

Direction des bibliothèques

AVIS

Ce document a été numérisé par la Division de la gestion des documents et des archives de l'Université de Montréal.

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

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

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

NOTICE

This document was digitized by the Records Management & Archives Division of Université de Montréal.

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

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

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

Université de Montréal

**Contribution au développement de matrices hydrophiles à base de
carboxyméthylamidon sodique à haute teneur en amylose :
élaboration et évaluation des performances.**

Par

Fabien BROUILLET

Faculté de Pharmacie

Thèse présentée à la faculté des études supérieures
en vue de l'obtention du grade de Philosophiae Doctor(Ph.D.)
en Sciences Pharmaceutiques

Juillet 2007

© Fabien Brouillet, 2007



Université de Montréal
Faculté des études supérieures et postdoctorales

Cette thèse intitulée :

**Contribution au développement de matrices hydrophiles à base de
carboxyméthylamidon sodique à haute teneur en amylose :
élaboration et évaluation des performances.**

présentée par :

Fabien BROUILLET

a été évaluée par un jury composé des personnes suivantes :

Pr Nicolas Abatzoglou, président-rapporteur

Pr Louis Cartilier, directeur de recherche

Pr Bernard Bataille, codirecteur

Pr Fernand Rodriguez, examinateur externe

Dr Xavier Duriez, examinateur externe

Résumé

En dépit de l'existence sur le marché de très nombreux excipients, l'innovation dans le domaine de la formulation des médicaments présente de nos jours un intérêt croissant pour l'industrie pharmaceutique. Les excipients fonctionnels, caractérisés par des fonctions d'usage de plus en plus spécifiques et performantes occupent une place de choix dans ce secteur. Dans ce contexte, l'amidon, excipient très conventionnel des formulations galéniques, représente un exemple particulièrement intéressant de cette Recherche liée au génie des produits formulés. Le carboxyméthylamidon sodique à forte teneur en amylose (HASCA) a récemment été proposé comme un excipient innovant, facile à mettre en œuvre et susceptible de répondre à ces objectifs de fonctionnalité, notamment pour le développement et la formulation de formes solides comprimées à libération prolongée des principes actifs : les matrices hydrophiles. Prenant appui sur des travaux antérieurs et qui ont consisté à préparer le HASCA à l'échelle du Laboratoire, la démarche scientifique développée dans cette étude est basée sur une double approche Produit / Procédé. Pour sa stabilisation finale et sa présentation sous forme de solide divisé aux fonctionnalités recherchées, il a été précédemment démontré qu'une étape ultime de précipitation en milieu éthanolique, était indispensable. Peu compatible avec une transposition industrielle ultérieure, l'objectif du présent travail a été de mettre au point un procédé, permettant à la fois de réduire de façon très significative les besoins en éthanol, tout en préservant les propriétés d'excipient fonctionnel, telles que développées lors des travaux précédents.

Le procédé par atomisation proposé ici, supprime une phase de filtration et de lavage du solide, grande consommatrice d'alcool. Ce procédé apporte une réponse aux objectifs de faisabilité industrielle, en réduisant les quantités d'éthanol nécessaires à l'obtention d'un produit fini aux performances similaires, voire améliorées, par rapport à celles du produit précédemment élaboré. La caractérisation macro et microstructurale du HASCA atomisé, démontre une similitude de comportement comparé au produit précédemment élaboré en Laboratoire et conduit par ailleurs à l'obtention de systèmes matriciels comprimés, avec des caractéristiques pharmacotechniques (résistance à l'écrasement notamment) et biopharmaceutiques (prolongation de la libération d'un actif modèle) très satisfaisantes. Des analyses de cinétiques de dissolution effectuées à partir de comprimés à base du principe actif modèle (le paracétamol, DCI) menées *in vitro* et corrélées, ont mis en évidence que la libération de l'actif n'est pas affectée par le pH acide du milieu de dissolution ; par ailleurs

l'association de chlorure de sodium optimise l'action prolongée à partir des matrices comprimées.

Mots clés : amidon - carboxyméthylamidon sodique à haute teneur en amylose – excipient fonctionnel – matrices hydrophiles - atomisation

Remerciements

Je voudrais en premier lieu remercier mes deux co-directeurs de thèse, les professeurs Bernard Bataille (Faculté de Pharmacie, Université Montpellier 1) et Louis Cartilier (Faculté de Pharmacie, Université de Montréal). Tout d'abord pour m'avoir permis de participer à ce projet passionnant qu'est l'amylose substitué mais aussi et surtout pour m'avoir soutenu chacun à leur manière tout au long de ce travail de longue haleine entre France et Québec. Qu'ils soient assurés tout deux de ma profonde reconnaissance et de mon plus grand respect.

Je remercie également les professeurs Nicolas Abatzoglou (Université de Sherbrooke) et Fernand Rodriguez (Faculté de Pharmacie, Université Paul Sabatier) pour avoir accepté de juger ce travail ainsi que le Dr Xavier Duriez (Société Roquette Frères, Lestrem).

Je tiens aussi à remercier l'ensemble des personnels et membres de mes deux universités d'attache pour m'avoir facilité la tâche aussi bien administrativement que techniquement et ce, toujours avec le sourire. Merci plus particulièrement à Gilles De Gagné et Lucie Racine, Mme Andrée Mathieu, Mme Crépin,...

Un grand merci et une pensée particulière pour tous les membres du Laboratoire de Pharmacie Galénique et Génie Pharmaceutique : Michèle, Jacqueline, Nadine, Bébert, Gilles, Titou, Mr Duru.

Que soient remerciés ici tous les gens, tous mes amis et parfois camarades d'études que j'ai pu rencontrer des deux cotés de l'Atlantique et sans qui cette expérience n'aurait jamais pu être aussi enrichissante: Teresa, Jean-michel, Nicolas, « Mister » Hong Wei Wang, Céline, Djedje, Seb et Joan pour ne citer qu'eux à Montréal, Saleh, Eddy, Sophie, Eric, Djamel, Mathieu et Jeremy à Montpellier. Que tout ce qui ne sont pas cités sachent que je ne les oublie pas.

Bien sûr je ne saurais terminer cette longue liste sans oublier de remercier mes parents Bernard et Françoise pour leur soutien et leurs chaleureux encouragements.

Production Scientifique

✓ Article Scientifique n°1 :

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 (soumis)

✓ Article Scientifique n°2 :

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

✓ Article Scientifique n°3 :

T. Nabais, **F. Brouillet**, S. Kyriacos, M. Mroueh, P. Amores da Silva, B. Bataille, C. Chebli and L. Cartilier.

High-amylose carboxymethyl starch matrices for oral sustained drug-release: In vitro and in vivo evaluation.

European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics

✓ Brevet :

HIGH-AMYLOSE SODIUM CARBOXYMETHYL STARCH SUSTAINED RELEASE
EXCIPIENT AND PROCESS FOR PREPARING THE SAME.

F. Brouillet, B. Bataille, G. Baylac, L. Cartilier.

PCT Patent Application

SOMMAIRE

I.INTRODUCTION	6
II.PARTIE BIBLIOGRAPHIQUE ET THEORIQUE.....	9
1 LES FORMES GALENIQUES DESTINEES A LA LIBERATION DE PRINCIPES ACTIFS PAR VOIE ORALE.....	10
1.1 L'administration de médicaments par voie orale.....	11
1.2 Les formes orales pharmaceutiques	13
1.3 La libération des principes actifs	15
1.3.1 Libération conventionnelle.....	15
1.3.2 Libération modifiée	17
1.4 Les formes solides à action prolongée	20
1.4.1 Les formes monolithiques à action prolongée.....	20
1.4.1.1 Les systèmes réservoirs.....	21
1.4.1.2 Les systèmes matriciels.....	22
2 LES POLYSACCHARIDES POUR LA LIBERATION PROLONGEE DE PRINCIPES ACTIFS.....	33
2.1 La cellulose et ses dérivés.....	34
2.2 L'amidon	35
2.2.1 Structure chimique : constituants moléculaires et macromoléculaires	35
2.2.1.1 L'amylose.....	36
2.2.1.2 L'amylopectine.....	37
2.2.1.3 Les composés minoritaires	38
2.2.2 De la chaîne au cristal	39
2.2.2.1 Les polymorphes A- ou B- et les doubles hélices	39
2.2.2.2 L'amylose sous la forme de simple hélice	41
2.2.3 Du cristal au granule d'amidon	43
2.2.4 L'amidon : comportement en solution aqueuse	45
2.2.5 Les Amidons Modifiés.....	52
2.3 L'amylose réticulé	54
2.4 L'Amylose substitué, un dérivé d'amidon pour la libération contrôlée de principe actif	55
2.4.1 Synthèse de l'amylose substitué à l'échelle du laboratoire.....	56
2.4.2 Le SA,G-n	56
2.4.2.1 Performances.....	56
2.4.2.2 Mode d'action	59

2.4.3	Le SA,CA ou carboxyméthylamidon sodique à haute teneur en amylose (HASCA) : de l'échelle du laboratoire à l'échelle pilote	60
2.4.3.1	Le SA,CA à l'échelle du laboratoire	61
2.4.3.2	Le carboxyméthylamidon sodique à haute teneur en amylose à l'échelle pilote 62	
3	LE SECHAGE	65
3.1	Les méthodes mécaniques.....	65
3.2	Le séchage thermique.....	66
3.2.1	Les sécheurs conductifs.....	67
3.2.2	Les sécheurs convectifs.....	68
3.2.3	L'atomisation	68
3.2.3.1	Principe de l'opération	69
3.2.3.2	L'influence des paramètres liés au procédé	75
3.2.3.2.1	Les paramètres technologiques	75
3.2.3.2.2	Les paramètres opératoires.....	79
3.2.3.2.3	Les paramètres liés à la formulation du liquide d'alimentation	81
3.2.3.3	Les applications pharmaceutiques.....	83
3.2.3.3.1	Les excipients fonctionnels pour la compression directe.....	84
	III.PARTIE EXPERIMENTALE.....	86
	ARTICLE SCIENTIFIQUE N°1 :.....	87
	ARTICLE SCIENTIFIQUE N°2 :.....	120
	ARTICLE SCIENTIFIQUE N°3 :.....	130
	BREVET :.....	139
	IV.DISCUSSION GENERALE ET CONCLUSION	216
	V.REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES.....	229

Figures

Figure 1 : pH et temps de séjour moyens dans les principales régions du tractus gastro-intestinal.	11
Figure 2 : Schéma de la mise à disposition du principe actif	12
Figure 3 : Représentation schématique de la mise à disposition de l'organisme d'un principe actif à partir d'un comprimé conventionnel.	15
Figure 4 : Différences de profils de concentration plasmatique entre les libérations immédiate, prolongée et contrôlée (ordre zéro) de médicaments.	16
Figure 5 : Schémas de la libération de principes actifs en fonction du type de matrice.	23
Figure 6 : Représentation schématique de la libération d'un principe actif à partir d'une matrice hydrophile.....	27
Figure 7 : Schéma illustrant les fronts de mouvement (gonflement, diffusion et érosion) durant la libération du principe actif à partir de systèmes matriciels hydrophiles. Zone 1 : polymère à l'état sec ; Zones 2 et 3 : polymère à l'état caoutchouteux.	29
Figure 8 : Structure macromoléculaire de l'amylose	37
Figure 9 : Organisation structurale de l'amylopectine	38
Figure 10 : Polymorphes A et B de l'amylose.	40
Figure 11 : Représentation schématique des lamelles dans le grain d'amidon selon Donald et al. (1997). (A) Zones cristallines (en noir) et amorphe (en blanc). (B) la structure d'un cristallite, on peut observer la disposition de l'amylopectine en double hélices parallèles dans les zones cristallines et points de branchements (1-6) dans la zone amorphe.	44
Figure 12 : Comportement de l'amidon en solution aqueuse pendant la phase de chauffage et la phase de refroidissement.	51
Figure 13 : Effet du degré de substitution sur la libération de paracétamol à partir de comprimés matriciels SA,G-2.7 contenant 10% de principe actif.	57
Figure 14: Effet de la force de compression sur la vitesse de principe actif libéré à partir de comprimés matriciels de SA,G-2.7 contenant 10% de paracétamol.	58
Figure 15 : Durée de libération pour 90% de principe actif à partir de comprimés matriciels de SA,G-2.7 contenant différents pourcentage de théophylline.	58
Figure 16 : Effet de la force de compression sur l'épaisseur de comprimés de SA,G-2.7.....	60
Figure 17 :Influence du temps de résidence en milieu acide sur le profil de libération in vitro à partir de matrices SA,CA-1.55 contenant 10% de paracétamol.....	62
Figure 18 : Schéma de principe d'une installation de séchage par atomisation	70
Figure 19 : Différents types d'écoulement : a) co-courant ; b) contre courant ; c) mixte (fontaine).....	71
Figure 20 : Courbe d'allure de séchage : vitesse de séchage en fonction de la teneur en eau	72
Figure 21 : Caractéristiques des gouttes subissant un séchage selon que la température de séchage est : A) inférieure au point d'ébullition. B) supérieure au point d'ébullition...	74
Figure 22 : Profil de température dans des enceintes de séchage avec différentes configurations. (S : alimentation en solution, A :alimentation en air, P : récupération de la poudre).....	78
Figure 23 :Photos obtenues par microscopie électronique à balayage ; a) Cellulose microcristalline, b) Lactose atomisé.	85

Tableaux

Tableau 1 : Valeurs de l'exposant de diffusion (n) et les types de transport des principes actifs.....	30
Tableau 2 : Formes et tailles des grains d'amidon selon leur origine botanique.....	36
Tableau 3 : Composition des amidons selon leur origine botanique.....	38
Tableau 4 : Influence de la teneur en paracétamol et en NaCl sur l'intégrité des matrices hydratées de HASCA.....	63

I.Introduction

Dans l'arsenal des systèmes thérapeutiques, les matrices constituent aujourd'hui les formes solides privilégiées pour l'administration de substances actives par voie orale et leur libération prolongée. Aussi, pour ce type d'application, de nombreux excipients nouveaux ont été étudiés et proposés depuis une quinzaine d'années. Cependant, seul un faible nombre d'entre eux a vu le jour au niveau commercial. En effet, l'obtention de ces excipients aux fonctionnalités optimisées repose sur des synthèses nouvelles mais parfois complexes. C'est ainsi, que, la maîtrise et l'optimisation du procédé d'élaboration constituent bien souvent un des éléments déterminant en ce qui concerne la viabilité commerciale de ces produits. La technologie retenue doit permettre de limiter le nombre d'opérations unitaires, afin de réduire les coûts, de souplesse, pour permettre plus facilement un changement d'échelle, et de robustesse, de façon à assurer le maintien d'une qualité constante tout au long de la production.

C'est dans ce contexte que se situe la stratégie de conception et de développement de l'amylose substitué, un dérivé amylicé modifié chimiquement et utilisé comme excipient pharmaceutique. En effet, une série de travaux de recherche initiés à conduit à l'obtention en laboratoire de prototypes très performants pour la préparation de formes monolithiques en vue de la libération modifiée de substances actives. Un nouveau procédé pilote a alors été utilisé dans l'optique d'une production à une échelle supérieure. Cependant, ce dernier n'a pas permis de produire un excipient présentant toutes les fonctions d'usage du produit initialement conçu.

Dans le cadre de cette thèse, l'utilisation du procédé d'atomisation couplant séchage et mise en forme, a été proposée comme alternative au procédé de préparation habituel de l'amylose substitué afin de faciliter le passage vers une production industrielle.

L'objectif de cette Etude, s'inscrivant dans une continuité de Recherche, comporte deux axes essentiels :

- Aborder les éléments fondamentaux (technologie et formulation) permettant d'envisager la production future et facilitée de cet amylose modifié, au moyen d'un procédé d'élaboration adapté et dont les variables opératoires auront été optimisées.

- Concevoir un produit fini, l'amylose substitué (plus précisément un carboxyméthylamidon sodique à forte teneur en amylose), dont les caractéristiques physico-chimiques et les propriétés fonctionnelles, sont les plus proches de l'excipient initialement mis au point au niveau du Laboratoire, et répondant à des performances optimisées pour des utilisations futures en compression directe pour la libération prolongée de principes actifs par voie orale.

Les notions théoriques traitées dans une première section bibliographique, servent de support aux expérimentations qui constituent la deuxième partie de ce manuscrit.

Le premier chapitre présente les considérations liées aux formes galéniques orales destinées à assurer la libération prolongée de principes actifs ainsi qu'à leur mode d'action. Dans un second temps, nous nous intéressons plus particulièrement aux excipients de type polysaccharidique pour la préparation de systèmes matriciels hydrophiles, et plus spécifiquement aux dérivés d'amidon, dont notamment l'amylose substitué. Cette partie intègre une description de la structure et des propriétés de l'amidon, éléments essentiels pour la compréhension des transformations du produit opérées durant la phase d'élaboration. Enfin, les techniques de séchage sont abordées avec une analyse plus marquée pour l'atomisation, procédé retenu pour notre Travail de Recherche.

Le deuxième chapitre, expérimental, s'articule sous la forme de trois articles scientifiques additionnés d'une partie comprenant une série de résultats non publiés et constituant une série d'exemples supplémentaires au brevet qui résulte de ces travaux.

La première publication, dédiée au procédé, concerne l'étude de paramètres liés à l'élaboration pouvant influencer sur les caractéristiques finales de la poudre de carboxyméthylamidon sodique à haute teneur en amylose produite par atomisation, en relation avec ses propriétés fonctionnelles. Les variables étudiées concernent la teneur en eau, en poudre d'amylose substitué amorphe et en alcool, de la solution à atomiser, pour des conditions opératoires standardisées. Ces expérimentations initiales permettent de vérifier que le procédé d'élaboration sélectionné est adapté à l'objectif de faisabilité, avec des performances technologiques satisfaisantes. Les comprimés matriciels préparés présentent des

valeurs de résistance mécanique élevées et démontrent des propriétés fonctionnelles tout à fait compatibles avec la libération prolongée d'un principe actif modèle, le paracétamol.

Le deuxième article s'attache à l'évaluation des performances galéniques d'un système matriciel réalisé à partir d'un carboxyméthylamidon sodique à haute teneur en amylose préparé dans les conditions optimisées d'atomisation définies précédemment. L'analyse de l'incidence de paramètres de formulation permet de mettre en évidence le comportement tout à fait original de ce type de matrice hydrophile. L'application d'un modèle mathématique approprié contribue à la validation des observations décrites et des hypothèses émises sur les mécanismes impliqués dans la libération de l'actif.

Dans un troisième article, nous nous sommes attachés à étudier la fonctionnalité biopharmaceutique du carboxyméthylamidon sodique à haute teneur en amylose par la conduite d'une évaluation *in vitro* et *in vivo* de comprimés contenant du paracétamol. Dans les conditions expérimentales retenues, il a été mis en évidence que les systèmes matriciels à base de carboxyméthylamidon sodique à haute teneur en amylose en association avec du chlorure de sodium n'étaient pas sensibles aux variations de pH et aux temps de séjour gastrique simulés *in vitro*. Les études conduites *in vivo* ont démontré une prolongation de l'absorption du modèle actif, indiquant que les matrices comprimées ne se désagrégeaient pas immédiatement, ces résultats corrélant donc les résultats obtenus en milieux artificiels.

Les expérimentations conduites dans le cadre strict de notre Étude ont permis le dépôt d'une "demande informelle de brevet" au Canada, en date du 7 juin 2007. Celle-ci contient les résultats expérimentaux présentés sous la forme des deux premiers articles consacrés au procédé d'atomisation et à la formulation des comprimés de HASCA ainsi que d'un supplément décrivant quelques exemples additionnels de la technologie. Les inventeurs auront alors un délai d'une année pour présenter leur brevet de façon définitive en précisant leurs revendications tout en étendant la protection à l'ensemble des pays désirés et en bénéficiant de la priorité du 7 juin 2007. Ce brevet étendra donc la protection déjà offerte à la technologie de l'amylose substitué via deux autres brevets accordés par le passé. Le document officiel de la firme d'agents de brevets Léger Robic Richard confirme le dépôt effectif de la demande au Canada.

II.PARTIE BIBLIOGRAPHIQUE ET THEORIQUE

1.Les formes galéniques destinées à la libération de principes actifs par voie orale

2.Les polysaccharides pour la libération prolongée de principes actifs

3.Le Séchage

1 Les formes galéniques destinées à la libération de principes actifs par voie orale

On attend d'un médicament qu'il présente une certaine activité thérapeutique en rapport avec la pathologie pour laquelle il va être prescrit, c'est-à-dire que la prise ou l'application de ce type de produit de santé devra générer une action curative ou préventive sur un trouble diagnostiqué et déterminé de l'organisme.

Les médicaments sont constitués de deux composants principaux, les substances actives et les substances auxiliaires ¹.

On définit en premier lieu la substance dite active (ou *principe actif*) comme étant la substance destinée à exercer l'action pharmacologique, une forme pharmaceutique pouvant contenir plusieurs principes actifs.

Les substances auxiliaires (ou *excipients* ou adjuvants) sont ensuite définies comme étant tout composant présent dans un médicament ou utilisé pour sa fabrication, autre que le ou les principes actifs. Les excipients, contrairement aux principes actifs, sont caractérisés par une inactivité ou inertie vis-à-vis de l'organisme. Le nombre très important d'excipients utilisés en pharmacie peut s'expliquer par la grande variété des caractéristiques physicochimiques des principes actifs ². Au départ simple vecteur inerte contribuant au transport et à la stabilité des principes actifs, les adjuvants pharmaceutiques ont évolué et sont utilisés aujourd'hui comme de véritables outils de contrôle sur l'action des substances actives, contribuant ainsi à améliorer leur efficacité au niveau de l'organisme.

Le choix de la forme galénique, c'est-à-dire le choix d'une formulation contenant le(s) principe(s) actif(s) et excipient(s) et de sa mise en forme, va découler du choix de la voie d'administration.

Les principales voies d'administration sont la voie orale, la voie parentérale (intraveineuse...), les voies transmuqueuses (oculaire, nasale, pulmonaire, rectale, buccale, vaginale,...) et la voie cutanée ¹. Chacune de ces voies présente ses avantages et ses inconvénients vis-à-vis des formes et des substances médicamenteuses administrées.

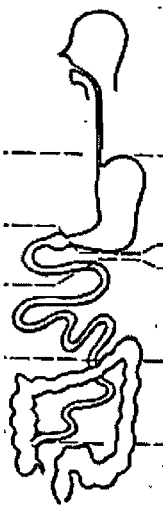
Pour les nombreux principes actifs ayant une action systémique, et mis à part la voie intraveineuse, toutes les autres voies d'administration impliquent une étape d'absorption de la substance active avant son passage dans le sang ³. Dans ce cas, la voie orale présente certains

avantages et sera souvent privilégiée pour l'administration des médicaments contenant ces principes actifs ².

1.1 L'administration de médicaments par voie orale

Comparée aux autres voies, la voie orale est une des plus simples, des plus conviviales et des plus sûres pour l'administration de médicaments ⁴.

La pharmacocinétique de cette voie est caractérisée par un début d'action relativement lent après l'administration mais aussi et surtout par une grande variabilité des conditions environnementales que va rencontrer le médicament tout au long de son parcours dans le tractus gastro-intestinal (TGI). En effet, après une ingestion du médicament par la bouche, la forme médicamenteuse est ensuite conduite jusqu'à l'estomac après un passage dans l'œsophage. Le médicament y demeurera jusqu'à ce qu'il puisse passer le pylore et être transféré dans l'intestin grêle. Ces éléments qui constituent le TGI se différencient à la fois par leurs structures anatomiques (nature et structure des *épithéliums et des muqueuses...*), par la composition de leurs sécrétions (enzymes, pH, sels biliaires, force ionique, tension superficielle...) et par le temps de séjour de la forme galénique (Figure 1).



	<u>pH</u>	<u>Temps de séjour</u>
Bouche	6.7 à 7	2 à 10 sec
Oesophage		selon la
Estomac	1.2 à 3 pdtrepas	Petits vol. liqu. à jeun: 10 min à 1 h Repas: 1 à 8 h Premiers passages en qq min
Duodénum	4 à 6	5 à 15
Jéjunum	6 à 7	2 à 3.5 h
Iléon	7 à 8	3 à 6 h
Colon	7 à 8	Caecum et colon ascendant: Colon transverse: 3 à 4 Colon descendant: 3

Figure 1 : pH et temps de séjour moyens dans les principales régions du tractus gastro-intestinal.

Si cette voie présente l'avantage de permettre une administration aisée de doses élevées en une seule prise ¹, le formulateur devra néanmoins tenir compte des divers phénomènes survenant dans le tractus digestif après administration du médicament et qui peuvent influencer la mise à disposition de l'organisme du principe actif à partir d'une forme

pharmaceutique orale. En effet, il ne suffit pas simplement d'amener le principe actif jusqu'à la zone où il pourra être absorbé, mais aussi de s'assurer que le principe actif sera mis à disposition de l'organisme sous une forme qui lui permettra d'être absorbé et de passer dans la circulation sanguine afin d'avoir l'effet pharmacothérapeutique désiré.

Le devenir du médicament dans l'organisme est un processus dynamique qui va conduire à l'effet thérapeutique du principe actif. On décrit généralement les différentes étapes entre l'administration du principe actif et l'obtention de l'effet thérapeutique comme un enchaînement de trois phases : la phase biopharmaceutique, la phase pharmacocinétique, et la phase pharmacodynamique (Figure 2)

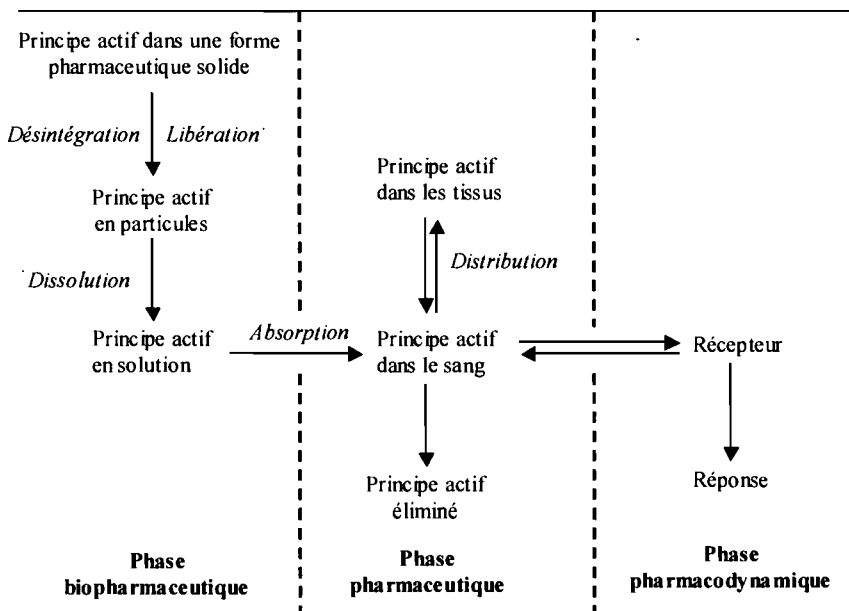


Figure 2 : Schéma de la mise à disposition du principe actif (Leblanc ,1997)⁵.

Lors de l'administration par voie orale, l'absorption des substances actives va se faire majoritairement au niveau gastro-intestinal. On considère, la plupart du temps, la bouche et plus encore l'œsophage comme de simples zones de transit pour la forme pharmaceutique, où en raison du faible temps d'exposition, le phénomène d'absorption sera peu ou pas présent ; L'absorption au niveau de la bouche sera seulement considérée lorsque l'on désire une action plus rapide ou bien lorsqu'un principe actif est très peu soluble.

Compte tenu des caractéristiques physiologiques et anatomiques de l'estomac et de l'intestin, le passage en solution des principes actifs dans l'une ou l'autre de ces parties du TGI, peut s'avérer être une étape limitante pour l'absorption^{4,6}:

- le principe actif en solution peut être inactivé ou dégradé par la présence des différentes enzymes contenues dans les diverses sécrétions.
- la solubilité des principes actifs peut se trouver modifiée par la présence d'éléments existant naturellement dans ces sucs ou provenant, soit de l'alimentation, soit des additifs utilisés dans les formulations.
- certaines substances actives sont absorbées sélectivement soit au niveau de l'estomac, soit au niveau de l'intestin. Une libération et un passage en solution trop tôt ou trop tard dans le TGI peuvent entraîner des diminutions de dose effective. Cet effet peut être accentué par les temps de résidence dans les diverses parties du TGI qui peuvent varier en fonction du moment de la prise du médicament (état physiopathologique du patient, alimentation,...).
- le pH du milieu peut aussi être un facteur d'inactivation ou de dégradation, le temps de résidence gastrique pouvant aggraver ce phénomène pour des principes actifs sensibles à l'acidité. Par ailleurs le pH a aussi une influence sur l'ionisation du principe actif en solution. Or, les membranes biologiques sont plus perméables à la forme non ionisée qu'à la forme ionisée ; aussi, le passage tout au long du TGI d'un pH égal à 1, dans l'estomac, à 7-8 dans l'intestin, va favoriser l'absorption d'acides faibles dans le premier et de bases faibles dans le second. On notera que le petit intestin peut parfois compenser l'effet de son pH par une surface d'absorption très importante.

1.2 Les formes orales pharmaceutiques

Les formes galéniques administrées par la voie orale peuvent être classées en deux grandes catégories¹:

- les **formes liquides** qui regroupent notamment les solutions, les sirops, les suspensions et les émulsions;
- les **formes solides** avec en particulier, les poudres, les sachets, les gélules, les pilules, les granulés et les comprimés.

Un des avantages des formes galéniques liquides orales est qu'elles permettent généralement une absorption plus rapide qu'avec une formulation solide avec le même principe actif.

Puisque le principe actif est déjà en solution, il est immédiatement disponible pour l'absorption et des concentrations sanguines moyennes plus élevées seront atteintes plus rapidement. Ceci est utile lorsque la pathologie à traiter exige un effet thérapeutique d'action rapide.

Cependant ces formes présentent quelques inconvénients comparés aux formes solides notamment en terme de stockage et de transport (les liquides sont plus volumineux, le choix des contenants est plutôt contraignant), mais aussi de stabilité des composés en solution (adjuvants et principes actifs).

Généralement la dose par unité de prise liquide sera moins précise qu'avec une forme solide et va dépendre de l'aptitude du patient à utiliser le système doseur (cuillère doseuse, compte-gouttes).

Par ailleurs les solutions constituent souvent un milieu favorable à la croissance de microorganismes ce qui l'implique l'ajout de conservateurs ⁷.

Aussi, les formes solides, et plus particulièrement les comprimés, sont les préparations les plus couramment employées pour l'administration par voie orale. Les principaux avantages cités sont, pour résumer ¹ :

- un dosage par unité de prise précis,
- une meilleure conservation des substances actives dans un environnement sec et condensé,
- une administration facilitée de substances peu ou pas solubles dans l'eau,
- une administration de quantités plus grandes de principes actifs dans un volume restreint,
- une facilité d'usage et une amélioration de l'observance,
- une facilité et une simplicité de fabrication qui permettent de réduire les coûts.

Lors de l'administration par voie orale d'une forme pharmaceutique solide, la première étape de la mise à disposition du principe actif est la libération de ce dernier. Cette libération peut se faire, soit de façon immédiate, soit de façon modifiée. Le mode de libération du principe actif va conditionner l'étape de dissolution du principe actif et, par conséquent, aura un effet sur l'absorption de ce dernier, ainsi que sur la phase pharmacocinétique.

1.3 La libération des principes actifs

1.3.1 Libération conventionnelle

Pour ce type de préparation, « la libération de la (ou des) substances(s) active(s) n'a pas fait l'objet d'une modification délibérée résultant de la mise en oeuvre d'une formulation particulière et/ou d'un procédé de fabrication spécial »⁸.

La libération conventionnelle ou immédiate de principes actifs à partir de comprimés est réalisée par destruction (délitement) de la structure de cette forme. Au contact des fluides du TGI, le comprimé se désintègre en particules grossières qui vont se désagréger en particules plus fines. La dissolution du principe actif peut cependant débuter avant le délitement complet du comprimé⁵ (Figure 3). On note par ailleurs que la solubilisation du principe actif est normalement d'autant plus rapide que les particules obtenues sont de taille réduite, c'est-à-dire présentant une plus grande surface⁹.

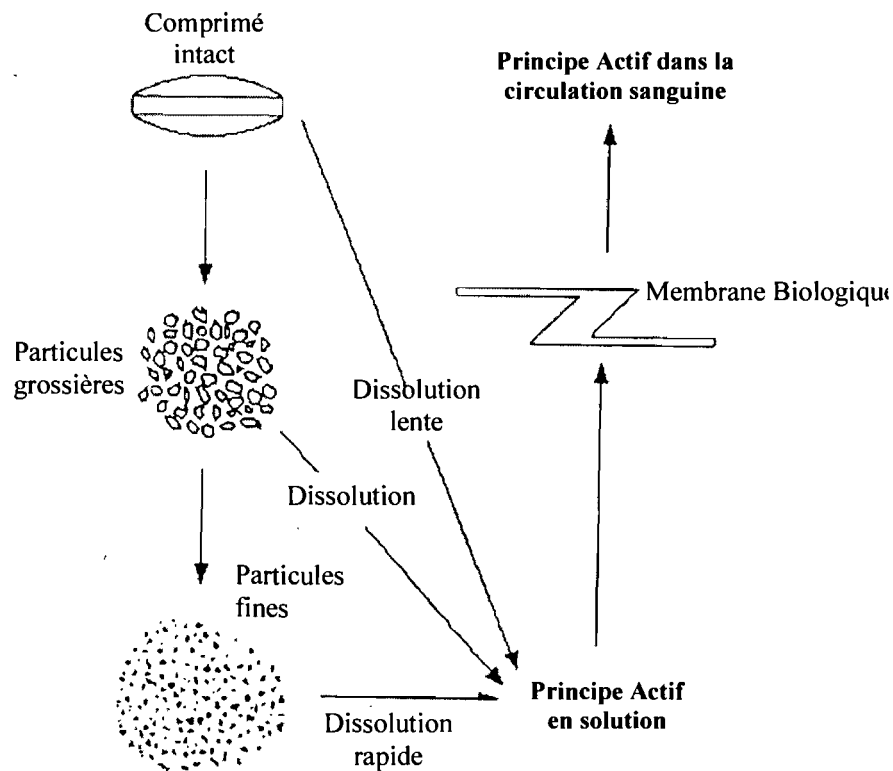


Figure 3 : Représentation schématique de la mise à disposition de l'organisme d'un principe actif à partir d'un comprimé conventionnel.

Un des paradoxes des comprimés conventionnels provient du fait que ces formes, tout en démontrant de bonnes aptitudes à la désaggrégation, doivent présenter une force mécanique

suffisante après fabrication de façon à supporter les rigueurs du procédé de fabrication et de stockage. Il est alors souvent nécessaire d'incorporer à la formulation un agent qui va permettre de vaincre la force de cohésion créée lors de la compression. Ces additifs, appelés désintégrants, vont induire le processus de délitement soit en créant un appel d'eau important dans le comprimé, soit en gonflant au contact du milieu aqueux, soit par formation de gaz qui vont détruire la structure du comprimé en se libérant, soit par destruction des liaisons par action enzymatique⁹.

En terme de pharmacocinétique, la libération immédiate de la substance active se traduit normalement par une augmentation très rapide de la concentration plasmatique du principe actif jusqu'à une concentration maximale (C_{max} élevé et T_{max} court). Considérant que les principes actifs n'ont une activité que dans une fenêtre thérapeutique donnée, la durée d'action sera très courte⁵ (Figure 4).

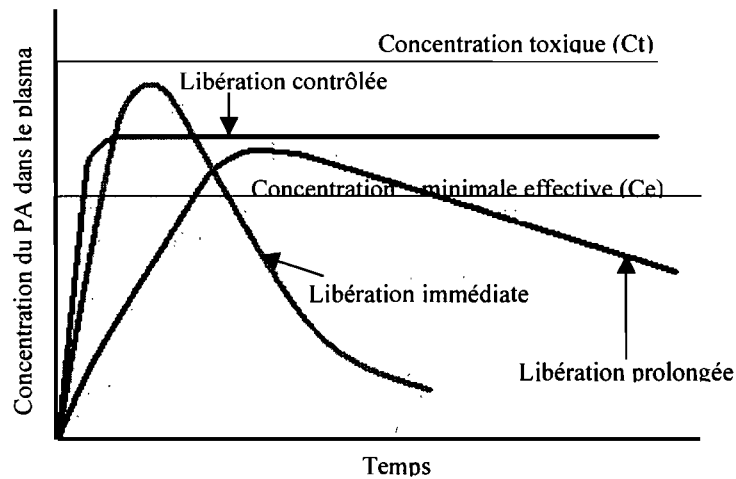


Figure 4 : Différences de profils de concentration plasmatique entre les libérations immédiate, prolongée et contrôlée (ordre zéro) de médicaments.

Pour de nombreuses thérapies, le maintien d'une concentration optimale de principes actifs pendant une durée prolongée est souhaitable et nécessaire. Cet effet de prolongation de la durée d'action thérapeutique peut être obtenu par des prises successives de formes conventionnelles. Cependant, ce type de traitement est assez contraignant en raison de la multiplication du nombre de prises. De plus, le choix des intervalles d'administration doit être adapté et précis. En effet, si ces intervalles sont plus longs que le temps requis pour l'élimination complète de la dose précédente, alors le profil de concentration plasmatique du principe actif correspondra à celui d'une série de doses uniques isolées et la concentration

efficace ne sera pas atteinte en continu ¹⁰ (sous-médication). A l'opposé, si les intervalles choisis sont trop courts, on observera un phénomène d'accumulation entraînant une augmentation de la concentration plasmatique pouvant aller parfois au-delà de la concentration sanguine toxique (sur-médication).

Par ailleurs, certains principes actifs ayant une demi-vie biologique courte nécessitent une administration de doses très fréquente pour maintenir des concentrations plasmatiques stables à l'intérieur de l'intervalle thérapeutique ¹¹.

Ainsi, malgré l'établissement d'un régime de dosage adéquat et normalement efficace pour maintenir des concentrations thérapeutiques, le bon suivi de la posologie (observance) par le patient sera déterminant pour l'efficacité du traitement pharmaceutique.

Pour limiter ce phénomène, à travers notamment la réduction du nombre de prises, de nouveaux types de médicaments ont été développés : les formes à libération modifiée.

1.3.2 Libération modifiée

Les formes pharmaceutiques à **libération modifiée** peuvent être définies comme des formes pharmaceutiques qui diffèrent des formes à libération conventionnelle sur le plan de la vitesse de libération ¹².

Ces formes galéniques sont conçues pour atteindre un ou plusieurs des objectifs suivants :

- permettre l'obtention de taux efficaces de médicament pour une période plus longue après l'administration d'une dose unique afin de réduire le nombre de prises et ainsi faciliter le respect du schéma posologique;
- permettre une diminution maximale des fluctuations de concentrations plasmatiques de principes actifs, observées lors de l'administration à intervalles rapprochés, afin d'obtenir un effet thérapeutique plus uniforme (respect de la marge thérapeutique);
- réduire la probabilité d'effets gastro-intestinaux comme l'irritation des muqueuses ou d'autres effets indésirables en retardant ou ralentissant la vitesse de libération et/ou d'absorption (formes gastro-résistantes);
- modifier la vitesse de dégradation des substances actives en retardant la désagrégation ou la dissolution de la forme pharmaceutique;
- libérer le médicament au départ à une vitesse similaire à celle obtenue avec la forme conventionnelle pour des doses unitaires plus élevées, et fournir des concentrations efficaces de médicament pendant une période plus longue;

En terme de pharmacocinétique, l'administration orale d'un principe actif contenu dans une forme pharmaceutique solide à libération modifiée aura donc pour but d'atteindre les concentrations sanguines désirées de ce principe actif et de les maintenir stables pendant une période prolongée^{13,14}.

Les auteurs distinguent au sein des formes à libération modifiée, les systèmes à **libération soutenue (prolongée)** et les systèmes à **libération contrôlée**.

Les formes à libération soutenue de principe actif sont définies comme étant des formes permettant une libération continue et prolongée du PA en ralentissant la libération de ce dernier, alors que les systèmes à libération contrôlée permettent un contrôle thérapeutique soit de nature spatiale, soit de nature temporelle, soit les deux à la fois. Ces définitions suggèrent que certains systèmes à libération prolongée présentant un contrôle spatial de la libération peuvent être considérés comme des formes à libération contrôlée¹⁵. La distinction entre ces deux types de systèmes à action prolongée peut parfois s'avérer difficile à établir¹⁶.

Bien qu'il existe aujourd'hui une certaine maîtrise en terme de formulation et de contrôle des profils de libération *in vitro*, celle-ci ne permet pas toujours d'atteindre les taux plasmatiques désirés *in vivo*.

Tout d'abord, une vitesse constante de libération à partir des formes à action prolongée est souvent considérée comme idéale. Cependant, il est difficile de concevoir des systèmes dont la vitesse de libération va rester constante indépendamment de la concentration en principe actif dans la forme pharmaceutique. La plupart des systèmes présentent généralement une libération très lente d'ordre un qui va s'apparenter à une libération d'ordre zéro¹⁵.

De plus, il est souvent nécessaire de tenir compte de la cinétique d'absorption du principe actif qui ne suit pas forcément une cinétique du même ordre que celle de la libération, ce qui ne conduira pas nécessairement à une concentration constante dans le sang¹⁷.

Bien que les intérêts d'avoir une corrélation entre la disponibilité biologique *in vivo* et la libération *in vitro* soient évidents, une grande partie des systèmes à action prolongée ne montrent pas une telle corrélation. De plus, quand une corrélation est trouvée pour une drogue particulière sous une forme galénique particulière, elle ne peut généralement pas être appliquée à une drogue ou à une forme galénique différente. L'optimisation des conditions expérimentales *in vitro* peut aider à réduire au minimum les variations observées. Une amélioration de la corrélation peut être notamment obtenue quand l'essai *in vitro* est fait en gradient de pH plutôt que dans l'eau distillée¹⁴.

Il est important de noter que tous les principes actifs ne peuvent pas être inclus dans une forme à action prolongée, notamment lorsque ^{11, 18}:

- Le principe actif possède un indice thérapeutique faible; ses effets secondaires ou toxiques ne pourraient être évités par suite de l'impossibilité d'interrompre les effets prolongés d'une dose trop forte du médicament.
- Le principe actif est résorbé, grâce à un mécanisme de transport spécifique, par une portion limitée du TGI. Dans ce cas, le risque est grand d'aboutir à une biodisponibilité incomplète par suite de sa libération lente et échelonnée.
- Le principe actif est peu soluble dans les liquides du TGI et est donc caractérisé par une biodisponibilité faible.
- Le principe actif se distribue dans un compartiment dit « profond » pour les substances caractérisées par un modèle pharmacocinétique multicompartimental pour lequel les concentrations plasmatiques ne reflètent pas les concentrations du compartiment profond d'où le danger d'accumulation non contrôlable dans ce compartiment.
- Le principe actif a un temps de demi-vie biologique supérieur à 6 heures (danger d'accumulation)
- Le principe actif a un temps de demi-vie inférieur à 4 heures et s'administre à fortes doses. Dans ce cas, il s'agit d'une limitation technique liée au volume de la forme à préparer qui devrait contenir une trop forte quantité de médicament.
- La pharmacocinétique du principe actif est non linéaire c'est-à-dire que sa biodisponibilité et son action pharmacologique dépendent de la dose par suite d'un processus métabolique saturable important.

Parmi les autres limites de ces systèmes, on relèvera une contrainte de sécurité et une contrainte économique. En effet, d'une part, en raison d'un contenu beaucoup plus élevé en principe actif, ces formes à action prolongée présentent un danger de surdosage important si le système est défectueux ou mal utilisé (« *dose dumping* »). D'autre part, le coût plus élevé de ces systèmes peut représenter un inconvénient bien que la diminution du nombre de prises comparé à la forme conventionnelle puisse réduire le coût total du traitement ¹⁵.

Au regard des nombreuses technologies décrites pour obtenir une action prolongée, le nombre de formes commercialisées est relativement réduit. Ceci est principalement dû au coût des matières premières et/ou des procédés spécifiques nécessaire à la réalisation de ces systèmes

¹⁹. Les formes existantes sont celles qui reposent sur un système simple et peu coûteux à mettre en place.

1.4 Les formes solides à action prolongée

De façon classique, dans le cas d'une forme solide pour la libération modifiée de principes actifs par voie orale, on pourra opter, soit pour des systèmes divisés (multiparticulaires), soit pour des systèmes monolithiques.

Les formes multiparticulaires, qui incluent les formes granulés, les grains, les capsules, les micro-capsules, les mini-comprimés, ne seront pas développées ici. On notera toutefois que ces systèmes composés de plusieurs unités distinctes sont considérés comme moins sensibles aux effets de la nourriture que les formes monolithiques ¹⁹. En effet la taille réduite de ces unités, souvent des sphéroïdes enrobés remplissant des capsules de gélatine ou comprimés sous forme de comprimé, autorise un passage à travers le pyllore indépendamment des cycles de motilité de l'estomac, au contraire des formes monolithiques qui seront plus facilement retenues en raison de leur taille ²⁰. Les principaux inconvénients de ces formes sont liés au procédé de fabrication. Tout d'abord le contrôle de la qualité et des caractéristiques de l'enrobage est important et peut être délicat à mettre en place. De plus, le remplissage des gélules peut s'avérer être un problème en raison notamment d'un développement de charges statiques ¹¹. Ces systèmes seront peu ou pas utilisés pour des principes actifs absorbés majoritairement dans la partie haute du TGI ¹¹.

Une des classifications proposées pour les systèmes à action prolongée est basée sur les mécanismes contrôlant la libération du principe actif ²¹. Généralement, la libération à partir de ces systèmes sera basée sur les principes simples de dissolution et/ou de diffusion ; l'osmose et, plus rarement, l'échange ionique étant des mécanismes plus complexes à mettre en œuvre ^{21,22}.

1.4.1 Les formes monolithiques à action prolongée

Les comprimés, les comprimés enrobés, les comprimés matriciels et certaines capsules constituent ce qu'on appelle les formes monolithiques à action prolongée ¹¹.

Ces formes unitaires solides à libération prolongée peuvent être classiquement divisées en deux groupes : les réservoirs et les matrices.

1.4.1.1 Les systèmes réservoirs

Ces formes pharmaceutiques, dont le contrôle est basé sur le mécanisme de diffusion, sont caractérisées par une vitesse de libération du principe actif qui va dépendre de sa diffusion à travers une barrière polymère insoluble.

Les formes réservoirs sont constituées par un noyau de principe actif (réservoir) enrobé par une membrane polymère. Le choix du matériau polymère formant la membrane aura une influence sur la diffusion du principe actif et donc sur sa vitesse de libération.

Le transport du principe actif débute par la dissolution du principe actif à l'interface noyau-membrane après hydratation de la membrane. Le principe actif diffuse ensuite à travers la membrane selon un gradient de potentiel chimique pour finalement être libéré à l'interface membrane-milieu externe. La vitesse de libération du médicament dM/dt peut être décrite par l'équation de Fick :

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

où A représente la surface de diffusion;

D, le coefficient de diffusion de la molécule de principe actif à travers l'enrobage;

K, le coefficient de partage de la substance entre la solution et l'enrobage;

d, l'épaisseur de l'enrobage;

et ΔC , la variation de la concentration du principe actif à travers l'enrobage.

On note que ces systèmes devraient être capables de produire une libération d'ordre zéro. En effet, si toutes les variables à droite dans l'équation 1.6 restent constantes, la vitesse de libération sera constante. Il est toutefois rare d'obtenir une telle libération puisqu'il est très difficile de maintenir tous ces paramètres constants en même temps et notamment, la concentration à saturation en principe actif en solution dans le système. Il est cependant possible de moduler les cinétiques de libération de ces systèmes en faisant varier un seul ou plusieurs de ces paramètres. Une des manières les plus simples à mettre en oeuvre consiste à modifier les caractéristiques de la membrane comme sa nature, mais surtout son épaisseur. Ces changements permettent, idéalement, d'ajuster les cinétiques pour une meilleure efficacité thérapeutique du principe actif¹⁵.

Les formes pharmaceutiques de type réservoir contiennent comme les autres formes à libération prolongée, une dose élevée de principe actif. Ceci leur confère un inconvénient inhérent à leur structure. En effet, si le système vient à perdre son intégrité (rupture de la

membrane) en raison d'une erreur de production ou de manipulation, le patient recevra rapidement une dose massive en principe actif, ce qui peut s'avérer potentiellement toxique, surtout lorsque le principe actif présente une fenêtre thérapeutique étroite. On évitera par ailleurs d'utiliser des principes actifs de haut poids moléculaire ¹¹.

1.4.1.2 Les systèmes matriciels

Un système matriciel peut être défini comme un système qui va contrôler la libération de(s) substance(s) active(s) dispersée(s) ou dissoute(s) dans un support résistant à sa désintégration immédiate.

Ainsi, alors que dans une forme réservoir c'est la membrane polymérique située à la surface du système qui va contrôler la libération, dans un système matriciel, c'est le polymère formant la matrice qui va constituer le système de contrôle. Quoiqu'il en soit, dans les deux cas, l'hydratation du polymère est l'étape qui va permettre la libération du principe actif hors du système ¹¹.

Comparés aux systèmes réservoirs, les systèmes matriciels présentent plusieurs avantages qui font d'eux les formes les plus utilisées pour le contrôle de la libération de principes actifs :

- Ces systèmes offrent une plus grande sécurité d'utilisation car le principe actif est dispersé dans une matrice continue et unique, limitant ainsi le risque d'une libération rapide de la substance active.
- Ces systèmes sont beaucoup plus simples à produire, la compression directe constituant le mode de préparation privilégié.

Les classifications des différents types de matrices tiennent généralement compte de plusieurs critères, parmi lesquels on peut citer la structure de la matrice, la cinétique de libération, les mécanismes contrôlant la libération, la nature chimique et les propriétés des matériaux formant la matrice ²³.

L'érosion, la diffusion et le gonflement des matrices sont les mécanismes principaux grâce auxquels ces formes peuvent contrôler la libération des substances actives (Figure 5). La prédominance de l'un de ces mécanismes dépendra invariablement des propriétés du polymère employé dans le système.

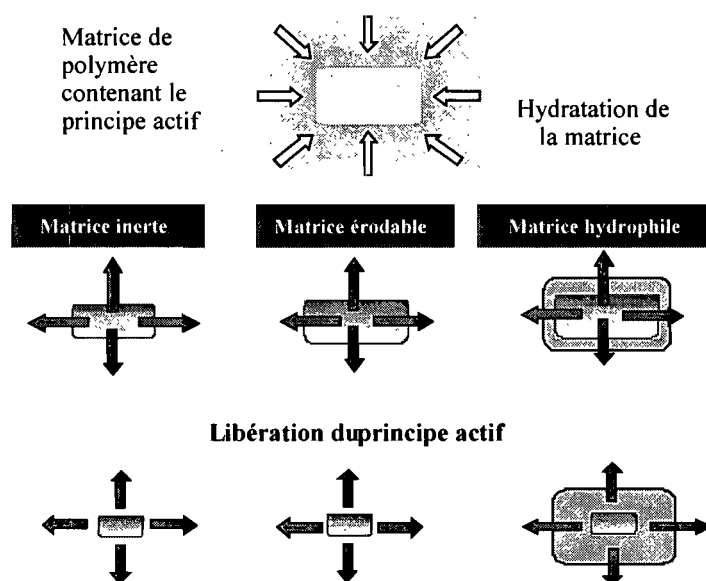


Figure 5 : Schémas de la libération de principes actifs en fonction du type de matrice.

Les matrices érodables

Les principes actifs qui se dissolvent lentement peuvent constituer un système à action prolongée. Cependant lorsqu'un principe actif présente une vitesse de dissolution rapide, il est possible d'intégrer ce dernier dans un comprimé matriciel dont l'excipient principal va se dissoudre ou s'éroder lentement au contact des fluides biologiques (figure 5), la vitesse de libération du principe actif étant alors liée à la vitesse de dégradation de l'excipient.

Deux mécanismes, distincts ou combinés, sont généralement décrits pour expliquer la libération d'une substance active à partir de ces systèmes¹⁴ : la dégradation graduelle d'une matrice polymérique contenant le principe actif (mécanisme le plus fréquent) et la biodégradation de liaisons instables liant le principe active à la matrice polymère (mécanisme plus rare).

Généralement, la dégradation graduelle du polymère formant une matrice est obtenue^{14, 24} :

- soit par l'utilisation d'un polymère normalement hydrosoluble qui a été rendu insoluble dans l'eau par réticulation et dont les liens réticulés sont sensibles à l'hydrolyse ou à la dégradation enzymatique,
- soit par l'utilisation d'un polymère insoluble dont la solubilisation résulte d'une hydrolyse, d'une ionisation ou d'une protonation des chaînes latérales,

- soit par l'utilisation d'un polymère qui peut subir un clivage de ses chaînes principales par hydrolyse ou par dégradation enzymatique produisant des molécules solubles de plus faible poids moléculaires.

Ces mécanismes agissent de façon individualisée, mais peuvent aussi être combinés.

Les cinétiques particulières observées pour ce type de matrices dépendent de la composition chimique du polymère, de la solubilité du principe actif dans le polymère et du mode de préparation du système. Ainsi, le contrôle de la libération pourra être obtenu par simple érosion mais aussi par diffusion ou par une combinaison d'érosion et de diffusion²⁵. L'érosion sera le mécanisme de contrôle de la libération prédominant lorsque l'érosion du polymère est plus rapide que la diffusion, et à l'inverse, si la diffusion du principe actif est plus importante que l'érosion du polymère, la cinétique de libération sera plutôt régie par les lois de diffusion.

Lorsque l'érosion est le seul mécanisme contrôlant la libération, la cinétique peut-être décrite par l'équation suivante²⁶ :

$$\frac{M_t}{M} = 1 - \left(1 - \frac{k_0}{a.C_0} t \right)^n$$

où n dépend de la géométrie de la matrice (n=1 pour un tablette, n=2 pour un cylindre, n=3 pour une sphère).

Dans ce cas, les profils de libération peuvent être modulés simplement en faisant varier la concentration en polymère et la cinétique de libération sera indépendante des propriétés physiques et chimiques de la substance active.

Ce système est sûr puisqu'il maintient son intégrité, l'érosion s'opérant uniquement à partir de la surface de la matrice.

Un des avantages inhérents à ces systèmes provient du fait que l'érosion totale de la matrice permet d'éviter la question de l'évacuation de la forme pharmaceutique par l'organisme. Toutefois une attention particulière sera portée aux produits de dégradation dont on devra s'assurer qu'ils ne sont ni toxiques, ni carcinogènes, ni tératogènes¹⁴.

Les matrices insolubles

Ce type de système, aussi appelé matrice inerte, est constitué de particules de principe actif dispersées dans une matrice composée principalement d'un polymère insoluble dans les fluides gastro-intestinaux. Au contact du milieu aqueux, la structure inerte de la matrice demeure inchangée et la libération du principe actif s'effectue par simple diffusion, soit à travers le réseau poreux, soit par les espaces intermoléculaires du système²⁷.

Les matrices inertes ne permettent pas l'obtention de cinétique d'ordre zéro, la vitesse de libération des principes actifs diminuant dans le temps. En effet, pour les molécules actives libérées initialement à partir de la surface de la matrice, le chemin de diffusion correspondant est très court. Au fur et à mesure que le processus de dissolution progresse vers l'intérieur de la matrice, le chemin de diffusion s'allonge.

La cinétique de libération sera particulièrement dépendante de la structure de la matrice avec notamment sa porosité totale et sa tortuosité mais également des propriétés du principe actif. Ceci peut être modélisé, par exemple, à l'aide de l'équation proposée par Higuchi²⁸ :

$$M = \left[D.C_s \left(\frac{\varepsilon}{\tau} \right) (2A - \varepsilon.C_s) t \right]^{1/2}$$

où D : Coefficient de diffusion;

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

A : Concentration initiale du principe actif dans la matrice;

ε : Porosité de la matrice;

τ : Facteur de tortuosité de la matrice.

Ainsi, dans le cas d'une libération gouvernée uniquement par la diffusion, la quantité de principe actif libérée est directement proportionnelle à la racine carrée du temps²⁹. L'équation précédente devient :

$$M = k.t^{1/2}$$

Pour résumer, les principaux facteurs qui vont affecter la libération du principe actif à partir d'une matrice inerte sont liés à la capacité du milieu de dissolution à pénétrer la matrice ^{11, 16}.

- la concentration de support inerte ; à forte concentration, la porosité totale (somme de la porosité initiale et de la porosité ajoutée par la dissolution du principe actif) va diminuer entraînant une diminution de la vitesse de libération. La porosité initiale est un facteur important qui peut avoir une influence sur la pénétration du milieu de dissolution et par la même sur la dissolution du principe actif contenu dans la matrice ³⁰.
- l'affinité du support inerte pour le milieu de dissolution ; cette affinité va varier en fonction du type de polymère utilisé ; plus le matériau sera mouillable, meilleure sera la vitesse de pénétration du liquide et plus la vitesse de libération sera augmentée.
- la force de compression ; une augmentation de la force de compression est normalement corrélée avec une diminution de la porosité de la matrice et cela aura pour effet une diminution de la vitesse de libération.
- la granulométrie du principe actif et du polymère insoluble ; on considère que plus la taille des particules utilisées est importante, plus la structure matricielle résultante présentera des pores larges ce qui devrait induire une élévation de la vitesse de libération ³⁰.
- la nature des autres additifs de la formulation ; en général les substances solubles auront tendance à augmenter la vitesse de libération et les substances insolubles à la diminuer.

On évitera d'utiliser une substance active peu soluble avec un système purement diffusionnel en raison de la faible force motrice de diffusion générée par une concentration trop basse en principe actif dissous ¹³. Si la quantité d'eau pouvant pénétrer la matrice n'est pas suffisante pour solubiliser tout le principe actif, la dose totale ne sera alors pas administrée.

Les matrices hydrophiles

Les matrices hydrophiles sont constituées d'un mélange d'une ou plusieurs substances actives avec un agent gélifiant (un polymère hydrophile). Contrairement aux matrices inertes, la structure d'une matrice hydrophile va évoluer dans le temps.

En effet, ces systèmes sont caractérisés par la formation d'une couche d'hydrogel résultant d'un réarrangement ou d'une relaxation des chaînes de polymères lors de la mise en contact de la matrice avec les liquides organiques (Figure 6).

A l'état solide la matrice contient et protège le principe actif

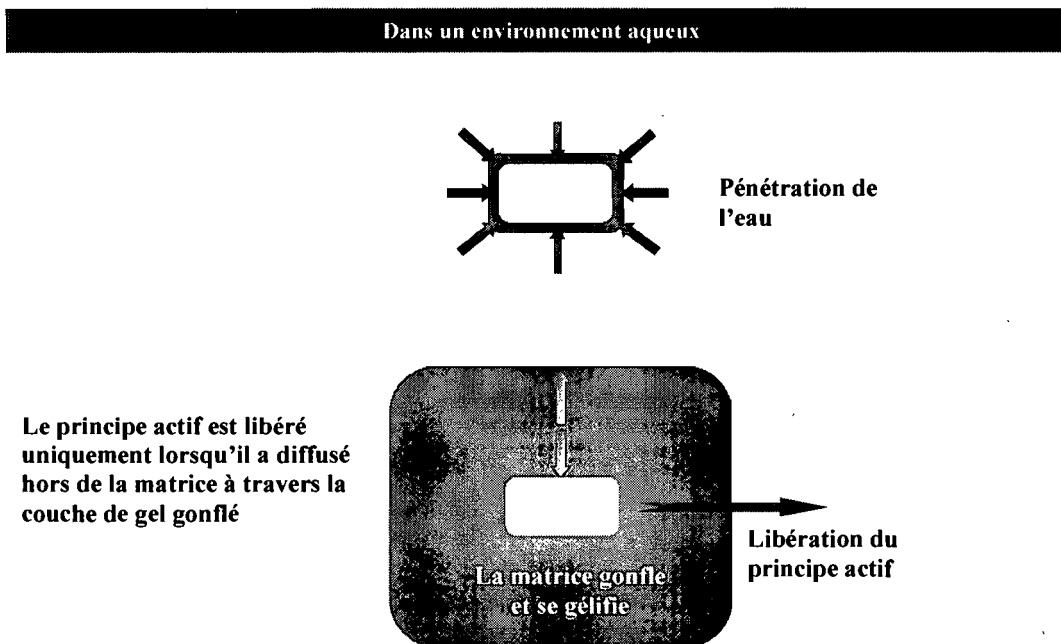


Figure 6 : Représentation schématique de la libération d'un principe actif à partir d'un matrice hydrophile

La libération des principes actifs incorporés dans des systèmes constitués par des polymères hydrophiles est basée sur le changement d'état du polymère qui correspond à une transition de l'état vitreux à l'état caoutchouteux induite par la pénétration d'eau dans la matrice.

Le passage d'un état à l'autre est caractérisé par une température de transition vitreuse (T_g) qui varie en fonction des polymères. Dans le cas des polymères hydrophiles, cette température est influencée par plusieurs facteurs parmi lesquels on remarque plus particulièrement la présence de liquides dits plastifiants. Ces liquides sont composés de molécules de dimensions restreintes qui vont s'insérer entre les chaînes de polymère, la distance entre les chaînes s'en trouvant alors augmentée. Ce processus induit une réduction des forces d'attraction

intermoléculaires polymère-polymère, augmentant ainsi la mobilité des chaînes. Lorsqu'un système matriciel qui contient un polymère gonflant, entre en contact avec l'eau (qui joue ici le rôle de plastifiant), il se produit un changement de l'état vitreux, qui est un état rigide et compact, vers un état caoutchouteux, qui est un état expansé et flexible. La plus grande mobilité des chaînes va permettre une réorganisation de ces dernières en un gel tridimensionnel. Ce phénomène est associé au processus de gonflement/relaxation.

La température de transition vitreuse de chaque polymère dépend de la température et des interactions thermodynamiques du système polymère-eau ²⁹. Une distinction nette est observée entre les régions vitreuse et caoutchouteuse pendant que la matrice augmente de volume en raison du gonflement.

La formation et les caractéristiques de la couche de gel vont être les paramètres critiques concernant le contrôle de la libération de principes actifs à partir de matrices hydrophiles. Cette couche va agir comme une barrière contre la libération rapide de principes actifs en contrôlant à la fois la pénétration du milieu aqueux et la libération de la substance active. La vitesse de libération du médicament, dans le cas de comprimés matriciels constitués à base de polymères hydrophiles, est conditionnée par un ou plusieurs des mécanismes cinétiques suivants ³¹:

- Transport du milieu de dissolution dans la matrice polymère ;
- Gonflement du polymère avec formation d'une couche de gel ;
- Diffusion du principe actif à travers la couche de polymère gonflé ;
- Érosion du polymère gonflé.

Au début du processus, lorsque les matrice hydrophiles sont en contact avec les fluides organiques, l'eau pénètre dans le système à travers ses pores. Le principe actif présent à la surface de la matrice est alors libéré très rapidement pendant que les chaînes polymères s'organisent pour former la couche visqueuse de gel autour d'un noyau sec du comprimé. Par la suite, la pénétration de l'eau continue au sein de la matrice, mais est maintenant ralentie par la barrière de gel qui se développe progressivement. Pour certains polymères, la quantité d'eau absorbée peut être telle que les interactions eau-polymère deviennent supérieures aux interactions polymère-polymère ; on observe alors l'apparition d'un phénomène d'érosion progressif en surface de la matrice, qui va dépendre des caractéristiques du polymère, de sa quantité et de la quantité d'eau dans la phase caoutchouteuse et à la surface de la matrice.

La capacité des agents gélifiants à former rapidement un gel suffisamment résistant est essentielle au bon fonctionnement d'une matrice hydrophile. Une formation trop lente de la couche de gel peut conduire à une pénétration très rapide de l'eau, ce qui peut dans certains cas entraîner une désagrégation du système matriciel ²⁹.

Le comportement mécanique de gonflement qui résulte de la relaxation des chaînes polymères est caractérisée par la présence de différents fronts depuis le centre vers l'extérieur de la matrice ^{32,33} (Figure 7).

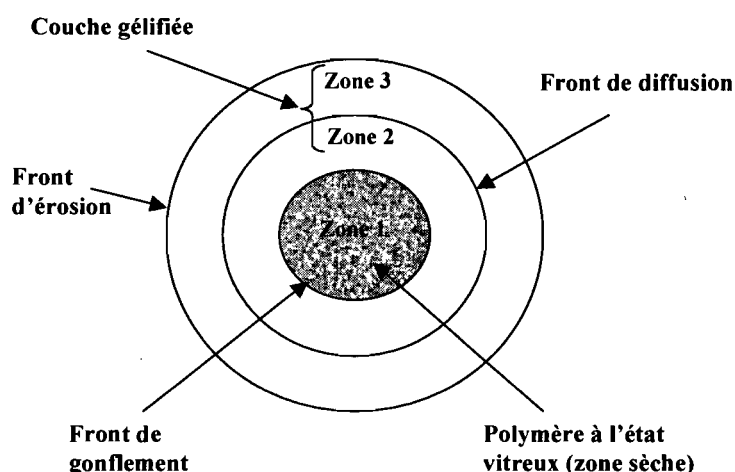


Figure 7 : Schéma illustrant les fronts de mouvement (gonflement, diffusion et érosion) durant la libération du principe actif à partir de systèmes matriciels hydrophiles. Zone 1 : polymère à l'état sec ; Zones 2 et 3 : polymère à l'état caoutchouteux.

Le premier front observé, le front de gonflement, correspond à l'interface entre le polymère à l'état vitreux (sec) et la couche gélifiée. Ce front caractérise l'avancement de la pénétration de l'eau.

Un second front, appelé front de diffusion, est placé entre le front de gonflement et le front d'érosion de la couche gélifiée. Dans la couche de gel, on observe deux zones distinctes (zones 2 et 3 de la Figure 7) qui se différencient entre elles par l'état de dissolution du médicament. Dans la zone 2, la forme solubilisée du principe actif est en équilibre avec la

forme non dissoute. Dans la zone 3, le principe actif est totalement dissous et diffuse en direction du front d'érosion.

Ce dernier front correspond à l'interface couche de gel/ milieu de dissolution. Il établit la liaison entre la surface de la matrice et le milieu de dissolution. C'est dans cette zone, où se produit l'éloignement maximal et la solubilisation des chaînes, que le principe actif est libéré. La position de ces fronts dans la matrice polymère peut être mesurée, ce qui va permettre de calculer trois importants paramètres du processus de gonflement/dissolution : la vitesse de pénétration de l'eau, la vitesse de dissolution du médicament et la vitesse d'érosion de la matrice polymère ³².

Ce sont ces paramètres qui vont régler *les cinétiques de libération* à partir des matrices hydrophiles.

Bien que l'on s'accorde pour dire que le contrôle de la libération est principalement obtenu par la diffusion du principe actif à travers la couche de gel, les cinétiques de libération ne suivent cependant pas nécessairement la racine carrée du temps comme dans le cas des matrices inertes pour lesquelles la libération est uniquement contrôlée par la diffusion. En effet, dans le cas des systèmes matriciels hydrophiles, il faut aussi tenir compte du phénomène de relaxation des chaînes pour expliquer les profils de libération observés.

L'équation empirique proposée par Ritger et Peppas ³⁴ fait partie des modèles les plus conventionnels utilisés pour décrire la libération à partir de ces systèmes :

$$\frac{M_t}{M_\infty} = k.t^n \quad (1)$$

où M_t est la quantité de principe actif libéré au temps t , M_∞ est la quantité de principe actif libéré à un temps infini, k est la constante de cinétique et n , l'exposant de diffusion caractéristique du mécanisme de transport. Les valeurs de n , associés aux différents types de transport sont résumées dans le tableau 1.

Tableau 1 : Valeurs de l'exposant de diffusion (n) et les types de transport des principes actifs.

Valeur de n	Type de transport
0.5	Diffusion Fickienne
0.5-1.0	Diffusion anormale
1.0	Cas II
>1.0	Super Cas II

Ce modèle comme beaucoup d'autres présente une condition restrictive de validité³⁵. Cette équation ne peut être utilisée que pour décrire les 60 premiers p. cent des courbes de libération. La diffusion Fickienne et la relaxation du réseau polymère, sont les deux mécanismes de libération compétitifs qui constituent la limite du phénomène³⁶. La libération par diffusion Fickienne correspond au transport par diffusion moléculaire dû à un gradient de potentiel chimique et la libération par Cas II est un mécanisme dû au stress et aux changements d'état dans les polymères hydrophiles à l'état vitreux qui gonflent dans l'eau.

Les deux phénomènes pouvant être considérés comme additifs, l'équation précédente peut être écrite sous la forme³⁷ :

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

où le premier terme est la contribution Fickienne et le second terme est la contribution de la relaxation.

Cette équation peut aussi être écrite sous la forme :

$$\frac{M_t}{M_\infty} = k_1.t^m \left[1 + \left(\frac{k_2}{k_1} \right) .t^m \right] \quad (3)$$

Si l'on compare les équations 1 et 3, on peut conclure que $m=n$ lorsque le mécanisme de relaxation est négligeable. Le pourcentage de la libération de principe actif dû au mécanisme Fickien, F , est alors clairement calculé comme suit :

$$F = \left[1 + \left(\frac{k_2}{k_1} \right) .t^m \right]^{-1} \quad (4)$$

Aussi, le rapport des contributions de la relaxation et de la diffusion Fickienne peut s'exprimer comme suit :

$$\frac{R}{F} = \left(\frac{k_2}{k_1} \right) .t^m \quad (5)$$

Par conséquent, le rapport k_2/k_1 peut être utilisé pour analyser le comportement de matrices gonflantes indépendamment de leur forme.

Après avoir abordé les aspects généraux liés au contrôle de la libération de principe actif, nous allons nous intéresser dans le chapitre suivant à des aspects plus directement liés à la formulation et aux substances auxiliaires utilisables dans les systèmes matriciels hydrophiles.

2 Les polysaccharides pour la libération prolongée de principes actifs

Parce que les polysaccharides, notamment la cellulose et l'amidon, constituent une matière première abondante et peu coûteuse, la présence de ces biopolymères est largement répandue dans un grand nombre d'applications industrielles tant agro-alimentaires que pharmaceutiques. Si les utilisations de ces matériaux à l'état natif sont variées, la possibilité de produire des dérivés, a multiplié les possibilités. Ces modifications sont opérées dans le but d'obtenir de nouvelles propriétés ou d'améliorer les propriétés initiales de ces polysaccharides.

Les amidons et les celluloses peuvent être soumis à trois grands de types de modifications, (physique, chimique, enzymatique) ou bien à une combinaison de celles-ci et contrairement aux systèmes onéreux à base de polymères synthétiques, ces composés semi-synthétiques présentent l'avantage d'être un matériau de base d'obtention aisée. Ces dérivés sont depuis longtemps utilisés dans l'industrie pharmaceutique. Leur biocompatibilité et leur biodégradabilité ont notamment favorisé leur usage comme excipients dans la formulation de nombreuses formes galéniques. Parmi ces formes pharmaceutiques, les comprimés occupent une place de toute première importance.

Les matrices hydrophiles constituent aujourd'hui la stratégie privilégiée pour la préparation de formes solides orales à libération modifiée et les polysaccharides et leurs dérivés sont des matériaux de choix en tant qu'agent de contrôle de la libération dans les systèmes matriciels³⁸. Si les gommes xanthane³⁹ et guar⁴⁰, les graines de tamarin⁴¹ ont été étudiées pour ce type d'application, la cellulose et l'amidon modifiés restent les composés les plus utilisés.

Dans un premier temps, le fonctionnement des dérivés cellulosiques sera décrit ; une attention particulière sera ensuite portée à l'amidon, sa structure, ses propriétés en solution, ainsi que les modifications susceptibles de rendre utilisables ses dérivés pour le contrôle de la libération de principes actifs pharmaceutiques.

2.1 La cellulose et ses dérivés

L'usage de la cellulose et ses dérivés comme agent liant ou comme agent pour la libération contrôlée de principe actif dans ce type de formulation a été largement documenté 42-46

La cellulose microcristalline, dérivé cellulosique modifié physiquement, est couramment employée pour ses très bonnes propriétés de compression, qui permettent d'obtenir des comprimés présentant des duretés élevées/même pour de faibles forces de compression. Cet excipient peut aussi être utilisé comme agent désintégrant dans des formulations à libération immédiate.

Certains dérivés modifiés chimiquement et notamment les éthers de cellulose hydrosolubles (carboxyméthylcellulose sodique, hydroxypropylcellulose, hydroxyethylcellulose, hydroxypropylméthylcellulose) peuvent être utilisés pour le développement de formes matricielles à libération prolongée grâce à leur capacité de gonflement et de gélification. Les gels formés montrent cependant une expansion continue accompagnée d'une érosion, ce qui rend le mécanisme de transport relativement complexe.

Pendant la libération du principe actif, la couche gélifiée subit des variations de structure et surtout d'épaisseur. L'épaisseur de la couche de gel va varier en fonction de la quantité d'eau qui va pénétrer le système, du taux de d'érosion du polymère et des transferts de masse du principe actif et du polymère de la matrice dans le milieu de dissolution.

Dans un premier temps, l'épaisseur de la couche de gel augmente rapidement, le taux d'absorption d'eau est alors supérieur à celui menant à la dissolution des chaînes. C'est la phase de gonflement proprement dite, pendant laquelle la pénétration du solvant est le phénomène le plus rapide. Ensuite, au fur et à mesure que le noyau sec s'hydrate, de petits changements se produisent au niveau de la densité de la couche de gel ; il existe à ce moment une synchronisation entre les phénomènes de gonflement et de désagrégation des chaînes du polymère. Durant cette deuxième phase, l'épaisseur de la couche gélifiée reste constante. Lors de la phase finale, quand le polymère est totalement hydraté dans la forme gélifiée, le seul processus encore actif est la désagrégation du réseau polymère. Dans ce cas, c'est le phénomène de dispersion des chaînes qui prévaut sur les autres phénomènes, l'épaisseur de la couche gélifiée diminue alors jusqu'à la disparition complète de la matrice gélifiée.

Pour l'hydroxypropylméthylcellulose (HPMC), outre les interactions entre l'eau, le polymère cellulosique et la molécule active, plusieurs variables de formulation sont décrites comme ayant une influence sur la vitesse de libération à des degrés plus ou moins importants. Ainsi la quantité de principe actif, le rapport polymère/drogue, la taille des particules de principe actif et de polymère, la viscosité, la force de compression ont été identifiés comme des paramètres influençant la libération⁴⁷.

2.2 L'amidon

L'amidon natif et ses dérivés sont très utilisés dans la formulation de comprimés comme adjuvant liant, diluant ou désintégrant⁴⁸. Cette matière première étant essentielle dans le cadre de notre étude, nous lui consacrerons ici, une place particulière.

2.2.1 Structure chimique : constituants moléculaires et macromoléculaires

L'amidon est le principal produit de réserve extrait de plusieurs céréales économiquement importantes telles que le blé, le maïs, le seigle ou bien le riz. On le retrouve aussi dans d'autres cultures végétales comme les tubercules de pomme de terre ou de tapioca, certaines légumineuses ou certains fruits ; de ce fait, il a toujours constitué une source majeure d'énergie alimentaire (sous la forme d'hydrates de carbone) pour l'homme et les animaux.

L'industrie alimentaire principalement, mais aussi les industries papetières, textiles, cosmétiques et pharmaceutiques notamment, sont autant d'importantes consommatrices de ce biopolymère qui constitue une matière première naturelle abondante et renouvelable. Le glucose a depuis longtemps été identifié comme étant le monomère composant ce polysaccharide⁴⁹. Ces unités de glucose, plus précisément sous la forme d'anhydroglucose, sont reliées entre elles par des liaisons éther de type α (1-4) (majoritaires) ou α (1-6) (minoritaires).

L'amidon se présente sous forme de grains qui présentent un contenu hétérogène. En effet, on distingue à l'intérieur du grain d'amidon deux populations de glycopolymères, l'amylose et l'amylopectine, qui constituent 98 à 99% de la masse sèche totale. Ces derniers ont été mis en évidence par la dispersion du matériel granulaire et la séparation de ces constituants polymériques^{50,51}. Les différentes espèces d'amidon contiennent des proportions variables de ces deux polymères et, dans la plupart des types communs d'amidon céréalier, la quantité d'amylopectine est comprise entre 72 et 82%. Cependant pour certains types mutants

sélectionnés, il est possible d'obtenir des amidons pratiquement sans amylose (amidon dit « cireux ») ou au contraire riches en amylose (jusqu'à 85%). De la même façon, la composition des autres composés non glucidiques minoritaires va varier d'un type d'amidon à l'autre. Des différences sont aussi observées au niveau de la taille et de la forme des grains (Tableau 2).

Tableau 2 : Formes et tailles des grains d'amidon selon leur origine botanique.

<i>Origine botanique</i>	<i>Forme</i>	<i>Taille (µm)</i>	<i>% Amylose</i>
(a) Pomme de terre	Ellipsoïdale	15-100	23
(b) Manioc	Hémisphérique, Sphérique	5-35	17
(c) Blé	Lenticulaire, polyédrique	2-30	26
(d) Maïs standard	Polyédrique	5-25	28
(e) Maïs cireux	Polyédrique	5-25	<1
(f) Amylomaïs	Filamenteuse	5-20	52-80
(g) Riz	Polyédrique	3-8	14-32
(h) Pois lisse	Réniforme	5-10	35
(i) Pois ridé	Rosette	30-40	66

La structure du grain d'amidon est extrêmement complexe et fait depuis longtemps l'objet de nombreuses discussions et études. La synthèse des informations obtenues est régulièrement mise à jour et publiée sous la forme de revues de littérature ⁵²⁻⁵⁹.

Comme c'est le cas pour de nombreux polysaccharides, l'amylose et l'amylopectine sont hétérogènes, présentant une large distribution de tailles et de structures moléculaires qui vont leur conférer des propriétés différentes.

2.2.1.1 L'amylose

L'amylose est défini comme un polymère linéaire constitué d'un enchaînement d'unités α -D-glucopyranose, liées entre elles par des liaisons de type α (1-4). Néanmoins il est désormais établi que l'on peut parfois observer quelques molécules faiblement ramifiées (moins de 1%) par des liaisons α (1-6) ^{53, 60}. Le nombre de branchements est d'autant plus grand que le poids moléculaire est élevé ⁵⁵. L'amylose a un poids moléculaire compris approximativement entre 1×10^5 et 1×10^6 Daltons, un degré de polymérisation (DP) par nombre (DPn) de 324-4920 avec environ 9 à 20 points de branchements équivalents à 3-11 chaînes par molécule. Chaque chaîne contient environ 200 à 700 résidus de glucose

équivalent à un poids moléculaire de 32400 à 113400⁵³. En solution aqueuse, l'amylose présente un rayon hydrodynamique typique de 7 à 22 nm⁵⁶.

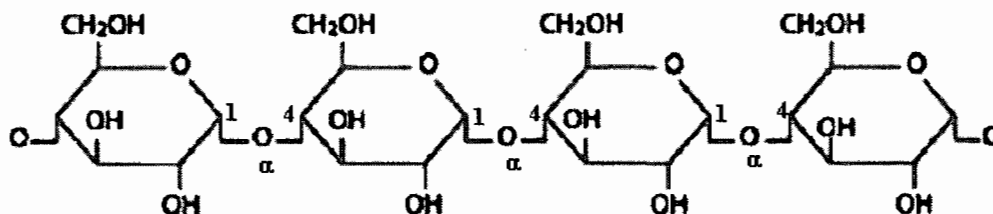


Figure 8 : Structure macromoléculaire de l'amylose

2.2.1.2 L'amylopectine

L'amylopectine est la composante fortement ramifiée de l'amidon. En effet, cet homopolymère est formé par l'association d'unités identiques à celles de l'amylose, mais comparée à ce dernier l'amylopectine présente une structure plus ramifiée dont le taux de branchement α (1-6) est de l'ordre de 5%. Ce polysaccharide est composé de centaines de courtes chaînes (1-4)- α -glucane qui sont reliées entre elles par des liaisons α (1-6) (Figure 9). Contrairement à l'amylose ces chaînes sont plus courtes et présentent des modèles de branchement différents. Selon leur position dans l'organisation du polymère, il est possible de définir des chaînes de type A, B et C⁶¹. Ainsi les chaînes extérieures (A) sont reliées, par leur extrémité réductrice aux chaînes intérieures (B). Ces chaînes sont-elles mêmes branchées sur les chaînes C caractérisées par leur extrémité réductrice. L'amylopectine fait partie des biopolymères connus les plus grands et sa structure en branches multiples présente un poids moléculaire (1×10^7 - 1×10^9) plus important que celui de l'amylose. Son rayon hydrodynamique est compris entre 21 et 75 nm⁵⁶.

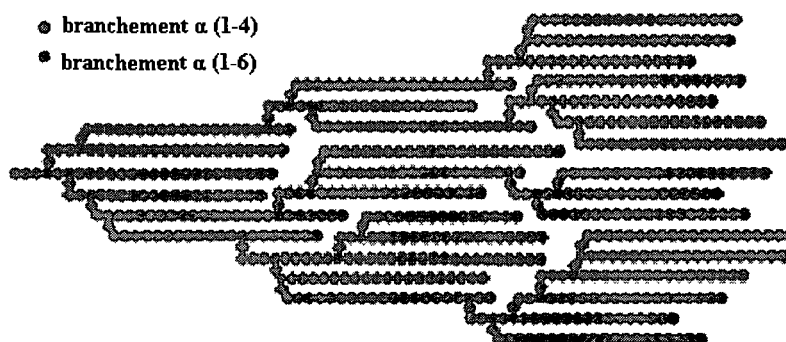


Figure 9 : Organisation structurale de l'amylopectine

D'après certains auteurs, il existerait dans plusieurs types d'amidon (notamment de maïs, de pois ou d'avoine), une fraction possédant des structures intermédiaires entre celles de l'amylose et celles de l'amylopectine. Ces fractions seraient plutôt similaires à l'amylopectine mais présentent cependant moins de branchements (env. 65%) ainsi qu'un poids moléculaire moindre^{55, 62-64} ; leur présence serait due à un dysfonctionnement lors de la biosynthèse de l'amylopectine. Plus récemment, Tester et Karakas (1996) ont contesté l'existence de cette fraction intermédiaire.

2.2.1.3 Les composés minoritaires

Ces constituants non glucidiques du grain d'amidon peuvent être extraits, soit sans dégradation du grain ou bien par destruction totale de la matrice du grain selon qu'ils soient localisés en surface ou à l'intérieur du grain. Sont ainsi principalement retrouvés, des lipides, mais aussi des protéines, des enzymes, des aminoacides et des acides nucléiques et des composés minéraux (Tableau 3).

Tableau 3 : Composition des amidons selon leur origine botanique.

Origine botanique	Amylose	Lipides	Protéines	Minéraux	Phosphore
(d) Maïs standard	26-28	0.63	0.3	0.1	0.015
(e) Maïs cireux	<1	0.23	0.1	0.1	0.003
(f) Amylomaïs	52-80	1.11	0.5	0.2	0.03
(c) Blé	26-27	0.24	0.33	0.3	0.05
(a) Pomme de terre	19-23	0.09	0.05	0.3	0.04
(b) Manioc	14-24	0.1	0.1	0.2	0.01
(h) Pois lisse	33-35	0.18	0.18	0.05-0.022	0.04

2.2.2 De la chaîne au cristal

L'amidon est biosynthétisé sous la forme de grains semi-cristallins caractérisés par différents types polymorphes et des degrés de cristallinité variables ⁵³.

Dès 1930, Katz et Van Itallie ⁶⁵ ont différencié les trois principaux polymorphes de l'amidon, le type A correspondant au spectre d'un amidon natif de céréale (maïs) et le type B correspondant au spectre d'un tubercule (pomme de terre). Le type C désigne quant à lui une combinaison des spectres de types A et B et on le retrouve plus couramment dans l'amidon des légumineuses ^{65, 66}. Pour ces polymorphes, il a été démontré que les chaînes linéaires de glycopolymères s'organisent en double hélices.

Bien que les chaînes d'amylose et les chaînes extérieures d'amylopectine soient capables de prendre la configuration en double hélices qui constitue les domaines cristallins de l'amidon, il est communément accepté que ce sont principalement les courtes chaînes d'amylopectine qui s'associent entre elles pour former ces régions cristallines ^{52, 54, 66}. L'amylose dispersé entre les chaînes d'amylopectine jouerait plus un rôle de diluant ⁶⁷⁻⁶⁹. Plus rarement, il est cependant possible d'observer dans les amidons natifs, un polymorphe, appelé V (pour « Verkleiterung »), caractéristique de complexes amylose-lipide qui correspondent à l'inclusion de lipides endogènes dans une configuration en simple hélice des molécules d'amylose.

La présence de lipides dans le grain d'amidon n'implique pas systématiquement la formation de ces complexes puisque beaucoup d'amidons contenant des lipides ne présentent pas de diagramme de diffraction caractéristique de l'amylose V.

Généralement, les profils de diffraction des amidons natifs sont difficiles à interpréter en raison de la faible cristallinité et de la complexité de la structure moléculaire dans les grains d'amidon ; c'est pourquoi beaucoup de modèles structuraux de l'amidon sont établis à partir d'amylose recristallisé.

2.2.2.1 *Les polymorphes A- ou B- et les doubles hélices*

Les doubles hélices qui forment les polymorphes A et B sont presque identiques en terme de structure de l'hélice ^{70, 71}. Elles comportent 2 x 6 résidus glucose par tour (Figure 10) et sont organisées parallèlement les unes par rapport aux autres pour former des cristallites.

Cette structure est stabilisée par des liaisons de Van der Waals et des liaisons hydrogène^{70, 72-77}.

Les variations polymorphiques observées selon l'origine botanique ont été reliées à la longueur des chaînes (LC) de l'amylopectine, c'est-à-dire les chaînes extérieures, relativement courtes, des molécules d'amylopectine des amidons de céréales (LC = 14-20, ou < 20) favorisant la formation de double hélices de type A. Les chaînes extérieures plus longues des amidons de tubercules (LC = 16-22, ou > 22) favorisant quant à elles, la formation du polymorphe B^{71, 78-85}. Il est à noter que le contenu en amylose influence la longueur des chaînes d'amylopectine. Ainsi, en général, plus le contenu en amylose augmente plus les chaînes d'amylopectine sont longues et la cristallinité diminue^{78, 86}.

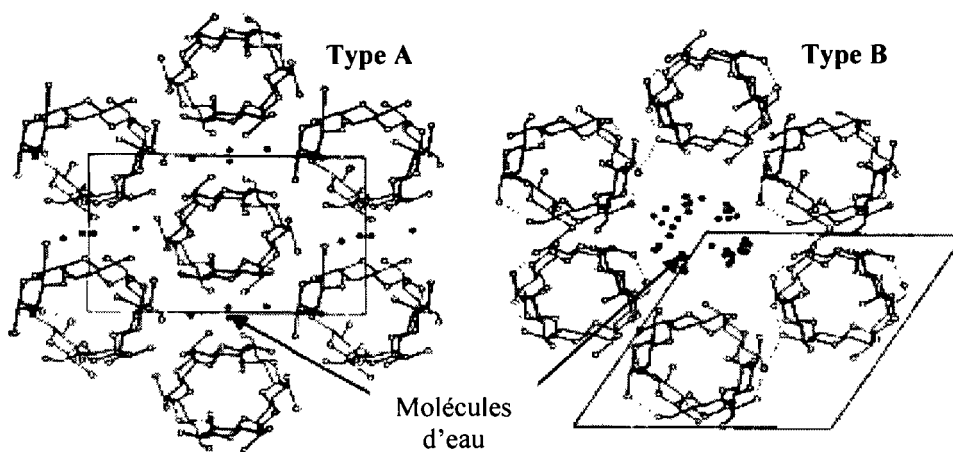


Figure 10 : Polymorphes A et B de l'amylose.

L'une des principales différences entre les deux polymorphes se situe au niveau de l'arrangement des doubles hélices entre elles. Les doubles hélices de type A forment des structures relativement compactes par rapport aux doubles hélices de type B qui forment des structures plus ouvertes présentant une cavité centrale, ce qui se traduit par un contenu en eau présent entre les hélices plus important (36 molécules d'eau par maille pour le type B, 4 pour le type A) (Figure 10).

Certains auteurs⁶⁶ ont utilisé la RMN à haute résolution ¹³C CP/MAS pour caractériser les polymorphes A et B. Il a ainsi été démontré que le signal du carbone C1 est un triplet pour la forme A et un doublet pour la forme B.

2.2.2.2 *L'amylose sous la forme de simple hélice*

Contrairement à l'amylopectine dont les ramifications limitent la mobilité des chaînes, les chaînes d'amylose possèdent une grande flexibilité qui, associée à une géométrie de liaison α (1-4), leur permet une conformation dans l'espace générant un canal apte à inclure et à complexer des molécules organiques⁸⁷.

L'amylose V est la dénomination générique pour les cristaux d'amylose obtenus sous la forme de simples hélices co-cristallisées avec certains composés^{88, 89}. La nature hélicoïdale de l'amylose V a d'abord été mise en évidence au travers d'études par diffraction des rayons X^{88, 90}, puis confirmée par des analyses par microscopie électronique⁹¹ et par résonance magnétique nucléaire du solide⁹². Plusieurs types d'amylose V sont décrits et caractérisés dans la littérature. Il existe certains complexes spécifiques obtenus avec des composés tels que l'iode⁹³, le diméthyl sulfoxyde (DMSO)^{90, 94}, l'hydroxyde de potassium⁹⁵ et le bromure de potassium⁹⁶, mais le complexe le plus étudié est la forme dite V_h (hydraté). Cette structure est normalement induite par la présence de molécules linéaires telles que les acides gras⁹⁷ et les alcools linéaires (méthanol, éthanol, n-propanol)⁹⁸⁻¹⁰¹. Ces molécules ainsi que l'iode se distinguent des substances comme le DMSO ou la potasse (solvants) du fait qu'elles se comportent comme un non-solvant vis-à-vis de l'amylose.

Parmi les complexes correspondants ($V_{h\text{-iode}}$, $V_{h\text{-lipides}}$, $V_{h\text{-alcools}}$), c'est le type $V_{h\text{-alcools}}$ qui a été le mieux caractérisé. L'analyse de cette structure par diffraction des rayons X⁸⁸ et RMN du solide⁹² a montré que la simple hélice d'amylose était constituée de 6 résidus de glucose par tour. Le modèle moléculaire exact est encore sujet à discussions selon qu'il est calculé à partir de fibres d'amylose¹⁰² ou de monocristaux¹⁰⁰. Selon Rappenecker et Zuggenmaier¹⁰², la maille élémentaire est orthorombique pseudo-hexagonale où $a = 13.65 \text{ \AA}$, $b = 23.70 \text{ \AA}$, et $c = 8.05 \text{ \AA}$. Les molécules d'eau présentes sont localisées à la fois dans le canal central de l'hélice d'amylose et dans l'espace interstitiel entre les hélices, formant un important réseau de liaisons hydrogène. Pour les monocristaux, les résultats obtenus indiquent que les chaînes d'amylose sont cristallisées dans un réseau hexagonal où $a = b = 13.65 \text{ \AA}$, $c = 8.05 \text{ \AA}$. Le fait qu'il existe peu d'espace entre les hélices porterait à croire que les molécules complexées s'organiseraient dans la cavité centrale de l'hélice. Il est à noter qu'il est difficile de différencier cristallographiquement des structures V_h obtenues avec des molécules organiques différentes.

Certains types d'alcool comme le n-butanol¹⁰³, l'isopropanol¹⁰⁴, le glycérol¹⁰⁵ ou le α -naphthol¹⁰⁶ permettent d'obtenir une forme V qui diffère de la forme V_h. Les mailles élémentaires des complexes V_{n-butanol}, V_{isopropanol}, V_{glycérol} sont plus grandes que celle du complexe de type V_h. Le nombre d'unités D-glucose pour ces 3 types de structure est encore incertain, il serait supposé égal à 6 unités¹⁰⁴ plutôt qu'à 7 comme proposé au départ par Zaslów et al.¹⁰⁷ et Yamashita et al.¹⁰⁸. Le modèle proposé pour la forme V _{α -naphthol} présente quant à lui 8 résidus glucose par tour¹⁰⁹.

Il est donc possible de classer les différentes formes V en fonction de la constitution de l'hélice (V₆ et V₈) et de l'espace disponible entre les hélices de la mailles (V_{6I}, V_{6II} et V_{6III})¹⁰⁶. La maille de la forme V_h (ou V_{6I}) est la plus petite du fait que le complexant est censé se situer seulement à l'intérieur de l'hélice. Pour les formes V_{6II} (V_{butanol}) et V_{6III} (V_{isopropanol}), la maille correspondante est plus grande, le complexant pouvant être localisé à la fois dans la cavité formée par l'hélice d'amylose et entre les hélices qui constituent la maille cristalline¹¹⁰. La forme V₈ (V _{α -naphthol}) présente une cavité plus large ce qui lui permet d'intégrer des molécules plus volumineuses.

A l'état solide, certaines transitions polymorphiques peuvent apparaître entre les polymorphes de l'amidon dans certaines conditions d'hydratation et de température. Les complexes V_{n-butanol}, V_{isopropanol}, V_{glycérol} sont sujets à une transition cristalline V \leftrightarrow V_h, observée après séchage ou extraction des solvants. Ce phénomène qui correspondrait à une contraction de la maille cristalline, a été expliqué par Buléon et al. (1990). Les hélices de ces structures seraient espacées dans l'édifice cristallin par la présence de solvant, extractible par séchage ou par solvant (méthanol), ce qui entraînerait un rapprochement des hélices.

Lorsqu'on sèche la forme V_h, à des coefficients d'activité de l'eau inférieurs à 0,6, on obtient la forme V_a (anhydre)^{102, 111-113}. Cette transition est réversible puisqu'il est possible de transformer la forme V_a en V_h par hydratation en phase vapeur. Pour des conditions d'humidité plus élevée, il a été possible d'observer des transitions de type V_h \leftrightarrow A, V_h \leftrightarrow B ou V_h \leftrightarrow A+B dépendamment du degré de polymérisation des chaînes d'amylose¹¹³.

Plusieurs techniques ont été proposées pour la cristallisation des complexes d'amylose V. En effet, pour cristalliser un polymère, il est d'abord nécessaire de solubiliser au préalable les macromolécules. L'amylose n'étant pas soluble dans l'eau à température ambiante, différents solvants ont été utilisés pour solubiliser les chaînes d'amylose, notamment l'eau chaude (pour de très faibles concentrations en amylose)^{99, 108, 114} ou des solutions alcalines

(potasse, soude)^{101, 104}, mais aussi du DMSO⁹⁴ ou des mélanges eau/DMSO^{97, 113, 115}. L'entité complexante est par la suite ajoutée dans des conditions de saturation à la solution d'amylose à des températures comprises entre 20 et 100°C, dépendamment de la nature des molécules.

Le choix du solvant est principalement conditionné par la solubilité du précipitant, par exemple. les lipides qui sont particulièrement insolubles en milieux aqueux, nécessitent l'utilisation du DMSO⁹⁷.

La quantité de précipitant peut aussi avoir un rôle sur le polymorphisme. Buléon et al. (1984)¹⁰¹ ont montré que pour une solution aqueuse d'amylose diluée sans précipitant, il est possible d'obtenir une cristallisation en double hélice de l'amylose du type allomorphe B (très hydraté). Lorsqu'on augmente légèrement la quantité de complexant (dans ce cas, l'éthanol) dans la solution de cristallisation, on obtient toujours une cristallisation en double hélice, mais dans un arrangement qui contient moins d'eau de cristallisation, ce qui correspond à l'allomorphe A. Pour des quantités plus importantes, lorsque l'eau n'est plus prépondérante dans la solution, la cristallisation ne s'opère plus sous la forme double hélice, l'amylose adopte alors une conformation en simple hélice de type V.

Enfin, outre la nature du solvant et du précipitant, le degré de polymérisation est un paramètre qui peut intervenir sur la nature du type cristallin obtenu. Selon Dvornik et al. (1950), l'amylose V ne peut pas être obtenu avec des molécules de degré de polymérisation inférieur à 20 à 40 unités de glucose.

2.2.3 Du cristal au granule d'amidon

Lorsque l'on observe des grains d'amidon à la lumière polarisée, ces derniers présentent une biréfringence. L'index de réfraction radial étant plus élevé que l'index de réfraction tangentiel, la distribution des chaînes est préférentiellement radiale⁵³.

L'évolution continue des techniques d'analyse notamment celles de microscopie ont permis d'avoir une vision relativement complète de la structure des grains d'amidon dans laquelle il est possible de distinguer plusieurs niveaux d'organisation. L'organisation des unités de glucose en macromolécules d'amylose et d'amylopectine ainsi que la configuration de ces dernières dans l'espace cristallin ayant été discuté précédemment, on s'attachera à décrire dans cette section, à une échelle supérieure, la participation de ces composés glucidiques dans l'architecture du grain.

La destruction partielle des grains d'amidon par hydrolyse acide a permis de mettre en évidence une organisation lamellaire des grains. Dans ces conditions, l'observation en microscopie électronique a montré une structure en couches concentriques stratifiées¹¹⁶. Ces couches concentriques correspondent à une alternance de couches amorphes et de couches semi-cristallines de même épaisseur (approximativement 120-400 nm)¹¹⁶ dont le diamètre augmente du centre du grain vers sa périphérie (anneaux de croissance)⁵². Les régions semi-cristallines sont elles-mêmes subdivisées en lamelles superposées. On distingue un empilement de lamelles cristallines et amorphes. Cette structure en alternance est liée à la structure des chaînes branchées de l'amylopectine. Les courtes chaînes extérieures organisées en double hélice de type A ou B s'associent pour former des agrégats qui vont constituer la partie cristalline, la partie amorphe correspondant à la zone où sont situés les points de branchement des chaînes d'amylopectine (Figure 11). La taille d'une lamelle amorphe et d'une lamelle cristalline additionnées est d'environ 9 nm¹¹⁷.

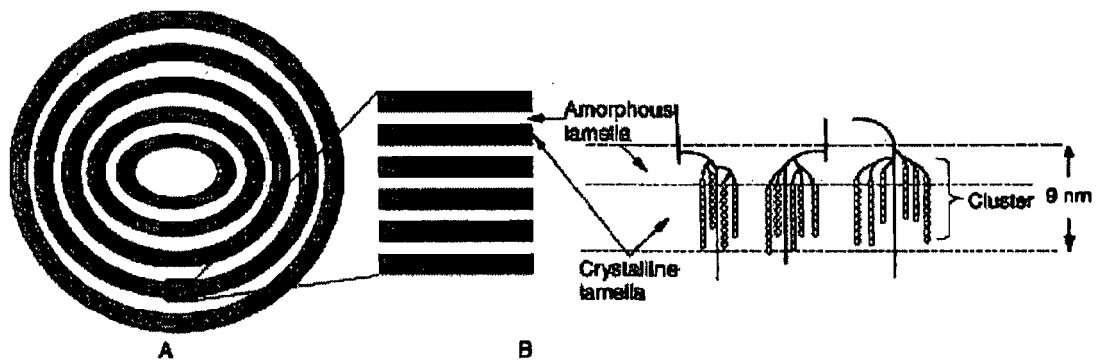


Figure 11 : Représentation schématique des lamelles dans le grain d'amidon selon Donald et al. (1997). (A) Zones cristallines (en noir) et amorphe (en blanc). (B) la structure d'un cristallite, on peut observer la disposition de l'amylopectine en double hélices parallèles dans les zones cristallines et points de branchements (1-6) dans la zone amorphe.

Le rôle précis de l'amylose dans la structure finale de l'amidon n'est pas encore très bien défini. On considère que l'amylose est dispersé dans le granule. La majorité des chaînes d'amylose étant localisées au niveau des anneaux de croissance amorphes, de petites quantités peuvent être associées avec les anneaux semi-cristallins, ces chaînes d'amylose pouvant alors co-cristalliser avec certaines chaînes d'amylopectine. Comme discuté précédemment, les chaînes d'amylose peuvent également former des complexes amylose-lipides à l'intérieur du grain d'amidon. Ces complexes se retrouvent dans le grain d'amidon, soit dans un état

crystallin (assemblage de plusieurs simples hélices pour former une maille), soit dans un état amorphe (simples hélices isolées et réparties aléatoirement le long d'une chaîne ou arrangement d'hélices trop petit pour être détecté aux rayons X) ¹¹⁸. L'effet de la quantité d'amylose sur la structure interne a été étudié à partir d'amidons renfermant divers contenus en amylose. L'augmentation de la quantité d'amylose a pour conséquence une augmentation de l'épaisseur des lamelles cristallines, mais n'a pas d'influence sur la taille des « clusters » d'amylopectine ¹¹⁹.

2.2.4 L'amidon : comportement en solution aqueuse

À l'état natif, l'amidon est sous forme granulaire et insoluble dans l'eau froide. D'une part, cette propriété permet d'extraire facilement les grains d'amidon de la source végétale directement en solution aqueuse, mais d'autre part cela présente un faible intérêt industriel si ce n'est en tant que diluant, substitut de talc pour les gants chirurgicaux ou agent de coiffage ¹²⁰. Cette insolubilité à température ambiante est due à la présence de nombreuses liaisons hydrogène, formées soit directement entre des groupements OH situés sur des molécules d'amidon voisines, soit indirectement par l'intermédiaire d'une molécule d'eau. Bien que ce type de liaison soit faible, leur nombre important ne permet pas la dissolution de l'amidon dans l'eau froide. Cependant, suite à la pénétration d'eau dans les régions amorphes du grain, les grains d'amidon gonflent légèrement (10-15% en diamètre). Ce gonflement est réversible et le grain peut retrouver sa taille initiale après séchage ⁴⁸.

Lorsque l'amidon est soumis à un chauffage progressif en milieu aqueux, on observe une disparition de la croix de polarisation, depuis le centre du grain jusqu'à sa périphérie, ainsi qu'une perte de la biréfringence en diffraction de rayons X ¹²¹. Ce phénomène correspond à une perte des propriétés cristallines de l'amidon. Simultanément, le grain commence à gonfler de manière irréversible et l'amylose présent dans le grain est préférentiellement solubilisé et diffuse hors du grain dans la phase aqueuse intergranulaire. Plusieurs phases se succèdent pendant le chauffage et il est possible d'en suivre l'évolution à travers la mesure de la viscosité du mélange amidon-eau. La présence d'amylose en solution associée au gonflement des grains d'amidon augmente la viscosité apparente de la suspension ⁴⁸. Les propriétés rhéologiques de ce mélange dépendent de l'importance relative de ces deux phénomènes (gonflement des grains et/ou solubilisation des macromolécules). La viscosité du milieu est maximale lorsque les granules gonflés ont atteint leur volume maximum d'hydratation. Lorsqu'on continue de chauffer la solution au-delà d'une certaine température, les grains éclatent et se dispersent. La

disparition des granules et la solubilisation totale des macromolécules se traduisent alors par une perte de la viscosité.

Les processus de destruction de la structure granulaire suite au gonflement et à la solubilisation des macromolécules sont décrits sous le terme de «*gélatinisation*»¹²².

Parce que ce phénomène est très important dans les opérations de traitement et de transformation industrielles de l'amidon, il a fait l'objet de nombreuses études utilisant un grand nombre de techniques analytiques visant notamment à déterminer la quantité d'amidon gélatinisé pendant les procédés. Outre la viscosimétrie, la calorimétrie différentielle à balayage (DSC) est une des méthodes les plus utilisées pour suivre les transitions de phases des systèmes eau-amidon, la gélatinisation étant un processus endothermique¹²³⁻¹²⁶. D'autres méthodes ont été utilisées¹²⁷, mais elles présentent en général certaines limites contrairement à la DSC qui permet d'observer en continu l'évolution des solutions pour une large gamme de températures (jusqu'à 100°C) et de concentrations en amidon.

Cependant l'utilisation de plusieurs techniques en parallèle permet de mieux comprendre le processus de gélatinisation¹²⁸.

La description précise des événements se déroulant pendant le processus a été beaucoup étudiée, mais reste sujet à controverse. Selon le degré d'hydratation de l'amidon, il est possible d'observer un ou plusieurs endothermes pendant la gélatinisation. Différentes explications ont été proposées notamment par Donovan et al.¹²⁵, Evans et Haisman¹²⁹ ou Nakazawa et al.¹³⁰ expliquant que le deuxième endotherme qui apparaissait à de faibles quantités d'eau correspondait à la fusion (désorganisation) de tout ou partie des cristallites du grain.

Selon Donovan et al.¹²⁵, lorsqu'on se trouve dans des conditions insuffisantes d'hydratation, la quantité d'eau absorbée par les zones amorphes du grain n'induit pas de stress suffisant pour détruire tous les cristallites, le deuxième endotherme correspondant à la température de fusion des cristallites restants.

Pour Evans et Haisman¹²⁹, la gélatinisation s'explique par un mécanisme de «*feed-back*» positif: la pénétration d'eau et la destruction des cristallites moins stables entraînent l'absorption d'une quantité plus grande d'eau qui détruira d'autant plus rapidement les cristallites restants. Cependant pour de faibles quantités d'eau, ce mécanisme ne permet pas d'obtenir une destruction totale des cristallites qui vont fusionner aux températures plus élevées.

Nakazawa et al.¹³⁰ ont conclu que le double endotherme observé à basse concentration en eau correspondrait à la fusion de la phase amorphe suivie de celle de la phase cristalline du grain.

Contrairement aux auteurs précédents, Biliaderis et al.¹³¹ ont proposé l'existence d'une troisième phase non ordonnée, dite inter cristalline, en plus de la phase cristalline totalement ordonnée et de la phase amorphe dense, habituellement décrites, afin de mieux expliquer le processus de gélatinisation. Selon eux, ce modèle triphasique décrirait mieux les multiples profils de fusion observés pour de faibles concentrations d'eau, le processus de gélatinisation impliquant une fusion partielle suivie d'une recristallisation et d'une fusion finale.

Une des limites des précédents modèles proposés pour expliquer la gélatinisation de l'amidon, provient du fait que les observations utilisées pour mettre en place les différentes théories sont principalement basées sur des résultats de DSC. En effet, ces dernières années^{128, 132}, certains auteurs ont mis en avant que la DSC seule ne pouvait permettre d'expliquer tous les changements qui surviennent pendant la gélatinisation et qu'une association avec d'autres techniques est nécessaire pour identifier les différents aspects de la gélatinisation. Cette technique permet d'obtenir des informations sur les changements structuraux qui se produisent dans une gamme de températures données, mais pas pour une température spécifique.

Le croisement de données obtenues en DSC, diffraction des rayons-x aux petits et grands angles et diffusion des neutrons aux petits angles a montré qu'une partie de la cristallinité des grains était encore présente même après la conclusion de l'endotherme¹³². Ceci impliquerait que la gélatinisation est plus longue que prévue comme il a été précédemment observé par DSC.

Les changements apparaissant à basse température sont difficiles à observer en DSC, mais un couplage avec des techniques telles que la microscopie électronique à balayage (SEM), la DSC, la DRx et la chromatographie par exclusion de taille à haute performance (HPSEC) permet de les observer plus clairement¹²⁸. Les résultats obtenus par Ratanayake et Jackson¹²⁸ suggèrent que l'amylose situé dans les zones amorphes joue un rôle dans les changements structuraux initiés à basse température. Les auteurs proposent que les transitions de phases de l'amidon se déroulent en trois étapes :

- Absorption d'eau par l'amidon facilitant une augmentation de la mobilité des chaînes d'amidon dans les régions amorphes.
- Réarrangement fréquent des chaînes d'amidon des régions amorphes pour créer de nouvelles interactions intermoléculaires.

- Augmentation de la mobilité des chaînes et perte des interactions intermoléculaires par augmentation des effets hydrothermaux (processus accompagné par une perte totale de la structure granulaire).

L'énergie absorbée par les granules ne permet pas seulement la fusion des cristallites, mais facilite par ailleurs les réarrangements ou la formation de nouvelles liaisons entre les molécules à basse température avant la gélatinisation.

La température à laquelle se produit le processus de gélatinisation est très variable et va dépendre de façon importante de l'origine botanique de l'amidon (quantité relative d'amylose et d'amylopectine, taille et forme des grains, présence ou non de lipides et/ou de protéines), mais aussi des paramètres du procédé appliqué (concentration eau/amidon, température, cinétique de température, intensité de l'agitation, présence de solutés, pH de la solution).

Généralement la température de gélatinisation s'étale de 10 à 15°C au sein d'une population de granules d'amidon ¹³³.

Pour ce qui a trait à l'origine botanique, on remarque que plus un amidon est riche en amylose, plus la température de gélatinisation est élevée ^{134, 135}. Pour les amidons à haute teneur en amylose (avec des taux amylose/amylopectine de l'ordre de 70/30), la température de gélatinisation est d'environ 160-170°C, alors que les amidons à haute teneur en amylopectine (avec des taux amylose/amylopectine de l'ordre 28/72) gélatinisent autour de 52-65°C. Matsuki et al. ¹³⁶ rapportent que pour des amidons de blé, l'élévation de la température de gélatinisation est corrélée avec des proportions de chaînes plus longues d'amylopectine ($13 < DP < 34$).

Les grains d'amidon les plus petits ont une température de gélatinisation plus élevée que celle des granules plus larges ^{137, 138}.

Le contenu en lipides des grains d'amidon natif est aussi un facteur qui va influencer le processus de gélatinisation. Un amidon qui contient une plus grande quantité de lipides possède une température de gélatinisation ainsi qu'une température de maximum de viscosité plus élevées. En effet, lors de la pénétration d'eau, les chaînes amyloacées (principalement l'amylose) sont susceptibles de s'associer avec les lipides présents pour former des complexes amylose-lipide peu solubles. Cette insolubilisation momentanée va retarder le gonflement des granules jusqu'à ce que la température de décomplexation (>85°C) soit atteinte et que le gonflement reprenne son déroulement normal ^{139, 140}.

La présence de protéines diminue l'enthalpie de gélatinisation. Bien que peu d'interactions spécifiques puissent s'établir entre une molécule chargée (protéine) et un polymère neutre, (l'amidon), il existe cependant une compétition pour l'eau entre l'amidon et les protéines ¹⁴¹.

En ce qui concerne les conditions expérimentales, la teneur en eau du milieu est très importante. Si on diminue la quantité d'eau (rapport eau/amidon inférieur à 1), le processus de désorganisation à l'intérieur du granule se fait plus difficilement et la température de gélatinisation augmente ¹²⁵.

Les caractéristiques rhéologiques de l'empois peuvent aussi être modifiées par la cinétique thermique et l'intensité de l'agitation appliquées ^{142, 143}. En effet selon la température de traitement, les effets mécaniques (fragmentation des grains) sont plus ou moins favorisés. L'action simultanée du cisaillement et de la chaleur permet d'obtenir une phase fondue en un temps plus court.

Barron et al. ^{144, 145} ont proposé un modèle de la déstructuration de l'amidon liée au traitement thermomécanique où les deux phénomènes (thermique et mécanique) sont observés conjointement lors de l'extrusion.

L'utilisation de bases fortes telles que la soude facilite la solubilisation de l'amylose et de l'amylopectine en solution aqueuse (0.1–1.0 M NaOH), ce qui va se traduire par une diminution de la température de gélatinisation des amidons en milieu alcalin. Cette méthode peut être utilisée pour faciliter la préparation de dérivés chimiquement modifiés de l'amidon ¹⁴⁶.

L'ajout de solutés dans la solution aqueuse d'amidon influe sur le processus de gélatinisation. Les effets complexes observés dépendent de la concentration et de la nature (non-ionique ou électrolyte) de ces additifs. Parmi les molécules utilisées en industrie pour retarder la gélatinisation, sont cités les glucides simples, dont l'intensité du pouvoir retardateur va dépendre de leur nature ¹⁴⁷, l'effet du saccharose sera plus important que celui du glucose, du fructose ou du maltose. Cet effet reposerait sur une compétition pour l'eau qui retarderait le gonflement ¹⁴⁰. L'utilisation d'hydrocolloïdes (xanthane, carboxyméthylcellulose) est aussi répandue pour augmenter la viscosité des suspensions d'amidon ^{129, 131}. L'influence des électrolytes est plus complexe montrant une variation des effets en fonction de la nature et de la concentration des sels ¹³¹. Certains sels, comme le chlorure de sodium augmentent légèrement la température de gélatinisation à basse concentration alors que lorsqu'on augmente la

concentration en sel, cette température est diminuée ¹⁴⁸. La complexation des chaînes amyliques avec les iodures inhibe la gélification ¹²⁹.

Le phénomène de gélification étant irréversible, un nouveau comportement de l'amidon en solution va être observé lors de la phase de refroidissement de cette dernière. En effet, lorsqu'on abaisse la température d'une suspension d'amidon, il se produit une insolubilisation des macromolécules due à une interaction défavorable du polymère avec l'eau et une séparation de phase liées à l'incompatibilité de l'amylose et de l'amylopectine suivies de leur recristallisation. Ce phénomène connu sous le nom de « *rétrogradation* », correspond à une réassociation progressive des chaînes d'amidon pré-gélifiées en une structure plus ordonnée ¹²².

Ce processus a été résumé par Case et al. ¹⁴⁹ et deux mécanismes possibles ont été proposés :

- un processus thermodynamique de séparation de phase suivi d'un développement cristallin.
- la présence d'interactions du type liaison hydrogène qui initient la formation d'un gel suivi par une phase de séparation importante due à une agrégation cristalline.

Cette capacité à former un gel est largement exploitée dans les applications alimentaires et non-alimentaires (pharmaceutiques).

La formation du gel va dépendre de la concentration des divers éléments de l'amidon qui sont passés en solution lors de la gélification. En solution diluée (inférieure à 1%), la mise en place d'un réseau tridimensionnel n'est pas possible et les éléments insolubles précipitent. Pour des concentrations plus importantes, des interactions entre les chaînes amyliques peuvent se mettre en place pour former une matrice biphasique constituée d'une phase riche en polymère et d'une phase riche en solvant. Dans un deuxième temps, on assiste à une réorganisation des chaînes linéaires d'amylose ou d'amylopectine qui va mener à la formation de doubles hélices. A partir de ces doubles hélices, un phénomène de cristallisation se met en place aboutissant à un empilement de ces chaînes ¹⁵⁰. La cristallinité observée en diffraction des rayons X est alors toujours de type B ¹⁵¹. Pour les amidons natifs qui contiennent à la fois de l'amylose et de l'amylopectine, le gel formé peut être considéré comme un réseau composite constitué de granules gonflés enrichis en amylopectine enserrés dans une matrice gélifiée d'amylose ¹⁵².

L'amylose, de par la mobilité plus grande de ses chaînes, est considéré comme le principal responsable du processus de gélification et de la rigidité des gels formés ¹²⁷. La

crystallisation des chaînes d'amylopectine se fait à plus long terme et ne concerne que les courtes chaînes latérales des molécules d'amylopectine ¹⁵³.

L'étude, par microscopie électronique à transmission, de solutions contenant uniquement de l'amylose ou de l'amylopectine a montré que la rétrogradation de ces deux composés était un processus continu ¹⁵⁴. Cette étude confirme que ce processus implique la formation de réseaux branchés constitués d'unités semi-cristallines d'amylose, puis la condensation de ces réseaux en agrégats compacts semi-cristallins (Figure 13). Le comportement de l'amylopectine est similaire à la différence que les unités semi-cristallines correspondent à l'organisation des chaînes latérales de l'amylopectine.

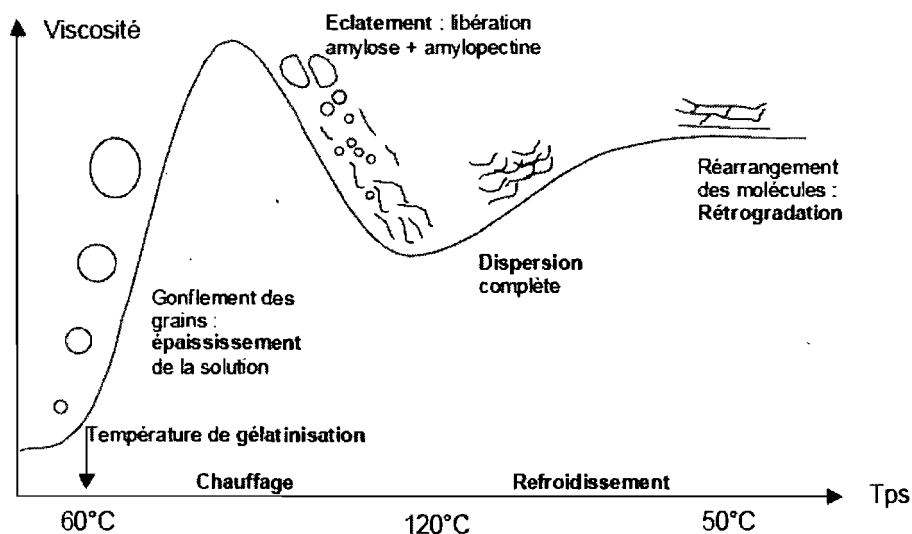


Figure 12 : Comportement de l'amidon en solution aqueuse pendant la phase de chauffage et la phase de refroidissement.

Comme pour la gélatinisation, certains facteurs liés à l'origine botanique de l'amidon ou au procédé ont une influence sur le phénomène de rétrogradation.

L'origine de l'amidon et notamment sa teneur en amylose affectent fortement la gélification ¹⁵⁵.

La teneur en eau est un paramètre important dans le phénomène de rétrogradation-gélification. Les gels contenant 30 à 60% de matière sèche rétrogradent plus rapidement ¹⁵⁶.

McGrane et al. ¹⁵⁷ ont discuté de l'influence de la teneur en eau dans un mélange amidon/eau/diméthylsulfoxyde (DMSO) sur l'établissement de liaisons hydrogène intra et/ou

intermoléculaires. Lorsqu'il se trouve dans un milieu uniquement composé de DMSO, l'amylose se présenterait sous une forme compacte et rigide maintenue par des liaisons hydrogène intra-moléculaires¹⁵⁸ ce qui se traduit par une viscosité faible. Lorsqu'on rajoute de l'eau, des liaisons intermoléculaires se forment entre des chaînes d'amylose voisines par l'intermédiaire des molécules d'eau, ce qui conduit à la formation d'un gel. L'importance des liaisons hydrogène dans la formation et le maintien de la structure tri-dimensionnelle a été prouvée par l'ajout dans un milieu non aqueux de molécules de type polyols qui permettent la formation de liaisons hydrogène conduisant à la formation de gels relativement résistants. Au contraire, l'ajout de molécules ne favorisant pas ce type de liaisons (urée, éthanol) a réduit la qualité et la viscosité des gels formés en milieu aqueux¹⁵⁷. L'hypothèse a été émise que l'éthanol ne présentant qu'un groupement OH, ne permettait pas les connexions entre deux molécules d'amylose, ce qui entraînerait la précipitation de l'amylose à forte concentration en alcool.

La formation de complexes cristallins de type V avec les lipides peut perturber et ralentir le phénomène de rétrogradation. Sous cette forme, l'amylose ne sera plus disponible pour la cristallisation de type B ce qui peut produire des gels moins rigides.

2.2.5 Les Amidons Modifiés

Ces dernières années un intérêt croissant a été porté à la modification de l'amidon dans le but de conférer à ses dérivés des propriétés lui permettant d'exercer un contrôle sur la libération de principe actif.

Ces modifications ont conduit à la préparation d'amidons modifiés physiquement, enzymatiquement et/ou chimiquement.

La **modification physique** de l'amidon a principalement pour but d'obtenir un amidon totalement ou partiellement pré-gélatinisé par un chauffage en solution aqueuse, suivi d'un séchage thermique rapide¹⁵⁹⁻¹⁶¹. Cet amidon, au contraire de l'amidon natif, est soluble dans l'eau froide et a la capacité de former une barrière gélifiée. Cependant les résultats obtenus varient selon les auteurs, les types de séchage appliqués et l'origine de l'amidon.

D'après Sanchez et al.¹⁶⁰, l'amidon pré-gélatinisé séché par lyophilisation présente un faible écoulement et les comprimés réalisés à partir de cet amidon modifié se désintègrent rapidement au contact de l'eau. Les auteurs améliorent les propriétés de contrôle en

incorporant une grande proportion d'HPMC, ce qui réduit d'autant plus la possible influence de cet amidon sur le contrôle de la libération.

Les travaux d'Herman et al.^{159, 162, 163} sur plusieurs types d'amidon pré-gélatinisé ont montré que ces amidons pouvaient exercer un réel contrôle de la libération *in vitro*. Cet effet est d'autant plus notable que les amidons pré-gélatinisés produits contiennent peu ou pas d'amylose. Les amidons pré-gélatinisés riches en amylose forment une couche de gel qui s'érode très rapidement entraînant une libération rapide du principe actif¹⁶². Cependant, des tests *in vivo* menés avec des matrices fonctionnant *in vitro* ont montré que l'intégrité des matrices n'est pas préservée après administration dans l'organisme¹⁶³.

La **modification enzymatique** correspond généralement à la dégradation par des enzymes des chaînes amyliques. En fonction de l'enzyme utilisée, on observera un clivage spécifique de la liaison α (1-6) ou de la liaison α (1-4). Le débranchement des chaînes se traduit alors par une baisse de la viscosité de la solution d'amidon.

De nombreux travaux ont été effectués par Te Wierik et al. sur la préparation d'amidons hydrolysés et débranchés comme agents de contrôle de la libération de principe actif. Ces derniers sont présentés comme une alternative aux amidons pré-gélatinisés classiques.

Une première génération de ces dérivés a été obtenue par une hydrolyse enzymatique sélective de la liaison α (1-6) de l'amylopectine d'un amidon cireux (amylopectine) suivie par une précipitation, une filtration et des lavages à l'alcool¹⁶⁴. Ces produits sont caractérisés par une très grande surface spécifique et permettent d'obtenir pratiquement des cinétiques de libération de principe actif d'ordre zéro^{165, 166}.

La deuxième génération a été obtenue à partir d'amidon de pommes de terre par le débranchement de la fraction d'amylopectine et l'hydrolyse de la fraction d'amylose suivi d'une déshydratation à l'alcool ou bien d'un séchage thermique (lyophilisation ou atomisation). La déshydratation à l'alcool a été identifiée comme étant responsable des grandes surfaces spécifiques obtenues¹⁶⁷. Les matrices obtenues avec ce type d'amidon peuvent donc être utilisées pour contrôler la libération de principe actif ; cette dernière peut être modulée par un changement de géométrie du système ou de dose de principe actif, par l'incorporation d'excipients solubles ou de composés basiques ou acides¹⁶⁸.

Depuis les années 90, la **modification chimique** d'amidon à haute teneur en amylose a permis d'obtenir des résultats intéressants en terme d'utilisation de ces amidons modifiés

comme excipient pour la préparation de formes matricielles, les matrices obtenues présentant un gonflement réduit et une grande résistance du gel. Un des intérêts d'utiliser des dérivés d'amidon à haute teneur en amylose pour la préparation de matrices hydrophiles réside notamment dans la meilleure résistance des gels formés en présence de quantités importantes d'amylose¹⁶⁹. Les matrices obtenues présentent généralement un gonflement limité et une grande résistance du gel. Deux principales modifications chimiques sont utilisées : la réticulation et la substitution.

2.3 L'amylose réticulé

L'amylose réticulé, commercialisé sous le nom de marque CONTRAMID®, a été introduit au début des années 90 comme excipient pour la libération contrôlée de principes actifs¹⁷⁰.

Ce polymère semi-synthétique est obtenu par une réaction de réticulation d'un amidon à haute teneur en amylose (70%) par éthérisation avec des agents de réticulation comme l'épichlorhydrine ou le trimétaphosphate trisodique pour former une structure tri-dimensionnelle¹⁷⁰⁻¹⁷⁴.

A l'inverse d'autres matrices de polymères réticulés classiques, une augmentation du degré de réticulation de l'amylose ne limite pas le gonflement du réseau réticulé d'amylose. L'augmentation de la densité de réticulation conduit au contraire à une augmentation de l'absorption d'eau et à une accélération de la vitesse de libération du principe actif. Toutefois un contrôle efficace de la libération sur 12-24h peut être obtenu pour des degrés modérés de réticulation de l'amylose¹⁷⁰.

Ce comportement particulier a été attribué à une organisation particulière du réseau polymère due à la présence plus ou moins importante de liens de réticulation entre les chaînes d'amylose¹⁷¹⁻¹⁷³.

En effet, le gonflement des comprimés à base de CONTRAMID® dans l'eau est présenté comme un processus d'auto-assemblage qui diffère des autres systèmes polymères gonflants. Ceci peut être expliqué par le phénomène de rétrogradation de l'amidon. Le CONTRAMID® est caractérisé par une faible cristallinité présentant un spectre de type amylose V^{172, 175}. Ainsi lorsqu'un comprimé de CONTRAMID® gonfle dans l'eau, l'auto assemblage des chaînes d'amylose se fait préférentiellement dans une conformation double hélice (polymorphe B), ce qui confère au gel une plus grande résistance mécanique, ainsi qu'une capacité de gonflement limitée¹⁷⁶. La structure en double hélice crée des points de réticulation physique qui vont

initier la formation d'un réseau tri-dimensionnel dans la partie hydratée de la matrice, ce qui va en restreindre le gonflement. L'augmentation du degré de réticulation entre les chaînes va réduire la possibilité de former des doubles hélices, réduisant ainsi le nombre de liens physique. Aussi pour les taux de réticulation les plus élevés, le réseau est capable de gonfler de manière importante, mais est inapte à former un réseau tri-dimensionnel, le comprimé hydraté ne présentant plus aucune cohérence¹⁷⁷.

Une autre particularité du CONTRAMID® provient de la formation *in situ* d'une membrane à la surface externe du comprimé matriciel dès les premières minutes d'hydratation¹⁷⁷. Bien que la formation de cette couche gélifiée dense soit très rapide, elle ne va s'épaissir que très lentement dans le temps. L'observation du gonflement de matrice de CONTRAMID® par imagerie de résonance magnétique nucléaire a confirmé l'existence de cette membrane^{178, 179}. Dans le même temps, la gélification ne semble pas se transmettre vers le cœur de la matrice, ce dernier maintenant une structure poreuse de type éponge. A l'intérieur de la surface gélifiée, la pénétration d'eau entraîne une coalescence partielle des particules, la formation de doubles hélices réticulées permet l'adhésion entre les particules sèches et la partie hydratée¹⁷⁵.

Cette membrane de surface confère aux matrices hydratées de CONTRAMID® une structure de type réservoir. Le contrôle de la libération sera uniquement dû à la diffusion à travers la membrane, du principe actif dissous.

2.4 L'Amylose substitué, un dérivé d'amidon pour la libération contrôlée de principe actif

L'amylose substitué (SA) a été introduit en 1999 comme excipient pour la préparation de matrices à libération prolongée de principes actifs^{180, 181}.

La fonctionnalisation de cet excipient repose sur la substitution par une réaction d'éthérisation des groupes hydroxyles -OH disponibles sur les chaînes amyloées d'un amidon à haute teneur en amylose (Hylon® VII, un amidon contenant 70% d'amylose). Plusieurs agents de substitution ont été proposés depuis cette date, la plupart démontrant des capacités de ralentissement de la libération de principes actifs. Cette famille de dérivés d'amidon est connue sous le nom générique de SA,R-n où R est un code définissant le substituant utilisé et n, le degré de substitution (DS), soit le nombre de moles de substituant ajoutées par Kg de Hylon® VII^{180, 182}.

L'utilisation de cet excipient présente certains avantages, notamment au niveau économique avec fabrication simple et aisée de la forme matricielle par compression directe après un mélange à sec de l'excipient et du principe actif, c'est-à-dire une des méthodes les plus simples pour la préparation de formes pharmaceutiques destinées à la voie orale.

2.4.1 Synthèse de l'amylose substitué à l'échelle du laboratoire

La préparation de l'amylose substitué est relativement conventionnelle. Le procédé peut-être divisé en trois étapes principales:

- Réaction entre l'agent de substitution et l'amidon à haute teneur en amylose dans un milieu alcalin (NaOH, 1N) chauffé à 50°C. Le pH alcalin assurant une activation des sites réactifs (positionnés en C-6, C-2 et C-3) des chaînes d'amylose. Les différents degrés de substitution étant obtenus en faisant varier le rapport substituant/amylose.
- Neutralisation et homogénéisation de la suspension.
- Filtration et déshydratation du gel obtenu par lavages successifs à l'acétone ou à l'éthanol, pour récupérer l'excipient sous la forme d'une poudre quasiment sèche. Un séchage final à température ambiante suffit pour obtenir une poudre prête à être comprimée.

2.4.2 Le SA,G-n

Une première gamme d'agents de substitution comprenant le 1,2-époxypropanol (ou glycidol=G), le 1,2-époxybutane, le 1,2-époxydécane et le 1-chlorobutane a été étudiée ¹⁸¹, mais ce sont les polymères de SA,G qui ont démontré les propriétés les plus intéressantes en termes de comportement en compression et de libération contrôlée de principes actifs.

2.4.2.1 *Performances*

En terme de comportement en compression, les performances du SA,G sont tout à fait remarquables et sont comparables à celles des comprimés de cellulose microcristalline, excipient de référence parmi les agents liants/diluants ^{180, 183}. En effet, les comprimés élaborés présentent des valeurs de résistance mécanique tout à fait satisfaisante, contrairement à celles obtenues à partir d'amidons pré-gélatinisés classiques connus pour leurs faibles propriétés de cohésion ^{184, 185}.

De manière surprenante, on observe peu d'effets sur les profils de libération d'un principe actif modèle (paracétamol) à partir de matrices de SA,G pour des degrés de substitution compris entre 0.4 et 3.4 (Figure 13) alors que dans le même temps le DS à une grande influence sur l'absorption d'eau, l'augmentation du DS s'accompagnant d'une augmentation de l'hydrophilie ¹⁸¹. On notera cependant qu'au-delà de ces valeurs, les propriétés de libération sont diminuées en raison d'une absorption d'eau trop importante entraînant une érosion du système.

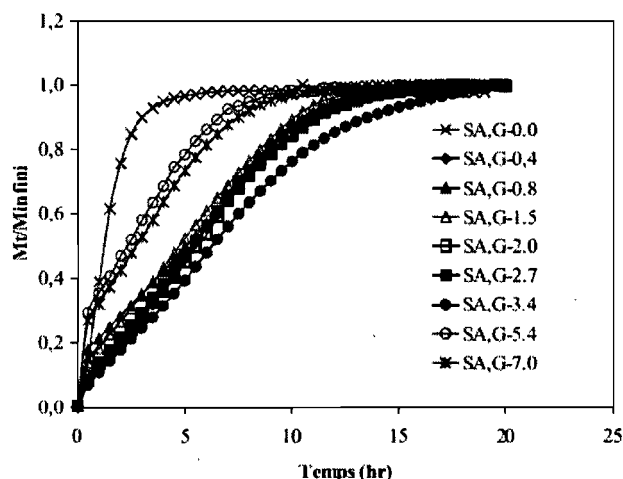


Figure 13 : Effet du degré de substitution sur la libération de paracétamol à partir de comprimés matriciels SA,G-2.7 contenant 10% de principe actif.

Par ailleurs, outre l'indépendance des profils de libération du principe actif dans cette gamme de taux de substitution, les matrices de SA,G présentent un autre intérêt, celui de ne pas être sensibles aux forces de compression appliquées, pour des valeurs comprises entre 0.5 et 5.0 tonnes/cm² et un taux de substitution supérieur à 1.5 ¹⁸⁶ (Figure 14). Ces caractéristiques permettent d'assurer une grande reproductibilité des performances des lots produits et une souplesse d'utilisation malgré les variations possibles lors d'une production industrielle.

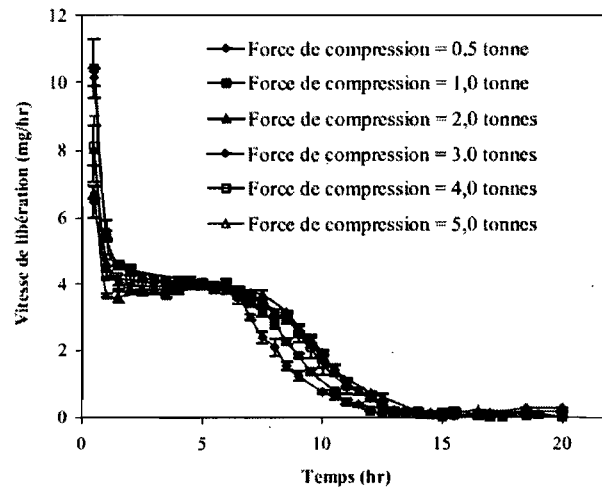


Figure 14: Effet de la force de compression sur la vitesse de principe actif libéré à partir de comprimés matriciels de SA,G-2.7 contenant 10% de paracétamol.

Les résultats obtenus avec des matrices de SA,G-2.7 démontrent un contrôle de la libération pour des concentrations en principes actifs de 3 à 50% (théophylline) et pour des temps de libération compris entre 8 et 18h, le temps maximum étant obtenu avec une concentration de 10% (Figure 15). De plus, ces matrices possèdent une grande versatilité vis-à-vis de la solubilité du principe actif. En effet, leurs propriétés de libération sont maintenues aussi bien pour des principes actifs faiblement solubles (théophylline) que facilement solubles (maléate de chlorphéniramine). La directe proportionnalité du temps de libération totale avec la taille des comprimés, fait de ces matrices d'excellents outils de formulation.

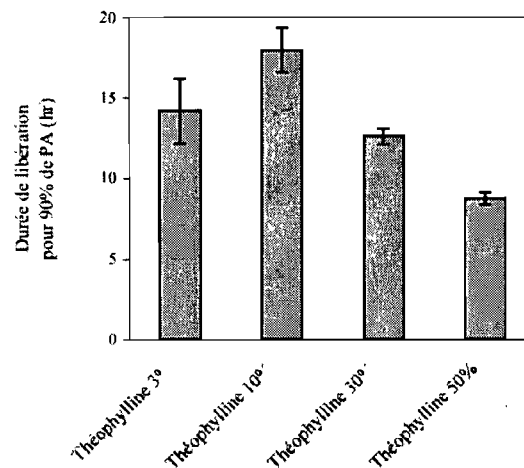


Figure 15 : Durée de libération pour 90% de principe actif à partir de comprimés matriciels de SA,G-2.7 contenant différents pourcentage de théophylline.

Une autre propriété intéressante de ces matrices est la résistance à la biodégradation enzymatique par les enzymes de type amylase. Comparés aux systèmes basés sur de l'amidon et qui sont normalement sensibles à la biodégradation par les α -amylases, les systèmes matriciels et les comprimés enrobés à sec à base de SA,G maintiennent leur structure et le contrôle de la libération de [Rhénium¹⁸⁶] dans un milieu contenant ces enzymes¹⁸⁷.

2.4.2.2 Mode d'action

Les propriétés caractéristiques du contrôle de la libération de principes actifs des matrices de SA,G peuvent être reliées à la capacité de ce polymère riche en amylose à s'hydrater et à former un gel rigide et résistant en surface des comprimés. L'étude des vitesses de libération en fonction du temps à partir des comprimés de SA,G-2.7, montre un comportement particulier de ces matrices avec trois zones caractéristiques dans les profils de libération^{183, 186}. La première zone est définie par une vitesse élevée de la libération durant la première heure. Ce phénomène, appelé « burst-effect », caractéristique des systèmes matriciels correspond à une libération rapide du principe actif à la surface du comprimé, le temps que la couche de gel puisse se former¹⁸⁸. La vitesse de libération quasi constante pendant les six heures suivantes ainsi que son déclin continu consécutif jusqu'à la fin de la libération, sont plutôt typiques d'un comportement du type système réservoir.

Pour expliquer ce comportement hybride, il a été proposé une description séquentielle des événements depuis la mise en contact des matrices de SA,G avec le milieu de dissolution jusqu'à la libération totale du principe actif^{183, 186}. Dans un premier temps, la matrice s'hydrate en surface, permettant aux chaînes d'amylose de se réorganiser pour former une couche gélifiée qui va agir comme une barrière de diffusion. Celle-ci va gêner la pénétration d'eau plus en profondeur dans la matrice et ralentir la libération du principe actif par diffusion. La pénétration ralentie de l'eau maintient une saturation en principe actif de la solution dans le compartiment interne d'un réservoir formé par la matrice gélifiée en surface. Ceci expliquerait le maintien d'une vitesse de libération quasi constante jusqu'à ce que l'hydratation interne et la quantité de principe actif soient telles qu'elles ne permettent plus d'avoir une solution saturée en principe actif.

L'excellent comportement en compression de ce polymère a été mis en évidence par des mesures de la dureté et de l'épaisseur des comprimés pour différentes masses et forces de compression^{183, 186}. La relation entre la masse et l'épaisseur est, de façon remarquable,

strictement linéaire et indépendante de la force de compression, à l'exception d'une légère déviation pour des masses comprises entre 400 et 1000 mg et pour la plus basse force de compression (1.5 tonnes/cm²) (Figure 16). Ceci traduit un réarrangement optimal des particules même pour de très faibles contraintes. L'analyse d'image par microscopie à balayage électronique a été utilisée pour observer la structure de ces comprimés¹⁸³. Le centre des matrices de SA,G-2.7 apparaît complètement fusionné alors qu'en surface ce phénomène de fusion est partiel. De plus, une mesure de la porosité de ces comprimés montre une distribution des tailles des pores très restreinte (autour de 12 nm), ce qui tend à confirmer l'existence d'un processus de densification important¹⁸³. La fusion du matériau pourrait expliquer les valeurs élevées de dureté observées précédemment¹⁸⁰.

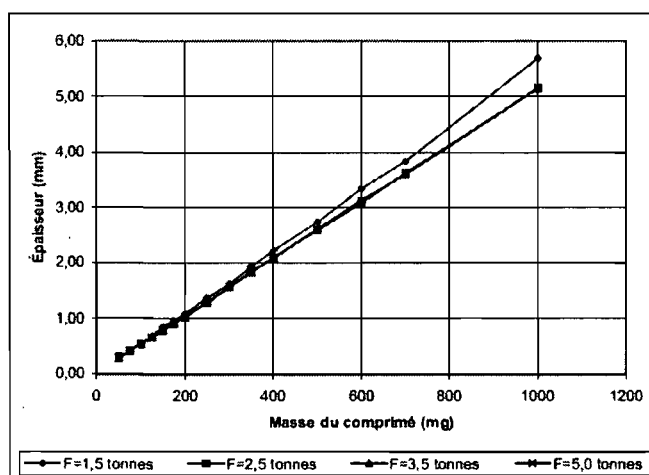


Figure 16 : Effet de la force de compression sur l'épaisseur de comprimés de SA,G-2.7.

2.4.3 Le SA,CA ou carboxyméthylamidon sodique à haute teneur en amylose (HASCA) : de l'échelle du laboratoire à l'échelle pilote

Le polymère SA,G présente une majorité des qualités requises pour un excipient pharmaceutique utilisé pour la libération prolongée de principe actif. Néanmoins le remplacement du 1,2-époxypropanol (ou glycidol, agent de substitution non-ionique) par du chloroacétate de sodium a été proposé de façon à obtenir un nouveau dérivé d'amylose substitué (SA,CA-n) considéré comme non toxique et donc plus facilement acceptable par les autorités internationales (Food and Drug Administration, Pharmacopée Européenne,...). En effet le carboxyméthylamidon sodique, réalisé à partir d'amidon contenant de l'amylose en

faible proportion et substitué avec du chloroacétate de sodium, est déjà utilisé comme excipient pharmaceutique désintégrant pour des comprimés à libération immédiate ^{189, 190}.

2.4.3.1 Le SA,CA à l'échelle du laboratoire

La synthèse au niveau du laboratoire de ce carboxyméthylamidon sodique à haute teneur en amylose a pu être réalisée selon la même méthode que pour les polymères de SA,G-n.

Le SA,CA-n présente de nombreuses similitudes de comportement avec le SA,G-n. Premièrement, les matrices de SA,CA sont caractérisées par des propriétés de libération prolongée de principe actif (acétaminophène) quel que soit le DS étudié. De plus, les profils de libération ne sont pas influencés par le DS pour des DS compris entre 1.55 et 2.7 malgré une influence importante sur l'absorption d'eau. A titre d'exemple, pour un DS égal à 1.8, la force de compression a peu d'effet sur la libération de principe actif malgré une diminution importante de la porosité ^{182, 191}.

Cependant les profils de libération obtenus sont moins linéaires que pour le SA,G-n et la libération est légèrement plus rapide.

Au départ, et à des fins de comparaison avec le SA,G-n, les tests de dissolution ont été réalisés à pH 7.4. Mais, comparé au glycidol, le nouvel agent de substitution confère une nature ionique au SA,CA-n. Ceci a dû être pris en considération pour l'évaluation du comportement de ce polymère. En effet, lors du passage dans le tractus gastro-intestinal, les formes orales sont soumises à un gradient de pH, ce qui peut avoir une grande influence sur le comportement de polymère ionique. Des tests de dissolution en gradient de pH simulant l'évolution du pH physiologique dans le tractus gastro-intestinal ont été menés (pH=1.2, puis transfert vers un milieu pH=7.4) avec des comprimés de SA,CA. Ces tests ont permis de sélectionner le SA,CA-1.55. Bien que ce dernier présente des fissures superficielles, c'est le prototype qui présente le plus de similitude avec le SA,G-2.7 en terme de profil de libération ¹⁸². De plus, de façon surprenante, les profils de libération à partir de matrices de SA,CA-1.55 ne sont pas influencés par le temps de résidence gastrique, simulé, lorsqu'il est compris entre 30 min et 1h30 ¹⁸². (Figure 17).

Figure 17 :Influence du temps de résidence en milieu acide sur le profil de libération in vitro à partir de matrices SA,CA-1.55 contenant 10% de paracétamol.

Les performances de ce prototype ont donc permis d'envisager un passage vers une élaboration à l'échelle pilote.

2.4.3.2 Le carboxyméthylamidon sodique à haute teneur en amylose à l'échelle pilote

Le premier lot pilote de carboxyméthylamidon sodique à haute teneur en amylose (HASCA), produit par un procédé industriel différent du procédé du laboratoire, n'a pas permis l'obtention d'un matériau apte à la compression et présentant une action prolongée de la libération de principe actif.

Par similarité avec le procédé de laboratoire, la poudre de HASCA « pilote » a été re-dispersée dans l'eau chaude, puis précipitée par l'ajout d'éthanol pour être finalement récoltée sous la forme d'une poudre sèche présentant les propriétés requises^{182, 191}. Toutefois, de même que pour le SA,CA-1.55, la simple association du principe actif et de ce nouvel HASCA n'est pas suffisante pour prévenir l'apparition de fissures et garantir l'intégrité des matrices. Ce problème devait être absolument résolu pour considérer l'utilisation de ce nouvel excipient à un niveau clinique.

Plusieurs associations avec des additifs de nature différente (polymères ioniques ou non ioniques gélifiants, amidons pré-gélatinisés, dextrine, diluants solubles et non ioniques ou insolubles) ont été essayées, mais sans succès¹⁸².

Etonnamment, et de manière générale, ce sont des essais menés avec des composés solubles ioniques (acides organiques et bases organiques de faible poids moléculaire, des agents

tampons, électrolytes) qui ont montré les meilleurs résultats. Ceci fait partie de l'originalité de cette association HASCA-principe actif-électrolyte. En effet, on aurait pu s'attendre à ce que ce type de substances et notamment les électrolytes, connus pour leurs propriétés osmotiques, aggravent le phénomène de fissures observé en augmentant de façon importante l'appel d'eau à l'intérieur de la matrice. Au contraire l'ajout de chlorure de sodium (NaCl) a permis de stabiliser et de maintenir la structure matricielle ¹⁸² (Tableau 4).

Tableau 4 : Influence de la teneur en paracétamol et en NaCl sur l'intégrité des matrices hydratées de HASCA.

N	Paracétamol	HASCA	NaCl	Fissures		Eclatement	
	(%)	(%)	(%)	Temps	Type	Temps	Type
1	10	80	10	5,5	F1	8	Ch
2	20	70	10	4,0	F1	12	D
3	30	60	10	4,5	F1		Ch
4	40	50	10	Non			
5	50	40	10	Non			
6	30	55	15	Non			
7	40	45	15	Non			
8	20	60	20	Non			

Une fois ce problème résolu, on constate que les performances de contrôle de la libération des principes actifs des matrices de HASCA sont maintenues malgré l'ajout de NaCl.

Comme le SA,G-n, le HASCA présente de nombreuses qualités en tant qu'excipient pharmaceutique pour la libération prolongée de principe actif ¹⁸² :

- Malgré leur nature ionique, les systèmes matriciels à base HASCA maintiennent leurs propriétés de libération dans un environnement simulant les variations de pH physiologique et pour des temps de résidence gastrique compris entre 30 min et 1h30.
- Malgré la présence de NaCl, les profils et les vitesses de libération ne sont affectés ni par la force de compression, ni par la présence de lubrifiant dans les comprimés de HASCA.
- Bien que cela nécessite l'ajout d'un électrolyte dans la formulation, ces systèmes fonctionnent avec des principes actifs présentant des solubilités variables. Par ailleurs pour un principe actif ionique très soluble, la présence de NaCl n'est pas nécessaire.
- Comme le SA,G-n, les comprimés de SA,CA sont caractérisés par une dureté élevée inhabituelle.

Ces caractéristiques ci-dessus résumées font du carboxyméthylamidon sodique à haute teneur en amylose, un excipient fonctionnel performant pour la formulation de systèmes matriciels hydrophiles innovants. Néanmoins, les procédés de fabrication proposés actuellement sont difficilement envisageables pour un changement d'échelle vers la production industrielle. Ceci est dû, notamment, à une utilisation de quantités trop importantes de solvant organique, utilisés comme agents de déshydratation et nécessaires à l'obtention du produit fini^{180, 182}, mais qui limitent toutefois la viabilité économique de ce produit.

Les différents types de séchage thermique peuvent représenter une alternative au procédé de séchage actuel du HASCA. Dès lors, une attention particulière sera portée au procédé de séchage par atomisation qui présente l'avantage de pouvoir mettre en forme le solide sous une forme pulvérulente tout en le séchant (voir Chapitre 3).

3 Le Séchage

La demande croissante en produits alimentaires et pharmaceutiques sous forme solide est associée à des exigences de plus en plus précises en terme de spécifications physiques liées à l'utilisation ultérieure de ces produits secs. Pour les produits pulvérulents, l'attention est notamment portée sur la masse volumique, la granulométrie et la morphologie des particules, leur aptitude à l'écoulement, leurs propriétés de dissolution, autant de propriétés dont la maîtrise est essentielle pour une mise en forme ultérieure plus élaborée...¹⁹²

L'opération unitaire de séchage consiste, de manière très simplifiée, en l'élimination de l'humidité présente dans un produit. Cependant, dans le cadre d'une recherche de qualité optimale des produits finis, compte tenu de la composition des produits de transformation pharmaceutiques et de leur potentielle thermosensibilité, cette opération nécessite une attention particulière.

En fonction des moyens physiques mis en oeuvre, deux modes de séchages sont envisagés : le *séchage mécanique* et le *séchage thermique*.

3.1 Les méthodes mécaniques

Dans les méthodes mécaniques, le liquide est séparé du solide par filtration, pression, drainage, essorage, centrifugation, etc....

Ces techniques sont les plus économiques puisqu'elles ne nécessitent pas la vaporisation du liquide; cependant, de tels procédés ne sont habituellement pas considérés comme « séchant » à proprement dit mais plutôt comme une étape précédant l'opération réelle de séchage¹⁹³. En effet dans ce type de procédé, la structure du produit peut être visiblement affectée avant l'obtention d'un produit pratiquement sec, ce qui peut être préjudiciable du point de vue de la qualité.

Les méthodes mécaniques ne sont que très marginales dans la stabilisation de solides pulvérulents ou dérivés (granulés essentiellement) dans l'industrie pharmaceutique. Les méthodes thermiques, dont certaines peuvent permettre une mise en forme du solide directement dans un sécheur, leur sont largement privilégiées.

La phase de filtration, qui permet de réduire néanmoins la teneur liquide de façon conséquente, s'inscrit dans une succession d'étapes unitaires menant à la transformation

industrielle d'un produit et à sa récupération sous une forme sèche et divisée. Ces étapes peuvent être schématisées de la façon suivante ¹⁹⁴:

- 1-Réaction
- 2-Cristallisation (et/ou précipitation)
- 3-Filtration
- 4-Séchage

La première phase crée une nouvelle molécule ou un produit modifié chimiquement en milieu aqueux ou dans un solvant organique selon la solubilité du produit. La deuxième donne naissance au solide divisé en le purifiant et en diminuant son affinité pour son environnement liquide. Les étapes suivantes servent principalement à éliminer le solvant liquide du solide, l'une par des moyens mécaniques, l'autre par des moyens thermiques.

Ce processus industriel mène toujours à l'obtention d'un solide sous une forme divisée conduisant à une poudre.

Lors de l'étape de cristallisation et/ou précipitation, les molécules du produit en solution vont prendre une configuration qui va restreindre leur affinité pour le solvant environnant et facilitera l'extraction du solide sous une forme divisée. Ceci peut-être obtenu en modifiant les conditions du milieu liquide, par exemple par un changement de température, un changement de pH du milieu ou bien par l'ajout d'additifs dans ce milieu qui ont auront un effet non solvant pour la molécule.

Il est fréquent lors de l'étape de filtration d'accroître la séparation liquide/solide par une succession de lavages du solide avec une solution « non-solvante ».

En général on privilégiera l'utilisation d'un solvant aqueux qui présente les avantages d'être peu cher et potentiellement sans risque. Le principal inconvénient de l'eau réside dans son enthalpie de vaporisation élevée qui grève le coût de l'opération de séchage. Lorsque l'utilisation d'un solvant organique est inévitable, on favorisera les moyens mécaniques de séparation solide/liquide afin d'extraire un maximum de solvant.

3.2 Le séchage thermique

Parmi les appareillages de *séchage thermique*, qui utilisent la chaleur pour séparer le liquide du solide, on fait la distinction, en fonction du mode de transfert d'énergie impliqué,

entre les sécheurs conductifs et les sécheurs convectifs. De nos jours, il est courant de rencontrer des sécheurs mixtes qui combinent ces deux types de transferts ¹⁹⁴.

3.2.1 Les sécheurs conductifs

En séchage par conduction, l'énergie thermique est transmise au milieu à sécher par l'intermédiaire d'une paroi à échange thermique, mais aussi plus rarement par rayonnement infrarouge ou micro-ondes (énergie radiante) ¹⁹².

Pratiquement, dans cette méthode de séchage, la température du solide est amenée jusqu'à la température d'ébullition du liquide à évaporer sous la pression de travail. Un des avantages de ces procédés repose sur l'évacuation relativement simple des vapeurs du liquide évaporé, soit par un courant de gaz à pression atmosphérique, soit par aspiration au travers d'un circuit de vide.

Afin d'améliorer les transferts et l'homogénéisation du produit, il est souvent nécessaire d'agiter mécaniquement le milieu.

Ce type de séchage présente l'avantage de pouvoir être réalisé sur de larges quantités de produit et un coefficient de remplissage de l'appareil important. De plus, il est facile avec ces systèmes, de récupérer les solvants évaporés pour les recycler ou pour éviter le rejet d'effluents polluants.

Les principaux inconvénients de ces procédés résident dans l'utilisation de températures élevées et des temps de contact importants avec les parties chauffantes ce qui peut être dommageable pour des produits thermosensibles.

Néanmoins, il est possible de diminuer la température dans ces systèmes en opérant sous des pressions réduites. La lyophilisation (appelée aussi séchage sous vide à froid) est d'ailleurs une application particulière de ce principe. En effet, ce procédé repose sur le phénomène de sublimation de l'eau à des températures et des pressions de vapeur inférieures aux conditions du point triple permettant le passage direct du solvant d'une phase solide à une phase vapeur sans passer par la phase liquide. La substance à sécher est refroidie très rapidement à des températures de l'ordre de -10 à -40 °C pour obtenir des cristaux de glace de petite taille (la sublimation suivante est alors facilitée). La pression est ensuite abaissée dans la chambre ; l'eau sous forme de cristaux de glace est alors sublimée et évacuée sous la forme de vapeur. Toutefois, c'est une méthode très coûteuse réservée au séchage de produit à très haute valeur ajoutée (plasma humain par exemple). En effet, il faut environ 1500 kWh d'énergie pour éliminer une tonne d'eau. De plus, les installations (dont le lyophilisateur) sont très dispendieuses.

3.2.2 Les sécheurs convectifs

Dans le cas d'un séchage par convection, l'énergie thermique est apportée au produit par un courant de gaz chaud à pression atmosphérique, qui permet aussi d'évacuer les vapeurs du liquide à éliminer. Parmi les dispositifs disponibles, on trouve les lits traversés, les lits fluidisés, les lits transportés pneumatiquement ou les atomiseurs. Les séchages en lit nécessitent en général un produit déjà pulvérulent, contenant un taux d'humidité déjà réduit, car l'alimentation du sécheur ne se fait pratiquement jamais sous la forme d'une suspension diluée ou d'une solution.

A l'opposé, les atomiseurs sont bien adaptés à la dessiccation de suspensions, solutions ou autres pâtes chargées en matières pulvérulentes, ce qui évite l'étape de filtration intermédiaire.

3.2.3 L'atomisation

Le séchage par atomisation (ou nébulisation, spray drying) est défini comme un procédé en une étape permettant la transformation d'un produit initialement à l'état liquide en particules sèches suite à sa dispersion sous la forme d'un spray dans un courant de gaz chaud, ce qui résulte en l'évaporation extrêmement rapide du liquide ^{192, 194, 195}.

Le produit de départ à sécher peut se présenter sous la forme d'une solution, d'une suspension, d'une émulsion, mais aussi sous une forme pâteuse ou sous la forme d'un gel. En fonction des propriétés physico-chimiques du produit initial, de la géométrie du séchoir ou des paramètres opératoires, le produit atomisé se présentera sous la forme d'une poudre, de granulés ou d'agglomérats.

Ce procédé de séchage présente plusieurs avantages dont notamment :

- la conservation de la composition et de la qualité du produit séché grâce à une agression thermique minimale due notamment à un temps très court d'exposition aux températures élevées ¹⁹⁶.

- la capacité d'influencer la forme et l'arrangement spatial des particules créées, ce qui peut donner au produit fini des fonctionnalités intéressantes pour une utilisation directe ¹⁹⁷.

- l'atomisation est un procédé continu et une opération de séchage simple à adapter pour un contrôle entièrement automatique ; les sécheurs discontinus présentant cependant l'inconvénient majeur d'entraîner un coût énergétique supplémentaire à chaque fin de cycle.

- les spécifications déterminées au départ sont conservées tout au long du séchage à partir du moment où les conditions opératoires restent constantes.
- l'existence d'une grande variété de « design » d'atomiseurs permettant d'obtenir des produits présentant des spécifications diverses.
- la possibilité de produire des particules quasi sphériques.

3.2.3.1 Principe de l'opération

Une installation de séchage par atomisation conventionnelle présente quatre éléments principaux (Figure 18) :

- Un circuit dédié à l'alimentation en liquide à sécher (1), qui permet d'amener le produit jusqu'au système de dispersion du liquide.
- Un circuit de distribution d'air chaud (2), qui doit assurer un contact optimal entre le milieu gazeux et le produit dispersé sous la forme de gouttelettes.
- Une enceinte de séchage (chambre d'atomisation) (3), où l'essentiel de l'évaporation va avoir lieu.
- Un système de séparation entre l'air et la poudre sèche (4) ; l'air y est récupéré et séparé des particules sèches qu'il transporte.

A partir de ces éléments, le principe du processus d'atomisation peut être décomposé en quatre étapes distinctes^{198, 199} : pulvérisation du liquide sous la forme de gouttelettes, contact et échanges entre le « *spray* » et l'air qui conduit à l'évaporation du solvant (séchage), et pour terminer, la récupération des particules sèches.

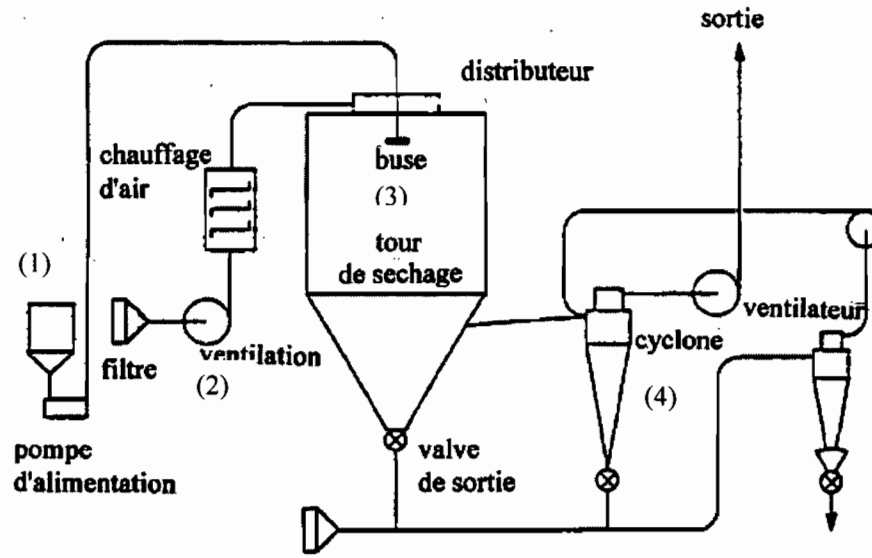


Figure 18 : Schéma de principe d'une installation de séchage par atomisation (Mafart, 1991)²⁰⁰

La première *phase de pulvérisation*, a pour but de transformer le liquide à sécher en un micro brouillard de gouttelettes fines de manière à augmenter la surface de contact entre le produit et l'air de séchage. Un litre de liquide pulvérisé en gouttelettes de 100 μm , permet d'obtenir une surface d'échange de 60 m^2 ¹⁹². Cette surface étant inversement proportionnelle à la taille des sphères de liquide formées, la vitesse de séchage sera d'autant plus rapide que la taille des gouttes est petite.

La pulvérisation du liquide peut être généralement obtenue au moyen de deux systèmes en fonction de l'énergie appliquée, *soit centrifuge, soit de pression*.

Lors de la *phase de contact*, le produit pulvérisé se combine directement et de manière intense avec le flux d'air de séchage qui joue le rôle de fluide caloporteur et transporteur dans le système.

La qualité de la distribution d'air est essentielle pour assurer le meilleur contact de façon à améliorer l'évaporation du liquide et son passage dans l'air de séchage. Ce contact est conditionné par la position relative de l'arrivée d'alimentation du produit par rapport à l'entrée d'air. Les principaux systèmes (Figure 19) présentent, soit une disposition à *co-courant*, soit à *contre courant*, soit une combinaison des deux dispositifs (écoulement en fontaine).

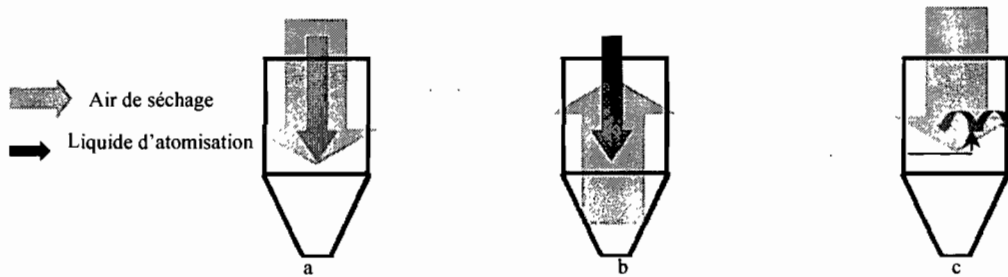


Figure 19 : Différents types d'écoulement : a) co-courant ; b) contre courant ; c) mixte (fontaine)

La *phase de séchage* proprement dite implique deux types de transfert par convection, puisque au transfert de chaleur vient se superposer un transfert de masse (Figure 20). En effet, lors du contact liquide-air, un transfert de chaleur s'opère depuis l'air vers les gouttes en raison de la différence de température. En parallèle, un transfert de matière s'effectue depuis la couche limite entourant chaque goutte de produit vers l'air, associé à un changement de phase, sous la forme de liquide transformé en vapeur, ce processus étant lié à l'écart de concentration entre le produit et l'air ¹⁹⁵. La présence de solides solubilisés ou en suspension dans le liquide diminue la pression de vapeur du liquide et la pression de vapeur nécessaire pour le transfert de masse se trouve ainsi réduite.

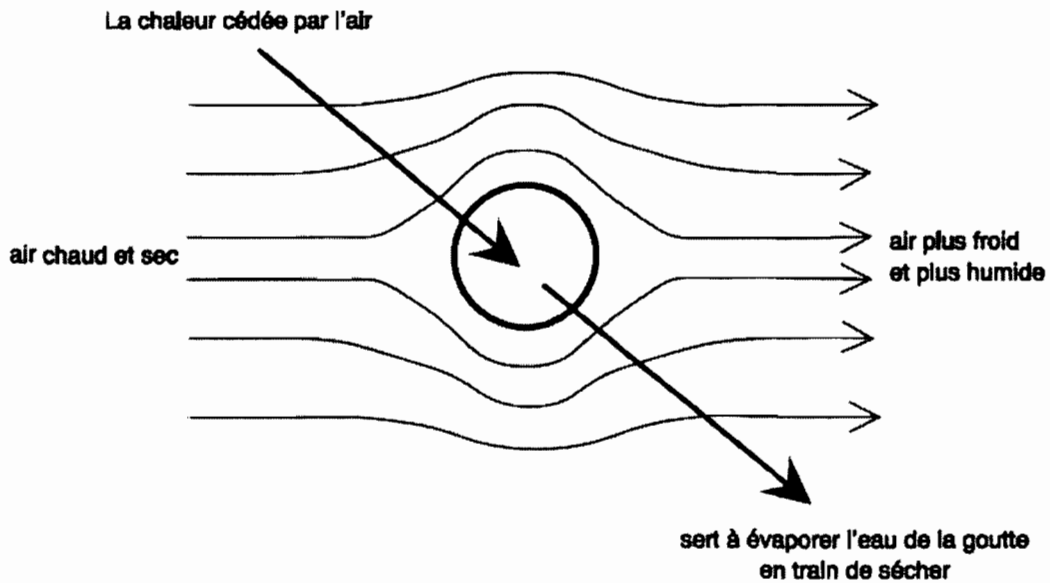


Figure 20 : Représentation schématique des phénomènes de séchage d'une particule humide en milieu gazeux.

L'évolution continue de la teneur en humidité de l'air tout au long de son parcours dans le système, rend plus complexe les mécanismes mis en jeu lors de cette phase.

En général, trois périodes distinctes peuvent être observées durant le séchage des gouttes (Figure 21) ²⁰¹. La première, transitoire et très courte, correspond à la mise à température du produit. La suivante débute avec l'élimination quasi constante du solvant à la surface du matériau. Cette phase se prolonge tant que la surface de la goutte est maintenue à saturation par la migration de solvant à une vitesse suffisante depuis l'intérieur de la goutte jusqu'à sa surface. L'évaporation ayant lieu à la température de saturation de l'air de séchage située autour de 40-55°C, le produit ne subit pas d'agression thermique ²⁰². Lorsque la surface du produit n'est plus constamment mouillée, la vitesse de séchage commence à diminuer (troisième période de séchage). La zone d'évaporation qui se trouvait en surface de la particule se déplace à l'intérieur du matériau ; le mécanisme limitant la vitesse de séchage devient alors la diffusion du solvant à l'intérieur du produit. En raison du ralentissement du transfert de matière, une partie de la chaleur transférée est absorbée par le produit dont la température va augmenter. La vitesse du transfert est inversement proportionnelle au diamètre des gouttelettes.

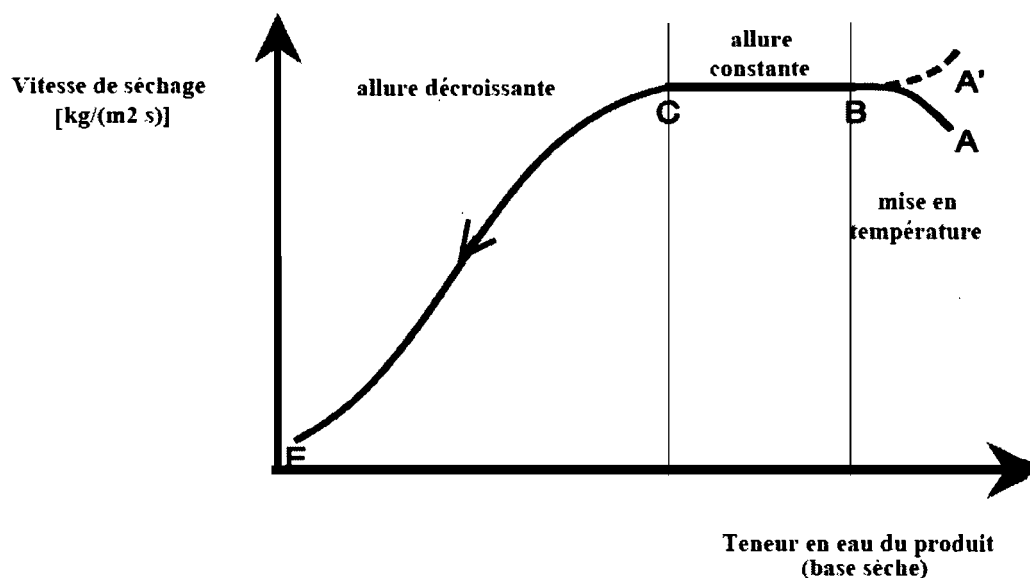


Figure 20 : Courbe d'allure de séchage : vitesse de séchage en fonction de la teneur en eau

La formation de solide sec en surface des gouttes ainsi que la température d'ébullition du liquide ont une influence sur la forme finale des particules obtenues. En effet, lorsque la

vitesse de transfert de chaleur est supérieure à celle du transfert de masse, la température à l'intérieur augmente et peut entraîner la vaporisation du liquide à l'intérieur de la goutte. Cette formation de vapeur emprisonnée par la croûte superficielle peut conduire à une élévation de la pression interne.

Les effets observés sur la taille et la morphologie des particules tout au long du séchage vont dépendre de la nature de la couche solide en surface. Pour des températures, dans le système, intermédiaires ou élevées, la taille finale des particules est plus grande que celle des gouttelettes de départ, alors que pour des températures plus basses la taille des particules est inférieure (contraction) ²⁰³. Cette température influence également la morphologie des particules. Ainsi, la formation d'une couche fine, compacte et irrégulière, plutôt caractéristique de faibles températures, conduira à une apparence ridée et "dégonflée". Une surface lisse et régulière sera plutôt obtenue pour des températures plus élevées. Charlesworth et Marshall (1960) ²⁰⁴ ont illustré les formes et changements que les atomisats peuvent subir selon que la température de séchage permet ou non d'atteindre le point d'ébullition à l'intérieur des particules (Figure 22).

Il est difficile de quantifier les déformations qui vont affecter le comportement final de la poudre. Les chocs entre particules encore malléables durant le trajet de séchage peuvent aussi influencer sur la morphologie finale des particules ¹⁹².

Les deux cas extrêmes que l'on cherche généralement à éviter sont, d'une part des conditions de chauffage trop brutales et élevées qui peuvent aboutir à un éclatement ou des cassures du solide formé (expansion trop importante des vapeurs internes) ²⁰⁵, et d'autre part, des conditions de chauffage trop faibles pouvant conduire à un produit trop humide qui va coller sur les parois du système. Entre les deux, on peut constater que certaines modifications morphologiques peuvent être souhaitables pour donner aux produits secs les propriétés désirées ; une certaine humidité peut être intéressante lorsqu'on désire effectuer une augmentation de taille du solide final par agglomération des particules entre elles.

A)

B)

Figure 21 : Caractéristiques des gouttes subissant un séchage selon que la température de séchage est : A) inférieure au point d'ébullition. B) supérieure au point d'ébullition, (d'après Charlesworth et Marshall, 1960).

La *phase de séparation* entre l'air et le produit répond à deux impératifs : la récupération du produit sec en sortie et le fait que l'air de sortie doive être exempt de particules. Les configurations des systèmes de séparation et de récupération des solides séchés sont multiples et variées. Le point de décharge le plus simple est un cyclone séparateur dans lequel le produit sec séparé de l'air tombe dans le collecteur situé à la base du cyclone alors que l'air est évacué par le haut du cyclone au moyen d'un ventilateur²⁰⁶⁻²⁰⁸. Les autres types de système de séparation rencontrés sont des filtres toile, des laveurs humides ou encore des capteurs électrostatiques.

Le choix entre les différents équipements de séparation va être basé sur leur coût et leur efficacité à collecter la poudre sèche.

3.2.3.2 L'influence des paramètres liés au procédé

L'obtention par atomisation d'une poudre ayant des spécifications précises nécessite une connaissance accrue des paramètres pouvant influencer le procédé. Cette connaissance est indispensable dans l'optique d'une demande toujours plus stricte en matière de qualité et de fonctionnalité du produit final.

Lors de la mise en place d'une opération de séchage par atomisation d'un nouveau produit, il faudra tenir compte de la conception des installations, des conditions de leur utilisation et des qualités du liquide d'alimentation. Les principaux paramètres seront décrits ici individuellement, mais il est évident qu'ils sont, la plupart du temps, tous interdépendants.

3.2.3.2.1 Les paramètres technologiques

Certains paramètres influençant le séchage sont entièrement liés à la conception de l'atomiseur.

La connaissance des trajectoires des gouttelettes atomisées dans la chambre de séchage est importante, aussi bien dans la zone de nébulisation (zone où les gouttelettes arrivant avec une vitesse initiale élevée sont fortement ralenties) que dans la zone d'entraînement libre (zone où les gouttes sont véhiculées par les gaz de séchage). En effet, la position et la trajectoire des gouttes sont responsables, par l'intermédiaire du temps de séchage, de la capacité d'évaporation et de l'efficacité thermique de l'enceinte tout en ayant une influence sur le taux d'humidité et la qualité de la poudre obtenue²⁰⁹.

Le choix de la géométrie des systèmes de nébulisation utilisés aura une influence importante sur la dispersion du liquide d'alimentation et la distribution des gouttelettes formées dans la chambre d'atomisation. En parallèle, il sera donc nécessaire de tenir compte de la forme et de la taille de la chambre d'atomisation ^{195, 210}.

Parmi les appareillages classiques de nébulisation, on distinguera les turbines, les buses pressions et les buses bi-fluides ¹⁹⁵.

Les **turbines** utilisent la force centrifuge pour disperser la solution, ce qui conduit à une orientation radiale du spray d'atomisation. A débit constant, la taille et l'homogénéité des gouttes sont directement contrôlées par la vitesse et la taille de la turbine. Plus la vitesse sera élevée, plus la taille des particules sera petite. De plus, la possibilité de travailler à de forts débits d'alimentation et le faible risque de colmatage (en raison de la taille habituelle des canaux) donnent à ce système une grande flexibilité d'utilisation pour l'obtention des qualités requises du produit sec ^{192, 195}.

En général, les particules obtenues sont plus petites (30 à 50 μm) que celles d'un système à **buse sous pression** (50 à 400 μm) ²¹¹.

Pour ce type de disperseur, la taille des gouttelettes sera déterminée par la pression appliquée sur le liquide et par le diamètre de l'orifice de la buse. L'augmentation de la pression et/ ou la réduction du diamètre de la buse conduiront à une réduction du diamètre des gouttes. Le spray à la sortie de ces systèmes présente une forme conique dont l'angle peut être ajusté selon le type de buse. Toutefois, ce dispositif présente un risque de colmatage qui va limiter majoritairement ses applications aux solutions ou suspensions plutôt diluées (5 à 20%).

Alors que la possibilité d'air incorporé dans les particules est plus importante avec un système à turbine, les particules obtenues avec un dispositif à buse sont généralement plus denses, ce qui permet un meilleur écoulement de la poudre résultante ¹⁹².

Pour des solutions concentrées et/ou trop visqueuses, des systèmes de **buse bi-fluide** ont été proposés. Ces dispositifs, pour lesquels le liquide est atomisé grâce à un jet de gaz à haute vitesse (pulvérisation pneumatique), conduisent à une désintégration en brouillard du liquide beaucoup plus efficace qu'avec un système de buse classique ¹⁹⁵. Il est avantageux d'utiliser des buses bi-fluides lorsque l'on désire obtenir des particules plus petites qu'avec un système simple buse bien que la poudre résultante présente une distribution de tailles plus large ^{205, 211}. Le gaz et le liquide peuvent être mélangés directement dans la buse ou à

l'extérieur de la buse. Cependant, en raison d'un débit faible, ce dispositif est généralement réservé à des applications pilotes¹⁹².

Dans une recherche constante d'optimisation de l'atomisation de la phase liquide, d'autres types de buse plus sophistiqués ont été proposés tels que les buses à quatre fluides²¹² ou bien des buses d'atomisation par ultrasons.

L'orientation des sprays va nécessiter une configuration adaptée de la chambre d'atomisation afin d'éviter au maximum l'adhésion de particules humides sur les parois. Ces particules adhérant à la paroi subissent un choc thermique qui peut entraîner une perte de la qualité du produit²¹³. Les chambres d'atomisation de systèmes équipés de turbines seront en général plus larges (hauteur de l'enceinte égale ou inférieure au diamètre) que ceux équipés de buses qui sont typiquement de forme allongée^{195,214}.

La mise en contact de l'air et du liquide est aussi un paramètre important du procédé lié à la conception de l'appareillage. La position relative de l'entrée d'air par rapport à la sortie d'alimentation du liquide dans l'enceinte de séchage est fixée pour chaque type d'appareil. Le choix d'un dispositif d'écoulement à co-courant, contre-courant ou bien mixte (« fontaine ») détermine la température de l'air et l'humidité des particules lors du mélange air-liquide ce qui aura une influence sur la possibilité d'utiliser ou non des produits thermosensibles (Figure 23).

La **configuration à co-courant** est la plus fréquemment rencontrée, car elle fonctionne aussi bien avec des turbines que des buses. L'air de séchage arrivant dans l'enceinte dans le même sens que celui du liquide, on pourra utiliser cette géométrie pour les produits thermosensibles. En effet, lors de la mise en contact spray-air, l'air le plus chaud rencontre les particules les plus humides ; ainsi, le produit ne subit que la température humide. En milieu et fin du parcours de séchage, les particules deviennent de plus en plus sèches tout en étant en contact avec un air de moins en moins chaud¹⁹⁵.

La **configuration à contre courant** est peu utilisée en agro-alimentaire puisque les particules arrivant au contact de l'air d'entrée seront généralement déjà séchées en surface et donc soumises à la température la plus élevée. Ceci n'autorise pas l'utilisation de produits sensibles à la chaleur. La granulométrie des poudres résultantes est plutôt grossière et la masse volumique plus importante¹⁹⁵.

Une **configuration mixte** sera utilisée pour avoir des particules finales de taille importante caractérisées par un bon écoulement, mais le produit à atomiser sera dans cette disposition également soumis à une température élevée¹⁹⁵.

Dans le cas de l'utilisation de buses type « fontaine » placées au bas de la chambre, la hauteur de la chambre cylindrique augmente au détriment du diamètre pour atteindre une forme très élancée dans le cas de buses co-courant placées au sommet ²¹⁵.

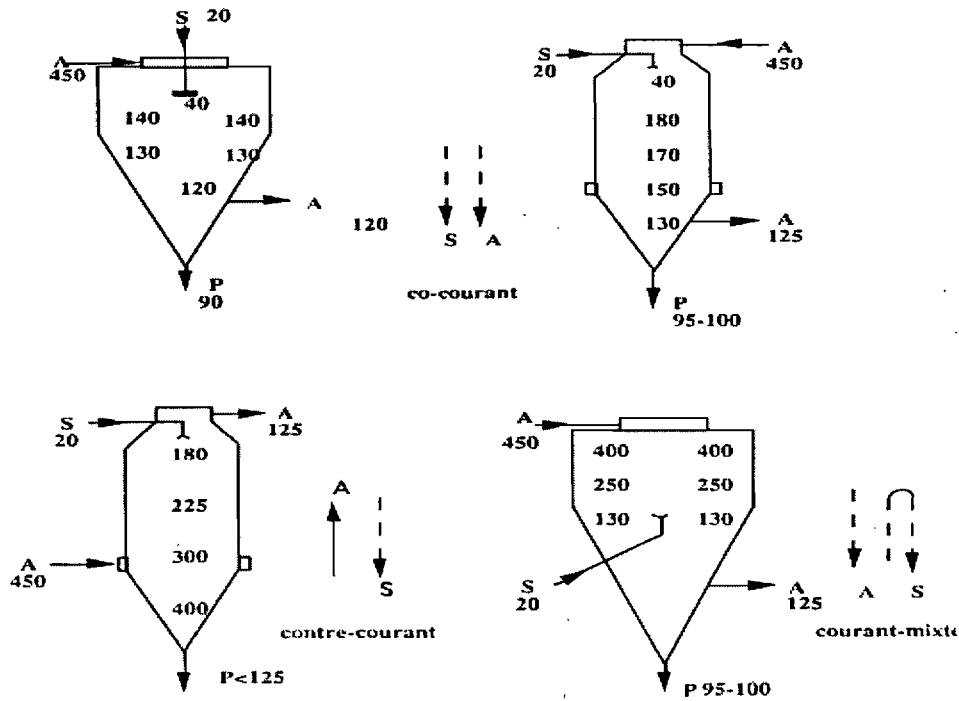


Figure 22 : Profil de température dans des enceintes de séchage avec différentes configurations. (S : alimentation en solution, A : alimentation en air, P : récupération de la poudre), (d'après Filkova et Mujumdar, 2006).

Le mouvement de l'air va déterminer la vitesse et le degré de séchage ainsi que le temps de séjour des particules dans le système. Dans tous les cas, le procédé d'atomisation conduit à des temps de séjour relativement courts dans la chambre d'atomisation, de l'ordre de quelques dizaines de secondes.

3.2.3.2.2 Les paramètres opératoires

Il est possible de modifier certaines caractéristiques du produit fini en ajustant les paramètres opératoires dans les limites d'usage des appareils utilisés.

✓ Effet du débit d'alimentation (« feed rate »)

Toutes autres conditions opératoires constantes, un apport supplémentaire de liquide est corrélé avec une dispersion plus difficile ce qui se traduit par une nébulisation moins régulière et donc un produit sec plus grossier. De plus, la température de sortie sera diminuée et l'humidité résiduelle sera augmentée en raison d'une plus grande quantité de solvant à évaporer¹⁹⁵. L'influence sur le rendement est variable selon les produits à atomiser et les conditions opératoires particulières. Au-delà d'un certain taux d'humidité, la probabilité de collage augmente, ce qui peut affecter le rendement. Ainsi, une augmentation du débit d'alimentation peut conduire à une légère augmentation de la taille du spray ; la possibilité d'adhésion de particules sur les parois de la chambre de séchage peut s'en trouver accrue, conduisant à une baisse du rendement²¹⁶. Toutefois, l'augmentation de la taille des particules pouvant découler de l'élévation du débit de liquide, peut permettre une récupération facilitée de ces particules au niveau du cyclone, avec pour résultat une amélioration du rendement²¹⁷.

✓ Effet du débit de l'air de séchage (« air flow »)

Le débit de l'air de séchage (en tant que gaz véhiculant) influence la durée du temps de séjour des particules dans le système, de même que l'efficacité de l'opération de séchage. La variation de ce paramètre opératoire est généralement inversement proportionnelle au temps de séjour¹⁹⁵. L'augmentation de la vitesse d'air réduit le temps de séjour, ce qui a pour conséquence une capacité d'évaporation moindre de l'atomiseur et conduit à une humidité résiduelle plus importante dans le produit final.

Cependant, un équilibre doit être établi entre la capacité d'évaporation liée au gaz caloporteur et le temps de séjour. Un débit d'air trop faible ne compensera pas l'augmentation d'humidité de l'air pendant un temps de séjour trop long, entraînant une réduction des transferts de masse entre le solide humide et l'air, ce qui conduira à un atomisat plus humide²¹⁸.

En terme de rendement, l'humidité finale sera importante. On notera par ailleurs qu'un débit d'air trop important peut gêner la récupération du produit au niveau du cyclone en rendant difficile la séparation des particules¹⁹⁵.

✓ Effet de la température d'entrée (« inlet temperature »)

Une augmentation de la température à l'entrée du système permet d'améliorer la capacité d'évaporation du système pour un débit d'alimentation constant ¹⁹⁵. Etant donné la possible thermosensibilité des produits, il faudra en tenir compte dès lors que l'augmentation de cette température sera nécessaire à la bonne marche du procédé.

Plus la température d'entrée sera élevée, plus les gouttelettes sécheront rapidement en surface, ce qui peut mener à une augmentation importante de la pression interne des particules due à l'emprisonnement du liquide et de sa transformation en vapeur. Les particules obtenues seront d'autant plus poreuses que la température sera amenée jusqu'à une température limite au-delà de laquelle les particules pourront éclater sous l'effet de la pression ^{195, 219}. En comparaison, sous les effets combinés d'une température d'entrée et d'un débit d'air élevés, les particules obtenues seront plus denses²²⁰.

Lorsque l'on considère une amélioration du rendement par l'augmentation de la température d'entrée, il est nécessaire de tenir compte de deux phénomènes qui peuvent entraîner un collage des particules sur les parois. Le premier est lié à l'humidité du solide qui diminue avec l'augmentation de la température, ce qui permet de réduire les possibilités d'adhésion et donc d'augmenter le rendement. Le second est lié à la température de transition vitreuse du produit dont on peut se rapprocher en augmentant la température d'entrée. Dès qu'un produit est chauffé au-dessus de sa température de transition vitreuse, il passe dans un état caoutchouteux potentiellement collant, amenant un possible dépôt sur les parois ce qui va diminuer le rendement^{221, 222}. Ceci peut aussi se produire lorsque les parois sont chauffées à cette température. On notera qu'il semble d'autant plus difficile de travailler près de la température de transition vitreuse que celle-ci évolue constamment tout au long du séchage en fonction de l'humidité résiduelle du produit.

✓ Effet de la température de sortie (« outlet temperature »)

La température de sortie n'est pas directement contrôlable, elle va dépendre principalement de la température d'entrée, mais aussi des débits d'air et de solution et de la taille de la chambre ¹⁹⁵. Si on était à l'équilibre cette température serait celle du produit à la sortie du système. Mais compte tenu de la rapidité du séchage, la température du produit est toujours inférieure à celle de l'air en sortie.

Une température de sortie trop basse conduit à une humidité résiduelle et une densité du produit plus importantes¹⁹⁵.

- ✓ Effet de la différence entre les températures d'entrée et de sortie ($T^{\circ}e-T^{\circ}s$)

Le rendement d'atomisation peut être mesuré par la quantité d'eau évaporée. L'évaporation étant définie comme la différence (ΔT) entre les températures d'entrée et de sortie de l'air de séchage, plus ΔT est grand, plus la quantité d'eau évaporée sera importante. On cherchera à optimiser le ΔT en augmentant la température d'entrée ou en diminuant la température de sortie²²³.

3.2.3.2.3 *Les paramètres liés à la formulation du liquide d'alimentation*

La composition du fluide à atomiser (nature et concentration du solide, nature du solvant, présence d'additifs) est un des facteurs pouvant avoir une influence prépondérante sur les conditions de séchage et donc sur les caractéristiques finales du produit. En effet, les propriétés du liquide d'alimentation peuvent affecter l'efficacité de la phase de pulvérisation et donc, par la même, l'évaporation résultante²²⁴.

En général, plus le **liquide est concentré**, plus la solution est visqueuse ce qui va rendre difficile l'alimentation et l'atomisation et conduira à la formation de particules plus larges, de forme plus grossière, présentant une densité vrac et une humidité résiduelle augmentées^{195, 225}.

Toutefois, Goula et Adamopoulos²²⁶ ont montré que pour des suspensions très concentrées en pulpe de tomate (entre 78 et 86%), lorsqu'on augmente la quantité de matière, l'efficacité thermique totale, l'efficacité d'évaporation, l'humidité du produit et la densité vrac se trouvent diminuées alors que la taille des particules est effectivement augmentée.

L'élévation de concentration peut être utilisée dans le but d'améliorer le rendement. En effet, la diminution de la quantité d'eau à évaporer permet un séchage optimisé ; cependant au-delà d'une certaine taille de particule, cet effet est contrebalancé par un phénomène de collage du matériau sur les parois du système. Lorsqu'on atteint une taille critique, les grandes particules sèchent plus lentement que les petites obtenues pour des concentrations plus faibles ce qui se traduit par une augmentation de l'humidité du produit qui conduit au collage et à une baisse de rendement²¹⁸. On notera que le maintien d'une viscosité acceptable peut être obtenu par réchauffement, par addition d'adjuvants ou par agitation si le produit est thixotrope²¹⁵.

L'augmentation de la **tension superficielle** du liquide a pour effet d'augmenter la taille des gouttelettes et donc des particules. En effet, sous l'action des forces intermoléculaires, la surface libre des liquides se comporte comme une fine membrane élastique qui tend à être la

moins étendue possible. Il peut être avantageux pour diminuer la taille des gouttes d'utiliser un solvant autre que l'eau dont la tension de surface lui est inférieure, d'autant plus que l'humidité résiduelle sera réduite¹⁹⁵ et l'alimentation en liquide sera facilitée. L'utilisation de solvant lors de l'opération d'atomisation peut se révéler délicate ; on utilisera dans ce cas préférentiellement des systèmes fermés dont le gaz de chauffage est neutre (azote). Un autre moyen plus simple, mais parfois insuffisant, pour réduire la tension de surface (A) est de chauffer le liquide (pour de l'eau à une température de 0°C, A est égale à 76 dynes/cm, à 20°C à 72 dynes/cm, à 100°C à 59 dynes/cm).

La **température du liquide** peut aussi être importante afin d'éviter des problèmes de colmatage en sortie de buse. Un changement de température entre l'arrivée du liquide et la buse peut entraîner un changement d'état de la solution par exemple une cristallisation, et être responsable d'un colmatage¹⁹⁵.

La **température de transition vitreuse** d'un produit peut être responsable du phénomène de collage sur les parois de l'appareil. Outre la possibilité de choisir une configuration et des conditions opératoires optimales, **l'ajout d'additifs** peut s'avérer utile dans l'optique d'une réduction de ce phénomène et donc d'une amélioration du rendement. Ces adjuvants, présentant généralement un poids moléculaire élevé, ont pour objectif d'augmenter la température de transition vitreuse du mélange. Les plus couramment utilisés sont les maltodextrines²²⁷⁻²²⁹, mais on trouve aussi des gommages²³⁰ ou bien des carboxyméthylcelluloses²³¹ et des amidons.

A l'opposé, des **agents plastifiants** (glycérine, propylène glycol) peuvent être utilisés pour diminuer la température de transition vitreuse ce qui permet une meilleure mobilité des chaînes de polymère en solution et une meilleure réorganisation de celles-ci lors du séchage. Les particules ainsi obtenues présenteront généralement une surface plus lisse et régulière²³².

La silice colloïdale est un agent connu pour améliorer l'opération de séchage et notamment le rendement. En effet, la silice présente la propriété d'adsorber une grande quantité d'eau ainsi qu'une très bonne conduction thermique ce qui permet de faciliter le séchage^{233, 234}. De plus, l'addition de ce composé dans la formulation du liquide provoque une augmentation de la densité des produits ce qui favorise la récupération finale de la poudre et donc le rendement

^{233, 235}

Il reste néanmoins difficile d'anticiper précisément les différences de comportement liées à la nature du produit à atomiser sans passer par une série d'essais préliminaires sur les installations disponibles.

3.2.3.3 Les applications pharmaceutiques

L'atomisation est un procédé largement répandu dans l'industrie. Il permet de répondre aux exigences, à la fois de productions à fort tonnage (chimie,...) et de productions nécessitant des conditions plus délicates (agroalimentaire, pharmacie)²³⁶.

Le nombre d'applications possibles des produits atomisés est proportionnel au nombre d'industries qui utilisent ce procédé, des industries aussi variées que l'industrie chimique, l'industrie agroalimentaire, l'industrie pharmaceutique, l'industrie du bois, l'industrie des abats du poisson...¹⁹⁵

Depuis une cinquantaine d'année, la possibilité d'altérer et de contrôler certaines propriétés des solides pulvérulents comme la taille des particules, la distribution de taille, la porosité, l'humidité finale du produit, sa densité vrac, l'écoulement, la stabilité a conduit à une augmentation croissante de l'utilisation de l'atomisation dans la fabrication de produits pharmaceutiques²³⁷.

Les différentes applications de ce procédé en pharmacie sont multiples :

- Le séchage de matières thermosensibles : enzymes²³⁸, protéines, vaccins, vitamines, substituts du plasma, antibiotiques, levures²³⁹...
- La production d'extraits végétaux secs²⁴⁰.
- La micronisation de principes actifs de façon à améliorer la disponibilité de molécules faiblement solubles²⁴¹.
- La production sous une forme amorphe ou cristalline de principes actifs pour en améliorer leur stabilité ou leurs qualités²⁴²⁻²⁴⁴.
- L'encapsulation de matières actives.
- La préparation d'excipients dont les propriétés d'usage sont particulièrement intéressantes notamment en compression directe²⁴⁵.

On peut dire que l'atomisation est aujourd'hui dans une troisième génération d'applications pharmaceutiques. Ainsi, dans un premier temps, on a pu utiliser ce procédé comme une « simple » technique de séchage, et dans un deuxième, on a mis à profit cette technique de transformation de liquides en solides pour générer des systèmes microencapsulés (microsphères et microcapsules). Enfin, depuis une dizaine d'année, l'atomisation est utilisée

comme outil technologique permettant la mise en forme et l'élaboration de solides divisés aux fonctionnalités spécifiques, l'exemple même étant le développement des excipients pour compression directe.

3.2.3.3.1 Les excipients fonctionnels pour la compression directe

La compression directe est une des méthodes les plus courantes pour la fabrication de comprimés. Les composés pouvant être utilisés avec cette technique doivent présenter au moins deux qualités essentielles pour la réalisation d'un comprimé, c'est-à-dire un bon écoulement et un bon comportement en compression. La première est nécessaire pour un remplissage homogène de la matrice, la deuxième doit permettre d'obtenir des duretés suffisantes assurant une bonne tenue des comprimés.

Une large gamme d'adjuvants a été développée. Ils sont utilisés comme véhicule pour la compression directe : lactose, amidon, cellulose et certains de ses dérivés, quelques substances inorganiques, polyalcools,...

L'atomisation est devenue l'une des techniques les plus populaires permettant l'obtention de ces excipients ²⁴⁵. En effet, ce procédé a été favorisé en raison de la possibilité de contrôler certaines propriétés des matériaux obtenus qui peuvent s'avérer importantes lors de leur utilisation ultérieure. Plusieurs de ces excipients sont disponibles sur le marché : la cellulose microcristalline (Avicel®, Vivapur®, Emcel®), le lactose atomisé (Flowlac®, Lactose FastFlo®), l'amidon de riz atomisé (Era-Tab®),...

Généralement, ces excipients présentent de meilleures qualités que les produits dont ils sont dérivés ²⁴⁶. Leurs principales fonctions d'usages sont celles d'agents liants, diluants et parfois désintégrant dépendamment de leurs concentrations.

La *cellulose microcristalline* (CMC) est une cellulose purifiée partiellement dépolymérisée. Le séchage par atomisation de la solution d' α -cellulose obtenue confère au produit final une structure d'agrégats poreux (Figure 23). La forme commerciale Avicel® présente plusieurs grades correspondants à différentes tailles, densités et taux d'humidité des particules ²⁴⁵. Le choix du grade se fera en fonction des propriétés d'écoulement et de compression du mélange à comprimer.

Le *lactose atomisé* est produit par atomisation d'une solution concentrée de cristaux de lactose. Le produit fini contient un mélange de cristaux de lactose et d'agglomérats sphériques de cristaux plus petits maintenus ensemble par du matériel amorphe (Figure 23). Tout d'abord la forme des particules lui confère un excellent écoulement ; ensuite, la partie

amorphe permet une meilleure compressibilité comparée à des particules de lactose α -monohydraté cristallin de même taille ²⁴⁷.

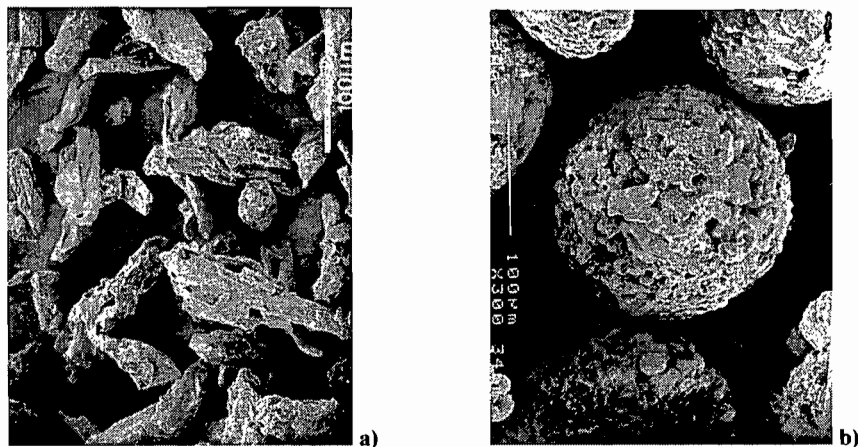


Figure 23 :Photos obtenues par microscopie électronique à balayage ;
a) Cellulose microcristalline, b) Lactose atomisé.

L'*amidon de riz atomisé* est un amidon aggloméré qui a démontré de bonnes aptitudes à l'écoulement et à la compression. Il peut être combiné avec des diluants comme le lactose afin d'améliorer ses bonnes propriétés de compression ²⁴⁸. Des comprimés à base d'Era-Tab® ont montré de meilleures duretés que des amidons partiellement pré-gélatinisés ²⁴⁹.

Outre le développement d'additifs pharmaceutiques pour la compression directe par modification d'une seule substance, il a été proposé une production de nouveaux excipients composites, constitués de deux ou plusieurs excipients. Les particules résultant de cette modification démontrent de meilleures propriétés en compression que le simple mélange physique des excipients originaux. La limite de ce type de produit provient de l'impossibilité d'ajuster les concentrations des différents excipients lors du développement d'une formulation puisque le matériau composite contient des concentrations fixes.

Plusieurs de ces excipients sont commercialisés; par exemple, le Ludipress (lactose, polyvinylpyrrolidone, et crosspovidone), le Cellactose et le Microlac (lactose et cellulose), le Cel-O-Ca I (cellulose et sulfate de calcium), et le Prosolv (cellulose microcristalline et dioxyde de silicone).

III. Partie Expérimentale

Article Scientifique n°1 :

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 (soumis)

High-amylose Sodium Carboxymethyl Starch Matrices for Oral, Sustained Drug-release: Development of a Spray-drying Manufacturing Process

Brouillet F. ^{1,2}, Baylac G. ², Cartilier L. ^{1,*} and Bataille B. ²

¹ Faculty of Pharmacy, Université de Montréal, Montreal (Quebec) Canada

² Faculty of Pharmacy UMR CIRAD 016, Université Montpellier 1, Montpellier, France

* Corresponding author: Faculty of Pharmacy, Université de Montréal, PO Box 6128, Downtown Station, Montreal (Quebec), Canada, H3C 3J7; Tel: 1-514-343-2470; Fax: 1-514-343-2102; E-mail 

ABSTRACT

High-amylose sodium carboxymethyl starch (HASCA) was recently proposed as a suitable material for oral, sustained drug-release tablets prepared by direct compression. It was produced on a pilot scale, but appeared to be unsuitable for tableting and sustained drug-release. Trying to copy the laboratory process, pilot-scale dry powder HASCA was dispersed in hot water, then precipitated with ethanol to finally give a dry powder presenting the required properties. The main drawback of this method was that very high volumes of ethanol were used to recover the product. An original process was therefore designed to transform totally amorphous pregelatinized HASCA by spray-drying into a suitable sustained drug-release excipient for matrix tablets while decreasing ethanol quantities and to prepare the scale up for easier, economical industrial HASCA production.

During the first manufacturing step, i.e. heating of the initial hydro-alcoholic suspension, powder and water concentrations are key parameters for the acquisition of excellent binding properties. As the most crystalline samples give the weakest tablets, binding properties do not appear to be linked to the presence of a Vh form of amylose. On the other hand, a high water concentration results in excessive tablet hardness, i.e. inverse conditions leading to the appearance of a Vh form of amylose. The decreasing particle size of amorphous HASCA through spray-drying seems to increase tablet hardness. Second, the combination of water and ethanol may have a plasticizer effect, helping to partially melt the excipient and mediate particle re-arrangement under compression. Finally, variations in hydro-alcoholic composition appear to affect only tableting properties, and do not influence the drug-release rate.

KEYWORDS

Drug delivery – sustained release – excipient – polymer – tablet – matrix – starch – amylose – spray-drying

1 INTRODUCTION

Starches and modified starches are used currently and safely in the food and pharmaceutical industries. Various starch-modification methods either chemical, physical, enzymatic or a combination thereof, are employed to create new starch products with specific or improved properties. Starch is considered a good candidate for chemical reaction/transformation because of its composition, i.e. mixture of amylose and amylopectin, two glucose polymers presenting three hydroxyl groups available as chemically-active, functional entities. Oxidation, ethoxylation and carboxymethylation are some of the modifications commonly deployed to prepare starch derivatives.

Substituted amylose (SA) has been introduced as a promising pharmaceutical excipient for sustained drug-release. SA matrix tablets have been prepared by direct compression, i.e. dry mixing of drug and SA polymers, followed by compression, which is the easiest way to manufacture an oral dosage form.^{1,2} High-amylose corn starch, containing 70% of amylose chains and 30% of amylopectin, has been tested for the production of SA polymers by an etherification process. These polymers are referred to as SA,R-n, where R defines the substituent and n represents the degree of substitution (DS) expressed as the ratio of mole of substituent/kg of amylose.^{1,2} First, a range of substituents such as 1,2-epoxypropanol (or glycidol=G), 1,2-epoxybutane, 1,2-epoxydecane and 1-chlorobutane, were investigated.² SA,G polymers and especially SA,G-2.7 demonstrated interesting properties as excipients for controlled drug-release systems. SA,G-2.7 matrices allowed nearly constant drug-release. *In vitro* dissolution release times of 95% of the drug ranged from 9 to 20 hours for all DSs studied for 400-mg matrices containing 10% of a soluble drug.^{1,2} Moreover, sustained drug-release matrix systems based on SA,G technology presented large ranges for drug-loading, drug solubility and tablet weight.^{1,3} Another advantage of this excipient is that there is no significant influence of compression forces, ranging from 0.5 to 5.0 tons/cm², on the release properties of SA,G-n polymers with a DS greater than 1.5.³ In contrast to pre-gelatinized starches known for their poor binding properties,^{4,5} SA,G polymers have shown good compression behaviour, which results in unusually high crushing strength values comparable to those of microcrystalline cellulose tablets, a reference among binders/fillers.^{1,6} Another striking feature is that unlike amylose-based polymers, which are usually subject to biodegradation by α -amylase enzymes present in the

gastrointestinal tract, SA,G matrix systems and dry-coated tablets maintain their structure and control [^{186}Re] release, with no significant degradation by α -amylase.⁷

Reacting high amylose starch with sodium chloroacetate/chloroacetic acid in place of non-ionic substituents has been proposed for excipients more readily acceptable by regulatory agencies.^{8,9} Indeed, carboxymethyl starch containing low amounts of amylose already serves as a disintegrating agent in immediate-release tablets.^{10,11} In contrast, high-amylose sodium carboxymethyl starch (HASCA) has been recently suggested as a suitable material for oral matrix tablets.^{8,9} These tablets can be advantageously improved by the addition of electrolytes as the polymer is ionic. Such addition permits the integrity of the swollen matrix tablets to be maintained when they are immersed in a medium undergoing pH changes simulating the pH evolution of the environment surrounding an oral pharmaceutical dosage form transiting along the gastrointestinal tract while allowing controlled and sustained drug-release with a remarkably close-to-linear release profile.^{8,9}

The first laboratory scale batches of non-ionic SA polymers were prepared by reacting the substituent and high amylose starch in a heated, alkaline medium. After neutralization of the suspension, the resultant gel was filtered and washed with water and acetone. The powder product was exposed overnight to air, allowing to collect the excipient in a readily-compressible powder form.^{1,8} HASCA was then produced according to a similar lab-scale process.^{8,9} HASCA was obtained on a pilot scale using a drying method without organic solvents. However, the HASCA appeared to be unsuitable for tableting and sustained drug-release. In order to obtain a dry powder presenting the required binding and sustained drug-release properties,^{8,9} the dry powder of pilot-scale HASCA was thus dispersed in hot water, then precipitated with ethanol using the laboratory process, as previously described, though the original process used acetone to precipitate SA polymers.² However, the main drawback of the above method, i.e. precipitation by a non-solvent, is that very high volumes of organic solvent are needed to recover the product, yielding 1 part of solid recovered for up to 30 parts or more of ethanol..

The purpose of our study is to design an original process transforming totally amorphous HASCA by spray-drying (SD) into a suitable sustained drug-release excipient for matrix tablets while decreasing ethanol quantities and to prepare the scale up for easier and economical industrial production of HASCA.

2 MATERIALS AND METHODS

2.1 Materials

Amorphous pregelatinized HASCA was obtained in powder form from Roquette Frères (Lestrem, France) and contained approximately 70% of amylose chains and 30% of amylopectin. The DS was equal to 0.045 (number of moles of substituent/number of moles of anhydroglucose). Anhydrous ethanol was purchased from Commercial Alcohol Inc. (Brampton, Ontario, Canada). SA,G-2.7 was obtained exactly like described in US Patent No. 5,879,707. Acetaminophen was procured from Laboratoires Denis Giroux inc. (Ste-Hyacinthe, Quebec, Canada), and sodium chloride (NaCl) (crystals, lab grade) from Anachemia Ltd. (Montreal, Quebec, Canada). All chemicals were of reagent grade and were used without further purification.

2.2 SD HASCA manufacturing process

Suspensions consisting of amorphous HASCA of various weights and 80 g of a hydro-alcoholic solution (containing various % w/w water/ethanol) were heated at 70°C. The solutions were kept at this temperature for 1 hour under stirring. The solution was then cooled down to 35°C with stirring. A volume of pure ethanol, corresponding to a final alcohol to starch ratio of 4 (ml) to 1 (g), was added “slowly and gradually” to the solution. The final suspension was passed through a Büchi B-190 Mini Spray Dryer™ (Büchi, Flawill, Switzerland) at 140°C to obtain SD HASCA in the form of a fine, dry powder. The spray-dryer airflow rate was 601 NormLitre/hour.

Table 1 a & b describes the composition of the HASCA suspensions during the two operational steps, i.e. heating of the initial hydro-alcoholic suspensions and SD of the final suspensions: where % w/w WATER = the percent of water by weight in the starting hydro-alcoholic solution in which the powder is dispersed at the beginning of the process. 80 g of this solution serve to disperse each HASCA powder sample.

SOLUTION weight (g) = weight of the hydro-alcoholic solution employed to disperse each HASCA powder sample.

HASCA weight (g) = weight of the HASCA powder added to the hydro-alcoholic solution.

$\% \text{ w/w HASCA-I} = [\text{HASCA weight} / (\text{HASCA weight} + \text{SOLUTION weight})] * 100.$

$\% \text{ w/w water-I} = [(\text{water weight}) / (\text{HASCA weight} + \text{SOLUTION weight})] * 100.$

$\% \text{ w/w EtOH-I} = [(\text{ethanol weight}) / (\text{HASCA weight} + \text{SOLUTION weight})] * 100.$

EtOH added (g) = quantity (g) of ethanol added to the hydro-alcoholic suspension to obtain a SD suspension having a EtOH/HASCA-II ratio of 3.2.

EtOH/HASCA-II = 3.2 = ratio of the total weight of ethanol on the weight of HASCA in the suspension to be spray-dried.

$\% \text{ w/w HASCA-II} = [\text{HASCA weight} / (\text{HASCA weight} + \text{SOLUTION weight} + \text{EtOH added})] * 100.$

$\% \text{ w/w water-II} = [\text{water weight} / (\text{HASCA weight} + \text{SOLUTION weight} + \text{EtOH added})] * 100.$

$\% \text{ w/w EtOH-II} = [\text{EtOH total weight} / (\text{HASCA weight} + \text{SOLUTION weight} + \text{EtOH added})] * 100.$

2.3 X-ray diffraction

X-ray diffraction (XRD) was performed to characterize the crystalline or amorphous state of SD HASCA powder samples. Powder XRD patterns were obtained with an automatic Philips Diffractometer controlled by an IBM PC (50 acquisitions, $3-25^\circ\theta$, 1,100 points; acquisition delay 500 ms), using a Cu anticathode ($K_{\alpha 1}$ 1.5405 Å) with a nickel filter. A smoothing function was applied on the spectra for better reading of the peaks. SA,G-2.7 powder XRD pattern was obtained with an automatic Inel Diffractometer (Counter CPS120°, 35kV, 35 mA, Cobalt wavelength $K_{\alpha 1} = 1.7890$ Å).

2.4 Scanning electron microscopy (SEM)

The morphology of the samples prepared according to the manufacturing process described in Section 2.2 was studied by SEM (Hitachi S 4000, Hitachi, Japan). Prior to investigation, the samples were mounted on double adhesive tape and sputtered with a thin gold palladium coat.

2.5 True density

Helium pycnometry (Multivolume pycnometer 1305™, Micromeritics, Norcross, GA, USA) was undertaken. Sample holder volume was 5 ml, and HASCA sample weight was between 0.5 and 1.5 g. The results are expressed in g/cm³.

2.6 Surface area

Krypton adsorption/desorption isotherms were measured with a Micromeritics ASAP 2010™ instrument (Micromeritics, Norcross, GA, USA). HASCA samples were outgassed overnight at 200°C. Specific surface area was calculated from adsorption data in the relative pressure range of 0.10 to 0.28, included in the validity domain of the Brunauer-Emmett-Teller (BET) equation.¹² BET-specific surface area was calculated from the cross-sectional area of 0.218 nm² per krypton molecule, following I.U.P.A.C. recommendations.

2.7 Tablet hardness

SD HASCA tablets weighing 200 mg were prepared by direct compression. The excipient was compressed in a hydraulic press (Workshop Press PRM 8 type, Rassant Industries, Chartres, France) at a compaction load of 2.5 tons/cm² with a dwell time of 30 s (flat-faced punch die set). The diameter of all the tablets was 12.6 mm. Tablet hardness (Strong-Cobs or SC) was quantified with a hardness tester (ERWEKA® Type TBH 200, Erweka GmbH, Heusenstamm, Germany). The data presented here are the mean values of three measurements.

2.8 Drug-release evaluation

Matrix tablets were prepared by direct compression. SD HASCA, acetaminophen and NaCl were dry-mixed manually in a mortar. No lubricant was added to the formulation. Indeed, it was demonstrated earlier that magnesium stearate, at standard levels, did not influence the *in vitro* release profile of HASCA matrix tablets containing NaCl as well as their integrity.^{8,9} 600-mg tablets, containing 40% of acetaminophen as a model drug, 27.5% of NaCl and 32.5% of SD HASCA, were produced to investigate the influence of thermal treatment and SD on the release characteristics of SD HASCA tablets. They were prepared in a hydraulic press (Workshop Press

PRM 8 type, Rassant Industries, Chartres, France). All tablets were compressed at 2.5 tons/cm² for 30 s. The diameter of the tablets was 1.26 cm.

The drug-release properties of some typical SD HASCA matrix tablets were assessed by an *in vitro* dissolution test. Since HASCA is an ionic polymer used for oral, sustained drug-release, *in vitro* release experiments were conducted in a pH gradient simulating the pH evolution of the gastrointestinal tract. The tablets were placed individually in 900 ml of an hydrochloric acid medium (pH 1.2) simulating gastric pH, at 37°C, in U.S.P. XXIII Dissolution Apparatus No. 2 equipped with a rotating paddle (50 rpm). They were then transferred to a phosphate-buffered medium (pH 6.8) simulating jejunum pH, and finally, transferred to another phosphate-buffered medium (pH 7.4) simulating ileum pH, until the end of the test. The dissolution apparatus and all other experimental conditions remained the same. The pH gradient conditions were: pH 1.2 for 1 hour, pH 6.8 for 3 hours, and pH 7.4 until the end of the dissolution test (24 hours). The amount of acetaminophen released at predetermined time intervals was followed spectrophotometrically (244 nm). All formulations were tested in triplicate. The drug-release results are expressed as cumulative % in function of time (hours).

3 RESULTS AND DISCUSSION

3.1 Process design

SA,G-2.7 and HASCA produced at the lab scale both demonstrated excellent binding and sustained drug-release properties.^{1,2,8,9} However, HASCA produced at the pilot scale did not generate tablets suitable for sustained drug-release.

From the presence of large peaks at 15° and 23.2° (2θ) corresponding to d = 6.5 and 4.4 (Å), it was concluded that SA,G-2.7 had an essentially amorphous character with a minor crystalline fraction (Figure 1). The same was true with lab scale HASCA (data not shown). The crystalline part of SA,G-2.7 was considered as being essentially a V polymorph of amylose. This polymorph did not occur frequently in cereal starch compared to other crystalline forms of starch, i.e. A and B polymorphs.¹³ V-amylose, a generic term for crystalline amylose obtained as single helices, co-crystallizes with compounds such as iodine, fatty acids and alcohols.¹⁴⁻¹⁷ Especially for alcohols, these types of complexes mainly occur by precipitation of amylose with alcohols (methanol, ethanol, n-propanol) in heated, aqueous solution¹⁸⁻²¹ or from amylose

solubilized in DMSO.²² This might explain the presence of amylose-acetone or amylose-ethanol complexes in SA,G-2.7 or HASCA produced according to the original lab-scale process.

On the other hand, pilot-scale HASCA displays the characteristic pattern of a totally amorphous powder (data not shown), and is industrially produced as such for economical and technical reasons. In light of the laboratory process,^{1,2} pilot-scale HASCA was dispersed in hot water, then precipitated with ethanol to finally collect a dry powder possessing the required binding and sustained drug-release properties.^{8,9} The main drawback of this method is that very high volumes of organic solvent are needed to recover the product, with yields going to 1 part of solid recovered for up to 30 parts or more of ethanol.

Two main functions of the non-solvent may be distinguished: first, precipitation and crystallization of HASCA, if any, and, secondly, the removal of residual water to give a suitable dry powder. The first step is to dissolve the macromolecules. In the case of amylose, the macromolecules can be dispersed at a very low concentration in hot water.²³⁻²⁵ Then, the polymer is precipitated by a non-solvent addition. The problem with highly-diluted solutions is that they require very high quantities of non-solvent to precipitate and collect a dry powder. Increasing the starch concentration in the solution may solve the problem. However, due to the presence of its hydroxyl groups, amylose in aqueous solution forms a gel through hydrogen-bonding. Thus, raising the starch concentration in water heightens the apparent viscosity of the solution and the gel formation of starch.²⁶ A way to overcome this problem is to employ an organic solvent or water/organic solution as medium to limit the formation of a viscous starch paste.²⁷⁻²⁹ Various organic liquids like ethyl alcohol^{30,31} and isopropyl alcohol^{27-29,32} have been tested. It has been proposed that alcohol disrupts the amylose gel structure by bonding to hydroxyl groups on starch molecules. Unlike water-bonding, this binding is terminal and produces no connectivity between amylose molecules, reducing the apparent viscosity of the solution and resulting in amylose precipitation at high-alcohol concentrations.²⁶

Thus, keeping easier, more economical industrial production of HASCA in mind, an original process was designed to transform, by spray-drying (SD), amorphous pregelatinized HASCA into a suitable sustained drug-release excipient for matrix tablets, while drastically decreasing ethanol quantities.

It has been previously observed that 1) X-ray diffraction results of lab-scale batches, which were used as sustained-release matrices, showed the presence of a minor fraction of a substituted

amylose V-form dispersed in a continuous amorphous phase and 2) pilot-scale HASCA obtained as a pregelatinized amorphous powder did not show any binding or sustained-release properties. In view of these observations, it was first thought that the V-form was necessary to obtain a suitable, sustained drug-release excipient (see Figure 1). However, further results surprisingly showed that in fact this V-form was not necessary to obtain sustained drug-release properties, but even decreased the binding properties of SD HASCA. Anyway, a delicate equilibrium had to be maintained between: a) adequately dispersing and/or dissolving HASCA to allow crystalline re-arrangement of a fraction of HASCA shifting from the amorphous state to a V form, b) avoiding a too-high increase in viscosity to maintain acceptable SD conditions, and c) avoiding unfavourable HASCA gel formation and/or crystallization occurring before the SD process as the presence of a carboxylic function on glucosidic units of HASCA dramatically influences the gel-forming process through strong hydrogen-bonding. Furthermore, even if SD appears, at first glance, to be a practical method to easily remove large quantities of water from a pharmaceutical product, it is not obvious that methods and results, if any, obtained for native starches and starch derivatives differing in the nature of their substituents and/or amylose concentration could be directly applied to the SD of HASCA. Experiments are thus necessary in case of processes implying a peculiar thermal treatment and fast rates of drying, particularly when the amorphous/crystalline state is of essence in achieving good tableting and sustained drug-release properties. In fact, the process described herein is not just a drying process but more a process to transform an unsuitable product into an efficient sustained drug-release matrix tablet excipient

Thus, in a first step, hydro-alcoholic solutions with different water/ethanol ratios and HASCA powder concentrations were prepared. Water concentration had to remain as low as possible to limit dissolution of the starch, thus avoiding a too-high viscosity hindering agitation and homogenization. Since, it was first thought that a crystalline re-arrangement, i.e. the presence of a V-form fraction, was necessary [see figure 1], a sufficient amount of ethanol was added to attain that goal. Then, a volume of ethanol was added after heating the HASCA suspension. Note that the final EtOH/HASCA ratio of 3.2 was chosen to limit ethanol use as much as possible in the process for economical, environmental and safety reasons, while still allowing easy SD. The second step of the process consisted of recovering the product in the form of a dry powder by SD. Traditional chemical dehydration by non-solvent addition was discarded to avoid the necessity of large volumes of organic solvent. These working conditions facilitated

the easy production of HASCA powder samples whose properties are described in subsequent sections.

3.2 X-ray diffraction study

The XRD results on typical SD HASCA samples appear in Figure 2. The presence of a V-type complex in HASCA spray-dried batches was verified by XRD. The XRD diagram of the SD-A sample reveals reflections at Bragg angles $2\theta = 6.80^\circ$, 12.96° , 19.92° , and a less intense one at $2\theta = 21.88^\circ$. This XRD pattern is close to those reported previously for pure amylose-ethanol complexes.¹⁹ Table 2 reports that such peaks are, in fact, more characteristic of the Vh amylose polymorph although the diffraction peaks are broader.³³ A Vh amylose structure, often called a pseudo V-form, is indeed characterized by a larger structure. The V-type helix is a form of order existing in both crystalline and amorphous regions.³⁴

A progressive loss of the crystalline part is observed when decreasing % w/w HASCA-I and/or increasing % w/w water-I in the different spray-dried suspensions (Table 1 and Figure 2). In fact, usually higher volumes of ethanol are required to obtain highly crystalline complexes. Here, the crystalline part becomes more and more diluted compared to the amorphous part to a point that it is no longer detectable by XRD. Note that SD-F and SD-G are not differentiable from SD-E and are not presented in the figure for the purpose of clarity. SD samples generate the same type of patterns, and thus the same type of structures, i.e. a pseudo V-form dispersed in an amorphous matrix, although their respective proportions cannot be determined exactly here, until of course the pseudo V-form can no more be detected.

3.3 Scanning electron microscopy

A SEM picture of the starting material, i.e. amorphous pregelatinized HASCA obtained at the pilot level, appears in Figure 3. The initial product consisted of large, flat and splinter-shaped particles.

Products obtained by SD were also characterized by SEM (Figures 4-5). Samples from spray-dried suspensions were characterized by more or less collapsed spherical particles of various sizes (Figures 4 and 5). This typical shape appears when, under the drying action, the

solid forms a crust around each droplet, raising vapour pressure inside. Collapsed particles are created when the vapour is released.³⁵ SD-A (Figure 4) contains large, smooth, polyhedral particles with small more or less collapsed spherical particles often agglomerated on them. On the other hand, SD-D is composed of small collapsed spherical particles together forming larger agglomerates (Figure 5). The main preparation difference between these two samples is, on the one hand, the higher % w/w HASCA-I for SD-A, and on the other hand, the lower % w/w water-I for SD-A compared to SD-D (Table 1). Both factors do not favour HASCA's complete dissolution for SD-A compared to SD-D. In fact, the water/ethanol (p/p) ratio is approximately equal to 1.9 for SD-A and 2.9 for SD-D. This could explain the presence of these large particles in SD-A, most probably corresponding to the initial amorphous particles that are only partially dissolved. Thus, in the case of SD-D, a major part of the initial starch product is dissolved before being spray-dried, and the general appearance will be more typical of a spray-dried product. On the one hand, increasing water concentration helps to dissolve HASCA, which is a necessary condition for the formation of a pseudo-V-amylose complex, because amylose chains have to be free for that purpose. On the other hand, the SD process being developed to decrease ethanol concentration will not lead to amounts of pseudo-V-amylose detectable by XRD, even if large amounts of amylose are dissolved previously (Figure 2).

3.4 True density

The true density values of samples SD-A and SD-D are enumerated in Table 3. True density results may be interpreted in light of the information garnered by SEM. SD-D had a lower true density than SD-A. Indeed, SD-D was composed of small, more or less collapsed spherical particles resulting from the SD of HASCA, which had almost been fully dissolved (Figure 5). It has been mentioned earlier that under the drying action, the solid in the solution formed a crust around each droplet, raising vapour pressure inside. Eventually, collapsed particles were formed when the vapour was released. Such structures were obviously less dense than plain particles. Indeed, SD-A contained large, smooth, polyhedral particles with small, more or less collapsed spherical particles often agglomerated on them (Figure 4). These large particles appeared as plain particles and likely did not present porous structures, which resulted in increased global true density. Also, SD-A had a lower true density than amorphous particles.

Again, this could have been related to the bulk aspect of small particles. Due to surface coagulation and vapour release, SD-A small particles may have become closed structures with internal porosity unlike that of amorphous particles. In fact, amorphous HASCA had a much higher density than all spray-dried samples, which confirms our interpretation of the true density values based on the open or closed porosity of HASCA particles.

3.5 Surface area

The specific surface area value of a typical SD sample, i.e. SD-D, has been obtained to gain supplementary information on the type of product obtained by SD ($S = 2.28 \text{ m}^2/\text{g}$).

3.6 Tablet hardness

It was not possible to obtain tablets with the initial amorphous pregelatinized HASCA pilot batch, even at very high compression forces (up to $5 \text{ tons}/\text{cm}^2$). Table 4 gives the hardness values of compacts generated by SD HASCA. Clearly, the SD process produces tablets whose mechanical properties vary from adequate to excellent.

Some general trends can be underlined concerning the concentration of the different compounds in the initial hydro-alcoholic suspension and the SD suspension. Figures 6-8 depict the influence of various parameters of the initial hydro-alcoholic and SD suspensions on tablet hardness. Figure 6 charts the influence of % w/w HASCA-I of the initial hydro-alcoholic HASCA suspensions on HASCA tablet hardness for different water concentrations. A quasi-linear relationship was observed between tablet hardness and % w/w HASCA-I of the initial hydro-alcoholic solution for the 11-17% w/w range. Interestingly, lower water concentrations of the starting hydro-alcoholic solution followed the same trend in parallel but gave higher tablet hardness values. We can assume that decreasing powder weight while keeping the same water concentration allowed better dissolution of the initial HASCA dispersion. Considering that the initial HASCA particles did not show any binding properties, we may emit the hypothesis that the newly-formed small particles are responsible for the increased hardness. Indeed, we can suppose that augmenting the number of smaller particles enlarged the surface area of the particulate product and, consequently, provided a higher number of binding points. The

progressive disappearance of the large HASCA particles, due to their progressive dissolution induced by the rising water/HASCA ratio, thus elicited increased hardness. Figure 7 profiles the influence of HASCA concentration in the SD dispersion (% w/w HASCA-II) on tablet hardness. The final ethanol addition, which allowed apparent viscosity reduction of the suspension before SD, did not really change the earlier observations. Surprisingly, the relationship appeared to be sigmoid when values obtained for the different water concentrations were pooled, and a maximum hardness value was obtained near 9.5% p/p with less HASCA. Figure 8 enunciates the influence of % w/w WATER of the starting hydro-alcoholic solution on tablet strength for different weights of HASCA powder dispersed in 80 g of the hydro-alcoholic solution. Clearly, increasing water concentration in the starting hydro-alcoholic solution for the same powder quantity enhanced tablet hardness until a certain limit was reached.

Further, an aqueous HASCA solution was prepared under the same conditions as for SD-G, but no ethanol was added before SD. Not only was this solution difficult to manipulate because of its high viscosity, but it was also impossible to end the experiment with a lab-scale spray dryer. The high viscosity of this solution seemed to attract too many problems, confirming the necessity of the hydro-alcoholic solution in the case of industrial manufacturing.

Thus, the two key parameters for HASCA excellent binding properties are powder and water concentrations during the first manufacturing step, i.e. heating of the initial hydro-alcoholic suspension. A compromise must be reached between targeting very high hardness through a high-water concentration and limiting viscosity through higher alcohol concentration. In the second stage, the addition of ethanol is more concerned with decreasing viscosity to easily process the suspension through the spray dryer than having an effect on material properties.

Finally, binding properties do not appear to be linked to the presence of a Vh form of amylose, as the most crystalline samples are the ones giving the weakest tablets (Figure 2 and Table 4). On the other hand, tablet hardness rose with water concentration, though these conditions did not lead to the appearance of a Vh form of amylose. It can be hypothesized that increasing tablet hardness was obtained by first decreasing the particle size of amorphous pregelatinized HASCA through SD. Second, the combination of water and ethanol may have had a plasticizer effect, helping partial melting of the excipient and particle re-arrangement under compression. The peculiar melting process was demonstrated earlier by SEM and porosimetry in the case of SA,G-2.7, although no explanation was provided.⁶

3.7 Drug-release evaluation

Typical drug-release profiles from matrix tablets made of spray-dried HASCA are shown in Figure 9. SD-A, SD-D and SD-F were chosen because they present different crystalline levels and different binding properties. Acetaminophen release was found to be similar for the three samples. The time for 95% drug-release was equal to 16:30 hours, and it could be said that SD HASCA matrix systems exhibited sustained drug-release properties. Thus, combined with the heating of HASCA hydro-alcoholic suspensions, the SD process was able to restore binding and sustained drug-release properties. Further, it appears that within the limits of this protocol, variations in hydro-alcoholic composition only affected tableting properties, and did not influence the drug-release rate. The presence of the Vh form of HASCA appears to be unnecessary to obtain sustained drug-release (Figures 2 and 9), but also its concentration does not influence the drug-release process, provided it remains as a minor component in the amorphous matrix.. This is certainly an advantage as it makes the method robust and allows us to focus on the experimental conditions of heating HASCA hydro-alcoholic suspensions to optimize tablet strength in the design of an industrial manufacturing process.

4 CONCLUSION

Pregelatinized amorphous HASCA produced on a pilot scale appeared to be unsuitable for tableting and sustained drug-release. The main drawback of the laboratory process, precipitation by a non-solvent, was that very high volumes of ethanol were used to recover the product with yields going to 1 part of solid recovered for up to 30 parts and more of ethanol. An original process was designed to transform totally amorphous pregelatinized HASCA by SD into a suitable sustained drug-release excipient for matrix tablets while decreasing ethanol quantities and to prepare the scale up for easier and economical industrial production of HASCA.³⁶ This process involves a final EtOH/HASCA ratio of 3.2, which is an advantage for economical, environmental and safety reasons. The two key parameters for obtaining excellent SD HASCA-binding properties are powder and water concentrations during the first manufacturing step, i.e. heating of the initial hydro-alcoholic suspension. A compromise must be reached between

targeting very high hardness through high-water concentration and limiting viscosity through higher alcohol concentration. In the second stage, the addition of ethanol before SD is more concerned with decreasing viscosity to easily process the suspension through the spray dryer than having an effect on material properties. Binding properties do not appear to be linked to the presence of a Vh form of amylose, as the most crystalline samples are the ones giving the weakest tablets. On the other hand, high-water concentration leads to high tablet hardness, i.e. inverse conditions evoking the appearance of a Vh form of amylose. We hypothesize that increasing tablet hardness is possible by first decreasing the particle size of amorphous HASCA through SD. Second, the combination of water and ethanol may have a plasticizer effect, helping partial melting of the excipient and particle re-arrangement under compression. Finally, it appears that variations in hydro-alcoholic composition affect only tableting properties, and do not influence the drug-release rate. The presence of the Vh form of HASCA appears to be unnecessary to obtain sustained drug-release, but also its concentration does not influence the drug-release process, provided it remains as a minor component in the amorphous matrix. This is certainly an advantage, making the method robust and focusing on the experimental conditions of heating HASCA hydro-alcoholic suspensions, to optimize tablet strength in the design of an industrial manufacturing process.

REFERENCES

1. Cartilier, L.; Moussa, I.; Chebli, C.; Buczkowski, S. Substituted amylose as a matrix for sustained drug release. US Patent No. 5,879,707, 1999.
2. Chebli, C.; Moussa, I.; Buczkowski, S.; Cartilier, L., Substituted amylose as a matrix for sustained drug release. *Pharm. Res.* **1999**, 16 (9), 1436-1440.
3. Chebli, C.; Cartilier, L., Effect of some physical parameters on the sustained drug-release properties of substituted amylose matrice. *Int. J. Pharm.* **2000**, 193 (2), 167-173.
4. Rahmouni, M.; Lenaerts, V.; Massuelle, D.; Doelker, E.; Leroux, J. C., Influence of physical parameters and lubricants on compaction properties of granulated and non-granulated cross-linked high amylose starch. *Chem. Pharm. Bull.* **2002**, 50 (9), 1155-1162.
5. Hancock, B. C.; Carlson, G. T.; Ladipo, D. D.; Langdon, B. A.; Mullarney, M. P., The powder flow and compact mechanical properties of two recently developed matrix-forming polymers. *J. Pharm. Pharmacol.* **2001**, 53 (9), 1193-1199.
6. Moghadam, S. H.; Wang, H. W.; Saddar El-Leithy, E.; Chebli, C.; Cartilier, L., Substituted amylose matrices for oral drug delivery. *Biomed. Mater.* **2007**, 2, S71-S77.
7. Chebli, C.; Cartilier, L.; Hartman, N. G., Substituted amylose as a matrix for sustained-drug release: a biodegradation study. *Int. J. Pharm.* **2001**, 222 (2), 183-189.
8. Cartilier, L.; Ungur, M.; Chebli, C. Tablet formulation for sustained drug-release. Canadian Patent Application, No. 2,491,665, December 24, 2004.
9. Ungur M.; Yonis N.; Chebli C.; Cartilier L., The evaluation of carboxymethylamylose for oral drug delivery systems: from laboratory to pilot scale, 3rd International Symposium on Advanced Biomaterials/Biomechanics, Montreal, Canada, 2005; Book of Abstracts, p 271.
10. Bolhuis, G. K.; van Kamp, H. V.; Lerk, C. F., On the similarity of sodium starch glycolate from different sources. *Drug. Dev. Ind. Pharm.* **1986**, 12 (4), 621-630.
11. Edge, S.; Miller, R. W., Sodium starch glycolate. In *Handbook of Pharmaceutical Excipients*, 5th ed.; Rowe R. C.; Sheskey P. J.; Owen S. C., Eds. Pharmaceutical Press / American Pharmacists Association: London-Chicago, 2005; pp 701-704.
12. Gregg, S. J.; Sing, K. S. W., *Adsorption, Surface Area and Porosity*, 2nd ed.; Academic Press: London 1982, p44.
13. Buléon, A.; Duprat, F.; Booy, F. P.; Chanzy, H., Single crystals of amylose complexed with a low degree of polymerization. *Carbohydr. Polym.* **1984**, 4 (3), 161-173.
14. Rundle, R. E.; Edwards, F. C., The configuration of starch in the starch-iodine complex. IV. An X-ray diffraction investigation of butanol-precipitated amylose. *J. Am. Chem. Soc.* **1943**, 65, 2200-2203.
15. Godet, M. C.; Buléon, A.; Tran, V.; Colonna, P., Structural features of fatty acid-amylose complexes. *Carbohydr. Polym.* **1993**, 21 (2-3), 91-95.
16. Hinkle, M. E.; Zobel, H. F., X-ray diffraction of oriented amylose fibers. III. The structure of amylose-n-Butanol complexes. *Biopolymers* **1968**, 6, 1119-1128.
17. Buléon, A.; Delage, M. M.; Brisson, J.; Chanzy, H., Single crystals of amylose complexed with isopropanol and acetone. *Int. J. Biol. Macromol.* **1990**, 12 (1), 25-33.
18. Valletta, R. M.; Germino, F. J.; Lang, R. E.; Moshy, R. J., Amylose "V" complexes: low molecular weight primary alcohols. *J. Polym. Sci.: Part A* **1964**, 2, 1085-1094.
19. Bear, R. S., The significance of the V X-ray diffraction patterns of starches. *J. Am. Chem. Soc.* **1942**, 64, 1388-1391.

20. Helbert, W.; Chanzy, H., Single crystals of V amylose complexed with n-butanol or n-pentanol: structural features and properties. *Int. J. Biol. Macromol.* **1994**, 16 (4), 207-213.
21. Katz, J. R.; Derksen, J. C., IX Das Röntgenspektrum der α -Diamylose stimmt weitgehend mit dem gewisser Stärkepräparate überein. *Z. Physik. Chem.* **1932**, A158, 337.
22. Germino, F. J.; Valletta, R. M., Amylose V complexes from dimethyl sulfoxide solutions. *J. Polym. Sci.: Part A: General Papers* **1964**, 2 (11), 4757-4763.
23. Whittam, M. A.; Orford, M. D.; Ring, S. G.; Clark, S. A.; Parker, M. L.; Cairns, P.; Miles, M. J., Aqueous dissolution of crystalline and amorphous amylose-alcohol complexes. *Int. J. Biol. Macromol.* **1989**, 11 (6), 339-344.
24. Yamashita, Y.; Nishio, H., Single crystals of amylose V complexes. II. Crystals with 7_1 helical configuration. *J. Polym. Sci.: Part A-2: Polym. Phys.* **1966**, 4 (2), 161-171.
25. Booy, F. P.; Chanzy, H.; Sarko, A., Electron diffraction study of single crystals of amylose complexed with n-butanol. *Biopolymers* **1979**, 18 (9), 2261-2266.
26. McGrane, S. J.; Mainwaring, D. E.; Cornell, H. J.; Rix, C. J., The role of hydrogen bonding in amylose gelation. *Starch/Stärke* **2004**, 56 (3-4), 122-131.
27. Tijssen, C. J.; Scherpenkate, H. J.; Stamhuis, E. J.; Beenackers, A. A. C. M., Optimisation of the process conditions for the modification of starch. *Chem. Eng. Sci.* **1999**, 54 (13-14), 2765-2772.
28. Tijssen, C. J.; Kolk, H. J.; Stamhuis, E. J.; Beenackers, A. A. C. M., An experimental study on the carboxymethylation of granular potato starch in non-aqueous media. *Carbohydr. Polym.* **2001**, 45 (3), 219-226.
29. Tijssen, C. J.; Voncken, R. M.; Beenackers, A. A. C. M., Design of a continuous process for the production of highly substituted granular carboxymethyl starch. *Chem. Eng. Sci.* **2001**, 56 (2), 411-418.
30. Sloan, J. W.; Mehlretter, C. L.; Senti, F. R., Carboxymethyl high-amylose starch. *J. Chem. Eng. Data* **1962**, 7, 156-158.
31. Thewlis, B. H., Carboxymethylation of wheat starch. *Starch/Stärke* **1969**, 21, 21-24.
32. Kooijman, L. M.; Ganzeveld K.J.; Manurung R.M.; Heeres H.J., Experimental studies on the carboxymethylation of arrowroot starch in isopropanol-water media. *Starch / Stärke* **2003**, 55 (11), 495-503.
33. Le Bail, P.; Bizot, H.; Pontoire, B.; Buléon, A., Polymorphic transitions of amylose-ethanol crystalline complexes induced by moisture exchanges. *Starch/Stärke* **1995**, 47 (6), 229-232.
34. Veregin, R. P.; Fyfe, C. A.; Marchessault, R. H., Investigation of the crystalline "V" amylose complexes by high-resolution carbon-13 CP/MAS NMR spectroscopy. *Macromolecules* **1987**, 20 (12), 3007-3012.
35. Masters, K., Drying of droplets/sprays. In *Spray Drying Handbook*, 4th ed.; Longman Scientific & Technical London, 1985; pp 298-342.
36. Brouillet, F.; Bataille, B.; Baylac, G.; Cartilier, L. High-amylose sodium carboxymethyl starch sustained release excipient and process for preparing the same. PCT Patent Application No. PCT/CA2008/001089, June 5, 2008

LEGENDS

Figure 1. Powder X-ray diffraction pattern of SA,G-2.7 sample produced at the laboratory scale.

Figure 2. Powder X-ray diffraction patterns of different HASCA samples produced by spray-drying.

Figure 3. Scanning electron microscope picture of amorphous HASCA particles.

Figure 4. Scanning electron microscope picture of SD-A HASCA particles.

Figure 5. Scanning electron microscope picture of SD-D HASCA particles.

Figure 6. Influence of % w/w HASCA-I of initial hydro-alcoholic HASCA suspensions on HASCA tablet hardness for different water concentrations of the starting hydro-alcoholic solution (○: 65.22% w/w WATER; ■: 74.47% w/w WATER).

Figure 7. Influence of HASCA concentration in spray-drying solution (% w/w HASCA-II) on HASCA tablet hardness.

Figure 8. Influence of % w/w WATER of the starting hydro-alcoholic solution on HASCA tablet hardness for different weights of HASCA powder dispersed in 80 g of hydro-alcoholic solution (■: 12 g HASCA; ◆: 10 g HASCA).

Figure 9. Cumulative percentage of acetaminophen released *in vitro* from optimized HASCA matrices (32.5% of HASCA, 40% of acetaminophen, and 27.5% of NaCl) in standard pH gradient conditions (▲: SD-A, ○: SD-D, □: SD-F).

FIGURES

Figure 1

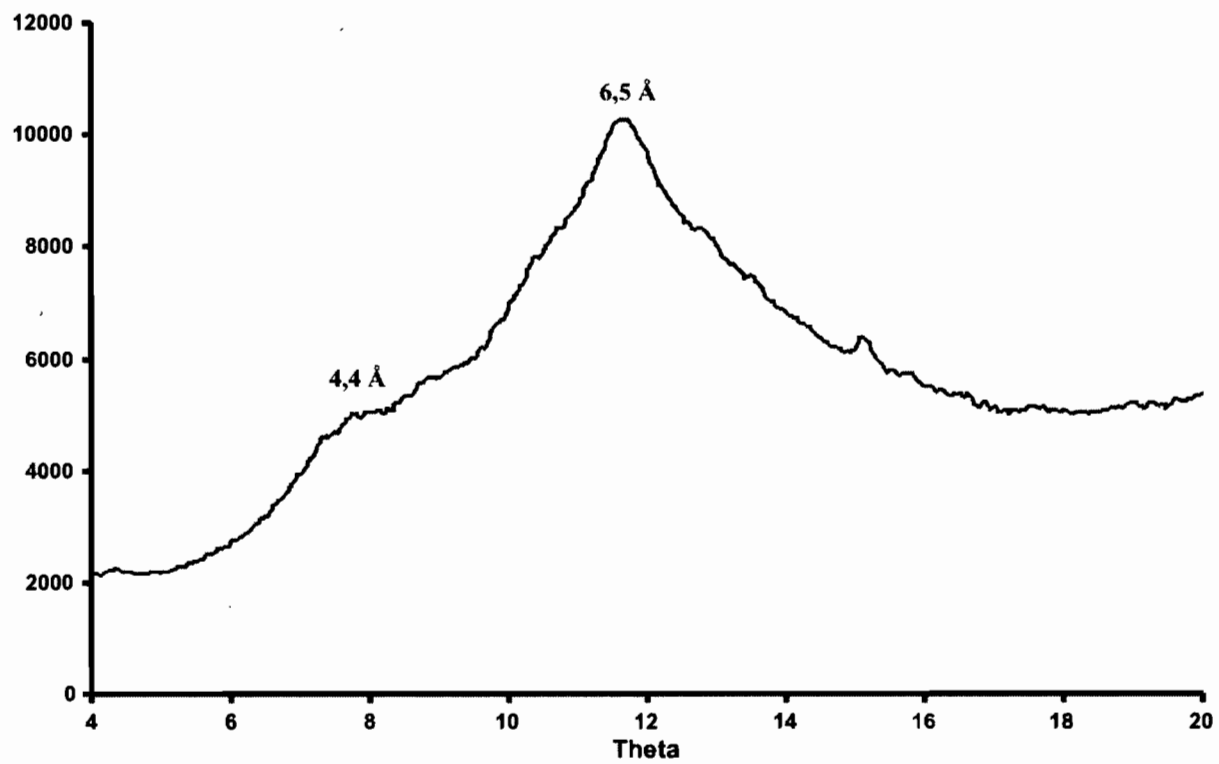


Figure 2

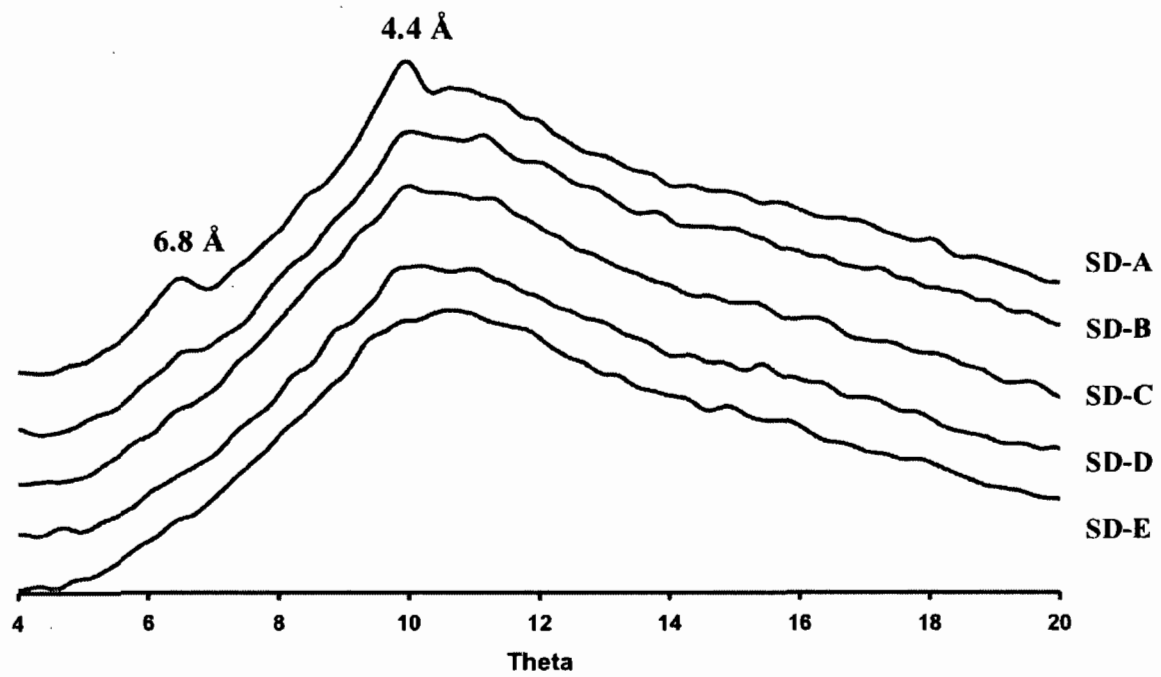


Figure 3

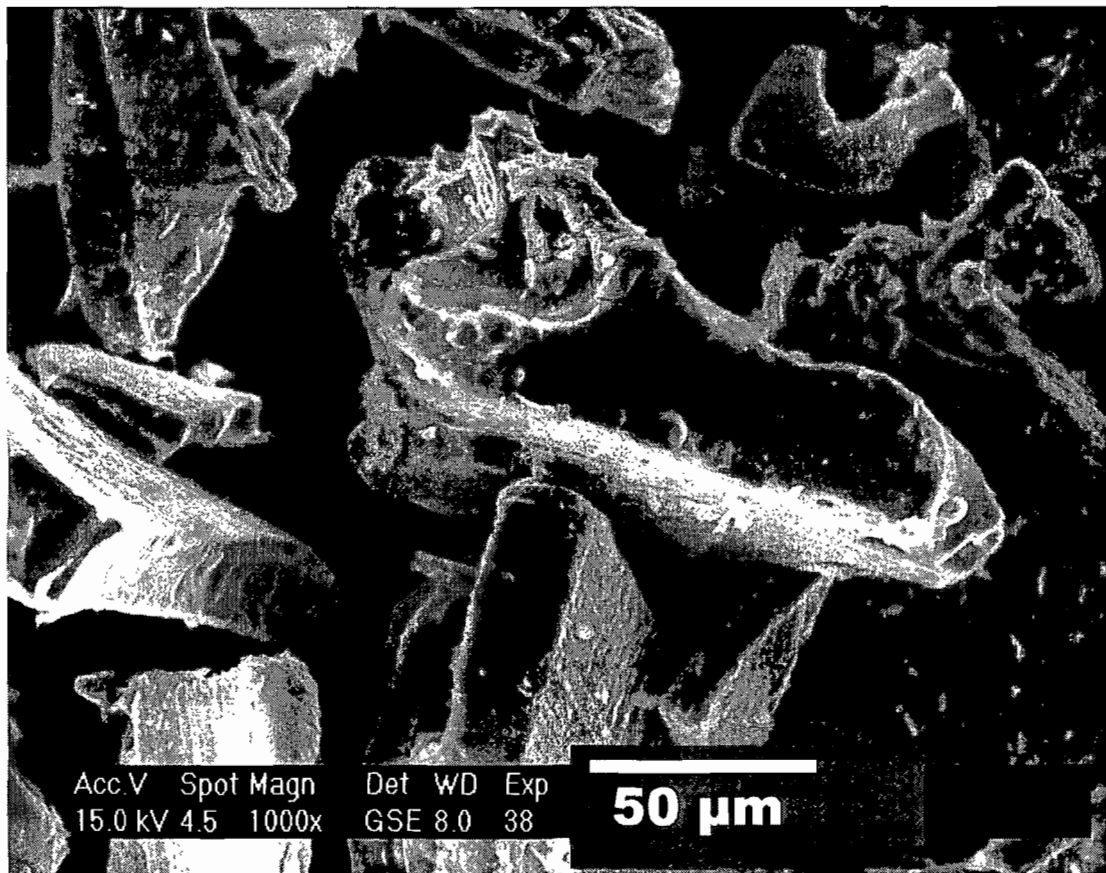


Figure 4

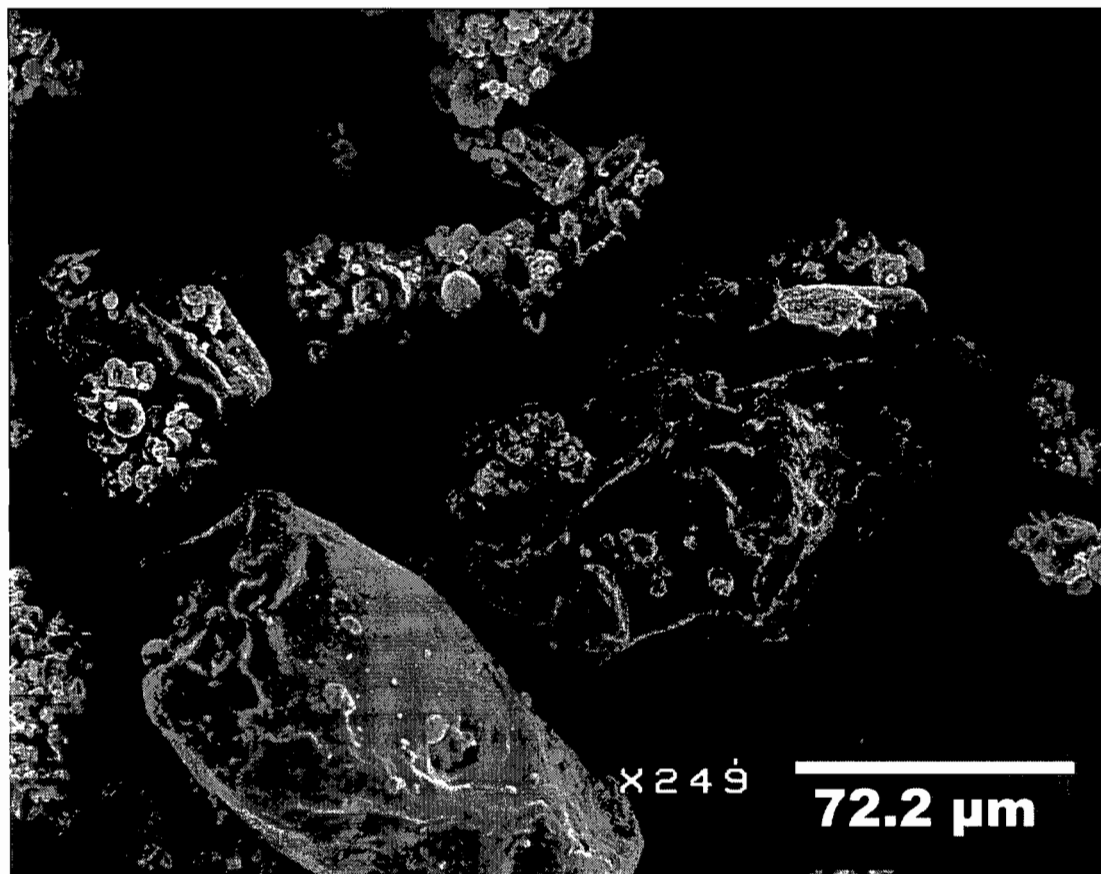


Figure 5

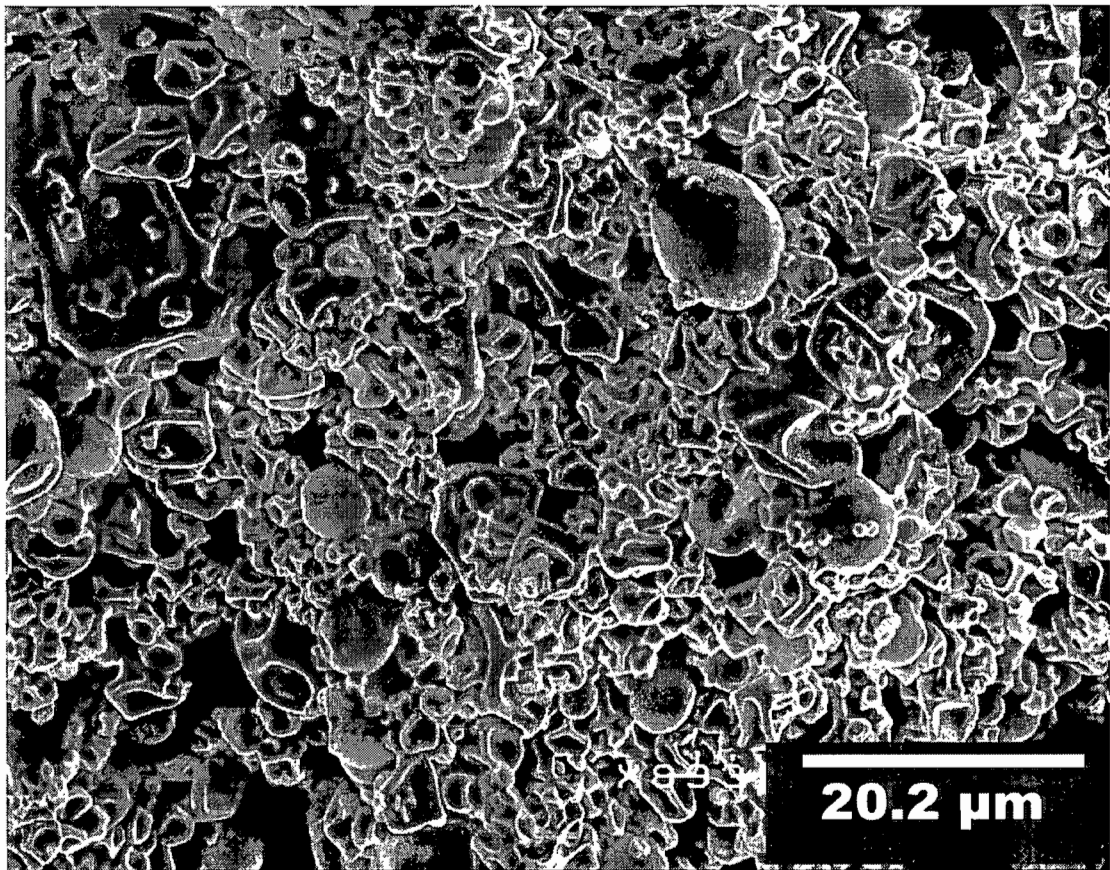


Figure 6

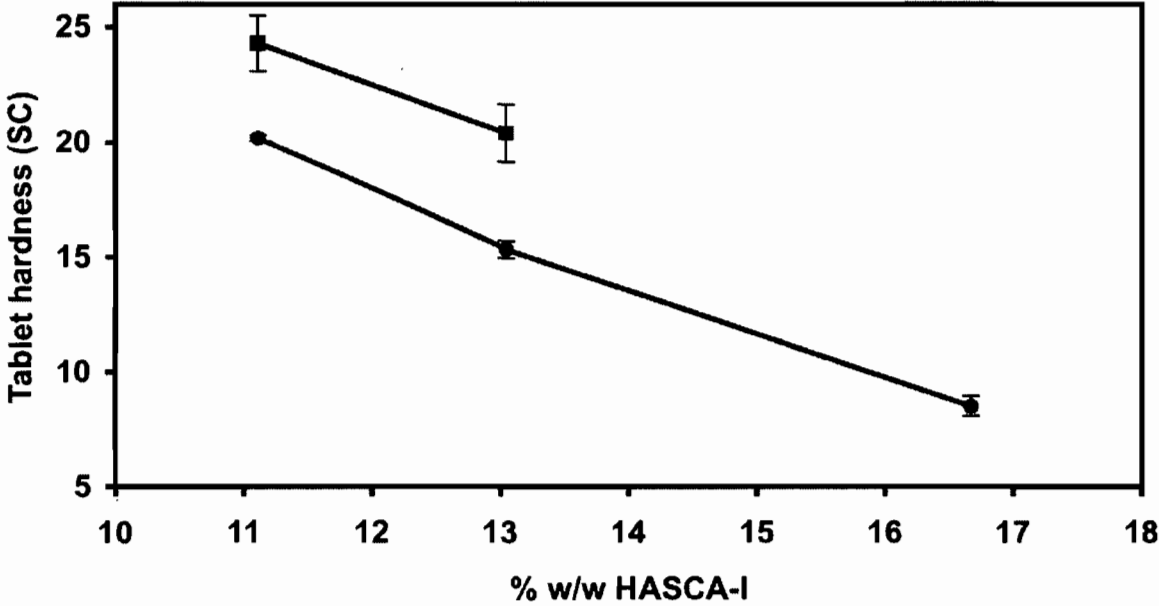


Figure 7

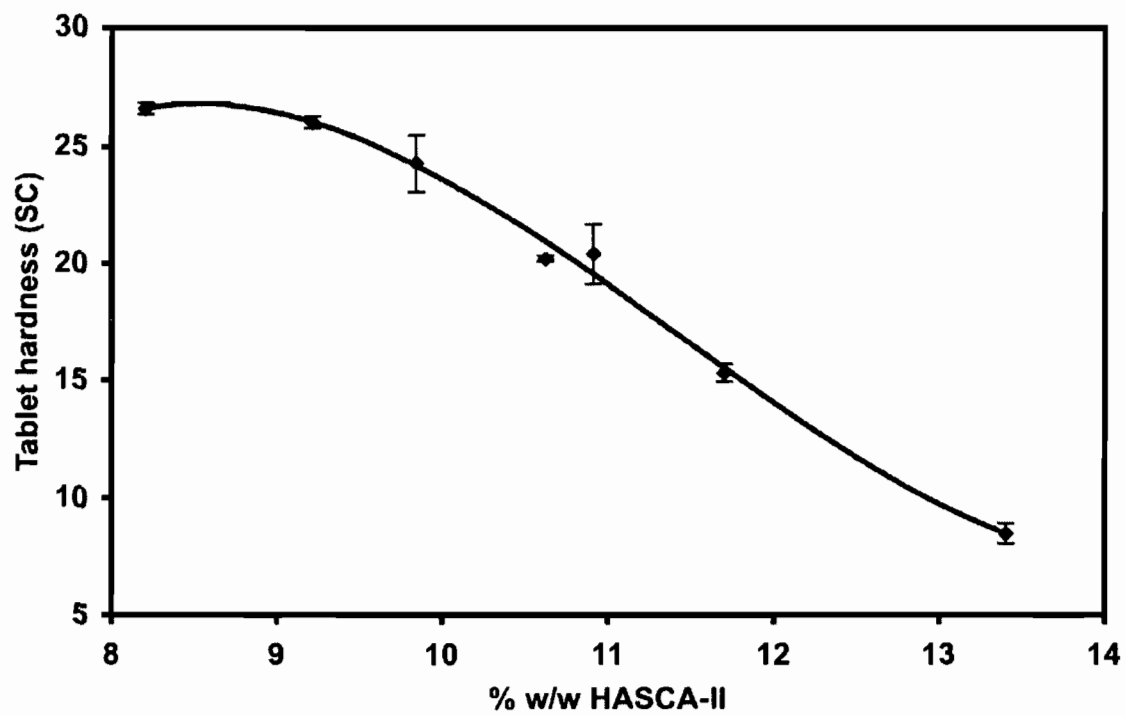


Figure 8.

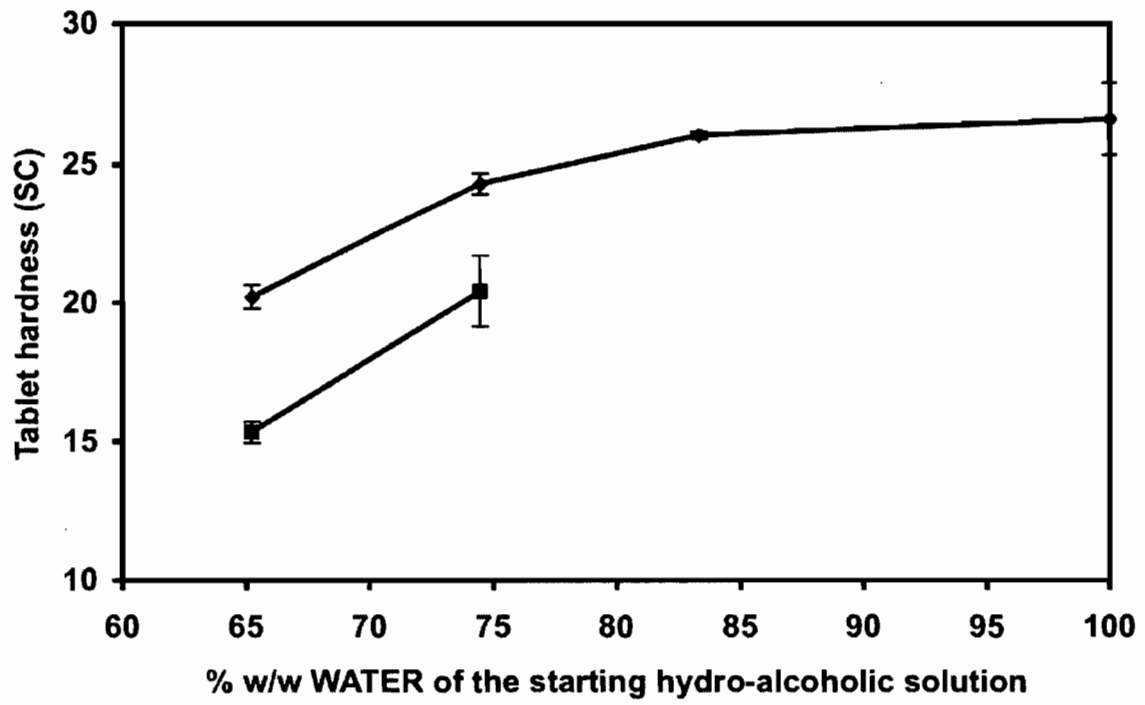
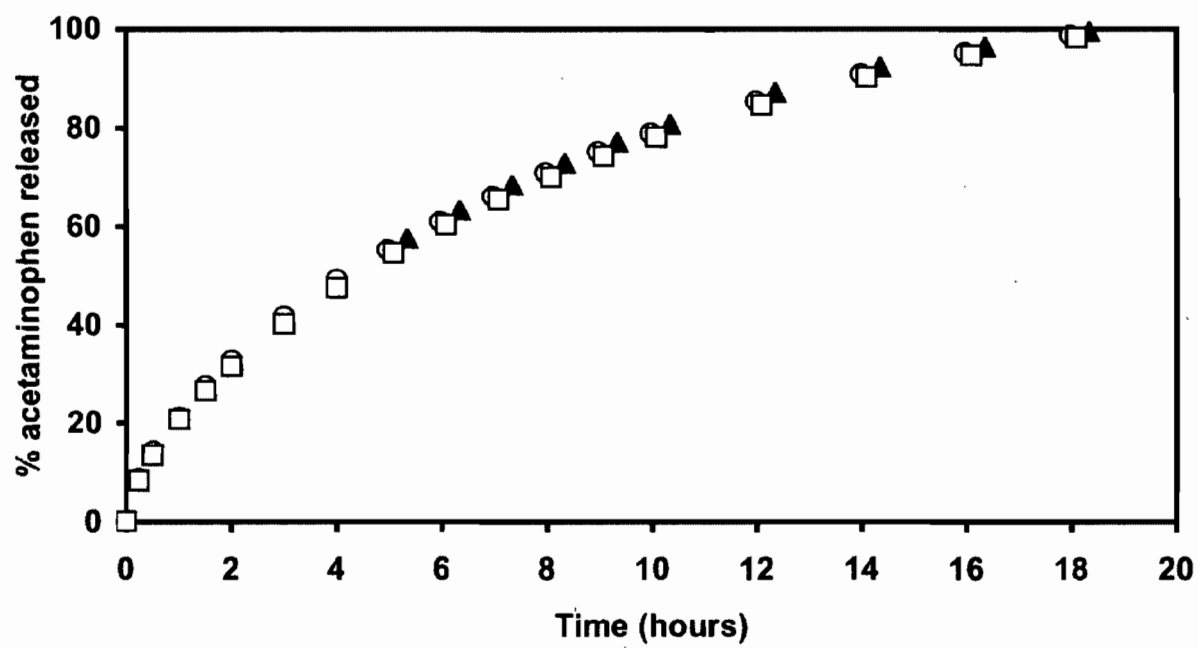


Figure 9



TABLES

Table 1. Compositions of (a) HASCA initial hydro-alcoholic suspensions (heating step) and (b) spray-drying suspensions (drying step)

(a) Initial hydro-alcoholic suspensions

Batch	% w/w WATER	SOLUTION weight (g)	HASCA weight (g)	% w/w HASCA-I	% w/w water-I	% w/w EtOH-I
A	65.22	80	16	16.67	54.35	28.99
B	65.22	80	12	13.04	56.71	30.25
C	65.22	80	10	11.11	57.97	30.92
D	74.47	80	12	13.04	64.75	22.20
E	74.47	80	10	11.11	66.19	22.70
F	83.33	80	10	11.11	74.07	14.81
G	100.00	80	10	11.11	88.89	0.00

(b) Spray-drying suspensions

Batch	EtOH added (g)	% w/w HASCA-II	% w/w water-II	% w/w EtOH-II	EtOH/HASCA-II
A	23.36	13.40	43.71	42.88	3.2
B	10.56	11.70	50.87	37.43	3.2
C	4.16	10.62	55.41	33.97	3.2
D	18.00	10.91	54.12	34.97	3.2
E	11.60	9.84	58.60	31.56	3.2
F	18.64	9.21	61.36	29.43	3.2
G	32.00	8.20	65.57	26.23	3.2

Table 2. Observed distances (Å) for HASCA and different types of V-amylose complexes reported in the literature

Reference	Organic solvent	Observed d-spacings (Å)			
SD-HASCA <i>This work</i>	ethanol	4	4.4	6.8	12.9
SA,G-2.7 <i>This work</i>	acetone		4.4	6.5	
Pure V-amylose <i>Bear (1942)¹⁹</i>	ethanol		4.5	7	
Pure Vh amylose <i>Le Bail et al. (1995)³³</i>	ethanol	3.93	4.47	6.84	11.87

Table 3. Density values of typical HASCA samples.

HASCA type	Density (g/cm³)
SD-A	1.26 ± 0.03
SD-D	1.04 ± 0.10
Amorphous starting material	1.48 ± 0.01

Table 4. Hardness determined for 200-mg tablets ($\varnothing=12.6$ mm, $F= 2.5$ tons/cm²) of pure SD

HASCA

SD HASCA type	Mean \pm SD (Strong-Cobbs)
SD-A	8.5 \pm 0.4
SD-B	15.3 \pm 0.4
SD-C	20.2 \pm 0.1
SD-D	20.4 \pm 1.3
SD-E	24.3 \pm 1.2
SD-F	26.0 \pm 0.2
SD-G	26.6 \pm 0.2

Article Scientifique n°2 :

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



High-amylose sodium carboxymethyl starch matrices for oral, sustained drug-release: Formulation aspects and *in vitro* drug-release evaluation

F. Brouillet^{a,b}, B. Bataille^b, L. Cartilier^{a,*}

^a Faculty of Pharmacy, University of Montreal, Montreal (Quebec) Canada

^b Faculty of Pharmacy UMR CIRAD 016, Université Montpellier 1, Montpellier, France

Received 5 July 2007; received in revised form 25 November 2007; accepted 20 December 2007
Available online 8 January 2008

Abstract

High-amylose sodium carboxymethyl starch (HASCA), produced by spray-drying (SD), was previously shown to have interesting properties as a promising pharmaceutical sustained drug-release tablet excipient for direct compression, including ease of manufacture and high crushing strength.

This study describes the effects of some important formulation parameters, such as compression force (CF), tablet weight (TW), drug-loading and electrolyte particle size, on acetaminophen-release performances from sustained drug-release matrix tablets based on HASCA. An interesting linear relationship between TW and release time was observed for a typical formulation of the system consisting of 40% (w/w) acetaminophen as model drug and 27.5% NaCl as model electrolyte dry-mixed with HASCA. Application of the Peppas and Sahlin model gave a better understanding of the mechanisms involved in drug-release from the HASCA matrix system, which is mainly controlled by surface gel layer formation. Indeed, augmenting TW increased the contribution of the diffusion mechanism. CFs ranging from 1 to 2.5 tonnes/cm² had no significant influence on the release properties of tablets weighing 400 or 600 mg. NaCl particle size did not affect the acetaminophen-release profile.

Finally, these results prove that the new SD process developed for HASCA manufacture is suitable for obtaining similar-quality HASCA in terms of release and compression performances.

© 2007 Elsevier B.V. All rights reserved.

Keywords: Drug delivery; Sustained release; Excipient; Polymer; Tablet; Matrix; Starch; Amylose; *In vitro*

1. Introduction

The widespread success of hydrophilic polymers in matrix tablets as systems for oral, controlled drug-release can be attributed to their ease of manufacture, relatively low cost, biocompatibility, favourable *in vivo* performance and versatility in controlling the release of drugs with a wide range of physico-chemical properties.

Starch is composed of amylose and amylopectin, essentially a linear polymer of glucopyranose units and a branched poly-

mer (Bilaliedis, 1991). It is possible to chemically modify their hydroxyl groups by an etherification process resulting in substituted amylose (SA) (Cartilier et al., 1999). These polymers are referred to as SA,R-*n*, where R defines the substituent, typically 1,2-epoxypropanol (or glycidol = G), and *n* represents the degree of substitution (DS) expressed as the ratio mole of substituent/kg of amylose. High-amylose cornstarch, which contains 70% of amylose chains and 30% of amylopectin, has been instrumental in producing SA polymers.

Tablets have been prepared by direct compression, i.e. dry-mixing of drug and SA,G-*n*, followed by compression, which is the easiest way to manufacture an oral dosage form. SA,G-2.7 polymeric matrices allowed nearly constant *in vitro* drug-release (Cartilier et al., 1999; Chebli et al., 1999; Chebli and Cartilier, 2000). Compression forces (CFs) ranging from 0.5 to 5.0 tonnes/cm² had no significant effect on the release properties

* Corresponding author at: Faculty of Pharmacy, University of Montreal, P.O. Box 6128, Downtown Station, Montreal (Quebec), Canada H3C 3J7.
Tel.: +1 514 343 2470; fax: +1 514 343 2102.

E-mail address: [REDACTED]

of SA,G-*n* polymers with a DS greater than 1.5. Release time was directly proportional to tablet weight (TW) for tablets containing 10% of acetaminophen. Sustained drug-release matrix systems based on SA,G technology have large ranges of use for drug-loading, drug-solubility and TW (Cartilier et al., 1999; Chebli and Cartilier, 2000). Another striking feature of this drug delivery system is that the high crushing strength values of these tablets (Cartilier et al., 1999) are due to an unusual sintering process occurring during tableting, with only the tablet's external layer going through densification, deformation and partial melting (Moghadam et al., 2007).

High-amylose sodium carboxymethyl starch (HASCA), obtained at a lab-scale, has been proposed recently as suitable material for oral matrix tablets (Cartilier et al., 2005; Ungur et al., 2005). These tablets can be improved by the addition of electrolytes as the polymer is ionic. Such addition permits the integrity of swollen matrix tablets to be maintained when they are immersed in a medium undergoing pH changes simulating the pH evolution of the environment surrounding an oral, pharmaceutical dosage form transiting along the gastrointestinal tract while allowing controlled and sustained drug-release with a remarkable, close-to-linear release profile (Cartilier et al., 2005). Adding the right amount of electrolytes maintains equilibrium between (a) the hydrogen bonds created through –COOH and –OH associations, which enhance gel strength and maintain matrix structure, and (b) swelling of the polymer chains, increased by their repulsion of –COO[−] groups, which gives the matrix its necessary elasticity. Other factors also need to be considered: the effect of porosity after dissolution of the drug and electrolyte on gel structure; the effect of NaCl on gel viscosity and, therefore, on drug diffusion; the effect of creating an intramatrix buffer system on gel structure and all other factors affecting it, such as the nature and concentration of the drug, electrolytes and other excipients as well as pH conditions of the external medium (Domingues Nabais et al., 2007). Further, the combined presence of NaCl and polymer carboxylic groups creates a buffered matrix, which renders the matrix insensitive to pH changes of the surrounding medium (Domingues Nabais et al., 2007).

Because of industrial constraints, HASCA was prepared on a pilot-scale in totally amorphous form, but appeared to be unsuitable for tableting and sustained drug-release. An original process was designed to transform it by spray-drying (SD) HASCA into a suitable sustained drug-release excipient for matrix tablets while decreasing ethanol quantities and to prepare a scale-up for easier and economical industrial HASCA production. This process set a final ethanol/HASCA ratio w/w of 3.2, which is an advantage for economical, environmental and safety reasons (Brouillet et al., 2007).

The effects of formulation parameters on drug-release from HASCA-based matrix systems were investigated to further assess the utility of spray-dried HASCA as a directly compressible excipient for controlled drug-release. The present paper describes the impacts of CF, TW, drug-loading and electrolyte particle size on drug-release profiles, providing a better understanding of the mechanistic aspects of controlled drug-release from HASCA-based matrix systems.

2. Materials and methods

2.1. Materials

Spray-dried HASCA, prepared from amorphous HASCA supplied by Roquette Frères (Lestrem, France), was obtained from Amylose Project Inc. (Beaconsfield, Quebec, Canada). The DS was equal to 0.045 (number of moles of substituent/number of moles of anhydroglucose). Only spray-dried HASCA was tested in the present study. Anhydrous ethyl alcohol was purchased from Commercial Alcohol Inc. (Brampton, Ontario, Canada). Acetaminophen was procured from Laboratoires Denis Giroux Inc. (Ste-Hyacinthe, Quebec, Canada), and sodium chloride (NaCl) (crystals, lab grade) was from Anachemia Ltd. (Montreal, Quebec, Canada). All chemicals were of reagent grade and were used without further purification.

2.2. HASCA-manufacturing process

First, 10 g of amorphous HASCA were dispersed under stirring in 80 g of a hydro-alcoholic solution (16.66%, w/w ethanol) at 70 °C. The solution was kept at this temperature for 1 h under stirring. It was then cooled to 35 °C under stirring. A volume of 23.5 ml of pure ethanol was added “slowly and gradually” to the solution. Note that the final alcohol to starch ratio w/w was 3.2 (or 4 ml/g). The final solution was passed through a Büchi B-290 Mini Spray-Dryer at 140 °C to obtain HASCA in dry powder form (Brouillet et al., 2007). Spray-dryer airflow was 601 NormLitre/hour and liquid flow was 0.32 l/h. The DS of HASCA was 0.045 (number of moles of substituent/number of moles of anhydroglucose).

2.3. Tablet preparation

Tablets with a diameter of 1.26 cm were prepared by direct compression, i.e. manual dry-mixing of acetaminophen, HASCA, and sodium chloride (NaCl) in a mortar, followed by compression in a 30-tonnes manual pneumatic press (C-30 Research & Industrial Instruments Company, London, U.K.). Despite poor powder flow properties, no lubricant was added to the formulation because it was unnecessary, considering the peculiar tableting process involved here. Furthermore, it was demonstrated earlier that magnesium stearate, at standard levels, did not influence the *in vitro* release profile of HASCA matrix tablets containing NaCl as well as their integrity (Cartilier et al., 2005). Tablets containing 40% of acetaminophen as model drug, 27.5% of NaCl and 32.5% of HASCA were prepared to study the effects of CF on the dissolution rate. They weighed 400 or 600 mg each and were subjected to various CFs: 1, 1.5 and 2.5 tonnes/cm² for 30 s. Tablets containing 40% of acetaminophen, 27.5% of NaCl and 32.5% of HASCA were also produced to investigate the influence of TW on the dissolution rate. They weighed 300, 400 or 600 mg and were all compressed at 2.5 tonnes/cm² for 30 s. Finally, 600-mg HASCA tablets containing 40% of drug and 27.5% of NaCl were prepared in the same conditions to examine the impact of NaCl particle size on the drug-dissolution rate.

2.4. Tablet hardness testing

Tablet hardness was quantified in a PHARMATEST type PTB301 hardness tester. These tests were performed on 200-mg HASCA tablets obtained under a CF of 2.5 tonnes/cm². Typical tablets containing acetaminophen and NaCl were also analysed. The results are expressed in Strong-Cobs (SC).

2.5. Drug-release evaluation

The drug-release properties of some typical HASCA matrix tablets were assessed by an *in vitro* dissolution test. Since HASCA is an ionic polymer used for oral, sustained drug-release, *in vitro* release experiments were conducted in a pH gradient simulating pH evolution in the gastrointestinal tract, taking into account the pH-dependency of the drug-release mechanism. The tablets were individually placed in 900 ml of a hydrochloric acid medium (pH 1.2) simulating gastric pH, at 37 °C, in U.S.P. XXIII Dissolution Apparatus No. 2 equipped with a rotating paddle (50 rpm). They were then transferred to a phosphate-buffered medium (pH 6.8) simulating jejunum pH, then transferred to another phosphate-buffered medium (pH 7.4) simulating ileum pH, until the end of the test. The dissolution apparatus and all other experimental conditions remained the same. pH gradient conditions were: pH 1.2 for 1 h, pH 6.8 for 3 h, and pH 7.4 until the end of the dissolution test. To prevent the tablets from sticking to the glassware, a small, curved grid was placed at the bottom of the recipient so that drug-release could occur from all sides of the matrix. The amount of acetaminophen released at predetermined time intervals was followed spectrophotometrically (244 nm). All formulations were tested in triplicate. The drug-release results are expressed as cumulative % in function of time (h). Drug-release profile reproducibility was excellent as the standard-deviation values observed for the % of drug released versus time were generally lower than 1%, ranging from 0.2 to 2.4%. Standard-deviation bars were omitted in the figures for clarity.

2.6. Evaluation of swollen tablet integrity

It has been reported previously that HASCA matrix tablets crack and separate into two parts loosely attached at their centre, or even split into several parts when swollen in aqueous solution, particularly when going through a pH gradient. The addition of an electrolyte provided complete stabilization of the swollen matrix structure or at least significantly delayed the appearance of the above-mentioned problems and/or decreased their intensity (Cartilier et al., 2005). Thus, a standardized method was designed to describe the modifications occurring during tablet immersion in aqueous solutions.

Matrix tablets, similar to the ones tested for drug-release, were placed individually in 900 ml of a hydrochloric acid solution (pH 1.2), at 37 °C, in the U.S.P. XXIII Dissolution Apparatus No. 2 with rotating paddle (50 rpm). After remaining in the acidic solution for 1 h, the tablets were transferred for 3 h to a phosphate-buffered solution (pH 6.8), at 37 °C, in the same U.S.P. XXIII Dissolution Apparatus No. 2 equipped with

rotating paddle, then to a phosphate-buffered solution (pH 7.4) under similar conditions until the end of the test. To prevent the tablets from sticking to the glassware, a small, curved grid was placed at the bottom of the recipient so that drug-release could occur from all sides of the matrix. All formulations were tested in triplicate.

The observation of macroscopic transformations was standardized in a table with specific qualitative terms describing them and recording the moment at which they appear (h). A sequence of two events was noted. Crack(s) in the tablets were often followed by more drastic modification of matrix structure, bursting being partial or total. The following terms have been employed: C1 = crack type 1; nC1 = multiple cracks type 1; C2 = cracks type 2. C1 represents a single crack appearing along the radial surface of the cylinder. nC1 denotes multiple cracks appearing along the radial surface of the tablet. C2 means that one or more cracks appear on one or both facial surfaces of the tablet. The erosion process is not linked to the appearance of cracks. This allows the consideration of a rather semi-quantitative approach, keeping in mind that the more the tablets fully split apart, the higher are the risks of undesired burst release *in vivo*.

3. Results and discussion

3.1. Tablet hardness control

The goal of tablet hardness testing was more tablet quality control than the performance of a fundamental study on the mechanical characteristics of the polymer. A mean hardness value of 27.0 ± 1.5 SC (equivalent to 189N) was determined from 10 pure 200-mg HASCA tablets. For a formulation containing 40% acetaminophen, 27.5% NaCl and 32.5% HASCA, the hardness value for 400-mg tablets was 16.9 SC, and for 600-mg tablets, it was 39.7 SC. Considering that HASCA represents only 32.5% of the total powder and that NaCl is known to have poor compaction properties, these results prove the potential of HASCA for industrial tableting applications. Another advantage of such good compaction properties is that no binder is required, which simplifies formulation optimization.

The relationship between TW and CF versus tablet thickness (TT) was investigated to understand the good binding properties of HASCA. During tablet preparation, diameter remained the same for each TW, and thus, the only geometric variable, which had to be considered here was TT. These results are presented in Table 1 and Fig. 1, which reveal a perfect linear relationship between TW and TT. The slope remains almost identical, even for the lowest CF, i.e. 1 tonnes/cm². Thus, densification was the same for all CFs, meaning that particle re-arrangement was optimal and that some peculiar phenomenon took place, even at low CFs, leading to an intense densification process. This phenomenon was already reported in the case of SA,G-2.7, where a sintering by total or partial melting process was seen, which also confirmed the excellent binding properties recorded previously for SA,G-*n* tablets (Cartilier et al., 1999; Moghadam et al., 2007). On the other hand, Table 1 indicates that, practically, CF does not influence TT. A very slight effect of CF on TT was

Table 1
Influence of compression force (CF) on tablet thickness (TT)

Formulation (% w/w)		TW (mg)	CF (tonnes/cm ²)	TT (mm)	
Drug	HASCA				NaCl
40	32.5	27.5	600	2.5	3.12 ^a
40	32.5	27.5	600	1.5	3.23 ± 0.03
40	32.5	27.5	600	1.0	3.36 ± 0.01
40	32.5	27.5	400	2.5	2.09 ^a
40	32.5	27.5	400	1.5	2.18 ± 0.01
40	32.5	27.5	400	1.0	2.16 ± 0.02
40	32.5	27.5	300	2.5	1.57 ± 0.01

TW, tablet weight.

^a Tests performed on two samples only.

apparent only in the case of 600-mg tablets, i.e. a 7% decrease in TT corresponded to a CF increase from 1 to 2.5 tonnes. Note that the tablets did not contain any lubricant. In these conditions, CF was probably not sufficient to allow maximal densification. Indeed, it has already been observed that the addition of a lubricant to SA,G-2.7 fully removes the slight influence of CF on TT, even for larger TWs (Wang, 2006).

3.2. Effect of TW on acetaminophen-release from HASCA tablet matrices

The influence of TW on the drug-release profile from HASCA matrices is depicted in Fig. 2. Total drug-release time increased as TW rose. Once-a-day, sustained drug-release dosage forms were easily obtained with HASCA technology. Fig. 3 reports the drug-release rate in function of release time for the same matrix tablets. The drug profile can be divided into two stages. First, a burst effect occurs corresponding to the drug being rapidly dissolved and released from the tablet surface before the gel membrane is fully formed at the surface. Second, the release rate decreases continuously until the end of the process. This is particularly obvious in Fig. 3. The phenomenon, which could be explained by an increase in the drug molecule diffusion pathway, is typical of a diffusion-controlled mechanism.

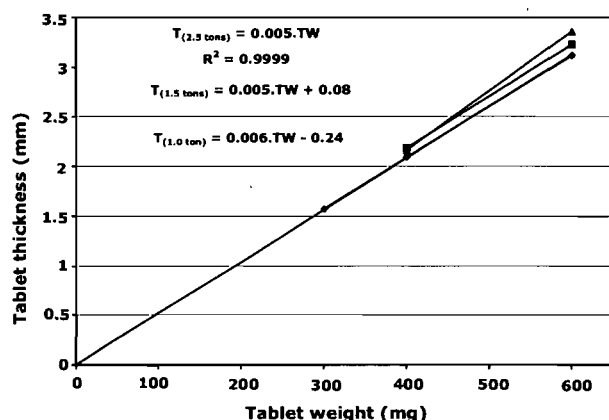


Fig. 1. Influence of tablet weight (TW) on tablet thickness (TT) of HASCA matrix tablets containing 40% acetaminophen and 27.5% NaCl under different CFs (▲: 1 tonnes/cm², ■: 1.5 tonnes/cm², ◆: 2.5 tonnes/cm²).

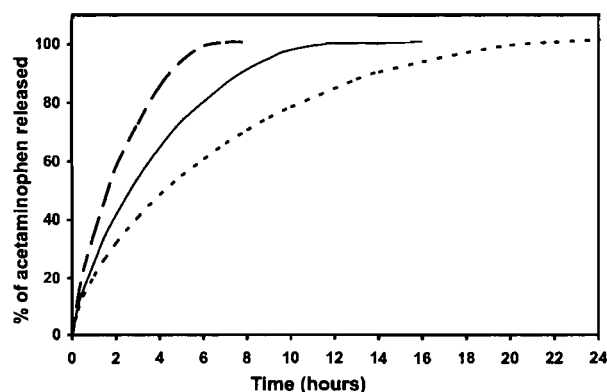


Fig. 2. Effect of TW on % acetaminophen release from 300-mg (dashed line), 400-mg (continuous line) and 600-mg (dotted line) HASCA matrix tablets containing 40% acetaminophen and 27.5% NaCl.

After gel formation, drug-release is controlled by drug diffusion across the gel layer after its dissolution. Fig. 4 reports M_t/M_∞ in function of the square root of time where M_t and M_∞ are the amounts of drug released at time t and the overall amount released, respectively. Hydrophilic matrices manifest a linear relationship between M_t/M_∞ and the square root of time when the transport phenomenon is governed only by Fickian diffusion, i.e. when drug-release is purely controlled by drug diffusion through the gel layer. No linear relationship was evident, and, thus, release from HASCA matrices was not controlled solely by Fickian diffusion, but also by a more complex mechanism.

To understand the drug-release results, they can be expressed according to the equation proposed by Peppas (1985):

$$\frac{M_t}{M_\infty} = kt^n \quad (1)$$

where M_t is the amount of drug released at time t , M_∞ is the total amount of drug released, k is a kinetic constant, and n is the diffusional exponent for drug-release. Practically, one has to use the first 60% of a release curve to determine the slope obtained from Eq. (1) regardless of the geometric shape of the delivery device. Two competing release mechanisms, Fickian

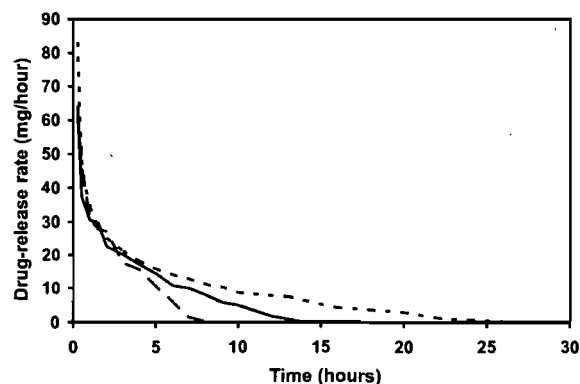


Fig. 3. Influence of TW on the acetaminophen-release rate from 300-mg (dashed line), 400-mg (continuous line) and 600-mg (dotted line) HASCA matrix tablets containing 40% acetaminophen and 27.5% NaCl.

Table 2

Determination of the ratio of relaxational over Fickian kinetic constants (k_2/k_1) for acetaminophen-release from 600-, 400- and 300-mg HASCA tablets

Formulation (% w/w)		TW (mg)	TT (mm)	Aspect ratio (2a/l)	m	k_2/k_1
Drug	HASCA					
40	32.5	27.5	600	3.12	4.04	0.450
40	32.5	27.5	400	2.09	6.03	0.466
40	32.5	27.5	300	1.57	8.02	0.472

TW, tablet weight; TT, tablet thickness.

diffusional release and Case-II relaxational release, are the limits of this phenomenon (Sinclair and Peppas, 1984). Fickian diffusional release occurs by molecular diffusion of the drug due to a chemical potential gradient. Case-II relaxational release is the drug transport mechanism associated with stresses and state-transition in hydrophilic glassy polymers which swell in water.

The two phenomena controlling release are considered to be additive. Therefore, one may write (Peppas and Sahlin, 1989):

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

where the first term is the Fickian contribution and the second term is the Case-II relaxational contribution. Eq. (2) can be rewritten as:

$$\frac{M_t}{M_\infty} = k_1 t^m \left[1 + \left(\frac{k_2}{k_1} \right) t^m \right] \quad (3)$$

By comparing Eqs. (1) and (3), it is concluded that $m = n$ when the relaxational mechanism is negligible. The percentage of drug-release due to the Fickian mechanism, F , is clearly calculated as:

$$F = \left[1 + \left(\frac{k_2}{k_1} \right) t^m \right]^{-1} \quad (4)$$

which leads to the ratio of relaxational over Fickian contributions as:

$$\frac{R}{F} = \left(\frac{k_2}{k_1} \right) t^m \quad (5)$$

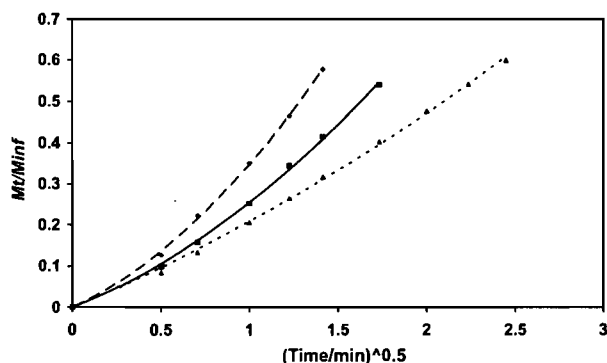


Fig. 4. Presentation of 60% acetaminophen release versus square root of time from 300-mg (◆), 400-mg (■) and 600-mg (▲) HASCA tablets containing 40% acetaminophen and 27.5% NaCl.

Consequently, k_1 and k_2 were calculated from Fig. 5, and the k_2/k_1 ratio served to analyze the release behaviour of acetaminophen from 300-, 400- and 600-mg HASCA matrices (Table 2). Increasing TW decreases the k_2/k_1 ratio value. In other words, augmenting TW heightens the contribution of the diffusion mechanism. In fact, at low TWs, the tablets are very thin, and the matrix is totally hydrated quickly and gelified. In that case, drug-release is principally controlled by simple relaxation of the polymer chains. With an increase in TW, drug diffusion through the gel layer becomes the predominant transport phenomenon after the initial burst effect. However, the controlled release mechanism is neither pure diffusion nor pure polymer relaxation, but rather a combination of both. Chebli et al. reported similar results and conclusions in the case of acetaminophen-transport from non-ionic SA matrices (Chebli et al., 1999; Chebli and Cartier, 2000). Furthermore, it has been shown that the water uptake of SA,G-2.7 tablets is very different from that of HPMC (hydroxypropyl methylcellulose) tablets (Moghadam et al., 2007). First, SA,G-2.7 tablets absorb much less water, but their % water uptake depends heavily on TW, unlike HPMC tablets. The retrogradation process specifically shown by amylose chains, i.e. their association in water to form a tight gel network explains this. Indeed, the external polymer layer must go through the steps of water penetration, polymer relaxation and amylose chain retrogradation before the external gel layer is able to control water and drug diffusion. That process takes some time to be completed. Thus, TT will affect the respective contributions of relaxation and diffusion because, before the diffusion control mechanism starts to be effective,

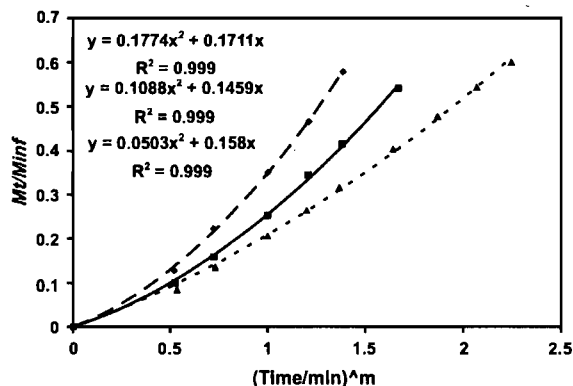


Fig. 5. Presentation of 60% acetaminophen release versus $(\text{time})^m$ from 300-mg (◆), 400-mg (■) and 600-mg (▲) HASCA tablets containing 40% acetaminophen and 27.5% NaCl.

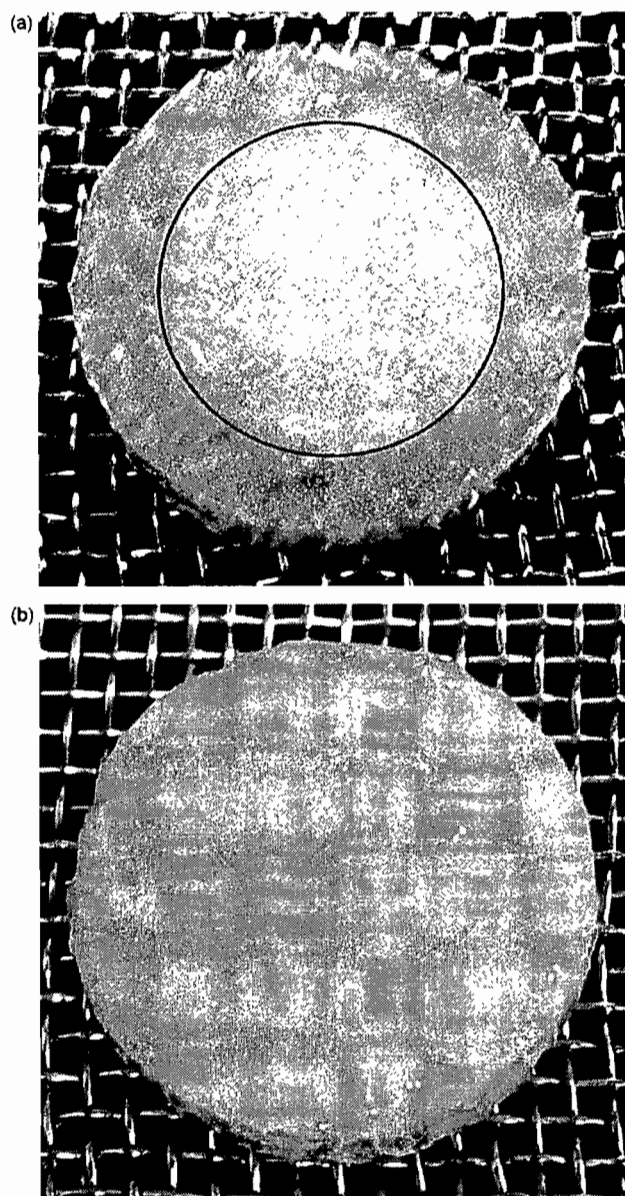


Fig. 6. Pictures of typical 600-mg HASCA tablet matrices (40% acetaminophen, 27.5% NaCl, 32.5% HASCA) after immersion in a pH gradient simulating the pH evolution of the gastrointestinal tract (pH 1.2 for 1 h, pH 6.8 for 3 h, and pH 7.4 until the end of the dissolution test): (a) 16 h of immersion, and (b) 22 h of immersion.

water will diffuse in a larger percentage of the tablet in the case of a thinner tablet.

Hydrated HASCA matrices manifest rather moderate swelling and do not show erosion (Fig. 6a and b), especially when compared to other typical hydrophilic matrices. This is most probably the reason for the differences in release profiles demonstrated by HASCA tablets in comparison to other typical hydrophilic matrices.

The strong dependence of drug-release on TW is further confirmed in Fig. 7. The time for 25% of drug-release ($T_{25\%}$) is

considerably less affected by TW variation than the time for 95% of drug-release. This $T_{25\%}$ time value relates to the burst effect, and thus, depends on the amount of drug at the tablet surface available for immediate dissolution and release in the medium. Further, in theory, when doubling TW, one doubles tablet height and drug content, with the % drug being kept constant, but increases the total surface by only 25%; in practice, the increase in surface was around 20% in the present case (for example, the external surface of a 600-mg tablet was only 1.2 times the surface of a 300-mg tablet, 3.72 and 3.11 cm^2 , respectively). However, the time for 95% of release increases 3.4 times, showing that a non-linear relationship exists between surface and release time. In contrast, it is striking that a linear relationship has been observed between TW and release time. After the burst period, a gel layer is formed around the dry core, hindering inward water penetration and outward drug diffusion. Consequently, drug-release is controlled by its diffusion through the gel layer. One may consider that the surface, thickness and structure of the gel layer are nearly the same for each TW, as the eluting medium penetrates at the same rate to a certain depth of the tablet, regardless of its size, where hydration, polymer relaxation, and molecular rearrangement occur, allowing gel-formation (Varma et al., 2004). However, the dry and/or partially hydrated core increases in function of TW. This core may be viewed as a drug reservoir. Thus, more time will be required to empty it, and it will be proportional to the concentration of the internal reservoir, and, hence, proportional to TW, which is reflected by the linear relationship exhibited by $T_{95\%}$, $T_{50\%}$ and $T_{25\%}$.

3.3. Influence of CF on acetaminophen-release from HASCA matrices

Fig. 8 charts the effect of CF on the acetaminophen-release profile of 600- and 400-mg HASCA matrix tablets. Between 1 and 2.5 tonnes/ cm^2 , CF does not significantly influence drug-release from HASCA matrices. This range of CFs has been selected because it covers the normal range of compaction forces employed at the industrial level. The slight increase in the drug-release rate for 400-mg tablets at low CFs, i.e. 1 and

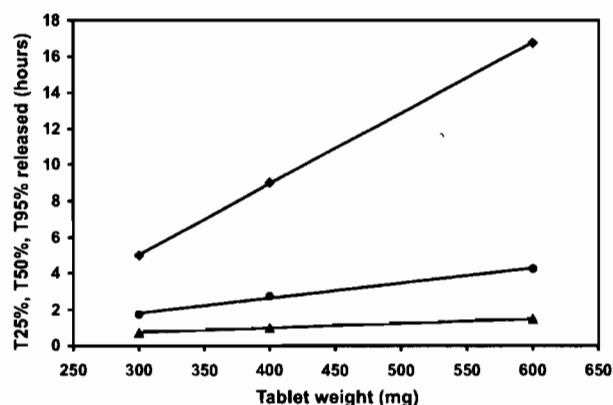


Fig. 7. Effect of TW on acetaminophen $T_{25\%}$ (\blacktriangle), $T_{50\%}$ (\bullet) and $T_{95\%}$ (\blacklozenge) release from HASCA tablets containing 40% acetaminophen and 27.5% NaCl.

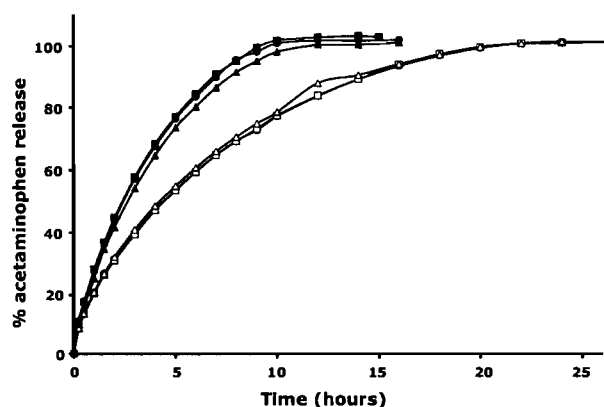


Fig. 8. Effect of compression force (CF) on acetaminophen release from HASCA tablets containing 40% acetaminophen and 27.5% NaCl (600-mg tablets, CF 1 tonnes/cm²: (○) 600-mg tablets, CF 1.5 tonnes/cm²: (□) 600-mg tablets, CF 2.5 tonnes/cm²: (Δ) 400-mg tablets, CF 1 tonnes/cm²: (●) 400-mg tablets, CF 1.5 tonnes/cm²: (■) 400-mg tablets, CF 2.5 tonnes/cm²: (▲)).

1.5 tonnes/cm², could be explained by the fact that 400-mg swollen matrices are very thin and subject to slight erosion due to tablet movement on the grid in the dissolution tester. Erosion was not apparent for 600-mg tablets.

Table I reports that TT decreased very slightly with increased CF, i.e. about 4% for 400-mg tablets and 8% for 600-mg tablets for CFs ranging from 1.0 to 2.5 tonnes/cm². Nevertheless, this moderate effect did not reflect on the drug-release rate from pilot-scale spray-dried HASCA matrices. Ungur et al. (2005) have already noted that in the case of lab-scale HASCA, CF influenced microporosity, but did not alter the drug-release rate. Moghadam et al. (2007) pointed out that in the case of SA,G-2.7 matrices, CF did not influence water uptake and the drug-release rate (except moderately for the first 60-min burst release) for CFs ranging from 1.5 to 5.0 tonnes/cm². However, SA,G-2.7 TT was not affected by CFs ranging from 2.5 to 5.0 tonnes/cm², but a very slight impact was noted for lower CFs. The peculiar mechanism of densification, i.e. sintering by viscous flow and melting under compression, has been demonstrated by scanning electron microscopy and porosimetry for these matrices. Thus, such very low porosity might also explain why CF does not impact the drug-release rate.

Thus, SA matrices have some specific features regarding the influence of CF on water and drug-transport mechanisms. Spray-dried HASCA matrices do not show any importance of CF on the amplitude of the burst effect, on the time-lag, or on the drug-release rate. On the other hand, the gelation properties and drug-release rate of some typical hydrophilic matrices, such as higher plant hydrocolloidal matrices, are drastically affected by changes in compression (Kuhrt, 1992; Ingani and Moës, 1986). Furthermore, it has been reported that in a number of cases, CF had no or very little influence on the drug-release rate from HPMC hydrophilic matrix tablets, at least beyond a certain CF level (Varma et al., 2004; Ford et al., 1987; Velasco et al., 1999), whereas in other cases, CF had an effect on this parameter (Levina, 2004) or only on the time-lag before the establishment of quasi-stationary diffusion (Salomon et al., 1979).

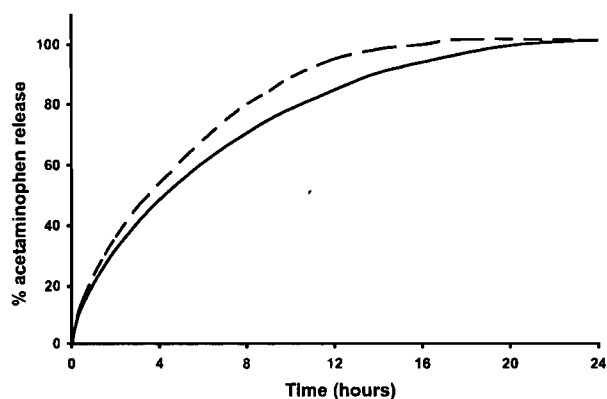


Fig. 9. Influence of drug-loading on acetaminophen release from 600-mg HASCA tablets compressed at 2.5 tonnes/cm² containing 10% acetaminophen (dashed line) or 40% acetaminophen (continuous line).

The independence of the drug-release profile from CF is a very interesting feature of spray-dried HASCA as it facilitates its industrial applications, and one does not need to pay attention to the usual slight variations in CF that occur during industrial manufacturing.

3.4. Effect of drug-loading on drug-release from HASCA matrices

Fig. 9 reports on the influence of drug-loading, i.e. 10 and 40% of acetaminophen, on the drug-release profile. An increase in drug-loading corresponded to an increase in total release time (17 h for 10% loading compared to 23 h for 40% loading). Usually, the opposite observation is made with hydrophilic matrices. It should be noted that despite small cracks appearing gradually on the tablet surface since the 7th hour (Table 3), no burst could be detected on the drug-release profile of tablet formulations containing 10% of acetaminophen (Fig. 9). We hypothesize that HASCA matrix tablets, after crack formation and exposure of new surfaces to the external medium, will rapidly form a tight cohesive gel able to maintain control on drug-release. In a certain way, it is as if the gel layer controlling drug-release is able to "heal", thus, protecting the internal drug reservoir, though the dosage form manufacturing process generates a matrix without

Table 3
Influence of drug-loading and NaCl content on the integrity of HASCA swollen matrix tablets

Drug	Formulation (% w/w)		Cracks		Erosion
	HASCA	NaCl	Time	Type	
10	75	15	5.0/6.5	C1/C2	No
10	62.5	27.5	7.0	C2	No
10	55	35	5.0	C2	No
10	45	45	5.0/8.0	C1/C2	+
10	40	50	6.5/8.0	C2/C1	++
20	52.5	27.5	10.5	C2	No
20	45	35	6.0	C2/C1	No
40	32.5	27.5	No	No	No

any doubt. Also, if we suppose that a peculiar gel layer forms around a dry and partially gelified core, we may consider that increasing matrix drug-loading raises the drug concentration in a core of approximately the same size, and that longer time will be needed to drain this higher drug quantity out of the swollen matrix.

Table 3 shows that for an identical amount of electrolyte like NaCl, increasing non-electrolyte concentration improved the mechanical qualities of the swollen matrix. Indeed, for tablets containing 27.5% NaCl, cracks appeared after 7 h of immersion for 10% acetaminophen concentration compared to 10 h for 20% acetaminophen. Finally, they did not appear at all when acetaminophen concentration was elevated to 40% (see Fig. 6a and b). While these aspects are still under investigation, one can already say that the effects of electrolytes and non-electrolytes, drug(s) or excipient(s) need to be balanced to maintain swollen tablet integrity. Thus, the nature, solubility and respective concentrations of both types of ingredients must be taken into account when formulating HASCA matrices. We can say further that, regarding their mechanical properties, HASCA matrices perform better in general when they contain high amounts of soluble materials until, of course, a certain level where erosion occurs. We have already demonstrated the direct influence of electrolyte and drug quantity in lab-scale HASCA matrix tablets on the integrity of swollen matrices, confirming that for moderate cracks in the surface, as in our case, there is no significant effect on drug-release control (Cartilier et al., 2005).

Nevertheless, the present work confirms that spray-dried HASCA matrices have a good capacity to control drug-release for 10 and 40% of a soluble drug like acetaminophen.

3.5. Effect of NaCl particle size distribution on acetaminophen-release

NaCl, a model electrolyte, was added to the tablet formulation to maintain the integrity of HASCA swollen matrices (Cartilier et al., 2005). NaCl being an important component in the formulation of HASCA matrix tablets, it is interesting to evaluate the role of NaCl particle size in the release rate of a typical formulation. The various granulometric fractions tested in these experiments were: 600–125 μm (the usual particle size distribution used for all other experiments in the present work), 600–425 microns, and 300–250 microns. A modification in NaCl particle size did

Table 4
Influence of NaCl particle size on 600-mg tablet thickness (TT)

Drug	Formulation (% w/w)		TW (mg)	NaCl granulometric fraction (μm)	TT (mm)
	HASCA	NaCl			
40	32.5	27.5	600	600–125	3.12 ^a
40	32.5	27.5	600	600–425	3.15 \pm 0.00
40	32.5	27.5	600	300–250	3.09 \pm 0.02

TW, tablet weight.

^a Tests performed on two samples only.

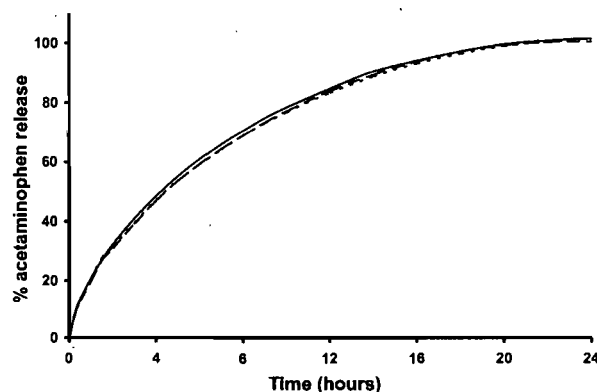


Fig. 10. Effect of NaCl particle size distribution on acetaminophen release from 600-mg HASCA tablets compressed at 2.5 tonnes/cm² containing 40% acetaminophen and 27.5% NaCl (300–250- μm fraction: dotted line, 600–425- μm fraction: dashed line and 600–125- μm fraction: continuous line).

not lead to a significant difference in TT (Table 4). Second, Fig. 10 displays the absence of effect of NaCl particle size on the acetaminophen-release profile from 600-mg tablets containing 40% acetaminophen and 27.5% NaCl. When the surface of particles is increased, one often observes an increase in the dissolution rate. However, it must be remembered that NaCl is freely soluble in water and thus, dissolves quickly in it, which could explain why the dissolution surface does not influence matrix performances.

4. Conclusion

The present study confirms that the drug-release rate and mechanisms from spray-dried HASCA matrices are mainly controlled by the formation of a surface gel layer, which limits diffusion of the drug through the matrix. Augmenting TW increases the contribution of the diffusion mechanism. It may be considered that the surface, thickness and structure of the gel layer are nearly the same for each TW, as the eluting medium penetrates at the same rate to a certain depth of the tablet, regardless of its size, where hydration, polymer relaxation and molecular rearrangement occur, allowing the formation of gel. However, the dry and/or partially hydrated core increases in function of TW. This core may be viewed as a drug reservoir. Thus, the time required to empty it will be proportional to the concentration of the internal reservoir, hence proportional to TW. This is reflected by the linear relationship exhibited by T95%. The absence of influence of CF on the drug-release rate shows that porosity does not play a major role in the control of drug-release. HASCA matrices generally perform better when they contain high amounts of soluble materials until, of course, a certain level where erosion occurs. Furthermore, moderate cracks in the surface, if any, have no significant influence on drug-release. NaCl particle size does not impact the acetaminophen-release profile. Finally, these results prove that the new SD process developed for HASCA manufacture is suitable for producing similar-quality HASCA in terms of release and compression performances.

Acknowledgements

F. Brouillet gratefully acknowledges the scholarship support received from the Faculté des Études Supérieures (Université de Montréal). The technical work of K. Ziani is greatly appreciated.

References

- Bilaredis, C.G., 1991. The structure and interactions of starch with food constituents. *Can. J. Physiol. Pharmacol.* 69, 60–78.
- Brouillet F., Bataille B., Baylac G. and Cartilier L., 2007. High-amylose sodium carboxymethyl starch sustained release excipient and process for preparing the same. Canadian Patent Application No. 2,590,821, June 7.
- Cartilier L., Ungur M., Chebli C., 2005. Tablet formulation for sustained drug-release. Canadian Patent Application No. 2,491,665, December 24, 2004; PCT Application No. PCT/CA2005/001934, December 20.
- Cartilier L., Moussa I., Chebli C. and Buczkowski S., 1999. Substituted amylose as a matrix for sustained drug release. U.S. Patent No. 5,879,707.
- Chebli, C., Cartilier, L., 2000. Effect of some physical parameters on the sustained-drug release properties of substituted amylose matrices. *Int. J. Pharm.* 193, 167–173.
- Chebli, C., Moussa, I., Buczkowski, S., Cartilier, L., 1999. Substituted amylose as a matrix for sustained drug release. *Pharm. Res.* 16, 1436–1440.
- Domingues Nabais, T., Brouillet, F., Kyriacos, S., Mroueh, M., Amores da Silva, P., Bataille, B., Chebli, C., Cartilier, L., 2007. High-amylose carboxymethyl starch matrices for oral sustained drug-release: *in vitro* and *in vivo* evaluation. *Eur. J. Biopharm. Pharm.* 65, 371–378.
- Ford, J.L., Rubinstein, M.H., McCaul, F., Hogan, J.E., Edgar, P.J., 1987. Importance of drug type, tablet shape and added diluents on release kinetics from hydroxypropyl methylcellulose matrix tablets. *Int. J. Pharm.* 40, 233–234.
- Ingani, H., Moës, A., 1986. Utilisation de la gomme xanthane dans la formulation des matrices hydrophiles. In: Proceedings of the 4th International Conference on Pharmaceutical Technology, APGI, Paris, June, pp. 272–281.
- Kuhrts E.H., 1992. Prolonged release drug tablet formulations. U.S. Patent 5,096,714.
- Levina, M., 2004. Influence of fillers, compression force, film coatings and storage conditions on performance of hypromellose matrices. *Drug Deliv. Technol.* 4 (1), January/February.
- Moghadam, S.H., Wang, H.W., El-Leithy, E.H., Chebli, C., Cartilier, L., 2007. Substituted amylose matrices for oral drug delivery. *Biomed. Mater.* 2, S71–S77.
- Peppas, N.A., 1985. Analysis of Fickian and non-Fickian drug release from polymers. *Pharm. Acta Helv.* 60, 110–111.
- Peppas, N.A., Sahlin, J.J., 1989. A simple equation for the description of solute release. III: Coupling of diffusion and relaxation. *Int. J. Pharm.* 57, 169–172.
- Salomon, J.-L., Vuagnat, P., Doelker, E., Buri, P., 1979. Influence de la force de compression, de la granulométrie du traceur et de l'épaisseur du comprimé. *Pharm. Acta Helv.* 54, 86–89.
- Sinclair, G.W., Peppas, N.A., 1984. Analysis of non-Fickian transport in polymers using a simplified exponential expression. *J. Membr. Sci.* 17, 329–331.
- Ungur, M., Yonis, N., Chebli, C., Cartilier, L., 2005. The evaluation of carboxymethylamylose for oral drug delivery systems: from laboratory to pilot scale. In: Proceedings of ISAB 2005 Abstracts of the 3rd International Symposium on Advanced Biomaterials/Biomechanics, Montreal, Canada, April 3–6, p. 271.
- Varma, M.V.S., Kaushal, A.M., Garg, A., Garg, S., 2004. Factors affecting the mechanism and kinetics of drug release from matrix-based oral controlled drug delivery systems. *Am. J. Drug Deliv.* 2, 43–57.
- Velasco, M.V., Ford, J.L., Rowe, P., Rajabi-Siahboomi, A.R., 1999. Influence of drug: hydroxypropylmethylcellulose ratio, drug and polymer particle size and compression force on the release of diclofenac sodium from HPMC tablets. *J. Contr. Rel.* 57, 75–85.
- Wang H.W., 2006. Développement et évaluation de comprimés enrobés à sec, à base d'amylose substitué, Mémoire M.Sc., Faculté de pharmacie, Université de Montréal, August.

Article Scientifique n°3 :

T. Nabais, **F. Brouillet**, S. Kyriacos, M. Mroueh, P. Amores da Silva, B. Bataille, C. Chebli
and L. Cartilier.

*High-amylose carboxymethyl starch matrices for oral sustained drug-release: In vitro and in
vivo evaluation.*

European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics



Research paper

High-amylose carboxymethyl starch matrices for oral sustained drug-release: *In vitro* and *in vivo* evaluation

T. Nabais^a, F. Brouillet^{a,b}, S. Kyriacos^c, M. Mroueh^c,
P. Amores da Silva^d, B. Bataille^b, C. Chebli^{a,1}, L. Cartilier^{a,*}

^a Faculty of Pharmacy, University of Montreal, Montreal, Que., Canada

^b Faculty of Pharmacy, Université Montpellier 1, Montpellier, France

^c School of Pharmacy, Lebanese American University, Byblos, Lebanon

^d Health Sciences Department, Universidade Lusofona, Lisbon, Portugal

Received 13 July 2006; accepted in revised form 6 December 2006

Available online 13 December 2006

Abstract

High-amylose corn starch, that contains 70% of amylose chains and 30% of amylopectin, has been used to obtain substituted amylose (SA) polymers. Tablets have been prepared by direct compression, i.e. dry mixing of drug and SA, followed by compression, which is the easiest way to manufacture an oral dosage form. Until now, their controlled-release properties have been assessed only by an *in vitro* dissolution test. Amylose-based polymers are normally subject to biodegradation by α -amylase enzymes present in the gastrointestinal tract, but matrix systems show no significant degradation of tablets by α -amylase *in vitro*.

High-amylose sodium carboxymethyl starch (HASCA) is an interesting excipient for sustained drug-release in solid oral dosage forms. In addition to the easy manufacture of tablets by direct compression, the results show that *in vitro* drug-release from an optimized HASCA formulation is not affected by either acidic pH value or acidic medium residence time. In addition, a compressed blend of HASCA with an optimized quantity of sodium chloride provides a pharmaceutical sustained-release tablet with improved integrity for oral administration. *In vivo* studies demonstrate extended drug absorption, showing that the matrix tablets do not disintegrate immediately. Nevertheless, acetaminophen does not seem to be the most appropriate drug for this type of formulation.

© 2007 Published by Elsevier B.V.

Keywords: Drug delivery; Sustained release; Excipient; Polymer; Tablet; Matrix; Starch; Amylose; *In vitro*; *In vivo*

1. Introduction

It is possible to chemically modify the hydroxyl groups of amylose by an etherification process, resulting in substituted amylose (SA) [1,2]. These polymers are referred to as SA,R-*n*, where R defines the substituent used, typically 1,2-epoxypropanol (or glycidol = G), and *n* represents the degree of substitution (DS) expressed as the mole ratio of substituent/kg of amylose. High-amylose corn starch, that

contains 70% of amylose chains and 30% of amylopectin (Hylon VII[®], Eurylon), has been employed to obtain SA polymers. SA matrix tablets have been prepared by direct compression, i.e. dry mixing of drug and SA,G-*n*, followed by compression, which is the easiest way to manufacture an oral dosage form. Their controlled-release properties have been assessed by an *in vitro* dissolution test. Release times of 95% of the drug ranged from 9 to 20 h for all DSs studied for 400-mg matrices containing 10% of a soluble drug [2].

Drug transport analysis has revealed that diffusion, relaxation, molecular rearrangement and, in some cases, physical erosion, are simultaneously involved in the control of drug release. SA,G-2.7 matrices allow nearly constant drug-release [2–4]. Such a release profile is unusual for an hydrophilic matrix system where fickian release, i.e.

* Corresponding author. Faculty of Pharmacy, University of Montreal, P.O. Box 6128, Downtown Station, Montreal, Que., Canada H3C 3J7. Tel.: +1 514 343 2470; fax: +1 514 343 2102.

E-mail address: [redacted]

first-order kinetics, is expected. SA hydrophilic matrix tablets sequentially present a burst effect, typical of hydrophilic matrices, and near-constant release, typical of reservoir systems. After the burst effect, the surface pores disappear progressively by the molecular association of amylose chains; this allows the creation of a polymer layer acting as a diffusion barrier and explains the peculiar behaviour of SA polymers [5].

When testing their *in vitro* resistance to α -amylase enzymatic degradation, SA,G-2.7 matrix systems and dry-coated tablets maintain their structure, and control the release of [^{186}Re], showing no significant degradation of tablets by α -amylase [6].

High-amylose sodium carboxymethyl starch (HASCA) has been recently proposed as a suitable material for oral matrix tablets [7,8]. These tablets can be advantageously improved by the addition of electrolytes. Such addition permits the integrity of the swollen matrix tablets to be maintained when they are immersed in a medium undergoing pH changes simulating the pH evolution of the environment surrounding an oral pharmaceutical dosage form transiting along the gastrointestinal tract while allowing controlled and sustained drug-release with a remarkable close-to-linear release profile [8].

Establishing a meaningful relationship between *in vitro* drug-release and *in vivo* absorption from an extended-release dosage form is an important part of the dosage form development process, the ultimate goal of *in vitro*–*in vivo* correlation (IVIVC) ideally being the application of *in vitro* data as a surrogate for *in vivo* evaluation [9]. However, it must be understood that “IVIVC is not only a drug-dependent characteristic; it is also a product-dependent characteristic” [9]. Therefore, the Food and Drug Administration has strictly limited IVIVC conditions of use, thereby avoiding overenthusiastic applications [10].

The purpose of this study was (1) to optimize the concentration of sodium chloride in a formulation that maintains the integrity of swollen HASCA matrix tablets; (2) to evaluate the *in vitro* drug-release characteristics of an optimized sustained-release formulation containing HASCA, sodium chloride and acetaminophen, employing a pH gradient to simulate various pH conditions found in the gastrointestinal tract; (3) to demonstrate the extended-release properties of this new drug delivery system *in vivo* by comparing the pharmacokinetic parameters of a SA formulation and a commercially available, immediate-release tablet in healthy volunteers under fasting conditions; and (4) to elaborate the relationship between *in vitro* release and *in vivo* absorption, if any, for this specific sustained-release acetaminophen formulation among healthy volunteers under fasting conditions.

2. Materials and methods

2.1. Materials

HASCA, where “HAS” means high-amylose substituted starch and “CA” defines the substituent used, herein

chloroacetate, was obtained from Amylose Project Inc. (Beaconsfield, Que., Canada). Acetaminophen was purchased from Laboratoires Denis Giroux inc. (Ste-Hyacinthe, Que., Canada), and sodium chloride (crystals, lab grade) from Anachemia Ltd. (Montreal, Que., Canada). Commercially available, immediate-release Tylenol[®] regular-strength tablets containing 325 mg of acetaminophen, from McNeil (Guelph, Ont., Canada), were chosen as the reference formulation. All chemicals were of reagent grade and were tested without further purification.

2.2. Preparation of HASCA tablets

Tablets were prepared by direct compression, i.e. dry mixing of acetaminophen, HASCA, and NaCl, followed by compression. HASCA, acetaminophen and NaCl were mixed manually in a mortar. No lubricant was added to the formulation. Indeed, it has been demonstrated earlier that magnesium stearate, at standard levels, does not influence the *in vitro* release profile from HASCA matrix tablets containing NaCl as well as their integrity [8]. Tablets were prepared on an IR 30-ton press (C-30 Research & Industrial Instruments Company, London, UK). To evaluate the NaCl percentage in the formulation that maintains the integrity of the swollen matrix, tablets of 600 mg containing 40% of acetaminophen as a model drug and 17.5%, 22.5% or 27.5% of NaCl, were prepared. On the other hand, 600-mg tablets containing 40% of drug and 27.5% of NaCl were produced to investigate the influence of acidic pH value and residence time in the acidic medium on the release characteristics of HASCA tablets as well as to perform *in vivo* studies. All tablets were compressed at 2.5 tons/cm² for 20 s. The diameter of the tablets was 1.26 cm.

2.3. Drug-release studies

The drug-release properties of some typical HASCA matrix tablets were assessed by an *in vitro* dissolution test. Since HASCA is an ionic polymer used for oral sustained drug-release, the *in vitro* release experiments were conducted in a pH gradient simulating the pH evolution of the gastrointestinal tract to examine the pH-dependency of drug-release properties. The tablets were placed individually in 900 ml of a hydrochloric acid medium (pH 1.2) simulating gastric pH, at 37 °C, in U.S.P. XXIII dissolution apparatus No. 2 equipped with a rotating paddle (50 rpm). They were then transferred to a phosphate buffer medium (pH 6.8) simulating jejunum pH, then finally transferred to another phosphate buffer medium (pH 7.4) simulating ileum pH, until the end of the test. The dissolution apparatus and all other experimental conditions remained the same.

The standard pH gradient conditions (A) were: pH 1.2 for 1 h, pH 6.8 for 3 h, and pH 7.4 until the end of the dissolution test (24 h). The influence of NaCl percentage in the formulation on swollen matrix tablet integrity and

drug-release was studied under standard conditions. To investigate the influence of pH of the acidic medium and residence time in the acidic medium on drug-release from HASCA matrices, different dissolution tests were performed, in which both pH of the acidic medium and residence time in the acidic medium were varied, as shown in Table 1.

The amount of acetaminophen released at predetermined time intervals was followed spectrophotometrically (244 nm). All formulations were tested in triplicate. The drug-release results are expressed as cumulative % in function of time (hours).

2.4. Pharmacokinetics in healthy human volunteers

The pharmacokinetic study, carried out at Notre-Dame de Secours Hospital, Byblos, Lebanon, was conducted in 5 healthy volunteers (3 males and 2 females) of mean age 22.6 ± 1.8 years and mean weight 82.4 ± 24.4 kg. All subjects had a normal medical history, medication history, physical examination, and biochemical screening (hematology, blood urea nitrogen, serum creatinine, alkaline phosphatase, liver enzymes, and glucose). None of them had taken any enzyme-inducing agents for at least 30 days prior to the initiation of this study. They were also instructed to abstain from medications and alcohol for at least 1 week prior to and during the study period. Informed consent was obtained from all subjects after the nature and purpose of the study were explained to them, along with a brief description of the drug effect. The protocol complied with the particular recommendation of Notre-Dame de Secours Hospital and was approved by its Ethics Committee.

A single-dose, non-blinded, balanced, 2-way crossover design was adopted using 2 acetaminophen dosing arms: a commercially available, immediate-release (IR) dosage form (Tylenol[®] containing 325 mg of acetaminophen per tablet) and a sustained-release (SR) formulation comprising 240 mg of acetaminophen per tablet (Amylose Project Inc.). All subjects were fasted overnight, and in the morning, each of them was given a single oral dose of either a SR acetaminophen tablet or an IR Tylenol[®] tablet, as a reference, with 240 ml of water. A standardized lunch or snack was served 4 h after drug administration. A 1-week wash-out period was allowed before the next treatment to avoid potential carry-over effects. Blood samples (9 ml) were

collected, in heparinized plastic tubes, at different time intervals for each of the 2 products: at 0 (blank), 0.25, 0.5, 1, 1.5, 2, 3, 4, 6, 8, 12 and 24 h post-dosing for Tylenol[®], and at 0 (blank), 0.25, 0.5, 1, 1.5, 2, 3, 4, 6, 8, 12, 17, 24 and 36 h post-dosing for the SR dosage form. The blood samples were then centrifuged for 5 min at 10,000 rpm, and plasma samples stored in a freezer (-70°C) until analysis.

2.5. High-performance liquid chromatography (HPLC) analysis of plasma samples

Acetaminophen plasma concentrations were analyzed by HPLC. The HPLC system consisted of a pump (LC-10AD, Shimadzu), a UV-Vis spectrophotometric detector (SPD-10AVP, Shimadzu) operating at a wavelength of 254 nm, a Rheodyne injector, a reverse-phase column (C18, 15 cm \times 4.6 mm) and an integrator (C-R 8A Chromatopac, Shimadzu). The mobile phase, a mixture of water and acetonitrile (94:6 v/v%), was pumped at a flow rate of 1.2 ml/min. The lower detection limit of the assay was 0.01 $\mu\text{g/ml}$ of acetaminophen in plasma.

Frozen plasma samples were allowed to reach room temperature. A 200- μl aliquot of plasma was placed into a test tube (Eppendorf), to which 70 μl of internal standard (theophylline aqueous solution 50 $\mu\text{g/ml}$ for high concentrations [>0.35 $\mu\text{g/ml}$] and 5 $\mu\text{g/ml}$ for low concentrations [≤ 0.35 $\mu\text{g/ml}$]) and 430 μl of 10% perchloric acid were added. The mixture was vigorously shaken for 5 min, then centrifuged for another 5 min at 10,000 rpm. The supernatant was finally collected, and 50 μl of the filtrate was injected into the HPLC system to record either peak areas or heights.

2.6. Pharmacokinetic data analysis

Since the two formulations presented different doses of acetaminophen, the drug plasma concentrations obtained after Tylenol administration were dose-adjusted, i.e. divided by the acetaminophen dose in the Tylenol formulation (325 mg) and multiplied by the acetaminophen dose in the sustained-release formulation (240 mg), before calculation of the pharmacokinetic parameters. Further weight adjustment was performed before plotting the drug concentration–time curves to take into account the high weight variation of the volunteers enrolled in the study.

Maximum plasma concentration (C_{max}) and time to reach C_{max} (T_{max}) after oral administration were directly determined from the plasma concentration values. The measured plasma concentrations served to calculate the area under the plasma concentration–time curve from time zero to the last concentration time point (AUC_{0-t}) and the area under the plasma concentration–time curve from time zero to infinity ($\text{AUC}_{0-\infty}$). AUC_{0-t} was calculated according to the trapezoidal rule, and $\text{AUC}_{0-\infty}$ was calculated by the sum of AUC_{0-t} and the last measured concentration divided by the elimination constant (C_t/k_e).

Table 1

pH gradient conditions used to simulate various possibilities of gastric pHs and residence times encountered by HASCA matrices during their gastrointestinal transit

pH value	1.2	3.5	4.5	6.8	7.4
Conditions A (standard)	1 h	–	–	3 h	Until 24 h
Conditions B	10 min	–	–	3 h	Until 24 h
Conditions C	–	3 h	–	3 h	Until 24 h
Conditions D	–	–	6 h	3 h	Until 24 h
Conditions E	–	–	–	3 h	Until 24 h

The Wagner–Nelson method [11] was adopted to calculate the percentages of acetaminophen absorbed in function of time for each volunteer enrolled in the study. The absorbed percentages were calculated by the following equation:

$$\% \text{ Absorbed} = \left[\frac{(C_t + k_e \times \text{AUC}_{0-t})}{(k_e \times \text{AUC}_{0-\infty})} \right] \times 100$$

where C_t is the plasma concentration at time t ; k_e is the elimination rate constant; AUC_{0-t} is the area under the plasma concentration–time curve from time zero to time t , and $\text{AUC}_{0-\infty}$ is the area under the plasma concentration–time curve from time zero to infinity.

All the pharmacokinetic parameters were determined for each volunteer, and the averages, standard deviations and coefficients of variation calculated.

2.7. IVIVC

An IVIVC for this specific acetaminophen SR formulation, if any, was explored by plotting the point-to-point relationship of the percentage of drug absorbed *in vivo* vs. the percentage of drug released *in vitro* at the same time, up to the maximum amount of drug absorbed *in vivo*.

3. Results and discussion

3.1. *In vitro* drug-release characteristics from HASCA matrix tablets

Fig. 1 shows the *in vitro* release profile of acetaminophen from HASCA SR matrix tablets containing NaCl in concentrations ranging from 17.5% to 27.5% w/w. Remarkably, all total release times were close to 24 h for 600-mg tablets containing such large amounts of soluble materials, i.e. around two-thirds w/w of each tablet were composed of acetaminophen and NaCl. Further, an increase in NaCl

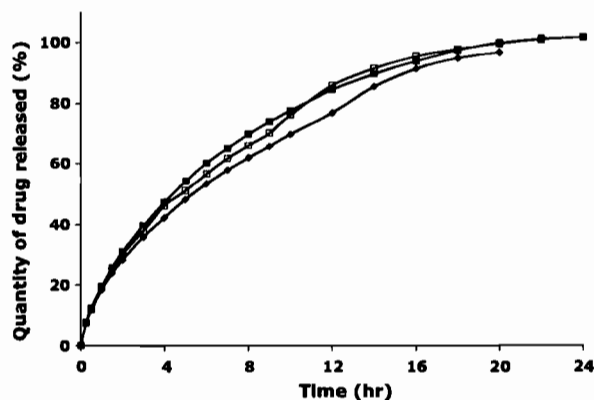


Fig. 1. Cumulative percent of acetaminophen released *in vitro* from HASCA matrices containing 40% of drug and increasing concentrations of NaCl (◆, 17.5% of NaCl; □, 22.5% of NaCl; ▲, 27.5% of NaCl).

tablet content did not lead to an increment in the burst-effect. Only after 2 h of dissolution could a slight rise in the drug-release rate be observed with escalating NaCl concentrations. However, 9–12 h after the beginning of the dissolution process, some cracks appeared on the surface of the tablets containing 17.5% or 22.5% NaCl, leading, at the same time, to an increase in the drug-release rate. This can be explained by an augmentation in the tablet diffusion surface as well as by new drug particles being directly exposed to the medium for free dissolution, creating a kind of reduced-scale burst-effect. Even if these cracks did not lead to a dramatic change in the drug-release rate (Fig. 1), good mechanical resistance to stress is essential for normal therapeutic use. Indeed, when the stomach churns, thereby exerting significant physical force on the formulation, there is a strong risk of the tablet breaking apart, which could elicit a burst of drug-release. The optimal amount of NaCl found to maintain the integrity of the swollen tablets during the totality of the dissolution test was 27.5% for tablets containing 40% of acetaminophen. It has been previously reported that adding an optimal percentage of electrolyte to the formulation could maintain the integrity of swollen hydrophilic matrix tablets while allowing controlled and sustained drug-release [8].

The swelling of SA tablets can be described as moderate when compared to the usual hydrophilic matrices such as hydroxypropylmethylcellulose [5]. This is particularly true for HASCA tablets, which form a very rigid gel with surprisingly high mechanical strength in the swollen state [7,8]. As a consequence, it is possible to create tablets that do not show any disintegration, even if mechanical stresses occur, for example, after administration in the gastrointestinal tract. However, in the absence of an electrolyte, such swollen HASCA tablets show cracks and/or partial or complete separation of the tablet parts, which forbid their normal and safe therapeutic use. One possible explanation for the appearance of cracks on the surface of the tablets may be that the rigidity of the gel and its tight network hinder water penetration into the tablets but, more importantly, strongly decrease diffusion of the dissolved drug out of the matrix tablets, thereby tremendously increasing internal osmotic pressure, which in the end produces cracks and/or partial or complete separation of the tablet parts to relieve the tablets' internal stress. Fig. 1 shows that the addition of an electrolyte like NaCl to the HASCA formulation can provide complete stabilization of the swollen matrix structure or at least significantly delay apparition of the above-mentioned problems and/or decrease their intensity. These results were the opposite of what were expected as, indeed, adding an electrolyte to the formulation should pump more water and faster inside the tablet, thereby increasing internal osmotic pressure and making the tablet present cracks. It is believed that adding an appropriate amount of electrolytes maintains a delicate equilibrium between (a) hydrogen bonds created, among others, through $-\text{COOH}$ associations, which enhance gel strength and maintain matrix structure, and (b) swelling

of the polymer chains, increased by their repulsion due to the $-\text{COO}^-$ groups, which gives the matrix its necessary elasticity.

The picture is further complicated by other factors, which combine their effects to produce complex behaviour: the effect of porosity after dissolution of the drug and the electrolyte on gel structure; the effect of NaCl on gel viscosity and, therefore, on drug diffusion; the effect of an intramatrix buffer system on gel structure and all other factors affecting it, such as the nature and concentration of the drug, electrolytes and other excipients, and the pH conditions of the external medium.

Since HASCA is an ionic polymer used for oral, sustained drug-release, the *in vitro* release experiments were conducted in a pH gradient simulating the pH evolution of the gastrointestinal tract to study the pH-dependency of the release properties. Because of the ionic nature of the HASCA polymer, one would expect immersion in changing pH environments to result in differences in the behaviour of the formulation when in contact with the various pH media, which could lead to a pH-dependent release rate. Fig. 2 shows the release profiles from HASCA SR matrix tablets containing 27.5% of NaCl in pH gradients where both acidic pH value and residence time in the acidic medium varied according to Table 1. No significant differences in the drug-release profiles were observed. The drug-release profile from such SR matrix tablets appears to be independent of both the acidic pH value and residence time in the acidic medium. Most probably, the combined presence of NaCl and the carboxylic groups of the polymer creates a buffered environment in the matrix, allowing it to be insensitive to pH changes of the surrounding medium. This is important considering that materials that possess pH-independent release properties are preferable for oral extended-release formulations, since they are not affected by intra- and inter-subject variations of both gastric pH and

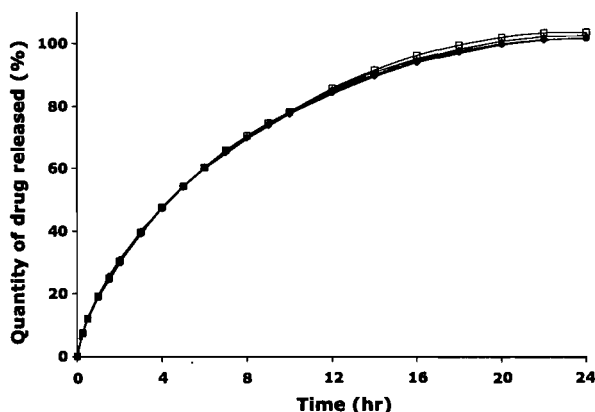


Fig. 2. Cumulative percentage of acetaminophen released *in vitro* from optimized HASCA matrices (32.5% of HASCA, 40% of acetaminophen, and 27.5% of NaCl) in pH gradients with different acidic pH conditions (●, 10 min at pH 1.2; ◆, 1 h at pH 1.2; □, 3 h at pH 3.5; ▲, 6 h at pH 4.5; ○, no acidic medium).

gastrointestinal transit time [12]. It is expected that this observation will remain true as long as the ionization and solubility of other ingredients in the formulation are not significantly affected by pH changes in the gastrointestinal tract, as is the case with acetaminophen (pK_a 9.5) [13].

3.2. Pharmacokinetics in healthy human volunteers

The model drug chosen was acetaminophen, a commonly-used analgesic and antipyretic, which is well absorbed orally by passive diffusion with high permeability throughout the intestinal tract [14]. According to the Biopharmaceutics Classification System [15], acetaminophen is classified as a “class I” drug. Its solubility in water varies from sparingly soluble to soluble at 37 °C, with pH-independent solubility at physiological values (from 1 to 8.5). Hence, this drug is not considered to ionize in the physiological pH range (pK_a 9.5) [13]. The plasma elimination half-life ($t_{1/2}$) of acetaminophen ranges from 1 to 4 h [16]. Moreover, the drug is safe and non-toxic when doses ranging from 200 to 400 mg are administered. Therefore, the chosen dose, i.e. 240 mg, did not represent any risk of toxicity to the subjects. In addition, acetaminophen is not subject to any significant enzymatic degradation or gastrointestinal bacterial degradation. Food reduces the rate of acetaminophen absorption but not its extent [17]. Finally, acetaminophen is easily detected, quantified and relatively inexpensive. Considering that this was an exploratory *in vivo* study to evaluate a new drug-delivery system, it was important to avoid the usual contraindications of a SR dosage form, i.e., the risk of dose dumping, as a consequence of tablet rupture or erosion, and accumulation in the body. Acetaminophen, at that dosage strength, was thus a safe choice as a model drug. Because of the above-mentioned characteristics, the controlled release of acetaminophen from numerous formulations has been widely investigated [18–20].

The mean drug plasma concentration–time profiles following oral administration of the HASCA SR formulation and the commercial IR tablet are illustrated in Fig. 3. The absence of a burst-effect during the time range between 5 min and 2 h after administration of the HASCA SR matrix tablets to fasted, healthy volunteers, which coincides with normal gastric residence times for a dosage form given in a fasted state [21], suggests that the gel was strong enough to resist the powerful peristaltic contractions normally occurring in the fasted state and which open the pylorus and clear the stomach of any residual material (sometimes called housekeeper waves). Therefore, the *in vivo* concentration–time profiles show that the tablets maintain their integrity while traversing the stomach. No burst-effect was also detected during the first 3–5 h after administration of the formulation. Considering that residence time in the small intestine is about 3 h [21], this was the period of time where the HASCA polymer was under attack by α -amylase. This absence of burst-effect whilst the dosage form traverses the small intestine indicates that the HASCA polymer resisted α -amylase biodegradation. 135

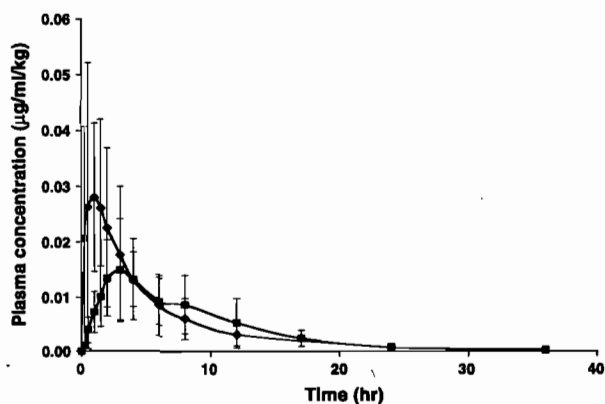


Fig. 3. Acetaminophen plasma concentration (expressed in $\mu\text{g/ml/kg}$) vs. time profiles (mean \pm SD) following oral administration of the HASCA SR formulation (\blacksquare) and the commercial IR tablet (\blacklozenge).

There were large differences in plasma concentrations between the IR and the SR dosage forms. Differences in the curves reflected different release rates of the 2 formulations. The first portion of the plasma concentration–time curves (Fig. 3) showed large differences, demonstrating IR for the Tylenol[®] formulation and a SR profile for the HASCA formulation. The mean (\pm standard deviation) pharmacokinetic parameters and their respective coefficients of variation (%CV) are listed in Table 2. C_{max} for IR and SR formulations were significantly different from each other ($P = 0.008$); T_{max} for IR and SR formulations were significantly different from each other ($P = 0.028$). The AUCs for IR and SR formulations were not significantly different ($P = 0.76$). The data were analyzed at 95% CI using 2-Tailed *t*-test (paired values). However, this exploratory study was conducted on a very small number of volunteers to evaluate the *in vitro* and *in vivo* potential of a new SR matrix formulation. Accordingly, these results have to be considered cautiously.

The very rapid drug absorption from the IR tablets was confirmed by the C_{max} and T_{max} values, i.e. $2.90 \mu\text{g/ml}$ and 45 min, respectively. The AUCs calculated for HASCA tablets and for Tylenol after dose-adjustment were similar, which suggests that the total amount of drug absorbed by the body after administration of the same dose was the same for both formulations, irrespective of the absorption rate.

There was relatively high inter-subject variability of the estimated pharmacokinetic parameters, particularly for T_{max} . A possible explanation for the relatively high inter-subject variation of the estimated pharmacokinetic parameters is given by the large differences in anatomic characteristics of the volunteers, like their weight, especially for such a small number of subjects.

Fig. 4 shows the average cumulative percentage of drug absorbed in function of time (hours), calculated by the Wagner–Nelson method. Since the k_c value in the Wagner–Nelson calculation has to be obtained after bolus intravenous administration of the drug, we used a value from the literature, i.e. 2.52 h^{-1} [22]. *In vivo* absorption appeared to be continuous, although its rate decreased strongly after 4 h and became marginal after 12 h. After 4–6 h, the drug-release rate might well not be able to compensate for the fast elimination of acetaminophen, which could explain the decrease in drug plasma concentration for the SR curve in Fig. 3. The high variations observed in Fig. 4 might be explained, among others, by the same factors.

As suggested by the *in vitro* release profiles, the results of the *in vivo* study indicate that the HASCA formulation slowed acetaminophen absorption compared to the IR formulation, with significant drug-release for up to 12 h. However, therapeutic blood levels were not maintained over a more extended time period due to the high k_c of

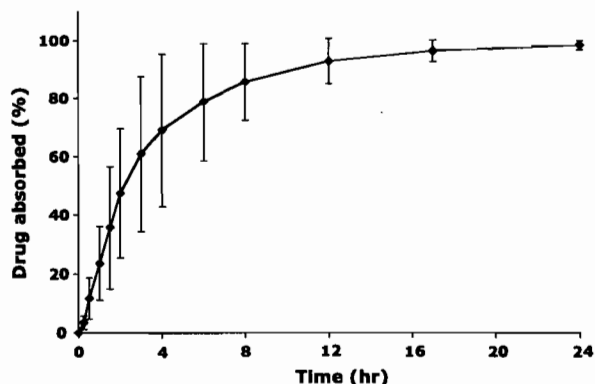


Fig. 4. Cumulative percentage (mean \pm SD) of acetaminophen absorbed following the oral administration of HASCA SR matrix tablets to 5 healthy volunteers.

Table 2

Pharmacokinetic parameters of acetaminophen (mean \pm SD and %CV) following oral administration of the HASCA sustained-release formulation and the IR tablet

	AUC _{0–24 h} ($\mu\text{g} \times \text{h/ml}$)	AUC _{0–∞} ($\mu\text{g} \times \text{h/ml}$)	C_{max} ($\mu\text{g/ml}$)	t_{max} (h)
Tylenol [®]				
Mean \pm SD	11.59 ± 3.13	11.76 ± 3.20	2.90 ± 0.97	0.75 ± 0.50
%CV	27.01	27.24	33.37	66.67
HASCA matrix tablet				
Mean \pm SD	11.14 ± 3.45	11.24 ± 3.46	1.32 ± 0.46	4.40 ± 2.51
%CV	30.96	30.82	34.95	57.05

acetaminophen. Other limitations of this *in vivo* study include the small number of volunteers and, as mentioned above, the high inter-subject anatomic variability. However, our pilot study has clearly demonstrated the difference between the IR tablet and the HASCA SR tablet with respect to their release mechanisms. Further, the absence of immediate and fast disintegration of the HASCA tablets proves the potential of this new excipient as an efficient drug-delivery system. However, it must be remembered that ours was a non-blinded study where volunteers were not randomized, as the protocol was specific to each drug formulation.

3.3. IVIVC

To assess the relationship between *in vivo* acetaminophen absorption and *in vitro* acetaminophen release from the HASCA matrix tablet formulation, percent drug-release *in vitro* was compared to percent *in vivo* absorption at given time points. Fig. 5 presents the results for the 5 volunteers and the average mean. Certain deviations from the ideal 1:1 relationship, which is represented by the straight line with slope = 1 [23], were observed. While a linear relationship between the percentage released *in vitro* and the average percentage absorbed *in vivo* seems to be present for a portion of the curve, it appears that the release rate is faster *in vivo*. At this stage, we do not know if this is due to really faster release *in vivo* or to the fast elimination of acetaminophen, which renders application of the Wagner–Nelson method difficult and lacking in precision. Moreover, the intercept value should approximate zero for a “perfect” IVIVC, i.e. when the percentage absorbed varies in direct proportion to the percentage released *in vitro*. It is possible that *in vivo*, the matrix system takes a little more time to be hydrated enough to trigger

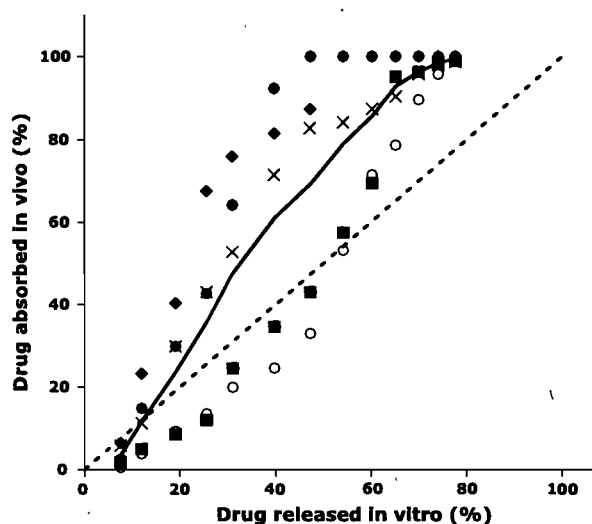


Fig. 5. IVIVC plot for HASCA SR matrix tablets administered to 5 healthy volunteers (◆, volunteer 1; ○, volunteer 2; ×, volunteer 3; ●, volunteer 4; ■, volunteer 5; —, average; - - -, linear).

burst-release. Finally, the variations seen from volunteer to volunteer are large, and volunteers seem to divide into 2 groups, but with such a small number of subjects, it is impossible to be sure. It is noteworthy that a poor IVIVC has already been reported for a SR matrix tablet containing similar doses of acetaminophen, although these results look more erratic and their dosage forms are more subject to pH variations than the present ones [23].

However, it must be reiterated that the drug and the strength chosen, i.e. acetaminophen and 240 mg, were not the most appropriate for evaluating HASCA SR matrix tablets, since the drug's short half-life would require excessively large amounts of drug in each dosage unit to maintain sustained effects, forcing the dosage form itself to become unreasonably large. In addition, the elimination rate of this drug from the body was too high compared to the release rate from the proposed formulation, not allowing therapeutic blood levels to be maintained over an extended time period. Again, it must be emphasized that, as this was the first time that the new drug-delivery system was administered to human volunteers, their safety was the main concern when choosing the drug and its strength. Therefore, further investigations like increasing dosage strength and the release rate are required to obtain a meaningful IVIVC for acetaminophen associated with this formulation.

4. Conclusion

HASCA is an interesting excipient for sustained drug-release in solid oral dosage forms. In addition to the easy manufacture of tablets by direct compression, the results show that *in vitro* drug-release from an optimized HASCA formulation is not affected by either acidic pH value or acidic medium residence time. In addition, a compressed blend of HASCA with an optimized quantity of NaCl provides improved integrity to a pharmaceutical SR tablet for oral administration. The *in vivo* study demonstrates extended drug absorption, showing that the matrix tablets do not disintegrate immediately. Nevertheless, acetaminophen does not seem to be the most appropriate drug for this type of formulation.

Acknowledgements

Teresa D. Nabais gratefully acknowledges the scholarship support of Fundação para a Ciência e Tecnologia (Portugal). The help of Prof. M. Lesne is gratefully acknowledged.

References

- [1] C.G. Bilariadis, The structure and interactions of starch with food constituents, *Can. J. Physiol. Pharmacol.* 69 (1991) 60–78.
- [2] L. Cartilier, I. Moussa, C. Chebli, S. Buczkowski, Substituted Amylose as a Matrix for Sustained Drug Release, U.S. Patent No. 5,879,707.

- [3] C. Chebli, I. Moussa, S. Buczkowski, L. Cartilier, Substituted amylose as a matrix for sustained drug release, *Pharm. Res.* 16 (9) (1999) 1436–1440.
- [4] C. Chebli, L. Cartilier, Effect of some physical parameters on the sustained-drug release properties of substituted amylose matrices, *Int. J. Pharm.* 193 (02) (2000) 167–173.
- [5] L. Cartilier, C. Chebli, H.W. Wang, S. Moghadam, E. El-Leithy, Substituted amylose matrices for oral drug delivery, in: *Books of Abstracts of the ISAB²-2005 3rd International Symposium on Advanced Biomaterials/Biomechanics*, Montreal, Canada, April 3–6, 2005, p. 102.
- [6] C. Chebli, L. Cartilier, N. Hartman, Substituted amylose as a matrix for sustained-drug release: a biodegradation study, *Int. J. Pharm.* 222 (2) (2001) 183–189.
- [7] M. Ungur, N. Yonis, C. Chebli, L. Cartilier, The evaluation of carboxymethylamylose for oral drug delivery systems: from laboratory to pilot scale, in: *Books of Abstracts of the ISAB²-2005 3rd International Symposium on Advanced Biomaterials/Biomechanics*, Montreal, Canada, April 3–6, 2005, p. 271.
- [8] L. Cartilier, M. Ungur, C. Chebli, Tablet Formulation for Sustained Drug-release, Canadian Patent Application No. 2,491,665, December 24, 2004, PCT Application PCT/CA2005/001934, December 20, 2005.
- [9] S. Qureshi, Tablet testing, in: J. Swarbrick (Ed.), *Encyclopedia of Pharmaceutical Technology*, 2004 Update Supplement, second ed., Marcel Dekker, New York, USA, 2004, pp. 481–490.
- [10] Food and Drug Administration, Extended Release Oral Dosage Forms: development, evaluation and application of in vitro–in vivo correlations, Center for Drug Evaluation and Research, Rockville, Maryland, 1997, pp. 1–24.
- [11] J.G. Wagner, E. Nelson, Kinetic analysis of blood levels and urinary excretion in the absorptive phase after single doses of drug, *J. Pharm. Sci.* 53 (11) (1964) 1392–1403.
- [12] Y.B. Huang, Y.H. Tsai, W.C. Yang, J.S. Chang, P.C. Wu, K. Takayama, Once-daily extended-release tablet dosage form: formulation design and in vitro/in vivo investigation, *Eur. J. Pharm. Biopharm.* 58 (3) (2004) 607–614.
- [13] J.A. Forrest, J.A. Clements, L.F. Prescott, Clinical pharmacokinetics of paracetamol, *Clin. Pharmacokinet.* 7 (2) (1982) 93–107.
- [14] T. Gramatte, K. Richter, Paracetamol absorption from different sites in the human small intestine, *Br. J. Clin. Pharmacol.* 37 (6) (1994) 608–611.
- [15] L.X. Yu, G.L. Amidon, J.E. Polli, H. Zhao, M. Mehta, D.P. Conner, V.P. Shah, L.J. Lesko, M.L. Chen, V.H.L. Lee, A.S. Hussain, Biopharmaceutics classification system: the scientific basis for biowaiver extension, *Pharm. Res.* 19 (7) (2002) 921–925.
- [16] Q.R. Cao, Y.W. Choi, J.H. Cui, B.J. Lee, Formulation, release characteristics and bioavailability of novel monolithic hydroxypropylmethylcellulose matrix tablets containing acetaminophen, *J. Control. Release* 108 (2–3) (2005) 351–361.
- [17] G.L. Mattok, I.J. McGilveray, The effect of food intake and sleep on the absorption of acetaminophen, *Rev. Can. Biol.* 32 (Suppl.) (1973) 77–84.
- [18] Y. Kawashima, H. Takeuchi, T. Hino, T. Niwa, T.L. Lin, F. Sekigawa, M. Ohya, Preparation of prolonged-release matrix tablet of acetaminophen with pulverized low-substituted hydroxypropylcellulose via wet granulation, *Int. J. Pharm.* 99 (2–3) (1993) 229–238.
- [19] J.I. Hernandez, E.S. Ghaly, A. Malave, A. Marti, Controlled-release matrix of acetaminophen-ethylcellulose solid dispersion, *Drug Dev. Ind. Pharm.* 20 (7) (1994) 1253–1265.
- [20] J.T. Dalton, A.B. Straughn, D.A. Dickason, G.P. Grandolfi, Predictive ability of level A in vitro–in vivo correlation for ringcap controlled-release acetaminophen tablets, *Pharm. Res.* 18 (12) (2001) 1729–1734.
- [21] M. Mayersohn, Principles of drug absorption, in: G. Banker, C. Rhodes (Eds.), *Modern Pharmaceutics*, fourth ed., Marcel Dekker, New York, USA, 2002, pp. 23–66.
- [22] E. Perucca, A. Richens, Paracetamol disposition in normal subjects and in patients treated with antiepileptic drugs, *Br. J. Clin. Pharmacol.* 7 (2) (1979) 201–206.
- [23] J. Parojcic, Z. Duric, M. Jovanovic, S. Ibric, D. Jovanovic, Influence of dissolution media composition on drug release and in-vitro/in-vivo correlation for paracetamol matrix tablets prepared with novel carbomer polymers, *J. Pharm. Pharmacol.* 56 (6) (2004) 735–741.

Brevet :

HIGH-AMYLOSE SODIUM CARBOXYMETHYL STARCH SUSTAINED RELEASE
EXCIPIENT AND PROCESS FOR PREPARING THE SAME.

F. Brouillet, B. Bataille, G. Baylac, L. Cartilier.

Demande informelle de brevet au Canada, 7 juin 2007

**HIGH-AMYLOSE SODIUM CARBOXYMETHYL STARCH SUSTAINED
RELEASE EXCIPIENT AND PROCESS FOR PREPARING THE SAME**

FIELD OF THE INVENTION

- 5 The present invention relates to a sustained-release excipient for drug formulation. More specifically, the invention relates to a high-amylose sodium carboxymethyl starch as a pharmaceutical sustained drug-release tablet excipient. The invention also relates to a process for preparing such excipient.

DESCRIPTION OF THE PRIOR ART

10 **Drug controlled release, matrix tablets and polymers**

For many years, increased attention has been given to drug administration characteristics, which has led to the development of new pharmaceutical dosage forms allowing control of drug release. Among the many oral dosage forms that can be used for sustained drug-release, tablets are of major interest in the pharmaceutical industry because of their highly efficient manufacturing technology.

Matrix tablets obtained by direct compression of a mixture of a drug with a polymer would be the simplest way to achieve orally a controlled release of the active ingredient. Of course, these tablets should also show good mechanical qualities (i.e. tablet hardness and resistance to friability) in order to meet the manufacturing process requirements and the subsequent handling and packaging requirements.

Furthermore, the matrix polymers should be easily obtained, biocompatible and non-toxic, with the proviso that biodegradable synthetic polymers have the disadvantage of a possible toxicity following absorption of the degraded products.

Starches and modified starches are examples of polymers currently used in the food and pharmaceutical industries. Various starch-modification methods,

either chemical, physical, enzymatic or a combination thereof, are employed to create new starch products with specific or improved properties. Starch is considered a good candidate for chemical reaction/transformation because of its composition, *i.e.* mixture of amylose and amylopectin, two glucose polymers
5 presenting three hydroxyl groups available as chemically-active, functional entities. Oxidation, ethoxylation and carboxymethylation are some of the modifications commonly deployed to prepare starch derivatives.

Starches and modified starches

Unmodified, modified, derivatized and cross-linked starches have been
10 proposed as binders, disintegrants or fillers in tablets [Short *et al.*, US Patent No. 3,622,677 and No. 4,072,535; Trubiano, US Patent No. 4,369,308; McKee, US Patent No. 3,034,911], but no controlled release properties have been described. More particularly, carboxymethylstarch has been disclosed as a tablet disintegrant [McKee, US Patent No. 3,034,911]. Mehta, A. *et al.* [US
15 Patent No. 4,904,476] disclosed the use of sodium starch glycolate as a disintegrant. These two patents relate to carboxymethylstarch having a low content in amylose but also disclose a disintegrant, which is the opposite of a sustained-release system. One knows today that high amylose content is an essential feature to obtain sustained drug-release properties [see Cartilier, L. *et al.*,
20 *US Patent No. 5,879,707*, Substituted amylose as a matrix for sustained drug release].

Some works have disclosed the use of physically- and/or chemically-
modified starches for sustained drug-release. The authors of these papers have presented the usual types of starches, *i.e.* those containing low amounts of
25 amylose, and have not even mentioned the role of amylose, nor amylose itself [Nakano, M. *et al.*, *Chem. Pharm. Bull.*, 35, 4346-4350 (1987); Van Aerde, P. *et al.*, *Int. J. Pharm.*, 45, 145-152 (1988)]. Some works have even attributed a negative role to amylose present in thermally-modified starches used in sustained drug-release tablets [Hermann, J. *et al.*, *Int. J. Pharm.*, 56, 51-63 &
30 65-70 (1989) and *Int. J. Pharm.*, 63, 201-205 (1990)]. Staniforth, J. *et al.*, [US Patent No. 5,004,614] disclose a controlled-release device with an impermeable

coating that is substantially impermeable to the entrance of an environmental fluid and substantially impermeable to the exit of the active agent during a dispensing period and having an orifice for drug release. Cross-linked or un-cross-linked sodium carboxymethylstarch is proposed among other materials for the coating. The coated controlled-release system described herein is totally different from a matrix tablet when considering the structural aspects and the release mechanisms involved. Also, the presence of an orifice through the coating is necessary. US Patent No. 5,004,614 also requires the coating to be impermeable to aqueous environment, such being contrary to a hydrophilic matrix system which implies necessarily that water penetrates the tablet. Finally, US Patent No. 5,004,614 does not mention the necessity of having a high content in amylose.

Physically-modified amylose and "short chain amylose"

Physical modifications of amylose for pharmaceutical formulations have also been disclosed: non-granular amylose as a binder-disintegrant [Nichols *et al.*, US Patent No. 3,490,742], and glassy amylose as a coating for oral, delayed-release composition due to enzymatic degradation of the coating into the colon [Alwood *et al.*, US Patent No. 5,108,758]. These patents are not related to high-amylose carboxymethylamylose as a matrix excipient for sustained drug-release.

Wai-Chiu C. *et al.* [Wai-Chiu *et al.*, US Patent No. 5,468,286] disclosed a starch binder and/or filler useful in manufacturing tablets, pellets, capsules or granules. The tablet excipient is prepared by enzymatically debranching starch with alpha-1,6-D-glucanohydrolase to yield at least 20% by weight of "short chain amylose", i.e. linear chains containing from about 5 to 65 glucose units. No controlled release properties are claimed for this excipient. Thus, starch with a high content of amylopectin is obviously preferred, and amylose is rejected as being unsuitable because debranching is impossible since it has no branching. The role of amylose is not only ignored but also considered negatively. In connection with this reference, it must also be emphasized that "short-chain amylose" does not exist.

Cross-linked amylose

Several patents relate to the use of cross-linked amylose in tablets for drug controlled-release or as a binder-disintegrant in certain cases [Mateescu, M. *et al.*, US Patent No. 5,456,921; Mateescu, M. *et al.*, US Patent No. 5,603,956; 5 Cartilier, L. *et al.*, US Patent No. 5,616,343; Dumoulin, Y. *et al.*, US Patent No. 5,807,575; Chouinard, F. *et al.*, US Patent No. 5,885,615; Cremer, K. *et al.*, US Patent No. 6,238,698].

Lenaerts, V. *et al.* [US Patent No. 6,284,273] disclose cross-linked high amylose starch rendered resistant to amylase. Such amylase resistant starches 10 are obtained by co-cross-linking high amylose starch with polyols. Suitable agents that could be used as additives to high amylose starch for controlled release prior to cross-linking of the high amylose starch include, but are not limited to, polyvinyl alcohol, beta -(1-3) xylan, xanthan gum, locust bean gum and guar gum.

Lenaerts, V. *et al.* [US Patent No. 6,419,957] disclose cross-linked high amylose starch having functional groups as a matrix for the slow release of pharmaceutical agents. This matrix tablet excipient is prepared by a process comprising the steps of: (a) reacting high amylose starch with a cross-linking agent cross-linked at a concentration of about 0.1 g to about 40 g of cross- 20 linking agent per 100 g of high amylose starch to afford cross-linked amylose; and (b) reacting the cross-linked high amylose starch with a functional group-attaching reagent at a concentration of about 75 g to about 250 g of functional group-attaching reagent per 100 g of cross-linked amylose to afford the cross-linked amylose having functional group.

Lenaerts, V. *et al.* [US Patent No. 6,607,748] disclose cross-linked high amylose starch for use in controlled-release pharmaceutical formulations and processes for its manufacture. Such cross-linked high amylose starch is prepared by (a) cross-linking and chemical modification of high amylose starch, (b) gelatinization, and (c) drying to obtain a powder of said controlled-release 30 excipient.

Lenaerts, V. *et al.* [WO 2004/038428 A2] disclose cross-linked high amylose starch for use in solid dosage formulations having a core with tramadol.HCl dispersed in a first controlled-release matrix from which release of the agent is relatively slow and a coat formed over the core and having the agent dispersed in a second controlled-release matrix from which release of the drug is relatively fast. The first matrix is a cross-linked high amylose starch and the second matrix can be a mixture of polyacetate and polyvinylpyrrolidone. Cross-linked high amylose starch is prepared according to the process disclosed in US Patent No. 6,607,748.

According to their authors, all these patents disclose only cross-linked amylose and some of its variants, which are to be distinguished from linearly substituted amylose, which does not show any chemical cross-linking.

Substituted amylose

Substituted amylose (SA) has been introduced as a promising pharmaceutical excipient for sustained drug-release. US Patent No. 5,879,707 describes SA matrix tablets which have been prepared by direct compression, *i.e.* dry mixing of drug and SA polymers, followed by compression, which is the easiest way to manufacture an oral dosage form [see also Chebli, C. *et al.* in "Substituted amylose as a matrix for sustained drug release", *Pharm. Res.* **1999**, 16 (9), 1436-1440].

High-amylose corn starch, containing 70% of amylose chains and 30% of amylopectin, has been tested for the production of SA polymers by an etherification process. These polymers are referred to as SA,R-n, where R defines the substituent and n represents the degree of substitution (DS) expressed as the ratio of mole of substituent/kg of amylose [see US Patent No. 5,879,707 and Chebli, C. *et al.*, *Pharm. Res.* **1999**, 16 (9), 1436-1440]. First, a range of substituents such as 1,2-epoxypropanol (or glycidol=G), 1,2-epoxybutane, 1,2-epoxydecane and 1-chlorobutane, were investigated. SA,G polymers and especially SA,G-2.7 demonstrated interesting properties as excipients for controlled drug-release systems. SA,G-2.7 matrices allowed

nearly constant drug-release. Moreover, sustained drug-release matrix systems based on SA,G technology presented large ranges for drug-loading, drug solubility and tablet weight [see US Patent No. 5,879,707 and Chebli, C. *et al.* in "Effect of some physical parameters on the sustained drug-release properties of substituted amylose matrices. *Int. J. Pharm.* **2000**, 193 (2), 167-173]. Release time is directly proportional to tablet weight (TW) for tablets containing 10% of acetaminophen. Another advantage of this excipient is that there is no significant influence of compression forces, ranging from 0.5 to 5.0 tons/cm², on the release properties of SA,G-n polymers with a DS greater than 1.5.

10 In contrast to pre-gelatinized starches known for their poor binding properties, as described by Rahmouni, M. *et al.* in "Influence of physical parameters and lubricants on compaction properties of granulated and non-granulated cross-linked high amylose starch", *Chem. Pharm. Bull.* **2002**, 50 (9), 1155-1162 or by Hancock, B. *et al.* in "The powder flow and compact mechanical properties of two recently developed matrix-forming polymers", *J. Pharm. Pharmacol.* **2001**, 53 (9), 1193-1199, SA,G polymers have shown good compression behaviour, which results in unusually high crushing strength values comparable to those of microcrystalline cellulose tablets, a reference among binders/fillers [see US Patent No. 5,879,707]. The high crushing strength values
15 obtained for these tablets are due to an unusual sintering process occurring during tableting, although the tablet's external layer goes only through densification, deformation and partial melting [see Moghadam, S. H. *et al.* in "Substituted amylose matrices for oral drug delivery", *Biomed. Mater.* **2007**, 2, S71-S77].

25 Reacting high amylose starch with sodium chloroacetate/chloroacetic acid in place of non-ionic substituents has been proposed for excipients more readily acceptable by regulatory agencies [see Canadian Patent Application No. 2,591,806 and Ungur, M. *et al.*, "The evaluation of carboxymethylamylose for oral drug delivery systems: from laboratory to pilot scale", 3rd International Symposium on Advanced Biomaterials/Biomechanics, Montreal, Canada, 2005; Book of Abstracts, p. 271]. Indeed, carboxymethyl starch containing low
30

amounts of amylose already serves as a disintegrating agent in immediate-release tablets [Bolhuis, G. K. *et al.*, "On the similarity of sodium starch glycolate from different sources", *Drug. Dev. Ind. Pharm.* **1986**, 12 (4), 621-630; and Edge, S. *et al.*, "Sodium starch glycolate", in *Handbook of Pharmaceutical Excipients*, 5th ed.; Rowe, R. C.; Sheskey, P. J.; Owen, S. C., Eds. Pharmaceutical Press / American Pharmacists Association: London-Chicago, 2005; pp 701-704].

In contrast, high-amylose sodium carboxymethyl starch (HASCA) has been recently suggested as a suitable material for oral matrix tablets [see 10 Cartilier, L., Canadian Patent Application No. 2,591,806; and Ungur, M. *et al.*, "The evaluation of carboxymethylamylose for oral drug delivery systems: from laboratory to pilot scale", 3rd International Symposium on Advanced Biomaterials/Biomechanics, Montreal, Canada, 2005; Book of Abstracts, p. 271]. These tablets can be advantageously improved by the addition of electrolytes as 15 the polymer is ionic. Such addition permits the integrity of the swollen matrix tablets to be maintained when they are immersed in a medium undergoing pH changes simulating the pH evolution of the environment surrounding an oral pharmaceutical dosage form transiting along the gastrointestinal tract while allowing controlled and sustained drug-release with a remarkably close-to-linear 20 release profile.

There is thus a need for an industrial-scale process for preparing high-amylose sodium carboxymethyl starch (HASCA) as a pharmaceutical sustained drug-release tablet excipient.

There is a need for an economical industrial and environmentally safe 25 process for producing a sustained-drug release HASCA excipient for matrix tablets.

SUMMARY OF THE INVENTION

The present invention provides an original process for transforming amorphous pregelatinized HASCA into a suitable sustained drug-release excipient for matrix tablets. The process of the present invention has the advantage to be economical industrially and environmentally safe.

The present invention also provides a pharmaceutical excipient having sustained-release properties obtained by the process of the invention. Such excipient is useful as a matrix for tablets for oral administration.

In one aspect, the present invention relates to a process for obtaining a spray-dried high amylose sodium carboxymethyl starch comprising a major fraction of amorphous form and optionally a minor fraction of crystalline V form. The process comprises the following steps:

- a) providing an amorphous pregelatinized high amylose sodium carboxymethyl starch (HASCA);
- b) dispersing the amorphous pregelatinized high amylose sodium carboxymethyl starch in a solution comprising water and at least one first pharmaceutically acceptable organic solvent miscible with water and suitable for spray-drying; and
- c) spray-drying the dispersion to obtain the spray-dried high amylose sodium carboxymethyl starch comprising a major fraction of amorphous form and optionally a minor fraction of crystalline V form, in the form of a powder.

In an embodiment, the amorphous pregelatinized high amylose sodium carboxymethyl starch provided in step a) of the process of the invention is beforehand dried by a roller-dryer.

In another embodiment, an amount of second pharmaceutically acceptable organic solvent(s) miscible with water and suitable for spray-drying is added to the heated dispersion before the spray-drying step. For instance, the

addition of a second solvent may be useful to reduce the viscosity of the dispersion. The second solvent(s) added at this optional step may be different or identical to the first solvent(s) used to form the dispersion of the HASCA.

5 The organic solvents used in the process according to the invention should be pharmaceutically acceptable and miscible with water. These solvents should also be suitable for spray-drying methods. The expression "pharmaceutically acceptable solvent" means that the solvent is useful in preparing a pharmaceutical composition that is generally non-toxic and is not biologically undesirable. Thus, pharmaceutically acceptable solvents include
10 solvents which are acceptable for veterinary use and/or human pharmaceutical use. A "water-miscible solvent" refers to a solvent for which the volume of the aqueous phase used in the process is sufficient to dissolve the total amount of organic solvent used. Accordingly, the organic solvent must be at least partially water-miscible.

15 A combination of organic solvents could also be used in the process according to the invention. Examples of solvents, to be used in the process of the present invention are ethanol, n-propanol, isopropanol, ter-butanol or acetone. In an embodiment, the solvent is ethanol or isopropanol, or a mixture thereof.

20 The relative quantities of water and organic solvent(s) in the initial solution (step a)) may vary but keeping in mind that the process is intended to be environmentally safe, thus using the less organic solvent as possible. Thus, the water to organic solvent(s) weight ratio in the initial solution is generally above 1.

The HASCA used according to the invention includes a high
25 concentration of amylose compared to traditional starch. The amylose is an amylose having a long chain consisting of more than 250 glucose units (between about 1,000 and about 5,000 units), joined by alpha-1,4-D glucose links, in a linear sequence. In an embodiment, the HASCA includes at least about 50 weight % amylose. For instance, it includes at least about 60 weight %
30 amylose. In another embodiment the HASCA includes at least about 70 weight

% amylose. Moreover, the substitution degree (DS) (number of moles of substituent/number of moles of anhydroglucose) of the HASCA is for instance comprised between about 0.005 and about 0.070. In an embodiment, the DS is about 0.045.

5 The term "about" used in the context of the present invention is intended to represent a variation of $\pm 10\%$ of the values provided herein.

 In another aspect, the present invention relates to a spray-dried high amylose sodium carboxymethyl starch (spray-dried HASCA) sustained-release excipient comprising a major fraction of amorphous form and optionally a minor
10 fraction of crystalline V form obtained by the process of the invention as described above.

 The invention further relates to a spray-dried high amylose sodium carboxymethyl starch sustained-release excipient comprising a major fraction of amorphous form and optionally a minor fraction of crystalline V form, wherein
15 the excipient is obtained by spray-drying a dispersion of an amorphous pregelatinized high amylose sodium carboxymethyl starch in a solution comprising water and ethanol, or isopropanol or a mixture thereof, the amorphous pregelatinized high amylose sodium carboxymethyl starch comprising at least about 60 weight % of amylose and having a substitution
20 degree of about 0.045.

 In a further aspect, the invention relates to the use of the spray-dried high amylose sodium carboxymethyl starch sustained-release excipient as defined hereinabove in the preparation of a tablet for sustained-release of at least one drug.

25 In another aspect the invention provides a tablet for sustained-release of at least one drug comprising the spray-dried high amylose sodium carboxymethyl starch sustained-release excipient as defined hereinabove and at least one drug.

The spray-dried HASCA sustained-release excipient may be used alone in the tablet or in combination with at least one electrolyte. For instance, the electrolytes useful in the present invention may be calcium chloride, potassium chloride, sodium chloride, magnesium chloride, sodium sulfate, zinc sulphate or aluminium sulphate. Other possible electrolytes may be citrate, tartrate, maleate, acetate, phosphate (dibasic and monobasic), glutamate, carbonate salts, which are soluble or partially soluble in aqueous media having a pH similar to the ones of the GI tract. Alternatively, the electrolytes may be calcium or ferrous gluconate, calcium lactate, aminoacids derivates such as arginine hydrochloride, citric acid, tartaric acid, maleic acid, or glutamic acid. The electrolyte may also be another excipient, a drug or mixture thereof. In an embodiment, the electrolyte is sodium chloride or potassium chloride.

The drugs which may be used in the tablet of the invention include drugs qualified as very soluble, freely soluble, soluble, sparingly soluble, slightly soluble and very slightly soluble in conformity with the nomenclature of the United States Pharmacopeia ["The United States Pharmacopeia XXIII-The National Formulary XVIII", 1995. See Table page 2071 entitled "Description and Solubility"].

The invention and its advantages will be better understood upon reading the following non-restrictive detailed description and examples, with reference being made to the accompanying drawings.

BRIEF DESCRIPTION OF THE FIGURES

- Figure 1 shows powder X-ray diffraction patterns of different HASCA samples produced by spray-drying. The spectra have been staggered for clarity purpose.
- Figure 2 shows a scanning electron microscope picture of amorphous pregelatinized HASCA particles obtained by roller-dryer.
- Figure 3 shows a scanning electron microscope picture of SD-A HASCA particles.

- Figure 4 shows a scanning electron microscope picture of SD-D HASCA particles.
- Figure 5 is a diagram showing the influence of % w/w HASCA-I of initial hydro-alcoholic HASCA suspensions on SD HASCA tablet hardness for different water concentrations of the starting hydro-alcoholic solution (●: 65.22% w/w WATER; ■: 74.47% w/w WATER).
- Figure 6 is a diagram showing the influence of HASCA concentration in spray-drying solution (% w/w HASCA-II) on SD HASCA tablet hardness.
- Figure 7 is a diagram showing the influence of % w/w WATER of the starting hydro-alcoholic solution on SD HASCA tablet hardness for different weights of HASCA powder dispersed in 80 g of hydro-alcoholic solution (■: 12 g HASCA; ◆: 10 g HASCA).
- Figure 8 is a diagram presenting the cumulative percentage of acetaminophen released *in vitro* from optimized SD HASCA matrices (32.5% of SD HASCA, 40% of acetaminophen, and 27.5% of NaCl) in standard pH gradient conditions (▲: SD-A, ○: SD-D).
- Figure 9 is a diagram showing the influence of tablet weight (TW) on tablet thickness (TT) of SD HASCA matrix tablets containing 40% acetaminophen and 27.5% NaCl under different CFs (▲: 1 ton/cm², ■: 1.5 ton/cm², ◆: 2.5 tons/cm²).
- Figure 10 is a diagram showing the effect of compression force (CF) on acetaminophen release from SD HASCA tablets containing 40% acetaminophen and 27.5% NaCl (600-mg tablets, CF 1 ton/cm²: ○; 600-mg tablets, CF 1.5 tons/cm²: □; 600-mg tablets, CF 2.5 tons/cm²: △; 400-mg tablets, CF 1 ton/cm²: ●; 400-mg tablets, CF 1.5 tons/cm²: ■; 400-mg tablets, CF 2.5 tons/cm²: ▲).
- Figure 11 is a diagram showing the effect of TW on % acetaminophen release from 300-mg (dotted line), 400-mg (dashed line) and 600-mg (continuous line) SD HASCA matrix tablets containing 40% acetaminophen

and 27.5% NaCl.

- Figure 12 is a diagram showing the effect of TW on acetaminophen T25% (▲), T50% (●) and T95% (◆) release from SD HASCA tablets containing 40% acetaminophen and 27.5% NaCl.
- 5 – Figure 13 is a diagram showing the influence of drug-loading on acetaminophen release from 600-mg SD HASCA tablets compressed at 2.5 tons/cm² containing 10% acetaminophen (dashed line) or 40% acetaminophen (continuous line).
- Figure 14 is a diagram showing the effect of NaCl particle size distribution on acetaminophen release from 600-mg SD HASCA tablets compressed at 2.5
10 tons/cm² containing 40% acetaminophen and 27.5% NaCl (300-250- μ m fraction: dotted line, 600-425- μ m fraction: dashed line and 600-125- μ m fraction: continuous line).
- Figure 15 presents pictures of typical 600-mg SD HASCA tablet matrices (40% acetaminophen, 27.5% NaCl, 32.5% HASCA), compressed at 2.5
15 tons/cm², after immersion in a pH gradient simulating the pH evolution of the gastrointestinal tract (pH 1.2 for 1 hour, pH 6.8 for 3 hours, and pH 7.4 until the end of the dissolution test): a) 2 hours of immersion b) 4 hours of immersion c) 8 hours of immersion d) 13 hours of immersion e) 16 hours of
20 immersion and f) 22 hours of immersion.
- Figure 16 is a diagram showing the cumulative percentage of acetaminophen released *in vitro* in a pH gradient medium from SD HASCA tablet matrices weighing 500 mg and compressed at 2.5 tons (A: acetaminophen 30%, SD HASCA 70%; B: acetaminophen 30%, SD HASCA
25 55%, NaCl 15%; C: acetaminophen 30%, SD HASCA 55%, KCl 15%).
- Figure 17 is a diagram showing the effect of the solvent used in the spray-drying process on % acetaminophen release from 600-mg P7 SD HASCA matrix tablets containing 40% acetaminophen and 27.5% NaCl (dotted line = ethanol; continuous line = isopropanol).

- Figure 18 is a diagram showing the effect of NaCl content on % acetaminophen release from 600-mg P6 SD HASCA matrix tablets containing 40% acetaminophen (dotted line = 27.5% NaCl; continuous line = 22.5% NaCl).
- 5 – Figure 19 is a diagram showing the % acetaminophen release from 500-mg P6 SD HASCA matrix tablets containing 40% acetaminophen and 17.5% NaCl.

DETAILED DESCRIPTION OF THE INVENTION

Preliminary considerations

- 10 The first laboratory scale batches of non-ionic SA polymers were prepared by reacting the substituent and high amylose starch in a heated alkaline medium. After neutralization of the suspension, the resultant gel was filtered and washed with water and acetone. The powder product was exposed overnight to air, allowing to collect the excipient in a readily-compressible powder form [US
- 15 Patent No. 5,879,707]. HASCA was then produced according to a similar lab-scale process [Canadian Patent Application No. 2,591,806 and Ungur, M. *et al.*, "The evaluation of carboxymethylamylose for oral drug delivery systems: from laboratory to pilot scale", 3rd International Symposium on Advanced Biomaterials/Biomechanics, Montreal, Canada, 2005; Book of Abstracts, p. 271].
- 20 SA,G-2.7 and HASCA produced at the lab scale both demonstrated excellent binding and sustained drug-release properties.

The Problem

- HASCA was obtained on a pilot scale using a drying method without organic solvents. However, the HASCA appeared to be unsuitable for tableting
- 25 and sustained drug-release. In order to obtain a dry powder presenting the required binding and sustained drug-release properties, the dry powder of pilot-scale HASCA was thus dispersed in hot water, then precipitated with ethanol using the laboratory process, as described in US Patent No. 5,879,707 or Chebli, C. *et al.*, *Pharm. Res.* **1999**, 16 (9), 1436-1440, though the original

process used acetone to precipitate SA polymers. The results are presented in Canadian Patent Application No. 2,591,806 and Ungur, M. *et al.*, "The evaluation of carboxymethylamylose for oral drug delivery systems: from laboratory to pilot scale", 3rd International Symposium on Advanced Biomaterials/Biomechanics, Montreal, Canada, 2005; Book of Abstracts, p. 271.

However, the main drawback of the above method, i.e. precipitation by a non-solvent, is that very high volumes of organic solvent are needed to recover the product, yielding 1 part of solid recovered for up to 30 parts or more of ethanol. Such may be considered redhibitory in an environmental and industrial point of view.

The Solution

Two main functions of the non-solvent may be distinguished: first, precipitation and crystallization, if any of HASCA, and, secondly, the removal of residual water to give a suitable dry powder. The first step is to dissolve the macromolecules. In the case of amylose, the macromolecules can be dispersed at a very low concentration in hot water [Whittam, M. A. *et al.*, Aqueous dissolution of crystalline and amorphous amylose-alcohol complexes, *Int. J. Biol. Macromol.* **1989**, 11 (6), 339-344; Yamashita, Y. *et al.*, Single crystals of amylose V complexes. II. Crystals with 7₁ helical configuration, *J. Polym. Sci.: Part A-2: Polym. Phys.* **1966**, 4 (2), 161-171; Booy, F. P. *et al.*, Electron diffraction study of single crystals of amylose complexed with n-butanol, *Biopolymers* **1979**, 18 (9), 2261-2266]. Then, the polymer is precipitated by a non-solvent addition. The problem with highly diluted solutions is that they require very high quantities of non-solvent to precipitate and collect a dry powder. Increasing the starch concentration in the solution may solve the problem. However, due to the presence of its hydroxyl groups, amylose in aqueous solution forms a gel through hydrogen-bonding. Thus, raising the starch concentration in water heightens the apparent viscosity of the solution and the gel formation of starch [McGrane, S. J. *et al.*, The role of hydrogen bonding in amylose gelation, *Starch/Stärke* **2004**, 56 (3-4), 122-131]. A way to

overcome this problem is to employ an organic solvent or water/organic solution as medium to limit the formation of a viscous starch paste [Tijssen, C. J. *et al.*, Optimisation of the process conditions for the modification of starch, *Chem. Eng. Sci.* **1999**, 54 (13-14), 2765-2772; Tijssen, C. J. *et al.*, An experimental study on the carboxymethylation of granular potato starch in non-aqueous media, *Carbohydr. Polym.* **2001**, 45 (3), 219-226; Tijssen, C. J. *et al.*, Design of a continuous process for the production of highly substituted granular carboxymethyl starch, *Chem. Eng. Sci.* **2001**, 56 (2), 411-418]. Various organic liquids such as ethanol and isopropanol have been tested. It has been proposed that alcohol disrupts the amylose gel structure by bonding to hydroxyl groups on starch molecules. Unlike water-bonding, this binding is terminal and produces no connectivity between amylose molecules, reducing the apparent viscosity of the solution and resulting in amylose precipitation at high-alcohol concentrations [McGrane, S. J. *et al.*, The role of hydrogen bonding in amylose gelation, *Starch/Stärke* **2004**, 56 (3-4), 122-131].

The present invention proposes a more economical industrial production of HASCA. The process of the present invention is designed to transform, by spray-drying (SD), amorphous pregelatinized HASCA into a suitable sustained drug-release excipient for matrix tablets, while drastically decreasing ethanol quantities.

The present inventors had previously observed that 1) X-ray diffraction results of lab-scale batches, which were used as sustained-release matrices, showed the presence of a minor fraction of a substituted amylose V-form dispersed in a continuous amorphous phase and 2) pilot-scale HASCA obtained as a pregelatinized amorphous powder did not show any binding or sustained-release properties. In view of these observations, it was first thought that the V-form was necessary to obtain a suitable, sustained drug-release excipient (see Example 3b). However, further results surprisingly showed that in fact this V-form was not necessary to obtain sustained drug-release properties, but even decreased the binding properties of SD HASCA. Anyway, a delicate equilibrium had to be maintained between: a) adequately dispersing and/or dissolving

HASCA to allow crystalline re-arrangement of a fraction of HASCA shifting from the amorphous state to a V form, b) avoiding a too-high increase in viscosity to maintain acceptable SD conditions, and c) avoiding unfavourable HASCA gel formation and/or crystallization occurring before the SD process as the presence
5 of a carboxylic function on glucosidic units of HASCA dramatically influences the gel-forming process through strong hydrogen-bonding. Furthermore, even if SD appears, at first glance, to be a practical method to easily remove large quantities of water from a pharmaceutical product, it is not evident that methods and results, if any, obtained for native starches and starch derivatives differing in
10 the nature of their substituents and/or amylose concentration could be directly applied to the SD of HASCA,. Experiments are thus necessary in case of processes implying a peculiar thermal treatment and fast rates of drying, particularly when the amorphous/crystalline state is of essence in achieving good tableting and sustained drug-release properties.

15 Thus, in a first step, hydro-alcoholic solutions with different water/ethanol ratios and HASCA powder concentrations were prepared. Water concentration had to remain as low as possible to limit dissolution of the starch, thus avoiding a too-high viscosity hindering agitation and homogenization. Since, it was first thought that a crystalline re-arrangement, i.e. the presence of a V-form fraction,
20 was necessary [see the X-ray results obtained for SA,G-2.7 in Example 3b], a sufficient amount of ethanol was added to attain that goal. Then, a volume of ethanol was added after heating the HASCA suspension. Note that the final EtOH/HASCA ratio of 3.2 was chosen to limit ethanol use as much as possible in the process for economical, environmental and safety reasons, while still
25 allowing easy SD. The second step of the process consisted of recovering the product in the form of a dry powder by SD. Traditional chemical dehydration by non-solvent addition was discarded to avoid the necessity of large volumes of organic solvent.

30 During the first manufacturing step, i.e. heating of the initial hydro-alcoholic suspension, powder and water concentrations are key parameters for the acquisition of excellent binding properties. A compromise must be reached

between targeting very high hardness through high-water concentration and limiting viscosity through higher alcohol concentration. In the second step, the optional addition of ethanol before SD is more concerned with decreasing viscosity to easily process the suspension through the spray dryer than having
5 an effect on material properties. Binding properties do not appear to be linked to the presence of a Vh crystal form of amylose, as the most crystalline samples [see Example 3b] are the ones giving the weakest tablets [see Table 4]. On the other hand, high-water concentration leads to high tablet hardness, i.e. inverse conditions leading to the appearance of a Vh form (pseudo V-form) of amylose
10 [see Example 3b and Table 1]. The inventors hypothesized that increasing tablet hardness is possible by first decreasing the particle size of amorphous pregelatinized HASCA through SD. Second, the combination of water and ethanol may have a plasticizer effect, helping partial melting of the excipient and particle re-arrangement under compression. Finally, it appears that variations in
15 hydro-alcoholic composition affect only tableting properties, and surprisingly do not influence the drug-release rate [see Examples 3b and 8c, and Figure 8]. This is certainly an advantage, making the method robust and focusing on the experimental conditions of heating HASCA hydro-alcoholic suspensions, to optimize tablet strength in the design of an industrial manufacturing process.

20 Thus, heating amorphous pregelatinized HASCA in a hydro-alcoholic solution, optionally adding then a supplementary volume of a hydro-alcoholic solution to the former, and then spray drying the resulting dispersion, allows quickly obtaining large quantities of spray-dried HASCA suitable for sustained drug-release. Also, this process decreases considerably the required ethanol
25 amounts compared to the former laboratory process, i.e. dispersion in pure water, heating, addition of increasing amounts of ethanol followed by filtration.

To further assess the utility of spray-dried HASCA as a directly-compressible excipient for controlled drug-release, the effects of formulation parameters like compression force (CF), tablet weight (TW), drug-loading and
30 electrolyte particle size on drug-release from HASCA-based matrix systems were also investigated.

EXAMPLES

EXAMPLE 1- Materials

The following materials were employed in Examples 2 to 15. Amorphous pregelatinized HASCA was obtained in powder form from Roquette Frères (Lestrem, France) and contained approximately 70% of amylose chains and 30% of amylopectin. The DS was equal to 0.045 (number of moles of substituent/number of moles of anhydroglucose). Anhydrous ethanol was purchased from Commercial Alcohol Inc. (Brampton, Ontario, Canada). SA,G-2.7 was obtained exactly like described in US Patent No. 5,879,707 [see the same patent for the nomenclature and its description]. Acetaminophen was procured from Laboratoires Denis Giroux inc. (Ste-Hyacinthe, Quebec, Canada), and sodium chloride (NaCl) (crystals, lab grade) from Anachemia Ltd. (Montreal, Quebec, Canada). All chemicals were of reagent grade and were used without further purification.

EXAMPLE 2- SD HASCA manufacturing process

Suspensions consisting of amorphous HASCA of various weights and 80 g of a hydro-alcoholic solution (containing various % w/w water/ethanol) were heated at 70 °C. The solutions were kept at this temperature for 1 hour under stirring. The solution was then cooled down to 35 °C with stirring. A volume of pure ethanol, corresponding to a final alcohol to starch ratio of 4 (ml) to 1 (g), was added “slowly and gradually” to the solution. The final suspension was passed through a Büchi B-190 Mini Spray Dryer™ (Büchi, Flawill, Switzerland) at 140 °C to obtain HASCA in the form of a fine, dry powder. The spray-dryer airflow rate was 601 NormLitre/hour.

Table 1 a & b describes the composition of the HASCA suspensions during the two operational steps, i.e. heating of the initial hydro-alcoholic suspensions and SD of the final suspensions: where % w/w WATER = the percent of water by weight in the starting hydro-alcoholic solution in which the powder is dispersed at the beginning of the process. 80 g of this solution serve to disperse

each HASCA powder sample.

SOLUTION weight (g) = weight of the hydro-alcoholic solution employed to disperse each HASCA powder sample.

5 HASCA weight (g) = weight of the HASCA powder added to the hydro-alcoholic solution.

% w/w HASCA-I = $[\text{HASCA weight} / (\text{HASCA weight} + \text{SOLUTION weight})] * 100$.

% w/w water-I = $[(\text{water weight}) / (\text{HASCA weight} + \text{SOLUTION weight})] * 100$.

% w/w EtOH-I = $[(\text{ethanol weight}) / (\text{HASCA weight} + \text{SOLUTION weight})] * 100$.

10 EtOH added (g) = quantity (g) of ethanol added to the hydro-alcoholic suspension to obtain a SD suspension having a EtOH/HASCA-II ratio of 3.2.

EtOH/HASCA-II = 3.2 = ratio of the total weight of ethanol on the weight of HASCA in the suspension to be spray-dried.

% w/w HASCA-II = $[\text{HASCA weight} / (\text{HASCA weight} + \text{SOLUTION weight} + \text{EtOH added})] * 100$.

15 % w/w water-II = $[\text{water weight} / (\text{HASCA weight} + \text{SOLUTION weight} + \text{EtOH added})] * 100$.

% w/w EtOH-II = $[\text{EtOH total weight} / (\text{HASCA weight} + \text{SOLUTION weight} + \text{EtOH added})] * 100$.

20

Table 1. Compositions of (a) HASCA initial hydro-alcoholic suspensions (heating step) and (b) spray-drying suspensions (drying step)

(a) Initial hydro-alcoholic suspensions

Batch	% w/w WATER	SOLUTION weight (g)	HASCA weight (g)	% w/w HASCA-I	% w/w water-I	% w/w EtOH-I
A	65.22	80	16	16.67	54.35	28.99
B	65.22	80	12	13.04	56.71	30.25
C	65.22	80	10	11.11	57.97	30.92
D	74.47	80	12	13.04	64.75	22.20
E	74.47	80	10	11.11	66.19	22.70
F	83.33	80	10	11.11	74.07	14.81
G	100.00	80	10	11.11	88.89	0.00

5

(b) Spray-drying suspensions

Batch	EtOH added (g)	% w/w HASCA-II	% w/w water-II	% w/w EtOH-II	EtOH/HASCA-II
A	23.36	13.40	43.71	42.88	3.2
B	10.56	11.70	50.87	37.43	3.2
C	4.16	10.62	55.41	33.97	3.2
D	18.00	10.91	54.12	34.97	3.2
E	11.60	9.84	58.60	31.56	3.2
F	18.64	9.21	61.36	29.43	3.2
G	32.00	8.20	65.57	26.23	3.2

All suspensions were subjected to SD.

EXAMPLE 3a- X-ray diffraction: method

X-ray diffraction (XRD) was performed to characterize the crystalline or amorphous state of SD HASCA powder samples obtained as described in Example 2. Powder XRD patterns were obtained with an automatic Philips
5 Diffractometer controlled by an IBM PC (50 acquisitions, 3-25°, 1,100 points; acquisition delay 500 ms), using a Cu anticathode (K α 1.5405 Å) with a nickel filter. A smoothing function was applied on the spectra for better reading of the peaks. SA,G-2.7 powder was also characterized in the same way.

EXAMPLE 3b- X-ray diffraction: results

10 From the presence of large peaks at 15° and 23.2° (2 θ) corresponding to $d = 6.5$ and 4.4 (Å), it was concluded that SA,G-2.7 had an essentially amorphous character with a minor crystalline fraction (data not shown). The same was true with lab scale HASCA (data not shown). The crystalline part of SA,G-2.7 was considered as being essentially a V polymorph of amylose. This polymorph did
15 not occur frequently in cereal starch compared to other crystalline forms of starch, i.e. A and B polymorphs [Buléon, A. et al., Single crystals of amylose complexed with a low degree of polymerization, Carbohydr. Polym. 1984, 4 (3), 161-173]. V-amylose, a generic term for crystalline amylose obtained as single helices, co-crystallizes with compounds such as iodine, fatty acids and alcohols
20 [Rundle, R. E. et al., The configuration of starch in the starch-iodine complex. IV. An X-ray diffraction investigation of butanol-precipitated amylose, J. Am. Chem. Soc. 1943, 65, 2200-2203; Godet, M. C. et al., Structural features of fatty acid-amylose complexes, Carbohydr. Polym, 1993, 21 (2-3), 91-95; Hinkle, M. E. et al., X-ray diffraction of oriented amylose fibers. III. The structure of amylose-n-
25 Butanol complexes, Biopolymers 1968, 6, 1119-1128; Buléon, A. et al., Single crystals of amylose complexed with isopropanol and acetone, Int. J. Biol. Macromol. 1990, 12 (1), 25-33]. Especially for alcohols, these types of complexes mainly occur by precipitation of amylose with alcohols (methanol, ethanol, n-propanol) in heated, aqueous solution [Valletta, R. M. et al., Amylose
30 "V" complexes: low molecular weight primary alcohols, J. Polym. Sci.: Part A 1964, 2, 1085-1094; Bear, R. S., The significance of the V X-ray diffraction

patterns of starches, *J. Am. Chem. Soc.* 1942, 64, 1388-1391; Helbert, W. et al., Single crystals of V amylose complexed with n-butanol or n-pentanol: structural features and properties, *Int. J. Biol. Macromol.* 1994, 16 (4), 207-213; Katz, J. R. et al., IX Das Röntgenspektrum der α -Diamylose stimmt weitgehend mit dem gewisser Stärkepräparate überein, *Z. Physik. Chem.* 1932, A158, 337]. This might explain the presence of amylose-acetone or amylose-ethanol complexes in SA,G-2.7 or HASCA produced according to the original lab-scale process.

On the other hand, pilot-scale HASCA displays the characteristic pattern of a amorphous powder (data not shown), and is industrially produced as such for economical and technical reasons.

The XRD results on typical SD HASCA samples obtained as described in Example 2 appear in Figure 1. The presence of a V-type complex in HASCA spray-dried batches was verified by XRD. The XRD diagram of the SD-A sample reveals reflections at *Bragg* angles $2\theta = 6.80^\circ$, 12.96° , 19.92° , and a less intense one at $2\theta = 21.88^\circ$. This XRD pattern is close to those reported previously for pure amylose-ethanol complexes [Bear, R. S., The significance of the V X-ray diffraction patterns of starches, *J. Am. Chem. Soc.* 1942, 64, 1388-1391]. Table 2 reports that such peaks are, in fact, more characteristic of the Vh amylose polymorph although the diffraction peaks are broader [Le Bail, P. et al., Polymorphic transitions of amylose-ethanol crystalline complexes induced by moisture exchanges, *Starch/Stärke* 1995, 47 (6), 229-232]. A Vh amylose structure, often called a pseudo V-form, is indeed characterized by a larger structure. The V-type helix is a form of order existing in both crystalline and amorphous regions [Veregin, R. P. et al., Investigation of the crystalline "V" amylose complexes by high-resolution carbon-13 CP/MAS NMR spectroscopy, *Macromolecules* 1987, 20 (12), 3007-3012].

Table 2. Observed distances (Å) for HASCA and different types of V-amylose complexes reported in the literature

Reference	Organic solvent	Observed d-spacings (Å)			
SD-HASCA <i>This work</i>	ethanol	4	4.4	6.8	12.9
Pure V-amylose <i>Bear (1942) supra</i>	ethanol		4.5	7	
Pure Vh amylose <i>Le Bail et al. (1995) supra</i>	ethanol	3.93	4.47	6.84	11.87

5 A progressive loss of the crystalline part is observed when decreasing %
w/w HASCA-I and/or increasing % w/w water-I in the different spray-dried
suspensions (Table 1 and Figure 1). In fact, usually higher volumes of ethanol
are required to obtain highly crystalline complexes. Here, the crystalline part
becomes more and more diluted compared to the amorphous part to a point that
10 it is no longer detectable by XRD. Note that SD-F and SD-G are not
differentiable from SD-E and are not presented in the figure for the purpose of
clarity. SD samples generate the same type of patterns, and thus the same type
of structures, i.e. a pseudo V-form dispersed in an amorphous matrix, although
their respective proportions cannot be determined exactly here, until of course
15 the pseudo V-form can no more be detected.

EXAMPLE 4a- Scanning electron microscopy (SEM): method

The morphology of the samples prepared according to Example 2 was
studied by SEM (Hitachi S 4000, Hitachi, Japan). Prior to investigation, the
samples were mounted on double adhesive tape and sputtered with a thin gold
20 palladium coat.

EXAMPLE 4b- Scanning electron microscopy (SEM): results

A SEM picture of the starting material, i.e. amorphous HASCA obtained at the pilot level, appears in Figure 2. The initial product consisted of large, flat and splinter-shaped particles.

5 Products obtained by SD were also characterized by SEM. Samples from spray-dried suspensions were characterized by more or less collapsed spherical particles of various sizes (Figures 3 and 4). This typical shape appears when, under the drying action, the solid forms a crust around each droplet, raising vapour pressure inside. Collapsed particles are created when the vapour is released. SD-A (Figure 3) contains large, smooth, polyhedral particles with small
10 more or less collapsed spherical particles often agglomerated on them. On the other hand, SD-D is composed of small collapsed spherical particles together forming larger agglomerates (Figure 4). The main preparation difference between these two samples is, on the one hand, the higher % w/w HASCA-I for SD-A, and on the other hand, the lower % w/w water-I for SD-A compared to
15 SD-D (Table 1). Both factors do not favour HASCA's complete dissolution for SD-A compared to SD-D. In fact, the water/ethanol (p/p) ratio is approximately equal to 1.9 for SD-A and 2.9 for SD-D. This could explain the presence of these large particles in SD-A, most probably corresponding to the initial amorphous
20 particles that are only partially dissolved. Thus, in the case of SD-D, a major part of the initial starch product is dissolved before being spray-dried, and the general appearance will be more typical of a spray-dried product. On the one hand, increasing water concentration helps to dissolve HASCA, which is a necessary condition for the formation of a pseudo-V-amylose complex, because
25 amylose chains have to be free for that purpose. On the other hand, the SD process being developed to decrease ethanol concentration will not lead to amounts of pseudo-V-amylose detectable by XRD, even if large amounts of amylose are dissolved previously (Figure 1).

30

EXAMPLE 5a- True density: method

Helium pycnometry (Multivolume pycnometer 1305TM, Micromeritics, Norcross, GA, USA) was undertaken. Sample holder volume was 5 ml, and HASCA sample weight was between 0.5 and 1.5 g. The results are expressed in g/cm³.

EXAMPLE 5b- True density: results

The true density values of samples SD-A and SD-D (see Example 2 for their preparation) are enumerated in Table 3.

Table 3. Density values of typical HASCA samples.

10

HASCA type	Density (g/cm ³)
SD-A	1.26 ± 0.03
SD-D	1.04 ± 0.10
Amorphous starting material	1.48 ± 0.01

True density results may be interpreted in light of the information garnered by SEM. SD-D had a lower true density than SD-A. Indeed, SD-D was composed of small, more or less collapsed spherical particles resulting from the SD of HASCA, which had almost been fully dissolved (Figure 4). It has been mentioned earlier that under the drying action, the solid in the solution formed a crust around each droplet, raising vapour pressure inside. Eventually, collapsed particles were formed when the vapour was released. Such structures were obviously less dense than plain particles. Indeed, SD-A contained large, smooth, polyhedral particles with small, more or less collapsed spherical particles often agglomerated on them (Figure 3). These large particles appeared as plain particles and likely did not present porous structures, which resulted in increased global true density. Also, SD-A had a lower true density than amorphous particles. Again, this could have been related to the bulk aspect of small particles. Due to surface coagulation and vapour release, SD-A small

25

particles may have become closed structures with internal porosity unlike that of amorphous particles. In fact, amorphous HASCA had a much higher density than all spray-dried samples, which confirms our interpretation of the true density values based on the open or closed porosity of HASCA particles.

5 EXAMPLE 6a- Surface area: method

Krypton adsorption/desorption isotherms were measured with a Micromeritics ASAP 2010TM instrument (Micromeritics, Norcross, GA, USA). HASCA samples were outgassed overnight at 200 °C. Specific surface area was calculated from adsorption data in the relative pressure range of 0.10 to 0.28, included in the validity domain of the Brunauer-Emmett-Teller (BET) equation. BET-specific surface area was calculated from the cross-sectional area of 0.218 nm² per krypton molecule, following I.U.P.A.C. recommendations.

EXAMPLE 6b- Surface area: results

The specific surface area value of a typical SD sample prepared as described in Example 2, i.e. SD-D, has been obtained to gain supplementary information on the type of product obtained by SD ($S = 2.28 \text{ m}^2/\text{g}$).

EXAMPLE 7a- Tablet hardness: method

SD HASCA tablets weighing 200 mg were prepared by direct compression. The excipient, obtained as described in Example 2, was compressed in a hydraulic press (Workshop Press PRM 8TM type, Rassant Industries, Chartres, France) at a compaction load of 2.5 tons/cm² with a dwell time of 30 s (flat-faced punch die set). The diameter of all the tablets was 12.6 mm. Tablet hardness (Strong-Cobs or SC) was quantified with a hardness tester (ERWEKA® Type TBH 200, Erweka Gmbh, Heusenstamm, Germany). The data presented here are the mean values of three measurements.

EXAMPLE 7b- Tablet hardness: results

It was not possible to obtain tablets with the initial amorphous pregelatinized HASCA pilot batch, even at very high compression forces (up to 5

tons/cm²). Table 4 gives the hardness values of compacts generated by SD HASCA obtained as described in Example 2. Clearly, the SD process produces tablets whose mechanical properties vary from adequate to excellent.

Table 4. Hardness determined for 200-mg tablets ($\varnothing=12.6$ mm, F= 2.5 tons/cm²) of pure SD HASCA

5

HASCA type	Mean \pm SD (Strong-Cobbs)
SD-A	8.5 \pm 0.4
SD-B	15.3 \pm 0.4
SD-C	20.2 \pm 0.1
SD-D	20.4 \pm 1.3
SD-E	24.3 \pm 1.2
SD-F	26.0 \pm 0.2
SD-G	26.6 \pm 0.2

Some general trends can be underlined concerning the concentration of the different compounds in the initial hydro-alcoholic suspension and the SD suspension. Figures 5-7 depict the influence of various parameters of the initial hydro-alcoholic and SD suspensions on tablet hardness. Figure 5 charts the influence of % w/w HASCA-I of the initial hydro-alcoholic HASCA suspensions on HASCA tablet strength for different water concentrations. A quasi-linear relationship was observed between tablet hardness and % w/w HASCA-I of the initial hydro-alcoholic solution for the 11-17% w/w range. Interestingly, lower water concentrations of the starting hydro-alcoholic solution followed the same trend in parallel but gave higher tablet hardness values. We can assume that decreasing powder weight while keeping the same water concentration allowed better dissolution of the initial HASCA dispersion. Considering that the initial HASCA particles did not show any binding properties, we may emit the hypothesis that the newly-formed small particles are responsible for the

10

15

20

increased hardness. Indeed, we can suppose that augmenting the number of smaller particles enlarged the surface area of the particulate product and, consequently, provided a higher number of binding points. The progressive disappearance of the large HASCA particles, due to their progressive dissolution
5 induced by the rising water/HASCA ratio, thus elicited increased hardness. Figure 6 profiles the influence of HASCA concentration in the SD dispersion (% w/w HASCA-II) on tablet strength. The final ethanol addition, which allowed apparent viscosity reduction of the suspension before SD, did not really change the earlier observations. Surprisingly, the relationship appeared to be sigmoid
10 when values obtained for the different water concentrations were pooled, and a maximum hardness value was obtained near 9.5% p/p with less HASCA. Figure 7 enunciates the influence of % w/w WATER of the starting hydro-alcoholic solution on tablet strength for different weights of HASCA powder dispersed in 80 g of the hydro-alcoholic solution. Clearly, increasing water concentration in
15 the starting hydro-alcoholic solution for the same powder quantity enhanced tablet hardness until a certain limit was reached.

Further, an aqueous HASCA solution was prepared under the same conditions as for SD-G, but no ethanol was added before SD. Not only was this solution difficult to manipulate because of its high viscosity, but it was also
20 impossible to end the experiment with a lab-scale spray dryer. The high viscosity of this solution seemed to attract too many problems, confirming the necessity of the hydro-alcoholic solution in the case of industrial manufacturing.

Thus, the two key parameters for HASCA excellent binding properties are powder and water concentrations during the first manufacturing step, i.e. heating
25 of the initial hydro-alcoholic suspension. A compromise must be reached between targeting very high hardness through a high-water concentration and limiting viscosity through higher alcohol concentration. In the second stage, the addition of ethanol is more concerned with decreasing viscosity to easily process the suspension through the spray dryer than having an effect on
30 material properties.

Finally, binding properties do not appear to be linked to the presence of a

Vh form of amylose, as the most crystalline samples are the ones giving the weakest tablets (Figure 1 and Table 4). On the other hand, tablet hardness rose with water concentration, though these conditions did not lead to the appearance of a Vh form of amylose. It can be hypothesized that increasing
5 tablet hardness was obtained by first decreasing the particle size of amorphous HASCA through SD. Second, the combination of water and ethanol may have had a plasticizer effect, helping partial melting of the excipient and particle re-arrangement under compression. The peculiar melting process was demonstrated earlier by SEM and porosimetry in the case of SA,G-2.7, although
10 no explanation was provided [Moghadam, S. H.; Wang, H. W.; Saddar El-Leithy, E.; Chebli, C.; Cartilier, L., Substituted amylose matrices for oral drug delivery. Biomed. Mater. 2007, 2, S71-S77].

EXAMPLE 8a- Drug-release evaluation: tablet preparation

Matrix tablets were prepared by direct compression. SD HASCA (prepared
15 as described in Example 2), acetaminophen and NaCl were dry-mixed manually in a mortar. 600-mg tablets, containing 40% of acetaminophen as a model drug, 27.5% of NaCl and 32.5% of SD HASCA, were produced to investigate the influence of thermal treatment and SD on the release characteristics of SD HASCA tablets. They were prepared in a hydraulic press (Workshop Press PRM
20 8 type, Rassant Industries, Chartres, France). All tablets were compressed at 2.5 tons/cm² for 30 s. The diameter of the tablets was 1.26 cm.

EXAMPLE 8b- Drug-release evaluation: method

The drug-release properties of some typical SD HASCA matrix tablets were assessed by an *in vitro* dissolution test. Since HASCA is an ionic polymer used
25 for oral, sustained drug-release, *in vitro* release experiments were conducted in a pH gradient simulating the pH evolution of the gastrointestinal tract. The tablets were placed individually in 900 ml of an hydrochloric acid medium (pH 1.2) simulating gastric pH, at 37°C, in U.S.P. XXIII Dissolution Apparatus No. 2 equipped with a rotating paddle (50 rpm). They were then transferred to a
30 phosphate-buffered medium (pH 6.8) simulating jejunum pH, and finally,

transferred to another phosphate-buffered medium (pH 7.4) simulating ileum pH, until the end of the test. The dissolution apparatus and all other experimental conditions remained the same. The pH gradient conditions were: pH 1.2 for 1 hour, pH 6.8 for 3 hours, and pH 7.4 until the end of the dissolution test (24 hours). The amount of acetaminophen released at predetermined time intervals was followed spectrophotometrically (244 nm). All formulations were tested in triplicate. The drug-release results are expressed as cumulative % in function of time (hours).

EXAMPLE 8c- Drug-release evaluation: results

Typical drug-release profiles from matrix tablets made of spray-dried HASCA are shown in Figure 8. SD-A and SD-D were chosen because they present different crystalline levels and different binding properties. Acetaminophen release was found to be similar for the two samples. The time for 95% drug-release was equal to 16:30 hours, and it could be said that SD HASCA matrix systems exhibited sustained drug-release properties. Thus, combined with the heating of HASCA hydro-alcoholic suspensions, the SD process was able to restore binding and sustained drug-release properties. Further, it appears that within the limits of this protocol, variations in hydro-alcoholic composition only affected tableting properties, and did not influence the drug-release rate. The presence of the Vh form of HASCA appears to be unnecessary to obtain sustained drug-release (Figures 1 and 8), but also its concentration does not influence the drug-release process, provided it remains as a minor component in the amorphous matrix. This is certainly an advantage as it makes the method robust and allows us to focus on the experimental conditions of heating HASCA hydro-alcoholic suspensions to optimize tablet strength in the design of an industrial manufacturing process.

EXAMPLE 9- SD HASCA-manufacturing process

First, 10 g of amorphous pregelatinized HASCA were dispersed under stirring in 80 grams of a hydro-alcoholic solution (16.66% w/w ethanol) at 70 °C (see Example 1 for the description of materials). The solution was kept at this

temperature for 1 hour under stirring. It was then cooled to 35 °C under stirring. A volume of 23.5 ml of pure ethanol was added “slowly and gradually” to the solution. Note that the final alcohol to starch ratio w/w was 3.2 (or 4 ml/g). The final solution was passed through a Büchi B-290 Mini Spray-Dryer™ at 140 °C to
5 obtain HASCA in dry powder form. Spray-dryer airflow was 601 NormLitre/hour and liquid flow was 0.32 litre/hour.

EXAMPLE 10- Tablet preparation method

Tablets with a diameter of 1.26 cm were prepared by direct compression, i.e. manual dry-mixing of acetaminophen, SD HASCA (prepared as described in
10 Example 9), and sodium chloride (NaCl) in a mortar, followed by compression in a 30-ton manual pneumatic press (C-30 Research & Industrial Instruments Company, London, U.K.). The exact composition of the tablets is described further in Examples 11b, 12, 13, 14, 15, 16a and 17. Despite poor powder flow properties, no lubricant was added to the formulation because it was
15 unnecessary, considering the peculiar tableting process involved here, i.e. manual pneumatic compression. Furthermore, it was demonstrated earlier that magnesium stearate, at standard levels, did not influence the in vitro release profile of HASCA matrix tablets containing NaCl as well as their integrity [see
Cartilier, L. *et al.*, Tablet formulation for sustained drug-release, Canadian
20 Patent Application No. 2,591,806, December 20, 2005].

EXAMPLE 11a- Tablet hardness testing: method

Tablet hardness was quantified in a PHARMATEST™ type PTB301 hardness tester. These tests were performed on 200-mg SD HASCA (manufactured as described in Example 9) tablets with a diameter of 1.26 cm
25 obtained under a CF of 2.5 tons/cm² in a 30-ton manual pneumatic press (C-30 Research & Industrial Instruments Company, London, U.K.). Typical tablets containing acetaminophen and NaCl (prepared following the method described in Example 10) were also analysed. The results are expressed in Strong-Cobs (SC).

EXAMPLE 11b- Tablet hardness testing: results

A mean hardness value of 27.0 ± 1.5 SC (equivalent to 189 N) was determined from 10 pure 200-mg SD HASCA tablets. For a formulation containing 40% acetaminophen, 27.5% NaCl and 32.5% SD HASCA, the hardness value for 400-mg tablets, compressed at 2.5 t/cm^2 , was 16.9 SC, and for 600-mg tablets, it was 39.7 SC. Considering that SD HASCA represents only 32.5% of the total powder and that NaCl is known to have poor compaction properties, these results prove the potential of SD HASCA for industrial tableting applications. Another advantage of such good compaction properties is that no binder is required, which simplifies formulation optimization.

The relationship between tablet weight (TW) and compression force (CF) versus tablet thickness (TT) was investigated to understand the good binding properties of SD HASCA. During tablet preparation, diameter remained the same for each TW, and thus, the only geometric variable, which had to be considered here was TT. These results are presented in Table 5 and Figure 9, which reveal a perfect linear relationship between TW and TT.

Table 5. Influence of compression force (CF) on tablet thickness (TT).

Formulation (% w/w)			TW (mg)	CF (t/cm ²)	TT (mm)
Drug	HASCA	NaCl			
40	32.5	27.5	600	2.5	3.12 *
40	32.5	27.5	600	1.5	3.23 ± 0.03
40	32.5	27.5	600	1.0	3.36 ± 0.01
40	32.5	27.5	400	2.5	2.09 *
40	32.5	27.5	400	1.5	2.18 ± 0.01
40	32.5	27.5	400	1.0	2.16 ± 0.02
40	32.5	27.5	300	2.5	1.57 ± 0.01

TW, tablet weight

* Tests performed on two samples only

The slope remains almost identical, even for the lowest CF, i.e. 1 ton/cm². Thus, densification was the same for all CFs, meaning that particle re-arrangement was optimal and that some peculiar phenomenon took place, even at low CFs, leading to an intense densification process. This phenomenon was already reported in the case of SA,G-2.7, where a sintering by total or partial melting process was seen, which also confirmed the excellent binding properties recorded previously for SA,G-n tablets. On the other hand, Table 5 indicates that, practically, CF does not influence TT. A very slight effect of CF on TT was apparent only in the case of 600-mg tablets, i.e. a 7% decrease in TT corresponded to a CF increase from 1 to 2.5 tons. Note that the tablets did not contain any lubricant. In these conditions, CF was probably not sufficient to allow maximal densification. Indeed, it has already been observed that the addition of a lubricant to SA,G-2.7 fully removes the slight influence of CF on TT, even for larger TWs [see Wang, H.W., Développement et évaluation de comprimés enrobés à sec, à base d'amylose substitué, Mémoire M.Sc., Faculté de pharmacie, Université de Montréal, August 2006].

EXAMPLE 12- Drug-release evaluation: effect of CF on the dissolution rate

Tablets containing 40% of acetaminophen as model drug, 27.5% of NaCl and 32.5% of SD HASCA (manufactured as described in Example 9) were prepared as described in Example 10 to study the effects of CF on the dissolution rate. They weighed 400 or 600 mg each and were subjected to various CFs: 1, 1.5 and 2.5 tons/cm² for 30 s. The drug-release properties of the SD HASCA matrix tablets were assessed by the *in vitro* dissolution test already described in Example 8b. Drug-release profile reproducibility was excellent as the standard-deviation values observed for the % of drug released versus time were generally lower than 1%, ranging from 0.2 to 2.4% for experiments described in Examples 12 to 15. Standard-deviation bars were omitted in the figures for clarity.

Figure 10 charts the effect of CF on the acetaminophen release profile of 600- and 400-mg HASCA matrix tablets. Between 1 and 2.5 tons/cm², CF does not significantly influence drug-release from HASCA matrices. This range of CFs

has been selected because it covers the normal range of compaction forces employed at the industrial level. The slight increase in the drug-release rate for 400-mg tablets at low CFs, i.e. 1 and 1.5 tons/cm², could be explained by the fact that 400-mg swollen matrices are very thin and subject to slight erosion due to tablet movement on the grid in the dissolution tester. Erosion was not apparent for 600-mg tablets.

SD HASCA matrices have some specific features regarding the influence of CF on water and drug-transport mechanisms. SD HASCA matrices do not show any importance of CF on the amplitude of the burst effect, on the time-lag, or on the drug-release rate. On the other hand, the gelation properties and drug-release rate of some typical hydrophilic matrices, such as higher plant hydrocolloidal matrices, are drastically affected by changes in compression [Kuhrt, E.H., US Patent No. 5,096,714; Ingani H. and Moës A., Utilisation de la gomme xanthane dans la formulation des matrices hydrophiles, *Proceedings of the 4th International Conference on Pharmaceutical Technology*, APGI, Paris, June 1986, pp 272-281]. Furthermore, it has been reported that in a number of cases, CF had no or very little influence on the drug-release rate from HPMC hydrophilic matrix tablets, at least beyond a certain CF level [Varma, M.V.S. *et al.*, Factors affecting the mechanism and kinetics of drug release from matrix-based oral controlled drug delivery systems, *Am. J. Drug Deliv.*, 2(1), 43-57 (2004); Ford, J.L. *et al.*, Importance of drug type, tablet shape and added diluents on release kinetics from hydroxypropyl methylcellulose matrix tablets, *Int. J. Pharm.*, 40, 233-234 (1987); Velasco, M.V. *et al.*, Influence of drug: hydroxypropylmethylcellulose ratio, drug and polymer particle size and compression force on the release of diclofenac sodium from HPMC tablets, *J. Contr. Rel.*, 57, 75-85 (1999)], whereas in other cases, CF had an effect on this parameter [Levina, M., Influence of fillers, compression force, film coatings and storage conditions on performance of hypromellose matrices, *Drug Deliv. Technol.*, 4(1), January/February, Excipient update, (2004)] or only on the time-lag before the establishment of quasi-stationary diffusion [Salomon, J.-L. *et al.*, Influence de la force de compression, de la granulométrie du traceur et de l'épaisseur du comprimé, *Pharm. Acta Helv.*, 54(3), 86-89 (1979)].

The independence of the drug-release profile from CF is a very interesting feature of SD HASCA as it facilitates its industrial applications and one does not need to pay attention to the usual slight variations in CF that occur during industrial manufacturing.

5 EXAMPLE 13- Drug-release evaluation: effect of TW on the dissolution rate

Tablets containing 40% of acetaminophen, 27.5% of NaCl and 32.5% of SD HASCA (manufactured as described in Example 9) were also produced as described in Example 10 to investigate the influence of TW on the dissolution rate. They weighed 300, 400 or 600 mg and were all compressed at 2.5
10 tons/cm² for 30 s. The drug-release properties of the SD HASCA matrix tablets were assessed by the *in vitro* dissolution test already described in Example 8b.

The influence of TW on the drug-release profile from SD HASCA matrices is depicted in Figure 11. Total drug-release time increased as TW rose. Once-a-day, sustained drug-release dosage forms were easily obtained with SD
15 HASCA technology.

The strong dependence of drug-release on TW is further confirmed in Figure 12. The time for 25% of drug-release (T_{25%}) is considerably less affected by TW variation than the time for 95% of drug-release. This T_{25%} time value relates to the burst effect, and thus depends on the amount of drug at the
20 tablet surface available for immediate dissolution and release in the medium. Further, in theory, when doubling TW, one doubles tablet height and drug content, with the % drug being kept constant, but increases the total surface by only 25%; in practice, the increase in surface was around 20% in the present case (for example, the external surface of a 600-mg tablet was only 1.2 times
25 the surface of a 300-mg tablet, 3.72 cm² and 3.11 cm², respectively). However, the time for 95% of release increases 3.4 times, showing that a non-linear relationship exists between surface and release-time. In contrast, it is striking that a linear relationship has been observed between TW and release time. After the burst period, a gel layer is formed around the dry core, hindering
30 inward water penetration and outward drug diffusion. Consequently, drug-

release is controlled by its diffusion through the gel layer. One may consider that the surface, thickness and structure of the gel layer are nearly the same for each TW, as the eluting medium penetrates at the same rate to a certain depth of the tablet, regardless of its size, where hydration, polymer relaxation, and molecular rearrangement occur, allowing gel-formation [Varma, M.V.S. *et al.*, Factors affecting the mechanism and kinetics of drug release from matrix-based oral controlled drug delivery systems, *Am. J. Drug Deliv.*, 2(1), 43-57 (2004)]. However, the dry and/or partially hydrated core increases in function of TW. This core may be viewed as a drug reservoir. Thus, more time will be required to empty it, and it will be proportional to the concentration of the internal reservoir, and, hence, proportional to TW, which is reflected by the linear relationship exhibited by T95%, T50% and T25%.

EXAMPLE 14- Drug-release evaluation: effect of drug-loading on the dissolution rate

Tablets containing 10 or 40% of acetaminophen as model drug, 27.5% of NaCl and SD HASCA (manufactured as described in Example 9) were prepared as described in Example 10 to study the effects of drug-loading on the dissolution rate. They weighed 600 mg each and were subjected to a CF of 2.5 tons/cm² for 30 s. The drug-release properties of the SD HASCA matrix tablets were assessed by the *in vitro* dissolution test already described in Example 8b.

Figure 13 reports on the influence of drug-loading on acetaminophen release from 600-mg HASCA tablets compressed at 2.5 tons/cm² containing 10% or 40% acetaminophen. An increase in drug-loading corresponded to an increase in total release time (17 hours for 10% loading compared to 23 h for 40% loading). Usually, the opposite observation is made with hydrophilic matrices. It should be noted that despite small cracks appearing gradually on the tablet surface since the 7th hour (see Example 16b), no burst could be detected on the drug-release profile of tablet formulations containing 10% of acetaminophen (Figure 13). We hypothesize that HASCA matrix tablets, after crack formation and exposure of new surfaces to the external medium [see Cartilier, L. *et al.*, Tablet formulation for sustained drug-release, Canadian

Patent Application No. 2,591,806, December 20, 2005], will rapidly form a tight cohesive gel able to maintain control on drug-release. In a certain way, it is as if the gel layer controlling drug-release is able to "heal", thus protecting the internal drug reservoir, though the dosage form manufacturing process
5 generates a matrix without any doubt. Also, if we suppose that a peculiar gel layer forms around a dry and partially gelified core, we may consider that increasing matrix drug-loading raises the drug concentration in a core of approximately the same size, and that longer time will be needed to drain this higher drug quantity out of the swollen matrix.

10 Nevertheless, the present work confirms that SD HASCA matrices have a good capacity to control drug-release for high concentrations of a soluble drug like acetaminophen.

EXAMPLE 15- Drug-release evaluation: effect of NaCl particle size on the dissolution rate

15 NaCl, a model electrolyte, was added to the tablet formulation to maintain the integrity of HASCA swollen matrices [Cartilier, L. *et al.*, Tablet formulation for sustained drug-release, Canadian Patent Application No. 2,591,806, December 20, 2005]. NaCl being an important component in the formulation of HASCA matrix tablets, it is interesting to evaluate the role of NaCl particle size in the
20 release rate of a typical formulation. 600-mg SD HASCA tablets containing 40% of drug and 27.5% of NaCl were prepared in the same conditions as described as in Examples 9 and 10 to examine the impact of NaCl particle size on the drug-dissolution rate. The various granulometric fractions tested in these experiments were: 600-125 microns (the usual particle size distribution used for
25 all other experiments in the present work), 600-425 microns, and 300-250 microns. The drug-release properties of the SD HASCA matrix tablets were assessed by the *in vitro* dissolution test already described in Example 8b.

Figure 14 displays the absence of effect of NaCl particle size on the acetaminophen-release profile from 600-mg tablets containing 40%
30 acetaminophen and 27.5% NaCl, which is a further advantage of such tablets.

EXAMPLE 16a- Evaluation of swollen tablet integrity: method

It has been reported previously that HASCA matrix tablets crack and separate into two parts loosely attached at their centre, or even split into several parts when swollen in aqueous solution, particularly when going through a pH gradient. The addition of an electrolyte provided complete stabilization of the swollen matrix structure or at least significantly delayed the appearance of the above-mentioned problems and/or decreased their intensity [see Cartilier, L. *et al.*, Tablet formulation for sustained drug-release, Canadian Patent Application No. 2,591,806, December 20, 2005]. Thus, a standardized method was designed to describe the modifications occurring during tablet immersion in aqueous solutions.

SD HASCA matrix tablets, similar to the ones tested for drug-release (see Table 6), were placed individually in 900 ml of an hydrochloric acid solution (pH = 1.2), at 37°C, in the U.S.P. XXIII Dissolution Apparatus No. 2 with rotating paddle (50 rpm). After remaining in the acidic solution for 1 hour, the tablets were transferred for 3 hours to a phosphate-buffered solution (pH = 6.8), at 37°C, in the same U.S.P. XXIII Dissolution Apparatus No. 2 equipped with rotating paddle, then to a phosphate-buffered solution (pH = 7.4) under similar conditions until the end of the test. To prevent the tablets from sticking to the glassware, a small, curved grid was placed at the bottom of the recipient so that drug-release could occur from all sides of the matrix. All formulations were tested in triplicate.

The observation of macroscopic transformations was standardized in a table with specific qualitative terms describing them and recording the moment at which they appear (h). A sequence of two events was noted. Crack(s) in the tablets were often followed by more drastic modification of matrix structure, bursting being partial or total. The following terms have been employed: C1=crack type 1; nC1=multiple cracks type 1; C2=cracks type 2. C1 represents a single crack appearing along the radial surface of the cylinder. nC1 denotes multiple cracks appearing along the radial surface of the tablet. C2 means that one or more cracks appear on one or both facial surfaces of the tablet. The

erosion process is not linked to the appearance of cracks. This allows the consideration of a rather semi-quantitative approach, keeping in mind that the more the tablets fully split apart, the higher are the risks of undesired burst release *in vivo*.

5 EXAMPLE 16b- Evaluation of swollen tablet integrity: results

Table 6 shows that for an identical amount of electrolyte like NaCl, increasing non-electrolyte concentration improved the mechanical qualities of the swollen matrix. Indeed, for tablets containing 27.5% NaCl, cracks appeared after 7 h of immersion for 10% acetaminophen concentration compared to 10 h
10 for 20% acetaminophen. Finally, they did not appear at all when acetaminophen concentration was elevated to 40%. This confirms that SD HASCA stabilized by an electrolyte can be used to formulate sustained drug-release matrices.

Table 6. Influence of drug-loading and NaCl content on the integrity of SD HASCA swollen matrix tablets

15

Formulation (% w/w)			Cracks		Erosion
Drug	HASCA	NaCl	Time	Type	
10	75	15	5.0/6.5	C1/C2	No
10	62.5	27.5	7.0	C2	No
10	55	35	5.0	C2	No
10	45	45	5.0/8.0	C1/C2	+
10	40	50	6.5/8.0	C2/C1	++
20	52.5	27.5	10.5	C2	No
20	45	35	6.0	C2/C1	No
40	32.5	27.5	No	No	No

EXAMPLE 17- Aspect of typical SD HASCA matrices

Tablets containing 40% of acetaminophen as model drug, 27.5% of NaCl and 32.5% of SD HASCA (manufactured as described in Example 9) were prepared as described in Example 10 to investigate the macroscopic aspects of SD HASCA matrix tablets after immersion in a pH gradient simulating the pH evolution of the gastrointestinal tract (pH 1.2 for 1 hour, pH 6.8 for 3 hours, and pH 7.4 until the end of the test). They weighed 600 mg each and were subjected to a 2.5 tons/cm² CF for 30 s.

Figures 15, from (a) to (f), present pictures of the above mentioned SD HASCA tablet matrices after immersion in the pH gradient simulating the pH evolution of the gastrointestinal tract: a) 2 hours of immersion b) 4 hours of immersion c) 8 hours of immersion d) 13 hours of immersion e) 16 hours of immersion and f) 22 hours of immersion. SD HASCA forms slowly and progressively a gel when combined with the right amount of electrolyte and drug in a matrix tablet. The tablet does not erode and does not crack. Hydrated SD HASCA matrices manifest rather moderate swelling, especially when compared to other typical hydrophilic matrices.

EXAMPLE 18- Formulating SD HASCA matrix tablets with electrolytes

Spray-dried HASCA was prepared in the same conditions as batch SD-A described in Example 2 using the materials described in Example 1. SD HASCA tablet matrices weighing 500 mg and compressed at 2.5 tons were obtained as described in Example 8a using the following formulations: A) acetaminophen 30%, HASCA 70% B) acetaminophen 30%, HASCA 55%, NaCl 15% C) acetaminophen 30%, HASCA 55%, KCl 15%. The sustained drug-release evaluation was performed in triplicate in conditions similar to the ones described in Example 8b except that the tablets were immersed for 30 min in an acidic medium (pH = 1.2), then transferred to a phosphate buffer solution (pH = 6.8) until the end of the test.

Figure 16 shows the cumulative percentage of acetaminophen released *in vitro* in a pH gradient medium from the SD HASCA tablet matrices described above (A: Acetaminophen 30%, HASCA 70%; B: Acetaminophen 30%, HASCA 55%, NaCl 15%; C: Acetaminophen 30%, HASCA 55%, KCl 15%). Thus, other
5 electrolytes than NaCl can be used with SD HASCA to formulate matrix tablets. Figure 16 shows that the addition of the same quantity of sodium chloride or potassium chloride allows to maintain the integrity of the matrix tablets and control the drug-release better than in their absence. A longer sustained drug-release can be observed for tablets containing NaCl or KCl. More, the sudden
10 acceleration of release rate around 300-400 minutes in the case of the tablet without electrolyte corresponds to a major crack appearing in the tablet. Such problems were not observed in the tablets containing NaCl or KCl.

EXAMPLE 19- Varying HASCA manufacturing conditions

Spray-dried HASCA was prepared in the same conditions as batch SD-D
15 described in Example 2 using the materials described in Example 1. The only difference in the manufacturing conditions was that the temperature of the spray-drier was set at 160 °C in place of 140 °C.

A hardness control was performed according to the method described in Example 7a on 200 mg SD HASCA tablets (\varnothing : 12.6 mm, F: 2.5 tons, time of
20 compression: 30 seconds): 22.2 ± 0.4 SC (triplicate).

EXAMPLE 20- Varying HASCA manufacturing conditions

Spray-dried HASCA was prepared in the same conditions as batch SD-D described in Example 2 using the materials described in Example 1. The only
25 difference in the manufacturing conditions was that the speed of the pump of the spray-drier was set at 2 in place of 5.

A hardness control was performed according to the method described in Example 7a on 200 mg spray-dried HASCA tablets (\square : 12.6 mm, F: 2.5 tons, time of compression: 30 seconds): 21.3 ± 1.3 SC (triplicate).

EXAMPLE 21- Varying organic solvent and high-amylose starch type in SD HASCA production

Materials are the same as those described in Example 1 except that a) isopropanol is used in place of ethanol b) two different types of amorphous pregelatinized HASCA provided in powder form by Roquette Frères (Lestrem, France), were tested:

1. Pregelatinized amorphous HASCA obtained from EURYLON VII (=P7), a special type of starch containing approximately 70% of amylose and 30% of amylopectin.
- 10 2. Pregelatinized amorphous HASCA obtained from EURYLON VI (=P6), a special type of starch containing approximately 60% of amylose and 40% of amylopectin.

For each batch, the substitution degree was the same, i.e. 0.045.

Suspensions consisting in 10 g of amorphous pregelatinized HASCA and 80 g of a hydro-alcoholic solution (containing 83.58 % p/p water/isopropanol) were heated at a temperature of 70°C. The solution was kept at this temperature during 1 hour under stirring. At this time, the solution was cooled down under stirring until 35°C. A volume of pure isopropanol, corresponding to a final isopropanol to starch ratio of 3.2 w/w, was added "slowly, gradually" to the solution. The final suspension was passed in a Büchi B-190 Mini Spray Drier™ (Flawill, Switzerland) at a temperature of 140°C to obtain HASCA in form of a fine dry powder. The spray-drier airflow was 601 NormLitre/Hour.

Table 7 a & b describes the composition of HASCA suspensions during the two main operational steps, i.e. heating of the initial hydro-alcoholic suspensions and spray-drying of the final suspensions where % w/w WATER = the percent by weight of water in the starting hydro-alcoholic solution in which the powder is dispersed at the beginning of the process. 80 g of this solution are used to disperse each HASCA powder sample.

SOLUTION weight (g) = weight of hydro-alcoholic solution used to disperse each HASCA powder sample.

HASCA weight (g) = weight of HASCA powder added to the hydro-alcoholic solution.

5 $\% \text{ w/w HASCA-I} = [\text{HASCA weight} / (\text{HASCA weight} + \text{SOLUTION weight})] * 100$

$\% \text{ w/w water-I} = [(\text{water weight}) / (\text{HASCA weight} + \text{SOLUTION weight})] * 100.$

$\% \text{ w/w Isop-I} = [(\text{Isopropanol weight}) / (\text{HASCA weight} + \text{SOLUTION weight})] * 100.$

10 Isop added (g) = quantity (g) of isopropanol added to the hydro-alcoholic suspension to obtain a spray-drying suspension having a isop/HASCA-II ratio of 3.2.

Isop/HASCA-II = 3.2 = ratio of the total weight of isopropanol on the weight of HASCA in the suspension to be spray-dried.

15 $\% \text{ w/w HASCA-II} = [\text{HASCA weight} / (\text{HASCA weight} + \text{SOLUTION weight} + \text{Isopropanol added})] * 100$

$\% \text{ w/w water-II} = [\text{water weight} / (\text{HASCA weight} + \text{SOLUTION weight} + \text{Isopropanol added})] * 100$

$\% \text{ w/w Isop-II} = [\text{Isopropanol total weight} / (\text{HASCA weight} + \text{SOLUTION weight} + \text{Isopropanol added})] * 100$

20

Table 7. Compositions of a) the HASCA initial hydro-alcoholic suspensions (heating step) and b) the spray-drying suspensions (drying step)

a) Initial hydro-alcoholic suspension						
Batch	% w/w WATER	SOLUTION weight (g)	HASCA weight (g)	% w/w HASCA-I	% w/w water-I	% w/w isop-I
P7	83.58	80	10	11.11	74.29	14.60
P6	83.58	80	10	11.11	74.29	14.60

b) Spray-drying suspension				
isop added (g)	% w/w HASCA-II	% w/w water-II	% w/w isop-II	isop/HASCA-II
18.64	9.21	61.55	29.25	3.2
18.64	9.21	61.55	29.25	3.2

5

EXAMPLE 22- Testing SD HASCA tablet hardness

SD HASCA tablets weighing 200 mg were prepared by direct compression. The excipient, obtained as described in Example 21 (isopropanol), was compressed in a hydraulic press (Workshop Press PRM 8 type, Rassant Industries, Chartres, France) at a compaction load of 2.5 tons/cm² with a dwell time of 30 s (flat-faced punch die set). The diameter of all the tablets was 12.6 mm. Tablet hardness (Strong-Cobs or SC) was quantified with a hardness tester (ERWEKA® Type TBH 200, Erweka GmbH, Heusenstamm, Germany). The data presented here are the mean values of three measurements.

The results are presented in Table 8. It is concluded from Tables 7 and 8 that not only can SD HASCA powders be obtained using isopropanol and starch containing lower amounts of amylose, i.e. 60%, but also that such SD HASCA

obtained following the process described above lead to good tablet strength.

Table 8. Hardness determined for four 200mg tablets ($\varnothing=12.6$ mm, $F= 2.5$ tons/cm²) of pure SD HASCA

HASCA type	Mean \pm SD (Strong-Cobbs)
P7	17.8 \pm 2.3
P6	15.2 \pm 1.9

5 EXAMPLE 23- Testing SD HASCA tablet sustained drug-release properties: effect of changing the organic solvent used in the manufacturing process

SD HASCA tablet matrices weighing 600 mg and compressed at 2.5 tons were obtained as described in Example 8a using the following formulations: 40% acetaminophen, 27.5% NaCl and P7 SD HASCA (obtained as described in Example 21) ad 100%. The sustained drug-release evaluation was performed in triplicate in conditions similar to the ones described in Example 8b except that the tablets were immersed for 30 min in an acidic medium (pH = 1.2), then transferred to a phosphate buffer solution (pH = 6.8) until the end of the test.

Figure 17 shows the effect of the solvent used in the spray-drying process on % acetaminophen release from 600-mg P7 SD HASCA matrix tablets containing 40% acetaminophen and 27.5% NaCl (dotted line = ethanol; continuous line = isopropanol). The samples obtained with ethanol as organic solvent were obtained in conditions similar to the ones described for isopropanol and described in Example 21. Changing ethanol for isopropanol in the heating and spray-drying processes did not affect the sustained drug-release properties of SD HASCA tablets. Ethanol can be advantageously replaced by isopropanol. Using isopropanol in place of ethanol has been generally recognized as cheaper and safer regarding spray-drying manufacturing processes.

EXAMPLE 24- Testing SD HASCA tablet sustained drug-release properties:
effect of changing the high-amylose starch used in the manufacturing process

SD HASCA tablet matrices weighing 600 mg and compressed at 2.5 tons were obtained as described in Example 8a using the following formulations:
5 40% acetaminophen, 22.5 or 27.5% NaCl and P6 SD HASCA (obtained as described in Example 21) ad 100%. The sustained drug-release evaluation was performed in triplicate in conditions similar to the ones described in Example 8b except that the tablets were immersed for 30 min in an acidic medium (pH = 1.2), then transferred to a phosphate buffer solution (pH = 6.8) until the end of
10 the test.

Figure 18 shows the effect of NaCl content on % acetaminophen release from 600-mg P6 SD HASCA matrix tablets containing 40% acetaminophen (dotted line = 27.5% NaCl; continuous line = 22.5% NaCl). Note that P6 SD HASCA is obtained by spray-drying an amorphous pregelatinized HASCA
15 obtained from EURYLON™ VI. Spray-dried HASCA obtained from Eurylon™ VI allows obtaining sustained drug-release tablets. It appears that decreasing amylose content accelerates the drug-release but lowering the electrolyte amount can decrease the drug-release rate to compensate that effect.

EXAMPLE 25- Testing SD HASCA tablet sustained drug-release properties:
20 effect of changing the high-amylose starch used in the manufacturing process

SD HASCA tablet matrices weighing 500 mg and compressed at 2.5 tons were obtained as described in Example 8a using the following formulations:
40% acetaminophen, 17.5% NaCl and P6 SD HASCA (obtained as described in
25 Example 21) ad 100%. The sustained drug-release evaluation was performed in triplicate in conditions similar to the ones described in Example 8b except that the tablets were immersed for 30 min in an acidic medium (pH = 1.2), then transferred to a phosphate buffer solution (pH = 6.8) until the end of the test.

Figure 19 shows the % acetaminophen release from 500-mg P6 SD HASCA matrix tablets containing 40% acetaminophen and 17.5% NaCl. Note

that P6 SD HASCA is obtained by spray-drying a pregelatinized amorphous HASCA obtained from EURYLON VI. Substituted amylose is known to decrease its total drug-release time in function of the tablet weight. It is shown here that the loss in total drug-release time due to the decrease in tablet weight can be compensated by a decrease in NaCl content (see also Figure 18). Thus, SD HASCA can be composed of a lower proportion of amylose compared to the starch starting material described until now in US Patent No. 5,879,707 and Canadian Patent Application No. 2,591,806 though it is obvious that one still needs a starch with a high content in amylose.

While specific embodiment of the present invention have been described and illustrated; it will be apparent to those skilled in the art that numerous modifications and variations can be made without departing from the scope of the invention.

15

20

25

CLAIMS

- 1- A process for obtaining a spray-dried high amylose sodium carboxymethyl starch comprising a major fraction of amorphous form and optionally a minor fraction of crystalline V form, said process comprising the
- 5 following steps:
- a) providing an amorphous pregelatinized high amylose sodium carboxymethyl starch;
 - b) dispersing the amorphous pregelatinized high amylose sodium carboxymethyl starch in a solution comprising water and at least
 - 10 one first pharmaceutically acceptable organic solvent miscible with water and suitable for spray-drying; and
 - c) spray-drying the dispersion to obtain the spray-dried high amylose sodium carboxymethyl starch comprising a major fraction of amorphous form and optionally a minor fraction of crystalline V
 - 15 form, in the form of a powder.
- 2- The process of claim 1, wherein the amorphous pregelatinized high amylose sodium carboxymethyl starch provided in step a) is dried by a roller-dryer.
- 3- The process of claim 1 or 2, wherein the at least one first organic
- 20 solvent is ethanol, isopropanol or any mixture thereof.
- 4- The process of any one of claims 1 to 3, wherein an amount of a second pharmaceutically acceptable organic solvent miscible with water, which is different or identical to the at least one first organic solvent, is added to the dispersion before the spray-drying step c).
- 25 5- The process of claim 4, wherein the at least one first and second organic solvents, which are different or identical, are ethanol, isopropanol or any mixture thereof.

- 6- The process of any one of claims 1 to 5, wherein in step a) the water to organic solvent(s) weight ratio is above 1.
- 7- The process of any one of claims 1 to 6, wherein the amorphous pregelatinized high amylose sodium carboxymethyl starch comprises at least about 50 weight % of amylose and has a substitution degree comprised between about 0.005 and about 0.070.
- 8- A spray-dried high amylose sodium carboxymethyl starch sustained-release excipient comprising a major fraction of amorphous form and optionally a minor fraction of crystalline V form, characterized in that it is obtained by the process of any one of claims 1 to 7.
- 9- A spray-dried high amylose sodium carboxymethyl starch sustained-release excipient comprising a major fraction of amorphous form and optionally a minor fraction of crystalline V form, said excipient being obtained by spray-drying a dispersion of an amorphous pregelatinized high amylose sodium carboxymethyl starch in a solution comprising water and ethanol, or isopropanol or a mixture thereof, said amorphous pregelatinized high amylose sodium carboxymethyl starch comprising at least about 60 weight % of amylose and having a substitution degree of about 0.045.
- 10- Use of the spray-dried high amylose sodium carboxymethyl starch sustained-release excipient as defined in claim 8 or 9 in the preparation of a tablet for sustained-release of at least one drug.
- 11- A tablet for sustained-release of at least one drug comprising the spray-dried high amylose sodium carboxymethyl starch sustained-release excipient as defined in claim 8 or 9 and at least one drug.
- 12- The tablet of claim 11 further comprising at least one electrolyte.
- 13- The tablet of claim 12, wherein the electrolyte is another excipient, another drug or a mixture thereof.

ABSTRACT

A process for obtaining a spray-dried high amylose sodium carboxymethyl starch comprising a major fraction of amorphous form and optionally a minor
5 fraction of crystalline V form, is provided. The process comprises providing an amorphous pregelatinized high amylose sodium carboxymethyl starch (HASCA); dispersing the amorphous pregelatinized HASCA in a solution comprising water and at least one first pharmaceutically acceptable organic solvent miscible with water and suitable for spray-drying; and spray-drying the dispersion to obtain
10 the spray-dried HASCA comprising a major fraction of amorphous form and optionally a minor fraction of crystalline V form, in the form of a powder. Also provided is a spray-dried HASCA sustained-release excipient. This excipient is useful for preparing a tablet for the sustained-release of at least one drug.

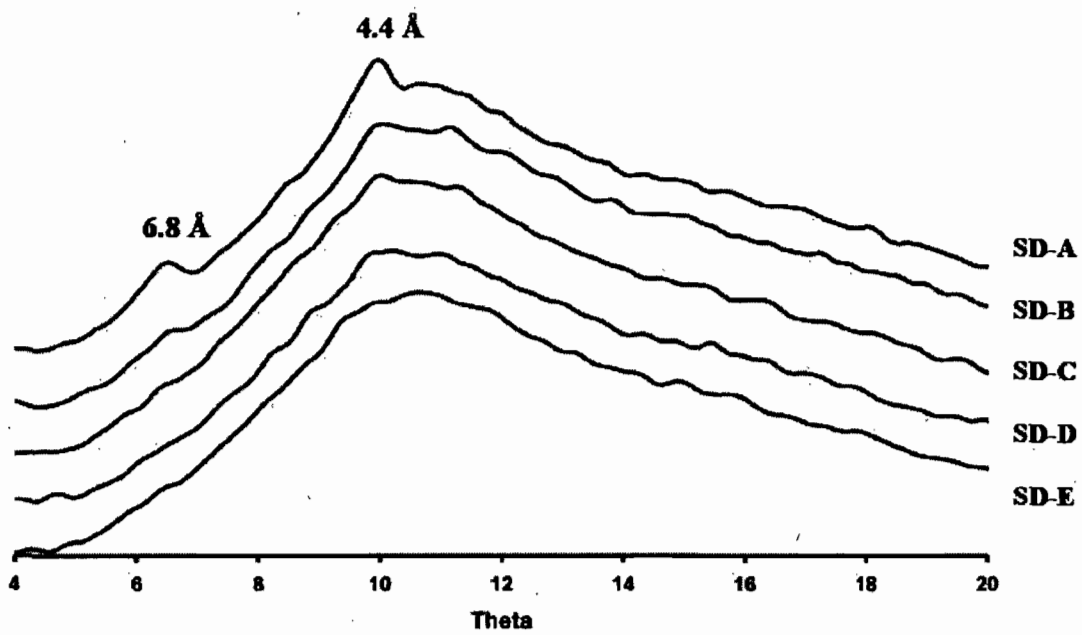


Figure 1

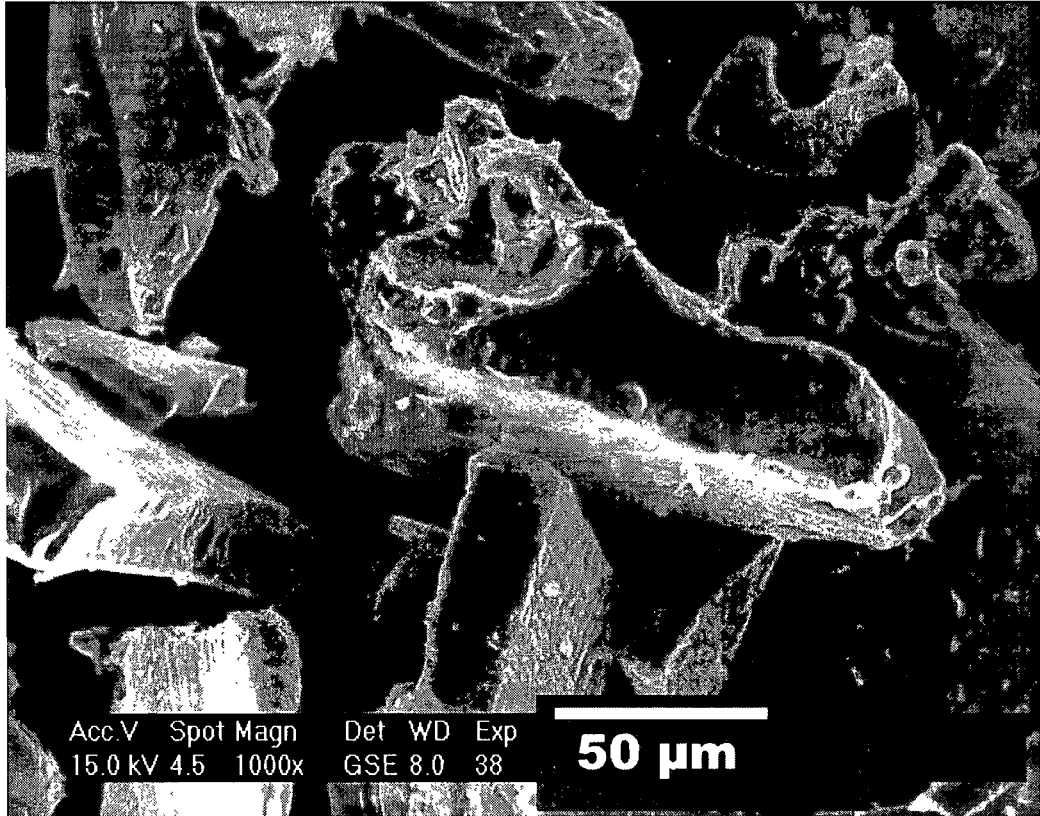


Figure 2

3 / 24

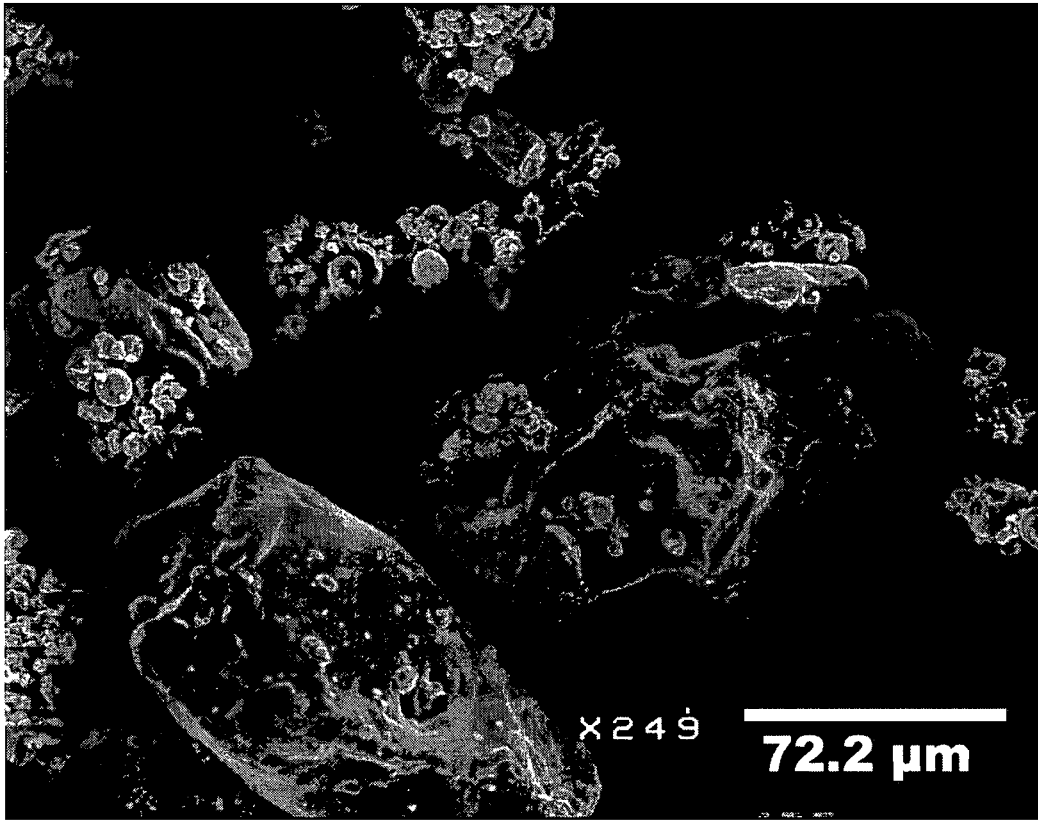


Figure 3

4 / 24

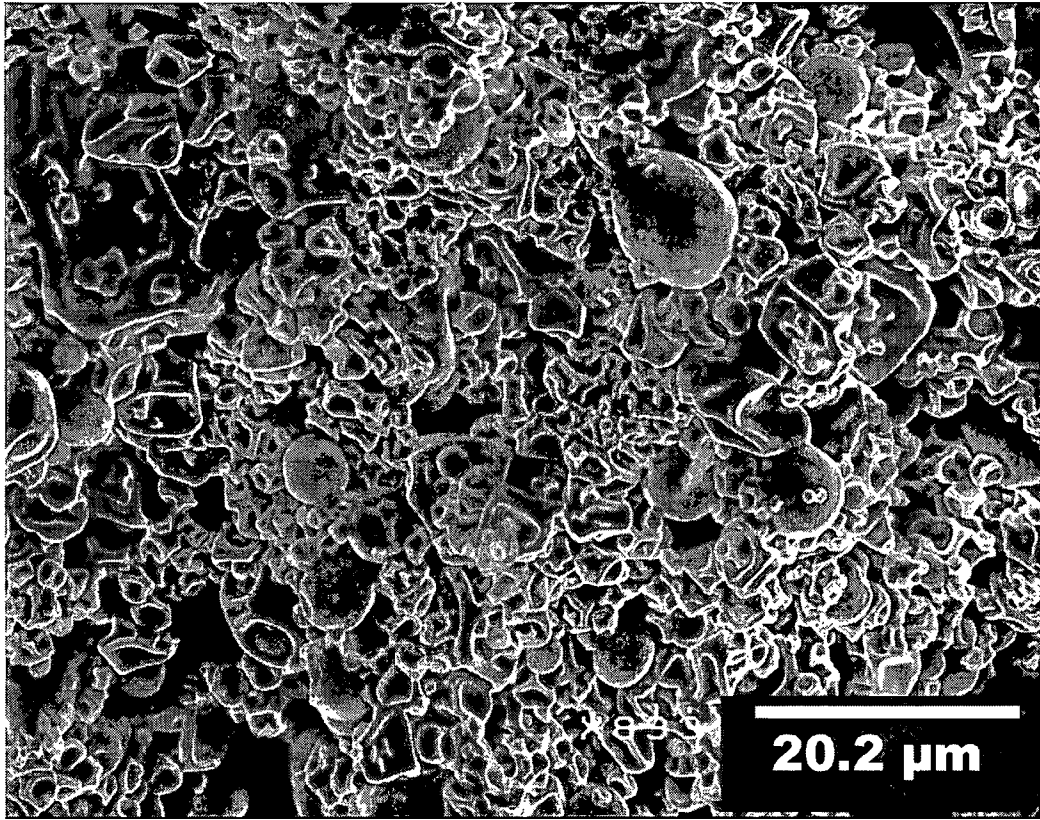


Figure 4

5 / 24

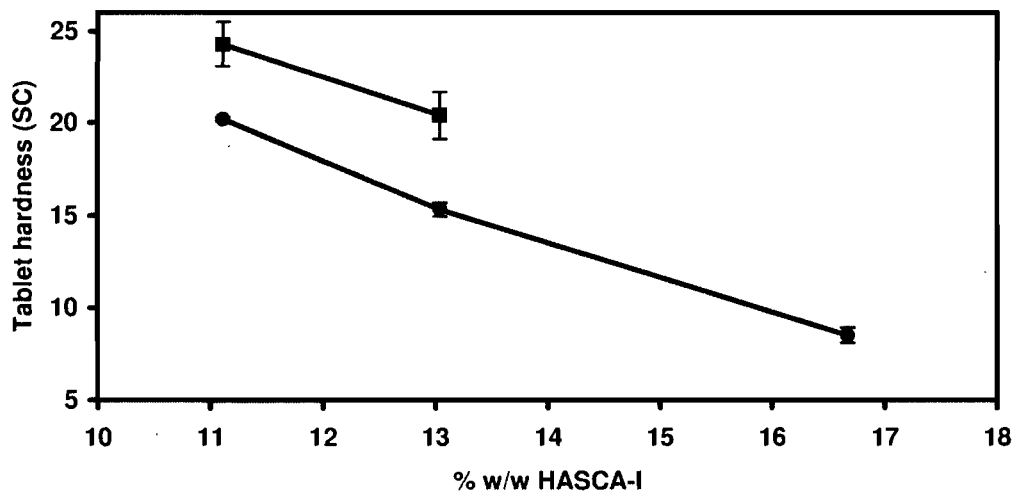


Figure 5

6 / 24

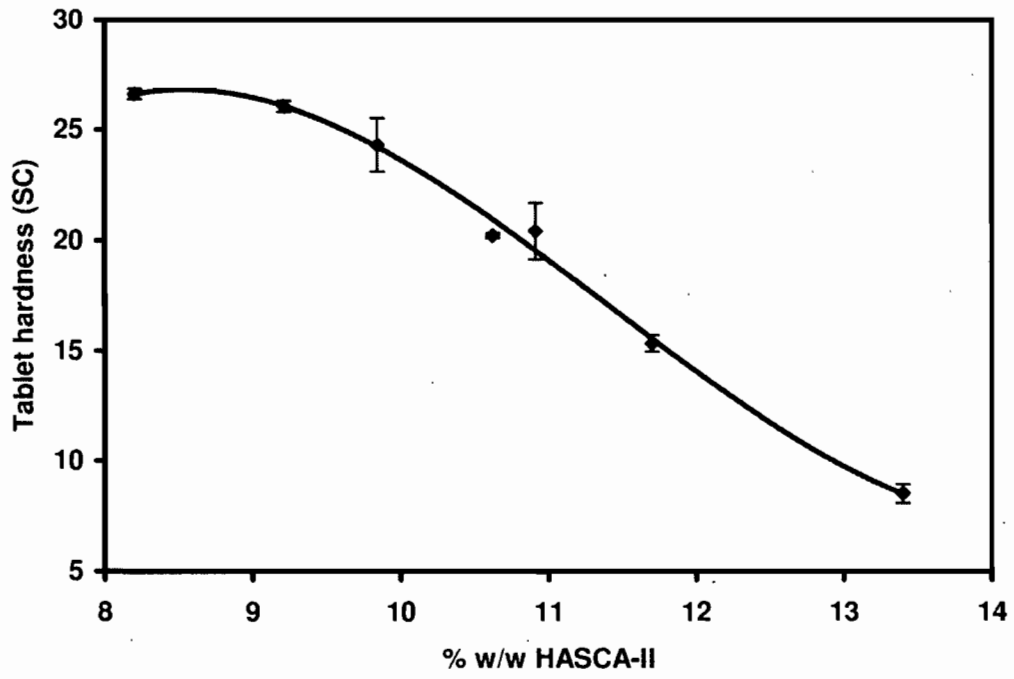


Figure 6

7 / 24

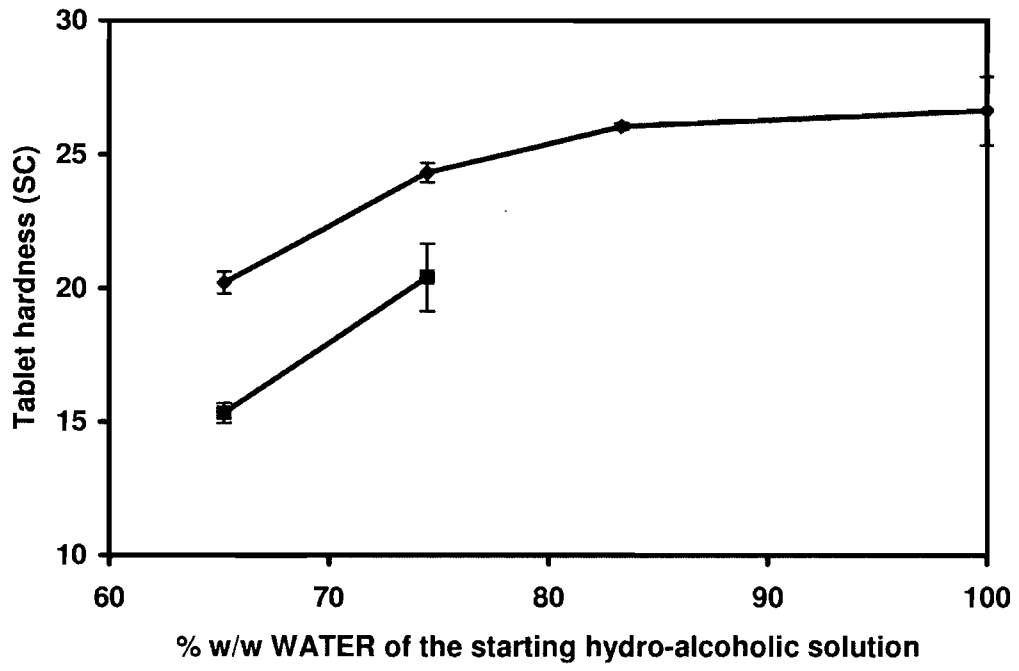


Figure 7

8 / 24

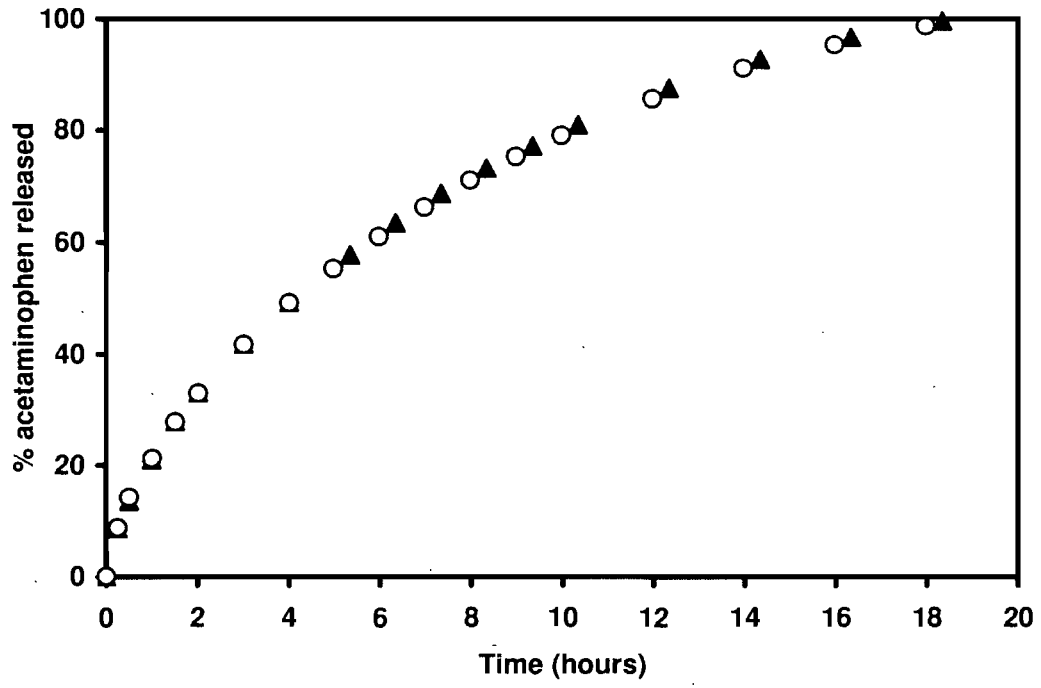


Figure 8

9 / 24

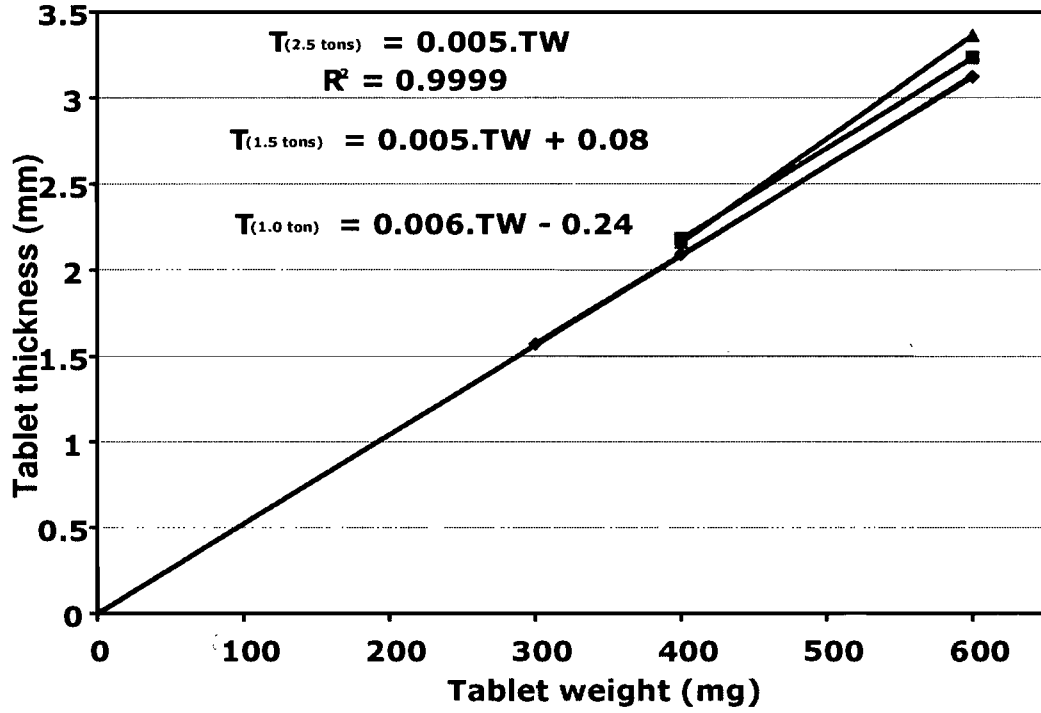


Figure 9

10 / 24

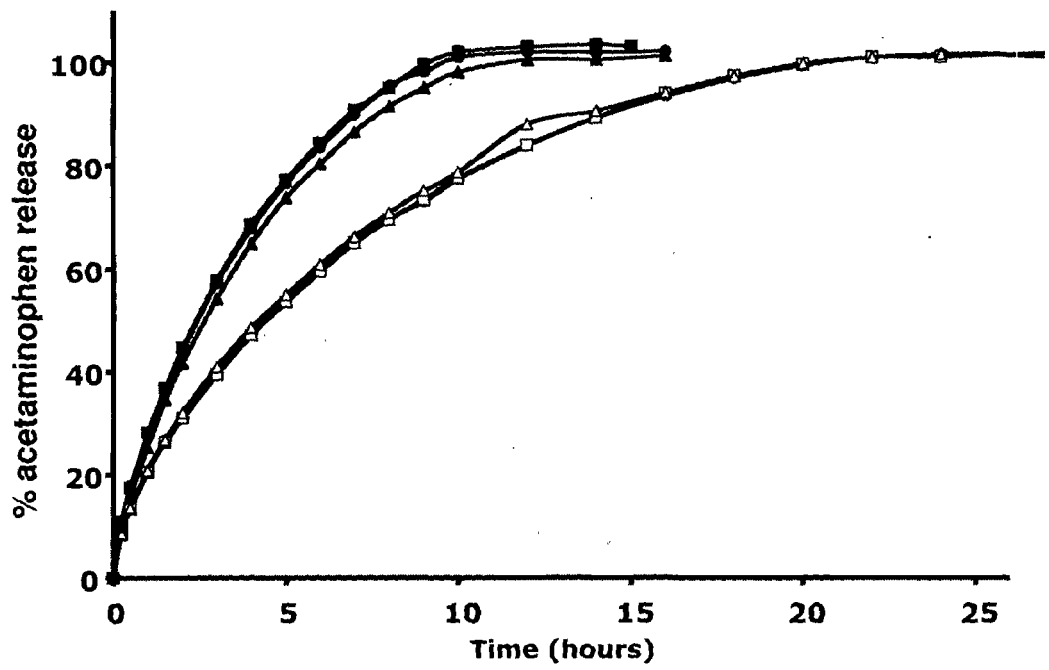


Figure 10

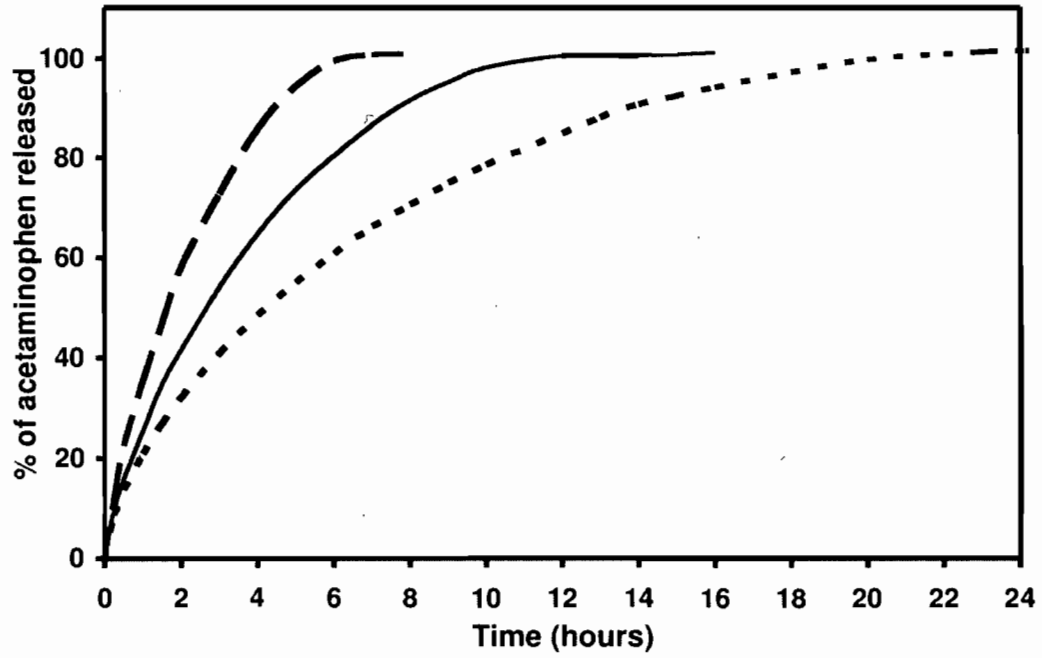


Figure 11

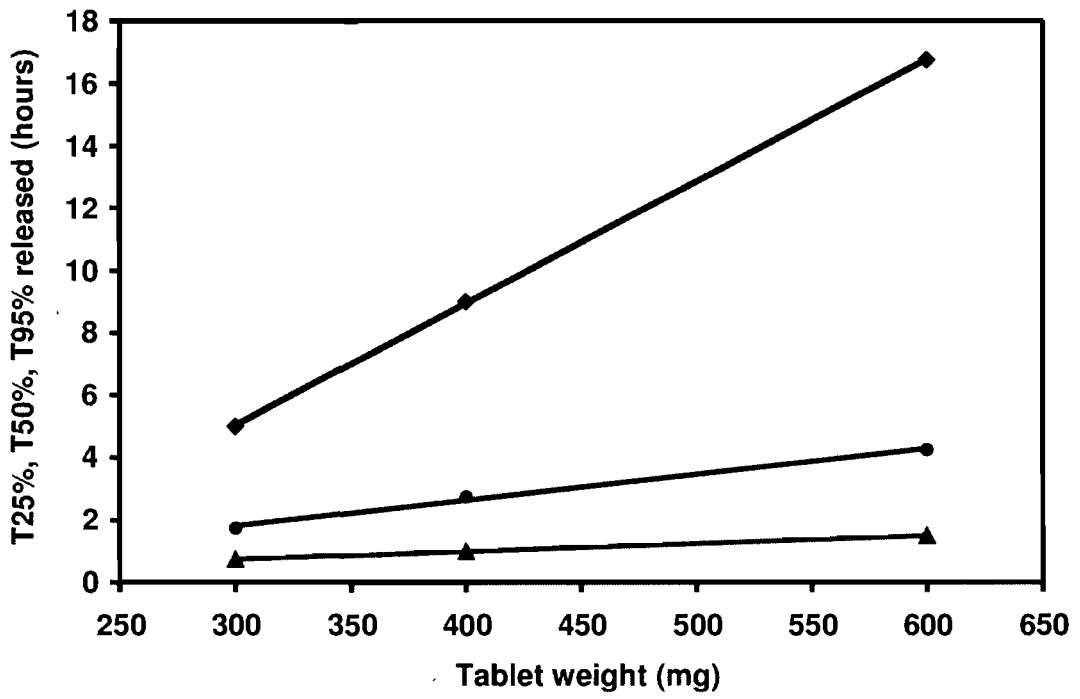


Figure 12

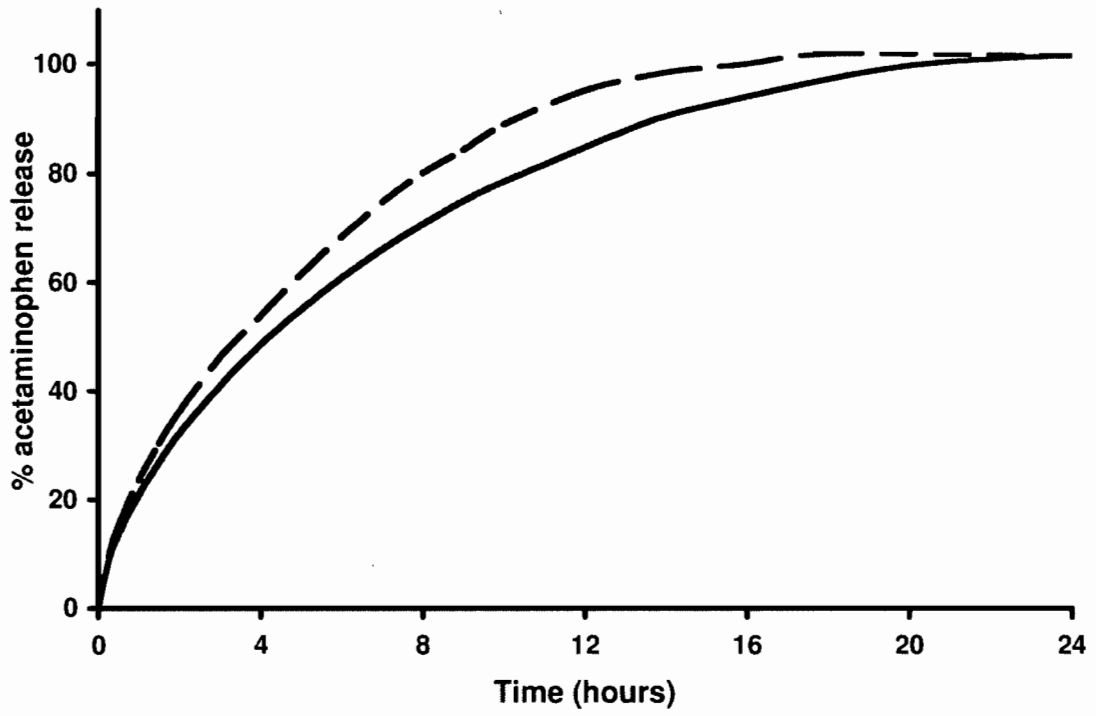


Figure 13

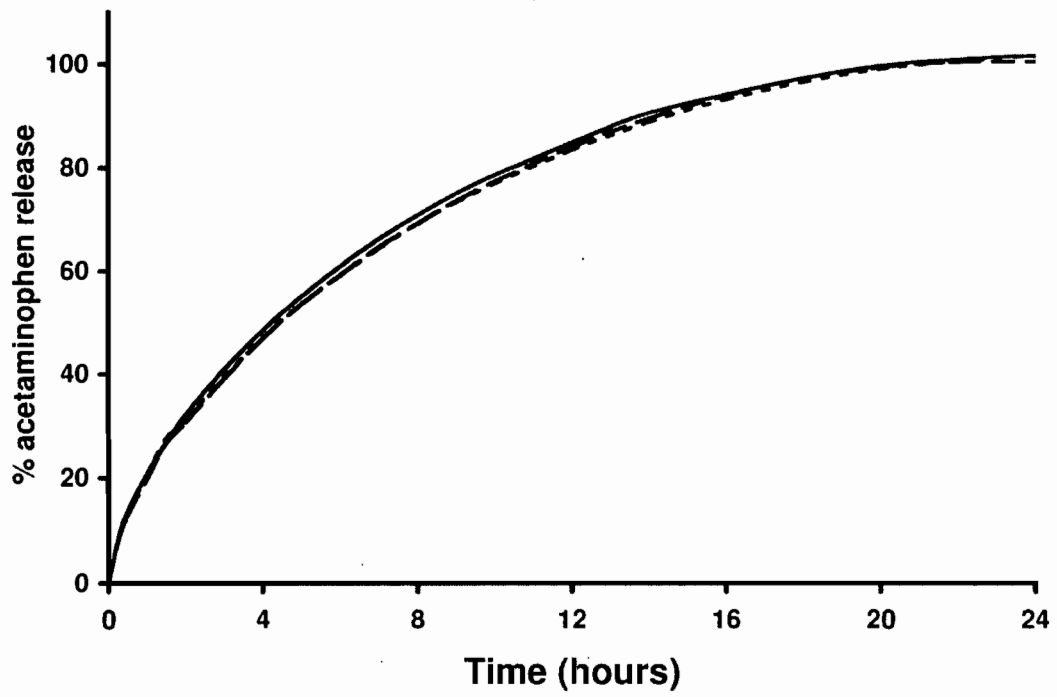


Figure 14

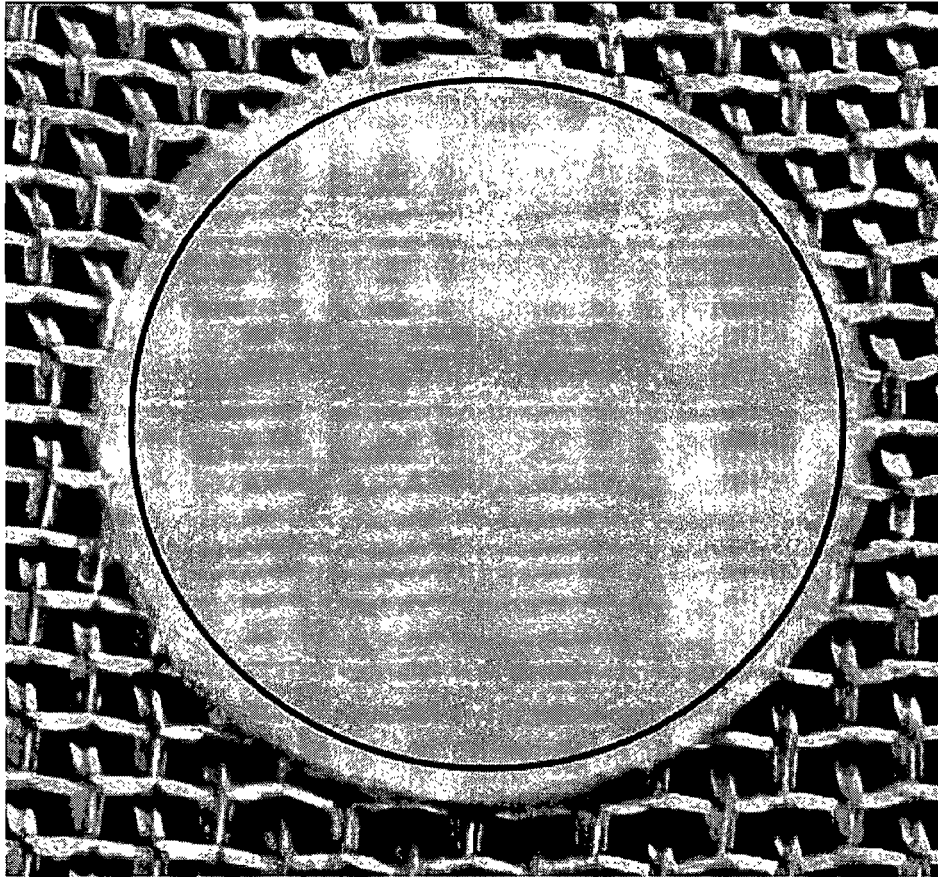


Figure 15a

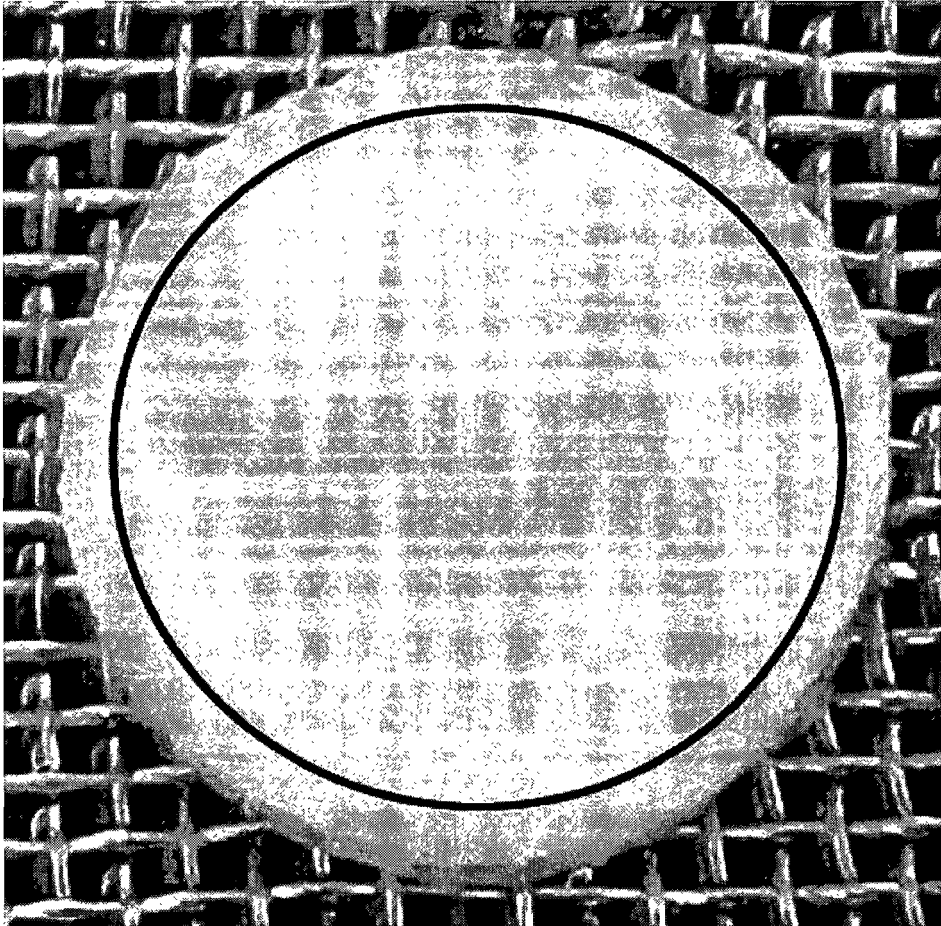


Figure 15b

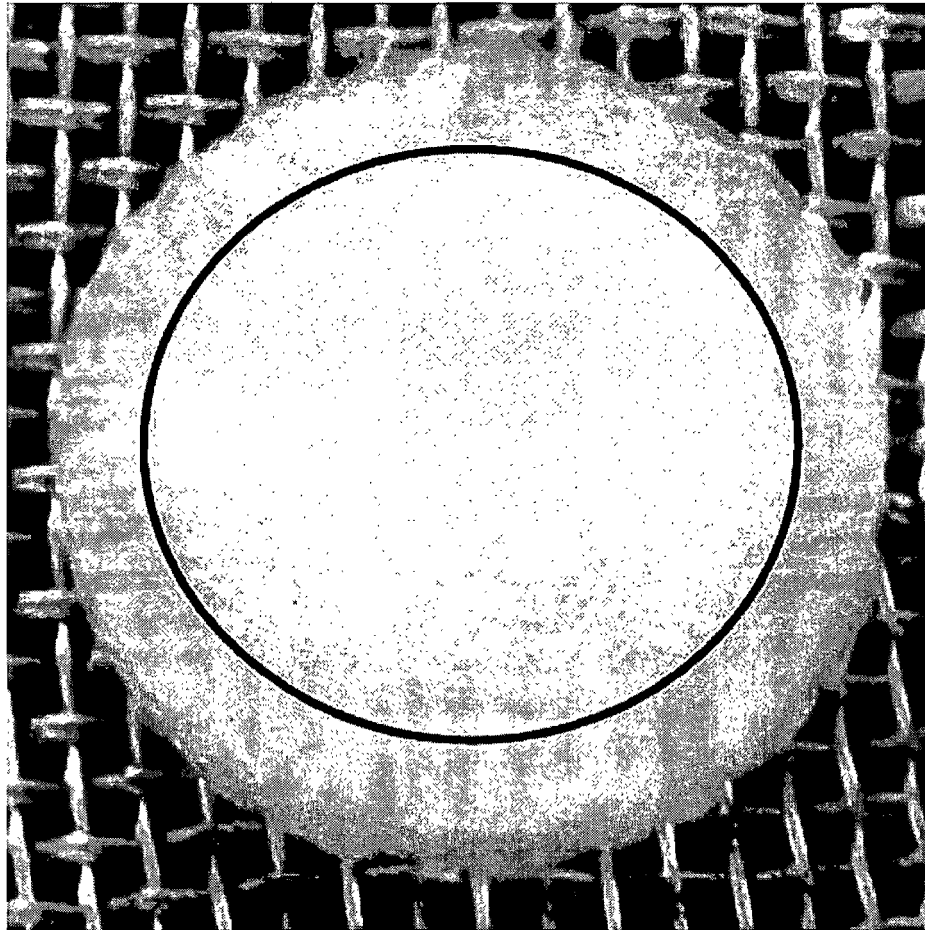


Figure 15c

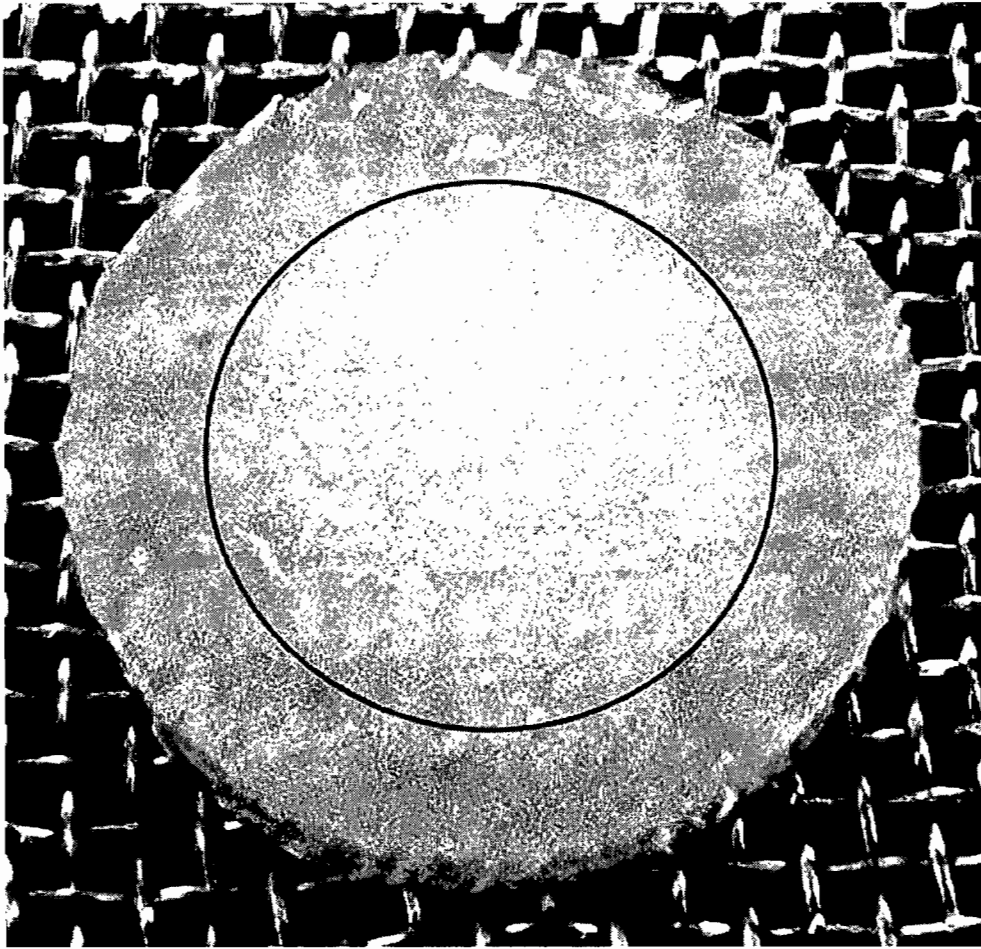


Figure 15d

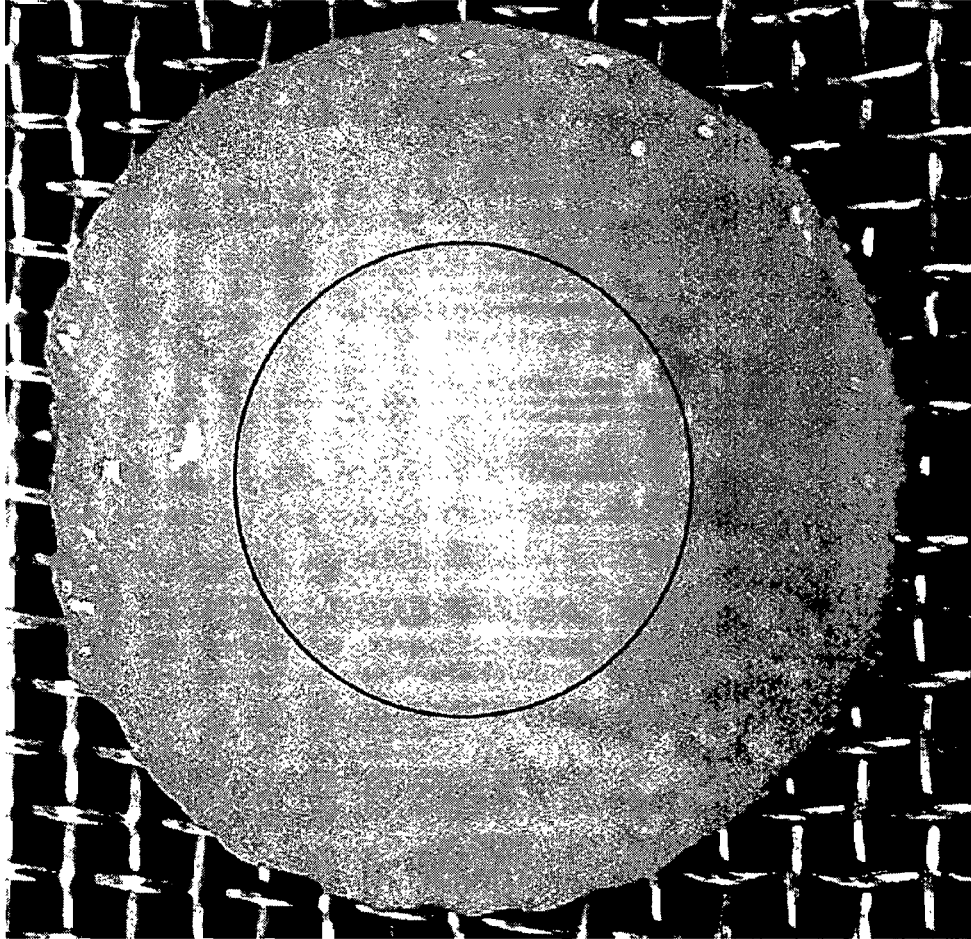


Figure 15e

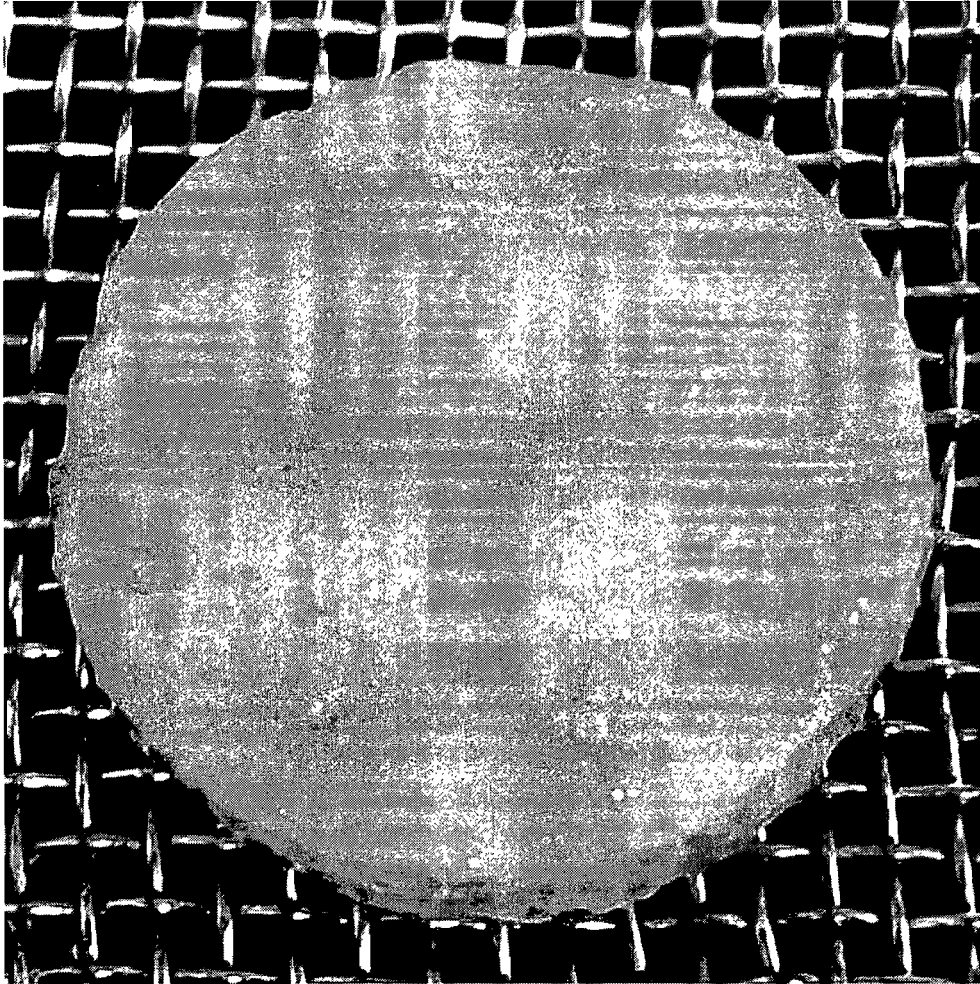


Figure 15f

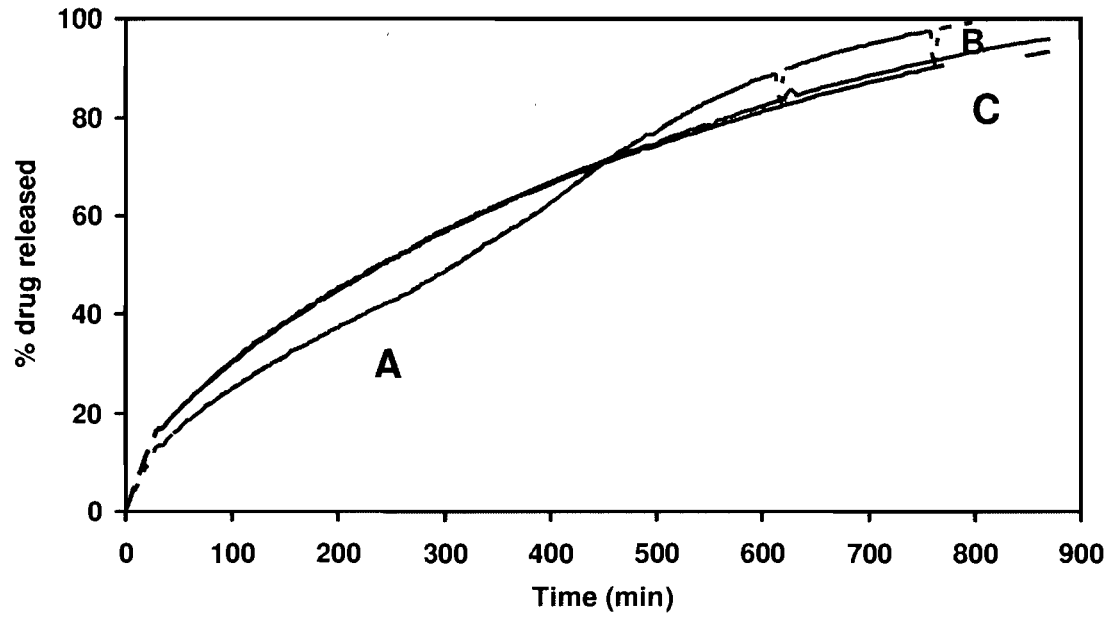


Figure 16

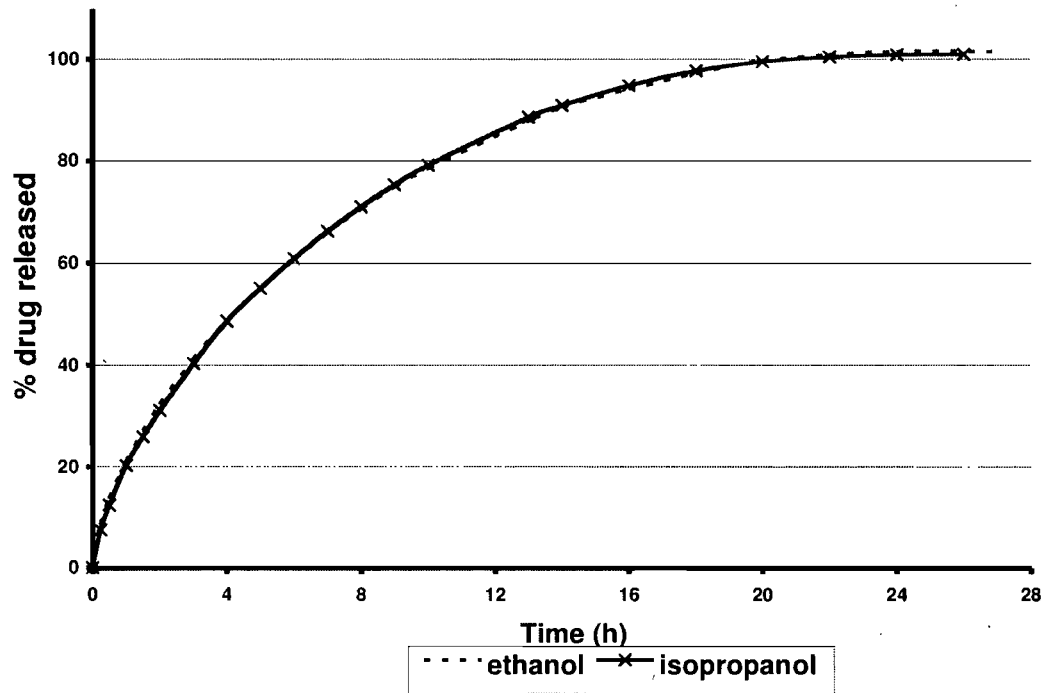


Figure 17

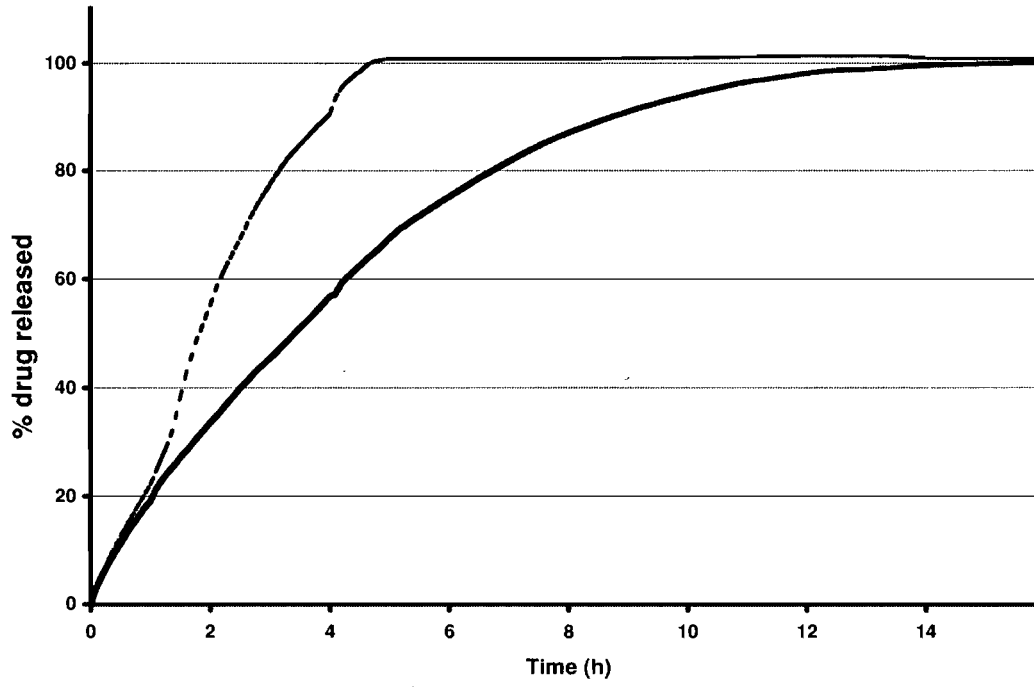


Figure 18

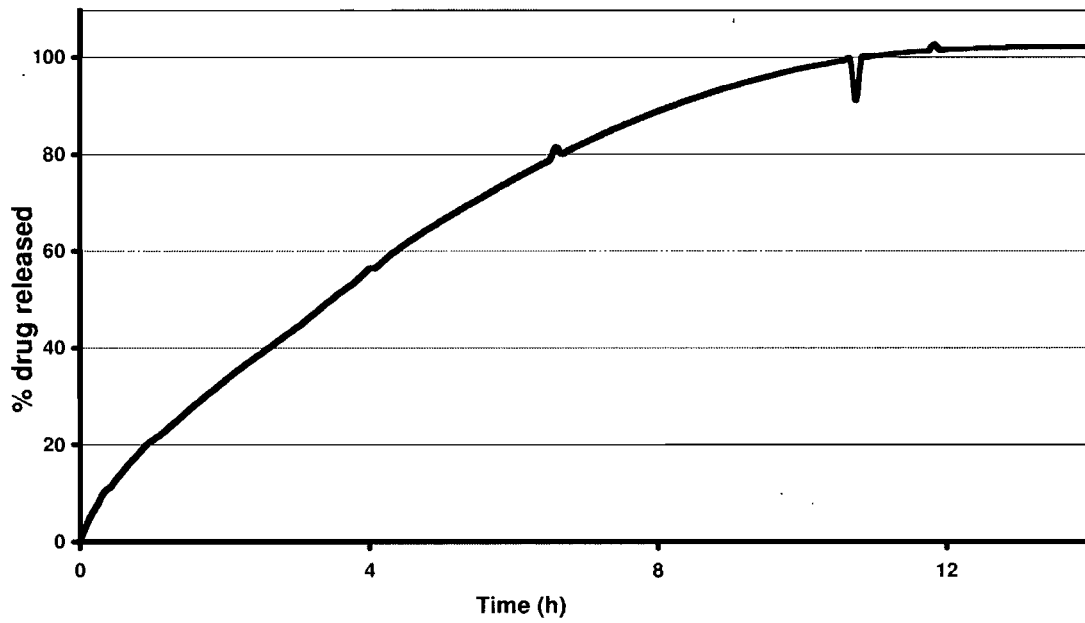


Figure 19

IV.DISCUSSION GENERALE ET CONCLUSION

Discussion Générale

L'optimisation de l'efficacité thérapeutique des médicaments s'appuie sur la découverte permanente de nouvelles molécules toujours plus spécifiques, plus actives et d'usage toujours plus sécurisé. Dans ce contexte, la Pharmacie Galénique moderne occupe une place considérable dans la conception et l'utilisation des médicaments princeps comme génériques. Le Génie Pharmaceutique est engagé pour une grande part dans la création de formes galéniques les mieux adaptées aux besoins thérapeutiques tout en respectant l'observance des traitements et le confort des malades.

La voie orale demeurant la voie d'administration majeure des médicaments pour des raisons évidentes de simplicité d'élaboration et de coût, toute optimisation dans la conception (formulation et fabrication) et dans l'efficacité des formes de présentation, est synonyme d'une réduction du nombre de prises journalières. C'est sur cette base scientifique que les systèmes matriciels hydrophiles ont été conçus et développés. Plus spécifiquement, leur formulation repose sur la découverte et l'utilisation d'excipients, véritables vecteurs technologiques et biopharmaceutiques de performances.

Dans ce cadre, les dérivés amylicés, pour lesquels la source d'approvisionnement est quasiment infinie, constituent une famille particulièrement recherchée dans laquelle les amyloses substitués représentent une référence en terme de fonctionnalités maîtrisées pour la libération prolongée de principes actifs.

Le SA,G-2.7 issu de la première génération d'amylose substitué (agents de substitution non ioniques) a démontré toutes les qualités requises d'un excipient fonctionnel utilisable pour la préparation de comprimés matriciels hydrophiles permettant la libération prolongée de principes actifs. Cependant, dans un souci de facilité d'acceptation de l'amylose substitué par les autorités réglementaires, une deuxième génération de cet excipient (SA,CA) a été développée, avec comme substituant le chloroacétate de sodium, un agent de substitution ionique déjà utilisé dans le cas d'un amidon substitué à faible teneur en amylose que l'on retrouve comme désintégrant dans les formulations solides. Les résultats obtenus avec cet excipient ont été largement satisfaisants et dans la continuité de ceux obtenus avec le SA,G-2.7. Cependant, dans le cas du SA,CA, l'ajout d'un électrolyte dans la formulation s'est avérée nécessaire afin de maintenir l'intégrité des matrices hydratées ce qui n'a toutefois pas affecté la libération de principe actif.

Ces deux prototypes originaux étaient élaborés par un procédé de laboratoire nécessitant de grands volumes de solvant organique (acétone ou éthanol) pour récupérer, sous une forme pulvérulente, le nouveau polymère synthétisé. Le procédé de fabrication est alors

devenu le facteur limitant, économiquement parlant, du développement du carboxyméthylamidon sodique à haute teneur en amylose.

Afin d'envisager une production industrielle, un procédé pilote non consommateur de solvant a été mis en place. Toutefois, le produit obtenu se comportait de manière totalement différente du polymère initialement élaboré en laboratoire, et inadéquate pour l'application finale de cet excipient.

Notre travail s'est attaché à poursuivre le développement de ce nouvel excipient, dérivé de l'amidon aux performances très satisfaisantes dans la prolongation de la libération d'actifs thérapeutiques et d'en proposer une approche de production compatible avec les exigences du Génie Pharmaceutique.

Lorsque l'on aborde la mise au point et l'optimisation d'un procédé d'élaboration, une approche couplée produit/procédé doit être considérée afin de mieux appréhender l'impact que le procédé peut avoir sur les transformations subies par la matière première. Cette approche permet également de comprendre en quoi ces dernières peuvent avoir une influence sur les propriétés fonctionnelles du produit fini. L'objectif final est, dans notre cas, de maîtriser les propriétés d'usage pour la préparation de systèmes matriciels permettant la libération prolongée de principes actifs.

Cette démarche est d'autant plus innovante qu'elle propose d'utiliser un procédé d'élaboration différent de celui initialement mis en place mais conférant au produit fini, des qualités les plus proches de celles du produit initial.

Les travaux réalisés démontrent l'intérêt de l'utilisation du procédé d'atomisation pour la transformation du carboxyméthylamidon sodique à haute teneur en amylose (HASCA) pré-gélatinisé totalement amorphe, en un excipient fonctionnel, et notamment les avantages technologiques liés au passage par une suspension hydroalcoolique de ce dérivé de l'amidon.

Le premier inconvénient du HASCA produit précédemment par un procédé pilote, provient de l'inaptitude à la compression de cette poudre. Or, la réalisation de comprimés matriciels se faisant de façon privilégiée par compression directe, l'obtention d'une dureté suffisante est donc nécessaire pour maintenir l'intégrité de ces formes solides pendant la fabrication. L'impossibilité de préparer des comprimés suffisamment résistants rend donc ce produit inadapté pour l'élaboration de matrices.

Le traitement technologique appliqué à cette poudre de HASCA amorphe doit permettre de restaurer, à *minima*, les propriétés de cohésion observées initialement dont l'inhabituelle résistance à l'écrasement de ses comprimés, était la manifestation la plus visible.

Par ailleurs, la présence d'une cristallinité de type Vh constitue la seconde différence observée entre le HASCA produit de façon conventionnelle en laboratoire et celui amorphe obtenu au niveau pilote.

Des travaux préliminaires ont montré que le passage par une étape de précipitation par solvant organique de l'amylose substitué en solution aqueuse est une étape essentielle à l'obtention d'un matériau polymère fonctionnel sous forme pulvérulente. Cette opération, qui nécessite néanmoins un volume important de solvant, à la fois pour précipiter et/ou cristalliser, mais aussi pour déshydrater l'amylose substitué, augmente les coûts de production de façon non négligeable. Ainsi, l'emploi d'un nouveau procédé d'élaboration dans l'optique d'un changement d'échelle, doit permettre la diminution de cette quantité de solvant, tout en tenant compte par ailleurs de l'importance de cette étape dans le procédé conventionnel. Toutefois, la question se pose de savoir dans quelles proportions il est possible de réduire la quantité de solvant.

Sur cette base, le procédé développé ici comporte deux étapes principales distinctes :

- ✓ La préparation et le chauffage d'une suspension hydroalcoolique d'HASCA amorphe prégélatinisé suivis d'une précipitation par addition d'un non-solvant.
- ✓ L'atomisation de cette suspension.

Généralement, la mise en solution aqueuse de l'amidon revêt un caractère limitant au niveau technique de par la viscosité élevée de ce type de suspension. Ce problème peut être résolu par la préparation de suspensions très diluées ; cependant, la quantité d'alcool nécessaire pour précipiter l'amylose, liée à la quantité d'eau élevée, s'en trouve alors augmentée. Dans le même esprit, il est connu que la viscosité des suspensions d'amidon est en partie due à la formation de ponts hydrogène entre les chaînes de polymères. L'utilisation d'une solution organique pure peut ainsi être envisagée afin de perturber l'établissement de ces liaisons et ainsi, limiter la formation d'une pâte visqueuse, mais cette approche ne s'oriente pas dans le sens d'une diminution des volumes de solvant.

Un compromis pourrait toutefois être trouvé entre une viscosité diminuée et une réduction des quantités de solvant organique, avec l'utilisation d'un solvant mixte hydroalcoolique.

Dans ce cadre, les effets de la teneur en eau et en éthanol ainsi qu'en poudre de HASCA amorphe, de la suspension hydroalcoolique à atomiser, ont été étudiés afin d'observer leur influence sur les caractéristiques physico-chimiques du produit fini, mais aussi d'améliorer la faisabilité technologique du procédé.

L'intégration en seconde étape dans l'élaboration du HASCA, de l'opération d'atomisation, s'inscrit dans un objectif plus spécifique de mise en forme et de stabilisation du produit fini.

Mise au point d'un procédé d'élaboration

Les variations de teneur des différents composés de la solution à atomiser, dans la gamme étudiée, montrent une influence significative sur les caractéristiques morphologiques et la cristallinité des particules obtenues. Si les changements opérés ont une incidence directe sur la dureté des comprimés, ceux-ci n'exercent paradoxalement aucun effet notable sur les cinétiques de libération d'un principe actif modèle.

Les propriétés de cohésion et de comprimabilité d'un matériau sont intimement liées à la nature et à la structure propre (morphologie) de celui-ci. Or, cette dernière peut être directement influencée par certains paramètres opératoires du procédé ; dans ce cas, il peut être possible d'établir une relation entre ceux-ci et la dureté des comprimés élaborés.

Dans ce contexte, notre travail révèle que les deux paramètres clefs à considérer pour l'optimisation de la dureté des comprimés, sont la teneur en poudre de HASCA amorphe et la concentration en eau de la suspension initiale.

La teneur en eau influe directement sur l'importance de la solubilisation des particules d'HASCA amorphes, c'est-à-dire le passage en solution des chaînes d'amylose substitué. Si l'augmentation de la quantité d'amylose substitué en solution semble générer un plus grand nombre de particules de taille réduite, la technique de séchage et de récupération du produit en solution (atomisation) s'avère avoir un effet direct sur la taille, la forme et la structure des particules produites. Ainsi, la taille des particules étant inversement proportionnelle à la surface spécifique du produit particulaire, on obtient, pour les particules les plus fines, des surfaces de contact importantes, ce qui se traduit par une augmentation des points de liaison interparticulaires.

Toutefois, bien que l'obtention d'une résistance mécanique la plus élevée possible soit souhaitable, cela implique cependant l'utilisation d'une concentration en eau la plus élevée, ce qui va donc se traduire par une viscosité importante. C'est la valeur limite de cette dernière, pour un appareillage donné, qui va déterminer la valeur maximale de dureté des comprimés.

L'ajout d'alcool après le chauffage de la suspension n'apparaît pas comme un paramètre influant sur la dureté, ce qui semble confirmer que le passage préalable en solution des chaînes de polymère est un phénomène essentiel pour l'obtention de cette propriété fonctionnelle du HASCA atomisé. On notera cependant que cet ajout d'alcool permet de faciliter l'opération d'atomisation en diminuant la viscosité de la solution à atomiser.

Il était initialement possible d'envisager que le caractère cristallin de type V de l'amylose substitué pouvait être une caractéristique essentielle à l'obtention des deux fonctionnalités étudiées dans cette thèse, et plus particulièrement, la capacité des chaînes à s'organiser pour former un gel tridimensionnel résistant pouvant contrôler la libération de principes actifs. Les résultats obtenus dans le cas du HASCA atomisé montrent qu'a priori, la présence de chaînes d'amylose sous la forme Vh n'est pas nécessaire pour initier le processus de formation du gel. Par ailleurs, la proportion d'amylose V est inversement proportionnelle à la dureté.

Deux hypothèses ont été posées pour expliquer les variations de dureté observées :

- Tout d'abord, l'augmentation de la résistance à l'écrasement est rendue possible par la diminution de la taille des particules de HASCA atomisé majoritairement amorphes.
- Ensuite, une combinaison d'eau et d'alcool peut jouer un rôle de plastifiant participant à la fusion partielle de l'excipient et au réarrangement des particules sous l'effet de la compression.

Par ailleurs, les profils de libération de l'acétaminophène à partir de matrices d'HASCA atomisé montrent une prolongation du temps de libération. On notera que ces temps sont peu ou pas affectés par les variations des paramètres opératoires du procédé, ce qui garantit une reproductibilité des lots industriels. D'autres part, on constate que ces temps de libération sont indépendants des valeurs de la résistance à l'écrasement des matrices.

Outre les paramètres de la solution, la variation de paramètres liés à l'appareillage comme l'augmentation de la température d'entrée de l'atomiseur (de 140°C à 160°C) et la diminution de la vitesse d'alimentation en liquide n'ont pas d'influence significative sur la dureté.

La substitution de l'éthanol par de l'isopropanol a été testée puisque l'alcool isopropylique est généralement reconnu comme étant plus économique et plus sûr lorsqu'on

utilise l'atomisation. Si la dureté des comprimés obtenus est légèrement inférieure à celle de comprimés de HASCA atomisé en présence d'alcool éthylique, les profils de libération ne sont en aucun cas affectés par ce changement de solvant.

Par suite, après avoir démontré que le procédé développé dans cette étude était robuste et permettait de retrouver les bonnes propriétés liantes caractéristiques de l'amylose substitué conventionnel et parce que les premiers tests de dureté, mais aussi de cinétique, ont été réalisés pour une seule formulation standard (une masse de comprimé, une force compression, une concentration en principe actif), il était nécessaire d'étudier l'influence de certains paramètres de formulation sur des comprimés réalisés avec un prototype optimisé d'HASCA atomisé, afin de valider les performances *in vitro* de cet excipient.

Evaluation des performances in vitro d'un prototype optimisé d'HASCA atomisé.

Dans un premier temps, l'épaisseur des matrices obtenues pour différentes masses de comprimés et forces de compression a été mesurée afin de mettre en évidence et d'expliquer les valeurs de dureté inhabituelles de comprimés d'HASCA atomisé. Les bonnes propriétés de compression de ce polymère se traduisent par l'existence d'une relation linéaire entre le poids et l'épaisseur des comprimés pour différentes forces de compression. Cela correspond à un réarrangement optimal des particules même pour de faibles forces de compression (1t/cm²). Ce type d'observations, déjà rapporté pour le SA,G-2.7, confirme que le HASCA atomisé présente un comportement similaire, en terme de comprimabilité, à celui de l'amylose substitué produit conventionnellement à l'échelle du laboratoire. L'un des avantages liés à ce bon comportement en compression, provient du fait que l'addition d'agent liant n'est pas requise, ce qui simplifie l'optimisation de la formulation de ces systèmes.

En ce qui concerne la fonctionnalité de libération prolongée, l'étude de l'impact de la force de compression, de la masse des comprimés, de la concentration en principe actif et de la taille des particules d'électrolyte sur les profils de libération a contribué à une meilleure compréhension des mécanismes impliqués dans la prolongation de la libération de principes actifs à partir de systèmes matriciels d'HASCA atomisé.

Les systèmes matriciels à base d'amylose substitué sont caractérisés par la formation d'un gel lorsqu'ils entrent en contact avec le milieu de dissolution. Les gels obtenus et

résultant de la réorganisation des chaînes amyliques, sont résistants et présentent un gonflement limité ainsi qu'une absence d'érosion.

Généralement, dans le cas du HASCA produit au laboratoire, l'ajout d'un électrolyte est nécessaire au maintien de l'intégrité des matrices hydratées.

L'addition d'électrolytes dans une formulation génère normalement un appel d'eau plus important et plus rapide, ce qui entraîne une augmentation de la pression osmotique à l'intérieur du système, pouvant aboutir à une perte d'intégrité de celui-ci. De façon surprenante, c'est le phénomène inverse qui est observé dans le cas du HASCA. Il est possible de supposer que l'ajout d'une quantité appropriée d'électrolyte maintient un équilibre délicat entre :

- a) des liaisons hydrogène créées entre autres par l'association des groupements $-COOH$ qui améliorent la cohésion du gel et maintiennent la structure de la matrice,
- et,
- b) un gonflement des chaînes de polymère, augmenté par leur répulsion due aux groupements $-COO^-$, qui donne à la matrice une élasticité suffisante.

Pour le HASCA atomisé, la quantité optimale d'électrolyte a été déterminée comme étant égale à 27,5% du poids d'un comprimé contenant par ailleurs 40% en masse d'un principe actif assez soluble.

On notera que, malgré la quantité relativement importante de matières solubles (67,5%) dans cette formulation, les chaînes de HASCA atomisé forment un réseau stable sans perte d'efficacité du système. Les matrices de HASCA sont particulièrement performantes lorsqu'elles contiennent des teneurs élevées en matière soluble, l'apparition d'un phénomène d'érosion correspondant à la valeur limite de cette teneur dans le système.

Puisque le chlorure de sodium est un composé important des formulations à base de HASCA, il était intéressant d'évaluer l'influence de la granulométrie de ses particules sur la libération de paracétamol. En effet, une augmentation de la taille des particules de cet électrolyte se traduit par une augmentation de la taille des comprimés, ce qui suggère donc un réarrangement différent des particules des composés dans la matrice, ainsi qu'une modification de sa porosité. Une variation de la porosité des comprimés associée à une variation de la taille des particules d'électrolyte et donc de leur surface spécifique pourraient induire une modification de la pénétration de liquide à l'intérieur de la matrice. Une augmentation ou une accélération de l'hydratation pouvant affecter la formation du gel et donc l'intégrité du système, pourraient influencer les profils de libération du principe actif.

Cependant, on observe une absence d'effet de la granulométrie des particules de NaCl sur les cinétiques de libération du paracétamol, sans doute expliquée par la grande solubilité du NaCl. Par ailleurs, le remplacement du chlorure de sodium par du chlorure de potassium, électrolyte du même type, ne modifie pas la libération du paracétamol.

Comme pour les autres amyloses substitués précédemment produits, la cinétique et les mécanismes de libération des matrices de HASCA atomisé sont principalement contrôlés par la formation d'une couche gélifiée qui limite et ralentit la diffusion du principe actif.

En effet, la durée de libération complète de médicament augmente en fonction de la masse de comprimé de HASCA atomisé, en raison notamment de l'augmentation de la distance de diffusion. De plus, la linéarité observée peut être corrélée au fait qu'après la formation d'une couche externe de gel, c'est-à-dire, au-delà du « burst effect », le cœur sec ou partiellement hydraté d'un comprimé matriciel de HASCA atomisé peut être approximativement considéré comme un système réservoir. Ainsi, le temps requis pour libérer la totalité du principe actif, sera directement proportionnel à la concentration interne de ce réservoir c'est-à-dire au poids des comprimés. Cette propriété confère une facilité de mise au point des formulations des matrices d'HASCA atomisé.

La diffusion de la molécule de principe actif dans la matrice gélifiée de HASCA atomisé n'est pas le seul mécanisme de transport contrôlant la libération du principe actif. En effet, dans le cas d'un polymère gélifiant, la réorganisation des chaînes pendant l'hydratation de la matrice contribue au transfert de masse au sein de la matrice. La contribution de la relaxation des chaînes par rapport à la diffusion Fickienne de la matière est calculée et représentée par le rapport cinétique k_1/k_2 (où k_1 est la constante cinétique de diffusion et k_2 est celle de la relaxation des chaînes). Le calcul de ce rapport montre que plus la taille des comprimés augmente, plus la diffusion devient le mécanisme de transport prépondérant. Ceci corrobore l'hypothèse du pseudo « réservoir », les comprimés les plus légers étant aussi les plus fins et donc les plus rapidement hydratés et gélifiés. Dans ce cas, la libération du principe actif est principalement contrôlée par la simple relaxation des chaînes de polymère. Par contre, pour les comprimés les plus gros, la diffusion, qui se met en place dès la formation de la couche gélifiée, devient le mécanisme de transfert prépondérant. Malgré tout, la gélification progressive de la matrice tout au long de la libération, implique que le mécanisme de contrôle de la libération n'est dû, ni à la simple relaxation, ni à la diffusion pure, mais à une combinaison de ces deux phénomènes de transport.

L'absence d'influence de la force de compression sur les profils de libération et l'excellente capacité du HASCA à se comprimer laissent supposer que, s'il existe une porosité du système, cette dernière est très faible et n'a aucun effet sur la libération de principe actif. Cette hypothèse est confortée par les résultats issus de l'étude de l'influence de la granulométrie du NaCl.

Les résultats obtenus montrent clairement la capacité des matrices de HASCA à prolonger *in vitro* la libération des principes actifs. De plus, ces systèmes démontrent une grande robustesse vis-à-vis de la concentration en principe actif (10 à 40%) et des paramètres de fabrication et de formulation, tels que la force de compression et la taille des comprimés, la taille des particules d'électrolytes et leur nature. Ceci démontre que ces systèmes peuvent être développés avec une grande variabilité de conditions, utilisés *in vitro* et sont sûrs pour une large gamme de conditions.

Avant d'envisager des tests *in vivo*, il était nécessaire de s'assurer que les comprimés matriciels à base de HASCA, polymère ionique, gardaient leur intégrité pour une large gamme de conditions représentative de l'environnement du TGI, c'est-à-dire des variations de pH et de temps de séjours. De plus, l'indépendance de la cinétique de libération, vis-à-vis de ces deux paramètres, est importante pour une forme à libération prolongée puisque cela limite grandement l'influence des variations intra- et interindividuelles de ces derniers. Les tests réalisés au préalable *in vitro* ont mis en évidence cette indépendance des systèmes matriciels de HASCA atomisé, ainsi que le maintien de leur intégrité, ce qui permet d'éviter le risque de « dose dumping ». Ceci est probablement dû à la présence simultanée du NaCl et des groupements carboxyliques qui créent un environnement tampon dans la matrice, rendant le système insensible aux variations de pH du milieu environnant.

Les systèmes matriciels à base de HASCA atomisé réunissaient donc les conditions requises pour la réalisation de tests *in vivo*.

L'étude *in vivo* menée sur un nombre restreint de volontaires, a montré une absorption prolongée de paracétamol, ce qui permet de penser que les matrices de HASCA atomisé ne se désintègrent pas immédiatement dans l'organisme. Toutefois, en raison probable d'une libération trop ralentie pour la formulation testée, conjuguée à une demi-vie trop courte du paracétamol, le principe actif et la dose choisis ne sont pas les plus appropriés pour évaluer l'action de libération prolongée de ces matrices.

Conclusion

Dans le contexte général de la conception, de la mise au point et de l'utilisation future d'un excipient innovant pour la formulation de matrices hydrophiles, l'objectif de cette thèse visait deux grands volets d'étude :

➤ Le premier volet de ce projet portait sur la mise au point d'un procédé permettant la préparation de l'excipient pharmaceutique fonctionnel à partir d'un carboxyméthylamidon sodique à haute teneur en amylose prégélatinisé, amorphe, ne présentant pas d'aptitude à la compression. Le but était de proposer une technique alternative au procédé conventionnel d'élaboration du HASCA établi à l'échelle du laboratoire, pour préparer à un changement d'échelle vers une production industrielle. Dans cette optique, le procédé développé à partir des études conduites dans cette thèse, présente un certain nombre d'avantages liés, d'une part au procédé lui-même, d'autre part, aux propriétés fonctionnelles du produit transformé :

- L'utilisation de l'atomisation, procédé de séchage et de mise en forme quasi-instantané et en continu, s'avère généralement intéressante pour une production de grande échelle.

- La réduction du nombre d'étapes unitaires et surtout la diminution importante des quantités de solvant utilisés (de 30 pour 1 à 3,2 pour 1) peuvent rendre la production de HASCA industriellement réalisable à un coût compétitif. Il a par ailleurs été démontré qu'il est possible de remplacer avantageusement l'éthanol par l'isopropanol.

- Le HASCA atomisé possède de très bonnes propriétés liantes qui permettent la compression directe sans l'ajout d'agent liant et donc l'augmentation de la teneur en principe actif dans le comprimé.

- Une optimisation de la dureté des comprimés peut être réalisée simplement par l'ajustement de la teneur en eau et en HASCA de la dispersion à atomiser.

- Les propriétés de libération prolongée de HASCA sont peu sensibles aux variations de certains paramètres opératoires de fabrication tels que les différents teneurs des composants de la dispersion à atomiser. Ceci confirme la robustesse du procédé.

De façon surprenante, il ressort de ce travail que les propriétés mécaniques et celles de contrôle de libération du produit élaboré sont indépendantes.

Puisque ces deux composantes du produit résultent de paramètres différents du procédé, on peut travailler sur chaque constituant et optimiser de façon logique la fabrication industrielle de l'excipient fonctionnel.

Le second volet de ce travail reposait sur l'évaluation des performances *in vitro* et *in vivo* d'un prototype d'HASCA atomisé permettant l'élaboration de matrices présentant une dureté optimisée. Ce dernier présente un certain nombre de qualités qui en font un excipient performant pour la libération prolongée de principes actifs :

- Le HASCA peut être considéré comme potentiellement non toxique puisqu'il existe déjà un carboxyméthylamidon sodique (à faible teneur en amylose) couramment utilisé comme agent désintégrant dans d'autres applications pharmaceutiques.

- La libération de principes actifs n'est pas affectée par les variations de la force de compression ce qui est avantageux pour la préparation de matrices par compression directe.

- Le temps de libération du principe actif est directement proportionnel à la masse des comprimés ce qui rend plus aisée la formulation de ces formes à libération prolongée par l'ajustement de la taille des comprimés pour obtenir un temps défini de libération totale du principe actif.

- La porosité de la matrice ne semble pas modifier l'action prolongée de celle-ci. Cette caractéristique propre à ce système innovant simplifie son usage lors de l'établissement d'une formulation.

- Le gel formé suite à l'hydratation des comprimés est suffisamment résistant et performant dans le contrôle de libération pour des comprimés contenant jusqu'à 67,5% p/p de matières solubles.

- L'ajout d'électrolyte permet de rendre ces systèmes matriciels indépendants du pH environnant. Cette qualité, très importante lorsque l'on envisage une libération prolongée de principe actif par voie orale, limite l'effet des variations intra- et interindividuelles du transit gastro-intestinal.

- Les résultats obtenus *in vivo* sont prometteurs, confirmant toute la potentialité des matrices de HASCA atomisé, observée *in vitro*. Des essais menés avec d'autres formulations, sur un plus grand nombre de volontaires, doivent en amener la confirmation.

Les familles d'excipients pharmaceutiques sont nombreuses et les composés très divers. Les fonctionnalités et les performances qui sont demandées à ces excipients aujourd'hui sont sans cesse soumises à amélioration.

Les formulateurs s'attachent à sélectionner des matières premières qui, outre leur fonction originelle à recevoir le principe actif, permettent la mise en forme galénique. Ces dernières doivent répondre à des spécifications à la fois technologiques et biopharmaceutiques, mais également réglementaires et économiques.

Les systèmes thérapeutiques matriciels participent à l'optimisation de l'efficacité des médicaments et leur élaboration fait appel à des excipients aux performances sans cesse améliorées. Dans le segment de la Formulation, la famille des dérivés amylicés est particulièrement importante et les travaux entrepris dans cette thèse contribuent à l'élargir. Le procédé de production industrielle du HASCA ici développé devrait donc permettre de proposer une alternative nouvelle dans la formulation des matrices hydrophiles comprimées.

V.REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

1. Aiache, J. M.; Aiache, S.; Renoux, R., *Initiation à la connaissance du médicament*. 4th ed.; Masson: Paris, 2001.
2. Le Hir, A., *Pharmacie galénique, Bonnes pratiques de fabrication des médicaments*. 8th ed.; MASSON: Paris, 2001; p 402.
3. Aulton, M. E., *Pharmaceutics, The Science of Dosage Form Design*. Churchill Livingstone: 2002.
4. York, P., The design of dosage forms. In *Pharmaceutics, The Science of Dosage Form Design* 2nd ed.; Aulton, M. E., Ed. Churchill Livingstone: 2002; pp 2-12.
5. LeBlanc, P.-P.; Aiache, J.-M.; Besner, J.-G.; Buri, P.; Lesne, J.-M.; col., *Traité de Biopharmacie et Pharmacocinétique*. 3th ed.; Les Presses de l'Université de Montréal: 1997; p 396.
6. Cardot, J.-M., Absorption. In *Traité de Biopharmacie et Pharmacocinétique*, 3th ed.; LeBlanc, P.-P.; Aiache, J.-M.; Besner, J.-G.; Buri, P.; Lesne, J.-M.; col., Eds. Les Presses de l'Université de Montréal: 1997; pp 19-53.
7. Billany, M., Solutions. In *Pharmaceutics, The Science of Dosage Form Design*, Aulton, M. E., Ed. Churchill Livingstone: 2002; pp 309-322.
8. *Pharmacopée Européenne*. 5ème ed.; 2005.
9. Kottke, M. K.; Rudnic, E. M., Tablet Dosage Forms. In *Modern Pharmaceutics*, 4th ed.; Banker, G. S.; Rhodes, C. T., Eds. Marcel Dekker, Inc.: N.Y-Basel, 2002; pp 287-334.
10. Proudfoot, S., Dosage regimens. In *Pharmaceutics, The Science of Dosage Form Design* 2nd ed.; Aulton, M. E., Ed. Churchill Livingstone: 2002; pp 275-288.
11. Collett, J.; Moreton, C., Modified-release peroral dosage forms. In *Pharmaceutics, The Science of Dosage Form Design* Aulton, M. E., Ed. Churchill Livingstone: 2002; pp 289-305.
12. Document d'orientation de Santé Canada, Ligne directrice à l'intention de l'industrie - Conduite et analyse des études de biodisponibilité et de bioéquivalence (Partie B : Formes pharmaceutiques à libération modifiée). . In.
13. Li, V. H. K.; Lee, V. H. L.; Robinson, J. R., Influence of drug properties and routes of drug administration on the design of sustained and controlled release systems. In *Controlled drug delivery : fundamentals and applications*, Robinson, J. R.; Lee, V. H. L., Eds. Marcel Dekker: New York, 1987; pp 3-94.
14. Ranade, V. V., Drug Delivery Systems 5A. Oral Drug Delivery. *Journal of Clinical Pharmacology* **1991**, 31, 2-16.
15. Jantzen, G. M.; Robinson, J. R., Sustained- and controlled-release drug delivery systems. In *Modern pharmaceutics*, Banker, G. S.; Rhodes, C. T., Eds. Marcel Dekker: New York, 2002; pp 501-528.
16. Buri, P.; Doelker, E., Mise à la disposition de l'organisme de principes actifs à partir des formes pharmaceutiques destinées à l'administration par voie orale. In *Traité de Biopharmacie et de Pharmacocinétique*, LeBlanc, P.-P.; Aiache, J.-M.; Besner, J.-G.; Buri, P.; Lesne, J.-M.; col., Eds. Les Presses de l'Université de Montréal: 1997; pp 55-86.
17. Park, K.; Shalaby, W. S. W.; Park, H., *Biodegradable hydrogels for drug delivery*. Technomic Pub.: Lancaster, PA, 1993; p 1-12.
18. Welling, P. G.; Dobrinska, M. R., Dosing considerations and bioavailability assessment of controlled drug delivery systems. In *Controlled drug delivery :fundamentals*

- and applications, Robinson, J. R.; Lee, V. H. L., Eds. Marcel Dekker: New York, 1987.; pp 253-291.
19. Rajabi-Siahboomi, A. R., An Overview of Current Oral Modified Release Technologies. *Business Briefing : Pharmatech* **2003**, 181-184.
 20. Melia, C. D.; Washington, N.; Wilson, C. G., *Multiparticulate controlled release oral dosage forms : technology and biopharmaceutics*. Scottish Academic Press: Edinburgh, 1994; p 148.
 21. Doelker, E., Cinétique et mécanismes de libération contrôlée à partir des systèmes polymériques. In *Formes pharmaceutiques nouvelles*, Techniques et Documentation Lavoisier: Paris, 1985; pp 67-134.
 22. Hui, H.-W.; Robinson, J. R., Design and fabrication of oral controlled release drug delivery systems. In *Controlled drug delivery : fundamentals and applications*, Robinson, J. R.; Lee, V. H. L., Eds. Marcel Dekker: New York, 1987; pp 373-432.
 23. Buri, P., Définition et classification des systèmes matriciels. *S. T. P. Pharma* **1987**, 3, 193-199.
 24. Park, E. S.; Maniar, M.; Shah, J., Effects of model compounds with varying physicochemical properties on erosion of polyanhydride devices. *Journal of Controlled Release* **1996**, 40, 111-121.
 25. Heller, J., Use of polymers in controlled release of active agents. In *Controlled drug delivery : fundamentals and applications*, Robinson, J. R.; Lee, V. H. L., Eds. Marcel Dekker: New York, 1987; Vol. , pp 179-212.
 26. Katzhendler, I.; Hofman, A.; Goldberger, A.; Friedman, M., Modeling of drug release from erodible tablets. *Journal of Pharmaceutical Sciences* **1997**, 86, 110-115.
 27. Salomon, J.-L.; Doelker, E., Formulation des comprimés à libération prolongée. I. Matrices inertes. *Pharmaceutica Acta Helveticae* **1980**, 55, (6), 174-182.
 28. Higuchi, T., Mechanism of sustained-action medication. Theoretical analysis of rate of release of solid drugs dispersed in solid matrices. *Journal of Pharmaceutical Sciences* **1963**, 52, (12), 1145-1149.
 29. Colombo, P.; Bettini, R.; Santi, P.; Peppas, N. A., Swellable matrices for controlled drug delivery: gel-layer behaviour, mechanisms and optimal performance. *Pharmaceutical Science & Technology Today* **2000**, 3, (6), 198-204.
 30. Sajeev, C.; 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, (1), 1-8.
 31. Ranga Rao, K. V.; Devi, K. P., Swelling controlled release systems: recent development and application. *International Journal of Pharmaceutics* **1988**, 48, (1-3), 1-13.
 32. Colombo, P.; Bettini, R.; Massimo, G.; Catellani, P. L.; Santi, P.; Peppas, N. A., Drug diffusion front movement is important in drug release control from swellable matrix tablets. *Journal of Pharmaceutical Sciences* **1995**, 84, (8), 991-997.
 33. Colombo, P.; Bettini, R.; Santi, P.; Ascentis, D.; Peppas, N. A., Analysis of the swelling and release mechanisms from drug delivery systems with emphasis on drug solubility and water transport. *Journal of Controlled Release* **1996**, 39, (2-3), 231-237.
 34. Ritger, P. L.; Peppas, N. A., A simple equation for description of solute release I. Fickian and non-fickian release from non-swellable devices in the form of slabs, spheres, cylinders or discs. *Journal of Controlled Release* **1987**, 5, (1), 23-36.
 35. Costa, P.; Sousa Lobo, J. M., Modeling and comparison of dissolution profiles. *European Journal of Pharmaceutical Sciences* **2001**, 13, (2), 123-133.
 36. Peppas, N. A., Analysis of fickian and non-fickian drug release from polymers. *Pharmaceutica Acta Helveticae* **1985**, 60, (4), 110-111.

37. Sinclair, G. W.; Peppas, N. A., Analysis of non-fickian transport in polymers using simplified exponential expressions. *Journal of Membrane Science* **1984**, 17, (3), 329-331.
38. Melia, C. D., Hydrophilic matrix sustained release systems based on polysaccharide carriers. *Critical Reviews in Therapeutic Drug Carrier Systems* **1991**, 8, (4), 395-421
39. Talukdar, M.; Plaizier-Vercammen, J., Evaluation of Xanthan gum as a hydrophilic matrix for controlled release dosage form preparations *Drug Development and Industrial Pharmacy* **1993**, 19, (9), 1037-1046.
40. Khullar, P.; Khar, R. K.; Agarwal, S. P., Evaluation of guar gum in the preparation of sustained-release matrix tablets. *Drug Development and Industrial Pharmacy* **1998**, 24, (11), 1095-1099.
41. Sumathi, S.; Ray, A. R., Release behaviour of drugs from Tamarind Seed Polysaccharide Tablets. *Journal of Pharmacy & Pharmaceutical Sciences (JPPS)* **2002**, 5, (1), 12-18.
42. Doelker, E., Swelling behavior of water-soluble cellulose derivatives. In *Absorbent Polymer Technology*, Brannon-Peppas, L.; Harland, R., Eds. Elsevier: New York, 1990; pp 125-145.
43. Doelker, E., Comparative compaction properties of various microcrystalline cellulose types and generic products. *Drug Dev. Ind. Pharm.* **1993**, 19, 2399-2471.
44. Alderman, D. A., A review of cellulose ethers in hydrophilic matrices for oral controlled release dosage forms. *Int. J. Pharm. Tech. Produc. Manufact.* **1984**, 5 (3), 1-9
45. Blaschek, W., Cellulose, an interesting excipient for pharmaceutical use. *Pharm. Unserer Zeit.* **1990**, 19, (2), 73-81.
46. Reier, C. E.; Shangraw, R. F., Microcrystalline cellulose in tableting. *J. Pharm. Sci.* **1966**, 55, 510-515.
47. Velasco, M. V.; Ford, J. L.; Rowe, P.; Rajabi-Siahboomi, A. R., Influence of drug:hydroxypropylmethylcellulose ratio, drug and polymer particle size and compression force on the release of diclofenac sodium from HPMC tablets. *Journal of Controlled Release* **1999**, 57, (1), 75-85.
48. Biliaderis, C. G., The structure and interactions of starch with food constituents. *Can. J. Physiol. Pharmacol.* **1991**, 69, 60-78.
49. de Saussure, T., Sur la conversion de l'amidon. *Bull. Pharm.* **1814**, 6, 499-504.
50. Preparation of Starch and Starch Fractions. In *Methods in Carbohydrate Chemistry*, Whistler, R. L., Ed. Academic Press Inc.: New York and London, 1964; Vol. 4, pp 3-29.
51. Schoh, T. J., In *Carbohydrate Chemistry*, Pigman, W. W.; Wolfson, M. L., Eds. Academic Press: New-York, 1945; Vol. 1, pp 247-277.
52. Tester, R. F.; Karkalas, J.; Qi, X., Starch--composition, fine structure and architecture. *Journal of Cereal Science* **2004**, 39, (2), 151-165.
53. Buléon, A.; Colonna, P.; Planchot, V.; Ball, S., Starch granules: structure and biosynthesis. *International Journal of Biological Macromolecules* **1998**, 23, (2), 85-112.
54. Wang, T.; Bogracheva, T.; Hedley, C., Starch: as simple as A, B, C? *Journal of Experimental Botany* **1998**, 49, (320), 481-502.
55. Banks, W.; Greenwood, C. T., *Starch and its components*. Edinburg University press: Edinburg, 1975.
56. Parker, R.; Ring, S. G., Aspects of the Physical Chemistry of Starch. *Journal of Cereal Science* **2001**, 34, (1), 1-17.
57. Duprat, F.; Gallant, D. J.; Guilbot, A.; Mercier, C.; Robin, J. P., L'amidon. In *Les Polymères Végétaux, Polymères pariétaux et alimentaires non azotés*, B., M., Ed. Gauthier Villars: Paris, 1980; pp 176-231.
58. Zobel, H. F., Molecules to granules: A comprehensive starch review. *Starch/Stärke* **1988**, 40, (2), 44-50.

59. Jane, J., Starch: Structure and Properties. In *Chemical and Functional Properties of Food Saccharides*, Tomasik, P., Ed. CRC Press LLC: Boca Raton, Fla., 2004 pp 81-101.
60. Ball, S.; Guan, H. P.; James, M.; Myers, A.; Keeling, P.; Mouille, G.; Buleon, A.; Colonna, P.; Preiss, J., From glycogen to amylopectin: a model for the biogenesis of the plant starch granule. *Cell* **1996**, *86*, (3), 349-52.
61. Peat, S.; Whelan, W. J.; Thomas, G. J., Evidence of multiple branching in waxy maize starch. *J. Chem. Soc.*, **1952**, 4546-4548.
62. Wang, L. Z.; White, P. J., Structure and Properties of Amylose, Amylopectin, and Intermediate Materials of Oat Starches. *Cereal Chem.* **1994**, *71*, 263-268
63. Whistler, R. L.; Doane, W. M., Characterization of Intermediary Fractions of High-Amylose Corn Starches. *Cereal Chem.* **1961**, *38*, 251 - 255.
64. Baba, T.; Arai, Y., Structural Characterisation of amylopectin and intermediate material in amylo maize starch granules. *Agricultural and Biological Chemistry* **1984**, *48*, 1763-1775.
65. Katz, J. R.; Van Itallie, T. B., Alle Stärkearten haben das gleiche retrogradationspektrum. *Z. Physik. Chem* **1930**, *150*, 90.
66. Veregin, R. P.; Fyfe, C. A.; Marchessault, R. H.; Taylor, M. G., Characterization of the crystalline A and B starch polymorphs and investigation of starch crystallization by high-resolution carbon-13 CP/MAS NMR. *Macromolecules* **1986**, *19*, (4), 1030-1034.
67. Tester, R. F.; Morrison, W. R., Swelling and Gelatinization of Cereal Starches. I. Effects of Amylopectin, Amylose, and Lipids. *Cereal Chemistry* **1990**, *67*, 551-557
68. Tester, R. F.; Morrison, W. R., Swelling and Gelatinization of Cereal Starches. II. Waxy Rice Starches. *Cereal Chemistry* **1990**, *67*, 558-563
69. Tester, R. F.; Morrison, W. R., Swelling and Gelatinization of Cereal Starches. III. Some Properties of Waxy and Normal Nonwaxy Barley Starches. *Cereal Chemistry* **1992**, *69*, 654-658
70. Imberty, A.; Buléon, A.; Tran, V.; Perez, S., Recent Advances in Knowledge of Starch Structure. *Starch - Stärke* **1991**, *43*, (10), 375-384.
71. Gidley, M. J., Factors affecting the crystalline type (A---C) of native starches and model compounds: a rationalisation of observed effects in terms of polymorphic structures. *Carbohydrate Research* **1987**, *161*, (2), 301-304.
72. Imberty, A.; Chanzy, H.; Perez, S.; Buleon, A.; Tran, V., The double-helical nature of the crystalline part of A-starch. *Journal of Molecular Biology* **1988**, *201*, (2), 365-378.
73. Imberty, A.; Chanzy, H.; Perez, S.; Buleon, A.; Tran, V., New three-dimensional structure for A-type starch. In 1987; Vol. 20, pp 2634-2636.
74. Imberty, A.; Perez, S., A revisit to the three-dimensional structure of B-type starch. *Biopolymers* **1988**, *27*, (8), 1205-1221.
75. Wu, H. C. H.; Sarko, A., The double-helical molecular structure of crystalline B-amylose. *Carbohydrate Research* **1978a**, *61*, (1), 7-25.
76. Wu, H. C. H.; Sarko, A., The double-helical molecular structure of crystalline A-amylose. *Carbohydrate Research* **1978b**, *61*, (1), 27-40.
77. Wu, H. C. H.; Sarko, A., The crystal structure of A-starch: is it double helical? *Carbohydrate Research* **1977**, *54*, (1), C3-C6.
78. Cheetham, N. W. H.; Tao, L., Variation in crystalline type with amylose content in maize starch granules: an X-ray powder diffraction study. *Carbohydrate Polymers* **1998**, *36*, (4), 277-284.
79. Gerard, C.; Planchot, V.; Colonna, P.; Bertoft, E., Relationship between branching density and crystalline structure of A- and B-type maize mutant starches. *Carbohydrate Research* **2000**, *326*, (2), 130-144.

80. Gidley, M. J.; Bulpin, P. V., Crystallisation of malto-oligosaccharides as models of the crystalline forms of starch: minimum chain-length requirement for the formation of double helices. *Carbohydrate Research* **1987**, 161, (2), 291-300.
81. Hizukuri, S.; Kaneko, T.; Takeda, Y., Measurement of the chain length of amylopectin and its relevance to the origin of crystalline polymorphism of starch granules. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA) - General Subjects* **1983**, 760, (1), 188-191.
82. Hizukuri, S., Relationship between the distribution of the chain length of amylopectin and the crystalline structure of starch granules. *Carbohydrate Research* **1985**, 141, (2), 295-306.
83. Hizukuri, S., Towards an understanding of the fine structure of starch molecules. *Denpun Kagaku* **1993**, 40, 133-147.
84. Jane, J.-I.; Wong, K.-s.; McPherson, A. E., Branch-structure difference in starches of A- and B-type X-ray patterns revealed by their Naegeli dextrins. *Carbohydrate Research* **1997**, 300, (3), 219-227.
85. Whittam, M. A.; Noel, T. R.; Ring, S. G., Melting behaviour of A- and B-type crystalline starch. *International Journal of Biological Macromolecules* **1990**, 12, (6), 359-362.
86. Cheetham, N. W. H.; Tao, L., The effects of amylose content on amylose molecular size and on the average chain length of amylopectine in maize starches. *Carbohydr. Polym.* **1997**, 33, 251-261.
87. French, A. D.; Murphy, V. G., Intramolecular changes during polymorphic transformations of amylose. *Polymer* **1977**, 18, (5), 489-494.
88. Rundle, R. E.; Edwards, F. C., The configuration of starch in the starch-iodine complex. IV. An X-ray diffraction investigation of butanol-precipitated amylose. *J. Am. Chem. Soc.* **1943**, 65, 2200-2203.
89. Bear, R. S., The Significance of the V X-Ray Diffraction Patterns of Starches. *J. Am. Chem. Soc.* **1942**, 64, 1388-1391.
90. Winter, W. T.; Sarko, A., Crystal and molecular structure of the amylose-DMSO complex. *Biopolymers* **1974**, 13, (7), 1461-1482.
91. Manley, R. S. J., Chain folding in amylose crystals. *Journal of Polymer Science Part A: General Papers* **1964**, 2, (10), 4503-4515.
92. Veregin, R. P.; Fyfe, C. A.; Marchessault, R. H., Investigation of the crystalline "V" amylose complexes by high-resolution carbon-13 CP/MAS NMR spectroscopy. *Macromolecules* **1987**, 20, (12), 3007 - 3012.
93. Bluhm, T. L.; Zugenmaier, P., Detailed structure of the Vh-amylose-iodine complex: a linear polyiodine chain. *Carbohydrate Research* **1981**, 89, (1), 1-10.
94. Germino, F. J.; Valletta, R. M., Amylose V complexes from dimethyl sulfoxide solutions. *J. Polym. Sci. : Part A: General Papers* **1964**, 2, (11), 4757-4763.
95. Sarko, A.; Biloski, A., Crystal structure of the koh-amylose complex. *Carbohydrate Research* **1980**, 79, (1), 11-21.
96. Senti, F. R.; Witnauer, L. P., X-ray diffraction studies of addition compounds of amylose with inorganic salts. *Journal of Polymer Science* **1952**, 9, (2), 115-132.
97. Godet, M. C.; Buléon, A.; Tran, V.; Colonna, P., Structural features of fatty acid-amylose complexes. *Carbohydr. Polym.* **1993**, 21, (2-3), 91-95.
98. Katz, J. R.; Derksen, J. C., IX Das Röntgenspektrum der α -Diamylose stimmt weitgehend mit dem gewisser Stärkepräparate überein. *Z. Physik. Chem.* **1932**, A158, 337.
99. Whittam, M. A.; Orford, M. D.; Ring, S. G.; Clark, S. A.; Parker, M. L.; Cairns, P.; Miles, M. J., Aqueous dissolution of crystalline and amorphous amylose-alcohol complexes. *Int. J. Biol. Macromol.* **1989**, 11, (6), 339-344.

100. Brisson, J.; Chanzy, H.; Winter, W. T., The crystal and molecular structure of VH amylose by electron diffraction analysis. *International Journal of Biological Macromolecules* **1991**, 13, (1), 31-39.
101. Buléon, A.; Duprat, F.; Booy, F. P.; Chanzy, H., Single crystals of amylose complexed with a low degree of polymerization. *Carbohydr. Polym.* **1984**, 4, (3), 161-173.
102. Rappenecker, G.; Zugenmaier, P., Detailed refinement of the crystal structure of Vh-amylose. *Carbohydrate Research* **1981**, 89, (1), 11-19.
103. Helbert, W.; Chanzy, H., Single crystals of V amylose complexed with n-butanol or n-pentanol: structural features and properties. *Int. J. Biol. Macromol.* **1994**, 16, (4), 207-213.
104. Buléon, A.; Delage, M. M.; Brisson, J.; Chanzy, H., Single crystals of amylose complexed with isopropanol and acetone. *Int. J. Biol. Macromol.* **1990a**, 12, (1), 25-33.
105. Hulleman, S. H. D.; Helbert, W.; Chanzy, H., Single crystals of V amylose complexed with glycerol. *International Journal of Biological Macromolecules* **1996**, 18, (1-2), 115-122.
106. Helbert, W. Données sur la structure du grain d'amidon et des produits de recristallisation de l'amylose Université Joseph Fourier Grenoble I, France, 1994.
107. Zaslow, B., Characterization of a second helical amylose modification. *Biopolymers* **1963**, 1, (2), 165-169.
108. Yamashita, Y.; Nishio, H., Single crystals of amylose V complexes. II. Crystals with 7₁ helical configuration. *J. Polym. Sci. : Part A-2 : Polym. Phys.* **1966**, 4, (2), 161-171.
109. Yamashita, Y.; Monobe, K., Single crystals of amylose V complexes. III. Crystals with 8₁ helical configuration. *Journal of Polymer Science Part A-2: Polymer Physics* **1971**, 9, (8), 1471-1481.
110. Biais, B.; Le Bail, P.; Robert, P.; Pontoire, B.; Buleon, A., Structural and stoichiometric studies of complexes between aroma compounds and amylose. Polymorphic transitions and quantification in amorphous and crystalline areas. *Carbohydrate Polymers* **2006**, 66, (3), 306-315.
111. Hinkle, M. E.; Zobel, H. F., X-ray diffraction of oriented amylose fibers. III. The structure of amylose-n-Butanol complexes. *Biopolymers* **1968**, 6, 1119-1128.
112. Murphy, V. G.; Zaslow, B.; French, A. D., The structure of V amylose dehydrate: A combined X-ray and stereochemical approach. *Biopolymers* **1975**, 14, (7), 1487-1501.
113. Le Bail, P.; Bizot, H.; Pontoire, B.; Buléon, A., Polymorphic transitions of amylose-ethanol crystalline complexes induced by moisture exchanges. *Starch/Stärke* **1995**, 47, (6), 229-232.
114. Booy, F. P.; Chanzy, H.; Sarko, A., Electron diffraction study of single crystals of amylose complexed with n-butanol. *Biopolymers* **1979**, 18, (9), 2261-2266.
115. Biliaderis, C. G.; Galloway, G., Crystallization behavior of amylose-V complexes: Structure-property relationship. *Carbohydrate Research* **1989**, 189, 31-47.
116. Yamaguchi, M.; Kainuma, K.; French, D., Electron microscopic observations of waxy maize starch. *Journal of Ultrastructure Research* **1979**, 69, (2), 249-261.
117. Jenkins, P. J.; Cameron, R. E.; Donald, A. M., A Universal Feature in the Structure of Starch Granules from Different Botanical Sources. *Starch/Stärke* **1993**, 45, (12), 417-420.
118. Morrison, W. R.; Law, R. V.; Snape, C. E., Evidence for inclusion complexes of lipids with V-amylose in maize, rice and oatstarches. *Journal of Cereal Science* **1993**, 18, 107-109.
119. Jenkins, P. J.; Donald, A. M., The influence of amylose on starch granule structure. *International Journal of Biological Macromolecules* **1995**, 17, (6), 315-321.
120. Wurzburg, O. B., Cross-linked starches. In *Modified starches: properties and uses* Wurzburg, O. B., Ed. CRC Press: Boca Raton, Florida, 1986 pp 41-53.
121. Fisher, D. K.; Thompson, D. B., Retrogradation of maize starch after thermal treatment within and above the gelatinisation temperature range. *Cereal Chemistry* **1997**, 74, 344-351.

122. Atwell, W. A.; Hood, L. F.; Lineback, D. R.; Varriano-Marston, E.; Zobel, H. F., The terminology and methodology associated with basic starch phenomena. *Cereal Foods World* **1988**, 33, (3), 306–311.
123. Bogracheva, T. Y.; Morris, V. J.; Ring, S. G.; Hedley, C. L., The granular structure of C-type pea starch and its role in gelatinization. *Biopolymers* **1998**, 45, (4), 323-332.
124. Cooke, D.; Gidley, M. J.; *Carbohydr Res* 1992, 103-112, Loss of crystalline and molecular order during starch gelatinisation: origin of the enthalpic transition *Carbohydr. Res.* **1992**, 227, 103-112.
125. Donovan, J. W., Phase transitions of the starch-water system. *Biopolymers* **1979**, 18, (2), 263-275.
126. Biliaderis, C. G.; Page, C. M.; Maurice, T. J., Non-equilibrium melting of amylose-V complexes. *Carbohydrate Polymers* **1986**, 6, (4), 269-288.
127. Zobel, H. F., Gelatinization of starch and mechanical properties of starch pastes. In *Starch : chemistry and technology*, Whistler, R. L.; Paschall, E. F.; BeMiller, J. N., Eds. Academic Press: New York, 1984; pp 285-309.
128. Ratnayake, W. S.; Jackson, D. S., A new insight into the gelatinization process of native starches. *Carbohydrate Polymers* **2007**, 67, (4), 511-529.
129. Evans, I. D.; Haisman, D. R., The Effect of Solutes on the Gelatinization Temperature Range of Potato Starch. *Starch/Stärke* **1982**, 34, (7), 224-231.
130. Nakazawa, F.; Noguchi, S.; Takahashi, J., Thermal equilibrium state of starch–water mixture studied by differential scanning calorimetry. *Agricultural and Biological Chemistry* **1984**, 48 2647–2653.
131. Biliaderis, C. G.; Page, C. M.; Maurice, T. J.; Juliano, B. O., Thermal characterization of rice starches: a polymeric approach to phase transitions of granular starch. *J. Agric. Food Chem.* **1986**, 34, (1), 6-14.
132. Jenkins, P. J.; Donald, A. M., Gelatinisation of starch: a combined SAXS/WAXS/DSC and SANS study. *Carbohydrate Research* **1998**, 308, (1-2), 133-147.
133. Colonna, P.; Thibault, J. F., Bases moléculaires des phénomènes de gélification des polysaccharides In *Propriétés fonctionnelles des polysaccharides*, (Agriculture), A. A. p. I. P. I., Ed. INRA-Nantes: Paris, 1986; pp 77-93.
134. Whistler, R. L.; BeMiller, J. N., *Carbohydrate chemistry for food scientists*. Eagan Press: St Paul, MN, 1997; p 117
135. Colonna, P.; Mercier, C., Gelatinization and melting of maize and pea starches with normal and high amylose genotypes. *Phytochemistry* **1985**, 24, 1667–1674.
136. Matsuki, J.; Yasui, T.; Kohyama, K.; Sasaki, T., Effects of environmental temperature on structure and gelatinization properties of wheat starch. *Cereal Chemistry* **2003**, 80 476–480.
137. Evers, A. D.; Greenwood, C. T.; Muir, D. D.; Venables, C., Studies on the Biosynthesis of Starch Granules. Part 8. A Comparison of the Properties of the Small and the Large Granules in Mature Cereal Starches *Starch/Stärke* **1974**, 26, 42-46.
138. MacGregor, A. W.; Ballance, D. L., Hydrolysis of large and small granules from normal and waxy barley cultivars by alpha-amylase from barley malt. *Cereal Chemistry* **1980**, 61, 222-228.
139. Eliasson, A.-C.; Carlson, T. L. G.; Larsson, K., Some Effects of Starch Lipids on the Thermal and Rheological Properties of Wheat Starch. *Starch/Stärke* **1981**, 33, (4), 130-134.
140. Boursier, B., Amidons natifs et amidons modifiés alimentaires *Techniques de l'ingénieur. Agroalimentaire* **2005**, 3, F4690.1-F4690.22.
141. Eliasson, A.-C.; Krog, N., Physical properties of amylose-monoglyceride complexe. *J. Cereal Sci.* **1985**, 3, 236-245.

142. Doublier, J. L.; Thibault, J. F. T., In *Additifs et Auxiliaires de fabrication dans les Industries agro-alimentaires*, Multon, J. L., Ed. Technique et Documentation - Lavoisier - APRIA: 1984; pp 305-336.
143. Lagarrigue, S.; Alvarez, G., The rheology of starch dispersions at high temperatures and high shear rates: a review. *Journal of Food Engineering* **2001**, 50, (4), 189-202.
144. Barron, C.; Buleon, A.; Colonna, P.; Valle, G. D., Structural modifications of low hydrated pea starch subjected to high thermomechanical processing. *Carbohydrate Polymers* **2000**, 43, 171-181.
145. Barron, C.; Della Valle, G.; Colonna, P.; Vergnes, B., Energy Balance of Low Hydrated Starches Transition Under Shear *Journal of Food Science* **2002**, 67 (4), 1426-1437.
146. Fang, J. M.; Fowler, P. A.; Sayers, C.; Williams, P. A., The chemical modification of a range of starches under aqueous reaction conditions. *Carbohydrate Polymers* **2004**, 55, (3), 283-289.
147. Crochet, P.; Beauxis-Lagrave, T.; Noel, T. R.; Parker, R.; Ring, S. G., Starch crystal solubility and starch granule gelatinisation. *Carbohydrate Research* **2005**, 340, (1), 107-113.
148. Bello-Perez, L. A.; Paredes-Lopez, O., Starch and amylopectin : effect of solutes on their calorimetric behavior. *Food Chemistry* **1995**, 53, (3), 243-247.
149. Case, S. E.; Capitani, T.; Whaley, J. K.; Shi, Y. C.; Trzasko, P.; Jeffcoat, R.; Goldfarb, H. B., Physical Properties and Gelation Behavior of a Low-Amylopectin Maize Starch and Other High-Amylose Maize Starches. *Journal of Cereal Science* **1998**, 27, (3), 301-314.
150. Buleon, A.; Colonna, P.; Leloup, V., Starch and its derivatives in the cereal industry. *Industries Alimentaires et Agricoles* **1990b**, 107, (6), 515-532.
151. Gidley, M. J., Molecular mechanisms underlying amylose aggregation and gelation. *Macromolecules* **1989**, 22, 351-358.
152. Miles, M. J.; Morris, V. J.; Orford, P. D.; Ring, S. G., The roles of amylose and amylopectin in the gelation and retrogradation of starch. *Carbohydr. Res.* **1985a**, 135 271-278.
153. Ring, S. G.; Colonna, P.; l'Anson, K. J.; Kalichevsky, M. T.; Miles, M. J.; Morris, V. J.; Orford, P. D., The gelation and crystallisation of amylopectin. *Carbohydrate Research* **1987**, 162, (2), 277-293.
154. Putaux, J. L.; Buleon, A.; Chanzy, H., Network formation in dilute amylose and amylopectin studied by TEM. *Macromolecules* **2000**, 33, (17), 6416-6422.
155. Zeng, M.; Morris, C. F.; Batey, I. L.; Wrigley, C. W., Sources of Variation for Starch Gelatinization, Pasting, and Gelation Properties in Wheat. *Cereal Chemistry* **1997**, 74, (1), 63-71.
156. Jouppila, K.; Roos, Y. H., The physical state of amorphous corn starch and its impact on crystallization. *Carbohydrate Polymers* **1997**, 32, 95-104.
157. McGrane, S. J.; Mainwaring, D. E.; Cornell, H. J.; Rix, C. J., The Role of Hydrogen Bonding in Amylose Gelation. *Starch/Stärke* **2004**, 56, (3-4), 122-131.
158. Nakanishi, Y.; Norisuye, T.; Teramoto, A.; Kitamura, S., Conformation of amylose in dimethyl sulfoxide. *Macromolecules* **1993**, 26 4220-4225.
159. Herman, J.; Remon, J. P.; De Vilder, J., Modified starches as hydrophilic matrices for controlled oral delivery. I. Production and characterisation of thermally modified starches. *International Journal of Pharmaceutics* **1989**, 56, 51-63.
160. Sanchez, L.; Torrado, S.; Lastres, J. U.-h. w. s. c. s. a. B. T. W.-X.-b. b. a. c. d. c. b. e., Gelatinized/freeze-dried starch as excipient in sustained release tablets. *International Journal of Pharmaceutics* **1995**, 115, (2), 201-208.
161. Van Aerde, P.; Remon, J. P., In vitro evaluation of modified starches as matrices for sustained release dosage forms. *International Journal of Pharmaceutics* **1988**, 45, 145-152.

162. Herman, J.; Remon, J. P., Modified starches as hydrophilic matrices for controlled oral delivery. II. In vitro drug release evaluation of thermally modified starches. *International Journal of Pharmaceutics* **1989**, *56*, 65-70.
163. Herman, J.; Remon, J. P., Modified starches as hydrophilic matrices for controlled oral delivery. III. Evaluation of sustained release of theophylline formulation based on thermally modified starch matrices in dogs. *International Journal of Pharmaceutics* **1990**, *63*, 201-205.
164. Te Wierik, G. H. P.; Eissens, A. C.; Besemer, A. C.; Lerk, C. F., Preparation, Characterization, and Pharmaceutical Application of Linear Dextrins. I. Preparation and Characterization of Amylodextrin, Metastable Amylodextrins, and Metastable Amylose *Pharmaceutical Research* **1993**, *10*, (9), 1274-1279.
165. Te Wierik, G. H. P.; Eissens, A. C.; Lerk, C. F., Preparation, characterization and pharmaceutical application of linear dextrins: V. Study on the binding properties of amylodextrin, metastable amylodextrin and metastable amylose. *International Journal of Pharmaceutics* **1994**, *102*, (1-3), 81-90.
166. Te Wierik, G. H. P.; Van der Veen, J.; Eissens, A. C.; Lerk, C. F., Preparation, characterization and application of linear dextrins. Part VI. General applicability and mechanism of programmed release from amylodextrin tablets. *Journal of Controlled Release* **1993**, *27*, (1), 9-17.
167. Te Wierik, G. H. P.; Bergsma, J.; Arends-Scholte, A. W.; Boersma, T.; Eissens, A. C.; Lerk, C. F., A new generation of starch products as excipient in pharmaceutical tablets. I. Preparation and binding properties of high surface area potato starch products. *International Journal of Pharmaceutics* **1996**, *134*, (1-2), 27-36.
168. Te Wierik, G. H. P.; Eissens, A. C.; Bergsma, J.; Arends-Scholte, A. W.; Lerk, C. F., A new generation of starch products as excipient in pharmaceutical tablets. II. High surface area retrograded pregelatinized potato starch products in sustained-release tablets. *Journal of Controlled Release* **1997**, *45*, (1), 25-33.
169. Jane, J.-L.; Chen, J.-F., Effect of amylose molecular size and amylopectin branch chain length on paste properties of starch. *Cereal Chem.* **1992**, *69*, (1), 60-65.
170. Lenaerts, V.; Dumoulin, Y.; Mateescu, M. A., Controlled release of theophylline from cross-linked amylose tablets. *Journal of Controlled Release* **1991**, *15*, (1), 39-46.
171. Lenaerts, V.; Moussa, I.; Dumoulin, Y.; Mebsout, F.; Chouinard, F.; Szabo, P.; Mateescu, M. A.; Cartilier, L.; Marchessault, R. H., Cross-linked high amylose starch for controlled release of drugs: recent advances. *Journal of Controlled Release* **1998**, *53*, 225-234.
172. Dumoulin, Y.; Alex, S.; Szabo, P.; Cartilier, L.; Mateescu, M. A., Cross-linked amylose as matrix for drug controlled release. X-ray and FT-IR structural analysis. *Carbohydrate Polymers* **1998**, *37*, 361-370.
173. Dumoulin, Y.; Carriere, F.; Ingenito, A. Manufacture of cross-linked amylose as matrix for drug controlled release. 1998.
174. Moussa, I. S.; Cartilier, L. H., Evaluation of cross-linked amylose press-coated tablets for sustained drug delivery. *International Journal of Pharmaceutics* **1997**, *149*, (2), 139-149.
175. Le Bail, P.; Morin, F. G.; Marchessault, R. H., Characterization of a crosslinked high amylose starch excipient. *International journal of biological macromolecules* **1999**, *26*, (2-3), 193-200.
176. Shiftan, D.; Ravenelle, F.; Mateescu, M. A.; Marchessault, R. H., Change in the V/B polymorph ratio and T-l relaxation of epichlorohydrin crosslinked high amylose starch excipient *Starch-Starke* **2000**, *52*, (6-7), 186 - 195
177. Moussa, I. S.; Cartilier, L. H., Characterization of moving fronts in cross-linked amylose matrices by image analysis. *Journal of Controlled Release* **1996**, *42*, (1), 47-55.

178. Baille, W. E.; Malveau, C.; Zhu, X. X.; Marchessault, R. H., NMR Imaging of High-Amylose Starch Tablets. 1. Swelling and Water Uptake. *Biomacromolecules* **2002**, 3, (1), 214 - 218.
179. Malveau, C.; Baille, W. E.; Zhu, X. X.; Marchessault, R. H., NMR Imaging of High-Amylose Starch Tablets. 2. Effect of Tablet Size. *Biomacromolecules* **2002**, 3, (6), 1249 - 1254.
180. Cartilier, L.; Moussa, I.; Chebli, C.; Buczkowski, S. Substituted amylose as a matrix for sustained drug release. 5,879,707, 1999.
181. Chebli, C.; Moussa, I.; Buczkowski, S.; Cartilier, L., Substituted amylose as a matrix for sustained drug release. *Pharm. Res.* **1999**, 16, (9), 1436-1440.
182. Cartilier, L.; Ungur, M.; Chebli, C. Tablet formulation for sustained drug-release. 2004.
183. Moghadam, S. H.; Wang, H. W.; Saddar El-Leithy, E.; Chebli, C.; Cartilier, L., Substituted Amylose matrices for oral drug delivery. *Biomedical Materials* **2007**, 2 S71-S77
184. Rahmouni, M.; Lenaerts, V.; Massuelle, D.; Doelker, E.; Leroux, J. C., Influence of physical parameters and lubricants on compaction properties of granulated and non granulated cross-linked high amylose starch. *Chem. Pharm. Bull.* **2002**, 50, (9), 1155-1162.
185. Hancock, B. C.; Carlson, G. T.; Ladipo, D. D.; Langdon, B. A.; Mullarney, M. P., The powder flow and compact mechanical properties of two recently developed matrix-forming polymers. *J. Pharm. Pharmacol.* **2001**, 53, (9), 1193-9.
186. Chebli, C.; Cartilier, L., Effect of some physical parameters on the sustained drug-release properties of substituted amylose matrice. *Int. J. Pharm.* **2000**, 193, (2), 167-173.
187. Chebli, C.; Cartilier, L.; Hartman, N. G., Substituted amylose as a matrix for sustained-drug release: a biodegradation study. *Int. J. Pharm.* **2001**, 222, (2), 183-189.
188. Huang, X.; Brazel, C. S., On the importance and mechanisms of burst release in matrix-controlled drug delivery systems. *Journal of Controlled Release* **2001**, 72, (2-3), 121-36.
189. Bolhuis, G. K.; van Kamp, H. V.; Lerk, C. F., On the similarity of sodium starch glycolate from different sources. *Drug. Dev. Ind. Pharm.* **1986**, 12, (4), 621-630.
190. Edge, S.; Miller, R. W., Sodium Starch Glycolate. In *Handbook of Pharmaceutical Excipients*, 5th ed.; Rowe R.C.; Sheskey P.J.; Owen S.C., Eds. Pharmaceutical Press / American Pharmacists Association: London-Chicago, 2005; pp 701-704.
191. Ungur, M.; Yonis, N.; Chebli, C.; Cartilier, L. In *The evaluation of Carboxymethylamylose for oral drug delivery systems: from laboratory to pilot scale*, 3rd International Symposium on Advanced Biomaterials/Biomechanics, Montreal, Canada, 2005; Montreal, Canada, 2005; p 271.
192. Hoepffner, T., Séchage par atomisation. In *Technologie des pulvérulents dans les IAA*, Melcion, J.-P.; Ilari, J.-L., Eds. Technique & Documentation-Lavoisier: 2003.
193. Rios, G., Part 1: Drying Operation. In *Powder technology and pharmaceutical processes*, Chulia, D.; Deleuil, M.; Pourcelot, Y., Eds. Elsevier Science B.V. : Amsterdam, 1994; Vol. 9, pp 243-247.
194. Vachet, F., Opérations unitaires. III. Séchage dans l'industrie chimique *Techniques de l'ingénieur. Génie des procédés* **1993**, J2, J2483.1-J2483.20.
195. Masters, K., *Spray Drying Handbook*. 4th ed.; Longman Scientific & Technical London, 1985; p 698.
196. Vega-Mercado, H.; Gongora-Nieto, M.; Barbosa-Canovas, G., Advances in dehydration of foods. *J. Food Eng.* **2001**, 49, 271-289.
197. Walton, D. E.; Mumford, C. J., Spray dried products - Characterization of particle morphology. *Chem. Eng. Res. Design* **1999**, 77, (1), 21-38.

198. Jacob, M., Nébulisation. In *Génie Pharmaceutique*, Jeannin, C.; Mangeot, A.; Verain, A., Eds. Techniques et Documentation - Lavoisier: Paris, 1982; Vol. 3, pp 300-325.
199. Giunchedi, P.; Conte, U., Spray-drying as a preparation method of microparticulate drug delivery systems: an overview. *STP pharma sci.* **1995**, *5* (4), 276-290.
200. Mafart, P., Génie Industriel Alimentaire, Tome 1, Les procédés physiques de conservation. In *Technique et Documentation - Lavoisier*: 1991.
201. Masters, K., Drying of Droplets/Sprays. In *Spray Drying Handbook*, 4th ed.; Longman Scientific & Technical London, 1985; pp 298-342.
202. Broadhead, J.; Rhodes, C. T., The spray drying of pharmaceuticals. *Drug Dev. Ind. Pharm.* **1992**, *12*, 1169-1206.
203. Alamilla-Beltran, L.; Chanona-Perez, J. J.; Jimenez-Aparicio, A. R.; Gutierrez-Lopez, G. F., Description of morphological changes of particles along spray drying. *Journal of Food Engineering* **2005**, *67*, (1-2), 179-184.
204. Charlesworth, D. M.; Marshall, W. R., Evaporation from drops containing dissolved solids. *AIChE J.* **1960**, *6*, (1), 9-23.
205. Deis, R. C., Spray drying—innovative use of an old process. *Food. Product Design* **1997**, *7* (2), 97-113.
206. Rosetto, Y., *Pharmacotechnie Industrielle : PHI 41*. I.M.T: 1998; p 523.
207. Wang, L.; Parnell, C.; Shaw, B.; Lacey, R. In *Analysis of cyclone collection efficiency*, ASAE Annual International Meeting, Las Vegas, 2003 Las Vegas, 2003
208. Barth, W., Design and layout of the cyclone separator on the basis of new investigations. *Brenn. Warme Kraft* **1956**, *8* 1-9.
209. Gauvin, W. H.; Katta, S.; Knelman, F. H., Drop trajectory predictions and their importance in the design of spray dryers. *International Journal of Multiphase Flow* **1975**, *1*, (6), 793-816.
210. Schuck, P., Spray drying of dairy products: state of the art. *Lait* **2002**, *82* 375-382
211. Castel, B., Mise en forme des solides. 2. Procédés et appareils. *Techniques de l'ingénieur. Génie des procédés* **1996**, *3*, J3382.1-J3382.24
212. Hino, T.; Shimabayashi, S.; Ohnishi, N.; Fujisaki, M.; Mori, H.; Watanabe, O.; Kawashima, K.; Nagao, K., Development of a new type nozzle and spray-drier for industrial production of fine powders. *Eur. J. Pharm. Biopharm.* **2000** *49*, (1), 79-85.
213. Perez-Munoz, F.; Flores, R., Characterization of a spray drying system for soy milk. *Drying Technology* **1997**, *15*, (3-4), 1023-1043.
214. Filkova, I.; Mujumdar, A. S., Industrial Spray Drying Systems. In *Handbook of Industrial Drying Edition*, 3rd Enhanced ed.; Mujumdar, A. S., Ed. Taylor & Francis,: New York, 2006; pp 215-256.
215. Dino, J.-C., Le séchage par atomisation.
216. Zhou, X.; Chen, S.; Yu, Z., Effects of Spray Drying Parameters on the Processing of a Fermentation Liquor. *Biosystems Engineering* **2004**, *88*, (2), 193-199.
217. Stahl, K.; Claesson, M.; Lilliehorn, P.; Linden, H.; Backstrom, K., The effect of process variables on the degradation and physical properties of spray dried insulin intended for inhalation. *International Journal of Pharmaceutics* **2002**, *233*, (1-2), 227-237.
218. Maury, M.; Murphy, K.; Kumar, S.; Shi, L.; Lee, G., Effects of process variables on the powder yield of spray-dried trehalose on a laboratory spray-dryer. *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics* **2005**, *59*, (3), 565-573.
219. Lin, J.-C.; Zhang, H.-j.; Gentry, J. W., Spray drying droplet morphology: Formation of shell. *Journal of Aerosol Science* **2000**, *31*, (Supplement 1), 797-798.

220. Goula, A. M.; Adamopoulos, K. G., Spray drying of tomato pulp in dehumidified air: II. The effect on powder properties. *Journal of Food Engineering* **2005**, *66*, (1), 35-42.
221. Chiou, D.; Langrish, T. A. G., Development and characterisation of novel nutraceuticals with spray drying technology. *Journal of Food Engineering* In Press, Corrected Proof.
222. Bhandari, B. R.; Howes, T., Implication of glass transition for the drying and stability of dried foods. *J. Food Eng.* **1999**, *40*, 71-79.
223. Kent, J.; McLeod, J., Spray Dryer Optimization. *Powder and Bulk Solids* **2007**, *2*.
224. De Jong, P.; Verdurmen, R. E. M., Concentrated and dried dairy products. In *Mechanisation and automation in dairy technology*, Tamime, A. Y.; Law, B. A., Eds. Sheffield Academic Press: Sheffield, UK, 2001; pp 95-118.
225. Conte, U.; Conti, B.; Giunchedi, P.; Maggi, L., Spray-dried polylactide microsphere preparation: influence of the technological parameters. *Drug Dev. Ind. Pharm.* **1994**, *20*, (3), 235-258.
226. Goula, A. M.; Adamopoulos, K. G., Spray Drying of Tomato Pulp: Effect of Feed Concentration. *Journal Drying Technology* **2004** *22*, (10), 2309-2330
227. Quek, S. Y.; Chok, N. K.; Swedlund, P., The physicochemical properties of spray-dried watermelon powders. *Chemical Engineering and Processing* **2007**, *46*, (5), 386-392.
228. Grabowski, J.; Truong, V.-D.; Daubert, C., Spray-Drying of Amylase Hydrolyzed Sweetpotato Puree and Physicochemical Properties of Powder *Journal of Food Science* **2006** *71*, (5), E209-E217.
229. Vega, C.; Goff, H. D.; Roos, Y. H., Spray drying of high-sucrose dairy emulsions: feasibility and physicochemical properties. *Journal of Food Science* **2005**, *70*, (3), 244-251.
230. Brennan, J. G.; Herrera, J.; Jowitt, R., A study of some of the factors affecting the spray drying of concentrated orange juice, on a laboratory scale *J. Food Technol.* **1971**, *6*, 295-307.
231. Karatas, S.; Esin, A., A Laboratory Scrapped Surface Drying Chamber for Spray Drying of Tomato Paste. *Lebensm-Wiss-u-Technol.* **1990**, *23* (4), 354-357.
232. Wan, L. S.; Heng, P. W.; Chia, C. G., Plasticizers and their effects on microencapsulation process by spray-drying in an aqueous system. *Journal of Microencapsulation* **1992**, *9*, (1), 53-62.
233. Billon, A.; Bataille, B.; Cassanas, G.; Jacob, M., Development of spray-dried acetaminophen microparticles using experimental designs. *International Journal of Pharmaceutics* **2000**, *203*, (1-2), 159-168.
234. Tewa-Tagne, P.; Degobert, G.; Briancon, S.; Bordes, C.; Gauvrit, J. Y.; Lanteri, P.; Fessi, H., Spray-drying Nanocapsules in Presence of Colloidal Silica as Drying Auxiliary Agent: Formulation and Process Variables Optimization Using Experimental Designs. *Pharmaceutical Research* **2007**, *24*, (4), 650-661
235. Palmieri, G. F.; Wehrle, P.; Stamm, A., Evaluation of Spray-drying as a method to prepare microparticles for controlled drug release. *Drug development and industrial pharmacy* **1994**, *20*, (18), 2859-2879.
236. Masters, K., Understanding and applying spray dryers in chemical processing. *Powder and Bulk Engineering* **1990**, Avril, 36-44.
237. Corrigan, O. I., Thermal analysis of spray dried products. *Thermochimica Acta* **1995**, *248*, 245-258.
238. Vereshchagin, F. N., Drying native solutions of enzymes *Pharmaceutical Chemistry Journal* **1979** *13*, (7), 761-763
239. Luna-Solano, G.; Salgado-Cervantes, M. A.; Rodriguez-Jimenes, G. C.; Garcia-Alvarado, M. A., Optimization of brewer's yeast spray drying process. *Journal of Food Engineering* **2005**, *68*, (1), 9-18. .

240. Remili, H.; Boussard, P.; Devleeshouwer, M., Microbiological quality of spray-dried pharmaceutical plant extract. *Eur. J. Pharm. Sci.* **1994**, *1*, 265-268.
241. Biradar, S. V.; Patil, A. R.; Sudarsan, G. V.; Pokharkar, V. B., A comparative study of approaches used to improve solubility of roxithromycin. *Powder Technology* **2006**, *169*, 22-32.
242. Doelker, E., Modifications cristallines et transformations polymorphes au cours des opérations galéniques. *Ann. Pharm. Fr.* **2002**, *60*, 161-176.
243. Fachaux, J.-M.; Guyot-Hermann, A.-M.; Guyot, J.-C.; Conflant, P.; Drache, M.; Veessler, S.; Boistelle, R., Pure paracetamol for direct compression. Part I. Development of sintered-like crystals for paracetamol. *Powder Technol.* **1995**, *82*, 123-128.
244. Šuštar, B.; Bukovec, N.; Bukovec, P., Polymorphism and stability of norfloxacin, (1-ethyl-6-fluoro-1,4-dihydro-4-oxo-7-(1-piperazinil)-3-quinolinocarboxylic acid *Journal of Thermal Analysis and Calorimetry* **1993**, *40*, (2), 475-481
245. Gohel, M. C.; Jogani, P. D., A review of co-processed directly compressible excipients. *J. Pharm. Pharmaceut. Sci.* **2005**, *8*, (1), 76-93.
246. Gonsel, X. C.; Lachman, L., Comparative evaluation of tablet formulations prepared from conventionally processed and spray-dried lactose *Journal of Pharmaceutical Sciences* **1963**, *52*, 178-182.
247. Fell, J. T.; Newton, J. M., The tensile strenght of tablets. *Journal of Pharmaceutical Sciences* **1968**, *20*, 322-326.
248. Bos, C. E.; Bolhuis, G. K.; Lerk, C. F.; Duineveld, C. A. A., Evaluation of modified starch, a new excipient for direct compression. *Drug Development and Industrial Pharmacy* **1992**, *18* 93-106.
249. Hsu, S.-H.; Tsai, T.-R.; Chuo, W.-H.; Cham, T.-M.; , Evaluation of Era-Tab as a direct compression excipient. *Drug development and industrial pharmacy* **1997**, *23*, (7), 711-716.