

Université de Montréal

**Optimisation de la concentration en électrolytes au sein  
des matrices à base de HASCA pour la libération  
prolongée**

par

Salma Abdelaziz AbdelGayed

Faculté de Pharmacie

Mémoire présenté à la Faculté des études supérieures  
en vue de l'obtention du grade de Maîtrise  
en Sciences Pharmaceutiques  
option Technologie Pharmaceutique

Juillet 2011

© Salma Abdelaziz Abdelgayed, 2011

Université de Montréal  
Faculté des études supérieures et postdoctorales

Ce mémoire intitulé :

Optimisation de la concentration en électrolytes au sein des matrices à base de HASCA  
pour la libération prolongée

Présenté par :

Salma Abdelaziz AbdelGayed

a été évalué par un jury composé des personnes suivantes :

Feu Louis Cartilier, Ph.D., directeur de recherche

Daniel Lamontagne, Ph.D., président-rapporteur

Grégoire Leclair, Ph.D., directeur suppléant

Roch Thibert, Ph.D, examinateur externe

## Résumé

Le sel sodique du carboxyméthylamidon à haute teneur en amylose, HASCA (Amylose 60%-amylopectine 40%), est un polymère hydrophile ionique utilisé pour obtenir des comprimés matriciels à libération prolongée. Il est caractérisé par la formation d'un hydrogel lors de la mise en contact avec le milieu de dissolution. La libération du principe actif (PA) à travers ce polymère est principalement contrôlée par la diffusion fickienne et la relaxation du réseau polymérique.

De plus, la solubilité du PA est un facteur qui permet de moduler la libération, cependant, la solubilité d'un médicament dépend de la forme utilisée et du pH. Les bases ou les acides libres présentent une solubilité moins élevée que leurs sels.

Nous proposons d'étudier l'effet d'une combinaison entre le sel et la forme acide ou le sel et la forme alcaline dans le même comprimé matriciel d'HASCA.

Comme objectif de ce travail, nous étudions l'influence de la nature du polymère sur le profil de libération de PA dans un milieu aqueux en gradient de pH à cause de la nature des matrices à base d'HASCA caractérisées par la présence de groupement carboxyliques, ionisés ou non selon l'acidité du milieu de dissolution. Nous étudions également l'influence de la nature du PA (base libre ou son sel vs acide libre ou son sel) sur le profil de libération, ceci en sélectionnant des PAs modèles représentatifs de chaque catégorie. L'influence de changement de proportions entre la forme libre (acide ou base) et son sel sur le profil de libération est aussi investiguée.

Pour ce, des comprimés à base de HASCA avec des proportions différentes de, soit le naproxène acide et le naproxène de sodium (PA acide et son sel), soit la tétracycline et le chlorhydrate de tétracycline (PA alcalin et son sel) ont été utilisés. Ceux-ci sont évalués lors des tests de dissolution dans un milieu simulant le milieu gastro-intestinal, selon les normes de l'USP (spectrophotométrie UV).

Nous avons également menés des études de vitesse de dissolution intrinsèque sur les PAs purs, afin de déterminer leur solubilité et vitesse de libération dans les même pH de dissolution étudiés.

Nous avons réussi d'obtenir des comprimés matriciels à base de HASCA convenables à être administrés une fois par jour en utilisant une combinaison du naproxène acide et son sel comme PA. Tandis que les résultats ont montré qu'en utilisant la tétracycline et son sel, les temps de libération étaient trop élevés pour permettre la réalisation d'une formulation convenable pour une administration quotidienne unique

**Mots-clés :** Libération prolongée; Comprimés; polymère; matrice; naproxène; tétracycline

## Abstract

HASCA, High amylose sodium carboxymethyl starch (amylose-amylopectin 60% 40%), a hydrophilic ionic polymer used in sustained release matrix tablets, is characterized by the formation of a hydrogel when in contact with the dissolution medium. Fickian diffusion and relaxation of the polymer chains are the main mechanisms controlling the release of the active ingredients (AI).

On the other hand, a common method for sustaining the release of a drug is to decrease its solubility. It's known that the solubility of a drug depends on the form used, either the free base versus its salt or the free acid versus its salt. A combination of the salt and acid forms or the salt and base forms in the same HASCA matrix tablet was proposed.

The objective of this work is to study the effect of the polymer's nature on the release profile of AI in an aqueous medium with a pH gradient because HASCA is characterized by the presence of a carboxylic group, ionized or not according to the acidity of the dissolution medium. The influence of the nature of the AI, the salt or free base versus the free acid or its salt, on the release profile is also studied by selecting models of AI in each category. The influence of the proportion between the free form (acid or base) and the combination with its salt on the release profile is also investigated. Therefore tablets containing HASCA with different proportion of either naproxen acid and naproxen sodium (acid AI and its salt) or tetracycline and tetracycline hydrochloride (basic AI and it salt) are used. This will be evaluated during dissolution tests in a medium similar to the gastrointestinal environment according to the standards of USP (UV spectrophotometry). Intrinsic dissolution tests will also be conducted on pure AI for different studied pH.

This study shows that using HASCA, it's possible to obtain sustained release tablets for administration once a day using a combination of acid and salt as AI.

**Keywords:** Sustained release; tablets; polymer; matrix; naproxen; tetracycline

# Table des matières

<b>1. INTRODUCTION.....</b>	<b>1</b>
<b>1.1. Les comprimés oraux à libération modifiée de principe actif.....</b>	<b>1</b>
1.1.1. Aspects généraux.....	1
1.1.1.1 Procédés de fabrication : .....	1
1.1.1.2 Les excipients .....	2
1.1.1.3 Biopharmacie.....	3
1.1.1.4 Formes à libération modifiés .....	10
1.1.2 Comprimés matriciels.....	14
1.1.3 Types de comprimés matriciels.....	16
1.1.3.1 Matrices inertes .....	16
1.1.3.2 Matrices lipophiles .....	17
1.1.3.3 Matrices hydrophiles.....	18
1.1.4. Mécanismes de libération du principe actif .....	22
1.1.4.1. Dissolution et diffusion du principe actif .....	23
1.1.4.2. Libération contrôlée par le gonflement du polymère .....	23
1.1.4.3. Libération par érosion.....	26
1.1.5. Considérations importantes pour la fabrication des matrices hydrophiles .....	29
<b>1.2. Les excipients polymères utilisés dans les matrices .....</b>	<b>33</b>
1.2.1. Carbopols et autres dérivés .....	33
1.2.2. Les dérivés cellulosiques.....	34
1.2.3. L'amidon.....	36
1.2.4. Amylose .....	43
1.2.4.1 Amylose vitreux (« glassy amylose »).....	43
1.2.4.2 Amylose réticulé.....	45
1.2.4.3. Amylose substitué .....	48
1.2.4.3.1. SA,G-2,7 .....	50
1.2.4.3.2. Le carboxyméthylamidon à haute teneur en amylose (HASCA) .....	53
1.2.5. Autres polymères .....	57
<b>2. HYPOTHÈSES.....</b>	<b>60</b>
<b>3. OBJECTIFS.....</b>	<b>60</b>

<b>4. MATÉRIAUX ET MÉTHODES.....</b>	<b>62</b>
<b>4.1. Matériaux : .....</b>	<b>62</b>
<b>4.2. Méthodes : .....</b>	<b>63</b>
<b>5. RÉSULTATS ET DISCUSSION.....</b>	<b>67</b>
<b>5.1. Profils de libération du naproxène acide et du naproxène de sodium .....</b>	<b>67</b>
<b>5.2 La combinaison de naproxène et naproxène de sodium.....</b>	<b>72</b>
<b>5.3 Profil de libération de la tétracycline et du chlorhydrate de tétracycline.....</b>	<b>81</b>
<b>5.4 La combinaison de la tétracycline et du chlorhydrate de tétracycline. ....</b>	<b>89</b>
<b>5.5 Aspect macroscopique des comprimés .....</b>	<b>95</b>
<b>5.6 Tests de dissolution intrinsèque .....</b>	<b>107</b>
<b>5.7 Études de comparaison.....</b>	<b>114</b>
<b>6. Conclusion .....</b>	<b>127</b>
<b>7. Bibliographie .....</b>	<b>129</b>

## Liste des tableaux

<i>Tableau 5.1: Temps de libération pour 10% de PA pour les comprimés contenant différentes proportions de naproxène acide et de naproxène de sodium. ....</i>	<i>78</i>
<i>Tableau 5.2: Temps de libération pour 50% de PA pour les comprimés contenant différentes proportions de naproxène acide et de naproxène de sodium. ....</i>	<i>79</i>
<i>Tableau 5.3: Temps de libération pour 90% de PA pour les comprimés contenant différentes proportions de naproxène acide et de naproxène de sodium. ....</i>	<i>80</i>
<i>Tableau 5.4: Vitesses de dissolution intrinsèque du naproxène acide et du naproxène de sodium calculées à partir de la courbe de régression. (mg/cm<sup>2</sup>/min). ....</i>	<i>107</i>
<i>Tableau 5.5: Vitesses de dissolution intrinsèque de la tétracycline et du chlorhydrate de tétracycline calculées à partir de la courbe de régression. (mg/cm<sup>2</sup>/min). ....</i>	<i>108</i>

## Liste des figures

<i>Figure 1.1: Schéma présentant les trois fronts d'une matrice hydrophile.[34].....</i>	<i>19</i>
<i>Figure 1.2: Structure de l'amylose. [34].....</i>	<i>37</i>
<i>Figure 1.3: Structure de l'amylopectine. [34].....</i>	<i>38</i>
<i>Figure 1.4: La synthèse de l'amylose substitué par 1,2-époxypropanol. [34].....</i>	<i>50</i>
<i>Figure 1.5 : la synthèse du HASCA par substitution par le chloracétate de sodium. [34].....</i>	<i>53</i>
<i>Figure 5.1: Profils de libération des comprimés de 500 mg naproxène de sodium. ....</i>	<i>68</i>
<i>Figure 5.2 : Diagramme représentant le comportement des comprimés du naproxène de sodium durant la libération.....</i>	<i>69</i>
<i>Figure 5.3 : Profils de libération des comprimés de 500 mg de naproxène acide. ....</i>	<i>70</i>
<i>Figure 5.4 : Diagramme représentant le comportement des comprimés du naproxène acide durant la libération.....</i>	<i>71</i>
<i>Figure 5.5: Profils de libération des comprimés de 500mg contenant 10% de la combinaison du naproxène acide et son sel. ....</i>	<i>73</i>
<i>Figure 5.6: Profils de libération des comprimés de 500 mg contenant 20% de la combinaison du naproxène acide et son sel. ....</i>	<i>74</i>
<i>Figure 5.7: Profils de libération des comprimés de 500mg contenant 30% de la combinaison du naproxène acide et son sel. ....</i>	<i>75</i>
<i>Figure 5.8: Profils de libération des comprimés de 500mg contenant 40% de la combinaison du naproxène acide et son sel. ....</i>	<i>76</i>
<i>Figure. 5.9: Graphique tridimensionnel présentant la variation de 10% du temps de libération en fonction du contenu totale en principe actif en % et du contenu en naproxène acide en %. ....</i>	<i>78</i>
<i>Figure 5.10: Graphique tridimensionnel présentant la variation de 50% du temps de libération en fonction du contenu total en principe actif en % et du contenu en naproxène acide en %. ....</i>	<i>79</i>
<i>Figure 5.11: Graphique tridimensionnel présentant la variation de 90% du temps de libération en fonction du contenu total en principe actif en % et du contenu en naproxène acide en %. ....</i>	<i>80</i>
<i>Figure 5.12: Profils de libération des comprimés de 500mg de tétracycline. ....</i>	<i>82</i>
<i>Figure 5.13: Profils de libération des comprimés de 500mg de tétracycline. (Premières 12 heures).....</i>	<i>82</i>
<i>Figure 5.14: Profils de libération des comprimés de 500 mg de chlorhydrate de tétracycline.....</i>	<i>84</i>
<i>Figure 5.15: Profils de libération des comprimés de 500 mg de chlorhydrate de tétracycline (premières 12 heures) ....</i>	<i>84</i>
<i>Figure 5.16 : Diagramme représentant le comportement des comprimés de tétracycline et chlorhydrate de tétracycline durant la libération. ....</i>	<i>86</i>

<i>Figure 5.17: Profils de libération des comprimés de 500 mg de tétracycline comparés à ceux de chlorhydrate de tétracycline</i> .....	88
<i>Figure 5.18: Profils de libération des comprimés de 500 mg de tétracycline comparés à ceux de chlorhydrate de tétracycline (premières 12 heures)</i> .....	88
<i>Figure 5.19: Profils de libération des comprimés de 500 mg contenant 5 % de la combinaison de la tétracycline et son sel.</i> .....	90
<i>Figure 5.20: Profils de libération des comprimés de 500 mg contenant 5 % de la combinaison de la tétracycline et son sel (premières 12 heures).</i> .....	90
<i>Figure 5.21: Profils de libération des comprimés de 500 mg contenant 10 % de la combinaison de la tétracycline et son sel.</i> .....	92
<i>Figure 5.22: Profils de libération des comprimés de 500 mg contenant 10 % de la combinaison de la tétracycline et son sel (premières 12 heures).</i> .....	92
<i>Figure 5.23: Profils de libération des comprimés de 500 mg contenant 20 % de la combinaison de la tétracycline et son sel.</i> .....	94
<i>Figure 5.24: Profils de libération des comprimés de 500 mg contenant 20 % de la combinaison de la tétracycline et son sel (premières 12 heures).</i> .....	94
<i>Figure 5.25: Comprimés contenant 10% du PA (25% naproxène acide-75% naproxène de sodium) comme exemple représentative des comprimés présentant une couche de gel externe au début du phénomène de libération de PA</i> .....	96
<i>Figure 5.26: Comprimés contenant 20% de chlorhydrate de tétracycline comme un autre exemple représentative des comprimés présentant une couche de gel externe au début du phénomène de libération de PA</i> .....	97
<i>Figure 5.27: Comprimés contenant 10% du PA (50% naproxène acide-50% naproxène de sodium) comme exemple représentative des comprimés avec une fissure sur la partie latérale</i> .....	98
<i>Figure 5.28: Comprimés contenant 20% de la tétracycline comme un autre exemple représentative des comprimés avec une fissure sur la partie latérale</i> .....	98
<i>Figure 5.29: Comprimés contenant 5% du PA (25% tétracycline-75% chlorhydrate de la tétracycline) comme exemple représentative des comprimés présentant un double cône à la fin de la libération</i> .....	99
<i>Figure 5.30: Comprimés contenant 30% du PA (75% naproxène acide-25% naproxène de sodium) comme exemple représentative des comprimés ayant la forme d'un diabolito</i> .....	99
<i>Figure 5.31: Comprimés contenant 20% du naproxène de sodium comme exemple représentative des comprimés ayant une forme de diabolito après une heure de libération</i> .....	100
<i>Figure 5.32: Comprimés contenant 40% du PA (25% naproxène acide-75% naproxène de sodium) comme exemple représentative des comprimés érosion de la couche externe du comprimé</i> .....	101

<i>Figure 5.33: Comprimés contenant 20% du naproxène de sodium comme exemple représentative des comprimés avec une ouverture dans la couche externe du comprimé.</i>	101
<i>Figure 5.34: Comprimés contenant 30% du PA (50% naproxène acide-50% naproxène de sodium) comme un autre exemple représentative des comprimés avec une ouverture dans la couche externe du comprimé.</i>	102
<i>Figure 5.35: Comprimés contenant 40% du PA (50% naproxène acide-50% naproxène de sodium) comme exemple représentative des comprimés avec un autre type d'ouverture dans la couche externe du comprimé.</i>	102
<i>Figure 5.36: a et b: Comprimés contenant 20% du PA naproxène de sodium comme exemple représentative des comprimés avec d'ouvertures dans la couche externe devenant plus large libérant le comprimé.</i>	103
<i>Figure 5.37: a Comprimés contenant 40% du PA (25% naproxène acide-75% naproxène de sodium) et b comprimés contenant 30% du naproxène de sodium comme exemples représentative des comprimés se séparant de la couche externe.</i>	104
<i>Figure 5.38: Comprimés contenant 30% du PA (25% naproxène acide-75% naproxène de sodium) comme exemple représentative des comprimés plus petits et complètement gélifiés à la fin de libération.</i>	104
<i>Figure 5.39: Comprimés contenant 10% du PA (75% naproxène acide-52% naproxène de sodium) comme exemple représentative des comprimés avec fissures à la surface des comprimés.</i>	105
<i>Figure 5.40: a Comprimés contenant 5% de la tétracycline et b: comprimés contenant 5% du chlorhydrate de tétracycline comme d'autres exemples représentatives des comprimés présentant des fissures sur leur surface supérieure.</i>	105
<i>Figure 5.41: Comprimés contenant 20% du PA (50% naproxène acide-50% naproxène de sodium) comme exemple représentative de séparation des parties d'un comprimé.</i>	106
<i>Figure 5.42 : Profil de dissolution intrinsèque du naproxène acide dans pH (1,2).</i>	109
<i>Figure 5.43: Profil de dissolution intrinsèque du naproxène acide dans pH (6,8).</i>	109
<i>Figure 5.44: Profil de dissolution intrinsèque du naproxène acide dans pH (7,4).</i>	110
<i>Figure 5.45 : Profil de dissolution intrinsèque du naproxène sodium dans pH (6,8).</i>	110
<i>Figure 5.46 : Profil de dissolution intrinsèque du naproxène de sodium dans pH (7,4).</i>	111
<i>Figure 5.47 : Profil de dissolution intrinsèque de la tétracycline dans pH (1,2).</i>	111
<i>Figure 5.48 : Profil de dissolution intrinsèque de la tétracycline dans pH (6,8).</i>	112
<i>Figure 5.49: Profil de dissolution intrinsèque de la tétracycline dans pH (7,4).</i>	112
<i>Figure 5.50 : Profil de dissolution intrinsèque du chlorhydrate de la tétracycline dans pH (1,2).</i>	113
<i>Figure 5.51: Comprimés de naproxène de sodium après immersion dans le milieu acide pH 1.2.</i>	114
<i>Figure 5.52: Profils de libération comparant la libération de PA à partir de comprimés à base d'HPMC à celle de comprimés de HASCA.</i>	115

<i>Figure 5.53. a et b: Comprimés à base de HPMC contenant 20% du naproxène de sodium comme exemple représentative comprimés de HPMC gonflés formant une couche de gel.....</i>	<i>116</i>
<i>Figure 5.54: Comprimés à base de HPMC contenant 20% du naproxène de sodium comme exemple représentative de comprimés à la fin de la libération du PA laissant une couche de gel transparente.....</i>	<i>117</i>
<i>Figure 5.55: Profils de libération comparant des comprimés à base de SA,G-2.7 contenant 20 % p/p de naproxène acide et son sel avec ceux à base de HASCA.....</i>	<i>119</i>
<i>Figure 5.56: Profils de libération comparant des comprimés à base de SA,G-2.7 contenant 40 % p/p de naproxène acide et son sel avec ceux à base de HASCA.....</i>	<i>120</i>
<i>Figure 5.57: Comprimés à base de SA,G-2.7 contenant 20% du naproxène acide comme exemple représentative de comprimés présentant une fissure latérale.....</i>	<i>121</i>
<i>Figure 5.58: Comprimés à base de SA,G-2.7 contenant 20% du PA (50% naproxène acide-50% naproxène de sodium) comme exemple représentative de comprimés montrant un diablo.....</i>	<i>122</i>
<i>Figure 5.59: a et b: Comprimés à base de SA,G-2.7 contenant 20% du naproxène acide comme exemple représentative de comprimés présentant des fissures multiples à leur surface supérieure et inférieure..</i>	<i>123</i>
<i>Figure 5.60: Comprimés à base de SA,G-2.7 contenant 20% du naproxène acide comme exemple représentative de comprimés ayant la forme de diablo après érosion.....</i>	<i>123</i>
<i>Figure 5.61: a et b: Comprimés à base de SA,G-2.7 contenant 40 % de PA (50 %-50 % naproxène acide-naproxène de sodium) comme exemple représentative de comprimés ayant la forme d'un diablo mais présentant un taux d'érosion élevé.....</i>	<i>124</i>
<i>Figure 5.62: Comprimés à base de SA,G-2.7 contenant 40 % de naproxène de sodium comme exemple représentative de comprimés ayant la couche externe complètement séparée.....</i>	<i>125</i>
<i>Figure 5.63: Profils de libération comparant des comprimés à base de SA,G-2.7 contenant 20 % p/p de tétracycline avec ceux à base de HASCA.....</i>	<i>126</i>

## Liste des abréviations

AG : Arabic Gum – Gomme Arabique

BCS : Système de classification biopharmaceutique

CaP : Hydrogénophosphate de calcium dihydraté

CLA-n : Cross Linked Amylose – Amylose réticulé avec de l'épichlorohydrin ayant un degré de réticulation n (nombre de grammes d'épichlorohydrin ajouté à 100 grammes de polymère)

DCP : Phosphate de Calcium Dibasique

DP : Degré de polymérisation

DS : Degré de substitution

ED : Dose Efficace

HASCA : Le sel sodique du carboxyméthyl amidon à haute teneur en amylose

HEC : Hydroxyéthylcellulose

HPMC : Hydroxypropylméthylcellulose

Hylon VII : Amidon de maïs à haute teneur en amylose (environ 70%)

$M_t$  : Quantité du principe actif libérée au temps t

$M_t / M_\infty$  : Rapport de la quantité du principe actif libérée au temps t sur la quantité totale libérée

MCC : Cellulose microcristalline

PA : Principe Actif

PM : Poids Moléculaire

SA,G-2,7 : Amylose substitué à partir du substituant glycidol ayant un degré de substitution 2,7 (nombres de moles de glycidol ajoutés par kilogramme de Hylon® VII)

TD : Dose toxique

TI: Index Thérapeutique

TGI : Tractus Gastro-intestinal

TTC : Tétracycline

TTC.HCl : Chlorhydrate de Tétracycline

T10 : Le temps nécessaire pour libérer 10% du principe actif

T50 : Le temps nécessaire pour libérer 50% du principe actif

T90 : Le temps nécessaire pour libérer 90% du principe actif

UA : Unité d'absorbance

USP : United States Pharmacopeia – Pharmacopée des États-Unis

## Remerciements

Je souhaite dans un premier temps adresser un retentissant hommage à mon feu Professeur Louis Cartilier mon directeur de recherche. Qu'il reçoit ici l'expression de mon profond respect, ma gratitude et ma reconnaissance pour son soutien, sa gentillesse, la qualité de ses conseils et de son encadrement scientifique. Tout au long de ces trois années, il a su me guider et orienter mes recherches aux bons moments. Je vais garder toujours en mémoire, sa disponibilité pour des discussions intenses et rationnelles, son partage de connaissance et d'expérience, son encouragement continu ainsi que ses généreux secours au cours de mes moments difficiles. Que Dieu bénisse son esprit.

Je tiens à remercier Professeur Grégoire Leclair pour sa disponibilité continu et ses conseils qui m'ont beaucoup aidé à terminer ce travail.

Merci également aux membres de jury qui ont accepté de juger ce travail.

Je voudrais remercier ma collègue au laboratoire Teresa Nabais, qui a joué un rôle fondamental au début de mon travail de recherche.

Je n'oublierai pas les aides permanentes reçues du personnel administratif du département. Une pensée émue pour tous mes collègues à la faculté de pharmacie aux études supérieures avec qui j'ai partagé une salle, un café ou un repas et qui ont été toujours là à répondre mes questions pendant ces trois années.

Enfin j'exprime ma gratitude à ma mère qui m'a non seulement initié à la recherche mais elle m'a aussi donné de précieux conseils qui m'ont guidés au cours de mes études, je la remercie pour sa disponibilité et son soutien et aussi à mon père pour son encouragement.

J'adresse à mon mari ma sincère reconnaissance pour sa collaboration et ses conseils. J'ai toujours pu compter sur son aide.

# 1. INTRODUCTION

## 1.1. Les comprimés oraux à libération modifiée de principe actif

### 1.1.1. Aspects généraux

Les médicaments sont le plus souvent administrés par voie orale car c'est la voie la plus simple, naturelle, pratique et sécuritaire. Il y a des désavantages comme une absorption plus lente que par la voie parentérale, une absorption irrégulière qui peut dépendre du type et de la quantité des aliments administrés ainsi qu'une possible dégradation par l'acidité gastrique. [1]

Les comprimés sont des formes pharmaceutiques solides constituées d'un mélange du principe actif (PA) et d'autres excipients pharmaceutiques. Ce sont les formes pharmaceutiques les plus utilisées. Ils sont généralement fabriqués par compression directe ou par granulation suivie de la compression des granules préparés. [1, 2]

#### 1.1.1.1 Procédés de fabrication :

Granulation par voie humide : [3]

C'est la méthode la plus utilisée pour la production des comprimés.

Cette méthode utilise les mélangeurs/granulateurs à grande vitesse. Cette machine consiste d'un bol mélangeur contenant un rotor principal à trois pales tournant dans le plan horizontal et un broyeur auxiliaire à trois pales tournant dans le plan vertical ou horizontal.

La poudre non mélangée du PA et des excipients est placée dans le bol dans lequel elle est mélangée par rotation du rotor pour quelque minute. Un liquide liant est ajouté durant la rotation du rotor ou il est mélangé à la poudre. Dès que la masse humide est formée, le broyeur est mis en marche coupant la masse humide en granules uniformes.

Granulation par voie sèche : [4]

Cette méthode est utilisée pour les matériaux qui ne peuvent pas être préparés par granulation par voie humide à cause de leur sensibilité à l'humidité ou à la température élevée maintenue pendant le séchage. Dans cette méthode, il n'y a pas de mouillage pour former les granules, mais ils sont formés par compression d'une large masse du mélange de poudre à l'aide d'un compacteur à rouleaux, les rubans obtenus sont ensuite broyés et dimensionnés en de plus petits granules.

Le but des deux méthodes précédentes est généralement d'améliorer l'écoulement et les propriétés de compression du mélange des poudres. [5]

Compression directe :

Cette méthode est utilisée pour les matériaux qui ont déjà un écoulement libre et rapide. Donc ceux-ci n'ont pas besoin de granulation, et peuvent être comprimés directement dans une comprimeuse pour autant qu'ils soient dotés de propriétés de cohésion suffisantes. [4]

### **1.1.1.2 Les excipients**

Les comprimés contiennent des PAs et des ingrédients non actifs, appelés excipients. Le but de l'utilisation des excipients est de résoudre les problèmes de formulation quand ils se produisent. Parmi les excipients les plus courants, on trouve : [6]

- 1- Les diluants : ils ajoutent un volume nécessaire à la formulation afin d'obtenir une taille convenable du comprimé particulièrement pour les médicaments à faible dose. Parmi les diluants les plus utilisés, il y a le lactose, le mannitol, l'amidon et le phosphate de calcium. Le choix du diluant se fait selon l'expérience du fabricant, le coût et aussi la compatibilité chimique avec le PA. [5, 7]
- 2- Les liants : leur rôle est d'augmenter la cohésion entre les particules de la formulation et maintenir l'intégrité du comprimé comme par exemple la cellulose microcristalline, la povidone et différents polymères cellulosiques. [5, 7]

- 3- Les lubrifiants : ils améliorent l'écoulement des particules de la formulation des comprimés, empêchent les particules de se coller aux matrices et poinçons après compression, et réduisent les frictions entre les particules, et aussi entre le comprimé et la matrice pendant son éjection de la machine. Ils permettent une bonne répartition des forces de compression. Parmi les lubrifiants les plus utilisés, il y a le stéarate de magnésium, le stéarate de calcium et le sodium stéaryle fumarate. [7]
- 4- Les délitants : ils accélèrent la désagrégation du comprimé après administration pour accélérer la dissolution du PA et améliorer sa biodisponibilité. Il s'agit souvent d'un matériau qui gonfle ou s'élargit lorsqu'il est exposé à un liquide et fait littéralement éclater les comprimés dans le tractus gastro-intestinal (TGI). Parfois, il agit simplement en favorisant une rapide absorption d'eau à l'intérieur du comprimé par un mécanisme de succion ce qui fait éclater les structures du comprimé. Parmi les délitants les plus utilisés, on retrouve l'amidon de maïs ou de pommes de terre, un dérivé de l'amidon comme le carboxyméthyl amidon (Explotab™, Glycolis™), un dérivé de la cellulose comme la carboxyméthyl cellulose sodique, crospovidone et croscarmellose sodique. Le délitant le plus efficace est souvent celui ayant l'absorption d'eau la plus élevée. [5, 7]

### **1.1.1.3 Biopharmacie**

L'administration d'un médicament par voie orale permet une absorption au niveau du TGI, soit une possibilité théorique allant de la bouche au rectum. Plus le médicament est absorbé tout au long du TGI, plus important sera son effet. L'absorption dans le TGI peut être variable à cause des différences dans la nature chimique et physique des médicaments et les associations ou les liaisons des médicaments à d'autres agents, comme les constituants du TGI, les aliments ou d'autres médicaments. [1]

Parmi les facteurs qui influencent l'absorption :

- La vitesse de vidange gastrique : la plupart des médicaments sont absorbés plus efficacement au niveau de l'intestin que de l'estomac. Quand une absorption rapide est désirée, le médicament doit passer de l'estomac à l'intestin rapidement, c'est ce qu'on appelle la vitesse de vidange gastrique. C'est surtout très important pour les médicaments qui sont détruits par la sécrétion acide de l'estomac. Ce facteur est affecté par, premièrement la présence des aliments; les aliments gras ont un plus grand effet sur l'augmentation du temps de vidange gastrique que les protéines et les carbohydrates. Aussi la position du corps, se coucher sur le côté droite facilite le passage. L'administration concomitante d'autres médicaments comme la morphine qui calme les mouvements de TGI. En plus la prise d'un large volume d'eau avec les médicaments, ce qui accélère la vitesse de vidange gastrique et le passage vers l'intestin. [1] [8]
- pH, pKa, et le coefficient de partage lipide/eau.

Le degré d'acidité ou d'alcalinité des fluides biologiques au site d'absorption est l'un des facteurs les plus importants contrôlant l'absorption de plusieurs médicaments car le pH a une influence sur le degré d'ionisation de la plupart des médicaments, ce qui a un effet sur la solubilité dans l'eau et les lipides mais aussi sur la perméabilité membranaire et donc sur l'absorption. Aussi, le pKa et le coefficient de partage lipide/eau sont importants pour le degré d'ionisation et le site d'absorption du médicament. [1] [8]

La barrière du TGI est sélectivement perméable aux formes non ionisées présentant une solubilité dans les lipides. [8]

- L'absorption au niveau stomacal dépend de la nature du PA :

Les acides faibles sont non ionisés dans l'estomac, et par conséquent bien absorbés.

Les bases faibles sont ionisées dans l'estomac, et par conséquent non absorbées.

L'alcalinisation de l'environnement gastrique par les antiacides et certains médicaments alcalins peut, volontairement ou non, diminuer l'absorption des acides faibles et augmenter celle des bases faibles. [1]

- L'absorption à partir de l'intestin grêle est plus importante suite à:

- un pH convenable de 6,5 où les deux types de PAs, l'acide et la base faibles, sont bien absorbés;
- une plus grande surface d'absorption (augmentée par la présence des villosités qui augmentent l'absorption 30 fois plus).

La vitesse d'absorption est contrôlée par la vitesse de dissolution du médicament dans les fluides biologiques au site d'absorption. Ainsi, la vitesse de dissolution est souvent l'étape limitante de l'absorption. [8]

#### La dissolution des principes actifs:

Afin d'obtenir une absorption adéquate du médicament dans le TGI le médicament doit être dissous. Quand la vitesse de dissolution d'un médicament est faible, l'absorption du médicament dans le TGI est décrite comme limitée par la vitesse de dissolution. N'importe quel changement dans le processus de dissolution affecte l'absorption du médicament. Il est important d'étudier la dissolution des médicaments car c'est l'étape limitante pour la biodisponibilité du PA. [9-11]

Les essais de dissolution *in vitro* ont été reconnus comme un élément important dans le développement d'un médicament tout comme ils peuvent être utilisés dans les études de bioéquivalence avant l'introduction d'une formulation générique. Les tests de dissolution *in vitro* permettent de s'assurer qu'une certaine formulation d'un comprimé offre des caractéristiques de dissolution semblables à un lot de comprimés déjà connus comme cliniquement effectifs. La procédure commune pour les tests de dissolution *in vitro* implique l'utilisation d'un fluide gastrique simulé selon l'USP pour une durée d'une à deux heures. Ensuite ce fluide est remplacé par un fluide intestinal simulé selon l'USP jusqu'à la fin de la libération. Ces solutions sont gardées à 37 °C, car la température a un effet important sur la diffusion et les paramètres physiques qui contrôlent la libération prolongée. [9, 12, 13]

#### Phénomène de dissolution :

La dissolution d'une matière solide dans un solvant est plutôt un processus complexe déterminé par une multiplicité de propriétés physicochimiques du soluté et du solvant. [14] Commencant par le mouillage, le contact du solide avec le solvant (Interface solide-liquide). Suivi par la rupture des liaisons moléculaires et puis la solvation, le passage des molécules à l'interface solide-liquide. Se terminant ainsi par la diffusion, le transfert des molécules solvatées de la région de l'interface à la partie majeure de la solution.

Quand les particules d'un médicament subissent une dissolution, ce sont les particules présentes à la surface qui entrent en solution en premier et forment une couche saturée de médicament en solution qui enveloppe la surface des particules solides de médicaments. Cette couche agit comme une couche de diffusion à travers laquelle passent les molécules des particules solides du médicament au milieu de dissolution. [15]

La dissolution d'une substance est le plus souvent exprimée par l'équation de Noyes-Whitney. [15]

$$dC/dt = KA (C_s - C_t)$$

$dC/dt$  est la vitesse de dissolution.

$K$  est la constante de vitesse de dissolution.

$A$  est la surface de la substance dissoute.

$C_s$  est la concentration de médicament dans la couche de diffusion.

$C_t$  est la concentration du médicament dans le milieu de dissolution au temps  $t$ .

#### Solubilité et vitesse de dissolution intrinsèque :

La solubilité est une des composantes du système de classification biopharmaceutique (BCS) et elle est spécialement importante pour la libération immédiate des médicaments de la classe II du BCS où l'absorption est limitée par la solubilité. [16]

Une solubilité faible peut être due à : 1- une lipophilie élevée ou 2- une forte interaction intermoléculaire. [16]

La solubilité est dite faible ou élevée dépendamment de la dose et la puissance thérapeutique attendue; ainsi un composé ayant une puissance de 1mg/Kg, sa solubilité doit être au moins de 0.1g/L pour être considéré soluble. [16]

L'estimation de la solubilité est importante en sciences pharmaceutiques à cause de son implication dans la formulation des médicaments et leur absorption. [17]

La solubilité,  $S_T$  des électrolytes est calculée en fonction de la solubilité intrinsèque,  $S_o$  et de la différence entre le pKa de la molécule et le pH de la solution. [18]

Pour les acides faibles :

$$S_T = S_o (1 + 10^{pH - pKa})$$

Pour les bases faibles :

$$S_T = S_o (1 + 10^{pKa - pH})$$

La solubilité intrinsèque est la solubilité des substances à l'état neutre. [18]

La solubilité d'un médicament, spécialement les électrolytes faibles, dépend alors du pH du milieu. Il est important ainsi de déterminer la solubilité de chaque médicament en fonction du pH dans l'écart de pH physiologique de 1 à 8. [1, 10, 19]

La vitesse de dissolution d'une matière solide est fonction de sa solubilité dans le milieu de dissolution. [10] Selon l'équation de Noyes-Witney, la dissolution augmente lorsque la solubilité croît. [20]

Équation de Noyes-Witney :

$$dC/dt = KA (C_s - C_t)$$

Durant les premières phases de dissolution,  $C_s \gg C_t$  et est essentiellement égale à la solubilité de saturation S. La surface et le volume peuvent être gardés constants, et donc sous ces conditions et à une température et une agitation constantes, l'équation devient :

$$dC/dt = KS$$

La vitesse de dissolution telle qu'exprimée dans l'équation ci-dessus, est appelée la vitesse de dissolution intrinsèque et est une caractéristique de chaque composé solide dans un solvant sous des conditions hydrodynamiques fixes. Elle est généralement exprimée sous forme de mg dissous par unité de temps et de surface ( $\text{mg} \cdot \text{min}^{-1} \cdot \text{cm}^{-2}$ ). [10]

La vitesse de dissolution intrinsèque peut être définie comme la vitesse de dissolution d'un PA pur en gardant chacun des éléments suivants constants : la surface, la température, le pH, la vitesse d'agitation et la force ionique du milieu de dissolution. On peut également considérer une définition descriptive, soit la vitesse de transfert de masse de la surface solide à la phase liquide. [21-23]

La vitesse de dissolution intrinsèque est importante pour la détermination des propriétés physiques de nouveaux PAs ainsi que la prédiction de leur absorption. Certains travaux ont suggéré que les PAs ayant une vitesse de dissolution intrinsèque inférieure à  $0.1 \text{ mg/min/cm}^2$  ont une absorption limitée par la vitesse de dissolution tandis que ceux ayant une vitesse de dissolution intrinsèque plus élevée que  $1 \text{ mg/min/cm}^2$  montrent une absorption sans problème de vitesse de dissolution. [10, 21, 23]

C'est un phénomène de vitesse plutôt qu'un phénomène d'équilibre. C'est pourquoi il peut être mieux corrélé que la solubilité avec la vitesse de dissolution *in vivo*. [24]

On réalise le test par la compression de PA pure sous une pression élevée et en absence d'excipient, de façon à obtenir un cylindre d'un diamètre connu. Ce cylindre est ensuite transféré dans le milieu de dissolution d'un des appareils de dissolution décrits dans la pharmacopée (méthode de rotation ou du disque fixe). La vitesse de rotation et la température sont gardées constantes. Un échantillon est prélevé à intervalle régulier et un graphique de la quantité cumulative de PA libéré par unité de surface en fonction du temps est tracé. La vitesse de dissolution intrinsèque en  $\text{mg/cm}^2/\text{min}$  est calculée à partir de la pente de la partie linéaire du graphique. [19, 21, 24]

Influence de la surface de dissolution :

Selon l'équation de Noyes-Witney :

$$dC/dt = KA (C_s - C_t)$$

La vitesse de dissolution est directement proportionnelle à la surface du médicament (A). En diminuant la taille particulaire, la surface exposée au milieu de dissolution (S) augmente, ce qui généralement augmente la vitesse de dissolution, mais la solubilité réelle de la matière pure reste toujours la même. Par conséquent, la taille particulaire du médicament influence la vitesse de dissolution et donc l'absorption du médicament, et ainsi son effet thérapeutique. [8, 10, 15]

Si le médicament a une faible vitesse de dissolution dans le milieu gastro-intestinal ce qui fait qu'il n'est pas totalement absorbé, une diminution de la taille des particules peut être réalisée afin d'obtenir une absorption plus rapide ainsi qu'une augmentation du taux de médicament absorbé quoique le phénomène inverse ait été observé dans plusieurs cas. [8, 10]

Les fabricants de produits pharmaceutiques tendent ainsi à utiliser les poudres micronisées qui ont une taille de 5 microns ou moins. [8, 15]

Une absorption rapide n'est pas toujours désirée, parfois une action prolongée est même préférée, ce qui fait que dans certaines préparations, on utilise des agents ayant une large taille pour diminuer la vitesse de dissolution. [15]

À cause de la différence dans la vitesse et le taux d'absorption obtenus grâce au changement dans la surface et la taille des particules, le même médicament fabriqué par différentes compagnies peut donner une différence dans l'effet thérapeutique chez la même personne. [15]

#### Formes sels d'un médicament :

Parmi les facteurs sur lesquels on peut jouer pour obtenir la vitesse de dissolution désirée, on retrouve la forme amorphe ou cristalline, l'obtention d'un sel ou d'un ester du médicament. [15]

La vitesse de dissolution de la forme sel d'un médicament est généralement différente de celle de la molécule mère. Le sel de sodium ou potassium d'un acide organique faible ou le

chlorhydrate d'une base faible organique ont une vitesse de dissolution beaucoup plus rapide que celle de leur acide ou base libre. Cette vitesse de dissolution élevée est due à la solubilité élevée dans la couche de diffusion aqueuse entourant la particule solide. [25]

La solubilité aqueuse d'un médicament acide ou d'une base en fonction du pH indique si le composé est capable de former un sel convenable, car dans certains cas la formation du sel n'est pas possible à cause des propriétés physiques et chimiques des nouvelles entités chimiques. [25]

#### Influence du pH :

Le pH est un des facteurs les plus importants dans la procédure de formulation, car il influence la solubilité et la stabilité des acides et bases faibles. Un changement dans le pH peut mener à une ionisation ou la formation d'un sel, ce qui peut être utilisé pour augmenter la solubilité des médicaments ionisables, sachant que les molécules ionisées ont une solubilité plus élevée que ceux qui sont neutres.

Les acides faibles sont solubles à un pH au-dessus de leur  $pK_a$ , tandis que les bases faibles sont solubles à un pH en-dessous de leur  $pK_a$ . Lorsqu'on augmente la différence entre le pH et le  $pK_a$ , la solubilité augmente. La solubilité des acides et bases forts est moins influencée par le pH. [18, 26, 27]

#### **1.1.1.4 Formes à libération modifiés**

Les comprimés à libération immédiate sont conçus pour se désagréger rapidement et libérer leur PA dans la partie supérieure du TGI pour une absorption rapide et complète. En effet, il est parfois souhaitable que l'absorption soit rapide pour donner rapidement un effet thérapeutique. [4, 12, 28]

D'autre part, l'absorption du PA dans le corps peut être diminuée ou ralentie en diminuant la vitesse de libération du PA de sa forme pharmaceutique. Ainsi, il existe des comprimés conçus pour libérer lentement leur PA donnant une libération et une action prolongées et soutenues. L'effet thérapeutique ainsi prolongé permet d'éviter l'administration de doses

répétées et on obtient une diminution des effets secondaires causés par les fluctuations de la concentration plasmatique du PA. [4, 12, 28]

Types de comprimés à libération modifiée : [28]

- comprimés enrobés (entériques) : conçus pour libérer leur contenu de PA dans l'intestin grêle, soit pour éviter une irritation de la muqueuse gastrique, soit pour empêcher la dégradation du PA par l'acidité gastrique;
- comprimés à action répétée : conçus pour libérer initialement une dose du PA et puis une deuxième dose plus tard.
- comprimés à libération prolongée (prolonged action): conçus pour libérer leur PA lentement et assurer une fourniture continue du médicament pendant une période prolongée, ils prolongent la durée d'action mais ne libèrent pas le PA à une vitesse constante; [28]
- comprimés à libération soutenue (sustained action) : conçus pour libérer une dose thérapeutique initiale du médicament (loading dose), suivie par une libération plus lente et constante. [28]

Les médicaments les plus appropriés pour une libération prolongée présentent idéalement les caractéristiques physico-chimiques et biologiques suivantes : [29, 30]

- l'administration en doses relativement faibles, car les PAs qui ont besoin d'une large dose pour maintenir le niveau thérapeutique constant nécessitent un volume trop grand pour une action prolongée, donc une impossibilité d'avaler la forme pharmaceutique;
- une vitesse d'absorption assez rapide, puisque les PAs ayant une absorption lente montrent déjà intrinsèquement une longue durée d'action;
- une solubilité dans l'eau adéquate. Les PAs ayant une solubilité très faible ne sont pas utilisés dans ce type de forme pharmaceutique car le problème est plutôt d'accélérer leur dissolution, donc leur libération et non l'inverse. D'autre part, il est

beaucoup plus difficile de prolonger la libération des PAs très solubles que celle des médicaments moins solubles; [31]

- une absorption uniforme tout au long du TGI afin d'éviter les fluctuations de l'absorption du PA selon sa position dans le TGI;
- Une bonne absorption par le colon considérant qu'une forme à libération prolongée risque d'y séjourner longtemps;
- une stabilité du PA dans les milieux biologiques, ou minimalement une méthode qui empêche son contact avec les liquides du TGI;
- un poids moléculaire plus élevé que 500-700. Les PAs dont le PM est supérieur à ces valeurs ont un coefficient de diffusion faible, ce qui rend difficile leur utilisation dans les formes pharmaceutiques à libération contrôlée, car c'est le coefficient de diffusion qui détermine la capacité du PA à diffuser à travers les membranes polymères;
- un temps de demi-vie biologique entre 2 et 6 heures quoiqu'il soit difficile de définir une limite précise pour ce paramètre;
- un index thérapeutique (TI) plus grand que 10 où  $TI = TD_{50}/ED_{50}$ ,  $TD_{50}$  est la dose toxique moyenne et  $ED_{50}$  est la dose efficace moyenne;

Systèmes à libération prolongée : [27, 29]

- Systèmes matriciels : Dans un système matriciel, le médicament est distribué entièrement dans une matrice polymère. La libération du PA se fait par sa dissolution à l'intérieur de la matrice polymère suivie par sa diffusion. Les particules du médicament présentes à la surface des comprimés sont dissoutes en premier. Cependant, la vitesse de libération du PA diminue avec le temps, car la distance parcourue par les molécules de PA dissous pour atteindre l'extérieur du comprimé augmente. La diminution de la quantité libérée en fonction du temps est proportionnelle à la racine carrée du temps ( $M_t \propto t^{1/2}$ ). Toutefois, cette cinétique de libération est seulement observée pour la libération de 50-60% de la quantité totale du médicament. [9]

Les systèmes matriciels sont les plus utilisés parmi les nombreuses formes pharmaceutiques utilisées pour la libération contrôlée car ils sont : [30]

1. Les plus simples à produire par compression directe.
  2. Les plus sécuritaires à cause de la dispersion du PA dans une matrice continue et unique dont le polymère qui forme la matrice constitue le système de contrôle de la libération. Ceci évite la désintégration immédiate de la forme pharmaceutique ce qui empêche une élévation rapide de la dose libérée et le risque de dose dumping qui résulte d'un dommage à la membrane. [32, 33]
  3. Faible coût.
- Systèmes réservoir : Un système réservoir est constitué d'un noyau de PA enrobé par une membrane polymère qui agit comme une barrière à travers laquelle a lieu la libération du PA contrôlée par le mécanisme de diffusion. La libération commence par la dissolution du PA à l'intérieur du noyau à cause de la pénétration du solvant dans le système, suivie par la diffusion du PA, ce qui est décrit par la loi de Fick. Un désavantage ici est que s'il arrive une rupture de la membrane, on observe une brusque augmentation de la libération du PA ce qui peut être potentiellement dangereux. Cependant, un système réservoir peut fournir une libération constante (cinétique de libération d'ordre zéro) ce qui est un avantage appréciable. [9, 32]

1<sup>ère</sup> loi de Fick: [9]

Pour la diffusion passive, le flux de diffusion est proportionnel au gradient de concentration :

$$J = - D \frac{dC}{dx}$$

Où  $J$  = flux de diffusion

$D$  = coefficient de diffusion en  $\text{cm}^2/\text{sec}$

$C$  = concentration en  $\text{g}/\text{cm}^3$  ou  $\text{g}/\text{ml}$

$x$  = distance en  $\text{cm}$

- Résines échangeuses d'ions : Une solution cationique du PA passe par une colonne contenant de la résine échangeuse d'ions, un complexe est formé par le remplacement des atomes d'hydrogènes. Ainsi le complexe PA résine est lavé et un comprimé, capsule ou une suspension peut être obtenus. La libération du PA à travers de ce système dépend du pH et la concentration des électrolytes dans Le TGI. La libération est plus importante dans l'estomac que dans l'intestin grêle.[29, 34]
- Pompes osmotiques : Ces systèmes fonctionnent sous le principe de pression osmotique. Ils sont structurés sous formes de noyau contenant le PA mélangé à un agent osmotique (sels comme NaCl, KCl) enveloppés par une membrane semi-perméable, perméable à l'eau et imperméable au PA. Quand le système est exposé aux fluides de TGI, la membrane semi-perméable permet la pénétration de l'eau qui cause la dissolution du PA. L'augmentation de la pression osmotique entraîne la libération de la solution du PA à travers des orifices qui connectent le compartiment interne au milieu externe. La libération du PA est constante.[29, 34]
- Formation d'un complexe : La combinaison de certains PAs avec quelques agents chimique mène à la formation des complexes chimiques ayant une faible solubilité dans le TGI selon le pH de l'environnement. Cette faible dissolution assure la libération prolongée du médicament. [29, 34]

### **1.1.2 Comprimés matriciels**

En général, durant la fabrication des comprimés matriciels, le pourcentage du médicament est moindre que celui de la matrice pour qu'elle puisse fournir une protection prolongée contre l'érosion par l'eau et que le médicament puisse diffuser lentement à l'extérieur du comprimé. [28]

La plupart des matériaux de la matrice sont insolubles dans l'eau alors que d'autres gonflent lentement dans l'eau. [28]

Une cinétique de libération d'ordre zéro peut être utilisée pour décrire une libération d'un PA d'une solubilité faible à partir des comprimés matriciels: [13]

$$Q_t = Q_0 + K_0 t$$

$Q_t$ : la quantité de PA dissous au temps  $t$ .

$Q_0$ : la quantité initiale de PA dans le milieu de dissolution (la plupart du temps = 0)

$K_0$ : la constante de libération d'ordre zéro.

D'autre part, la libération des PAs solubles des matrices poreuses suit une cinétique de premier ordre, c'est-à-dire que la libération est proportionnelle à la quantité de PA restante, de sorte que la quantité de PA libéré diminue avec le temps. [13]

$$\log Q_t = \log Q_0 + K_1 t / 2.303$$

$Q_t$ : la quantité de PA dissous au temps  $t$ .

$Q_0$ : la quantité initiale de PA dans le milieu de dissolution.

$K_1$ : la constante de libération de premier ordre.

L'équation de la cinétique de libération du premier ordre est obtenue de l'équation de Noyes-Whitney adaptée par Hixon et Corwell. [13]

Higuchi a développé des modèles décrivant la libération des PAs solubles et peu solubles incorporés dans des matrices solides. L'équation ci-dessous résume le modèle d'Higuchi et elle est connue comme le modèle simplifié d'Higuchi. Selon lui, la libération de médicament dépend de la racine carrée du temps en obéissant à la loi de Fick qui décrit la diffusion. Cette approche est utilisée pour plusieurs formes pharmaceutiques dont les matrices contenant des PAs solubles. [13]

$$Q_t = K_H t^{1/2}$$

$Q_t$ : quantité de médicament libéré au temps  $t$ .

$K_H$ : constante de dissolution d'Higuchi.

### 1.1.3 Types de comprimés matriciels

La pluparts des systèmes de libération prolongée de médicament par voie orale sont de type matriciel. [35]

Selon la nature chimique des matrices, ils sont habituellement classés en : [30]

Matrices inertes

Matrices lipophiles

Matrices hydrophiles

#### 1.1.3.1 Matrices inertes

Elles sont aussi appelées matrices plastiques. Le polymère qui constitue la matrice est inerte, insoluble et reste intact dans le milieu de dissolution ainsi que dans le fluide du tractus gastro-intestinal. Elles fournissent une libération prolongée pour une durée raisonnable grâce à leur structure poreuse et le mécanisme de libération est peu influencé par les variables physiologiques. [36, 37]

Lors du contact de la matrice avec le milieu de dissolution, le solvant pénètre à l'intérieur de la matrice par capillarité dans le réseau poreux ce qui mène à la dissolution du PA avec une augmentation de la porosité; ceci est suivi par la diffusion du PA dissous vers l'extérieur à travers les canaux de la matrice. La diffusion est donc le mécanisme qui contrôle la libération à partir de ce système. Elle a lieu à travers le réseau poreux ou les espaces intermoléculaires de la matrice. Quand la libération est uniquement contrôlée par diffusion, la quantité du PA libérée est directement proportionnelle à la racine carrée du temps. [30, 32, 36, 37]

Ce type de matrice ne permet pas l'obtention d'une cinétique d'ordre zéro car la vitesse de libération diminue avec le temps. La cinétique est décrite au moyen de l'équation proposée par Higuchi.

Comme exemple de polymères utilisés dans les matrices inertes, il y a le chlorure de polyvinyle, l'acétate de polyvinyle, le méthyle de méthacrylate et le polyéthylène qui a déjà donné des résultats excellents en présence de surfactants. [5, 37, 38]

Ces polymères protègent les comprimés de la désagrégation et réduisent la vitesse de dissolution du PA à l'intérieur du comprimé. Donc, on évite d'utiliser une substance peu soluble dans ce type de système, dans lequel la libération est principalement contrôlée par la diffusion, car la quantité d'eau qui pénètre dans la matrice ne sera pas suffisante pour solubiliser tout le PA et donc la dose thérapeutique ne sera pas atteinte. [5, 32]

### **1.1.3.2. Matrices lipophiles**

Les PAs sont plus souvent incorporés à l'intérieur de mélanges de substances lipidiques digestibles et non digestibles. Ils peuvent être constitués de polymères insolubles dans l'eau (lipophiles). [5, 27]

Les lipides dont le comportement est influencé par le changement de pH sont moins convenables car la variation entre les individus va entraîner une différence dans la libération de PA. [27]

Ces matrices sont exposées à une érosion enzymatique par les lipases. Dans le cas des acides gras, ceux-ci sont lentement et partiellement solubilisés dans le milieu intestinal. Ils sont aussi caractérisés par une structure poreuse comme les matrices inertes et ont donc un mécanisme de libération similaire par pénétration du solvant à travers les pores suivi par la dissolution du PA et sa diffusion. [37]

Ainsi, la libération de PA à partir de ce type de matrice a lieu par hydrolyse enzymatique qui cause une érosion graduelle de la surface du comprimé ou par diffusion. La solubilisation de la matrice peut aussi contrôler la libération. [27, 30, 37]

Les matrices lipophiles peuvent être constituées de glycérides, cires, alcools, acides gras ou des dérivés lipidiques plus complexes comme le glycérol béhénate, la cire de Carnauba et l'huile de grains de coton. [5, 39]

### 1.1.3.3. Matrices hydrophiles

Les matrices hydrophiles sont principalement obtenues en mélangeant ou dispersant une quantité de PA avec un agent gélifiant gonflable qui est un polymère hydrophile afin d'obtenir un hydrogel. Un hydrogel est un réseau tridimensionnel de chaînes polymères hydrophiles maintenues ensemble par des liaisons chimiques (covalentes) ou liaisons physiques (liaisons hydrogène, interactions ioniques ou associations hydrophobes). Cette structure est capable d'absorber l'eau et de se gonfler en maintenant sa structure sans se dissoudre grâce à la nature hydrophile des chaînes du polymère. [11, 30, 37, 40]

Quand ces systèmes sont placés dans un fluide simulant les fluides biologiques, une petite fraction se dissout immédiatement, puis le solvant commence à pénétrer dans la matrice et on observe deux mécanismes distincts, le gonflement et la dissolution; le polymère s'hydrate, commence à gonfler et former un gel de sorte que le volume global du comprimé augmente. Ensuite, la dissolution du PA commence, suivie de sa diffusion hors de ce gel, ce qui résulte en une libération prolongée. C'est la couche de gel qui ralentit la libération et contrôle la pénétration du solvant à l'intérieur de la matrice. [11, 37, 41]

Certains types de polymères commencent à se dissoudre à cause de la relaxation des chaînes et l'érosion, ce qui mène aussi à une diminution du volume du comprimé jusqu'à sa disparition. La cinétique de libération d'une matrice n'est pas d'ordre zéro lorsqu'elle répond à un phénomène de diffusion ou de relaxation des chaînes mais en la combinant avec l'érosion elle peut le devenir. [11, 41]

Les polymères hydrophiles dans les matrices peuvent fournir une combinaison appropriée du gonflement, de la dissolution et de l'érosion. [35]

La pénétration du milieu de dissolution dans une matrice hydrophile gonflable crée des frontières nettes qui séparent plusieurs états thermodynamiques du polymère ou plusieurs phases de la matrice; ces fronts observés macroscopiquement indiquent les positions où il y a un changement physique. [42]

Les fronts de position d'une matrice gonflable commençant par le centre de la matrice durant le gonflement du polymère sont: [42]

- Le front de gonflement qui sépare la région vitreuse de la région caoutchouteuse du polymère pendant le gonflement, aussi appelé front de pénétration du solvant qui sépare le polymère sec et celui hydraté; [35, 43, 44]
- Le front d'érosion qui sépare la surface de la matrice du solvant dans le milieu de dissolution;
- Le front de diffusion se trouve entre le front d'érosion et le front de gonflement, entre le PA à l'état solide non dissous et celui déjà dissous dans la couche de gel. [35, 42, 44]

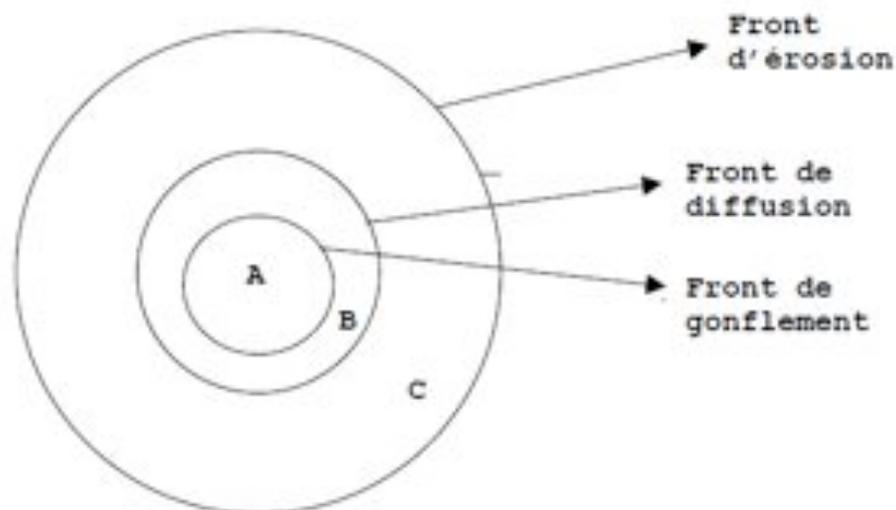


Figure 1.1: Schéma présentant les trois fronts d'une matrice hydrophile.[34]

Le mouvement de ces trois fronts peut être utilisé pour calculer les trois paramètres importants contrôlant la libération du PA: [35, 42]

- la vitesse de pénétration du solvant associée avec la position du front de gonflement;
- la vitesse de la dissolution du PA, selon la position du front de diffusion;
- la vitesse de l'érosion de la matrice contrôlée par le front d'érosion.

Le mouvement du front d'érosion détermine la cinétique de libération du PA. Si le polymère au front de diffusion est dilué à tel point que le gel a perdu son intégrité et sa structure, il se dissoudra et s'érodera. Un polymère qui forme une couche de gel hydratée moins susceptible à une dissolution ou une érosion montrera une plus grande efficacité de ralentissement de libération du PA car la libération se fera par diffusion à travers cette couche. [2, 36]

La vitesse de libération peut aussi être contrôlée par : [37]

- le processus de fabrication soit granulation ou compression;
- la force de compression;
- la concentration et la viscosité de l'agent gélifiant;
- la nature et la concentration des excipients;
- la granulométrie des granules et du PA.

Influence de la solubilité du principe actif sur la cinétique de libération à partir de matrices hydrophiles :

Une variation dans la solubilité du PA affecte les caractéristiques du gel dans les matrices hydrophiles et ainsi la libération du PA. [2]

La présence d'un PA d'une solubilité limitée dans une matrice gonflable va produire un front de PA non dissous durant le gonflement de la couche du gel du polymère. Le PA non dissous est présent en grande quantité près du front de gonflement qui est la région de transition du polymère, et il est connu que la relaxation du polymère a lieu dans cette région. Ce gonflement sera gêné par la présence du PA non dissous menant à une relaxation minimale et ensuite le contrôle de la libération de PA aura lieu par dissolution et diffusion plutôt que par le gonflement. L'épaississement de cette couche de PA non dissoute est mesuré par la différence entre le front de gonflement et celui de diffusion. [42]

Les PAs solubles causent une augmentation du gonflement et du pourcentage de gain de poids du comprimé. Le mouvement de front de diffusion est rapide et la vitesse de

libération est élevée. Ce type de PA accélère le processus d'hydratation. Une couche de gel plus perméable est formée et le transport de PA soluble a lieu à travers la couche de gel plutôt que par érosion. Les PAs à solubilité élevée se dissolvent et diffusent à travers le gel dans la matrice et ceci est considéré comme le mécanisme majeur de libération. Ils forment des pores et des microcavités et rendent le gel plus poreux, menant ainsi à une augmentation de vitesse de libération. [2, 42, 45, 46]

La présence d'un PA dans la matrice gonflable en quantité suffisamment importante pour être au-dessus de la limite de sa solubilité, fait en sorte que la libération soit contrôlée par le mécanisme de dissolution plutôt que par gonflement du polymère. [42]

La taille des particules du PA est un autre facteur important. Un PA ayant une solubilité élevée montre une vitesse de libération élevée à cause de la formation de canaux dans le gel gonflé, la taille de ces canaux dépendant de la taille particulaire. Dans le cas des PAs de faible solubilité, la taille des particules affecte aussi la libération mais l'érosion est alors le mécanisme prédominant. [2]

En générale, la libération à partir des matrices hydrophiles classiques se fait par diffusion et suit une cinétique de libération de type racine carrée du temps. [37, 40] La cinétique de libération des PAs hydrosolubles est principalement contrôlée par le processus du gonflement et la diffusion du PA à travers la couche du gel formée tandis que les PAs non solubles sont libérés par l'érosion de la couche du gel. [13, 30]

En pratique, la relation linéaire entre la quantité du PA libéré et la racine carrée du temps est seulement valide pour une partie de la courbe. Une transition de la diffusion d'Higuchi au mécanisme du cas II est observée dans les matrices hydrophiles quand le solvant atteint le centre du comprimé et la concentration du PA tombe en-dessous de sa solubilité. Dans ce cas, la vitesse de libération commence à diminuer, le contenu de PA diminue et le contenu du polymère augmente et un décalage de temps est observé qui indique le changement de mécanisme de libération. [30, 36]

Comme exemple de ce type de polymères, il y a l'acide polyacrylique, amide polyacrylique, l'oxyde de polyéthylène, et la carboxyméthylcellulose.

#### **1.1.4. Mécanismes de libération du principe actif**

La libération à partir des systèmes à libération modifiée est principalement contrôlée par la dissolution et diffusion, mais il existe aussi d'autres mécanismes parmi lesquels le gonflement et l'hydratation du polymère et l'érosion. Ceci dépend du type de PA et de la matrice utilisés. [30, 47]

Par exemple pour les PAs solubles, la séquence du processus de libération est la pénétration du solvant, l'hydratation et le gonflement de la matrice suivi par la dissolution du PA et sa diffusion dans la matrice, tandis que pour les PAs peu solubles, la pénétration du solvant est directement suivie par une érosion. [48]

La libération des systèmes à libération modifiée peut être compliquée par : [49]

- une dissolution partielle des substances matricielles;
- une rupture de la matrice;
- une libération du PA à la surface de la matrice plus rapide que celle dans la matrice;
- l'existence d'une fraction de la dose dans une forme différente, non matricielle et facilement disponible.

Les modèles mathématiques utilisés pour décrire la libération des PAs ne sont pas toujours précis et sont des approximations de la libération réelle, car les paramètres changent durant la libération; par exemple, le gonflement de la matrice cause un changement dans la porosité et la tortuosité, tout comme la distance de diffusion du PA change avec le gonflement et l'érosion de la matrice. Les modèles mathématiques les plus utilisés pour décrire la libération des PAs des systèmes matriciels sont ceux de Higuchi et Peppas. [48]

#### **1.1.4.1. Dissolution et diffusion du principe actif**

Il y a deux types de systèmes contrôlés par diffusion, le réservoir et la matrice. [50]

Des études précédentes ont montré que la diffusion est le mécanisme dominant pour la libération des PAs solubles dans l'eau à partir des comprimés matriciels. [51, 52] Quand le médicament est mélangé avec un excipient formant une matrice solide homogène, les caractéristiques de dissolution changent et deux classes majeures peuvent en résulter, une où la matrice ne se dissout pas et l'autre où la matrice est soluble avec le médicament. Le mécanisme de libération dans le cas d'une matrice insoluble est la dissolution du médicament par le solvant du milieu de dissolution qui est capable de pénétrer la matrice à travers les pores, les fissures et les espaces intergranulaires. Le médicament se dissout dans ce solvant et diffuse hors de la matrice à travers les fissures et les canaux capillaires remplis avec du solvant de milieu de dissolution. Ici, la libération du PA est contrôlée principalement par la diffusion et la quantité libérée de PA est souvent analysée en fonction de racine carrée du temps. [35, 49]

Durant la libération du PA, le front de diffusion dans le polymère gélifié dépend de la quantité, la solubilité et la vitesse de dissolution du PA dans le gel. La vitesse de libération dépend de la vitesse de diffusion de PA et non pas de la vitesse de dissolution. L'équation de Higuchi est celle qui décrit le mieux la libération à partir de ce système. [35, 50]

Enfin, la distance de diffusion de PA n'est pas constante à cause du gonflement et de l'érosion de la matrice, la diffusivité diminue lorsque le poids moléculaire augmente. [48, 53]

#### **1.1.4.2. Libération contrôlée par le gonflement du polymère**

Les comprimés à base de matrices gonflables (aussi appelées des matrices formant des gels) sont des systèmes monolithiques, préparés par compression du mélange des poudres du PA et du polymère hydrophile. Leur libération de médicament est caractérisée par la formation d'une couche de gel sur la surface extérieure de la matrice. Ces comprimés

réagissent à la présence d'eau menant à un changement dans la structure du polymère ce qui permet au PA d'être libéré. [35, 47]

Les matrices gonflables sont poreuses à l'état vitreux. Après une courte période en présence d'un solvant, on observe une transition du polymère de l'état vitreux à l'état caoutchouteux, ce qui est relié au gonflement du polymère et permet la formation d'une couche de gel qui est la barrière s'opposant au transport de l'eau et du PA. On observe une distinction nette entre la région vitreuse et la région caoutchouteuse. Ce changement de l'état vitreux à l'état caoutchouteux a lieu à cause de l'abaissement de la température de transition du polymère ( $T_g$ ), ce qui fait que quand le polymère s'hydrate et gonfle, les chaînes du polymère absorbent l'eau, s'élargissent et la distance entre leurs extrémités augmente formant un nouvel état solvatoé. Ce changement de température est contrôlé par les caractéristiques de la concentration du solvant et dépend de la température et des interactions thermodynamiques entre le polymère et le solvant. [11, 35, 44]

Ce phénomène de relaxation des chaînes du polymère responsable du gonflement produit un mouvement non fickien du PA permettant sa libération. Si le polymère hydrophile utilisé est assez soluble, l'épaisseur de la couche de gel peut rester constante, et ainsi la libération du PA a lieu à une vitesse constante. La formation rapide de la couche de gel est nécessaire. Ceci est obtenu grâce à une proportion assez élevée de polymère ce qui produit une couche de gel assez forte et résistante à la diffusion et l'érosion tandis qu'en présence d'une proportion faible du polymère, le gel ne se forme pas rapidement. Si le polymère gélifie lentement, le solvant pénètre profondément à l'intérieur du polymère vitreux, dissout le PA et désintègre la matrice. Ainsi, la rapidité de la gélification ainsi que la force du gel sont importantes pour la protection de la matrice. Ceci dépend du type de polymère hydrophile utilisé pour obtenir une certaine viscosité du polymère à l'état caoutchouteux. Donc, tout le mécanisme dépendra de la disponibilité d'un polymère gonflable convenable. La couche de gel formé est l'élément qui contrôle la cinétique de libération du PA. [2, 30, 35, 43]

L'épaississement de la couche de gel dans les matrices gonflables subit trois phases: [11, 35]

- une augmentation de l'épaississement en fonction du temps au début du processus, quand le comprimé est placé dans un solvant. Ce dernier commence à pénétrer plus vite que la relaxation des chaînes, alors la couche de gel s'épaissit rapidement et le gonflement a lieu beaucoup plus rapidement que la dissolution du polymère;
- plus tard, l'épaississement reste constant, quand la distance de diffusion augmente et la pénétration du solvant ralentit et se fait à la même vitesse que la relaxation des chaînes du polymère. Les deux processus, le gonflement et la dissolution ont lieu à une même vitesse et l'épaississement de la couche de gel est indépendante du temps;
- à la fin, l'épaississement diminue quand tout le polymère a subi la transition de l'état vitreux à l'état caoutchouteux et commence à se dissoudre.

Si le polymère présente des liaisons hydrogène ou toute autre forme de barrières empêchant sa dissolution, la dernière étape, la diminution de l'épaississement de la couche de gel et du gonflement n'aura pas lieu. [11]

La cinétique de libération du PA dépend du gradient de PA dans la couche de gel et est associée aux dynamiques de la couche de gel, allant initialement d'une libération fickienne à non fickienne, de quasi constante à constante, pour devenir de premier ordre à la fin. Mais les matrices à base de polymère de haut poids moléculaire ne montrent pas ces trois phases durant la libération. [35]

Il a été observé que les comprimés matriciels préparés par compression montrent un taux de gonflement plus élevé dans la direction axiale que dans la direction radiale à cause de la force de compression exercée sur la direction axiale durant la préparation du comprimé. [54]

Plusieurs techniques ont été utilisées pour les études du gonflement des matrices : la résonance magnétique nucléaire, la spectrométrie de rétrodiffusion Rutherford (Rutherford backscattering), la résonance paramagnétique électronique, la spectroscopie de relaxation diélectrique, la microscopie optique, la microscopie optique polarisée, la photomicrographie, une technique calorimétrique, une méthode d'ultrasons et enfin la gravimétrie. [43, 44, 55]

#### **1.1.4.3. Libération par érosion**

Le terme érosion est utilisé pour les polymères ayant des liaisons labiles qui subissent des hydrolyses ou des ruptures enzymatiques dans le milieu de dissolution. Ce phénomène peut se produire dans les polymères hydrophiles où un gonflement a lieu, ainsi que dans les polymères hydrophobes. Pour les polymères hydrophobes, la pénétration du solvant est empêchée, et ainsi ce sont les liaisons labiles à la surface qui subissent une hydrolyse. D'habitude dans le cas des polymères hydrophobes, l'addition de substances solubles dans l'eau accélère l'érosion, car ces substances solubles seront libérées plus rapidement laissant des pores et des canaux dans le système ce qui permet au solvant de pénétrer plus rapidement la matrice et accélère l'érosion. Dans le cas de PAs peu solubles, l'érosion a lieu après la pénétration du solvant; de manière générale, les substances insolubles dans l'eau retardent l'érosion. De plus, l'hydrophile des polymères peut causer l'érosion de la matrice durant la dissolution. [47, 48, 56-58]

L'érosion du polymère peut être contrôlée par l'un des trois mécanismes décrits ci-dessous, mais ce sont des cas extrêmes car généralement l'érosion a lieu par une combinaison de ces mécanismes : [47]

- pour les polymères solubles dans l'eau et non solubles: par des réticulations hydrolytiquement instables;
- des polymères insolubles dans l'eau et solubles: par hydrolyse, ionisation, et protonation des groupes pendants;

- des polymères hydrophobes solubles: par ruptures des petites molécules solubles dans l'eau.

Le phénomène d'érosion est un des mécanismes contrôlant la libération du PA dans le système matriciel, le polymère de la matrice s'érode ou se dissout et ainsi libère le PA dans le milieu de dissolution. [47]

Dans les polymères hydrophiles érodables, la libération des PAs solubles est principalement contrôlée par la diffusion tandis que celle des PAs non solubles est contrôlée par l'érosion. Ainsi, ce sont surtout les médicaments insolubles qui sont libérés par un mécanisme d'érosion. [52, 59]

En général, un PA ayant une faible solubilité ne doit pas être formulé dans un comprimé non désintégrable car le risque d'une dissolution incomplète est élevé. Les comprimés qui s'érodent sont plus fiables car tout le comprimé finit par se dissoudre. [28]

La libération du PA contenu dans un polymère matriciel érodable peut être contrôlée par érosion totale ou érosion de surface. [47]

Il y a deux modes différents d'érosion :

- érosion de surface (hétérogène) : dans ce mode le système maintient son intégrité car le solvant ne peut pas pénétrer dans la matrice à cause de l'hydrophobie du polymère et seulement les liaisons labiles à la surface s'hydrolysent menant à une érosion de surface. [58]
- érosion totale (homogène), dans laquelle le solvant pénètre dans le polymère et produit une dégradation de tout le polymère. Un avantage de ce dernier est d'éviter la question de l'évacuation de la forme pharmaceutique par l'organisme. [32, 58, 60]

Lorsque l'érosion est le seul mécanisme qui contrôle la libération, la cinétique peut être décrite par l'équation suivante :

$$M_t/M = 1 - (1 - k_0/a.C_0 .t)^n$$

où  $n$  dépend de la géométrie de la matrice. [32, 60]

Dans les systèmes non contrôlés par l'érosion ou non érodables, la phase du polymère reste intacte et le PA est libéré par diffusion tandis que dans les systèmes érodables, la phase du polymère diminue avec le temps. [59]

Pour les matrices hydrophiles où l'érosion et la pénétration du solvant peuvent contribuer à la libération du PA avec les mécanismes de diffusion et dissolution, l'analyse de la quantité libérée ne peut pas se faire en fonction de la racine carrée du temps mais doit être adaptée à un modèle flexible qui identifie les différentes contributions susmentionnées à la cinétique totale. Pour ceux où une érosion a lieu dans la couche du gel gonflé, en plus de la diffusion, l'érosion entraîne une accélération dans la vitesse de libération et conséquemment, une déviation de l'équation d'Higuchi.

Hopfenberg a développé une équation mathématique qui décrit la libération d'un PA à partir d'une surface érodable montrant une érosion hétérogène : [13, 59]

$$M_t/M_\infty = 1 - [1 - k_0 t / C_0 a_0]^n$$

$M_t$  : quantité de PA libérée au temps  $t$ .

$M_\infty$  : quantité de PA libérée quand tout le système est épuisé.

$M_t/M_\infty$  : la fraction de PA dissous.

$k_0$  : constante de vitesse d'érosion.

$C_0$  : concentration initiale de PA dans la matrice.

$a_0$  : rayon initial d'une sphère ou un cylindre.

Ce modèle suppose que la cinétique de libération n'est pas influencée par la résistance de diffusion qui dépend du temps et que l'érosion est l'étape limitant de la libération. [59]

### **1.1.5. Considérations importantes pour la fabrication des matrices hydrophiles**

La composition, la quantité relative des composants dans une formulation ainsi que les paramètres du processus de fabrication peuvent influencer le comportement de la matrice et la cinétique de libération du PA des matrices hydrophiles en changeant l'épaississement de la couche du gel ainsi que la diffusivité du PA dans le gel. [39, 51]

Parmi les facteurs contrôlant la libération du PA, on retrouve: [36, 61]

- le choix du matériau matriciel;
- la quantité du PA incorporée dans la matrice ainsi que la quantité de polymère.;
- les excipients ajoutés dans la matrice;
- la dureté, le changement de densité et la forme géométrique du comprimé.

Concernant le matériau, la viscosité et le poids moléculaire jouent un rôle important dans le contrôle de libération tel que cela a été démontré pour le polymère HPMC. Pour l'HPMC ayant une faible viscosité, K100LV, on obtient une couche de gel très mince et une vitesse de gonflement très faible car la dissolution de la matrice a lieu très rapidement. L'utilisation d'un polymère HPMC de faible viscosité est parfois désirée avec les PAs peu solubles, car c'est l'érosion qui contrôle la libération des PAs moins solubles. Ainsi, la vitesse de libération diminue à une certaine limite lorsqu'on augmente le poids moléculaire de l'HPMC. L'HPMC K100LV qui présentait le poids moléculaire le plus faible montrait une vitesse de libération très élevée en le comparant avec l'HPMC K4M, K15M ET K100M, qui présentent tous un poids moléculaire plus élevé (selon un ordre croissant) car un poids moléculaire élevé du polymère constituant la matrice diminue l'efficacité de la diffusion moléculaire. [42, 51]

Effet du contenu en PA:

Des études menées par Lee et al ont montré que la libération de médicament devient plus fickienne en augmentant le contenu en PA. [42]

Dans le cas d'un polymère sans PA, le gonflement est causé seulement par la pénétration du solvant, tandis qu'en présence de PA, c'est la pénétration du solvant et la diffusion du PA qui causent un changement dans la matrice. Le comprimé avec le contenu en PA le plus élevé montre la vitesse de gonflement la plus élevée en fonction du temps ainsi que le mouvement le plus rapide pour le front de gonflement, car dans ce cas les molécules du solvant pénètrent plus facilement à travers la matrice car le contenu en PA diminue l'intégrité et la résistance de la structure du réseau polymère contre le mouvement des molécules du solvant ce qui permet d'obtenir un gel plus poreux. Ceci peut expliquer l'augmentation de la capacité de diffusion. En conclusion, l'augmentation de la quantité de PA diminue la résistance de la matrice à la pénétration d'un solvant et augmente le gonflement de la matrice. [43]

Contenu en polymère composant la matrice :

Dans une matrice hydrophile, la vitesse de libération de PA diminue en augmentant le contenu en polymère. Dans le cas des PAs solubles, la proportion du polymère utilisée pour contrôler la vitesse de libération est calculée à partir de l'équation d'Higuchi tandis que pour les PAs légèrement solubles, la proportion dépend de la consistance du gel. [30, 51, 56]

Parmi les différents types d'excipients ajoutés dans les matrices, on retrouve les différents types de diluants, comme le lactose de solubilité élevée ce qui facilite la pénétration du solvant à l'intérieur de la matrice suite à la diminution de tortuosité et l'augmentation de la porosité et ainsi l'augmentation de la vitesse de libération de PA. L'amidon augmente la vitesse de dissolution à cause de ses propriétés de désagrégation. D'autre part, la cellulose microcristalline (MCC) retarde la libération à cause de sa nature hydrophile lorsqu'on compare son effet avec d'autres diluants comme le phosphate de calcium dibasique (DCP) qui cause un gain de poids et un gonflement du comprimé. De plus, l'hydrogénophosphate de calcium dihydraté (CaP), insoluble, diminue l'érosion de la matrice et empêche ainsi la diffusion et la libération du PA. [2, 39, 45, 52, 62]

Une étude menée par Furlanetto, et al a montré que dans le cas d'un PA peu soluble lorsqu'on augmente le contenu en diluant (Gomme Arabique AG et Hydrogénophosphate de calcium dihydraté CaP), la vitesse de libération augmente. Ceci peut être expliqué par la présence défavorable de ce PA dans le polymère hydrophile. Donc, le remplacement du polymère par un diluant augmente la vitesse de libération, soit dans le cas du CaP en interférant avec la bonne structuration du gel, soit dans le cas du AG en formant des canaux par sa dissolution et sa diffusion rapide hors de la matrice. Cependant, dans le cas d'un PA de solubilité élevée, sa présence dans un polymère hydrophile n'est pas défavorable. De ce fait, la présence du AG, un diluant soluble, ne nuira pas au contrôle de la libération mais la quantité du diluant ne doit pas être élevée car elle peut avoir un effet compétitif avec le PA. [39]

Effet de la porosité :

La vitesse de libération augmente avec la porosité, car une porosité élevée augmente la pénétration du solvant. De plus, le mouvement du front de gonflement est plus rapide. Par contre, une diminution de porosité mène à la formation d'une matrice plus compacte et une structure plus fermée qui empêche le mouvement du PA, donc à une libération plus lente. [42, 63]

L'utilisation de lubrifiant mène à la formation d'une matrice poreuse, permettant un mouvement plus libre du PA. [63]

Des études ont montré que la présence de surfactant augmente la vitesse et le taux de pénétration du solvant, la mouillabilité et ainsi augmente la vitesse de libération du PA. [2, 38]

Effet de l'addition d'agents liants dans les matrices hydrophiles :

Ils changent le degré de gonflement et facilitent la formation de la couche de gel augmentant ainsi la vitesse de libération à cause de l'accroissement de la quantité de solvant. [30, 62]

Effet de l'addition d'agents délitant (désintégrant) :

Ceux-ci donnent en général une désagrégation rapide ainsi qu'une vitesse de dissolution rapide.

Effet de quelques facteurs de fabrication :

La forme géométrique et la taille du comprimé affectent la libération du PA. Le temps de transit des comprimés petits et moyens est moindre que celui des comprimés plus larges quelque soit leur forme. La libération s'accroît avec une plus petite taille de matrice à cause de la surface relative plus élevée. [53, 61]

Paramètres concernant les comprimés matriciels préparés par granulation humide :

- la réduction de la taille des granules diminue la vitesse de libération de PA car ces comprimés ne se désintègrent pas. En fait, la réduction de la taille de granules augmente la densité de la masse de la matrice et ainsi sa tortuosité. Or, selon l'équation d'Higuchi, la tortuosité est inversement proportionnelle à la quantité de PA libéré et ainsi la vitesse de libération diminue; [64]
- l'augmentation de la quantité d'eau durant la granulation humide produit des granules larges. Or, une taille de particules élevée nécessite plus de temps pour que l'hydratation ait lieu; [2]
- le processus de granulation humide a montré une amélioration dans la vitesse de dissolution des PAs à solubilité faible en leur conférant des propriétés hydrophiles à la surface des granules. [62]

Enfin, une diminution de la force de compression entraîne une augmentation du coefficient de diffusion du PA dans le comprimé et ainsi une vitesse de libération plus élevée. [65]

## **1.2. Les excipients polymères utilisés dans les matrices**

Les matériaux polymères ont été largement utilisés pour modifier la libération des PAs à partir des formes pharmaceutiques solides comme les comprimés matriciels à libération contrôlée ou prolongée. Le caractère le plus important de ce type de préparation est que la libération peut durer des jours et des semaines plutôt que quelques heures ou minutes comme avec les comprimés traditionnels. [28, 39]

Les polymères utilisés dans les matrices peuvent être ioniques ou non ioniques, donc insensibles au changement du pH du milieu biologique.

### **1.2.1. Carbopols et autres dérivés**

Depuis la création des carbomers, un grand nombre de brevets ont été déposés pour l'utilisation du carbomer dans les comprimés à libération contrôlée comme par exemple, le Carbopol 934 (nom commercial) (Lubrizol Advanced Materials) qui a été utilisé comme un agent liant dans les comprimés à libération prolongée par Hudson. Beaucoup d'études ont montré que la libération à partir des comprimés matriciels à carbomer suit un mécanisme de libération d'ordre zéro tandis qu'une autre étude faite par Marcos et al. a montré que le profil de libération suivait la cinétique de la racine carrée du temps d'Higuchi. [66]

Le carboxypolyméthylène (carbomer ou carbopol) est un polymère ionique, sensible au changement du pH, souvent utilisé dans les matrices. C'est un polymère synthétique, obtenu par polymérisation de l'acide acrylique, ayant un poids moléculaire élevé et contenant une large proportion de groupements carboxyle. Il est utilisé comme agent de suspension dans les préparations pharmaceutiques et comme agent liant dans les comprimés. Sa solution aqueuse est acide et devient après neutralisation très visqueuse. Commercialement disponibles sous le nom de carbopol, ils ne sont pas nouveaux dans la technologie de libération prolongée mais sont encore intéressants. [2, 35, 61] Ce sont des polymères gonflables qui ont des caractères d'épaississement et de gélification. Ainsi, ils ont été largement utilisés dans les préparations pharmaceutiques comme les gels, les onguents, les formes pharmaceutiques transdermiques et nasales et les comprimés. Ces

polymères s'hydratent, absorbent l'eau et gonflent rapidement. Leur nature hydrophile et leur degré élevé de polymérisation les rend plus adaptés à une utilisation dans la libération contrôlée. Plus la proportion du polymère est élevée, plus le gonflement augmente. À un pH faible, le groupement acide carboxylique des molécules de carbopol sera non chargé et aura des interactions faibles et les molécules seront dans la forme enroulée. À proximité d'un pH neutre ou alcalin, les groupements acides carboxyliques perdent leurs protons, des ions carboxyliques sont formés et les molécules négativement chargées commencent à se repousser et une expansion a lieu, ce qui fait que le Carbopol gonfle en formant un hydrogel. Ce dernier agit comme une barrière qui contrôle la vitesse de pénétration du solvant ainsi que la diffusion et la libération du PA. [66, 67]

La libération a lieu par diffusion et par mécanisme de gonflement produisant ainsi un mécanisme anomal ou un transport de cas II et la cinétique de libération suit le modèle de Peppas  $M_t / M_\infty = kt^n$ . [66]

La plupart des études ont été faites sur le Carbopol 934P, Carbopol 974P, mais aussi sur le Carbopol 971P et le Carbopol 71G technologiquement améliorés. Le Carbopol 971P donne un gonflement de matrice homogène et uniforme lorsqu'on le compare au Carbopol 71G, ce dernier étant plutôt utilisé comme un agent de contrôle de libération, car il maintient l'intégrité de la matrice et ainsi prolonge la libération du PA. La cinétique de libération à travers ce carbomer peut être décrite par une diffusion à travers le polymère gonflé puisque la plupart du PA est libéré pendant que le polymère de la matrice reste intact. [61]

### **1.2.2. Les dérivés cellulosiques**

Comme exemples de dérivés cellulosiques les plus utilisés comme excipients dans les comprimés matriciels, il y a la méthylcellulose, l'hydroxyéthylcellulose (HEC), l'hydroxypropylméthylcellulose (HPMC) et la carboxyméthylcellulose de sodium. [30]

Les éthers de cellulose ayant la capacité de former une couche de gel en gonflant ont été utilisés comme des agents gélifiants dans diverses formulations et puis dans les matrices

gonflables. Certains dérivés comme la carboxyméthylcellulose et l'hydroxypropylcellulose sont incapables de former rapidement une couche de gel et dès lors, ne peuvent être utilisés seuls dans les matrices gonflables, mais seulement avec d'autres polymères comme l'HPMC. [35, 44]

La cellulose elle-même est insoluble dans l'eau, mais la solubilité peut être obtenue par des modifications chimiques comme une méthylation partielle ou une carboxyméthylation. La méthylcellulose est légèrement soluble dans l'eau et forme un gel sous chauffage et la carboxyméthylcellulose de sodium est soluble dans l'eau à toutes les températures.

Malgré que plusieurs types de polymères soient utilisés dans les comprimés matriciels à libération prolongée, les polymères hydrosolubles comme les éthers de cellulose sont probablement les plus souvent utilisés. L'HPMC est le plus utilisé du fait de sa nature non toxique, sa capacité d'incorporer de nombreux PAs différents, la fabrication simple de comprimés par compression directe sans être précédée par le processus de granulation ni d'autres techniques spéciales et son indépendance vis-à-vis du pH. [30, 35, 48]

Des études ont démontré que la prolongation de la libération du PA était meilleure avec les comprimés d'HPMC qu'avec l'HEC. Ceci peut être à cause de la solubilité et la viscosité du polymère. En effet, l'HEC est plus soluble que l'HPMC, ce qui fait que l'eau pénètre dans la matrice et dissout le PA dans le comprimé plus rapidement. D'autre part, la viscosité de l'HPMC est plus élevée que celle de l'HEC ce qui entraîne un retard de la libération du PA car la viscosité élevée du polymère augmente la résistance de la matrice à la dissolution et à l'érosion. [56]

Enfin, l'acétophtalate de cellulose (AQUATERIC®) est utilisé pour obtenir des propriétés entériques ou une libération entérique. [68]

### 1.2.3. L'amidon

D'autre part, il y a aussi un intérêt pour améliorer les fonctionnalités des polysaccharides dérivés de l'amidon pour être utilisés dans les systèmes oraux à libération contrôlée à cause de leur non toxicité et leur biodégradabilité. [69]

L'amidon est la réserve principale d'hydrates de carbone (glucides) dans les plantes et est une source importante de calories dans notre alimentation. En raison de sa disponibilité, biocompatibilité, biodégradabilité et ses propriétés de gélification ou d'épaississement; il sert pour produire de polymères à base de carbone. [63, 70, 71]

En principe, l'amidon natif est rapidement digéré dans le tractus gastro-intestinal et seulement une faible partie passe dans le colon pour fermentation par les bactéries.

C'est un des excipients les plus utilisés dans la fabrication des comprimés en tant que diluant, liant et délitant. Il est intégré dans une large variété de formulations pharmaceutiques également à cause de sa disponibilité et de son faible coût. Il est aussi utilisé dans les capsules et les enrobages. [69, 70]

#### Structure et composition :

Les granules d'amidon sont naturellement présents comme des granules insolubles et leur forme diffère selon leurs origines botaniques. L'amidon est un polymère du glucose, les unités de glucose dans le polymère étant présentes sous forme d'anhydroglucose. [72, 73]

Les granules d'amidon se composent de deux types d'alpha-glucane qui représente 98-99% du poids sec, l'amylose et l'amylopectine. La proportion de ces deux polysaccharides diffère selon l'origine botanique et le reste du poids de l'amidon correspond à des composants mineurs. [74, 75]

- Amidon Cireux : moins 15% amylose.
- Amidon normal : 20-35% amylose.
- Amidon riche en amylose : plus de 40% amylose.

L'amylose et l'amylopectine ont des structures et des propriétés différentes.

**Amylose :**

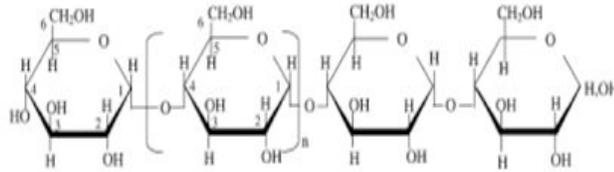


Figure 1.2: Structure de l'amylose. [34]

L'amylose est une substance naturelle obtenue de l'amidon. Il forme une longue chaîne linéaire de  $\alpha$ -glucane, qui contient 99%  $\alpha$ -(1 $\rightarrow$ 4) et  $\alpha$ -(1 $\rightarrow$ 6). Des différences dans la taille et la structure s'expliquent par leur origine botanique variée. La preuve de la linéarité de l'amylose est obtenue par hydrolyse complète par la  $\beta$ -amylase qui divise les liaisons  $\alpha$ -(1 $\rightarrow$ 4) donnant des unités de  $\beta$ -maltosyl formant le maltose. Le poids moléculaire de l'amylose est de  $1 \times 10^5 - 1 \times 10^6$  et son degré de polymérisation (DPn) est de 324 – 4920. [74]

Amylose V est le terme générique pour l'amylose obtenu par cristallisation avec certains composés comme l'iode, le DMSO, l'alcool ou les acides gras donnant une hélice singulière. Le type Vh est le plus obtenu par complexation de l'amylose avec les lipides. Ces complexes de lipides et d'amylose peuvent être cristallins ou amorphes selon la température à laquelle ils sont formés. Les amidons à haute teneur en amylose contiennent une grande quantité de lipides et les processus d'extraction purification et séchage produisent facilement un complexe d'amidon et lipides par chauffage. [75]

De larges quantités commerciales d'amylose sont potentiellement disponibles par fractionnement de l'amidon ou par l'utilisation des mutants de maïs avec de l'amidon à haute teneur en amylose. [76]

Les propriétés les plus importantes de l'amylose sont sa capacité de former des films résistants et souples ainsi que sa valeur comme agent d'enrobage. L'amylose

participe probablement aux propriétés de désagrégation de l'amidon tandis que l'amylopectine est un bon agent liant. Il retarderait la désagrégation du comprimé ainsi que la dissolution du PA. [76, 77]

Une caractéristique spécifique de l'amylose est sa capacité à former une liaison avec l'iode. Il forme un complexe bleu foncé avec les ions de polyiodate dans une solution aqueuse à la température ambiante à cause de l'affinité de l'amylose pour l'iode (20% p/p). Dans le cas de l'amylopectine, une couleur brun rougeâtre est obtenue et son affinité à l'iode est de 0.2% p/p. La coloration de l'amylose par l'iode change avec son degré de polymérisation. Ceci aide à indiquer la présence de l'amylose dans l'amidon et permet la distinction entre l'amylose et l'amylopectine. [70, 72, 75, 78]

### **Amylopectine :**

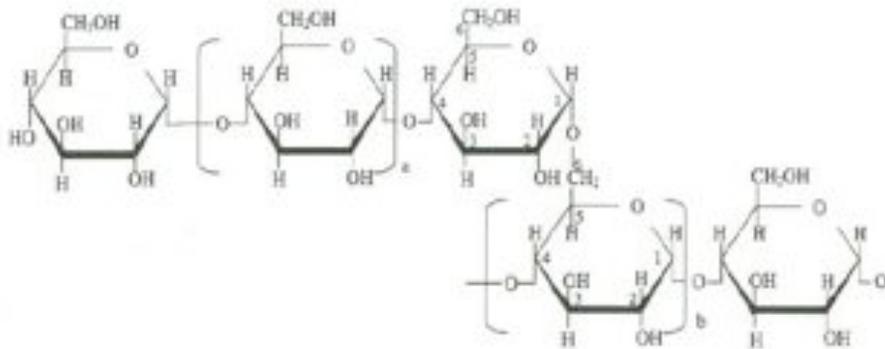


Figure 1.3: Structure de l'amylopectine. [34]

C'est une molécule plus large que l'amylose avec un poids moléculaire de  $1 \times 10^7 - 1 \times 10^9$  et un degré de polymérisation entre 9600-15,900. L'amylopectine montre une structure ramifiée de 95%  $\alpha$ -(1→4) et 5%  $\alpha$ -(1→6). Les enzymes de déramification iso-amylase et pullulanase hydrolysent les liaisons des ramifications et produisent des chaînes linéaires courtes. On observe une variation dans la taille des chaînes selon l'origine botanique de l'amidon. Ces chaînes sont plus courtes que celles de l'amylose. Les amylopectines des amidons à haute teneur en amylose contiennent une large proportion de très longues chaînes. [74, 75, 79]

Le contenu en amylopectine dans l'amidon est positivement corrélé à leur pouvoir de gonflement à cause de sa structure ramifiée permettant une meilleure rétention des molécules d'eau. [71]

### **Structure amorphe versus cristalline :**

Les granules d'amidon peuvent être considérés comme des entités semi-cristallines composées de régions cristallines et amorphes. [75, 80]

Les régions amorphes dans les granules amidon ne contiennent pas des structures ordonnées et sont constituées d'amylose et de longues chaînes d'amylopectine. [70]

La distribution des régions cristallines et amorphes dans les granules d'amidon a été examinée par l'hydrolyse des acides, par laquelle les granules s'affaiblissent et craquent ce qui permet d'observer une organisation lamellaire. Les lamelles les plus résistantes sont supposées représenter la partie cristalline des granules alors que la partie amorphe est supposée être plus prédisposée à l'hydrolyse des acides et s'hydrolyse en premier. Ceci permet de penser que les granules d'amidon sont composés de couches amorphes et semi-cristallines en alternance. [75]

### **Modification de l'amidon**

L'amidon natif ayant des caractéristiques peu intéressantes comme un faible écoulement, une stabilité limitée et un gonflement négligeable dans l'eau froide, présente des applications très limitées comme agent de prolongation de la libération de PA dans les formes pharmaceutiques solides. [69]

L'amidon modifié est un amidon modifié chimiquement (généralement estérification, éthérification ou oxydation), physiquement (perturbation de sa structure initiale) ou par voie enzymatique pour donner des nouvelles caractéristiques. [81]

#### Amidons modifiés physiquement

Une modification physique est une gélatinisation complète ou partielle des grains d'amidon. Ceci peut être intéressant dans les formulations à libération prolongée à cause de

la capacité de ces amidons de gonfler dans l'eau et former une barrière de gel. Certains types d'amidon comme l'amidon de maïs, de blé et de pomme de terre subissent des modifications thermiques par extrusion. Les amidons modifiés thermiquement ou pré-gélatinisés ont donné des résultats prometteurs comme matrices hydrophiles pour le prolongement de libération. [69, 77, 82]

La gélatinisation :

La potentialité de l'amidon comme agent de prolongement de libération est due à sa capacité de formation de gel. [63]

L'amidon est insoluble dans l'eau froide en-dessous de 50°C à cause des liaisons hydrogène formées directement via les groupements hydroxyle de l'amidon ou indirectement via les ponts d'eau. Bien que les liaisons hydrogène soient faibles, elles sont nombreuses dans l'amidon et suffisantes pour empêcher la dissolution dans l'eau froide. Malgré son insolubilité, l'amidon absorbe une large quantité d'eau et gonfle légèrement dans l'eau froide, mais ce gonflement est réversible et les granules reviennent à leurs dimensions originales après séchage. [73, 77]

La gélatinisation est un traitement de l'amidon par chauffage en présence d'eau. En augmentant la température, l'hydratation augmente et une perturbation des liaisons hydrogène de la région cristalline de l'amidon natif a lieu. En présence d'un excès d'eau et à une température plus élevée que celle connue comme la température de gélatinisation, l'amidon gonfle irréversiblement à une taille plus grande que sa taille originale. Le gonflement extensif est associé à une perturbation des régions cristallines. [72, 73]

Il a été proposé que l'hydratation des régions amorphes dans les granules d'amidon dépende fortement de la température à cause de l'affinité des régions amorphes pour l'eau qui change avec la température. En principe, l'eau est un mauvais solvant pour l'amidon et l'affinité de l'amidon pour l'eau dépend faiblement de la température, ce qui suggère que les régions amorphes de l'amidon ne jouent pas un rôle dominant dans le contrôle de la gélatinisation. [72]

Le processus de gélatinisation produit un amidon soluble dans l'eau froide. L'amidon pré-gélatinisé est une matière viscoélastique, capable de subir une déformation plastique et une relaxation de stress lors d'une compression, particulièrement en présence d'un lubrifiant comme le stéarate de magnésium menant à la formation d'une matrice poreuse. [63, 73]

Afin d'obtenir de l'amidon pulvérulent utilisé dans les matrices hydrophiles, le processus de gélatinisation est suivi par un procédé de séchage thermique comme le séchage sur tambours ou l'atomisation. [83] La gélatinisation a lieu en présence d'un excès d'humidité (plus de 70% d'eau p/p). [70]

La modification de l'amidon par gélatinisation suivie de sa lyophilisation semble être une méthode convenable pour la préparation de comprimés à libération prolongée, mais les propriétés d'écoulement de ce type d'amidon modifié ne sont pas assez acceptables par rapport à d'autres techniques de modification. Il a été suggéré que la combinaison de l'amidon modifié avec l'HMPC améliorerait les propriétés de prolongation de la libération. [82]

Malgré que des études aient prouvé que seuls les amidons complètement pré-gélatinisés soient capables de former des matrices à cause de leur capacité élevée de gélification, ces types de comprimés matriciels n'ont pu fournir une libération stable de PA en présence d' $\alpha$ -amylase dans le milieu de dissolution. Mais une étude menée récemment sur un amidon fonctionnel, préparé par une pré-gélatinisation thermique de l'amidon de pommes de terre et une technique particulière de séchage, a montré que ce type d'amidon était bien capable de contrôler la libération de PA en présence d' $\alpha$ -amylase. Ce type d'amidon est différent d'autres amidons pré-gélatinisés et d'autres matrices hydrophiles à cause de sa viscosité élevée et de son insolubilité dans le milieu de dissolution. Toutefois, d'autres matrices comme l'HPMC sont complètement dissoutes par érosion ce qui accélère la libération. Un des avantages de cette modification est aussi que l'amidon ayant beaucoup de groupements hydroxyle peut toujours s'hydrater et gonfler malgré la présence d'électrolytes dans le milieu de dissolution tandis que d'autres matrices hydrophiles comme

l'HPMC ne peuvent pas maintenir leur pouvoir de gonflement qui diminue puisque l'hydratation diminue car plus d'eau est nécessaire pour garder les ions dans la solution. [84]

Rétrogradation :

La rétrogradation est une cristallisation provoquée par le refroidissement d'un mélange amidon/eau gélatinisé à la température ambiante. Il apparaît que les chaînes courtes de l'amylopectine sont impliquées dans les régions cristallines et que les amidons contenant plus de chaînes courtes montrent une plus grande tendance à la rétrogradation et la cristallisation. [72]

Ti Wierik et al. ont déjà utilisé de l'amidon rétrogradé prégélatinisé comme délitant et liant par compression directe dans le cas de comprimés matriciels. [85]

#### Amidons modifiés chimiquement

L'amidon est considéré un bon candidat pour la modification chimique principalement à cause de sa composition, soit un mélange d'amylose et d'amylopectine, deux polymères de glucose présentant trois groupements hydroxyle disponibles et chimiquement actifs. On retrouve comme exemple de modification chimique, les amidons substitués avec des groupements cationiques ou anioniques. Il y a aussi l'oxydation, l'éthoxylation et la carboxyméthylation. Les amidons peuvent aussi être réticulés par plusieurs agents comme l'épichlorhydrine par exemple. L'amidon modifié chimiquement a aussi donné des résultats prometteurs dans l'industrie pharmaceutique comme matrice à libération prolongée. [69, 86]

Quelques exemples d'amidon modifié chimiquement :

- L'amidon hydroxypropylé : le groupement hydroxypropyle augmente la rétention de l'eau et réduit la réassociation des chaînes de l'amidon facilitant ainsi la formation d'un gel plus stable. Certaines études ont montré que le rapport amylose/amylopectine n'a pas d'influence sur la réaction tandis que d'autres études

ont montré que l'amylose est préférentiellement hydroxypropylé par rapport à l'amylopectine. [63]

- L'acétate d'amidon est produit par acétylation de l'amidon natif et permet d'obtenir des comprimés matriciels par compression directe. Ces amidons sont moins hydrophiles que la plupart des autres amidons modifiés à cause de la nature hydrophobe du substituant acétoxy. Le degré de substitution et la concentration de l'acétate de l'amidon peuvent être changés pour modifier le contrôle de la libération du PA de la matrice. [87]
- Les esters d'amidon sont préparés par acylation de l'amidon gélatinisé par un chlorure d'acide approprié dans un milieu alcalin afin d'assurer une substitution uniforme en augmentant la solubilité de l'amidon et l'accessibilité du réactif. [88]

## 1.2.4. Amylose

### 1.2.4.1 Amylose vitreux (« glassy amylose »)

Une libération de médicament spécifiquement au niveau du côlon est particulièrement utile pour le traitement local des maladies du côlon comme la maladie de Crohn, le syndrome du côlon irritable et la colite ulcéreuse. Ainsi, ces formes pharmaceutiques coloniques sont conçues pour rester intactes dans l'estomac et libérer leur PA dans le côlon. Les systèmes qui utilisent des matières dégradables par les enzymes bactériennes du colon sont considérés plus prometteurs que les systèmes dépendants du pH et du temps. Aussi, les matières naturelles sont préférées aux matières synthétiques, car elles sont plus disponibles et sécuritaires. [68, 89]

Ainsi, une composition à libération retardée à base d'amylose vitreux a été conçue pour permettre une libération au niveau du gros intestin à un pH 9 et une température de 37°C. L'amylose vitreux résiste à l' $\alpha$ -amylase pancréatique mais est dégradé par les enzymes bactériennes présentes dans le côlon. L'amylose a la capacité de former des films grâce à la gélification, mais ces films sont fragiles, gonflent dans l'eau et deviennent

perméables. L'addition d'un agent structurant, l'éthylcellulose insoluble dans l'eau, a permis une amélioration des propriétés physiques et mécaniques de ces films sans changer la sensibilité de l'amylose à la dégradation bactérienne. Cette composition est utile pour un diagnostic ou un traitement d'une maladie du côlon. [89-92]

Une fois arrivé dans le côlon, l'amylose vitreux est digéré par la microflore bactérienne pour donner des acides gras et des gaz non toxiques. Il est digéré par la microflore bactérienne car l'amylase liée aux cellules bactériennes est considérée plus efficace que l'amylase pancréatique dans les étapes initiales de l'hydrolyse de l'amidon. De plus, il y a une abondance de ces enzymes bactériennes dans le colon (plus de 50% des bactéries présentes dans les selles de l'homme) ce qui aide à la digestion de l'amylose résistant. [89, 93]

L'amylose vitreux présente des propriétés qui lui permettent d'être utilisé comme enrobage pour une libération au niveau du côlon : [94]

- formation aisée de films;
- non toxique;
- résistant à la digestion par les enzymes pancréatiques;
- sensible à la fermentation par les enzymes bactériennes dans le côlon.

Le mécanisme de libération se fait par diffusion. L'amylose donne une structure de film hétérogène et poreuse. En présence d'eau, le gonflement de l'amylose va mener à une perturbation de la structure du film et la formation de pores à travers laquelle la diffusion a lieu. Plus il y a d'amylose dans le film, plus la vitesse de libération augmente. Le rapport amylose/éthylcellulose a plus d'influence sur la libération que l'épaississement de l'enrobage. [89]

COLAL<sup>®</sup> : Un exemple de l'invention ci-dessus déjà commercialisé. C'est un enrobage pour les pellets, les comprimés ou les capsules, composé d'éthylcellulose et d'amylose vitreux. [95]

#### 1.2.4.2 Amylose réticulé

L'amylose réticulé est un excipient polymère pour les comprimés à libération contrôlée introduit sous le nom commercial de CONTRAMID®. Il est obtenu par la réaction de l'amylose (Hylon VII, amylose de maïs) avec le trimétaphosphate de sodium (auparavant l'épichlorhydrine) dans un milieu alcalin. Les comprimés préparés par compression directe avec de l'amylose réticulé et différents types de PAs gonflent en présence d'eau à cause de la diffusion du solvant à l'intérieur de la matrice formant ainsi une couche de gel élastique. Ils donnent une cinétique de libération anormale. C'est sa capacité de contrôler le gonflement et ainsi la libération dans un milieu aqueux en fonction de densité de réticulation qui en fait un hydrogel approprié comme excipient pharmaceutique. [46, 55, 96, 97]

Dans les comprimés d'amylose réticulé enrobés à sec, cette couche de gel extérieur joue le rôle d'une membrane de diffusion à travers laquelle le transport de PA a lieu, et le noyau du comprimé constitue le réservoir de PA. Après atteinte d'un état d'équilibre, une vitesse de libération constante est observée. Après un certain temps, la concentration du PA dans le compartiment interne diminue pour être inférieure à celle d'une solution saturée et le mécanisme de libération passe de l'ordre zéro au premier ordre. [46]

L'amylose réticulé provient de l'amidon riche en amylose Hylon VII (30% d'amylopectine et 70% d'amylose). [65]

Les comprimés sont préparés par compression directe et résistent au stress mécanique. L'augmentation de la force de compression de 0,15 à 5 tonne n'a pas montré de modification significative dans le profil de dissolution *in vitro*. [46]

Le degré de réticulation est défini comme la quantité d'épichlorhydrine en gramme utilisée pour la réticulation de 100 grammes d'amylose. En changeant le pourcentage d'épichlorhydrine et d'amylose, on obtient des degrés différents de réticulation, ce qui mène à différents degrés de gonflement quand le comprimé est en contact avec le milieu aqueux. La réticulation limite la capacité des granules à retenir l'eau et semble réduire le

pouvoir de gonflement de l'amidon, ajuste le niveau de viscosité à la valeur désirée, donne des comprimés à porosité réduite et ainsi mène à la formation d'un gel plus rigide. [46, 71, 81, 98, 99]

Plusieurs études ont été menées sur l'amidon de maïs riche en amylose et sa capacité à prolonger la libération. Celles-ci ont montré que le niveau de réticulation qui affecte le degré de prolongement de libération est principalement contrôlé par le contenu de l'amylose dans l'amidon. Plus le pourcentage de l'amylose augmente, plus la sensibilité de la matrice à la réticulation augmente. Ceci a été constaté par une comparaison entre les profils de libération de trois types d'amidon avant et après la réticulation et en changeant le degré de réticulation. Ces trois types d'amidon étaient l'amidon cireux, un amidon de maïs à haute teneur en amylose et l'amidon de maïs commun. [71]

Une augmentation du degré de réticulation est accompagnée d'une diminution du temps de libération ce qui n'est pas le cas avec les autres polymères matriciels. Les résultats de prolongation de la libération les plus satisfaisantes sont obtenus avec un faible degré de réticulation d'amylose. [98]

- À faible degré de réticulation (CLA-6, environ 0,6g d'épichlorhydrine), le temps de libération maximale obtenu est de 20-24h. L'excipient montre une cristallinité modérée avec une structure amorphe. [97, 98]
- Pour un degré de réticulation modéré (CLA-15), on observe une diminution dans le temps de libération (2-6 hr).
- Pour un degré de réticulation élevé (CLA-20), on obtient des propriétés de désagrégation et le polymère peut être utilisé comme un agent liant ou un délitant.

Lorsqu'on compare CLA-6 ayant une cristallinité modérée à CLA-20 plus amorphe, on constate qu'une structure ayant une organisation plus ordonnée avec une faible modification chimique est requise pour un contrôle de libération satisfaisant. Un faible degré de réticulation permet une stabilisation du réseau par des associations physiques, ce qui est nécessaire pour la prolongation de libération. En ce cas, les chaînes ont une large

mobilité menant à des liaisons hydrogène entre les chaînes d'amylose tendant à la formation de doubles hélices, limitant ainsi le nombre de groupements hydroxyle disponibles pour l'échange de l'eau, le gonflement et la diffusion de l'eau et du PA. Tandis qu'en cas de réticulation élevée, il y a une limite à la flexibilité des chaînes et les groupements hydroxyle restent disponibles pour l'hydratation et le gonflement. [96, 98]

Aussi dans le cas d'un amidon natif riche en amylose pré-gélatinisé (CLA-0), il y a un degré élevé d'ordre de doubles hélices. L'accès de l'eau dans cette structure cristalline est difficile car le comprimé n'est pas capable de gonfler normalement et des fissures sont observées durant le gonflement; en augmentant le degré de réticulation, la région amorphe augmente et il y a une perte de cristallinité, ce qui fait que les chaînes sont moins en ordre et plus flexibles. [97]

L'organisation du réseau matriciel et l'accès de l'eau ont un rôle dans la détermination de la cinétique de libération. Les structures cristallines sont moins susceptibles d'échanger l'eau tandis que dans les régions amorphes, les groupements hydroxyle sont libres de former des liaisons hydrogène avec l'eau. [98]

Afin d'accélérer la libération de certains PA à solubilité limitée, de l' $\alpha$ -amylase a été ajoutée au comprimé d'amylose réticulé. Cette enzyme est capable d'hydrolyser la liaison glucosidique  $\alpha$ -(1 $\rightarrow$ 4) existant dans le substrat semi synthétique d'amylose réticulé et ainsi la libération est contrôlée par deux mécanismes, l'hydratation et le gonflement des comprimés suivis d'une hydrolyse enzymatique interne du gel hydraté (une érosion), ce qui augmente la perméabilité du gel et peut produire des trous et des fissures dans la barrière du gel. L'effet de l' $\alpha$ -amylase à l'intérieur du comprimé est beaucoup plus significatif que lorsqu'elle est dans le milieu de dissolution, car dans le comprimé elle est retenue dans un espace limité alors que la surface du gel exposé à l'enzyme est large, mais dans le milieu de dissolution l'enzyme est dispersée et est en contact seulement avec la surface externe du comprimé. [96, 100]

La cristallinité et la surface exposée du comprimé sont considérées comme les paramètres les plus importants contrôlant l'hydrolyse de l'amidon. L'enzyme attaque la

région amorphe plus facilement que la région cristalline et un accroissement de la surface augmente l'accessibilité du substrat aux enzymes. La résistance des comprimés d'amylose réticulé à la dégradation enzymatique peut être améliorée par l'incorporation de polymères (HPMC, oxyde de polyéthylène) capables de former des gels lors du contact avec l'eau mais ne se dégradant pas au contact de l' $\alpha$ -amylase et diminuant la diffusion de l'enzyme dans le substrat d'amylose réticulé. [65]

On retrouve comme exemples d'agents de réticulation autres que l'épichlorhydrine, le triméthaphosphate trisodique, l'anhydride acétique ou adipique et l'oxychlorure de phosphore ainsi que toute autre molécule capable de réagir avec deux ou plusieurs groupements hydroxyle. [100, 101]

#### **1.2.4.3. Amylose substitué**

L'amylose substitué, généralement un éther, est utilisé comme excipient pharmaceutique pour la libération contrôlée. [32, 34]

Une simple réaction d'éthérisation évite la rétrogradation des chaînes d'amylose et augmente le caractère hydrophile et ainsi la capacité absorption d'eau de l'amidon. [32, 34]

La conformation de l'amylose est une hélice de dimension variable, gauche avec un noyau ouvert, ce qui mène à diriger le groupement hydroxyle présent sur le carbone n°6 hors du noyau. Par conséquent, il est le plus actif suivi par le groupement hydroxyle sur C-3 et C-2. Ainsi, la modification chimique par substitution a lieu par éthérisation de ces groupements. [102]

L'amylose substitué peut être préparé en une seule étape par la réaction avec l'agent substituant dans un milieu alcalin qui assure une activation des sites réactifs. Le substituant (A-R) peut présenter une fonction réactive (A) époxyde, halogène ou une fonction organique ou inorganique appropriée pour réagir avec le groupement hydroxyle situé sur la chaîne amyliacée et R est le radical organique. La structure du comprimé et les propriétés de prolongement de libération dépendront de la longueur de la chaîne R, son hydrophobie, la présence de groupements hydroxyle et de fonctions ionisables. Plus l'agent de substitution

est hydrophobe, plus le polymère obtenu est hydrophobe. Le degré de substitution (DS) est le nombre de moles de l'agent substituant par Kg d'amidon à haute teneur en amylose. Donc, l'augmentation du DS rend la matrice moins hydrophile et moins d'eau peut pénétrer la matrice ce qui fait que la libération devient plus lente. [32, 102]

L'augmentation du DS empêche l' $\alpha$ -amylase d'atteindre son site de dégradation vraisemblablement à cause de l'effet stérique généré par l'augmentation du nombre des substituants sur la chaîne d'amylose. [103]

La substitution par hydroxypropylation a été étudiée sur l'amidon cireux, l'amidon de maïs à haute teneur en amylose 70% (Hylon VII) et l'amidon de maïs commun. Dans le cas de l'amidon cireux, la vitesse de libération du PA a augmenté tandis que pour les autres types d'amidon, le groupement hydroxypropyle a ralenti la vitesse de libération. Cette substitution par hydroxypropylation a aussi pu fournir une protection de l'amidon contre l'hydrolyse par l' $\alpha$ -amylase. [63]

Comme autres exemples de recherches récentes menées sur l'amylose substitué, on peut citer la carboxyméthylation de l'amylose par éthérisation des groupements hydroxyle de l'amylose par l'acide monochloracétique ou son sel de sodium sous conditions alcalines. Un excipient hydrophile ionique est ainsi obtenu, capable de moduler la libération de PA selon la valeur du pH. Dans un milieu acide ayant un pH en-dessous du  $pK_a$  de cet excipient, une diminution de la vitesse de libération est observée à cause de la protonation du groupement carboxylique (COOH) et la formation des liaisons hydrogène améliorant la résistance de la couche de gel. Dans le cas d'un milieu alcalin ayant un pH au-dessus du  $pK_a$  de l'excipient, la déprotonation diminue la résistance de la couche de gel par l'augmentation de l'hydratation de la matrice et des forces répulsives entre les groupements carboxyliques dissociés (COO<sup>-</sup>), augmentant ainsi la vitesse de libération. [104]

1.2.4.3.1. SA,G-2,7

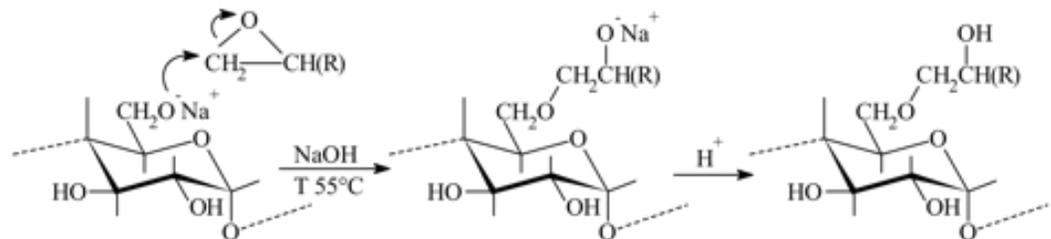


Figure 1.4: La synthèse de l'amylose substitué par 1,2-époxypropanol. [34]

SA,G-2,7 est obtenu par étherification des groupements hydroxyle sur la chaîne d'amylose en utilisant le glycidol (1,2-époxypropanol) (agent de substitution non ionique), menant à un amylose substitué SA,G-n, où G est le glycidol et n le degré de substitution (DS).

La matrice SA, G-2.7 peut être utilisée pour un grand nombre de PAs peu importe leur nature, solubilité ou concentration. Elle a des propriétés d'un agent liant, ce qui permet l'incorporation d'une grande concentration de PAs dans la formulation. Les mécanismes de libération du médicament impliqués par la matrice SA.G-2.7 sont la diffusion, la relaxation, le réarrangement moléculaire, et parfois l'érosion. [34, 105-107]

Profil de libération du PA:

Ce polymère a la capacité de s'hydrater et former une couche de gel rigide qui contrôle la libération. Ces matrices permettent une libération de PA hybride, typique d'une matrice hydrophile et d'un système réservoir. Dans le profil de libération, on observe trois régions : [32, 108, 109]

- La première est caractéristique d'un effet burst ayant une vitesse de libération très rapide ce qui est typique d'un système matriciel à cause de la dissolution du PA présent à la surface externe du comprimé car aucune couche de gel ne s'est encore formée.

- La deuxième région présente une vitesse de libération constante maintenue pour quelques heures grâce à la formation d'une couche gélifiée qui agit comme une barrière de diffusion qui gêne la pénétration de l'eau et ralentit la libération du PA par diffusion.
- La troisième région montre un déclin de la vitesse de libération selon une cinétique de premier ordre.

Les deux dernières régions sont plus typiques d'un système réservoir.

Effet de degré de substitution (DS) :

Sans substitution, l'amylose ne présente aucune propriété de prolongement de libération. Un changement du DS entre (0.4-3.4) n'a pas d'influence sur le profil de libération tandis que ce DS faible (0.4-3.4) a une grande influence sur l'absorption de l'eau. Un DS élevé (5.7-7.0) produit une diminution dans le temps de libération. [32, 102, 108]

Dans le cas d'un faible DS, la matrice atteint un état d'équilibre de relaxation rapidement et le mécanisme de transport et de libération de PA dominant est la diffusion fickienne. L'augmentation de DS augmente le nombre de groupements hydroxyle et rend la matrice plus hydrophile accélérant ainsi la pénétration du solvant; ceci mène à une structure plus gélifiée et conséquemment la relaxation des chaînes d'amylose substitué devient le mécanisme dominant de transport de PA. [32, 102, 103]

Effet de force de compression :

La fabrication des comprimés à partir du polymère SA,G-2,7 se fait simplement par un mélange à sec des excipients et des PAs suivi d'une compression directe. Un changement de la force de compression entre 0.5 et 5 tonnes/cm<sup>2</sup> n'a pas d'effet sur les propriétés de libération, de même qu'elle n'a aucune influence sur l'absorption de l'eau. [105, 108, 109]

Effet de la taille et le poids du comprimé :

Une augmentation du poids du comprimé cause un ralentissement dans la vitesse de libération. Les comprimés ayant un poids trop faible sont trop minces pour former une membrane contrôlant la libération. [105, 108]

Le poids du comprimé a aussi un effet sur l'absorption d'eau. L'absorption d'eau par unité de masse de SA,G-2.7 diminue en fonction du poids du comprimé, ce qui n'est pas le cas de l'HPMC. SA,G-2.7 absorbe moins d'eau mais le pourcentage absorbé dépend fortement de la masse des comprimés. [108, 110]

Effet de la concentration du principe actif : Des études précédentes menées en utilisant l'acétaminophène comme PA ont trouvé qu'en cas d'une concentration de PA plus grande que 30% p/p, l'augmentation de la quantité du PA est accompagnée par une diminution du temps de libération à cause de l'érosion du comprimé qui accélère la libération. Par contre, dans le cas d'une concentration inférieure à 30%, l'augmentation de la quantité de PA est accompagnée d'une augmentation du temps de libération, à cause de la formation d'une membrane entourant le comprimé qui contrôle la libération. L'augmentation de concentration augmente le contenu du réservoir ainsi que le temps de libération. [108]

Effet de la présence d'électrolytes : ils augmentent l'absorption d'eau. Une concentration de chlorure de sodium jusqu'à 15% ne cause aucune érosion et garde la couche du gel stable et rigide, mais plus de 15% peut mener à la faiblesse du gel et une augmentation de la vitesse de libération. [109]

Effet de la présence d'un lubrifiant hydrophobe : il entraîne une diminution d'absorption d'eau à cause de l'augmentation de l'angle de contact entre le liquide et les particules du polymère. [106]

Donc la présence d'électrolyte et de lubrifiant hydrophobe est capable d'ajuster la performance du SA,G-2.7 pour contrôler la diffusion d'eau. [106]

Cette matrice n'a montré aucune dégradation en présence de l'enzyme  $\alpha$  amylase et le gel est stable. [103]

#### 1.2.4.3.2. Le carboxyméthylamidon à haute teneur en amylose (HASCA)

Le sel sodique du carboxyméthyl amidon à haute teneur en amylose est un excipient intéressant pour les formes pharmaceutiques solides à libération prolongée. C'est un polymère ionique et sa synthèse est semblable à celle du polymère SA,G-2.7. C'est cependant l'agent de substitution chloracétate de sodium qui réagit avec le groupement hydroxyle C6 par étherification en milieu basique. [107]

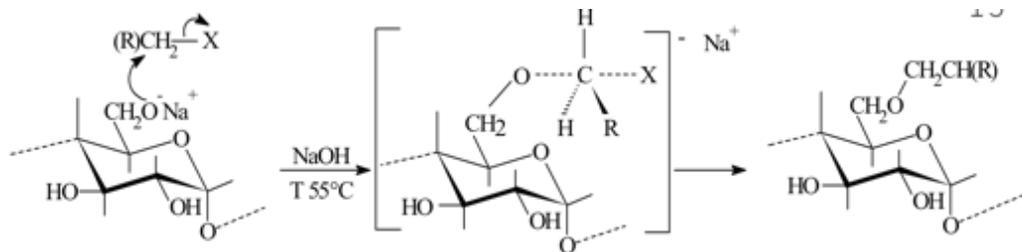


Figure 1.5 : la synthèse du HASCA par substitution par le chloracétate de sodium. [34]

Profil de libération :

Les profils de libération à partir de matrices de HASCA sont moins linéaires que celle du SA,G-2.7. La libération à partir de cette matrice se fait à trois étapes comme celle du SA, G-2.7, commençant par un effet burst deux fois plus important que dans le cas du SA, G-2.7 à cause de l'état ionisé du groupement carboxylique à  $\text{pH} = 7.4$  ce qui favorise la dissolution du PA grâce à l'environnement hydrophile créé en accélérant la pénétration de l'eau dans la matrice jusqu'à ce que le gel puisse se structurer correctement. Ensuite, on observe une libération constante (ordre zéro), suivie par une diminution de la vitesse de libération ce qui est un comportement typique d'un système réservoir et non d'un système matriciel. La libération à partir des matrices à base de HASCA est contrôlée par la diffusion fickienne et la relaxation du polymère ce qui peut être exprimé par l'équation de Peppas. [34, 110]

Le HASCA, en particulier le SA,CA<sub>LAB</sub>-1.8 préparé dans notre laboratoire, présente une certaine similarité avec le polymère SA,G-2.7 comme les bonnes propriétés de libération prolongée. Celle-ci ne semble pas affectée par le DS tandis que le DS influence l'absorption d'eau non seulement à cause de la nature hydrophile du substituant mais aussi à cause de son caractère ionisable. Dans le cas du SA,CA<sub>LAB</sub>1.8, on observe une plus grande absorption d'eau menant à la formation d'une couche de gel assez rigide pour freiner la pénétration de l'eau et ainsi la libération du PA, mais en même temps assez élastique pour résister aux forces osmotiques évitant ainsi l'éclatement du comprimé. [34, 110]

La fabrication d'un lot pilote industriel de HASCA a donné une forme amorphe non convenable pour la fabrication des comprimés, ni pour la libération prolongée, et cela même à une force de compression très élevée. La poudre de HASCA a été dispersée dans de l'eau chaude et ensuite précipitée par addition d'éthanol, mais une large quantité d'éthanol était requise. Dès lors, un processus de séchage par atomisation (*spray-drying*) a été conçu pour transformer le HASCA amorphe prégélatinisé en HASCA fonctionnel pour réaliser une production industrielle plus économique. La transformation du polymère HASCA par dispersion hydroalcoolique suivie du *spray-drying* a permis d'obtenir des comprimés matriciels à libération contrôlée ayant une bonne performance et diminuer la quantité requise d'éthanol jusqu'à un rapport final d'éthanol/HASCA égal à 3.2. On réalise une suspension constituée de HASCA amorphe et d'une solution hydroalcoolique chauffée à 70°C et gardée à cette température pendant une heure sous agitation et puis refroidie à 35°C. Ensuite un volume d'éthanol est ajouté graduellement et la suspension finale est séchée par *spray-drying* ce qui permet d'obtenir le HASCA sous forme d'une poudre fine ayant de bonnes propriétés mécaniques. Ceci serait dû à la diminution de taille des particules du HASCA amorphe prégélatinisé suite au séchage par atomisation et aussi la combinaison de l'eau et l'éthanol qui peuvent avoir un effet plastifiant menant à une fusion partielle de l'excipient (« *sintering* ») et un réarrangement de particules sous compression. La variation dans le pourcentage de la composition de la solution hydroalcoolique influence seulement les propriétés mécaniques du comprimé et non la vitesse de libération. Ainsi le

produit obtenu est caractérisé par une densité inférieure apparente de particule et une force d'écrasement plus élevée. [86, 110]

Les comprimés à base de HASCA atomisé ou Spray dried HASCA (SDHASCA) sont faciles à préparer par compression directe. Des forces de compression de 1 à 2,5 tonnes/cm<sup>2</sup> n'ont montré aucune influence sur les propriétés de libération pour les comprimés ayant un poids de 400 à 600 mg, soient des valeurs normales utilisées dans la compression au niveau industriel. [110]

Des études de la dureté des comprimés de HASCA ont montré ses bonnes propriétés de compression, à tel point qu'aucun agent liant n'est nécessaire, ce qui simplifie le processus de formulation. [110] Le degré de substitution du HASCA industriel est de 0,05. [34]

Les polymères SA, CA-0,05 ont un problème de rigidité et de manque d'élasticité ce qui empêche un gonflement adéquat et mène à des fissures. Des essais d'association de substances de meilleure élasticité à l'état gélifié comme des polymères non ioniques, des polymères ioniques, de l'amidon à haute teneur en amylose, des diluants solubles et non ioniques et des diluants insolubles ont été essayés sans succès. Enfin des substances ioniques solubles ont aussi été essayées comme des acides et des bases organiques de faible poids moléculaire, des agents tampons et des électrolytes tels que le chlorure de sodium. Le meilleur résultat a été obtenu par l'addition de chlorure de sodium qui améliore l'intégrité du comprimé en retardant l'apparition de son éclatement jusqu'à même sa disparition. Ceci permet au comprimé de maintenir l'intégrité de la matrice gonflée dans un milieu subissant un changement de pH semblable à l'évolution de pH au TGI. En plus, le NaCl ne modifie pas l'effet burst mais accélère simplement la libération du PA. En cas d'absence de chlorure de sodium, les comprimés de HASCA craquent, peut-être à cause de la rigidité du gel qui empêche la pénétration de l'eau et ainsi la diffusion du PA diminue ce qui mène à une pression osmotique interne trop importante. Il est possible que le NaCl maintienne un équilibre entre (1) les liaisons hydrogène produites par l'association des groupements -COOH et -OH ce qui accélère la rigidité du gel et maintient la structure de la matrice et (2)

le gonflement des chaînes du polymère augmenté par la répulsion due au groupement -COO<sup>-</sup> ce qui donne à la matrice l'élasticité nécessaire. Les études ont montré que la performance de la matrice HASCA contenant une large quantité de matières solubles est meilleure jusqu'à un certain niveau où l'érosion a lieu. [34, 107, 110]

Malgré la présence du chlorure de sodium, le profil de libération n'est pas influencé par la force de compression ni par la présence de lubrifiant dans les comprimés. [32]

Les comprimés à base de SA, CA-0,05 ont montré de bonnes propriétés de contrôle de la libération des PAs non ioniques ainsi que pour les PAs ioniques et solubles. Une augmentation de la concentration en PA soluble est accompagnée par une accélération de libération. Il se peut que la quantité élevée de PA soluble empêche la formation de la membrane et qu'on se retrouve en présence d'une structure matricielle classique. [34]

Le profil de libération n'est pas influencé par l'acidité ni le temps de résidence dans le milieu acide. La matrice de HASCA se comporte alors comme la matrice SA,G-2.7, car à cette valeur de pH, la fonction carboxylique n'est pas ionisée et le polymère se comporte comme s'il était non ionique. Ceci peut aussi être dû à la combinaison du NaCl et des groupements carboxyliques produisant un milieu tamponné à l'intérieur de la matrice ce qui la rend résistante au changement de pH, un avantage pour éviter les changements inter et intra sujets. [34, 107]

Le gonflement des comprimés d'amylose substitué peut être considéré comme modéré lorsqu'on le compare avec les autres excipients matriciels hydrophiles comme l'HPMC. Ceci est particulièrement vrai dans le cas de l'HASCA à cause de la formation d'un gel rigide ayant une résistance mécanique surprenante à l'état gélifié. [107]

Effet du poids du comprimé : l'augmentation du poids, en fait l'augmentation de l'épaisseur des comprimés puisque leur diamètre reste constant, entraîne une augmentation du temps de libération. En effet, le solvant pénètre à la même vitesse et la même profondeur dans le comprimé quelque soit sa taille de sorte que le noyau sec ou partiellement hydraté augmente en fonction de la masse du comprimé. On peut considérer ce noyau comme un

réservoir qui nécessiterait plus de temps pour être vidé. L'augmentation de masse de comprimé accroît la contribution du mécanisme de diffusion dans le contrôle de la libération. [110]

Effet du contenu en PA : Des études utilisant 10 à 40% d'acétaminophène ont montré qu'une augmentation du contenu de PA va de pair avec une augmentation du temps de libération malgré les fissures qui apparaissent. L'HASCA est cependant capable de former un gel rigide et résistant après l'apparition des fissures, étant ainsi capable de maintenir une libération prolongée. En protégeant ainsi le réservoir et en augmentant son contenu en PA, plus de temps est nécessaire pour la libération. [110]

### **1.2.5. Autres polymères**

Comme exemples de polymères polysaccharides naturels ou semi-synthétiques, il y a l'agar-agar, les alginates, les polysaccharides à base de mannose et de galactose, l'inuline, le chitosane, les gommes naturelles comme la gomme tragacathe (adragante), le veegum et l'acide alginique. [28, 30]

Ces excipients ont la capacité de gonfler en présence d'eau et former une consistance comme le gel. Ils peuvent fournir ainsi une barrière naturelle à la diffusion d'un médicament dans un comprimé jusqu'à ce que tout le médicament se dissolve et diffuse hors du comprimé. [28]

Voici une brève description de certains de ces excipients :

Gommes naturelles : elles forment une solution très visqueuse dans l'eau et figurent parmi les émulsifiants et les épaississants les plus utilisés. Les gommes naturelles comme la gomme xanthane et la gomme Guar sont des polymères sensibles au changement de pH. Les plus importantes considérations dans ces types de formulation sont la force de gélification des matériaux gommeux et leurs concentrations utilisées. [28, 35]

La gomme xanthane est un hétéro-polysaccharide à poids moléculaire élevé, utilisé comme agent épaississant dans l'industrie alimentaire et comme hydrocolloïde à épaissir,

suspendre, émulsionner et stabiliser les systèmes à base d'eau dans la pratique pharmaceutique. Il a été trouvé que la gomme xanthane est un excipient effectif pour les formulations à libération prolongée. Une petite quantité de ce polysaccharide peut retarder la libération du PA, ce qui peut permettre la formulation d'une large dose de PA sans augmentation du poids du comprimé. La gomme xanthane est caractérisée par la formation rapide d'une couche de gel lors de son contact avec le milieu de dissolution ce qui lui permet un contrôle de la libération pour une longue durée. Grâce à cette hydratation et au gonflement rapides, la libération suit principalement une cinétique typique du cas I de diffusion. [52]

La gomme Guar : Ses propriétés de gélification retardent la libération de PA. Elle a déjà étudiée par plusieurs chercheurs pour un ciblage au côlon à cause de sa sensibilité à une dégradation dans l'environnement colique suite à la présence des enzymes microbiennes. [90]

La gomme tragacathe est incapable de former rapidement une couche de gel et doit donc être utilisée en association avec d'autres polymères dans les matrices gonflables. [35]

Les alginates : ils gélifient moins bien et sont utilisés comme stabilisant et agent épaississant. [28]

Le chitosane est un polymère linéaire fonctionnel dérivé de la chitine. Il n'est pas digéré dans le tractus gastro-intestinal supérieur par les enzymes digestives de l'homme mais il est sensible à une hydrolyse glycosidique par les enzymes microbiennes du côlon car il contient des liaisons glycosidiques. [90]

Un grand nombre de polymères naturels ou synthétiques sont utilisés comme excipients dans les systèmes de libération de médicaments. Comme exemples de polymères synthétiques, on retrouve : [111]

- Polyvinylpyrrolidone (PVP) : un homopolymère de N-vinylpyrrolidone. utilisé comme agent de suspension et agent de dispersion et aussi comme liant et agent de granulation.

- Les polyméthacrylates (Co polymérisâtes de l'acide méthacrylique ou acrylate d'éthyle) et les dérivés de polyvinyle (acétate de polyvinyle phthalate) : utilisés pour la libération entérique [89].

## 2. HYPOTHÈSES

Dans un premier temps, HASCA permet de retarder la libération d'un médicament. Une autre méthode commune pour prolonger l'action d'un médicament est de diminuer sa solubilité. La forme sel est plus soluble que la forme non-ionisée. La vitesse de dissolution est fonction de la solubilité d'un PA alors comme mentionné précédemment dans l'introduction, la vitesse de dissolution de la forme sel du médicament est plus rapide que celle de la forme acide ou base libre, En utilisant ce concept, nous pouvons moduler la vitesse de libération en l'accélération par la forme sel ou la diminuer par la forme libre (acide ou base) du PA.

Ainsi, la combinaison d'un PA acide ou d'un PA alcalin avec leur sel dans un seul comprimé à base d'HASCA, pourra mener à une vitesse de libération prolongée intermédiaire convenable pour des comprimés administrés une fois par jour.

## 3. OBJECTIFS

L'objectif de cette étude est d'étudier l'influence la nature du PA et de la matrice sur le profil de libération à cause de la présence des groupements carboxyliques dans les matrices à base de HASCA.

D'autre part, on étudiera également la possibilité d'obtenir des comprimés qui ont un temps de libération convenable pour une administration une fois par jour en jouant sur la combinaison d'un PA acide avec son sel ou un PA alcalin avec son sel.

Cette étude comporte deux parties :

1. Des essais comprenant un principe actif acide ou alcalin avec son sel:
  - Étudier le profil de la libération de différents lots de comprimés contenant un PA acide (naproxène acide) ou un PA alcalin (tétracycline);

- Étudier le profil de la libération de différents lots de comprimés contenant le sel d'un PA acide (naproxène de sodium) ou le sel d'un PA alcalin (chlorhydrate de tétracycline);
- Étudier le profil de la libération de différents lots de comprimés contenant une combinaison de ce PA acide avec son sel ou ce PA alcalin et son sel;
- Trouver les proportions adéquates de la combinaison du PA acide et son sel et du PA alcalin et son sel afin d'obtenir un temps de libération convenable du PA pour libération d'une fois par jour;
- Étudier le mécanisme et la cinétique de libération de ces différents lots ainsi que l'évaluation macroscopique de l'intégrité de ces comprimés;
- Accomplir des tests de dissolution intrinsèque dans les différents pH (1.2 ; 6.8 et 7.4) afin de déterminer la solubilité et la vitesse de dissolution du naproxène acide, son sel de sodium, de la tétracycline et son chlorhydrate.

## 2. Études de comparaison:

- Effectuer quelques essais en utilisant l'HPMC comme matrice hydrophile afin d'évaluer les différentes propriétés de gélification des matrices d'amylose substitué.
- Effectuer quelques essais en utilisant le SA,G-2.7, une matrice d'amylose substitué non ionique, afin d'évaluer le rôle particulier du groupement carboxylique du HASCA.

## 4. MATÉRIAUX ET MÉTHODES

### 4.1. Matériaux :

- HASCA amorphe (60% amylose et 40% amylopectine) a été obtenu de Roquette Frères, Lestrem, France.
- HPMC (Methocel K4M) Dow Chemical Co., Midland, MI, É.-U.
- SA,G-2,7 préparé au laboratoire selon la méthode décrite à la section 1.2.4.3.1.
- Le naproxène acide et le naproxène de sodium: (s) – (+) -6-méthoxy-alpha-méthyl-2-acide naphthalène acétique ,98%, et son sel de sodium ont été obtenus de Sigma-Aldrich Canada Ltd, Okaville, Ontario, Canada

Numéro de lot du naproxène acide : 09016hj, sa date de retest recommandé est juin 2012.

Numéro de lot du naproxène de sodium : 107k1628, sa date de retest recommandé est octobre 2013.

Le naproxène est largement utilisé comme anti-inflammatoire, analgésique, et antipyrétique. Son  $pK_a$  est de 4,2, et c'est donc un acide faible. Il est pratiquement insoluble dans l'eau (15.9 mg/l), pratiquement insoluble à un pH de 1,2 et soluble à  $pH \geq 8$ . Il a un taux d'absorption lent comparé à son sel (le naproxène de sodium) qui est plus soluble dans l'eau et caractérisé par un taux d'absorption plus rapide.[112] [113-115]

- La tétracycline et le chlorhydrate de tétracycline ont été obtenus de Sigma-Aldrich Canada Ltd, Okaville, Ontario, Canada.

Numéro de lots de la tétracycline : 1404215 et sa date de fabrication est aout 2008.

Numéro de lots du chlorhydrate de tétracycline : 088k0680 et sa date de retest recommandé est septembre 2012.

La tétracycline est largement utilisée comme un antibiotique à large spectre et elle a plusieurs applications thérapeutiques. La tétracycline (« TTC ») est classée par l'USP. comme légèrement soluble dans l'eau tandis que le chlorhydrate de tétracycline (« TTC.HCl ») est soluble dans l'eau (1.33 g/l). La tétracycline a une solubilité élevée dans un milieu dont le pH est inférieur à 2, soit 57,96 mg/ml à un pH égal à 1.2. C'est un médicament amphotère, qui possède plusieurs valeurs de  $pK_a$ . Sa solubilité atteint une valeur minimale pour un pH de 3 à 6 et augmente à nouveau après  $pH = 6$  ; donc, la TTC a une solubilité élevée dans les acides forts et les milieux alcalins forts. [115-117]

- L'alcool éthylique anhydre a été obtenu de Commercial alcohol Inc. (Brampton, Ontario, Canada).
- Seringue de 25ml Époxy (Lepage) : époxy adhésif (résine + durcisseur), imperméable à l'eau résistant à la chaleur. Obtenue de Canadian Tire, Montréal, Québec, Canada.

## 4.2. Méthodes :

### - Séchage

Afin de transformer le HASCA amorphe en un excipient convenable pour des comprimés à libération prolongée, HASCA a été dispersé dans une solution hydroalcoolique (20 ml d'éthanol+80ml d'eau) chauffée à 70°C. Cette dispersion a été gardée à cette température et sous agitation pendant une heure. Ensuite elle est refroidie à 35 °C et un autre volume de 33,5 ml d'éthanol y est ajouté progressivement. La suspension hydroalcoolique de HASCA ainsi obtenue est transférée à un sécheur, atomiseur (Büchi B-290 Mini Spray-Dryer) et atomisée à 140°. Nous obtenons ainsi du HASCA séché sous la forme d'une poudre fine et sèche. [86, 110]

### - Préparation des comprimés :

Différents lots de comprimés de 500 mg ont été préparés par compression directe. Les premiers lots de comprimés contenaient du naproxène acide et/ou du naproxène de

sodium avec des proportions de 10%, 20%, 30% et 40% p/p du poids total du comprimé. Les deuxièmes lots de comprimés contenaient de la tétracycline et/ou du chlorhydrate de tétracycline avec des proportions de 5%, 10% et 20% p/p du poids total du comprimé. Les PAs ont été mélangés manuellement à sec avec du HASCA à l'aide d'un mortier et un pilon pour briser les agrégats, et puis 500 mg du mélange ont été pesés, puis comprimés dans une matrice de 1.03 cm de diamètre par un poinçons plat à l'aide d'une presse hydraulique manuelle (C-30 Research and industrial Instruments Company, London, UK). La force de compression était de 2.5 tonnes pour 20 secondes. Aucun lubrifiant n'a été utilisé. Aussi aucun électrolyte n'a été ajouté pour être capable d'étudier indépendamment l'effet des PAs modèles utilisés sous forme saline.

- Évaluation de la libération de principe actif :

Afin d'évaluer la libération du PA *in vitro*, des tests de dissolution dans un milieu de pH variable, similaire au gradient de pH présent dans le TGI ont été faites. Les comprimés ont été placés une heure dans 900 ml d'acide chlorhydrique (pH 1.2), puis transférés dans 900 ml d'un milieu de tampon phosphate (0,2M) pH 6.8 pour trois heures et puis finalement transférés dans un autre milieu de tampon phosphate (0,2M) pH 7.4 jusqu'à la fin de libération. Ceci est semblable au cheminement du comprimé dans le corps humain commençant dans l'estomac (pH 1.2), se poursuivant à travers le jéjunum (pH 6.8) et se terminant dans l'ilium et le colon (pH 7.4). La température a été maintenue de 37 °C dans un appareil de dissolution No. 2 USP. XXIII (DTB 678 équipé de l'installation thermostatique de circulation VTC-100, Logan instruments Corp., New Jersey, É.-U.), équipé avec des palettes rotatives tournant à 50 rpm. Une maille métallique a été placée à la base du récipient en verre sous les comprimés afin d'éviter le collage des comprimés dans le récipient et assurant ainsi une libération de tous les côtés du comprimé. Un échantillon de 10 ml a été prélevé à différents temps pendant le test et a été remplacé par un volume similaire de tampons. La libération du PA était suivie par analyse spectrophotométrique (Spectrophotomètre, CB4OFJ, Biochrom. Ltd, Cambridge, England) à 262 nm pour le

naproxène et 270 nm pour la tétracycline. Chaque formulation de comprimé a été testée en triplicata, les résultats présentés sur les graphiques correspondent à la moyenne et une barre d'erreur représente  $\pm$  l'écart type. Les résultats ont été corrigés en fonctions des volumes prélevés. [107, 110]

- Vitesse de dissolution intrinsèque :

Une quantité de 350 mg de chaque PA pur a été comprimée dans une matrice de diamètre connu, 1.03 cm, afin de produire des comprimés de surface connue et fixe de 0.8 cm<sup>2</sup> en utilisant une presse hydraulique manuelle de 30 tonnes (C-30 Research and industrial Instruments Company, London, UK) avec une force de compression de 2.5 tonnes pendant 2 min afin d'obtenir des comprimés qui ne se désintègrent pas.

Les comprimés obtenus sont placés dans une capsule en plastique et entouré par de l'époxy imperméable à l'eau de façon qu'une seule face soit en contact avec le milieu de dissolution face aux palettes de l'appareil de dissolution. La capsule est placée dans une position fixe sur la surface inférieure des récipients de dissolution de manière à diminuer les variations dans les conditions hydrodynamiques. Les palettes rotatives sont positionnées à une distance d'approximativement 3.8 cm de la capsule. Les palettes et la capsule doivent être alignées afin d'assurer une hydrodynamique cohérente. Les bulles d'air doivent être évitées à la surface du comprimé.

Afin de se rapprocher des conditions *in vivo*, ces tests ont été faits dans un appareil de dissolution USP No. II, dans un milieu soit de pH 1.2, 6.8 ou 7.4 à une température de 37 °C et les palettes rotatives sont soumises à une agitation de 50 rpm. Des échantillons de 10 ml ont été prélevés à des intervalles de temps réguliers, suivi par des analyses spectrophotométriques à 262 nm pour le naproxène et 270 nm pour la tétracycline.

- Courbe de calibration :

Pour le naproxène acide et le naproxène de sodium des concentrations standards de 0,5, 5, 10, 25 et 50 mg/ml ont été préparées en utilisant des tampons phosphate (0,2M) de pH 6,8 et 7,4. Des concentrations standards de 2, 5, 10 et 20 mg/ml de tétracycline et chlorhydrate de tétracycline ont été préparées pour chacun des pH 1,2, 6,8 et 7,4. Ceci a été suivi par des analyses spectrophotométriques à 262 nm pour le naproxène et 270 nm pour la tétracycline calculant ainsi l'absorbance correspondante à chaque concentration. L'analyse est faite trois fois pour chaque concentration. L'absorbance obtenue était toujours entre 0 et 1 UA. À partir de l'équation de la droite du graphique, le coefficient de régression ( $r^2 = 0,999$ ), la concentration et ainsi la quantité libérée ont été calculés.

Aucune solution standard n'a été préparée en cas du naproxène dans le tampon de pH 1,2, car le naproxène était insoluble dans ce pH et on a presque pas obtenu de libération de naproxène dans ce milieu de pH 1,2.

## **5. RÉSULTATS ET DISCUSSION**

### **5.1. Profils de libération du naproxène acide et du naproxène de sodium**

La figure 5.1 présente les résultats de libération obtenus pour les matrices à base de HASCA contenant différents pourcentages de naproxène de sodium. La vitesse de libération augmente lorsque la concentration du naproxène de sodium croît. Le temps de libération de plus de 90% du PA était de 8-10, 8-10, 10-12 et 14-16 heures pour les comprimés de 40%, 30%, 20% et 10% p/p naproxène de sodium respectivement. On observe qu'à pH 1.2, aucune libération de PA n'apparaît. L'allure particulière du profil de libération montré par les comprimés ayant une concentration de 40 % de PA peut s'expliquer par le fait qu'on s'approche rapidement d'une certaine saturation du milieu ce qui finit par retarder la dissolution du PA alors que la forte concentration empêchait la bonne structuration du gel au début du phénomène et ainsi accélérât plutôt la libération de PA en début de processus.

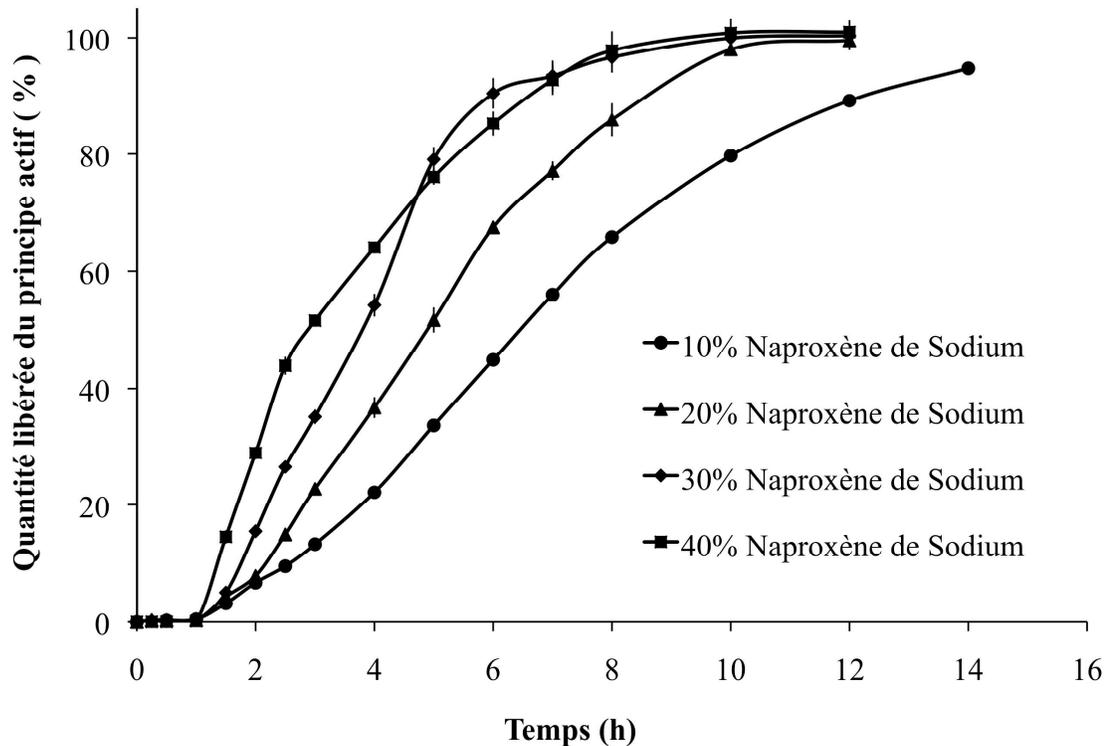


Figure 5.1: Profils de libération des comprimés de 500 mg naproxène de sodium.

Un tel modèle de profil de libération ayant lieu avec l'amylose substitué a déjà été expliqué dans des études précédentes [102, 108]. Quand le contenu en PA soluble augmente, la prise d'eau augmente ce qui empêche la formation de gel et cause une augmentation de pression osmotique pour finalement amener une érosion physique à la surface des comprimés causant ainsi une accélération de la libération. Tandis qu'en cas de concentration faible du PA, il y a deux facteurs qui contrôlent la libération et qui empêchent la diffusion du PA à l'intérieur de la matrice et ainsi retardent la libération : une association entre les chaînes linéaires de l'amylose substitué et la viscosité du gel (figure 5.2). [102, 108]

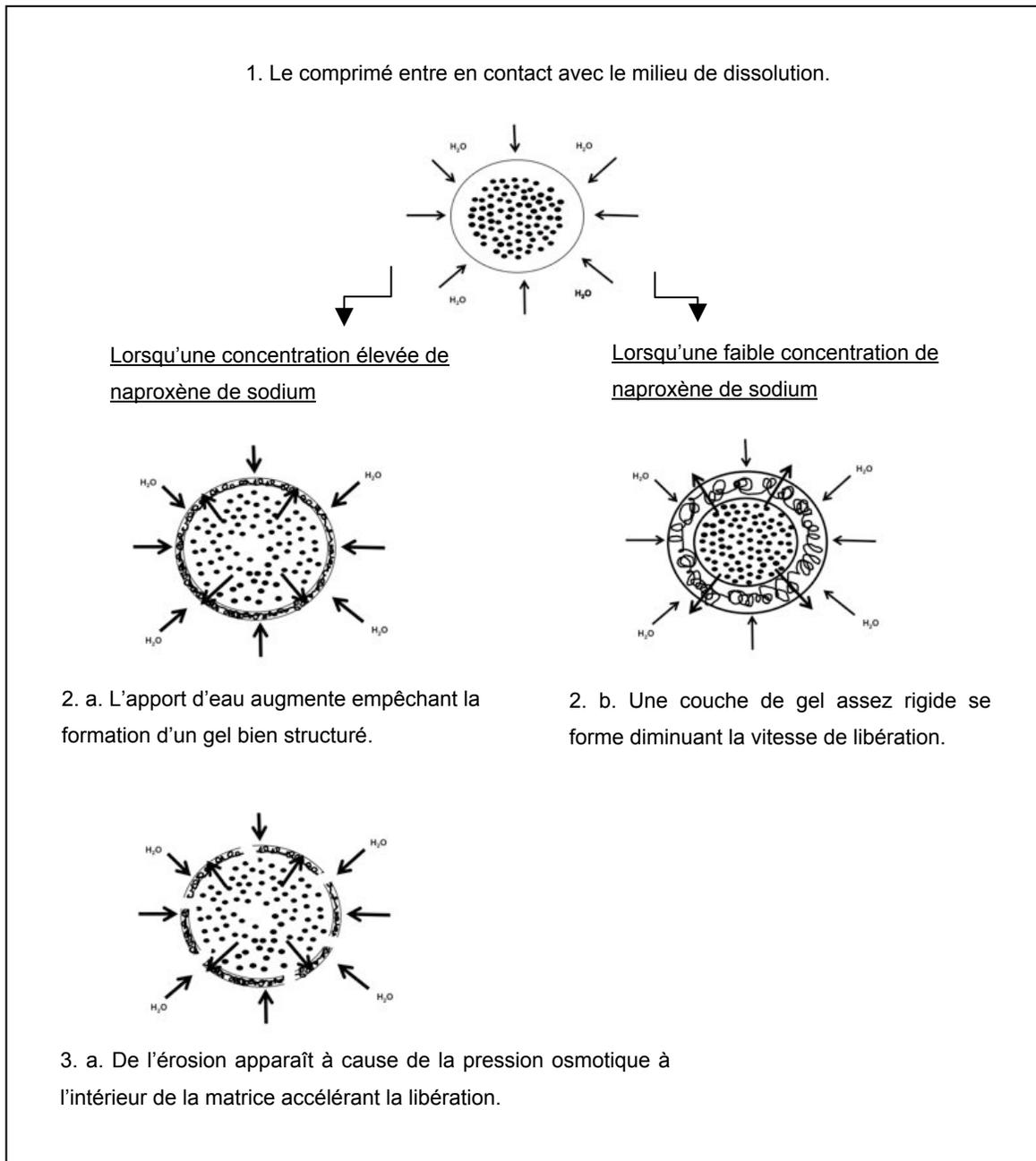


Figure 5.2 : Diagramme représentant le comportement des comprimés du naproxène de sodium durant la libération.

La figure 5.3 reprend les profils de libération observés dans le cas de comprimés contenant des concentrations croissantes de naproxène acide. Au contraire de ce qui est attendu avec les matrices hydrophiles et de ce qui a été observé pour les comprimés à base de naproxène de sodium, une augmentation du temps de libération est remarquée avec l'augmentation du contenu en PA [110]. Le temps pour libérer plus de 90% de PA était de 28-30, 33-35, 40-48 et au-delà de 50 heures pour les comprimés de 10 %, 20 %, 30 %, et 40 % p/p de naproxène acide respectivement. À nouveau, on constate qu'aucune libération de PA n'a lieu à pH 1.2.

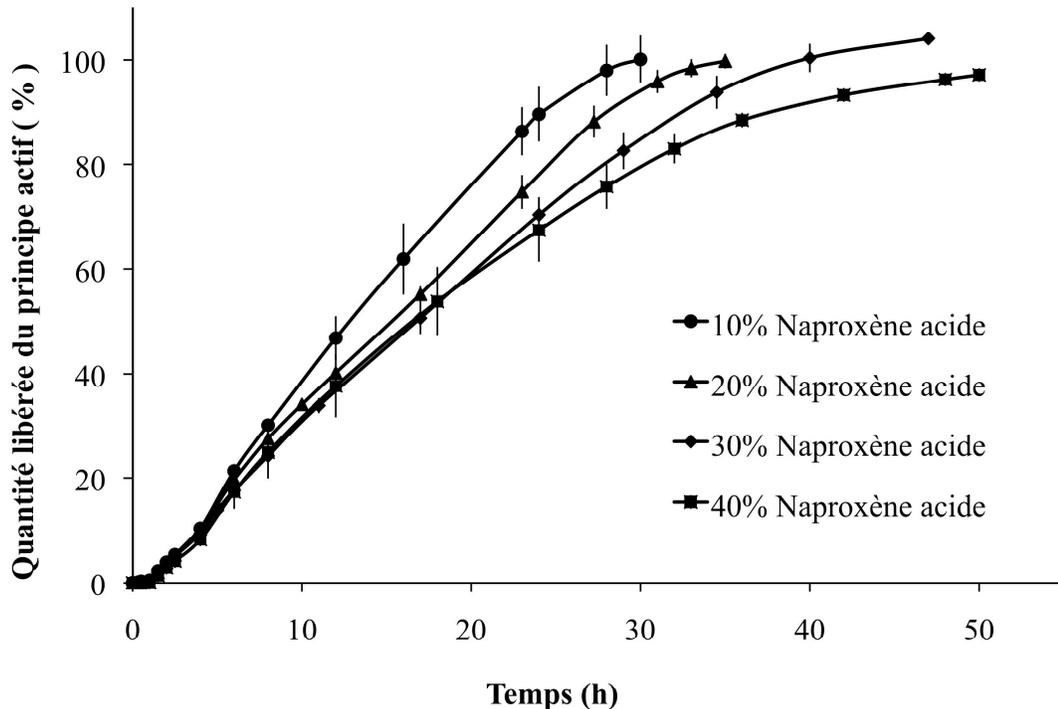


Figure 5.3 : Profils de libération des comprimés de 500 mg de naproxène acide.

Encore une fois, les particules du PA se trouvant à la surface du comprimé sont d'abord dissoutes donnant ce qu'on appelle un effet burst mais de faible amplitude du fait de la solubilité limitée du PA. Ensuite, un réservoir peut être créé quand le PA présent dans la couche externe de la matrice s'est libéré et quand le polymère exposé au milieu de dissolution a pu s'hydrater et former une couche d'hydrogel (figure 5.4). En effet, grâce aux groupements hydroxyle et aux groupements carboxyliques non ionisés formant des liaisons hydrogène qui permettent l'association entre les chaînes d'amylose, un réseau de gel gonflé mais assez rigide est obtenu. Ce gel entoure un noyau sec ou partiellement gélifié et l'eau pénètre lentement à travers le gel dans le cas présent à cause de la faible solubilité du PA. Le système se comporte ainsi comme un réservoir ayant un noyau et l'augmentation du contenu du PA dans la matrice augmente la concentration du PA dans le noyau du comprimé qui garde quasiment la même taille quelle que soit la quantité de PA. Ainsi une durée plus longue est requise pour la libération d'une quantité plus élevée du PA. Aussi grâce à la faible solubilité du PA, la saturation est obtenue plus rapidement à l'intérieur de la matrice qui ne contient pas beaucoup d'eau ou de solvant à cause du contenu élevé en PA ce qui affecte la capacité de libération. [110]

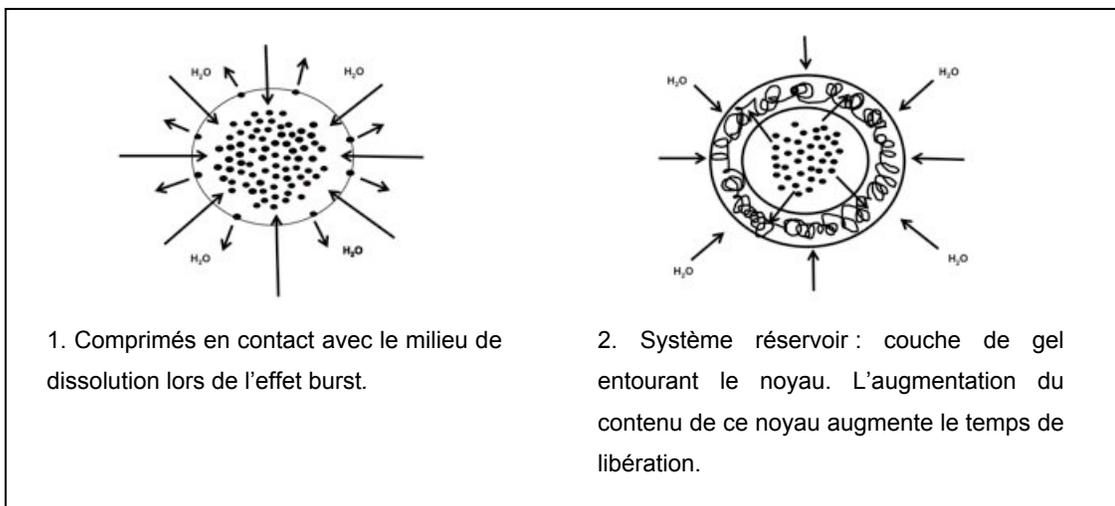


Figure 5.4 : Diagramme représentant le comportement des comprimés du naproxène acide durant la libération.

Il a déjà été noté que le naproxène acide et le naproxène de sodium ne donnent aucune libération dans le milieu acide pH 1.2 soit pendant la première heure du test. La libération commence seulement quand les comprimés sont transférés dans le milieu à pH 6,8 soit lorsque la solubilité des acides faibles augmente par l'augmentation du pH.

## **5.2 La combinaison de naproxène et naproxène de sodium**

L'idée d'utiliser le naproxène acide ou le naproxène de sodium seul avec une matrice d'HASCA a déjà été mentionnée plus haut. Le naproxène acide a montré une prolongation du temps de libération (28 à 50 heures) qui n'est pas convenable pour accomplir l'effet thérapeutique désiré. Aussi le naproxène de sodium a montré un temps de libération plus rapide (8-16) heures, ce qui peut causer un échec de maintenir la concentration sanguine thérapeutique pour une durée d'action prolongée et ainsi ce n'est pas convenable pour administration d'une fois par jour.

Une combinaison du naproxène acide et naproxène de sodium est utilisé afin d'obtenir un temps de libération de 24 heures pour fournir les conditions thérapeutiques nécessaires, et ainsi obtenir des comprimés ayant une libération prolongée du PA, ce qui va être basé sur la libération graduelle prédéterminé de l'acide et son sel. À noter également que la concentration du PA a une influence sur le profil de libération en direction opposé dépendant sur la solubilité soit de la forme acide ou du sel. Les résultats de différents lots de combinaison sont présentés dans les figures 5.5-5.8.

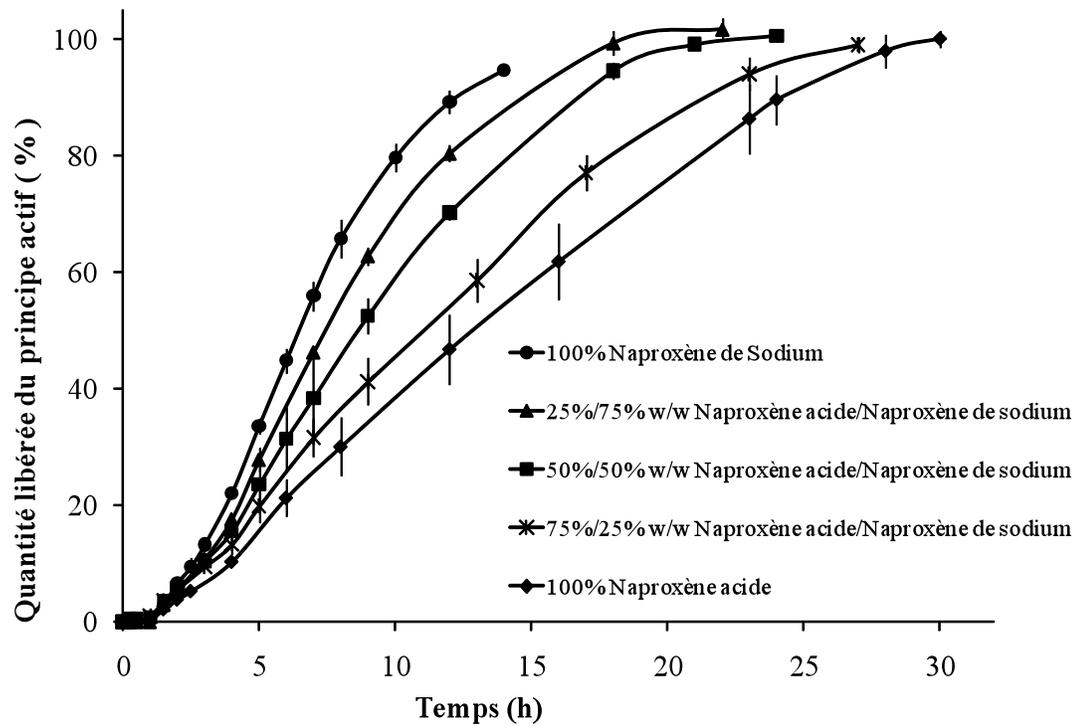


Figure 5.5: Profils de libération des comprimés de 500mg contenant 10% de la combinaison du naproxène acide et son sel.

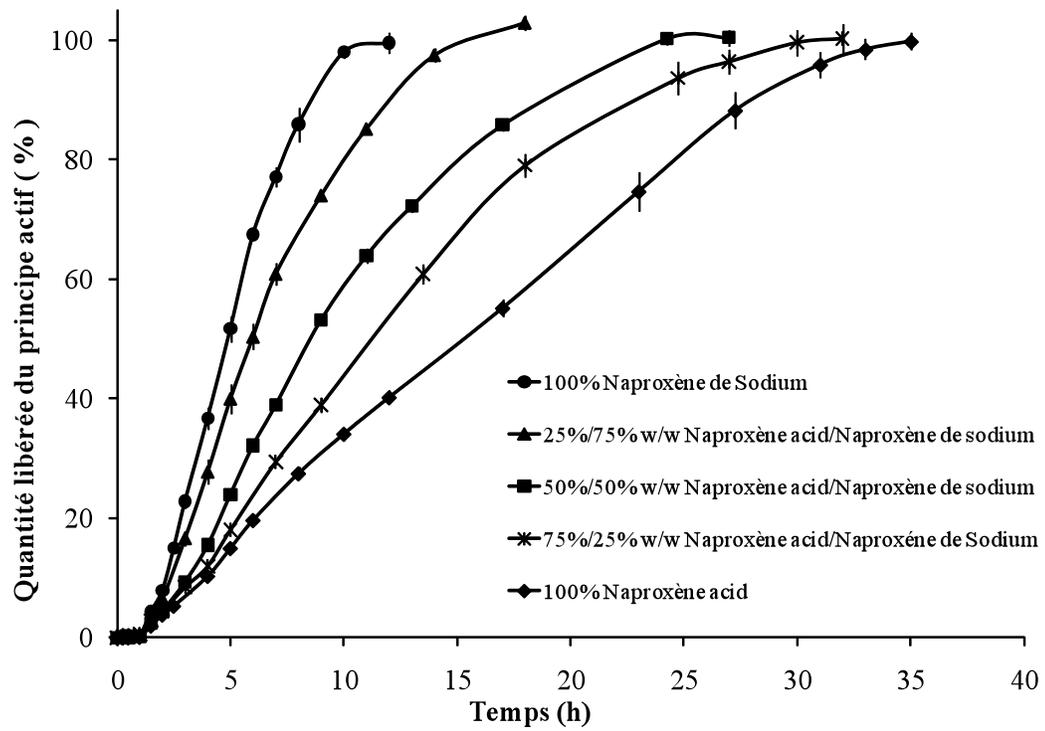


Figure 5.6: Profils de libération des comprimés de 500 mg contenant 20% de la combinaison du naproxène acide et son sel.

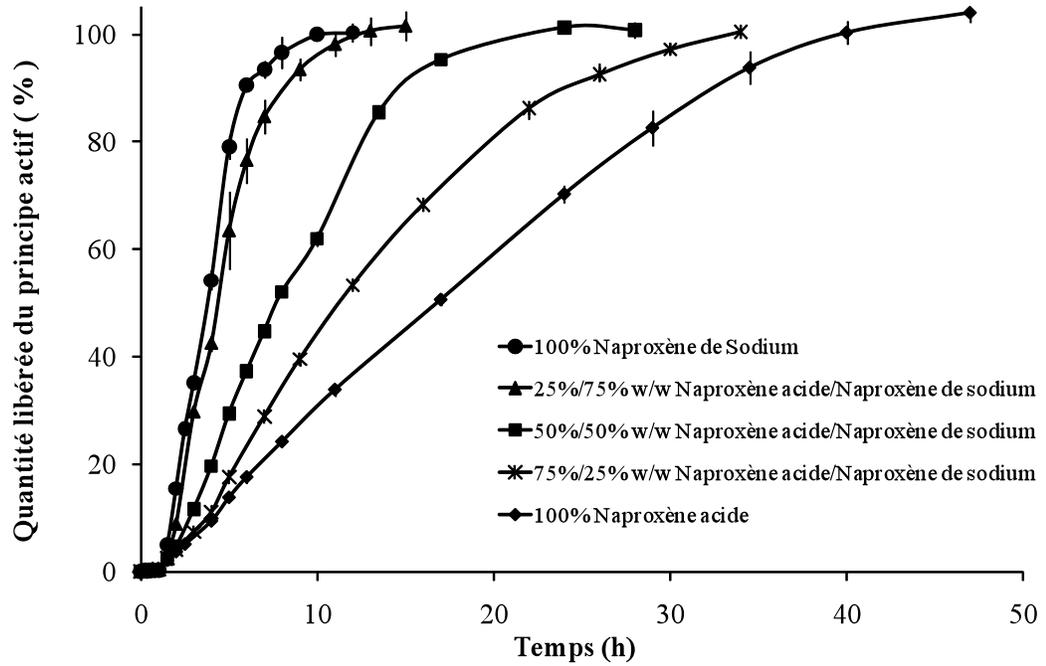


Figure 5.7: Profils de libération des comprimés de 500mg contenant 30% de la combinaison du naproxène acide et son sel.

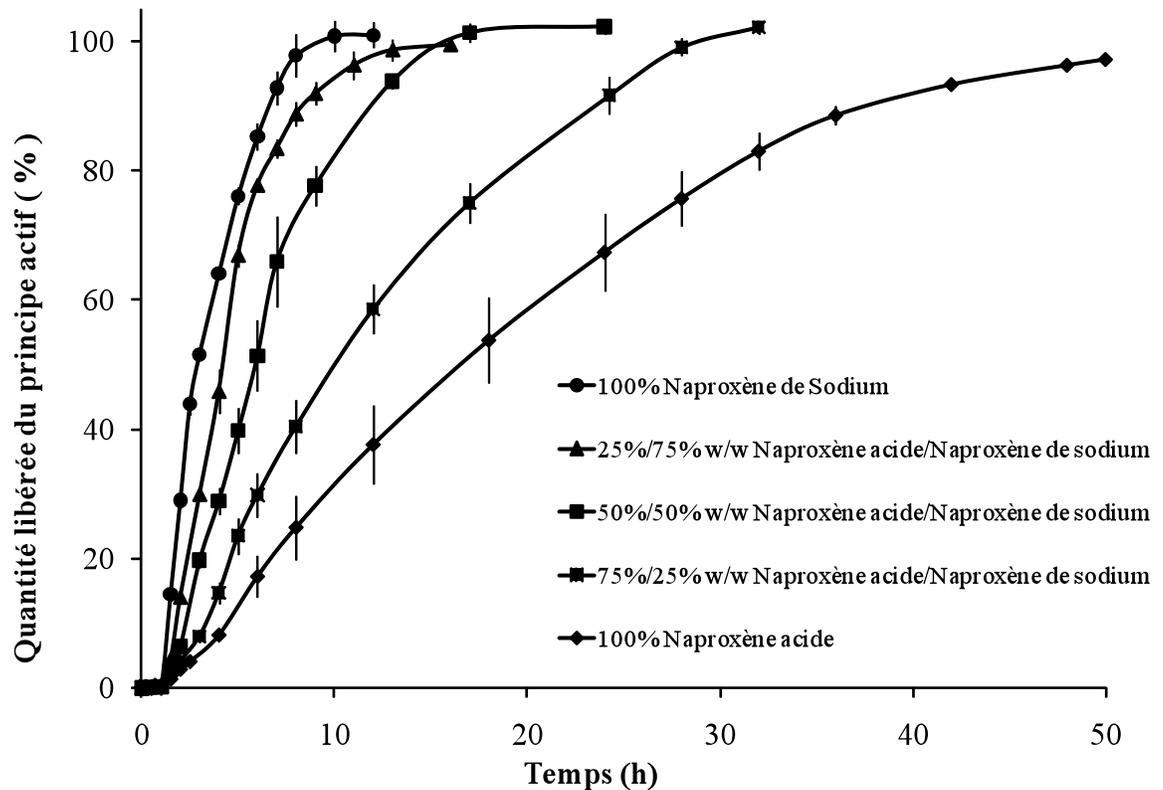


Figure 5.8: Profils de libération des comprimés de 500mg contenant 40% de la combinaison du naproxène acide et son sel.

Les figures 5.5-5.8 montrent qu'en variant les proportions de combinaison du naproxène acide et du naproxène de sodium, on peut adapter la vitesse de libération du PA tout en ajustant la quantité totale de PA. Des comprimés ayant une vitesse de libération de 12 ou 24 heures peuvent être obtenus dans le but de réaliser une administration d'une ou deux fois par jour.

De manière générale, l'augmentation de la concentration du naproxène acide diminue la vitesse de libération tandis que l'augmentation de la proportion de naproxène de sodium donne une vitesse de libération plus élevée.

D'autre part, les comprimés ayant les mêmes proportions forme acide/sel mais une variation du contenu total de PA (de 10% à 40%) montrent aussi un temps de libération différent qui suit une logique plus complexe.

On peut conclure que la vitesse de libération du PA dépend de deux facteurs. Le premier est la quantité du contenu de PA et le second, le rapport des concentrations de naproxène acide et de naproxène de sodium. Ceci peut être clarifié par les graphiques tridimensionnels présentés dans les figures 5.9, 5.10 et 5.11. Ils présentent le temps de libération obtenu pour délivrer 10 % de PA (T10), 50 % de PA (T50) et 90 % de PA (T90) en fonction du pourcentage de la quantité totale du PA dans les comprimés et les pourcentages de naproxène acide et de naproxène de sodium. On constate qu'une augmentation de la quantité totale de PA induit une diminution du T10, T50 et T90 pour des quantités de naproxène acide inférieures à 50 % alors que des pourcentages supérieurs de naproxène acide à 75 % donnent lieu à une augmentation du T10, T50 et T90. La zone des pourcentages situés entre 50 et 75 % montre généralement une transition avec l'existence d'un maximum entre 20 et 30% de PA. Cet aspect évolutif en fonction des deux facteurs mentionnés plus haut est souligné dans les tableaux par un surlignage grisé. Le choix des proportions de la forme acide et de son sel dépend donc de la quantité totale de PA qui doit être délivrée et doit être estimée empiriquement même si les règles générales citées plus haut s'appliquent.

Enfin, on remarque que les différences entre les temps de libération T10, T50 et T90 obtenus pour des comprimés contenant uniquement du naproxène acide ou du naproxène de sodium augmentent avec le pourcentage total de PA dans la matrice.

T10		Naproxène acide (%)				
		0	25	50	75	100
Principe actif (%)	10	2,6	2,8	2,9	3,1	3,9
	20	2,2	2,4	3,1	3,4	3,9
	30	1,7	2,1	2,8	3,7	4,1
	40	1,3	1,8	2,3	3,3	4,4

Tableau 5.1: Temps de libération pour 10% de PA pour les comprimés contenant différentes proportions de naproxène acide et de naproxène de sodium.

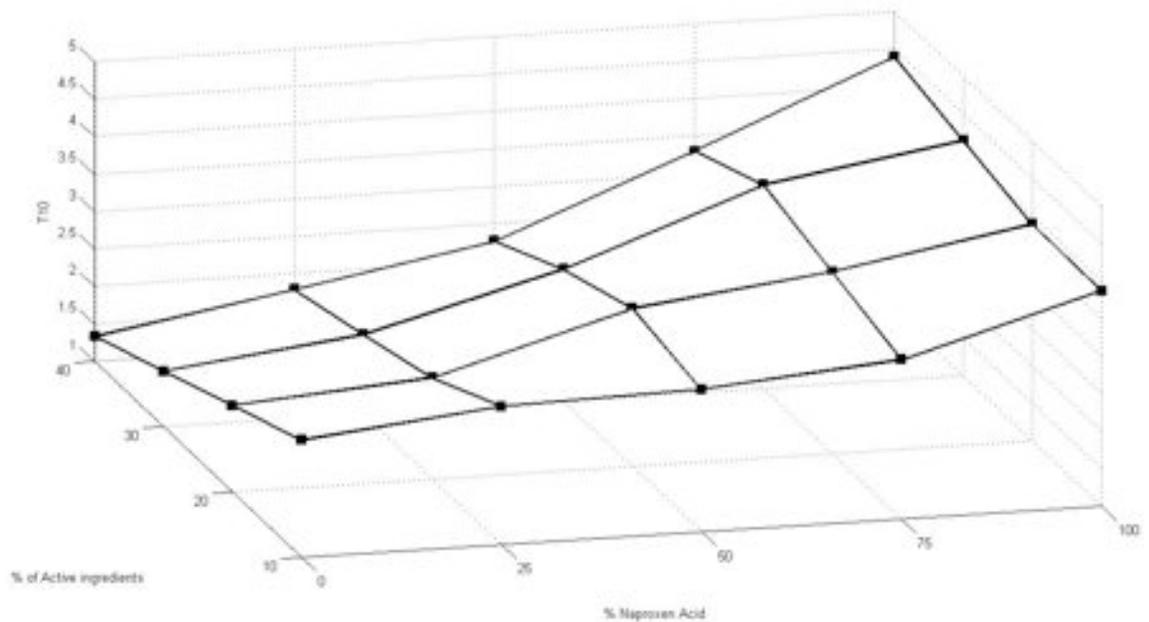


Figure. 5.9: Graphique tridimensionnel présentant la variation de 10% du temps de libération en fonction du contenu totale en principe actif en % et du contenu en naproxène acide en %.

T50		Naproxène acide (%)				
		0	25	50	75	100
Principe actif (%)	10	6,5	7,5	8,6	11,0	12,8
	20	4,9	6,0	8,5	11,3	15,3
	30	3,8	4,4	7,7	11,3	16,8
	40	2,9	4,2	5,9	10,1	16,6

Tableau 5.2: Temps de libération pour 50% de PA pour les comprimés contenant différentes proportions de naproxène acide et de naproxène de sodium.

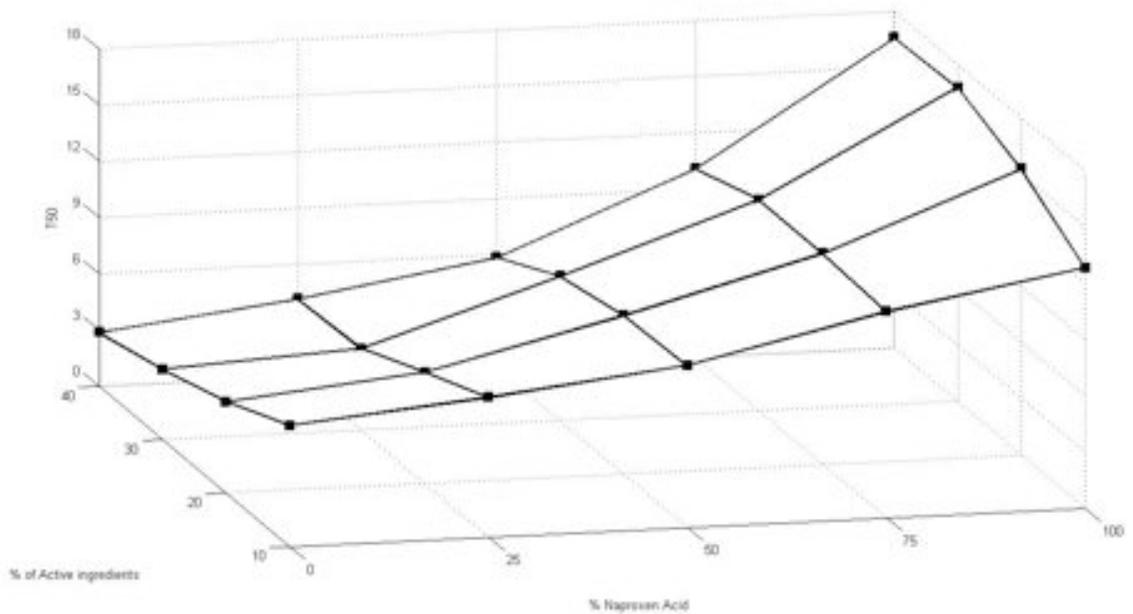


Figure 5.10: Graphique tridimensionnel présentant la variation de 50% du temps de libération en fonction du contenu total en principe actif en % et du contenu en naproxène acide en %.

T90		Naproxène acide %				
		0	25	50	75	100
Principe actif (%)	10	12,3	15,0	16,9	21,6	24,2
	20	8,7	12,2	19,1	23,1	28,1
	30	6,0	8,2	15,1	24,4	32,6
	40	6,6	8,4	12,1	23,5	37,8

Tableau 5.3: Temps de libération pour 90% de PA pour les comprimés contenant différentes proportions de naproxène acide et de naproxène de sodium.

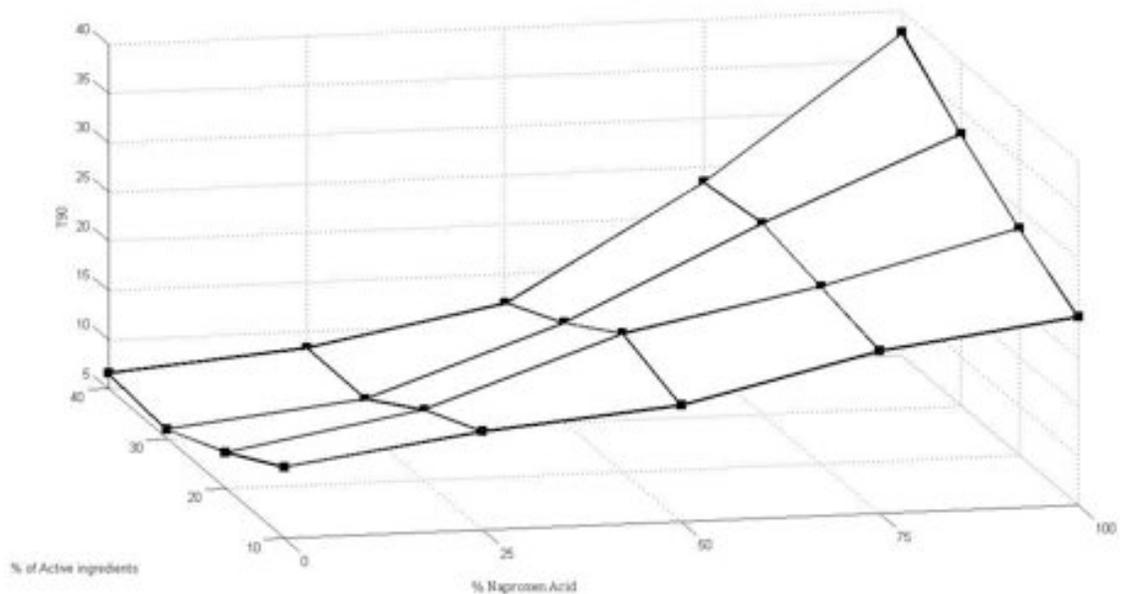


Figure 5.11: Graphique tridimensionnel présentant la variation de 90% du temps de libération en fonction du contenu total en principe actif en % et du contenu en naproxène acide en %.

### **5.3 Profil de libération de la tétracycline et du chlorhydrate de tétracycline.**

Les résultats obtenus pour les comprimés contenant de la tétracycline montrent qu'une augmentation du contenu en PA est accompagnée d'une diminution de la vitesse de libération (figure 5.12). Le temps pour la libération de plus de 90% du PA atteint 57, 93 et 167 heures pour les comprimés à 5 %, 10 % et 20 % p/p de PA respectivement. Cette observation devient claire seulement après 12 heures, après la libération de 30-40% de PA quand les comprimés sont déjà dans le milieu légèrement alcalin à pH 7.4. La figure 5.13 montre le profil de libération des comprimés pendant les premières douze heures. On remarque que durant les deux premières heures, la libération des comprimés ayant 10 % de PA est plus rapide que celle des comprimés ayant 5 % et 20 % de PA, et puis après encore deux heures la libération des comprimés à 5 % de PA commence à s'accélérer jusqu'à ce qu'elle devienne plus rapide que celle des comprimés à 10 % après 10 heures de libération. On peut penser que le phénomène de saturation qui freine la libération de PA se manifeste rapidement pour les comprimés à 20 % de PA. Pour les comprimés à 5 et 10 %, le phénomène est plus complexe. Les comprimés à 10 % libèrent plus rapidement leur PA en milieu acide mais on aboutit rapidement au commencement du phénomène de saturation qui freine la libération au bout de douze heures d'autant plus qu'on se retrouve alors en milieu modérément alcalin, environnement défavorable pour la dissolution de la tétracycline.

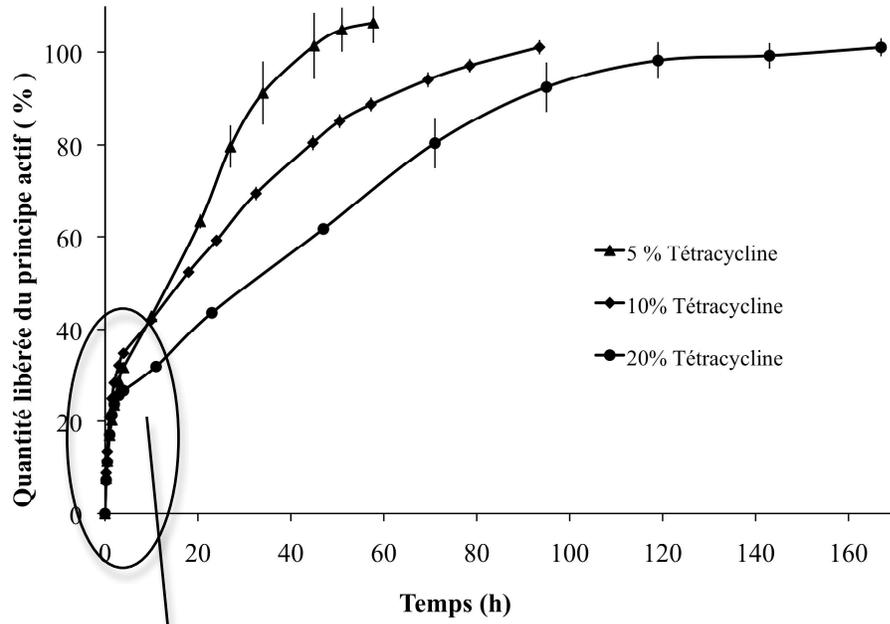


Figure 5.12: Profils de libération des comprimés de 500mg de tétracycline.

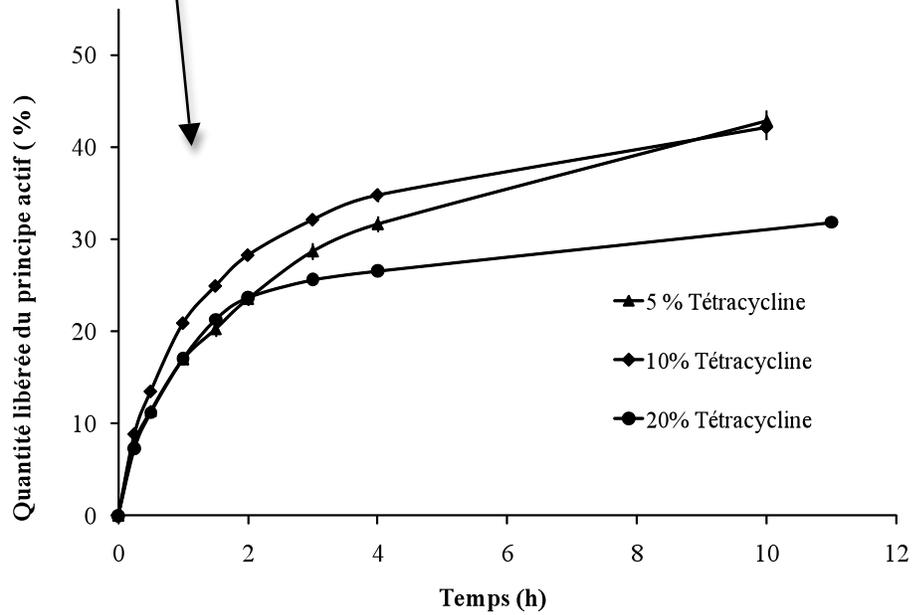


Figure 5.13: Profils de libération des comprimés de 500mg de tétracycline. (Premières 12 heures)

Les comprimés de chlorhydrate de tétracycline ont le même comportement que ceux de tétracycline, ce qui veut dire qu'une augmentation dans le contenu de PA entraîne une augmentation dans le temps de libération (Figure 5.14). Le temps pris pour la libération de plus de 90% de PA était de 47, 74 et 106 heures pour les comprimés à 5 %, 10 % and 20 % p/p de PA respectivement. Cette différence dans le temps de libération a été aussi remarquée seulement après 12 heures de libération, quand les comprimés ont été transférés dans le milieu légèrement alcalin de pH 7.4. La figure 5.15 montre le profil de libération des comprimés durant les premières douze heures où à peu près 45-50 % de PA sont libérés. À nouveau, la similarité entre les comprimés de tétracycline et ceux contenant son chlorhydrate se marque de façon claire. Durant les premières 8 heures, les comprimés ayant 20 % de PA ont la vitesse de libération la plus élevée tandis que ceux contenant 5 % et 10 % ont à peu près la même vitesse de libération. Pourtant après 8 heures et quand les comprimés sont dans le milieu faiblement alcalin, les comprimés ayant 5 % de PA sont ceux ayant la vitesse de libération la plus élevée.

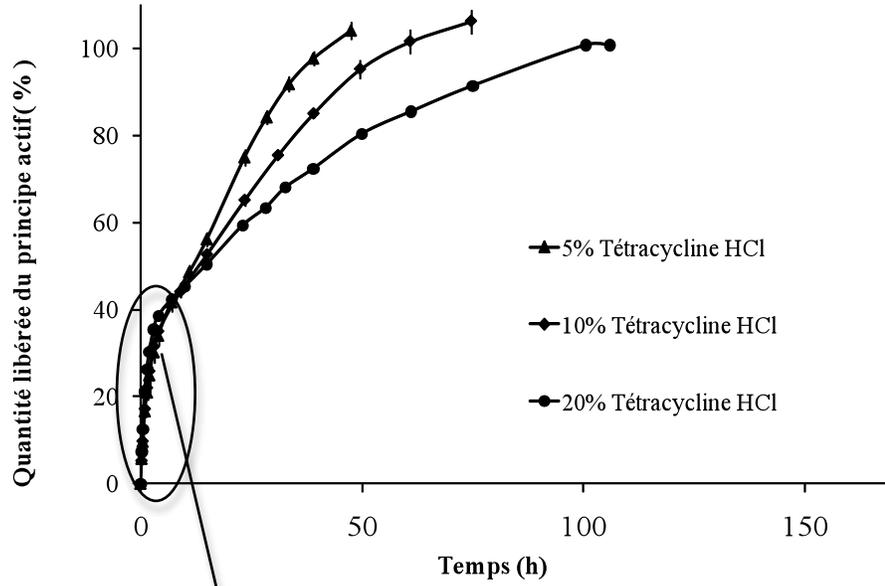


Figure 5.14: Profils de libération des comprimés de 500 mg de chlorhydrate de tétracycline.

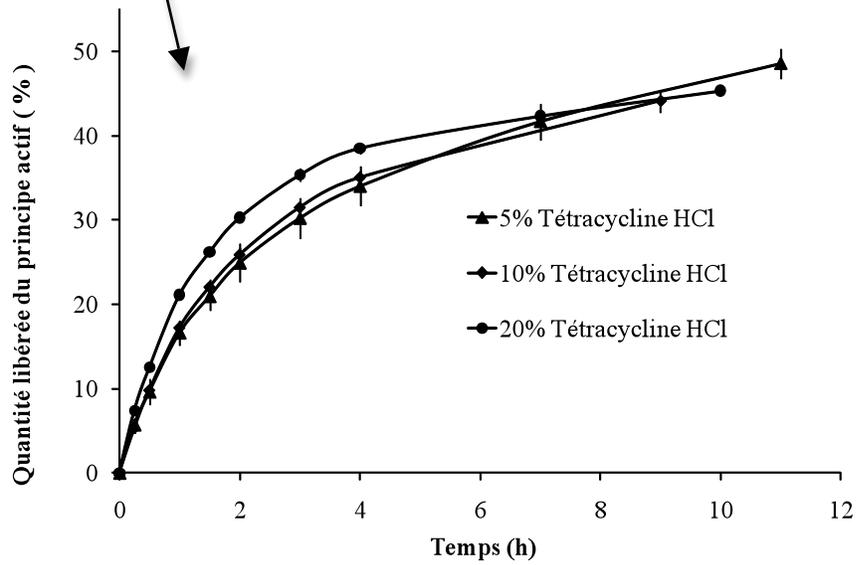


Figure 5.15: Profils de libération des comprimés de 500 mg de chlorhydrate de tétracycline (premières 12 heures)

Le comportement des comprimés de tétracycline et de son sel dans le milieu acide était prévisible car la solubilité des deux est plus élevée dans le milieu acide. À un pH de 1.2, le PA est très soluble et permet la pénétration rapide et importante du solvant dans le comprimé, ce qui entraîne une dissolution du PA ainsi que sa diffusion plus rapide comme on l'a déjà observé dans le cas du naproxène de sodium dans le milieu alcalin. La libération à partir des comprimés de 40 % de naproxène de sodium était plus rapide que celle des comprimés à 30 % qui était elle-même plus rapide que celle des comprimés contenant 20 % de PA ce qui est typique des matrices hydrophiles. La présence du PA à l'état dissous en concentration élevée nuit aussi à l'association entre les chaînes d'amylose ce qui empêche la formation d'une couche de gel assez rigide, ce qui accélère la libération (figure 5.16).

De plus, les comprimés à 20 % de chlorhydrate de tétracycline ont la vitesse de libération la plus élevée au début de la libération en milieu acide puisque le milieu acide est favorable à la dissolution du PA et la concentration de polymère permettant le contrôle de la libération est moins élevée.

Ainsi, les comprimés contenant différents pourcentages de tétracycline et de chlorhydrate de tétracycline montrent une libération rapide en milieu fortement acide, libérant à peu près 20 % de leur contenu, à tel point qu'il est difficile de les différencier au niveau de leur vitesse de libération.

Mais lorsque les comprimés à base de tétracycline sont placés dans le milieu légèrement alcalin, la vitesse de libération de PA devient plus lente à cause de la faible solubilité du PA. Moins de solvant pénètre dans la matrice et plus de temps est requis pour la dissolution et la diffusion du PA, ce qui donne ainsi le temps à la couche de gel de se former et d'être plus rigide (figure 5.16). Ce gel entoure un noyau sec ou partiellement gélifié. Les comprimés ayant le moins de PA montrent la vitesse de libération globale la plus élevée. L'augmentation du contenu du PA est accompagnée d'une augmentation du temps de libération ce qui est un cas inhabituel pour les matrices hydrophiles, mais typique d'un système réservoir. La quantité du PA augmente dans ce noyau ayant toujours la même

taille, un plus long temps est requis afin de libérer cette plus grande quantité de PA hors de ce noyau et de la matrice. [110]

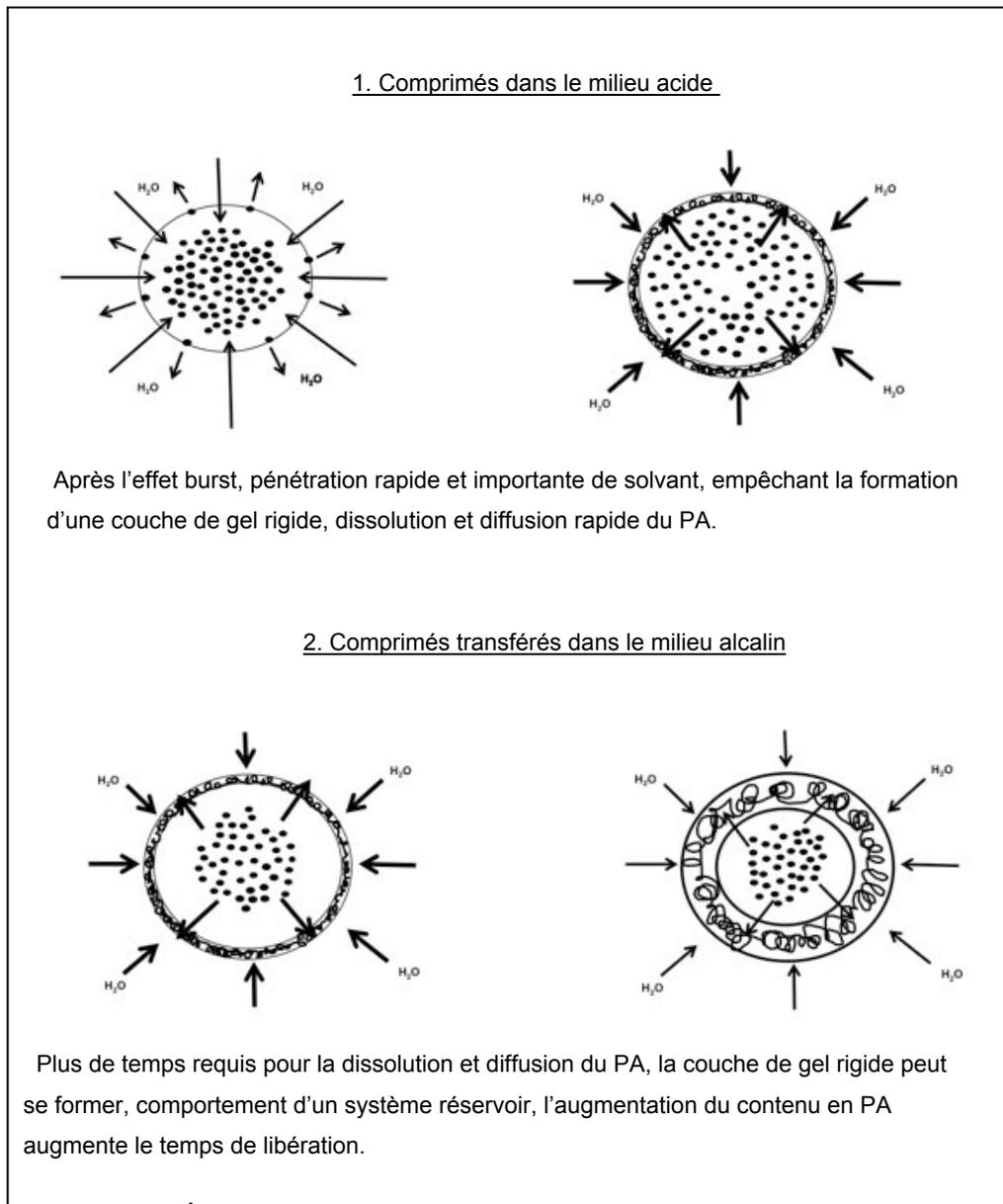


Figure 5.16 : Diagramme représentant le comportement des comprimés de tétracycline et chlorhydrate de tétracycline durant la libération.

Sachant que la solubilité du chlorhydrate de tétracycline (1 g dans 10 ml d'eau) est beaucoup plus élevée que celle de la tétracycline (1 g dans 2500 ml d'eau), une différence dans leur profil de libération était attendue quoiqu'il faille être très prudent quand on veut prédire la vitesse de libération dans un gradient de pH en se basant seulement sur la solubilité dans l'eau.

La figure 5.17 ne montre aucune différence entre la vitesse de libération des comprimés à 5 % p/p tétracycline et 5 % p/p chlorhydrate de tétracycline tandis que pour les comprimés contenant 10 % et 20 % de PA, il y a une augmentation dans la vitesse de libération du chlorhydrate de tétracycline.

La figure 5.18 montre les premières heures de libération pendant lesquelles il est difficile d'observer une différence entre la vitesse de libération des différents lots de comprimés de tétracycline et de chlorhydrate de tétracycline car la solubilité est très élevée dans le milieu acide, ce qui augmente l'effet burst. Après deux heures, on remarque que les comprimés de chlorhydrate de tétracycline à 20 % de PA ont la vitesse de libération la plus élevée tandis que ceux ayant 20 % de tétracycline ont la vitesse de libération la plus faible. On peut alors supposer que plus le contenu en PA est élevé, plus la différence entre les vitesses de libération du PA et de son sel augmente.

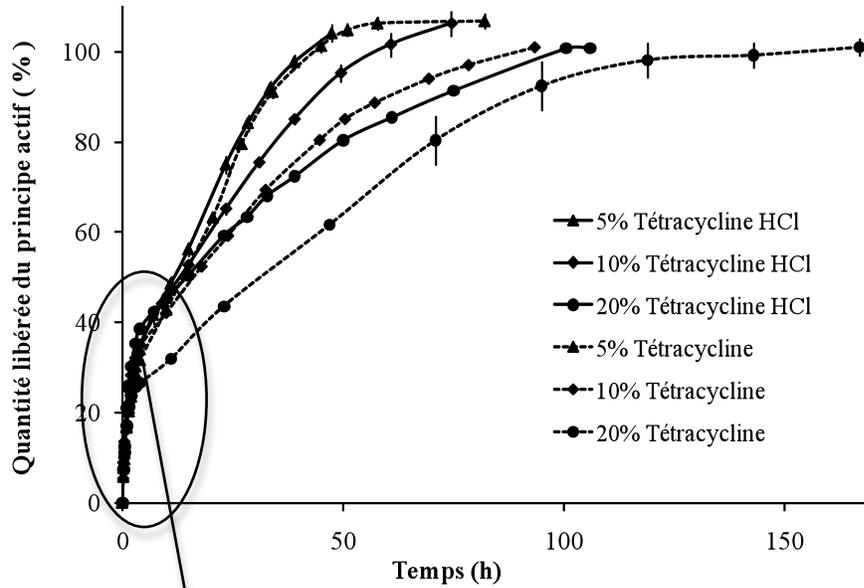


Figure 5.17: Profils de libération des comprimés de 500 mg de tétracycline comparés à ceux de chlorhydrate de tétracycline

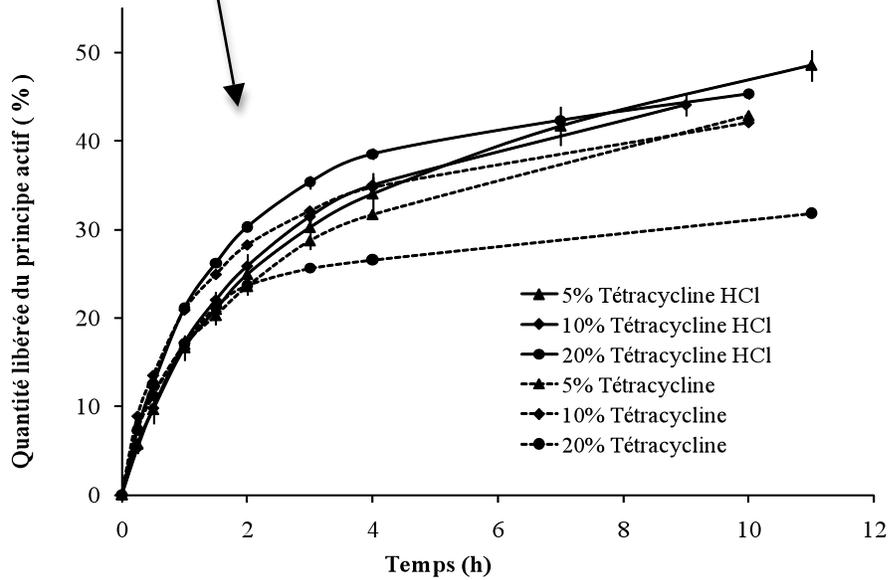


Figure 5.18: Profils de libération des comprimés de 500 mg de tétracycline comparés à ceux de chlorhydrate de tétracycline (premières 12 heures)

## **5.4 La combinaison de la tétracycline et du chlorhydrate de tétracycline.**

Comme mentionné précédemment, il a été démontré que l'augmentation de la concentration du chlorhydrate de tétracycline versus la tétracycline dans le comprimé à 5 % de PA ne causait aucune augmentation de la vitesse de libération, ce qui n'était pas attendu à cause la solubilité élevée du sel. Ceci est confirmé par les expériences présentées aux figures 5.19 et 5.20.

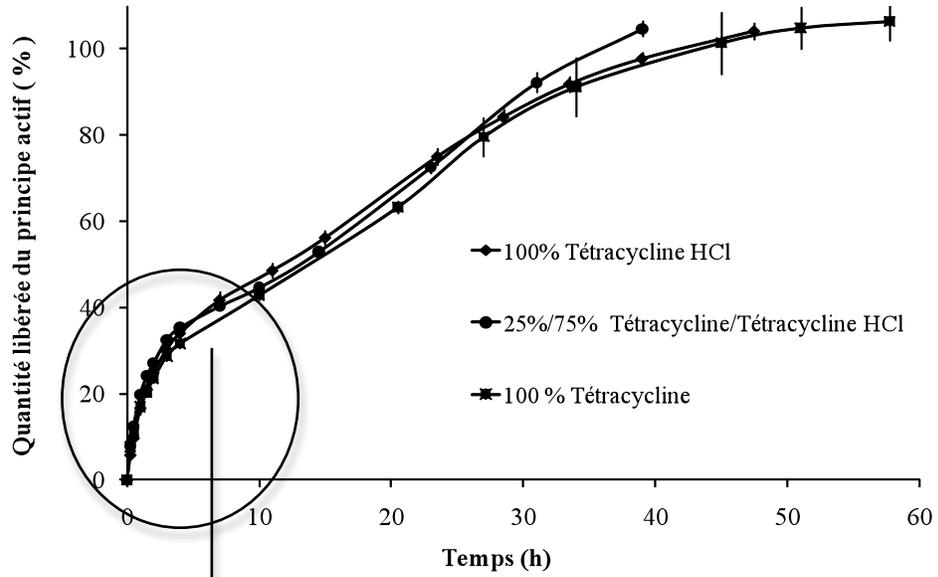


Figure 5.19: Profils de libération des comprimés de 500 mg contenant 5 % de la combinaison de la tétracycline et son sel.

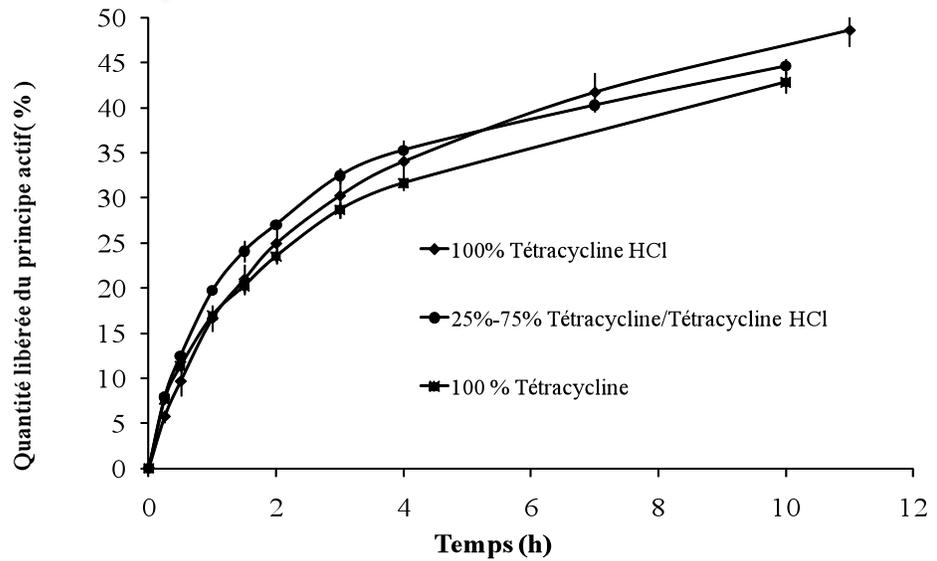


Figure 5.20: Profils de libération des comprimés de 500 mg contenant 5 % de la combinaison de la tétracycline et son sel (premières 12 heures).

Comme le montre la figure 5.21, pour les comprimés contenant 10 % p/p de PA, il y a une diminution de la vitesse de libération des comprimés de tétracycline par rapport à ceux de chlorhydrate de tétracycline. Le temps de libération est de 60 et 90 heures pour les comprimés de chlorhydrate de tétracycline et de tétracycline respectivement.

De ce fait, les comprimés contenant 50 % tétracycline-50 % chlorhydrate de tétracycline ne sont pas utiles pour obtenir une vitesse de libération permettant une unique administration quotidienne. De plus, on aperçoit de toute façon que durant les 12 premières heures de libération (figure.5.22), tous les lots ont à peu près la même vitesse de libération à cause de la solubilité élevée de tétracycline et de son sel dans le milieu acide. Après le transfert des comprimés dans le milieu alcalin, la vitesse de libération du PA reste toujours rapide pendant les premières heures malgré la faible solubilité de la tétracycline dans ce milieu, ceci peut être expliqué par l'effet du dose dumping produit par la libération rapide des particules du PA présentes à la surface du comprimé. La libération semble aussi plus linéaire pour la seconde partie de la libération pour le mélange que pour les PAs purs.

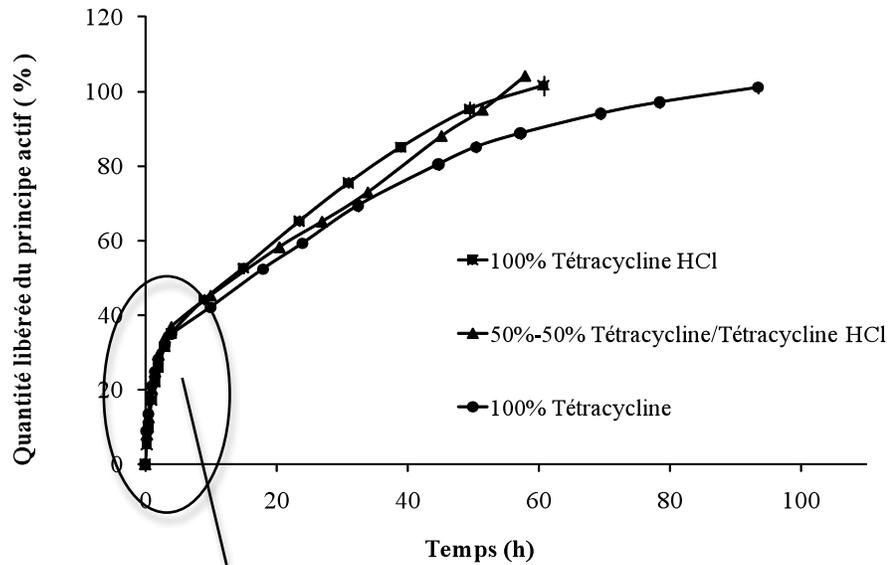


Figure 5.21: Profils de libération des comprimés de 500 mg contenant 10 % de la combinaison de la tétracycline et son sel.

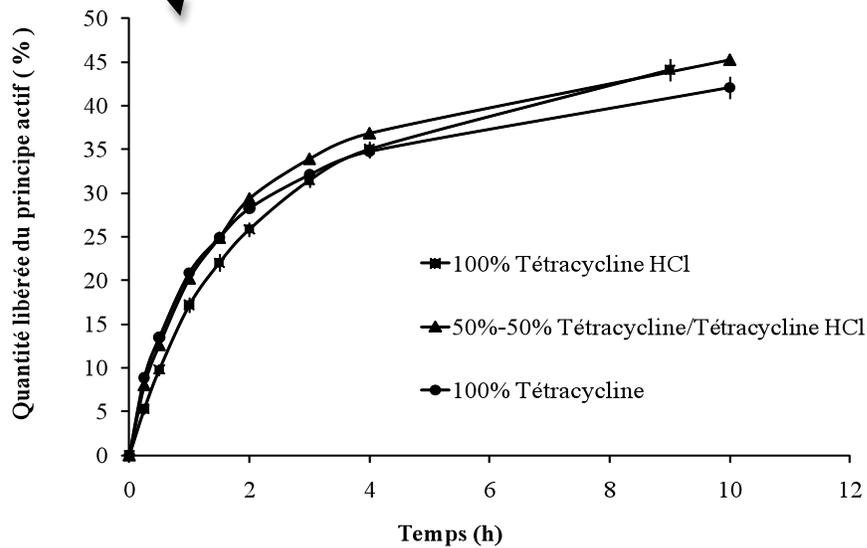


Figure 5.22: Profils de libération des comprimés de 500 mg contenant 10 % de la combinaison de la tétracycline et son sel (premières 12 heures).

Les figures 5.23 et 5.24 montrent bien les différences entre les profils de libération des comprimés contenant 20 % p/p de tétracycline et ceux à 20 % de chlorhydrate de tétracycline. Le temps de libération de plus de 90% du PA est de 167 et 106 heures pour les comprimés de tétracycline et de chlorhydrate de tétracycline respectivement. Les comprimés ayant une combinaison de 50 %-50 % tétracycline - chlorhydrate de tétracycline ont presque atteint une vitesse de libération intermédiaire quand les comprimés sont placés dans le milieu alcalin. Ces résultats peuvent confirmer l'hypothèse qu'une augmentation du contenu de PA favorise l'apparition de différences dans les vitesses de libération entre les comprimés de tétracycline et son sel. Ainsi, la combinaison de ces deux formes du PA est plus utile quand le contenu de PA est élevé mais dans le cas de la tétracycline, les temps de libération restent trop élevés pour permettre la réalisation d'une formulation convenable pour une administration quotidienne unique.

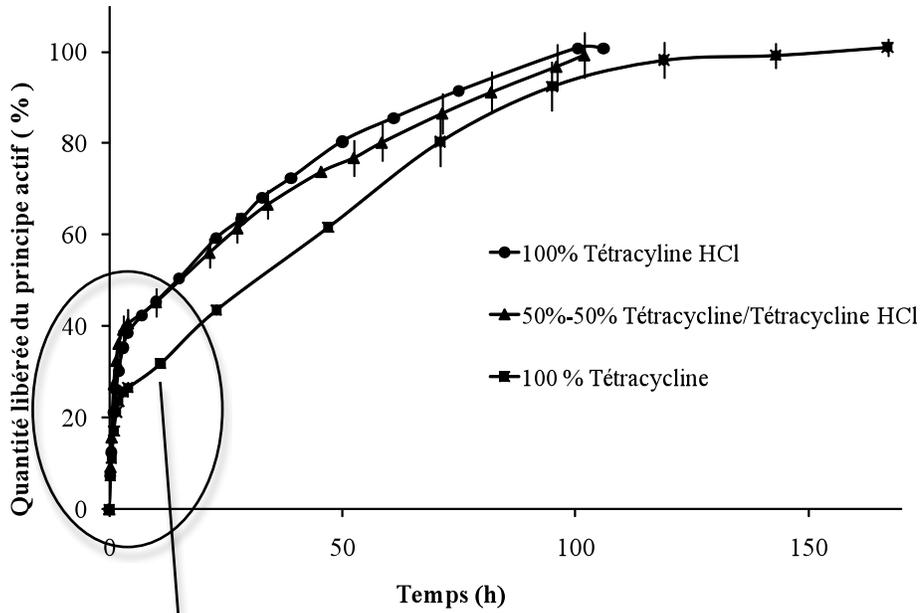


Figure 5.23: Profils de libération des comprimés de 500 mg contenant 20 % de la combinaison de la tétracycline et son sel.

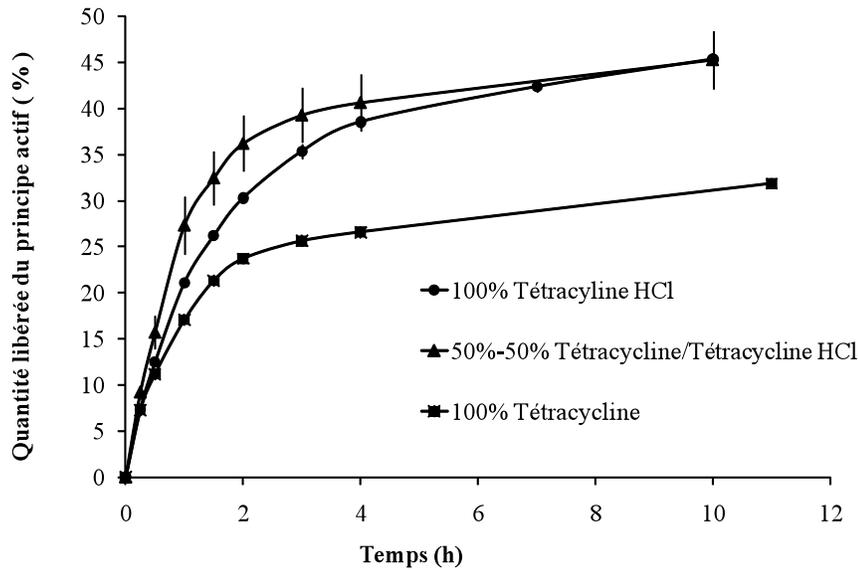


Figure 5.24: Profils de libération des comprimés de 500 mg contenant 20 % de la combinaison de la tétracycline et son sel (premières 12 heures).

Grâce à la solubilité élevée du PA dans le milieu fortement acide, tous les différents lots des comprimés de tétracycline et chlorhydrate de tétracycline montrent un effet burst important avec pratiquement la même vitesse élevée de libération. Quand les comprimés sont placés dans le milieu neutre ou légèrement alcalin, le PA est moins soluble et le temps de résidence des comprimés est plus long permettant ainsi l'apparition d'une différence dans les vitesses de libération entre les comprimés à 5 %, 10 % et 20 % p/p de PA ainsi qu'une différence entre les différentes combinaisons (0, 50 ou 100%) du PA et de son sel. L'augmentation de la concentration d'un PA au sein de comprimés matriciels d'HASCA placés dans un milieu dans lequel ce PA est insoluble cause une diminution de la vitesse de libération, mais ce phénomène ne semble pas suivre une règle linéaire.

## **5.5 Aspect macroscopique des comprimés**

Le caractère ionisable du carboxyméthylamidon sodique dans le milieu alcalin accélère la pénétration de l'eau à l'intérieur de la matrice. Ainsi une grande quantité d'eau pénètre ce milieu matriciel ce qui empêche le réarrangement moléculaire et la formation d'un gel rigide, entraînant un gonflement du comprimé jusqu'à rupture ou une érosion accélérant la libération. [34, 102]

D'autre part, quand l'eau pénètre à l'intérieur du comprimé, elle dissout le PA qui ne peut se libérer à l'extérieur à cause de la rigidité et la force de cohésion du polymère, ce qui crée une pression osmotique importante, faisant éclater le comprimé et menant à l'apparition de fissures. Le réseau polymère reste particulièrement rigide en milieu acide car les fonctions carboxyliques sont non ionisées et les liaisons hydrogène entre les groupements  $-COOH$  ou entre les groupements  $-COOH$  et  $-OH$  sont particulièrement fortes.

Mais cet éclatement ne cause pas la désagrégation des comprimés qui gardent toujours leur consistance élastique. Certaines substances solubles augmentent ce phénomène de fissures (en importance et dans le temps d'apparition), et c'est pourquoi les

comprimés contenant du naproxène de sodium montrent plus de fissures. Généralement, le réseau polymère de ces comprimés doit subir un relâchement par l'addition d'autres substances, ce qui facilite la diffusion des PAs. [34]

Parmi les changements macroscopiques observés au cours des essais de libération effectués. Au début de la libération une couche de gel externe apparaît (figure 5.25 et 5.26). Ceci permet le contrôle de la diffusion du solvant et du PA.

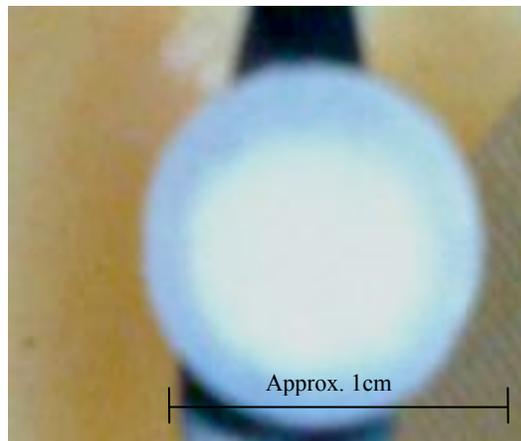


Figure 5.25: Comprimés contenant 10% du PA (25% naproxène acide-75% naproxène de sodium) comme exemple représentative des comprimés présentant une couche de gel externe au début du phénomène de libération de PA

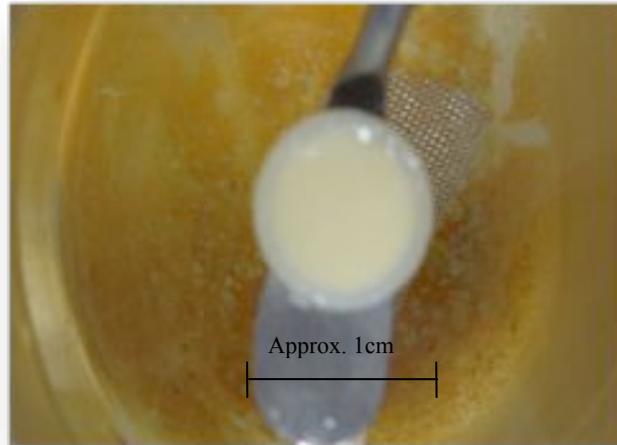


Figure 5.26: Comprimés contenant 20% de chlorhydrate de tétracycline comme un autre exemple représentative des comprimés présentant une couche de gel externe au début du phénomène de libération de PA

Un autre type de changement qui apparaît après un certain temps de libération, une fissure commence à se former au milieu de la partie latérale des comprimés, divisant ainsi les comprimés en partie supérieure et inférieure. Ces fissures augmentent avec le temps comme le montre la figure 5.27 et 5.28 ce qui mène plus tard au développement d'un double cône (figure 5.29) ou un éclatement en forme de diabololo (figure 5.30), le comprimé se sépare en 2 cylindroïdes reliés par une connexion. Il s'agit donc d'une certaine forme d'éclatement suite à une trop forte pression osmotique interne.

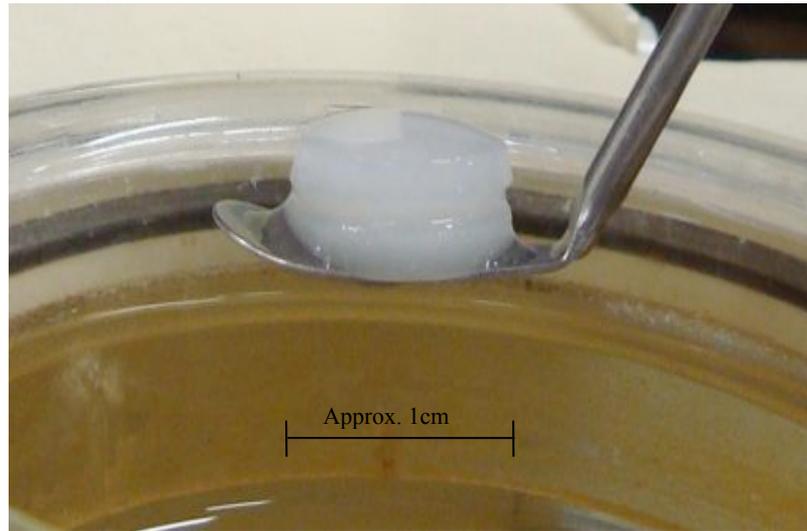


Figure 5.27: Comprimés contenant 10% du PA (50% naproxène acide-50% naproxène de sodium) comme exemple représentative des comprimés avec une fissure sur la partie latérale

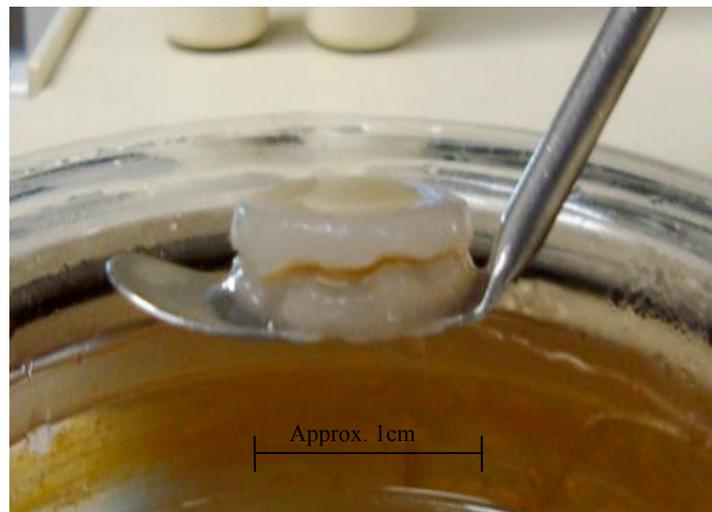


Figure 5.28: Comprimés contenant 20% de la tétracycline comme un autre exemple représentative des comprimés avec une fissure sur la partie latérale

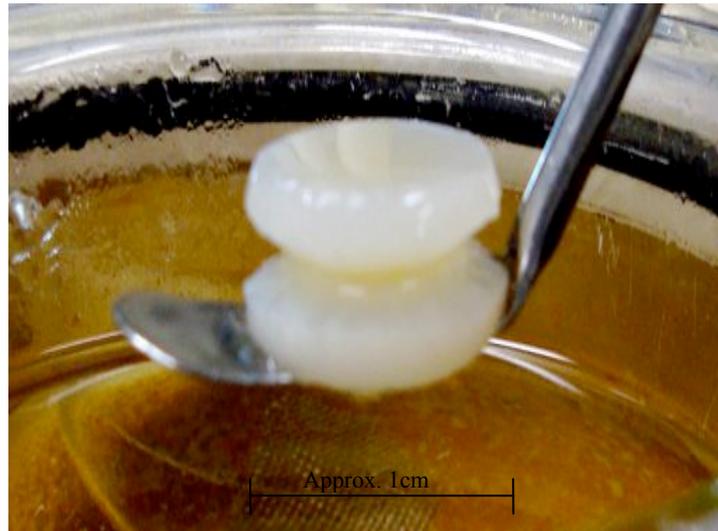


Figure 5.29: Comprimés contenant 5% du PA (25% tétracycline-75% chlorhydrate de la tétracycline) comme exemple représentative des comprimés présentant un double cône à la fin de la libération.

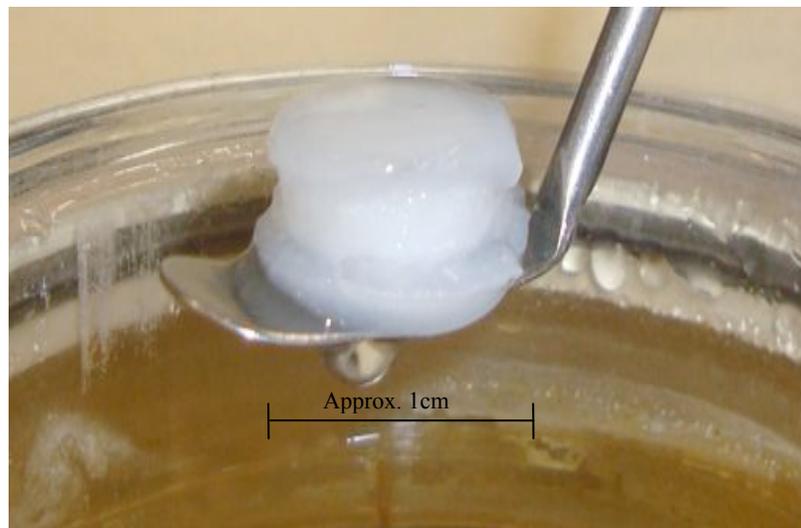


Figure 5.30: Comprimés contenant 30% du PA (75% naproxène acide-25% naproxène de sodium) comme exemple représentative des comprimés ayant la forme d'un diabolo.

Une autre sorte de forme « diabolo » (figure 5.31) qui apparait pendant la première heure de libération, les comprimés s'élargissent plus dans la direction axiale que radiale, menant à terme à une séparation partielle des parties inférieure et supérieure du comprimé.

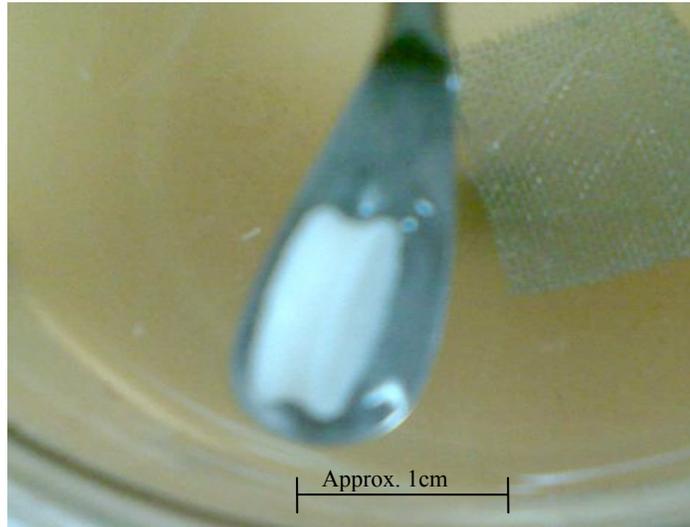


Figure 5.31: Comprimés contenant 20% du naproxène de sodium comme exemple représentative des comprimés ayant une forme de diabolo après une heure de libération.

Certains comprimés commencent à montrer soit une décomposition de la couche externe (figure 5.32) soit une espèce d'ouverture ou un trou dans cette couche externe comme le montrent les figures 5.33, 5.34 et 5.35.

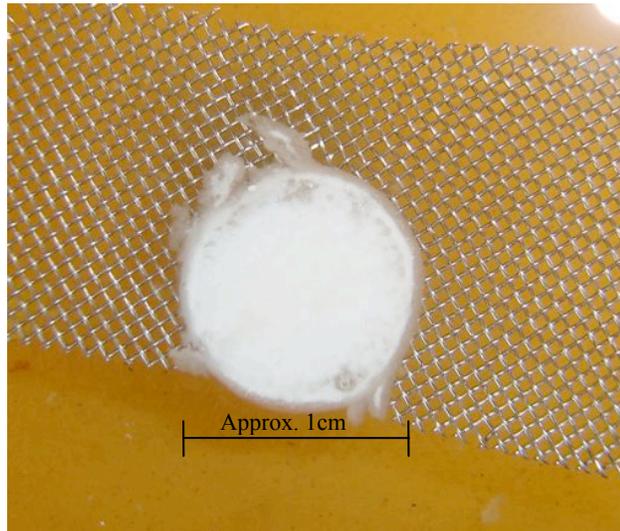


Figure 5.32: Comprimés contenant 40% du PA (25% naproxène acide-75% naproxène de sodium) comme exemple représentative des comprimés érosion de la couche externe du comprimé.

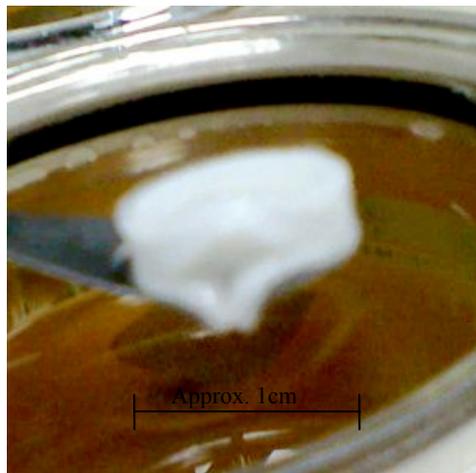


Figure 5.33: Comprimés contenant 20% du naproxène de sodium comme exemple représentative des comprimés avec une ouverture dans la couche externe du comprimé.

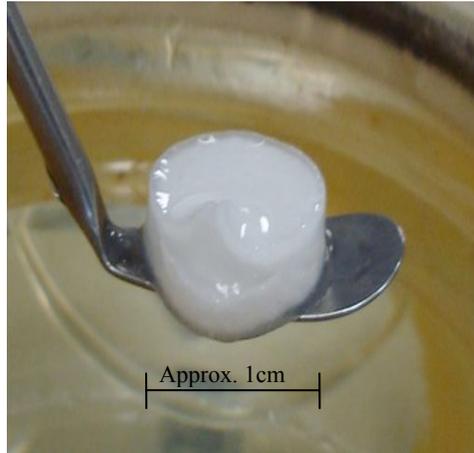


Figure 5.34: Comprimés contenant 30% du PA (50% naproxène acide-50% naproxène de sodium) comme un autre exemple représentative des comprimés avec une ouverture dans la couche externe du comprimé.

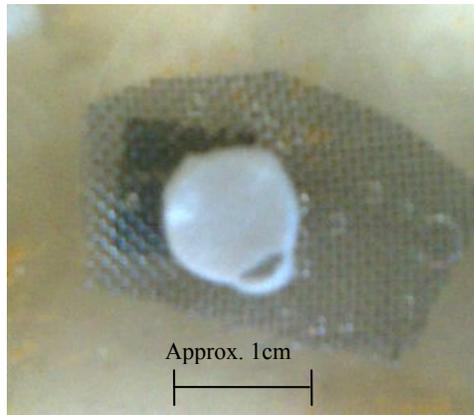


Figure 5.35: Comprimés contenant 40% du PA (50% naproxène acide-50% naproxène de sodium) comme exemple représentative des comprimés avec un autre type d'ouverture dans la couche externe du comprimé.

Ces trous ou ouvertures deviennent plus larges et complètement ouverts après un temps de libération plus long comme le montrent les figures 5.36.a et b.

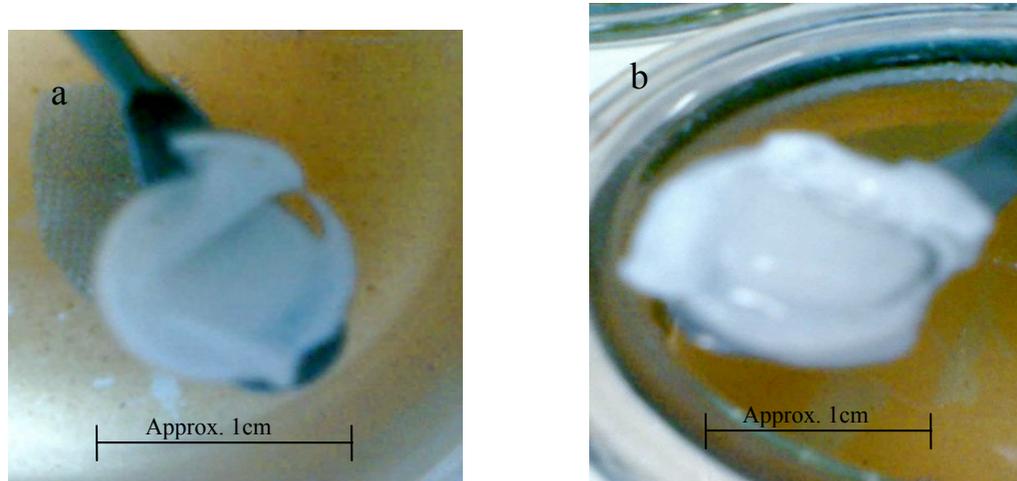


Figure 5.36: a et b: Comprimés contenant 20% du PA naproxène de sodium comme exemple représentative des comprimés avec d'ouvertures dans la couche externe devenant plus large libérant le comprimé.

Dans les deux cas, la couche externe se sépare des comprimés avec le temps (figures 5.37.a et b). Les comprimés deviennent plus petits et totalement gélifiés à la fin de libération (figure 5.38).

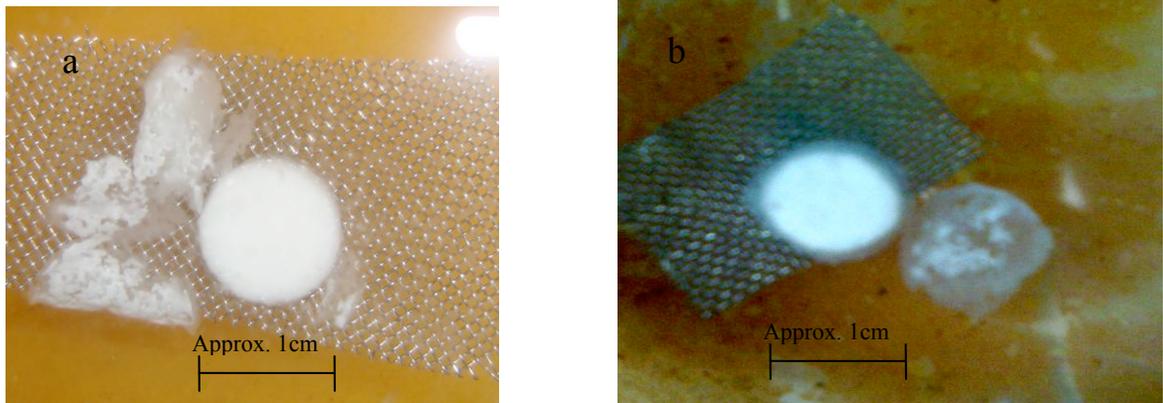


Figure 5.37: a Comprimés contenant 40% du PA (25% naproxène acide-75% naproxène de sodium) et b comprimés contenant 30% du naproxène de sodium comme exemples représentative des comprimés se séparant de la couche externe.

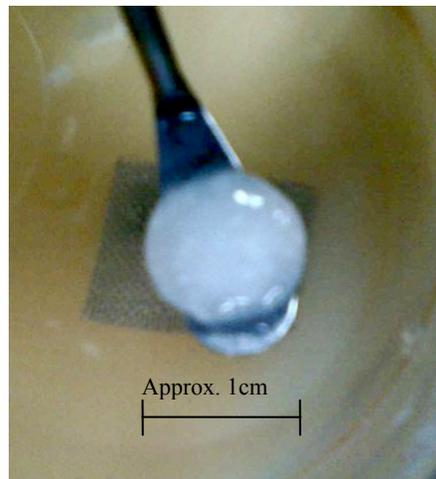


Figure 5.38: Comprimés contenant 30% du PA (25% naproxène acide-75% naproxène de sodium) comme exemple représentative des comprimés plus petits et complètement gélifiés à la fin de libération

À la fin de la libération, pour certains comprimés une fissure apparaît sur leurs surfaces supérieures et inférieures (figure 5.39).

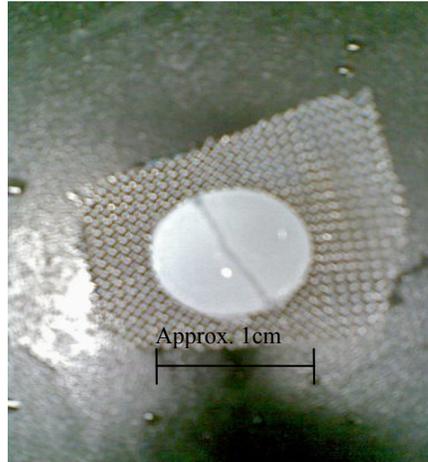


Figure 5.39: Comprimés contenant 10% du PA (75% naproxène acide-52% naproxène de sodium) comme exemple représentative des comprimés avec fissures à la surface des comprimés.

Pour d'autres des fissures multiples apparaissent sur la surface, ce qui montre que le PA ne peut sortir aisément de la matrice et finit par exercer une pression osmotique trop forte (Figure 5.40).

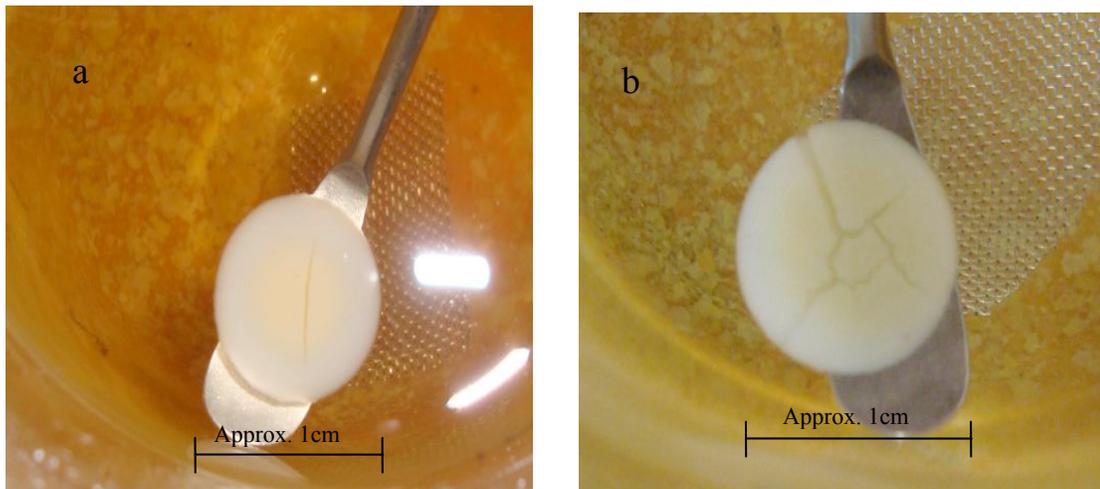


Figure 5.40: a Comprimés contenant 5% de la tétracycline et b: comprimés contenant 5% du chlorhydrate de tétracycline comme d'autres exemples représentatives des comprimés présentant des fissures sur leur surface supérieure

Certains comprimés qui passent par la forme diabololo continue à gonfler et finit par éclater en se séparant en trois parties (figure 5.41), mais d'autres ne se désintègrent pas.



Figure 5.41: Comprimés contenant 20% du PA (50% naproxène acide-50% naproxène de sodium) comme exemple représentative de sséparation des parties d'un comprimé.

Les études *in vivo* ont montré une absorption prolongée et une absence de désintégration immédiate des comprimés matriciels. Les résultats des expériences *in vivo* utilisant comme PA l'acétaminophène ont montré aussi une absence d'effet burst ce qui peut être dû à la rigidité du gel qui résiste aux mouvements péristaltiques. Le maintien de l'intégrité du comprimé dans l'intestin grêle peut indiquer la résistance du polymère HASCA à la biodégradation par l' $\alpha$ -amylase. [107]

## 5.6 Tests de dissolution intrinsèque

La quantité cumulative de PA dissous par unité de surface exposée d'un comprimé de PA pur est tracée en fonction du temps. La vitesse de dissolution intrinsèque ( $\text{mg}/\text{cm}^2/\text{min}$ ) est ainsi calculée en obtenant la pente de ce graphique. L'USP. recommande d'utiliser les points correspondant aux premiers prélèvements pour calculer la pente. Donc, seulement la partie linéaire du profil est utilisée afin de déterminer la vitesse de dissolution intrinsèque. On a observé que la vitesse de dissolution intrinsèque du naproxène ainsi que celle de la tétracycline dépend du pH du milieu de dissolution.

Les résultats obtenus sont inscrits dans les tableaux 5.4 et 5.5. Ces valeurs sont une moyenne d'essais en triplicata sauf dans les cas du naproxène acide dans les milieux de pH 6.8 et 7.4 et du naproxène de sodium dans le milieu de pH 7.4, où la moyenne était obtenue à partir de quatre résultats.

<b>pH</b>	<b>Naproxène acide</b>	<b>Naproxène de sodium</b>
1.2	0.002	---
6.8	0.36	30.6
7.4	0.56	34.9

Tableau 5.4: Vitesses de dissolution intrinsèque du naproxène acide et du naproxène de sodium calculées à partir de la courbe de régression. ( $\text{mg}/\text{cm}^2/\text{min}$ ).

<b>pH</b>	<b>Tétracycline</b>	<b>Chlorhydrate de tétracycline</b>
1.2	10.7	14.2
6.8	0.09	---
7.4	0.15	---

Tableau 5.5: Vitesses de dissolution intrinsèque de la tétracycline et du chlorhydrate de tétracycline calculées à partir de la courbe de régression. ( $\text{mg}/\text{cm}^2/\text{min}$ ).

Les résultats du tableau 5.4 montrent qu'à pH fortement acide, le naproxène acide et le naproxène de sodium pratiquement insolubles ce qui explique l'absence de libération à partir des comprimés de HASCA à pH 1.2. D'autre part, les fortes différences observées entre les vitesses de dissolution du naproxène acide et du naproxène de sodium expliquent que la vitesse de libération à partir des comprimés de HASCA soit largement supérieure pour la forme saline.

Il faut aussi noter que la vitesse de dissolution intrinsèque de tétracycline dans le milieu à pH 6.8 est légèrement plus faible que celle dans le milieu à pH 7.4 (Tableau 5.5). Ceci est dû au comportement amphotère de la tétracycline qui possède plusieurs  $\text{pK}_a$ , ce qui fait que sa solubilité est élevée dans les milieux acide et alcalin forts et qu'elle diminue dans les acides et bases faibles. Ceci avait déjà été souligné par Wu et al.[116] Effectivement, la solubilité de la tétracycline augmente légèrement lorsque le pH passe de 6.8 à 7.4 (Tableau 5.5). Néanmoins, les vitesses de dissolution à ces pHs sont très faibles ce qui explique les temps de libération particulièrement prolongés observés aussi bien pour la tétracycline que son chlorhydrate ou leurs combinaisons. Remarquons finalement que les vitesses de dissolution intrinsèque de ce PA et son chlorhydrate sont fort proches, ce qui explique la similarité de leur comportement au sein d'un système matriciel.

Les graphiques suivants (figure 5.42-5.50) représentent le profil de dissolution intrinsèque du naproxène et son sel et de la tétracycline et son sel dans les différents milieux ayant des pH similaires au milieu physiologique, soient  $\text{pH} = 1.2, 6.8$  et  $7.4$ .

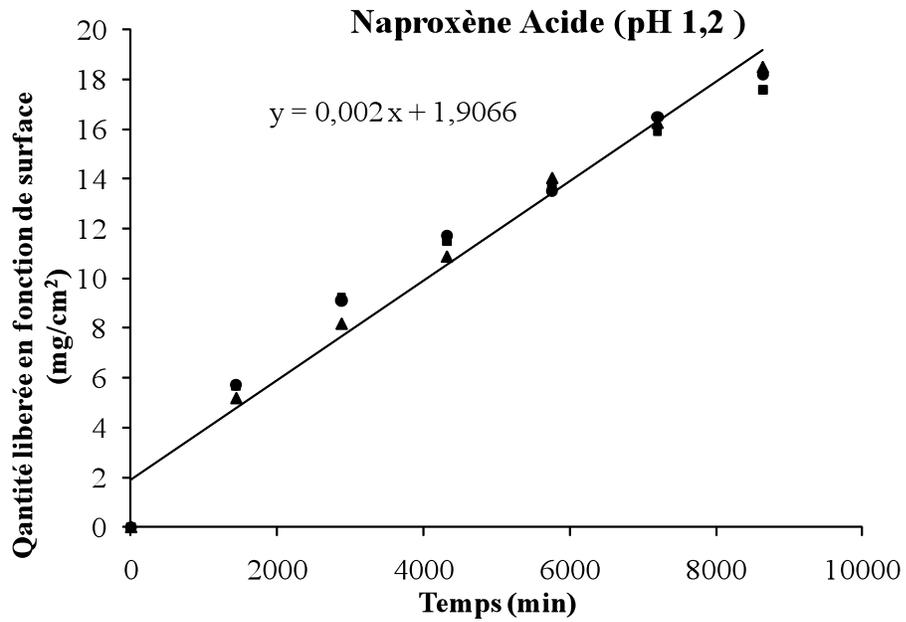


Figure 5.42 : Profil de dissolution intrinsèque du naproxène acide dans pH (1,2)

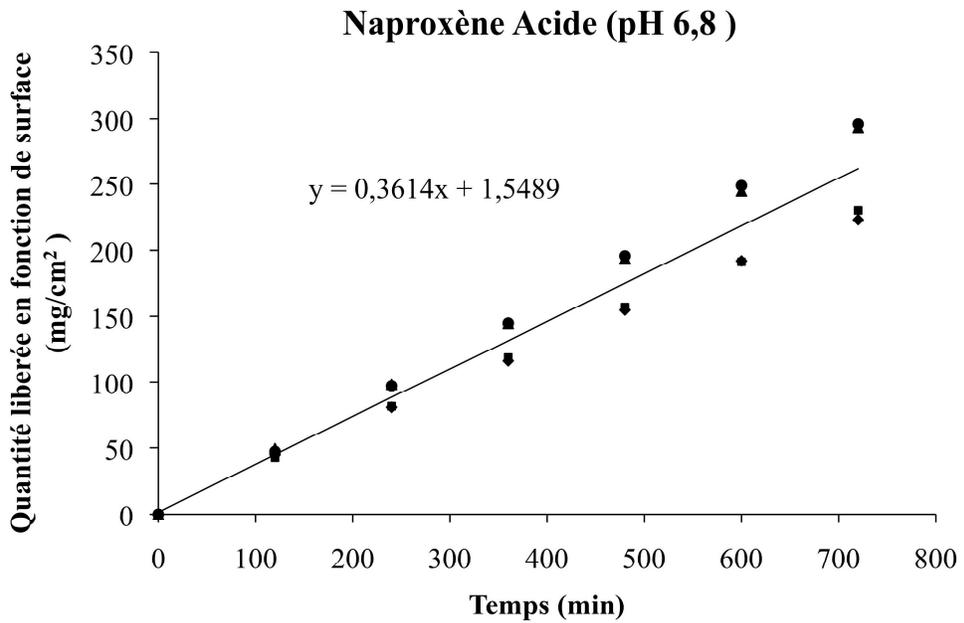


Figure 5.43: Profil de dissolution intrinsèque du naproxène acide dans pH (6,8)

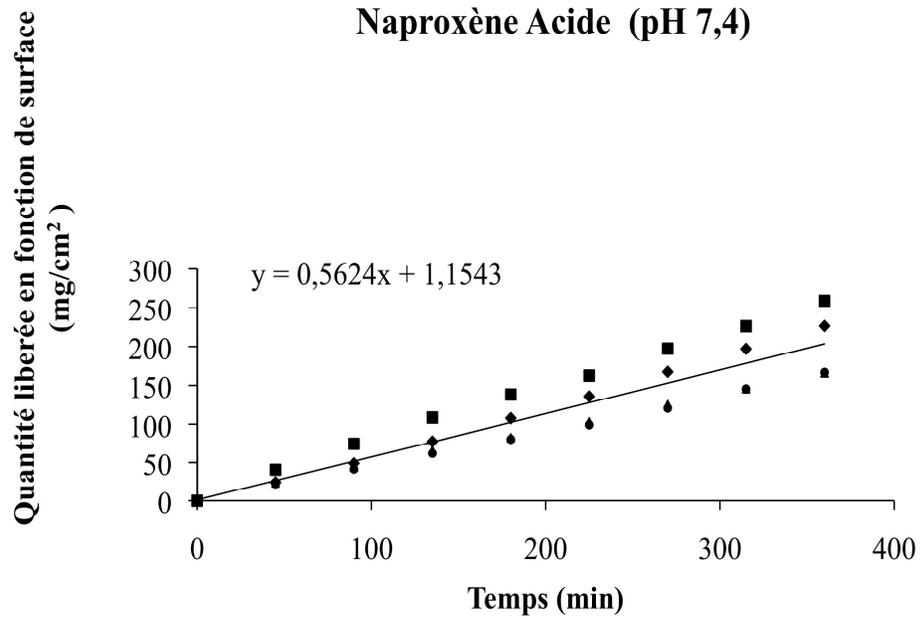


Figure 5.44: Profil de dissolution intrinsèque du naproxène acide dans pH (7,4)

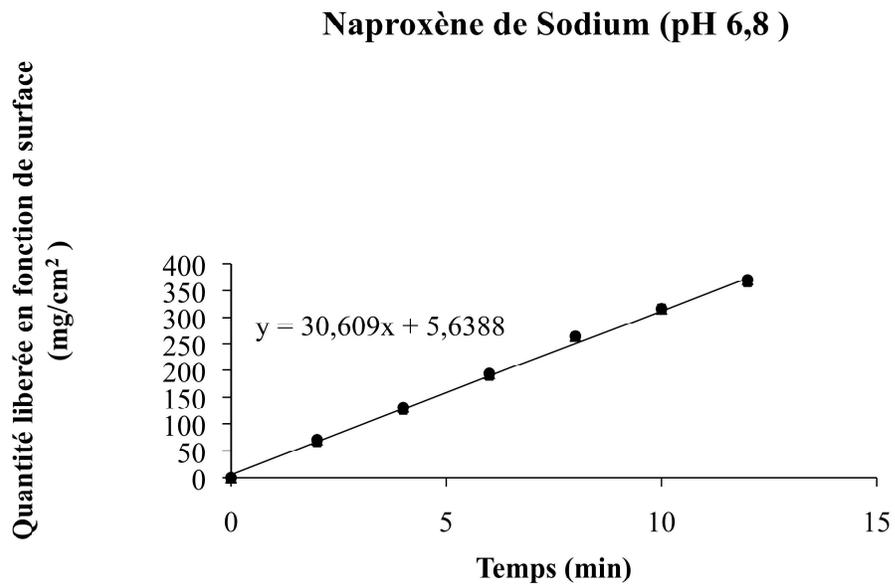


Figure 5.45 : Profil de dissolution intrinsèque du naproxène sodium dans pH (6,8)

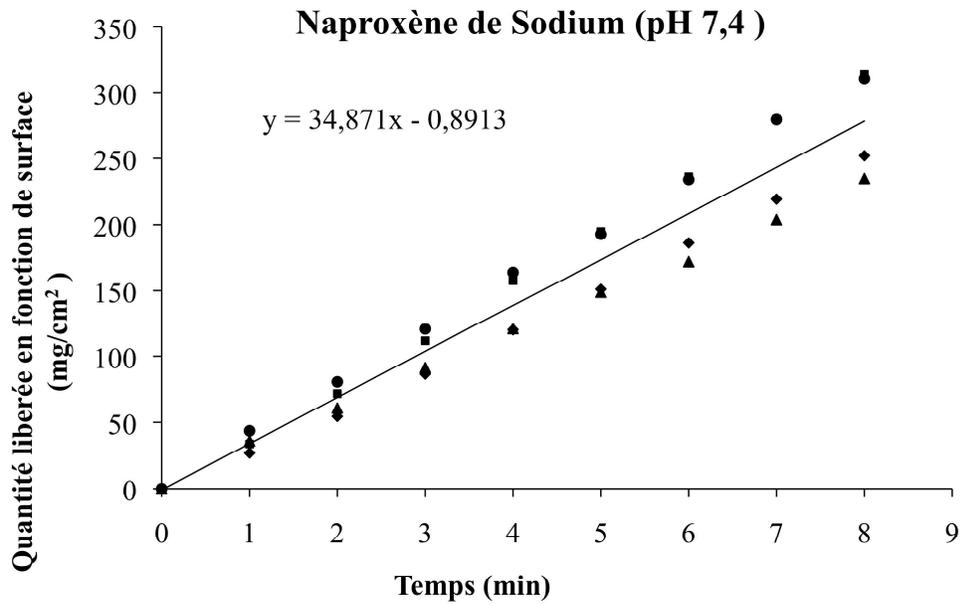


Figure 5.46 : Profil de dissolution intrinsèque du naproxène de sodium dans pH (7,4)

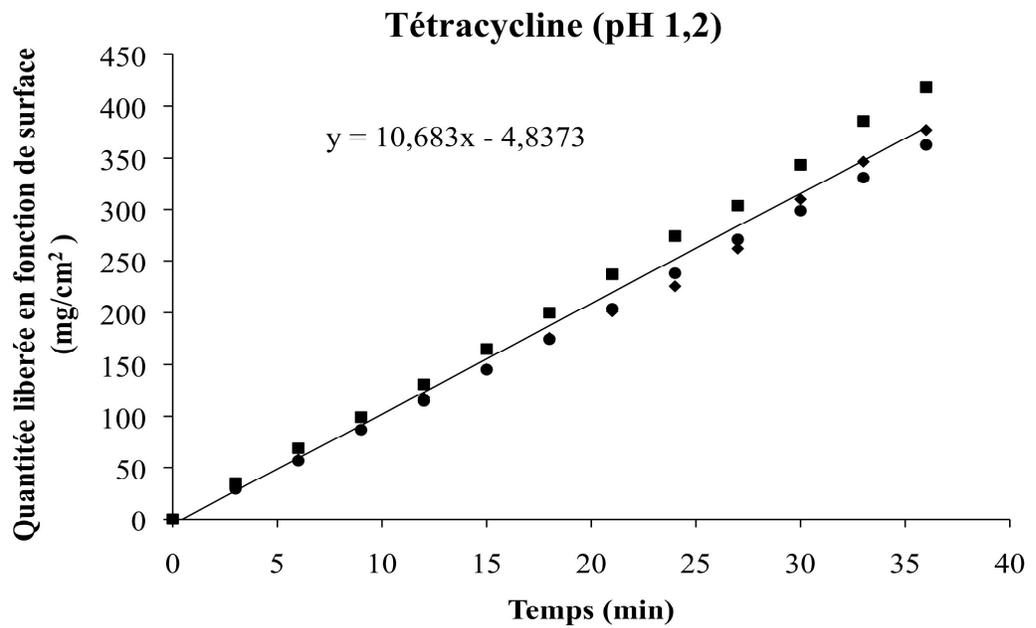


Figure 5.47 : Profil de dissolution intrinsèque de la tétracycline dans pH (1,2)

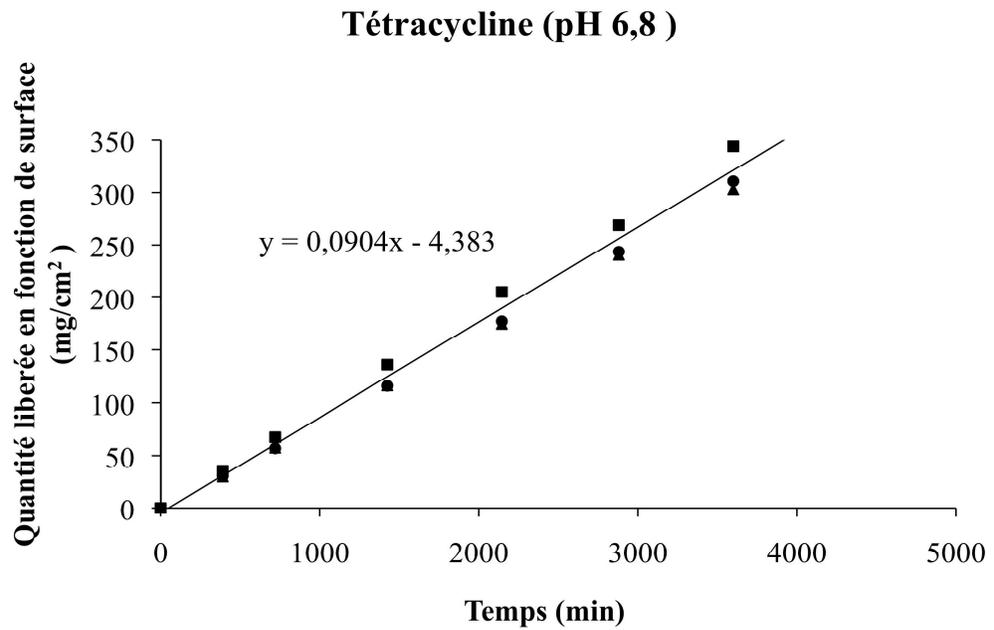


Figure 5.48 : Profil de dissolution intrinsèque de la tétracycline dans pH (6,8)

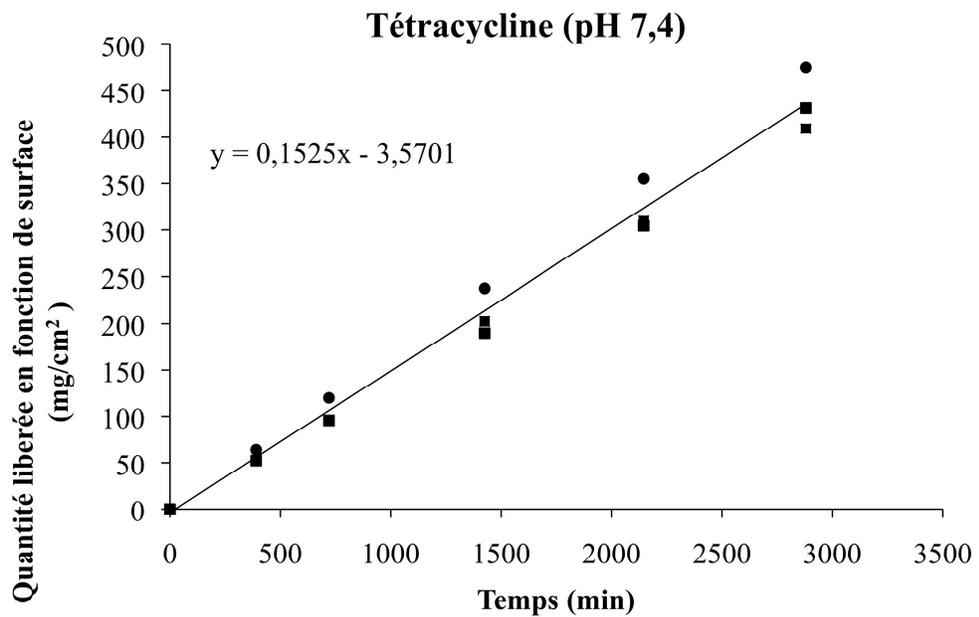


Figure 5.49: Profil de dissolution intrinsèque de la tétracycline dans pH (7,4)

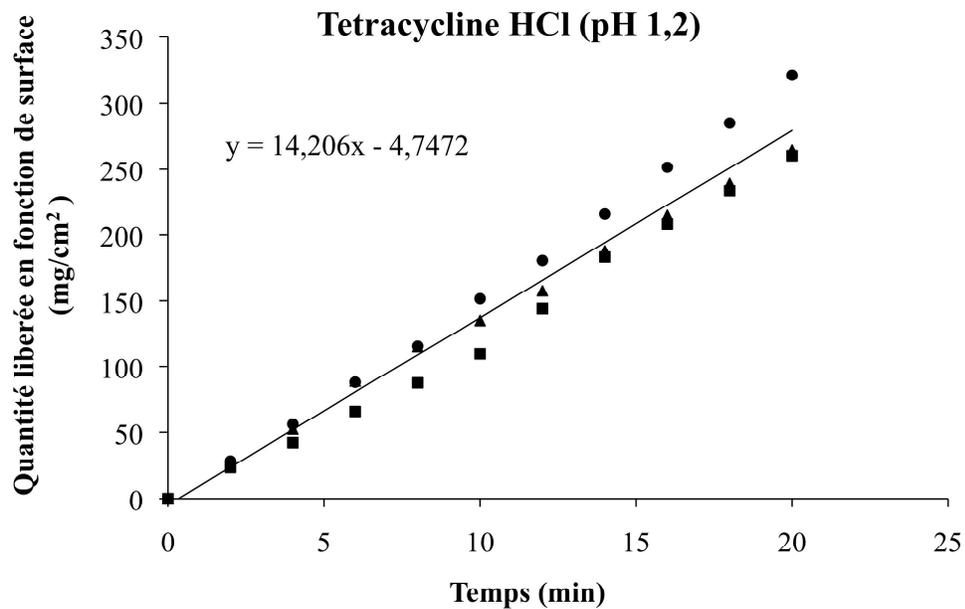


Figure 5.50 : Profil de dissolution intrinsèque du chlorhydrate de la tétracycline dans pH (1,2)

Il n'a pas été possible d'obtenir une valeur constante ou définitive de la vitesse de dissolution intrinsèque pour le naproxène de sodium dans le milieu acide à pH 1.2, ni pour le chlorhydrate de tétracycline dans le milieu alcalin à pH 6.8 et 7.4 car ces comprimés ont montré un changement majeur dans leur morphologie par conséquent, ce n'est plus un test de vitesse de dissolution intrinsèque, car la condition d'une surface constante n'existe plus. Étant donné que pour les autres exemples toutes les surfaces du comprimé étaient entourées par l'époxy sauf une seule surface exposé au milieu de dissolution qui reste constante pendant les premiers prélèvements (la partie linéaire du profil).

En fait, les comprimés de naproxène de sodium ont montré un gonflement de la face exposé (figure 5.51). Ceci peut être interprété par la dissolution rapide du naproxène de sodium dans le milieu acide à cause d'une réaction acide-base, générant du naproxène acide qui suite à son insolubilité en milieu acide fort laisse un précipité.



Les comprimés de chlorhydrate de tétracycline subissent une érosion rapide à pH 6.8 ou 7.4. Ceci peut être dû à la dissolution rapide du PA à cause d'une réaction acide-base mais qui laisse finalement un précipité de tétracycline base insoluble ou très peu soluble en milieu légèrement acide ou alcalin.

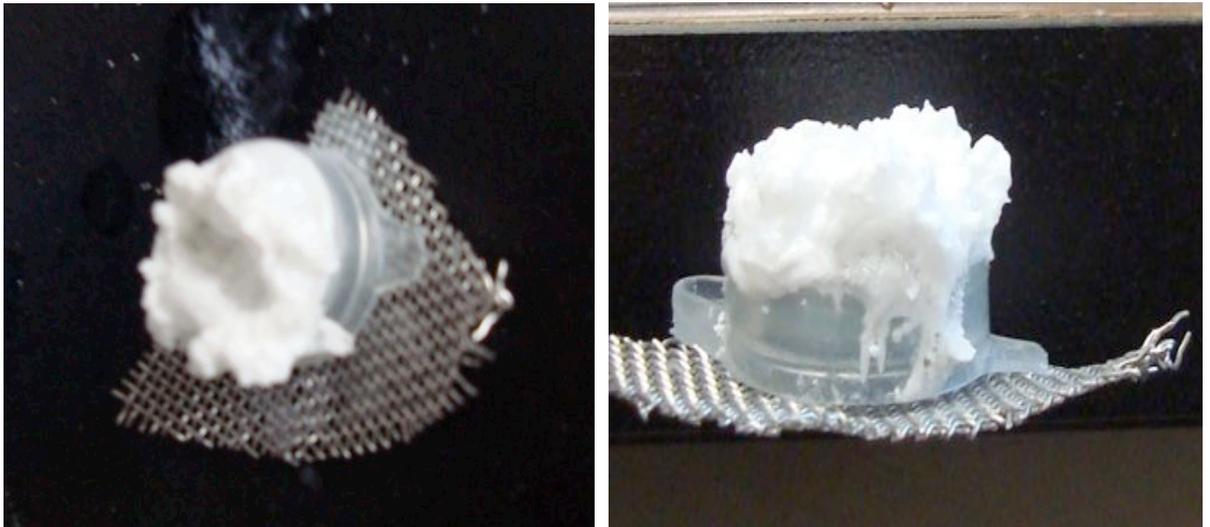


Figure 5.51: Comprimés de naproxène de sodium après immersion dans le milieu acide pH

1.2

## 5.7 Études de comparaison

### Hydroxypropylméthylcellulose :

Afin d'évaluer la spécificité des matrices d'amylose substitué, quelques essais de dissolution ont été effectués avec l'HPMC Methocel K4M PREM comme matrice hydrophile tout en gardant les mêmes conditions expérimentales que celles des essais des comprimés ayant l'HASCA comme matrice. Des comprimés de 500 mg ont donc été préparés par compression directe d'un mélange de HPMC avec 20 % p/p de naproxène acide, 20 % p/p de naproxène de sodium ou 20 % p/p (50 %-50 % de l'acide et son sel).

Comme le montre la figure 5.52, la vitesse de libération des comprimés à base de HASCA est plus élevée que celle des comprimés à base d'HPMC. Ceci peut être expliqué par la viscosité assez élevée de l'HPMC qui entraîne un retard dans la libération du PA. En effet, la viscosité élevée augmente la résistance de la matrice à la dissolution et à l'érosion, sans oublier aussi la capacité de l'HPMC de former rapidement une couche de gel qui contrôle la libération, et son indépendance face au changement du pH à cause de son caractère non ionique. D'autre part, les chaînes d'amylose substitué de l'HASCA sont plus hydrophiles, ce qui apporte une plus grande quantité d'eau qui aide à la dissolution et la diffusion rapide du PA. Toutefois, un grand défaut de l'HPMC reste son type de cinétique typiquement fickienne.

À noter qu'il existe d'autres grades de HPMC et que selon le poids moléculaire de l'HPMC la vitesse de la libération du PA peut augmenter ou diminuer.

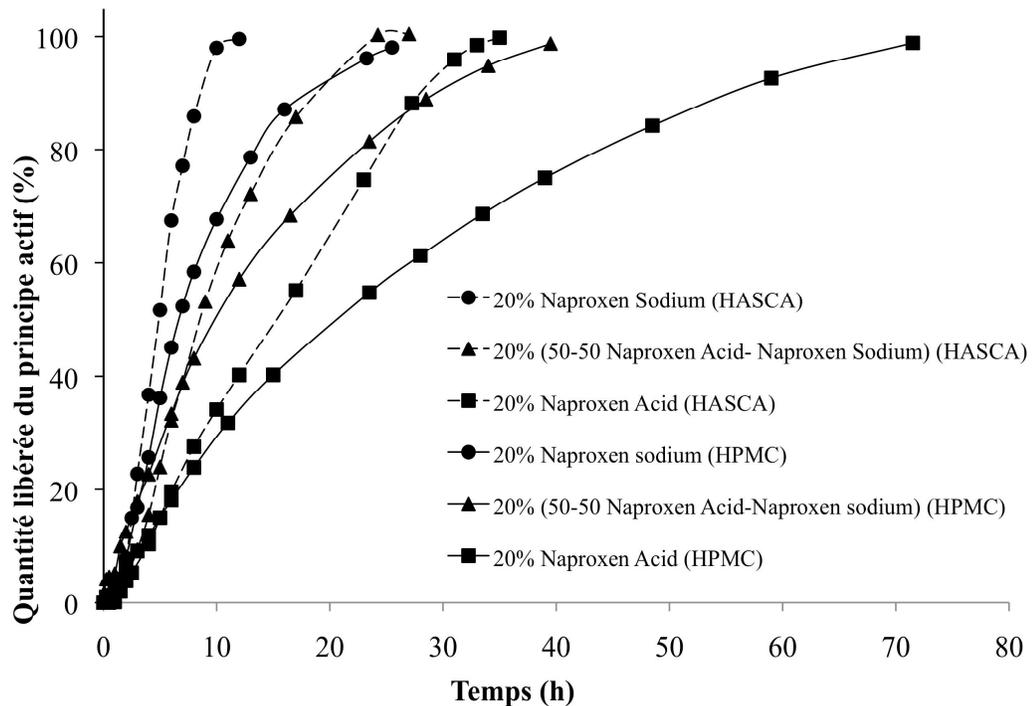


Figure 5.52: Profils de libération comparant la libération de PA à partir de comprimés à base d'HPMC à celle de comprimés de HASCA.

Enfin, quand aux aspects macroscopiques des comprimés à base d'HPMC, les trois lots de comprimés subissent le même changement. Après une heure du test de dissolution, ils sont légèrement gonflés formant une couche de gel autour du comprimé. Ce gonflement augmente avec le temps et la libération de PA comme le montre la figure 5.53, et ainsi l'épaississement de la couche du gel augmente. Vers la fin du processus de libération, le PA s'est libéré laissant une couche de gel transparente et assez gonflé (figure 5.54).



Figure 5.53. a et b: Comprimés à base de HPMC contenant 20% du naproxène de sodium comme exemple représentative comprimés de HPMC gonflés formant une couche de gel.



Figure 5.54: Comprimés à base de HPMC contenant 20% du naproxène de sodium comme exemple représentative de comprimés à la fin de la libération du PA laissant une couche de gel transparente.

**SA,G-2.7 :**

Afin d'évaluer le rôle particulier du groupement carboxylique du HASCA, quelques essais ont été effectués en utilisant le SA,G-2.7, une matrice d'amylose substitué non ionique. Les conditions des tests de dissolution ont été gardées similaires à celle des comprimés ayant l'HASCA comme matrice. Des comprimés de 500 mg ont été préparés par compression directe comprenant un mélange de SA,G-2.7 avec 20 ou 40 % p/p de naproxène acide, de naproxène de sodium ou un mélange 50 %-50 % de l'acide et de son sel ou un mélange 75 %-25 % de l'acide et de son sel. De plus, des comprimés comprenant un mélange de SA,G-2.7 avec 20 % p/p de tétracycline, 20 % p/p de chlorhydrate de tétracycline ou 20 %p/p d'un mélange 50 %-50 % de tétracycline et son sel ont été préparés.

Comme le montre les figures 5.55 et 5.56, il n'y a pas une différence remarquable dans la vitesse de libération entre les comprimés à base de HASCA et ceux à base de SA,G-2.7 excepté dans le cas du naproxène acide pur où les comprimés à base de SA,G-2.7 d'une part libèrent plus lentement leur contenu et d'autre part suivent plus une cinétique fickienne qu'anomale.

Il est normal qu'on ne voie aucune différence dans le milieu acide à pH 1.2 car le HASCA possède une fonction carboxylique qui n'est pas ionisée en milieu acide fort. Le comportement des deux matrices sera ainsi similaire car le polymère ionique se comporte comme un polymère non ionique. L'apport d'eau dans la matrice est modéré, d'autant plus que les ponts hydrogène impliquant une fonction carboxylique non ionisée sont plus forts que ceux impliquant une fonction hydroxylique. Enfin, la solubilité du PA dans ce milieu est très faible.

Malgré le caractère ionisé du groupement carboxyle dans le milieu alcalin, on n'observe aucune différence de vitesse de libération entre les deux matrices. Ceci peut être dû à la solubilité élevée du naproxène acide et de son sel qui sont libérés rapidement empêchant l'apparition d'une différence dans les vitesses de libération.

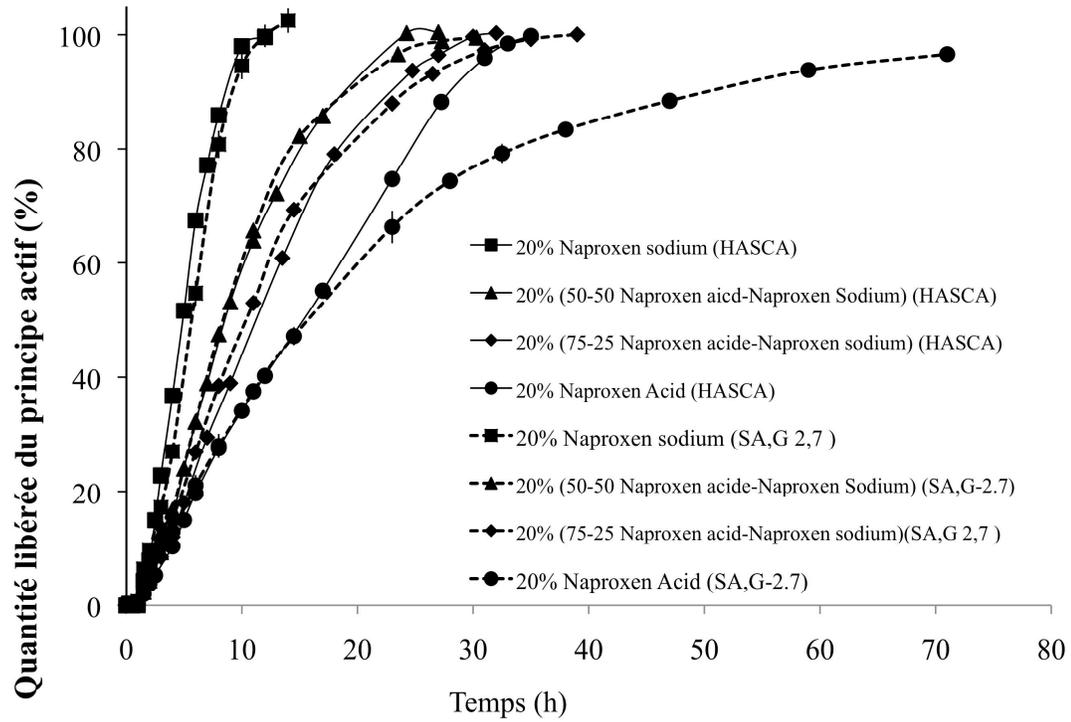


Figure 5.55: Profils de libération comparant des comprimés à base de SA,G-2.7 contenant 20 % p/p de naproxène acide et son sel avec ceux à base de HASCA.

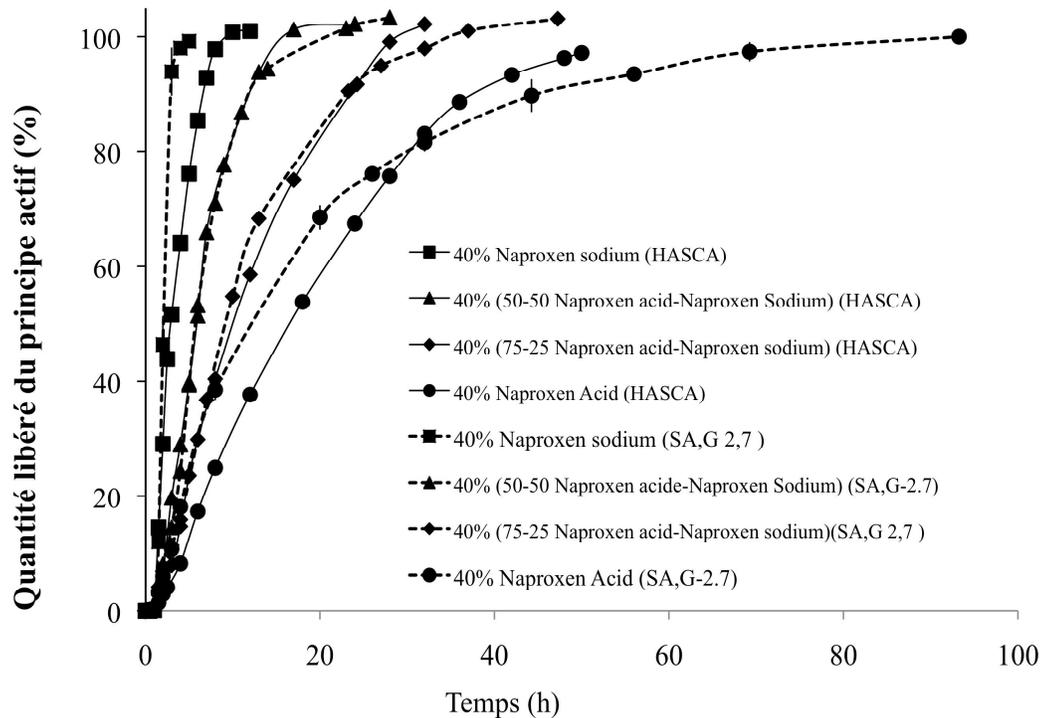


Figure 5.56: Profils de libération comparant des comprimés à base de SA,G-2.7 contenant 40 % p/p de naproxène acide et son sel avec ceux à base de HASCA.

Il est à remarquer que pour les comprimés à base de SA,G-2.7 contenant 40 % de naproxène de sodium, on n'a même pas obtenu de libération prolongée du PA car la libération n'a duré que 3 heures. Pour les comprimés à base de HASCA, on a été cependant capable d'obtenir une libération de 8 à 10 heures. Ceci est dû à la solubilité élevée de ce PA. Sa présence à une concentration élevée permet une pénétration rapide et importante du solvant qui empêche le gel de se structurer de façon rigide et augmente aussi la pression osmotique interne, ce qui aboutit à une érosion majeure qui accélère la libération.

Dans le cas des matrices à base de HASCA, les liaisons produites par l'association du groupement  $-\text{COOH}$  et  $-\text{OH}$  augmentent la rigidité du gel et maintiennent la structure de la matrice. D'autre part, en milieu alcalin, le gonflement du polymère est augmenté par la répulsion entre les chaînes dues aux groupements  $\text{COO}^-$ , ce qui donne à la matrice

l'élasticité nécessaire pour relâcher les tensions subies par le réseau polymère à cause de la pression osmotique interne.

Quand aux aspects macroscopiques des comprimés à base de SA,G-2.7, cela commence par soit l'apparition d'une fissure latérale comme le montre la figure 5.57. Cette fissure augmente avec le temps, le phénomène progresse sous la forme d'un diabololo (double cônes) (figure 5.58).

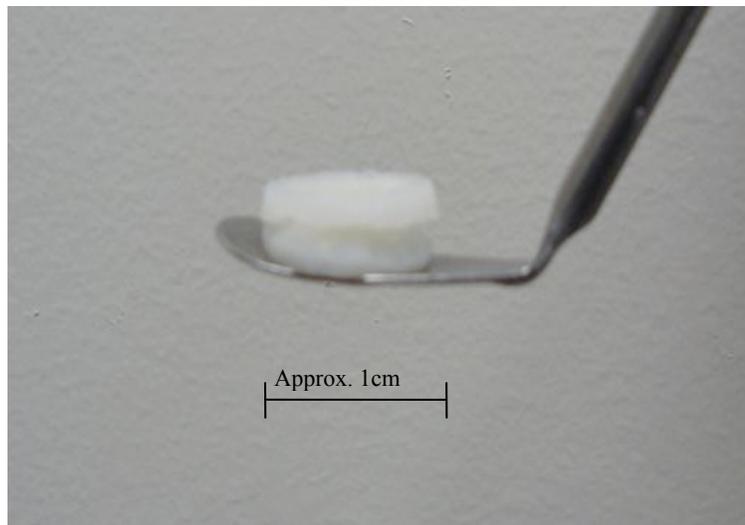


Figure 5.57: Comprimés à base de SA,G-2.7 contenant 20% du naproxène acide comme exemple représentative de comprimés présentant une fissure latérale

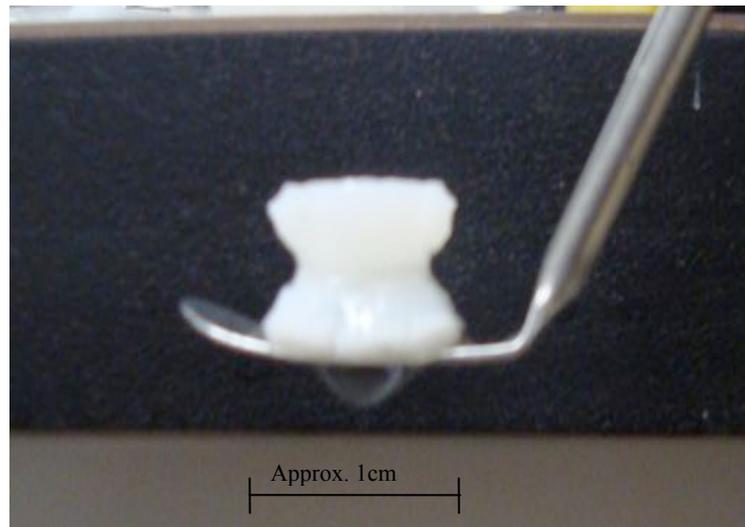


Figure 5.58: Comprimés à base de SA,G-2.7 contenant 20% du PA (50% naproxène acide-50% naproxène de sodium) comme exemple représentative de comprimés montrant un diabolo.

Soit les comprimés montrent des fissures multiples à la surface supérieure et inférieure des comprimés (figure 5.59). Ensuite, le taux d'érosion augmente avec le temps, des fissures latérales commencent à apparaître et le comprimé forme un diabolo (double cône) (figure 5.60 et 5.61).



Figure 5.59: a et b: Comprimés à base de SA,G-2.7 contenant 20% du naproxène acide comme exemple représentative de comprimés présentant des fissures multiples à leur surface supérieure et inférieure.

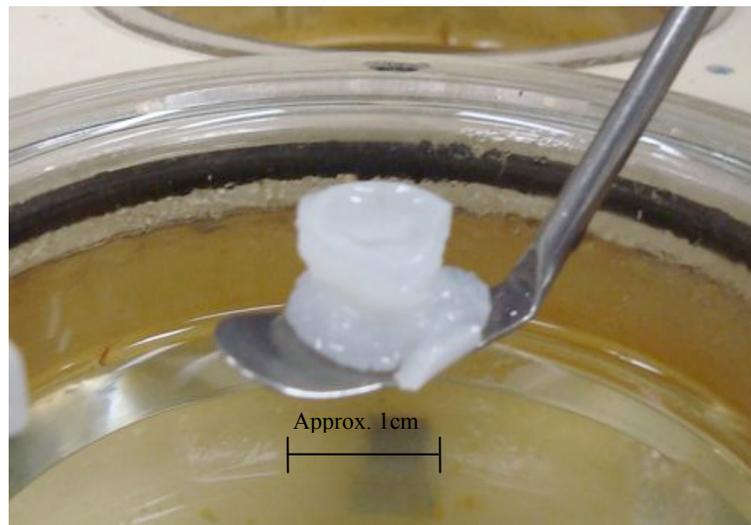


Figure 5.60: Comprimés à base de SA,G-2.7 contenant 20% du naproxène acide comme exemple représentative de comprimés ayant la forme de diabolo après érosion.



Figure 5.61: a et b: Comprimés à base de SA,G-2.7 contenant 40 % de PA (50 %-50 % naproxène acide-naproxène de sodium) comme exemple représentative de comprimés ayant la forme d'un diabololo mais présentant un taux d'érosion élevé.

Les comprimés contenant 40 % p/p de naproxène de sodium, montrent après une heure une décomposition de la couche externe du comprimé, celle-ci devenant très fragile. Trente minutes plus tard, cette couche commence à se détacher jusqu'à ce qu'elle se sépare complètement après 2 heures (Figure 5.62). Le comprimé devient de plus en plus petit avec le temps jusqu'à sa disparition complète à la fin de la libération après 3 heures.

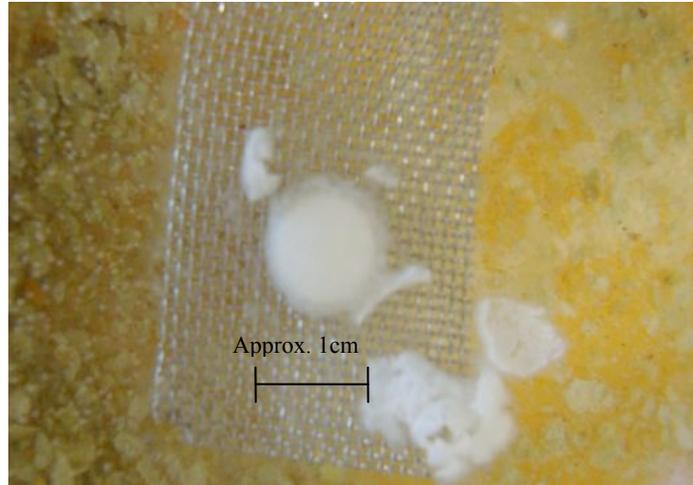


Figure 5.62: Comprimés à base de SA,G-2.7 contenant 40 % de naproxène de sodium comme exemple représentative de comprimés ayant la couche externe complètement séparée

Dans le cas de la tétracycline, il y a une différence assez remarquable dans le profil de libération. Les comprimés à base de HASCA ont une vitesse beaucoup plus élevée que ceux à base de SA,G-2.7 (figure 5.63).

Pendant les premières heures de libération, en particulier dans le milieu acide à pH 1.2, on n'observe aucune différence dans la vitesse de libération. La fonction carboxylique du HASCA n'étant pas ionisée à ce pH, le comportement des deux matrices sera similaire car le polymère ionique se comporte comme un polymère non ionique et donc l'apport d'eau dans la matrice sera modéré. En plus la solubilité très élevée de la tétracycline dans le milieu acide qui cause l'effet burst empêche la manifestation d'une différence dans la vitesse de libération. Mais quand les comprimés sont transférés dans le milieu alcalin, le polymère HASCA devient ionisable. Ceci le rend plus hydrophile augmentant ainsi l'apport d'eau dans la matrice ce qui empêche le réarrangement moléculaire et la formation d'un gel rigide et ainsi accélère la dissolution du PA et sa diffusion hors de la matrice. [34, 102] Lorsqu'on compare la libération de PA en milieu alcalin à partir des comprimés à base de

HASCA à celle des comprimés à base de SA,G-2.7, on observe que le caractère non ionique du SA,G-2.7 ralentit considérablement la vitesse de libération du PA d'autant que la solubilité de la tétracycline dans ce milieu est très faible.

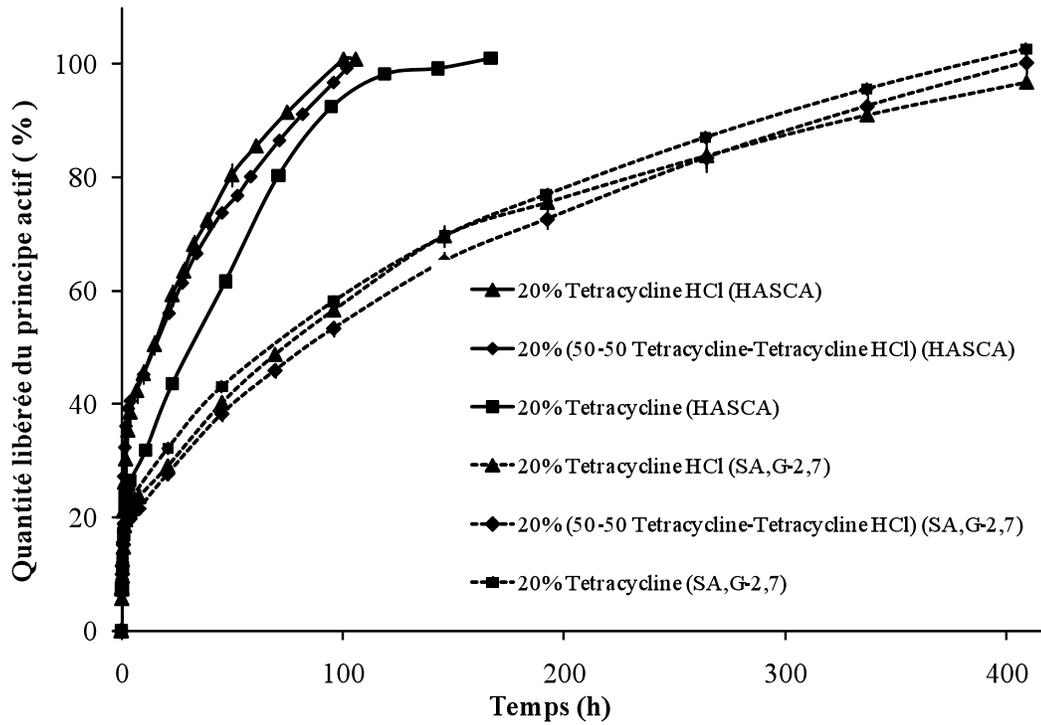


Figure 5.63: Profils de libération comparant des comprimés à base de SA,G-2.7 contenant 20 % p/p de tétracycline avec ceux à base de HASCA.

## 6. Conclusion

L'objectif de ce travail était d'obtenir des comprimés à libération prolongée convenable pour administration une fois par jour, ayant HASCA comme excipient matriciel et contenant une combinaison d'un PA acide avec son sel ou un PA alcalin avec son sel, tout en étudiant l'influence de la nature du polymère HASCA sur le profil de libération de PA dans un milieu aqueux en gradient de pH.

Les tests de libération sur les formulations comprenant un PA acide et/ou son sel, ici le naproxène acide et le naproxène de sodium, ont montré que :

- La vitesse de libération des comprimés contenant seulement du naproxène acide était assez lente pour des comprimés à libération prolongée et le temps de libération augmentait avec la quantité du PA. Toutefois, la vitesse de libération des comprimés contenant seulement du naproxène de sodium était très courte pour des comprimés à libération prolongée adéquats et le temps de libération diminuait en augmentant la quantité de PA.

Ces deux approches sont incapables de fournir des comprimés pouvant être administrés une fois par jour, leur cinétique de libération étant trop lente ou trop rapide.

La combinaison des deux formes du PA, l'acide et son sel, permet d'obtenir des vitesses de libération intermédiaires entre 12 et 24 heures convenables pour la fabrication des comprimés à libération prolongée pour administration d'une ou deux fois par jour.

Les deux facteurs permettant d'obtenir une formulation adéquate dont le profil de libération s'étend sur 24 heures sont la concentration du PA dans les comprimés et les proportions de l'acide et du sel.

- Les tests de dissolution intrinsèque ont montré la solubilité élevée du naproxène de sodium dans les milieux neutre et légèrement alcalin, en particulier lorsqu'on la

compare à la solubilité du naproxène acide. Ceci explique la différence observée entre leurs vitesses de libération dans les tests de libération.

Les tests de libération sur les formulations comprenant un PA alcalin et/ou son sel, ici la tétracycline et le chlorhydrate de tétracycline, ont montré que :

Les essais comprenant un PA alcalin et/ou son sel montrent le caractère amphotère de la tétracycline et son chlorhydrate à cause de sa solubilité élevée dans le milieu acide fort et sa faible solubilité dans les milieux neutre et légèrement alcalin. Un milieu alcalin fort ne trouve aucune justification physiologique quant à son utilisation.

La différence entre la vitesse de libération de la tétracycline et son sel n'était visible seulement que dans le cas d'un contenu élevé en PA, soit 20 % p/p du poids total du comprimé. En effet, pour les comprimés matriciels contenant moins de PA, soient 5 et 10 % p/p, aucune différence n'a été notée.

La combinaison de la tétracycline et son chlorhydrate donne une vitesse de libération intermédiaire seulement dans le cas d'un large contenu de PA. On n'obtient toutefois pas des temps de libération de 12 ou 24 heures. Le temps de libération allait de 40 heures pour la combinaison des deux PAs pour 5 % p/p de contenu de PA jusqu'à 102 heures pour la combinaison pour 20 % p/p du contenu de PA, ce qui n'est pas utilisable.

- Les tests de dissolution intrinsèque réalisés aux différents pHs 1.2, 6.8 et 7.4 expliquent la vitesse de libération assez lente de la tétracycline et de son sel. En effet, la vitesse de dissolution intrinsèque est assez faible dans les milieux neutre et légèrement alcalin, tandis que la vitesse de dissolution intrinsèque est assez élevée dans le milieu acide fort ce qui explique assez bien l'effet burst qu'on aperçoit dans les tests de libération.
- Pour accélérer la vitesse de libération des comprimés de tétracycline à base de HASCA, il est proposé d'ajouter un électrolyte soluble comme du chlorure de sodium ou un agent tampon à l'intérieur du comprimé afin de créer un milieu convenable pour la solubilité et la libération de la tétracycline.

Les études de comparaison dans le cas du naproxène au sein de comprimés à base d'HPMC ont montré que ces derniers ont une vitesse de libération plus lente que ceux ayant HASCA comme matrice, tandis qu'en utilisant des comprimés à base de SA,G-2,7 presque aucune différence dans la vitesse de libération n'a été notée. Le caractère non ionique de l'HPMC et sa viscosité peuvent expliquer son effet important sur la prolongation de la libération. Cette prolongation de la libération va cependant de pair avec une cinétique fickienne peu intéressante lorsqu'une vitesse de libération constante est recherchée.

Pour la tétracycline, les études de comparaison avec des comprimés à base de SA,G-2,7 ont montré que ces derniers ont une vitesse de libération plus lente que ceux à base de HASCA, vraisemblablement à cause du caractère non ionique du SA,G-2.7.

Donc, dans le cas d'un PA acide, la spécificité de l'amylose substitué a un effet sur la vitesse de libération, tandis que le caractère ionique de l'HASCA n'a pas d'influence sur la vitesse de libération. Dans le cas d'un PA alcalin, ce caractère ionique du HASCA cause une accélération dans la vitesse de libération lorsqu'on le compare à l'amylose substitué non ionique.

L'HASCA est considéré comme un excipient prometteur pour des comprimés matriciels oraux à libération prolongée. Cette étude montre qu'en utilisant l'HASCA, il est possible d'obtenir des comprimés à libération prolongée pour une administration d'une fois par jour en utilisant une combinaison d'un acide et son sel comme PA.

Il est à noter que les paramètres de dissolution choisis dans ce projet (Volume, pH et agitation) ne permettent pas de tenir compte de la variabilité interindividuelle in vivo. Pour cela les résultats obtenus ne sont pas suffisants pour anticiper la dissolution in vivo.

## 7. Bibliographie

1. Ansel, H.C., *Dosage forms and route of administration*, in *Introduction to pharmaceutical dosage forms* 1981: Philadelphia. Third edition, p. 52-55.
2. Li, C.L., Martini, L. G., Ford, J. L. and Roberts, M., *The use of hypromellose in oral drug delivery*. *Journal of pharmacy and pharmacology*, 2005. **57**: p. 533-546.
3. Aulton, M.E., *Dosage form design and manufacture*, in *Pharmaceutics, the science of dosage form design* 2002: Toronto. Second edition. p. 366-372.
4. Ansel, H.C., *Capsule and tablets*, in *Pharmaceutical dosage forms and drug delivery systems* 1999: Philadelphia. Seventh edition. p. 203-216.
5. Mahato, R.I., *Tablets*, in *Pharmaceutical dosage forms and drug delivery* 2007: Boca Raton, FL : CRC Press, c2007. p. 155-159.
6. Peck, G.E., Baley, G. J., McCurdy, V. E. and Bankey, G. S., *Tablet formulation and design*, in *Pharmaceutical dosage forms--tablets* 1989-1990: New York. Second edition, volume 1. p. 88-116.
7. Ansel, H.C., *Dosage form design: pharmaceutic and formulation considerations*, in *Pharmaceutical dosage forms and drug delivery systems* 1999: Philadelphia. Seventh edition. p. 87-92.
8. Gilbadi, M., *Biopharmaceutics*, in *The theory and practice of industrial pharmacy* 1986: Philadelphia. Third edition. p. 85-104.
9. Mahato, R.I., *Biopharmaceutical and physiological considerations*, in *Pharmaceutical dosage forms and drug delivery* 2007: Boca Raton, FL : CRC Press, c2007. p. 29-43.
10. Wadke, D.A., Shajuddin, A. T. M. and Jacobson, H., *Preformulation testing*, in *Pharmaceutical dosage forms--tablets* 1989-1990: New York. Second edition, volume 1. p. 12-25.
11. Harland, R.S., Gazzaniga, A., Sangalli, M. E., Colombo, P., and Peppas, N. A., *Drug/Polymer Matrix Swelling and Dissolution*. *Pharmaceutical research*, 1988. **5**: p. 488-494.
12. Robinson, M., *Sustained action dosage form*, in *The theory and practice of industrial pharmacy* 1986: Philadelphia. Third edition. p. 439-460.
13. Costa, P., and Lobo, J. M. S., *Modeling and comparison of dissolution profiles*. *European Journal of pharmaceutical Sciences*, 2001. **13**: p. 123-133.
14. Grassi, M., *Drug dissolution and partitioning*, in *Understanding drug release and absorption mechanisms : a physical and mathematical approach*. 2007: Boca Raton : Taylor & Francis, c2007. p. 251-253.

15. Ansel, H.C., *Dosage form design: Biopharmaceutic and pharmacokinetic considerations*, in *Pharmaceutical dosage forms and drug delivery systems* 1999: Philadelphia. Seventh edition. p. 103-111.
16. Faller, B., and Ertl, P., *Computational approaches to determine drug solubility*. *Advanced Drug Delivery Reviews*, 2007. **59**(7): p. 533-45.
17. Jain, N., Yang, G., Machatha, S. G., and Yalkowsky, S. H., *Estimation of the aqueous solubility of weak electrolytes*. *International Journal of Pharmaceutics*, 2006. **319**(1-2): p. 169-71.
18. Mahato, R.I., *Pharmaceutical and formulation consideration*, in *Pharmaceutical dosage forms and drug delivery* 2007: Boca Raton, FL : CRC Press, c2007. p. 14-15.
19. Laihanen, N., Muttonen, E., and Laaksonen, M., *Solubility and intrinsic dissolution rate of alprazolam crystal modifications*. *Pharmaceutical Development Technology*, 1996. **1**(4): p. 373-80.
20. Carstensen, J.T., *Absorption attributes of solid dosage form*, in *Pharmaceutical principles of solid dosage forms* 1993: Lancaster. p. 4-11.
21. Aulton, M.E., *Scientific principles of dosage form design*, in *Pharmaceutics, the science of dosage form design* 2002: Toronto. Second edition. p. 20-22.
22. Viegas, T.X., Curatella, R. U., Winkle, L. L. V. and Brinker G., *Measurement of intrinsic drug dissolution rates using two types of apparatus*. *Pharmaceutical technology ISSN 0147-8087* June 2001: p. 44-53.
23. Mauger, J., Ballard, J., Brockson, R., De, S., Gray, V., and Robinson, D., *Intrinsic Dissolution Performance Testing of the USP Dissolution Apparatus 2 (Rotating Paddle) Using Modified Salicylic Acid Calibrator Tablets: Proof of Principle*. *Dissolution Technologies*, August 2003: p. 6-11.
24. Zakeri-Milani, P., Barzegar-Jalali, M., Azimi, M., and Valizadeh, H., *Biopharmaceutical classification of drugs using intrinsic dissolution rate (IDR) and rat intestinal permeability*. *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics*, 2009. **73**(1): p. 102-6.
25. Serajuddin, A.T.M., *Salt formation to improve drug solubility*. *Advanced Drug Delivery Reviews*, 2007. **59**(7): p. 603-16.
26. Mahato, R.I., *Pharmaceutical solution*, in *Pharmaceutical dosage forms and drug delivery* 2007: Boca Raton, FL : CRC Press, c2007. p. 146.
27. De Haan, P., and Lerk, C. F., *Oral controlled release dosage forms. A review*. *Pharmaceutical Weekblad Scientific Edition*, 1984. **6**: p. 57-67.
28. Leon, S., and Yu, A. B. C., *Modified-release drug products*, in *Applied Biopharmaceutics and pharmacokinetics* 1999: Stamford. Fourth edition. p. 169-187.
29. Ansel, H.C., *Modified-Release dosage forms and drug delivery systems*, in *Pharmaceutical dosage forms and drug delivery systems*, 1999: Philadelphia. Seventh edition p. 229-236.

30. Salsa, T., Veiga, F., and Pina, M. E., *Oral controlled release dosage forms I. cellulose ether polymers in hydrophilic matrices*. Drug development and industrial Pharmacy, 1997. **23**(9): p. 929-938.
31. Bandelin, F.J., *Compressed tablets by wet granulation*, in *Pharmaceutical dosage forms--tablets* 1989-1990: New York. Second edition, volume 1. p. 181-182.
32. Brouillet, F., *Contribution au développement de matrices hydrophiles à base d'amylose substitué : aspects physico-chimiques et galéniques*, in *Université de Montréal, Thèse de doctorat* 2007.
33. Zhou, Y., and Wu, X. Y., *Finite element analysis of diffusional drug release from complex matrix system I. Complex geometries and composite structures*. Journal of controlled release, 1997. **49**: p. 277-288.
34. Ungur, M., *Formulation de comprimé pour libération soutenue de principe actif*, in *Université de Montréal, Mémoire (M.Sc.)* 2004.
35. Colombo, P., Bettini, R., Santi, P., and Peppas, N. A., *Swellable matrices for controlled drug delivery: gel-layer behavior mechanisms and optimal performance*. Pharmaceutical Science & Technology Today, 2000. **3**: p. 198-204.
36. Çapan, Y., *Influence of technological factors on formulation of sustained release tablets*. Drug Development and industrial Pharmacy, 1989. **15**: p. 927-956.
37. Leblanc, P., *Traité de biopharmacie et pharmacocinétique*: 3rd edition. Montréal : Presses de l'Université de Montréal, 1997. p. 68-75.
38. Singh, P., Desai, S. J., Simonelli, A. P., and Higuchi, W. I., *Role of wetting on the rate of drug release from inert matrices*. Journal of pharmaceutical sciences, 1968. **57**: p. 217-226.
39. Furlanetto, S., Cirri, M., Maestrelli, F., Corti, G., and Mura, P., *Study of formulation variables influencing the drug release rate from matrix tablets by experimental design*. European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics, 2006. **62**(1): p. 77-84.
40. Jeong, S.H., Fu, Y., and Park, K., *Hydrogels for oral administration*, in *Polymeric drug delivery systems* 2005: Boca Raton. p. 195-200.
41. Carstensen, J.T., *Sustained release principles*, in *Pharmaceutical principles of solid dosage forms* 1993: Lancaster. p. 232.
42. Colombo, P., Bettini, R., Massimo, G., Catelani, P. L., Santi, P., and Peppas, N. A., *Drug diffusion front movement is important in drug release control from swellable matrix tablets*. Journal of pharmaceutical sciences, 1995. **84**: p. 991-997.
43. Kowalczyk, J., Tritt-Goc, J., and Pislewski, N., *The swelling properties of hydroxypropyl methyl cellulose loaded with tetracycline hydrochloride: magnetic resonance imaging study*. Solid State Nuclear Magnetic Resonance, 2004. **25**(1-3): p. 35-41.
44. Gao, P., and Meury, R. H., *Swelling of hydroxypropyl methylcellulose Matrix tablets I. Characterization of swelling using a novel optical imaging method*. Journal of pharmaceutical sciences, 1996. **85**: p. 725-731.

45. Goyal, A., Shukla, P., and Srivastava, A. K., *Factors influencing drug release characteristic from hydrophilic polymer matrix tablet*. Asian journal of Pharmaceutical and Clinical Research, 2009. **2**(1): p. 93-98.
46. Moussa, I.S., and Cartilier, L.H., *Evaluation of cross-linked amylose press-coated tablets for sustained drug delivery*. International Journal of pharmaceutics, 1997. **149**: p. 139-49.
47. Lee, P.I., *Diffusion controlled matrix systems*, in *Treatise On Controlled Drug Delivery*1992: New York. p. 155-175.
48. Tahara, K., Yamamoto, K., and Nishihata, T., *Overall mechanism behind matrix sustained release (SR) tabkets prepared with hydroxypropyl methylcellulose 2910*. Journal of controlled release, 1995. **35**: p. 59-66.
49. Banakar, U.V., *Dissolution of modified release dosage form*, in *pharmaceutical dissolution testing*1992: New York. p. 299-347.
50. Hui, H., Robinson, J. R. and Lee. V. H., *Design and fabrication of oral systems*, in *Controlled drug delivery : fundamentals and applications*1987: New York. p. 376-396.
51. Gao, P., Skoug, J. W., Nixon, P. R., Ju, T. R., Stemm, N. L., and Sung, K., *Swelling of hydroxyl methylcellulose matrix tablets 2. Mechanistic study of the influence of formulation variables on Matrix performance and drug release*. Journal of pharmaceutical sciences, 1996. **Vol, 85**: p. 732-740.
52. Talukdar, M.M., and Kinget, R., *Swelling and drug release behavior of xanthan gum matrix tablets*. International Journal of pharmaceutics, 1995. **120**: p. 63-72.
53. Veiga, F., Salsa, T., and Pina, M. E., *Oral controlled release dosage forms. II. Glassy polymers in hydrophilic matrices*. Drug Development Industrial Pharmacy, 1998. **24**(1): p. 1-9.
54. Wu, X.Y., and Zhou, Y., *Finite element anaysis of diffusional drug release from complex matrix systems. II. factors influencing release kinetics*. Journal of controlled release, 1998. **51**: p. 57-71.
55. Moussa, I.S., Lenaerts, V., and Cartilier, L. H., *Image analysis studies of water tranpsort and dimensional changes occuring in the early stages of hydration in cross-linked amylose matrices*. Journal of controlled release, 1998. **52**: p. 63-70.
56. Kiattisak, S., Pongpaibul, Y., Viernstein, H., and Okonogi, S., *Factors Influencing Drug Dissolution Characteristic from Hydrophilic Polymer Matrix Tablet*. Scientia Pharmaceutica, 2007. **75**: p. 147-163.
57. Mockel, J.E., . and Lippold, B. C., *Zero-order drug release from Hydrocolloid marices* Pharmaceutical research, 1993. **10**: p. 1066-1070.
58. Park, E., Maniar, M., and Shah, J., *Effects of model compounds with varying physicochemical properties on erosion of polyanhydride devices* Journal of controlled release, 1996. **40**: p. 111-121.
59. Katzhendler, I., Hoffman, A., Goldberger, A., and Friedman, M., *Modeling of drug release from erodible tablets*. Journal of Pharmaceutical Sciences, 1997. **86**(1): p. 110-5.

60. Kadri, B.V., *Mechanism of drug release from matrix tablets involving moving boundaries*, in *University of Toronto, Thesis (M.Sc.Pharm.) 2001*.
61. Parojcic, J., Duric, Z., Jovanovic, M., and Ibric, S., *An investigation into the factors influencing drug release from hydrophilic matrix tablets based on novel carbomer polymers*. *Drug Delivery*, 2004. **11**: p. 59-65.
62. Hamed, M.A., *Factors affecting the rate of dissolution*, in *Dissolution, bioavailability & bioequivalence* 1989: Easton. p. 73-80.
63. Onofre, F.O., and Wang, Y. J., *Hydroxypropylated starches of varying amylose contents as sustained release matrices in tablets*. *International Journal of Pharmaceutics*, 2010. **385**(1-2): p. 104-12.
64. Sajeev, C., and Saha, R. N., *Formulation and Comparative Evaluation of Controlled Release Diclofenac Tablets Prepared by Matrix-Embedding Technique, Membrane Barrier Technique, and Combination of the Two* Drug development research, 2001. **53**: p. 1-8.
65. Rahmouni, M., Chouinard, F., Nekka, F., Lenaerts, V. and Leroux, J. C., *Enzymatic degradation of cross-linked high amylose starch tablets and its effect on in vitro release of sodium diclofenac*. *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics*, 2001. **51**(3): p. 191-8.
66. Khan, G.M., and Zhu, J. B., *Studies on drug release kinetics from ibuprofen-carbomer hydrophilic matrix tablets: influence of co-excipients on release rate of the drug*. *Journal of Controlled Release*, 1999. **57**(2): p. 197-203.
67. Bommareddy, G.S., Paker-Leggs, S., Saripella, K. K., and Neau, S. H., *Extruded and spheronized beads containing Carbopol 974P to deliver nonelectrolytes and salts of weakly basic drugs*. *International Journal of Pharmaceutics*, 2006. **321**(1-2): p. 62-71.
68. Scott, R.A., and Cole, E. T., *Enteric and colonic delivery using HPMC capsules*, in *United States Patent 7,094,425* 2006.
69. O'Brien, S., Wang, Y., Vervaet, C., and Remon, J. P., *Starch phosphates prepared by reactive extrusion as a sustained release agent*. *Carbohydrate Polymers*, 2009. **76**: p. 557-566.
70. Wang, T.L., Bogracheva, T. Y., and Hedley, C. L., *Starch : as simple as A, B , C* *Journal of Experimental Botany*, 1998. **49**: p. 481-502.
71. Onofre, F.O., Mendez-Montealvo, G., and Wang, Y., *Sustained release properties of cross linked corn starches with varying amylose contents in monolithic tablets*. *Starch/Stärke*, 2010. **62**: p. 165-172.
72. Parker, R., and Ring, S. G., *Aspects of the Physical Chemistry of Starch*. *Journal of Cereal Sciences*, 2001. **34**: p. 1-17.
73. Benyum, G.M.A., and Roels, J. A., *Sources of starch, its chemistry and physics*, in *starch conversion technology* 1985: New York. p. 15-33.
74. Tester, R.F., Karkalas, J., and Qi, X., *Starch-composition, fine structure and architecture*. *Journal of Cereal Sciences*, 2004. **39**: p. 151-165.

75. Buleon, A., Colonna, P., Planchot, V., and Ball, S., *Starch granules: structure and biosynthesis*. International Journal of Biological Macromolecules, 1998. **23**(2): p. 85-112.
76. Whistler, R.L., *Starch its past and future in starch chemistry and technology*1967: New York. Volume 1. p. 6-7.
77. Peerapattana, J., Phuvarit, P., Srijesdaruk, V., Preechagoon, D., and Tattawasart, A., *Pregelatinized glutinous rice starch as a sustained release agent starch as a sustained release agent for tablet preparations* Carbohydrate Polymers, 2010. **80**: p. 454-460.
78. Bank, W., *The reaction of starch and its components with iodine*, in *Starch and its components*1975: New York. p. 87-112.
79. Bank, W., *Fractionation of starch granules*, in *Starch and its components*1975: New York. p. 30-31.
80. Bank, W., *The structure and biosynthesis of the starch*, in *Starch and its components*1975: New York. p. 242-250.
81. Benyum, G.M.A., and Roels, J. A., *Chemical modification and degradation*, in *starch conversion technology*1985: New York. p. 73-78.
82. Sanchez, L., Torrado, S. and Lastres, J. L., *Gelatinized/freeze-dried starch as excipient in sustained release tablets*. International Journal of pharmaceutics, 1995. **115**: p. 201-208.
83. Powell, E.L., *Production and use of pregelatinized starch*, in *starch chemistry and technology*1967: New York. Volume 2. p. 523-534.
84. Endo, M., Obae, K., and Yaginuma, Y., *A novel pregelatinized starch as a sustained release matrix excipient*. pharmaceutical technology April 1, 2009.
85. Te Wierik, G.H., Eissens, A. C., Bergsma, J., Arends-Scholte, A. W. and Bolhuis, G. K., *A new generation starch product as excipient in pharmaceutical tablets. III. Parameters affecting controlled drug release from tablets based on high surface area retrograded pregelatinized potato starch*. International Journal of Pharmaceutics, 1997. **157**(2): p. 181-187.
86. Brouillet, F., Baylac, G., Cartilier, L. and Bataille, B., *High-amylose sodium carboxymethyl starch matrices for oral, sustained drug release: development of a spray-drying manufacturing process*. Drug Development and industrial Pharmacy, 2010. **36**(7): p. 795-805.
87. Pohja, S., Suihko, E., Vidgren, M., Paronen, P., and Ketolainen, J., *Starch acetate as a tablet matrix for sustained drug release*. Journal of Controlled Release, 2004. **94**(2-3): p. 293-302.
88. Fang, J.M., Fowler, P. A., Sayers, C. and Williams, P. A., *The chemical modification of a range of starches under aqueous reaction conditions*. Carbohydrate Polymers, 2004. **55**: p. 283-289.
89. Siew, L.F., Basit, A. W. and Newton, J.M., *The potential of organic-Based Amylose-Ethylcellulose film coatings as oral colon specific drug delivery systems*. AAPS PharmaSci Tech, 2000. **1**: p. article 22.

90. Das, S., Deshmukh, R., and Jha, A., *Role of natural polymers in the development of multiparticulate systems for colon drug targeting*. Systematic Reviews in Pharmacy, 2010. **1**(1): p. 79-85.
91. Siew, L.F., Man, S. M., Newton, J. M. and Basit, A. W., *Amylose formulations for drug delivery to the colon: a comparison of two fermentation models to assess colonic targeting performance in vitro*. International Journal of Pharmaceutics, 2004. **273**(1-2): p. 129-34.
92. McConnell, E.L., Tutas, J., Mohamed, M. A. M., Banning, D. and Basit, A. W., *Colonic drug delivery using amylose films: the role of aqueous ethylcellulose dispersions in controlling drug release*. Cellulose, 2007. **14**: p. 25-34.
93. Leong, C.W., Newton, J. M., Basit, A. W., Podczeck, F., Cummings, J. H. and Ring, S. G., *The formation of colonic digestible films of amylose and ethylcellulose from aqueous dispersions at temperatures below 37 degrees C*. European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics, 2002. **54**(3): p. 291-7.
94. McConnell, E.L., and Basit, A. W., *Targeting the colon using COLAL a novel bacteria-sensitive drug delivery system*, in *Modified-release drug delivery technology* 2008: New York. Second edition. p. 343-347.
95. Kalantzi, L.E., Karavas, E., Koutris, E.X. and Bikiaris, D.N., *Recent advances in oral pulsatile drug delivery*. Recent Patents on Drug Delivery and Formulation, 2009. **3**: p. 49-63.
96. Dumoulin, Y., Cartilier, L. H. and Mateescu, M. A., *Cross-linked amylose tablets containing alpha-amylase: an enzymatically-controlled drug release system*. J Control Release, 1999. **60**(2-3): p. 161-7.
97. Ispas-Szabo, P., Ravenelle, F., Hassan, I., Preda, M. and Mateescu, M. A., *Structure-properties relationship in cross-linked high-amylose starch for use in controlled drug release*. Carbohydrate Research, 2000. **323**(1-4): p. 163-75.
98. Dumoulin, Y., Alex, S., Szabo, P., Cartilier, L. and Mateescu, M. A., *Cross linked amylose as matrix for drug controlled release. X-ray and FT-IR structural analysis*. Carbohydrate Polymers, 1998. **37**: p. 361-70.
99. Ravenelle, F., Marchessault, R.H., Légaré, A. and Bushmann, M.D. , *Mechanical properties and structure of swollen crosslinked high amylose starch tablets*. Carbohydrate Polymers, 2002. **47**: p. 259-266.
100. Dumoulin, Y., Carriere, F. and Ingenito, A., *Manufacture of cross linked amylose useful as excipient for control release of active compounds*, in *United States Patent 5,807,575* 1998.
101. Hullinger, C.L., *Production and use of cross-linked starch*, in *starch chemistry and technology* 1967: New York. Volume 2. p. 445-449.
102. Chebli, C., Moussa, I., Buczkowski, S. and Cartilier, L., *Substituted amylose as a matrix for sustained drug release*. Pharmaceutical Research, 1999. **16**(9): p. 1436-40.
103. Chebli, C., Cartilier, L. and Hartman, N. G., *Substituted amylose as a matrix for sustained-drug release: a biodegradation study*. International Journal of Pharmaceutics, 2001. **222**(2): p. 183-9.

104. Lemieux, M., P. Gosselin, and M.A. Mateescu, *Carboxymethyl high amylose starch as excipient for controlled drug release: mechanistic study and the influence of degree of substitution*. International Journal of Pharmaceutics, 2009. **382**(1-2): p. 172-82.
105. Chebli, C. and L. Cartilier, *Effect of some physical parameters on the sustained drug-release properties of substituted amylose matrices*. International Journal of Pharmaceutics, 2000. **193**(2): p. 167-73.
106. Wang, H., *Développement et évaluation de comprimés enrobés à sec, à base d'amylose substitué, pour la libération contrôlée de médicaments*, in Université de Montréal, *Mémoire (M.Sc.) 2006*.
107. Nabais, T., Brouillet, F., Kyriacos, S., Mroueh, M., Amores da Silva, P., Bataille, B., Chebli, C. and Cartilier, L., *High-amylose carboxymethyl starch matrices for oral sustained drug-release: in vitro and in vivo evaluation*. European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics, 2007. **65**(3): p. 371-8.
108. Moghadam, S.H., Wang, H. W., El-Leithy, E. S., Chebli, C. and Cartilier, L., *Substituted amylose matrices for oral drug delivery*. Biomedical Materials, 2007. **2**(1): p. S71-7.
109. Wang, H.W., S. Kyriacos, and L. Cartilier, *Water uptake by substituted amylose tablets: experimentation and numerical simulation*. Drug Development and Industrial Pharmacy, 2010. **36**(4): p. 371-8.
110. Brouillet, F., Bataille, B. and Cartilier, L., *High-amylose sodium carboxymethyl starch matrices for oral, sustained drug-release: formulation aspects and in vitro drug-release evaluation*. International Journal of Pharmaceutics, 2008. **356**(1-2): p. 52-60.
111. Massicotte, L.P., Baille, W. E. and Mateescu, M. A., *Carboxylated high amylose starch as pharmaceutical excipients. Structural insights and formulation of pancreatic enzymes*. International Journal of Pharmaceutics, 2008. **356**(1-2): p. 212-23.
112. Desai, S., *Controlled release Naproxen sodium plus Naproxen combination tablet*, in *United States Patent*, 5,756,125/1998.
113. Fillet, M., Fotsing, L., Bonnard, J., and Crommen, J., *Stereoselective determination of S-naproxen in tablets by capillary electrophoresis*. Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis, 1998. **18**(4-5): p. 799-805.
114. Brittain, H.G., *Naproxen*, in *Analytical profiles of drug substances and excipients 1992*: Toronto. p. 350.
115. Wishart, D.S., Knox, C., Guo, A.C., Cheng, D., Shrivastava, S., Tzur, D., Gautam, B., Hassanali, M. *DrugBank: a knowledgebase for drugs, drug actions and drug targets*. 2008.
116. Wu, Y., and Fassih, R., *Stability of metronidazole, tetracycline HCl and famotidine alone and in combination*. International Journal of Pharmaceutics, 2005. **290**(1-2): p. 1-13.
117. Brittain, H.G., *Tetracycline Hydrochloride*, in *Analytical profiles of drug substances and excipients 1992*: Toronto. p. 601.