau 1. 3. Les valeurs moyennes du pH de chaque partie du TGI supérieur chez les adultes en santé, à jeun (Hörter et coll., 2001) :

Section du TGI	Valeur du pH
Estomac	1.3
Duodénum (moyen et distal)	6.5
Jéjunum	6.6
Iléon	7.4

Tableau 1. 4. Les valeurs moyennes du pH de chaque partie du TGI supérieur chez les adultes en santé, après repas (Hörter et coll., 2001) :

Section du TGI	Valeur du pH
Estomac	4.9
Duodénum (moyen et distal)	5.4
Jéjunum	5.2-6.0
Iléon	7.5

Le pH des fluides du TGI peut influencer l'absorption du médicament de diverses façons. Pendant le séjour dans le milieu acide, les molécules basiques s'ionisent et se dissolvent facilement mais ne sont pas absorbables. En revanche, les acides sont moins ionisés et donc susceptibles d'être absorbés (Leblanc, 1987).

Parce que le site d'absorption pour la plupart des médicaments est l'intestin, les médicaments peu solubles en milieu alcalin (comme dipyridamole, kétaconazole, diazépam) doivent se dissoudre en milieu acide afin d'arriver dans l'intestin, au site d'absorption (Banker, Rhodes, 2002). De plus, le pH peut influencer la désintégration de quelques formes

pharmaceutiques si leur formulation contient certains excipients (ex. liants et désintégrants dont la solubilité dépend du pH) (Bates et coll., 1974). Une attention particulière est accordée aux PAs ou excipients qui ont une limite de solubilité chimique en milieu acide ou alcalin; quand la vitesse de dégradation dépend de la concentration du PA en solution, il faut rajouter des facteurs (excipients ou modifications chimiques) qui retardent la dissolution, étape nécessaire au début de la dégradation (ex. la préparation des sels ou esters du PA, comme l'érythromycine qui ne se dissout pas dans l'estomac et donc ne se dégrade pas jusqu'à l'intestin (Banker, Rhodes, 2002).

Le pH du milieu dépend aussi d'autres facteurs comme l'âge, les conditions physiopathologiques (par exemple l'achlorhydrie ou le SIDA), les médicaments co-administrés ou la présence de substances tampons. Dans le cas de bases faibles, spécialement les antifongiques (kétoconazole, itraconazole, imidazole), le pH élevé chez les patients VIH positifs diminue le taux de dissolution de ces médicaments et par conséquent, leur métabolisme (Zimmermann et coll., 1994; Lake-Bakaar, 1988). Par contre, pour le fluconazole, de pK_a de 1.5, sa solubilité est suffisamment haute pour que son administration chez des patients avec pH gastrique élevé n'affecte pas la dissolution et l'absorption (Blum et coll., 1991). L'ingestion de nourriture ou de liquides avec une grande capacité tampon, peut altérer le taux de dissolution pour les médicaments susceptibles d'être ionisés dans l'estomac. Dans l'intestin, la capacité tampon est gouvernée par les sécrétions, spécialement le suc pancréatique. Toute augmentation de la concentration en substances tampons dans l'intestin entraîne une augmentation de la solubilité totale, donc du taux de dissolution des PAs acides faibles parce que le pH à la surface du médicament est proche du pH du lumen intestinal. Dans certaines conditions physiopathologiques, comme la fibrose kystique où la sécrétion pancréatique est significativement réduite, le pH et la capacité tampon sont réduits ce qui modifie la dissolution et l'absorption de certains médicaments. On peut en déduire que les tests de dissolution *in vitro* qui ne sont pas réalisés en milieu tampon ne reproduisent pas la dissolution *in vivo* (Hörter et coll., 2001).

Un autre facteur important dont on doit tenir compte dans le cas de l'administration orale est le **temps de séjour** du comprimé dans chaque section du TGI.

La bouche et l'œsophage sont, dans la majorité de cas, des lieux de passage, et donc le temps d'exposition du comprimé à ceux-ci est insignifiant pour la plupart de formulations. Au niveau de l'estomac, le temps de résidence d'une forme solide varie de 5-15 minutes (à jeun) à 2-3 heures (après un repas léger) ou même beaucoup plus après un gros repas (Choe et coll., 2001). Dans l'intestin grêle, le temps de séjour varie de 5 à 15 minutes dans le duodénum, de 2 à 4 heures dans le jéjunum et de 3 à 6 heures dans l'iléon (Charman et coll., 1997).

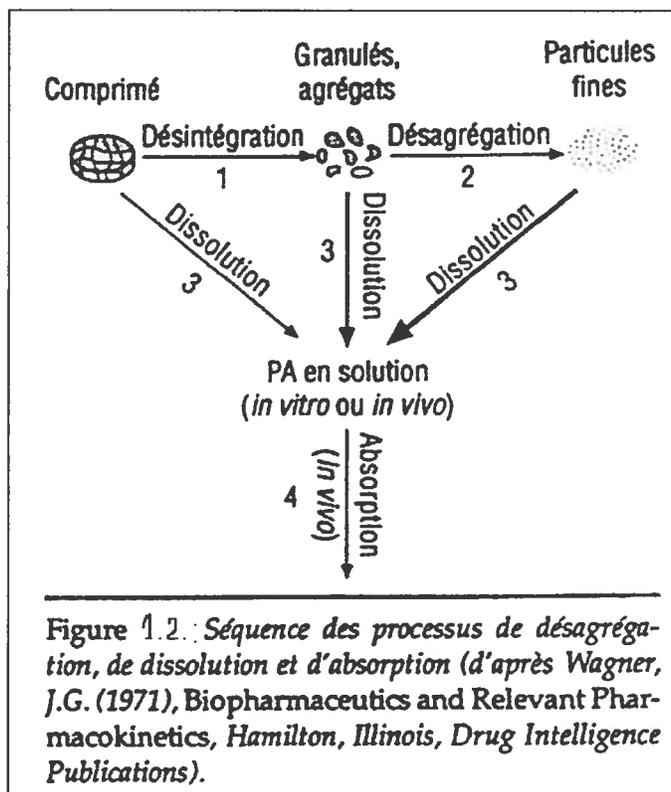
L'évacuation gastro-intestinale, donc l'évolution du comprimé administré par la voie orale, est contrôlée par plusieurs mécanismes parmi lesquels le volume du repas, la présence d'acides ou de certains aliments ou la pression osmotique. Chaque mécanisme est déclenché par des récepteurs situés tout au long du TGI : dans l'estomac, le duodénum et le jéjunum, il y a des récepteurs mécaniques qui répondent à la distension; dans l'estomac et le duodénum, il y a des récepteurs acides sensibles aux électrolytes, carbohydrates et aminoacides et dans le jéjunum, des récepteurs sensibles aux graisses. D'autres facteurs peuvent intervenir dans l'évacuation GI intervenant au niveau de différentes phases d'action du PA, comme les médicaments (les anticholinergiques et les narcotiques qui ralentissent l'évacuation, le métoclopramide qui l'accélère), les maladies associées, l'âge, la posture (ralentissement en décubitus latéral), l'état émotionnel, etc. (Charman et coll., 1997; Wilkinson, 1997))

L'intérêt de l'évacuation gastro-intestinale réside dans le fait que la plupart des PAs sont absorbés au niveau de l'intestin grêle. Donc, chaque facteur qui ralentit ou accélère le mouvement du contenu gastrique vers l'intestin conduit à un ralentissement ou une accélération des étapes de transformation subies par le comprimé. Les mêmes effets se retrouvent au niveau du transit intestinal. Tous les facteurs qui accélèrent le taux de dissolution augmentent le taux d'absorption du PA (mouvements intestinaux, variations du pH, intégrité de la paroi intestinale, quantité ou qualité des fluides intestinaux, flux sanguin, interactions du PA avec la

nourriture ou avec d'autres PAs co-administrés, caractéristiques physico-chimiques de la formulation pharmaceutique, etc.). Par exemple, la biodisponibilité de certains médicaments lorsqu'ils sont pris pendant un repas peut être réduite, inchangée ou augmentée : 1. réduite : c'est le cas des tétracyclines, de l'isoniazide, de la pénicillamine, du captopril; 2. inchangée ou peu modifiée : l'amoxicilline; 3. augmentée : c'est le cas du propranolol, l'augmentation de sa biodisponibilité provenant d'une diminution du métabolisme de premier passage hépatique et intestinal (Snoeck et coll., 2004, Banker et Rhodes, 2002; DeSesso et coll., 2001).

1.5. La libération du médicament à partir de comprimés

Lorsqu'on avale un comprimé, il arrive dans l'estomac et sa digestion commence : le comprimé se délite et se dissout (les voies comprimé→1→3→4 et comprimé→1→2→3→4 dans la figure 1.2.). Ceci caractérise la destinée d'un comprimé à libération conventionnelle, immédiate mais pour les formulations à libération prolongée ou contrôlée, le but n'est pas d'obtenir une désagrégation immédiate du comprimé avalé, mais plutôt une dissolution lente du PA, en fonction des paramètres établis par le système (la voie comprimé→3→4 dans la figure 1.2.).



Après dissolution, une partie du principe actif peut commencer à passer à travers la paroi de l'estomac pour rejoindre la circulation sanguine et une autre continue sa route dans l'intestin avant qu'il soit absorbé pour rejoindre la circulation sanguine. Un médicament dissous dans les liquides du TGI n'est pas forcément libéré et disponible pour l'absorption. Le médicament peut se trouver en solution dans la forme

médicamenteuse elle-même, avant sa libération par diffusion, ou bien le médicament peut se dissoudre et diffuser vers l'extérieur du comprimé (figure 1.3.).

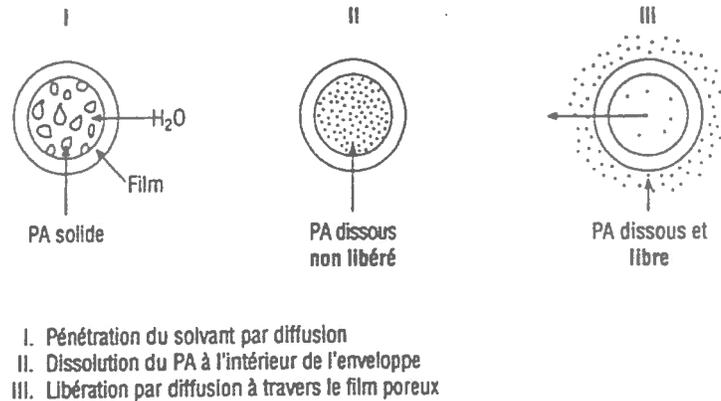


Figure 1.3. La différence entre la dissolution et la libération du PA

Dans certains cas, les molécules dissoutes s'associent à d'autres substances de l'intérieur ou de l'extérieur de la formulation et peuvent former un complexe non absorbable. Le PA dissous peut être également non disponible lorsqu'il est piégé dans des micelles d'un tensio-actif puisque seule la fraction libre peut être absorbée. Par contre, la formation d'un complexe peut entraîner une augmentation de l'absorption du PA lorsque le complexe formé est plus soluble que la molécule libre (Leblanc, 1997).

1.5.1. Les types de libération du médicament, approche mathématique

Les cinétiques de libération du PA se basent toutes sur l'équation générale :

$$\frac{Q_t}{Q_\infty} = kt^n$$

Équation (1)

où Q_t est la quantité de PA libérée au temps t , Q_∞ la quantité libérée à l'équilibre, k est la constante de diffusion et n est l'exposant de diffusion. Dans le cas de la libération conventionnelle, c'est à dire immédiate du PA, on trouve deux ordres de libération :

1. **ordre zéro** où la vitesse de libération du PA est constante et indépendante de la quantité du PA (figure 1.4.). L'équation mathématique est obtenue en dérivant l'équation (1) :

$$\frac{dQ}{dt} = -k_0$$

Équation (2)

où k_0 est la constante de libération d'ordre zéro.

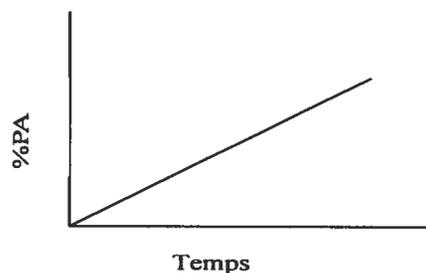


Figure 1.4. : Libération d'ordre zéro (Welling, 1983).

2. **premier ordre** ou la vitesse de libération est proportionnelle à la quantité totale du PA ou la concentration résiduelle (figure 1.5.).
L'équation est :

$$\frac{dQ}{dt} = -k_0 Q$$

Équation (3)

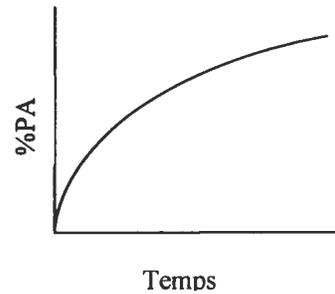


Figure 1.5. : Libération de premier ordre (Welling, 1983).

3. **libération complexe** pour les systèmes impliquant une modification de la cinétique de libération en cours de processus.

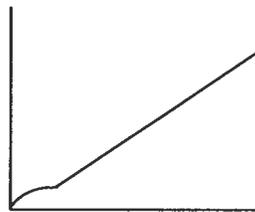


Figure 1.6. : Libération instantanée, puis ordre zéro (Welling, 1983).

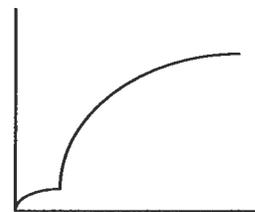


Figure 1.7. : Libération instantanée, puis ordre premier (Welling, 1983).

1.5.2. La libération immédiate du médicament

Les formes à libération rapide se caractérisent par la libération du PA aussi rapidement que possible, dès leur administration. Donc, pour les formes solides, il faut obtenir un temps de désagrégation très court et une vitesse de dissolution très élevée.

Pour les comprimés à libération rapide, la mise à disposition de l'organisme implique la destruction de leur structure, c'est-à-dire leur désintégration ou leur délitement. Les facteurs technologiques et de formulation qui agissent sur la désagrégation ou la dissolution, ou les deux, sont :

1. le procédé de fabrication (granulation humide ou sèche, compression directe);
2. granulométrie du principe actif et du granulé;
3. nature, concentration et mode d'incorporation des excipients;
4. force de compression;
5. type de machine à comprimer;
6. solubilité du PA;
7. âge de la préparation et conditions de stockage (Le Hir, 2001).

Dans un premier temps, le délitement dépend de la vitesse de pénétration d'eau dans le comprimé. La force de compression et la porosité sont donc des paramètres très importants. Plus la force de compression augmente, plus les surfaces de contact et d'adhésion interparticulaires augmentent et plus la porosité diminue, entraînant un temps de désagrégation plus long et une vitesse de dissolution plus lente. C'est pourquoi qu'il faut trouver les conditions optimales pour chaque formulation (Leblanc, 1997).

Les méthodes de fabrication de comprimés ont une influence sur la désagrégation et la dissolution. La compression directe exige des caractéristiques de cohésion des constituants qui peuvent parfois affecter

le temps de délitement. Dans ce cas, ce sont les excipients qui vont caractériser la libération. Dans la granulation, la taille des granules et, implicitement, la porosité ainsi que l'addition du désintégrant en phase externe assurent une désagrégation rapide du comprimé avec le maintien de l'intégrité du granulé, soit une désagrégation type macrogranulaire avec une libération du principe actif par dissolution à partir des grains. Si le désagrégant, ou une fraction de celui-ci est incorporé à l'intérieur du grain, on assiste à une désagrégation microgranulaire qui peut augmenter la vitesse de dissolution (Banker et Rhodes, 2002).

Les autres excipients contenus dans la formulation peuvent, eux aussi, modifier le profil de libération (les lubrifiants et les liants visqueux peuvent freiner la dissolution, etc.) (Le Hir, 2001).

1.5.3. La libération contrôlée du médicament

1.5.3.1. Terminologie et profils de libération

Il est généralement reconnu que, pour différents états pathologiques, il existe déjà sur le marché plusieurs agents thérapeutiques efficaces. L'efficacité de ces agents thérapeutiques est souvent limitée soit par les effets secondaires, soit par la nécessité d'administrer l'agent dans un cadre clinique. Ces contraintes ont dirigé les chercheurs, il y a plus de 30 ans déjà, vers l'idée de concevoir de nouveaux agents thérapeutiques ou nouvelles technologies qui pourraient dépasser les inconvénients des produits déjà utilisés. Le but de ces nouvelles technologies était de réduire la fréquence d'administration ou d'augmenter l'efficacité des médicaments par ciblage du site d'action, par diminution de la dose administrée ou par la réalisation d'une libération uniforme du PA *in vivo*.

Au début, de nombreux termes ont été utilisés pour nommer ces systèmes: systèmes à libération prolongée, à libération soutenue, à libération lente, à action soutenue, à action retard, mais aujourd'hui les auteurs différencient la *libération prolongée* de la *libération contrôlée*. La *libération soutenue* comprend toutes les formes pharmaceutiques qui libèrent le PA sur un temps étendu simplement en ralentissant la libération alors que la *libération contrôlée* comprend tous les systèmes qui sont capables d'un contrôle thérapeutique, soit de nature spatiale, soit de nature temporelle, soit les deux à la fois (Janzen et Robinson, 1996; Banker et Rhodes, 2002). Ceci est accompli par l'entremise d'une libération d'ordre zéro du PA, une libération qui est indépendante de la quantité totale du PA dans la forme pharmaceutique, assurant ainsi une vitesse de libération constante. Les systèmes à libération prolongée n'atteignent pas toujours cet objectif de libération constante, mais ils essayent de l'imiter en libérant le principe actif selon une cinétique de premier ordre, soit une vitesse de libération dépendant de la concentration du PA (Janzen et Robinson, 1996, Banker et Rhodes, 2002).

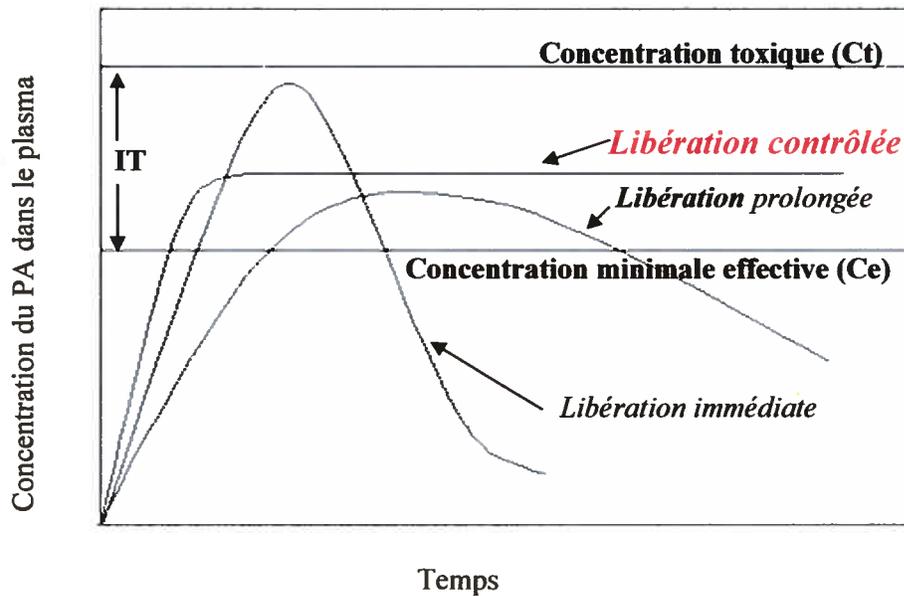


Figure 1.8. : Profil du temps de résidence d'un principe actif administré oralement à partir d'un comprimé à libération immédiate, d'un système à libération contrôlée (ordre zéro) et d'un système à libération prolongée (premier ordre)

La comparaison entre les profils du temps de résidence du PA administré à partir d'un système conventionnel à libération immédiate, à libération contrôlée et à libération prolongée, est montrée à la Figure 1.8.

Le seuil d'efficacité, la concentration minimale efficace, représente la concentration minimale du PA dans le plasma pour obtenir un effet thérapeutique. Le seuil de toxicité, la concentration toxique, représente la concentration maximale du principe actif au-dessus de laquelle le principe actif devient toxique. IT (l'indice thérapeutique) = C_t/C_e mesure l'intervalle thérapeutique d'un principe actif (Janzen et Robinson, 1996). Les systèmes à libération contrôlée peuvent ainsi présenter un effet pharmacologique approprié sans risque que le pic de la concentration administrée dépasse la concentration toxique (C_t) ou soit inférieur à la concentration minimale efficace (C_e). Donc, les systèmes à libération contrôlée évitent les problèmes de sous ou surdosage du médicament.

La cinétique de libération d'un PA à partir de systèmes polymériques répond à l'équation générale (4) (Peppas, 1985; Peppas et Sahlin, 1989; Ritger et Peppas, 1987; Kim et Fassihi, 1997) :

$$\frac{M_t}{M_\infty} = kt^{-n}$$

Équation (4)

où M_t est la quantité de PA libérée au temps t

M_∞ est la quantité totale de PA libérée

k est la constante cinétique

n l'exposant de diffusion, la constante caractéristique du type de transport ou transfert de masse à travers le réseau qui entoure le PA (Tableau 1.5.).

L'équation (4) est utilisée pour les premiers 60% du PA libérés et est indépendante de la géométrie du système de libération.

Tableau 1.5. L'exposant de diffusion (n) et les types de transport des PAs (Peppas et Sahlin, 1989)

Exposant de diffusion (n)	Type de libération	Cinétique de libération (dM/dt)
$n=0.5$	Diffusion Fickienne	$t^{-0.5}$
$0.5 < n < 1.0$	Diffusion anormale	t^{n-1}
$n=1.0$	Transport cas II	t^0
$n > 1.0$	Transport super cas II*	t^{n-1}

*Transport super cas II= la vitesse de libération du PA augmente en fonction du temps (Peppas et Bindschaedler, 1986).

Dans ce phénomène de transfert de masse sont impliqués deux mécanismes compétitifs, la diffusion Fickienne et la relaxation du réseau polymérique (Cas II) (Sinclair, Peppas, 1984). La diffusion Fickienne est la diffusion moléculaire du PA selon un gradient alors que la relaxation du réseau polymérique est le mécanisme de transport du PA associé aux états de transition du réseau polymère hydrophile qui gonfle au contact du milieu aqueux. Ces deux mécanismes sont considérés additifs, donc on peut réécrire l'équation (4) de la façon suivante :

$$\frac{M_t}{M_\infty} = k_1 t^m + k_2 t^{2m}$$

Équation (5)

où $k_1 t^m$ est la libération selon la diffusion Fickienne et $k_2 t^{2m}$ est la libération selon la relaxation du réseau polymérique et m est la constante caractéristique du type de transport.

En réécrivant l'équation (5) d'une autre façon :

$$\frac{M_t}{M_\infty} = k_1 t^m \left[1 + \left(\frac{k_2}{k_1} \right) * t^m \right]$$

Équation (6)

et en comparant les équations (4) et (6), $m=n$ quand l'influence de la relaxation du réseau polymère est négligeable et l'équation de libération du PA selon la diffusion Fickienne (F) devint :

$$F = \left[1 + \left(\frac{k_2}{k_1} \right) \times t^m \right]^{-1}$$

Équation (7)

et le rapport des deux types de libération diffusion Fickienne (F) et relaxation polymère (R) :

$$\frac{R}{F} = \frac{k_2}{k_1} \times t^m$$

Équation (8).

1.5.3.1. Avantages et inconvénients des systèmes à libération contrôlée

Les formulations à libération contrôlée présentent quelques *avantages* par rapport aux formulations conventionnelles:

- régime de dose simple et commode pour le patient,
- diminution du nombre d'administrations, incluant les administrations nocturnes,
- meilleure efficacité de la forme pharmaceutique en assurant une libération constante du PA (sans problèmes de sur- ou sous-dosage),
- protection du PA contre les fluides du tractus gastro-intestinal,
- réduction de l'irritation gastro-intestinale et autres effets secondaires dus aux effets secondaires liés aux pics (Welling, 1983; Robinson et Lee, 1987).

Mais, le choix d'un système à libération contrôlée se fait en évaluant l'importance des avantages thérapeutiques versus le bilan économique.

En même temps, ce type de formulations présente quelques *désavantages* :

- le coût d'abord, doit être toujours pris en considération;
- des corrélations in vitro -in vivo imprévisibles ou souvent faibles;
- présence de l'effet « dose dumping » qui peut être évité en respectant ad litteram les bonnes pratiques de fabrication et en étiquetant minutieusement le produit en mentionnant les situations qui modifient la libération (ex. dispersion du produit dans des liquides ou broyage);
- potentiel réduit pour l'ajustement du dosage (perte du contrôle de la libération à haut dosage du PA);
- haut potentiel de clairance dû au premier passage ainsi qu'une biodisponibilité systémique réduite, phénomène plus évident dans

les formulations à libération contrôlée que dans les formulations conventionnelles);

- risque d'accumulation du PA au site d'absorption si son élimination est lente, difficulté d'arrêter la libération du PA dans le cas d'intoxication ou d'intolérance, surdosage dû à un mauvais usage (mastication, broyage, etc.) ou un défaut de préparation (systèmes réservoirs), limitation liée au volume physique du système à préparer, absence d'action contrôlée du système si l'absorption du PA ne s'effectue que dans un site spécifique.

Quelques caractéristiques qui rendent un PA inapproprié pour la libération contrôlée sont présentées dans le tableau 1.6. (Robinson et Lee, 1987):

Tableau 1.6. : Caractéristiques qui peuvent rendre un PA inapproprié pour la libération contrôlée

-
1. Demi-vie d'élimination trop courte
 2. Demi-vie d'élimination trop longue
 3. Index thérapeutique étroit
 4. Hautes doses
 5. Absorption faible
 6. Absorption active
 7. Solubilité faible ou lente
 8. Taux circulatoire du PA différent de celui lié à l'effet pharmacologique
 9. Clearance de premier passage étendue
-

1.5.3.3. Mécanismes intervenant dans le contrôle de la libération du médicament

Les mécanismes contrôlant la libération d'un principe actif à partir d'une formulation destinée à la voie orale sont multiples et complexes (Venkatraman et coll. dans Wise, 2002) les classifient comme suit :

1. Libération contrôlée par le mécanisme de dissolution
2. Libération contrôlée par le mécanisme de diffusion
 - a. dispositif type réservoir
 - b. dispositif type matrice
3. Libération contrôlée par le mécanisme d'échange ionique
4. Libération contrôlée par le mécanisme de pression osmotique
5. Systèmes gastrorétentifs
6. Libération contrôlée par le mécanisme de biodégradation
7. Libération contrôlée par le mécanisme d'activation magnétique.

1.5.3.3.1. Libération contrôlée par le mécanisme de dissolution

La dissolution est la transformation d'une substance à l'état moléculaire au sein d'un liquide qui conduit à une phase unique homogène, la solution (A. Le Hir, 2001).

La vitesse de dissolution est donnée par l'équation (9) de Noyes-Witheney :

$$\frac{dc}{dt} = kS (C_s - C_t)$$

Équation (9)

S= la surface de contact solide-liquide

k= constante qui dépend de la réaction de surface, de la vitesse de diffusion, de la température, de la viscosité et du degré d'agitation

C_s = concentration à saturation du produit à dissoudre

C_t = concentration de la solution à l'instant t

Les systèmes à libération contrôlée ayant comme mécanisme de fonctionnement le ralentissement de la vitesse de dissolution sont les plus simples à réaliser.

Des PA comme la digoxine, la griséofulvine, la nifédipine, la salicylamide, etc., avec une vitesse de dissolution très lente dans le fluide GI sont implicitement à libération prolongée et il est facile de contrôler leur libération. Dans le cas de PAs très solubles comme le sulfate ferreux, la benzphétamine paomate, il faut ralentir leur dissolution dans le milieu GI, ce qui peut être réalisé de deux façons : soit par l'incorporation du PA à l'intérieur d'une membrane insoluble, soit par la mise du PA dans une matrice qui contrôle la dissolution (V.H. Lee, 1987). Ces méthodes sont décrites plus amplement dans la section suivante.

1.5.3.3.2. Libération contrôlée par le mécanisme de diffusion

La diffusion est le mécanisme intervenant le plus fréquemment dans les systèmes à libération contrôlée et se caractérise par la libération d'un PA à travers un système polymérique. Généralement, deux classes de systèmes diffusionnels sont décrites : les systèmes réservoir et les systèmes matriciels.

1.5.3.3.2.1. Les systèmes réservoir

Un système réservoir consiste en un compartiment interne contenant le PA, enveloppé d'une couche polymérique dont les caractéristiques contrôlent la libération.

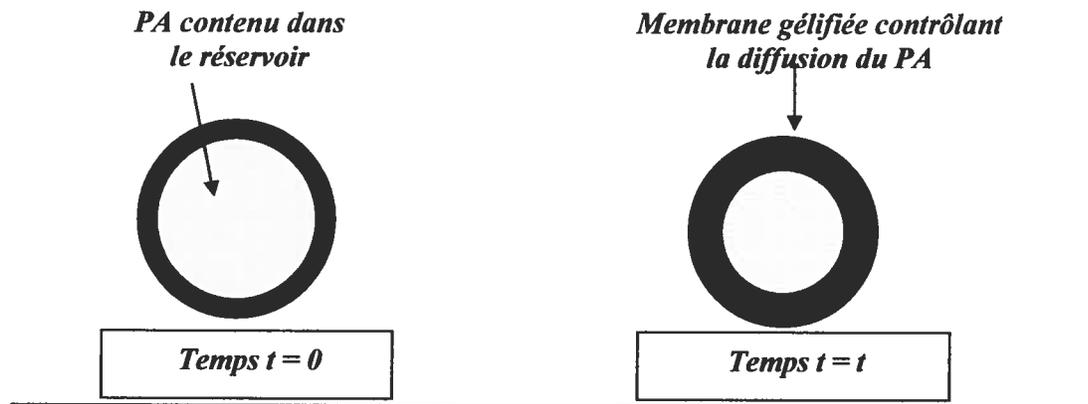


Figure 1.9. : Schéma d'un système réservoir

L'encapsulation implique l'enrobage de chaque granule du PA par une membrane semi ou imperméable suivi de compression pour obtenir des comprimés (*Spacetabs®*) ou des capsules (*Spansule®*) (V. H. Lee, 2002). Dans ce cas, le contrôle de la libération du PA se fait en jouant sur les caractéristiques physico-chimiques de la membrane ou sur la taille des granules de PA. Comme exemple de médicaments formulés selon ce principe on retrouve les combinaisons antispasmodique-sédative (Steigmann et coll., 1959 dans Lee, 2002), les phénothiazides (Mellinger, 1965; Hollister, 1965), les agents anticholinestérase (Magee et coll., 1959 dans Lee, 2002). Malgré les bénéfices de cette méthode, elle est limitée par la taille des comprimés ou des capsules destinés à la voie orale (le patient ne peut pas avaler de gros comprimés) et par le fait qu'en réduisant leurs dimensions, les qualités de libération contrôlée se perdent (Venkatraman et coll., 2002).

La diffusion du PA du compartiment interne à travers la couche polymère est décrite par l'équation de Fick :

$$\frac{dM_t}{dt} = \frac{ADK\Delta C}{d}$$

Équation (10)

où

dM_t est la quantité du PA libéré au temps t ,

$\frac{dM_t}{dt}$ est la vitesse de diffusion d'une quantité de matière par unité de temps,

A est la surface de la couche polymère,

D est le coefficient de diffusion du PA,

K est le coefficient de partage,

ΔC est la variation de la concentration du PA de part et d'autre de la barrière polymère,

d est l'épaisseur de la barrière polymère.

La vitesse de libération du PA peut être constante seulement si tous les facteurs de la partie droite de l'équation (10) sont constants. Les avantages présentés par ces systèmes sont la possibilité de réaliser une libération d'ordre zéro et la variation du taux de libération selon les polymères choisis. Les désavantages consistent dans le fait que le système peut être détérioré et donner des effets toxiques dus au mauvais fonctionnement; en outre, il faut considérer la difficulté de libérer des composants à haut poids moléculaire et le coût élevé de production. Enfin, les systèmes réservoirs incluent une grande quantité de PA, et donc un mauvais fonctionnement du système peut donner des réactions secondaires très graves.

Les formulations à libération contrôlée destinées à la voie orale, disponibles sur le marché et dont le principe de fonctionnement est le système réservoir sont : Duotrate (pentaérythritol tétranitrate), Nico-400 (acide nicotinique), Nitro-Bid (nitroglycérine), Cerespan (chlorhydrate de papavérine), Measurin (acide acétylsalicylique) (Banker et Rhodes, 2002).

1.5.3.3.2. Les systèmes matriciels

Pour dépasser les inconvénients présentés par les systèmes réservoirs, certains chercheurs ont proposé d'immobiliser le PA au sein d'un véhicule peu soluble et comprimer ensuite ce complexe dans une forme pharmaceutique solide où le contrôle de la libération se fera par la modification de la porosité de la matrice, par le caractère hydrophile de la surface de chaque particule, par l'addition d'adjuvants ou par la technologie utilisée (dispersion aqueuse ou congélation). Les matrices inertes utilisées sont constituées par exemple de polyéthylène, éthylcellulose, et celles qui sont hydrophiles d'HPC, d'HPMC, de méthylcellulose ou de carboxyméthylcellulose de sodium (Venkatraman et coll. dans Wise, 2002).

Un désavantage majeur de ce système est la diminution continue dans le temps de la vitesse de dissolution du PA consécutive à l'augmentation de la distance de diffusion pour les molécules situées au milieu de la matrice et à la diminution de la surface due à la pénétration du front de solvant. En conséquence, il faut choisir une géométrie adéquate du système qui pourra parfois compenser ces inconvénients, comme par exemple des cylindres aux parois minces (Rippie et Johnson, dans Banker et Rhodes, 2002).

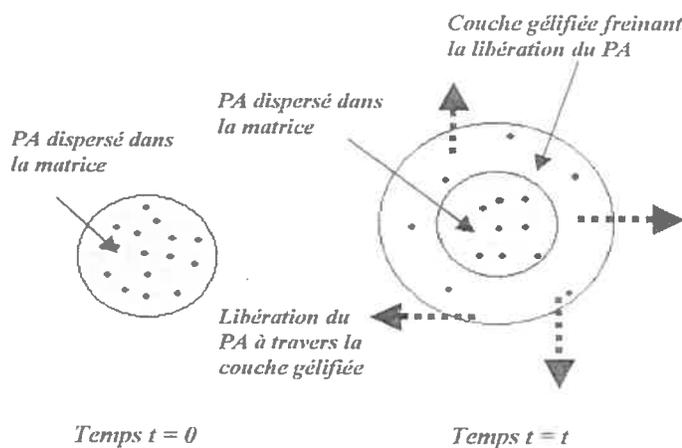


Figure 1.10. Schéma d'un système matriciel hydrophile

Le système matriciel le plus courant est caractérisé par une dispersion homogène du PA à l'intérieur d'une matrice polymère hydrophile. Le PA, disposé dans la couche extérieure, se dissout et traverse la matrice polymère par diffusion vers l'extérieur, alors que le milieu de dissolution diffuse vers l'intérieur et prend la place du PA.

Pour que ce système soit contrôlé par la diffusion, la vitesse de dissolution des particules de PA à l'intérieur de la matrice (et donc la vitesse de pénétration du milieu de dissolution) doit être plus grande que la vitesse de diffusion du PA dissous vers l'extérieur de la matrice. Ceci peut être réalisé parfaitement si quelques conditions sont remplies : les conditions ambiantes restent constantes, les dimensions des particules du PA sont plus petites que la distance moyenne de diffusion à travers la matrice et le coefficient de diffusion reste constant.

La libération du PA à partir d'un système matriciel est décrite par l'équation d'Higuchi (Janzen et Robinson in Banker et Rhodes, 2002) :

$$M = \left[D_s C_a \frac{p}{T} (2C_0 - pC_a) \times t \right]^{1/2} \quad \text{Équation (11)}$$

où D_s = coefficient de diffusion dans le milieu de dissolution,

C_a = solubilité du PA dans le milieu de dissolution,

p = porosité de la matrice,

T = tortuosité,

C_0 = la concentration du PA à l'intérieur de la matrice au temps t .

Si le système est bien contrôlé par le mécanisme de diffusion, l'équation (11) devient :

$$M = kt^{1/2} \quad \text{Équation (12)}$$

Les *avantages* présentés par les systèmes matriciels sont :

- Puisque les systèmes contiennent une dispersion homogène du PA dans un polymère, ceci peut être réalisé facilement par un simple mélange physique suivi de la compression; donc la fabrication des comprimés peut se faire par la voie de la compression directe;
- Ils peuvent incorporer des PAs de haut poids moléculaire,

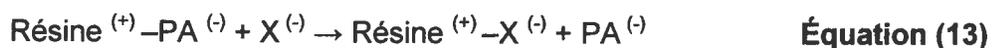
Un désavantage est qu'ils n'arrivent pas à réaliser une libération d'ordre zéro. Cependant, une libération soutenue peut être réalisée quand le système est capable de soutenir une libération extrêmement lente, quasiment indistinguable d'une libération d'ordre zéro. Donc, encore une fois, les caractéristiques du polymère choisi sont essentielles pour la conception des matrices diffusionnelles.

Les formulations à libération contrôlée destinées à la voie orale, disponibles sur le marché, dont le principe de fonctionnement est le système matriciel sont: Desoxyn- Gradumet (chlorhydrate de méthamphétamine), Fero- Gradumet (sulfate ferreux), Trial Filmtab (hexocycline méthylsulfate), PBZ-SR (tripelennamine), Procan SR (chlorhydrate de procaïnamide), Cholelyl SA (oxtriphylline) (Banker et Rhodes, 2002).

1.5.3.3.3. Autres systèmes

Systèmes à libération contrôlée par le mécanisme d'échange ionique

Ces systèmes utilisent des résines composées réticulées ou des polymères insolubles dans l'eau qui possèdent des groupements ioniques séquencés capables de former des sels avec des ions du milieu réactif. Le PA est lié à la résine par ces groupements ioniques et est libéré après un échange ionique avec un ion chargé convenablement :



où $\text{X}^{(-)}$, $\text{Y}^{(+)}$ sont les ions présents dans le milieu du TGI. Ensuite, le PA diffuse à l'extérieur du complexe dans le milieu GI. La vitesse de libération du PA est contrôlée par la surface de diffusion et par la rigidité de la résine, qui, à son tour, est fonction de degré de réticulation du polymère. Le système est avantageux pour les PAs sensibles à la dégradation enzymatique puisqu'il offre un mécanisme protecteur par altération temporaire du substrat. Cependant, il est limité par le fait que la libération du PA peut être affectée par la diète, l'ingestion d'eau ou par le contenu intestinal ce qui peut diminuer la quantité d'ions disponibles (Banker et Rhodes, 2002).

Systèmes à libération contrôlée par la pression osmotique

Dans ce type de systèmes, c'est la pression osmotique qui contrôle la libération du PA. Ils sont structurés sous forme d'un noyau contenant le PA, souvent mélangé à un agent osmotique (sels comme NaCl, KCl), enveloppé par une membrane semi-perméable, perméable à l'eau mais imperméable au PA. Quand le système est exposé à l'eau ou aux fluides du TGI, l'eau pénètre à l'intérieur entraînée par la pression osmotique en échange d'une libération du même volume de la solution saturée du PA par un ou plusieurs orifices qui connectent le compartiment interne au

milieu externe. L'apport de l'eau vers l'intérieur du système est représenté par l'équation (15):

$$\frac{dV}{dt} = \frac{Ak}{h(\Delta\Pi - \Delta P)}$$

Équation (15)

où

$\frac{dV}{dt}$ est la vitesse de migration d'eau à l'intérieur du système,

A est la surface de la membrane externe,

k est la perméabilité de la membrane externe,

h est l'épaisseur de la membrane externe,

$\Delta\Pi$ est la variation de la pression osmotique,

ΔP est la variation de la pression hydrostatique.

Globalement, trois types des systèmes osmotiques sont décrits dans la littérature.

Les systèmes de type (A) contiennent le PA comme un noyau solide entouré des électrolytes, qui sont dissous par l'eau pénétrée. Le rôle des électrolytes est de créer une très grande pression osmotique qui entraînera la libération du PA vers l'extérieur.

Les systèmes de type (B) contiennent le PA en solution, enveloppé par une membrane flexible et imperméable, avec les électrolytes présents dans un second compartiment, tout cela étant enveloppé par une deuxième membrane semi-perméable et percée, connectant le système du milieu GI (Banker et Rhodes, 2002). Dans ce type (B), la pression hydrostatique est négligeable, et l'équation (15) devient :

$$\frac{dV}{dt} = \frac{Ak}{h(\Delta\Pi)}$$

Équation (16)

Le système de type (C) est formé d'un comprimé bicouche dont la couche inférieure ne contient pas de PA et gonfle en fonction de la

quantité d'eau qui traverse l'enrobage semi-perméable (par exemple l'acétate de cellulose) et la couche supérieure qui contient le PA.

Les systèmes à libération contrôlée par l'osmose sont avantageux puisqu'ils peuvent englober de grandes quantités de PA; également, la libération du PA est indépendante du milieu environnemental et peut être d'ordre zéro et la reformulation n'est pas nécessaire pour différents PAs. Les désavantages comprennent le coût très élevé de fabrication et du contrôle de la qualité et le fait que pour les PAs instables en solution le système de type (B) n'est pas utilisable.

Systèmes à libération contrôlée par la biodégradation

Selon différents investigateurs, la biodégradation revêt plusieurs aspects : le changement de propriétés de la surface, la perte de la puissance mécanique, l'assimilation par des microorganismes, la dégradation enzymatique, la rupture de la structure de base et, par conséquent, la diminution de la masse moléculaire moyenne d'un polymère, l'extraction de molécules de faible poids moléculaire par les creux de la surface, etc. Ces mécanismes peuvent exister individuellement ou en groupe. Une définition complexe de la biodégradation est la transformation des biomatériaux en complexes intermédiaires plus petits ou en produits finaux par solubilisation, hydrolyse simple ou action de différentes entités biologiques (ex. enzymes) (Park, 1993). Les mécanismes de biodégradation sont complexes et multiples : la biorésorption (la dégradation du matériau en composants de faible poids moléculaire qui peuvent être éliminés du corps par les voies naturelles); la bioabsorption (la disparition du matériau de l'emplacement initial avec ou sans dégradation de polymère en petites molécules); la bioérosion de surface ou en profondeur (la conversion d'un polymère insoluble dans l'eau en polymères ou molécules plus petites et solubles); la biodétérioration (considérée comme n'importe quel changement indésirable, mécanique, physique ou esthétique). Les formes pharmaceutiques biodégradables sont le plus souvent des matrices à érosion de surface qui libèrent le PA dans le temps, ou des systèmes

réservoir où la membrane polymère externe se dégrade avant ou après la libération complète du PA.

Les mécanismes qui contrôlent la bioérosion des polymères selon leurs propriétés de biodégradation sont :

- I. La biodégradation par hydrolyse de la chaîne mère à l'intérieur des polymères insolubles, générant ainsi des molécules de poids moléculaire plus faible (Mécanisme I, Figure 1.11.) ;
- II. La biodégradation des ponts de réticulation de l'intérieur des polymères réticulés, utilisée dans la libération de médicaments peu solubles dans l'eau ou à grands poids moléculaires (e.g. azo- réactants, sucrose, oligo-peptides, macromolécules (protéines, polysaccharides), molécules d'insuline, albumine) (Mécanisme II, Figure 1.11.) ;
- III. La biodégradation par hydrolyse, par ionisation ou par la protonation des greffons des polymères substitués insolubles, qui, par perte de la masse moléculaire, libère le PA (Mécanisme III, Figure 1.11.).

Les formes pharmaceutiques basés sur ce type des systèmes, généralement, contrôle la libération du PA par une combinaison de diffusion, dissolution et érosion et donc sont assez complexes. Le mécanisme qui domine caractérise la libération du PA.

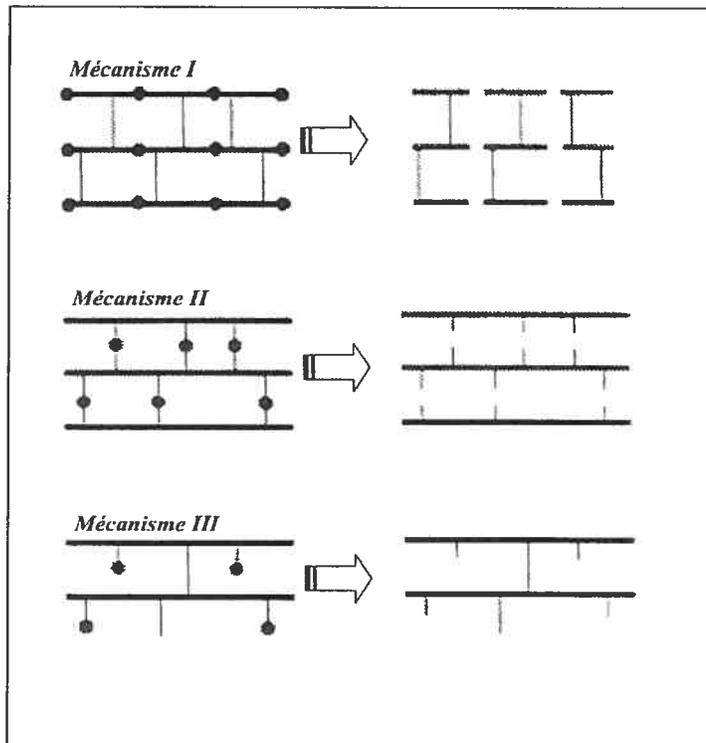


Figure 1.11. : Représentation schématique des mécanismes de biodégradation des polymères (Park et coll., 1993). Le point noir représente le site qui subira la biodégradation.

Systèmes à libération contrôlée par activation magnétique

Ces systèmes sont généralement utilisés pour la libération de peptides et des protéines dont la vitesse de libération à partir d'une matrice polymérique conventionnelle est trop lente. Ils sont constitués d'un anneau magnétique à l'intérieur d'une matrice polymère enrobée par un polymère imperméable au PA (e.g. le copolymère éthylène-acétate de vinyle). Le PA se libère au niveau d'un orifice situé au-dessous du cœur aimanté. La libération du PA est accélérée suite à une activation électromagnétique externe causant la vibration de l'anneau aimanté. L'application d'un champ magnétique externe causera la contraction et le relâchement du réseau polymérique et la libération subséquente du PA (Chien, 1992; Hseih and Langer, 1981).

Systèmes gastrorétentifs

Ces systèmes sont conçus lorsqu'une prolongation du temps de résidence gastrique est désirée, par exemple pour réaliser une activité thérapeutique locale (e.g. traitement d'*Haelycobacter pylori*, antibiotiques, antacides, etc.), pour faciliter la dissolution des PAs qui sont des bases faibles étant plus solubles en milieu acide ou pour des PAs qui se libèrent dans l'estomac et qui sont absorbés au niveau de l'intestin proximal, prolongeant ainsi ce phénomène. Pour cela, plusieurs systèmes ont été conçus: a) excipients qui retardent l'évacuation gastrique; b) formulations qui gonflent après ingestion, empêchant ainsi le passage à travers le sphincter duodéal; c) systèmes bioadhésifs de la muqueuse gastrique; d) systèmes à haute densité (« heavy pellets »), qui restent fixés dans la partie inférieure de l'antrum; e) systèmes flottants à la surface des liquides gastriques (Moës, 1993). Ces systèmes sont encore en étude et nécessitent encore plusieurs essais cliniques pour prouver leur efficacité (Venkatraman et coll., 2002).

1.6. Les matériaux polymères utilisés dans la libération contrôlée du médicament

Les matériaux polymères constituent une classe d'excipients principalement utilisés dans les formulations à libération contrôlée de médicament. Ils sont caractérisés par une large gamme de propriétés comme la diffusivité, la perméabilité et la solubilité, propriétés nécessaires pour un contrôle complet de la libération du médicament. Un autre avantage offert par ces matériaux est qu'ils s'adaptent aux techniques usuelles et faciles de fabrication.

Pour qu'un polymère soit efficace dans un système de libération du médicament, plusieurs facteurs doivent être pris en considération : la diffusivité des molécules à travers le milieu polymérique, les paramètres de solubilité du polymère, la structure (porosité, cristallinité, gonflement, caractéristiques de surface, etc.) ainsi que sa toxicité.

Les dispositifs à base d'*hydrogels* cumulent plusieurs propriétés favorables ou même toutes et pour cela, sont de plus en plus utilisés dans des applications orales, oculaires, épidermiques ou rectales suivant le principe de la libération contrôlée.

Venkatraman et coll. recueillent dans un tableau une classification des excipients selon la technique de contrôle de la libération de médicament (Tableau 1.7.) :

Tableau 1.7. : Excipients utilisés dans les technologies de la libération contrôlée orale (Venkatraman et coll., in Handbook of Pharmaceutical Controlled Release Technology, 2002)

Méthode de contrôle de la libération		Excipients utilisés		Formulations
Matrices	Transporteurs hydrophiles	<ul style="list-style-type: none"> • Méthylcellulose • Carboxyméthylcellulose de Sodium • Hydroxypropylméthylcellulose • Hydroxyéthylcellulose • Hydrogels à base de Méthacrylate • Polyéthylène Glycols • Galactose Mannate • Alginate de Sodium • Acide Polyacrylique 		<ul style="list-style-type: none"> - Comprimés multicouches à noyau à libération ralentie - Comprimés enrobés par compression
	Transporteurs hydrophobes	Solubles (base digestible)	<ul style="list-style-type: none"> • Glycérides • Latex • Alcools gras • Acides gras 	- Matrices
		Insolubles (base non-digestible)	<ul style="list-style-type: none"> • Polyéthylène • Chlorure de polyvinyle • Acétate de polyvinyle • Latex • Sulfate de calcium 	
Réservoirs: enrobage à membrane insoluble		<ul style="list-style-type: none"> • Éthylcellulose 		- Granules, comprimés, pellets
Systèmes osmotiques		<ul style="list-style-type: none"> • Parois perméables à la vapeur : Tenite 808A polyéthylène et Kynar 460 fluorure de polyvinylidène • Hydroxypropylméthylcellulose • Hydroxypropylcellulose • Carboxyméthylcellulose de sodium • Éthylcellulose 		<ul style="list-style-type: none"> - Capsules perméables à la vapeur - Comprimés perméables à la vapeur - Comprimés uni- ou multi-couches
Systèmes à échange ionique		<ul style="list-style-type: none"> • Dowex ® 50, 1,2 • Amberlite ® IR 120, 400, 4B • Amberlite ® IRC 50 • Complexes avec la chaîne mère à base de polystyrène 		<ul style="list-style-type: none"> - Capsules - Comprimés à mâcher - Gommés à mâcher - Suspensions liquides
Systèmes gastrorétentifs		<ul style="list-style-type: none"> • Hydroxypropylméthylcellulose • Agar, Carrageenates, Acide Alginique • Huiles, silicate de calcium poreux • Hydrogels superporeux • Enrobages de bicarbonates • Enrobage d'éthylcellulose 		<ul style="list-style-type: none"> - Comprimés à compression directe - Capsules gélatineuses

À l'état sec, ces polymères sont durs et sont dans un état appelé vitreux (« glassy »). Une fois immergés dans un milieu aqueux, ils s'imbibent d'eau et le gel gonfle jusqu'à l'établissement d'un équilibre entre la force de gonflement et la force élastique de rétraction du réseau polymère (Korsmeyer, 1990). Il n'y a pas une limite inférieure de la quantité d'eau absorbée par un polymère pour qu'on l'appelle «hydrogel». Généralement, on s'attend à ce qu'un hydrogel absorbe une quantité d'eau d'au moins 10-20% de son poids. Si un hydrogel sec absorbe une quantité d'eau 20 fois plus grande que son propre poids en maintenant toujours sa forme initiale, on appelle l'hydrogel superabsorbant. Le contenu final d'eau varie en fonction de l'hydrophilie, du degré de réticulation du polymère, etc., pouvant par exemple atteindre des valeurs d'absorption de 400% eau/polymère (p/p) dans le cas de certains amyloses substitués (Chebli et coll., 1999).

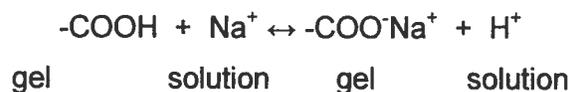
Selon la charge électrique, les hydrogels peuvent être neutres ou ioniques. Dans le cas d'*hydrogels neutres*, la force qui gouverne le processus de gonflement peut être analysée selon la théorie thermodynamique de Flory et Rehner, qui dit qu'un polymère réticulé immergé dans un fluide et qui réalise un équilibre avec le milieu environnant, est soumis à l'action de deux forces opposées : la force thermodynamique du mélange et la force réactive de chaînes polymériques. Dans le cas d'*hydrogels ioniques*, aux deux forces antérieurement mentionnées, s'ajoutent les forces ioniques résultant des interactions ioniques entre le polymère chargé et les ions libres.

Selon le principe de Flory et Rehner et l'addition par Peppas et Merrill de la composante correspondant à la relaxation polymérique, Peppas et Peppas ont établi des modèles de calcul du gonflement à l'équilibre pour des polymères hydrogels non ioniques et ioniques, pour différentes conditions (Peppas et Peppas, 1991).

Les propriétés de gonflement des hydrogels ioniques peuvent être influencées par des paramètres physiologiques comme le pH, la concentration des ions dans le milieu, la température, la pression ou les changements électromagnétiques. La pénétration du solvant, plus

complexe dans le cas des polymères ionisés, est accompagnée par l'ionisation du polymère lui-même.

L'évolution d'un hydrogel à l'état vitreux non ionisé, avec un groupement ionique $-\text{COOH}$, placé dans un milieu d'électrolytes, se présente comme suit : le polymère absorbe de l'eau et s'ionise ce qui implique un flux d'ions de charges opposées à celles qui sont libérés dans le milieu, jusqu'à l'établissement de l'équilibre ionique. Le taux de gonflement est donc gouverné par ce transport ionique entre le réseau polymère et le milieu d'immersion (Peppas et Khare, 1993).



Le processus de gonflement d'hydrogels utilisés dans les applications pharmaceutiques a été décrit par plusieurs auteurs car il établit le type de libération du principe actif à partir d'un système à base d'un polymère hydrogel. En premier lieu, le polymère s'hydrate de la périphérie vers le centre et gonfle donnant lieu à une couche gélifiée. La libération du PA est donc contrôlée par la pénétration du fluide digestif et la diffusion du principe actif à travers la couche gélifiée (Lee, 1985).

Dans la formulation de systèmes à libération contrôlée destinés à la voie orale, le **système matriciel** est le plus utilisé.

Dans un système matriciel dont le contrôle de la libération s'effectue par le gonflement de la matrice, on observe en solution aqueuse trois fronts, en partant du milieu de dissolution vers le centre de la matrice:

1. le front d'érosion qui est la limite entre la matrice et le milieu de dissolution,
2. le front de diffusion qui marque la limite entre médicament à l'état solide et médicament en solution,
3. le front de gonflement qui marque la frontière entre le polymère à l'état vitreux et celui à l'état caoutchouteux. (Colombo et coll., 1996) (Figure 1.12.).

Le mouvement de ces 3 fronts représente respectivement la vitesse d'érosion du système, la vitesse de dissolution du médicament et la

vitesse de pénétration du solvant aqueux. Souvent, les fronts de gonflement et de diffusion coïncident, mais dans les matrices contrôlées par le gonflement et à dosage médicamenteux élevé, ce n'est pas le cas.

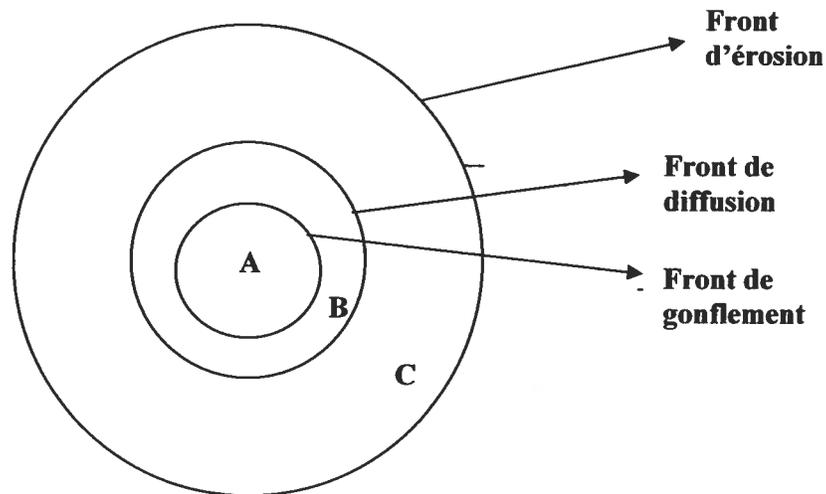


Figure 1.12. : Schéma d'un système matriciel à base d'hydrogel immergé dans une solution aqueuse et la disposition des fronts d'évolution lors du processus de gonflement (A : PA non dissous, polymère vitreux; B : PA non dissous, polymère gélifié; C : PA dissous, polymère gélifié)

Par conséquent, la vitesse de libération dépend des propriétés d'hydratation du polymère, de la couche hydratée, de la porosité de la matrice, des propriétés de formulation ainsi que la nature du PA.

La vitesse de libération du PA est contrôlée par un processus de diffusion Fickienne et suit l'équation décrite par Higuchi :

$$Q = (2ADC_s t)^{1/2}$$

Équation (17)

où Q = % de PA libéré au temps t

A = la concentration totale de PA

D = coefficient de diffusion

C_s = la solubilité du PA dans la matrice.

Pourtant, la diffusion n'est pas le seul mécanisme contrôlant la libération de PA, la relaxation polymérique et l'érosion sont des processus

qui interviennent aussi, le contrôle de la libération par la diffusion Fickienne étant remplacé progressivement par l'érosion en augmentant la teneur du PA dans la matrice (Sujja-areevath et coll., 1998).

Les **systèmes réservoir** à libération contrôlée du médicament contiennent des polymères hydrogels utilisés comme membrane qui entoure le système central contenant le PA, membrane qui gélifie et contrôle ainsi la diffusion du PA vers l'extérieur.

L'utilisation de polymères hydrogels dans la fabrication des formes orales solides à libération contrôlée ou prolongée s'est avérée intéressante grâce aux nombreux avantages :

- un processus simple de fabrication avec un appareillage conventionnel (Buri et Doelker, 1980),
- la capacité, dans certains cas, d'adapter le pH du système gélifié par rajout d'acides organiques pour maintenir le pH voulu à l'intérieur du système (Buri et Doelker, 1980),
- l'insensibilité aux facteurs physiologiques (Buri et Doelker, 1980),
- la capacité de modéliser la libération du médicament à partir de matrices par différents types d'enrobage (Colombo et coll., 1990; Colombo, 1993; Conte et coll., 1993),
- l'utilisation d'hydrogels désintégrant, dont le mécanisme d'action est contrôlé par le processus de gonflement (Caramella, 1984),
- capacité de modifier la géométrie de la matrice (Geomatrix™ System) pour moduler la performance de libération du médicament (Cobby et coll., 1974; Conte et coll., 1993), etc.

Les hydrogels sont utilisés dans les autres systèmes de libération contrôlée du médicament (Tableau 1.5) mais on les trouve aussi dans des applications biomédicales (lentilles de contact, pansements, prothèses de hanche, cordes vocales artificielles, membranes artificielles, etc.).

2. L'amidon

2.1. Structure, propriétés et modifications de l'amidon pour usage pharmaceutique

2.1.1. Structure et composition de l'amidon natif

2.1.1.1. Introduction - historique de l'amidon natif

Tout au long de l'histoire des civilisations humaines, l'amidon a été la principale source d'énergie (sous forme d'hydrates de carbone) dans la diète. Ce biopolymère, provenant de différentes sources (céréales comme le maïs, le blé, le seigle ou le riz, tubercules de pommes de terre ou autres tubercules tropicaux, légumes ou même certains fruits) est un excellent agent pour modifier la texture ou la consistance des aliments et est de ce fait beaucoup utilisé dans l'industrie alimentaire. À part l'industrie alimentaire, l'amidon a d'autres applications dans les domaines papetier, textile, cosmétique et pharmaceutique.

L'amidon est le principal glucide stocké dans le grain des végétaux, présent en quantités variables en fonction de la source. Il a constitué le centre des recherches de plusieurs auteurs qui ont étudié sa structure, ses propriétés, sa biosynthèse et sa dégradation (Banks et Greenwood, 1975; Sosulski et Youngs, 1979; Blanshard, French, 1972; French, 1984; French, 1987; Lineback, 1984, 1986; Galliard et Bowler, 1987; Buléon et coll., 1998a; Zobel, 1988b, 1992; Morrison et Karkalas, 1990; Kent et Evers, 1994; Zobel et Stephen, 1996; Hoover, 2001; Tester et coll., 2004).

Les propriétés physicochimiques du grain d'amidon natif diffèrent selon sa source botanique, même à l'intérieur d'une seule espèce (Singh et coll., 2003, Singh et coll., 2004; Kaur et coll., 2004). Généralement, le grain d'amidon est de forme ovale, sphérique, elliptique ou même polyédrique. Il a des dimensions variant de 2 à 100 μm (Tester et coll., 2004) et une surface lisse; on le trouve isolé ou en groupe de 3-10 unités (Hoover, 1990).

2.1.1.2. Composition du grain d'amidon natif

Le grain d'amidon se compose de deux types de polymères à base d' α -D- glucose, l'amylose et l'amylopectine, ce qui représente approximativement 98-99% du poids sec du grain d'amidon (Tester et coll., 2004). Le rapport des deux polysaccharides varie selon l'origine botanique de l'amidon. Les amidons cireux contiennent moins de 15% d'amylose, les amidons « normaux », 20-35% et les amidons à haute teneur en amylose, environ 40% et même plus dans certains cas. Des études au microscope électronique ont permis d'affirmer que les grains à haute teneur en amylose sont plus petits que ceux à haute teneur en amylopectine (Song et Jane, 2000).

De plus, certaines études rapportent l'existence d'un matériau intermédiaire dont les propriétés sont comprises entre celles de l'amylose et l'amylopectine (Banks et Greenwood, 1975; Collonna et Mercier, 1984; Fredriksson et coll., 1998, Tester et coll., 2004). Certains amidons contiennent un double α -glucide semblable au glycogène animal, qui a donc été nommé « phytoglycogène »; présent en proportions variables de 5 à 35%, il est identique chimiquement à l'amylopectine (Wang et coll., 1994; Tester et coll., 2004).

Le grain d'amidon contient, en petites quantités, d'autres ingrédients, divisés en trois catégories : a) particules représentées spécialement par des fragments de la paroi cellulaire; b) matériel de surface, éliminé généralement pendant les procédures d'extraction; c) composants internes. Parmi ceux-ci, les lipides sont les plus souvent trouvés dans les grains (Buléon et coll., 1998). Les amidons de céréales contiennent des lipides intégraux sous forme de lysophospholipides (LPL) et des acides gras libres (AGL) qui sont directement corrélés avec la fraction d'amylose; le LPL peut atteindre jusqu'à 2% du poids de l'amidon dans les amidons à haute teneur en amylose d'origine céréalière (Tester et coll., 2004). Cependant, les grains peuvent également être contaminés avec des lipides des surfaces (Morrison, 1993a; Morrison 1995), comprenant des triglycérides, glycolipides, phospholipides et acides gras

libres d'origine non-amidonique. Les amidons purifiés contiennent aussi 0.6% des protéines qui se trouvent à côté des lipides, à la surface du grain. Les lipides et les protéines d'amidon ont le potentiel de modeler la fonctionnalité de l'amidon (Appelqvist et Debet, 1997). Les amidons contiennent également, en quantités relativement petites (0.4%) des minéraux tels que le calcium, le magnésium, le phosphore, le potassium et le sodium qui sont, excepté le phosphore, de moindre signification fonctionnelle. Le phosphore est trouvé sous trois formes principales : monoesters de phosphate, phospholipides et phosphates inorganiques (Blennow et coll., 2002 ; Kasemsuwan et Jane, 1996).

2.1.1.3. Structure de l'amylose et de l'amylopectine

L'amylose, le composant mineur du grain d'amidon, est un homopolymère à prédominance linéaire, composé d'unités de glucose liées entre elles par un lien osidique α -D (1 \rightarrow 4) (Hizukuri et coll., 1981), et parfois ramifié, lié par un lien α -D (1 \rightarrow 6) (Buléon et coll., 1998). Sa masse moléculaire est de 10^5 - 10^6 , avec un degré de polymérisation de 324 à 4920 (avec une moyenne de 1000), avec approximativement 9-20 points de branchement, l'équivalent de 3-11 chaînes par molécule, chaque chaîne contenant 200-700 résidus de glucose (Biliaderis, 1998; Buléon et coll., 1998; Tester et coll., 2004).

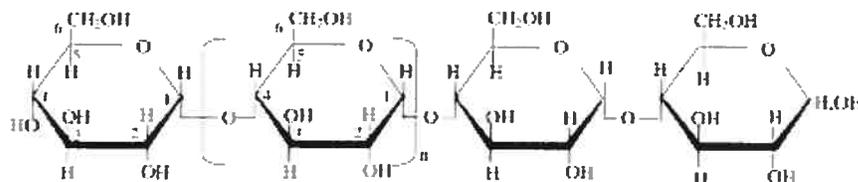


Figure 2.1. Structure de l'amylose (α -D (1 \rightarrow 4) glucose avec $n \rightarrow 1000$) (Tester et coll., 2004)

Contrairement à l'amylose, **l'amylopectine** est un homopolymère ramifié, contenant de courtes chaînes composées d'unités de D-glucose greffées sur le squelette polysaccharidique à la position C(6). Chaque structure ramifiée contient des unités de D-glucose liés, dans 95% des cas, par un lien osidique α -D (1 \rightarrow 4) et rarement (5-6%) par un lien α -D (1 \rightarrow 6) et leur masse moléculaire est de 10^7 - 10^9 ; leur degré de polymérisation est de 9600-15900. Ces structures montrent des chaînes beaucoup plus courtes que l'amylose (18-25 unités) (Buléon et coll., 1998; Biliaderis, 1998; Tester et coll., 2004).

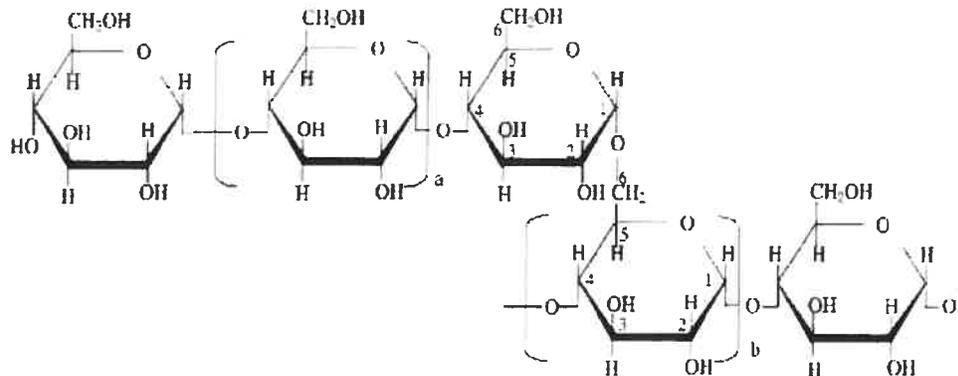


Figure 2.2. Structure de l'amylopectine. Pour les chaînes extérieures a= approxim. 12-23 et pour les chaînes intérieures b= approxim. 20-30 (Tester et coll., 2004)

Étudiant la structure de l'amylose et l'amylopectine, Jane et Chen (1992) ont affirmé que les chaînes ramifiées de l'amylopectine sont responsables de la viscosité, de la rigidité du gel en milieu aqueux et de la transmission de la lumière. Les longues chaînes d'amylopectine et les chaînes intermédiaires d'amylose exercent un effet synergique sur l'augmentation de la viscosité d'une solution d'amidon. Suzuki et coll. (1981) et Takeda et Hizukuri (1983) ont affirmé que la longueur des chaînes et le poids moléculaire de l'amylose sont liés à la tendance à la rétrogradation. Reddy et coll. ont trouvé que la quantité d'amylose dans le granule d'amidon influence la viscosité. De plus, les granules à haute teneur en amylose sont plus rigides, élastiques et résistants, alors que

ceux à basse teneur en amylose sont mous et friables (Thitipraphunkula, 2003).

En plus de leurs propriétés structurales, l'amylose et l'amylopectine diffèrent en plusieurs aspects (Tableau 2.1).

Tableau 2.1. Propriétés physico-chimiques de l'amylose et l'amylopectine
(Biliaderis, 1991)

Propriété	Amylose	Amylopectine
Structure moléculaire	Essentiellement linéaire	Branchée
Lien(s) osidique(s)	α -(1→4)	α -(1→4) & α -(1→6)
Degré de polymérisation	$\sim 10^3$	$\sim 10^4 - 10^5$
Masse moléculaire	$1.5 \times 10^5 - 10^6$	$(50-500) \times 10^6$
Longueur moyenne des chaînes	$\sim 10^3$	$\sim 20-25$
Complexe iodure (couleur) et λ_{\max}	Bleu 640-600nm	Violet 530-550nm
Biodégradation (β -amylase)	$\sim 70\%$	$\sim 55\%$
Stabilité en solution aqueuse	Instable	Stable
Texture du gel	Rigide, irréversible ($T_m > 100^\circ\text{C}$)	Mou, réversible au $T < 100^\circ$

2.1.1.4. Cristallinité de l'amidon natif

De nombreuses controverses ont existé quant à la structure du grain d'amidon au long des années suite, d'une part à l'évolution de la microscopie (microscope optique, électronique à résolution de plus en plus haute) et, d'autre part aux interprétations différentes et parfois même divergentes sur les images 2D offertes par le microscope et la réalité 3D du granule d'amidon.

Aujourd'hui, le grain d'amidon est analysé au niveau de quatre échelles dimensionnelles : échelle moléculaire (dimensions jusqu'à un Å), structure lamellaire (de dimensions approximatives de 90 Å), anneaux concentriques (dimensions autour de 1Å) et la structure d'ensemble du grain (de l'ordre du 1/10 mm) (French, 1984; Waigh et coll., 2000).

On considère actuellement que la structure du grain d'amidon est lamellaire; elle est constituée de zones semi-cristallines d'approximativement 140 nm d'épaisseur, séparées par des zones amorphes de même épaisseur, augmentant en diamètre du centre vers la périphérie, comme la disposition des feuilles dans l'oignon (Tester et coll., 2004). Les zones semi-cristallines sont constituées, à leur tour, de lamelles cristallines («*blocklet*»), formées des doubles hélices d'amylopectine arrangées sous forme d'unités A ou B en lamelles parallèles, d'une périodicité de 9-10 nm en moyenne, et de lamelles amorphes, constituées des points de branchement de l' α amylopectine (1→6) (Gallant et coll., 1992, Tester et coll., 2004).

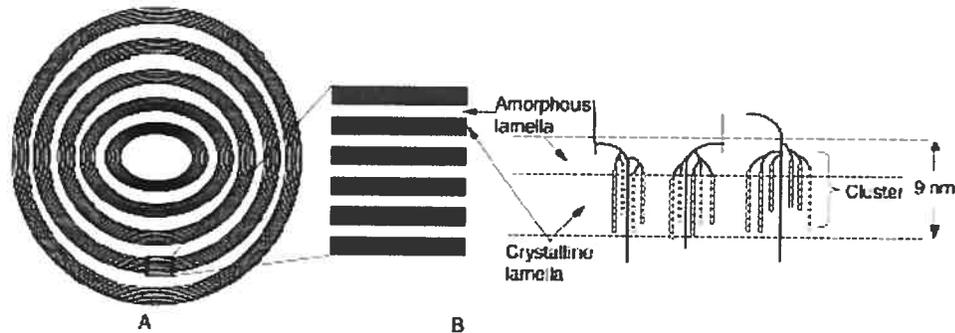


Figure 2.3. Représentation schématique des lamelles dans le grain d'amidon selon Donald et coll., 1997. (A)- zones cristallines (hard shell) (en noir) et amorphes (soft shell) (en blanc). (B) la structure d'un cristallite, «*blocklet*»; on peut observer la disposition de l'amylopectine en doubles hélices parallèles dans les zones cristallines et en points de branchement (1→6) dans la zone amorphe (Tester et coll., 2004).

Les auteurs des années 1960 considéraient le grain d'amidon comme composé d'unités cristallines entourées d'une structure amorphe (Hanson and Katz, 1934; Badenhuizen, 1936; Whistler et Turner, 1955; Nikuni et Hizukuri, 1957; Heyn, 1959 et Buttrose, 1960). Nikuni et coll.,

(1969) proposent pour la première fois une autre description de la structure granulaire de l'amidon, soit une répartition des chaînes d'amylopectine partout dans le granule, concept approfondi ensuite par French (1984) et Lineback (1986). En effet, ceux-ci décrivent une structure fibrillaire, lamellaire des chaînes d'amylopectine organisées, la zone cristalline, interrompue de place en place par des branches des chaînes d'amylopectine disposées aléatoirement, la zone amorphe.

À cause de leur cristallinité, la plupart des grain d'amidon présentent une croix de Malte en microscopie optique et une biréfringence en lumière polarisée qui indique une orientation moyenne radiale des principales chaînes d'amidon (French, 1972, Gallant, 1974; Gallant, 1997; Gallant et coll., 1992; Buléon et coll., 1998) : les chaînes d'amylopectine irradient à partir du centre du grain jusqu'à la surface et les longues chaînes d'amylose s'insèrent parmi ces dernières. (Young, 1984; Lineback, 1986).

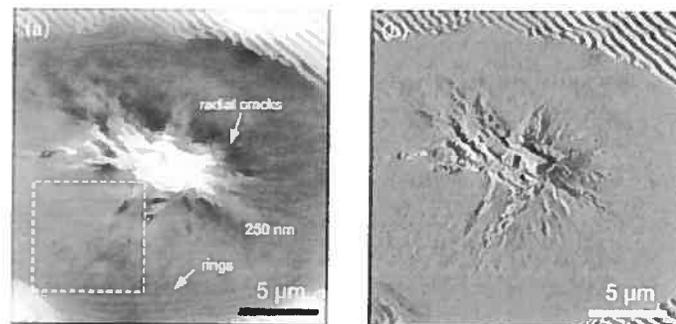


Figure 2.4. Disposition du hile et des chaînes radiales (a) et un agrandissement de la zone pointillée (b) d'un grain d'amidon en microscopie à force atomique (Baker et coll., 2001)

Un modèle proposé par Meyer en 1895 décrivait l'amidon comme ayant une structure «tree-like» ou «hair-like», quasi parfaitement cristalline, due à une quantité considérable d'amylopectine, presque sans amylose, avec la disposition radiale des chaînes d'amylopectine (French, 1972). D'autres études sur les amidons à haute teneur en amylose, ont

aussi montré un biréfringence donc une cristallinité significative, ce qui explique l'implication de l'amylose dans la structure cristalline du grain d'amidon, mais son rôle est toujours controversé (Tester et coll., 2004).

Selon Zobel (1988), la cristallinité du grain d'amidon varie de 15 à 45% (Gallant, 1997), selon son origine, la quantité d'eau contenue et la technique de détermination utilisée (Buléon et coll., 1998).

Des études de diffraction aux rayons X sur les unités cristallines des grains d'amidon montrent qu'elles se présentent sous forme de 3 modèles cristallins, A, B et C (Banks et Greenwood, 1975; Zobel, 1988). L'amidon de céréales et également les petits grains d'amidon de quelques tubercules tropicaux présentent le modèle de cristallinité type A, composé d'unités cristallines compactes, monolithiques (Imberty et coll., 1987). Les tubercules de pommes de terre, certains autres amidons tropicaux morphologiquement semblables en ce qui concerne la forme et la taille des grains, et les grains riches en amylose (maïs, orge et poids froissé) montrent le type hexagonal, B, alors que la plupart des amidons de légumineuses ont le type C (Gallant, 1992; Gallant, 1997). Aujourd'hui les études diffractométriques démontrent que le type C est en fait une combinaison des modèles A et B, en proportions variables (~56% type A et ~44% type B dans l'amidon de pois (Banks et Greenwood, 1975; French, 1984; Blanshard, 1987; Gidley et Bulpin, 1987; Zobel, 1988a,b, 1992; Gernat et coll., 1990; Imberty et coll., 1991; Cairns et coll., 1997; Biliaderis, 1998; Buléon et coll., 1998a,b; McPherson et Jane, 1999; Sevenou et coll., 2002).

Une autre structure cristallographique, la forme V, a été observée lors de la complexation de l'amidon linéaire avec différents ligands tels que l'iode, le diméthylsulfoxyde, l'hydroxyde de potassium et le bromure de potassium, le glycérol, le n- butanol (Nuessli et coll., 2003), quelques acides gras, émulsifiants et alcools linéaires (Buléon, 1984; Brisson et coll., 1981; Whitamm et coll., 1989; Nuessli et coll., 2003), etc. après chauffage et gélatinisation de l'amidon, et quelque fois même dans l'amidon natif (Gallant et coll., 1992; Hoover, 2001).

Facteurs qui influencent la cristallinité :

- La teneur en amylose et amylopectine et la longueur de leurs chaînes.

Hizukuri a étudié par HPLC la distribution des chaînes d'amylopectine d'amidons de 20 espèces et a constaté qu'il y a un rapport étroit entre les chaînes d'amylopectine de poids moléculaire moyen et le type cristallin du grain d'amidon : les chaînes courtes caractérisent le type A, tandis que les chaînes longues caractérisent le type B de cristallinité et les chaînes intermédiaires sont associées au type C (Cheetham et Tao, 1998). Cheetham et Tao (1997, 1998), ont déterminé la relation entre le contenu en amylose et les dimensions moyennes de l'amylopectine et de l'amylose dans l'amidon du maïs et ont prouvé une corrélation significative entre le contenu en amylose, la longueur moyenne des chaînes d'amylopectine et le rapport chaînes courtes/chaînes longues : plus le contenu en amylose augmente, plus les chaînes d'amylopectine sont longues et la cristallinité diminue.

- Le type A, B ou C :

Cette variation de cristallinité entre différentes espèces d'amidon serait due soit à l'énergie de liaison entre les doubles hélices dans les types A et B, soit à l'incapacité des enzymes impliquées dans la maintenance d'une forte liaison entre les longues chaînes d'amylopectine, soit à l'interruption de la cristallinité par les nombreuses chaînes d'amylose dans les amidons à teneur importante en amylose (Cheetham et Tao, 1998).

Les amidons types «A» et «B» sont constitués de doubles hélices parallèles liées entre elles, la seule différence consistant en la quantité d'eau contenue et l'empilement des hélices : dans le type «A», les hélices sont très rapprochées, alors que dans le type «B», il y a une grande distance entre les hélices, correspondant à une grande quantité d'eau insérée. Des études de diffraction des rayons X montrent que la cristallinité des grains d'amidon est donnée par l'arrangement des doubles hélices des chaînes d'amylose : l'unité cristalline du polymorphe B

contient 36 molécules d'eau situées au centre d'un hexagone formé de six doubles hélices d'amylose, alors que le polymorphe A contient, au centre de six doubles hélices d'amylose, une autre double hélice et 8 molécules d'eau insérées entre les doubles hélices (Imberty et Pérez, 1988; Biliaderis, 1991; Buléon et coll., 1998; Tester et coll., 2004).

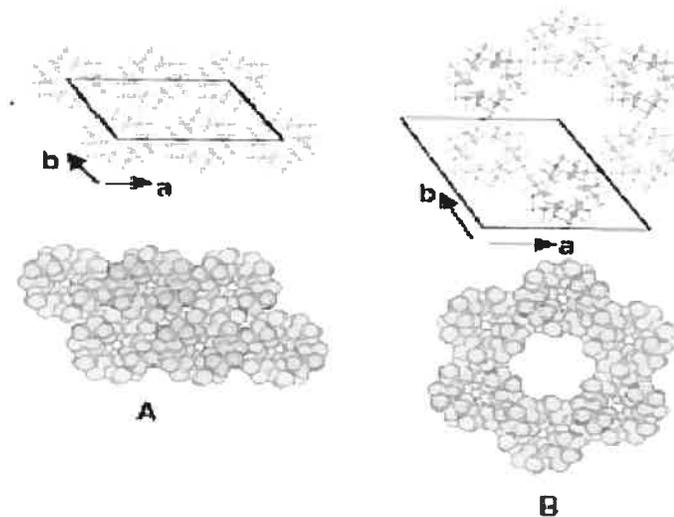


Figure 2.5. Organisation de l'amylose cristallin type A et B et projection dans les plans a et b (Buléon et coll., 1998)

Le polymorphe V consiste en un arrangement dense de six hélices simples d'amylose, où le ligand complexé se trouve à l'intérieur de l'hélice (Biliaderis, 1991, Nuessli et coll., 2003).

2.1.1.5. Modifications de l'amidon natif dans l'eau

À l'état natif, l'amidon est sous forme granulaire et insoluble dans l'eau froide. Pourtant, les grains d'amidon gonflent légèrement (10-20%), suite à la pénétration et l'absorption d'eau dans les régions amorphes, mais ce gonflement est réversible après séchage (Cartilier, 1987; Biliaderis, 1991). En milieu aqueux, soumis à un chauffage, l'amidon perd

ses propriétés cristallines ce qui est confirmé par la disparition de la croix de Malte et de la biréfringence en diffraction de rayons X et se gélatinise (Fisher et Thompson, 1997; Lisinska et Leszczynski, 1989). Par conséquent, les grains d'amidon gonflent et une fraction des chaînes d'amylose passent en solution ce qui augmente la viscosité apparente de la suspension d'amidon (Biliaderis, 1991).

L'ampleur du gonflement et l'éventuelle désintégration subséquente du grain d'amidon dépendent du type et du contenu d'amidon de la solution aqueuse, de la température à laquelle la solution est exposée, de la présence d'autres solutés et de l'agitation appliquée durant le chauffage.

Les processus de destruction de la structure granulaire suite au gonflement et à la solubilisation des molécules sont décrits sous le terme de «*gélatinisation*» (Olku et Rha, 1978; Sterling, 1978; French, 1984; Lund, 1984; Atwell et coll., 1988).

Pour étudier ce processus, les chercheurs ont utilisé plusieurs techniques : microscopie optique, microscopie électronique, transmission de la lumière, viscosimétrie, diffraction de rayons X, calorimétrie, dispersion laser, RMN, digestibilité enzymatique, solubilité et sédimentation de grains gonflés, mesure de l'absorption de rouge de Congo, etc, parmi lesquelles, la plus utilisée est la calorimétrie différentielle à balayage (Zobel, 1984; Biliaderis et coll., 1980; Biliaderis et coll., 1986; Calzetta Resio et Suarez, 2001; Fukuoka, Ohta, et Watanabe, 2002; Ojeda, Tolaba, et Suarez, 2000; Pielichowski et Sikora, 1998; Tester et Morrison, 1990 dans Biliaderis, 1991). Cette méthode est très utile car elle permet : i) l'étude de la gélatinisation de l'amidon sur une grande échelle de valeurs pour le rapport amidon/eau, ii) la détermination de la température de gélatinisation jusqu'à 100°C, iii) l'estimation de l'enthalpie de transition (Biliaderis et coll., 1980; Biliaderis 1991).

L'analyse thermique d'une solution aqueuse d'amidon présente quatre phases de transformation : la phase sous-endothermique, en dessous de la température de gélatinisation, T_g ; la phase de transition

vitreuse; plusieurs étapes de solubilisation des cristaux (M1 et M2); et la phase endothermique à haute température qui marque le passage vers la phase de solubilisation thermoplastique (irréversible) (Tomka, 1990; Tomka 1991; Willenbticher et coll., 1995 dans Thiewes et coll., 1997).

La température de gélatinisation T_g (étant la température à laquelle le grain d'amidon commence à perdre ses propriétés cristallines et la solution aqueuse commence à augmenter sa viscosité) est encore un sujet de recherche parce que l'amidon, contrairement aux autres polymères, forme des associations variables selon le taux d'humidité, donc sa température de gélatinisation T_g varie aussi (Thiewes et coll., 1997). Elle varie beaucoup en fonction de la source d'amidon et de sa teneur en amylose: les amidons à haute teneur en amylose (avec taux amylose/amylopectine- 70/30) gélatinisent autour de 160-170°C, pendant que les amidons à haute teneur en amylopectine (avec taux amylose/amylopectine- 28/72), gélatinisent autour de 52-65°C (Dumoulin, 1999; Whistler et BeMiller, 1997).

Une autre méthode de gélatinisation de l'amidon est le traitement des grains par des bases fortes à la température ambiante (Young, 1984; Sarko et coll., 1964).

En combinant les deux méthodes de gélatinisation, chauffage en milieu aqueux et ajout de bases fortes, on peut réduire la température de gélatinisation; ainsi, BeMiller a montré en 1965 que des bases de normalité inférieures à 1N réduisent la température de gélatinisation en dessous de 100°C (Fang et coll., 2004).

Le processus de gélatinisation a été beaucoup étudié, mais reste sujet à controverse. Selon Donovan (1975), le processus commence par la pénétration d'eau et le gonflement des régions amorphes situées à la surface du grain d'amidon ce qui impose un stress aux cristallites et les détruit par la suite : plus la quantité d'eau disponible est grande et la température de chauffage augmente, plus des cristallites seront détruits (Donovan, 1975). Le modèle de Donovan a été confirmé par les études de Jenkins et Donald (1998).

Blanchard (1987) affirme que le processus est dû à la migration des chaînes vers les zones amorphes et le gonflement conséquent, suivi par la destruction des cristallites si la quantité d'eau est assez grande et la température de la solution assez élevée.

Evans et Haisman (1982) ont décrit la gélatinisation comme un mécanisme de feed-back positif: la pénétration et la destruction des cristallites moins stables entraînent l'absorption d'une quantité plus grande d'eau qui détruira d'autres cristallites, sans nécessiter une augmentation de la température.

Biliaderis (1991) considère la gélatinisation, limitée par la quantité d'eau disponible et la température, comme une suite d'étapes: humidification, recristallisation et humidification finale. Si la température est rapidement augmentée, la recristallisation et l'humidification finale ont lieu en même temps et la phase de gélatinisation est précipitée, le grain passant directement en phase vitreuse.

Au niveau moléculaire, en solution aqueuse, suite à la pénétration d'eau à l'intérieur du grain (hydratation), on observe la formation de ponts hydrogène intra- et intermoléculaires et de liens de van der Waals qui jouent un rôle très important dans la stabilité thermique de la solution. Les ponts hydrogène intermoléculaires, entre les chaînes d'amylose et d'amylopectine se forment jusqu'à la saturation de ceux-ci, alors que les ponts hydrogène intramoléculaires impliquent seulement les chaînes d'amylopectine. Le processus de gélatinisation commence au-dessus de la température de 25°C (Tako et Hizukuri, 2002) avec le passage des molécules d'amylose à l'extérieur du grain suite à la destruction de ponts hydrogène intermoléculaires; ces molécules sont formées des chaînes linéaires et courtes (Banks et Greenwood, 1975, Tako et Hizukuri, 1995; Tako et Hizukuri 1996; Tako et Hizukuri, 1997; Tako et Hizukuri, 2002). En chauffant la solution au-delà de la température de gélatinisation, le grain est détruit complètement et les chaînes d'amylopectine sont libérées aussi par suite de la rupture des liaisons intermoléculaires (Tako et Hizukuri, 2002).

La gélatinisation de l'amidon est influencée par plusieurs facteurs : le temps, la vitesse de chauffage, la quantité d'eau, les conditions expérimentales ainsi que la présence des lipides, des protéines et des solutés dans la suspension :

1. La présence des petites molécules (molécules non ioniques et électrolytes) ainsi que les hydrocolloïdes hydrophiles peuvent influencer la gélatinisation (Christianson, 1982). Le sulfate de sodium et l'hydrogène-phosphate de sodium augmentent progressivement la température de gélatinisation. Le saccharose agit de la même façon. En rajoutant le saccharose dans la solution aqueuse d'amidon, on peut retarder la rupture du grain d'amidon et la libération de chaînes amylicées dans la solution, et aussi augmenter la viscosité de la solution suite à l'expansion du grain à haute température. Cet effet peut être augmenté par le rajout simultané de saccharose et d'émulsifiant dans une solution aqueuse d'amidon (Richardson et coll., 2003). Les chlorures de sodium et calcium et l'acétate de sodium agissent de façon différente : aux basses concentrations, elles augmentent la température de gélatinisation et, aux hautes concentrations, elles la diminuent (Evans et Haisman, 1982).
2. Quand la teneur en eau du milieu diminue (rapport eau/amidon inférieur à 1), la température de gélatinisation et le pic endothermique augmentent (Donovan, 1979).
3. La cinétique thermique modifie les caractéristiques rhéologiques de l'empois (Krueger et coll., 1987).
4. La présence des lipides diminue la solubilité et le gonflement de l'amidon en complexant les chaînes amylicées formant ainsi des gels moins rigides et moins collants (Eliasson et coll., 1981).
5. La présence des protéines diminue l'enthalpie de gélatinisation provoquée par une compétition pour l'eau entre l'amidon et les protéines (Eliasson et coll., 1985).

Après refroidissement, une suspension d'amidon tend à former un gel opaque viscoélastique, lors du processus nommé **gélification**. La **rétrogradation** peut être considérée comme le processus inverse de la

gélification où la solution gélatinisée tend à reprendre ses caractéristiques de l'état sec, soit une recristallisation. À des concentrations critiques (fréquemment >6%), se constitue une entité hétérogène tridimensionnelle (*empois*), formée des grains riches en amylopectine immergés dans une solution riche en amylose solubilisé, ce réseau retenant entre ses mailles la phase liquide (Colonna et Thibault, 1986). Ce système étant biphasique, ses propriétés rhéologiques dépendent des proportions et des caractéristiques des deux phases : la phase dispersée, les grains riches en amylopectine, et la phase continue, le réseau tridimensionnel d'amylose (Launay, 1986). Les gels d'amidon sont métastables, caractérisés par la présence concomitante des deux phénomènes : la gélification et la rétrogradation.

Selon Miles et coll. (1985a et 1985b), les processus de gélification et de rétrogradation d'une solution d'amidon peuvent être décrits comme étant constitués de deux phases distinctes : i) la gélification rapide de molécules d'amylose sorties du grain dans la solution pendant la gélatinisation (Miles et coll., 1985a et 1985b) et ii) la recristallisation lente de l'amylopectine au sein du grain (Ring et coll., 1987).

La gélification et la rétrogradation de l'amylose se produisent en deux étapes : i) la séparation de phase qui est un phénomène rapide et observé macroscopiquement par l'opalescence du milieu et la modification des propriétés viscoélastiques (Miles, 1984, 1985); il s'agit d'un gel de concentration critique de ~1.5% résultant d'une séparation de phase (Miles, 1985); ii) la cristallisation lente de l'amylose au sein de la phase riche en polymère, cristallisation de type B, phénomène observé en diffraction des rayons X par l'apparition d'une endotherme de fusion de ces cristallites à 160°C (Ring et coll., 1987, Biliaderis, 1991). La gélification et la rétrogradation de l'amylopectine se déroulent aussi en deux étapes, soient la séparation de phase et la recristallisation (Ring et coll., 1985).

De nombreux paramètres influencent la cinétique de rétrogradation de l'amidon :

- L'origine botanique de l'amidon, spécialement sa teneur en amylose (Freitas et coll., 2004; Iturriaga et coll., 2004);

- L'intensité du traitement thermique : plus le traitement est intense en température ou de longue durée, plus la rétrogradation sera rapide et importante (Spigno et Faveri, 2004);
- La température du stockage du gel (Spigno et Faveri, 2004): la cristallisation augmente avec la différence entre la température de stockage (T) et la température de gélification (T_g), $(T - T_g)$. L'optimum pour la vitesse et l'intensité de la rétrogradation existe au voisinage de 0°C (4°C pour une solution à 50% en poids de la partie solide);
- La teneur en eau : les gels contenant 30 à 60% de matière sèche rétrogradent le plus rapidement (Jouppilla et Roos, 1997);
- Les lipides : l'adjonction des lipides ralentit le phénomène de rétrogradation, phénomène expliqué par la formation des complexes hélicoïdaux entre les molécules d'amidon (spécialement l'amylose) et les émulsifiants. Les complexes formés sont cristallins (de type V en spectre de diffraction des rayons X), et l'amylose ne sera donc plus disponible pour la cristallisation de type B. Ainsi la première étape de gélification- rétrogradation de l'amidon sera perturbée, avec la mise en place, quasi- instantanément d'une structure cristalline de l'amylose de type V. Cette structure ne pourra être détruite qu'à des températures supérieures à 100°C , comme pour l'amylose rétrogradé (Eliasson et coll., 1988; Evans, 1987; Colonna et Thibault, 1987; Biliaderis, 1991). S'ils sont présents à la surface du grain, les lipides affectent aussi la diffusion de l'eau à l'intérieur du grain (Hoover et Hadziyev, 1982).

2.1.1.6. Modifications de l'amidon pour usage pharmaceutique

L'amidon est un des excipients les plus utilisés dans l'industrie pharmaceutique comme agent liant, désintégrant ou diluant (Visavarungoj et Remon, 1992).

Généralement, les amidons modifiés utilisés dans l'industrie alimentaire sont fabriqués pour trois raisons principales : premièrement, ils assurent des propriétés fonctionnelles nouvelles dans les applications de l'industrie alimentaire et pharmaceutique que l'amidon natif n'est pas capable d'assurer (le goût, la consistance et la texture, les propriétés liantes ou désintégrant, favorisant ou bloquant l'absorption d'eau, initiateur d'une texture dure ou friable ou d'une texture pulpeuse ou molle). Deuxièmement, l'amidon est très répandu et en quantités abondantes et, troisièmement, l'amidon présente un avantage économique évident dans des applications qui nécessitent habituellement des composants chers (gommes) (Light, 2002).

Les désavantages des amidons natifs sont les suivants:

1. Possibilité d'explosion du grain et modification de la viscosité des solutions soumises au chauffage ou aux pressions mécaniques, donc une désagrégation immédiate d'un comprimé, ce qui n'est pas toujours souhaité (Trubiano, 1983);
2. Possibilité de modifications sous l'influence des acides : les acides alimentaires vont être détériorés (par exemple, la perte de la viscosité pendant le stockage);
3. Stabilité basse : après chauffage, l'amidon natif se recristallise et rétrograde et perd donc ses propriétés acquises (gélatinisation et gélification); ce processus est accéléré par plusieurs cycles de congélation- décongélation;
4. Variabilité de la viscosité en fonction de l'espèce, de la région et même de l'année de culture de l'amidon;
5. Insolubilité dans l'eau froide;

6. Faible comprimabilité qui entraîne une dureté insuffisante des comprimés à base d'amidon natif (Visavarungroj et Remon, 1992).

La modification de l'amidon suit trois principes : modifications physiques, modifications chimiques ou dégradation contrôlée (chimique ou enzymatique) ou une combinaison de ces méthodes, dans le but de lui donner des propriétés particulières.

2.1.1.6.1. Amidons modifiés physiquement

Les modifications physiques de l'amidon incluent plusieurs techniques selon le but recherché.

L'amidon prégélatinisé est obtenu à partir du grain d'amidon natif, suite à son traitement chimique et mécanique, pour obtenir une gélatinisation complète (Lycatab®) ou partielle (Starch1500®) (Cunningham, 2000). Il est produit à partir d'amidon contenant 0-75% d'amylose par gélatinisation suivie d'un processus de déshydratation thermique rapide par évaporation (Herman et coll., 1989), en tonneau (Van Aerde and Remon, 1988; Nakano et coll., 1987), par extrusion (Van Aerde and Remon, 1988; Herman et coll., 1989) ou par congélation (Sanchez et coll., 1995). Cet amidon gonfle dans l'eau froide (Te Wierik et coll., 1997).

L'amidon prégélatinisé est utilisé comme agent liant en granulation humide (Visavarungroj and Remon, 1992) et aussi parfois dans la formulation de formes à libération contrôlée (Nakano et coll., 1987). Il a été démontré que des matrices à base d'amidon de maïs forment un gel cohérent suite à leur hydratation et freinent la libération du PA (Herman et col., 1989 a&b; Herman et col., 1990). Mais des études *in vivo* réalisées sur des comprimés à base d'amidon prégélatinisé ont révélé l'apparition sur ceux-ci de fissures longitudinales accélérant la libération du PA (Herman et col., 1990).

Un autre inconvénient de l'amidon pré-gélatinisé utilisé dans les formulations à libération contrôlée est le fait qu'en contact avec l'eau, les amidons pré-gélatinisés conventionnels se transforment en gel mou et forment une barrière pour la diffusion du médicament, ce qui mène à une libération non constante (Te Wierik et coll., 1997).

Une autre méthode de modification physique de l'amidon est la compression. Cet amidon a été breveté comme agent liant/ délitant par Short et col., étant partiellement soluble dans l'eau froide et ayant des bonnes propriétés d'écoulement (Short et Verbanac, 1971; Short et Verbanac, 1978).

L'utilisation de l'amidon modifié physiquement comme agent liant et délitant est encore un sujet d'études (Trubiano, 1983; Visavarungroj and Remon, 1992; Te Wierik et coll., 1996 et 1997) tout comme son utilisation en tant que matrice pour la libération contrôlée, seul (Mohile, 1986; Herman and Remon, 1989; Sanchez et coll., 1995 dans Michailova et coll., 2001) ou en mélange polymérique (avec HPMC, Michailova et coll., 2001).

2.1.1.6.2. Amidons modifiés chimiquement

Chaque unité des composantes principales de l'amidon, l'amylose et l'amylopectine, possède trois groupements hydroxyles qui peuvent subir des modifications chimiques, offrant des nouvelles propriétés physico-chimiques à l'amidon. Les modifications les plus fréquentes sont l'hydrolyse, l'oxydation, l'estérification, l'éthérisation, la réticulation et la substitution au groupement hydroxyle (-OH), ce qui permet de modifier et d'optimiser les propriétés d'agent liant, délitant, gélifiant, épaississant, etc. (Rapaille et Vanhemelrijck, 1997; Rutenberg et Solarek, 1984 in Morikawa et Nishinari, 2000).

Les scientifiques de l'*Institut de recherches sur la catalyse* de France ont mis au point une **oxydation sélective** (figure 2.7), avec des catalyseurs appropriés, qui transforme des groupements hydroxyles des polysaccharides en groupes carboxylates. En utilisant des catalyseurs bimétalliques à base de palladium et l'air comme agent oxydant, le glucose est converti avec des rendements de 99 % en acide gluconique, utilisé comme agent complexant pour les ions métalliques avec de multiples applications, allant de la détergence à la pharmacie. Avec des sélectivités équivalentes, la productivité du procédé catalytique hétérogène est bien supérieure à celle des procédés par fermentation utilisant une enzyme comme la glucose oxydase. Les groupements carboxylates confèrent aux polysaccharides oxydés les propriétés d'agent super- absorbant et sont biodégradables et bien tolérés par les organismes vivants (Besson et coll., 1995).

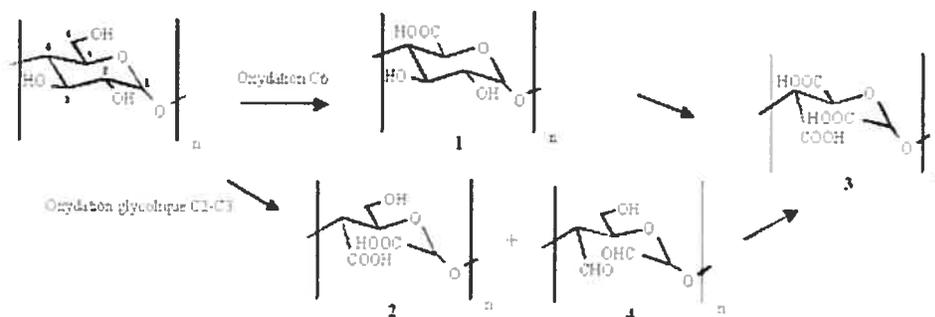
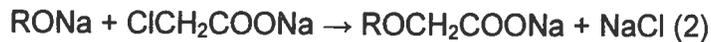
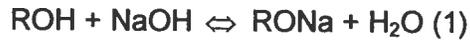


Figure 2.6. L'oxydation catalytique de l'amidon

(www.cnrs.fr/Cnrspresse/n387/html/n387a02.htm.)

Le **carboxyméthylamidon** a été l'objet de plusieurs études qui comparent les propriétés de différents délitants utilisables en compression directe; ces travaux ont mis en évidence l'action remarquable du carboxyméthylamidon (Explotab®) qui permet, même à très faible concentration, d'atteindre des temps de désagrégation extrêmement courts (Gissinger et coll., 1982; Bolhuis et coll., 1984; Bolhuis et coll., 1986). La carboxyméthylation est souvent réalisée avec le monochloracétate de sodium et la représentation schématique de la réaction est la suivante :



où R est le radical avec le groupement hydroxyle réactif.

La réaction a lieu en présence d'une base forte (l'hydroxyde de sodium, NaOH) pour augmenter la nucléophilie du groupement OH et pour gonfler les grains d'amidon.

Contrairement à l'amidon natif, le carboxyméthylamidon est soluble dans l'eau froide à un degré de substitution plus élevé que 0,2 (Sloan et coll., 1962). Cet amidon modifié a des applications multiples dans la papeterie, l'imprimerie sur les tissus, l'industrie alimentaire ainsi que dans l'industrie pharmaceutique (Kooijman et coll., 2003).

Jeong et coll. (1993) ont étudié la **substitution** de l'amidon par acétylation et ont observé une augmentation de la viscosité, de la solubilité, de la capacité de gonflement, ainsi que la diminution de la température de gélatinisation de cet hydrogel. De plus, Betancur-Ancona et coll. (1997) ont observé la disparition de la rétrogradation dans les modifications aqueuses de l'amidon (González Z., 2002). L'acétate d'amidon est utilisé comme matrice à libération contrôlée du médicament réalisée par la compression directe (Korhonen et coll., 2000). Ces matrices sont moins hydrophiles que la plupart des amidons modifiés à cause de la nature hydrophobe du substituant acétoxy (acétoxy). Ce type de comprimés craque malgré l'obtention d'une libération soutenue et la libération du principe actif est influencée par le degré de substitution d'amidon (Pohja et coll., 2004).

La **réticulation** de l'amidon a été réalisée dans le but d'améliorer la résistance au gonflement et la gélatinisation de l'amidon modifié, de réduire la cohésion. Elle a été employée pour préparer des dérivés d'amidon comme excipients pour la libération contrôlée de médicaments, soit par voie ionique, soit par voie covalente. La particularité de la réticulation par voie ionique est que le PA est dissous ou dispersé dans le milieu réactionnel avant la réticulation (Kost et Shefer, 1990; Shefer et coll., 1990).

2.1.1.6.3. Dégradation biochimique et contrôlée de l'amidon

L'amidon peut être dégradé par trois types d'enzymes hydrolytiques : i. les endo-enzymes (comme l' α -amylase) qui rompent spécifiquement le lien α -(1,4); ii. les exo-enzymes qui rompent aussi le lien α -(1,4) mais qui forment des produits d'hydrolyse beaucoup plus spécifiques, selon l'origine de l'enzyme utilisée (comme les enzymes maltogéniques ou β -amylases); iii. les enzymes débranchantes qui rompent spécifiquement le lien α -(1,6) (comme la pullulanase).

La dégradation de l'amidon natif se fait dans le but de diminuer la viscosité d'une solution d'amidon par l'hydrolyse des liens α -(1,4) et α -(1,6) et d'améliorer les propriétés liantes et délitantes de l'amidon natif.

Dans ce but, Wai-Chiu a obtenu un agent liant/délitant par l'hydrolyse de l'amidon gélatinisé par la pullulanase.

Ce nouvel amidon contient 20% de «chaînes courtes d'amylose» (**amyloextrines**), ce qui confère des propriétés liantes et délitantes supérieures à celles de l'amidon natif; ces propriétés s'améliorent encore avec l'accroissement du pourcentage des chaînes courtes d'amylose, suite à l'hydrolyse de l'amylopectine (Wai-Chiu, 1991). L'amyloextrine a été étudiée et introduite comme excipient prometteur dans la libération contrôlée du médicament à partir de formes orales solides (Te Wirik et coll., 1993 et 1996). Contrairement à l'amidon pré-gélatinisé et l'amidon réticulé (voir chapitre l'amylopectine « Amidon modifié chimiquement»), l'amyloextrine ne gonfle pas en milieu aqueux. Par conséquent, le contrôle de la libération du principe actif à partir d'un comprimé, ne se fait pas par diffusion à travers une couche polymérique gélifiée, mais plutôt par un mécanisme de dissolution des particules par la solution aqueuse qui pénètre dans les pores du comprimé (Steendam et coll., 2001).

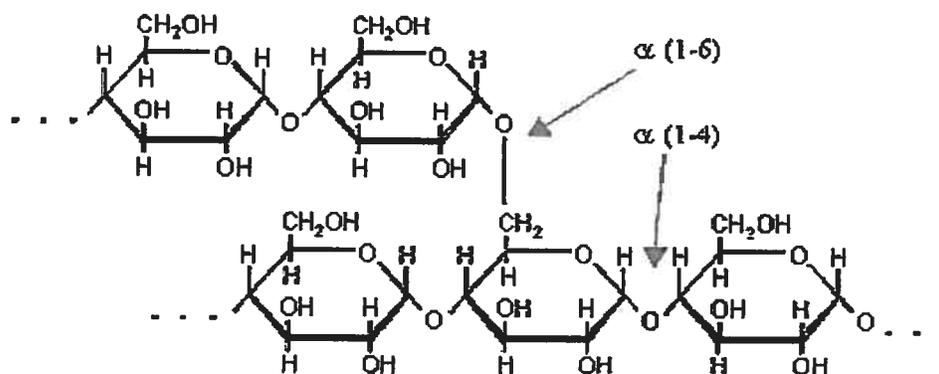


Figure 2.7. Hydrolyse des liens α (-1,4) et α (-1,6) de l'amidon
 (<http://www.ftns.wau.nl/prock/Research/Rik/Maltodextrins/marchal1.htm>)

Parce que l'amidon pré-gélatinisé utilisé dans les formulations pharmaceutiques à libération soutenue ou contrôlée n'a pas donné les résultats escomptés, Te Wierik et coll., ont proposé la fabrication d'un nouvel agent liant à partir de l'amidon de pomme de terre pré-gélatinisé, hydrolysé avec la pullulanase puis partiellement hydrolysé avec l' α -amylase. Cet amidon présente l'avantage d'avoir une très grande surface spécifique et de très bonnes propriétés liantes (Te Wierik, 1996).

Les mêmes auteurs décrivent également le débranchement de l'amidon de pomme de terre à l'aide de pullulanase et partiellement de l' α -amylase, suivi d'un séchage par déshydratation aux solvants organiques ou par lyophilisation de l'amidon rétrogradé. En l'utilisant dans la libération soutenue, les auteurs ont obtenu une libération d'ordre zéro du médicament tout en soulignant que le rajout de stéarate de magnésium comme lubrifiant et la présence d' α -amylase ne modifient pas le profil de libération (Te Wierik et coll., 1997a). En l'utilisant dans la libération contrôlée, les résultats ont montré le maintien de la libération d'ordre zéro avec plusieurs principes actifs. Ayant différentes propriétés physico-chimiques et la capacité d'accélérer ou ralentir la libération facilement en changeant la géométrie des comprimés, la teneur en PA, l'incorporation des excipients acides ou basiques solubles dans l'eau ou en combinant deux ou plusieurs de ces méthodes (Te Wierik et coll., 1997b).

Kim et Robyt (2000) ont étudié la formation de cyclomaltodextrines à l'intérieur du grain d'amidon, en présence des enzymes, cyclomaltodextrine glucanosyltransférase et isoamylase. Ce nouveau matériau possède la capacité de former des complexes avec plusieurs substances organiques, conférant de nouvelles propriétés à l'amidon: stabilisation à la lumière, à la pénétration à l'intérieur du grain de matériaux sensibles au chauffage ou à l'oxydation et ralentissement de leur libération, nouveaux arômes ou odeurs, avec la possibilité d'application dans l'industrie alimentaire et pharmaceutique (Kim et Robyt, 2000).

2.1.1.6.4. Modifications de l'amidon à haute teneur en amylose

La concentration en amylose dans la plupart des grains d'amidon varie entre 20 et 35%. Cependant, des producteurs ont développé par hybridation de l'amidon sans amylose (*maïs creux*) et d'autres formes contenant des concentrations élevées en amylose (*amylomaïs*), variant entre 50 et 85% (ex. Hylon VII®). Récemment, Sigma- Aldrich a ajouté à son catalogue un nouveau produit à base d'amidon constitué uniquement d'amylose (Aldrich Catalogue No. 85,965-6).

L'amylose purifié peut être obtenu par précipitation sélective de l'amylose à partir des solutions et des suspensions aqueuses d'amidon (Buléon, 1990).

Te Wierik et coll., ont décrit la préparation de *l'amylose métastable* comme agent dans la libération contrôlée du médicament. Ce type d'amylose est obtenu par la déshydratation à l'aide de l'éthanol du complexe de l'amylose V avec le 2-méthyl, 1-butanol (Te Wierik et coll., 1993a).

Au début des années 90 a été introduit, sous le nom commercial de CONTRAMID®, l'amylose réticulé (une forme polymorphe type V), comme agent pour la libération contrôlée du médicament (Lenaerts et coll., 1991). Ce polymère est obtenu par la réticulation de l'amidon à haute teneur en amylose (70% d'amylose p/p) par éthérisation avec des agents de réticulation comme l'épichlorhydrine ou le trimétaphosphate trisodique pour former une structure tridimensionnelle (Mateescu et coll., 1995; Mateescu et coll., 1997; Lenaerts et coll., 1998; Dumoulin et coll., 1998a; Moussa et Cartilier, 1997; Dumoulin et coll., 1998b).

Des études sur la libération de principes actifs à partir de matrices d'amylose réticulé ont démontré qu'aux degrés de réticulation élevés (6 ou 8), on observe une amélioration importante de ses propriétés liantes, tout en mettant en évidence l'influence du degré de réticulation sur les propriétés délitantes. L'amylose réticulé aux très hauts degrés de réticulation (20 ou plus) présente une diminution du temps de libération du principe actif à partir de matrices, de 1 à 3 heures, et dans certaines conditions peut avoir des propriétés désintégrantées (Dumoulin et coll., 1994; Cartilier, 1997; Ispas-Szabo, 2000).

Tel qu'il est produit, le CONTRAMID® ne peut pas être utilisé pour la fabrication de comprimés par compression directe à cause de son faible écoulement. Ces propriétés ont été améliorées par la granulation humide et la granulation sèche ou par le rajout de lubrifiants (comme le stéarate de magnésium) au mélange de poudres sans compromettre les propriétés physico-chimiques de l'amylose réticulé. De plus la granulation de l'amylose réticulé en présence de 10% d'hydroxyméthylpropylcellulose (HPMC) améliore les propriétés d'écoulement de la poudre sans modifier sa compactibilité, mais augmente sa comprimabilité (Rahmouni et coll., 2001, 2002).

Une fois immergé dans un milieu aqueux, le comprimé à base de CONTRAMID® gélifie rapidement en surface, en moins de 5 minutes, et forme une membrane semi-perméable qui contrôle la libération du principe actif. La progression du front de gélification se fait en sens radial, de la surface vers le centre du comprimé, pendant approximativement 30 minutes. L'eau continue à pénétrer à l'intérieur du comprimé et les

dimensions du noyau augmentent pendant des heures, jusqu'à l'équilibre du gonflement. Le taux de gonflement à l'équilibre est d'environ 200% (masse d'eau/masse CONTRAMID® à l'état sec) et est indépendant du pH du milieu mais dépendant du degré de réticulation (Dumoulin et coll., 1994; Lenaerts et coll., 1998; Ravenelle, 2002).

Le Bail et coll. (1999) ont étudié au microscope électronique la structure du CONTRAMID® et ont montré qu'il y a deux structures différentes :

- Une membrane gélifiée à la surface, formée quelques secondes après l'humidification (Moussa et Cartier, 1996);
- à l'intérieur de la surface gélifiée, on trouve une structure comparable à une éponge, dont les doubles hélices réticulées maintiennent l'adhésion entre les particules sèches et la partie hydratée (Le Bail et coll., 1999).

Donc, les comprimés à base de CONTRAMID® se comportent comme un réservoir, la libération du principe actif à l'extérieur étant contrôlée par un mécanisme de diffusion à travers une membrane semi-perméable après une dissolution préalable du principe actif à l'intérieur de la membrane gélifiée (Moussa et coll., 1995; Le Bail et coll., 1999). Si le comprimé contient un principe actif peu soluble dans milieu aqueux, le rajout d' α -amylase accélère sa libération par un mécanisme supplémentaire d'érosion enzymatique à la surface (Dumoulin et coll., 1999). Ce processus d'érosion est diminué par l'addition d'HPMC dans le comprimé (Rahmouni et coll., 2001).

Milojevic et coll., ont décrit la préparation d'un enrobage entérique constitué d'un mélange d'amylose et d'éthylcellulose, retardant la biodégradation enzymatique. Ils insistent aussi sur l'importance de la concentration en amylose dans le mélange qui devrait être supérieure à 60% afin de maintenir les propriétés de libération (Milojevic et coll., 1995).

2.2. L'amylose substitué, excipient pour les formes orales solides à libération contrôlée

Dans le but de réaliser un système universel pour la libération contrôlée des principes actifs par la voie orale, Cartilier et Chebli ont proposé l'utilisation de l'amylose substitué par éthérisation (Cartilier et coll., 1999, Chebli et coll., 2001).

L'amylose substitué (SA) est un éther obtenu par la réaction dans un milieu fortement basique d'un amidon à haute teneur en amylose (Hylon VII à 70% amylose) avec du glycidol (G) → SA,G-n, où «n» est le degré de substitution (DS), soit le nombre de moles de substituant ajoutées par Kg de Hylon VII utilisé.

Les travaux réalisés démontrent l'originalité et l'impact de l'amylose substitué dans la fabrication des formes à libération contrôlée. L'intérêt se retrouve tant sur le plan économique (réduction des opérations pharmaceutiques et industrielles au nombre de deux : le mélange de poudre et la compression directe) que sur le plan chimique (la réaction simple d'éthérisation est réalisée dans le but de réduire la rétrogradation de chaînes d'amylose et d'augmenter le caractère hydrophile et la capacité d'absorption d'eau).

La synthèse de l'amylose substitué

Différentes approches de la synthèse du SA existent, selon la nature du substituant désiré pour être greffé sur les chaînes d'amylose. Typiquement, un substituant peut être représenté par A-R (A étant la tête réactive et R, la chaîne à greffer) et la substitution peut être réalisée via une fonction époxyde entre autres.

Grâce à la facilité de la préparation de l'amylose substitué, plusieurs dérivés ont été obtenus par l'éthérisation de l'amidon à haute teneur en amylose avec différents agents de substitution (comme le 1,2-époxybutane, le 1,2-époxydodécane, le 1-chlorobutane, le 1,2-époxypropanol (glycidol)).

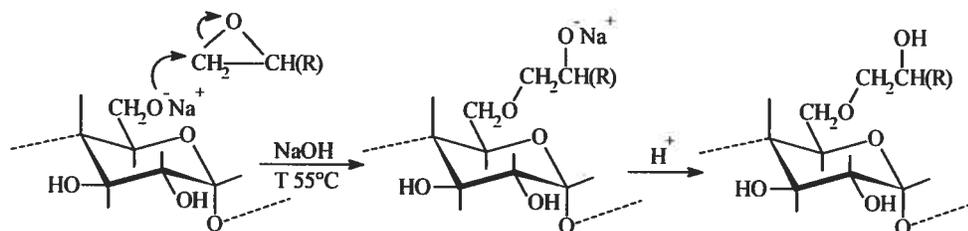


Figure 2.8. Substitution de l'amylose via une fonction époxyde (e.g. 1,2-époxypropanol)

Les avantages de l'amylose substitué

Les avantages de l'amylose substitué qui font de ce polymère un éventuel système universel pour la libération contrôlée du médicament, sont :

- Simplicité du procédé de fabrication pouvant être reproduit à l'échelle industrielle à un faible coût et la disponibilité des matières premières;
- Nombre réduit d'opérations pharmaceutiques : le mélange à sec de poudres (SA et le principe actif) et la compression;
- Les propriétés d'agent liant du SA,G-2.7, ce qui permet l'augmentation de la teneur en principe actif dans la formulation.
- La capacité du système SA,G-2.7 de libérer le PA pendant 10 à 30 heures, indépendamment de sa nature ou sa solubilité;
- Pas d'influence significative du degré de substitution sur les propriétés de libération de SA, assurant une reproductibilité facile des performances des lots de SA,G-2.7. Pourtant, pour

des valeurs extrêmes du DS (DS=0 et DS plus grand que 3.4), les courbes de libération du principe actif ne se superposent plus et les caractéristiques de libération contrôlée ne sont plus respectées (Figure 2.9.).

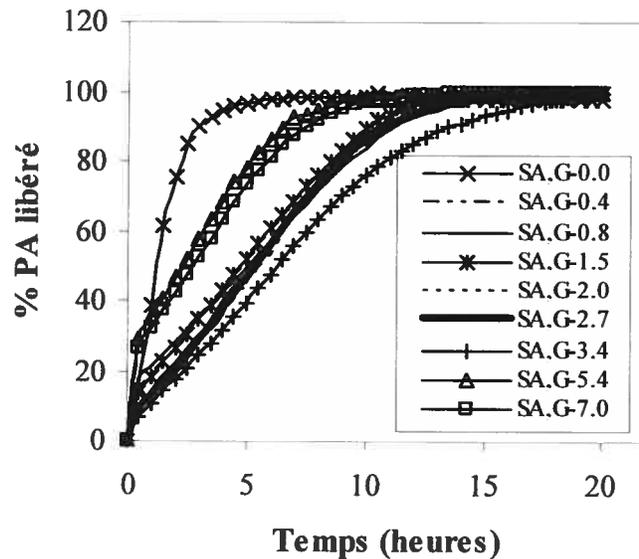


Figure 2.9. L'effet du degré de substitution sur la libération du principe actif à partir de matrices de 400mg contenant 10% principe actif, l'acétaminophène

- D'autre part, le DS exerce une influence très significative sur le gonflement des matrices de SA,G (Figure 2.10.). Ces dernières gonflent jusqu'à 400% de leur volume initial lorsqu'on augmente le DS qui les rend plus hydrophiles. Aux DSs élevés, les matrices sont tellement hydratées qu'un phénomène d'érosion de surface prend place, ce qui provoque la libération accélérée du principe actif. Ainsi, pour des DSs croissants, il n'y a pas de relation qui puisse être établie entre la vitesse de libération de PA et le gonflement des matrices, ce qui est une caractéristique très particulière des matrices à base de SA.

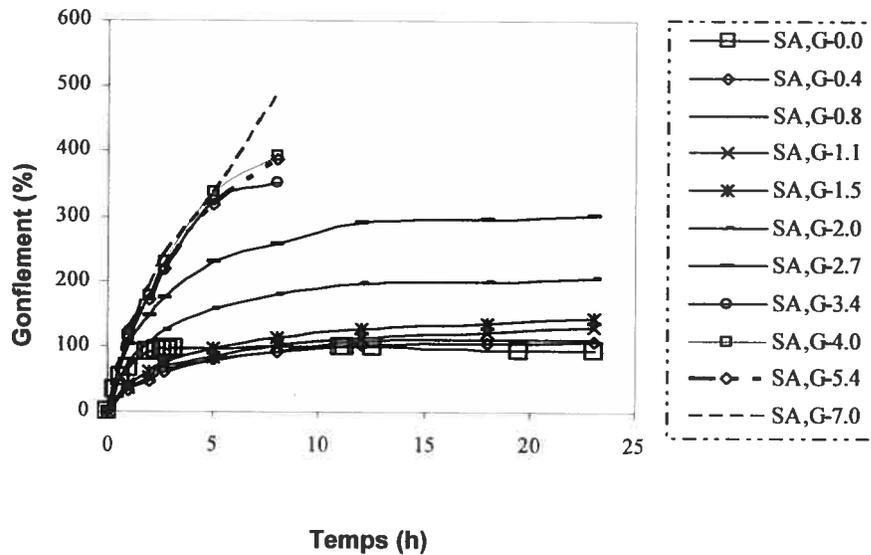


Figure 2.10. L'effet du degré de substitution sur le gonflement de matrices (400 mg) de polymère pur

- L'insensibilité du profil de libération du principe actif à la variation de la force de compression, permettant l'utilisation de la voie de la compression directe; le graphique de la vitesse de libération des matrices à base de SA,G-2.7 en fonction du temps montre aussi que la force de compression n'a virtuellement pas d'influence sur le taux ou la vitesse de libération du PA du système (Figure 2.11.). Pourtant une vitesse de libération plus élevée du PA est observée lors de la première heure de dissolution provoquée par la dissolution du PA existant à la surface de la forme solide. La vitesse de libération après la première heure est quasi-constante variant entre 3.4 et 4.5 mg/heure montrant un effet de système réservoir dans un système matriciel.

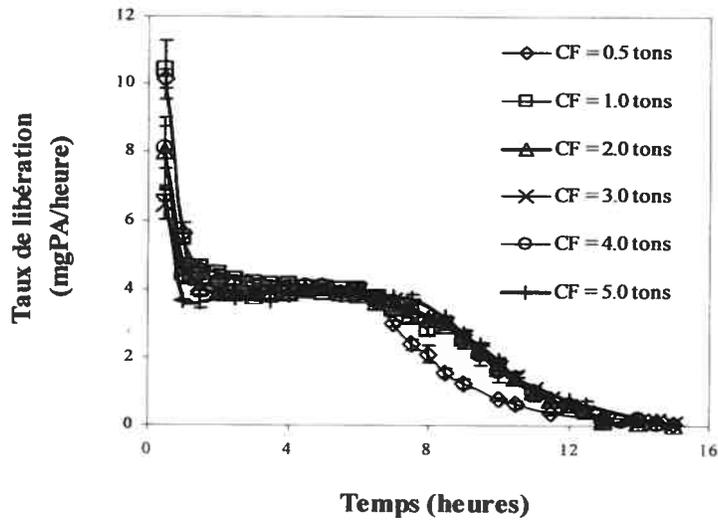


Figure 2.11. L'effet de la force de compression sur la libération à partir de matrices contenant 10% d'acétaminophène

- La directe proportionnalité du temps de libération totale du principe actif avec la taille du comprimé.

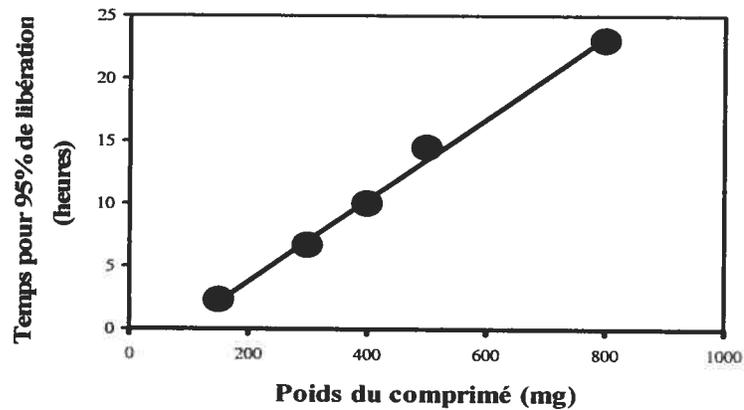


Figure 2.12. Effet du poids du comprimé sur la libération à partir de matrices contenant 10% d'acétaminophène

- La capacité d'une haute teneur en PA tout en maintenant le profil de libération contrôlée.

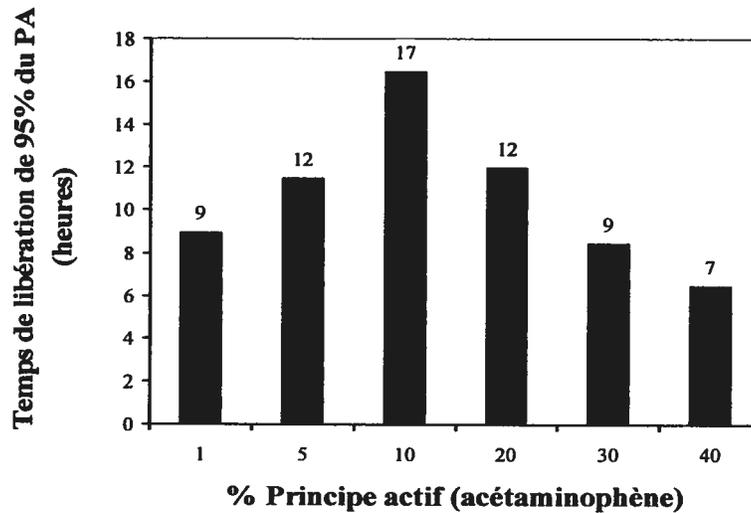


Figure 2.13. Effet du teneur du PA (acétaminophène) sur la libération

- La résistance à la biodégradation enzymatique par les enzymes amylolytiques du TGI, constituant un système inerte pour la libération ciblée dans l'estomac, le duodénum ou colon;
- Une grande flexibilité de profils de libération : d'ordre zéro, à paliers ou libération de plusieurs PAs simultanément ou séquencés dans le temps;
- La facilité d'utilisation pour un développement rapide et économique de nouvelles formulations à libération contrôlée du médicament.

II. PRÉSENTATION DES RÉSULTATS

3. Objectifs de la recherche

Il a été proposé d'utiliser l'amylose substitué comme excipient pharmaceutique dans des comprimés matriciels pour la libération contrôlée de principes actifs pour la voie orale. La synthèse à l'échelle de laboratoire utilise un amidon à haute teneur en amylose (70%) et le 1,2-époxypropanol. Les propriétés de gonflement du gel, le contrôle de la libération et la dureté des comprimés se sont révélées excellentes. D'autres dérivés ont été également synthétisés et testés avec succès (voir Chapitre 2.2 «L'amylose substitué, excipient pour les formes orales solides à libération contrôlée»).

Objectif général :

L'objectif général de cette étude est le développement d'un agent de contrôle de la libération de médicament immédiatement acceptable par la F.D.A. On a convenu d'utiliser comme substituant d'un amidon à haute teneur en amylose (70%), le chloracétate de sodium pour pouvoir synthétiser un carboxyméthylamidon à haute teneur en amylose (carboxyméthylamylose (SA, CA)) afin d'obtenir un excipient considéré non-toxique par la *Food and Drug Administration*.

Objectifs spécifiques :

Cette étude comprend deux parties : la première inclut les recherches sur le polymère synthétisé au niveau de notre laboratoire (carboxyméthylamylose (SA, CA_{LAB})), et la deuxième inclut la vérification de la conformité d'un «pilote industriel», soit le même polymère, mais synthétisé à l'échelle pilote en milieu industriel (SA, CA_{PILOTE}).

- I. Les travaux sur le carboxyméthylamylose (SA, CA_{LAB}) synthétisé au niveau de notre laboratoire ont comme objectifs spécifiques :
 - a. L'établissement à l'échelle de laboratoire des paramètres clefs de la synthèse du nouveau polymère (gélatinisation de l'amidon,

type de substituant, degré de substitution, température et temps de réaction, etc.), du lavage du gel et du séchage.

- b. L'optimisation de la synthèse du carboxyméthylamylose (SA, CA_{LAB}) obtenu à l'échelle du laboratoire afin d'obtenir un prototype d'efficacité comparable au SA,G-2,7 obtenu auparavant.
- c. L'établissement des conditions d'évaluation de l'efficacité du polymère (SA, CA_{LAB}) en déterminant :
 1. l'influence de différents paramètres de formulation sur la cinétique de libération du principe actif à partir de comprimés matriciels et la cinétique d'absorption d'eau (force de compression, poids du comprimé, teneur en principe actif, type de principe actif);
 2. l'influence de paramètres physiologiques sur la cinétique de libération du principe actif (temps de séjour gastrique, pH en fonction de la nature ionique du PA), le carboxyméthylamylose étant un polymère ionisable;
 3. les cinétiques d'absorption d'eau dans la matrice à base de ce polymère hydrophile.

II. La vérification de la conformité d'un «pilote industriel» (carboxyméthylamylose (SA, CA_{PILOTE})), a entraîné la répétition du même type de tests que ceux établis pour atteindre le troisième objectif de la partie I, tout en les étendant et en les adaptant au nouveau contexte.

4. Matériel et méthodes

4.1. Matériaux

HylonVII®, amidon contenant 70% d'amylose et 30% d'amylopectine (The National Starch and Chemical Company, Bridgewater, NJ, États-Unis), acétaminophène (soluble = 1p / 10-30P) (Mallinckrodt Chemicals, Toronto, Ontario, Canada), chlorhydrate de pseudoéphédrine (très soluble = 1p / <1p), chloracétate de sodium (CA) (Aldrich Chemical Company, Saint Louis, MD, États-Unis), chlorure de sodium (#81722-380, Anachemia, lot 100824), carboxyméthylamidon sodique (Roquette Frères S.A., Lestrem, France).

Auparavant, l'amylose substitué était un éther obtenu par la réaction d'un amidon à haute teneur en amylose (Hylon VII à 70% amylose) avec du glycidol (G) → SA,G-n, où «n» représente le degré de substitution (DS), soit le nombre de moles de substituant ajoutées par kg de Hylon VII utilisé.

On choisit un amidon à haute teneur en amylose plutôt que l'amylose pur pour des raisons économiques.

D'autre part, le rôle de l'amylopectine dans l'établissement d'une structure matricielle stable a déjà été souligné pour des polymères présentant certaines similarités ce qui justifie le choix d'un produit de départ, naturel et bon marché, plutôt qu'un produit purifié et sans doute moins performant (Lenaerts et coll., 1998).

On a choisi également un autre substituant, le chloracétate de sodium pour plusieurs raisons :

- Raisons toxicologiques : un « Technical File » suffit pour un amidon modifié et un excipient à base de carboxyméthylamidon à faible teneur en amylose existe déjà en tant qu'agent désintégrant pour les formulations à libération immédiate;

- Raisons techniques: ce produit présente une très grande facilité de fabrication industrielle;
- Raisons commerciales: l'utilisation courante de carboxyméthylamidon dans de nombreuses formulations pharmaceutiques à libération immédiate est un puissant outil psychologique pour convaincre les utilisateurs potentiels de l'innocuité du polymère.

4.2. Méthodes

4.2.1. Préparation d'un prototype à l'échelle du laboratoire : le carboxyméthylamylose

La préparation de l'amylose substitué se fait en 4 étapes :

- La phase de gélatinisation du grain d'amidon : 50 g de HylonVII® sont ajoutés à une solution de NaOH (1N) préchauffée à 50°C; le milieu est homogénéisé à vitesse vigoureuse pendant 45 minutes de manière à faire éclater le grain d'amidon et travailler en « phase colle » (la phase de forte viscosité obtenue après éclatement des grains d'amidon).
- La phase réactionnelle : afin d'obtenir le carboxyméthylamidon à haute teneur en amylose (« carboxyméthylamylose »), une quantité adéquate de chloracétate de sodium (CA) est ajoutée graduellement dans les mêmes conditions de température et d'agitation. Le temps de réaction est porté à 5 heures. Différents degrés de substitution (DS) peuvent être obtenus en variant le rapport substituant/amylose (nombre de moles de substituant/kg de

HylonVII®). Le carboxyméthylamylose obtenu est noté SA,CA_{LAB}-n où n représente le degré de substitution.

- La phase de neutralisation : le milieu réactionnel est ensuite neutralisé à un pH=7 avec de l'eau préchauffée à 50°C, suivie d'une quantité nécessaire d'acide acétique concentré. L'homogénéisation est poursuivie pendant 15 minutes de sorte que le mélange du milieu réactionnel soit uniforme malgré sa très grande viscosité.
- La récupération du polymère sec : le tout est ensuite lavé à l'eau et à l'acétone, puis passé à travers un filtre Büchner, de façon à obtenir des grains blancs et de taille réduite. La poudre obtenue est recueillie et séchée dans un four à 37°C pendant 12 h. Le polymère est ensuite tamisé à 400µm pour éliminer ou détruire les éventuels agglomérats.

On sélectionnera parmi les polymères synthétisés, celui qui permet d'obtenir le système matriciel prototype le plus proche du standard déjà retenu par le laboratoire, soit l'amylose substitué par le 1,2-époxypropanol avec n=2,7. Ce choix sera confirmé par les études d'absorption d'eau. Les travaux sur l'influence de la concentration en PA, du poids du comprimé, de la force de compression et de l'acidité du milieu sur la vitesse de libération du PA seront réalisées en utilisant uniquement le polymère sélectionné pour confirmer les performances de celui-ci.

4.2.2. Réalisation de comprimés

Différents lots de comprimés sont préparés à la presse hydraulique C-30 (Research & Industrial Instruments Company, Londres, Royaume-Uni).

Le PA et le polymère SA,CA_{LAB}-n sont mélangés manuellement dans un mortier, puis comprimés à 2,5 tonnes/cm² pendant 20 secondes,

sauf pour l'étude de l'influence de la force de compression (F) où F varie de 0,5 à 5 tonnes/cm². Le poids des comprimés (P) est de 400 mg sauf pour l'étude de l'influence du poids du comprimé où P varie de 150 à 800 mg. Le diamètre des comprimés est égal à 1,26 cm. Le pourcentage de PA est généralement égal à 10% sauf pour l'étude de l'influence de la concentration en PA où % varie de 10% à 60%. Les comprimés utilisés pour mesurer le gonflement du polymère par gravimétrie sont composés seulement de polymère et pèsent 400 mg.

Dans le cas de comprimés à base de carboxyméthylamylose synthétisé à l'échelle pilote, on mélange dans le mortier le PA (soit acétaminophène ou chlorhydrate de pseudoéphédrine) avec le polymère (SA, CA_{PILOTE}) et le NaCl ou le lubrifiant (le stéarate de magnésium) si c'est le cas et on pèse et on comprime de la même façon. Les différences portent sur les études de l'influence de la force de compression (F) où F varie de 1,5 à 5 tonnes/cm². Le poids du comprimé reste le même, soit 400mg, sauf pour l'étude de l'influence du poids du comprimé où P est de 400, 600 ou 800 mg. Le pourcentage de PA est généralement égal à 10% dans le cas de l'acétaminophène et de 20%, 37,5%, 50% et 60% pour l'étude de l'influence de la concentration en PA (le chlorhydrate de pseudoéphédrine). Le pourcentage du sel rajouté est de 10% pour la majorité de tests sauf pour l'étude sur l'influence de la teneur en NaCl où il est de 0, 10 ou 15 % du poids du comprimé. La quantité de lubrifiant (le stéarate de magnésium) est de 0,2% du poids du comprimé.

4.2.3. Évaluation du contrôle de la libération d'un médicament type

La libération du PA au cours du temps est suivie par la méthode de dissolution *in vitro* U.S.Pharmacopeia XXIII/NF18 No. 2. Les comprimés sont placés individuellement dans 900 mL de milieux aqueux à 37°C, soit une solution tampon de phosphate de sodium (PBS) à un pH de 7,4, comparable au pH du milieu intestinal, soit une solution d'acide chlorhydrique (HCl) à un pH de 1,2, comparable au pH du milieu gastrique, soit un gradient de pH, c'est-à-dire le transfert après un séjour

de 30 minutes , une heure ou deux heures en milieu HCl, dans un milieu PBS, comparable au passage gastro-intestinal. Le système de dissolution Disket 2100A (Disket Inc., North Brunswick, NJ, États-Unis) est équipé d'agitateurs en forme d'hélice tournant à 50 tours par minute. La quantité de principe actif libérée dans le milieu de dissolution en fonction du temps est déterminée grâce au spectrophotomètre Hewlett Packard 89092 (Hewlett Packard, Santa Clara, CA, États-Unis) à une longueur d'onde de 244 nm, caractéristique de l'acétaminophène, ou 257 nm, caractéristique du chlorhydrate de pseudoéphédrine.

Les résultats de la cinétique de libération du PA sont souvent exprimés par l'équation de Peppas :

$$\frac{M_t}{M_\infty} = kt^n \quad (\text{Équation 18})$$

Ici, chaque profil de dissolution est plutôt exprimé en pourcentage de médicament libéré (%) en fonction du temps t. Dans certains cas, les résultats seront plutôt exprimés en termes de mg en fonction du temps ou de vitesse de libération en fonction du temps (% ou mg/h).

4.2.4. Évaluation du gonflement du polymère par gravimétrie

Le gonflement du polymère après immersion en milieu aqueux est étudié par gravimétrie à partir de comprimés constitués de 100% du SA, CA_{LAB-n} sélectionné. Grâce à la mesure de la quantité d'eau absorbée par le comprimé au cours du temps, le caractère de gélification et de rétrogradation de l'amylose substitué est mis en lumière. L'étude du gonflement est également utilisée pour évaluer l'influence du DS de l'amylose sur les caractères physiques du gel.

À des intervalles de temps choisis, chaque comprimé est retiré de la solution tampon de phosphate de sodium à 37°C (pH 7,34) où il était plongé, puis séché légèrement à sa surface et pesé de manière à suivre l'évolution temporelle de la quantité d'eau absorbée au sein du polymère.

Les résultats sont exprimés en pourcentage de masse (100 x poids de l'eau absorbée / poids initial du comprimé) en fonction du temps.

Il faut souligner que ce type d'expériences n'est pas réalisable pour des comprimés de SA,CA_{PILOTE} car le phénomène de rétrogradation est trop prononcé ce qui occasionne des fissures et des craquements importants au niveau des comprimés.

4.2.5. Porosimétrie

L'influence de la force de compression sur la distribution des pores au sein du comprimé matriciel est analysée grâce au porosimètre Coulter SA 3100 (COULTER CORP., Miami, Florida, États-unis). Les différentes forces de compression imposées aux comprimés, constitués de 10% d'acétaminophène et 90% de SA,CA_{LAB-N}, varient entre 0,5 et 5 tonnes. La mesure de la distribution du diamètre des pores du comprimé se base sur l'établissement des courbes d'adsorption et de désorption d'un gaz (le diazote N₂ dont le diamètre des molécules condensées est connu), à pression et température constante selon le modèle des gaz parfaits.

L'équation de Kelvin, qui suit le modèle B.E.T. (Barret, Joyner et Hallender, 1951), permet de faire la corrélation entre la pression relative du N₂ en équilibre avec la phase solide poreuse (le polymère) et la taille des pores, selon le phénomène de capillarité (résultats au chapitre 5.1.4.1.)

4.2.6. Microscopie électronique à balayage

Des échantillons des différents polymères synthétisés (SA,G-2,7; SA,CA_{LAB-1,8}; SA,CA_{PILOTE}) ont été observés au microscope à balayage (JEOL JSM-840). Préalablement, les particules de poudre ont été déposées sur un film adhésif à base de graphite et recouvertes d'un film d'or et de palladium afin de rendre les matériaux conducteurs.

4.2.7. Évaluation macroscopique de l'intégrité des matrices à base de SA,CA_{PILOTE}

Lors des tests d'orientation, l'intégrité de différents systèmes matriciels à base de carboxyméthylamylose est évaluée macroscopiquement afin de choisir une formulation type efficace et par la suite, en déterminer précisément sa cinétique de libération du PA.

La préparation des comprimés matriciels s'effectue comme suit: 1) Peser une quantité de poudre de la formulation équivalente à 3.5 comprimés de 400 mg 2) Mélanger dans une capsule de porcelaine avec un petit pilon sans appuyer trop fort 3) Peser la poudre pour faire trois comprimés de 400 mg 4) Comprimer à la Presse Carver à une force de 2.5 tonnes. L'acétaminophène (PA) est généralement utilisé comme PA modèle sauf exception mentionnée directement lors de la discussion des résultats.

L'intégrité des comprimés est testée lors de l'immersion de deux comprimés dans 900 ml d'un milieu HCl, pH 1.2 pendant 1:30 heure, puis en transférant délicatement les comprimés gélifiés dans un milieu PBS, pH 7.4 pour la suite de l'expérience; la température des milieux est fixée à 37 °C.

L'évaluation se fait en notant l'apparition de modifications macroscopiques caractéristiques ainsi que leur moment d'apparition à partir de l'immersion en milieu acide : fissure unique apparaissant sur la partie latérale du comprimé et qui sépare une zone du comprimé en deux parties cylindriques dans la région de la fissure (=F1) (Figure 4.1a), fissures multiples apparaissant à la surface supérieure ou inférieure ou les deux faces du comprimé (=F2) (Figure 4.1b), éclatement en forme de champignon où le comprimé éclate suite à une explosion interne mais ne se désintègre pas (= Ch) (Figure 5.26), éclatement majeur en forme de diabolos où le comprimé se sépare en 2 cylindroïdes reliés par une connection - les cylindres adoptent une forme convexe à cause des tensions internes (Figure 5.25) (utilisés dans les études d'orientation, chapitre 5.2.2.2.)



a) F1



b) F2

Figure 4.1. Représentation schématique des catégories de fissures et éclatements observés pour les comprimés à base de carboxyméthylamylose immergés en milieu aqueux acide (pH 1.2), puis en milieu PBS (pH 7.4). a) Type F1 b) type F2

5. Résultats et discussions

5.1. Mise au point et évaluation d'un prototype de carboxyméthylamylose (SA,CA_{LAB}) synthétisé au laboratoire

5.1.1. Optimisation de la réaction d'éthérisation pour obtenir le prototype du laboratoire (SA,CA_{LAB})

La conformation des hélices d'amylose la plus stable est lévogyre (L) ; aussi, le carbone C₆ des unités de glucose est-il favorisé lors des réactions organiques. Le substituant utilisé est un acétate de sodium monochloré (CA) qui réagit avec le groupement hydroxyle -OH du C₆ par une réaction d'éthérisation en milieu basique.

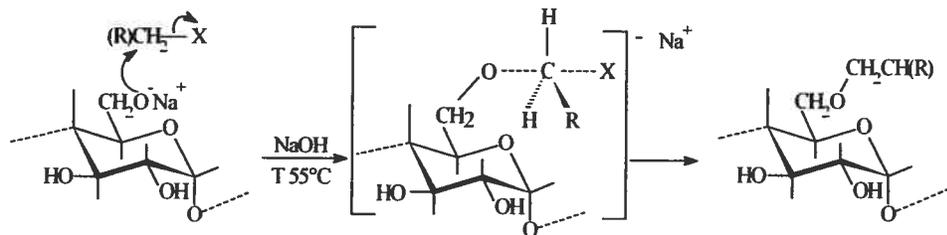


Figure 5.1. Réaction de substitution de l'amylose par le chloroacétate de sodium

Le polymère obtenu est un carboxyméthylamidon à haute teneur en amylose, noté SA,CA_{LAB}-n où le degré de substitution n varie entre 1,55 et 2,7 (1,55; 1,75; 1,8; 1,9; 2; 2,7).

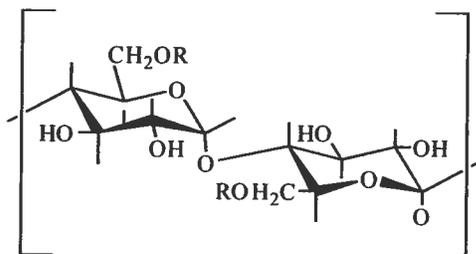


Figure 5.2. La structure chimique de l'amylose substitué

Afin de vérifier si les particules de SA,CA obtenues par synthèse au laboratoire présentaient une morphologie similaire aux particules de SA,G-2.7, une analyse par microscopie électronique à balayage des échantillons a été réalisée. Les résultats obtenus pour l'analyse des particules de SA, G-2.7 sont présentés aux figures 5.3 à 5.6. La figure 5.3 montre que les particules ont une apparence globale plutôt granuleuse, non cristalline et sans forme bien précise. Les particules les plus larges sont apparemment constituées d'entités plus petites agglomérées entre elles. Les figures 5.4 à 5.6 font apparaître de façon beaucoup plus évidente la structure extrêmement poreuse de ces particules. Les grossissements de 5000 à 25000 X montrent que l'épaisseur des branches du squelette de ces structures se situe approximativement aux environs de 0.2 à 1 μm avec la présence d'amas fondus d'une largeur de quelques μm . Il apparaît donc que les principales caractéristiques, soient une structure amorphe et une porosité importante devront être respectées lors du changement d'agent de substitution.

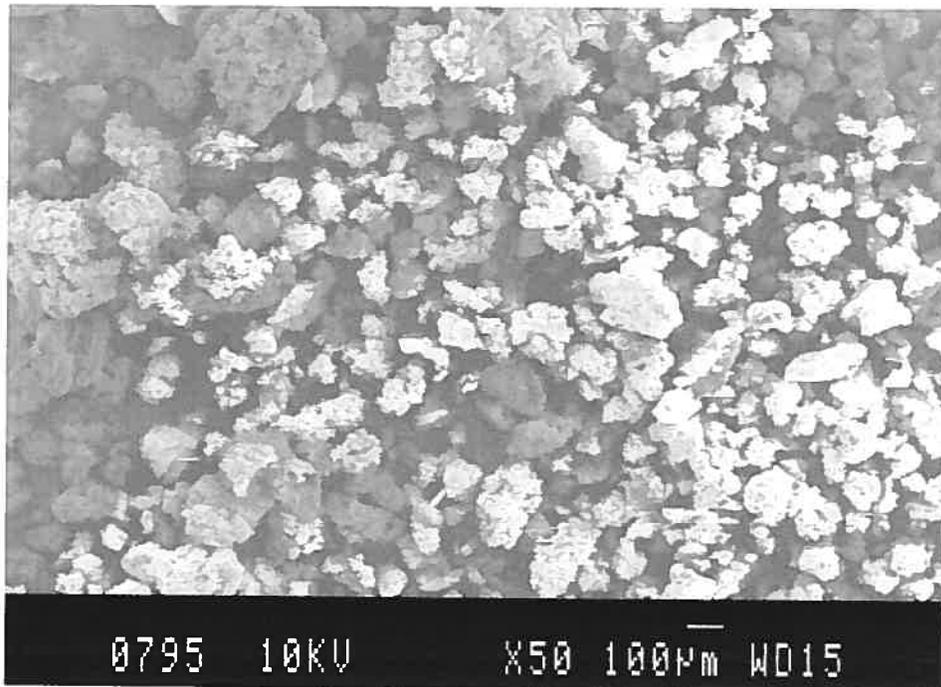


Figure 5.3. Analyse par microscopie électronique à balayage de l'échantillon SA,G-2.7

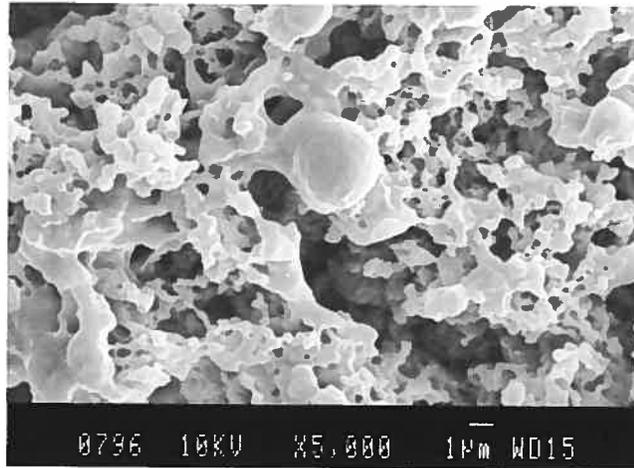


Figure 5.4. Analyse par microscopie électronique à balayage de l'échantillon SA,G-2.7, grossissement de 5000 X

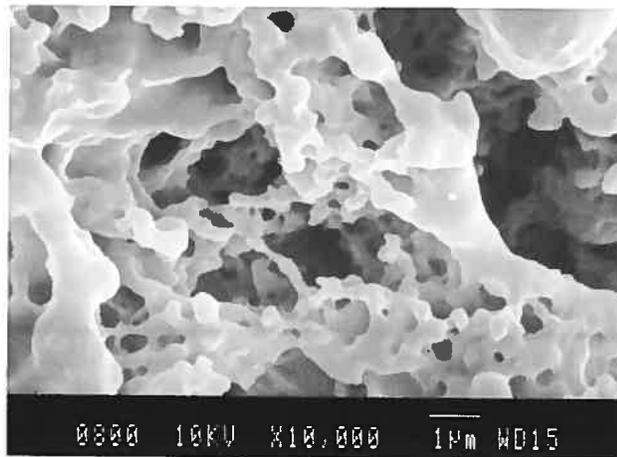


Figure 5.5. Analyse par microscopie électronique à balayage de l'échantillon SA,G-2.7, grossissement de 10000 X

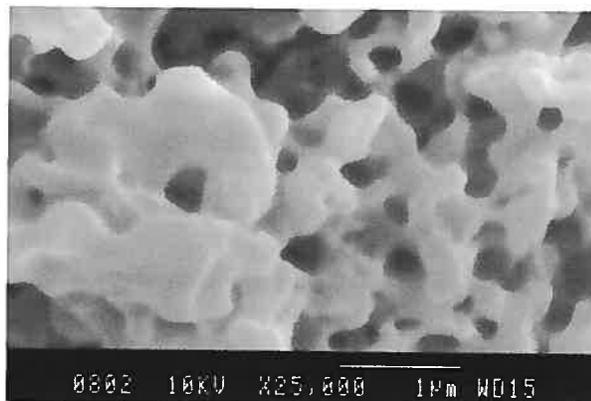


Figure 5.6. Analyse par microscopie électronique à balayage de l'échantillon SA,G-2.7, grossissement de 25000 X

L'analyse par microscopie électronique à balayage des particules de SA,CA a également été effectuée dans les mêmes conditions. Les résultats sont présentés aux figures 5.7 à 5.10. Malgré une apparence quelque peu différente, les caractéristiques principales, soient un caractère amorphe et une porosité importante des particules, sont maintenues (Figure 5.7). Ces aspects sont encore plus évidents lors de l'analyse aux forts grossissements (Figure 5.8 à 5.10) quoique le squelette apparaisse plus dense que pour le SA,G-2.7.

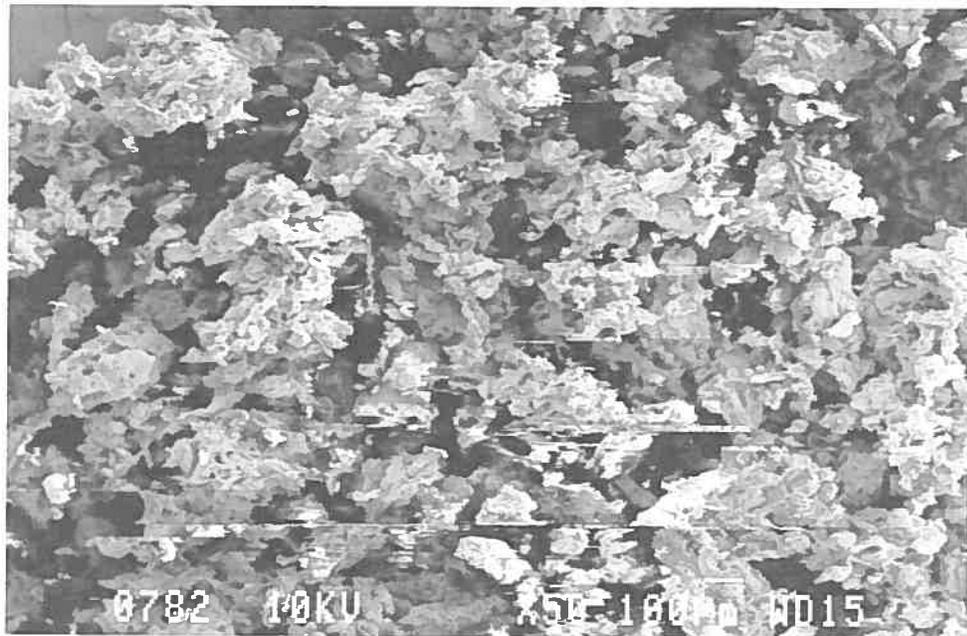


Figure 5.7. Analyse par microscopie électronique à balayage de l'échantillon SA,CA

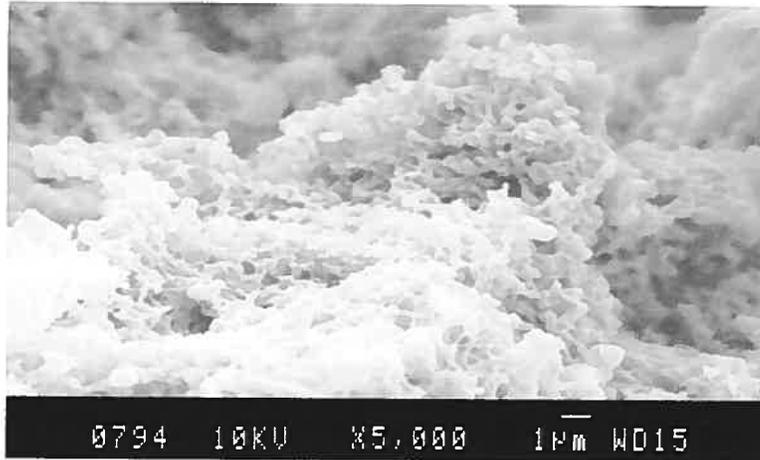


Figure 5.8. Analyse par microscopie électronique à balayage de l'échantillon SA,CA grossissement de 5000 X

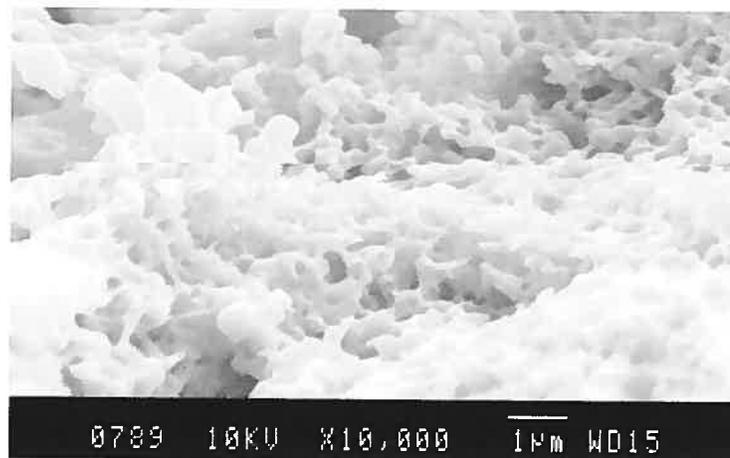


Figure 5.9. Analyse par microscopie électronique à balayage de l'échantillon SA,CA grossissement de 10000 X

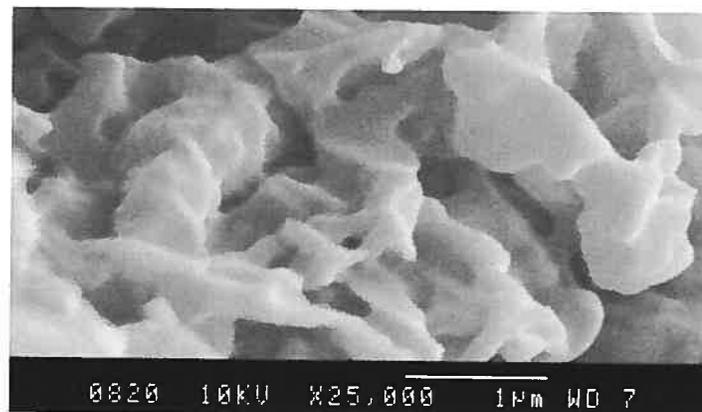


Figure 5.10. Analyse par microscopie électronique à balayage de l'échantillon SA,CA grossissement de 25000 X

5.1.2. Effet du degré de substitution sur le profil de libération *in vitro* à partir d'une formulation type

Un système matriciel à libération contrôlée destiné à la voie orale doit libérer le PA dans sa totalité afin de le mettre à la disposition de l'organisme dans les limites de vitesse et de durée prédéterminées par les exigences thérapeutiques.

La figure 5.11 montre l'influence du degré de substitution (DS) sur le contrôle de la libération du PA à partir de comprimés matriciels à base de carboxyméthylamylose. Non seulement, observe-t-on une libération du PA soutenue pendant plusieurs heures, mais on retrouve également, sur la première partie de la courbe, la linéarité caractéristique des systèmes à libération contrôlée (libération d'ordre zéro). De plus, il n'y a pas de réelle conséquence de la variation du DS sur le profil de libération de l'acétaminophène : toutes les courbes représentatives des systèmes matriciels SA, CA_{LAB}-n sont superposées.

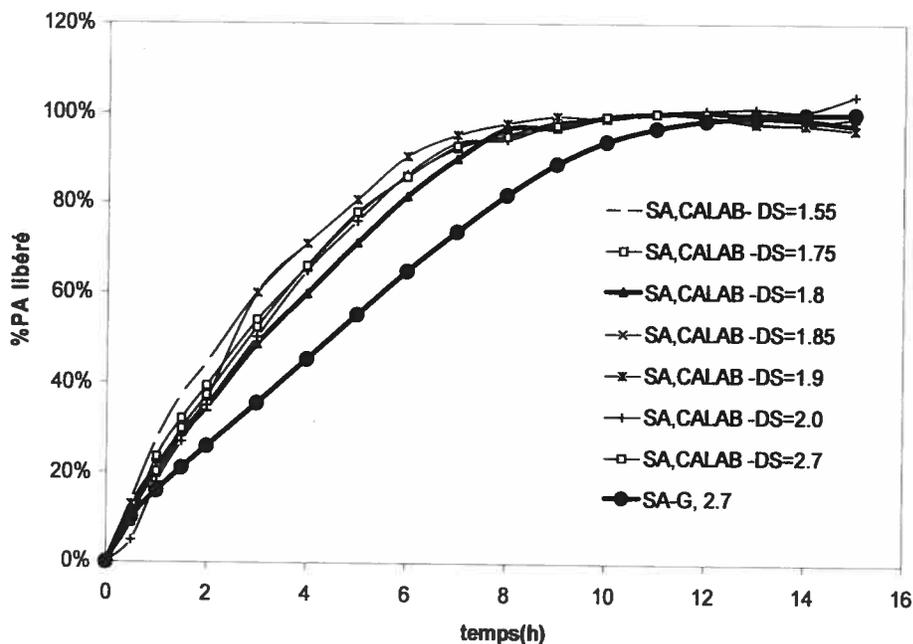


Figure 5.11. Profil de libération de l'acétaminophène à partir de comprimés matriciels à base d'amylose substitué

Cependant, c'est le système matriciel SA,CA_{LAB}-1,8 qui sera retenu car du point de vue qualitatif (approche macroscopique, texture du gel), il se rapproche le plus du système SA,G-2,7. Il lui est comparable du fait qu'il contrôle pour un temps assez important la mise en contact de l'acétaminophène avec son milieu de dissolution tout en gonflant de façon raisonnable, sans s'éroder (SA,CA_{LAB}-1,9 à 2,7), et sans que le comprimé se fissure (SA,CA_{LAB}-1,55 à 1,75).

La libération du PA dans le cas des matrices à base de carboxyméthylamylose se fait en trois étapes (figure 5.12) :

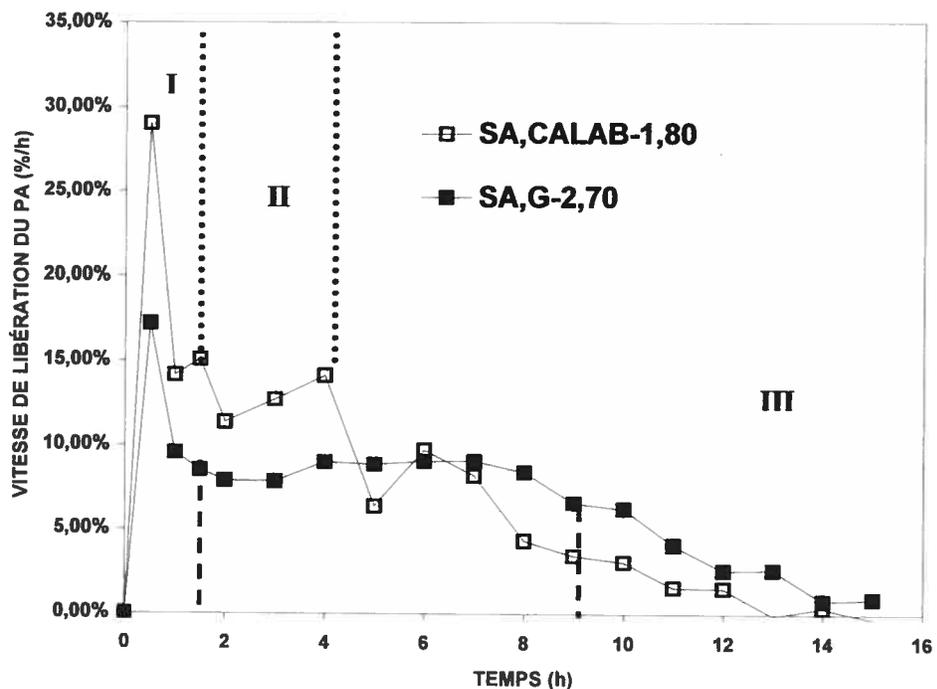


Figure 5.12. Évolution de la vitesse de libération de l'acétaminophène

(I) Durant la première heure, on observe une vitesse de libération du PA très rapide qui révèle une libération immédiate de l'acétaminophène présent à la surface du comprimé («burst effect») et donc directement mis en contact avec le milieu de dissolution. Lorsqu'on compare l'évolution des vitesses de libération en fonction du temps à partir des comprimés à base de SA,CA_{LAB}-1,8 et de SA,G-2,7, on note que le «burst effect» est

deux fois plus important dans le cas du système SA,CA-1,8, bien que les conséquences en soient limitées ; en effet, le système SA,CA_{LAB}-1,8 libère la totalité du PA autour de 12 heures alors qu'il faut environ 14 heures pour que le système SA,G-2,7 libère la totalité du PA. La différence dans les niveaux de « *burst effect* » s'explique sans doute par l'état ionisé de la fonction carboxylate à pH=7.4, ce qui crée un environnement hydrophile plus favorable à la dissolution du PA.

(II) Ce phénomène de « *burst effect* » n'empêche néanmoins pas que le système SA,CA_{LAB}-1,8 procure ultérieurement une libération contrôlée du PA. En effet, on assiste à un phénomène surprenant pour un comprimé matriciel, soit une libération quasi constante de PA pour environ 4 heures. Il s'agit là d'une libération d'ordre zéro où le système matriciel se comporte plutôt comme un système réservoir, c'est-à-dire comme un comprimé recouvert d'une membrane perméable au travers de laquelle le PA diffuserait à vitesse constante. Le facteur limitant de cette libération serait dès lors le coefficient de diffusion au sein de la couche polymère externe gélifiée. De plus, le phénomène d'allongement du chemin de diffusion, caractéristique d'un système matriciel semble absent puisqu'on n'observe pas de libération répondant à une cinétique de type racine carrée du temps. Il est intéressant de constater que les systèmes SA,CA_{LAB}-1,8 et SA,G-2,7 se comportent de façon similaire même si le phénomène de plateau est plus clairement défini pour le SA,G-2,7.

(III) On note finalement une diminution progressive de la vitesse de libération en fonction du temps. La matrice se comportant comme un système réservoir, il s'agirait d'une libération d'ordre 1 correspondant à l'épuisement de l'acétaminophène au sein de la matrice lorsque le milieu matriciel interne n'est plus saturé en PA.

D'autre part, les différences observées dans l'intensité et la durée des différentes phases sont vraisemblablement dues à la nature du substituant, le caractère facilement ionisable du carboxyméthylamylose accélérant la pénétration de l'eau à l'intérieur de la matrice, au moins

jusqu'à ce que le gel ait pu se structurer correctement. Cette hypothèse sera confirmée par l'étude du gonflement du polymère en milieu aqueux.

5.1.3. Effet du degré de substitution sur le gonflement du polymère

La figure 5.13 montre clairement que les propriétés de gonflement des comprimés de carboxyméthylamylose dépendent de son degré de substitution.

En effet, plus le DS augmente, plus l'appel d'eau est important : le système matriciel SA,CA_{LAB}-0, i.e. l'amylose non substitué, mais traité de façon équivalente, ne présente qu'une faible proportion d'eau absorbée au bout de 12 heures par rapport au système SA,CA_{LAB}-2,7 qui lui présente une absorption d'environ 400%.

De plus, il est assez surprenant que bien que les variations du DS aient peu ou aucune influence sur le profil de libération de l'acétaminophène, il en aille tout autrement avec les propriétés de gonflement du gel. L'éthérisation au niveau du C6 des glucoses facilite en effet la pénétration d'une importante quantité d'eau, puisque les substituants sont constitués d'une tête non seulement hydrophile, mais également ionisable. Ainsi, la quantité d'eau absorbée est liée étroitement à la variation du DS. D'autre part, la brusque transition dans les valeurs d'absorption d'eau lorsqu'on passe d'un DS de 1,75 (~180%) à 1,80 (~325%) devrait être liée au caractère ionique du substituant car ce phénomène n'a pas été observé pour les substituants non ioniques étudiés précédemment (Cartilier et coll., 1999).

L'encombrement stérique dû au substituant et l'appel d'eau important dû à la nature hydrophile du substituant expliquent la perturbation du réarrangement macromoléculaire des chaînes amyliques entre elles. Le réseau gélifié sera donc moins rigide en fonction du DS car le réseau captera plus d'eau pour une même quantité de polymère. Un DS trop élevé empêchera l'association entre chaînes voisines et il s'en suivra

le phénomène d'érosion observable macroscopiquement dans les systèmes SA,CA_{LAB-n} où n>1,9.

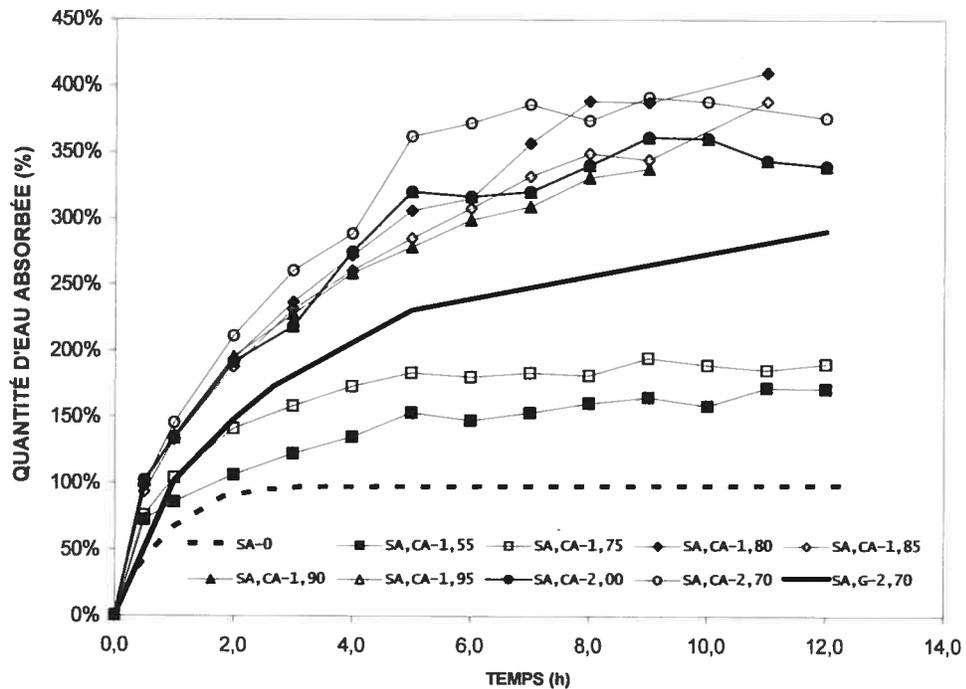


Figure 5.13. Cinétique d'absorption d'eau des comprimés d'amylose substitué

Pour des DS inférieurs à 1,75, le système matriciel craque entre 4 et 5 heures après son immersion dans l'eau. Ce phénomène est caractéristique des faibles degrés de substitution de l'amylose. En effet, le phénomène de rétrogradation (association des chaînes amyliques) est alors maximal et on observe l'apparition d'un réseau gélifié très rigide. Celui-ci n'est pas suffisamment élastique pour résister à la pression osmotique développée à l'intérieur de la matrice ce qui fait éclater le système (Chebli et coll., 1999).

L'éclatement de la matrice ou l'érosion physique accélère la libération du PA ce qui explique l'absence d'influence du DS sur la vitesse de libération du PA.

Pour des DS compris entre 1,8 et 1,85, le système matriciel maintient sa forme pendant toute la durée d'absorption d'eau sans se rompre. En effet, il gonfle convenablement tout en se gélifiant. Il n'y a ni éclatement de la structure, ni érosion physique.

Ainsi le système SA,CA_{LAB}-1,8 sera retenu pour la formulation finale du système matriciel prototype de contrôle de la libération de PA puisqu'il présente d'excellentes propriétés de gélification tout en maintenant la structure du comprimé dans l'intervalle de temps nécessaire.

5.1.4. Influence de différents facteurs physiques sur le comportement du système matriciel SA,CA_{LAB}-1,8/ acétaminophène

5.1.4.1. Effet de la force de compression

L'application de différentes forces de compression n'a pas d'influence notable sur le contrôle de la libération du PA à partir du système matriciel SA,CA_{LAB}-1,8; pour $0,5 < FC < 5$ tonnes/cm², aucun écart important n'est remarqué entre les différents profils de libération de l'acétaminophène (figure 5.14). Cela équivaudrait à dire que quelle que soit la contrainte physique appliquée au polymère, celui-ci se retrouve en milieu aqueux dans un état caractéristique indépendant de la force de compression. Aussi, ce ne serait que la diffusion fickienne, après la relaxation rapide du réseau polymère, qui agirait sur la vitesse de libération du PA.

D'autre part, les T10%, T50% et T95%¹ sont stables pour des temps de libération d'environ 0,25, 3,5 et 10 heures (figure 5.15) ce qui garantit une efficacité thérapeutique similaire pour les différents niveaux de compression.

Ainsi, le réseau polymère SA,CA_{LAB}-1,8 a un comportement élastique parfait de telle sorte qu'après avoir subi une déformation physique lors de la compression, le comprimé matriciel ne modifie pas son comportement lorsqu'il est immergé en milieu aqueux. La vitesse de libération du PA est alors indépendante de FC. Un équilibre conformationnel se serait créé entre les hélices d'amylose substitué; l'encombrement stérique créé par la réaction de substitution empêcherait

¹ T10%, T50% et T95%, sont les différents temps où sont libérés dans le milieu de dissolution respectivement 10%, 50% et 95% de la quantité totale d'acétaminophène.

les chaînes amyliques de se rapprocher jusqu'à un certain point. Subséquemment, c'est la substitution qui contrôle le processus de gélification et de rétrogradation de l'amylose en milieu aqueux, quelle que soit la force de compression appliquée, ce qui à son tour contrôle la diffusion du PA à travers la membrane polymère. Ce phénomène est à mettre en parallèle avec la discussion développée sur l'évolution de la vitesse de libération en fonction du temps, en particulier la phase II montrant une vitesse de libération du PA quasi constante.

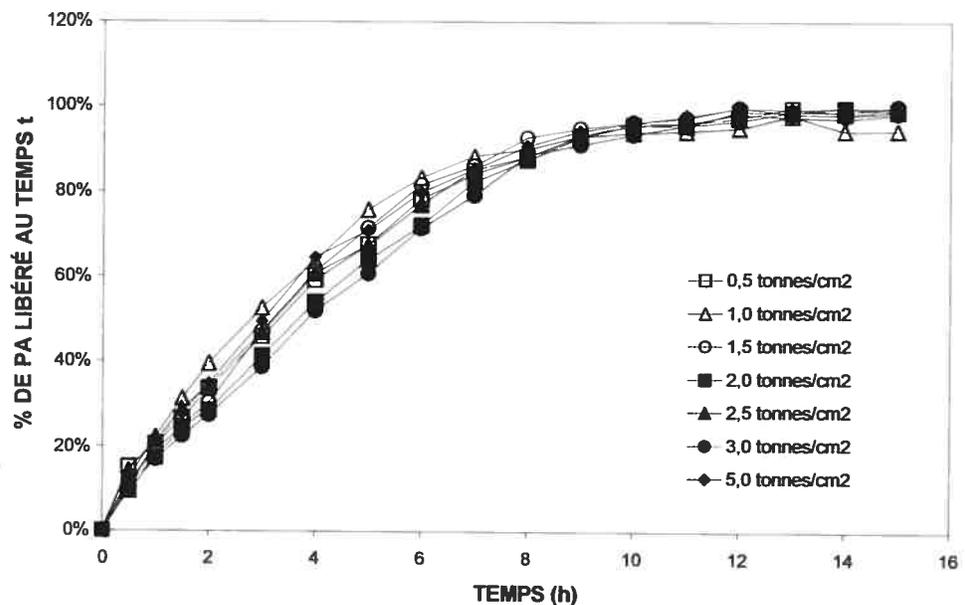


Figure 5.14. Influence de la force de compression sur le profil de libération de l'acétaminophène à partir de comprimés matriciels à base de carboxyméthylamylose

Ceci serait également prouvé par l'étude de la distribution de la taille des pores du réseau polymère SA,CA_{LAB}-1,8—acétaminophène (figure 5.16). En effet, lorsqu'on augmente FC, on assiste à une diminution progressive des pores de taille supérieure et moyenne. Pour de faibles forces de compression (FC= 0,5 à 1), la distribution des pores est assez étendue et on observe une proportion importante de macro- et

mésopores. Pour des forces de compression supérieures, on assiste à la disparition progressive du réseau macro- et mésoporeux, accompagnée d'une augmentation progressive de la microporosité (en proportion et en taille).

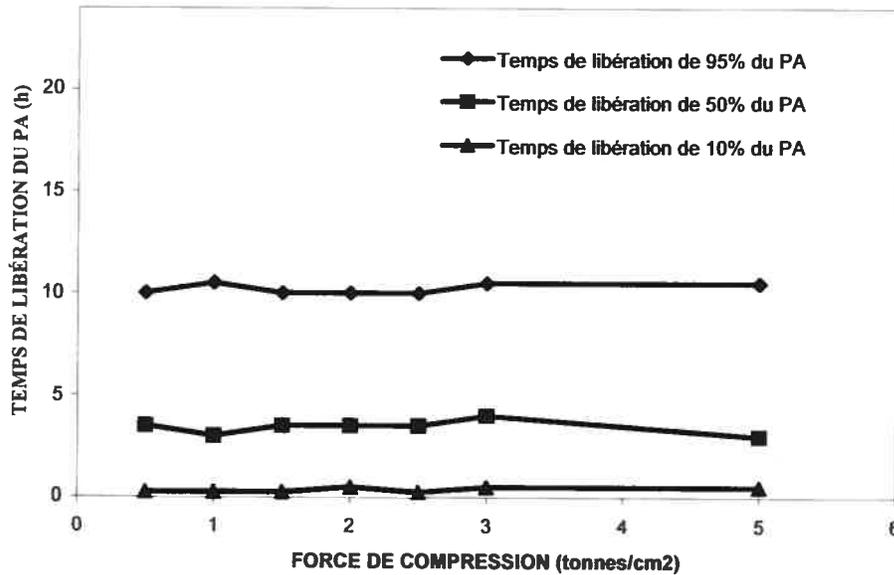


Figure 5.15. Influence de la force de compression sur les temps de libération de 10%, 50% et 95% de la quantité initiale du PA

Or, un système matriciel classique montrerait un abaissement de la vitesse de libération en fonction de l'augmentation de FC, liée à une diminution de la porosité. La théorie selon laquelle le réseau gélifié se comporte comme une membrane perméable à travers laquelle diffuserait le PA pour atteindre le milieu de dissolution (Banker et Rhodes, 2002) permet d'expliquer les résultats opposés observés qui sont apparemment surprenants. Le profil de dissolution ne dépend pas de la porosité matricielle, donc de FC, mais seulement de la capacité du polymère à subir une rétrogradation contrôlée en milieu aqueux. Dès lors, l'effet de la porosité ne pourra se marquer tout au plus que lors du « *burst effect* ».

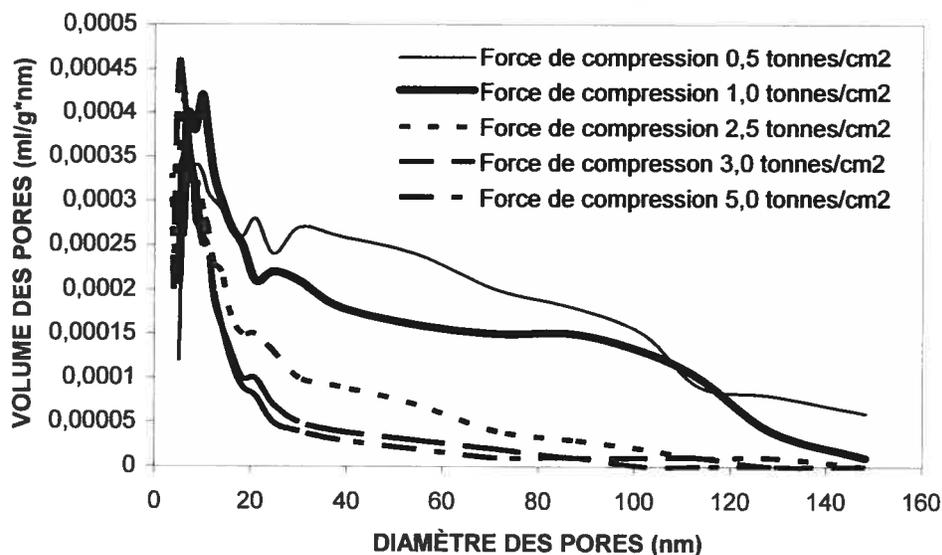


Figure 5.16. Distribution des pores au sein de comprimés matriciels d'acétaminophène à base de carboxyméthylamylose, obtenus pour différentes forces de compression

5.1.4.2. Effet de la teneur en PA

Pour étudier l'influence de la teneur en PA dans le système matriciel SA,CA_{LAB}-1,8, différents comprimés de 400mg ont été fabriqués en variant le pourcentage d'acétaminophène de 1 à 40% par rapport au poids total du comprimé.

La figure 5.17 montre que, pour des % compris entre 1 et 10%, le temps de libération augmente directement avec la quantité de PA au sein de la matrice, ce qui est plutôt étonnant dans le cas d'un PA aussi hydrosoluble que l'acétaminophène. Ceci peut s'expliquer par la théorie du comportement réservoir où il devient logique qu'une augmentation de la teneur en PA soit considérée comme une augmentation de la quantité de PA à l'intérieur de la membrane créée in situ après l'immersion du comprimé et la fin du « *burst effect* » (Venkatraman et coll., 2002). Il faut donc plus de temps pour épuiser le compartiment central si on augmente la quantité de PA interne.

La deuxième partie de la courbe montre une stabilisation du temps de libération pour des % compris entre 10 et 40%. Le phénomène décrit plus haut s'estompe à cause de la concentration trop importante de PA hydrosoluble qui empêche le réseau polymère de se former correctement.

Ces résultats confirment que le réseau polymère SA,CA_{LAB}-1,8 est capable de contrôler la libération de PA solubles et introduits en quantité importante (40%). Il semble aussi qu'à ce niveau, les performances du SA,CA-1,8 soient supérieures au SA,G-2,7, qui montrait déjà à ces pourcentages une érosion et une dissolution plus élevées (Chebli et coll., 2000).

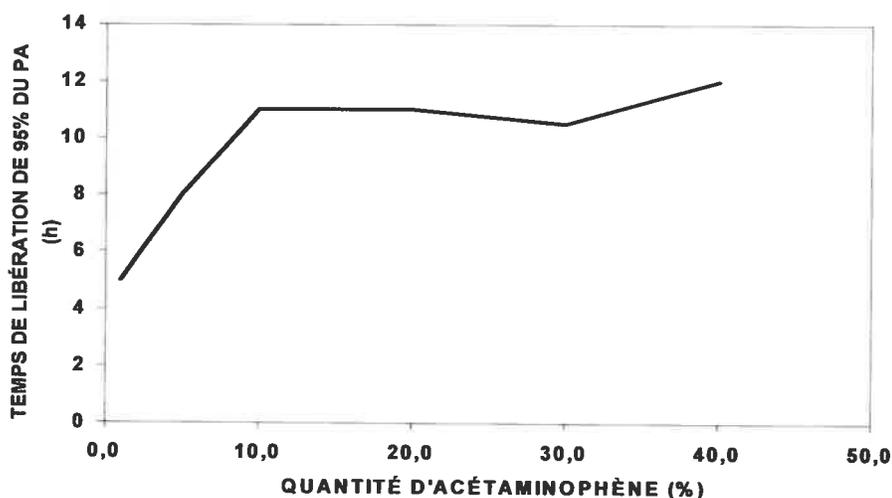


Figure 5.17. Influence de la teneur en PA sur son temps de libération à partir de matrices de carboxyméthylamylose

5.1.4.3. Effet du poids du comprimé

Pour cette étude, les comprimés matriciels réalisés à une force de 2,5 tonnes sont tous composés du même mélange, soit 10% d'acétaminophène et 90% de SA,CA_{LAB}-1,8. Seul le poids des comprimés varie de 150 à 800 mg. Puisque le diamètre des comprimés reste le

même, cela revient à étudier plutôt l'influence de l'épaisseur du comprimé sur la vitesse de libération du PA.

L'augmentation du poids du comprimé ralentit la libération du PA de façon proportionnelle dans la zone 150-500 mg, mais avec un allongement plus conséquent pour un poids de 800 mg (figure 5.18).

On peut admettre que l'eau pénètre à la même vitesse, jusqu'à une certaine profondeur au sein du comprimé, indépendamment de sa taille. Après hydratation, le réarrangement moléculaire aurait lieu rapidement (relaxation), permettant ainsi la formation d'une couche de gel qui en rétrogradant, gênerait la pénétration de l'eau dans les couches plus profondes du comprimé et ralentirait la diffusion et donc la libération subséquente du PA. L'épaisseur de la couche gélifiée serait la même quelle que soit l'épaisseur du comprimé, mais la partie sèche interne et partiellement gélifiée de la matrice varierait selon le poids du comprimé et on assisterait donc à une augmentation importante du contenu en PA au sein du compartiment interne. Il est alors logique qu'il faille plus de temps pour libérer une plus grande quantité de PA puisque la surface de diffusion n'a subi qu'une augmentation mineure.

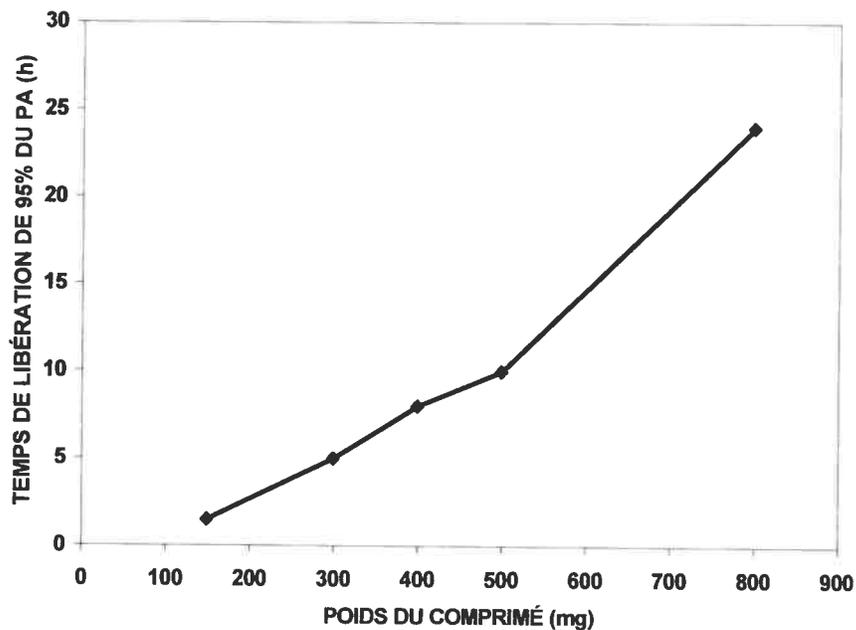


Figure 5.18. Influence du poids du comprimé sur la vitesse de libération de l'acétaminophène à partir de matrices de carboxyméthylamylose

5.1.5. Effet de l'acidité du milieu de dissolution sur le profil de libération *in vitro* à partir d'une matrice SA,CA_{LAB}

Il a été mentionné précédemment (Section 5.1.2) que le prototype de carboxyméthylamylose libérait l'acétaminophène plus rapidement que le standard du laboratoire à base d'amylose substitué par le 1,2-époxypropanol, en particulier lors de la phase du « *burst effect* » (Figure 5.19).

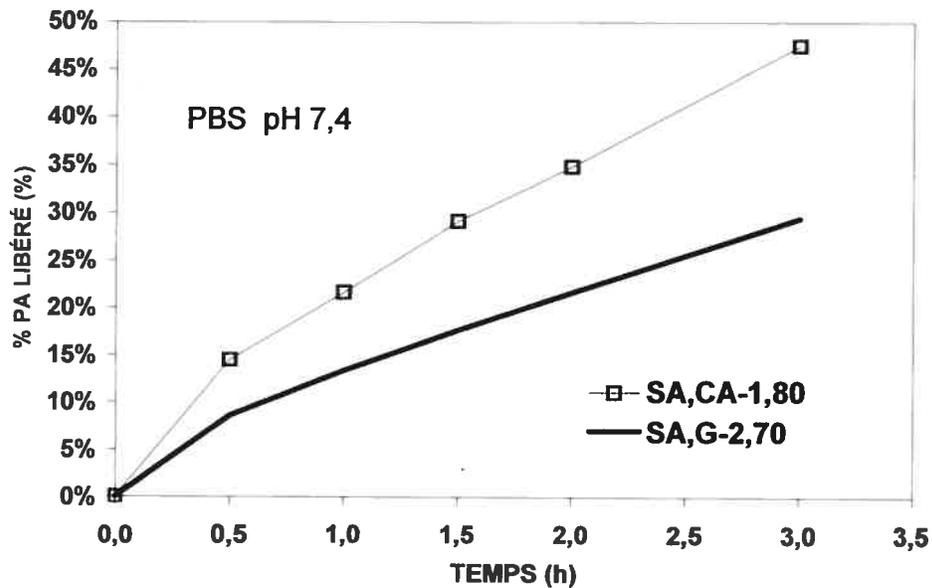


Figure 5.19. Comparaison des profils de libération de l'acétaminophène à partir de matrices à base de SA,G-2,7 et de SA,CA-1,8 (pH = 7,4 ; simulation du milieu intestinal)

Cependant, ces comprimés matriciels sont développés dans l'optique d'une utilisation orale et ils seront dès lors soumis au transit gastro-intestinal normal, soit un passage obligé par l'estomac pour une durée allant de 30 minutes à 3 heures en moyenne. Ceci veut dire que les comprimés seront d'abord exposés à un milieu fortement acide, puis à un milieu évoluant d'une légère acidité à une alcalinité modérée.

On sait aussi que la vitesse de libération est similaire pour les phases II et III du processus de libération. Dès lors, il importe surtout de prédire l'influence de l'acidité du milieu sur le comportement de la matrice lors de la phase I. En conséquence, la libération de l'acétaminophène à partir de matrices à base de SA, CA_{LAB}-1,8 et de SA,G-2,7 a été étudiée dans un milieu fortement acide (HCl 0,1N de pH= 1.2) simulant les conditions gastriques, et cela pour une durée de 3 heures (figure 5.20).

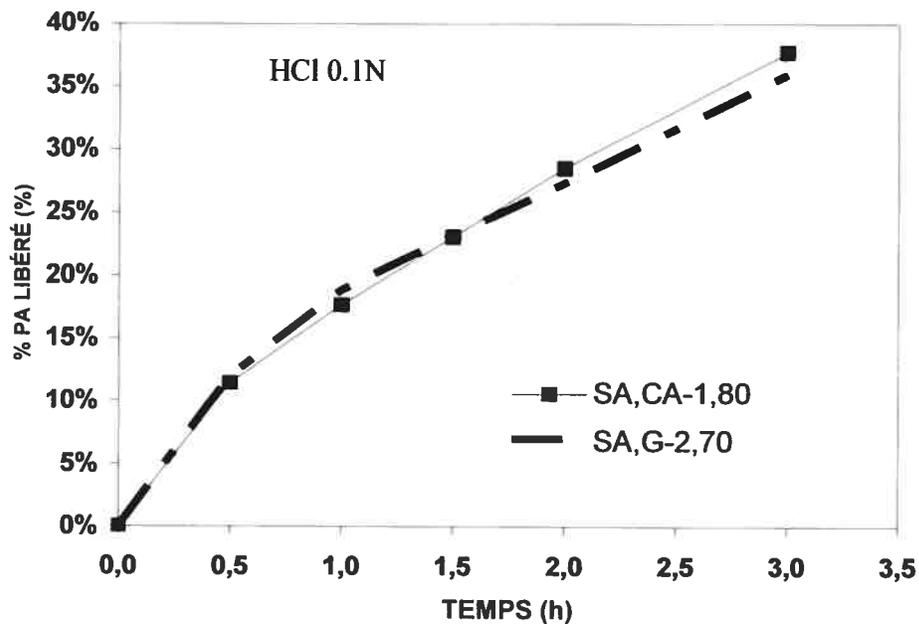


Figure 5.20. Comparaison des profils de libération de l'acétaminophène à partir de matrices à base de SA,G-2,7 et de SA,CA_{LAB}-1,8 (pH = 1.2 ; simulation du milieu gastrique)

Il apparaît qu'en milieu fortement acide, le comportement des deux matrices se révèle similaire ce qui démontre encore plus la validité du prototype développé. À ce pH, la fonction carboxylique n'est pas ionisée et le comportement du polymère peut être assimilé à celui de l'amylose substitué par le 1,2-époxypropanol, soit un polymère non ionique. Dès lors, logiquement à ce pH, seul le nombre et la taille de la substitution joueront un rôle essentiel dans la gélification et la rétrogradation, et donc dans le contrôle de la libération.

Par conséquent, on s'attend à une meilleure équivalence des comprimés matriciels développés dans ce travail (SA,CA_{LAB}-n) par rapport à la référence du laboratoire (SA,G-2,7). Pour démontrer cette équivalence, les conditions d'étude de dissolution ont été changées de manière à les rapprocher le plus possible de l'état physiologique, c'est-à-dire que les échantillons à tester ont été transférés du milieu pH 1.2 (simulation du milieu gastrique) (Chafi et coll., 2003) au milieu pH 7.4 (simulation du milieu intestinal). Un seul profil de libération a été tracé pour chaque échantillon cependant.

À part le pH, un autre facteur important dont on doit tenir compte en vue d'une administration orale d'un médicament ionisable est le temps de résidence dans le milieu gastrique qui dépend d'un ensemble de paramètres (comme mentionné dans le paragraphe 1.4). En conséquence, on a choisi trois valeurs pour le temps de séjour en milieu gastrique simulé, soit 0.5 heures (30 minutes), 1 heure et 2 heures (Mu et coll., 2003).

Donc, les comprimés matriciels à base de carboxyméthylamylose (SA,CA_{LAB}) ont subi des tests en gradient de pH (transfert du milieu acide HCl (pH=1.2) en milieu neutre PBS (pH= 7.4)) pour des séjours de 0.5, 1.0, et 2.0 heures de résidence en milieu acide.

Après les études d'orientation en gradient de pH, les systèmes matriciels **SA,CA_{LAB}-1,55** (soit la limite inférieure du DS acceptable) et **SA,CA_{LAB}-1,8** (retenu précédemment) ont été utilisés pour la suite des tests, car du point de vue qualitatif, ils se rapprochent le plus du système SA,G-2,7. Les DS supérieurs à 1,8 s'érodent. Le système DS 1,75 était à limite entre les systèmes qui craquaient et ceux qui s'érodaient.

Les figures 5.21 et 5.22 montrent l'influence du temps de résidence en milieu acide sur le profil de libération *in vitro* à partir de matrices de SA, CA_{LAB} - 1,55, et SA, CA_{LAB} - 1,8, contenant 10% d'acétaminophène.

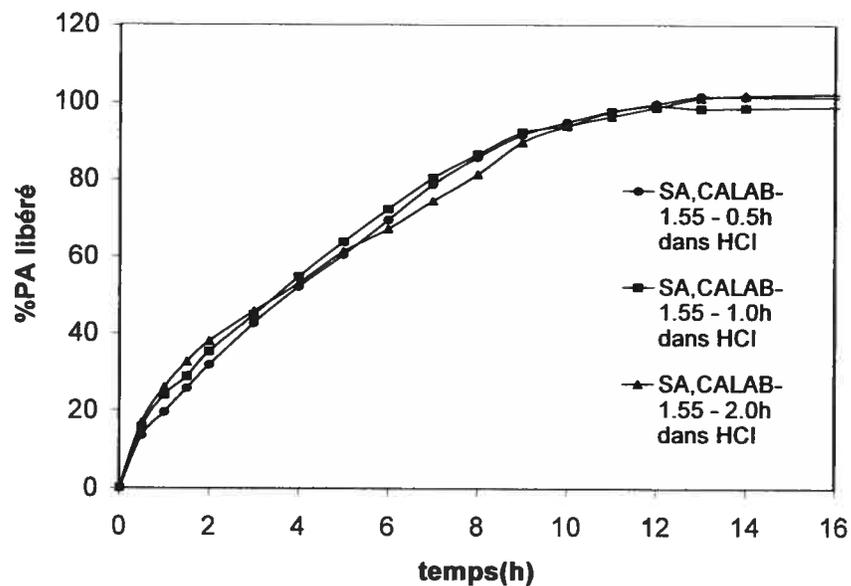


Figure 5.21. Influence du temps de résidence en milieu acide sur le profil de libération *in vitro* à partir de matrices SA, CA_{LAB} - 1,55 contenant 10% d'acétaminophène

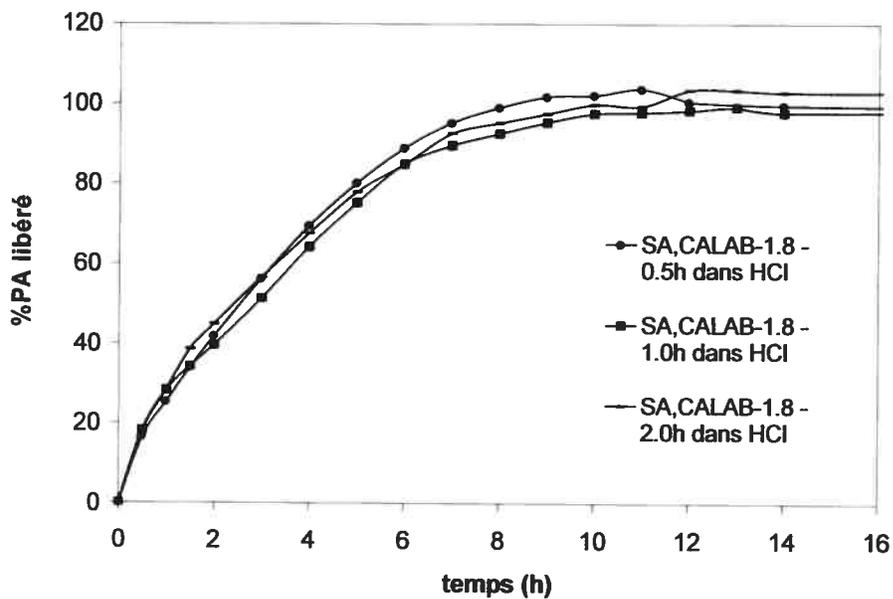


Figure 5.22. Influence du temps de résidence en milieu acide sur le profil de libération *in vitro* à partir de matrices SA, CA_{LAB} - 1,8 contenant 10% d'acétaminophène

D'abord, on peut observer le même type de profil de libération soutenue du PA que dans le cas des essais précédents en milieu PBS. Dans le cas des matrices à base de SA,CA-1,8, on trouve également une prolongation du temps de libération de 95% de PA, de 7-8 heures pour le test en milieu PBS uniquement, à 8-11 heures pour le test en gradient de pH. De plus, il n'y a pas d'influence de la variation du temps de résidence dans le milieu acide sur le profil de libération de l'acétaminophène : toutes les courbes représentatives des systèmes matriciels SA,CA_{LAB}-1,55 et SA,CA_{LAB}-1,8 pour 0.5, 1.0 et 2.0 heures de résidence en milieu HCl sont superposées. On remarque aussi que les comprimés matriciels SA,CA_{LAB}-1,55 maintiennent une libération constante plus longtemps que les comprimés matriciels SA,CA_{LAB}-1,8.

Dans la figure 5.23 on a regroupé les profils de libération du PA en gradient de pH, pour un séjour d'une heure en milieu HCl à partir des matrices SA,CA_{LAB}-1,55 et SA,CA_{LAB}-1,8 pour les comparer au profil de libération du PA à partir de la matrice référence SA,G-2,7, pour des comprimés contenant 10% d'acétaminophène. On remarque la superposition quasi parfaite des graphiques de libération à partir de comprimés matriciels SA,CA_{LAB}-1,55 et SA,G-2,7 ce qui démontre encore plus la validité du prototype développé et consolide le choix du système SA,CA_{LAB}-1,55 en conditions de gradient du pH plus proches des conditions physiologiques au lieu du système SA,CA_{LAB}-1,8 en milieu uniquement PBS. Ce prototype (SA,CA_{LAB}-1,55) dont les propriétés pharmaceutiques sont équivalentes au standard d'amylose substitué par le 1,2-époxypropanol est retenu par le laboratoire. Il servira de modèle pour réaliser la transposition d'échelle nécessaire à une production industrielle, tout en aidant à reconnaître les paramètres clefs de cette opération.

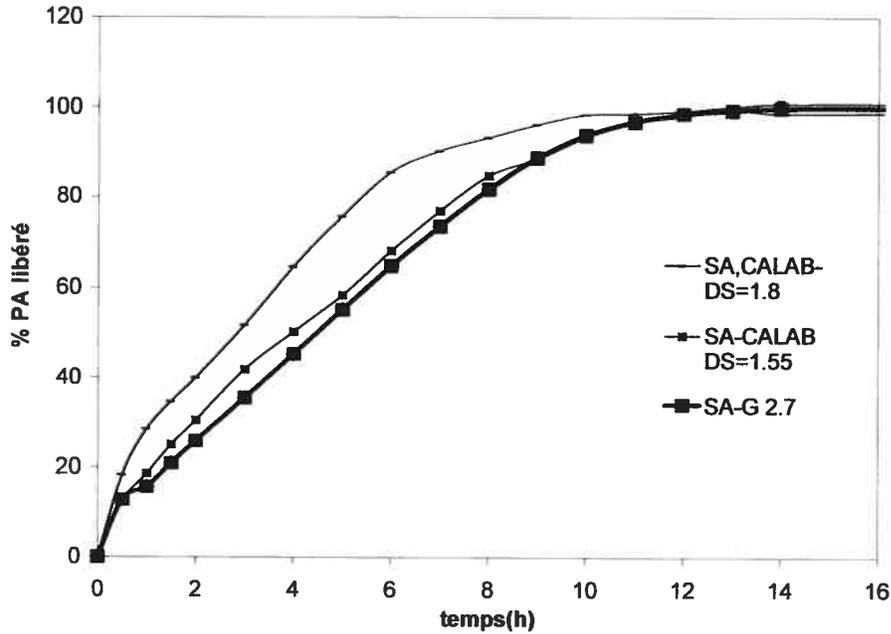


Figure 5.23. Comparaison entre les profils de libération d'acétaminophène à partir de matrices SA,CA_{LAB}-1,55, SA,CA_{LAB}-1,8 et SA,G-2,7 en gradient de pH pour 1heure de résidence en milieu HCl.

Le seul inconvénient pour ce système (SA,CA_{LAB}-1,55) est le fait que les comprimés craquent pendant le test de dissolution quoique ceci ne semble influencer d'aucune façon le profil de libération du PA (acétaminophène). Ce phénomène a été expliqué auparavant, c'est-à-dire qu'en milieu fortement acide, le carboxyméthylamylose se comporte comme un polymère non ionique, donc l'apport d'eau dans la matrice est modéré. De plus, le réseau polymère est très rigide à cause de l'association des chaînes amyliques suite au faible degré de substitution du polymère et l'apport d'eau est encore moindre que s'il était en milieu PBS. Ceci est prouvé par la diminution du «burst effect» en milieu fortement acide et la prolongation subséquente du temps de libération totale du PA (figure 5.24).

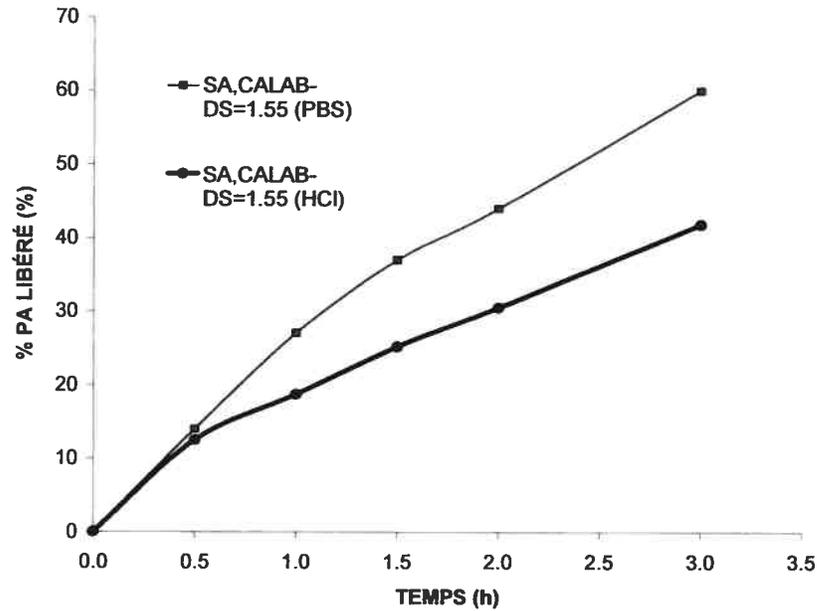


Figure 5.24. Comparaison entre le «burst effect» de la libération d'acétaminophène à partir des matrices de SA,CA_{LAB}-1,55 en milieu PBS et HCl

Dès que le système SA,CA_{LAB}-1,55 est transféré du milieu HCl en milieu PBS, il devient ionisable, donc plus hydrophile, et commencera à présenter des modifications structurales importantes. Ceci augmente l'apport d'eau dans la matrice et le système subit une forte pression osmotique à l'intérieur ce qui le fait éclater (figure 5.25). Mieux encore pour les résultats en gradient de pH, est le fait que le craquement du comprimé apparaît plus tard (7 heures de séjour total en gradient de pH par rapport à 4 heures de séjour en milieu uniquement PBS) et que, malgré l'éclatement, le comprimé ne se désintègre pas et garde la consistance élastique, non friable et hydratée après 24 heures d'immersion (figure 5.26, gauche). Une fois sorti du milieu, le comprimé laissé à sécher à l'air libre pendant 24 heures se déshydrate tout en maintenant sa forme (figure 5.26, droite).

Il apparaît dès lors évident que le changement de pH, dans les limites physiologiques, ne détruit pas la majorité des ponts hydrogène impliqués dans la structuration d'un réseau polymère stable. Cependant, ceux-ci expliquent aussi que le réseau manque d'élasticité et que la pression osmotique interne finisse par rompre le comprimé.

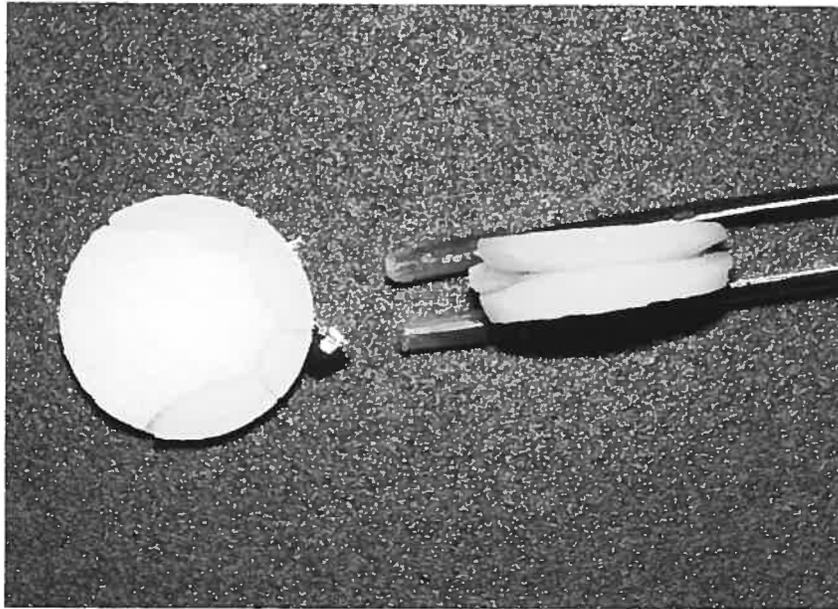


Figure 5.25. Image du comprimé matriciel SA,CA_{LAB}-1,55 après 12 heures d'immersion (vues d'en haut à gauche, et de profil à droite)



Figure 5.26. Image du comprimé matriciel SA,CALAB-1,55 : hydraté, après 24 heures d'immersion en gradient de pH, à gauche; déshydraté, 24 heures après séchage à l'air libre, à droite

5.1.6. Conclusion

Cette première partie du travail a permis de développer un nouvel agent de contrôle de la libération de médicament, considéré comme non-toxique par la *Food and Drug Administration*. Afin d'obtenir un carboxyméthylamidon à haute teneur en amylose, il a été convenu d'utiliser comme agent substituant le chloracétate de sodium.

La synthèse du polymère a été optimisée à l'échelle du laboratoire pour obtenir des matrices à libération contrôlée qui soient aisées à formuler. Cette sélection a été effectuée en se basant principalement sur les cinétiques de libération de PA d'une formulation type, en milieu PBS et en gradient de pH, et les cinétiques d'absorption d'eau de comprimés constitués uniquement de polymère. Un paramètre clef est l'évaluation et le possible contrôle de l'apparition de fissures et autres craquements au sein du comprimé même si apparemment cela n'influence pas la cinétique de libération du modèle de principe actif choisi.

Le paramètre le plus important à contrôler dans la réaction de synthèse est le degré de substitution. En effet, lorsque les chaînes d'amylose ne sont pas assez substituées ($DS < 1,8$), l'amylose gélifié a tendance à subir une rétrogradation, c'est-à-dire une association entre les chaînes, qui rigidifie le gel. Un apport important d'eau finit par créer une forte pression qui fait éclater le comprimé. Pour un DS adéquat de 1,8-1,85, les chaînes d'amylose substituées sont plus hydrophiles et leur rétrogradation est plus gênée. Ces chaînes vont appeler plus d'eau causant la formation d'une structure gélatineuse de la matrice. D'une part, la mobilité des chaînes n'est pas trop entravée par les substituants et d'autre part, l'encombrement stérique est optimal ce qui permet une rétrogradation limitée du polymère. On obtient donc une structure qui montre assez de rigidité pour freiner la pénétration d'eau et la libération subséquente de PA. Cependant, cette structure est suffisamment élastique pour résister aux fortes pressions osmotiques qui pourraient faire éclater le comprimé. Pour des DS élevés, les matrices SA, CA-n sont de plus en plus hydrophiles ce qui augmente leur capacité d'absorption

d'eau et fragilise le réseau. De plus, l'encombrement stérique est tel qu'il inhibe la rétrogradation et accélère la libération du PA par érosion physique de la matrice. Cependant, lorsqu'on considère la performance de la matrice en gradient de pH, le choix doit se porter sur le SA,CA-1.55 malgré les phénomènes de fissuration des comprimés pour autant que ce problème de fissures puisse être résolu.

En conclusion, cette étude a abouti à l'obtention d'un prototype dont les propriétés pharmaceutiques sont équivalentes au standard d'amylose substitué par le 1,2-époxypropanol retenu par le laboratoire. Ce prototype servira de modèle pour réaliser la transposition d'échelle nécessaire à une production industrielle, tout en aidant à reconnaître les paramètres clefs de cette opération.

5.2. Évaluation d'un pilote de carboxyméthylamylose préparé en milieu industriel

5.2.1. Obtention et caractéristiques des lots pilotes SA,CA_{PILOTE}

L'excipient obtenu, dénommé SA,CA_{PILOTE}, provient de Roquette Frères S. A. (Lestrem, France). Il s'agit d'un sel sodique de carboxyméthylamidon à haute teneur en amylose (Type Eurylon); le taux de substitution du SA, CA-0.05 est de 0,05 mole de réactif par mole d'anhydroglucose (poids sec d'amidon divisé par 162, le Mw du motif d'anhydroglucose). Signalons que l'expression du degré de substitution employée ici diffère de celle utilisée jusqu'à présent. La fabrication des lots s'effectue en réacteur de 50-100 kg. L'excipient sera utilisé tel quel, sans aucun traitement ou modification additionnels.

Certaines expériences d'orientation seront également réalisées avec du SA, CA_{PILOTE}-0,07, un carboxyméthylamidon d'un taux de substitution plus élevé et communément dénommé SA, CA-0,07.

5.2.2. Conditions d'utilisation et évaluation *in vitro* du SA,CA_{PILOTE}

5.2.2.1. Conditions d'évaluation *in vitro* : pH et temps de résidence gastrique

L'étude des performances du sel sodique de carboxyméthylamylose synthétisé au laboratoire (DS=1.55) a démontré qu'un système matriciel à base de cet excipient possédait d'excellentes propriétés de contrôle de la libération de PA. Néanmoins, pour un polymère ionique tel que le SA,CA, les conditions d'évaluation de la matrice doivent se rapprocher le plus possible d'une situation *in vivo*, soient une évolution du pH semblable à la situation rencontrée lors d'un transit gastro-intestinal typique et des temps de résidence gastrique basés sur le même principe. Une évaluation ignorant cette réalité physiologique donnerait une image

erronée des performances du système matriciel, inévitablement éloignée de sa finalité thérapeutique.

Ainsi, le but de cette partie du travail sera de déterminer si une matrice de SA, CA_{PILOTE} se comporte de façon équivalente à une matrice de SA,CA_{LAB}-1.55 et à une matrice de SA,G-2.7 dans des conditions *in vitro* se rapprochant le plus possible de la réalité physiologique.

Dès lors, deux aspects doivent être considérés, soient la cinétique de libération et l'évolution macroscopique du comprimé.

En effet, la cinétique de libération du principe actif est en relation directe avec l'efficacité thérapeutique qui suppose une durée d'action suffisante du médicament et un contrôle prédéterminé de la quantité de médicament libérée dans le temps.

Cependant, l'aspect macroscopique adéquat de la forme pharmaceutique et sa stabilité au cours du temps d'utilisation *in vivo* ne doivent pas être négligés car ils garantissent la sécurité du système en plus de son adaptation possible à d'autres technologies comme les comprimés enrobés à sec ou les comprimés à couches multiples.

Ainsi, il a été démontré précédemment que les matrices à base de SA, CA-1.55 présentaient des fissures et craquements sans toutefois entraîner une désagrégation complète des comprimés. Cependant, le risque d'une fragmentation de la forme pharmaceutique est bien réel car *in vivo*, la présence de nourriture et les mouvements de l'estomac pourraient faciliter un broyage ou une fragmentation de la matrice. Ceci pourrait entraîner une accélération de la libération du PA, en particulier si celui-ci est très soluble. Cette fragmentation potentielle empêche également l'utilisation de toute technologie nécessitant le maintien de l'intégrité de la matrice, comme par exemple les comprimés enrobés à sec, les comprimés à couches multiples et les comprimés à libération contrôlée par la géométrie.

Il apparaît donc que non seulement la libération *in vitro* à partir des comprimés de SA, CA_{PILOTE} devra être évaluée en gradient de pH, mais

que l'intégrité de la matrice devra aussi être vérifiée et préservée, dans l'optique d'une transposition d'échelle réussie. Considérant également que le transit stomacal est fortement variable selon les conditions physiologiques (nourriture, boisson, maladie, caractéristiques individuelles ...), le protocole d'étude devra tenir compte de cette variable en variant les temps d'immersion en milieu acide.

5.2.2.2. Études d'orientation

Choix du type de SA, CA-n et problèmes rencontrés

Les premiers essais ont été réalisés sur des comprimés contenant un PA non ionique et dont la dissolution n'est pas affectée par les changements de pH aux valeurs physiologiques. Les essais effectués en utilisant principalement le SA,CA-0.05, mais aussi le SA,CA-0.07 sont présentés au tableau 5.1.

N	PA	SA, CA - 0.05	SA, CA - 0.07	Fissures		Éclatement	
	(%)	(%)	(%)	Temps (h)	Type	Temps (h)	Type
1	10	90		4,6	F1	8.0	D
2	10		90	1,5	F1	4.5	D
3	20	80		4,6	F1	8.0	D
4	20		80	1,5	F1	2.0	D
5	30	70		3,0	F1	4.0	D
6	50	50		Désintégration			
7	60	40		Désintégration			
8	80	20		Poudre incompressible			

Tableau 5. 1. Essais d'orientation avec le SA,CA-0.05 ou le SA, CA-0.07 et des concentrations croissantes d'un PA non ionique

Les essais 1, 3 et 5 montrent que la simple association du PA et de l'excipient SA, CA-0.05 n'est pas suffisante pour prévenir l'apparition d'une fissure menant ultimement à l'éclatement du comprimé sous la forme « diablo ». De plus, l'augmentation de la concentration en PA ne favorise pas l'obtention d'un comprimé matriciel ne présentant pas de fissure alors qu'on aurait pu penser qu'une augmentation de la porosité matricielle suite à l'accroissement de la quantité de PA donnerait une structure moins dense, plus élastique et résistant donc mieux à la pression osmotique interne développée suite à la dissolution du PA. En fait, de manière surprenante, une augmentation de la concentration en PA entraîne une diminution du temps d'apparition de fissures et d'éclatement. Les figures 5.25 et 5.26 illustrent le genre de problèmes rencontrés lors de l'immersion de ces systèmes matriciels en milieu acide, puis légèrement alcalin.

Lorsqu'on dépasse 50% de PA (essais 6 et 7), un phénomène d'érosion-désintégration apparaît ce qui pourrait évidemment empêcher le contrôle de la libération du PA puisque l'intégrité de la forme pharmaceutique n'est pas maintenue.

Enfin, des concentrations trop importantes d'acétaminophène empêchent l'obtention d'un comprimé intact et donc son évaluation subséquente (essai 8).

Les essais effectués avec le SA, CA-0.07 (essais 2 et 4) montrent que l'augmentation du taux de substitution n'améliore pas la stabilité du système matriciel, et même accélère l'apparition des craquements. Dès lors, le SA, CA-0.07 sera rejeté.

Il devient également évident que ce problème de fissures et craquements, rencontré précédemment avec le carboxyméthylamidon synthétisé à l'échelle du laboratoire, i.e. le SA, CA-1.55, doit absolument être résolu pour considérer l'utilisation du SA, CA à un niveau clinique.

Association d'un polymère non ionique gélifiable

Puisque le polymère SA, CA-0.05 présente un problème de rigidité et de manque d'élasticité qui empêchent un gonflement adéquat de la matrice, il semble logique de vouloir lui associer un autre polymère doté d'une meilleure élasticité à l'état gélifié. Cette approche permettrait ainsi de combiner le caractère élastique du nouveau polymère à la rigidité du SA, CA-0.05 qui amène une diminution de la vitesse de diffusion de l'eau et du PA à travers celui-ci. D'autre part, si le polymère additionnel absorbe l'eau et gélifie, il est logique de penser que celui-ci pourra colmater les fissures pouvant apparaître dans le comprimé et éviter le stade final d'éclatement.

Les essais ont été effectués dans un premier temps avec l'hydroxypropylméthylcellulose (K4M, Methocel), un hydrogel largement utilisé dans les formes orales à libération contrôlée (Tableau 5.2.).

N	PA	SA, CA - 0.05	SA, CA - 0.07	HPMC Methocel K4M	Fissures		Éclatement	
					Temps (h)	Type	Temps (h)	Type
1	10	0		90	Non			
2	10	10		80	Non			
3	10	25		65	Non			
4	10	45		45	6	nF1	2.0	Feuillets
5	10	50		40	6	nF1	4.0	Feuillets
6	10	60		30	6	nF1		Feuillets
7	10	65		25	2	nF1		Feuillets
8	10	70		20	2	nF1		Feuillets
9	10	72		18	4,5	F1+F 2		Ch+D
10	10	75		15	5	F1		D

Tableau 5. 2. Essais d'orientation avec le SA,CA-0,05 et des concentrations croissantes d'un polymère non ionique, l'HPMC K4M

Le comprimé 1 ne contient que le PA, l'acétaminophène, et l'HPMC K4M. Ce comprimé gonfle de façon importante (au moins 300%) et donne une masse gélatineuse transparente au bout de 24 h. Aucune fissure ou fracture n'est visible sur le comprimé.

Les comprimés 2 et 3 contiennent un faible pourcentage de SA, CA-0.05 (de 10 à 25%) et se comportent comme le comprimé N°1 quoique l'on puisse observer une certaine érosion. Cependant, il faut noter que le comprimé contient essentiellement de l'HPMC K4M et que le SA, CA-0.05 n'exerce aucune influence détectable à cause de sa faible concentration. Ces comprimés ne sont également d'aucun intérêt car la technologie de l'amylose substitué implique une concentration en SA, CA-n égale ou supérieure aux autres agents de contrôle présents dans le comprimé.

Les comprimés 4 à 10 contiennent des concentrations croissantes en SA, CA-0.05. Malheureusement, l'hypothèse d'une protection offerte par l'HPMC K4M ne se vérifie pas. Les concentrations croissantes de SA, CA-0.05 amènent l'apparition de petites fissures multiples de type F1 pour finalement retrouver aux concentrations élevées les phénomènes classiques de F1+F2 et puis F1 à partir de 75% de SA, CA-0.05. De plus, on voit survenir un phénomène nouveau pour les concentrations d'HPMC K4M de 45 à 20%, soit une dislocation du comprimé en feuillets multiples, comme une série de disques superposés.

Il est donc évident que l'addition d'un polymère non ionique tel que l'HPMC K4M n'améliore pas les caractéristiques de ces comprimés matriciels quant au maintien de leur intégrité.

L'hypothèse précédente a également été vérifiée pour le cas de comprimés matriciels à base de SA, CA-0.07 et les résultats sont présentés dans le Tableau 5.3.

N	PA	SA, CA - 0.05	SA, CA - 0.07	HPMC Methocel K4M	Fissures		Éclatement	
		(%)	(%)	(%)	Temps (h)	Type	Temps (h)	Type
1	10		60	30	4,5	nF1		Feuillets
2	10		70	20	3	F1+F2		Ch+D

Tableau 5. 3. Essais d'orientation avec le SA, CA-0.07 et des concentrations croissantes d'un polymère non ionique, l'HPMC K4M

Les résultats obtenus avec le SA, CA-0.07 confirment son efficacité inférieure au SA, CA-0.05 (soit un temps inférieur d'apparition des mêmes phénomènes, soit une aggravation des phénomènes de fissures et d'éclatement) et l'incapacité de l'HPMC K4M à corriger les problèmes de fissures et éclatements des comprimés (Tableau 5.3.).

Il a été suggéré, au vu des résultats des tableaux 5.2. et 5.3., que l'observation d'une structure feuilletée pouvait être due à une vitesse d'hydratation et une gélification trop rapides du polymère ajouté, l'HPMC K4M. Afin de parer à ce problème, l'HPMC E4M, sera utilisé. Ce polymère présente un taux de substitution en groupes méthoxyles qui est supérieur alors que le taux de substitution en hydroxypropoxyles reste identique. Les poids moléculaires de ces deux polymères restant sensiblement identiques, la viscosité restera similaire, mais la vitesse d'hydratation sera plus lente pour l'HPMC E4M.

Les résultats obtenus pour l'association de l'HPMC E4M et du SA, CA-0.05 sont présentés dans le tableau 5.4.

N	PA	SA, CA - 0.05	SA, CA - 0.07	HPMC Methocel E4M	Fissures		Éclatement	
					Temps (h)	Type	Temps (h)	Type
1	10	0		90	Non			
2	10	45		45	6	nF1		Feuillets
3	10	50		40	6	nF1		Feuillets
4	10	60		30	6	nF1		Feuillets

Tableau 5. 4. Essais d'orientation avec le SA,CA-0,05 et des concentrations croissantes d'un polymère non ionique, l'HPMC E4M

Les résultats obtenus pour l'HPMC E4M associée au SA, CA-0.05 sont similaires à ceux obtenus dans le cas de l'HPMC K4M (Tableau 5.2.) et confirment l'absence d'amélioration apportée par l'association de l'HPMC, de type K4M ou E4M, au SA,CA, lorsque celui-ci est le constituant majoritaire parmi les agents de contrôle de la formulation. Ainsi, le problème de l'évolution macroscopique des comprimés matriciels, en particulier l'apparition de fissures et l'éclatement de la forme pharmaceutique, demeure malgré l'addition d'un polymère non ionique tel que l'HPMC K4M ou E4M.

L'hydroxyéthylcellulose, polymère plus hydrophobe que l'HPMC, a également été évaluée, mais les résultats ne sont pas plus convaincants et ne montrent aucune amélioration par rapport à la seule présence de SA, CA-0.05 ou l'addition d'HPMC. Par exemple, une formulation contenant 10% d'acétaminophène, 75 % de SA, CA-0.05 et 15 % d'HEC montre une apparition de fissure de type F1 après 3.5 h et l'éclatement final du comprimé sous la forme diablo (D).

Association d'un polymère ionique gélifiable

La tentative suivante pour améliorer l'état des comprimés à base de SA, CA fait appel à l'utilisation d'un polymère ionique, gélifiable et qui

présente une fonction carboxylate : le carbomer, souvent appelé Carbopol®.

L'hypothèse était que lors du passage du comprimé dans un milieu légèrement acide, neutre ou légèrement alcalin, le SA, CA-0.05 pouvait subir une certaine dissociation au niveau de la fonction acide carboxylique, mais que, principalement en périphérie, les ponts hydrogène établis solidement via les fonctions hydroxyles ou les fonctions acide carboxylique disponibles, demeureraient entre les chaînes d'amylose. Dans cette optique, la présence d'un autre polymère présentant une fonction acide pouvait aider à maintenir le milieu acide favorable au maintien des ponts hydrogène d'autant plus que ce polymère ne diffuserait pas vers l'extérieur du comprimé.

Les résultats des tests d'orientation avec le carbomer sont présentés dans le tableau 5.5.

N	PA	SA, CA - 0.05	Carbopol 974 P NF	Stéarate de Magnésium	Fissures		Éclatement	
	(%)	(%)	(%)	(%)	Temps (h)	Type	Temps (h)	Type
1	10	75	15		7	F1		D
2	10	74,5	15	0,5	Non		Érosion importante	
3	10	79,5	10	0,5	Non		Érosion importante	

Tableau 5.5. Essais d'orientation avec le SA,CA-0,05 et un polymère ionisable, le carbomer

L'hypothèse décrite plus haut s'est révélée erronée car le Carbomer n'a pas pu empêcher l'apparition d'une fissure tout comme l'éclatement final de la matrice sous forme de diabolo (D) (Tableau 5.5., comprimé n°1). Toutefois, le comprimé 1 présentait un gonflement plus important que dans le cas de la formulation comprenant seulement le SA, CA-0.05.

La formulation a été modifiée et un lubrifiant, le stéarate de magnésium a été ajouté en concentration usuelle au mélange carbopol/SA, CA-0.05. Les comprimés 2 et 3 ont été immergés pendant 0,5 heure dans le milieu acide, puis transférés en milieu PBS.

Les résultats obtenus pour ces comprimés montrent que l'addition du Carbopol et du stéarate de magnésium à la formulation ne peut être considérée comme une solution au problème de fragmentation du comprimé puisque dans ce cas, on observe l'apparition d'un phénomène nouveau, soit une importante érosion du comprimé.

Association d'amidon et de ses dérivés

L'association du SA, CA-0.05 ou 0.07 avec des polymères gélifiables, ionisables ou non, n'ayant pu résoudre le problème de l'apparition de fissures au sein des comprimés, ni même l'éclatement des comprimés matriciels, les essais suivants ont porté sur l'association de polymères présentant des structures analogues au SA, CA, mais sans groupements carboxyliques greffés sur la structure principale, soient l'amidon et certains de ses dérivés. En effet, la présence d'un amidon de maïs totalement pré-gélatinisé, donc dispersible et partiellement soluble dans l'eau froide devrait améliorer les capacités de gonflement de la matrice et par là rendre celle-ci plus élastique et donc éviter les problèmes de fissures et éclatement rencontrés jusqu'à présent.

Les résultats obtenus pour l'association entre le SA, CA-0.05 ou 0.07 et le Lycatab® PGS (Roquette Frères S.A.), un amidon entièrement pré-gélatinisé, sont présentés dans le tableau 5.6.

N	PA	SA, CA - 0.05	SA, CA - 0.07	Lycatab® PGS	Fissures		Éclatement	
		(%)	(%)	(%)	Temps (h)	Type	Temps (h)	Type
1	10	89,75		0,25	4,50	F1	7.00	D
2	10	88,75		1,25	4,50	F1	7.00	D
3	10	87,50		2,50	4,50	F1	8.00	D
4	10	85,00		5,00	5,00	F1	8.00	D
5	10	80,00		10,00	5,00	F1	8.00	D
6	10	75,00		15,00	4,50	F1	8,00	D
7	10		89,75	0,25	1,00	F1	3,50	D
8	10		88,75	1,25	1,00	F1	3,50	D
9	10		87,50	2,50	1,00	F1	3,50	D
10	10		85,00	5,00	1,00	F1	3,50	D
11	10		80,00	10,00	1,00	F1	3,50	D

Tableau 5.6. Essais d'orientation avec le SA, CA-0,05 et le SA, CA-0.07 et des concentrations croissantes d'un amidon totalement prégélatinisé, le Lycatab® PGS

Les résultats obtenus pour les comprimés 1 à 6 montrent qu'il n'y a aucun avantage significatif à combiner le Lycatab® PGS au SA, CA-0.05. Quant à l'association de ce même amidon, mais avec le SA, CA-0.07, elle donne des résultats encore moins bons que le SA, CA-0.07 seul comme le montrent les résultats obtenus pour les comprimés 7 à 11. Ceci confirme aussi les observations précédentes, à savoir la meilleure performance du SA, CA-0.05 par rapport au SA, CA-0.07. Cependant, le problème principal des fissures et éclatement de la matrice demeure non résolu.

Il était cependant possible que les mauvais résultats obtenus pour le Lycatab® PGS proviennent de la proportion importante d'amylopectine présente dans cet excipient, soit env. 70%. Il a donc été décidé de préparer un amidon à forte teneur en amylose (env. 70%), qui soit totaleme nt prégélatinisé et traité de façon identique au SA, CA préparé au laboratoire, mais sans la réaction avec le chloracétate de sodium. Signalons que l'utilisation d'un amidon natif n'a pas été envisagée, peu importe les proportions d'amylose et d'amylopectine, car ce type d'amidon

ne gonfle que modérément et ne peut aider ainsi à la formation d'un gel structuré.

Les résultats obtenus pour l'association entre le SA, CA-0.05 et le SA, CA-0.00 sont présentés dans le tableau 5.7.

N	PA	SA, CA - 0.05	SA, CA - 0.00	Fissures		Éclatement	
	(%)	(%)	(%)	Temps (h)	Type	Temps (h)	Type
1	10	80	10	5,50	F1+F2	8.00	D
2	10	70	20	6,00	F1+F2	8.00	D
3	10	60	30	6,00	F1+F2	8.00	D
4	10	50	40	6,00	F1+F2	8.00	D

Tableau 5.7. Essais d'orientation avec le SA, CA-0,05 et des concentrations croissantes d'un amidon totalement prégélatinisé à haute teneur en amylose

Les résultats obtenus pour les comprimés 1 à 4 montrent que les phénomènes de fissures et d'éclatement sont toujours présents. Dans le cas des fissures, on peut observer un gain minimal de temps, soit une heure de plus avant l'apparition du phénomène, mais par contre, on observe plus de fissures et de différents types (F1+F2). Rien ne change cependant, au niveau de l'éclatement.

La tentative suivante a été d'utiliser un polymère de même nature que l'amidon, mais de poids moléculaire plus faible, soit une dextrine, Dextrin Type 2 (Sigma).

Les résultats obtenus pour l'association du SA, CA-0.05 ou 0.07 avec une dextrine sont présentés dans le tableau 5.8.

N	PA	SA, CA - 0.05	SA, CA - 0.07	Dextrin Type 2 Sigma	Fissures		Éclatement	
		(%)	(%)	(%)	Temps (h)	Type	Temps (h)	Type
1	10	87		3	4,66	F1	7,66	D
2	10	85		5	4,66	F1	7,66	D
3	10	80		10	4,66	F1	7,66	D
4	10	75		15	4,00	F1	5,66	D
5	10	70		20	3,75	F1	5,66	D
6	10		87	3	1,50	F1	4,50	D
7	10		85	5	1,50	F1	4,00	D
8	10		80	10	1,50	F1	4,00	D
9	10		75	15	1,00	F1	2,00	D
10	10		70	20	1,00	F1	2,00	D

Tableau 5.8. Essais d'orientation avec le SA, CA-0,05 ou le SA, CA-0,07 et des concentrations croissantes d'une dextrine

L'analyse des résultats des comprimés 1 à 5 prouve qu'il n'y a aucun avantage à combiner une dextrine au SA, CA-0,05 et on peut même constater que le temps d'apparition des phénomènes de fissures et d'éclatement diminue lorsqu'on augmente la concentration en dextrine. La même observation peut être faite pour les comprimés 6 à 10, à base de SA, CA-0,07. Ces résultats confirment également la supériorité du SA, CA-0,05 sur le SA, CA-0,07.

Association de diluants solubles ou insolubles

D'autres essais ont été effectués avec des diluants utilisés couramment dans les comprimés pharmaceutiques. Ainsi, le sucré, un diluant soluble et non ionique, a été combiné au SA, CA-0,05, mais les effets se sont révélés négatifs. Par exemple, un comprimé contenant 10% de PA, 80% de SA, CA-0,05 et 10% de saccharose présente des fissures de type F1+F2 après seulement 2 heures et éclate au bout de 4 heures (D+Ch). Les observations vont donc dans le même sens que les

expériences sur la dextrine et il est évident que l'augmentation de la solubilité de l'excipient (saccharose>dextrine>amidon), non ionique et de nature saccharidique, nuit à l'intégrité du comprimé.

Puisqu'une augmentation de la solubilité de l'additif montrait des effets négatifs sur l'intégrité des comprimés à base de SA, CA-0.05, les essais ont alors été orientés vers l'utilisation de diluants insolubles tel que l'Emcompress®, un type de phosphate de calcium. Ici également, les essais se sont révélés non concluants et ont même démontré une influence négative de l'excipient insoluble. Par exemple, une formulation de comprimé contenant 10% de PA, 75% de SA, CA-0.05 et 15% d'Emcompress® présente une fissure de type F1 après 1,5 heure et finit par éclater (D).

Association avec des molécules ioniques solubles

Le SA, CA, lorsqu'il est présent en quantité suffisante au sein d'un comprimé immergé en milieu aqueux acide, a la particularité de créer un réseau polymère rigide. Celui-ci gonfle peu suite à l'établissement de ponts hydrogène qui permettent l'association des chaînes d'amylose entre elles, grâce aux fonctions hydroxyles de l'amylose mais surtout grâce aux fonctions carboxyliques à l'état non dissocié apportées par la substitution chimique de l'amylose tel que les tests de libération *in vitro* en gradient de pH nous ont permis de le découvrir.

Dès lors, il est normal que l'eau qui pénètre à l'intérieur du comprimé dissout le médicament et que ce médicament dissous ne puisse diffuser facilement hors du comprimé à cause de la rigidité et de la cohésion du réseau polymère ce qui crée une pression osmotique interne considérable qui finit par fissurer et même éclater le comprimé.

En principe, une substance soluble, médicament ou excipient, présente dans le comprimé matriciel augmente donc le risque de fissuration et d'éclatement du comprimé. En effet, une substance

fortement soluble, se dissoudra rapidement et facilement, créera un appel d'eau au sein du comprimé et augmentera fortement la pression osmotique interne du comprimé qui occasionnera la fragmentation de celui-ci. Les exemples décrits plus haut confirment cette déclaration.

On pourrait en déduire que la formulation de matrices à base de SA, CA devrait logiquement éviter la présence de substances solubles, et en particulier de substances ioniques; en effet, celles-ci sont en général fortement solubles, mais surtout dotées d'importantes propriétés osmotiques bien connues dans le milieu pharmaceutique. Par exemple, le chlorure de sodium ou les agents tampons phosphatés sont largement utilisés dans les solutions injectables de médicaments pour augmenter la pression osmotique de celles-ci jusqu'à un niveau compatible avec l'usage intra-veineux.

Malgré cela, il a été décidé de tenter d'associer au SA, CA des substances ioniques solubles comme des acides organiques de faible poids moléculaire, des bases organiques de faible poids moléculaire, des agents tampons et des électrolytes.

Les résultats obtenus pour l'association d'un acide organique de faible poids moléculaire, l'acide citrique, sont présentés dans le tableau 5.9.

N	PA	SA, CA - 0.05	Acide citrique	Fissures		Éclatement	
	(%)	(%)	(%)	Temps (h)	Type	Temps (h)	Type
1	10	85	5	5,00	F2	7.00	D+Ch*
2	10	80	10	6,00	F2	8.00	D+Ch*

Tableau 5.9. Essais d'orientation avec le SA, CA-0,05 et des concentrations croissantes d'acide citrique

Comme le montrent les résultats du tableau 5.9., des concentrations croissantes d'acide citrique permettent d'augmenter le temps avant l'apparition d'une fissure par rapport à l'utilisation de SA, CA-0.05 pur. D'autre part, le type de fissure observée est moins sévère (type F2) ce qui confirme le surprenant bénéfice de l'addition de substances ionisables hydrosolubles. Il faut signaler que le phénomène d'éclatement reste présent mais qu'il est observé sur une seule face et que là aussi, on observe qualitativement une transition vers un état plus favorable, soit un effet de type champignon, ce qui confirme la diminution de la tension interne supportée par le comprimé.

Donc, la présence d'un acide organique hydrosoluble même en quantité relativement faible favorise le maintien de l'intégrité de la matrice. Ceci est surprenant quand on considère l'ensemble des résultats obtenus jusqu'à présent et en particulier les résultats négatifs obtenus pour une substance hydrosoluble comme le saccharose et pour un polymère à fonction acide faible comme le carbomer, surtout si on se rappelle la discussion en tête de cette section portant sur les molécules ioniques solubles.

Considérant le bénéfice à utiliser des acides organiques de faible poids moléculaire, il a été décidé de vérifier l'effet d'une base organique de faible poids moléculaire, l'arginine (chlorhydrate) sur l'intégrité de matrices à base de SA, CA-0.05.

Les résultats obtenus pour diverses formulations contenant du SA, CA-0.05 et du chlorhydrate d'arginine sont présentées dans le tableau 5.10.

N	PA	SA, CA - 0.05	Chlorhydrate d'arginine	Fissures		Éclatement	
	(%)	(%)	(%)	Temps (h)	Type	Temps (h)	Type
1	10	80	10	5,0	F1**	12,00	D
2	10	75	15	4,5	F2		Ch
3	10	70	20	5,0	F2		Ch*
4	20	70	10	4,5	F2		Ch
5	30	60	10	4,5	F1		D

Tableau 5.10. Essais d'orientation avec le SA, CA-0,05 et des concentrations croissantes de chlorhydrate d'arginine

Le comprimé 1 gonfle beaucoup (env. 300%), mais rétrécit après 5 heures d'immersion. Il présente également une fissure F1 au bout de 5 heures. Il apparaît donc que l'addition d'une base organique de faible poids moléculaire ne permet pas de résoudre le problème de l'apparition de fissures, pas plus que d'éviter l'éclatement du comprimé. Au mieux, peut-on observer un changement qualitatif favorable (Ch) et un retard dans l'éclatement du comprimé pour une charge de 10% en PA (comprimé 1). Il est possible de faire le même commentaire pour une charge supérieure en PA où on observe un faible gain au niveau du temps avant l'apparition de fissures ou de la nature de l'éclatement. Cependant, le bénéfice résultant de l'addition du chlorhydrate d'arginine apparaît marginal et ne permet pas en tout cas de résoudre le problème lié au maintien de l'intégrité de la forme pharmaceutique. Néanmoins, ces résultats montrent assez bien la différence entre l'effet de l'addition d'un acide organique de faible PM et celui d'une base organique de faible PM.

Afin de pousser plus loin l'investigation sur les effets de substances ioniques solubles sur l'intégrité des matrices à base de SA, CA-0.05, les travaux ont été dirigés vers l'utilisation d'agents tampons. À titre d'exemple, divers mélanges de dihydrogénophosphate de sodium et d'hydrogénophosphate de sodium ont été incorporés à des comprimés à

base de SA, CA-0.05 ou 0.07. Ces mélanges présentent des proportions caractéristiques qui permettent lorsqu'ils sont mis en solution aqueuse l'obtention de pHs caractéristiques (proportions établies d'après la Pharmacopée Helvétique).

Les résultats obtenus pour des des mélanges tampons de pH= 7.4, pH=6.0 et pH=5.4 sont présentés dans les tableaux 5.11, 5.12 et 5.13 respectivement.

N	PA	SA, CA	SA, CA	NaH ₂ PO ₄ .H ₂ O/ Na ₂ HPO ₄ (pH=7,4)	Fissures		Éclatement	
		-0.05	- 0.07		Temps (h)	Type	Temps (h)	Type
	(mg)	(mg)	(mg)	(mg/mg)				
1	40	359,03		0,21/0,76	5	F1+F2	7,0	D
2	40	355,15		1,05/3,8	5	F1+F2	7,0	Ch
3	40	350,30		2,1/7,6	5	F1+F2	6,0	Ch
4	40	340,60		4,2/15,2	4,5	F1+F2	6,0	Ch
5	40	321,20		8,4/30,4	3,5	F1	5,0	Ch
6	40		359,03	0,21/0,76	1,5	F1	3,0	D
7	40		355,15	1,05/3,8	1,5	F1	4,0	D
8	40		350,30	2,1/7,6	1,5	F1	4,0	D
9	40		340,60	4,2/15,2	1,5	F1	5,0	D
10	40		321,20	8,4/30,4	1,0	F1	2,0	D

Tableau 5.11. Essais d'orientation avec le SA, CA-0,05 ou 0.07 et des concentrations croissantes de mélange tampon phosphaté (pH=7.4)

Les données du tableau 5.11. montrent que l'addition d'un mélange tampon constitué de NaH₂PO₄.H₂O/ Na₂HPO₄ (pH=7,4) n'améliore pas la qualité des matrices à base de SA, CA-0.05 pour la gamme de concentrations étudiées, une augmentation de la concentration se marquant par une diminution du temps d'apparition de fissures et de l'éclatement. D'autre part, le SA, CA-0.05 démontre une fois de plus sa supériorité par rapport au SA, CA-0.07.

N	PA	SA, CA -0.05	SA, CA - 0.07	NaH ₂ PO ₄ .H ₂ O / Na ₂ HPO ₄ (pH=6,0)	Fissures		Éclatement	
	(mg)	(mg)	(mg)	(mg/mg)	Temps (h)	Type	Temps (h)	Type
1	40	358,84		1,04/0,12	5	F1	6,0	D
2	40	354,20		5,2/0,6	5	F1	6,0	D
3	40	348,40		10,4/1,2	5	F1	6,0	D
4	40	336,80		20,8/2,4	4,75	F1	6,0	D
5	40	313,60		41,6/4,8	4,5	F1+F2	6,0	D
6	40		358,84	1,04/0,12	1	F1	3,5	D
7	40		354,20	5,2/0,6	1	F1	3,5	D
8	40		348,40	10,4/1,2	1	F1	3,5	D
9	40		336,80	20,8/2,4	1	F1	3,5	D
10	40		313,60	41,6/4,8	1	F1	3,5	D

Tableau 5.12. Essais d'orientation avec le SA, CA-0,05 ou 0.07 et des concentrations croissantes de mélange tampon phosphaté (pH=6.0)

Les données du tableau 5.12. montrent que l'addition d'un mélange tampon constitué de NaH₂PO₄.H₂O/ Na₂HPO₄ (pH=6,0) n'améliore pas la qualité des matrices à base de SA, CA-0.05 pour la gamme de concentrations étudiées, une augmentation de la concentration se marquant par une diminution du temps d'apparition de fissures et de l'éclatement. D'autre part, le SA, CA-0.05 démontre une fois de plus sa supériorité par rapport au SA, CA-0.07.

N	PA	SA, CA -0.05	SA, CA - 0.07	NaH ₂ PO ₄ .H ₂ O / Na ₂ HPO ₄ (pH=5,4)	Fissures		Éclatement	
	(mg)	(mg)	(mg)	(mg/mg)	Temps (h)	Type	Temps (h)	Type
1	40	358,76		1,19/0,05	4,0	F1	5,5	D
2	40	353,82		5,95/0,23	4,5	F1+F2	7,0	D
3	40	347,65		11,9/0,45	4,5	F1+F2	8,0	Ch
4	40	335,30		23,8/0,9	5,5	F2	9,0	Ch
5	40	310,60		47,6/1,8	5,5	F2	9,0	Ch
6	40		358,76	1,19/0,05	1	F2	3,5	D
7	40		353,82	5,95/0,23	1	F2	3,5	D
8	40		347,65	11,9/0,45	1	F2	3,5	D
9	40		335,30	23,8/0,9	1	F2	3,5	D
10	40		310,60	47,6/1,8	1	F2	3,5	D

Tableau 5. 13. Essais d'orientation avec le SA, CA-0,05 ou 0.07 et des concentrations croissantes de mélange tampon phosphaté (pH=5.4)

Les données du tableau 5.13. montrent que l'addition d'un mélange tampon constitué de NaH₂PO₄.H₂O/ Na₂HPO₄ (pH=5,4) améliore la qualité des matrices à base de SA, CA-0.05 pour la gamme de concentrations étudiées, une augmentation de la concentration se marquant par une augmentation du temps d'apparition de fissures et de l'éclatement. De plus, une augmentation de la concentration en agents tampons se marque également par un changement qualitatif favorable au niveau du type de fissures (F2) et d'éclatement (Ch). Une concentration de 3% étant déjà suffisante pour amener une amélioration qualitative et un gain de temps se marquant dès 6%.

D'autre part, le SA,CA-0.05 démontre une fois de plus sa supériorité par rapport au SA,CA-0.07 car des concentrations similaires d'agent tampon occasionnent une diminution du temps d'apparition des fissures et de l'éclatement.

D'autres essais ont été effectués avec des électrolytes purs ne présentant pas de pouvoir tampon tel que le chlorure de sodium (NaCl).

Les résultats obtenus pour les formulations à base de SA, CA-0.05 ou 0.07 additionnées de chlorure de sodium sont présentés dans les tableaux 5.14., 5.15. et 5.16.

N	PA	SA, CA - 0.05	SA, CA - 0.07	NaCl	Fissures		Éclatement	
					Temps (h)	Type	Temps (h)	Type
1	10	89,75		0,25	4,66	F1	7,00	D
2	10	88,75		1,25	4,66	F1	7,00	D
3	10	87,50		2,50	4,66	F1	7,00	D
4	10	85,00		5,00	4,66	F1	7,00	D
5	10	80,00		10,00	5,50	F1	8,00	Ch*
6	10	75,00		15,00	5,00	F1	8,00	Ch*
7	10		89,75	0,25	1,50	F1	4,00	D
8	10		88,75	1,25	1,50	F1	4,50	D
9	10		87,50	2,50	1,50	F1	4,50	D
10	10		85,00	5,00	4,66	F1	7,00	D
11	10		80,00	10,00	5,50	F1		Ch*
12	10		75,00	15,00	9,50	F1		Ch*

Tableau 5.14. Essais d'orientation avec le SA, CA-0,05 et le SA, CA-0.07 et des concentrations croissantes d'un électrolyte, le chlorure de sodium

L'addition de chlorure de sodium aux formulations à base de SA, CA-0.05 présente des avantages évidents (Tableau 5.14., comprimés 5 & 6). En effet, pour des comprimés contenant 10% de PA, on observe une augmentation du temps d'apparition des fissures à partir de 10% de NaCl. De plus, l'éclatement se manifeste dans sa forme minimale, soit un effet champignon sur une seule face.

Le bénéfice de l'addition de NaCl apparaît encore plus évident dans le cas de comprimés à base de SA, CA-0.07. En effet, à partir de concentrations se situant entre 2,5 et 5%, on observe une amélioration importante autant dans le temps d'apparition de fissures que dans le type d'éclatement (Tableau 5.14., comprimés 10 à 12).

N	PA	SA, CA - 0.05	NaCl	Fissures		Éclatement	
	(%)	(%)	(%)	Temps (h)	Type	Temps (h)	Type
1	10	80	10	5,50	F1	8,00	Ch*
2	20	70	10	4,00	F1	12,00	D
3	30	60	10	4,50	F1		Ch*
4	40	50	10			Non	
5	50	40	10			Non	
6	30	55	15			Non	
7	40	45	15			Non	
8	20	60	20			Non	

Tableau 5.15. Essais d'orientation avec le SA, CA-0,05 pour des comprimés contenant des concentrations croissantes de PA et d'un électrolyte, le chlorure de sodium

L'effet favorable du NaCl apparaît encore plus lorsqu'on augmente la concentration de PA dans le comprimé (Tableau 5.15.). En effet, les résultats présentés dans le tableau 5.1. ont montré précédemment les problèmes qui résultaient de la seule utilisation du SA, CA-0.05 associé à 10% de PA, soit l'apparition de fissures et éclatement du comprimé sous la forme diablo; de plus, une augmentation de la concentration en PA menait à une aggravation des phénomènes menant à la destruction de l'intégrité de la matrice.

Lorsqu'on augmente la concentration en PA dans des comprimés contenant 10% de NaCl, non seulement voit-on une augmentation du temps pour observer l'éclatement, mais on assiste aussi à une disparition du phénomène de fissure ou d'éclatement ce qui est tout-à-fait surprenant car une augmentation de concentration en matériaux solubles, et aussi ionisables dans le cas du NaCl, aurait dû donner lieu à une désintégration rapide du comprimé surtout dans les proportions importantes qui sont testées. Qui plus est, le phénomène de fissures et d'éclatement disparaît complètement (Tableau 5.15., comprimés 4 et 5).

Cette observation favorable devient encore plus évidente quand on augmente la concentration en NaCl dans le comprimé à 15 ou 20%

confirmant ainsi le bénéfice surprenant qu'on peut retirer de l'utilisation d'un électrolyte au sein d'un comprimé matriciel à base de SA, CA (Tableau 5.15., comprimés 6 à 8).

N	PA	SA, CA - 0.05	Force de compression	NaCl	Fissures		Éclatement	
	(%)	(%)	(Tonnes)	(%)	Temps (h)	Type	Temps (h)	Type
1	40	45	1,0	15	Non			
2	40	45	1,5	15	Non			
3	40	45	2,0	15	Non			

Tableau 5.16. Essais d'orientation avec le SA, CA-0,05 pour des comprimés contenant 15% de chlorure de sodium réalisés à différentes forces de compression

D'autre part, la force de compression utilisée pour fabriquer le comprimé matriciel n'influence pas l'action bénéfique du NaCl (Tableau 5.16.). Ceci facilite l'application industrielle de ce type de formulation. Il faut aussi noter que des comprimés contenant une charge importante en PA (40%) et 15% de NaCl ne montrent plus de fragmentation, fissure ou même érosion.

Combinaison de molécules ioniques solubles et d'autres excipients

L'effet favorable des électrolytes en général (surtout s'ils ne créent pas un environnement alcalin), et du NaCl en particulier, sur le maintien de l'intégrité des comprimés matriciels à base de SA, CA a été démontré plus haut. La question qui se pose maintenant est de savoir si cet effet bénéfique est conservé lorsqu'on utilise par exemple le NaCl avec d'autres excipients au sein d'un comprimé à base de SA, CA.

Le tableau 5.17. présente les résultats obtenus pour l'association du NaCl avec l'HPMC.

N	PA	SA, CA - 0.05	HPMC	NaCl	Fissures		Éclatement	
	(%)	(%)	(%)	(%)	Temps (h)	Type	Temps (h)	Type
1	10	70	10 (K4M)	10	6	F1+F2	24	Ch*
2	10	45	15 (K4M)	10	6	F1+F2	24	Ch*
3	10	45	10 (K4M)	15	6	F1+F2	24	Ch*

Tableau 5.17. Essais d'orientation avec le SA, CA-0,05 pour des comprimés contenant de l'HPMC K4M et du chlorure de sodium

L'addition de NaCl à l'association SA, CA-0.05/HPMC amène une légère amélioration dans le temps d'apparition de fissure, un allongement significatif du temps avant éclatement et une amélioration dans le type d'éclatement (Ch*= effet champignon sur une seule face). On constate également la disparition du phénomène de feuillets, caractéristique de l'association avec l'HPMC. Le même type d'observation a pu être fait avec l'HPMC E4M.

N	PA	SA, CA - 0.05	Lycatab® PGS	NaCl	Fissures		Éclatement	
	(%)	(%)	(%)	(%)	Temps (h)	Type	Temps (h)	Type
1	10	70	10	10	4,5	F1		Ch*
2	10	75	7,5	7,5	8	F1		Ch*
3	10	75	5	10	5,5	F1		Ch*

Tableau 5.18. Essais d'orientation avec le SA, CA-0,05 pour des comprimés contenant du Lycatab® PGS et du chlorure de sodium

D'autre part, les essais effectués avec diverses combinaisons de Lycatab®PGS, NaCl et SA, CA-0.05 (Tableau 5.18.) montrent que la présence de faibles quantités de NaCl augmentent le temps avant l'apparition de fissures et /ou diminuent le phénomène de fragmentation en modifiant le type d'éclatement (effet champignon sur une seule face au lieu du type diabololo).

Donc, l'association du NaCl à d'autres types d'excipients est possible quoiqu'elle ne semble pas nécessaire pour résoudre le problème de la fragmentation des comprimés matriciels à base de SA, CA.

Application à d'autres principes actifs

Afin de vérifier l'application de la technique d'addition d'électrolytes tel que le NaCl à d'autres PA, des tests ont été effectués avec la théophylline (Tableau 5.19.) et le chlorhydrate de bupropion (Tableau 5.20.).

N	Théophylline	SA, CA - 0.05	Arginine. HCl	NaCl	Fissures		Éclatement	
					Temps (h)	Type	Temps (h)	Type
1	10	90			5,5	F2*		Ch*
2	20	80			4,5	F1		D
3	10	80		10	7	F2*	Non	
4	20	70		10	4,5	F1	Non	
5	30	60		10	1,5	F1	2	D
6	10	70	10	10	Non			

Tableau 5.19. Essais d'orientation avec le SA, CA-0,05 pour des comprimés contenant de la Théophylline, de l'arginine HCl et du chlorure de sodium

Les résultats du tableau 5.19. montrent que la formulation des comprimés contenant de la théophylline pose un problème du même ordre que la formulation des comprimés contenant de l'acétaminophène, soit

une apparition rapide de fissures et un éclatement du comprimé (comprimés 1 & 2). D'autre part, une augmentation de la concentration en PA entraîne une accélération ($t=4,5$) et une aggravation ($=D$) des phénomènes de fragmentation du comprimé (comprimé 2).

Il est intéressant de noter que l'addition de NaCl, d'une part ralentit l'apparition d'une fissure de type F2 sur une seule face, et d'autre part évite complètement l'éclatement du comprimé (comprimé 3).

Il faut également observer que l'augmentation de la concentration en PA nuit à la stabilité du système, malgré la présence de 10% NaCl (comprimés 3 à 5). Il semble qu'il y ait un rapport PA/NaCl favorable à conserver pour maintenir la stabilité du système. La théophylline est moins soluble que l'acétaminophène et on pourrait en conclure qu'il est nécessaire de conserver une quantité relative critique d'additif soluble au sein du comprimé avec la restriction établie plus haut qu'il n'est pas suffisant que l'additif soit seulement soluble puisqu'un comportement d'électrolyte typique doit aussi se manifester.

Ceci est assez surprenant puisque l'augmentation de la concentration en PA, excipients ou additifs, en particulier solubles, dans des matrices classiques comme l'HPMC entraîne habituellement un morcellement important et rapide de la forme pharmaceutique, si pas une désintégration immédiate. Dans le cas présent, on assiste au phénomène inverse où un additif ionique et soluble stabilise la structure matricielle.

Cette dernière observation est encore renforcée par l'exemple du comprimé 6 où l'addition de 10% de chlorhydrate d'arginine à la formulation contenant 10% de NaCl fait disparaître totalement les phénomènes de fissures et d'éclatement. Cet exemple renforce également l'idée développée à la section précédente, à savoir que l'addition de NaCl aux comprimés à base de SA,CA peut être combinée à divers additifs ou excipients sans perdre son efficacité dans la résolution des problèmes de fragmentation.

N	Bupropion .HCl	SA, CA - 0.05	Arginine. HCl	NaCl	Fissures		Éclatement	
	(%)	(%)	(%)	(%)	Temps (h)	Type	Temps (h)	Type
1	10	90			5	F2		Ch*
2	20	80			4	F1		D
3	30	70			4	F1		D
4	40	60			2	F1	2,5	D
5	50	50			Désintégré après 2 h			
6	25	50	16,67	8,33	Non			

Tableau 5.20. Essais d'orientation avec le SA, CA-0,05 pour des comprimés contenant du Bupropion, de l'arginine HCl et du chlorure de sodium.

Dans le cas de comprimés contenant du chlorhydrate de bupropion, on observe le même phénomène que pour la théophylline et l'acétaminophène, soit une diminution du temps d'apparition de fissure et d'éclatement ainsi qu'une aggravation de ces phénomènes (comprimés 1 à 5).

Toutefois, la présence combinée de NaCl et de chlorhydrate d'arginine supprime totalement les phénomènes de fragmentation du comprimé matriciel ce qui confirme l'apport bénéfique du chlorhydrate d'arginine et du NaCl.

Il est à constater que les différents PAs testés se retrouvent dans les diverses catégories de solubilité déterminées par la pharmacopée américaine ou européenne. Ainsi, le chlorhydrate de bupropion est considéré comme « facilement soluble », la théophylline comme « peu soluble » et l'acétaminophène comme « assez soluble » dans l'eau et « soluble » dans l'eau bouillante (pour mémoire, les tests s'effectuent à la température de 37°C). Il est donc établi que ces catégories de produits nécessitent l'addition d'électrolytes pour que les comprimés matriciels de SA, CA maintiennent leur intégrité, i.e. une absence de fissures, d'éclatement ou de désintégration, lors de leur immersion dans un milieu

aqueux simulant le milieu du tractus gastro-intestinal, soit un passage en milieu acide suivi par un milieu aboutissant à un pH légèrement alcalin. Ce type de problème n'a pas été rencontré lors des travaux sur l'amylose substitué par le glycidol ou d'autres substituants non ioniques et dès lors n'avait pas à être solutionné.

Enfin, il reste à évaluer le comportement d'un PA « très soluble » associé à ce type de matrices. Souvent, ces produits sont ioniques et le modèle choisi sera le chlorhydrate de pseudoéphédrine. Les travaux sont discutés plus loin à la section 5.2.5.

5.2.2.3. Effet du chlorure de sodium sur la libération de l'acétaminophène à partir de comprimés matriciels à base de SA,CA-0.05

Les tests d'orientation ont permis de démontrer que le SA, CA-0.05, i. e. un carboxyméthylamidon à haute teneur en amylose (DS=0.05) se comportait macroscopiquement comme le système SA,CA_{LAB}-1.55, lors de tests de dissolution en conditions de gradient de pH. L'inconvénient majeur présenté par les deux systèmes était l'apparition de fissures et l'éclatement final de la matrice quoiqu'une désagrégation complète du comprimé n'ait pas été observée.

Lors des tests d'orientation, il a été prouvé que l'addition d'électrolytes, en particulier le NaCl, pouvait diminuer ou même résoudre complètement les problèmes de fragmentation des comprimés matriciels à base de SA, CA-0.05. En effet, premièrement, on a réussi à retarder l'apparition de l'éclatement du comprimé jusqu'à obtenir même sa disparition complète pour une addition de 15-20% NaCl. Deuxièmement, pour des concentrations en NaCl inférieures, on a modifié le type de l'éclatement, évoluant de deux demi-comprimés unis par le centre qui risquaient de se détacher à la moindre manipulation (forme diabolo), vers

une structure unique contenant quelques fissures, qui résiste aux manipulations (forme champignon).

Le problème du maintien de la forme physique du comprimé ayant été résolu et le pilote industriel se comportant macroscopiquement comme le système SA,CA_{LAB}-1.55, il devient alors nécessaire d'étudier l'influence du NaCl sur le profil de libération du PA à partir de matrices contenant le SA, CA-0.05 et d'évaluer à nouveau l'effet des paramètres étudiés auparavant sur la libération du PA à partir de comprimés matriciels à base de SA,CA-0.05.

Le PA modèle qui a été choisi est l'acétaminophène car celui-ci se comporte comme une molécule non dissociée aux pHs étudiés; ceci facilite la compréhension du système car on ne doit tenir compte d'interactions ioniques entre le PA et le système matriciel dans l'interprétation du contrôle de la libération.

La figure 5.27 montre l'influence du temps de résidence en milieu acide sur le profil de libération *in vitro* à partir de matrices SA,CA-0.05 contenant 10% d'acétaminophène et 10% de NaCl. La figure 5.28 montre l'influence du temps de résidence en milieu acide sur le profil de libération *in vitro* à partir de matrices SA,CA-0.05 contenant 10% d'acétaminophène, mais 15% de NaCl.

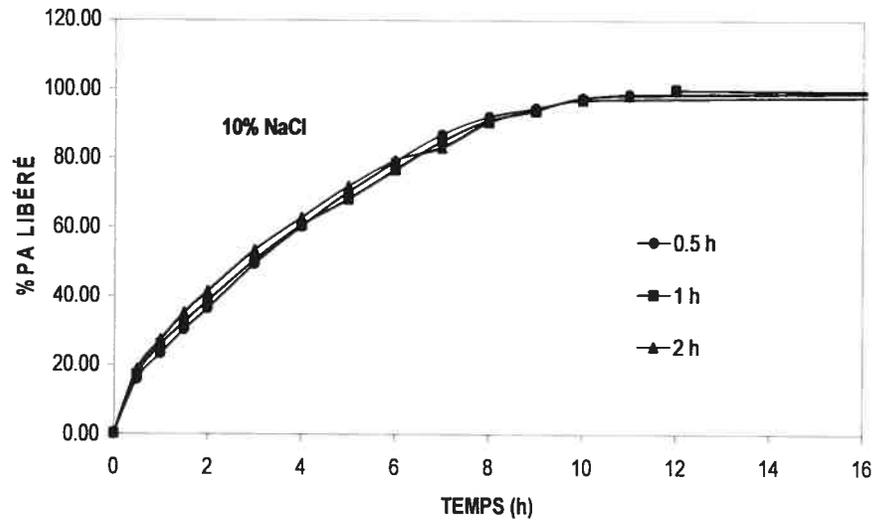


Figure 5.27. Influence du temps de résidence en milieu acide sur le profil de libération *in vitro* à partir de matrices SA, CA-0.05 contenant 10% d'acétaminophène et 10% NaCl

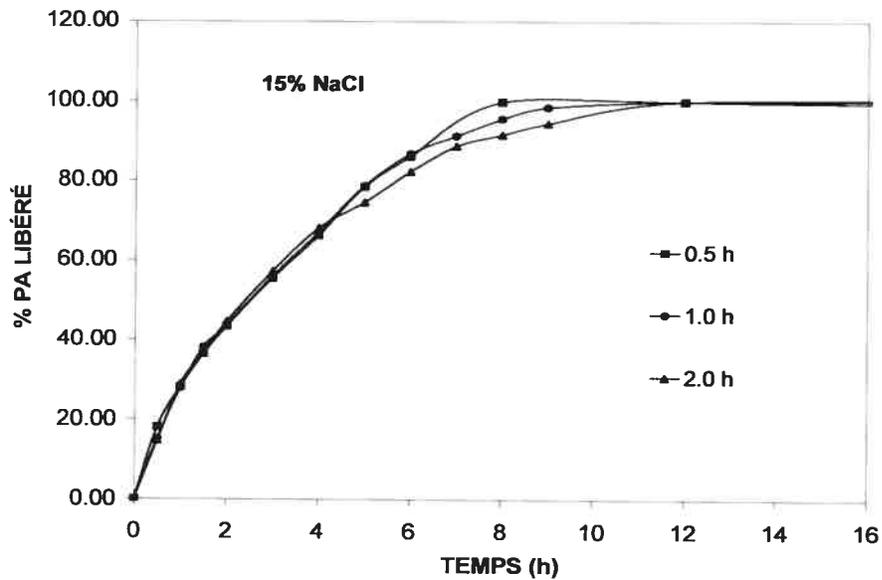


Figure 5.28. Influence du temps de résidence en milieu acide sur le profil de libération *in vitro* à partir de matrices SA, CA-0.05 contenant 10% d'acétaminophène et 15% NaCl

On constate tout d'abord que les performances de contrôle de la libération sont maintenues malgré la présence de NaCl. De plus, quelle que soit la quantité de NaCl additionnée, le temps de résidence en milieu acide n'a aucune influence ni sur le profil de libération du PA, ni sur le temps de libération (9-10 heures de libération pour 95% PA).

La figure 5.29 montre l'influence de la teneur en NaCl (0%, 10% et 15% de NaCl) sur le profil de libération *in vitro* à partir de matrices SA,CA-0.05 contenant 10% d'acétaminophène.

On remarque que l'addition du NaCl ne modifie pas le *burst effect*, mais accélère un peu la libération du PA. En effet, si on considère seulement la libération totale de PA, on obtient 9-10 heures au lieu de 11 heures de libération du PA à partir de comprimés contenant 10% acétaminophène sans NaCl.

Cependant, du point de vue macroscopique, en augmentant la quantité de NaCl, on allonge la période d'intégrité du système. En effet, pour 20% de NaCl, le système n'éclate pas et peut présenter au maximum seulement quelques très petites fissures apparaissant après la libération totale du PA. De plus, en augmentant la teneur en PA et en NaCl, le système n'éclate pas du tout et ne montre aucune fissure (pour des teneurs de plus de 20% PA et au moins 15% du NaCl). Ainsi, en jouant sur la concentration en PA et en électrolytes, on peut modifier le gonflement et la relaxation du système et obtenir la forme physique voulue, sans influencer de façon majeure la libération d'un PA à partir du système matriciel à base de SA,CA-0.05 alors qu'on se serait attendu à ce que la présence d'un additif ionique soluble comme le NaCl influence de façon majeure la cinétique de libération, mais aussi favorise la désintégration de la forme pharmaceutique. Il en est de même pour l'augmentation de la concentration en PA soluble qui devrait favoriser la désintégration du système matriciel comme une littérature abondante le décrit.

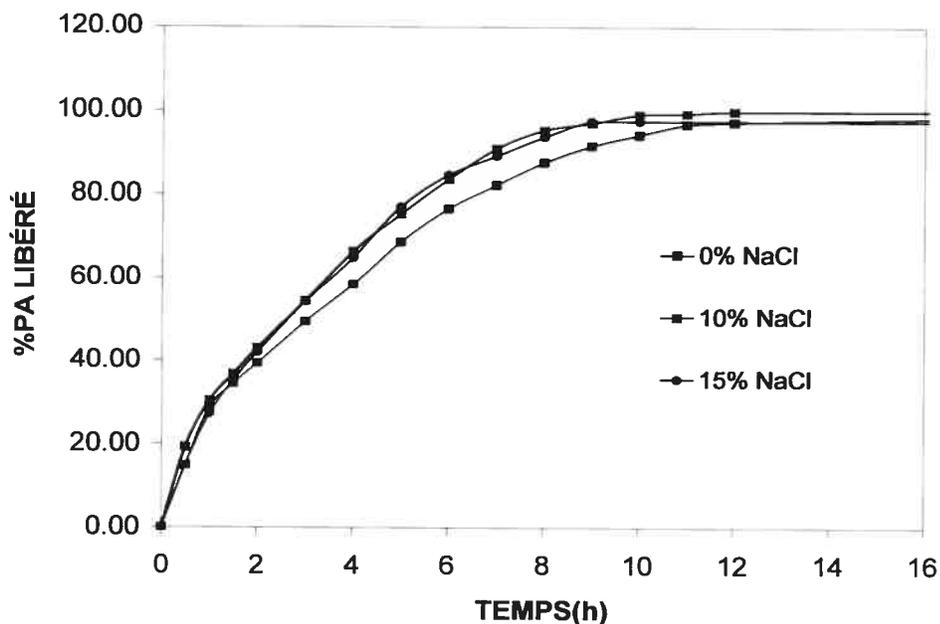


Figure 5.29. Influence de la teneur en NaCl (0%, 10%, 15% de NaCl) sur le profil de libération *in vitro* à partir de matrices SA,CA-0.05 contenant 10% d'acétaminophène

5.2.3. Influence de la force de compression sur la libération de l'acétaminophène à partir de comprimés matriciels à base de SA,CA-0.05 contenant du chlorure de sodium

Les figures 5.30, 5.31 et 5.32 montrent l'influence de la force de compression sur le profil de libération *in vitro* à partir de matrices SA,CA-0.05 contenant 10% d'acétaminophène et 10% NaCl après un séjour de 0.5, 1 et 2 heures en milieu HCl.

Macroscopiquement, ceci confirme le bénéfice de l'addition de NaCl à la formulation. La même constatation peut être faite au niveau de la cinétique de libération qui sera donc non affectée par les variations de la force de compression existant lors d'une fabrication industrielle ou par les inévitables variations du temps de résidence gastrique.

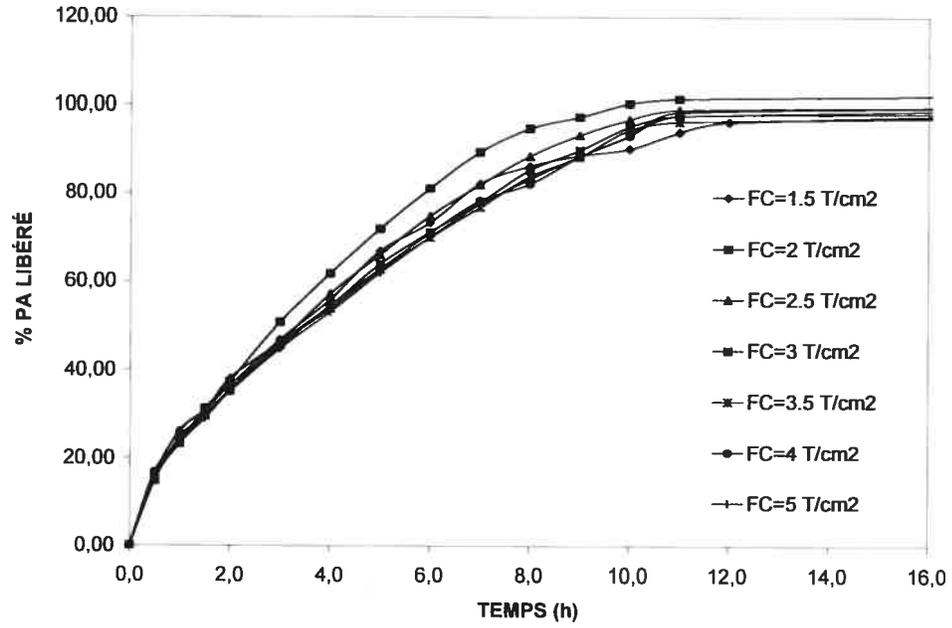


Figure 5.30. Influence de la force de compression sur le profil de libération *in vitro* à partir de matrices SA,CA-0.05 contenant 10% d'acétaminophène et 10% NaCl; 0.5h en milieu HCl

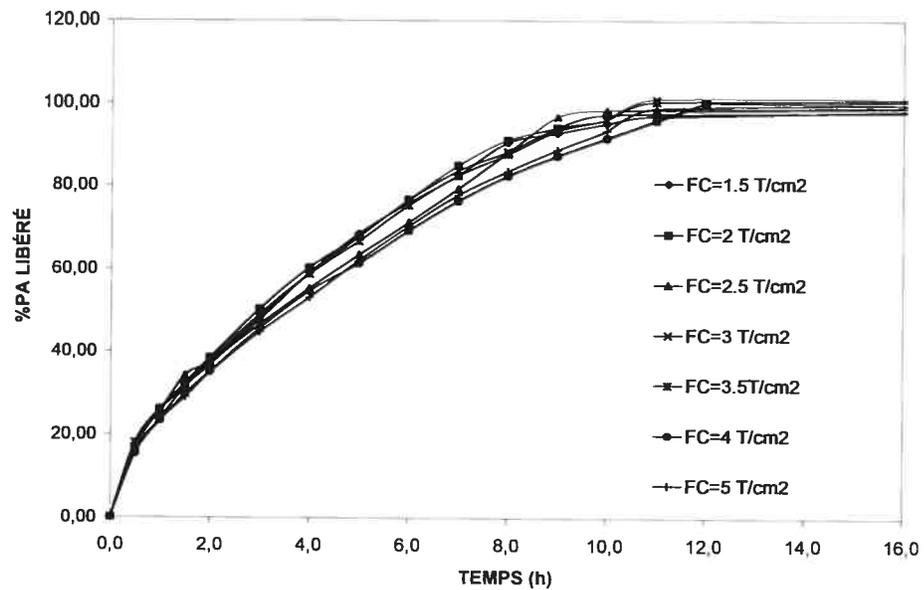


Figure 5.31. Influence de la force de compression sur le profil de libération *in vitro* à partir de matrices SA,CA-0.05 contenant 10% d'acétaminophène et 10% NaCl; 1h en milieu HCl

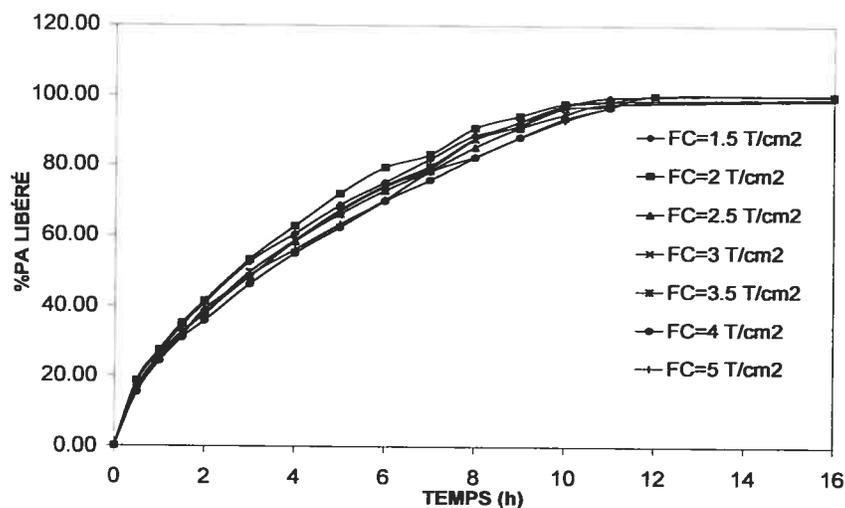


Figure 5.32. Influence de la force de compression sur le profil de libération *in vitro* à partir de matrices SA,CA-0.05 contenant 10% d'acétaminophène et 10% NaCl; 2h en milieu HCl

5.2.4. Influence de la présence d'un lubrifiant, le stéarate de magnésium, sur la libération de l'acétaminophène à partir de comprimés matriciels à base de SA,CA-0.05 contenant du chlorure de sodium

Les formulations à l'échelle industrielle, contiennent, à part le PA, d'autres excipients. Jusqu'à maintenant, le comportement de la matrice SA,CA a été étudié seulement en présence du PA et du NaCl.

Puisqu'un lubrifiant est indispensable dans la formulation des comprimés fabriqués sur une compresseuse industrielle, il faut étudier l'influence du stéarate de magnésium, le lubrifiant le plus utilisé dans l'industrie pharmaceutique, en quantité de 0.2% du poids du comprimé, pour des temps de séjours dans le milieu HCl de 0.5, 1 et 2 heures. Comme le montrent les figures 5.33, 5.34 et 5.35, l'addition du lubrifiant ne modifie d'aucune façon la libération d'un PA non dissocié tel que l'acétaminophène.

De plus, le stéarate de magnésium, ajouté au mélange de poudre, posséderait la capacité d'agir sur la relaxation polymérique de certains systèmes (Zuurman et coll., 1999). Ici, il semble pas modifier le processus de gonflement, le système préservant les mêmes caractéristiques macroscopiques jusqu'à la libération complète du PA.

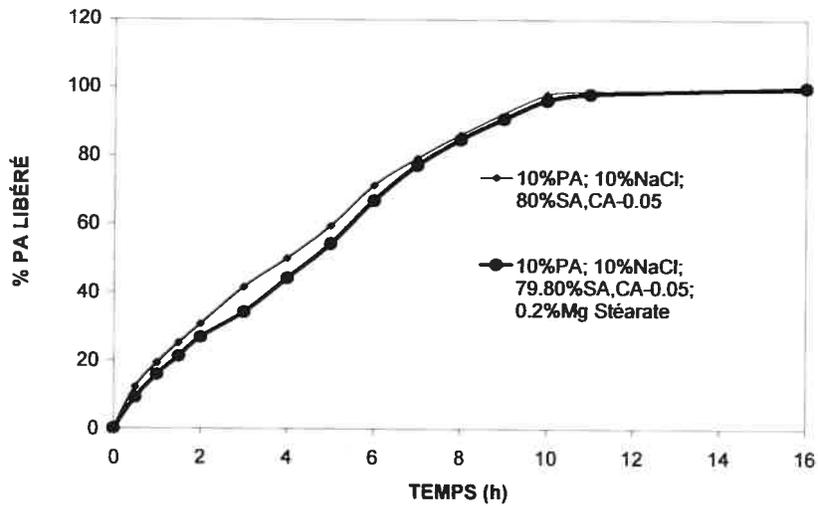


Figure 5.33. Influence du stéarate de magnésium, 0.5 heures dans milieu HCl

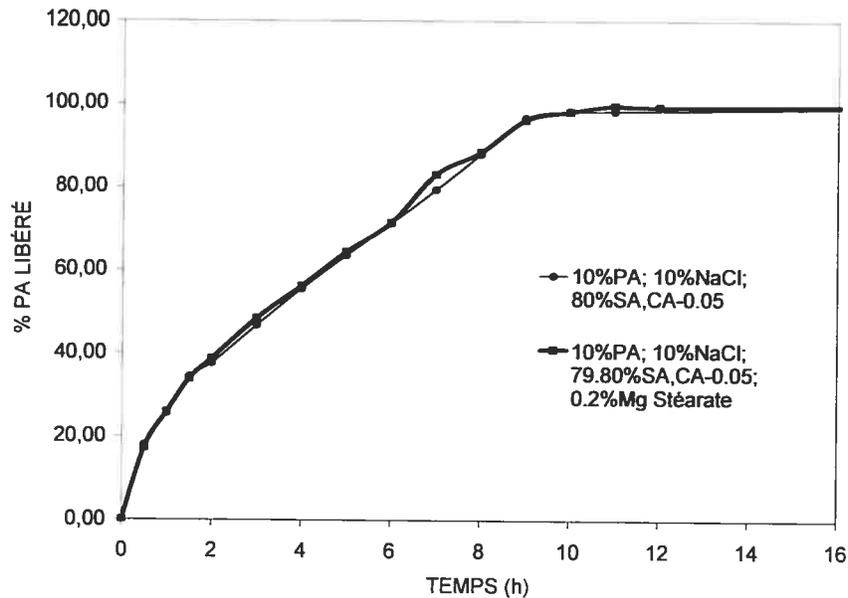


Figure 5.34. Influence du stéarate de magnésium, 1 heure dans milieu HCl

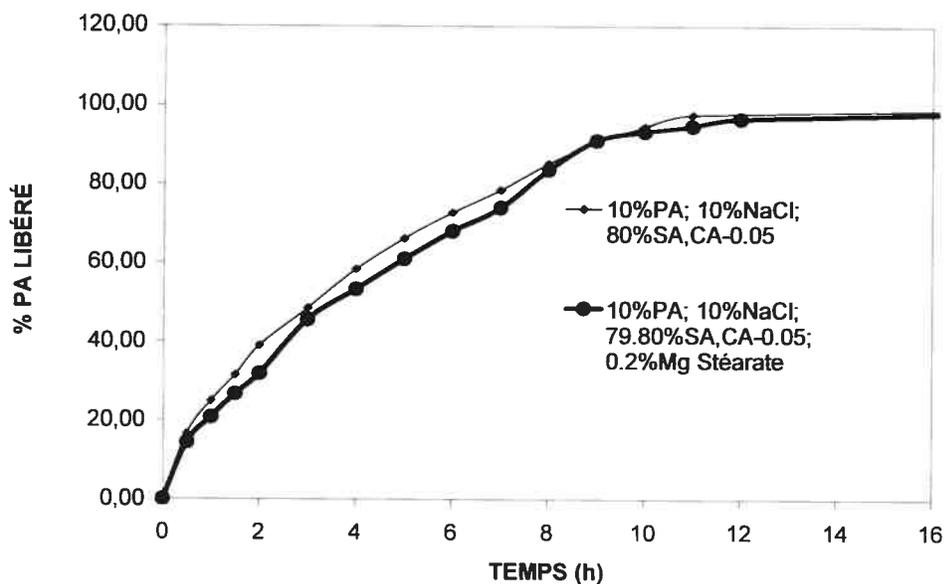


Figure 5.35. Influence du stéarate de magnésium, 2 heures dans milieu HCl

5.2.5. Influence de la concentration en principe actif et du poids du comprimé sur la libération du chlorhydrate de pseudoéphédrine, un PA très soluble, à partir de comprimés matriciels à base de SA,CA-0.05

Non seulement, il est difficile d'obtenir une libération contrôlée avec un PA très soluble, mais dans un système matriciel ionique, il peut y avoir des interactions qui vont modifier le gonflement et donc le profil de libération du PA. Cependant, le SA, CA-0.05 a montré d'excellentes propriétés de contrôle de la libération d'un PA non ionique pour autant que du chlorure de sodium soit ajouté à la formulation. Il est donc intéressant de voir comment le système se comporte en présence d'un PA ionique et d'étudier la libération du chlorhydrate de pseudo éphédrine, un PA ionique et très soluble.

Le poids des comprimés utilisés dans les études antérieures (sauf pour l'étude sur l'influence de la teneur en PA) étant de 400mg et la dose de chlorhydrate de pseudoéphédrine recommandée étant de 150mg, les études d'orientation ont débuté par des tests sur des comprimés de 400mg contenant 37.5% de chlorhydrate de pseudoéphédrine et il a été observé macroscopiquement que ce système gonflait de la même manière que la référence du laboratoire, SA,G-2.7. De façon apparemment surprenante, des concentrations en PA inférieures à 20% donnent lieu à l'apparition de fissures caractéristiques de type F2, un effet champignon pouvant même être observé avec des concentrations de 10% en PA. En fait, cette observation concorde avec ce qui a été remarqué dans le cas de l'addition d'un adjuvant tel que le chlorure de sodium, soit qu'une certaine quantité de PA et d'électrolyte (s) est nécessaire pour éviter l'apparition de fissures au sein du comprimé matriciel SA, CA-0.05 et éventuellement son éclatement subséquent.

Les tests de dissolution (1.0 h en milieu acide, puis en milieu PBS) ont permis d'étudier l'influence de la teneur en chlorhydrate de pseudoéphédrine sur la libération *in vitro* à partir de matrices SA, CA-0.05 pour des comprimés de 400, 600 et 800mg.

Les figures 5.36, 5.37, 5.38, et 5.39 montrent l'influence du poids du comprimé sur la libération *in vitro* à partir de matrices SA, CA-0.05 contenant respectivement 20%, 37.5%, 50% et 60% de chlorhydrate de pseudoéphédrine.

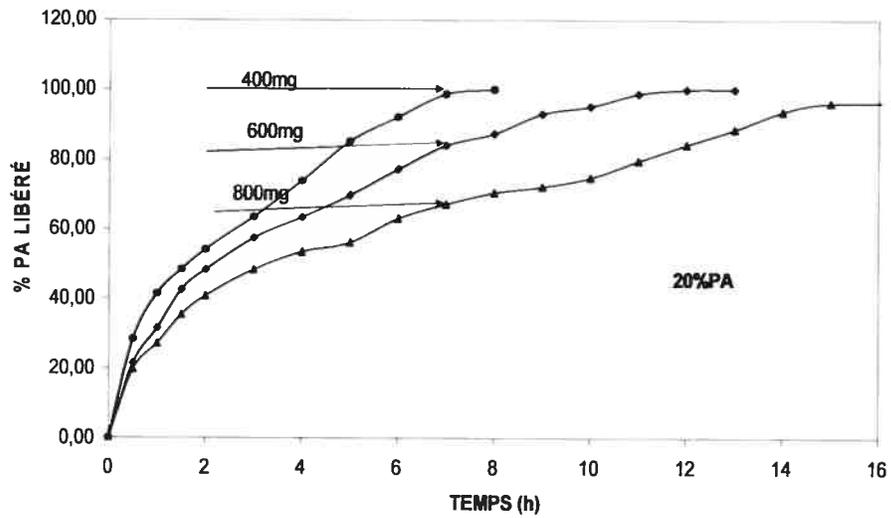


Figure 5.36. Influence du poids du comprimé sur la libération *in vitro* à partir de matrices SA, CA-0.05 contenant 20% de chlorhydrate de pseudoéphédrine

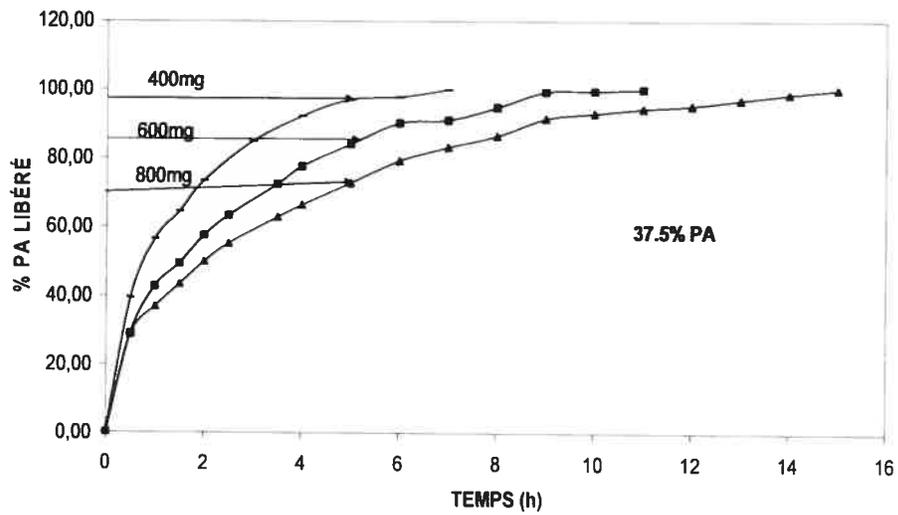


Figure 5.37. Influence du poids du comprimé sur la libération *in vitro* à partir de matrices SA, CA-0.05 contenant 37,5% de chlorhydrate de pseudoéphédrine

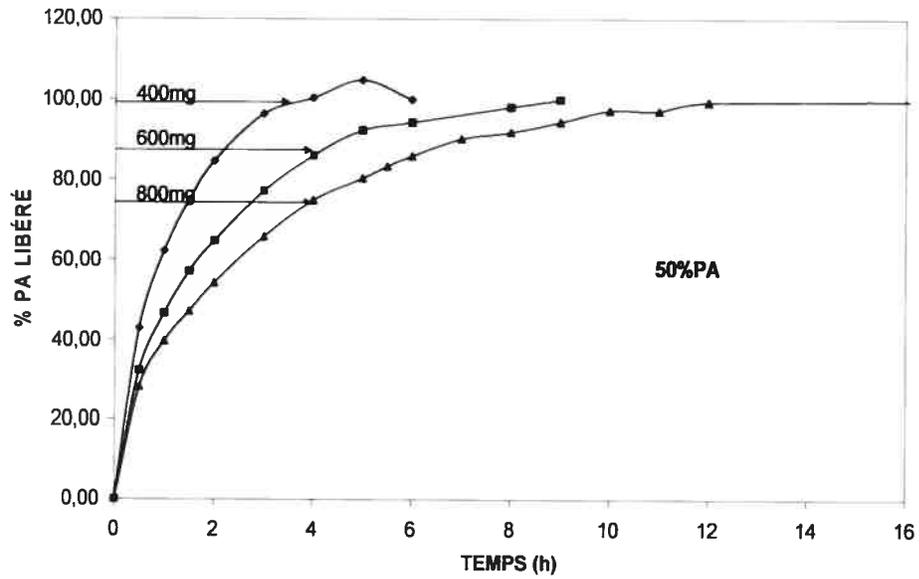


Figure 5.38. Influence du poids du comprimé sur la libération *in vitro* à partir de matrices SA, CA-0.05 contenant 50% de chlorhydrate de pseudoéphédrine

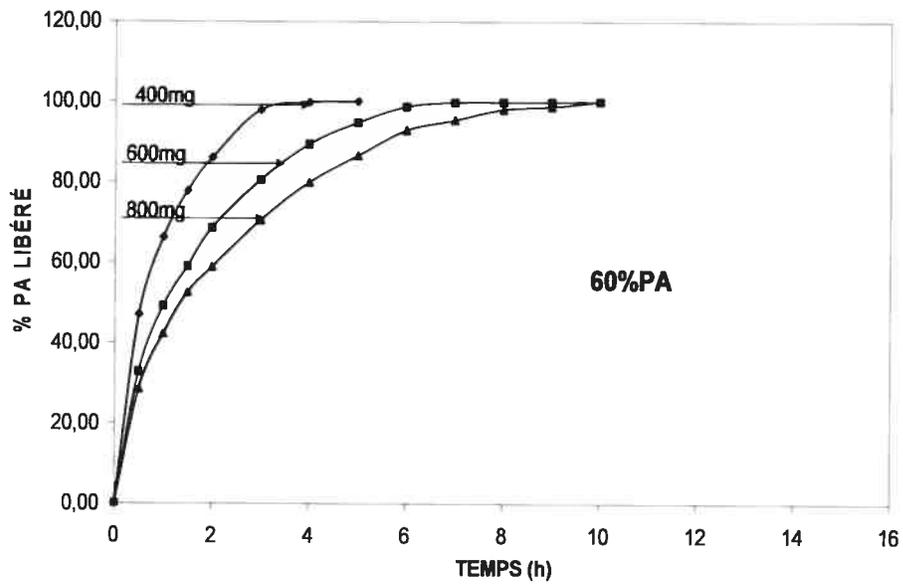


Figure 5.39. Influence du poids du comprimé sur la libération *in vitro* à partir de matrices SA, CA-0.05 contenant 60% de chlorhydrate de pseudoéphédrine

Chaque figure montre clairement qu'une augmentation du poids du comprimé entraîne une prolongation de la durée de libération du PA. De plus, on observe qu'une concentration en PA de 20% donne lieu à un « *burst effect* » important, mais qu'au bout d'une heure, la cinétique de libération suit une vitesse quasi constante. Cette cinétique de libération constante et cet accroissement du temps de libération en fonction du poids ne peuvent s'expliquer que si on considère une structure de type réservoir avec une vitesse de diffusion constante à travers une membrane. Cependant, le « *burst effect* » reste évidemment caractéristique d'une libération à partir d'un système matriciel.

Un accroissement de la concentration en PA occasionne une accélération de la libération, mais également se marque par une cinétique de libération qui suit plutôt un profil fickien. On peut penser que la quantité importante de PA empêche la membrane de se structurer adéquatement et qu'on se retrouve alors en présence d'une structure plutôt matricielle.

Il reste cependant que les performances du système sont tout simplement remarquables car on peut aller jusqu'à une dizaine d'heures de libération pour un comprimé contenant 60% d'un PA ionique et très soluble alors qu'on s'attendrait plutôt à une désagrégation immédiate du comprimé suivi d'une dissolution quasi instantanée.

Cette capacité étonnante du système à maintenir une libération soutenue pour des hautes teneurs en PA, est rarement obtenue à partir des systèmes matriciels, mais plutôt avec des systèmes réservoirs : pour une quantité de 20% de PA dans la matrice, on a une libération soutenue de 8, 11 et 15 heures pour un poids de comprimé de respectivement 400, 600 et 800 mg (figure 5.36); pour une quantité de 37,5% de PA dans la matrice, on a une libération soutenue de 7, 9 et 12 heures pour un poids de comprimé de respectivement 400, 600 et 800 mg (figure 5.37); pour une quantité de 50% de PA dans la matrice, on a une libération soutenue de 6, 8 et 10 heures pour un poids de comprimé de respectivement 400, 600 et 800 mg (figure 5.38); et finalement, pour une quantité de 60% de PA dans la matrice, on a une libération soutenue de 5, 7 et 9 heures pour

un poids de comprimé de respectivement 400, 600 et 800 mg (figure 5.39).

Les figures 5.40, 5.41 et 5.42 reprennent sous une forme différente les résultats obtenus plus tôt et confirment de façon plus parlante qu'une augmentation de la concentration en PA au sein du comprimé induit une accélération de la libération tout comme une transformation de la cinétique de libération qui finit par répondre à un mécanisme fickien.

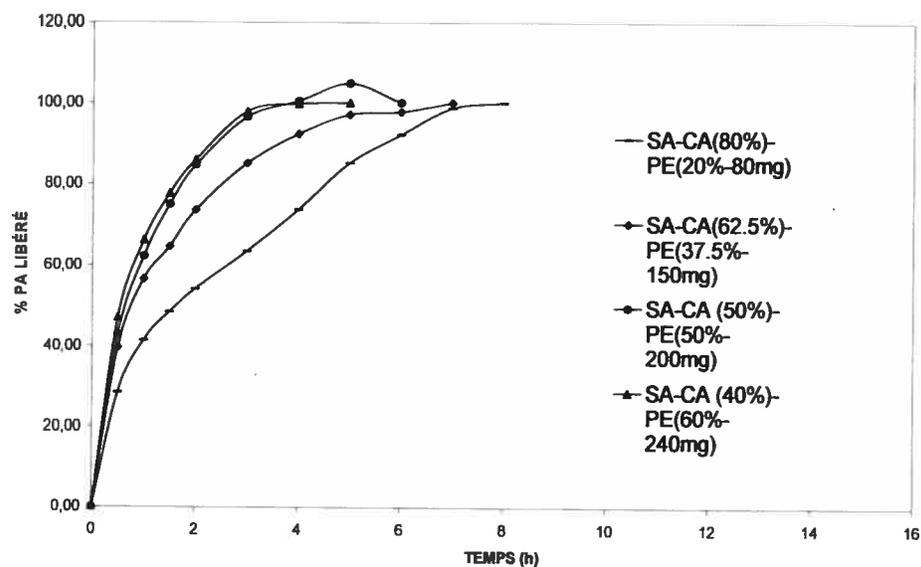


Figure 5.40. Influence de la teneur PA en (%) sur la libération *in vitro* à partir de matrices SA, CA_{PILOTE} contenant du chlorhydrate de pseudoéphédrine; comprimés de 400mg

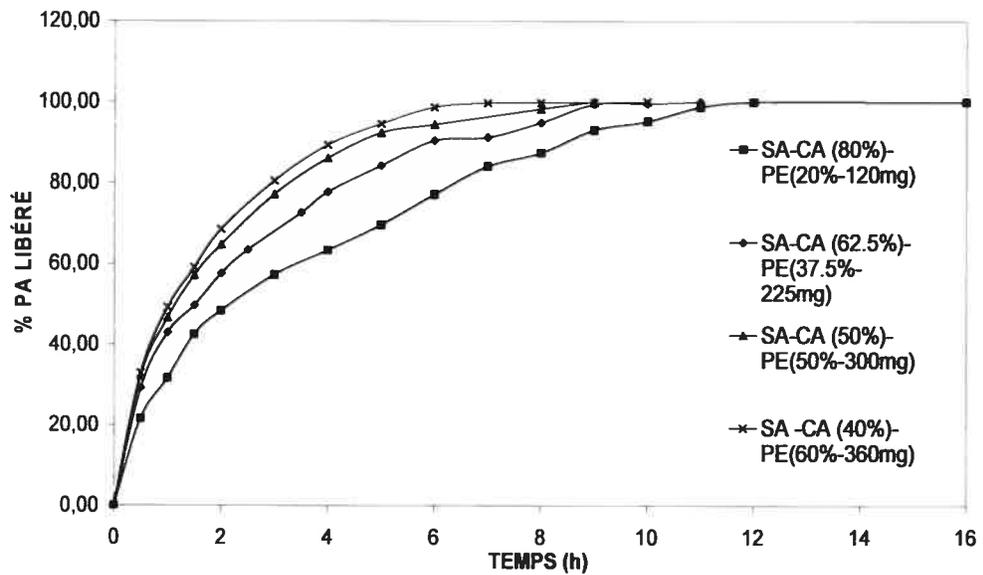


Figure 5.41. Influence de la teneur PA en (%) sur la libération *in vitro* à partir de matrices SA, CA-0.05 contenant du chlorhydrate de pseudoéphédrine; comprimés de 600mg

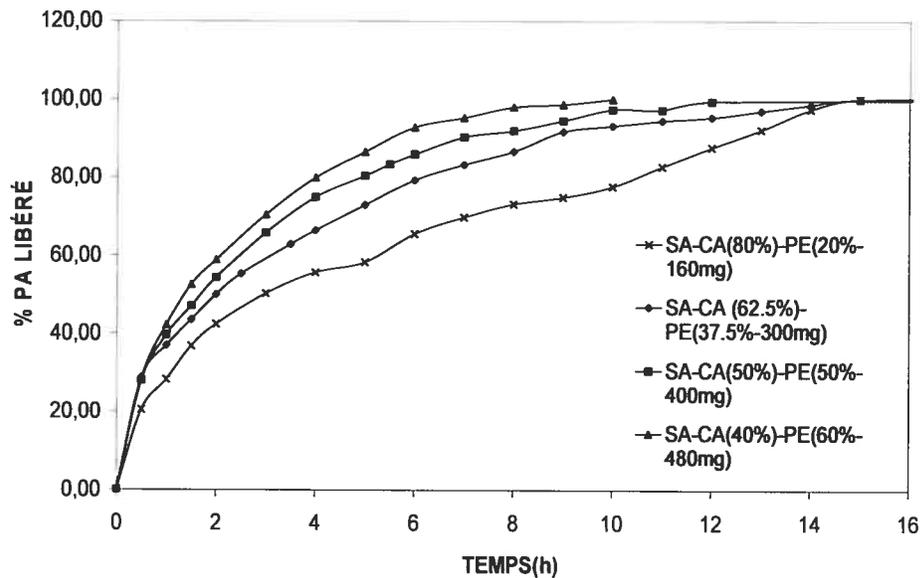


Figure 5.42. Influence de la teneur PA en (%) sur la libération *in vitro* à partir de matrices SA, CA-0.05 contenant du chlorhydrate de pseudoéphédrine; comprimés de 800mg

La figure 5.43 présente les résultats globaux de l'étude sur le chlorhydrate de pseudoéphédrine. Le temps de libération totale du PA diminue quasi linéairement en fonction de l'augmentation de la concentration en PA dans la formulation. D'autre part, on observe que chaque augmentation de poids de 200 mg entraîne une augmentation d'environ deux heures de libération totale. Cette augmentation de poids implique une simple modification de la hauteur du comprimé cylindrique puisque la matrice reste la même dans toutes les expériences. Il devient donc extrêmement facile d'optimiser une formulation en modulant le poids et/ou la concentration en principe actif ce qui constitue sans aucun doute un des bénéfices majeurs du système. Enfin, il faut signaler qu'il reste possible d'ajouter un électrolyte tel que NaCl à une formulation contenant le chlorhydrate de pseudoéphédrine lorsqu'on veut moduler la vitesse de libération en ajoutant un additif soluble même si le problème de la fragmentation du comprimé ne s'est pas posé ici. Des tests préliminaires ont montré la faisabilité de cette approche pour des comprimés de 600 mg contenant 120 mg de chlorhydrate de pseudoéphédrine avec différentes concentrations de NaCl. En effet, il se pourrait que l'on soit amené à formuler un PA ionique très soluble, mais à très faible dose. À ce moment, il faut ajouter un électrolyte comme le NaCl à la formulation pour éviter les problèmes de fragmentation.

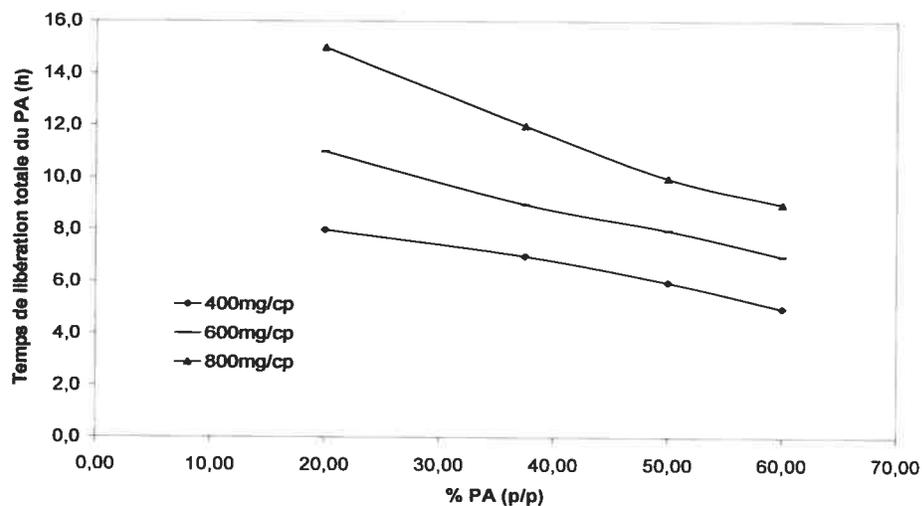


Figure 5.43. Variation du temps de libération totale du chlorhydrate de pseudoéphédrine en fonction de la teneur en principe actif pour des poids de comprimés de 400, 600 et 800mg

5.2.6. Conclusion

Les travaux d'évaluation des lots pilotes ont été réalisés sur un carboxyméthylamidon à haute teneur en amylose (Type Eurylon) dont le taux de substitution est de 0,05 ou 0,07 moles de réactif par mole d'anhydroglucose (Roquette Frères S. A., Lestrem, France).

Deux aspects ont été considérés, soient la cinétique de libération du principe actif, en relation directe avec l'efficacité thérapeutique et l'aspect macroscopique adéquat de la forme pharmaceutique et sa stabilité au cours du temps d'utilisation in vivo en relation avec la sécurité du système en plus de son adaptation possible à d'autres technologies comme les comprimés enrobés à sec ou les comprimés à couches multiples.

Les travaux comprennent donc des études d'orientation qui visent à évaluer le maintien de la forme pharmaceutique (absence de fissure et d'éclatement de la matrice) et des cinétiques de libération de PA, les deux études s'effectuant dans une succession de milieux en gradient de pH.

La simple association du PA et de l'excipient SA, CA-0.05 n'est pas suffisante pour prévenir l'apparition d'une fissure menant ultimement à l'éclatement du comprimé sous la forme « diablo ». De plus, une augmentation de la concentration en PA entraîne une diminution du temps d'apparition de fissures et d'éclatement. Les essais effectués avec le SA, CA-0.07 montrent que l'augmentation du taux de substitution n'améliore pas la stabilité du système matriciel, et même accélère l'apparition des craquements.

Il est évident que ce problème, rencontré précédemment avec le carboxyméthylamidon synthétisé à l'échelle du laboratoire doit absolument être résolu pour considérer l'utilisation du SA, CA-0.05 à un niveau clinique.

Puisque le polymère SA, CA-0.05 présente un problème de rigidité et de manque d'élasticité qui empêchent un gonflement adéquat de la matrice, il semblait logique de vouloir lui associer un autre polymère doté d'une meilleure élasticité à l'état gélifié et qui pouvait colmater les fissures pouvant apparaître dans le comprimé et éviter le stade final d'éclatement. Diverses associations ont été tentées sans succès : divers polymères non ioniques gélifiables (hydroxypropylméthylcellulose K4M et E4M, hydroxyéthylcellulose), un polymère ionique gélifiable à fonction carboxylate (Carbopol®), un amidon entièrement prégélatinisé (Lycatab® PGS), un amidon à forte teneur en amylose et totalement prégélatinisé, une dextrine (Dextrin Type 2, Sigma) et enfin des diluants solubles et non ioniques comme le sucre. Il apparaît que l'augmentation de la solubilité de l'excipient (saccharose>dextrine>amidon), non ionique et de nature saccharidique, nuit à l'intégrité du comprimé. D'autres diluants, insolubles ceux-là, comme l'Emcompress®, un type de phosphate de calcium ont alors été essayés, mais sans succès.

Puisqu'une substance soluble, médicament ou excipient, présente dans le comprimé matriciel augmente le risque de fissuration et d'éclatement du comprimé, on aurait pu en déduire que la formulation de matrices à base de SA, CA devait logiquement éviter la présence de substances solubles, et en particulier de substances ioniques; en effet, celles-ci sont en général fortement solubles, mais surtout dotées d'importantes propriétés osmotiques bien connues dans le milieu pharmaceutique.

Malgré cela, il a été décidé de tenter d'associer au SA, CA des substances ioniques solubles comme des acides organiques de faible poids moléculaire (acide citrique), des bases organiques de faible poids moléculaire (chlorhydrate d'arginine), des agents tampons (hydrogène et dihydrogénophosphate de sodium) et des électrolytes (chlorure de sodium).

D'une manière générale, les additifs ioniques solubles stabilisent et maintiennent la structure matricielle de façon assez surprenante, les meilleurs résultats étant obtenus avec le NaCl. En effet, l'augmentation de la concentration en PA, excipients ou additifs, en particulier solubles, dans des matrices classiques comme l'HPMC entraîne habituellement un morcellement important et rapide de la forme pharmaceutique, si pas une désintégration immédiate. Dans le cas présent, on assiste au phénomène inverse.

La technologie est applicable à divers PAs et la combinaison du NaCl à d'autres additifs ioniques solubles fonctionne particulièrement bien. Ainsi, le chlorhydrate d'arginine réussit à stabiliser à faible concentration divers comprimés matriciels lorsqu'il est combiné au NaCl alors que seul, ses effets étaient moins bénéfiques.

Il est à constater que les différents PAs testés se retrouvent dans diverses catégories de solubilité déterminées par la pharmacopée américaine ou européenne (de facilement soluble à peu soluble) et que ces catégories de substances nécessitent absolument l'addition d'électrolytes pour que les comprimés matriciels de SA, CA maintiennent leur intégrité, i.e. une absence de fissures, d'éclatement ou de désintégration, lors de leur immersion dans un milieu aqueux simulant le milieu du tractus gastro-intestinal, soit un passage en milieu acide suivi par un milieu aboutissant à un pH légèrement alcalin.

Ce type de problème n'avait pas été rencontré lors des travaux précédents sur l'amylose substitué par le glycidol ou d'autres substituants non ioniques et dès lors n'avait pas à être solutionné alors qu'il est maintenant apparent que l'utilisation du SA, CA implique nécessairement l'addition d'électrolytes pour obtenir des comprimés fonctionnels.

Lors des études de dissolution, les performances de contrôle de la libération sont maintenues malgré la présence de NaCl. De plus, quelle que soit la quantité de NaCl additionnée, le temps de résidence en milieu

acide n'a aucune influence, ni sur le profil de libération du PA, ni sur le temps de libération.

On constate également que ni la force de compression, ni la présence de lubrifiant n'affecte le profil et la vitesse de libération du PA en présence de NaCl ce qui confirme l'intérêt de l'addition d'un électrolyte à la formulation des comprimés matriciels à base de SA, CA-0.05.

Enfin, le comportement d'un PA « très soluble » et ionique, le chlorhydrate de pseudoéphédrine a été évalué.

La présence d'un burst effect est caractéristique d'une libération à partir d'un système matriciel. Mais, une augmentation du poids du comprimé entraîne une prolongation de la durée de libération du PA, qui avec une cinétique de libération constante, ne peuvent s'expliquer que si on considère une structure de type réservoir avec une vitesse de diffusion constante à travers une membrane.

Le temps de libération totale du PA diminue quasi linéairement en fonction de l'augmentation de la concentration en PA dans la formulation. Il devient donc extrêmement facile d'optimiser une formulation en modulant le poids et/ou la concentration en principe actif ce qui constitue sans aucun doute un des bénéfices majeurs du système.

Enfin, il faut signaler qu'il reste possible d'ajouter un électrolyte tel que NaCl à une formulation contenant le chlorhydrate de pseudoéphédrine lorsqu'on veut moduler la vitesse de libération en ajoutant un additif soluble même si le problème de la fragmentation du comprimé ne s'est pas posé ici. En effet, il se pourrait que l'on soit amené à formuler un PA ionique très soluble, mais à très faible dose. À ce moment, il faut ajouter un électrolyte comme le NaCl à la formulation pour éviter les problèmes de fragmentation.

III. CONCLUSION

1. La première partie du travail a permis de développer un nouvel agent de contrôle de la libération de médicament, considéré comme non-toxique par la *Food and Drug Administration*. Afin d'obtenir un carboxyméthylamidon à haute teneur en amylose, il a été convenu d'utiliser comme agent substituant le chloracétate de sodium.

La synthèse du polymère a été optimisée à l'échelle du laboratoire pour obtenir des matrices à libération contrôlée qui soient aisées à formuler. Cette sélection a été effectuée en se basant principalement sur les cinétiques de libération de PA d'une formulation type, en milieu PBS et en gradient de pH, et les cinétiques d'absorption d'eau de comprimés constitués uniquement de polymère. Un paramètre clef est l'évaluation et le possible contrôle de l'apparition de fissures et autres craquements au sein du comprimé même si apparemment cela n'influence pas la cinétique de libération du modèle de principe actif choisi.

Le paramètre le plus important à contrôler dans la réaction de synthèse est le degré de substitution. En effet, lorsque les chaînes d'amylose ne sont pas assez substituées ($DS < 1,8$), l'amylose gélifié a tendance à subir une rétrogradation, c'est-à-dire une association entre les chaînes, qui rigidifie le gel. Un apport important d'eau finit par créer une forte pression qui fait éclater le comprimé. Pour un DS adéquat de 1,8-1,85, les chaînes d'amylose substituées sont plus hydrophiles et leur rétrogradation est plus gênée. Ces chaînes vont appeler plus d'eau causant la formation d'une structure gélatineuse de la matrice. D'une part, la mobilité des chaînes n'est pas trop entravée par les substituants et d'autre part, l'encombrement stérique est optimal ce qui permet une rétrogradation limitée du polymère. On obtient donc une structure qui montre assez de rigidité pour freiner la pénétration d'eau et la libération subséquente de PA. Cependant, cette structure est suffisamment élastique pour résister aux fortes pressions osmotiques qui pourraient

faire éclater le comprimé. Pour des DS élevés, les matrices SA,CA-n sont de plus en plus hydrophiles ce qui augmente leur capacité d'absorption d'eau et fragilise le réseau. De plus, l'encombrement stérique est tel qu'il inhibe la rétrogradation et accélère la libération du PA par érosion physique de la matrice. Cependant, lorsqu'on considère la performance de la matrice en gradient de pH, le choix doit se porter sur le SA,CA-1.55 malgré les phénomènes de fissuration des comprimés pour autant que ce problème de fissures puisse être résolu.

En conclusion, cette étude a abouti à l'obtention d'un prototype dont les propriétés pharmaceutiques sont équivalentes au standard d'amylose substitué par le 1,2-époxypropanol retenu par le laboratoire. Ce prototype servira de modèle pour réaliser la transposition d'échelle nécessaire à une production industrielle, tout en aidant à reconnaître les paramètres clefs de cette opération.

2. Les travaux d'évaluation des lots pilotes ont été réalisés sur un carboxyméthylamidon à haute teneur en amylose (Type Eurylon) dont le taux de substitution est de 0,05 ou 0,07 moles de réactif par mole d'anhydroglucose (Roquette Frères S. A., Lestrem, France).

Deux aspects ont été considérés, soient la cinétique de libération du principe actif, en relation directe avec l'efficacité thérapeutique et l'aspect macroscopique adéquat de la forme pharmaceutique et sa stabilité au cours du temps d'utilisation in vivo en relation avec la sécurité du système en plus de son adaptation possible à d'autres technologies comme les comprimés enrobés à sec ou les comprimés à couches multiples.

Les travaux comprennent donc des études d'orientation qui visent à évaluer le maintien de la forme pharmaceutique (absence de fissure et d'éclatement de la matrice) et des cinétiques de libération de PA, les deux études s'effectuant dans une succession de milieux en gradient de pH.

La simple association du PA et de l'excipient SA, CA-0.05 n'est pas suffisante pour prévenir l'apparition d'une fissure menant ultimement à l'éclatement du comprimé sous la forme « diabolo ». De plus, une augmentation de la concentration en PA entraîne une diminution du temps d'apparition de fissures et d'éclatement. Les essais effectués avec le SA, CA-0.07 montrent que l'augmentation du taux de substitution n'améliore pas la stabilité du système matriciel, et même accélère l'apparition des craquements.

Il est évident que ce problème, rencontré précédemment avec le carboxyméthylamidon synthétisé à l'échelle du laboratoire doit absolument être résolu pour considérer l'utilisation du SA, CA-0.05 à un niveau clinique.

Puisque le polymère SA, CA-0.05 présente un problème de rigidité et de manque d'élasticité qui empêchent un gonflement adéquat de la matrice, il semblait logique de vouloir lui associer un autre polymère doté d'une meilleure élasticité à l'état gélifié et qui pouvait colmater les fissures pouvant apparaître dans le comprimé et éviter le stade final d'éclatement. Diverses associations ont été tentées sans succès : divers polymères non ioniques gélifiables (hydroxypropylméthylcellulose K4M et E4M, hydroxyéthylcellulose), un polymère ionique gélifiable à fonction carboxylate (Carbopol®), un amidon entièrement pré-gélatinisé (Lycatab® PGS), un amidon à forte teneur en amylose et totalement pré-gélatinisé, une dextrine (Dextrin Type 2, Sigma) et enfin des diluants solubles et non ioniques comme le sucre. Il apparaît que l'augmentation de la solubilité de l'excipient (saccharose>dextrine>amidon), non ionique et de nature saccharidique, nuit à l'intégrité du comprimé. D'autres diluants, insolubles ceux-là, comme l'Emcompress®, un type de phosphate de calcium ont alors été essayés, mais sans succès.

Puisqu'une substance soluble, médicament ou excipient, présente dans le comprimé matriciel augmente le risque de fissuration et d'éclatement du comprimé, on aurait pu en déduire que la formulation de

matrices à base de SA, CA devait logiquement éviter la présence de substances solubles, et en particulier de substances ioniques; en effet, celles-ci sont en général fortement solubles, mais surtout dotées d'importantes propriétés osmotiques bien connues dans le milieu pharmaceutique.

Malgré cela, il a été décidé de tenter d'associer au SA, CA des substances ioniques solubles comme des acides organiques de faible poids moléculaire (acide citrique), des bases organiques de faible poids moléculaire (chlorhydrate d'arginine), des agents tampons (hydrogène et dihydrogénophosphate de sodium) et des électrolytes (chlorure de sodium).

D'une manière générale, les additifs ioniques solubles stabilisent et maintiennent la structure matricielle de façon assez surprenante, les meilleurs résultats étant obtenus avec le NaCl. En effet, l'augmentation de la concentration en PA, excipients ou additifs, en particulier solubles, dans des matrices classiques comme l'HPMC entraîne habituellement un morcellement important et rapide de la forme pharmaceutique, si pas une désintégration immédiate. Dans le cas présent, on assiste au phénomène inverse.

La technologie est applicable à divers PAs et la combinaison du NaCl à d'autres additifs ioniques solubles fonctionne particulièrement bien. Ainsi, le chlorhydrate d'arginine réussit à stabiliser à faible concentration divers comprimés matriciels lorsqu'il est combiné au NaCl alors que seul, ses effets étaient moins bénéfiques.

Il est à constater que les différents PAs testés se retrouvent dans diverses catégories de solubilité déterminées par la pharmacopée américaine ou européenne (de facilement soluble à peu soluble) et que ces catégories de substances nécessitent absolument l'addition d'électrolytes pour que les comprimés matriciels de SA, CA maintiennent leur intégrité, i.e. une absence de fissures, d'éclatement ou de

désintégration, lors de leur immersion dans un milieu aqueux simulant le milieu du tractus gastro-intestinal, soit un passage en milieu acide suivi par un milieu aboutissant à un pH légèrement alcalin.

Ce type de problème n'avait pas été rencontré lors des travaux précédents sur l'amylose substitué par le glycidol ou d'autres substituants non ioniques et dès lors n'avait pas à être solutionné alors qu'il est maintenant apparent que l'utilisation du SA, CA implique nécessairement l'addition d'électrolytes pour obtenir des comprimés fonctionnels.

Lors des études de dissolution, les performances de contrôle de la libération sont maintenues malgré la présence de NaCl. De plus, quelle que soit la quantité de NaCl additionnée, le temps de résidence en milieu acide n'a aucune influence, ni sur le profil de libération du PA, ni sur le temps de libération.

On constate également que ni la force de compression, ni la présence de lubrifiant n'affecte le profil et la vitesse de libération du PA en présence de NaCl ce qui confirme l'intérêt de l'addition d'un électrolyte à la formulation des comprimés matriciels à base de SA, CA-0.05.

Enfin, le comportement d'un PA « très soluble » et ionique, le chlorhydrate de pseudoéphédrine a été évalué.

La présence d'un burst effect est caractéristique d'une libération à partir d'un système matriciel. Mais, une augmentation du poids du comprimé entraîne une prolongation de la durée de libération du PA, qui avec une cinétique de libération constante, ne peuvent s'expliquer que si on considère une structure de type réservoir avec une vitesse de diffusion constante à travers une membrane.

Le temps de libération totale du PA diminue quasi linéairement en fonction de l'augmentation de la concentration en PA dans la formulation. Il devient donc extrêmement facile d'optimiser une formulation en modulant le poids et/ou la concentration en principe actif ce qui constitue sans aucun doute un des bénéfices majeurs du système.

Enfin, il faut signaler qu'il reste possible d'ajouter un électrolyte tel que NaCl à une formulation contenant le chlorhydrate de pseudoéphédrine lorsqu'on veut moduler la vitesse de libération en ajoutant un additif soluble même si le problème de la fragmentation du comprimé ne s'est pas posé ici. En effet, il se pourrait que l'on soit amené à formuler un PA ionique très soluble, mais à très faible dose. À ce moment, il faut ajouter un électrolyte comme le NaCl à la formulation pour éviter les problèmes de fragmentation.

3. L'objectif du présent travail était de développer un prototype de laboratoire de carboxyméthylamidon et d'en évaluer les propriétés. Cet objectif étant atteint, les travaux se sont portés sur l'évaluation de lots pilotes. Non seulement, l'évaluation s'est-elle révélée positive, mais les résultats obtenus ont permis d'affiner et améliorer les techniques de formulation des comprimés matriciels à base de carboxyméthylamylose en vue d'une application clinique.

IV. BIBLIOGRAPHIE

Akbari J., Nokhodchi A., Farid D., Adrangui M., Siahi-Shadbad M. R., Saeedi M., *Development and evaluation of buccoadhesive propranolol hydrochloride tablet formulations: effect of fillers*, IL FARMACO 59 : 155–161, 2004

Appelqvist I.A.M., Debet M.R.M., *Starch–biopolymer interactions: a review*, Food Reviews International 13: 163–224, 1997

Arends- Scholte A.W., Bergsma J., Eissens A.C., Gottlieb K.F., Lerk C.F., Swinkels J.J.M. et Te Wierik G.H.P., *Starch products as tableting excipient, method for preparing same, and method for making tablets*, International Patent Application No. PCT/NL95/00321, 1995

Aulton, M.E., *«Pharmaceutics, The science of dosage form design»*, London, Second Ed, 2002.

Aulton, M.E., *«Pharmaceutics, The science of dosage form design»*, London, First Ed, 1988

Baldrick P., *Pharmaceutical excipient development: the need for clinical guidance*, Regul. Toxicol. Pharmacol., 32: 210, 2000

Baker A., Mervyn J.M., Helbert W., *Internal structure of the starch granule revealed by AFM*, Carbohydrate Research 330: 249–256, 2001

Banker, G. S. et Rhodes, C. T., *«Modern Pharmaceutics»*, Fourth Edition, Revised and Expanded, New York, 2002.

Banks W. and Greenwood C.T., *Starch and its components*, Edinburg University press, Edinburg, 1975

Besson M., Gallezot P., Lahmer F., Flèche G., et Fuertes P., *Oxidation of glucose to gluconic acid*, J. Catal., 152, pp. 116., 1995

Betancur-Ancona D., Chel-Guerrero L., Cañizares-Hernández E., *Acetylation and Characterization of Canavalia ensiformis Starch*, J. Agric. Food Chem., 45: 378–362, 1997

Blennow A., Engelsen S.B., Nielsen T.H., Baunsgaard L., Mikkelsen R., *Starch phosphorylation: a new front in starch research*, Trends in Plant Science 7: 445–450, 2002

Blum R.A., D'Andrea D.T., Florentino B.M., Wilton J.H., Hilligoss D.M., Gardner M.J., Henry E.B., Goldstein H. and Schentag J.J., *Increased gastric pH and the bioavailability of fluconazole and ketoconazole*, Ann. Intern. Med. 114: 755–757, 1991

Biliaderis, C. G., *The structure and interactions of starch with food constituents*, Canadian Journal Physiol. Pharmacol., 69: 60-78, 1991

Bolger W.P. et Gavin J.J., *An evaluation of tetracyclin preparations*, N. Engl. J. Med., 261(17): 827-838, 1959

Bolhuis G. K. et Lerk C. F., *Comparative evaluation of excipients for direct compression*, I, Pharm. Weekbl. 108: 469-481, 1973

Bolhuis, G.K., Lerk, C.F., Zijlstra, H.T. and De Boer, A.H., *Film Formation by Magnesium Stéarate During Mixing and Its Effect on Tableting*, Pharm. Weekblad, 110: 317-325, 1975

Bolhuis G.K., Van Kamp H.V. et Lerk C.F., *On the similarity of sodium strach glycolate from different sources*, Drug Dev. Ind. Pharm. 12(4):621-630, 1986

Bolhuis G.K., Van Kamp H.V., Lerk C.F., Gielen J.W., Arends A.W. et Stuut G.J., *Effect of variation of degree of substitution, crosslinking and purity on the disintegration efficiency of sodium starch glycolate*, Acta Pharm Tech. 30(1):24-32, 1984

Bolhuis G.K., Eissens A.C., Adrichem T.P., Wesselingh J.A., et Frijlink H.W., *Hollow Filler-Binders as Excipients for Direct Compaction* *Pharmaceutical Research*, 20 : 3, 2003

Bolhuis G. K. et Chowhan Z. T., *Materials for direct compaction*, in *Pharmaceutical compaction technology*, Eds. G. Alderborn and C. Nystrom, Marcel Dekker, Inc., New York, pp. 419-500, 1996

Borin M.T., Khare S., Beihn R.M. et Jay M., *The effect of food on gastrointestinal (GI) transit of sustained-release ibuprofen tablets as evaluated by gamma scintigraphy*, Pharm. Res. 7 (3): 304-307, 1990

Buléon A., Colonna P., Planchot V., Ball S., *Starch granules: structure and biosynthesis*, International Journal of Biological Macromolecules 23: 85-112, 1998

Cairns P., Bogracheva T.Y., Ringa S.G., Hedley C.L. & Morris V. J., *Determination of the polymorphic composition of smooth pea starch*, Carbohydrate Polymers 32: 215-282, 1997

Cartilier L., Mateescu M.A., Dumoulin Y., Lenaerts V., US Patent 5,616,343, Chem. Abstr., 121 (1994) 263723, 1997

Cartilier L., Moës A. L., *Influence du type de lactose sur l'homogénéité de mélanges de poudres à principe actif cohésif et faiblement dosé*, STP Pharma. Sci., 5(3) :152-159, 1987

Cartilier L., Moussa I., Chebli C., Buczkowski S., *Substituted aylose as a matrix for sustained drug release*, U.S. Patent 5,879,707, 1999

Cartilier L., Tawasi R. et Moës A. L., *Caractérisation morphologique des grains d'amidon par série de Fourier: Application à l'étude de désagrégation de comprimés à base d'amidon natif*. S.T.P. Pharma. Sci. 3(5) : 388-394, 1987

Chafi N., Benghalem A., Mesli A., *Synthèse de copolymères supports de sulfanilamide. Hydrolyses dans un milieu gastrique de pH = 1:2*, European Polymer Journal 39 : 1063–1070, 2003

Chebli C. et Cartilier L., *Effect of Some Physical Parameters on the Sustained Drug Release Properties of Substituted Amylose*, International Journal of Pharm., 193: 167-173, 2000

Chebli C. et Cartilier L., *Release and Swelling Kinetics of Substituted Amylose Matrices*, J. Pharm. Belg., 54(2): 51-53, 1999

Chebli C., Moussa I., Buczkowski S. et Cartilier L., *Substituted Amylose as a Matrix for Sustained Drug Release*, Pharm. Res., Vol.16 (9): 1436-1440, 1999

Cheetham N.W.H., Tao L., *Variation in crystalline type with amylose content in maize starch granules: an X-ray powder diffraction study*, Carbohydrate Polymers 36: 277–284, 1998

Cheetham N.W.H. et Tao L., *The effects of amylose content on amylose molecular size and on the average chain length of amylopectine in maize starches*, Carbohydr. Polymer, 33: 251–261, 1997

Chien Y.W., *Concepts and system design for rate-controlled drug delivery dans "Novel drug delivery systems"*, Marcel Drekker Inc., New York : 1-42, 1992

Chiotelli E., Pilosio G., Le Meste M., *Effect of Sodium chloride on the Gelatinization of Starch: A Multimeasurement Study*, Biopolymers 63: 41–58, 2002

Chopra R., Alderborn G., Podczek F. et Newton J.M., *The influence of pellet shape and surface properties on the drug release from uncoated and coated pellets*, International Journal of Pharmaceutics, Vol. 239 (1-2): 171-178, 2002

Colombo P., Bettini R., Santi P., De Ascentiis A., Peppas N., A., *Analysis of the swelling and release mechanisms from drug delivery systems with emphasis on drug solubility and water transport*, Journal of Controlled Release, 231-237, 1996

Colonna P. et Mercier C., *Macromolecular structure of wrinkled and smooth-pea starch components*, Carbohydrate Researches, 126:233-247, 1984

Cobby J. M. et Walker G.C., *Influence of shape factors on kinetics of drug release from matrix tablets I. Theoretical*, J. Pharm. Sci., 63: 725-731, 1974

Cobby, J. M. et Walker, G. C., *Influence of shape factors on kinetics of drug release from matrix tablets II. Experimental*, J. Pharm. Sci., 63: 732-737, 1974

Conte U., Maggi L., Colombo P. et La Manna, A., *Multi-layered hydrophilic matrices as constant release devices (GeomatrixTMSystems)*, Journal of Controlled Release, 26 : 39-47, 1993

Cunningham C.R., *Functional comparaison of partially pregelatinised maize starch and various superdesintegrants in a direct compression hydrochlorothiazide formulation*, web site (www.colorcon.com), 2000

Doose D.R., Minn E.L., Stellar S. et Nayak R.K., *Effects of meals and meal composition on the bioavailability of fenretinide*, J. Clin. Pharmacol. 32 (12): 1089-1095, 1992

Donovan J.W., *Phase transitions of starch-water system*, Biopolymers 18: 263-275, 1979

Dumoulin Y., Alex S., Szabo P., Cartilier L., Mateescu M.A., *Cross-linked amylose as matrix for drug controlled release. X-ray and FT-IR structural analysis*, Carbohydrate Polymers 37: 361–370, 1998

Dumoulin Y., Carrière F. et Ingenito A., *Manufacture of cross-linked amylose useful as a excipient for control release of active compound*, US Patent No. 5,807,575, 1998b

Dumoulin Y., Cartilier I., Mateescu M., *Cross-linked amylose tablets containing α -amylose: an enzymatically-controlled drug release system*, J. Control Rel., 60, 161-167, 1999

Dumoulin Y., Clément P., Mateescu M. et Cartilier L., *Cross-linked Amylose as a binder/disintegrant in compressed tablets*, S.T.P. Pharma. Sci. 4: 329-335; 1994

Duvall R.N., Koshy K.T. et Dashiell R.E., *Comparative evaluation of dextrose and spray-dried lactose in direct compression systems*, J. Pharm. Sci., 54(8): 1196-1200, 1965

Eliasson A.C., Carlsson T.L.-G., Larsson K. et Mieziš Y., *Some effects of starch lipids on the thermal and rheological properties of wheat starch*, Starch/Stärke 33: 130-134, 1981

Eliasson A.C., and Krog N., *Physical properties of amylose-monoglyceride complexes*, J. Cereal Sci. 3: 236-248, 1985

Evan I.D. et Haisman D.R., *The effect of solutes on gelatinisation temperature range of potato starch*, *Starch* 34: 224-231, 1982

Fang J.M., Fowler P.A., Sayers C., Williams P.A., *The chemical modification of a range of starches under aqueous reaction conditions*, *Carbohydrate Polymers* 55: 283–289, 2004

Fisher D.K. et Thompson D.B., *Retrogradation of maize starch after thermal treatment within and above the gelatinisation temperature range*, *Cereal Chem.* 74: 344-351, 1997

Fredriksson H., Silverio J., Andersson R., Eliasson A.C., Aman P., *The influence of amylose and amylopectin characteristics on gelatinisation and retrogradation properties of different starches*, *Carbohydrate Polymers* 35, 119–134, 1998

Freitas R.A., Paula R.C., Feitosa J.P.A., Rocha S., Sierakowski M.R., *Amylose contents, rheological properties and gelatinization kinetics of yam (*Dioscorea alata*) and cassava (*Manihot utilissima*) starches*, *Carbohydrate Polymers* 55: 3–8, 2004

French, D., *Organization of starch granules*. In: Whistler, R.L., Bemiller, J.N., Paschall, E.F. (Eds.), *Starch Chemistry and Technology*, Academic Press, New York, pp. 183–212, 1984

Gai M.N., Isla A., Andonaegui M.T., Thielemann A.M. et Seitz C., *Evaluation of the effect of 3 different diets on the bioavailability of 2 sustained release theophylline matrix tablets*, *Int. J. Clin. Pharmacol. Ther.* 35 (12): 565-571, 1997

Gallant D.J.; Bouchet B. et Baldwin P.M., *Microscopy of starch: evidence of a new level of granule organization*, *Carbohydrate Polymers* 32: 177–191, 1997

Gallant D. J., Bouchet B., Bulion A. et Perez S., *Physical characteristics of starch granules and susceptibility to enzymatic degradation*, European Journal of Clinical Nutrition 46: S3-S 16, 1992

Gardner D., Casper R., Leith F., Wilding I.R., *Non-invasive methodology for assessing regional drug absorption from the gastrointestinal tract*, Pharm. Technol. Eur. 9 (6): 46–53, 1997

Gissinger D., Stamm A. et Mathis C., *Contribution technique et pratique à l'étude des désintégrants utilisables en compression directe*, Labo-Pharma- Probl. Tech. 30(317) : 69-74, 1982

Guyot- Hermann A. M., *Tablet disintegration and disintegrating agents*, STP Phar. Sci., 2 (6): 445-462, 1992

Herman J., Remon J.P. et De Vilder J., *Modified starch as hydrophilic matrices for controlled oral delivery. I. Production and characterisation of thermally modified starches*, Int. J. Pharm. 56: 51-63, 1989

Herman J. et Remon J.P., *Modified starch as hydrophilic matrices for controlled oral delivery. II. In-vitro drug release evaluation of thermally modified starches*, Int. J. Pharm. 56: 65-70, 1989

Herman J. et Remon J.P., *Modified starch as hydrophilic matrices for controlled oral delivery. III. Evaluation of sustained release of theophylline formulation based on thermally modified starch matrices in dogs*, Int. J. Pharm. 63: 201-205, 1989a

Hizukuri S., Takeda Y., Yasuda M. et Suzuki A., *Multi-branched nature of amylose and the action of debranching enzymes*, Carbohydr. Res. 94: 205-213, 1981

Horter D., Dressman J.B., *Influence of physicochemical properties on dissolution of drugs in the gastrointestinal tract*, Advanced Drug Delivery Reviews 46: 75–87, 2001

Hoover R., *Composition, molecular structure, and physicochemical properties of tuber and root starches*, Carbohydrate Polymers 45: 253-267, 2001

Hoover R. et Sosulski F. W., *Composition, structure, functionality, and chemical modification of legume starches: a review*, Can. J. Physiol. Pharmacol. 69: 79-92, 1990

Hunt J.N. et Stubbs D.E., *The volume and energy content of meals as determinants of gastric emptying*, J. Physiol. (Lond.). 245 (1): 209-225, 1975

Imberty A., Chanzy H., Perez S., Buleon A. et Tran V., *New three-dimensional structure for A-type starch*, Macromolecules 20: 2634-2636, 1987

Ingwersen S.H., Mant T.G. et Larsen J.J., *Food intake increases the relative oral bioavailability of vanoxerme*, Br J. Clin Pharmacol. 35 (3): 308-310, 1993

Ispas-Szabo P., Ravenelle F., Hassan I., Preda M., Mateescu M.A., *Structure-properties relationship in cross-linked high-amylose starch for use in controlled drug release*, Carbohydrate Research 323: 163-175, 2000

Iturriaga L., Lopez B., Anon M., *Thermal and physicochemical characterization of seven argentine rice flours and starches*, Food Research International xxx (2004) xxx-xxx

Jane J., & Chen J. F., *Effect of amylose molecular size and amylopectin branch chain length on paste properties of starch*, Cereal Chemistry, 69: 60-65, 1992

Jannin V., Bérard V., N'Diaye A., Andrès C., Pourcelot Y., *Comparative study of the lubricant performance of Compritol®888 ATO either used by blending or by hot melt coating*, International Journal of Pharmaceutics 262 : 39–45, 2003

Jenkins P.J., Donald A.M., *Gelatinisation of starch: a combined SAXS/WAXS/DSC and SANS study*, Carbohydrate Research 308: 133-147, 1998

Jeong J.H., Bae J.S., Oh M.J., *Physico-Chemical Properties of Acetylated Rice Starches*, Kor. J. Food. Sci. Technol., 25: 123–129, 1993

Jobin G., Cortot A., Godbillon J., Duval M., Schoeller J.P., Hirtz J., Bernier J.J., *Investigation of drug absorption from the gastrointestinal tract of man. I. Metoprolol in the stomach, duodenum and jejunum*, Br. J. Clin. Pharmacol. 19: 97S–105S, 1985.

Jouppila K., Kansikas J., Roos Y.H., *Factors affecting crystallization and crystallization kinetics in amorphous corn starch*, Carbohydrate Polymers 36: 143-149, 1998

Jouppila K. et Roos Y.H., *The physical state of amorphous corn starch and its impact on crystallization*, Carbohydrate Polymers 32: 95-104, 1997

Kasemsuwan T., Jane J.L., *Quantitative method for the survey of starch phosphate derivatives and starch phospholipids by P-31 nuclear magnetic resonance spectroscopy*, Cereal Chemistry 73: 702–707, 1996

Kaura M., Singh N., Singh Sandhua K., Singh Gurayab H., *Physicochemical, morphological, thermal and rheological properties of starches separated from kernels of some Indian mango cultivars (Mangifera indica L.)*, Food Chemistry 85: 131–140, 2004

Kim Y.K., Robyt J.F., *Enzyme modification of starch granules: formation and retention of cyclomaltodextrins inside starch granules by reaction of cyclomaltodextrin glucanotransferase with solid granules*, Carbohydrate Research 328: 509–515, 2000

Kooijmana L.M., Ganzeveld K.J., Manurung R.M., Heeres H.J., *Experimental Studies on the Carboxymethylation of Arrowroot Starch in Isopropanol-Water Media*, Starch/Stärke 55: 495–503, 2003

Korhonen O., Raatikainen P., Harjunen P., Nakari J., Suihko E., Vidgren M., Paronen P., *Starch acetates—multifunctional direct compression excipients*, Pharm. Res. 17: 1138– 1143, 2000

Korsmeyer R. W., *Diffusion controlled systems: hydrogels in “Polymers for controlled drug delivery”*, ed by Tarcha P. J., CRC Press Inc., Boca Raton, 15-34

Kost J. et Shefer S., *Chemically modified polysaccharides for enzymatically- controlled oral drug delivery*, Biomaterials 11(9): 695-698, 1990

Krueger B. R., Walker C.E., Knutson C.A. et Inglett G.E., *Differential scanning calorimetry of raw and annealed starch isolated from normal and mutant maize genotypes*, General Chem. 64: 187-190, 1986

Lake-Bakaar G., Tom W., Lake-Bakaar D., Gupta N., Beidas S., Elsagr M. et Straus, E., *Gastropathy and ketoconazole malabsorption in the Acquired Immuno- Deficiency Syndrome (AIDS)*, Ann. Intern. Med. 109: 471– 473, 1988

Lambert A., Vaxman F., Crenner T., Wittmann J.F., Grenier J.F., *Autonomous telemetric capsule to explore the small-bowel*, Med. Biol. Eng. Comput. 29: 191–196, 1991

Lau D.T., Kalafsky G., Aun R.L. et Tse E.L., *The effect of the fat content of food on the pharmacokinetics and pharmacodynamics of SDZ FOX 988, an antidiabetic agent, in the dog*, Biopharm. Drug. Dispos. 16 (2): 137-150, 1995

Lee W.F., Chiu R.J., *Investigation of charge effects on drug release behavior for ionic thermosensitive hydrogels*, Materials Science and Engineering, C 20: 161–166, 2002

Le Hir, A., «*Pharmacie Galénique, Bonnes pratiques de fabrication des médicaments* », 8-ème édition révisée et augmentée, Paris, 2001

Lerk C. F., Bolhuis G. K et De Boer A. H., *Comparative study of excipients for direct compression, II*, Pharm. Weekbl. 109: 945-955, 1974

Lenaerts V., Moussa I. , Dumoulin Y., Mebsout F., Chouinard F., Szabo P., Mateescu M.A., Cartilier L., Marchessault R., *Cross-linked high amylose starch for controlled release of drugs: recent advances*, Journal of Controlled Release 53: 225–234, 1998

Lieberman, H.A.; Lachman L. et Schwartz J.B., «*Pharmaceutical Dosage Forms: Tablets*», vol.1, 2, Second Edition, Revised and Expanded, 1989.

Lin J.H., Lee S.Y., Chang Y.H., *Effect of acid–alcohol treatment on the molecular structure and physicochemical properties of maize and potato starches*, Carbohydrate Polymers 53: 475–482, 2003

Lisinska G. et Leszczynski W., *Potato starch processing in "Potato science and technology"* Chap. 6, edt by Lisinska G et Leszczynski W., Elsevier Applied Science, London, 1989

Lu T.J., Jane J.L., et Keeling P.L., *Temperature effect on retrogradation rate and crystalline structure of amylose*, Carbohydrate Polymers 33: 19-26, 1997

Ma W. P. & Robyt, J. F., *Preparation and characterization of soluble starches having different molecular sizes and composition, by acid hydrolysis in different alcohols*, Carbohydrate Research, 166, 283–297, 1987

Michailova V., Titeva S., Kotsilkova R., Krusteva E., Minkov E., *Influence of hydrogel structure on the processes of water penetration and drug release from mixed hydroxypropylmethyl cellulose/thermally pregelatinized waxy maize starch hydrophilic matrices*, International Journal of Pharmaceutics 222: 7–17, 2001

Milojevic S., Newton J.M., Cummings J.H., Gibson G.R., Bothman R.L., Ring S.G., Allwood M. C. et Stockham M., *Amylose, the new perspective in oral drug delivery to the human large intestine*, STP Pharma. Sci 5(1): 47-53, 1995

Mithal B.M., *Tablets in "A textbook in pharmaceutical formulation"*, Vallabh Prakashan, Delhi, 123-141, 1983

Morrison W.R., *Starch lipids and how they relate to starch granule structure and functionality*, Cereal Foods World 40: 437–446, 1995

Morrison W.R., Law R.V., Snape C.E., *Evidence for inclusion complexes of lipids with V-amylose in maize, rice and oat starches*, Journal of Cereal Science 18: 107–109, 1993a

Moussa I. S. et Cartilier L., *Characterisation of moving front in cross-linked amylose matrices by image analysis*, Journal of Controlled Release 42 : 47-55, 1996

Mu X., Tobyn M.J., Staniforth J.N., *Development and evaluation of bio-dissolution systems capable of detecting the food effect on a polysaccharide-based matrix system*, Journal of Controlled Release 93: 309– 318, 2003

Nakano M., Nakazono N., et Inotsume N., *Preparation and evaluation of sustained release tablets prepared with α -starc.*, Chem. Pharm. Bull. 35(10):4346-4350, 1987

Nuessli J., Putaux J.L., Le Bail P., Buléon A., *Crystal structure of amylose complexes with small ligands*, International Journal of Biological Macromolecules 33: 227-234, 2003

Park K., Shalaby W.S.W. et Park H., *Biodegradable drug delivery systems in "Biodegradable hydrogels for drug delivery"*, Technomic Publication, Pennsylvania : 189-232, 1993

Pan H.Y., DeVault A.R., Brescia D., Willard D.A., McGovern M.E., Whigan D.B. et Iveabkiv E., *Effect of food on pravastatin pharmacokinetics and pharmacodynamics*, Int. J. Clin. Pharmacol. Ther. Toxicol. 31 (6): 291-294, 1993

Peppas, N. A. et Khare A. R., *Preparation, structure and diffusional behavior of hydrogels in controlled release*, Advanced Drug Delivery Reviews, 11, 1-35, 1993

Peppas N. A., Leobandung P.B.W., Ichikawa H., *Hydrogels in pharmaceutical formulations*, European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics, 50: 27-46, 2000

Peppas L. B., Peppas N. A., *Equilibrium swelling behavior of dilute ionic hydrogels in electrolytic solutions*, Journal of Controlled Release, 16 : 319-330, 1991

Pifferi G., Restani P., *The safety of pharmaceutical excipients*, Il Farmaco, 58(8): 541-550, 2003

Pithavala Y.K., Heizer W.D., Parr A.F., O' Connor-Semmes R.L., Brouwer K.L.R., *Use of the InteliSite® capsule to study ranitidine absorption from various sites within the human intestinal tract*, Pharm. Res. 15: 1869–1875, 1998

Pohja S., Suihko E., Vidgren M., Paronen P., Ketolainen J., *Starch acetate as a tablet matrix for sustained drug release*, Journal of Controlled Release 94: 293– 302, 2004

Prescott L.E, Yoovathawom K., Makarananda K. Saivises R. et Sriwatanakul K., *Impaired absorption of paracetamol in vegetarians*, Br. J Clin. Pharmacol. 38 (3): 237-240, 1993

Rahmouni M., Lenaerts V., Massuelle D., Doelker É., Leroux J.-C., *Influence of physical parameters and lubricants on the compaction properties of granulated and non-granulated cross-linked high amylose starch*, Chemical and pharmaceutical bulletin, 50 (9) : 1155-1162, 2002

Rahmouni M., Chouinard F., Nekka F., Lenaerts V., Leroux J.-C., *Enzymatic degradation of cross-linked amylose starch tablets and its effect on in vitro release of sodium diclofenac*, Eur. J. Pharm. Biopharm., 51 : 191-198, 2001

Ravenelle F., Marchessault R. H., Légaré A., Buschmann M. D., *Mechanical properties and structure of swollen crosslinked high amylose starch tablets*, Carbohydrate Polymers 47: 259-266, 2002

Richardson G., Langton M., Bark A., Hermansson A.M., *Wheat Starch Gelatinization – the Effects of Sucrose, Emulsifier and the Physical State of the Emulsifier*, Starch/Stärke 55: 150–161, 2003

Rubinstein M. H., *Tablets in Pharmaceutics*: Aulton, Michael, E., «*Pharmaceutics, The science of dosage form design*», London, Second Ed, 2002

Rudnic E.M., Kottle M.K., *Tablet dosage forms in "Modern Pharmaceutics"* ed by Bankers G. S., and Rhodes C. T., New York, Marcel Dekker Inc., Vol. 72, pp.333-394, 1996

Saivin S., Houin G., *NUTRITION ET MÉDICAMENTS : MISE AU POINT SUR LES ASPECTS PHARMACOCINÉTIQUES*, Revue Française des Laboratoires, N ° 334, 2001

Sanchez L., Torrado S., Lastres J.L., *Gelatinized/freeze-dried starch as excipient in sustained release tablets*, International Journal of Pharmaceutics, 115:201-208, 1995

Shefer S., Twick Y., Kidron M., Bar-On H. et Kost J., *Chemically modified starch for protein oral drug delivery*, Proceed. Intern. Symp. Control. Rel. Bioact. Mater. 17, Controlled Release Society, 1990

Shogren R.L., *Modification of maize starch by thermal processing in glacial acetic acid*, Carbohydrate Polymers 43: 309–315, 2000

Singh N., Singh Sandhu K., Kaur M., *Characterization of starches separated from Indian chickpea (Cicer arietinum L.) cultivars*, Journal of Food Engineering xxx xxx–xxx, 2003

Singh Sandhu K., Singh N., Kaur M., *Characteristics of the different corn types and their grain fractions: physicochemical, thermal, morphological, and rheological properties of starches*, Journal of Food Engineering 64: 119–127, 2004

Sloan J. W., Mehlretter C. L., Senti F. R., *Carboxymethyl high amylose starch*, J. Chem. Eng. Data : 7, 156-158, 1962

Smith H.T., Jokubaltis LA., Troendle A.J., Hwang D.S. et Robinson W.Z., *Kinetics of fluvastatin and specific drug interactions*, Am. J. Hypertens. 6 (11 Pt 2): 375S-382S, 1993

Song Y., Jane J., *Characterization of barley starches of waxy, normal, and high amylose varieties*, Carbohydrate Polymers 41: 365–377, 2000

Spigno G., Faveri D.M., *Gelatinization kinetics of rice starch studied by non-isothermal calorimetric technique: influence of extraction method, water concentration and heating rate*, Journal of Food Engineering 62: 337–344, 2004

Staib A.H., Loew D., Harder S., Graul E.H., Pfab R., *Measurement of theophylline absorption from different regions of the gastrointestinal tract using a remote controlled drug delivery device*, Eur. J. Clin. Pharmacol. 30: 691–697, 1986

Steendam R., Frijlink H.W., Lerk C.F., *Plasticisation of amylopectin by moisture. Consequences for compaction behaviour and tablet properties*, European Journal of Pharmaceutical Sciences 14: 245–254, 2001

Sujja-areevath J., Munday D. L., Cox P. J., Khan K. A., *Relationship between swelling, erosion and drug release in hydrophilic natural gum mini-matrix formulations*, European Journal of Pharmaceutical sciences, 6: 207-217, 1998

Tako M., Hizukuri S., *Gelatinisation mechanism of potato starch*, Carbohydrate Polymers 48: 397-401, 2002

Tester R. F., Karkalas J., Xin Q., *Starch—composition, fine structure and architecture*, Journal of Cereal Science, 39: 151–165, 2004

Te Wierik G.H.P., Eissens A.C., Besemer A.C. and Lerk C.F., *Preparation, characterisation, and application of linear dextrans. Part I. Preparation and characterisation amylopectin metastable amylopectins, and metastable amylose*, Pharm Res., 10: 1274-1279, 1993a

Te Wierik G.H.P., Van der Veen J., Eissens A.C., and Lerk C.F., *Preparation, characterisation, and application of linear dextrans. Part VI. General applicability and mechanism of programmed release from amylopectin tablets*, *Journal of Controlled Release*, 27: 9-17, 1993b

Te Wierik G.H.P., Bergsma, J., Arends, A.W., Boersma, T., Eissens, A.C., Lerk, C.F., *A new generation of starch products as excipient in pharmaceutical tablets. I. Preparation and binding properties of high surface area potato starch products*, *Int. J. Pharm.* 134: 27–36, 1996

Te Wierik G.H.P., Eissens A.C., Bergsma J., Arends-Scholte A.W., Lerk C.F., *A new generation of starch products as excipient in pharmaceutical tablets. II High surface area retrograded pregelatinized potato starch products in sustained-release tablets*, *Journal of Controlled Release*, 45: 25-33, 1997b

Te Wierik G.H.P., Eissens A.C., Bergsma J., Arends-Scholte A.W., Bolhuis G.K., *A new generation starch product as excipient in pharmaceutical tablets III. Parameters affecting controlled drug release from tablets based on high surface area retrograded pregelatinized potato starch*, *International Journal of Pharmaceutics* 157: 181–187, 1997c

Thiewes H.J. & Steeneken P.A.M., *The glass transition and the sub-T_g endotherm of amorphous and native potato starch at low moisture content*, *Carbohydrate Polymers* 32: 123-130, 1997

Thitipraphunkula K., Uttapapa D., Piyachomkwanc K., Takeda Y., *A comparative study of edible canna (Canna edulis) starch from different cultivars. Part II. Molecular structure of amylose and amylopectin*, *Carbohydrate Polymers* 54: 489–498, 2003

Uematsu T., Nagashirna S., Niwa M., Kohno K., Sassa T., Ishii M., Tomono Y., Yamato C. et Kanamaru M., *Effect of dietary fat content on*

oral bioavailability of menatetrenone in humans, J. Pharm. Sci. 85 (9): 1012-1016, 1996

Vandeputte G.E., Vermeylen R., Geeroms J., Delcour J.A., *Rice starches. I. Structural aspects provide insight into crystallinity characteristics and gelatinisation behaviour of granular starch*, Journal of Cereal Science 38: 43–52, 2003

van Dijk G.J., Eissens A.C., Frijlink H.W.L., Aart O.P.C., Bolhuis G.K., *Filler binder for tablets*, United States Patent, 6,667,055, 2003

van Veen B., Maarschalk K. van der Voort, Bolhuis G.K., Gons M., Zuurman K. , Frijlink H.W., *The influence of particles of a minor component on the matrix strength of sodium chloride*, European Journal of Pharmaceutical Sciences 16: 229–235, 2002

Venkatraman S., Davar N., Chester A. et Kleiner L., *An Overview of Controlled Release Systems*, in “*Handbook of Pharmaceutical Controlled Release Technology*”, New York, 2002

Visavarungoj N. et Remon J.P., *Evaluation of maltodextrin as binding agent*, Drug. Dev. Ind. Pharm. 18(15): 1691-1700, 1992

Wai-Chiu C., *Enzymatically debranched starches as tablet excipients*, European Patent Application No. EP-A-499,648, 1991

Waigh T.A., Gidley M.J., Komansheck B.U., Donald A.M., *The phase transformations in starch during gelatinisation: a liquid crystalline approach*, Carbohydr. Res. 328: 165–176, 2000a

Waigh T.A., Kato K.L., Donald A.M., Gidley M.J., Clarke C.J., Riekkel C., *Side-chain liquid-crystalline model for starch*, Starch/Stärke 52: 350–460, 2000b.

Wan L. S. C. et Prasad K. P. P., *Uptake of water by excipients in tablets*, International Journal of Pharmaceutics, 50: 147-153, 1989

Wang, L.Z., White, P.J., *Structure and properties of amylose, amylopectin and intermediate material of oat starches*, Cereal Chemistry 71: 263–268, 1994

Wirth D.D., Baerthschi S.W., Johnson R.A., Maple S.R., Miller M.S., Hallenbeck D.K. et Gregg S.M., *Maillard reaction of lactose and fluoxetine hydrochloride, a secondary amine*, J. Pharm. Sci., 87: 31-39, 1998

Wise D., *Handbook of Pharmaceutical Controlled Release Technology*, Marcel Drekker Inc., New York, 2002

Zimmermann T., Yeates R.A., Laufen H., Pfaff G. et Wildfeuer A., *Influence of concomitant food intake on the oral absorption of two triazole antifungal agents, itraconazole and fluconazole*, Eur. J. Clin. Pharmacol., 46: 147–150, 1994

Zobel, H. F. & Stephen, A. M., *Starch: structure, analysis, and application*. In A.M. Stephen (Ed.), Food Polysaccharides and their Applications (pp. 19–65). New York: Marcel Dekker Inc., 1995

Zurima G., Elevina P., *Effect of Acetylation on Some Properties of Rice Starch*, Starch/Stärke 54: 148–154, 2002

Zuurman K., Maarschalk Van der Voort, Bolhuis G.K., *Effect of magnesium stearate on bonding and porosity expansion of tablets produced from materials with different consolidation properties*, International Journal of Pharmaceutics 179: 107–115, 1999

