

2411. 2748. 4

Université de Montréal

Mise au point d'une forme pharmaceutique chronodosée répondant aux  
exigences de la chronothérapie

Saïda Benamer

Faculté de Pharmacie

Mémoire présenté à la faculté des études supérieures en vue de  
l'obtention du grade de  
Maîtrise ès sciences (M.Sc.)  
en sciences pharmaceutiques

Février 1999

© Saïda Benamer, 1999



2011. 2443. 4

QV  
705  
U58  
1999  
V.011

Université de Montréal

Mise au point d'une forme pharmaceutique chronodosee répondant aux

exigences de la chronothérapie

Saida Benamer

Faculté de Pharmacie

Mémoire présenté à la faculté des études supérieures en vue de

l'obtention du grade de

Maîtrise en sciences (M.Sc.)

en sciences pharmaceutiques

Février 1999

© Saida Benamer, 1999



Université de Montréal

Ce mémoire intitulé :

**Mise au point d'une forme pharmaceutique répondant aux  
exigences de la chronothérapie.**

Présenté par :

Saïda Benamer

a été évalué par un jury composé des membres suivants :

Président du jury : Docteur Louis Cartilier

Membre du jury : Docteur Jean-Guy Besner

Directeur de recherche : Docteur Jean Norbert McMullen

Mémoire accepté le : 99-09-15

## **Dédicaces et Remerciements.**

Permettez-moi, tout d'abord, de dédier ces travaux à mon fils Neil-Adam, ainsi qu'à mes parents, ma sœur et mes deux frères, personnes qui me sont très chères. Je souhaite aussi exprimer mon affection aux autres membres de ma famille, ainsi qu'à mes amies Zineb, Assia et Ilham.

Permettez-moi également d'adresser mes plus vifs remerciements au Docteur Jean-Norbert Mc Mullen, pour avoir bien voulu m'intégrer dans son équipe de recherche, pour les conseils qu'il m'a prodigués tout au long de mes travaux, et pour la bienveillance qu'il m'a manifestée.

Je tiens aussi à remercier bien sincèrement mon président de jury le Docteur Louis Cartilier pour sa grande compréhension, le Docteur Jean-Guy Besner pour sa grande sympathie ainsi que le Dr Patrice Hildgen, pour son aide et pour la grande disponibilité dont il a fait preuve à mon égard.

Je formule également mes remerciements, à toute l'équipe recherche du département de technologie.

## Sommaire

Au cours des dernières décennies, les progrès enregistrés dans les différentes disciplines des sciences médicales et pharmaceutiques, ont été considérables. Des efforts soutenus ont été apportés, par des équipes de chercheurs, pour la mise au point de formes pharmaceutiques nouvelles et, à tout le moins, pour l'amélioration de celles qui existent déjà, dans le but de mettre en valeur leur efficacité, d'en diminuer les effets secondaires, d'améliorer ainsi le confort du malade. Ces chercheurs, inlassablement, entreprennent de connaître toujours mieux, non seulement les pathologies qu'ils combattent, mais aussi le comportement de l'organisme humain (chronobiologie) confronté à la maladie, et l'adaptation d'une thérapie (chronothérapie) la plus appropriée. Il s'agit, en quelque sorte, de mettre au jour tous les secrets des mécanismes et du fonctionnement de l'horloge biologique interne de l'homme, pour réaliser une forme pharmaceutique adaptée aussi bien au moment d'administration qu'au moment de la libération du principe actif.

Dans les thérapies actuelles, certains médecins prescrivent la prise du médicament au cours de la nuit pour mettre en valeur l'efficacité du traitement, voire parfois pour en diminuer les effets secondaires. Il en est ainsi, par exemple, pour les crises d'asthme qui empirent en phase

nocturne ; d'où l'intérêt de concevoir des formes pharmaceutiques qui permettent d'administrer un médicament à une heure raisonnable pour le patient, et qui libèrent leur contenu au moment défini par la chronothérapie. Actuellement, une telle forme existe ; il s'agit du Vérapamil COER-24 qui, administré durant la soirée, libère son principe actif au moment le plus critique de la maladie (très tôt le matin).

Le présent projet s'inscrit dans cet axe de recherche et s'est assigné pour tâche de concevoir et de réaliser une forme pharmaceutique appropriée. À cet égard, des résultats significatifs ont été obtenus qui permettent de nourrir un espoir raisonnable de pouvoir mener à bien cette recherche ; néanmoins, des efforts soutenus devront encore être déployés pour parvenir à satisfaire aux exigences des objectifs à atteindre, à savoir la reproductibilité, la fiabilité, et la prévisibilité de la libération du principe actif.

## Table des matières

Jury	
Dédicaces et Remerciements	
Sommaire	i
Table des matières	iii
Liste des figures	viii
Listes des tableaux	xii
Liste des annexes	xiv

## **INTRODUCTION**

---

I - La chronothérapie	1
A) Les rythmes biologiques	1
B) La chronobiologie	6
C) La chronopharmacologie	7
1-Définition	7
2-Trois concepts de la chronopharmacologie	8
a-La chronopharmacocinétique	8
b-La chronesthésie	9
c-La chronergie	9

D) La chronothérapie	9
1-Définition	9
2-Applications	12
II - Les formes à libération modifiée	19
A)- La voie orale	19
1-Le choix de la voie orale	19
2-Inconvénients :	
les facteurs physiologiques de variations du TGI	20
a-Les sécrétions gastro-intestinales	20
b-Le temps de transit	21
i - Le système flottant	23
ii - Le système bioadhésif	23
c-L'action du pH	24
3-Conclusion	27
B)- Les formes à libération modifiée	28
1-Forme à libération étendue	29
2-Forme à libération retardée	29
3-Forme à libération répétée	29
4-Forme à libération contrôlée	32



C)- Position de la recherche pharmaceutique face à ce nouveau modèle de thérapie	36
III- Mise au point du projet de recherche	39
A)- Objectif	39
B)- Hypothèses	41
1-Forme du comprimé	41
2-Formulation	42
a-Le type et la quantité de désintégrant	42
b-L'enrobage	45
i- Le choix du polymère filmogène	45
ii- Une membrane semi-perméable	47
iii- L'épaisseur du film	50
iv- La qualité de l'enrobage	50
C)- Les étapes de fonctionnement du mécanisme de libération du système chronoprogrammé	51

## **PARTIE EXPÉRIMENTALE**

---

I- Produits et Matériels	53
II- Protocoles	55

A)- Fabrication des comprimés et contrôles	55
1- Formulation	55
2- Mélange des poudres	56
3-Compression directe	57
a-Ajustement de la compresseuse	58
b-Les contrôles au cours et à la fin de la fabrication	58
c-Les contrôles sur les différents lots finaux de comprimés fabriqués	60
4-Procédé d'enrobage	61
a-Formulation de la solution d'enrobage	61
b-Étapes d'enrobage	62
i- La préparation du gel d'HPMC	62
ii- Préparation de la solution d'enrobage	62
iii-Installation de l'Aeromastic	62
c-L'évaluation de la cinétique de libération du produit fini	64
i- Courbe de calibration	65
ii- Les conditions du test de dissolution	66
iii- Les tests de dissolution	67
iv- Contrôles de stabilité	68

B)-Fabrication de granules	68
1-Formulation	69
2-Le mélange des poudres	70
3-La sphéronisation	70
4-Contrôles réalisés sur les granules	75
a-Test d'uniformité	75
b-Méthode par microscopie électronique	75
III - RÉSULTATS ET DISCUSSION	
A)- La fabrication de comprimés	76
B)- Fabrication des granules par sphéronisation	82
C)- Fabrication d'un autre type de comprimé	91
<b>CONCLUSION</b>	<hr/>
Annexes	105
Références	122

**Liste des figures**

Figure 1:	Représentation graphique d'un rythme et ses paramètres	5
Figure 2:	Concepts de chronopharmacologie	11
Figure 3:	Variations circadiennes de l'hypertension artérielle	14
Figure 4:	Incidence des crises d'asthme	16
Figure 5:	Représentation du Vérapamil COER-24	34
Figure 6:	Principe du mécanisme de libération du Vérapamil COER-24	36
Figure 7:	Libération et vitesse de libération de la Théophylline souhaitées par le système	42
Figure 8:	Représentation graphique du mécanisme de libération de la Théophylline par notre système	52
Figure 9:	Variation du poids au cours de la fabrication du lot Teocp1	60
Figure 10:	Courbe de calibration de la Théophylline	66
Figure 17:	Libération de la Théophylline (mg) en fonction du temps (heures) du lot Teocp3	77
Figure 18:	Vitesse moyenne de libération de la Théophylline (mg/h) en fonction du temps (heures) du lot Teocp3	77

Figure 19:	Libération de la Théophylline (mg) en fonction du temps (heures) du lot Teocp7	78
Figure 20:	Vitesse de libération moyenne de la Théophylline (mg/h) en fonction du temps (heures) du lot Teocp3	79
Figure 21:	Courbe de corrélation entre le pourcentage d'enrobage et le pourcentage d'HPMC	81
Figure 22:	Granule préparé par sphéronisation (100% d'eau)	83
Figure 23:	Surface d'une granule préparé par sphéronisation (100% d'eau)	83
Figure 24:	Granule préparé par sphéronisation (50% d'eau-50% alcool)	85
Figure 25:	Surface d'un granule préparé par sphéronisation (50% d'eau-50% alcool)	85
Figure 26:	Granule préparé par sphéronisation (30% d'eau-70% d'alcool)	86
Figure 27:	Surface d'un granule préparé par sphéronisation (30% d'eau-70% d'alcool)	86
Figure 28:	Représentation du contrôle du poids des granules du même lot de fabrication	88

Figure 29: Répartition de la masse en fonction de la taille de chaque sous-lot du lot A01C98	89
Figure 30: Libération de la Théophylline (mg) des granules fonction du temps (heures)	90
Figure 31: Libération de la Théophylline (mg) des granules fonction du temps (heures)	91
Figure 32: Libération de la Théophylline (mg) en fonction du temps (heures) du lot Teocomp1	93
Figure 33: Libération de la Théophylline (mg) en fonction du temps (heures) du lot Teocomp4	94
Figure 34: Phase du devenir in-vivo du médicament	95
Figure 35: Libération de la Théophylline (mg) en fonction du temps (heures) du lot Teocomp3	96
Figure 36: Vitesse de libération moyenne de la Théophylline (mg/h) en fonction du temps (heures) du lot Teocomp5	97
Figure 37: Libération de la Théophylline (mg) en fonction du temps (heures) du lot Teocomp2	99
Figure 38: Droite de régression entre pourcentage d'enrobage et le temps de libération moyen	100

Figure 39: Droite de régression entre le %d' HPMC et le temps de libération (max-min)	101
Figure 40: Test de résistance à pH=1 puis libération à pH=7, lot Teocomp4	102
Figure 41: Test de stabilité du lot Teocomp7	103

**Liste des tableaux**

Tableau 1 : Exemples de rythmes biologiques en fonction de leur période	3
Tableau 2 : Les maladies influencées par la chronothérapie	12
Tableau 3 : Durée du transit et valeurs du pH dans le tractus digestif	27
Tableau 4 : Substitutions chimiques et taux d'hydratation des éthers cellulosiques	49
Tableau 5 : Caractéristiques de la forme du comprimé en fonction des spécificités des poinçons deep-concave	57
Tableau 6 : Contrôle du poids du lot Teocp1 au cours de la fabrication	60
Tableau 7 : Caractéristiques des lots enrobés	63
Tableau 8 : Étapes et conditions d'enrobage des comprimés	63
Tableau 9 : Standards utilisés pour la courbe de calibration de la Théophylline	65
Tableau 11 : Lot 01H97	71
Tableau 12 : Lot 02K97	72



Tableau 13 :Lot 03A98	73
Tableau 14 :Lot 04C98	74
Tableau 15 :Tableau Récapitulatif des tests de dissolution des lots Teocp1 à Teocp 8	80
Tableau 18 :Contrôle du poids des trois sous-lots 1-2-3	88
Tableau 19 :Répartition de la masse des granules en fonction de la taille	89
Tableau 21 :Tableau récapitulatif des tests de dissolution des lots Teocomp en fonction du % HPMC et du % d'enrobage	98

### Liste des annexes

Annexe 1 : Tableau récapitulatif des contrôles du poids moyen des différents lots de fabrication Teocp1 à 7	105
Annexe 2 : Tableau récapitulatif des contrôles du poids moyen des différents lots de fabrication Teocp1 à 9	105
Annexe 3 : Test de friabilité des deux lot de comprimés	106
Annexes: Libération de la Théophylline (mg) en fonction du temps (heures);	
Annexe 4 lot Teocp1	107
Annexe 6 lot Teocp2	108
Annexe 8 lot Teocp3	109
Annexe 10 lot Teocp5	110
Annexe 12 lot Teocp6	111
Annexe 14 lot Teocp7	112
Annexe 15 lot Teocp8	113
Annexe 17 lot Teocomp1	114
Annexe 19 lot Teocomp2	115
Annexe 21 lot Teocomp3	116
Annexe 23 lot Teocomp4	117
Annexe 25 lot Teocomp5	118
Annexe 27 lot Teocomp6	119
Annexe 29 lot Teocomp7	120
Annexe 31 lot Teocomp8	132

Annexes: Vitesse de libération moyenne de la Théophylline (mg/h) en fonction du temps (heures) du lot Teocomp;

Annexe 5 lot Teocp1	107
Annexe 7 lot Teocp2	108
Annexe 9 lot Teocp3	109
Annexe 11 lot Teocp5	110
Annexe 13 lot Teocp6	111
Annexe 15 lot Teocp7	112
Annexe 16 lot Teocp8	113
Annexe 18 lot Teocomp1	114
Annexe 20 lot Teocomp2	115
Annexe 22 lot Teocomp3	116
Annexe 24 lot Teocomp4	117
Annexe 26 lot Teocomp5	118
Annexe 28 lot Teocomp6	119
Annexe 30 lot Teocomp7	120

## **I - LA CHRONOTHÉRAPIE.**

Une première partie rappellera brièvement les principales notions des rythmes biologiques, de la chronobiologie et de la chronopharmacologie. L'application de ces connaissances a permis de démontrer l'influence du moment d'administration sur l'activité et/ou sur la toxicité des médicaments, la chronothérapie.

### **A) - Les rythmes biologiques**

La notion de rythme biologique s'est développée lentement, au fil des années, passant du domaine de la curiosité naturelle à celui de la biologie quantitative, à ses conséquences en clinique et en thérapeutique (1). L'étude quantitative des processus de biochimie, de biophysique, de pharmacologie et de comportement révèle, à de très rares exceptions près, des variations périodiques et prévisibles dans le temps (2). Ainsi, des rythmes biologiques peuvent être mis en évidence chez la plupart des espèces végétales et animales, depuis la forme unicellulaire jusqu'à l'homme (3). Le mot Circa qui vient du latin signifie «environ», précède

toujours un terme désignant la durée de la période d'un cycle. En fonction de la période de leurs cycles, les qualificatifs suivants sont les plus usités, pour définir les rythmes biologiques :

- Inférieur à 24 heures.
- Circadien : 24 heures.
- Supérieur à 28 heures.
  - Circaseptidien : 7 jours.
  - Circamensuel : 30 jours.
  - Circannuel : 1 an.

L'intensité ou la durée de la réponse d'un organisme à un médicament varie selon un rythme qui peut être circadien, circamensuel ou circannuel. Chez l'homme, la périodicité la plus étudiée reste le cycle circadien. Il apparaît qu'une même variable biologique peut fluctuer selon des périodes différentes; par exemple, la température corporelle dans l'espèce humaine suit un rythme circadien (maximum en fin d'après-midi), mais aussi mensuel en rapport avec les phénomènes hormonaux de la femme. Le tableau 1 ne donne que quelques exemples de processus variant selon diverses périodicités; bien d'autres pourraient être cités qui montreraient, qu'à tous les niveaux les phénomènes biologiques fluctuent, de l'organisme entier à la cellule, en passant par l'organe.

En 1957, REINBERG et GHATA (4) ont proposé de reconnaître la rythmicité comme une propriété fondamentale de la matière vivante, à tous les niveaux d'organisation, depuis les niveaux moléculaires et subcellulaires jusqu'à l'individu entier et, dans certains cas, au niveau des populations (5)(6).

Période	T<20h	20<T<28h	T>28h
Exemples de rythmes	-Le rythme cérébral lu par l'électroencéphalogramme -Le rythme cardiaque lu par l'électrocardiogramme -Les processus enzymatiques	-Repos/Activité -Constituants : Sanguins Urinaires -Température	-Menstruation -Température -Activités endocriniennes

Tableau 1 : Exemples de rythmes biologiques en fonction de leur période.

Nos rythmes biologiques, même s'ils n'apparaissent pas dès la naissance sous leur aspect définitif, font partie de notre patrimoine génétique et sont pour la plupart héréditaires.

REINBERG (7) a décrit les rythmes biologiques du monde végétal et animal, à l'aide de propriétés fondamentales qui peuvent se résumer comme suit :

- Origine génétique.
- Persistance en l'absence de signaux et d'informations temporelles.
- Caractéristiques selon l'espèce donnée avec des différences inter-individuelles spécifiques.
- Sous les influences de variations cycliques de certains facteurs de l'environnement appelés "Zeitgebers" par ASCHOFF (8) et "Synchroniseurs" par HALBERG (9). Ces "donneurs de temps" ne créent pas les rythmes mais sont capables de les influencer(10).

Un rythme biologique est défini comme une variation physiologique en fonction du temps, du paramètre considéré et statistiquement significatif. Le rythme biologique peut-être représenté et quantifié par une fonction périodique, avec un sommet (acrophase), un creux (bathyphase), pour une période ( $\tau$ ) spécifiée. Les sommets et les creux des rythmes circadiens d'un organisme ne se répartissent pas au hasard dans l'échelle des 24 heures (11).

L'intensité ou la durée de la réponse d'un organisme à un médicament varie selon un rythme qui est le plus souvent circadien, mais qui peut-être aussi circamensuel ou circannuel. Pour chaque espèce végétale ou animale, cette répartition des acrophases pendant une période de 24 heures, fait apparaître une organisation temporelle, cohérente et non aléatoire, survenant sous une forme ondulatoire et reproductible (Figure 1).

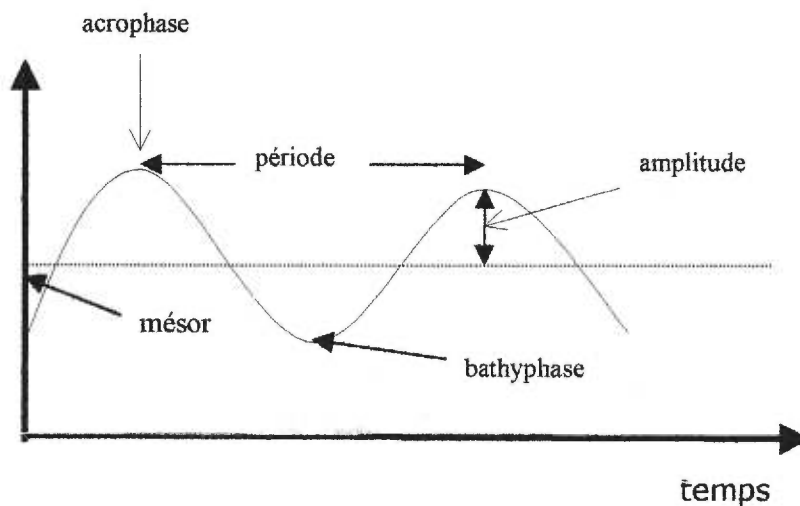


Figure 1- Représentation graphique d'un rythme et de ses paramètres (tiré de Bélanger, 1993).



Période (T) : espace de temps entre les répétitions régulières et successives du même phénomène (24 heures pour un rythme circadien).

Acrophase ( $\emptyset$ ) : emplacement temporel du sommet de la variation pour une période déterminée.

Bathyphase : opposée de l'acrophase, emplacement du creux.

Amplitude (A) : moitié de la variabilité totale mesurée entre l'acrophase et la bathyphase, pour une période déterminée entre le pic et le creux.

Mésor (M) : moyenne ajustée du rythme pour une période donnée.

## **B) - La Chronobiologie.**

Depuis le milieu du XX<sup>ème</sup> siècle, les études scientifiques sur les rythmes biologiques et les facteurs qui les produisent ou les contrôlent, ont augmenté très rapidement. Ces travaux scientifiques ont donné naissance à la chronobiologie, discipline qui étudie la structure temporelle des organismes, de ses alternances et des mécanismes qui en sont responsables (12). C'est ainsi, qu'à partir de la chronobiologie, naît la chronopharmacologie.

## **C) - La chronopharmacologie.**

### 1- Définition.

La chronopharmacologie n'a acquis droit de cité, en tant que discipline scientifique, qu'au début des années soixante dix (13)(14)(15). L'idée qu'une médication puisse avoir des effets différents, suivant l'heure de son administration, avait été envisagée, dès 1814, par Julien Joseph Virey, dans sa thèse de médecine. Mais il a fallu attendre 150 ans pour la reconnaissance de cette science (16). La chronopharmacologie consiste à étudier, d'une part, les variations qualitatives ou quantitatives de l'action d'un médicament en fonction de l'heure d'administration et d'autre part, les modifications éventuelles des rythmes biologiques de l'organisme qui reçoit le médicament (6).

La chronopharmacologie étudie les effets des médicaments :

- En fonction du temps biologique (heure dans l'échelle des 24 heures et mois dans l'échelle de l'année).
- Sur les paramètres (amplitude, acrophase, période..) qui caractérisent les rythmes biologiques.

## 2- Trois concepts de la chronopharmacologie.

Une meilleure compréhension de ces changements périodiques, donc prévisibles dans le temps, peut-être atteinte en tenant compte des trois concepts complémentaires suivants (Figure 2).

**a-** La chronopharmacocinétique (chronocinétique) d'un médicament correspond aux variations prévisibles dans le temps des paramètres qui caractérisent sa pharmacocinétique(17-18) :

- Sa concentration maximale ( $C_{max}$ ) dans le plasma.
- Le temps pour atteindre la concentration maximale ( $t_{max}$ ) par rapport au temps zéro ( $t_0$ ).
- L'heure de l'administration.
- Sa demi-vie biologique ( $t_{1/2}$ ).
- La surface sous la courbe de concentration en fonction du temps.

Les variations circadiennes de la cinétique des médicaments sont le reflet des variations circadiennes des fonctions hépatiques et rénales.

**b-** La chronesthésie correspond aux variations prévisibles dans le temps de la susceptibilité d'un système cible (récepteurs de membranes au niveau des tissus: épiderme, derme, bronches, myocarde, cerveau...).

**c-** La chronergie correspond aux variations prévisibles dans le temps des effets du médicament sur l'organisme entier (19).

Il s'agit de la :

- Chronoefficacité: effets désirés.
- Chronotoxicité: effets non désirés.

En outre, la Chronergie prend en compte :

- La chronocinétique du médicament.
- La chronesthésie des systèmes cibles de l'organisme.

## **D) - La chronothérapie.**

### 1- Définition.

L'application de toutes les notions évoquées précédemment, a donné naissance à la chronothérapie. Le terme de chronothérapie fut utilisé à partir de 1971 (20), à propos d'essais thérapeutiques fondés sur une approche chronopharmacologique.

Les décisions de chronothérapie sont basées sur l'observation, selon laquelle il existe un rapport d'interdépendance entre l'activité rythmique d'une part et d'autre part, les symptômes de la maladie (la chronopathologie), les facteurs de risque, la sensibilité pharmacologique, et la pharmacocinétique de beaucoup de médicaments. Les habitudes thérapeutiques sont telles que pour l'immense majorité, des médicaments sont prescrits à raison de deux ou trois prises quotidiennes, à intervalles répartis dans le temps. Cette habitude thérapeutique très ancienne repose sur l'idée qu'en étalant les prises, au cours de la journée, la concentration sanguine en produit actif serait stable et, qu'ainsi, l'effet serait constant.

Cependant, un élément est encore trop souvent ignoré ; c'est celui de l'horaire d'administration. Or, des travaux, de plus en plus nombreux, montrent bien que l'heure d'administration du médicament au cours du nycthémère (du grec : nuit-jour), peut modifier non seulement son comportement métabolique (ou cinétique) mais aussi ses propriétés pharmacologiques, son efficacité et sa toxicité (21).

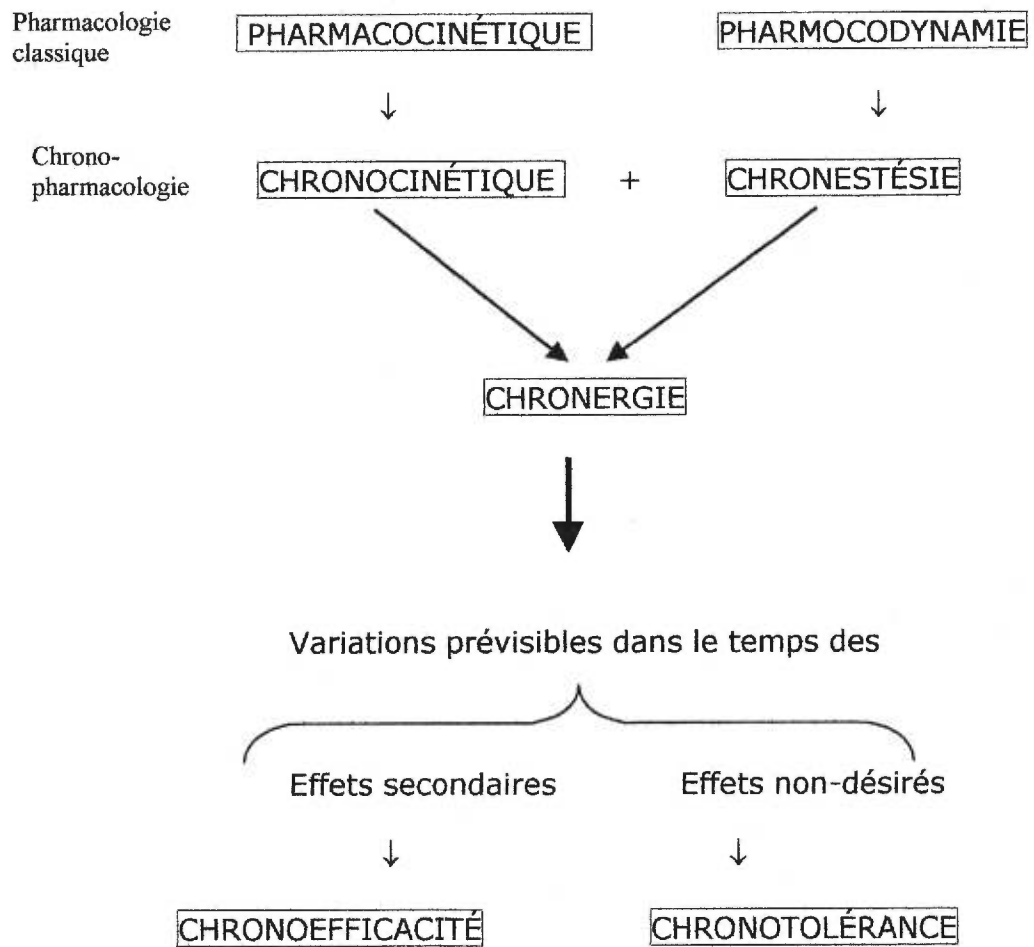


Figure 2- Concepts de chronopharmacologie.

Certains médicaments peuvent mieux fonctionner si leur administration est coordonnée avec les rythmes biologiques. La chronothérapie est donc définie comme étant le choix du moment optimal d'administration d'un agent thérapeutique, de manière à :

- Augmenter l'efficacité et la tolérance de cet agent thérapeutique, en se fondant sur les données expérimentales de chronoefficacité et de chronotolérance.
- Répondre de façon optimale aux besoins du patient.

## 2- L'application de la chronothérapie.

La chronothérapie trouve son application dans un grand éventail de maladies (Tableau 2)(22).

<i>Respiratoires</i>	Rhinites allergiques, asthme.
<i>Inflammatoires</i>	Arthrite Rhumatoïde.
<i>Néoplasiques</i>	Diverses formes de cancers.
<i>Cardio-vasculaires</i>	Hypertension, angines, infarctus du myocarde.
<i>Gastro-intestinales</i>	La maladie peptique d'ulcère.

Tableau 2: Les maladies concernées par la chronothérapie.

Les traitements de l'hypertension, de l'asthme et du cancer sont, à cet égard, significatifs.

- L'hypertension :

Avec le type de médicaments et le schéma thérapeutique appliqué actuellement, les patients hypertendus peuvent ne pas être protégés au moment du jour où ils en ont le plus besoin (22). En effet, les deux premières heures après le réveil sont les plus dangereuses. Ce sont les heures les plus critiques pour les infarctus du myocarde, les infarctus thrombolytiques et l'ischémie myocardite. Pour la majorité des individus (normaux ou hypertendus) l'élévation rapide de la tension artérielle survient très tôt le matin, au moment où la plupart des individus se réveillent et commencent leur journée (Figure 3). Contrairement aux apparences, cette augmentation n'est pas liée au fait de sortir du lit ni même aux efforts induits par le début d'une activité matinale ; elle est plutôt génétiquement préétablie. Cette élévation physiologique de la tension régie par des rythmes circadiens, et qui s'accompagne d'une augmentation de la fréquence cardiaque, correspond aux changements biologiques suivants :



- Une plus grande sécrétion de catécholamines dans la circulation sanguine.
- Une activité accrue de rénine dans le plasma.

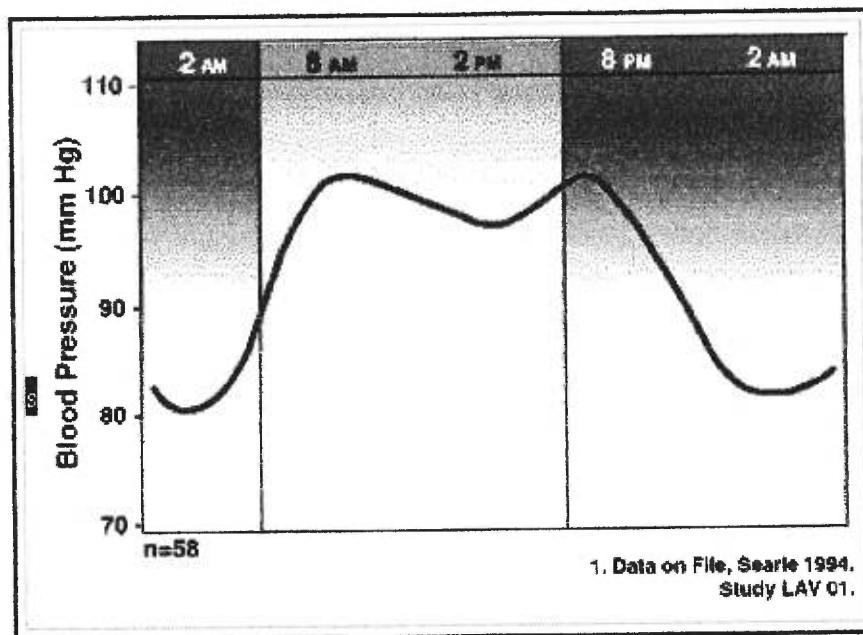


Figure 3 : Variation circadienne de l'hypertension artérielle(23)

La conjonction de ces deux facteurs provoque la vasoconstriction. Ainsi, le tonus vasculaire et l'augmentation de la résistance vasculaire périphérique sont augmentés et entraînent l'élévation de la tension artérielle (23).

Chez l'individu hypertendu, la tension artérielle reste élevée, même pendant le sommeil, d'où un risque élevé aux heures matinales pour ces patients. Ainsi, la médication au lever ne protège pas le patient durant la période où il court pourtant le plus haut risque. Le patient doit prendre sa médication entre minuit et deux heures du matin, afin d'être protégé au lever.

- L'Asthme :

Il est difficile, lorsqu'on évoque la rythmicité de la survenue des maladies respiratoires, de ne pas penser immédiatement à la maladie asthmatique, dont la symptomatologie suit des variations rythmiques; en effet, la prédominance nocturne de la crise d'asthme est bien connue: l'incidence des crises d'asthme est 100 fois plus grande autour de quatre heures du matin, que durant toute la journée (Figure 4). Les médecins, généralement, prescrivent des doses également divisées de théophylline plusieurs fois par jour où des formes à libération prolongée afin d'assurer un plateau thérapeutique relativement constant. Le chef de la division pulmonaire du Centre national juif d'immunologie et de la médecine respiratoire de Denver (USA), le Dr. Richard Martin, dit que «spécialement formulé, le comprimé de Théophylline, administré à

sept heures, et qui libère son principe actif entre trois heures et cinq heures du matin, c'est à dire au moment où la fonction pulmonaire de l'asthmatique est la plus mauvaise, est beaucoup plus efficace».

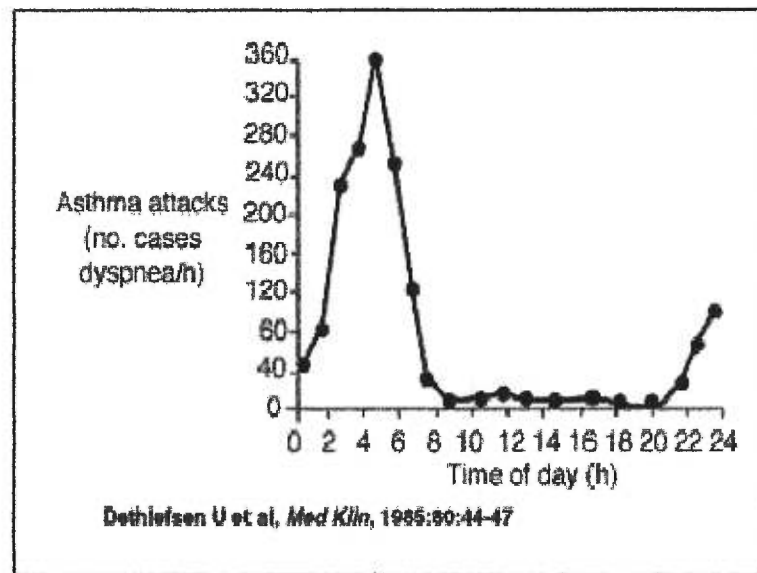


Figure 4: Incidence des crises d'asthme

Dans le domaine de la pneumologie, et tout particulièrement s'agissant de l'asthme, la chronopharmacologie et la chronothérapie ont permis un abord différent des diverses maladies respiratoires et de leur traitement (25-26).

- La maladie cancéreuse :

La synchronisation des thérapies des médicaments et des rythmes du corps peut fournir des résultats plus efficaces et parfois moins toxiques. L'une des plus grandes difficultés de la thérapeutique anticancéreuse consiste à pouvoir être la plus efficace possible, tout en restant la moins toxique. En effet, si nous disposons actuellement de médicaments «redoutablement» efficaces, ils sont bien souvent malheureusement très toxiques (toxicité hématologique, rénale, cardiaque, nerveuse.....). La marge thérapeutique étroite des agents anticancéreux justifie une approche chronobiologique du traitement du cancer. Aussi, la prise en considération du rythme biologique permet-il d'optimiser l'incidence d'efficacité et/ou de toxicité de ces médicaments (27-29).

Les médicaments qui peuvent être donnés en chronothérapie sont les suivants :

- Les Corticostéroïdes.
- Les Anti-inflammatoires non-stéroïdiens.
- Les Anticancéreux.
- Les Antihistaminiques.
- Les Antiasthmatiques (la Théophylline).

Il est à noter que cette liste (non exhaustive) de médicaments se développe au fur et à mesure des avancées dans les domaines de la chronobiologie, de la chronothérapie, ainsi que de l'évolution des méthodes de diagnostic et de traitement.

On conçoit facilement la difficulté d'une telle thérapie, mais on comprend aussi le besoin de développer une forme pharmaceutique adaptée à ce type de thérapie. Depuis quelques années, la conception, la réalisation et l'utilisation des médicaments ont été profondément influencées par les recherches effectuées dans le domaine du devenir *in vivo* de leurs principes actifs. Les études de métabolisme et, surtout, la recherche pharmacocinétique, ont permis de mettre en place un ensemble de concepts et de méthodes pouvant s'appliquer à divers secteurs de la recherche médico-pharmaceutique. Parallèlement, la pharmacotechnie a bénéficié de progrès importants liés :

- À la découverte de nouveaux excipients.
- À la création de formes galéniques mieux adaptées aux besoins de la thérapeutique.
- Au confort du malade.
- Aux avantages économiques induits.

Ce sont les formes pharmaceutiques à libération modifiée (30).

## **II – LES FORMES À LIBÉRATION MODIFIÉE.**

Dans cette section, la première partie rappelle qu'avant d'aborder la formulation d'un médicament destiné à la voie orale, il faut préciser l'influence que peuvent, avoir sur la forme pharmaceutique et sur la biodisponibilité de son principe actif, les facteurs physiologiques principaux du système de libération en milieu gastro-intestinal.

La deuxième partie décrit les formes à libération modifiée qui pourraient apporter des notions importantes à la réalisation du projet, et examine le seul système chronodose existant actuellement.

La troisième partie traite de la position de la recherche et des laboratoires pharmaceutiques, face à cette nouvelle notion de la chronothérapie, et à la conception de formes pharmaceutiques mieux adaptées.

### **A) - Le choix de la voie orale : la forme comprimé.**

#### 1- Avantages :

- Elle est la plus naturelle.
- Elle représente 90% des formes pharmaceutiques.
- Elle est la voie majeure de l'automédication.
- Elle est la mieux acceptée par les patients ; c'est la voie du confort.
- Elle est aussi la voie la plus économique.

2- Inconvénients : Les facteurs physiologiques du milieu gastro-intestinal. La forme galénique est actuellement assimilée à une entité destinée à libérer un principe actif selon une cinétique désirée, lente ou rapide, en un lieu déterminé de l'organisme où se situent les sites d'absorption optimale, ce que les anglo-saxons appellent «drug delivery system»(30'). Encore faut-il que le système soit bien réglé et fiable. A cet effet, il est nécessaire de tenir compte des facteurs du milieu extérieur qui peuvent interférer sur le système.

**a - Les sécrétions gastro-intestinales:**

Les sécrétions gastro-intestinales sont d'origine enzymatique (de différents types et de différentes actions: lyse, dégradation), pancréatique, vésiculaire, intestinale, et provenant de sécrétions acides (acidité chlorhydrique...)(31-33).

Dans certains cas, les sécrétions gastro-intestinales peuvent:

- Altérer la membrane enrobante du comprimé.
- Dégrader le principe actif.

- Induire la formation d'un métabolite actif, alors que le principe actif de départ ne l'était pas.
- Provoquer la libération du principe actif.

Leurs propriétés seront mises à profit pour réaliser des formes gastro-résistantes ou retard; citons l'exemple de la lipase intestinale hydrolysant les enrobages gras gastro-résistants (34).

**b -** Le temps de transit (Tableau 3)(34 ).

Le temps de transit est l'un des facteurs les plus importants, qui conditionne l'intensité de la résorption. En effet, un principe actif non absorbé en milieu gastrique ne doit pas séjourner dans l'estomac. Par contre, un transit intestinal lent sera souvent bénéfique, surtout si le principe actif n'est absorbé que dans l'estomac ou dans une zone limitée du tractus intestinal. Le temps de transit est influencé par de nombreux paramètres qu'il est très difficile, même parfois impossible, de contrôler.

- Les paramètres qui ralentissent le transit sont :  
Le volume, la consistance épaisse, l'acidité, la teneur en certains éléments (matières grasses, acides gras, sucres..)



issus de la digestion, l'hypertonie, les états émotifs, la position couchée sur le coté gauche (34).

- Les paramètres activant le transit :

Tous les facteurs inverses des précédents, ainsi que l'alcalinité, la dilution, la position couchée sur le côté droit(34).

Aussi est-il intéressant d'examiner les possibilités de remédier à ce facteur limitant l'utilisation à certains types de médicaments (bases faibles médiocrement solubles à pH plus élevé, ou solubles en milieu acide). L'exemple d'un principe actif, qui ne doit libérer son contenu que 4 heures après ingestion, alors même qu'il est mieux absorbé au niveau de l'estomac (34), tel le Diazépam, donne la mesure de la grande difficulté à retenir la forme pharmaceutique au lieu de libération. La nécessité de prolonger le temps de résidence des médicaments dans le tube gastro-intestinal, a amené les chercheurs à concevoir des systèmes mieux adaptés. Il s'agit du système flottant et du système bioadhésif.

**i → Le système flottant :**

Ce système est capable de flotter dans le contenu stomacal (35):

- Soit par l'utilisation d'excipients de faible densité.
- Soit par l'utilisation de matériaux générateurs de gaz

Cependant, il convient de souligner que le système flottant présente, à ce jour, un inconvénient majeur dû à la non reproductibilité du maintien de la capacité de flottabilité, sur une longue période de temps (36). Aucun système flottant n'a été entièrement développé encore. Des recherches sont en cours notamment à l'université de Manchester (professeur J.T.Fell) (37).

**ii → Le système bioadhésif (38):**

Ce système bioadhésif a été développé, soit :

- Pour atteindre un site d'action précis.
- Pour obtenir une libération contrôlée au niveau de la muqueuse.
- Pour l'obtention de formes orales, capables de rester plus longtemps dans le tube gastro-intestinal.

Le mécanisme d'adhésion à diverses muqueuses est un mécanisme soit :

- Chimique, par l'établissement de liaisons hydrogène entre les polymères et les glycoprotéines du mucus.
- Physique, dû aux tensions interfaciales entre la muqueuse et le système.

La bioadhésion d'un système médicamenteux constitue une récente alternative au prolongement du temps de séjour du principe actif dans une partie du tractus digestif. A ce jour, ce nouvel axe de recherche n'a pas encore permis de réaliser des formes orales commercialisées. Néanmoins, plusieurs groupes de recherche poursuivent activement des travaux dans cette direction

**c -** L'action du pH (Tableau 3) :

Le pH est, avec la vitesse et la durée du transit, le facteur le plus important qui conditionne la cinétique de libération, la dissolution et l'absorption du principe actif (39-40). Au niveau gastrique, il est voisin de un, mais, du fait de dilutions éventuelles, il reste classiquement admis qu'il se situe entre 1 et 3.

Toutefois, HANCY et MONGES (41-42) ont relevé de grandes variations de pH gastriques, à jeun, de 0.5 à 5, et qui permettent de préjuger de différences d'absorption possibles, selon les individus, de certains principes actifs ionisables. Ces écarts de pH, à l'état normal, seront une des causes d'échec possible de certaines formulations d'enrobage gastro-résistant des comprimés (34). Le gradient de pH des fluides du tube digestif, de 1 à 8 en valeurs extrêmes, permettra la dissolution de la plupart des principes actifs en une zone plus ou moins étendue du tractus digestif, condition primordiale à toute absorption. Suivant la théorie du «*ph partition*» de l'absorption des médicaments :

- Seules les formes non ionisées des principes actifs sont susceptibles d'une absorption passive.
- Les acides faibles sont absorbés en milieu gastrique.
- Les bases faibles en milieu intestinal.

Toutefois, il semble qu'il faille nuancer cette théorie qui apparaît trop générale ; en effet :

- Le pH du duodénum et celui des premières parties du jéjunum sont encore acides et, du fait de leur très grande surface absorbante, permettront une absorption relativement importante d'acides faibles.

- Le pH de la muqueuse, qui conditionne l'absorption n'est pas forcément celui des fluides qui la baigne. Ainsi, se pose le problème de l'enduit de mucus alcalin de la muqueuse intestinale.

Ces faits pourraient interférer sur les théories couramment admises. Cette variation du pH, tout au long du tractus digestif est mise à profit pour l'élaboration de formes gastro-résistantes ou à action programmée. Les enrobages à l'acétophtalate de cellulose ou d'amidon, et ceux à base de polyélectrolytes du type des Eudragits®, se dissolvent en fonction du pH (pour les formes pharmaceutiques gastro-résistantes). Certains Eudragits ne sont pas influencés par les variations de pH, d'ailleurs ils sont utilisés dans les formes pharmaceutiques à libération programmée. Aussi est-il important de tenir compte de ces variations de pH lors de la préparation des milieux artificiels de dissolution de formes orales sèches à action programmée, retardée ou, à plus forte raison, de formes «retard» gastro résistantes (Tableau 3)(42 ).

	PH moyen	Temps de séjour
Bouche	6.7 à 7	2 à 10 secondes selon de la consistance
Estomac	1 à 2 à jeun 3 pendant les repas	Jeun: 10 min à 1 heure Repas: 1 à 8 heures
Duodénum	4 à 6	5 à 15 minutes
Jéjunum	6 à 7	2 à 3 h30 minutes
Iléon	7 à 8	3 à 6 heures
Colon	7 à 8	7 heures

Tableau 3 : Durée de transit et pH dans le tractus digestif.

### 3- Conclusion.

L'adaptation de l'activité d'un médicament doit répondre au triple souci :

- D'efficacité.
- De sécurité.
- Du moment opportun d'administration.

C'est là un problème, certes complexe, que l'inventaire des facteurs de cette activité peut cependant aider à résoudre. Cet inventaire permet, en effet, de dissocier les facteurs sur lesquels il est possible d'agir, de ceux qui échappent au contrôle, tant du prescripteur que du concepteur du médicament. Pour un principe actif chimiquement défini, son entrée dans l'organisme, son devenir et son action sont incontrôlables.

La modulation de la libération du principe actif constitue, avec l'adaptation de la posologie, le meilleur moyen de réguler son activité.

La mise au point d'un médicament passe donc :

-par le choix :

- De la voie d'administration.
- De la forme galénique.

-et par l'identification des interactions entre :

- La formulation et la technologie de mise en forme galénique.
- Le médicament et le milieu biologique du site d'administration, qui déterminent la libération et la vitesse de libération du principe actif.
- Le principe actif et l'organisme, qui déterminent le profil de biodisponibilité.

### **B) - Les formes à libération modifiée.**

Les formes à libération modifiée sont définies comme étant des préparations dont les caractéristiques de libération, en durée ou en lieu, sont choisies de manière à rencontrer des objectifs thérapeutiques ou de confort, qui ne sont pas remplis par des formes pharmaceutiques conventionnelles.

On peut classer en quatre groupes les formes à libération modifiée :

1- La forme à libération étendue : (prolongée ou soutenue).

Cette forme, qui est obtenue par modification chimique du principe actif et ou l'ajout d'un excipient spécifique, va permettre de prolonger la concentration plasmatique thérapeutique du principe actif dans le sang (43).

2- La forme à libération retardée ou préparation gastro-résistante (44).

Cette forme résulte d'une programmation du lieu de libération, et n'est pas forcément liée au facteur temps. On formule un enrobage pour fixer le niveau du tube digestif où se fera la libération ; l'établissement d'une gastro-résistance en est la manifestation. Le niveau intestinal de la libération peut-être très variable suivant les enrobages utilisés. La libération du principe actif se fera donc en fonction du milieu (pH) et sera retardée par la résistance de l'enrobage aux facteurs du milieu stomacal (45).

3- La forme à libération répétée (45) :

Une préparation à action répétée est une préparation qui fournit une dose unique normale du principe actif, et qui libère une autre dose simple, à un certain moment après administration. L'effet thérapeutique est conditionné par l'intervalle de temps entre les libérations :



- S'il est trop court, il y a risque de surdosage.
- Si la libération est trop tardive, il y a risque de sous dosage.

C'est une forme pharmaceutique, qui contient différentes épaisseurs d'enrobage, dans une forme unique, programmée pour libérer successivement ses doses en fonction des conditions physiologiques. Ainsi, après ingestion d'un comprimé à action répétée, on ne peut jamais prévoir avec précision le temps qui s'écoulera entre la libération gastrique de la couche externe et la libération intestinale du noyau (46). Pour ces trois catégories de formes à libération modifiée, la notion de temps est importante.

Mais, de toute évidence, aucune de ces formes pharmaceutiques n'apporte une précision parfaite, quant au moment et à la cinétique de libération. Ces formes demeurent toutes dépendantes des conditions physiologiques. En effet, la libération est programmée en tenant compte des propriétés :

- Physiologiques du tractus gastro-intestinal (pH; sécrétions; activité enzymatique; temps de transit).
- Physico-chimiques de l'enrobage (pH de dissolution; hydrolyse enzymatique; solubilité).

À cet effet, divers procédés d'enrobage sont utilisés, conditionnant la libération par l'un ou l'autre de ces facteurs. Ils consisteront à appliquer sur une ou plusieurs fractions du principe actif des enrobages à temps de désintégration croissants ou à des vitesses de dissolution croissantes. En effet, le temps de désintégration de la forme pharmaceutique varie généralement de façon linéaire avec l'épaisseur de l'enrobage, comme l'ont montré Chaumeil (47), Delporte et Jaminet (48).

Parmi les agents d'enrobage, on trouvera des substances :

- Lentement hydrodispersibles ou digestibles par les enzymes duodénales et intestinales.
- Hydrolysables par les estérases (les acides et alcools gras, comme l'acide stéarique ; les cires, comme la cire de Carnauba; les glycérides naturels ou semi-synthétiques; les huiles hydrogénées, le stéarate de glycérol).
- Sensibles aux protéases (kératine, gluten, ou zéine).

Une autre catégorie d'agents d'enrobage est constituée par les polymères:

- Gastro-résistants, entérosolubles, de type polycarboxyliques.

- Solubles aux pH duodénaux et intestinaux, l'acétophtalate de cellulose, les phtalates d'hydroxypropylcellulose, les copolymères de l'acide maléique, les copolymères d'acide méthacrylique et d'esters de l'acide méthacrylique (ce sont les Eudragits® L, S, E qui sont fonction du pH et RL/RS/NE 30 D indépendants du pH). Ces derniers sont, de plus en plus utilisés, en raison de la gamme importante de propriétés d'Eudragits développée; en outre, il est possible d'utiliser des mélanges d'Eudragits, afin de combiner leurs différentes propriétés et d'en tirer profit (45) (48).

#### 4- Forme à libération contrôlée.

C'est une forme pharmaceutique dont la cinétique de libération est déterminée par le système ; de plus, elle est indépendante des conditions environnementales (pH, motilité...). Ces systèmes sont caractérisés par une vitesse de libération prévisible, fiable et reproductible. Cette forme pharmaceutique nouvelle constitue la réalisation d'une nouvelle conception de la thérapie de demain.

A ce jour, un seul système répond aux propriétés d'une forme pharmaceutique contrôlée ; il s'agit de la forme chronodosée de vérapamil, qui a été développée et commercialisée aux USA (22).

Nom du médicament : Covera-HS (COER-24 : Vérapamil).  
Compagnie : GD.Searle & Alza Corp.  
Date d'approbation : Janvier 1996.  
Traitement : Hypertension, angine de poitrine.

Le Vérapamil, qui est un activateur des canaux calcium de la phénylalkylamine, a été lancé sur le marché il y a trente ans dans les traitements de l'angine de poitrine et de l'hypertension. Récemment, la FDA a approuvé une nouvelle forme de libération: le Vérapamil COER-24 (49). Ce système tire profit des études des rythmes circadiens du corps humain, qui ont prouvé que les plus grandes augmentations de la tension artérielle et de la fréquence cardiaque se produisent autour de la période du réveil (6:00 heures du matin) (23). Le Vérapamil COER-24 est formulé pour libérer une quantité minimale de principe actif pendant le sommeil (quand la tension artérielle et la fréquence cardiaque sont les plus basses), et la quantité maximale de Vérapamil (quand la tension artérielle et la

fréquence cardiaque sont les plus hautes) aux heures du réveil (environ 6 AM). Le système de COER-24 fournit la libération du principe actif en deux étapes :

- Une libération chronoprogammée.
- Une libération étendue.

Chaque comprimé de Vérapamil COER-24 est constitué par (Figure 5) :

- Une membrane externe semi-perméable.
- Une membrane d'enrobage retard.
- Un réservoir du principe actif
- Une couche de «poussée».

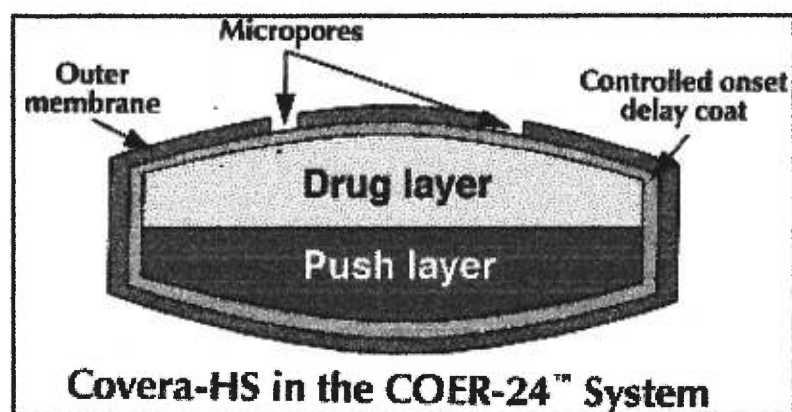


Figure 5 : Représentation du Vérapamil COER-24

Après administration dans la soirée (10:00 PM), la libération du principe actif est retardée jusqu'à environ trois heures du matin. La membrane externe et la membrane enrobante vont permettre de retarder l'absorption de l'eau et donc la libération du principe actif pendant quatre à cinq heures après administration. Lorsque la quantité d'eau est suffisante, la couche de poussée augmente, par pression osmotique, et force le médicament à sortir par les pores de la membrane externe, ne libérant le principe actif qu'en petites quantités et de façon constante (Figure 6).

Puis la libération étendue du médicament se produit lentement dans l'appareil gastro-intestinal (libération sur 24 heures). En effet, le Vérapamil COER-24 est une version retardée puis étendue de chlorhydrate de Vérapamil. La demi-vie plasmatique du Vérapamil est de 3 à 4 heures, et passe de 4 à 12 heures quand il est administré de façon chronique, par saturation des enzymes hépatiques. Le système qui libère dans l'appareil gastro-intestinal est indépendant du pH, de la motilité, et de l'alimentation.

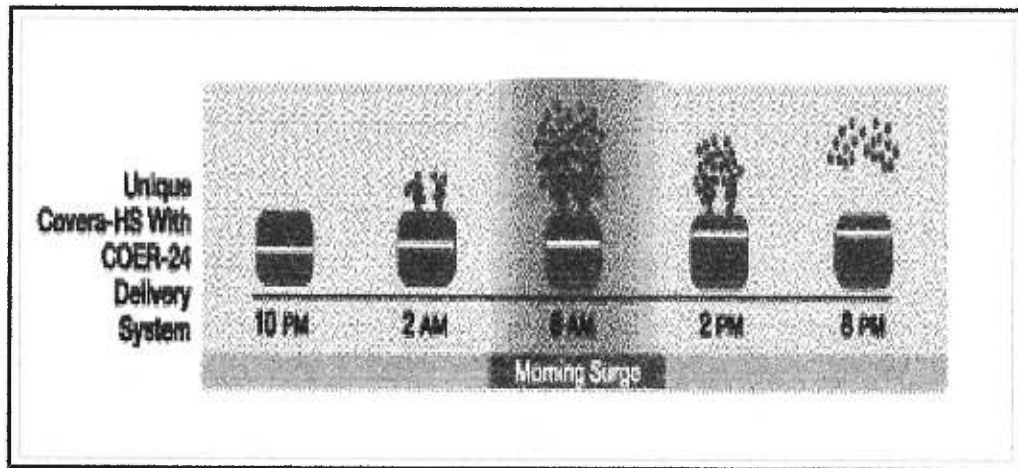


Figure 6 : Principe du mécanisme de libération du vérapamil COER-24.

### **C)- Position de la recherche pharmaceutique face à ce nouveau modèle de thérapie.**

De nombreux laboratoires pharmaceutiques ont créé une section spéciale de recherche et développement, axée essentiellement sur la mise au point de formes pharmaceutiques, répondant aux exigences de la chronothérapie.

Au Département pharmaceutique de l'Université de Pavie (Italie), de nombreux projets de recherche ont été réalisés principalement pour la mise au point de formes pharmaceutiques à libération programmée.

Quelques formulations de noyau (chlorhydrate de Diltiazem ou Diclofénac sodique) ont été enrobées à sec par compression, avec différentes couches de polymère gel ou dégradable. Dans ces formes pharmaceutiques, le temps de non libération du médicament n'est pas influencé par la composition du noyau mais dépend uniquement de la formulation de l'enrobage.

Au Centre médical de l'Université de Californie à San Diego(USA), le Dr.Barbara Parry étudie la synchronisation de la thérapie lumineuse portant sur l'influence de la lumière et du sommeil sur la dépression prémenstruelle et l'infertilité. Selon le Dr.Barbara Parry la chronobiologie peut également fournir des informations importantes pour le traitement de la dépression survenant chez la femme ménopausée (50).

De nombreux laboratoires pharmaceutiques ont développé des moyens importants et ont fait preuve d'ingéniosité dans la mise au point de formes pharmaceutiques adaptées à la chronothérapie.

Tel est le cas des «patchs actifs» réalisés par le laboratoire Tilderm et qui préfigurent déjà la médecine de demain. Ils sont constitués de membranes polymériques seulement imbibées de la substance



active que l'on colle sur la peau ; ils comportent un mini-générateur électrique pré-programmé et alimenté par un courant alternatif, pulsé ou continu, de 5 à 30 volts. L'une des électrodes contient le médicament. Pour l'administrer, le patch distribue un courant électrique de faible intensité (de 0.5 à 2 milliampères), qui achemine les doses ionisées au travers de la peau. La puce électronique contient les programmes de posologie élaborés par des médecins experts et des laboratoires pharmaceutiques (51). Ce système s'adapte à la délivrance du médicament au moment opportun de la journée ou de la nuit. Toutefois, il présente l'inconvénient de ne libérer dans l'organisme que de 10% à 20% du traitement.

Une compétition mondiale est engagée pour la mise au point de ces «patches actifs». La réalisation de ces projets nécessite cependant des moyens financiers très importants et difficiles à mobiliser. Le laboratoire Tilderm, pour sa part, a investi plus de 100 millions de francs français en six ans, et n'envisage pas le lancement du produit avant l'an 2000! Les compagnies américaines Alza et Becton participent également à cette compétition ; par contre la compagnie irlandaise Elan a récemment jeté «l'éponge».

### **III – MISE AU POINT DU PROJET DE RECHERCHE**

#### **A)- Objectif**

Le projet de recherche consiste à concevoir une forme pharmaceutique qui puisse répondre aux exigences de la chronothérapie ; c'est-à-dire une forme pharmaceutique qui, administrée à un temps donné, diffère la libération de son principe actif à une heure prédéfinie par la chronothérapie; c'est ce que certains laboratoires appellent la chronoprogrammation.

Cette forme pharmaceutique doit être totalement indépendante du milieu extérieur, caractérisée par une libération et une vitesse de libération répondant aux critères suivants:

- Prévisibilité.
- Reproductibilité.
- Fiabilité.

Il convient de souligner que pour répondre aux exigences d'une telle forme pharmaceutique, l'utilisateur final (le patient) ne saurait se contenter de probabilités (même très élevées), quant à l'efficacité de ce mode de contrôle de la libération du principe actif, mais à une certitude, une fiabilité et confiance totales.

L'objectif est donc d'arriver à concevoir une forme pharmaceutique avec les caractéristiques suivantes:

- Indépendance par rapport au milieu extérieur: c'est la forme classique gastrorésistante.
- Mécanisme de libération du système indépendant de la nature du principe actif, mais demeurant toutefois dépendant du lieu d'absorption du médicament:
  - Si le site d'absorption du principe actif est intestinal: on peut envisager un système à libération chronoprogrammée.
  - Si le site d'absorption du principe actif est stomacal: on peut concevoir un système flottant ou bioadhésif couplé à un système à libération chronoprogrammée.

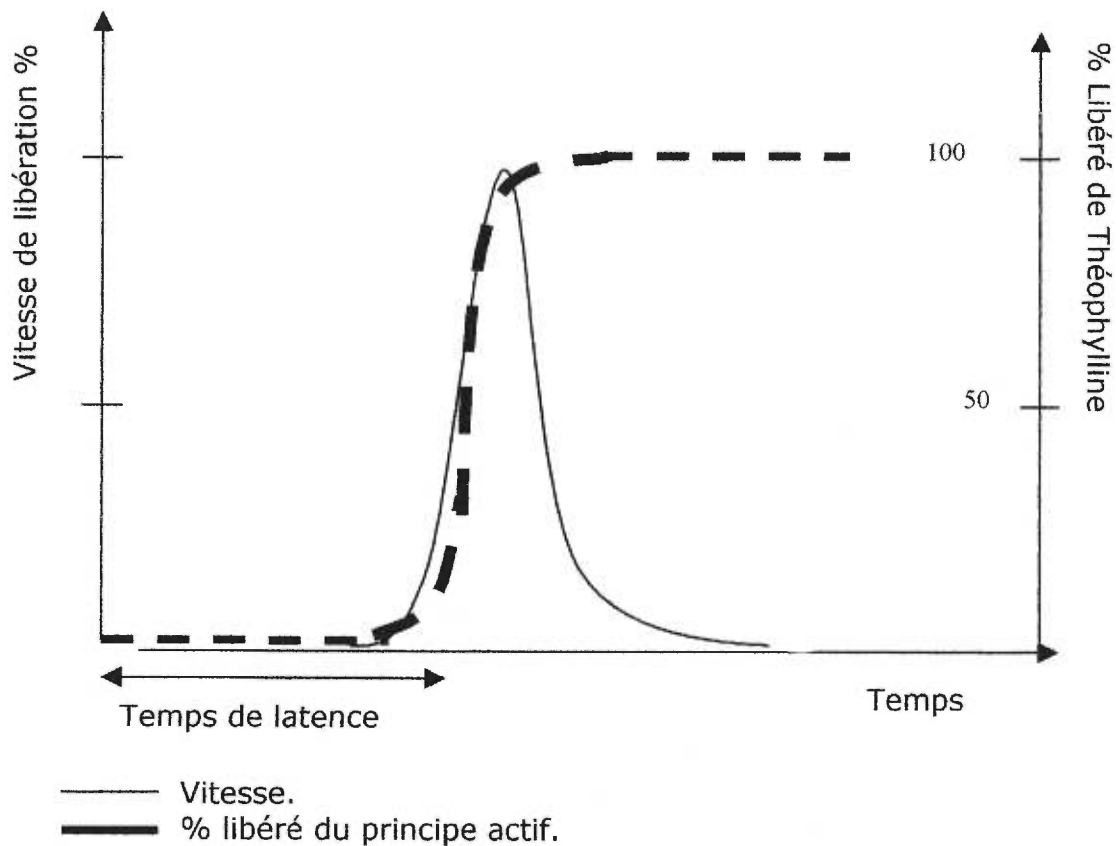
- Libération et vitesse de libération rapide au temps prédéfini (Figure 7).
- Libération mécanique du système, contrôlée par une membrane enrobante semi-perméable.

### **B)- Hypothèses :**

À partir des paramètres de design (forme du comprimé), de formulation du système pharmaceutique conçu, la cinétique, le temps et la vitesse de libération du principe actif, sont maîtrisés(51 ).

#### 1 Forme du comprimé.

Le choix du poinçon, qui définit la forme du noyau du comprimé, est important. En effet, le noyau devra avoir une forme sans angles vifs qui, moins recouverts lors de l'enrobage, seraient autant de points de fragilité (52). C'est la raison pour laquelle on privilégie la forme biconcave.



Le temps de latence : correspond au temps de résistance de l'enrobage.

Figure 7 : Libération et vitesse de libération de la Théophylline souhaitée par le système chronoprogrammé.

## 2- Formulation.

**a-** Le type et la quantité de désintégrant dans la composition du noyau.

Le rôle de l'agent de délitement, formulé dans la composition du noyau, est d'amener l'eau du milieu extérieur au noyau du comprimé.

Dans la classe des désintégrants, on distingue trois groupes :

- Les agents de forme globuleuse, qui ne gonflent pas ou de façon peu sensible comme l'amidon, le P.V.P réticulé.
- Les agents de forme globuleuse, dont les particules vont gonfler au contact de l'eau tel que le carboxyméthylamidon.
- Les agents fibreux, tels les Celluloses, l'Ac-Di-Sol

Le choix du désintégrant se fait en fonction des impératifs de technologie et de biodisponibilité (53). Le système se base sur une puissance de gonflement qui provoque la rupture de l'enrobage.

À partir des critères établis, le désintégrant qui apparaît le plus approprié est l' Ac-Di-Sol ® Croscarmellose de sodium NF.

- L' Ac-Di-Sol diffère de la Carboxyméthylcellulose Sodique soluble seulement parcequ'il a été réticulé de manière interne (physiquement), afin que le produit soit tout particulièrement insoluble dans l'eau. On le classe dans la catégorie des super-désintégrants. Son utilisation présente plusieurs avantages:

- Une double fonction de désintégration et de dissolution.
- Une capacité élevée d'absorption d'eau.
- Une propriété de gonflement rapide.
- Une compatibilité avec la plupart des excipients.
- Une excellente stabilité à long terme.
- Une utilisation relativement économique.
- Une grande disponibilité.

La quantité d'Ac-Di-Sol utilisée dans la compression directe est de 1 à 3%; au-delà de ces pourcentages, il convient de souligner que la viscosité développée freine la progression de l'eau dans le noyau et donc le délitement. Toutefois, dans le cadre du projet d'étude, ce n'est pas un facteur limitant du système. L'utilisation, à un taux de 10%, est basée sur des études préalablement faites au laboratoire de technologie pharmaceutique du professeur J.N Mc.Mullen (Université de Montréal). Ce taux de 10% permet ainsi le déclenchement du mécanisme de libération du principe actif par rupture quasi immédiate de l'enrobage, après gonflement important du noyau.

**b- L'enrobage.****i - Le choix du polymère filmogène (enduit)(54).**

Les matériaux de nature polymérique représentent le support proprement dit des formes à libération modifiée. Les polymères sont, en général, de nature synthétique. Les polymères naturels et de semi-synthèse sont, toutefois, de plus en plus utilisés. Ils doivent répondre aux caractéristiques suivantes (54) :

- Être en concordance avec les propriétés physico-chimiques du médicament pour l'obtention d'une libération désirée.
- Posséder une résistance mécanique suffisante pour maintenir l'intégrité des formes pharmaceutiques.
- Ne pas être toxiques.

À la durée de résistance de l'enrobage du comprimé chronoprogrammé en milieu gastro-intestinal (jusqu'au maximum de 6 heures), s'ajoutent les propriétés suivantes :

- Une résistance biochimique, telle la résistance contre l'action de dégradation provoquée par les enzymes de la digestion.



- Un enrobage insensible aux variations du pH du système gastro-intestinal (55).
- Les critères précédemment fixés ont conduit à choisir, comme agent filmogène, l'Eudragit RS30D (pseudolatex). Il s'agit d'une dispersion à 30% en poids de copolymères d'esters d'acides acryliques et méthacryliques, contenant de faibles quantités de groupements d'ammonium quaternaire responsables de la perméabilité du film. Le film d'Eudragit RS30D est un polymère aux propriétés suivantes:
- Très faible perméabilité à l'eau. Avec une épaisseur croissante de l'enrobage, la couche devient difficilement perméable, même pour les substances actives facilement solubles et de faible poids moléculaire.
  - Insensible aux variations du pH.

Pour avoir un film suffisamment solide, de bonne flexibilité et qui épouse les angles du comprimé sans se rompre, il est nécessaire d'ajouter un agent plastifiant. Aussi convient-il d'ajouter 10% de Sébacate Dibutylique (DBS) par rapport à la masse totale du polymère filmogène.

**ii – Une membrane semi-perméable (55 ).**

La libération du principe actif peut-être obtenue en appliquant sur les comprimés un enrobage insoluble en milieu gastro-intestinal et qui joue le rôle d'une membrane semi-perméable. Le mécanisme de libération du principe actif dépend donc de la perméabilité de la membrane.

À ce sujet il apparaît utile de citer les différents paramètres liés à la perméabilité d'une membrane :

- La composition du film d'enrobage :
  - Type d'agent d'enrobage.
  - Présence ou non d'agents plastifiants.
  - Présence ou non de substances de charge.
  - Présence ou non de mouillants.
- La porosité de l'enrobage.
- L'épaisseur de la membrane.
- La surface de la membrane.

L'utilisation d'un enrobage insoluble à très faible perméabilité (Eudragit RS30D), auquel on ajoute un polymère insoluble, permet d'obtenir une membrane semi-perméable.

- Le polymère insoluble retenu dans le cadre de ce projet est un dérivé cellulosique. Il s'agit de l'Hydroxypropyl-Méthylcellulose (HPMC), qui est le polymère le plus souvent utilisé en raisons de ses qualités :

- Haut degré de fiabilité.
- Bonne compressibilité.
- Bonne compatibilité avec les électrolytes.
- Offrant une gamme importante, de différentes viscosités donnant des vitesses d'hydratation de lente à très rapide.
- Viscosité qui n'est pas affectée par le pH du milieu.

Parmi tous les composés cellulosiques, il est celui qui permet le mieux de contrôler la vitesse de diffusion de l'eau et donc de contrôler la libération du principe actif. Compte tenu de la faible quantité utilisée dans le système chronoprogrammé, seule sa propriété d'hydratation sera utilisée. Dans la gamme des gels d'HPMC (Tableau 4), l'HPMC E15LV est retenu (viscosité=15 centipoises, faible viscosité, type USP: HPMC 2910) car son hydratation très rapide permet d'obtenir, entre le moment d'hydratation et le déclenchement de la libération du principe actif, un temps très court.

Le gel d'Hydroxypropyl-Méthylcellulose régule le rythme d'hydratation de la membrane enrobante :

- Par sa structure fibreuse qui facilite le passage du milieu d'hydratation.
- Par son degré de viscosité. Plus la viscosité augmente, plus la vitesse d'hydratation diminue.

Produits	% Methoxyl	%Hydroxy-propoxyl	Taux relatif d'hydratation	Type USP
Methocel K Premium	19-24	7-12	Très rapide	HPMC 2208
Methocel E Premium	28-30	7-12	Très rapide	HPMC 2910
Methocel F Premium	27-30	4-7.5	Lent	HPMC 2906
Methocel A Premium	27.5-31.5	0	Très lent	MC

Tableau 4 : Substitutions chimiques et taux d'hydratation des Ethers celluloses (tiré de l'USP METHOCEL Premium Ethers).

**iii - L'épaisseur du film :**

L'épaisseur du film permet de moduler le profil de libération (le temps et la vitesse). Le temps de dissolution est proportionnel à l'épaisseur de l'enrobage (47 et 56).

**iv - La qualité de l'enrobage :**

La technique d'enrobage doit être maîtrisée pour parvenir à appliquer un enduit parfaitement uniforme sur toute la surface du comprimé.

### **C - Les étapes de fonctionnement du mécanisme de libération du système chronogrammé (Figure 8).**

#### 1- Phase de résistance de l'enrobage.

L'épaisseur et la nature du film d'enrobage vont permettre de garder l'intégrité du comprimé, le temps voulu, avant libération du contenu.

#### 2- Phase d'hydratation.

Le liquide (eau) du milieu extérieur diffuse à travers la membrane semi-perméable, le plus rapidement possible et le plus uniformément; ceci, à travers les pores moléculaires formés par le gel HPMC, dispersé dans l'enveloppe enrobante.

#### 3- Phase de gonflement.

L'eau entre en contact avec l'Ac-Di-Sol contenu dans le noyau.

L'Ac-Di-Sol gonfle automatiquement après hydratation, et entraîne, parallèlement, le gonflement du noyau qui sera d'autant plus important que l'hydratation de l'Ac-Di-Sol le sera.

#### 4- Phase de rupture de l'enrobage.

La pression interne du gonflement du noyau sur la membrane semi-perméable, provoque la rupture de la membrane. Par l'orifice de rupture de la membrane, la solution médicamenteuse est expulsée.

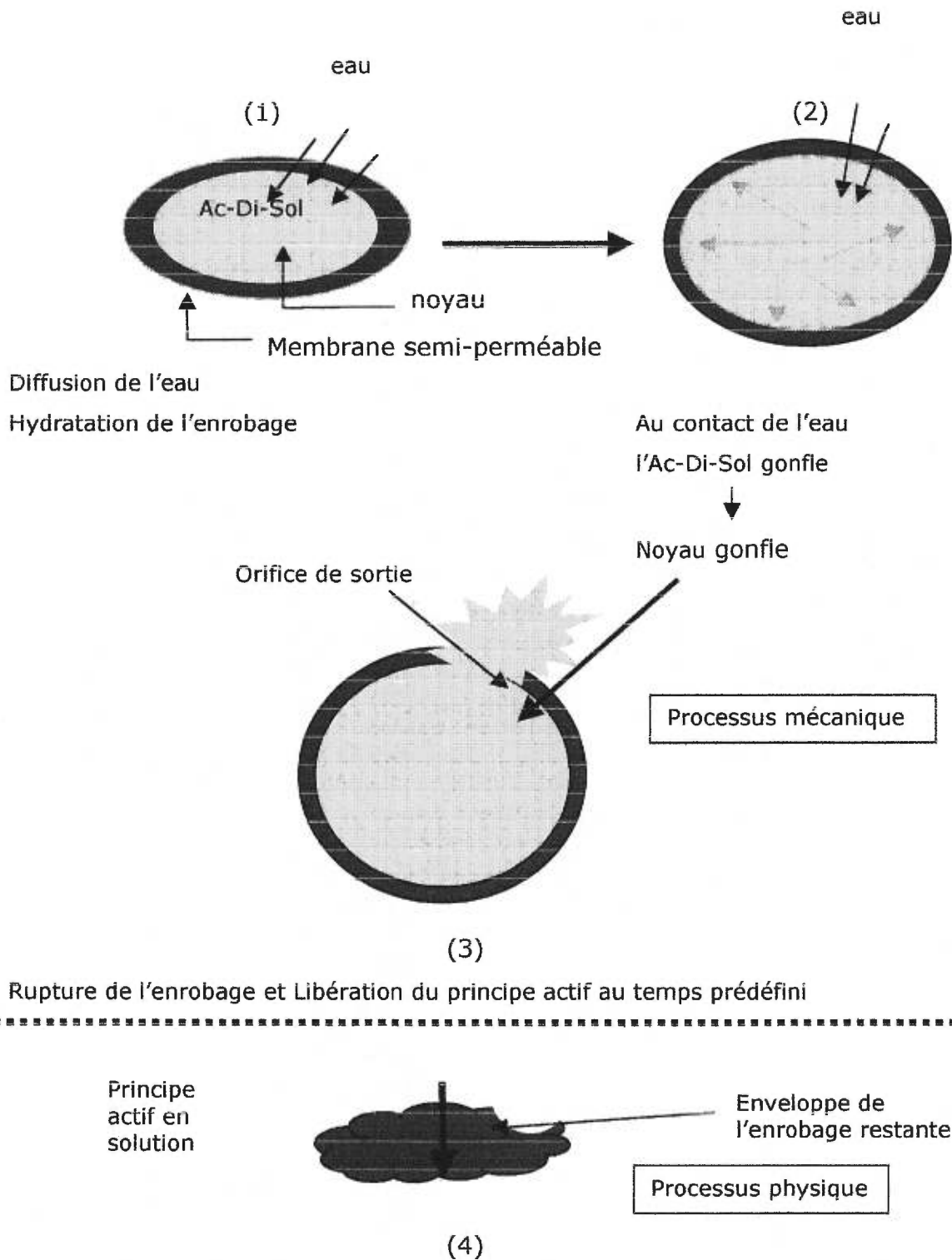


Figure 8 : Représentation du mécanisme de libération de la Théophylline par notre système Chrono-programmé.





PARTIE EXPÉRIMENTALE

---

**I - PRODUITS ET MATÉRIELS.****A) - Produits utilisés.**

- Pour la fabrication des comprimés et des granules :
  - Théophylline USP (Technilab; lot 019140).
  - Avicel PH-102 ® (FMC International; lot 7111).
  - Ac-Di-Sol ® (Technilab FMC; lot 119352).
  - Stéarate de magnésium (May & Baker; lot 2632).
  - Gel d' Hydroxypropylméthylcellulose (Dow; lotMM91111021E).
  - Eudragit RS30D(Röhm ; lot 0470518108, lot 0460518045).
  - DBS (Union Camp; lot 92410ET1).
  - Solvants : Acétone (Anachemia; lot C2141).  
Alcool éthylique (Anachemia; lot j14215)
  
- Pour les milieux de dissolution :
  - Azoture de sodium (Anachemia; lot 390115).
  - Hydrogénophosphate de sodium (Anachemia; lot 390412).
  - Dihydrogénophosphate de potassium(Anachemia; lot 390326).
  - Chlorure de sodium (Anachemia; lot 290716).
  - .Acide chlorhydrique (Anachemia; lot 292302)

**B) – Matériels.**Pour le mélange des poudres:

- Tamis 40 Mesh.
- Mélangeur Patterson-Kelly.Co. (en V)  
N° LB10866. Max Density:140

Pour la fabrication des comprimés:

- Presse Alternative : Comprimeuse à deux poinçons mobiles  
Modèle : MANESTY Machines LTD Liverpool, N°L187, type F3.
- Poinçons : 3/16 deep-concave.

Pour la fabrication des granules:

- Sphéronisateur Funkae Powtec, High Speed Mixer, modèle.  
LFS-GSIJ.
- Pompe péristaltique.

Pour l'enrobage:

- Colonne à lit fluidisé Aéromatic A.G.
- Système de nébulisation : Pompe péristaltique – tête n°7013,  
turbine en silicone Masterflex n°96400-14.

Pour les tests d'évaluation et de contrôle:

- Appareil à dissolution U.S.P - Spectroscopie U.V.
- Duromètre : test de dureté , Schlenrigger-4M , AMTRES.
- Appareil à friabilité: test de friabilité Pharma test de  
type PTFRII..
- Pieds à coulisse: épaisseur.

## **II – PROTOCOLES.**

### **A) - Fabrication des comprimés et contrôles.**

Les comprimés sont des préparations de consistance solide contenant chacun une unité de prise d'une ou plusieurs substances actives et obtenus en agglomérant, par compression, un volume constant de particules. La fabrication de comprimés enrobés sera étudiée selon cinq étapes successives :

- La formulation.
- Le mélange des poudres.
- La compression directe.
- L'enrobage.
- L'évaluation.

#### 1- Formulation.

Dans la formulation du comprimé, il est nécessaire, pour la majorité des principes actifs, d'ajouter des adjuvants pour l'obtention des qualités essentielles des comprimés, à savoir :

- Une cohésion suffisante entre les grains.
- Un délitement facile.

*Formule :*

Ingrédients	%	quantité	rôle
Théophylline	10%	100g	principe actif
Avicel pH102®		79.5%	795g liant désintégrant
Ac-Di-Sol®	10%	100g	désintégrant
Stéarate de magnésium	0.5%	5g	lubrifiant

Chaque comprimé de 50 mg contient 10% de Théophylline, donc 5 mg.

2- Mélange des poudres.

Il a pour but la réalisation d'un produit homogène à partir de plusieurs constituants comprenant le principe actif et des excipients. Un des objectifs est de s'assurer que chaque unité de prise contient effectivement la même quantité de principe actif.

Pour fabriquer un comprimé, il faut, tout d'abord, que la poudre à comprimer ou «grain» de poudre ait des propriétés physiques et mécaniques très particulières. Ce grain doit, d'une part, avoir une granulométrie et une fluidité qui assure un remplissage précis et rapide de la chambre de compression et, d'autre part, être constitué de particules capables de s'agglutiner pour rester liées les unes aux autres, après la compression, et donner ainsi un comprimé solide non friable. Le grain ne doit pas coller aux poinçons ni aux matrices.

La Théophylline, l'Ac-Di-Sol® et l'Avicel PH102®, sont pesés et mélangés durant vingt minutes au mélangeur Patterson-kelly (1 Kg de poudre est mélangé à la vitesse 2). Puis on ajoute le Stéarate de magnésium, pour mélanger à nouveau pendant deux minutes. On passe le mélange à travers un tamis à 40 mesh.

### 3- Compression directe(55).

Il s'agit d'un procédé par lequel des comprimés sont fabriqués directement à partir du mélange de poudre. Les poudres utilisées doivent avoir un écoulement rapide et uniforme, afin d'obtenir un comprimé possédant une dureté et une friabilité adéquate.

Deux lots différents de comprimés ont été fabriqués (les lots Teocp et les lots Teocomp) avec deux types de poinçons biconcave de caractéristiques différentes (Tableau 5).

Poinçons Natoli ; 3/16" ; Biconcave : conversion 1mm=0.03937"

	Caractéristiques du poinçon	
Lots de comprimés	A ↔	Diamètre d —▶
Les lots Teocp	.025"	.375"
Les lots Teocomp	.059"	.2076"



Tableau.5 :Caractéristiques de la forme du comprimé en fonction des spécificités des poinçons biconcaves.

**a-** Ajustement de la comprimeuse :

Le réglage du poids et de la dureté des comprimés se fait de la façon suivante :

Le poids est ajusté en réglant par tâtonnement la position basse du poinçon inférieur de façon à avoir un comprimé d'un poids de 50 mg (le poids toléré de  $\pm 10\%$  doit être compris entre 49mg et 51mg).

La dureté du comprimé est ajustée par réglage de la «course» du poinçon. Plus celui-ci descend, plus, le comprimé sera dur. Elle correspond au réglage de la pression de la comprimeuse à 27, pour obtenir une dureté comprise entre 9 et 11 sc (3.6 sc correspond à une force de 30 Newton).

**b-** Les contrôles au cours et à la fin de la fabrication.

Pour vérifier que la machine ne se dérègle pas, au cours de la fabrication, il est important de faire des prélèvements périodiques de comprimés pour vérifier que ni la dureté ni le poids ne varient :

- Le contrôle du poids moyen se fait sur un échantillon de dix comprimés. Le poids toléré ( $\pm 10\%$ ) doit être compris entre 49mg et 51mg au cours de la fabrication (Tableau 6 et Figure 9).

- Le test de Dureté (56'):  
Ce test est destiné à mesurer la pression minimum qui est nécessaire pour briser un comprimé. Il s'agit d'exercer une pression croissante jusqu'à l'écrasement du comprimé (essai de résistance à la rupture). Pour que le test soit concluant, le résultat de la dureté doit être compris entre 9 et 11 sc.

**c-** Les contrôles sur les différents lots finaux de comprimés fabriqués (Teocomp et Teocp).

- Le poids est compris entre 49mg et 51mg (Annexe 1-2).
- Test de Dureté : de 9 à 11 sc.
- Épaisseur du comprimé: de 3 à 3.3 millimètres.
- Test de Friabilité (Annexe 3) :

Les comprimés à tester sont placés dans un appareil qui va leur faire subir des frottements et des chutes pendant un temps déterminé, à une vitesse déterminée (nombre de tours par minute).

- Nombre de comprimés : 10
- Temps de rotation : 4 minutes
- Nombre de rotations : 100
- Vitesse de rotation : 25 tours/min

Echantillon	Temps							
	15	30	60	75	105	135	195	315
1	0,0506	0,0505	0,0511	0,048	0,0493	0,049	0,051	0,051
2	0,0518	0,0514	0,0511	0,0493	0,0495	0,0497	0,0504	0,0504
3	0,0524	0,0483	0,0507	0,0498	0,05	0,0508	0,0504	0,0504
4	0,0519	0,05	0,051	0,0501	0,049	0,051	0,0513	0,0513
5	0,049	0,0514	0,0504	0,05	0,0507	0,0504	0,0504	0,0504
6	0,051	0,052	0,0504	0,0507	0,0508	0,0504	0,0504	0,0504
7	0,052	0,0512	0,0513	0,0497	0,0507	0,0513	0,0513	0,0513
8	0,051	0,0516	0,049	0,0499	0,0509	0,051	0,051	0,051
9	0,05	0,0517	0,0511	0,051	0,0489	0,0504	0,0504	0,0504
10	0,0493	0,0493	0,0493	0,0493	0,0493	0,0493	0,0498	0,0498
Poids moyen	0,0509	0,0507	0,0505	0,0498	0,0499	0,0503	0,0506	0,0506

Tableau 6 : Contrôle du poids du lot Teocp1 au cours de la fabrication  
Poids moyen (g) 1 échantillon (10 comprimés), aux différents temps (min).

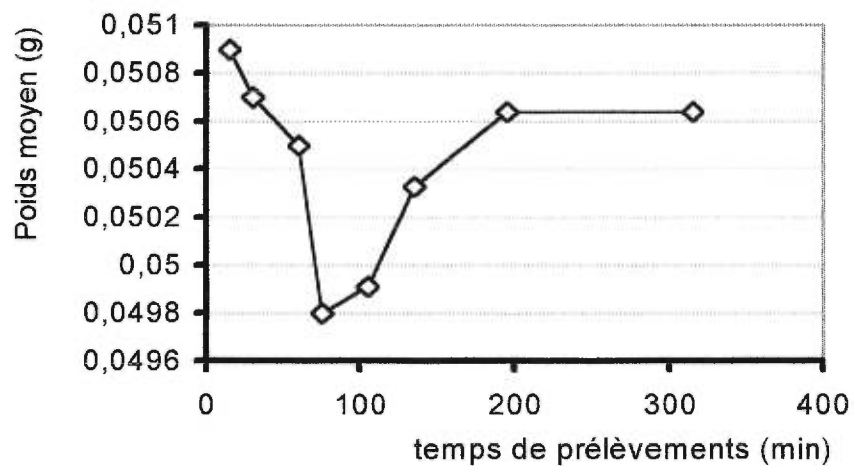


Figure 9 : Variation du poids au cours de la fabrication lot Teocp1



#### 4- Procédé d'enrobage(56 ).

L'enrobage s'effectue en «lit d'air fluidisé». Cette méthode consiste à maintenir en suspension les particules solides individuelles (comprimés ou granules) dans une chambre close, à l'aide d'un flux d'air chaud ascendant. La solution enrobante est injectée à la base de la chambre, sous forme d'un fin brouillard. Cette injection, en même temps qu'elle enrobe régulièrement les particules solides en suspension, crée un recyclage de ces particules et permet leur retour devant la source de pulvérisation. Le flux d'air permet aussi le séchage continu de l'enrobage.

##### a- Formulation de la solution d'enrobage :

L'enrobage est appliqué par dispersion aqueuse. Le facteur de variation dans la formulation est la quantité de gel d'HPMC comprise entre 0% et 30%.

*Formule :*

Ingrédients	%	quantité
Eudragit RS30D	66.5g	19.95g de solide 82.28%
DBS	4.25g	4.25g de solide 17.53%
HPMC (gel)	0.25g	0.0475g de solide 0.2%
Eau	71.5g	
Total	142.5g	24.2475g de solide

**b-** Étapes d'enrobage :

- i-** La préparation du gel HPMC se fait de la façon suivante :  
À l'eau distillée (20.25g) chauffée à 90°C, est ajouté, sous agitation, la poudre d'HPMC (4.74g). Le mélange doit être agité jusqu'à ce que les particules d'HPMC soient bien mouillées et bien dispersées. Cette opération doit être poursuivie jusqu'à dissolution complète de la poudre.
  
- ii-** Préparation de la solution d'enrobage :  
Le volume de solution d'enrobage nécessaire à préparer est fonction de l'épaisseur de l'enrobage à appliquer sur les comprimés (de 3% à 11%)(Tableau 7).
  
- iii-** Installation de l'Aeromastic AG (Tableau 8)  
Les conditions d'enrobage sont déterminées afin d'obtenir un enrobage parfaitement uniforme, qui soit reproductible d'un comprimé à un autre et d'un lot de comprimés à un autre.

Charge de comprimé avant enrobage(g)	94.45-104.3
Durée de l'enrobage (minutes)	22-24
Poids des comprimés après enrobage (g)	108.42-112.31
% d'enrobage	3.8 - 10.97
Quantité de solution d'enrobage (ml)	18,9-66.55

Tableau 7 : Caractéristiques des lots enrobés.

Temps(min)	10	14	17	22	26
Étapes	Séchage	Enrobage	Enrobage	Enrobage	Séchage
Pression de l'air fluidisé (lbs/po <sup>2</sup> )	8	8	8	8	8
Température de l'air:(°c)					
- Drying température	60	64	65	67	67
- Outlet air température	47	52	52	53	53
Ventilation	15	15	15,5	15,5	16
Vitesse de nébulisation (ml/min)					
-2 premières minutes	2,5	-	-	-	-
-par la suite		3	3	3	3

Tableau 8 : Étapes et conditions d'enrobage des comprimés.

- c- L'évaluation de la cinétique (vitesse et temps) de libération du produit fini, se fait par des tests de dissolution USP 23 ; en utilisant le dispositif Apparatus 2 :

Cette évaluation se fait, soit par la méthode à palettes tournantes dans le cas des comprimés, soit par la méthode des paniers tournants dans le cas des granules. La mise en œuvre de ces méthodes nécessite six récipients, en verre borosilicaté, cylindriques à fond hémisphérique. Les palettes (ou les paniers) de forme parfaitement définie se trouvent dans l'axe du récipient à une distance précise du fond.

Cet appareil donne des résultats reproductibles dans la plupart des cas. Pour chaque essai de dissolution, les paramètres suivants sont précisés :

- La vitesse de rotation (rpm).
- Le milieu de dissolution (pH).
- Le volume (suffisant pour qu'au stade de dissolution complète, on se trouve loin de la saturation).
- Le moment du dosage (temps).

Dans une première phase, le milieu de dissolution est réparti entre chacun des six récipients. Dans une seconde phase, c'est à dire au départ du test de dissolution, un comprimé (granule) est placé dans chaque récipient.

La lecture à différents temps (en minutes) de la quantité (en mg) de principe actif libéré dans le milieu de dissolution, permet de tracer des courbes de dissolution et de vitesses de dissolution du principe actif.

**i- Courbe de calibration (Tableau 9 -Figure 10).**

La courbe de calibration, permet d'établir les limites de dosage et d'absorption de la Théophylline.

La courbe est définie selon les conditions suivantes :

Échantillon	: Théophylline
Solvant	: tampon phosphate pH 7.4
Unité de concentration	: mg/ml
Longueur d'onde	: 272 nm

Standard No	Concentration	Absorbance -référence	% erreur
1	0.003	0.1681	-2.3
2	0.002	0.1149	-4.7
3	0.004	0.2216	-1.2
4	0.006	0.3221	1.9

$$\text{Concentration} = 0.01828 * \text{Absorbance}$$

Tableau 9 : Standards utilisés pour la courbe de calibration de la Théophylline.

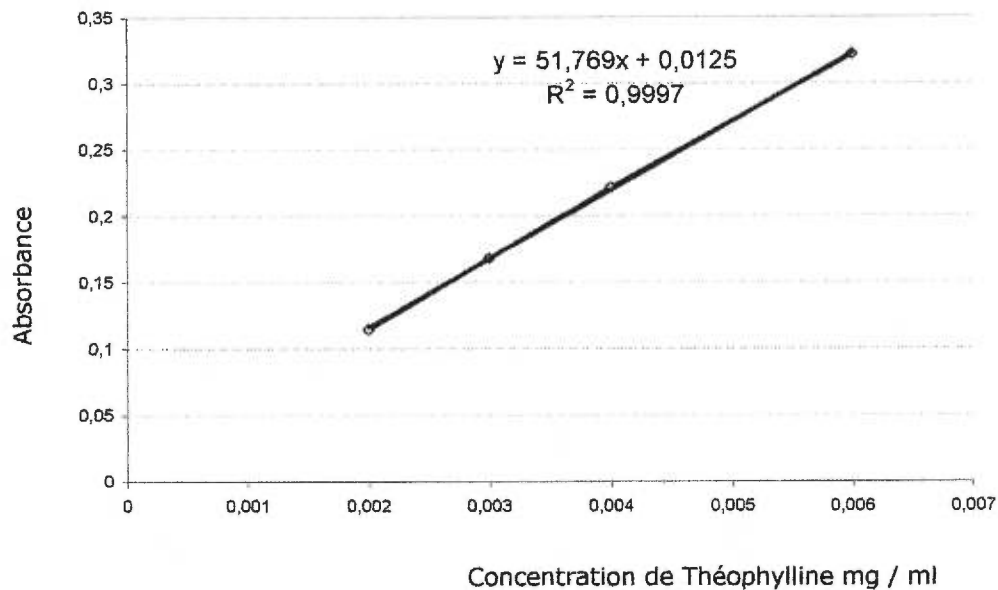


Figure 10 : Courbe de calibration de Théophylline.

**ii-** Les conditions du test de dissolution :

Ces conditions sont spécifiées dans la monographie pour le comprimé gastro-résistant, dans la section «Drug Release, Delayed-Release» de l'USP.

Description du produit :

Nom : Théophylline 10%

Forme : comprimé

Poids : 50 mg

Paramètres d'analyse :

La méthode : Analyse d'un unique composant.

La longueur d'onde d'analyse : 272 nm.

Le temps d'intégration : 1.0 secondes.

Paramètres de dissolution :

La température du bain à dissolution : 37° C.

Le milieu de dissolution : Tampon phosphate pH 7.4.

;

Tampon pH acide.

Le volume spécifique : 900 ml.

Le pH spécifique : 7.4 ou 1.

La vitesse d'agitation : 50 rpm.

La distance du bas de l'hélice au fond

du récipient de dissolution :  $25 \pm 2$  mm.

**iii-** Les tests de dissolution

Sur chaque lot de comprimés fabriqués et enrobés, un test de dissolution est fait pour évaluer ainsi :

- Le temps de libération.
- La vitesse de libération.
- Le profil de libération (concentration libérée en fonction du temps).

#### Contrôle en milieu acide , stabilité

Pour les comprimés gastrorésistants, la Pharmacopée propose un test de résistance en milieu ionique acide à une concentration permettant d'obtenir un pH voisin de 1. La technique est identique au test de dissolution vu précédemment, mais la solution tampon pH 7.4 est remplacée par une solution d'acide chlorhydrique 0.1N. Au bout de 2 heures (de préférence 3 h), aucun comprimé ne doit présenter de signes de désagrégation. La solution acide est alors remplacée par une solution tampon phosphates à pH 7.4. Les comprimés doivent se désagréger au moment prévu par les conditions formulation.

**iv-** Les contrôles de la stabilité.

au bout de : 1 mois (voir Figures)

43 jours (voir Figures)

#### **B) – Fabrication de granules.**

La fabrication de granules s'effectue par sphéronisation. Cette technique a pour but de transformer des particules de poudres cristallisées ou amorphes en agrégats solides plus ou moins résistants et plus ou moins poreux appelés sphères ou granulés.



La sphéronisation par voie humide se fait par l'ajout d'un liquide de mouillage (solvant), qui ne doit dissoudre la poudre que légèrement. En effet, s'il la dissout trop facilement, les granulés vont s'agglomérer les uns aux autres pour donner une masse compacte. En revanche, s'il ne la dissout pas assez, il n'y aura pas cohésion suffisante du granulé qui retournera alors, après séchage, à l'état de poudre. Cette opération s'effectue dans un sphéronisateur. La poudre (ou le mélange) à granuler, est placée dans le bol du sphéronisateur; elle est additionnée d'un liquide de mouillage, par un système de pulvérisation. Le rôle du sphéronisateur est de soumettre la masse de poudre à une rotation rapide, entraînant un phénomène de friction par enroulement interparticulaire.

#### 1- La formulation des granules.

Ingrédients	%	quantité	rôle
Théophylline	10%	100g	principe actif
Avicel PH102®	80%	800g	excipient
Ac-Di-Sol®	10%	100g	désintégrant
total	100	1000g	

## 2- Le mélange des poudres.

La Théophylline, l'Ac-Di-Sol et l'Avicel PH102, sont pesés et mélangés durant vingt minutes au mélangeur V. Le mélange est passé à travers un tamis à 40 mesh. Puis on pèse 100g du mélange de poudre à sphéroniser.

## 3- La sphéronisation, FUNKAE POWTEC.

On ajuste les paramètres de Sphéronisation

- L'air comprimé externe, relié à l'appareil, est ajusté à une pression suffisante pour permettre de pulvériser la poudre à l'intérieur du bol à sphéroniser.
- La vitesse de sphéronisation est réglée à 1562 (rpm).
- La vitesse de rotation à 512 (rpm).
- Le volume de liquide de mouillage, le débit, ainsi que le temps de sphéronisation sont ajustés (Tableaux 10 à 14).

## Fabrication des granules par Sphéronisation

Tableaux 11-13: *Essais préliminaires: variations des différents paramètres technologiques et de formulation*

Tableau 14: *Paramètres de fabrication des granules*

.....

Numéro De lot	Masse ( mg)	Vitesse de Sphéronisation	Vitesse de Rotation	Volume (ml)	Débit ( ml )	Temps (min)	Observations
A01H97	100	1000	518	190	16	8	parfaitement sphérique
B01H97	100	900	518	200	16	10,6	diamètre trop grand
C01H97	100,7	907	512	215	16	12	diamètre > A01 irrégulières
D01H97	100	1000	512	200	16	7,5	ratées : pâte
E01H97	100,3	1522	512	220	16	5	ratées : pâte
F01H97	100	955	512	190	16	9,6	Parfaitement sphérique

Après séchage des lots A01H97 - F01H97, les granules sont crénelés avec un aspect caillouteux.

Tableau 11 : lot 01H97 de granules  
Liquide de mouillage: Eau

Numéro De lot	Masse ( mg)	Vitesse de Sphéronisation	Vitesse de Rotation	Volume (ml)	Débit ( ml )	Temps (min)	Observations
A02K97	100	1562	512	140	5	15	Sphériques,trop petites
B02K97	99,87	1562	512	170	5	20	Belles diamètre moyen
C02K97	100,3	1562	512	190	5	15	Belles
D02K97	100	1562	512	120	7	11	trop d'eau
E02K97	100,1	1562	512	78,5	5	15	trop d'eau
F02K97	100	1562	512	190	5	17	trop grosse

Séchage au four : aspects crénelés, jaunâtres, formes irrégulières

Tableau 12 : lot 02K97  
Liquide de mouillage: Eau

Lot	Mélange Eau/alcool (%)	Masse (mg)	Vitesse de Sphéronisation	Vitesse de Rotation	Volume (ml)	Débit ( ml )	Temps (min)	Résultats
A03A98	90/10	100	1562	532	120	22	8	Petites
B03A98	80/20	100,04	1562	532	115	22	7	petites
C03A98	70/30	100,67	1562	532	120	22	9	Petites-
D03A98	60/40	100	1562	532	134	22	6	petites
E03A98	50/50	100,3	1562	532	140	22	6	Taille et sphéricité moyenne
F03A98	40/60	100,02	1562	532	130	22	6	Taille et sphéricité moyenne
+++	30/70	100,02	1562	532	140	22	7	Taille moyenne et belle sphéricité
A03A98	20/80	100,02	1562	532	137	22	6	Taille moyenne et belle sphéricité

Tableau 13 : lot 03A98  
Liquide de mouillage : Eau/Alcool

Numéro De lot	Masse ( mg)	Vitesse de Sphéronis- -ation	Vitesse De Rotation	Volume (ml)	Débit (ml/m)	Temps (min)	Résultats
A01C98	99,99	1532	532	105	20	8	+
B01C98	106,8	1532	532	110	20	8	+
C01C98	100	1532	532	112	20	7	+
D01C98	100,5	1532	532	110	20	7	+
E01C98	102,7	1532	532	115	20	5	+
F01C98	100	1532	532	120	20	7	+

+: belle sphéricité (hauteur=largeur)

Après séchage : les granules sont de forme plus ou moins sphérique et blanche

Tableau 14 : Lot 04C98 de fabrication des granules  
liquide de mouillage 30%/70% Alcool

#### 4- Contrôles réalisés sur les granules.

- a-** Un test d'uniformité du contenu a été réalisé sur les granules non-enrobés.

Test de dissolution USP 23 : Apparatus 1 (à panier tournant).

Les conditions de dissolution sont spécifiées dans la monographie pour les granules dans l'USP, les conditions sont identiques aux comprimés, vues dans la partie précédente.

- b-** Méthode par microscopie électronique à balayage :

Des photographies au microscope électronique permettent d'évaluer la sphéricité des granules obtenus et plus précisément, l'amélioration de celle-ci en fonction des différentes proportions du mélange de liquide de mouillage eau/alcool. Les granules ont été placés sur un support grâce à un adhésif double face. Ces échantillons ont été enrobés avec une simple couche d'or, pendant environ 3 minutes, puis visualisées sous une accélération de voltage de 5 KV et sous un grossissement variable (Figures 11 à 16)





## RÉSULTATS ET DISCUSSION

---

### **A – La fabrication de comprimés.**

Les lots Teocp1 à Teocp8 ont été fabriqués selon les caractéristiques suivantes :

- du noyau :
  - Diamètre : 0.375''
  - Épaisseur : 0.025''
- de l'enrobage :
  - Quantité HPMC comprise entre 0% et 0.39%
  - Épaisseur comprise entre 5% et 10%

Sur l'ensemble des tests de dissolution effectués, sur les lots Teocp1 à Teocp8, les résultats suivants ont été constatés (Annexes 4 à 16):

**1<sup>ère</sup> observation** : Le «comportement» des comprimés.

- Ou bien, les comprimés libèrent dans un intervalle de temps beaucoup trop grand, les uns par rapport aux autres (Figure 17).
- Ou bien, un comprimé ne libère qu'au-delà de l'intervalle de temps fixé par l'étude de dissolution (>15 heures) (Figure 18).
- Ou encore, un comprimé ne libère pas du tout dans l'intervalle de temps fixé par l'étude (Figure 19).

Lot: Teocp3  
 Enrobage: 10.4%  
 HPMC: 0%

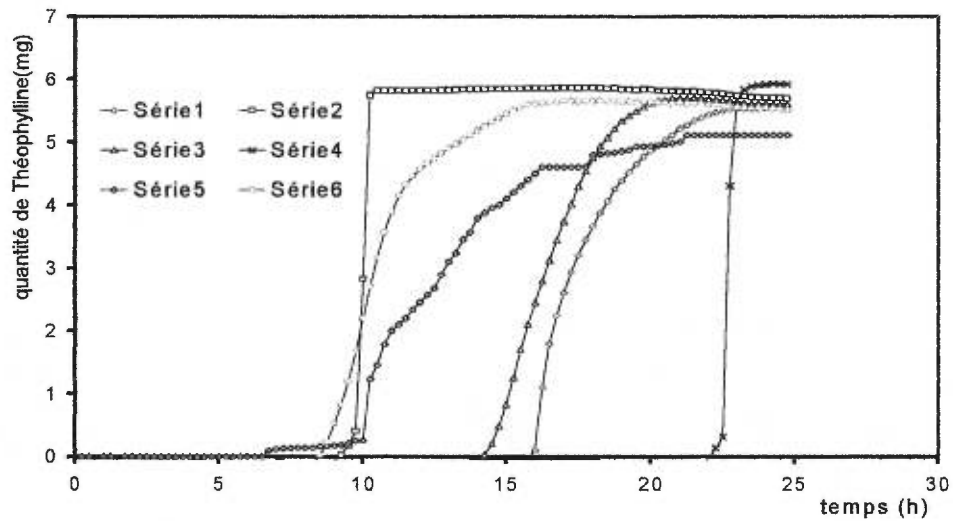


Figure 17: Libération de la Théophylline (mg) en fonction du temps (heures) du lot Teocp3.

Lot: Teocp2  
 Enrobage: 8.2%  
 HPMC: 0,39

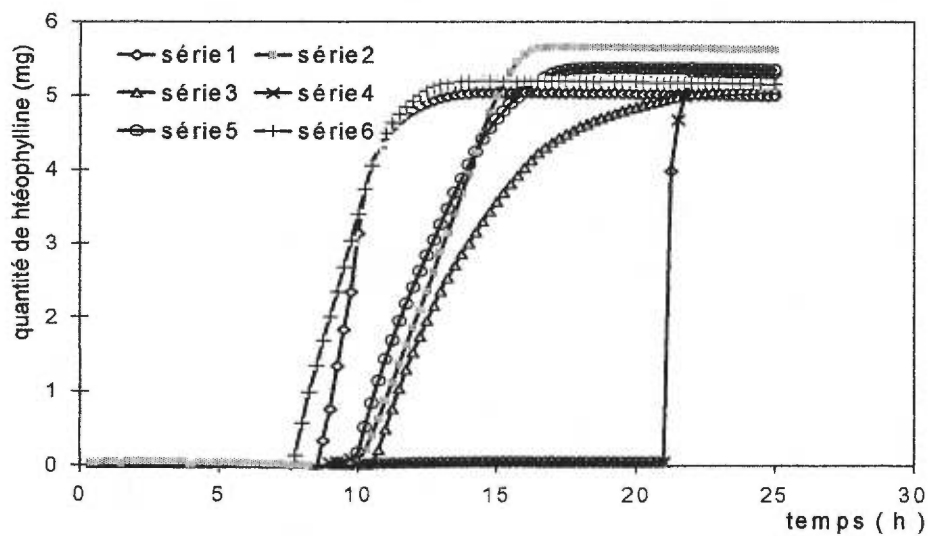


Figure 18: Libération de la Théophylline (mg) en fonction du temps (heures) du lot Teocp2.

Lot: Teocp7  
 Enrobage: 6.3%  
 HPMC: 0.25%

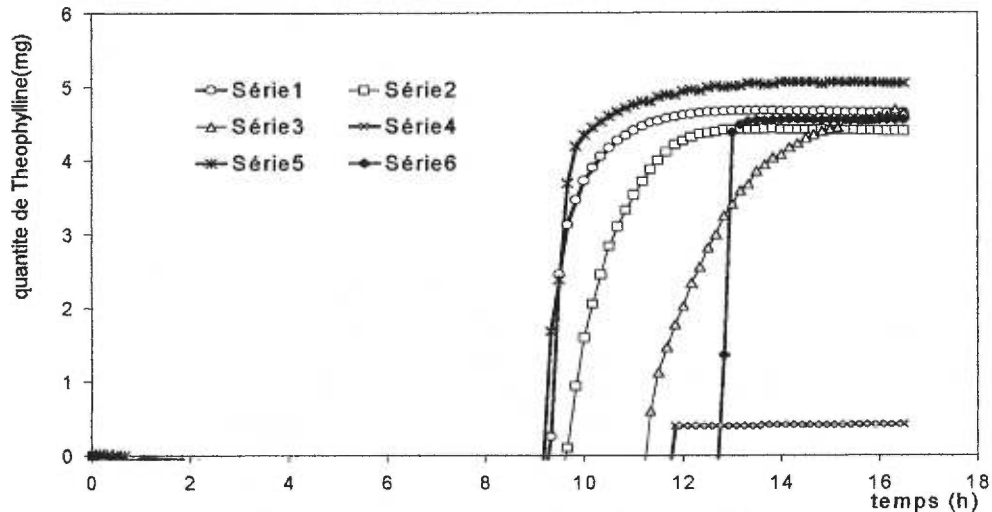


Figure 19: Libération de la Théophylline (mg) en fonction du temps (heures) du lot Teocp7.

## 2<sup>ème</sup> observation : Le mécanisme de libération.

On constate que :

- Ou bien, les comprimés ne gonflent pas avant de libérer leur contenu. On ne peut pas parler dans ce cas de rupture de l'enrobage, car ce n'est pas le gonflement du noyau qui entraîne cette rupture précoce intervenant avant le gonflement du noyau, dans la zone de faiblesse que constitue l'arête du comprimé.
- Ou bien, certains comprimés libèrent après un léger gonflement du noyau qui demeure cependant faible; l'orifice d'ouverture de la membrane enrobante reste cependant insuffisant, ce qui entraîne une libération étalée dans le temps du principe actif.

**3<sup>ème</sup> observation** : La quantité de Théophylline libérée.

Les profils de dissolution des lots Teocp1 à Teocp8 montrent un taux de libération de Théophylline > 90% (quantité de Théophylline de 5mg par comprimé).

**4<sup>ème</sup> observation** : La vitesse de libération.

Les graphes montrent une vitesse de libération ralentie et étalée dans le temps. Il apparaît tout d'abord une première libération d'environ 5% de Théophylline (effet burst), suivie d'une seconde libération (Figure 20). Dans certains profils, ce phénomène est moins visible; il semble que la quantité importante d'Ac-Di-sol, dont le pouvoir désintégrant est très puissant, provoque une mise en solution rapide de la Théophylline et, de ce fait, une atténuation de l'effet burst.

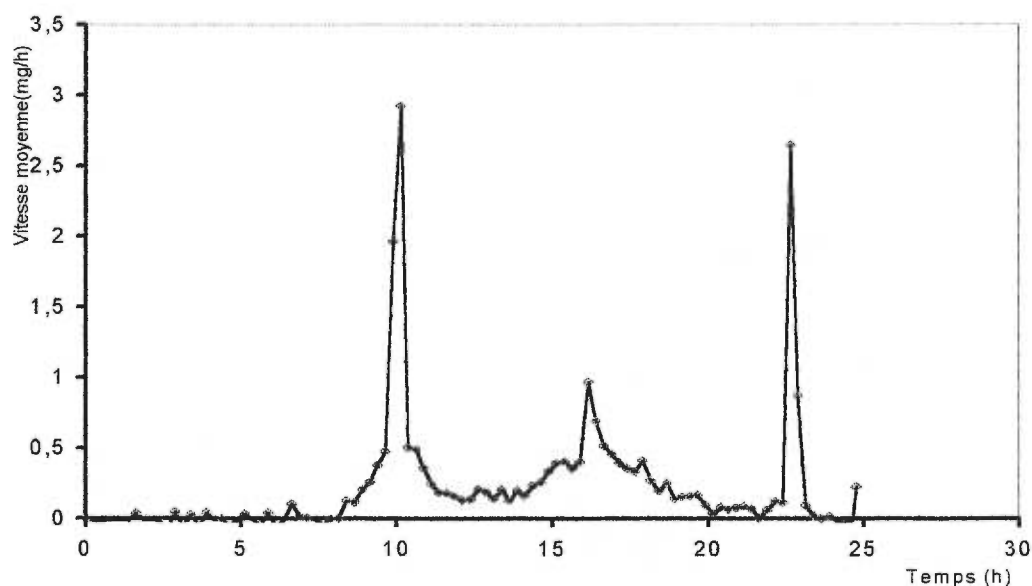


Figure 20: Vitesse de libération moyenne de la Théophylline (mg) en fonction du temps (heures) (lot Teocp3).

De ces différentes observations, il ressort une absence de corrélation entre l'épaisseur de l'enrobage et la quantité d'HPMC (Tableau 15 et Figure 21). Le coefficient de corrélation 0.4991 en est la confirmation. Se pose alors le problème de la reproductibilité, de la fiabilité du système, d'un comprimé à l'autre, et d'un lot à l'autre.

Caractéristiques Numéro de lot	% Enrobage	% HPMC	Temps Minimum (h)	Temps Maximum (h)	Temps (min-max) (h)	Temps Moyen (h)
Teocp1	5,4	0,39	7,66	>20	-	-
Teocp2	8,2	0,39	9,33	21,5	12,17	15,41
Teocp3	10,4	0	7,33	24,5	17,17	15,91
Teocp4	3,8	0	1,5	6,5	5	4
Teocp5	9,8	0,2	9,83	22,5	15,17	17,41
Teocp6	4,7	0	3,83	25	21,17	14,41
Teocp7	6,3	0,29	9,33	16,33	7	12,83
Teocp8	4,8	0,39	3,33	25	21,67	14,16

Tableau 15 : Récapitulatif des tests de dissolution des lots Teocp, en fonction du % HPMC et % d'enrobage.

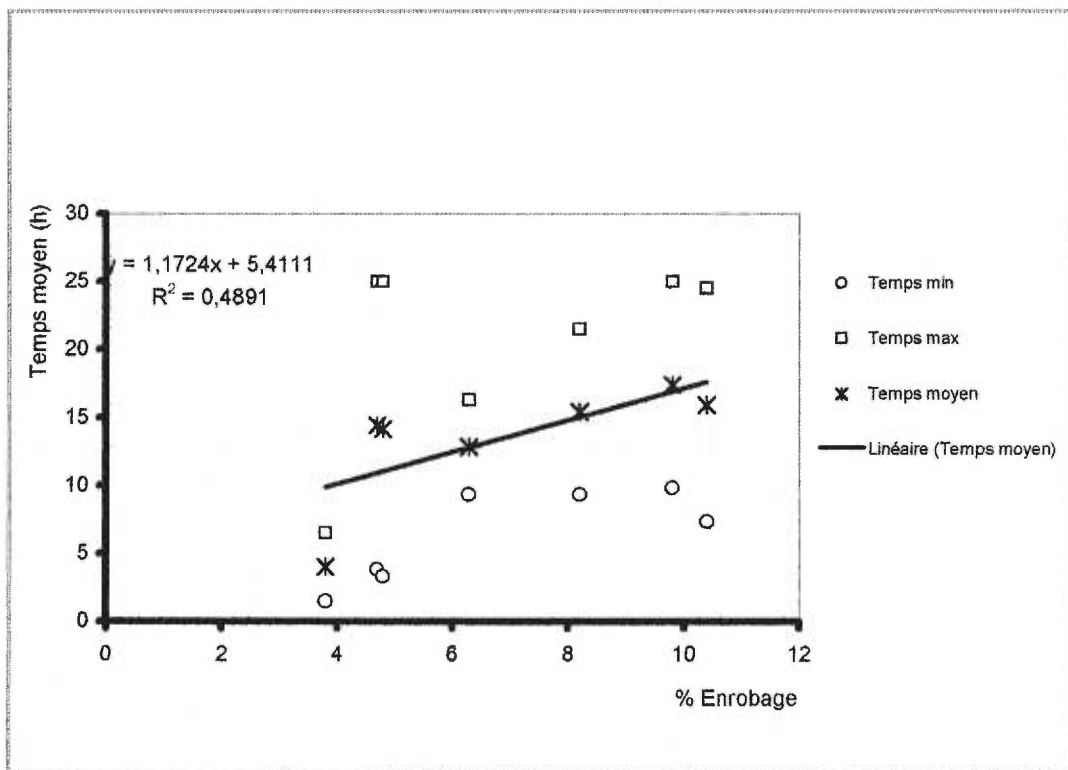


Figure 21 : Courbe de corrélation entre le pourcentage d'enrobage et le pourcentage HPMC

Le problème semble lié à la présence de l'arête du noyau. En effet, lors de l'enrobage, l'arête semble moins recouverte que l'ensemble de la surface du noyau ; de ce fait elle constitue une zone de fragilité et se trouve donc plus exposée au milieu extérieur. La solution peut être recherchée par la conception d'une forme pharmaceutique sphérique, les granules.

## **B - Fabrication des granules par sphéronisation.**

Les premiers lots de granules ont été fabriqués par sphéronisation, avec l'eau comme liquide de mouillage (Tableau 11), puis avec un mélange eau et alcool (Tableau 12 à 14).

Des résultats obtenus, il ressort les observations suivantes :

### **1<sup>ère</sup> observation :** La sphéricité.

- Avec l'eau comme liquide de mouillage :
  - ➔ Après sphéronisation, les granules sont parfaitement sphériques et blancs.
  - ➔ Mais, après séchage (four à 60°C de 15 à 60 minutes, ou à l'air libre durant 24 heures), les granules se déforment, deviennent crénelés, très durs et de couleur jaunâtre (aspect cailloux) (Figure 22).

La propriété puissante de prise d'eau de l'Ac-Di-Sol® et de l'Avicel PH102, permet une sphéronisation (granulation) parfaite. Cependant, l'eau emprisonnée dans les granules, va, en s'évaporant, entraîner leur déformation. L'observation de la surface des granules (Figure 23) montre une faible porosité due à l'évaporation de l'eau et à l'agglomération des grains entre eux. Après séchage, au lieu de cavités à la surface des granules, une déformation des granules, initialement sphériques, est observée.

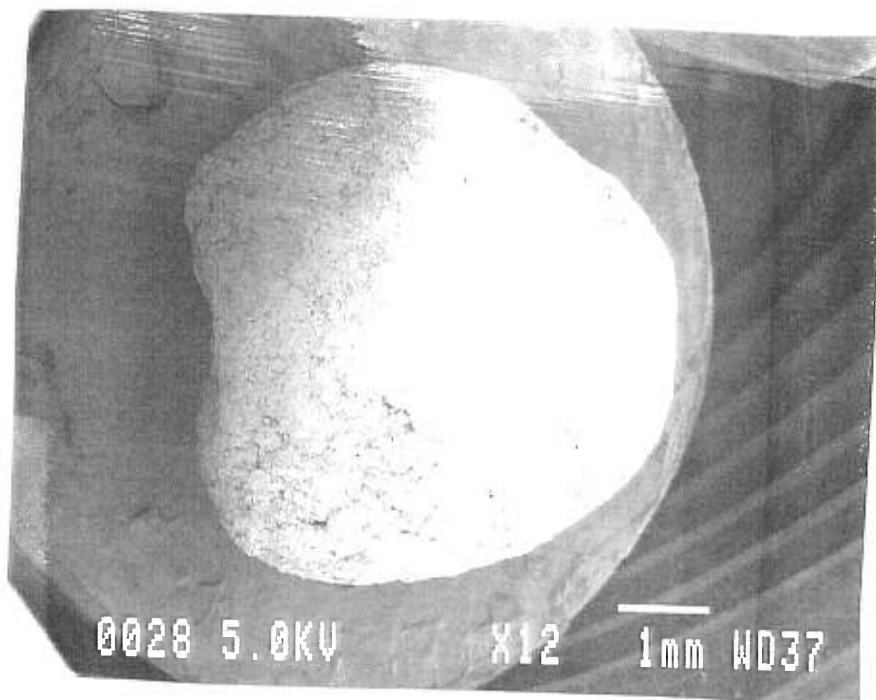


Figure 22 : Granule préparé par sphéronisation (100% eau)

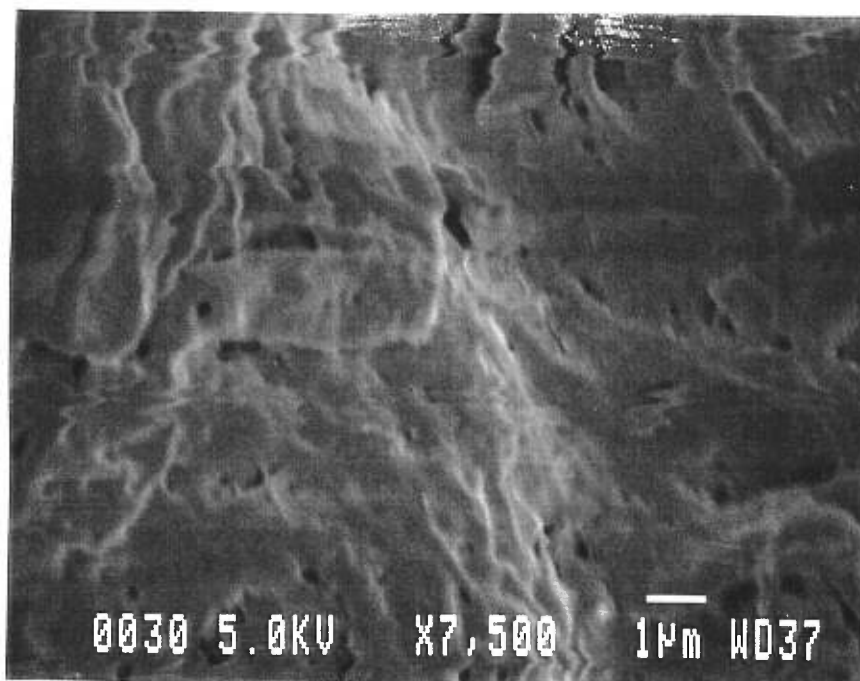


Figure 2 : Surface d'un granule préparé par sphéronisation (100% eau)



- Avec un mélange eau et alcool comme liquide de mouillage :  
Pour améliorer la sphéricité, un mélange d'eau et d'alcool a été utilisé (Tableau 16-17). Plusieurs essais ont été effectués en modifiant les proportions d'eau et d'alcool (de 100% eau et 0% alcool à 30% eau et 70% alcool). Des résultats positifs ont été obtenus. Un bon rapport hauteur sur largeur égale à 1 des granules montre ainsi une nette amélioration de leur contour (Figures 24-26).

En effet, plus la quantité d'alcool augmente, plus la sphéricité est meilleure. L'alcool joue le rôle d'agent mouillant (pour la granulation) et, de part son pouvoir d'évaporation rapide, permet de réaliser un modelage définitif des granules, au moment même de la sphérisation. La petite quantité d'eau restante s'évapore dans un réseau déjà modelé et solide. L'évaporation de l'eau n'affecte pas la sphéricité et entraîne la formation de cavités à la surface des granules. L'amélioration de la sphéricité peut-être constatée par modification de la porosité en fonction des proportions d'eau et d'alcool utilisées (Figures 22 à 27).

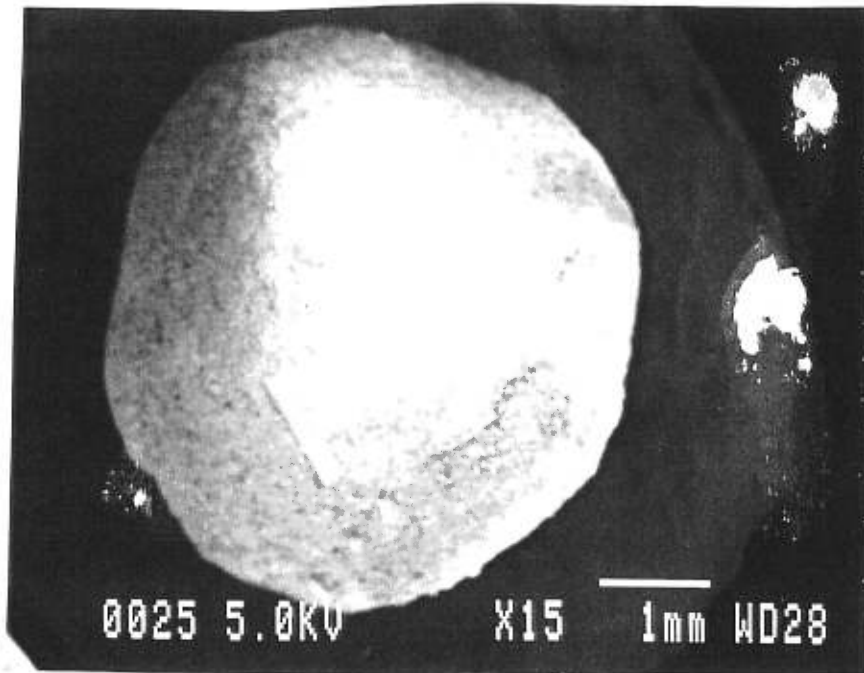


Figure 24 : Granule préparé par sphéronisation (50% eau- 50% alcool)

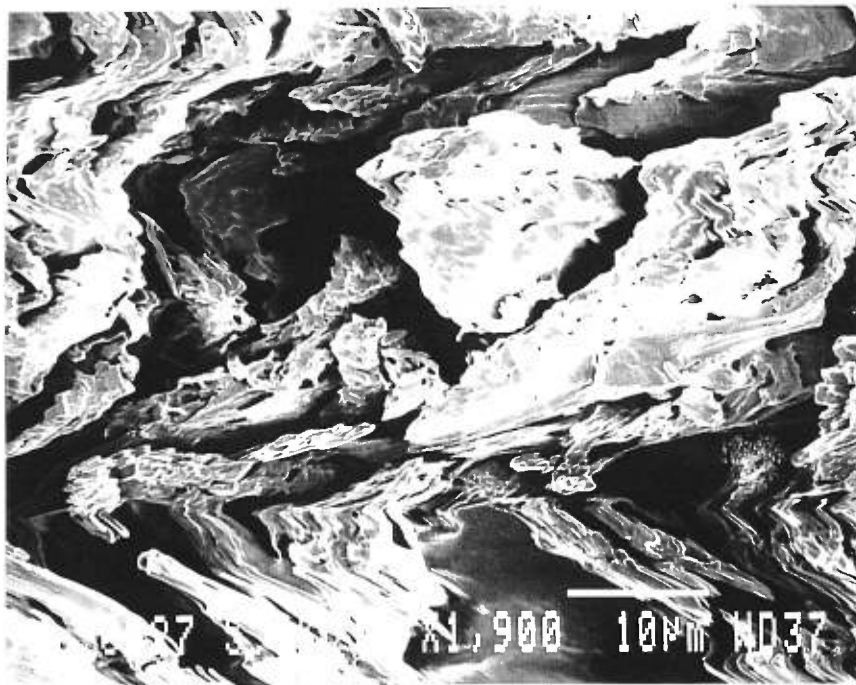


Figure 25 : Surface d'un granule préparé par sphéronisation (50% eau- 50% alcool).



Figure 26 : Granule préparé par sphéronisation (30% eau- 70% alcool)

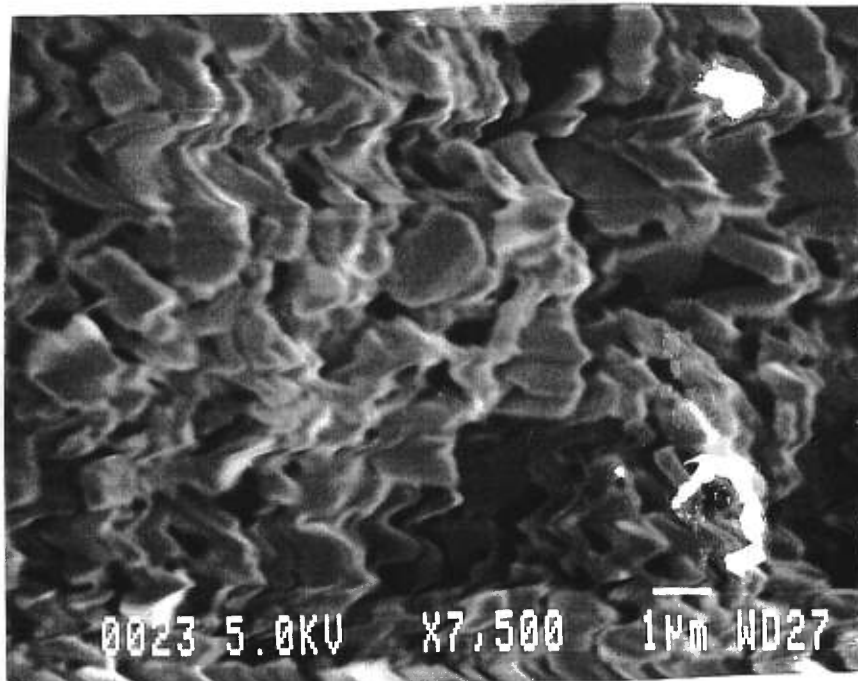


Figure 27 : Surface d'un granule préparé par sphéronisation (30% eau- 70% alcool).

**2<sup>ème</sup> observation** : La distribution de taille et de poids des granules.

La capacité du sphéronisateur est de 200g de poudre à granuler. Pour l'enrobage des granules, il est nécessaire d'avoir un minimum de 100g à 150g de granules pour chaque lot à enrober.

Lors de la sphéronisation, il est impossible d'obtenir des granules identiques, mais on tente d'obtenir une distribution de taille qui soit la plus étroite possible.

En fait, lors de la sphéronisation, chaque lot de fabrication est divisé en trois sous-lots de taille et de poids différents (Tableau 18- Figure 28). La distribution de taille est étendue (Tableau 19- Figure 29). Les trois sous-lots ne peuvent pas être utilisés pour un même enrobage. Le sous-lot 2 (diamètre compris entre 3.5 et 4.5) correspond à une masse totale d'environ 90,40g, quantité insuffisante pour un enrobage. Pour un système précis et reproductible, l'intervention, à chaque étape du processus, de facteurs de variation rend difficile l'atteinte de l'objectif.

	Sous-lot1	Sous-lot2	Sous-lot2
1	0.0195	0.0378	0.0636
2	0.0229	0.0358	0.0542
3	0.0155	0.0328	0.0687
4	0.0142	0.03	0.0612
5	0.02	0.0386	0.1098
6	0.0145	0.0301	0.0754
7	0.0198	0.0395	0.0567
8	0.0113	0.0387	0.0645
9	0.0167	0.0311	0.0499
10	0.0133	0.034	0.0508
Poids moyen	0.01677	0.03484	0.06548

On pèse 10 granules (g) au hasard de chaque catégorie de sous-lot 1-2-3

Tableau 18 : Contrôle du poids des trois sous-lots du lot A01C98

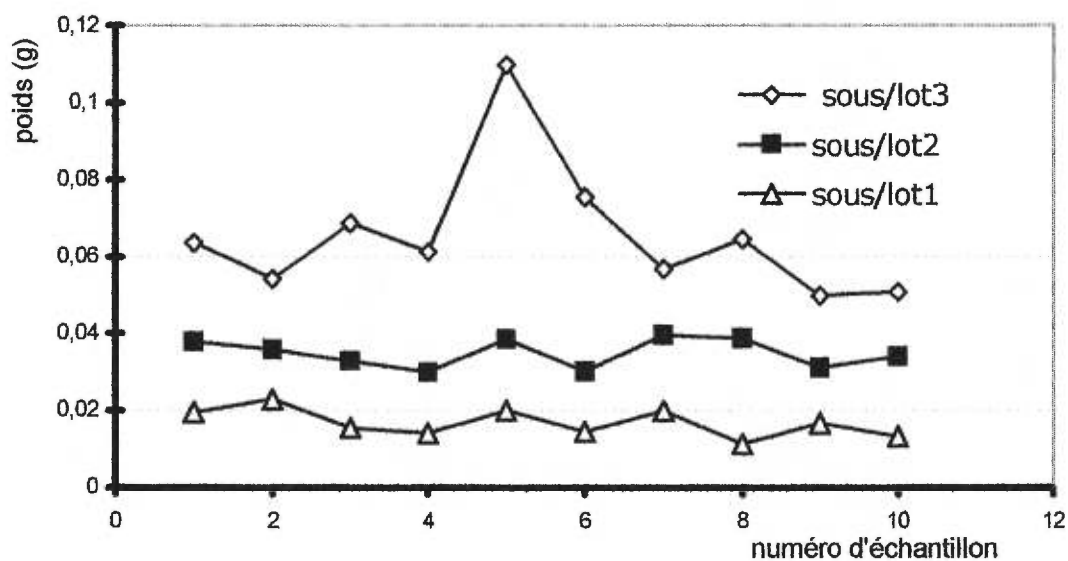


Figure 28 : Représentation du contrôle du poids des granules du même lot de fabrication.

	Diamètre moyen (mm)	Masse (g)	%	Observations
Sous/lot1	< 0.035	65.45	32.45	trop petites
Sous/lot2	0.035-0.045	90.4	44.81	Parfaitement Sphérique
Sous/lot3	> 0.045	45.87	22.73	trop grosses
Total	-	201.72	100	-

Tableau 19: Répartition de la masse des granules en fonction de la taille du lot A01C98

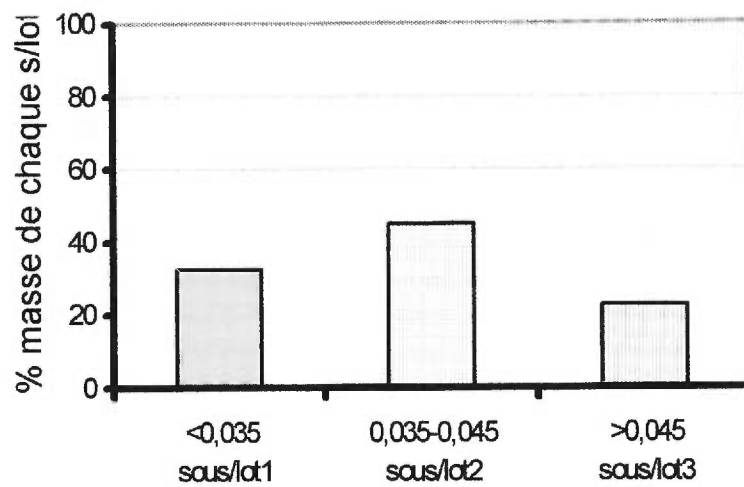


Figure 29: Répartition de la masse en fonction de la taille de chaque sous lot du lot A01C98.

**3<sup>ème</sup> observation** : La non-uniformité du contenu des granules.

Le résultat des tests de dissolution montre une non-uniformité du contenu des granules en Théophylline (Figures 30-31). Plusieurs hypothèses peuvent être envisagées pour expliquer ce résultat :

- Le problème de «démélange» : Le mélange des poudres a été fait durant 20 minutes au mélangeur V. Il est possible que lors du début de la sphéronisation, la vitesse de rotation de l'appareil ait provoqué un processus de démélange, d'ailleurs, le sphéronisateur peut être utilisé comme mélangeur.
- La quantité importante d'Ac-Di-Sol® et d'Avicel PH102 vont lors du contact avec le liquide de mouillage gonfler (par absorption du liquide), en conséquence la sphéronisation qui se ferait mal peut-être à l'origine d'un mauvais mélange.

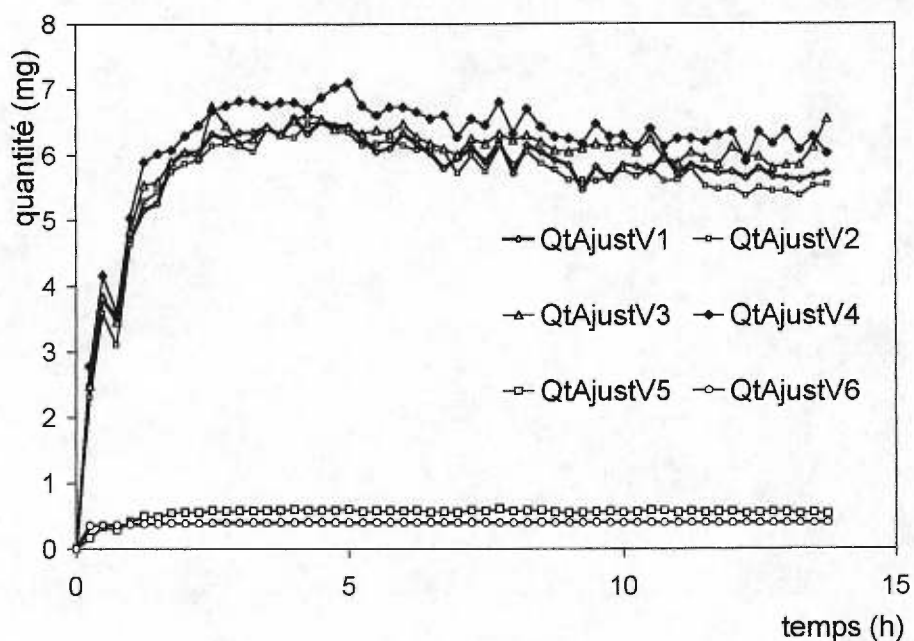


Figure 30: Libération de la Théophylline (mg) des granules en fonction du temps (h).

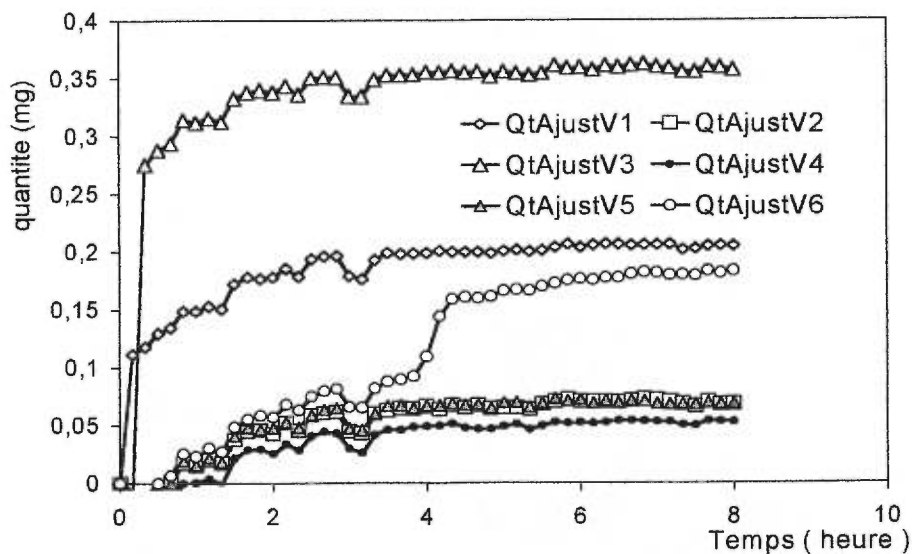


Figure 31 : Libération de la Théophylline (mg) des granules en fonction du temps (heures)

### C - Fabrication d'un autre type de comprimé.

Les lots Teocomp1 à Teocomp9 ont été fabriqués selon les caractéristiques suivantes :

- du noyau :
  - Diamètre : 0.059".
  - Épaisseur : 0.2076".
- de l'enrobage :
  - Quantité HPMC comprise de 0% à 0.39%.
  - Épaisseur comprise entre 5% et 10%



Afin de montrer qu'il est possible de contrôler le moment de libération de la Théophylline dans le temps, plusieurs tests de dissolution ont été faits, selon les caractéristiques de formulations indiquées dans le Tableau 11 et ont donné les résultats suivants :

**1<sup>ère</sup> observation** : Le «comportement» des comprimés.

Les six comprimés libèrent la Théophylline, sans exception, prouvant la fiabilité et la «reproductibilité» du système (Figure 32).

**2<sup>ème</sup> observation** : Le mécanisme de libération.

Le principe du mécanisme de libération s'effectue comme prévu. L'observation montre :

- Une phase de gonflement bien visible ; le comprimé devient parfaitement sphérique et double de volume. Cette phase correspond à une période de latence, durant laquelle il n'y a aucune libération du principe actif (phase de chronoprogrammation).
- Une phase de rupture de l'enrobage, suivie d'une libération du contenu en masse du comprimé. L'enrobage reste relativement intact, sous forme de poche, où l'on retrouve environ 10% du principe actif non dissous.

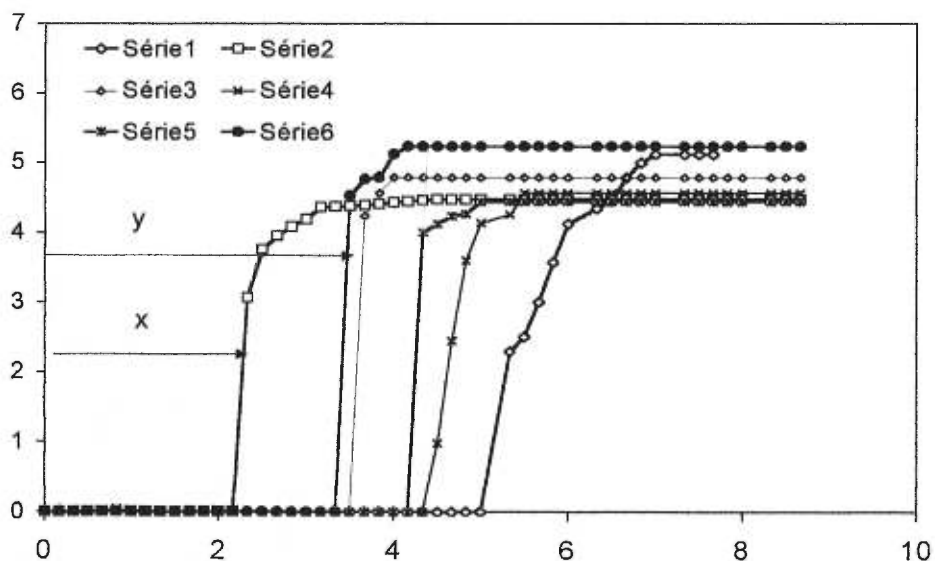


Figure 32 : Libération de la Théophylline (mg) en fonction du temps (heure) du lot Teocomp1

**3<sup>ème</sup> observation** : La quantité de Théophylline et le profil de libération.

Les profils de dissolution des lots Teocomp montrent ainsi qu'environ 90% de la Théophylline est libérée (libération comprise entre 4 mg et 6 mg) (Annexes 17 à 32).

Le temps (y) nécessaire pour libérer la quantité maximale de principe actif, du premier comprimé au dernier comprimé, est compris entre environ 5 et 12 heures (Figure 33). On ne peut pas parler, dans ce cas, d'un système de libération reproductible. Cette observation peut-être illustrée par l'exemple du lot Teocomp4.

En effet, cinq des six comprimés libèrent en moins d'une heure la totalité du principe actif (Figure 33 ; séries 2 à 6) ; tandis qu'un comprimé (Figure 33; série 1) montre un profil de libération proche des formes à «libération prolongée» (Figure série 1). En effet, la libération du principe actif se fait sur un intervalle de 3 à 4 heures.

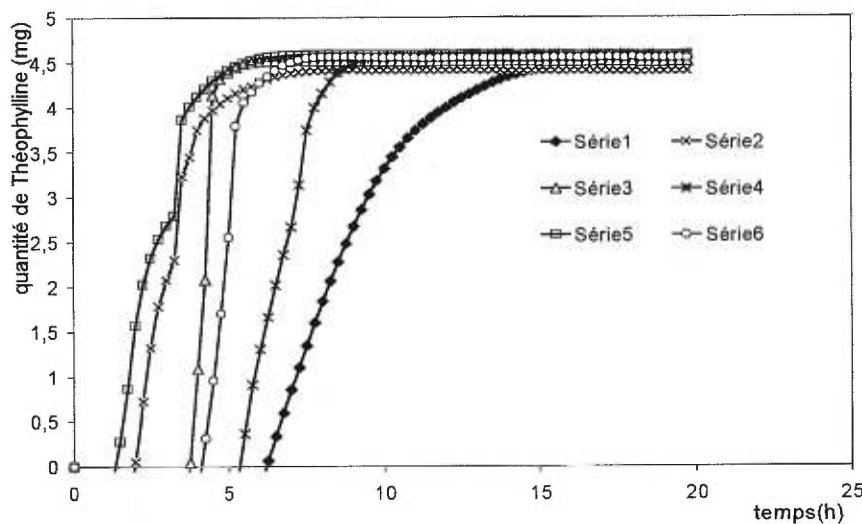


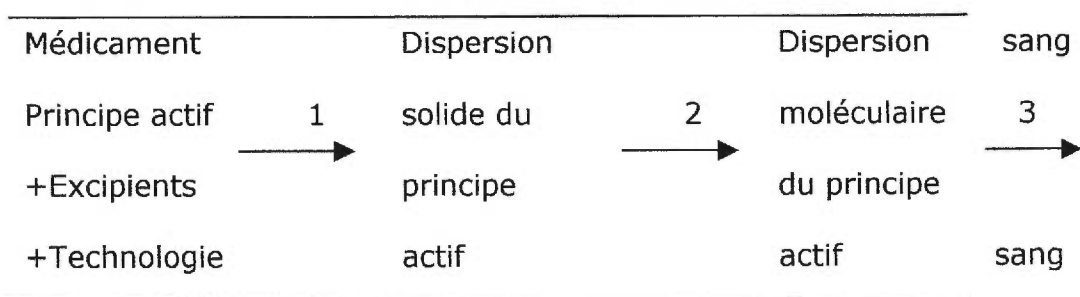
Figure 33: Libération de la Théophylline (mg) en fonction du temps en (heures), lot Teocomp4

La rupture de l'enrobage permet donc la libération du principe actif à partir du support galénique. Cette libération est indépendante du milieu extérieur et fonction de son propre système de contrôle (principe mécanique). La phase de libération se déclenche, puis elle est suivie immédiatement de la phase de dissolution du contenu du comprimé. Tout se fait presque simultanément dans un laps de temps

très court, alors que ces deux étapes, libération puis dissolution, sont bien définies dans le temps, pour la forme du comprimé conventionnel (Figure 34).

On explique cette rapidité et l'importante libération du contenu par :

- L'ouverture importante de l'orifice de libération, permettant ainsi une surface de contact solide- liquide très grande.
- La quantité élevée d'Ac-Di-Sol® et sa capacité de désintégration et de dissolution.
- La présence de Théophylline dont la bonne solubilité est définie par la Pharmacopée. Elle est égale à une partie dans cinq, ce qui correspond à la quantité approximative de solvants en volume nécessaire pour une partie de substance en poids à solubiliser, à 20°C. La solubilité du principe actif est le seul facteur de variation du système chronodossé.



1 : Libération  
2 : Dissolution  
3 : Absorption

Figure 34 : Phase du devenir In-Vivo du médicament.

Il est à noter que le lot Teocomp3 (Figure 35) montre des profils de dissolution différents des autres lots Teocomp. Dans ce cas, on peut penser que :

- L'hydratation ne s'est pas faite comme prévu (problème de la composition et de la quantité de gel HPMC).
- La rupture de la membrane a provoqué la formation d'un petit orifice de libération, entraînant une libération du principe actif en continu.
- La quantité d'Ac-Di-Sol n'est pas de 10 %, si bien que le gonflement du noyau est insuffisant.

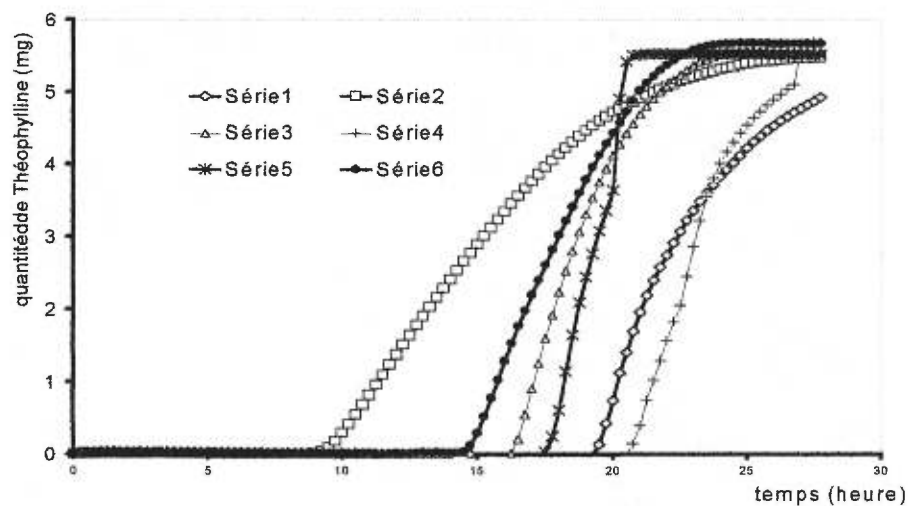


Figure 35: Libération de la Théophylline (mg) en fonction du temps (heure), lot Teocomp3.

**5<sup>ème</sup> observation :** La vitesse de libération.

Le profil de la vitesse moyenne de libération du lot Teocomp3, après l'effet burst, montre une vitesse de libération rapide qui ralentit graduellement (Figure 36).

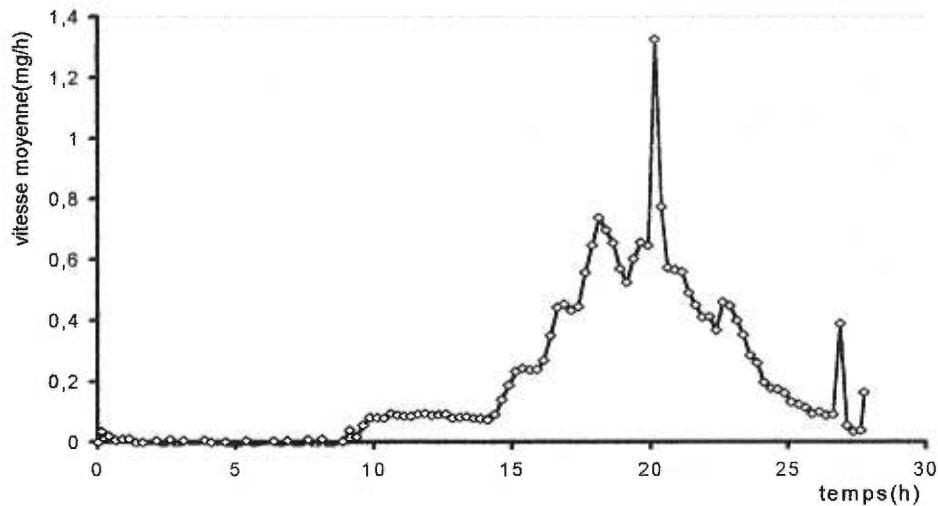


Figure 36: Vitesse (mg/h) de libération moyenne (série 7) de la Théophylline en fonction du temps (heures) du lot Teocomp5

Les bursts initiaux (environ 10% à 15%) peuvent s'expliquer par le fait, qu'au moment de la rupture une certaine quantité de principe actif est mise directement en contact avec le milieu de dissolution.

Dans cet exemple, il est intéressant de constater combien une petite variation dans la fabrication du comprimé chronodosé, peut avoir une influence importante sur le profil de libération.

Les graphes de vitesse de dissolution des lots Teocomp 1 à 4 et de 6 à 9 (95% des comprimés) montrent une vitesse de libération de la Théophylline (pic) rapide sur une très courte période, qui entraîne l'annulation des bursts initiaux.

**6<sup>ème</sup> observation** : Relations entre l'enrobage, le gel d'HPMC et le temps de libération.

Une relation existe entre les différentes courbes de dissolution et entre les pourcentages de gel d'HPMC et d'enrobage (Tableau 25). Afin d'illustrer cette relation, une représentation graphique est faite, qui détermine le coefficient de corrélation  $r^2$ .

Caractéristiques Numéro de lot	% Enrobage	% HPMC	Temps Minimum (h)	Temps Maximum (h)	Temps (min-max) (h)	Temps Moyen (h)
Teocomp1	4,8	0,3	2	5	3	3,5
Teocomp2	12,6	0	>20	>20	-	-
Teocomp3	8,83	0	9,83	19	9,17	14,41
Teocomp4	5,2	0,2	1,5	6,66	5,16	4,08
Teocomp5	10,4	0,39	14,33	15,33	1	14,83
Teocomp6	9,3	0,2	8,16	12,33	4,17	10,24
Teocomp7	3,4	0,39	1,66	3,33	1,67	2,49
Teocomp8	10	0	9,5	20,33	10,83	14,91
Teocomp9	5,8	0,39	3,33	6,33	3	4,83

Tableau 21 : Récapitulatif des tests de dissolutions des lots Teocomp , en fonction du % HPMC et % d'enrobage.

- L'épaisseur de l'enrobage :  
Avec une épaisseur de 12.6% (lot Teocomp2), l'enrobage montre une bonne résistance, et libère seulement moins de 0.3% de Théophylline, sur une période de 14 heures (Figure 37).

Lot: Teocomp2  
Enrobage: 12,6%  
HPMC: 0%

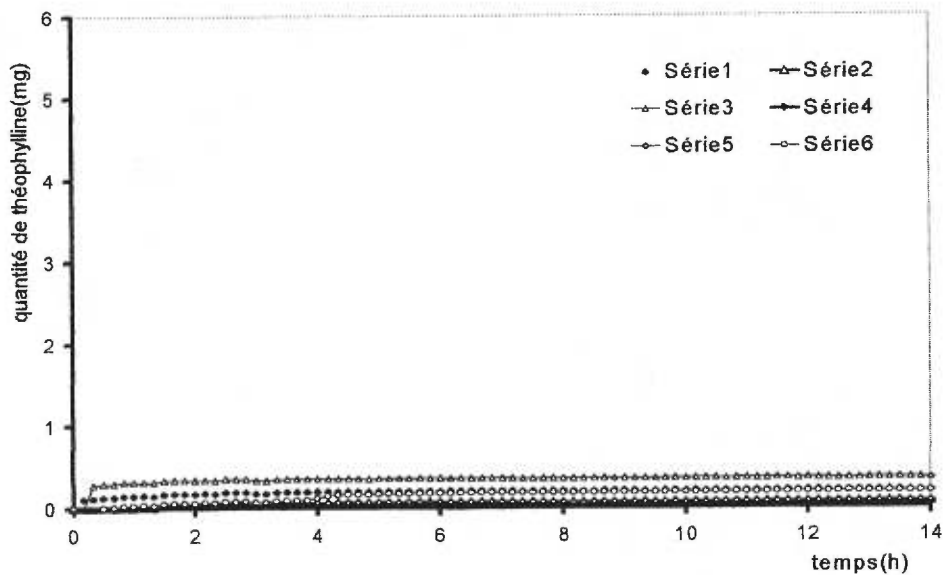


Figure 37: Libération de la Théophylline (mg) en fonction du temps (heures), lot Teocomp2

Plus l'épaisseur de l'enrobage augmente, plus le moment de libération est retardé, on le constate avec la courbe de corrélation.



Le coefficient de corrélation  $r^2=0.9654$ , montre donc cette relation linéaire selon laquelle il existe une relation entre le pourcentage de l'épaisseur de l'enrobage et le temps de libération (Figure 38).

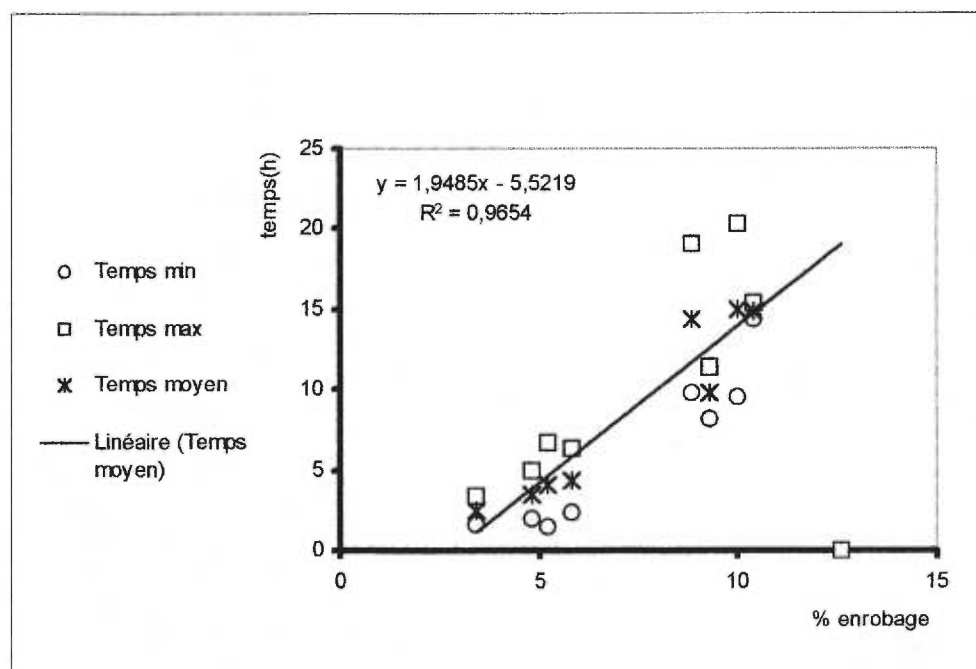


Figure 38: Droite de régression entre le % d'enrobage et le temps de libération moyen

- La quantité d'HPMC transforme la membrane d'Eudragit imperméable en une membrane semi-perméable, permettant ainsi :
  - De contrôler la vitesse d'hydratation.
  - D'uniformiser, d'un comprimé à l'autre, et dans un même lot, le moment et le profil de libération.

Il semble que le gel d'HPMC permette une hydratation uniforme et rapide dans le noyau. La dispersion du gel d'HPMC dans l'enrobage forme un réseau d'hydratation. L'hydratation se fait progressivement, jusqu'au moment de la rupture de l'enrobage. L'observation du tableau 21 montre que plus la quantité de gel augmente, plus l'intervalle du temps de libération entre le premier et le dernier comprimé diminue, réalisant ainsi une uniformisation et une augmentation de la précision du système. La droite de corrélation de la quantité de gel et l'intervalle de temps de libération (temps minimum et maximum), le montrent avec un coefficient  $r^2=0.93$  (Figure 39).

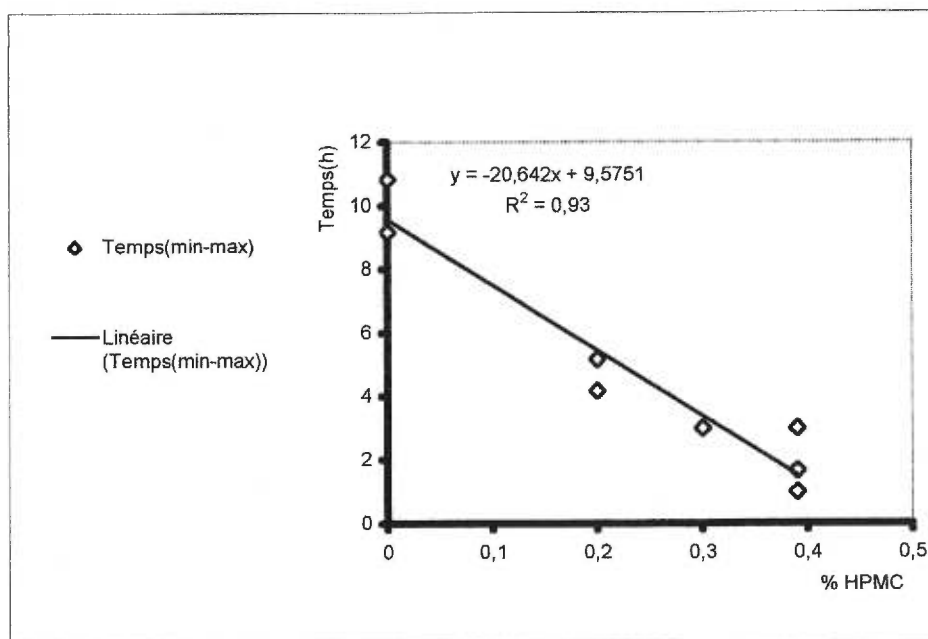


Figure 39: Droite de régression entre le % d'HPMC et le temps de libération (max-min).

**7<sup>ème</sup> observation** : La stabilité de la cinétique de libération.

- En milieu acide :

Le graphe montre qu'en milieu à pH=1, il n'y a pas de libération du contenu. En fait, après une résistance de trois heures en milieu acide, le comprimé placé dans un milieu à pH=7.4. libère son contenu en fonction de ses caractéristiques (Figure 40 ).

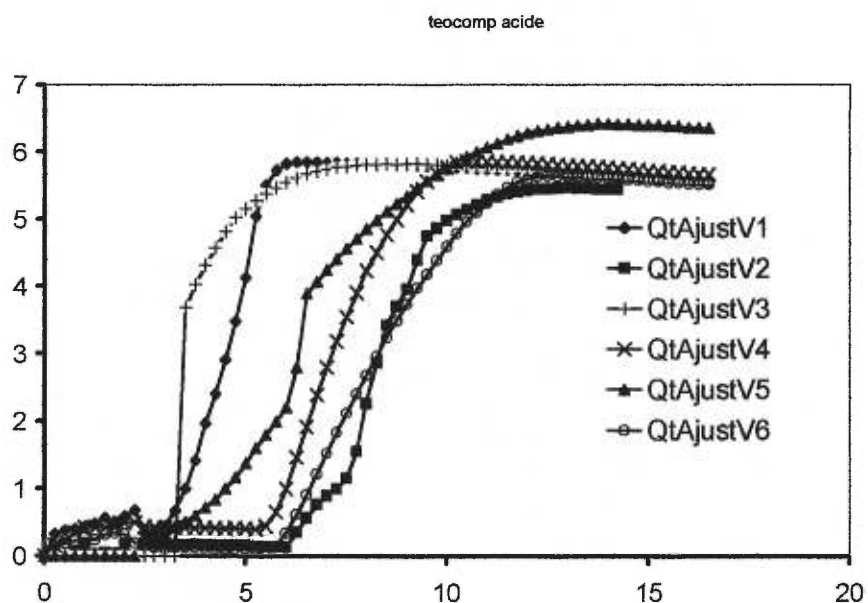


Figure 40: Test de résistance à pH=1 pendant 3 heures puis libération à pH=7.4, lot Teocomp4

Caractéristiques	% Enrobage	% HPMC	Temps Minimum (h)	Temps Maximum (h)	Temps (min-max) (h)	Temps Moyen (h)
Teocomp4	5,2	0,2	1,5	6,66	5,16	4,08
Teocomp4 à pH1 puis pH 7,4	5,2	0,2	3,66	6	2,34	4,83

- Dans le temps : Le lot Teocomp7 a été testé.
  - Un mois après sa fabrication le test de dissolution ne révèle pas de différences significatives (Figure 41).

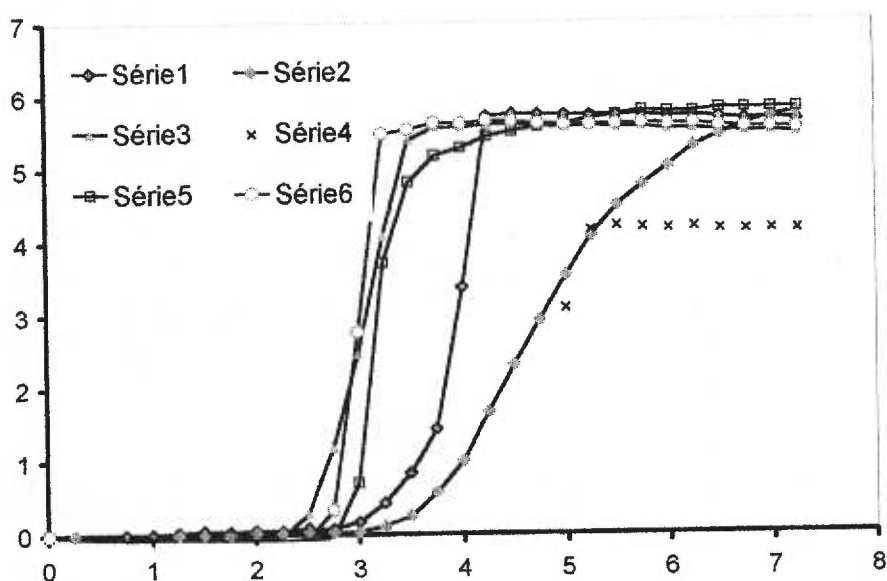


Figure 41 : Test de stabilité du lot Teocomp7.

Caractéristiques	% Enrobage	% HPMC	Temps Minimum (h)	Temps Maximum (h)	Temps (min-max) (h)	Temps Moyen (h)
Numéro de lot Teocomp7	3,4	0,39	1,66	3,33	1,67	2,495
Teocomp7 Après 1 mois	3,4	0,39	2,33	3,33	1	2,83

## CONCLUSION

---

Les résultats des tests de dissolution viennent confirmer l'hypothèse de départ, quant à la formulation :

- La libération totale du principe actif est immédiate et rapide.
- L'effet burst semble ne pas avoir lieu, ou bien est très atténué.
- Plus l'épaisseur de l'enrobage augmente, plus le moment de libération est retardé.
- Plus la quantité de gel d'HPMC augmente, plus l'intervalle du moment de libération d'un comprimé à l'autre diminue.
- Une stabilité en milieu acide et dans le temps a été démontrée, pour cette forme pharmaceutique.

Le système conçu, répond bien aux exigences de la chronothérapie. La libération du principe actif se fait dans un intervalle de temps préétabli. Le système est donc reproductible, fiable et précis. Assurément, ces résultats positifs doivent être reçus comme autant d'encouragements à poursuivre des recherches pour augmenter la reproductibilité, en diminuant les écarts de temps de libération du principe actif entre les comprimés. Ces recherches peuvent également porter sur d'autres facteurs, comme la variation de la quantité d'Ac-Di-SOL, de l'agent plastifiant DBS, ainsi que l'influence des pores interparticulaires créés lors de la compression directe etc...

**-ANNEXES-**

	15	30	60	75	105	135	195	315
Teocp1	0,0509	0,0507	0,0505	0,0498	0,0499	0,0503	0,0506	0,0506
Teocp2	0,051	0,0509	0,0512	0,0508	0,0509	0,0514	0,0499	0,0489
Teocp3	0,0514	0,0515	0,0503	0,0507	0,0506	0,0506	0,0482	0,0509
Teocp4	0,0506	0,0506	0,0507	0,0487	0,0489	0,0499	0,0498	0,0499
Teocp5	0,054	0,0498	0,0499	0,0503	0,0509	0,0476	0,0506	0,052
Teocp6	0,0486	0,0499	0,0507	0,0507	0,0503	0,0518	0,0499	0,0489
Teocp7	0,0515	0,0486	0,0509	0,0467	0,0509	0,0514	0,0498	0,0499

Annexe1 : Tableau récapitulatif des Contrôles du poids moyen des différents lots de fabrication Teocp 1 à 7

Tps(min) Lot	15	30	60	75	105	135	195	315
Teocomp1	0,0409	0,0490	0,050	0,0498	0,0519	0,0512	0,0503	0,0503
Teocomp2	0,0508	0,0510	0,0512	0,0515	0,0516	0,0514	0,0513	0,0504
Teocomp3	0,0495	0,0498	0,0501	0,0508	0,0504	0,0501	0,0499	0,0501
Teocomp4	0,0506	0,0506	0,0507	0,0508	0,0509	0,0509	0,0515	0,05
Teocomp5	0,0497	0,0497	0,0495	0,0500	0,0505	0,0499	0,050	0,0501
Teocomp6	0,0486	0,0497	0,0500	0,0500	0,0503	0,0501	0,0502	0,0501
Teocomp7	0,0515	0,0512	0,0509	0,0509	0,0509	0,051	0,0498	0,0498
Teocomp8	0,0499	0,0498	0,0507	0,0509	0,051	0,0512	0,051	0,0512
Teocomp9	0,0501	0,0496	0,0498	0,0499	0,0500	0,0501	0,0498	0,0469

Annexe2 : Tableau récapitulatif des Contrôles du poids moyen des différents lots de fabrication Teocomp 1 à 9

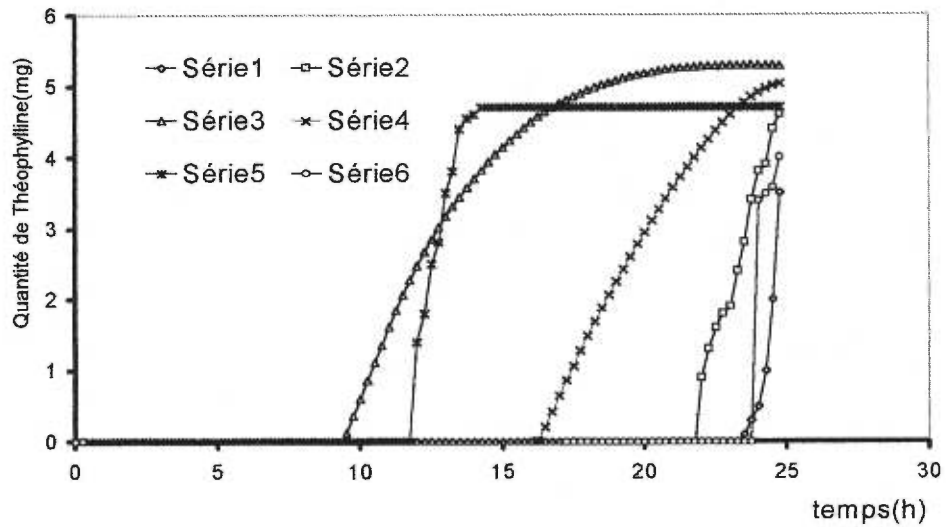
Numéro de lot :	Poids initial(g)	Poids final(g)
Teocp1	0.509	0.508
Teocp2	0.501	0.498
Teocp3	0.512	0.510
Teocp4	0.509	0.501
Teocp5	0.500	0.500
Teocp6	0.508	0.498
Teocp7	0.505	0.500
Teocomp1	0.513	0.509
Teocomp2	0.512	0.511
Teocomp3	0.509	0.501
Teocomp4	0.511	0.510
Teocomp5	0.508	0.501
Teocomp6	0.512	0.502
Teocomp7	0.513	0.510
Teocomp8	0.509	0.509
Teocomp9	0.513	0.501

Les pertes sont de l'ordre de 0.3%, ce qui est minime.

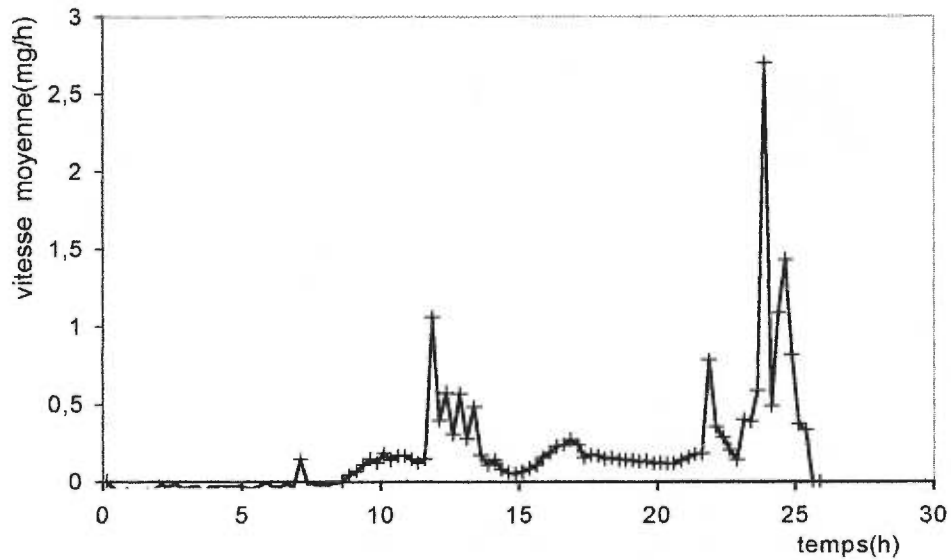
Annexe 3 : Test de Friabilité des deux lots de comprimés



Lot: Teocp1  
 Enrobage: 5.4%  
 HPMC: 0.39%

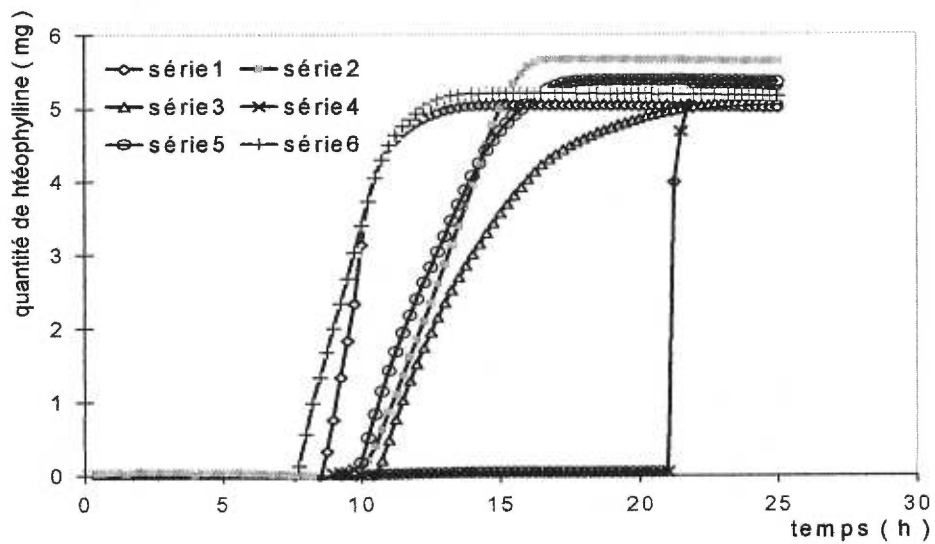


Annexe 4: Libération de la Théophylline (mg) en fonction du temps (heures).

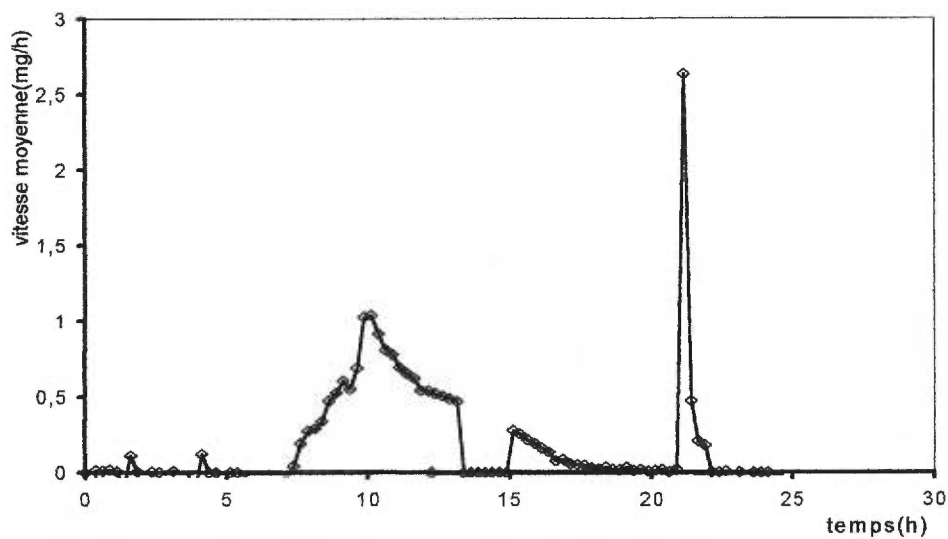


Annexe 5: Vitesse (mg/h)de libération moyenne de la Théophylline (mg) en fonction du temps (heures) du lot Teocp1.

Lot: Teocp2  
 Enrobage: 8.2%  
 HPMC: 0.39%

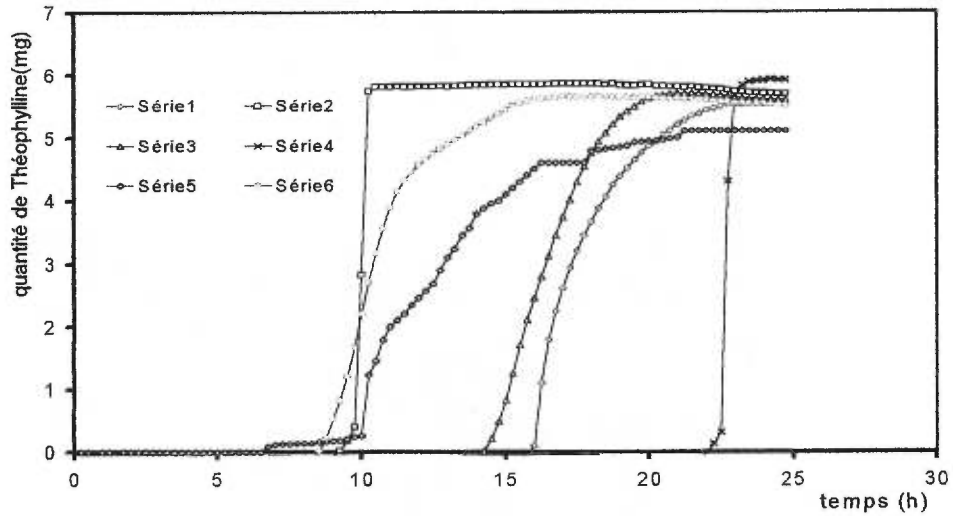


Annexe 6: Libération de la Théophylline (mg) en fonction du temps (heures).

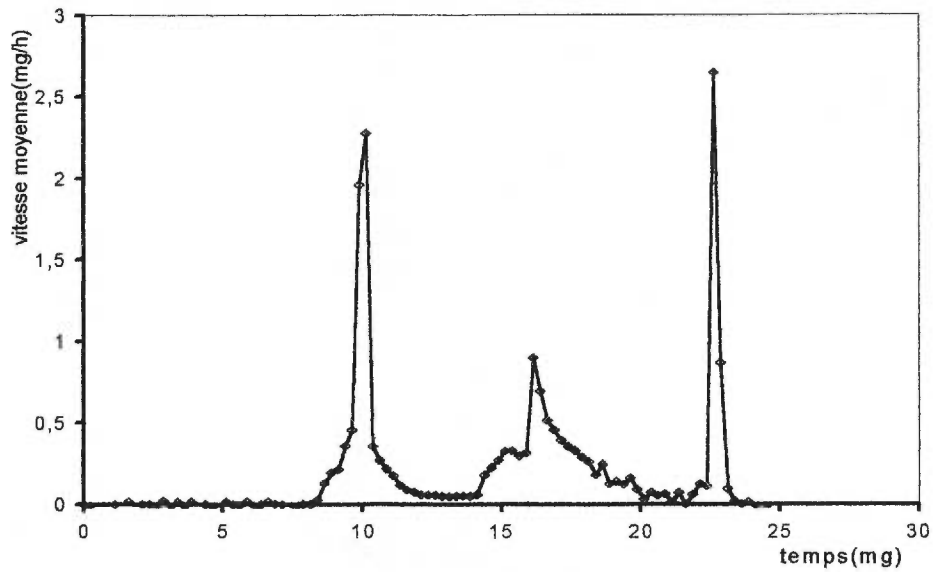


Annexe 7: Vitesse (mg/h) de libération moyenne (série 7) de la Théophylline en fonction du temps (heures) du lot Teocp2.

Lot: Teocp3  
 Enrobage: 10.4%  
 HPMC: 0%

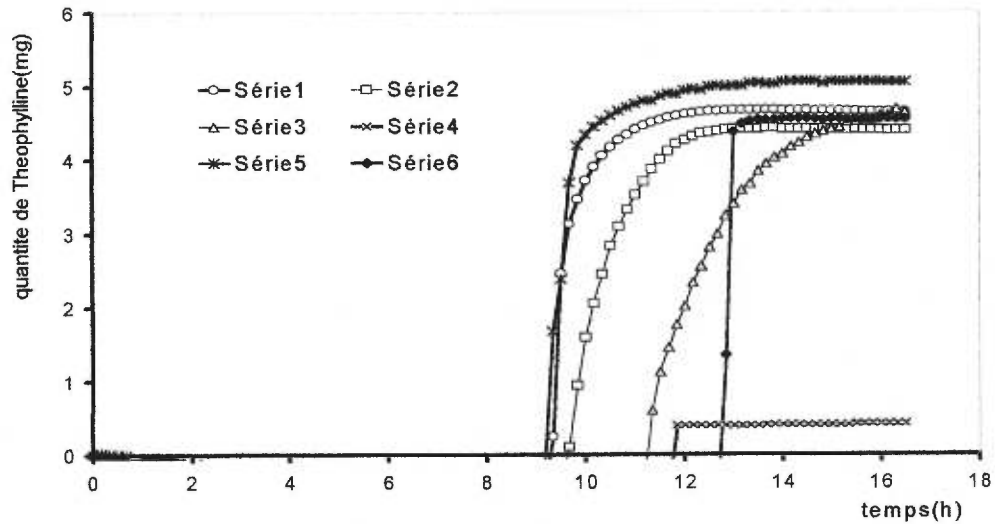


Annexe 8: Libération de la Théophylline (mg) en fonction du temps (heures).

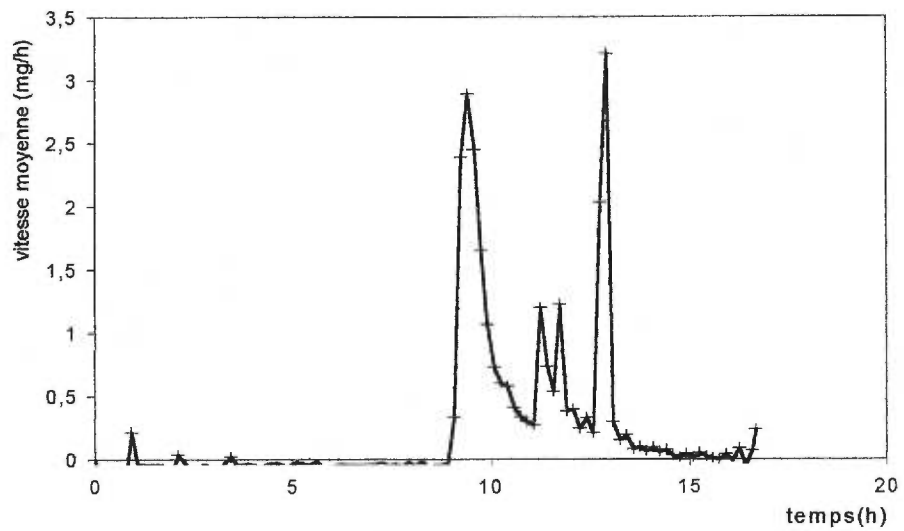


Annexe 9: Vitesse (mg/h) de libération moyenne (série 7) de la Théophylline en fonction du temps (heures).

Lot: Teocp5  
 Enrobage: 9.8%  
 HPMC: 0.20%

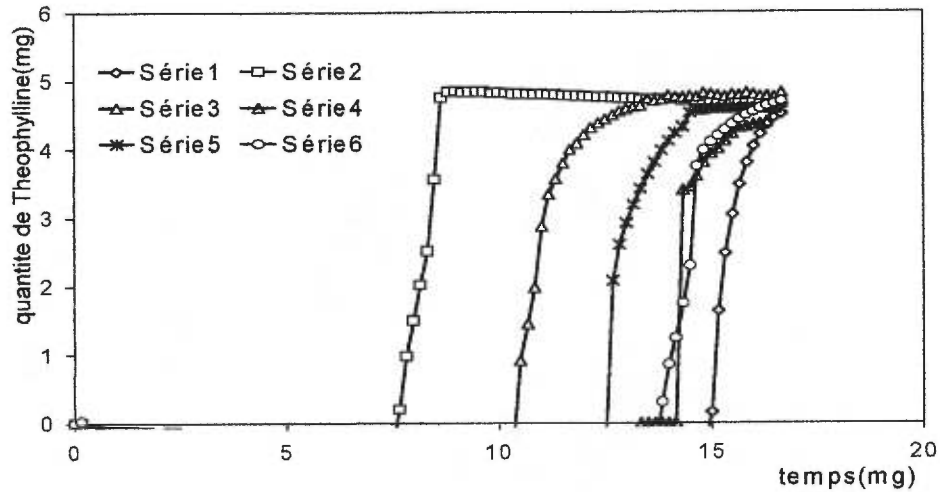


Annexe 10 : Libération de la Théophylline (mg) en fonction du temps (heures).

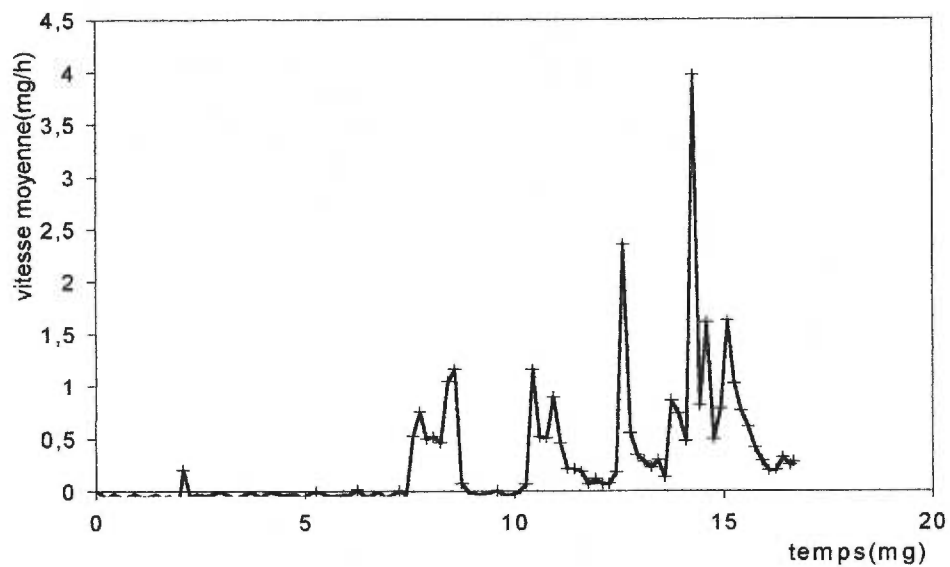


Annexe 11: Vitesse (mg/h) de libération moyenne (série 7) de la Théophylline en fonction du temps (heures).

Lot: Teocp6  
 Enrobage: 4.7%  
 HPMC: 0%

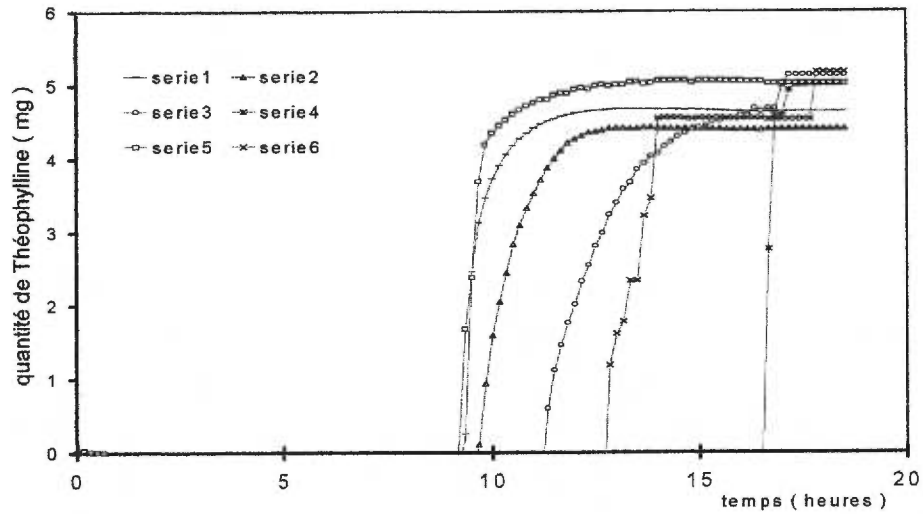


Annexe 12 : Libération de la Théophylline (mg) en fonction du temps (heures).

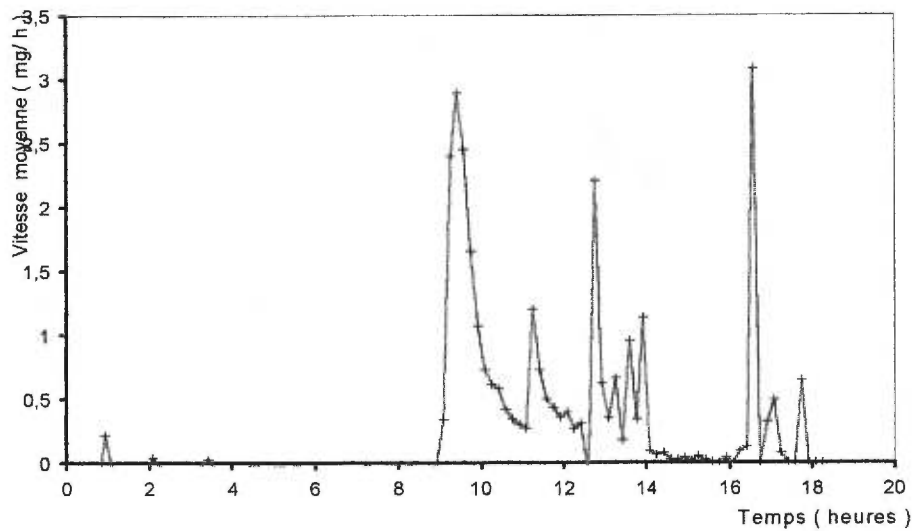


Annexe 13 : Vitesse (mg/h) de libération moyenne (série 7) de la Théophylline en fonction du temps (heures).

Lot: Teocp7  
Enrobage: 6.3%  
HPMC: 0.29%

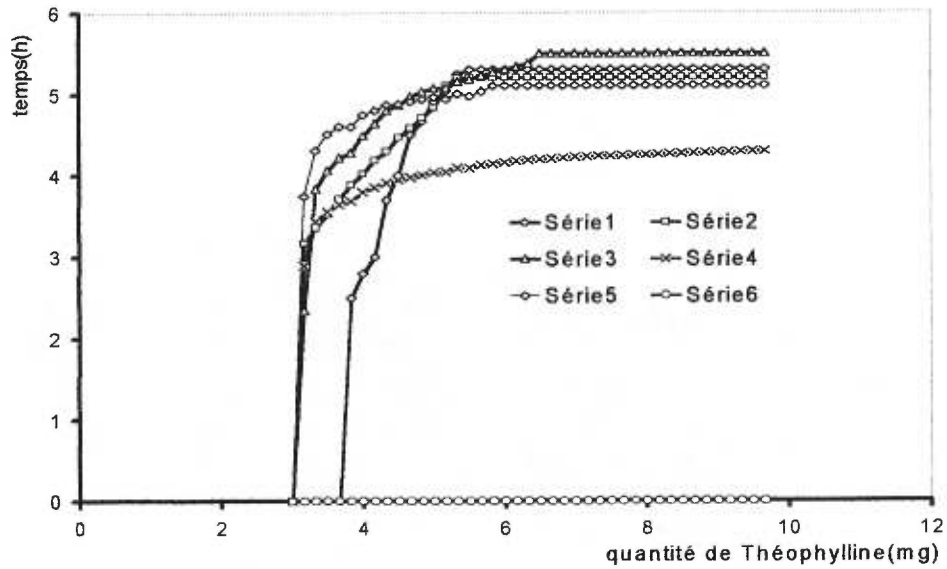


Annexe 14 : Libération de la Théophylline (mg) en fonction du temps (heures).

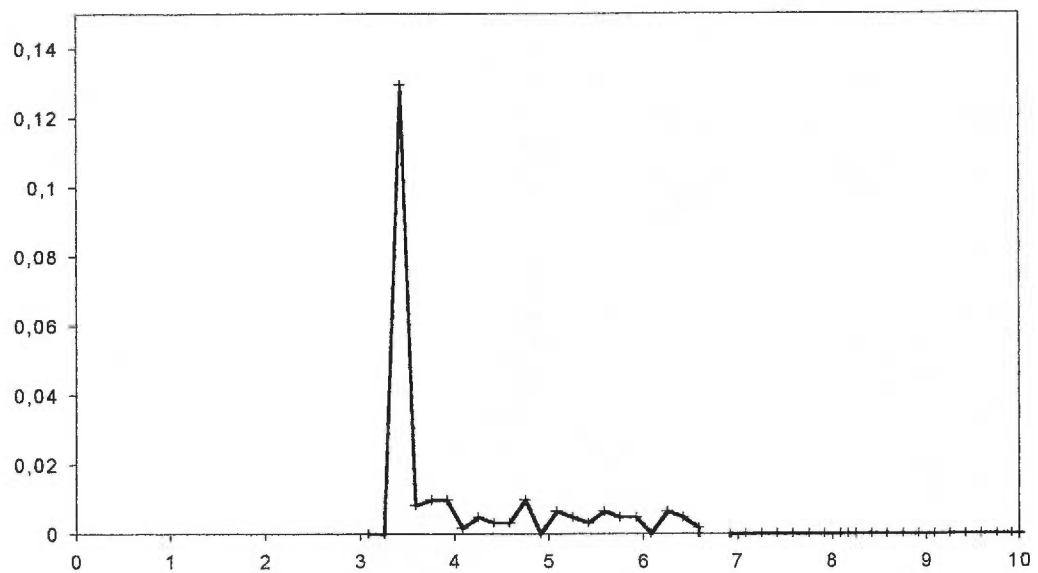


Annexe 15 : Vitesse de libération moyenne de la Théophylline (mg) en fonction du temps (heures).

Lot: Teocp8  
 Enrobage: 4.8%  
 HPMC: 0.39%



Annexe 15 : Libération de la Théophylline (mg) en fonction du temps (heures).

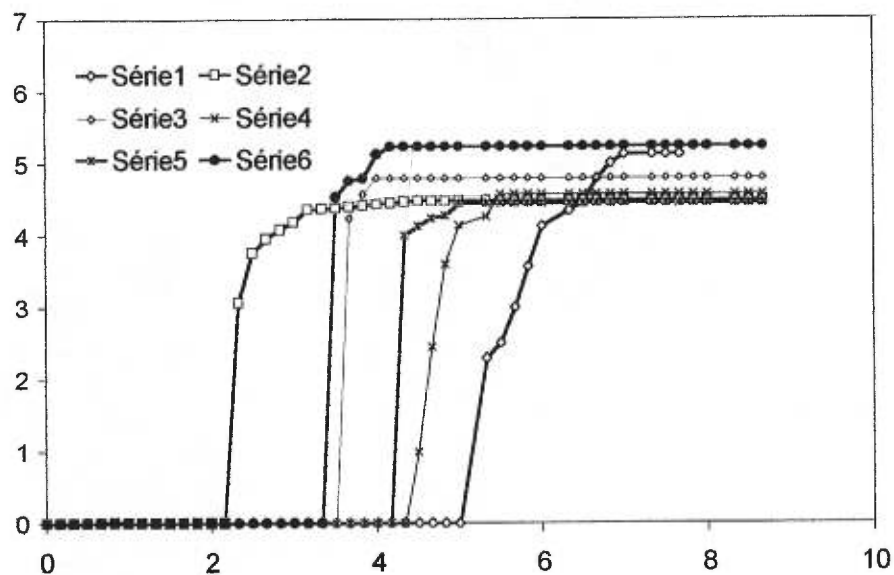


Annexe 16 : Vitesse (mg/h) de libération moyenne de la Théophylline en fonction du temps (heures).

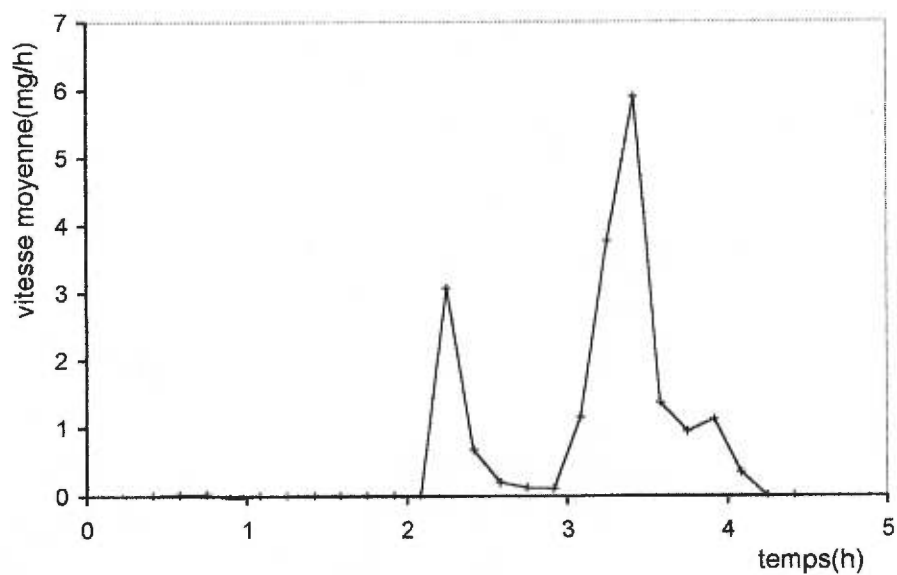
Lot: Teocomp1

Enrobage: 4,8%

HPMC: 0,3%



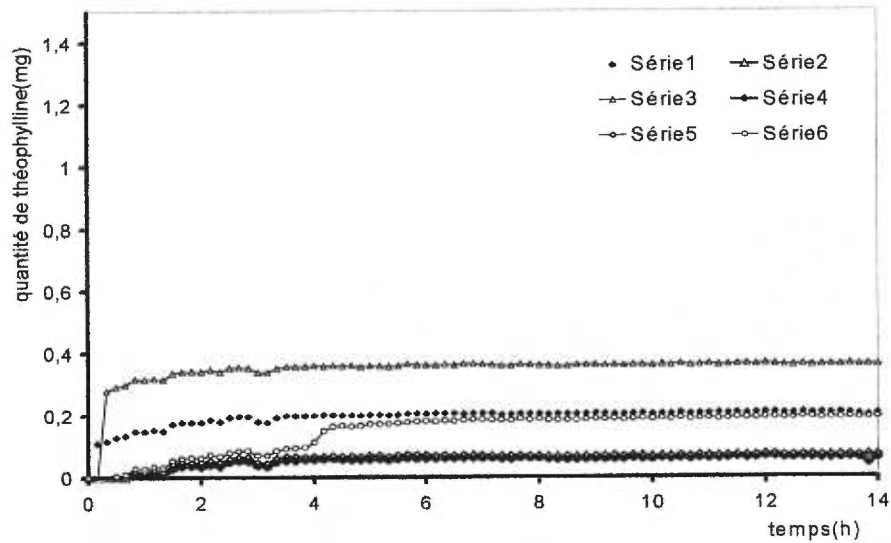
Annexe 17 : Libération de la Théophylline (mg) en fonction du temps (heures).



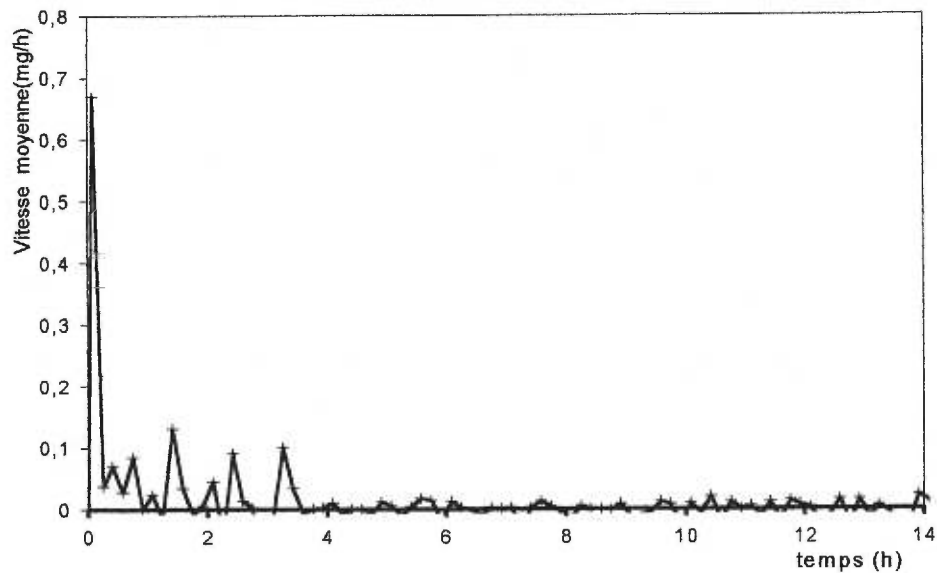
Annexe 18 : Vitesse (mg/h) de libération moyenne de la Théophylline en fonction du temps (heures).



Lot: Teocomp2  
 Enrobage: 12,6%  
 HPMC: 0%

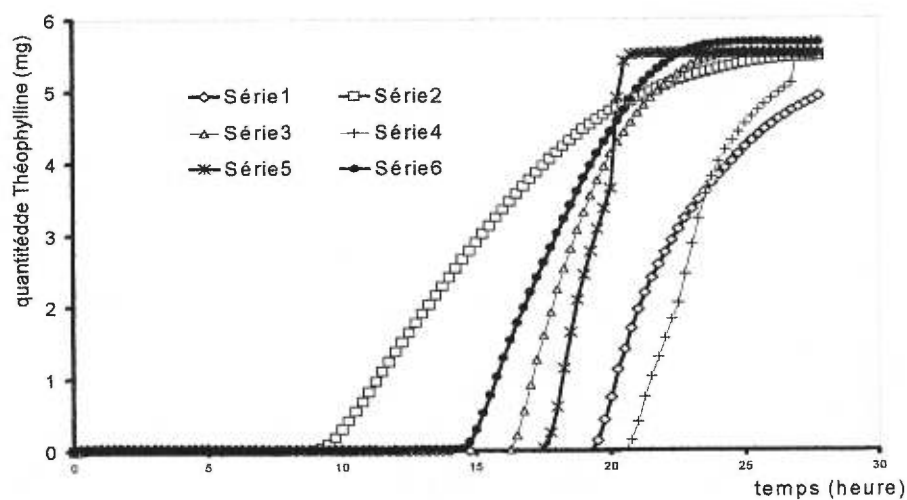


Annexe 19 : Libération de la Théophylline (mg) en fonction du temps (heures).

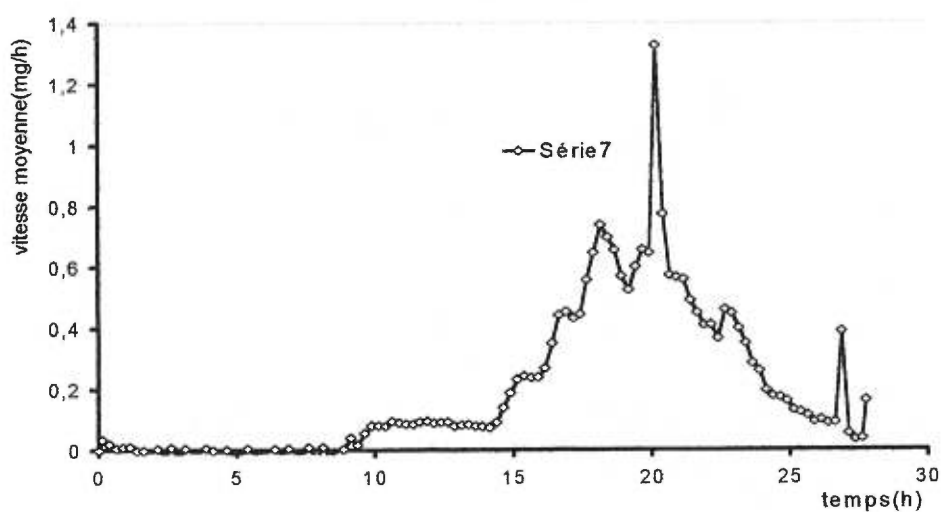


Annexe 20: Vitesse (mg/h) de libération moyenne de la Théophylline en fonction du temps (heures).

Lot: Teocomp3  
Enrobage: 8,83%  
HPMC: 0%

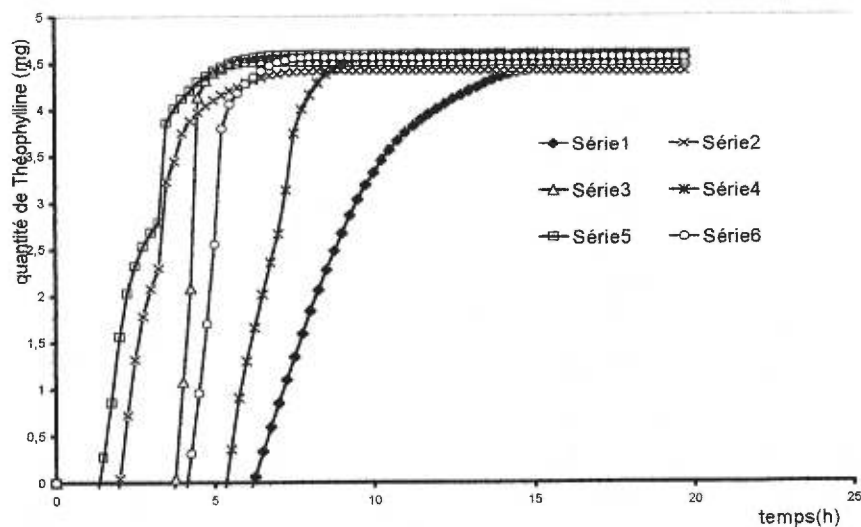


Annexe 21: Libération de la Théophylline (mg) en fonction du temps (heures).

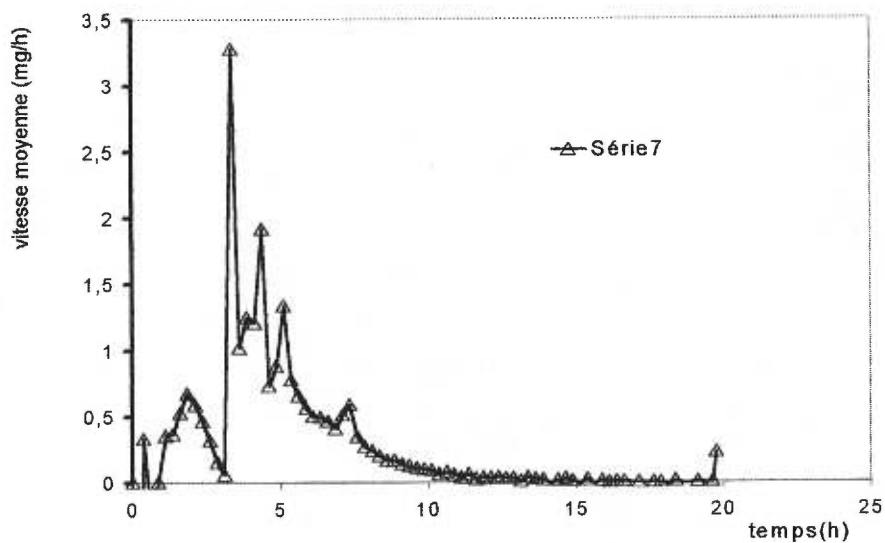


Annexe 22: Vitesse (mg/h) de libération moyenne (série 7) de la Théophylline en fonction du temps (heures).

Lot: Teocomp4  
 Enrobage: 5.2  
 HPMC: 0%

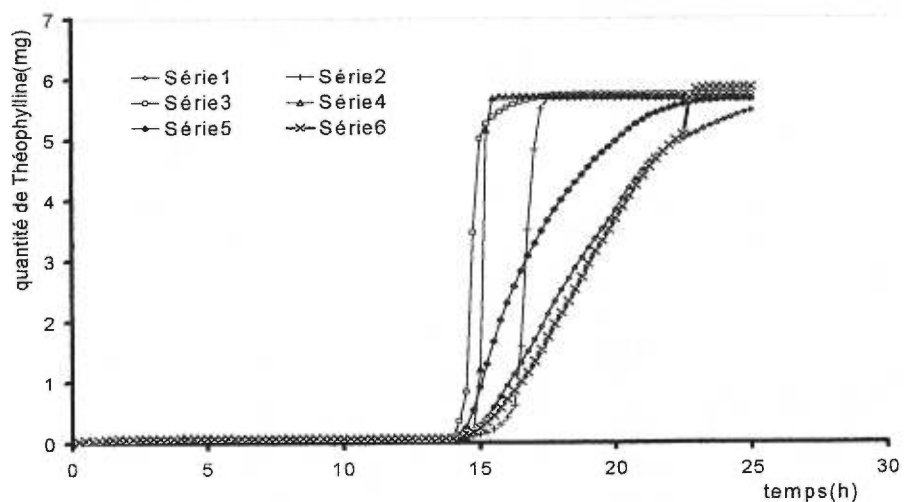


Annexe 23: Libération de la Théophylline (mg) en fonction du temps (heures).

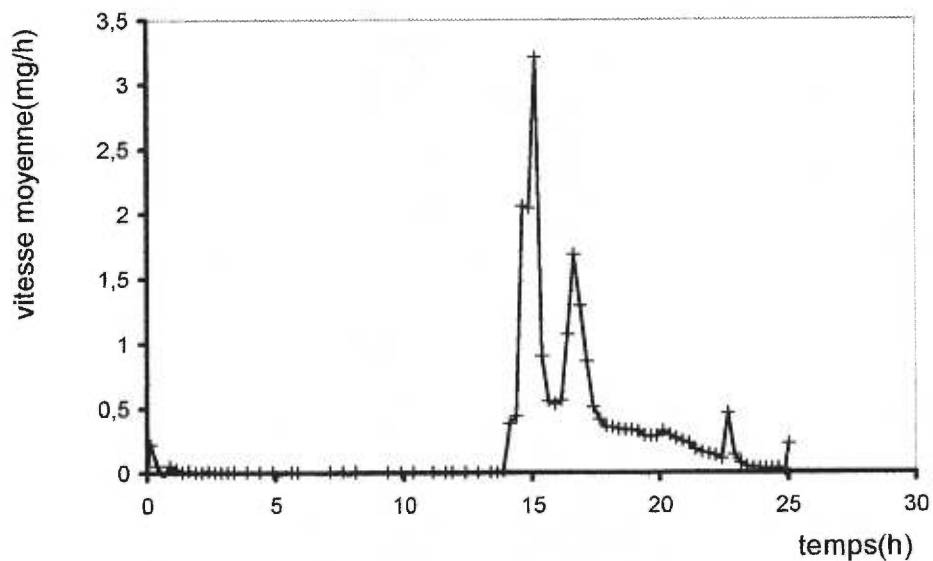


Annexe24 : Vitesse(mg/h) de libération moyenne de la Théophylline (mg) en fonction du temps en (heures).

Lot: Teocomp5  
Enrobage: 10%  
HPMC: 0.39%

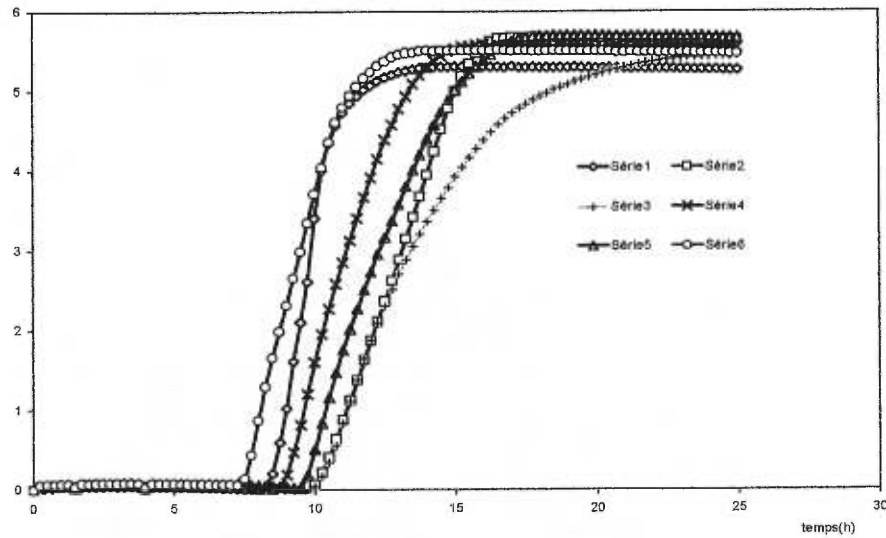


Annexe 25: Libération de la Théophylline (mg) en fonction du temps (heures).

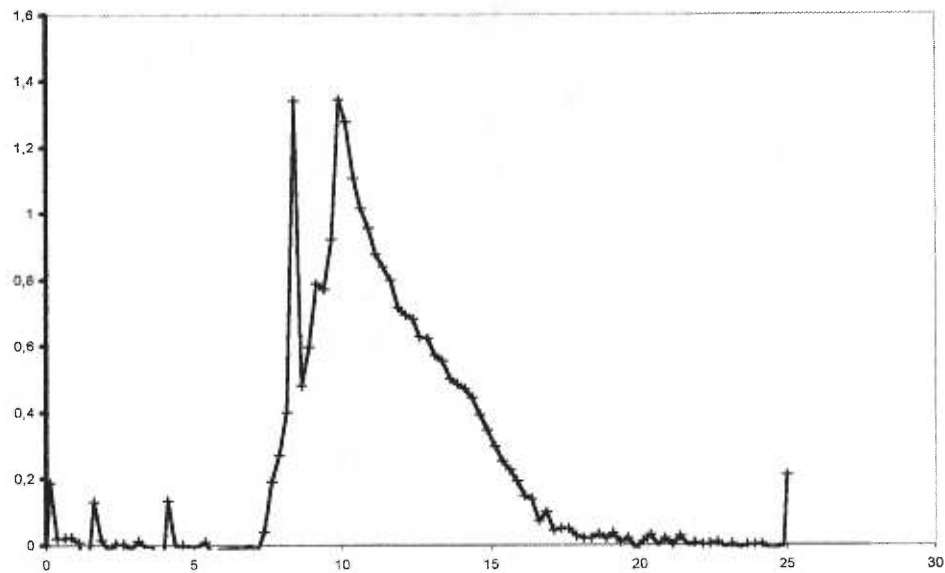


Annexe26 : Vitesse (mg/h) de libération moyenne de la Théophylline en fonction du temps (heures).

Lot: Teocomp6  
Enrobage: 9.3%  
HPMC: 0.20%

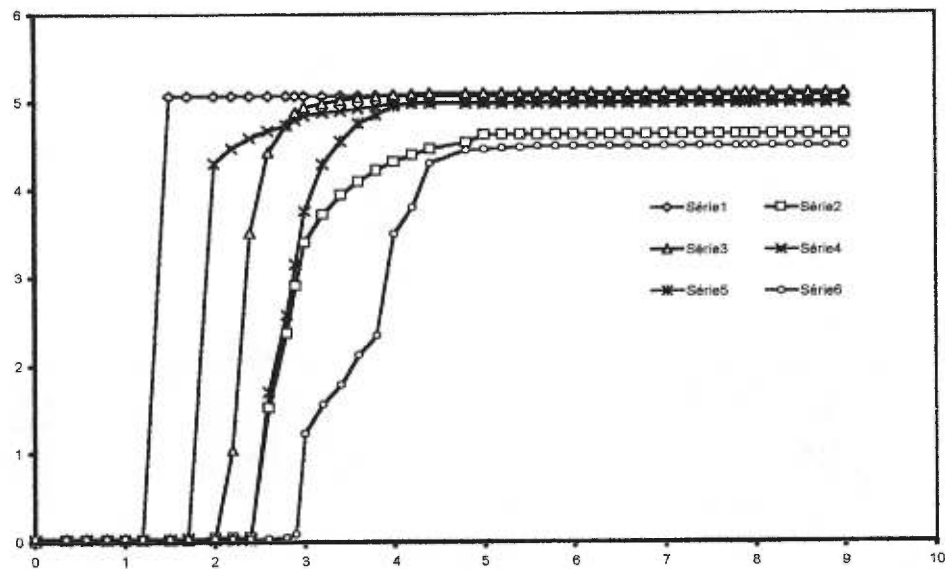


Annexe 27: Libération de la Théophylline (mg) en fonction du temps (heures).

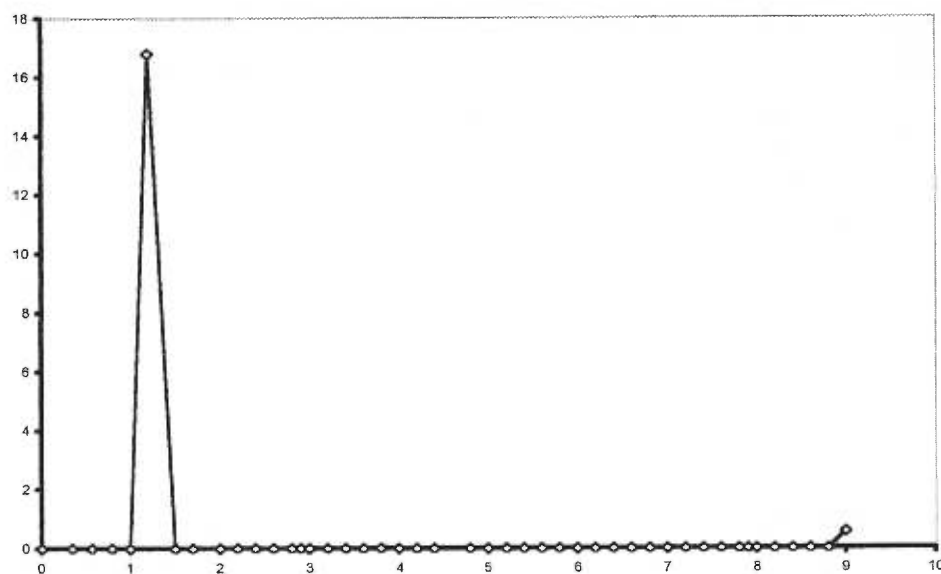


Annexe 28: Vitesse (mg/h) de libération moyenne de la Théophylline en fonction du temps (heures).

Lot: Teocomp7  
Enrobage: 3.4%  
HPMC: 0.39%

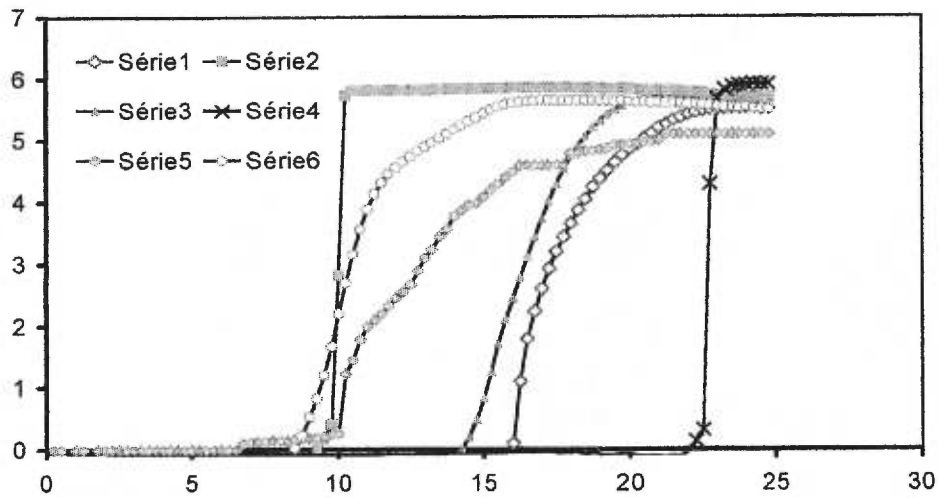


Annexe29: Libération de la Théophylline (mg) en fonction du temps en (heures).

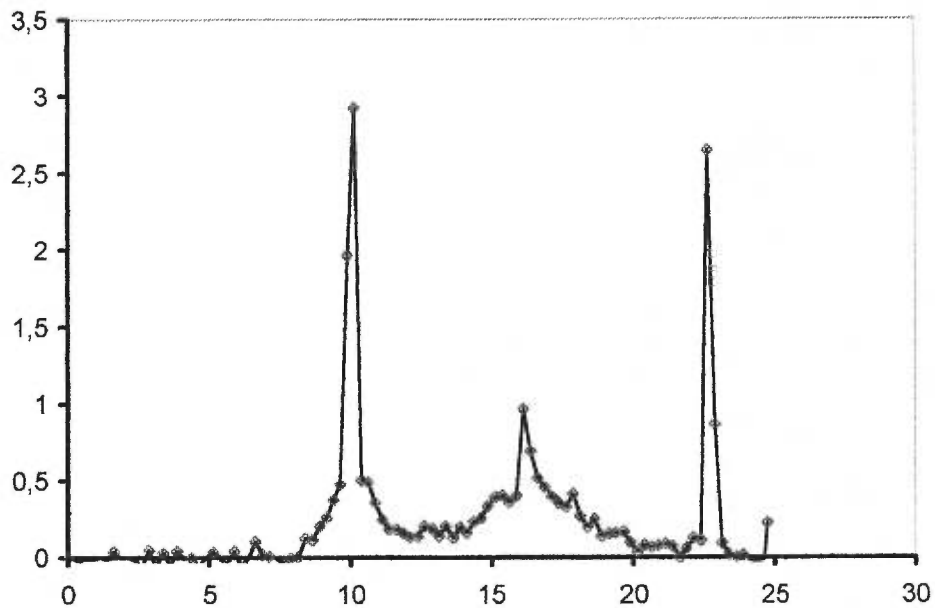


Annexe 30: Vitesse (mg/h) de libération moyenne de la Théophylline en fonction du temps (heures).

Lot: Teocomp8  
 Enrobage: 3.4%  
 HPMC: 0.39%



Annexe 31: Libération de la Théophylline (mg) en fonction du temps (heures).



Annexe 32: Vitesse (mg/h) de libération moyenne de la Théophylline en fonction du temps (heures).





## RÉFÉRENCES

1-REINBERG, A.E., LABRECQUE, G., SMOLENSKY, M.H. «*Heure optimale d'administration des médicaments dans Chronobiologie et Chronothérapie*».

2-HALBERG, F., REINBERG, A. «*Rythmes circadiens et rythmes de basses fréquences en physiologie humaine*», J-Physiologie, Paris, 59: pp. 117-200 (1967).

3-DRIESSCHE, V. «*Les rythmes circadiens, mécanismes de régulation cellulaire la recherche*», (2): pp 255-261 (1971).

4-REINBERG, A., GHATA, J. «*Les rythmes biologiques*», Presses Universitaires de France, Paris, 5 ed (1989).

5-MAVERSBACH, H.V. «*An overview of the chronobiology of cellular morphology*», dans «*Biological rhythms and Medicine*», Editors: A. Reinberg, M. Smolensky, Springer-verlag, New-york, pp 47-78 (1983).

6-REINBERG, A., SMOLENSKY, M.H. «*Investigative methodology for chronobiology*». In: Reinberg, A., Smolensky, M.H, eds. *Biological rhythms and medicine: cellular, metabolic, physiopathology, and pharmacology aspects*. New-York: Springer Verlag, pp 23-46 (1983).

7-REINBERG, A., TOUITOU, Y., RESTOIN A et al. «*The genetic background of circadian and ultradian rhythm patterns of 17 Hydroxycorticosteroids*»: a cross twin study. J Endocr, 105, pp 247-263 (1985).

8-REINBERG, A. «*Qu'est-ce que la chronobiologie*», Quotidien du Médecin, supplément: «*Chronobiologie*», 2546, pp 12-16 (1981).

- 9-ASCHOFF, J. «*Zeitgeber der tieriscchen tagesperiodik natuwissenschaftern*», 41, pp 49-56 (1954).
- 10-HALBERG, F., VISSCHER, M.G., BITTNER, J.J. «*Eosinophil Rhythm in mice: range of occurrence; effects of illumination, feeding and adrenalectomy*», Amer J. Physiology, 174, pp 313-315 (1953).
- 11-FOLKARD, S., WEVER, R.A., WILDGRUBER, C.M. «*Multioscillatory control of circadian rhythms in human performance*», Nature, 305, pp 223-226 (1983).
- 12-HALBERG, F., TON, Y.L., JONHSON, E.A. «*Circadian system phase: An aspect of temporal morphology*» in "The cellular aspect of biorythms" H.VON Mayersbach, Berlin, springer-verlag, pp 20-48 (1967).
- 13-REINBERG, A. «*Chrnopharmacology in ma*», Chronobologia, 1, pp 157-185 (1974).
- 14-HALBERG, T., KABAL, H.F., KLEIN, P.«*Chronopharmacology: a therapeutic frontier*», Am. Hosp. Pharm , 37: pp 101-106 (1980).
- 15-BÉLANGER, P.M. «*Chronopharmacology in drug research and therapy*», Advances in Drug Research, 24, pp 80 (1993).
- 16-REINBERG, A., LABRECQUE, G., H.SMOLENSKY, M. «*Chronobiologie et chronothérapie: Heure optimale d'administration des médicaments*», Médecine-Sciences Flammarion, chap 5, pp 39-55.
- 17-BRUGUEROLLE, B., VALLI, M., JADOT, G., BOUYARD, P. «*Chronobiologie, Chronopharmacologie, Chronopharmacocinétique et Chronothérapie*» dans Actualités de chimie thérapeutique, Technique et Document Lavoisier, 9 ème série, pp 103-121 (1982).

18-LOUPI, E., PONCHON, A.C., DESCOTES, J. «*Chrono...Pharmacovigilance*», Lyon Pharmaceutique, 35, 5, pp 289-291 (1984).

19-DECOUSUS, H.A., CROZE, M., LÉVI, FA., JAUBERT, J.G., PERPOINT, BM., DE BONADONA, J.F., REINBERG, A., QUENEAU, P.M. «*Circadian changes in anticoagulant effect of heparine infused at constant rat*». Brit Med Journ, 290, pp 341-344 (1985).

20-REINBERG, A., GHATA, J., HALBERG, F et coll. «*Distribution temporelle du traitement de l'insuffisance corticosurrénalienne*». Essai de Chronothérapie. Ann Endocrinol, Paris, 323, 566-573 (1971).

21-CHERRAH, Y., GAY, J.P., OLLAGNIER, M. «*Le point sur la chronopharmacocinétique*». Lyon pharmaceutique, 36, 6, pp 303-313 (1985).

22-LAMBERG, L. «*La synchronisation peut-être tout pour un diagnostic, thérapie de médicament*», Nouvelles Médicales Américaines, pp 16-18 (4 mars 1996).

23-SKOKIE, IL. «*Thérapie des médicaments assortie à l'horloge du corps*», Searle Corp., (1996).

24-LAURENCE, L. «*Développements chronobiologiques des traitements en utilisant les rythmes du corps*», Sa Santé, (1996).

25-GERVAIS, P., REINBERG, A. «*Clinical interest of chronobiological method for allergic asthma*, in Chronobiology in Allergy and Immunology». Mc Govern J.P., Smolensky M. and Reinberg A. Eds., Charles C. Thomas, Springfield, 111, p 3,(1977).

26-REINBERG A. «*Chronopharmacology in man*», Chronobiologia, 1, pp 157-185, (1974).

27-AIACHE, J.M. «*Facteurs à prendre en compte pour modifier la biodisponibilité des médicaments*». R.sci. Techn. Pharm. 5 et 6, pp 301-313 (1976).

28-BRUGUEROLLE, B., VALLI, M., JADOT, G.,BOUYARD, P., «*Chronobiologie, chronopharmacologie, chronopharmacocinétique et chronothérapie*», dans *Actualités de chimie thérapeutique*, 9<sup>ème</sup> série, Lavoisier Edit., Paris, pp 103-121 (1982).

29-REINBERG, A., HARBERG, F., «*Circadian chronopharmacology*», Ann. Rev. Pharmacol , 11, pp 455-492 (1971).

30-BURI, P. «Voie orale» dans «*Formes pharmaceutiques nouvelles: aspects technologique, biopharmaceutique et médical*», Éditeurs :P.Buri, F.Puisieux, E.Doelker et J.P Benoit, Technique et documentation (Lavoisier),Paris, pp.561-575 (1985).

31-BURI, P. «Voie orale» dans «*Formes pharmaceutiques nouvelles: aspects technologique, biopharmaceutique et médical*», Éditeurs :P.Buri, F.Puisieux, E.Doelker et J.P Benoit, Technique et documentation (Lavoisier),Paris, pp.175-221 (1985).

32-POILLEUX, M., POILLEUX, F. «*Anatomie du tube digestif, Encyclopédie médicochirurgicale*», 1ère édit, Techniques, (1943).

33- HERMANN, H., CIER, J.F. *Précis de physiologie*, Éd. Masson, Paris (1968-1976).

34-LESNE, M., «*Paramètres pharmacocinétiques et physiologiques de la résorption gastro-intestinale des médicaments*» , J.Pharm.Belg. 30, 3: pp 239-72 (1975).

35-THANOO, B.C., SUNNY, M.C., JAYAKRISHNAN, A. «*Oral sustained-release drug delivery systems using polycarbonate microspheres capable of floating on the gastric fluid*», J. Pharm. Pharmacol.45, pp 21-24 (1993).

36-ICHIKAWA,M., WATANABE,S., MIYAKE,Y. «*A new multiple-unit oral floating dosage system.I preparation and In-vitro evaluation of floating and sustained-release characteristics*», J.Pharm. Sci. 80 (11), pp 1062-1066 (1991).

37-INGANI, H., TIMMERMANS, J., MOES, A.J. «*Conception and In-vivo investigation of perorale sustained release floating dosage forms with enhanced gastrointestinal transit*», Int. J. Pharm. 35, pp 157-164 (1987).

38-PEPPAS, N.A., BURI, P. «*Surface, interfacial and molecular aspects of polymer bioadhesion on soft tissues*», Advances drug delivery systems, Elsevier, Amsterdam, pp 257-276(1986).

39-AÏACHE, J-M., DEVISSAGUET, J-Ph., GUYOT-HERMANN, A-M. «*Galenica2, Biopharmacie*», 2ème Édit., Technique et documentation, Lavoisier, Paris, pp.254 (1982).

40-AÏACHE, J-M., DEVISSAGUET, J-Ph., GUYOT-HERMANN, A-M. «*Galenica2, Biopharmacie*», 2eme Édit., Technique et documentation, Lavoisier, Paris, pp264-266(1982).

41-AÏACHE, J-M., DEVISSAGUET, J-Ph., GUYOT-HERMANN, A-M. «*Galenica2, Biopharmacie*», 2eme Édit., Technique et documentation, Lavoisier, Paris, pp 264-265 (1982).

42-MONGES, H., HANCY, A. «*Étude de la sécrétion gastrique par la méthode téléométrique*», *Gaz.Med.France*, 75,30,SXII,(1968).

43-ASKER, A. MOTAWI, A.M., ABDEL-KHALEK M.M. «*A study of some factors affecting the in vitro release of drugs from prolonged release granulations*», *Pharmazie*, 26, 3, pp 170-172, 1971, I.

26, 4, pp 213-214, 1971, II.

26, 4, pp 215-217, 1971, III.

44-BURI, P. «*Aspects biopharmaceutiques des médicaments à libération contrôlée*», *Suisse de Pharmacie*, 114, pp 405-411,1976.

45-CHAUMEIL, J.C., POELMAN, M.C. «*Les enrobages gastrorésistants*», *R.Sci.Techn. Pharm.*, 5,6,pp 323-329,1976.

46-Delporte, J.P., JAMINET, F.«*Influence de la formulation des préparations entérosolubles sur la disponibilité physiologique*», *J.Pharm. Belg.*, 31, 1, pp 38-50, 1976.

47-CHAUMEIL, J.C., PITON, Y. «*Enrobages gastrorésistants à l'acétophtalate de cellulose. I: Relation entre l'épaisseur du film et l'épaisseur de l'enrobage in vitro*», *Ann.Pharm.Fr.*, 31, 5, 375-384, 1973.

48-DOELKER, E. «*Cinétique et mécanismes de la libération contrôlée à partir des systèmes polymériques*» dans *Formes pharmaceutiques nouvelles : aspects technologique, biopharmaceutique et médical*», Editeurs: P.Buri, F.Puisieux, E.Doelker et J.P.Benoit, *Technique et documentation (Lavoisier)*, Paris, pp.65-157 (1985).

49-NEUTEL, J.M.,ALDERMAN, M., ANDERS,R.J. « *Weber my novel delivery system for Vérapamil designed to achieve maximun blood presses control during the early morning*» Am heart J, 132,pp.1202-1206 (1996).

51-HAEHNSEN, E.,«*Des patchs informatiques, pour se passer des seringues pharmaceutiques*», 01 Infomatique, (1462) juillet 1997.

52-41-AÏACHE, J-M., DEVISSAGUET, J-Ph., GUYOT-HERMANN, A-M. «*Galenica2, Biopharmacie*», 2eme Édit., Technique et documentation, Lavoisier, Paris, pp 317 (1982).

53-DELONCA, H., ACQUIER, R., BARDET, L. «*Essai d'interprétation du mécanisme de désintégration*», J.Pharm.Belgique., 26, 5, pp. 525-38, (1971).

54-ROLAND, M. « *Les agents filmogènes* », Labo Pharm, 237, pp.935-47, (1974).

55-DELPORTE, J.P. «*Les enrobages entériques* », Pharm.Acta Helv., 45,525-52, (1970).

56-WARGNER, J.G., LONG, S. «*Enteric Coating.III:An improved enteric coating and its in vitro evaluation*», J.Amer.Pharm.Ass.Sci.Ed., 49, 3, 121-27, (1960).12