

I.	Résumé.....	5
II.	Introduction.....	7
II.1	Les Formes Divisées à Libération Prolongée.....	8
II.1.1.	Généralités sur les formes à libération prolongée .....	8
II.1.2.	L'intérêt des formes divisées à libération prolongée .....	12
II.2	Les Formes Divisées Flottantes.....	15
II.2.1.	Historique .....	15
II.2.2.	Quelques rappels sur la physiologie du tractus gastro-intestinal et la vidange gastrique .....	18
A.	Le tractus gastro-intestinal .....	18
B.	La vidange gastrique .....	21
II.2.3.	Les différentes approches des formes flottantes .....	25
A.	Les formes monolithiques flottantes .....	25
B.	Les formes divisées flottantes .....	26
B.1.	Les systèmes basés sur l'utilisation d'agents non-effervescents .....	26
B.2.	Les systèmes basés sur l'utilisation d'agents effervescents .....	29
II.2.4.	L'approche retenue.....	31
II.3	La Pelletisation Thermoplastique.....	32
II.3.1.	Historique .....	32
II.3.2.	De la granulation à la pelletisation thermoplastique .....	33
II.3.3.	Equipements .....	41
A.	Influence du bras du mélangeur et du chopper .....	43
B.	Influence de la double paroi .....	46
II.3.4.	Conclusion.....	46
III.	Partie Expérimentale .....	48
III.1	Caractérisation Physico-Chimique des Corps Gras Utilisés .....	48
III.1.1.	Introduction .....	48
III.1.2.	Matériels et méthodes.....	52
A.	Les produits utilisés.....	52
B.	Préparation des échantillons.....	53
C.	Analyses par calorimétrie différentielle à balayage (DSC).....	54
D.	Analyses par microscopie sur platine chauffante (HSM).....	58
E.	Analyses par diffraction aux rayons X (DRX).....	60

F. Etude des caractéristiques rhéologiques du Compritol® et du Précirol® en fonction de la température.....	62
III.1.3. Résultats et discussion.....	64
III.1.4. Conclusion.....	86
III.2 Mise au Point d'une Forme Divisée à Libération Prolongée par la Méthode de la Pelletisation Thermoplastique .....	87
III.2.1. Introduction .....	87
III.2.2. Matériels et méthodes.....	88
A. Produits utilisés .....	88
B. La diffraction laser .....	90
C. Les équipements de granulation.....	92
C.1. Le Pellmix P/L 1/8.....	92
C.2. Le Mi-Pro® .....	93
D. La caractérisation des microbilles .....	96
D.1. L'analyse granulométrique.....	96
D.2. La microscopie électronique à balayage.....	97
D.3. Le dosage des principes actifs incorporés dans les microbilles .....	97
D.4. Les tests de dissolution in vitro .....	98
D.5. L'évaluation de la stabilité des microbilles .....	99
III.2.3. Résultats et discussion.....	100
A. Les microbilles fabriquées en utilisant le Pellmix P/L 1/8.....	100
A.1. La formulation adoptée et les conditions de fabrication .....	100
A.2. Analyses par microscopie électronique à balayage .....	103
A.3. Analyses granulométriques des microbilles par tamisage.....	106
A.4. Essais de dissolution in vitro .....	109
B. La mise au point de microbilles à libération prolongée en utilisant le mélangeur granulateur Mi-Pro® .....	110
B.1. Analyses granulométriques des microbilles par tamisage.....	121
B.2. Analyses par microscopie électronique à balayage .....	123
B.3. Analyses par microscopie électronique couplée à la diffraction RX (microscopie-RX).....	125
B.4. Essais de dissolution in vitro .....	128
B.4.1. Essais de dissolution relatifs aux microbilles contenant du chlorhydrate de phényléphrine .....	128

B.4.2.	Développement de microbilles lipidiques de chlorhydrate de ciprofloxacine, de kétoprofène et de théophylline .....	130
B.4.3.	Transposition d'échelle : essai effectué sur un mélangeur granulateur d'une capacité de 25 l.....	134
B.4.4.	L'effet des sels biliaires et de la lipase sur les profils de libération de principes actifs incorporés dans les microbilles lipidiques .....	135
C.	Les études de stabilité menées sur les microbilles .....	138
C.1.	Etudes de la stabilité des microbilles contenant du chlorhydrate de phényléphrine .....	138
C.2.	Etudes de la stabilité des microbilles contenant du chlorhydrate de ciprofloxacine.....	147
III.2.4.	Conclusion.....	152
III.3	Essais de Mise au Point et Évaluation d'une Forme Divisée Flottante.....	156
III.3.1.	Introduction .....	156
III.3.2.	Matériels et méthodes.....	158
A.	Produits utilisés .....	158
B.	Le mélangeur granulateur à haute vitesse .....	158
C.	L'appréciation de la flottabilité des microbilles.....	159
C.1.	Le poids résultant.....	159
C.2.	Le comptage des microbilles .....	164
D.	La microscopie électronique à balayage .....	164
E.	Les tests de dissolution in vitro .....	164
III.3.3.	Résultats et discussion.....	165
A.	Les conditions de fabrication des microbilles .....	165
B.	Le récapitulatif des essais d'orientation .....	166
B.1.	Essais impliquant une augmentation de la quantité de corps gras dans la formulation.....	167
B.2.	Essais impliquant l'incorporation d'un polymère cellulosique dans la formulation.....	168
C.	Les formulations retenues .....	177
C.1.	Comparaison des résultats obtenus à partir de la formulation placebo (Flott 16) et de la formulation au chlorhydrate de ciprofloxacine (Flott 17) .....	182
C.2.	Les microbilles flottantes de chlorhydrate de tétracycline (Flott 18 et 19) et de théophylline (Flott 20).....	186

D.	Evaluation in vitro et in vivo de microbilles flottantes de riboflavine.....	193
D.1.	Introduction .....	193
D.2.	Les formulations à base de riboflavine.....	194
D.3.	Les résultats de dissolution in vitro des formulations RFF et RFNF ....	196
D.4.	L'estimation de la capacité de flottabilité des microbilles in vitro .....	198
D.5.	L'estimation de la flottabilité des microbilles in vivo.....	200
D.5.1.	Protocole expérimental.....	200
D.5.2.	Résultats et discussion.....	203
D.5.3.	Conclusion.....	210
III.3.4.	Conclusion.....	211
IV.	Conclusion Générale .....	213
V.	Bibliographie.....	217
VI.	Annexes.....	231

## I. Résumé

L'étude des caractéristiques physico-chimiques du Compritol<sup>®</sup> (béhénate de glycérol) et du Précirol<sup>®</sup> (palmito-stéarate de glycérol) a été effectuée. Les méthodes d'évaluation consistaient en la calorimétrie différentielle à balayage, la microscopie sur platine chauffante et la rhéologie dans un rhéomètre capillaire à pression variable. Cette étude a montré une évolution de la structure cristalline de ces deux corps gras en fonction du temps et de la température de stockage. En effet, ces composés, après fusion et refroidissement, « recristallisent » sous une structure partiellement amorphe, qui évolue avec le temps en structure cristalline. Il est également ressorti de cette évaluation que ces deux excipients lipidiques présentent des plages de fusion bien distinctes. Cette caractéristique est conservée lorsqu'ils sont en mélanges binaires. Enfin, ces corps gras se déforment sous l'action de fortes forces de cisaillement à des températures inférieures à leurs plages de fusion.

L'utilisation du Compritol<sup>®</sup> et du Précirol<sup>®</sup> comme corps gras lipophiles pour former des microbilles à libération prolongée a alors été envisagée. Nous avons procédé moyennant une technique de fabrication simple et rapide appelée « la pelletisation thermoplastique ». Il s'agit d'un procédé en une étape qui met à profit le pouvoir liant des corps gras facilement fusibles et se passe ainsi de l'usage de l'eau ou de solvants organiques. L'appareillage utilisé est de type mélangeur granulateur à haute vitesse.

Nous nous sommes basés sur les renseignements fournis par l'étude de préformulation afin d'optimiser les conditions de fabrication des microbilles. Le contrôle de la température du mélange est très important pour la réussite du procédé de pelletisation thermoplastique. La vitesse du bras du mélangeur, la température de la double paroi et le temps de sphéronisation constituent les paramètres clés pour réussir la pelletisation du mélange. Nous avons mis au point des formulations contenant 15% (m/m) de Précirol<sup>®</sup> et une quantité croissante de Compritol<sup>®</sup> variant de 3 à 65 % (m/m). La libération du chlorhydrate de phényléphrine, employé comme agent traceur, a déjà été ralentie pour les formulations contenant 25 % (m/m) de corps gras. Face à ces résultats encourageants, nous avons mis au point des formulations contenant 75 % (m/m) de différents principes actifs (chlorhydrate de ciprofloxacine, théophylline et kétoprofène) et 25 % (m/m) de corps gras. Ces formulations ont abouti à la fabrication de microbilles à libération prolongée. Une étude de stabilité menée sur certaines des formes finies a montré la stabilité des microbilles lipidiques pour autant que le principe actif incorporé dedans ne soit par lui-même facilement dégradable.

Afin d'élargir le champ d'application du procédé de fabrication, nous avons mis au point des microbilles flottantes à libération prolongée. Les formulations proposées contiennent comme excipients : les deux corps gras, un mélange effervescent (bicarbonate sodique/ acide tartrique) et du Methocel K100. Leur flottabilité a été prouvée *in vitro* sur une période de plus de huit heures et *In vivo* par administration de microbilles de riboflavine flottantes *versus* non flottantes à des volontaires humains sains.