

Dépôt Institutionnel de l'Université libre de Bruxelles / Université libre de Bruxelles Institutional Repository Thèse de doctorat/ PhD Thesis

Citation APA:

Amighi, K. (1995). Etude de l'influence des paramètres de formulation, de fabrication et de conservation sur les propriétés de formes orales multiunitaires à libération prolongée, enrobées à l'aide des dispersions aqueuses de polymères acryliques (Unpublished doctoral dissertation). Université libre de Bruxelles, Faculté de Pharmacie, Bruxelles.

Disponible à / Available at permalink : https://dipot.ulb.ac.be/dspace/bitstream/2013/212454/1/8b1ba732-d374-4895-9907-62dbaab7e1e2.txt

(English version below)

Cette thèse de doctorat a été numérisée par l'Université libre de Bruxelles. L'auteur qui s'opposerait à sa mise en ligne dans DI-fusion est invité à

prendre contact avec l'Université (di-fusion@ulb.be).

Dans le cas où une version électronique native de la thèse existe, l'Université ne peut garantir que la présente version numérisée soit identique à la version électronique native, ni qu'elle soit la version officielle définitive de la thèse.

DI-fusion, le Dépôt Institutionnel de l'Université libre de Bruxelles, recueille la production scientifique de l'Université, mise à disposition en libre accès autant que possible. Les œuvres accessibles dans DI-fusion sont protégées par la législation belge relative aux droits d'auteur et aux droits voisins. Toute personne peut, sans avoir à demander l'autorisation de l'auteur ou de l'ayant-droit, à des fins d'usage privé ou à des fins d'illustration de l'enseignement ou de recherche scientifique, dans la mesure justifiée par le but non lucratif poursuivi, lire, télécharger ou reproduire sur papier ou sur tout autre support, les articles ou des fragments d'autres œuvres, disponibles dans DI-fusion, pour autant que :

- Le nom des auteurs, le titre et la référence bibliographique complète soient cités;
- L'identifiant unique attribué aux métadonnées dans DI-fusion (permalink) soit indiqué;
- Le contenu ne soit pas modifié.

L'œuvre ne peut être stockée dans une autre base de données dans le but d'y donner accès ; l'identifiant unique (permalink) indiqué ci-dessus doit toujours être utilisé pour donner accès à l'œuvre. Toute autre utilisation non mentionnée ci-dessus nécessite l'autorisation de l'auteur de l'œuvre ou de l'ayant droit.

------ English Version ------

This Ph.D. thesis has been digitized by Université libre de Bruxelles. The author who would disagree on its online availability in DI-fusion is

invited to contact the University (di-fusion@ulb.be).

If a native electronic version of the thesis exists, the University can guarantee neither that the present digitized version is identical to the native electronic version, nor that it is the definitive official version of the thesis.

DI-fusion is the Institutional Repository of Université libre de Bruxelles; it collects the research output of the University, available on open access as much as possible. The works included in DI-fusion are protected by the Belgian legislation relating to authors' rights and neighbouring rights. Any user may, without prior permission from the authors or copyright owners, for private usage or for educational or scientific research purposes, to the extent justified by the non-profit activity, read, download or reproduce on paper or on any other media, the articles or fragments of other works, available in DI-fusion, provided:

- The authors, title and full bibliographic details are credited in any copy;
- The unique identifier (permalink) for the original metadata page in DI-fusion is indicated;
- The content is not changed in any way.

It is not permitted to store the work in another database in order to provide access to it; the unique identifier (permalink) indicated above must always be used to provide access to the work. Any other use not mentioned above requires the authors' or copyright owners' permission.

UNIVERSITE LIBRE DE BRUXELLES INSTITUT DE PHARMACIE

Laboratoire de Pharmacie Galénique et de Biopharmacie Professeur A.J. MOES

ETUDE DE L'INFLUENCE DES PARAMETRES DE FORMULATION, DE FABRICATION ET DE CONSERVATION SUR LES PROPRIETES DE FORMES ORALES MULTIUNITAIRES A LIBERATION PROLONGEE, ENROBEES A L'AIDE DES DISPERSIONS AQUEUSES DE POLYMERES ACRYLIQUES

par

B.P.A.H.

Th

00058

KARIM AMIGHI

Pharmacien Assistant à l'Université

Thése présentée en vue de l'obtention du grade de Docteur en Sciences Pharmaceutiques

Bruxelles, Décembre 1995

Errata

Pages 29 et 32: inverser les figures 5 et 8, mais pas leur légende.

.

Page 131, ligne 4: lire: "... et celle obtenue pour la théophylline monohydratée"...

Au terme de ce travail je tiens à exprimer ma profonde gratitude envers Monsieur le Professeur André Moës pour m'avoir prodigué ses conseils et ses encouragements et pour avoir mis à ma disposition tous les moyens nécessaires à la réalisation de ce travail.

Tout au long de cette étude, j'ai eu le privilège de bénéficier de son extraordinaire compétence. Ses qualités humaines, sa rigueur scientifique, sa constante disponibilité, ses conseils judicieux sont parmi les facteurs déterminants qui ont permis la réalisation de ce travail.

En témoignage de ma très vive reconnaissance et de mon respectueux dévouement.

Aux professeurs de l'Institut de Pharmacie de l'Université Libre de Bruxelles pour la qualité de leur enseignement à laquelle je dois ma formation universitaire.

En témoignage de ma plus profonde gratitude.

Mes remerciements chaleureux s'adressent à tous ceux qui ont mis à ma disposition des moyens techniques particuliers et m'ont fait profiter de leur expérience :

- A Monsieur Dekegel (Institut Pasteur), pour sa collaboration précieuse dans l'analyse par microscopie à balayage.

- A Monsieur le Professeur P.-H. Duvigneaud (Service de Chimie Industrielle et Analytique), pour sa collaboration lors des études de diffraction des rayons X.

- A Monsieur la Professeur J.-M. Ruysschaert (Chimie Physique des Macromolécules aux Interfaces), pour sa collaboration lors des analyses par spectrophotométrie infra-rouge (FT-IR).

Je tiens aussi à remercier la firme SMB-Galéphar pour avoir mis gracieusement à ma disposition les microbilles utilisées pour les différents essais d'enrobage réalisés lors de cette étude.

A mes remerciement Je tiens aussi à associer mes collègues du service de Pharmacie Galénique, et plus particulièrement Monsieur Ph. Deleuze, pour leur soutien et leur collaboration.

TABLE DES MATIERES

PARTIE INTRODUCTIVE

I.	Généralités	2						
I.1. I.2.	L'enrobage des formes pharmaceutiques solides destinées à la voie orale Développement et applications des dérivés poly(méth) acryliques	2 4						
I.3.	Développement de dispersions colloïdales aqueuses de polymères acryliques destinées à l'enrobage des formes pharmaceutiques	4						
п.	Spécifications, méthodes de fabrication et stabilité des dispersions colloïdales aqueuses de polymères							
п.1.	Définition et propriétés physico-chimiques des latex	5						
II.2.	Méthodes de préparation des dispersions aqueuses de polymères	6						
II.2.1	Technique d'émulsion-polymérisation	6						
II.2.2	Technique d'émulsion-évaporation de solvant	9						
II.2.3	Technique d'inversion de phase	9						
II.2.4	Technique par changement de solvant	10						
II.2.5	Technique d'émulsification directe	11						
II.3.	Stabilité et compatibilité des dispersions aqueuses de polymères	11						
ш.	Description et propriétés des principaux types de dispersions aqueuses de polymères commerciales destinés à la préparation de formes orales à libération prolongée	15						
III.1.	Les copolymères d'esters (méth)acryliques	15						
III.1.1	L'ester neutre (méth)acrylique : l'Eudragit NE30D	15						
III.1.2	Les esters (méth)acryliques hydrophiles à caractère légèrement cationique : les Eudragits RS30D et RL30D	19						
111.2	Les conclumères de l'acide méthacrulique	20						
III.3.	Les autre types de dispersions aqueuses polymériques disponibles	21						
IV.	Aspects théoriques de la formation des films à partir des dispersions colloïdales aqueuses de polymères	24						
IV.1.	Coalescence des particules de polymère en suspension - "Wet sintering theory"	28						
IV.2.	Intervention des forces capillaires	31						
IV.3.	Coalescence des particules de polymère à sec "Dry sintering theory"	33						
v.	Principaux paramètres de formulation pouvant influencer le comportement des formes multi-particulaires à libération prolongée, enrobées à l'aide des							

35

dispersions colloïdales aqueuses de polymères

V.1.	L'influence du type d'agent filmogène utilisé	37
V.2.	L'influence de la nature et de la concentration des plastifiants	39
V.3.	L'influence de l'incorporation de substances solides insolubles	44
V.4.	L'influence de la présence de substances hydrosolubles favorisant la formation de	10
	pores au sein du film	40
V.5.	L'influence de la quantité de film deposée	50
V.0.	L'influence de la nature du substrat a enrober	54
V.6.1	L'influence des proprietes physiques du substrat	54
V.6.2	L'influence des caracteristiques chimiques du substrat	30
VI.	L'influence des principaux paramètres technologiques du processus d'enrobage et des conditions de conservation et de mûrissement des produits sur les caractéristiques des films obtenus à partir de dispersions colloïdales aqueuses	50
	de polymeres	39
VI.1.	L'influence du choix de l'équipement pour enrobage	59
VI.1.1	Description et principales variables intervenant au cours de l'opération d'enrobage	
	dans un appareillage à lit d'air fluidisé équipé d'un système de pulvérisation par le	
	bas (type Wurster)	64
VI.1.2	L'influence du choix des systèmes de délivrance et de pulvérisation des dispersions	
	d'enrobage	66
VI.2.	L'influence des conditions de séchage et de formation de film durant le procédé	
	d'enrobage	68
VI.3.	L'influence de conditions de conservation et de mûrissement des microbilles	
	enrobées sur la stabilisation des film obtenus à partir des dispersions aqueuses de	
	polymères	71
VI.3.1	Facteurs provoquant une augmentation de la vitesse de dissolution du principe actif	70
	après murissement	12
VI.3.2	Facteurs provoquant une diminution de la vitesse de dissolution de la substance	72
	active apres murissement	13
VII	Les mécanismes majours régissant la libération des substances actives à partir	
vn.	de formes multiparticulaires enrobées	75
	de formes muniparticulaires enrobees	15
VII 1	Solubilisation/diffusion à travers une phase homogène du polymère plastifié	79
VII.2	Solubilisation/diffusion à travers des canaux de plastifiants	79
VII.3.	Diffusion à travers les pores aqueux	80
VII.4.	Libération sous l'impulsion d'une pression osmotique	81
	and the first first first free and free an	
VIII.	Aspects biopharmaceutiques des formes multiparticulaires enrobées à	
	libération programmée	83

<u>ii</u>

PARTIE EXPERIMENTALE

I.	Matériels et méthodes	89						
I.1.	Microbilles utilisées pour les essais d'enrobage	89						
I.2.	Substances intervenant pour la préparation des dispersions d'enrobage	89						
I.3.	Autres substances utilisées	91						
I.4.	Méthodes de préparation des dispersions pour enrobage	91						
I.4.1	Préparation des dispersions pour enrobage contenant une dispersion aqueuse polymérique							
I.4.2	Préparation des dispersions pour enrobage contenant un mélange de dispersions aqueuses de polymères acryliques.							
I.5.	Le procédé d'enrobage des microbilles	94						
I.6.	Détermination de la teneur en théophylline au sein des différents échantillons et de la quantité de film déposée sur les pellets enrobés	06						
17	Détermination des cinétiques de libération . Tests de dissolution in vitro	00						
1.7.1	Essais de dissolution à pH constant	100						
1.7.1	Essais de dissolution en gradient de pH	100						
1.7.2	Essais de dissolution à différentes valeurs fixes de pU	100						
1.7.5	Conditions expérimentales de conservation	102						
1.0.	Analyza thermique per la méthode de la calerimétrie différentielle à haleyzan	105						
1.9.	(DSC)	104						
I.9.1	Introduction théorique	104						
I.9.2	Détermination de la température de transition vitreuse des polymères	108						
I.9.3	Détermination de l'état physique de la théophylline dans les pellets	110						
I.9.4	Détermination de la température minimale de formation de film (MFT)	110						
1.9.5	Détermination des cinétiques d'évaporation d'eau et de formation de film à partir des dispersions colloïdales aqueuses de polymères	111						
L 10	Analyse par diffraction aux rayons X	111						
I 11	Analyse par spectrophotométrie infra-rouge	112						
I 12	Analyse par Spectrophotometric finita rouge	113						
I 13	Analyse statistique	113						
1.15.	Analyse statistique	115						
п.	Détermination des caractéristiques des microbilles de théophylline destinées à l'opération d'enrobage	115						
п.1.	Détermination de la teneur en théophylline anhydre et des caractéristiques de							
	dissolution des microbilles	115						
II.2.	Détermination de la taille moyenne et de la distribution granulométrique des microbilles	118						
II.3.	Caractérisation de la forme cristalline de la théophylline dans les microbilles non enrobées	120						
II.3.1	Analyse par spectrophotométrie infra-rouge	122						
II.3.2	Analyse par diffraction aux rayons X	125						
II.3.3	Analyse par calorimétrie différentielle à balavage (DSC)	128						

П.4.	Influence des conditions de conservation sur les cinétiques de libération de la théophylline à partir des microbilles non enrobées	131
11.5.	Conclusions	134
ш.	Influence des principaux paramètres de formulation et de fabrication sur le comportement des microbilles enrobées par les dispersions colloïdales aqueuses de polymères acryliques	135
III.1.	Détermination des propriétés thermiques et des cinétiques de formation de film des dispersions colloïdales aqueuses des polymères acryliques	137
III.1.1	Influence de l'incorporation de quantités croissantes de plastifiants sur la température de transition vitreuse et la température minimale de formation de film	
III.1.2	des dispersions aqueuses de polymères acryliques Détermination des cinétiques d'évaporation d'eau et de formation de film des	137
III.2.	dispersions colloïdales aqueuses des polymères acryliques Influence des principaux paramètres de fabrication intervenant au cours des	140
III 2 1	opérations d'enrobage et de séchage des microbilles en lit d'air fluidise	144
III.2.1 III.2.2	L'influence de la durée de l'opération d'enrobage	140
III.2.3	L'influence du temps et de la température de séchage en lit d'air fluidisé	152
III.3.	Influence des principaux paramètres de formulation sur le comportement des microbilles enrobées par les dispersions aqueuses de polymètres acryliques	153
Ш 3 1	L'influence du type de polymère et de la quantité de film déposée	157
111.0.1	Reproductibilité de l'opération d'enrobage des microbilles	158
	Examen de la microstructure des microbilles enrobées par SEM	164
III.3.2	L'influence du type, de la concentration et de la durée de contact avec le plastifiant	168
III.3.3 III.3.4	L'influence du type et de la concentration des substances solides insolubles L'influence de l'incorporation d'un polymère hydrosoluble favorisant la formation	171
	de pores au sein du film	179
III.4.	Conclusions	183
IV.	Influence des principaux paramètres de formulation et des conditions de conservation sur la stabilisation des microbilles enrobées par des dispersions colloïdales aqueuses de polymères acryliques	185
IV.1.	Caractérisation de la forme cristalline de la théophylline dans les microbilles	186
IV.2	Influence de la concentration en plastifiant	190
IV.3.	Influence de la température de conservation	199
IV.3.1	Microbilles enrobées par des dispersions aqueuses plastifiées d'Eudragit RS30D	199
IV.3.2	Microbilles enrobées par des dispersions aqueuses d'Eudragit NE30D	212
IV.4.	Influence de l'humidité relative	217
IV.5. IV.6.	Influence de l'incorporation d'un polymère hydrosoluble Evolution à température ambiante des films avant subi un mûrissement accéléré à	225
	température élevée	226
IV.7.	Conclusions	242

V. Utilisation de mélanges de dispersions aqueuses de polymères acryliques pour la préparation de formes multiparticulaires enrobées à libération programmée de théophylline

.

. .

244

.....

v.1.	minimale de formation de film des mélanges de dispersions aqueuses de polymères	
	acryliques	247
V.2.	L'enrobage des microbilles par les mélanges de polymères acryliques insolubles	252
V.3.	L'enrobage des microbilles par les mélanges de polymères acryliques contenant	
	une certaine proportion de polymères solubles en milieu intestinal	254
V.4.	Représentation topographique de la libération du PA en fonction du temps et du pH	
	du milieu de dissolution	258
V.5.	Conclusions	265
VI.	Conclusions générales	267

...

REFERENCES BIBLIOGRAPHIIQUES

.

4. 1.

272

PARTIE INTRODUCTIVE

I. <u>Généralités</u>

I.1. L'enrobage des formes pharmaceutiques solides destinées à la voie orale

L'enrobage par la technique de dragéification au sucre de formes pharmaceutiques solides destinées à l'administration par voie orale, en particulier des pilules et des comprimés, a été mis en application au cours du siècle précédent (1).

Au fil du temps, l'enrobage des formes pharmaceutiques a suscité un intérêt grandissant chez le formulateur, par le nombre croissant d'applications auxquelles on pouvait le destiner en fonction du type de matériaux choisi :

- améliorer l'aspect;
- faciliter l'identification du médicament par sa coloration;
- faciliter l'ingestion;
- masquer un goût, une odeur;
- protéger le principe actif (PA) contre la lumière, l'humidité, l'air atmosphérique;
- assurer la protection de la substance active contre l'acidité gastrique;
- préserver les muqueuses contre l'action irritante ou indésirable d'une substance;
- favoriser la libération d'un médicament au niveau d'un site de résorption préférentiel;
- empêcher une dilution préalable du PA au niveau des sucs digestifs pour favoriser une action locale au niveau intestinal;
- prévenir des interactions entre substances incompatibles présentes au niveau de la même forme;
- modifier la libération d'une substance (libération prolongée, soutenue, contrôlée ...).

La technique la plus efficace et la plus répandue actuellement dans l'industrie pharmaceutique, pour la préparation de formes enrobées à libération modifiée, est indéniablement la technique d'enrobage par pelliculage ou "film coating" de noyaux compacts contenant la substance active (2). Des substrats solides tels que comprimés, gélules, microbilles, granulés, cristaux ou poudres, présentant un diamètre moyen variant d'environ 0.1 à 20 mm, peuvent être enrobés par cette technique dans un appareillage adéquat, grâce au choix de conditions de travail bien déterminées (1, 3, 4).

Traditionnellement, la technique d'enrobage par "film coating" était essentiellement limitée à l'utilisation de solutions organiques de polymères. Cependant, ces dernières présentent des désavantages majeurs, inhérents à l'utilisation de solvants à l'échelle industrielle, tels que le coût des solvants et des systèmes de récupération, leur toxicité potentielle et leur caractère explosif, ainsi que les exigences de plus en plus strictes des autorités au niveau de la protection de l'environnement, de l'exposition des travailleurs aux vapeurs de solvants et de la présence de résidus de solvants dans les produits finis. C'est pourquoi, depuis quelques années, on assiste à l'élimination progressive des solvants organiques au niveau des formulations modernes d'enrobage et à leur remplacement par les systèmes aqueux (5-7). D'autre part, au cours de ces deux dernières décennies, les évolutions successives, tant au niveau de l'efficacité des dispositifs d'élimination de l'eau dans les appareils d'enrobage, qu'au niveau du développement des matériaux filmogènes, ont permis d'éliminer les limitations majeures qui semblaient s'opposer initialement à l'utilisation des systèmes aqueux et de généraliser leur emploi à toutes les applications pharmaceutiques de la technique d'enrobage (7-10).

En effet, les matériaux d'enrobage ont subi une évolution considérable durant ces dernières années : de nouveaux polymères ont été développés en tenant compte notamment des conditions de pH régnant tout au long du tractus gastro-intestinal (TGI) (polymères insolubles, polymères gastrosolubles et enfin, polymères entérosolubles à des valeurs de pH s'échelonnant entre 5.5 et 7). Dans le cas de la formulation des formes pharmaceutiques enrobées à libération modifiée, les principaux agents filmogènes utilisés à l'échelle industrielle sont l'acétate de cellulose, l'éthylcellulose et les copolymères (méth)acryliques (11).

Dans ce domaine, l'utilisation des systèmes d'enrobage aqueux n'a été possible que grâce au développement, assez récent, des dispersions colloïdales aqueuses de polymères insolubles et entérosolubles (12-14).

Enfin, l'utilisation de plus en plus fréquente de formes multiparticulaires (pellets ou microbilles) enrobées pour réaliser des formes pharmaceutiques à libération programmée, moins sensibles que les formes monolithiques aux variations physiologiques du transit gastrointestinal (15, 16), a également contribué à l'essor de dispersions aqueuses d'enrobage de plus en plus performantes.

Le développement et l'évaluation de ces formes pharmaceutiques enrobées à libération

prolongée ont été proposés dans différents travaux récents, pour différentes substances actives possédant des caractéristiques physico-chimiques très variables (17-21).

I.2. Développement et applications des dérivés poly(méth)acryliques

L'utilisation des dérivés méthacrylique remonte à plus d'un demi siècle lors de l'invention du dérivé poly-méthyl méthacrylate (PMMA) mieux connu sous le nom déposé Plexiglass[•]. Il s'agit d'un matériau synthétique dur et transparent, présentant une très grande résistance mécanique, une faible densité ainsi qu'une excellente stabilité lors de la conservation.

Contrairement aux dérivés polyméthacryliques, les polyacrylates sont des polymères mous et très collants. Les polymères obtenus par la copolymérisation des esters de l'acide acrylique et de l'acide méthacrylique fournissent des matériaux de dureté intermédiaire qui peuvent être utilisés pour des applications multiples dans le domaine médical (prothèses, implants) et pharmaceutique (22).

En effet, étant donné la très bonne tolérance de ces polymères au niveau de la peau et des muqueuses, de nombreuses applications dans le domaine pharmaceutique ont été développées pour différents types de préparations destinées à l'usage cutané (onguents, gels, systèmes transdermiques), oral (systèmes échangeurs d'ions, comprimés matriciels, coprécipités, formes enrobées), parentéral (succédanés du plasma, vaccins, insulines liées), pour la préparation d'implants et enfin, pour des applications dans le domaine de la biotechnologie (encapsulation de cellules, formation de liens covalents avec les enzymes).

I.3. Développement de dispersions colloïdales aqueuses de polymères acryliques destinées à l'enrobage des formes pharmaceutiques

Des latex de poly-méthylméthacrylate (poly-MMA), préparés par la technique d'émulsion-polymérisation, pour des applications diverses dans le domaine de la peinture, de l'imprégnation de papier et de textiles ont été développés au début des années 1930 (22). Des latex composés de copolymères obtenus à partir des monomères méthylméthacrylate (MMA), éthylacrylate (EA) et acide méthacrylique (MA) ont été abondamment utilisés dans le domaine de l'emballage et du recouvrement alimentaire depuis 1950. Ces dispersions

polymériques sont spécifiées en tant qu'additifs alimentaires dans l'U.S. Federal register depuis 1961.

Les dispersions aqueuses de polymères acryliques pour l'enrobage des formes pharmaceutiques ont été développées en Allemagne par Lehmann et Dreher dans les années 1970 (23-25). Les dispersions aqueuses de poly(MA-EA) 1:1 (Eudragit[®] L30D) ayant des propriétés entériques, ainsi que de l'ester neutre poly(EA-MMA) 2:1 (Eudragit[®] NE30D), ont été utilisées avec succès pour enrober des comprimés et des granules contenant différents types de principe actifs, même dans le cas de substances très sensibles à l'humidité telles que les cristaux d'acide acétylsalicylique (26, 27).

Lehmann (28, 29) a proposé une méthode de préparation de dispersions colloïdales aqueuses à partir des poudres commercialisées, applicable aux polymères acryliques présentant un caractère anionique (Eudragit[®] L, S et L100-55). Cette méthode consiste à neutraliser partiellement les groupements carboxyliques lors de la mise en suspension de la poudre dans l'eau.

Les copolymères hydrophiles à caractère cationique (Eudragit[®] RS100 et RL100) commercialisés sous forme de poudre ou de granulés, on été transformés en pseudolatex (Eudragit[®] RS30D et RL30D) par une émulsification directe du polymère dans l'eau chaude (30).

Enfin, le mélange de différents types de latex de polymères acryliques miscibles a été envisagé dans le but d'adapter les propriétés des films obtenus en fonction des propriétés physico-chimiques et pharmacocinétiques spécifiques de chaque substance active (31, 32).

II. <u>Spécifications, méthodes de fabrication et stabilité des dispersions</u> <u>colloïdales aqueuses de polymères</u>

II.1. Définition et propriétés physico-chimiques des latex

Les dispersions aqueuses sont constituées d'une phase dispersée (discontinue) et d'une phase dispersante (continue) aqueuse. Selon la nature de la phase dispersée, on parlera d'une émulsion (liquide), d'une suspension (solide) ou de mousse (gazeuse).

On parlera d'une dispersion polymérique lorsque la phase dispersée est constituée d'un

polymère, cette phase pouvant se trouver dans un état solide, liquide ou tout autre état intermédiaire.

Le terme "latex" est utilisé pour désigner les dispersions colloïdales de polymères dans l'eau. Ce terme a pour origine le latex de caoutchouc, également appelé "latex naturel". Les polymères synthétiques obtenus par le procédé d'émulsion-polymérisation sont désignés sous le nom de "latex synthétiques". Le terme "latex artificiel" est utilisé lorsque la dispersion polymérique est préparée par émulsification directe du polymère dans l'eau, et le terme "pseudolatex" pour les dispersions obtenues par émulsification d'une solution organique de polymère dans l'eau suivie de l'évaporation du solvant.

La taille des particules est une des caractéristiques les plus importantes d'un latex; elle est généralement comprise entre 10 et 1000 nm. En effet, pour des tailles particulaires supérieures à 1 μ m, la sédimentation ne serait pas tout à fait compensée par la convection thermique et le mouvement Brownien des particules de polymère, et la dispersion serait trop instable lors de la conservation. On estime généralement que la vitesse de sédimentation, calculée par l'équation de Stokes (v=2r².g. $\Delta\rho/9\eta$), doit être inférieure à 1 mm/ 24 hrs.

Les systèmes constitués de particules dispersées de taille inférieure à 10 nm sont appelés solutions colloïdales ou microémulsions. Contrairement aux latex qui présentent un aspect laiteux (diffraction de la lumière), ces systèmes sont généralement caractérisés par un aspect pratiquement transparent (effet Tyndall).

Les latex sont caractérisés par une faible viscosité, même pour des concentrations en solides très élevées. Les dispersions aqueuses disponibles sur le marché contiennent généralement 30 à 50% m/m de substances solides.

II.2. Méthodes de préparation des dispersions aqueuses de polymères

II.2.1. Technique d'émulsion-polymérisation

Le procédé d'émulsion-polymérisation est applicable à une large gamme de monomères de nature vinylique, acrylique ou à groupement diène, pour autant que la solubilité du monomère dans l'eau soit relativement faible et comprise entre 0.001 % et 1 %. Ce procédé a été décrit par Lehmann pour les polymères acryliques à usage pharmaceutique (33). Ce processus met en jeu trois phases principales : une phase aqueuse contenant de faibles

quantités de monomère et de tensioactif dissous, des gouttelettes de monomères stabilisées par le surfactant et enfin, des micelles de surfactif saturées en monomère. Le principe de ce procédé de polymérisation est illustré dans la figure 1.

Les monomères sont émulsionnés dans l'eau en présence d'un agent tensioactif, qui sert à stabiliser cette émulsion. Le processus de polymérisation débute lors de l'addition de l'initiateur. Ce dernier se décompose en radicaux libres qui vont réagir principalement, suivant la concentration en surfactif, soit avec les molécules de monomère solubilisées dans l'eau, soit avec les molécules de monomère solubilisées dans les micelles, pour former des radicaux d'oligomères.

Ce sont les gouttelettes de monomères qui vont servir de réservoir en molécules de monomères, ces dernières vont diffuser via la phase aqueuse, vers les radicaux d'oligomères et participer au procédé de polymérisation. Durant la polymérisation, le nombre et la taille des gouttelettes de monomères va diminuer tandis que la taille des particules de latex formés va croître; la vitesse de polymérisation décroît au cours de l'épuisement du monomère contenu dans les gouttelettes.

Au cours des premiers stades de la croissance particulaire, une certaine agglomération se produit, mais ces agglomérats se transforment en particules sphériques de latex durant les stades ultérieures de la polymérisation.

La masse moléculaire du polymère formé dans le latex peut être contrôlée, de la même façon que dans les autres procédés de polymérisation, par la concentration et la vitesse de décomposition de l'initiateur utilisé.

Les initiateurs les plus fréquemment utilisés pour préparer des polymères destinés à un usage pharmaceutique sont généralement des peroxydes. La quantité d'émulsif utilisée est généralement inférieure à 1 % par rapport à la masse de polymère sec obtenue à la fin du procédé. Les teneurs en monomères résiduels sont généralement réduites par l'utilisation de conditions optimales de polymérisation à la fin du processus et/ou par une distillation finale du produit par la vapeur.

Les latex synthétiques obtenus par ce procédé possèdent généralement une distribution étroite de la taille particulaire, une très bonne stabilité et d'excellentes propriétés de formation de film (22).

7



- Figure 1. Schématisation de la formation de particules de polymère par le procédé d'émulsion-polymérisation
 - / molécules de monomère
 - agent tensioactif
 - (1) gouttelettes de monomère
 - (2) micelles de surfactif contenant des molécules de monomère
 - (3) radicaux libres hydrosolubles
 - (4) radicaux d'oligomères
 - (5,6) particules primaires de latex
 - (7) particules de latex obtenues par polymérisation
 - (8) stade d'agglomération secondaire

Le nombre de particules par cm³ dans un latex, contenant environ 30 % m/m de substances solides, est généralement compris entre 10¹² et 10¹⁷ et la taille des particules varie entre 50 et 200 nm.

Ce procédé d'émulsion-polymérisation est utilisé pour la production des copolymères de l'acide méthacrylique à caractère anionique (MA-EA 1:1, MA-MMA 1:1 et MA-MMA 1:2) et du copolymère neutre acrylique(EA-MMA 2:1) (cf chap. III).

II.2.2. Technique d'émulsion-évaporation de solvant

Cette technique est très largement utilisée pour la préparation de microsphères biodégradables à libération contrôlée; l'obtention d'une dispersion aqueuse de particules solides de polymère s'effectue par émulsification dans l'eau d'une solution organique de polymère, contenant le principe actif, suivie de l'évaporation du solvant (34).

Le procédé de préparation des pseudolatex est fondamentalement identique. La différence essentielle réside au niveau de la taille des gouttelettes de solvant constituant la phase interne de l'émulsion. Dans le cas du pseudolatex, on réalise, dans un premier stade, une émulsion grossière de la solution organique du polymère dans l'eau en présence des agents stabilisants (surfactifs). Cette émulsion primaire est ensuite soumise à une source d'énergie telle qu'une radiation ultrasonique ou passée à travers un homogénéiseur de manière à former des gouttelettes de très petite taille (< μ m).

Le solvant organique est ensuite éliminé de l'émulsion par élévation de la température (sous pression réduite ou élevée selon les cas) pour former un pseudolatex stable.

Cette technique est utilisée principalement pour la préparation des pseudolatex commerciaux à base d'éthylcellulose (Aquacoat^{*}) et d'acétophtalate de cellulose (Aquateric^{*}).

II.2.3. Technique d'inversion de phase

Dans ce procédé d'inversion de phase (35), le polymère est fondu, ou gélifié dans un solvant organique avant d'être combiné à un acide gras à longue chaîne hydrocarbonée tel que l'acide oléique, l'acide laurique ou l'acide linoléique; l'ensemble est homogénéisé et extrudé. Lorsque le mélange est homogène, une solution diluée d'alcalis (ammoniaque) est additionnée, lentement et sous agitation intense, de manière à former une émulsion d'eau

dans le polymère (E/P). En poursuivant l'addition de la solution d'alcalis, on va assister à un certain moment, par augmentation de la concentration en phase interne de la dispersion, à un phénomène d'inversion de phase avec formation d'une dispersion du polymère dans l'eau (P/E). La dispersion aqueuse sera stabilisée par la formation de l'émulsif in-situ, lors de la neutralisation de l'acide gras par la solution d'alcalis (savons).

Cette technique d'inversion de phase est notamment utilisée lors de la préparation du Surelease^{*} (14), qui est une dispersion colloïdale d'éthylcellulose plastifiée dans de l'eau ammoniaquée.

II.2.4. Technique par changement de solvant

Cette méthode de préparation convient pour la préparation des dispersions aqueuses de polymères possédant des groupements fonctionnels ionisés mais insolubles dans l'eau. L'ionisation des groupements fonctionnels est généralement obtenue soit par modification du pH du milieu, soit par l'introduction, au niveau de la structure chimique du polymère, de groupements de type ammonium quaternaire par exemple. En général ce type de polymères se disperse très facilement dans l'eau et ne nécessite pas l'addition d'agents surfactifs. La répulsion entre les particules de polymères, assurée par la présence de charges électriques en surface, est généralement suffisante pour empêcher la coagulation de ces particules et garantir la stabilité de la dispersion colloïdale au cours de la conservation.

Dans cette technique, le polymère est d'abord solubilisé dans un solvant organique ou dans un mélange de solvants miscibles à l'eau. Le pseudolatex est ensuite obtenu par la dispersion, sous agitation vigoureuse, de la solution organique de polymère dans l'eau suivie par une étape d'élimination du solvant.

Malgré l'absence d'agents émulsifs, ce type de pseudolatex présente une très grande stabilité vis-à-vis de facteurs tels que la chaleur ou une contrainte mécanique. Ce type de préparation peut être utilisé pour la dispersion dans l'eau, à partir de la poudre, des esters hydrophiles de polymères acryliques à caractère cationique, Eudragit[®] RL100 et RS100 (35, 36).

II.2.5. Technique d'émulsification directe

Il s'agit d'une technique d'émulsification dans l'eau, à chaud (80 °C), très simple qui est applicable aux polymères facilement dispersibles dans l'eau et possédant une température de transition vitreuse (Tg) suffisamment faible, tels que les esters hydrophiles de polymères acryliques à caractère cationique (Eudragit[®] RS et RL).

Sous l'impulsion de l'effet combiné de l'élévation de la température et de l'effet plastifiant de l'eau, un ramollissement important des particules de polymère se produit lors de l'émulsification. Dès lors, en présence de forces de cisaillement suffisamment élevées, ces particules ramollies vont se désagréger pour former des particules de taille inférieure, qui seront stabilisées par la présence des charges positives en surface.

La taille des particules de pseudolatex sera dépendante de l'intensité des forces de cisaillement appliquées ainsi que de la durée de l'émulsification; des forces de cisaillement excessives et/ou une émulsification de trop longue durée provoquent généralement une augmentation de la viscosité et peuvent entraîner, dans les cas extrêmes, la gélification de la dispersion. Les poudres commercialisées d'Eudragit[®] RS et RL ont une taille particulaire inférieure à 0.3 mm et les pseudolatex, formés lors d'une production à l'échelle industrielle, possèdent généralement une distribution particulaire relativement étroite de l'ordre de 20 à 100 nm (22).

Les dispositifs, tant à l'échelle de laboratoire qu'industrielle, ainsi que le mode opératoire pour la production de pseudolatex par la technique d'émulsification directe ont été décrits par Lehmann dans le cas des esters (méth)acrylique hydrophiles à caractère cationique (22). Deux dispersions aqueuses à 30 % m/m en résidu sec ont été récemment développées à partir de ces polymères et sont disponibles sous les noms commerciaux d'Eudragit[®] RS30D et RL30D (12).

II.3. Stabilité et compatibilité des dispersions aqueuses de polymères

Pour des raisons similaires à celles existant pour les systèmes dispersés classiques tels que les émulsions ou les suspensions (37), la stabilisation des dispersions colloïdales aqueuses de polymères nécessite l'utilisation d'additifs, destinés à éviter les phénomènes de sédimentation (loi de Stokes) et de floculation (énergie libre de surface) normalement

observés pour ces systèmes thermodynamiquement instables.

L'incorporation de différentes variétés d'additifs telles que des surfactifs (anioniques ou non ioniques), des anticoagulants (Myvacet 9-40) ou autres stabilisants (ammoniaque) est généralement nécessaire pour garantir une stabilité suffisante aux dispersions aqueuses de polymères commercialisées (38).

Normalement, la sédimentation des très petites particules de latex est inhibée par le mouvement Brownien et la convection thermique. Mais en pratique, ces dispersions aqueuses contiennent toujours une faible proportion de particules plus grossières susceptibles de former un sédiment après quelques mois. Si la taille particulaire est supérieure à 1 μ m, un sédiment peut se former après seulement quelques heures. En général, on peut considérer que la stabilité du latex et le processus de formation de film ne sont pratiquement pas affectés tant que les tailles particulaires et la quantité de sédiment ne dépassent pas respectivement les valeurs de 5 μ m et 1% de polymère sec (22).

La durée de vie des latex est le plus souvent limitée par la tendance à l'agglomération des particules polymériques. L'augmentation de la température de conservation, à des valeurs supérieures à 30 °C, déstabilise fortement la dispersion polymérique en accélérant la tendance à l'agglomération et en provoquant pour certains types de latex (faibles valeurs de température de transition vitreuse Tg et de température minimale de formation de film MFT) la formation d'un film en surface. Dans la majorité des cas, les fabricants imposent une durée de conservation maximale d'un an dans des limites de température comprises entre 15 et 25 °C (12-14).

L'application de contraintes de cisaillement élevées, ayant pour origine une agitation intense, provoque également l'agglomération du latex, qui peut être à la base de phénomènes de sédimentation et de bouchage au niveau des systèmes de transport et de pulvérisation. Si l'intensité et/ou la fréquence de ces contraintes augmente (forces de cisaillement élevées ou variations brusques de la température), une coagulation relativement rapide de la dispersion polymérique peut se produire. Cette coagulation va provoquer une augmentation brutale de la viscosité et la séparation des phases, qui sont les signes de la destruction irréversible du système.

Il est dès lors indispensable d'éviter l'utilisation de forces de cisaillement importantes lors de la préparation et de l'application des dispersions pour enrobage.

La préparation d'une dispersion homogène d'additifs solides (anti-adhérents, pigments) dans

l'eau, nécessitant une agitation vigoureuse, doit impérativement être effectuée avant l'addition du latex. L'homogénéité de la suspension finale d'enrobage doit être assurée par une agitation modérée de la suspension.

Pour effectuer le transport de cette suspension jusqu'au système de pulvérisation, il est préférable d'utiliser des pompes péristaltiques qui évitent le contact direct entre la dispersion et les parties mécaniques de la pompe.

Enfin, en ce qui concerne le choix du système de pulvérisation, les pulvérisateurs à air comprimé ou de type pneumatique doivent être préférés aux systèmes de type hydraulique (airless) dans lesquels les fortes pressions exercées sur le liquide lors de la pulvérisation, provoquent très rapidement l'agglomération des particules de latex (cf chap. VI).

Les latex sont généralement sensibles aux mêmes facteurs que les solutions colloïdales de polymères. Une agglomération et/ou une coagulation peut y survenir lors de l'addition d'électrolytes ou d'un changement de pH du milieu. Ces modifications provoquent généralement une diminution de la stabilité des particules de latex, soit par une neutralisation éventuelle des charges en surface, soit en interagissant avec les agents de stabilisation (surfactifs) adsorbés à la surface des particules de polymère (exemple, désolvatation des chaînes oxyde d'éthylène des surfactifs non ioniques par les électrolytes).

Pour des raisons similaires, lorsqu'on mélange différents types de latex possédant un système de stabilisation ou un pH différent, des précautions doivent être prises, de manière à éviter une modification brusque des propriétés de surface des particules (31, 32).

Des problèmes d'incompatibilités peuvent également surgir lors de l'addition de polymères en chaînes hydrosolubles (HPMC, MC) aux dispersions de latex. En effet, ces polymères ont tendance à accélérer l'agglomération des particules de latex en s'adsorbant à la surface des particules et en formant des pontages entre particules voisines.

Lors de la formulation et la préparation des dispersions aqueuses pour enrobage, il est primordial d'éviter au maximum des perturbations au niveau du système émulsif adsorbé à la surface des particules de polymères. L'utilisation de quantités importantes de pigments insolubles, possédant une très faible taille granulométrique et, de ce fait, pouvant adsorber des quantités importantes d'émulsifs, provoque généralement une coagulation immédiate des particules de latex en consommant l'agent émulsif stabilisant. Il est dès lors préférable de stabiliser la surface de ces dispersions de pigments avec les mêmes émulsifs que ceux utilisés pour le latex avant de procéder à leur mélange. Des précautions similaires doivent être prises en considération lors d'utilisation d'additifs solides (agents anti-adhérents) tels que le talc, le dioxyde de titane, les oxydes d'alumine, le stéarate de magnésium ou le silicate d'aluminium.

L'addition de plastifiants, qui sont habituellement des substances non ioniques, ne pose pas de problème particulier dans la plupart des cas; leur mode d'incorporation au latex dépend en général de leur solubilité dans l'eau. Les plastifiants modérément solubles (triacétine, triéthylcitrate) peuvent être directement additionnés aux latex tandis que les plastifiants insolubles (acétyltriéthylcitrate, diéthylphtalate) sont préalablement émulsionnés dans l'eau en présence d'un émulsif compatible. Les plastifiants très hydrosolubles (PEG, esters de sorbitane polyoxyéthylénés) sont additionnés sous formes de solutions aqueuses à 20-35 % (cf chap. V).

La sensibilité des latex à la contamination microbienne dépend principalement de leur pH et de la présence éventuelle de substances à activité antiseptique. Le nombre de germes dans les dispersions aqueuses commerciales de polymères acrylique est inférieur à 1000 germes/g. L'Eudragit NE30D est probablement le latex le plus sensible à une contamination microbienne; la plupart des microorganismes sont tués dans les dispersions aqueuses des copolymères d'acide méthacrylique à pH 3; et enfin, les dispersions d'esters (méth)acryliques hydrophiles à caractère cationique, qui contiennent 0.25% d'acide sorbique, sont relativement peu sensibles à ce genre de contamination (22).

Néanmoins, le problème de contamination microbienne peut devenir critique lorsque les formulations, contenant des additifs non stériles, ne sont pas utilisées assez rapidement. Du chlore actif (5-10 ppm), sous forme d'une solution d'hypochlorite (USP), peut être additionné aux dispersions aqueuses de polymères acryliques neutres et anioniques pour réduire une contamination éventuelle.

III. <u>Description et propriétés des principaux types de dispersions aqueuses</u> <u>de polymères commerciales destinés à la préparation de formes orales à</u> <u>libération prolongée</u>

Les différents types de dispersions aqueuses de polymères disponibles sur le marché peuvent être classifiés en différentes catégories selon le type de polymère dispersé (acrylique, cellulosique), selon les caractéristiques de solubilité du polymère (insoluble, entérosoluble) ou selon la méthode de préparation adoptée (latex, pseudolatex, poudre micronisée). Ces dispersions aqueuses ainsi que leurs propriétés majeures sont reprises dans le tableau 1. Nous allons nous attacher plus particulièrement à la description des différents types de polymères acryliques disponibles sous forme de dispersions aqueuses ou sous forme de poudres facilement dispersibles dans l'eau; la composition chimique de ces dérivés poly(méth)acrylates est donnée dans le tableau 2.

III.1. Les copolymères d'esters (méth)acryliques

III.1.1. L'ester neutre (méth)acrylique : l'Eudragit[®] NE30D

L'Eudragit^{*} NE30D (Neutral Ester) est une dispersion colloïdale aqueuse, contenant 30% m/m de résidu solide, d'un polymère acrylique, obtenu par le procédé d'émulsionpolymérisation, à partir des esters neutres éthylacrylate (EA) et méthylméthacrylate (MMA) dans les proportions 2:1 (12, 39). Il s'agit de l'une des premières dispersions polymériques aqueuses commercialisées en Europe au début des années 70, pour des applications pharmaceutiques (24). La stabilité du latex est assurée par la présence d'un surfactif non ionique, le polyoxyéthylène nonylphényl éther (PNP); son pH se situe aux environs de 7 à 8.5.

Ce polymère possède une masse moléculaire moyenne de l'ordre de 800.000; étant donné l'absence au niveau de sa structure de groupements chimiques ionisables, son comportement dans les liquides physiologiques ne sera pas affecté par le gradient de pH qui caractérise le TGi (12, 22).

Tableau 1. Dispersions aqueuses de polymères commerciales pouvant servir à la préparation de formes pharmaceutiques solides enrobées à libération prolongée

Nom déposé et type	Polymère	Type de dispersion	Comportement dans les liquides du TGI	Caractéristiques du film	Additifs et PH
Eudragit NE30D	Copoly(EA-MMA) 2:1 (30 %)	Latex, Emulsion- polymérisation	Insoluble, Perméabilité intermédiaire	Films mous et collants, Pas de plastifiant	Surfactif non ionique(PNP), pH - 7.5
Eudragit RS30D	Copoly(EA-MMA-TAMCl) 1:2:0.1 (30 %)	Pseudolatex, Emulsification directe à chaud	Insoluble, Perméabilité faible	Films assez durs et cassants, Addition 10-20 % plastifiant	Pas de surfactif, pH ~ 5, acide sorbique (0.25 %)
Eudragit RL30D	Copoly(EA-MMA-TAMCl) 1:2:0.2 (30 %)	Pseudolatex, Emulsification directe à chaud	Insoluble, Perméabilité élevée	Films assez durs et cassants, Addition 10-20 % plastifiant	Pas de surfactif, pH ~ 5, acide sorbique (0.25 %)
Aquacoat	Ethylcellulose (-25 %)	Pseudolatex, Evaporation solvant	Insoluble, Perméabilité faible	Films très durs et cassants, Addition 20-40 % plastifiant	Alcool cétylique (9%), Laurylsulfate Na (4%)
Surelease	Ethylcellulose (-18 %)	Pseudolatex, Inversion de phase	Insoluble, Perméabilité faible	Films résistants, Dispersion aqueuse plastifiée	Dibutyl sébacate, Acide oléique, Ammoniaque, Silice
EC N-10F	Ethylcellulose	Poudre (2.6 µm)	Insoluble, Perméabilité faible	Films très durs et cassants, Addition 20-40 % plastifiant	
Eudragit L30D	Copoly(MA-EA) 1:1 (30 %)	Latex, Emulsion- polymérisation	Soluble, PH > 5.5	Films durs et cassants, Addition 20 % plastifiant	Polysorbate 80 (2.1 %), Laurylsulfate Na (0.9 %)
Eudragit L100-55	Copoly(MA-EA) 1:1	Poudre dispersible, Atomisation du latex	Soluble, pH > 5.5	Films durs et cassants, Addition 20 % plastifiant	Polysorbate 80 (2.1 %), Laurylsulfate Na (0.9 %)
Eudragit L100	Copoly(MA-MMA) 1:1	Poudre dispersible, Atomisation du latex	Soluble, pH > 6.0	Formation de film avec 40-50% plastifiant	
Eudragit \$100	Copoly(MA-MMA) 1:2	Poudre dispersible, Atomisation du latex	Soluble, pH > 7.0	Formation de film avec 40-50% plastifiant	-
					-

16

Tableau 2. Structure chimique et quelques propriétés des copolymères d'esters (méth)acryliques et d'acide méthacrylique

Copolymères d'esters (méth)acryliques



Nom scientifique	n ₁ :n ₂ :n ₃	РМ	Comportement dans les liquides du TGi	Nom commercial
Poly(éthylacrylate, méthylméthacrylate)	2:1	800.000	Films insolubles, présentant une perméabilité intermédiaire	Eudragit [®] NE30D
Poly(éthylacrylate, méthylméthacrylate) chlorure de triméthylaminoéthyl méthacrylate R: CH ₂ -CH ₂ -N ⁺ (CH ₃) ₃ Cl ⁻	1:2:0.1	150.000	Films insolubles, présentant une faible perméabilité	Eudragit [®] RS30D
Poly(éthylacrylate, méthylméthacrylate) chlorure de triméthylaminoéthyl méthacrylate R: CH ₂ -CH ₂ -N ⁺ (CH ₃) ₃ Cl ⁻	1:2:0.2	150.000	Films insoluble, présentant une perméabilité élevée	Eudragit [®] RL30D

Copolymères d'acide méthacrylique



Nom scientifique	n ₁ : n ₂	РМ	R ₁	R ₂	Comportement dans les liquides du TGi	Nom commercial
Poly(acide méthacrylique, éthylacrylate)	1:1	250.000	н	C ₂ H ₃	Entérosoluble, pH > 5.5	Eudragit [®] L30D, L100-55
Poly(acide méthacrylique, méthylméth-acrylate)	1:1	135.000	CH3	CH3	Entérosoluble, pH > 6.0	Eudragit [®] L100
Poly(acide méthacrylique, méthylméth-acrylate)	1:2	135.000	CH3	СН3	Entérosoluble, pH > 7.0	Eudragit [®] S100

Le poly(EA-MMA) (2:1) possède des valeurs de Tg et de MFT très faibles (aux environs de -8 et 5°C respectivement); un film mou et très collant est obtenu, en l'absence de plastifiant, après évaporation de l'eau. Etant donné les faibles valeurs de Tg et de MFT, il est impossible d'obtenir un matériaux pulvérulent, à la température ambiante, à partir de ce dérivé acrylique (22).

Les films obtenus à partir de cette dispersion colloïdale aqueuse sont insolubles dans l'eau et les liquides physiologiques mais perméables. Ils ont tendance à gonfler dans les liquides aqueux et leur perméabilité est indépendante du pH.

D'autre part, ce polymère possède d'excellentes propriétés liantes qui permettent son utilisation en tant qu'agent de granulation pour la préparation de comprimés matriciels (inertes) par le procédé de granulation humide (39).

Les très bonnes propriétés de formation de film de l'Eudragit[®] NE30D permettent son utilisation pour la formulation de formes orales enrobées à libération programmée ou immédiate.

Il faut néanmoins signaler que l'adjonction d'additifs s'avère indispensable dans la plupart des cas à cause des problèmes de collage rencontrés lors de l'utilisation de ce polymère en tant qu'agent filmogène.

Ce polymère est compatible avec la plupart des additifs (pas de groupements ionisés) et possède une forte capacité de fixation des pigments (jusqu'à environ 2 à 3 parties pour une partie de polymère). Une quantité minimale de 25 % m/m, exprimée par rapport à la teneur en polymère acrylique, de substances solides insolubles est généralement requise pour réduire de manière significative le phénomène de collage.

Enfin, l'addition de plastifiants est tout à fait déconseillée, dans ce cas, sous peine d'accentuer plus encore le problème du collage. Pour les mêmes raisons, les températures de travail adoptées lors des opérations d'enrobage et de séchage ne doivent en aucun cas dépasser 26 à 28 °C (39).

L'association de différents types d'additifs de formulation tels que des polymères hydrosolubles (hydroxypropyl méthylcellulose, polyvinyl pyrrolidone, alcool polyvinylique polyethylèneglycol) (26), des substances solides insolubles (kaolin, talc, stéarate de magnésium) (40, 41), ou d'un mélange de ces deux types d'additifs (talc et gomme xanthane) (42) a été proposée, par différents auteurs, pour la formulation de formes divisées enrobées permettant une libération prolongée du PA.

L'introduction de quantités plus élevées de ces deux types d'additifs ou d'agents désagrégants dans l'enrobage permet d'obtenir une libération immédiate de la substance active (39).

III.1.2. Les esters (méth)acryliques hydrophiles à caractère légèrement cationique : les Eudragit^{*} RS30D et RL30D

Les Eudragit[®] RS (Schwerdurchlässig ou peu perméable) et RL (Leichtdurchlässig ou très perméable) sont des copolymères d'esters méthacryliques possédant un caractère légèrement cationique par la présence au sein de leur structure chimique de groupements hydrophiles ammonium quaternaires (tableau 2).

Ces deux copolymères hydrophiles sont obtenus par la polymérisation des groupements EA, MMA et chlorure de triméthylaminoéthyl méthacrylate (TAMCl) dans les proportions 1:2:0.1 pour l'Eudragit[®] RS et 1:2:0.2 pour l'Eudragit[®] RL; leur masse moléculaire moyenne est d'environ 150.000. La proportion des groupements TAMCl influence fortement la perméabilité des films obtenus à partir de ces deux dérivés acryliques hydrophiles.

Ces deux polymères cationiques sont disponibles sous forme de granules ou de poudres broyées, de solutions organiques à 12.5 %, ainsi que sous forme de dispersions colloïdales aqueuses contenant 30% m/m de substances solides (Eudragit[®] RS30D et RL30D). Dans les dispersions aqueuses commerciales, la préparation du pseudolatex stable est réalisée, sans addition de surfactifs, par simple dispersion directe de la poudre dans l'eau, à chaud (30). Les Eudragits[®] RS30D et RL30D contiennent 0.25% d'acide sorbique en tant qu'agent conservateur; le pH de ces deux dispersions se situe aux environs de 5. Chang et Hsiao (36) ont également proposé d'utiliser la technique de changement de solvant pour la préparation d'un pseudolatex à partir de ces deux dérivés acryliques hydrophiles.

La valeur de MFT de ces dispersions aqueuses étant comprise entre 40 et 50 °C (22), la formation d'un film homogène, au cours du procédé d'enrobage, nécessite généralement l'addition de 10 à 20 % de plastifiant par rapport au poids du polymère. Les plastifiants les plus efficaces sont principalement les esters citriques : le triéthyl citrate (TEC), l'acétyltriéthyl citrate (ATEC), le tributyl citrate (TBC) et l'acétyl-tributyl citrate (ATBC), la triacétine et le diéthyl phtalate (cf chap. V); par contre, le PEG 6000 n'a pas d'effet sur la valeur de MFT (22, 43). D'autre part, l'addition d'un plastifiant permet également d'améliorer les propriétés de résistance mécanique des films obtenus, notamment en augmentant leur flexibilité.

Tandis que l'Eudragit[®] RS30D convient parfaitement, en tant qu'agent filmogène, pour contrôler la libération d'une substance active à partir de formes multiparticulaires enrobées, les enrobages obtenus à partir de l'Eudragit[®] RL30D présentent généralement une trop grande perméabilité vis-à-vis des liquides aqueux et des PA, responsable de la libération quasi immédiate de la substance (36, 44).

Il faut néanmoins signaler que des films présentant des perméabilités intermédiaires peuvent être obtenus par simple mélange, en toutes proportions, de ces deux dispersions polymériques (31, 32). Lehmann (30) a montré que la vitesse de diffusion du chlorhydrate de phénylpropanolamine à travers une membrane d'Eudragit[®] RL de 25 μ m d'épaisseur, était 8.5 fois plus élevée que la vitesse de diffusion à travers une membrane d'Eudragit[®] RS de même épaisseur.

La perméabilité des films est, comme dans le cas de l'ester neutre (NE30D), indépendante du pH. En revanche, la perméabilité des enrobages dépend fortement de la présence dans les films d'additifs tels que les substances solides insolubles, les polymères hydrosolubles et également les plastifiants (30, 44). Malgré la bonne compatibilité de ces deux polymères acryliques hydrophiles vis-à-vis des excipients en général, il faudra néanmoins prendre en considération la présence de charges positives au niveau des groupements TAMCI lors du choix des additifs de formulation.

III.2. Les copolymères de l'acide méthacrylique

Les copolymères d'acide méthacrylique, à caractère anionique, sont surtout utilisés pour la formulation de formes entériques (45-47), mais peuvent également intervenir dans la formulation des formes à libération prolongée, lorsqu'on les utilise en mélange avec les esters (méth)acryliques insolubles (cf partie expérimentale).

Les copolymères de l'acide méthacrylique sont décrits et caractérisés dans une monographie de l'USP XXII / NF XVII sous les dominations types A, B et C. Ces polymères sont préparés, comme dans le cas du NE30D, par le procédé d'émulsion-polymérisation dans l'eau; les poudres solides sont obtenues par atomisation de la dispersion aqueuse.

Le poly(MA-EA) 1:1 (type C), dont la masse moléculaire moyenne est d'environ 250.000, est le seul copolymère de l'acide méthacrylique disponible sous forme de dispersion

colloïdale aqueuse contenant 30% m/m de substances solides (Eudragit^{*} L30D). Le pH de cette dispersion colloïdale se situe aux environs de 3. L'atomisation de ce latex à une température inférieure à 100 °C, permet l'obtention d'une poudre facilement redispersible dans l'eau (28), qui présente de très bonnes propriétés d'écoulement (Eudragit^{*} L100-55).

Le poly(MA-MMA) 1:1 (type A) et le poly(MA-MMA) 1:2 (type B), qui possèdent des masses moléculaires moyennes de l'ordre de 135.000, sont uniquement disponibles sous forme de poudres, redispersibles dans l'eau, sous les dénominations respectives d'Eudragit^{*} L100 et d'Eudragit^{*} S100.

Les films obtenus à partir de ces trois polymères acryliques anioniques sont insolubles dans l'eau, les solutions diluées d'acides et le suc gastrique; leur pH de dissolution en milieu intestinal dépend essentiellement de la proportion de groupements carboxyliques, ainsi que du type de groupement ester présent au sein du copolymère. Le poly(MA-EA) 1:1 (type C) se solubilise à partir de pH 5.5, le poly(MA-MMA) 1:1 (type A) à partir de pH 6 et enfin, le poly(MA-MMA) 1:2 (type B) à partir de pH 7.

La dispersion colloïdale aqueuse de poly(MA-EA) 1:1 (L30D) présente de très bonnes propriétés de formation de film (MFT ~ 30° C), mais les films obtenus sont assez durs et cassants à température ambiante. L'addition de 10 à 20 % de plastifiant par rapport au poids du polymère est généralement nécessaire pour améliorer les propriétés mécaniques de ces films.

Par contre, les poly(MA-MMA) 1:1 et 1:2 (L100 et S100) possèdent une MFT beaucoup plus élevée (~ 160°C), si bien qu'en général, la formation de film à partir des poudres dispersées n'est possible qu'à la condition d'utiliser des concentrations très élevées en plastifiant (> 40%) (22). Différents travaux étudiant l'influence des plastifiants sur les valeurs de Tg et de MFT de ces polymères anioniques ont démontré que les plastifiants les plus efficaces étaient le TEC, la TA, le propylène glycol et le PEG 6000 (22, 48, 49).

III.3. Les autre types de dispersions aqueuses polymériques disponibles

Les dérivés cellulosiques semi-synthétiques sont probablement les polymères les plus communément utilisés dans l'industrie alimentaire, cosmétique et pharmaceutique (50). Dans le domaine de l'enrobage de formes pharmaceutiques, l'utilisation de l'éthylcellulose (EC) en tant qu'agent filmogène pour contrôler la libération d'une substance active a été préconisée dès 1958 (11). Ce dérivé cellulosique est disponible actuellement à la fois sous forme de pseudolatex (Aquacoat[®] et Surelease[®]) et sous forme d'une poudre micronisée dispersible dans l'eau (EC N-10F) (51, 52).

L'Aquacoat[•] est un pseudolatex à base d'éthylcellulose, préparé par la technique d'émulsification d'une solution organique du polymère, suivie par l'évaporation du solvant en présence d'un agent tensioactif. L'utilisation de cette dispersion nécessite généralement un temps minimal de contact (2 hrs) avec le plastifiant avant l'application de l'enrobage (cf chap. V).

Le Surelease^{*} est une dispersion polymérique aqueuse dans laquelle le plastifiant, le dibutyl sébaçate (DBS), a été incorporé lors du procédé de fabrication du pseudolatex. Ce pseudolatex à base d'EC est préparé par le procédé d'inversion de phase (35) et contient différents additifs destinés soit à stabiliser la dispersion (ammoniaque), soit à faciliter l'application (silice) de la dispersion lors du procédé d'enrobage.

Tandis que les pseudolatex contiennent généralement des particules de taille inférieure au micron, la taille des particules des poudres micronisées est en général de plusieurs microns, ce qui est tout à fait défavorable au processus de formation de film par fusion des particules dispersées (cf chap. IV).

Nakagami et col. (53) ont étudié l'influence de la concentration en plastifiant et de la température sur la formation de film à partir d'une dispersion aqueuse d'EC (taille particulaire de 0.171 μ m) et d'une suspension d'EC micronisée (taille particulaire de 4.54 μ m). Ces auteurs ont démontré que, dans le cas de la suspension aqueuse d'EC micronisée, une quantité nettement plus importante de plastifiant (25 à 40 % par rapport à la quantité de polymère) était nécessaire pour permettre la formation d'un film continu et transparent. D'autre part, l'étude de l'influence de la concentration en plastifiant sur les valeurs de MFT de ces deux systèmes aqueux (54), a montré que l'addition de 15 et 60 % de triéthylcitrate (TEC) était nécessaire, respectivement dans le cas du latex et de la suspension, pour obtenir des valeurs de MFT comparables, se situant aux environs de 35 °C.

Actuellement, l'utilisation des dispersions aqueuses de polymères cellulosiques pour la formulation de formes orales enrobées à libération contrôlée est principalement limitée aux dispersions aqueuses à base d'éthyl cellulose (Aquacoat[®], Surelease[®], EC N-10F). Il faut également signaler la mise au point récente aux USA, par la firme FMC, d'un latex à base d'acétate de cellulose (CA). Cette dispersion colloïdale aqueuse présente néanmoins le désavantage majeure de nécessiter, pour la formation d'un film dense et homogène, de quantités très élevées de plastifiant (entre 60 et 150 % de TEC ou de TA par rapport au polymère). D'autre part, la très faible perméabilité des films vis à vis des PA, nécessite l'incorporation de quantités importantes, au sein de l'enrobage, de substances hydrosolubles (40 % de saccharose) pour permettre une libération dans un délai raisonnable (55).

Maffione et col. ont démontré qu'il était possible de prolonger la libération du PA par l'utilisation, en tant qu'agent filmogène, de dérivés cellulosiques hydrosolubles (hydroxypropyl méthylcellulose) de haut degré de polymérisation, sous forme de solutions hydro-alcooliques (56).

Enfin, les polymères cellulosiques ou vinyliques à caractère anionique (Acétophtalate de cellulose: Aquateric[®], Acétophtalate de polyvinyl: Coateric[®], Acétate-succinate d'HPMC: Aqoat[®]), qui peuvent également être utilisés sous forme de dispersions aqueuses, conviennent principalement pour la formulation de formes entériques (47, 57-59).

IV. <u>Aspects théoriques de la formation des films à partir des dispersions</u> <u>colloïdales aqueuses de polymères</u>

L'utilisation des dispersions aqueuses de polymères en lieu et place des solutions organiques implique l'existence d'un mécanisme de formation de film tout à fait particulier et beaucoup plus complexe.

En effet, la genèse du film à partir des solutions organiques de polymères comporte trois étapes successives conduisant le polymère, durant l'évaporation du solvant, d'une phase homogène liquide, où il se trouve dans un état fortement solvaté, à la formation d'un film solide. La solidité de ces films est assurée par l'enchevêtrement et l'empilement des molécules de polymères qui forment un réseau de plus en plus dense au fur et à mesure du départ du solvant.

Par contre, les mécanismes intervenant au cours de l'évaporation d'un latex sont très différents de ceux qui interviennent lors de l'évaporation d'une solution organique et impliquent que les particules polymériques entrent en contact, se déforment et fusionnent pour aboutir à la formation d'un film homogène (60).

D'autre part, lors de l'utilisation de dispersions aqueuses de polymère, le choix des conditions opératoires au cours des procédés d'enrobage et de séchage ainsi que le choix des adjuvants de formulation (principalement le type et la concentration du plastifiant) peuvent influencer de manière critique les caractéristiques des enrobages obtenus.

L'opération d'enrobage se déroule lors de l'accomplissement simultané des procédés de pulvérisation et de séchage durant lesquels trois phases coexistent : l'air de séchage et de pulvérisation, la phase dispersante aqueuse et les particules solides de polymère. L'application d'un film à la surface d'un substrat solide est relativement complexe et la formation d'une couche uniforme d'enrobage nécessite un nombre très élevé de passages du substrat à travers la zone d'enrobage. La formation de gouttelettes, leur entrée en contact, l'étalement du liquide, l'évaporation de l'eau et la coalescence des particules colloïdales se produisent, en effet, simultanément au cours de ce procédé comme l'indique la figure 2.

Le processus de formation de film à partir d'une dispersion aqueuse de polymère est schématisé au niveau de la figure 3.

Initialement (état liquide), le latex est formé de particules discrètes qui peuvent se mouvoir







Figure 3. Processus de formation de film à partir d'une dispersion colloïdale aqueuse de polymère librement sous l'impulsion du mouvement Brownien. Au fur et à mesure de l'évaporation du véhicule aqueux, l'aptitude des particules de polymère à se mouvoir décroît jusqu'au stade où ces particules entrent en contact les unes avec les autres; on assiste dès lors à une annulation progressive de leur mouvement. D'autre part, le départ du véhicule va entraîner une augmentation importante de la fraction volumique du polymère au sein de la dispersion d'enrobage (61). A ce stade, les particules de polymères se trouvent sous forme d'un empilement compact de sphères et l'eau encore présente remplit les interstices entre les particules.

L'existence d'une double couche électrique à la surface des particules de polymère est à l'origine des forces de répulsion interparticulaires; un contact direct entre ces particules ne peut dès lors avoir lieu que par la "rupture" de cette double couche. Ces forces répulsives sont généralement vaincues en prolongeant l'évaporation de l'eau et donc en augmentant l'état de rapprochement interparticulaire (61).

Au cours du processus d'évaporation, des forces résultant de la tension interfaciale eau/air (forces capillaires) et polymère/eau, vont s'exercer sur ces particules de latex empilées en favorisant leur contact, leur déformation et leur fusion. D'après Eckersley et col. (62), la présence de ces différentes forces seraient à l'origine d'un comportement viscoélastique des particules polymériques.

La théorie développée par Sheetz (63), qui est basée essentiellement sur une analyse thermodynamique du processus de formation de film et qui suppose que celui-ci ne peut s'effectuer que parallèlement à l'évaporation de l'eau, assume que la source principale d'énergie responsable de la fusion des particules de polymère est la chaleur environnante. Cette chaleur est convertie en travail utile (filmogène) par l'évaporation de l'eau (énergie libre de Gibbs). Pendant cette étape, la diffusion de l'eau à travers les particules joue un rôle déterminant.

Il est à remarquer que le début de la coalescence est généralement caractérisé par un empilement très ordonné des particules polymériques. En effet, sous l'impulsion des forces capillaires, ces particules se trouvent dans un état fortement compressé; les contours, encore visibles à ce stade de la formation du film, apparaissant sous forme de polygones, le plus souvent d'hexagones. Les techniques récentes de microscopie atomique (Atomic Force Microscopy, AFM) et de microscopie de réplication électronique à transmission (freeze fracture replication-TEM) ont permit la mise en évidence de la structuration des particules
de latex sous forme d'hexagones, appelée également structure en "nid d'abeille" (64-66).

La formation d'un film continu (isotrope) ne peut s'effectuer que si les particules de latex présentent une déformabilité suffisante à la température de travail. D'autre part, une certaine interdiffusion des segments terminaux des chaînes de polymère à travers l'interface particule-particule ("autohesion" ou "selfdiffusion") est indispensable pour la formation d'un film homogène et non pulvérulent grâce à l'établissement de liaisons intenses entre les particules solides de polymère (67, 68). L'interdiffusion des macromolécules à travers l'interface particule-particule étant essentiellement un phénomène de diffusion, sera donc fortement influencée par des paramètres tels que le temps, la température ou la présence de plastifiants.

A ce propos, la théorie basée sur le "volume libre" (free volume theory), qui tient compte de l'espace inoccupé par les molécules constitutives d'un matériaux (69), permet d'expliquer des phénomènes essentiels pour la formation et la structuration des films que sont les propriétés d'écoulement viscoélastique des films, les phénomènes de diffusion au sein de la matrice polymérique (polymères, plastifiants, solvant), ainsi que la mobilité des macromolécules à travers l'interface particule-particule.

Le "volume libre" des films augmente surtout pour des valeurs de températures supérieures à la température de transition vitreuse, T_g, du polymère et sera donc fortement dépendant de la différence, T-T_g.

Enfin, les films ont tendance à devenir plus homogènes lors de la conservation ("Further Gradual Coalescence"). Cette modification dans la structuration des films peut se dérouler pendant un temps plus ou moins long après le processus d'enrobage (quelques minutes à plusieurs heures, voire plusieurs jours). Elle se traduit généralement par une modification des propriétés mécaniques et de la perméabilité des films.

La complexité du processus de formation de film à partir d'un latex est à l'origine de l'élaboration de différents modèles théoriques (61, 63, 67, 70, 71), davantage complémentaires que contradictoires, permettant de décrire la déformation et la fusion des particules dispersées de polymère aux différent stades de l'évaporation du véhicule aqueux: lorsqu'on est en présence de particules de polymère en suspension dans l'eau (61, 72), en présence de couches denses de particules plus ou moins saturées en eau (70) ou enfin en présence de couches de particules à l'état sec (71).

Ces différentes théories ont été passées en revue récemment par Bindschaedler et coll. (60) et par Fukumori (38). Les points essentiels sont décrits ci-après.

IV.1. Coalescence des particules de polymère en suspension - "Wet sintering theory"

Les pressions exercées sur des particules sphériques de polymère en suspension dans l'eau dépendent de leur rayon, **r**, et de la tension interfaciale polymère/eau, $\gamma_{p,e}$. Si l'on représente les pressions exercées au niveau de surfaces internes et externes des particules par **P**₁ et **P**₂ respectivement, la différence de pression au sein d'une particule sphérique peut alors être exprimée par l'équation de Laplace :

(1)
$$P_1 - P_2 = \frac{2\gamma_{p,e}}{r}$$

Les pressions exercées sur les particules de polymères en fonction de leur taille et de la valeur de la tension interfaciale ont été calculées par Vanderhoff (61). Lorsque $\gamma_{p,e}$ est égale à 10 mN/m, la différence de pression (P₁-P₂) serait de 2 kg/cm² pour des particules de polymère ayant un diamètre de 100 nm. En raison de la présence d'agents tensioactifs pour stabiliser les dispersions aqueuses de polymère, la valeur de la tension interfaciale polymère/eau est généralement inférieure à 10 mN/m.

Lorsque deux particules de polymère entrent en contact, le début de la coalescence génère la formation de deux rayons de courbure, r_1 et r_2 (figure 4).

La différence de pression au niveau de la région de contact (P_2-P_3) peut à nouveau être exprimée par l'équation de Laplace :

(2)
$$P_2 - P_3 = \gamma_{p,e} (\frac{1}{r_1} - \frac{1}{r_2})$$

Les valeurs de r_1 et r_2 varient généralement au cours de la coalescence des deux particules sphériques (61). Etant donné que r_1 peut être très petit, surtout au début de la coalescence,









il est possible d'obtenir une différence de pression relativement importante au niveau de la zone de contact. Dès lors, un gradient de pression sera induit à l'intérieur même de la particule (P_1 - P_3); lequel, va forcer la particule à se déformer (flux visqueux) et provoquer une expansion de la zone de contact si la déformabilité du matériaux est suffisante.

(3)
$$P_1 - P_3 = \gamma_{p,e} \left(\frac{1}{r_1} - \frac{1}{r_2} + \frac{2}{r}\right)$$

Le gradient de pression au sein des particules diminue durant la déformation en fonction des rayons de courbure r_1 et r_2 , et si le polymère continue à se déformer sous l'influence des différentes pressions appliquées, les deux particules vont finalement fusionner pour former une seule sphère.

Dans le cas d'un écoulement visqueux du polymère, la progression du processus de fusion de deux particules peut être décrite par l'équation de Frenkel (60):

(4)
$$\theta^2 = \frac{3\gamma t}{2\pi r\eta}$$

où : θ = demi-angle de coalescence au temps t,
γ = tension interfaciale polymère/eau,
r = rayon des sphères,
η = viscosité des sphères.

D'après cette équation, on voit que le degré de coalescence, caractérisé par le demi-angle de coalescence au temps t (figure 5), est d'autant meilleur que la tension interfaciale (polymère/eau) est grande, que la viscosité du polymère est faible, et que les particules sont petites. La proportionnalité entre θ^2 et 1/r a été vérifiée expérimentalement par Dillon et coll. (71) pour des particules de polymère de taille inférieure à 1 μ m.

Il est important de signaler, à ce stade, qu'en général, les dispersions colloïdales aqueuses contenant des particules de polymère caractérisées par une déformabilité très importante à la température ambiante (faibles valeurs de viscosité et de Tg), sont très instables à cause de la coalescence ou de l'agrégation marquée des particules en suspension. Dès lors, il est primordial de stabiliser ces dispersions polymériques par l'addition de surfactifs par exemple (diminution de γ et présence d'un film interfacial), de manière à éviter un contact direct polymère-polymère tout en permettant la formation de film ultérieurement.

IV.2. Intervention des forces capillaires

Lors de l'évaporation de l'eau à partir des gouttelettes de dispersion pulvérisée durant le procédé d'enrobage, la concentration en particules polymériques augmente jusqu'à un stade correspondant à la formation d'un empilement compact de ces particules à la surface du substrat.

Durant l'évaporation, la tension superficielle eau/air va générer l'apparition de forces capillaires à la surface des couches denses de particules de polymères saturées en eau (figure 6). Ces forces ont pour origine la formation entre les particules de ménisques de rayon de courbure très petit (figure 7)(70).

La tension superficielle de la phase continue aqueuse est généralement comprise entre 30 et 70 mN/m, et est donc beaucoup plus élevée que la tension interfaciale polymère/eau. La pression exercée sur les sphères reste toujours proportionnelle à r, et peut être calculée par l'équation de Laplace:

(5)

 $P = \frac{2\gamma}{r}$

où : P = pression de Laplace

 γ = tension superficielle de la phase aqueuse r = rayon des sphères (71) ou rayon de courbure du ménisque aqueux.

La pression capillaire a tendance à compresser les particules de polymère et à faire sortir l'eau de la couche polymérique. Ce processus se déroule jusqu'au moment où l'eau



Figure 6. Action des forces capillaires au niveau des couches denses de particules saturées en eau



Figure 7. Action des forces capillaires, selon Brown (70)



Figure 8. Action des forces de Laplace lors de la fusion de deux particules, selon Dillon (71)

résiduelle ne subsiste qu'au niveau des points de contact entre les particules. L'intervention des forces capillaires au niveau des points de contact entre les particules sphériques de polymère est à l'origine de la fusion de ces dernières.

Le degré de coalescence des particules à ce stade dépendra non seulement de la tension de surface et des propriétés mécaniques de la phase polymérique, mais également de la vitesse de disparition de la phase aqueuse et donc du temps pendant lequel ces forces capillaires vont agir.

Il parait dès lors évident que les conditions de pulvérisation et de séchage (débit de pulvérisation, température, humidité, débit d'air) ainsi que les propriétés de surface du substrat à enrober (porosité, substances hygroscopiques), qui ont une influence sur la vitesse de disparition de l'eau par évaporation ou par absorption, auront une influence critique sur le degré de coalescence des particules de polymère (38).

Lorsque le processus d'enrobage est réalisé dans des conditions d'humidité élevées, la pression capillaire pourra agir pendant une période beaucoup plus longue, et on obtiendra donc une formation de film plus complète. Par contre dans ces conditions, les chances d'agglomération des particules de substrats seront fortement augmentées (collage), et ce d'autant plus que la taille de particules qu'on enrobe est petite [microbilles (pellets) ou fines particules de poudres].

IV.3. Coalescence des particules de polymère à sec "Dry sintering theory"

Historiquement, la première tentative d'explication du processus de formation de film à partir de particules solides de polymère, est celle fournie par Dillon et col. (71). Pour ces auteurs, les forces résultant de la tension superficielle polymère/air engendrées par la courbure négative de la surface des particules (forces de Laplace), fournissent l'énergie nécessaire à la coalescence des sphères (figure 8). Dans ce cas, la détermination des pressions exercées ainsi que du degré de coalescence des particules (équation de Frenkel), peut être effectuée en remplaçant au niveau des équations 1 à 4, la valeur de la tension interfaciale polymère/eau, $\gamma_{p,e}$, par la tension superficielle polymère/air, $\gamma_{p,s}$.

La contribution de ce processus au mécanisme global de formation de film dépend du degré de coalescence des particules de latex à la fin du processus d'évaporation de l'eau. D'autre part, la fusion de ces particules de polymère, sous l'impulsion d'un gradient de pression interne (equ. 3), ne peut s'effectuer que si le polymère présente une déformabilité importante (flux visqueux important, "autohesion").

Généralement la vitesse du processus de "dry sintering" est relativement lente, et dès lors, l'évolution du film par "Further Gradual coalescence" (FGC) peut se poursuivre pendant une période plus ou moins longue après le processus d'enrobage (61).

Enfin, une diffusion lente du solvant résiduel ainsi qu'éventuellement celle du plastifiant peuvent se produire durant cette période d'évolution, ce qui va entraîner une diminution progressive du volume libre du matériau (69).

Durant cette période, les propriétés mécaniques ainsi que la perméabilité du film continuent de changer (54, 73, 74). Ceci peut provoquer des changements importants des cinétiques de libération des substances actives à partir des formes enrobées au cours de leur stockage (75). Afin que les films obtenus à partir des dispersions colloïdales aqueuses de polymères acquièrent leur état final de structuration, on peut envisager un "mûrissement accéléré" des substrats enrobés par chauffage à des températures supérieures à la température de transition vitreuse (Tg) et de ramollissement (Ts) des films.

A cette fin, des études portant sur l'évolution morphologique des films formés à partir de latex, ont été effectuées à différentes températures, pendant des périodes de stockage de durées variables (54, 61, 64). Grâce à l'utilisation de la microscopie électronique à balayage (SEM) et/ou de la microscopie de réplication électronique à transmission (freeze fracture replication-TEM), il a été démontré que les contours des particules de polymère avaient tendance à disparaître progressivement en fonction du temps de mûrissement alors qu'ils étaient parfaitement identifiables à l'issue du processus d'enrobage (65, 66).

Ces phénomènes de mûrissement des films sont de la plus haute importance puisqu'ils conditionnent les cinétiques de libération des principes actifs à partir des formes enrobées à libération contrôlée. C'est la raison pour laquelle une partie substantielle de notre travail expérimental a été consacrée à l'étude de ces phénomènes, particulièrement à l'influence de certains paramètres de formulation (addition de plastifiants, de polymères hydrosolubles) et des conditions de conservation (durée, température, pourcentage d'humidité relative) sur la stabilisation des cinétiques de libération de principes actifs à partir de formes pluri-unitaires enrobées.

V. <u>Principaux paramètres de formulation pouvant influencer le</u> <u>comportement des formes multi-particulaires à libération prolongée,</u> <u>enrobées à l'aide des dispersions colloïdales aqueuses de polymères</u>

En général, lors de la mise au point de formes enrobées à libération prolongée, il est très rare d'obtenir la cinétique de libération désirée pour une substance active donnée en utilisant le polymère filmogène seul.

De ce fait, la présence d'additifs dans la composition des dispersions aqueuses d'enrobage doit être envisagée dans la majorité des cas.

Les raisons principales de leur incorporation sont :

- modifier la structure du film de manière prévisible, afin d'optimiser les propriétés barrières de l'enrobage;
- surmonter certaines déficiences (physiques ou mécaniques) du polymère principal;
- faciliter la coalescence des particules solides de polymère et la structuration du film;
- minimiser le problème de collage durant l'application du film et la conservation;
- améliorer l'aspect final de la forme (texture, coloration).

Les propriétés des films d'enrobage ayant un impact déterminant sur les cinétiques de libération des substances actives, il est, dès lors, essentiel de bien connaître et de bien comprendre l'influence potentielle de l'utilisation d'additifs sur les propriétés des films obtenus. En particulier, il est important de tenir compte des points suivants :

- la compatibilité entre l'additif et la dispersion de polymère (76-78);
- l'influence des additifs sur les caractéristiques de formation de film du latex (22, 52, 79, 80);
- l'influence des additifs sur les propriétés mécaniques et la perméabilité des films (81-84);
- l'uniformité de distribution au sein du film des additifs solides insolubles ou des additifs présentant une faible miscibilité avec le système polymérique utilisé (40, 78, 85, 86).

Les principaux paramètres de formulation (type de polymère, excipients), ainsi que leurs influences potentielles sur les caractéristiques des films, sont repris dans le tableau 3. Tous ces paramètres sont détaillés dans les paragraphes qui suivent.

Tableau 3. P	Principaux	paramètres	de	formulation	et	leurs	influences	potentielles
--------------	------------	------------	----	-------------	----	-------	------------	--------------

Variables de formulation	Influences potentielles		
Type de polymère	Perméabilité de la membrane		
	Formation de film		
	Propriétés mécaniques du film		
Plastifiant (type et concentration)	Flexibilité du film, propriétés mécaniques		
	Coalescence des particules de polymère		
	T_{z} , T_{s} et MFT		
Additifs insolubles	Perméabilité de la membrane		
	Propriétés mécaniques du film		
	Phénomène de collage		
Additifs hydrosolubles	Perméabilité de la membrane		
	Formation de pores		
Concentration en résidu sec de la dispersion	Uniformité de distribution de l'enrobage		
d'enrobage	Processus de séchage		
	Durée de l'opération		
Epaisseur du film	Cinétiques de libération		
	Uniformité de distribution de l'enrobage		
Nature du substrat à enrober	Uniformité de distribution de l'enrobage		
	Quantité d'enrobage à appliquer		
	Interactions, relargage, etc		

V.1. L'influence du type d'agent filmogène utilisé

Actuellement, il semble de plus en plus incontestable que l'utilisation d'un polymère donné, sous forme d'une dispersion colloïdale aqueuse, permet d'obtenir des performances équivalentes à celles obtenues avec des systèmes d'enrobages constitués par une solution organique du même polymère, pour autant que les conditions opératoires appropriées soient respectées (7, 51, 87). D'autre part, dans le cas des dispersions colloïdales aqueuses, les caractéristiques des films obtenus, telles que leurs propriétés mécaniques ou leur perméabilité, seront avant tout dépendantes de la nature de l'agent filmogène (35).

Porter et Ghebre-Sellassie ont étudié l'influence du type de dispersion polymérique aqueuse sur la libération du maléate de chlorpheniramine à partir de pellets enrobés (88). Des cinétiques de libération tout à fait différentes ont été observées par ces auteurs, non seulement dans le cas de pellets enrobés par différents types de polymères acryliques (Eudragit[®] NE30D, RS30D et RL30D), mais également dans le cas des mêmes pellets, enrobés par différentes dispersions commerciales d'éthylcellulose (Aquacoat[®] et Surelease[®]). Lors de l'utilisation des dispersions aqueuses de polymères, il faut noter l'influence déterminante des conditions opératoires adoptées lors des étapes d'enrobage, de séchage et de conservation, ainsi que celle du choix des différents additifs de formulation sur le comportement de la forme enrobée obtenue.

A cet effet, de nombreuses études ont été réalisées de manière à évaluer, dans le cas des formes multi-particulaires enrobées à libération programmée, l'influence des différents paramètres technologiques et de formulation sur les caractéristiques des films obtenus lors de l'utilisation de l'Eudragit[®] NE30D (39, 40-42, 80), des Eudragits[®] RS30D et RL30D (30, 36, 43, 44), de l'Aquacoat[®] (51, 79, 80, 89-93) et enfin du Surelease[®] (21, 51, 52, 94).

Chang et col. (35) ont passé en revue les propriétés de ces différentes dispersions polymériques. Ils ont notamment évalué les conditions d'application, la libération de la théophylline à partir de pellets enrobés, ainsi que les avantages potentiels de l'utilisation des dispersions colloïdales aqueuses en remplacement des systèmes organiques.

En étudiant des films obtenus à partir des dispersions colloïdales aqueuses de polymères acryliques et cellulosiques, Bodmeier et Paeratakul (95) ont démontré que les propriétés mécaniques de ces films, ainsi que l'influence d'un mûrissement sur ces propriétés, étaient tout à fait différentes selon la dispersion aqueuse utilisée. Ils ont notamment montré que les films préparés à partir de l'EC étaient toujours plus durs et plus cassants que ceux préparés à partir des polymères acryliques. Pour ces auteurs, le mûrissement présente un effet minimal sur les propriétés mécaniques des films dans le cas des dispersions aqueuses d'EC.

Une approche proposée par Lehmann (22, 31, 32), applicable essentiellement lors de l'utilisation de dispersions aqueuses de polymères acryliques, est d'utiliser un mélange de dispersions polymériques, de manière à optimiser les propriétés filmogènes des latex et/ou les propriétés barrières des enrobages appliqués. Par exemple, les polymères acryliques sous forme de dispersions aqueuses à 30% ou de poudres dispersibles, telles que l'ester acrylique neutre (Eudragit[®] NE30D), les esters hydrophiles à caractère légèrement cationique (Eudragit[®] RS30D et RL30D), et les copolymères de l'acide méthacrylique à caractère anionique (Eudragit[®] L30D, L100-55, L100 et S100) peuvent être mélangés sans difficultés majeures.

L'Eudragit[®] NE30D, qui possède une valeur de MFT très faible, est un matériau très flexible qui peut être utilisé en association avec des dispersions aqueuses de polymères acryliques plus "durs", de manière à provoquer une réduction des valeurs de Ts et MFT du film combiné, et d'améliorer ainsi les propriétés filmogènes de ces polymères (96).

De la même façon, il est possible de faire varier la perméabilité des enrobages en mélangeant, dans différentes proportions, des dispersions polymériques qui présentent des caractéristiques de solubilité et de perméabilité très diverses (cf chap. III).

Par conséquent, il est possible d'ajuster les propriétés barrières de l'enrobage en fonction des propriétés physico-chimiques et pharmacologiques de la substance active telles que sa solubilité aux différentes valeurs de pH physiologiques, sa perméabilité à travers le film polymérique, et enfin, la vitesse et l'étendue de sa résorption pour les différents sites du TGI. Des films dont la perméabilité est indépendante du pH du milieu de dissolution, peuvent être obtenus en mélangeant, dans différentes proportions, les esters cationiques (RS30D, RL30D) et l'ester neutre (NE30D) de polymères acryliques. Enfin, en mélangeant les esters acryliques avec les polymères acryliques à caractère anionique, qui présentent une solubilité échelonnée dans les limites de pH comprises entre 5.5 et 7, il est possible d'obtenir des films d'enrobage dont la perméabilité augmente en milieu intestinal en fonction de la nature du polymère anionique entérosoluble utilisé et de sa teneur au sein du film.

Les précautions à prendre lors de la préparation de tels mélanges ainsi que leurs applications multiples seront discutées dans la partie expérimentale de ce travail.

V.2. Influence de la nature et de la concentration des plastifiants

Les plastifiants sont utilisés principalement pour améliorer les propriétés mécaniques des films en réduisant leur fragilité à l'éclatement, en augmentant leur flexibilité et en diminuant le module d'élasticité du polymère.

D'autre part, la présence du plastifiant va fortement améliorer les propriétés filmogènes des dispersions colloïdales aqueuses de polymères, notamment en augmentant la déformabilité des particules de latex et en diminuant significativement les températures de transition vitreuse (Tg) du polymère et de ramollissement (Ts) du film, ainsi que la température minimale de formation de film (MFT).

En s'intercalant entre les chaînes du polymère, le plastifiant provoque une diminution des interactions moléculaires au sein du polymère, qui se traduit par une augmentation du volume libre (free volume) et par conséquent, une augmentation de la mobilité des macromolécules.

Etant donné le mécanisme particulier de formation de film à partir des dispersions aqueuses de polymère (cf chap. IV), l'addition d'un plastifiant adéquat sera le plus souvent indispensable pour assurer la formation d'un film continu et homogène, particulièrement lorsque les propriétés thermiques du polymère atteignent des valeurs supérieures aux conditions de température normalement adoptées lors du processus d'enrobage.

Comme on peut le constater à l'examen du tableau 4, un très grand nombre de plastifiants, tant hydrosolubles qu'insolubles dans l'eau, sont disponibles pour l'enrobage des formes pharmaceutiques solides. Ils sont généralement choisis en fonction leur compatibilité et de leur efficacité avec le système polymérique utilisé.

La compatibilité du plastifiant avec le filmogène est le plus souvent évaluée par une analyse de leurs interactions thermodynamiques, obtenues par la détermination des paramètres de solubilité (δ) d'Hildebrand, qui donne une idée de la solubilité du plastifiant dans le polymère (78, 97).

Une alternative à l'évaluation du paramètre de solubilité consiste à recourir à la notion du coefficient d'interaction χ proposé par Flory et Huggins (60). Ce coefficient caractérise

l'affinité entre le plastifiant et le polymère et permet de prédire, dans une large mesure, outre leur compatibilité, la permanence du plastifiant (sa capacité à rester dans le film au cours de la conservation) et son influence sur les propriétés mécaniques des films. Une valeur de χ inférieure à 0.5 signifie que le polymère et le solvant (plastifiant) sont miscibles en toutes proportions.

Tableau 4. Principaux plastifiants utilises pour l'enrobage des formes pharmaceutique	ableau 4
----------------------------------------------------------------------------------------------	----------

Esters phtaliques	Esters citriques	Esters phosphoriques	
Diméthyl phtalate	Triéthyl citrate	Triéthyl phosphate	
Diéthyl phtalate	Tributyl citrate	Tricrésyl phosphate	
Dibutyl phtalate Acétyltriéthyl citrate		Triphényl phosphate	
Diisopropyl phtalate Acétyltributyl citrate			
Dioctyl phtalate			
Autres esters	Huiles	Autres plastifiants	
Butyl stéarate	Huiles minérales (purifiées)	Acide oléique	
Dibutyl sebaçate	Huile de ricin	Acide stéarique	
Dibutyl tartrate	Huile de maïs	Alcool cétylique	
Diisobutyl adipate	Huile de coton	Alcool myristique	
Glycérol monostéarate	Autres huiles	Propylène glycol	
Triacétine (triacétate de glycé	erol)	Glycérine	
Tributvrine		PEG 4000, 6000	

De la même manière, la détermination de la viscosité intrinsèque a été utilisée pour évaluer la compatibilité entre une série d'esters phtaliques et différentes variétés d'éthylcellulose (98, 99).

Enfin, il est également possible d'évaluer la compatibilité entre les plastifiants et les polymères en déterminant la température de dissolution (DT) ainsi que le point de trouble (CP, cloud point) de ces derniers dans les plastifiants. Ces deux paramètres sont, en effet,

les reflets respectifs de la capacité d'un plastifiant à rompre les liens existant entre les molécules d'un polymère et des forces d'interaction polymère-plastifiant. Nagakami et col. (53) ont démontré que, dans les cas des polymères cellulosiques et acryliques, les plastifiants qui possédaient les valeurs de DT et CP les plus faibles présentaient la meilleure compatibilité avec ces polymères.

L'efficacité d'un plastifiant est généralement évaluée par la mesure de son impact sur les températures Tg, Ts et MFT du polymère : plus le rapport abaissement de ces températures / concentration en plastifiant est élevé, plus le plastifiant est efficace (100).

Les concentrations usuelles en plastifiants varient le plus souvent entre 10 et 30 % m/m par rapport au polymère filmogène principal (27). Une concentration trop faible en plastifiant conduit généralement à la formation d'un film discontinu; d'autre part, la quantité de plastifiant est limitée, en pratique, aux teneurs à partir desquelles les produits deviennent collants lors de l'enrobage et/ou du stockage. Un problème d'agglomération ou de collage peut survenir, lorsque la valeur de Ts du film obtenu à partir du polymère plastifié est inférieure à 50-60 °C (96).

De plus, bien que l'utilisation de plastifiants constitue la méthode de choix pour faciliter la formation d'un film, celle-ci peut très bien être inachevée à la fin du processus d'enrobage. En pratique, on considère que l'adoption d'une température d'application de 10-20 °C supérieure à la valeur de MFT de la dispersion aqueuse du polymère est nécessaire pour favoriser le processus de coalescence des particules de polymère durant le procédé d'enrobage (22). Dans le cas de l'Eudragit[®] NE30D, qui possède une valeur de MFT très faible (5 °C), l'utilisation d'un plastifiant est déconseillée sous peine de provoquer une agglutination trop importante des noyaux lors des étapes d'enrobage et de séchage (39). La formation d'un film continu peut s'effectuer, dans ce cas, pour des températures d'application proche de la température ambiante (26 à 28 °C). Cette caractéristique de l'Eudragit[®] NE30D peut être mise à profit dans le but d'améliorer la formation et les propriétés mécaniques des films de polymères acryliques plus durs (effet plastifiant) en utilisant des mélanges de polymères (31, 32).

De nombreuses études ont été réalisées pour évaluer l'influence de l'addition de plastifiants sur les propriétés thermiques et mécaniques des films obtenus à partir des dispersions aqueuses de polymères acryliques pour enrobage. Une synthèse des résultats obtenus a été réalisée par Lehmann (22); les principaux enseignements de ces études sont repris ci-dessous.

Dans le cas des dispersions aqueuses des esters de polymères acryliques à caractère cationique (Eudragits[®] RS30D et RL30D), il est recommandé d'utiliser essentiellement des plastifiants tels que la triacétine (TA), le triéthylcitrate (TEC) ou le diéthylphtalate (DEP) à des concentrations pouvant varier entre 10 et 20 % m/m par rapport au polymère. Les plastifiants moins hydrosolubles tels que l'acétyl-triéthylcitrate (ATEC), le tributylcitrate (TBC), l'acétyl-tributylcitrate (ATBC) ainsi que le dibutylphtalate (DBP) peuvent également convenir. Par contre, le PEG 6000 n'a pratiquement pas d'effet sur la MFT des Eudragits[®] RS30D et RL30D.

Dans le cas des copolymères de l'acide méthacrylique, les plastifiants présentant le caractère le plus hydrophile, tels que le propylène glycol (PG), la TA, le TEC et le PEG 6000, semblent provoquer la diminution la plus importante des valeurs de MFT des dispersions aqueuses. Pour ces polymères, Gutiérrez et McGinity (49) ont montré que l'efficacité du plastifiant dépendait non seulement de son hydrosolubilité, mais aussi de sa structure chimique et, en particulier, de sa taille moléculaire qui conditionne les possibilités d'interactions du plastifiant avec les chaînes de polymère.

L'utilisation de ces plastifiants à la concentration de 10 % m/m par rapport au polymère suffit généralement dans le cas du poly(MA-EA) 1:1 (Eudragit[®] L30D ou Eudragit[®] L100-55 redispersé) pour amener la valeur de MFT aux environs de 0 à 10 °C qui peut être considérée comme optimale pour obtenir une formation d'un film convenable lorsqu'on adopte des températures de travail de l'ordre de 20 à 30 °C.

Par contre, dans le cas des poly(MA-MMA) 1:1 et poly(MA-MMA) 1:2 (redispersés dans l'eau), des concentrations en plastifiants de l'ordre de 40 à 50 % m/m par rapport au polymère sont nécessaires pour abaisser les valeurs de la MFT aux environs de 15 à 25 °C.

Fukumori et col. (96), étudiant la relation existant entre le Ts des dispersions aqueuses de polymères acryliques (Eudragits[•] L30D, RS30D et NE30D), la concentration en triacétine (TA) et le degré de formation de film, ont montré, qu'en général, l'addition d'un plastifiant efficace provoquait une diminution sensible de la valeur du Ts et améliorait la qualité des films obtenus à la fin du processus d'enrobage. Par contre, en comparant le degré de formation des films obtenus à partir de ces différents dérivés acryliques, ils ont constaté que, malgré une valeur de Ts plus élevée, la formation des films est plus complète dans le cas du L30D (91 °C, dispersion contenant 10% de TA) que dans les cas du NE30D (18 °C) et du RS30D (49 °C, dispersion contenant 10% de TA). Cette différence a été expliquée par la faible valeur de MFT (27 °C), la faible taille des particules de polymère et la plus grande hydrophilie de l'Eudragit^{*} L30D comparativement aux autres dispersions acryliques.

Il faut signaler, à ce propos, que l'agent de dispersion (l'eau) joue le rôle de "plastifiant temporaire", spécialement de le cas du poly(MA-EA) 1:1 qui est le dérivé anionique le plus hydrophile pour lequel les valeurs de MFT des dispersions aqueuses sont faibles comparativement aux valeurs de Tg du polymère sec (22). L'hydratation des particules de polymère, due à la formation de liens-H entre les groupements carboxyliques et les molécules d'eau, serait responsable de la plus grande déformabilité des particules (38, 95).

Pour des raisons similaires, Nagakami et col. (53) ont montré que la teneur en eau résiduelle influence fortement la Tg des films d'Eudragit[®] L30D. La température de transition vitreuse des films d'Eudragit[®] L30D varie, en effet, de 91 °C à 48 °C lorsque la teneur en eau résiduelle des films augmente de 1.9 à 7.9 %.

Dans le cas des dispersions aqueuses d'éthylcellulose, l'importance du choix du type de plastifiant et de sa concentration a également été largement décrite dans la littérature (51, 90, 100, 101).

Dans ce cas, le temps de contact entre le plastifiant et la dispersion aqueuse d'éthylcellulose (Aquacoat[®]) semble exercer une influence importante sur les caractéristiques des enrobages obtenus. Lors de l'utilisation du dibutyl sébaçate (DBS), Iyer et col. (51) préconisent l'adoption d'un temps de mélange minimal de 30 minutes avant d'utiliser la dispersion pour l'enrobage. Toutefois, pour ces auteurs, les performances de cette dispersion semblent inférieures à celle du Surelease[®] qui est une dispersion aqueuse commerciale d'EC où le plastifiant a été introduit lors de la fabrication du pseudolatex (cf chap. III).

Par contre, Lippold et col. (101) ont montré que, lors de l'utilisation du DBS ou du diéthylphtalate (DEP), un temps approximatif de contact de 5 à 10 h entre le plastifiant et la dispersion aqueuse était nécessaire pour développer une interaction effective entre le polymère et le plastifiant. Cette interaction a été mise en évidence par la mesure de l'influence du temps de contact sur la MFT de la dispersion d'EC.

Les aspects théoriques de la cinétique de diffusion du plastifiant à l'intérieur des particules de latex et du gonflement de ces dernières ont été développés par Morton et col.

(102). La structure chimique et la taille des molécules de plastifiant, qui influencent le coefficient de diffusion du plastifiant au sein du polymère, jouent un rôle important. Pour les plastifiants très peu solubles dans l'eau, le gonflement des particules est d'autant plus grand que le coefficient d'interaction χ plastifiant-polymère est petit.

Dans le cas d'une dispersion aqueuse d'éthylcellulose, des études réalisées sur la distribution du plastifiant entre les phases aqueuse et polymérique, ont montré que le partage du plastifiant dépendait à la fois de sa nature (notamment de son hydrosolubilité), de sa concentration et de la concentration en substances solides de la dispersion polymérique (103). Les plastifiants insolubles dans l'eau sont principalement distribués à l'intérieur des particules de polymère, et ce d'autant plus que la teneur en résidu sec de la dispersion polymérique est élevée. Il est, dès lors, recommandé d'effectuer un mélange préalable entre le plastifiant et la dispersion polymérique non diluée avant d'additionner les autres ingrédients nécessaires à la réalisation de l'opération d'enrobage.

Il faut également signaler que l'hydrosolubilité du plastifiant peut fortement influencer la perméabilité des enrobages vis-à-vis des substances actives. En effet, différents auteurs ont mis en évidence une libération de ces plastifiants, ainsi que l'apparition de pores au sein des films, lors du contact de ces derniers avec le milieu de dissolution (95, 104, 105). Le nombre et le diamètre des pores apparaissant au sein du film dépend généralement de la concentration du plastifiant dans le film (105).

Enfin, l'utilisation de mélanges de polymères peut nécessiter l'addition de plus d'un plastifiant dans certains cas, particulièrement lorsque les deux polymères ne sont pas totalement miscibles et qu'une séparation de phase se produit. Pour des mélanges EC/HPMC, Sakelariou et col. (86) ont pu mettre en évidence des interactions différentes entre les plastifiants et chaque composant du mélange, qui se traduisent par un partage préférentiel du DEP vers la phase riche en EC et du PEG 400 vers la phase riche en HPMC.

V.3. L'influence de l'incorporation de substances solides insolubles

Les additifs solides insolubles dans l'eau peuvent être utilisés lors de l'enrobage avec les dispersions aqueuses de polymères en tant que pigments, diluants, antiadhérents ou anticoagulants.

Le dioxyde de titane, les colorants alimentaires, les laques colorantes et les oxydes de fer

peuvent être utilisés en tant que pigments pour colorer l'enrobage (76, 106). Dans le cas des dispersion colloïdales de polymères acryliques, le dépôt d'une couche de pigment d'environ 2-3 mg/cm² est nécessaire pour obtenir une coloration uniforme à la surface des particules enrobées (12, 22).

Le talc, le kaolin, le stéarate de magnésium ou toute autre substance solide insoluble dans l'eau peuvent servir d'agents diluants de la membrane ou d'antiadhérents pour réduire les problèmes de collage entre les particules enrobées durant les opérations d'enrobage et le stockage des produits finis (40, 41, 88).

Les agents anticoagulants (stabilisants) sont utilisés pour empêcher un contact direct entre les particules solides de polymère en suspension et ainsi éviter leur coagulation. (cf II.3).

La présence de ces additifs va influencer les caractéristiques de perméabilité de la membrane. En effet, différents facteurs tels que, la concentration et la distribution de l'additif, son caractère hydrophile ou hydrophobe, ainsi que son influence sur la microstructure de l'enrobage vont fortement influencer la perméabilité à la vapeur d'eau des films obtenus (107, 108).

L'effet de la concentration en additifs solides dépend fortement de la capacité du polymère à incorporer des quantités plus ou moins importantes de pigments. Généralement, plus la concentration de ces substances insolubles est élevée, plus la perméabilité de la membrane augmente suite à l'augmentation de la porosité du film. L'incorporation de quantités excessives d'additifs aura tendance à compromettre l'intégrité du film (39, 40).

Il faut signaler à ce propos, qu'à la fois la taille et la forme des particules solides dispersées au sein de la matrice polymérique peuvent influencer de manière significative la porosité du film obtenu.

Les dérivés acryliques présentent généralement une très grande capacité d'incorporation de pigment (high pigment binding capacity). Dès lors, l'incorporation de deux à trois parties en poids d'additifs solides pour une partie en poids de polymère acrylique (poids sec) peut être envisagée sans provoquer de modifications majeures des caractéristiques des films obtenus (12, 22).

L'utilisation de substances solides insolubles telles que le talc et le kaolin, en association avec l'Eudragit[®] NE30D, a été envisagée par Ghebre-sellassie et col. (40, 41) pour la formulation de microbilles enrobées à libération prolongée. En général, l'addition de 5 à 50 % m/m d'additifs par rapport au poids de polymère sec, permet d'obtenir des formes à libération

modifiée satisfaisantes. L'utilisation de quantités de substances solides supérieures à 200 % du poids de polymère(s) ne sera envisagée que dans le cas des formes enrobées à libération immédiate (39).

La présence de ces substances solides permet non seulement de réduire le problème du collage inhérent à l'utilisation de ce polymère, mais également d'obtenir la programmation de la libération de la substance active à partir de la forme enrobée, sans entraver de manière significative les propriétés protectrices de la membrane telles que sa perméabilité à la vapeur d'eau ou sa résistance mécanique. Des résultats similaires ont été obtenus lors de l'incorporation des mêmes additifs insolubles aux Eudragits[®] RS30D et RL30D (36, 44).

L'homogénéité des enrobages obtenus en présence des substances solides dispersées a été démontrée à la fois par des études de dissolution et par une technique microanalytique utilisant un spectrophotomètre R-X. D'autre part, l'analyse de la morphologie de surface de microbilles par SEM, avant et après dissolution, semble indiquer que l'adsorption physique de l'additif solide au sein de la matrice polymérique est permanente (40).

Enfin, bien que les taux de déposition en polymère à la surface du substrat soient très élevés lors de la pulvérisation des dispersions colloïdales aqueuses et comparables à ceux rencontrés pour des solutions aqueuses de polymères hydrophiles, dans certains cas, des pertes relativement importantes en pigments (30 à 40 %) ont été constatées (38). Ces pertes ne semblent pas dépendre de la valeur de Ts du système polymérique utilisé et proviendraient principalement de l'atomisation des particules de pigment lors de la pulvérisation de la dispersion d'enrobage sur les particules de substrat.

V.4. L'influence de la présence de substances hydrosolubles favorisant la formation de pores au sein du film

Lors de la formulation de formes enrobées à libération contrôlée, il est souvent nécessaire d'incorporer au sein du film, des substances qui augmentent la perméabilité de l'enrobage. L'incorporation d'additifs favorisant la formation de pores est d'autant plus nécessaire que la constante de diffusion de la substance active à travers le film est faible, que la perméabilité de la membrane à l'eau est faible et que la taille des particules de substrat à enrober est grande (faible surface d'échange).

Lorsque la substance active est très peu soluble dans l'eau ou diffuse difficilement à

travers le film, l'incorporation d'additifs hydrosolubles au sein de la membrane permet généralement d'augmenter sensiblement le pourcentage de film déposé de manière à diminuer le risque d'obtention d'une pellicule non uniforme autour des noyaux sans trop affecter les caractéristiques de libération.

Porter et Ghebre-Sellassie (88) ont montré qu'en l'absence de ce type d'additifs, les cinétiques de libération du propranolol, à partir de pellets enrobés par le Surelease^{*}, étaient très sensibles aux faibles variations de quantité de film déposé. Cette forte sensibilité pouvant entraîner l'apparition de sérieux problèmes lors de la production de ce type de formes à l'échelle industrielle (transposition d'échelle, grande variabilité entre lots de production), l'incorporation de faibles quantités de HPMC dans l'enrobage a permis d'aplanir ces difficultés.

Il faut également signaler à ce propos l'impact de la perméabilité à l'eau des films sur le processus hydrodynamique de dissolution des substances actives. Contrairement aux dispersions aqueuses de polymères couramment utilisées pour l'enrobage de formes pharmaceutiques, les films obtenus à partir de latex à base d'élastomères de silicone, sont totalement imperméables à l'eau et nécessitent impérativement l'usage d'additifs permettant la formation de pores. Li et Peck (109, 110) ont démontré qu'il était possible d'obtenir une libération d'ordre 0 du chlorure de potassium à partir de comprimés enrobés, pour des durées supérieures à 12 heures, par introduction de 20% de PEG 8000 au sein de la membrane. Dans ce cas, le mécanisme de libération du KCl est une diffusion à travers les pores aqueux de la membrane, sous l'impulsion d'une pression osmotique induite par le noyau saturé en sel (110).

Lors du choix de ce type de substances, il est très important de faire la distinction entre les polymères hydrosolubles tels que les éthers cellulosiques (HPMC, HPC, MC) et les substances hydrosolubles de faible poids moléculaire (lactose, urée).

En effet, contrairement aux substances de faible poids moléculaire, la présence de polymères hydrosolubles au sein du film ne conduit généralement pas à la formation d'une structure poreuse bien définie; la masse moléculaire élevée de ces derniers empêche généralement leur relargage total de l'enrobage. Lindstedt et col. (111, 112) ainsi que Hjärtstam et col. (113) ont néanmoins démontré, pour des films composés de mélanges EC - HPMC, que l'HPMC pouvait diffuser à partir de la membrane tout en provoquant la formation de pores lorsque

sa concentration dans le film dépasse 20%.

A ce propos, Sato et Kim (114) ont montré que la diffusion des macromolécules au sein d'une membrane polymérique pouvait s'effectuer, en fonction de la méthode de fabrication de la membrane, soit à travers les pores remplis d'eau, soit à travers le réseau polymérique.

Bien que l'addition de substances favorisant la formation de pores soit largement répandue lors de l'utilisation des dispersions colloïdales aqueuses de polymères, certaines particularités de ces systèmes d'enrobage doivent être prises en considération parce que ces additifs sont généralement localisés en dehors des particules de latex :

- la distribution de l'additif au sein du film sera plus hétérogène que dans les systèmes d'enrobage constitués par une solution de polymère (88);
- contrairement aux systèmes d'enrobage utilisant une solution organique de polymère dans laquelle les additifs hydrosolubles sont généralement dispersés à l'état particulaire (état macroporeux), ceux-ci sont dispersés à l'état moléculaire dans les dispersions polymériques aqueuses et conduisent donc à la formation de pores de très petite taille (le coefficient de diffusion du principe actif à travers les pores sera fortement dépendant de la taille des molécules) (52);
- la coalescence des particules de latex peut être affectée lorsque des concentrations élevées en additifs (surtout dans le cas des polymères) sont utilisées (52, 79, 93);
- l'influence des additifs sur les propriétés mécaniques des enrobages est potentiellement plus élevée dans le cas des films préparés à partir des dispersions aqueuses de polymères (88);
- les latex présentent généralement une compatibilité limitée avec les dérivés cellulosiques hydrosolubles (HPMC, MC) qui peuvent entraîner une agglomération et une coagulation lente de la dispersion colloïdale polymérique (22, 39).

Dans le cas des dispersions aqueuses de polymères acryliques, l'addition de substances hydrosolubles ou gonflant au contact de l'eau, telles que le saccharose, le lactose, l'amidon, la cellulose microcristalline colloïdale, la polyvinyle pyrrolidone, l'alcool polyvinylique et, dans certaines conditions, les éthers cellulosiques (HPMC, HPC et MC) peut être envisagée pour augmenter et/ou contrôler la perméabilité des films (12, 22, 39).

Van Bommel et col. ont proposé l'utilisation de la substance active à l'état dispersé dans les films obtenus à partir d'une solution éthanolique d'EC, dans le but de provoquer la formation de pores (115). Il faut également signaler que l'addition de PA hydrosolubles au sein des films a aussi été envisagée dans le cas des dispersions aqueuses d'EC pour lesquelles on constate généralement l'apparition de pores de petite taille (116).

Bodemeier et Paeratakul (117, 118) ont préconisé l'utilisation du phosphate de calcium, qui présente une solubilité pH-dépendante, à l'état dispersé dans les enrobages formés à partir de latex. Le relargage de cet additif aux valeurs de pH gastriques, permet la formation de pores plus larges au sein du film (état macroporeux).

La présence d'agents tensioactifs hydrosolubles dans les dispersions aqueuses commerciales de polymères, additionnés pour stabiliser les dispersions, peut également influencer la perméabilité des films. A ce propos, bien que le composant polymérique de l'Aquacoat[®] et du Surelease[®] soit l'éthylcellulose dans les deux cas, on a constaté une différence importante entre les profils de libération de la substance active à partir des formes pelliculées à l'aide de ces deux dispersions commerciales. La libération du chlorhydrate de propranolol à partir de pellets enrobés avec l'Aquacoat[®] est plus importante à pH 7.5 qu'aux valeurs de pH comprises entre 1.2 et 4.5, tandis que la libération est beaucoup moins dépendante des valeurs de pH du milieu de dissolution dans le cas de pellets enrobés avec le Surelease[®] (119).

Des résultats similaires ont été obtenus pour des pellets de théophylline (35) et de phénylpropanolamine (80) enrobés avec l'Aquacoat^{*}; par contre la libération de ces substances n'est pratiquement pas influencée par le pH du milieu lorsque ces pellets sont enrobés par l'Eudragit^{*} NE30D ou RS30D.

Cette pH-dépendance de la libération des substances actives à partir des pellets enrobés par l'Aquacoat^{*} a été attribuée à la présence, au sein de la dispersion commerciale, de laurylsulfate de sodium dont les propriétés tensioactives sont dépendantes du pH (91).

Lindholm et col. (120) ont même envisagé l'incorporation d'un agent tensioactif (polysorbate 20) dans les films d'EC pour contrôler la libération du PA à partir de comprimés enrobés.

Enfin, différentes études ont montré qu'il était possible de contrôler la porosité des films d'éthylcellulose, et donc les cinétiques de libération des substances actives, en incorporant aux solutions (alcooliques) d'enrobages des quantités bien déterminées d'eau qui va jouer le rôle de "non-solvant" (121, 122). La formation spontanée du film poreux durant le processus de pulvérisation du mélange ternaire éthylcellulose-éthanol-eau, est basée sur le principe de séparation de phase (122, 123). Ces films microporeux présentent une résistance mécanique suffisante qui permet leur utilisation pour la préparation de formes enrobées à libération programmée (124). La libération de la substance active à partir de ces membranes s'effectue principalement à travers les pores de l'enrobage sous l'impulsion de la pression osmotique interne (125) (cf chap. VII).

La formation de films microporeux à partir de dispersions aqueuses d'éthylcellulose, obtenue grâce à l'addition, en quantités adéquates, d'agents très hydrosolubles tels que l'urée, a été mise à profit pour la préparation de pompes osmotiques unitaires de type OROS (111, 126).

V.5. L'influence de la quantité de film déposée

La libération des principes actifs à partir des formes enrobées à libération programmée s'effectuant, après solubilisation au niveau du noyau, par diffusion à travers le film d'enrobage, l'épaisseur du film déposé influence de manière significative la cinétique de libération au même titre que d'autres facteurs tels que la porosité, la tortuosité et la surface d'échange (cf chap. VII).

Comme on peut s'y attendre, une augmentation de la quantité de film déposée provoque une augmentation de l'épaisseur de l'enrobage et donc de la longueur de diffusion de la substance active, ce qui se traduit par une diminution de la vitesse de libération de cette dernière.

D'après Zhang et coll. (127), une modification fondamentale de la structure de la membrane se produit lorsque la quantité de film déposée augmente. Cette modification peut s'exprimer dans certains cas par un changement de la cinétique et du mécanisme de libération de la substance active (paracétamol) à partir de microbilles enrobées (Aquacoat^{*}). Pour décrire ce phénomène, ces auteurs ont suggéré que :

 pour de faibles quantités d'enrobage appliquées, des imperfections (ou pores) existant au sein de la membrane, permettent à la substance active d'être libérée facilement à travers ce réseau poreux rempli de liquide (film discontinu). Dans ce cas, la libération de la substance est linéaire en fonction de la racine carrée du temps;

- pour des quantités plus élevées d'enrobage, les pores deviennent suffisamment obturés pour que la libération de la substance active s'effectue par diffusion à travers une membrane intacte (continue) suivant une cinétique d'ordre 0;
- le point de transition, à partir duquel la libération du principe actif commence à correspondre à une cinétique d'ordre 0, a été appelé la quantité critique d'enrobage.

Ces auteurs ont développé un modèle mathématique qui permet de caractériser la libération de la substance active dans ces conditions. Ce modèle résulte de la combinaison d'une part, d'un modèle permettant d'expliquer la sortie d'une substance dispersée au sein d'un système matriciel poreux (128-130), et d'autre part, d'un modèle permettant d'expliquer le passage d'une substance dissoute à travers une membrane barrière (131-132). Selon ce modèle, la quantité de substance libérée (par unité de surface), Q_t , au temps t est donnée par :

(6)
$$Q_{t} = [(2D_{a}\frac{\epsilon}{\tau}C_{s}A)^{1/2} - kL]t^{1/2} + \frac{D_{m}K_{m}\omega C_{s}}{L}t$$

Où L représente l'épaisseur de l'enrobage, D_a et D_m représentent respectivement les coefficients de diffusion de la substance dans l'eau et la membrane; C_a la solubilité de la substance dans l'eau; K_m le coefficient de partage de la substance entre l'eau et la phase polymérique; A la concentration de la substance dans le noyau, lequel possède une porosité ϵ et une tortuosité τ ; k et ω étant des constantes.

D'après cette équation, on peut constater que la libération de la substance active est à la fois dépendante des caractéristiques du noyau (ingrédients de formulation, méthode de fabrication) ainsi que de la composition et de la structure de la membrane.

D'autre part, ces auteurs ont également démontré que la quantité critique d'enrobage, qui correspond au % de film à partir duquel la libération du principe actif est totalement contrôlée par la membrane barrière, est inversement proportionnelle à la taille et à la densité des microbilles (133).

Il apparaît dès lors évident, que pour un substrat donné, la variation des quantités de

film déposées à la surface des noyaux est un des moyens les plus efficaces pour contrôler la libération de la substance active. Comme signalé précédemment (V.4.), de fortes variations de libération de la substance active consécutives à de faibles variations de la quantité d'enrobage déposée, peuvent être diminuées par l'introduction, au sein de l'enrobage, d'agents hydrosolubles favorisant la formation de pores.

V.6. L'influence de la nature du substrat à enrober

Différents types de substrats tels que les comprimés, les granulés, les sphéroïdes, les cristaux de principe actif ou même les résines échangeuses d'ions peuvent être utilisés pour la fabrication de formes pharmaceutiques enrobées à libération contrôlée. Il est tout à fait évident que les caractéristiques physiques (taille, forme, état de surface, ...), chimiques (type de principe actif, excipients,...) et mécaniques (friabilité) du substrat à enrober sont susceptibles de jouer un rôle significatif dans le comportement du produit final enrobé.

Le terme "pellets" ou "microbilles" désigne généralement des particules de type sphéroïde contenant la substance active soit en surface (technique de montage en couches multiples) soit distribuée dans toute la masse (technique d'extrusion /sphéronisation) du grain.

La fabrication des pellets par la technique de montage consiste à appliquer une solution (91, 92, 134-136), une suspension (137) ou une poudre (41) contenant la substance active et le plus souvent des excipients (agent liants, poudres de charge), sur la surface de granules de nonpareils (pellets neutres composé principalement de saccharose et d'amidon). La technique de montage à partir d'une solution ou d'une suspension de principe actif est généralement employée pour la préparation de microbilles faiblement à moyennement chargées en substance active. Il s'agit en général d'une technique très simple, sauf dans les cas de montage à l'aide de poudres pour lesquels peuvent surgir des problèmes d'adhésion ou d'uniformité de répartition des particules à la surface des pellets neutres (136).

Le procédé de montage peut faire appel à l'utilisation de tous les types d'équipement pour enrobage, bien que, dans la plupart des cas, les appareils faisant appel au principe du lit d'air fluidisé soient préférés pour leur meilleure capacité de séchage et d'homogénéisation.

La fabrication des pellets par la technique d'extrusion/sphéronisation est un procédé multi-étapes qui est principalement utilisé pour la préparation de sphéroïdes fortement chargés en substance active. La préparation de ces pellets, composés d'un mélange de substance active et d'excipients appropriés, nécessite la combinaison de différents techniques de mélange, d'agglomération (granulation), d'extrusion (formation de cylindres) et de sphéronisation. L'influence des conditions opératoires (type de sphéroniseur, vitesse de rotation, temps) ainsi que du choix du liquide de granulation et de l'agent liant sur la qualité des pellets obtenus par cette technique a été largement décrite dans la littérature (138-144).

En fonction de la technique de préparation adoptée et des propriétés physicochimiques de la substance active et des excipients, les propriétés chimiques, physiques et mécaniques des microbilles obtenues peuvent fortement varier. Etant donné qu'il peut exister au niveau du substrat un nombre très élevé de facteurs susceptibles d'avoir un effet potentiel sur les caractéristiques des pellets (tableau 5), une évaluation et une caractérisation systématique des microbilles avant l'application de la couche d'enrobage barrière semble donc indispensable.

Tableau 5. Exemples de paramètres et leurs effets potentiels sur les caractéristiques des pellets

Paramètre	Influence potentielle		
Taille du substrat	Surface totale du lot à couvrir		
	Quantité d'enrobage à appliquer		
Distribution de taille	Surface totale du lot à couvrir		
	Variabilité de la surface pour différents lots		
Porosité de surface	Surface totale du lot à couvrir		
Densité	Uniformité de distribution de l'enrobage		
Friabilité	Erosion du PA durant l'opération d'enrobage		
Propriétés chimiques	Interactions avec l'enrobage		
du PA	Coefficient de diffusion et de partage dans le film Apparition d'effets osmotiques		
Solubilité du PA	Vitesse de libération du PA		
	Possibilité de relargage du PA à partir du noyau durant l'opération d'enrobage		
Masse moléculaire du PA	Capacité du PA de passer à travers l'enrobage		
Type d'excipients	Possibilité d'absorption de liquide par le noyau durant l'opération d'enrobage		
	Capacité du noyau à absorber les fluides du TG Apparition d'effets osmotiques		

V.6.1. L'influence des propriétés physiques du substrat

Parmi les caractéristiques majeures des formes multi-particulaires comme les microbilles on peut citer leur taille relativement petite, la distribution des tailles qui peut être relativement large au sein d'un lot et enfin les caractéristiques de surface relativement mal définies.

Lorsqu'on procède à l'enrobage de microbilles, la surface à couvrir est très grande et peut varier fortement d'un lot à l'autre du même produit.

Pour une formulation donnée, une variation trop importante de la taille des particules à enrober va fortement affecter la surface totale à couvrir par le film (l'influence de la taille des particules est plus marquée pour des pellets ayant une taille inférieure à 0.5 - 1.0 mm). Lorsqu'on applique une quantité d'enrobage correspondant à un accroissement de poids bien déterminé des noyaux, une variation de surface sera à l'origine d'une variation de l'épaisseur du film déposé, et, par conséquent, de la vitesse de libération de la substance active (145-147).

Ainsi, Jones (148) a montré que la quantité théorique d'enrobage nécessaire, exprimée en pourcentage d'accroissement de poids, pour obtenir un film de 10 μ m d'épaisseur variait de 1.2 % à 163.5 % pour des particules sphériques ayant un diamètre moyen respectif de 4 mm et 44 μ m.

Li et coll. (149) ont développé une méthode, basée sur l'établissement préalable de "courbes standards" de dissolution d'un principe actif donné en fonction de l'épaisseur du film, qui permet d'enrober de manière contrôlée des lots de particules présentant des tailles granulométriques non uniformes. Cette méthode permet d'ajuster, par la connaissance de la surface spécifique de chaque lot à enrober, la quantité d'enrobage nécessaire de manière à obtenir pour tous les lots une épaisseur de film constante (quantité d'enrobage par unité de surface).

Il est important de signaler que la variation de la taille moyenne et de la distribution de taille des pellets a non seulement une influence sur la surface total à couvrir, mais possède également une influence néfaste sur la distribution homogène du film sur toute les particules à enrober, notamment, lorsque les microbilles sont enrobées dans un appareillage utilisant le principe du lit d'air fluidisé (148). En effet, durant le procédé d'enrobage dans ce type d'appareil, les pellets sont mis en mouvement de manière randomisée au niveau de la chambre de pulvérisation; la distance parcourue par les pellets durant la fluidisation et donc leurs temps de résidence au niveau de la zone de pulvérisation, sont à la fois dépendants de la taille et de la densité des particules. Wesdyk et coll. (150, 151) ont montré que cette différence de vélocité, obtenue dans le cas de particules polydisperses, se traduisait par le dépôt d'un film plus épais sur les pellets les plus lourds et les plus gros.

De manière à éviter cette variabilité au niveau de la taille et de la distribution de taille du substrat, Munday et Fassihi (152, 153) ont proposé l'utilisation de minicomprimés (3 mm de diamètre) de théophylline pour la préparation de formes enrobées à libération prolongée.

Il faut également signaler l'influence de la topographie de surface ainsi que celle de la porosité sur la surface spécifique des particules à enrober et, par le fait même, sur la quantité de matériaux d'enrobage nécessaire pour contrôler la libération de la substance active. Les propriétés de surface des microbilles vont dépendre essentiellement des propriétés physico-chimiques des ingrédients utilisés ainsi que de la méthode et des conditions de préparation.

Pour une quantité déterminée d'enrobage déposée, les pellets à surface lisse et régulière sont généralement caractérisées par des cinétiques de libération plus faibles que celles de pellets à surface rugueuse ou poreuse. Porter (52) a étudié l'influence de la technique de fabrication de pellets contenant du chlorhydrate de propranolol, obtenus soit par le procédé de montage (pulvérisation d'une solution du PA) soit par le procédé d'extrusion-sphéronisation, sur la cinétique de libération à partir de pellets enrobés par le Surelease[®]: la libération plus lente à partir des pellets obtenus par le procédé de montage du PA a été attribuée à l'obtention de particules plus lisses et moins poreuses. Ces résultats sont similaires à ceux obtenus par Zhang et coll. (133) qui ont montré que la quantité critique d'enrobage (cf V.5.) dépendait du mode de préparation des pellets.

La porosité du substrat influence les caractéristiques de libération de la substance active à partir pellets enrobés par les dispersions aqueuses de polymères, en interférant dans le mécanisme de formation du film (cf chap. IV).

En effet, pendant la pulvérisation du latex, la pénétration trop rapide de l'eau au sein d'un substrat poreux est non seulement défavorable au développement des forces capillaires, mais, en plus, diminue le temps pendant lequel ces forces agissent et, par conséquent, est à l'origine de la coalescence incomplète des particules polymériques.

A ce propos, Protzman et Brown (154) ont signalé que l'application d'une dispersion aqueuse

de copoly (EA-MMA) sur une surface poreuse conduit le plus souvent à des valeurs de MFT significativement plus élevées.

Puisque la quantité d'eau pénétrant dans le substrat et la vitesse de pénétration sont directement proportionnelles au diamètre des pores (88), il est très important que celui-ci soit inférieur au diamètre des particules colloïdales de polymère.

Enfin, comme dans le cas des comprimés, la friabilité joue également un rôle crucial lors du développement de microbilles à libération modifiée. En effet, durant le processus d'enrobage, les microbilles sont soumises à des forces de frictions appréciables (surtout à l'échelle industrielle), qui peuvent générer la formation de quantités plus ou moins importantes de fines particules. Ces frictions peuvent même provoquer, dans certains cas extrêmes, la fragmentation des pellets et donc une modification de leur taille.

Enfin, lors de l'enrobage de pellets friables en lit d'air fluidisé, il y a un risque non négligeable de voir les fines particules générées revenir dans la zone de pulvérisation et se loger au sein du film déposé. La présence de ces fines particules au sein de l'enrobage va non seulement accélérer la libération du PA en provoquant la formation de pores au contact des liquides de dissolution, mais est aussi à l'origine des variations plus marquées, observées entre les valeurs des cinétiques de libération, à cause de la distribution hétérogène de ces pores néoformés (88).

V.6.2. L'influence des caractéristiques chimiques du substrat

Durant tout procédé d'enrobage, il existe une possibilité d'interactions entre les ingrédients de la dispersion d'enrobage et les substances présentes au sein du substrat; cette possibilité est d'autant plus grande que les excipients et/ou principe(s) actif(s) sont facilement solubles dans le véhicule/solvant (eau) de la dispersion d'enrobage. Les propriétés physicochimiques du principe actif et/ou des excipients telles que la solubilité dans les liquides aqueux, le coefficient de partage entre l'eau et la membrane et la masse moléculaire auront une influence déterminante sur la libération de la substance active.

En ce qui concerne l'influence des caractéristiques de solubilité de la substance active, tous les autres paramètres étant maintenus constants, les pellets contenant des PA très solubles dans l'eau nécessitent généralement l'application de quantités plus élevées d'enrobage que ceux contenant des PA faiblement hydrosolubles pour obtenir une cinétique de libération déterminée (52, 94). L'influence de l'hydrosolubilité du PA sur les cinétiques de libération sera d'autant plus importante que la libération de la substance active s'effectue principalement via les pores présents au sein de l'enrobage. A ce propos, il faut également signaler que la taille moléculaire des PA peut influencer significativement la vitesse de libération via ces pores surtout lorsque ceux-ci sont peu nombreux et ont un petit diamètre (cf V.4.).

Par contre, on peut constater que la libération de certains PA peu solubles dans l'eau est beaucoup plus rapide que prévue, notamment lorsque ces derniers sont solubles dans la membrane polymérique. Dans ces cas, le mécanisme principal contrôlant la libération de la substance active est la diffusion à travers l'enrobage (88, 155).

L'hydrosolubilité des ingrédients constitutifs du noyau peut être à l'origine de l'apparition d'une pression osmotique au sein des pellets enrobés lorsque ces derniers sont au contact des liquides de dissolution. Ghebre-Sellassie et coll. (41) ont montré que la pression osmotique pouvait jouer un rôle important en contribuant à la libération du PA à partir de pellets enrobés bien que ceux-ci ne fonctionnent pas comme les systèmes de type Oros^{*}.

L'hydrosolubilité ou l'hydrophilie des ingrédients constitutifs du noyau va également influencer la vitesse d'absorption d'eau par les pellets enrobés et, par conséquent, la cinétique de libération du PA.

Erikäinen et coll. (156) ont étudié l'influence de la présence de différents diluants sur la libération du sel sodique de l'indométacine à partir de pellets enrobés par l'EC. Ces auteurs ont constaté que l'utilisation d'excipients présentant une faible hydrosolubilité ou hydrophilie, tels que l'hydrogéno-phosphate calcique ou l'amidon de maïs, provoquait une diminution de la libération de la substance active comparativement aux résultats de libération obtenus avec des diluants très hydrosolubles (lactose ou glucose) ou hydrophiles (cellulose microcristalline). En outre, dans ce cas particulier, la présence d'hydrogéno-phosphate calcique en sel calcique beaucoup moins soluble dans l'eau que le dérivé sodique, ce qui provoque un retard important de libération.

Durant la pulvérisation de la dispersion d'enrobage, on peut constater dans certain cas, une dissolution en surface suivie d'une migration ultérieure des molécules de PA (ou d'excipients) dans le film d'enrobage (157). Ce phénomène se produit essentiellement lors de l'application des premières couches d'enrobage, lorsque le liquide de dispersion entre en contact direct avec la surface du substrat. Une telle migration au sein du film va influencer la cinétique de libération de la substance active en provoquant une modification de la porosité et donc de la perméabilité de l'enrobage. Le degré de migration dépend à la fois de la solubilité et de la vitesse de dissolution intrinsèque de la substance active dans le véhicule utilisé pour la préparation de la dispersion d'enrobage et des conditions de pulvérisation et de séchage.

D'autre part, la migration au sein de l'enrobage de substances provenant du substrat, ayant des propriétés tensioactives, peut provoquer une diminution des pressions capillaires et donc ralentir sensiblement la vitesse de formation de film (88).

Enfin, lors de l'enrobage de pellets contenant des sels inorganiques, une coagulation de la dispersion polymérique peut se produire au niveau des premières couches d'enrobage suite à l'instabilité des dispersions aqueuses en présence d'électrolytes. Cette coagulation peut empêcher la coalescence de particules colloïdales de polymère et entraîner la formation d'un film discontinu et poreux (52).

Le phénomène de migration peut être évité ou minimisé par l'adoption de faibles débits au début de l'étape de pulvérisation, par l'application préalable d'une couche de protection ("seal coat") ou enfin, par l'optimisation des conditions de séchage (38, 88, 157). A cet égard, différentes études (41, 52, 157) ont montré que l'application d'une couche de protection hydrosoluble (HPMC, HPC) à la surface du substrat permet d'éviter les interactions entre les composants du noyau et la dispersion polymérique aqueuse.

VI. <u>L'influence des principaux paramètres technologiques du procédé</u> <u>d'enrobage et des conditions de conservation et de mûrissement des</u> <u>produits sur les caractéristiques des films obtenus à partir de dispersions</u> <u>colloïdales aqueuses de polymères</u>

Dans le chapitre précédent, nous avons fait allusion à l'impact significatif de la formulation du substrat et de la dispersion d'enrobage sur le comportement des formes enrobées à libération modifiée. On peut donc supposer que le choix des conditions de travail, adoptées lors des opérations d'enrobage et de séchage, aura une influence au moins aussi considérable que les paramètres de formulation sur la qualité du produit final.

En fait, lors de la définition des conditions d'enrobage, il est très important de bien cerner tous les facteurs susceptibles d'influencer à la fois la qualité du film déposé et l'uniformité de distribution de ce dernier à la surface du substrat. Une optimisation des conditions de travail est, en effet, souvent indispensable, spécialement lors de l'utilisation de dispersions aqueuses de polymères, afin d'obtenir une bonne reproductibilité des caractéristiques de libération désirées pour les différents lots fabriqués.

Ainsi, le choix du type d'équipement (systèmes à lit d'air fluidisé, turbines), le débit, la pression et le volume de l'air de pulvérisation ainsi que les conditions de séchage (débit d'air, température et humidité), auront une influence déterminante sur le comportement du produit enrobé (15, 158). D'autre part, le choix judicieux des conditions opératoires de l'opération d'enrobage aura un impact significatif sur l'élimination du véhicule aqueux et, par conséquent, sur l'intégrité du noyau, particulièrement lorsque ce dernier contient des substances à caractère hygroscopique (159).

Les paramètres les plus importants intervenant lors du processus d'enrobage sont rassemblés dans le tableau 6; la plupart de ces paramètres et leurs effets potentiels sur la qualité du produit final sont détaillés ci-dessous.

VI.1. L'influence du choix de l'équipement pour enrobage

Une très grande variété d'équipements est disponible actuellement pour la fabrication industrielle des pellets enrobés à libération modifiée (158).

Avant d'opérer un choix parmi ces équipements, il est important de bien cerner les désavantages et limitations de chaque type d'appareillage. A ce propos, l'évaluation des caractéristiques telles que les propriétés d'homogénéisation, l'uniformité de distribution de l'enrobage, la capacité d'élimination du véhicule (séchage) ainsi que les considérations économiques seront primordiales lors du choix de l'équipement adéquat.

 Tableau 6.
 Principaux paramètres technologiques intervenant au cours des opérations d'enrobage et de séchage

Type d'équipement et géométrie (disposition baffles, hauteur du cylindre de partition, etc) Dimensions de l'appareillage Taille du lot à enrober Méthode de pulvérisation (atomisation) et type de buse Pression et volume de l'air de pulvérisation Débit de pulvérisation Distance buse de pulvérisation / lit de noyaux Température au niveau des noyaux (ou température de l'air de sortie) Température, humidité et débit de l'air de séchage Durée des opérations d'enrobage et de séchage

Les turbines conventionnelles souffrent d'un certain nombre de désavantages qui rendent leur utilisation assez limitée pour l'enrobage des formes pharmaceutiques divisées telles que les microbilles. Parmi les désavantages majeures de ce type d'équipements, signalons la faible intensité de mouvement et de mélange des particules de petite taille, même en présence de baffles, rendant extrêmement difficile la distribution uniforme de l'enrobage sur le substrat. D'autre part, la capacité de séchage au sein de ces turbines conventionnelles est relativement limitée, de sorte que les risques de collage et de relargage de PA ou d'excipients hydrosolubles à partir du substrat sont très élevés.

L'utilisation de turbines modifiées, plus particulièrement des turbines ventilées, permet de surmonter en grande partie tous ces désavantages. Ce type de turbines est couramment utilisé dans l'industrie pharmaceutique, spécialement pour l'enrobage des formes solides conventionnelles (comprimés). Par contre, pour l'enrobage des pellets, certaines modifications de la géométrie de ces dispositifs sont nécessaires, afin que ces sphéroïdes ne soient pas expulsés de la turbine.



Figure 9. Représentation schématique des 3 types d'appareillages à lit d'air fluidisé, applicables à l'enrobage des formes multiparticulaires : (a) méthode de pulvérisation par le haut; (b) méthode de pulvérisation tangentielle; (c) système Wurster avec cylindre de partition



Figure 10. Les différents composants du dispositif Wurster avec système de pulvérisation ascendant : (A) chambre d'enrobage; (B) cylindre de partition; (C) plaque de distribution avec orifices; (D) buse de pulvérisation; (E) chambre d'expansion.

En revanche, les équipements basés sur la technique du lit d'air fluidisé conviennent parfaitement pour l'enrobage des microbilles et des petites particules régulières d'environ $100\mu m$ de diamètre dans les meilleurs des cas (26, 148, 158).

La technique du lit d'air fluidisé est caractérisée par un débit d'air très élevé (généralement un flux d'air chaud ascendant), permettant la mise en mouvement des particules solides, et par une capacité de séchage très importante. D'autre part, la buse de pulvérisation est située à proximité de la zone d'enrobage par où transitent rapidement les sphéroïdes par cycles successifs. Ces caractéristiques favorisent généralement la distribution uniforme de l'enrobage autour des particules et permettent de minimiser les problèmes d'agglomération (collage) fréquemment rencontrés lors de l'enrobage de petites particules.

La théorie de la fluidisation des particules ainsi que les applications de cette technique à la production industrielle de produits pharmaceutiques ont été passées en revue par différents auteurs (160-163).

L'enrobage de formes pharmaceutiques par la technique du lit d'air fluidisé a été mise au point, en 1950, par Wurster (US-Patent 2 648 609); cette technique a été introduite dans l'industrie pharmaceutique aux Etats-Unis en 1975 pour réaliser les opérations de granulation et de séchage (164-166).

Les évolutions récentes dans le domaine de la technologie de la granulation et de l'enrobage en lit d'air fluidisé ont été commentées par Olsen et Mehta (165, 167). Durant ces vingt dernières années, la technologie du lit d'air fluidisé a connu un essor considérable dans l'industrie pharmaceutique que ce soit pour le mélange, la granulation et le séchage des poudres ou le montage sur microbilles et l'enrobage (158).

Les différent types d'appareillages actuellement disponibles sont généralement basés sur les trois types de procédés suivants : la méthode conventionnelle de pulvérisation par le haut (top spray method), la méthode de pulvérisation par le bas (système Wurster avec cylindre de partition) et enfin, la méthode de pulvérisation tangentielle (lit d'air fluidisé rotatif). Ces trois dispositifs à lit d'air fluidisé, utilisables pour l'enrobage des formes multiparticulaires, sont schématisés dans la figure 9.

Le principe de base de ces trois procédés, leurs applications, ainsi que leurs avantages et inconvénients relatifs ont été largement décrits dans la littérature (148, 158, 163, 168, 169) et sont résumés dans le tableau 7.
Tableau 7. Principe de base, avantages, inconvénients et applications des trois techniques d'enrobage basées sur le principe du lit d'air fluidisé

Méthode et description	Avantages	Inconvénients	Applications	
Pulvérisation par le haut (mode granulation) Systèmes adaptés à partir de granulateurs à lit d'air fluidisé classiques. Pulvérisation de la dispersion d'enrobage effectuée à contre-courant de l'air de fluidisation.	Gamme étendue d'appareils disponibles (lots d'environs 200 g à plus de 1500 Kg). Mise au point simple. Accès aisé au niveau des buses de pulvérisation (durant le procédé). Très bonnes caractéristiques de mélange. Peu sensible à des différences de taille / densité des particules.	Applications limitées. Peu pratique pour de fortes augmentations de poids. Tendance à former des films poreux, surtout pour les solutions organiques (atomisation).	Enrobages hydrosolubles ou entériques. Non recommandé pour les formes à libération contrôlée ou pour l'enrobage des comprimés. Enrobage de particules de taille ~1 mm.	
Pulvérisation par le bas (système Wurster) Cylindre(s) de partition délimitant la(es) zone(s) d'enrobage. Présence à la base de l'appareil d'une plaque avec orifices, permettant une distribution différentiée de l'air de fluidisation. Mode de pulvérisation ascendant.	Gamme ± étendue d'appareils disponibles (lots d'environs 200 g à plus de 600 Kg). Films de qualités uniformes et très reproductibles. Faible potentiel de séchage par atomisation. Domaine d'applications très étendu.	Mise au point assez difficile. Pas d'accès possible aux buses de pulvérisation (interruption du procédé en cas de bouchage). Appareil très encombrant (chambre d'expansion). Uniformité d'enrobage plus sensible à des différences de taille / densité particules.	Formes enrobées à libération contrôlée, entériques, hydrosolubles, etc. Montage de PA sur pellets neutres. Enrobage de particules de taille très variables < 100 µm jusqu'à plusieurs mm.	
 Pulvérisation tangentielle (système rotatif) Mouvement des particules en spirale par la combinaison de 3 forces : Force centrifuge due à la présence d'un disque rotatif à vitesse variable. Air de fluidisation ascendant. Force de gravitation. 	Mise au point simple. Accès facile au niveau des buses de pulvérisation. Dispositif le moins encombrant. Possibilité d'application de débits de pulvérisation élevés. Peu sensible à des différences de taille / densité des particules. Grande flexibilité au niveau des conditions de travaille adoptées.	Particules soumises à des contraintes mécaniques importantes. Gamme d'appareillages moins large (1 à 500 Kg). Coût d'investissement plus élevé.	Montage sur pellets neutres. Pelletisation à partir de poudres très fines. Formes à libération contrôlée, entériques. Non recommandé pour l'enrobage de substrats friables et les comprimés. Enrobage de particules de taille minimale de 200 à 300 μ m.	

En utilisant ces différents procédés pour enrober des microbilles par une dispersion aqueuse d'EC, Yang et col. (170) ont montré que le mode de pulvérisation (bas, haut ou tangentielle) et la géométrie de la chambre de fluidisation (chambre Wurster, de granulation ou d'enrobage sans cylindre) ont respectivement un impact sur le dépôt des gouttelettes pulvérisées sur le substrat ainsi que sur le mouvement (distribution) des noyaux. Par conséquent, ces différents paramètres peuvent influencer de manière significative la libération du PA à partir de la forme enrobée.

En étudiant la microstructure des enrobages par microscopie électronique à balayage (SEM), Mehta et Jones (171) ont comparé l'influence des différents types d'appareillages sur la qualité des films appliqués sur des microbilles. Ils observèrent, qu'en général la qualité des enrobages obtenus en fonction du procédé adopté, suivait l'ordre suivant :



Il est important de signaler à ce propos que la volatilité du solvant / véhicule utilisé pour la préparation de la dispersion d'enrobage peut fortement influencer la qualité des films obtenus en fonction du type d'appareillage utilisé (172). En effet, l'utilisation de solvants très volatils (éther, acétone) peut être critique dans des dispositifs tels que les turbines, où la buse de pulvérisation se trouve à une distance relativement grande du produit à enrober ou dans des dispositifs où la pulvérisation s'effectue à contre-courant de l'air de séchage. Par contre, l'utilisation de véhicules s'évaporant lentement (eau) sera souvent problématique pour les dispositifs à faible capacité de séchage (turbines conventionnelles).

VI.1.1. Description et principales variables intervenant au cours de l'opération d'enrobage dans un appareillage à lit d'air fluidisé équipé d'un système de pulvérisation par le bas (type Wurster)

Ce type de dispositif a été utilisé, à l'échelle de laboratoire (appareil Uni-glatt), pour effectuer tous les essais d'enrobage réalisés dans partie expérimentale de ce travail. Ce système à lit d'air fluidisé a été développé par Wurster en 1959 et utilisé initialement et

principalement pour enrober des comprimés; ce procédé est actuellement très largement utilisé dans l'industrie pharmaceutique pour enrober de petites particules ou des particules de taille intermédiaire. En effet, la présence dans la configuration Wurster de forces de séparation intenses au niveau de la zone de partition (collisions entre particules et/ou contre le cylindre de partition), permet d'enrober des substrats de taille inférieures à 100 μ m sans constater une agglomération trop importante des particules (96, 173).

Les différents éléments de ce type d'appareillage sont illustrés dans la figure 10. La chambre d'enrobage (A) de forme cylindrique ou légèrement conique, contient un cylindre de partition (B) dont le diamètre mesure environ la moitié du diamètre de la chambre au niveau de sa base. En dessous du cylindre de partition, à la base de l'appareil, se trouve une plaque avec orifices (C) permettant de contrôler le mouvement des particules solides par une distribution différentiée de l'air de fluidisation. En effet, cette plaque a été conçue de manière à ce qu'une plus grande partie de l'air de fluidisation passe à l'intérieur du cylindre de partition (orifices plus nombreux et de plus grand diamètre au centre de la plaque), générant ainsi un mouvement circulatoire des particules : les particules se trouvant en dessous du cylindre sont accélérées verticalement (fluidisées) et entrent à l'intérieure de la partition en passant à vitesse élevée au niveau de la buse de pulvérisation (D). Ces particules traversent la zone d'enrobage en remontant vers la chambre d'expansion (E) où elles ralentissent puis tombent, sous l'effet de la pesanteur, au niveau de la zone externe de partition.

La fluidisation des particules est influencée par la taille du lot à enrober, mais aussi par la hauteur du cylindre de partition et par la configuration des orifices au sein de la plaque de répartition d'air. La taille du lot fini (enrobé), dans le cas de pellets ou de fines particules, peut être déterminée par l'équation suivante :

(7)
$$B = \frac{\pi r_1^2 L - n(\pi r_2^2 L)}{1000}$$

où **B** représente la taille du lot fini (batch size) en Kg; \mathbf{r}_1 , le rayon de la chambre d'enrobage en cm (au niveau de la base); \mathbf{r}_2 , le rayon du(es) cylindre(s) de partition en cm; **n**, le nombre de partitions et enfin; **L**, la longueur du(es) cylindre(s) en cm.

Le réglage de la hauteur du cylindre de partition au dessus de la plaque de distribution d'air, qui dépend de la taille des particules à enrober, permet de contrôler la vitesse de pénétration du substrat dans la zone d'enrobage. La présence d'une ouverture à ce niveau va provoquer une aspiration des particules de substrat vers la zone de partition permettant d'obtenir à cet endroit une concentration relativement importante en particules et une recirculation rapide de ces dernières au niveau de la zone d'enrobage. Généralement les particules de tailles intermédiaires telles que les pellets nécessitent une ouverture de l'ordre de 1 à 2 cm pour un appareil de laboratoire de type Uni-glatt; les particules de plus grande taille nécessitent une ouverture plus importante de manière à éviter un encombrement stérique qui pourrait gêner leur circulation (148, 168).

Il faut également signaler que le mouvement des particules de substrat va non seulement dépendre du débit de l'air de fluidisation, mais également du débit et de la pression d'atomisation adoptés au niveau de la buse de pulvérisation. D'autre part, la taille des gouttelettes pulvérisées est dépendante de cette pression d'atomisation, et aura une influence certaine sur le taux d'agglomération des particules enrobées: le risque de formation d'un pontage interparticulaire par les gouttelettes pulvérisées est d'autant plus important que la taille de ces dernières est élevée (38). Le diamètre moyen le plus faible que l'on puisse obtenir pour les gouttelettes pulvérisées est de l'ordre de 10 μ m pour des pressions d'atomisation d'environ 5 bar (75 psi.).

Les pellets et les petites particules nécessitent généralement une chambre d'expansion plus volumineuse que celle adoptée pour les comprimés, de manière à permettre une décélération suffisante des particules et d'éviter un effritement exagéré dû aux trop fortes collisions avec les parois métalliques du dispositif.

Enfin, tandis qu'un simple tamis est suffisant dans le cas des comprimés et des pellets, l'enrobage de fines particules nécessite généralement l'utilisation d'un filtre pour éviter l'échappement des particules hors du dispositif d'enrobage.

VI.1.2 L'influence du choix des systèmes de délivrance et de pulvérisation des dispersions d'enrobage

Le système de délivrance de la dispersion d'enrobage est généralement constitué d'un dispositif de pompage et de pulvérisateurs reliés par des tuyaux. Les pompes de type péristaltiques sont probablement parmi les dispositifs de pompage les plus répandus dans le domaine de l'enrobage car leur nettoyage est simple et facile.

Le transfert de liquide s'effectue à travers un tube flexible grâce à la rotation de la tête de pompe, constituée de multiples galets, qui, par écrasement du tuyau flexible, fait progresser la dispersion par pulsions successives. Le débit du liquide dépend à la fois de la vitesse de rotation de la tête de pompe et de l'épaisseur du "tube débimétrique". Ce type de pompe n'exerçant pas des pressions trop élevées sur le liquide débité, constitue donc le dispositif idéal pour l'enrobage à partir de dispersions colloïdales aqueuses de polymères. En effet, ces dispersions, qui sont généralement peu visqueuses, ont tendance à coaguler lorsqu'elles sont soumises à des pressions ou à des forces de cisaillement trop élevées (cf II.3.).

C'est pourquoi les dispositifs de pompage à haute pression et/ou ceux permettant le contact direct entre les parties mécaniques de la pompe et la dispersion d'enrobage, telles les pompes à pistons, doivent être évités lors de l'utilisation des latex.

La délivrance de la dispersion pour enrobage peut également être réalisée à partir de récipients sous pression. Dans ce cas, la vitesse de délivrance est contrôlée par la pression appliquée au niveau du réservoir et par la présence d'un contrôleur de débit.

Les deux principaux équipements de pulvérisation utilisés sont d'une part les pulvérisateurs pneumatiques (à air comprimé) et les pulvérisateurs hydrauliques (airless), où l'atomisation du liquide est réalisée respectivement par l'application d'air comprimé et par le passage forcé du liquide sous pression au niveau de la buse de pulvérisation (158).

Pour la plupart des systèmes d'enrobages en milieux aqueux il est préférable d'utiliser les pulvérisateurs pneumatiques, qui produisent généralement des gouttelettes de plus petite taille et ce, indépendamment du débit de pulvérisation; dans ce cas, la taille des gouttelettes dépend principalement de la pression de l'air de pulvérisation et du diamètre de la buse de pulvérisation.

D'autre part, avec ces systèmes, le liquide d'enrobage est pompé jusqu'à la buse de pulvérisation sous une pression relativement faible, et l'ouverture de la buse de pulvérisation est généralement plus large que dans les cas des systèmes hydrauliques.

Enfin, il faut également signaler que l'air utilisé pour réaliser l'atomisation de la dispersion d'enrobage provoque une certaine évaporation additionnelle du véhicule durant les opérations.

La nature des tuyaux utilisés pour assurer le transport du liquide d'enrobage dépend du type de véhicule utilisé. Dans le cas des dispersions polymériques aqueuses, on constate généralement très peu d'interactions; par contre, lors de l'utilisation de solutions organiques de polymères le choix du type de tuyaux peut être critique dans certains cas (solvants chlorés, etc).

Les tuyaux sont généralement en PVC, en silicone ou en matériaux résistant aux solvants organiques (Isoversinic). Le diamètre interne des tuyaux aura une influence non seulement sur la vitesse de délivrance de la dispersion d'enrobage (le débit croit fortement lorsque le diamètre interne du tube débimétrique fixé au niveau de la tête de la pompe péristaltique augmente), mais également sur sa stabilité, principalement lors de l'utilisation de dispersions aqueuses de polymères contenant des quantités relativement importantes de substances solides dispersées. En effet, l'utilisation de tuyaux de diamètre trop élevé par rapport aux débits de pulvérisation adoptés, favorise généralement la sédimentation de ces substances solides dans les tuyaux suite à une vitesse de déplacement trop lente du liquide; ce phénomène de sédimentation peut ensuite provoquer le bouchage de la buse de pulvérisation.

VI.2. L'influence des conditions de séchage et de formation de film durant le procédé d'enrobage

L'application d'un film sur un substrat solide est une opération très complexe car la formation d'une couche homogène d'enrobage exige un nombre très élevé de passages du substrat au niveau de la zone d'enrobage. La formation des gouttelettes, leur contact, leur étalement, l'évaporation et la coalescence, tels qu'illustrés dans la figure 2, se produisent presque simultanément durant ce procédé (cf chap. IV).

Les conditions de séchage adoptées lors du processus d'enrobage présentent potentiellement une influence cruciale sur le comportement de chaque type de forme enrobée à libération modifiée.

La vitesse d'évaporation du véhicule est influencée par trois variables indépendantes que sont le volume, la température et l'humidité de l'air de séchage (air de fluidisation). D'autre part, la capacité de séchage de l'air, dans le cas d'enrobages aqueux, est affectée par la température et l'humidité absolue de l'air et peut être déterminée à l'aide de courbes psychrométriques (148, 174) en connaissant les températures "dry bulb" (température ambiante), "wet bulb" (température d'équilibre au niveau d'une surface d'évaporation) et le "dew point" (température à partir de laquelle on observe une condensation au niveau d'une

surface).

Il faut également signaler que la capacité de séchage de l'air peut fortement fluctuer, surtout lorsque l'opération d'enrobage est effectuée à basses températures, en fonction de variations saisonnières des conditions climatiques. Il est également important de noter que la prise en considération des seules conditions de séchage présente peu de signification si on ne tient pas compte, en même temps, du débit de pulvérisation, ainsi que de la concentration en substances solides dans la dispersion d'enrobage.

Lors de l'utilisation des dispersions colloïdales aqueuses, il est très important de prendre en considération l'influence du choix des conditions de séchage sur la coalescence des particules polymériques, le collage des microbilles (lorsque la température de travail est significativement supérieure au Tg du polymère) et la libération du PA à partir des pellets (conditions de séchage inadéquates en présence d'un PA hydrosoluble).

A cet égard, il faut signaler, comme déjà discuté plus haut (chapitre IV), que la température au niveau du substrat (ou à défaut la température de l'air à la sortie) est le plus souvent le paramètre clé qui possède une influence majeure dans le processus de formation de film ainsi que sur la qualité de l'enrobage obtenu. En général, la formation de film s'effectue à des températures de travail (T) comprises entre la température minimale de formation de film (MFT) de la dispersion polymérique et la température de ramollissement (Ts) du film (MFT < T < Ts) (96). D'autre part, si la température au niveau du substrat dépasse de plus de 20 à 30 °C la valeur du Tg du polymère, ce dernier se ramollit fortement (caoutchouteux) en provoquant généralement un collage important des noyaux (22, 88).

L'influence primordiale de la température de travail a été mise en évidence par Parikh et col. (92). En utilisant un plan expérimental factoriel, ces auteurs ont étudié l'influence de trois paramètres indépendants intervenant dans le procédé d'enrobage que sont la température de l'air d'entrée, le pourcentage en substances solides de la dispersion et le débit de pulvérisation sur les caractéristiques de libération et la dureté de comprimés enrobés par le Surelease[®].

Utilisant une dispersion aqueuse d'EC (Aquacoat^{*}) pour enrober des pellets contenant du chlorhydrate de diphenhydramine, Yang et Ghebre-Sellassie (157) ont montré qu'il existe, dans ce cas, des conditions de température optimales (valeurs de température au niveau du substrat comprises entre 30 et 40 °C) qui permettent l'obtention, de manière reproductible, de films stables et homogènes caractérisés par les cinétiques de libération les plus faibles (coalescence maximale).

En effet, les films déposés à la surface des pellets à basse température (22 °C) sont très poreux et perméables suite à la coalescence incomplète des particules de polymère et à la migration du PA au niveau du film (séchage déficient). Dans ce cas de figure, la libération de la substance active est nettement plus rapide : environ 90 % de libération après seulement 2 heures.

D'autre part, l'adoption de températures de travail trop élevées (50 °C) conduit également à la formation d'un film poreux et à la libération rapide de la substance active. Dans ce cas, l'évaporation très rapide de l'eau empêche non seulement le phénomène de migration mais réduit l'intensité et la durée d'action des forces capillaires.

Il est donc tout à fait évident que l'adoption de conditions de séchage optimales permet non seulement d'obtenir des films stables de manière reproductible, mais aussi de réaliser un gain de temps appréciable et une réduction du coût en matières premières puisque les caractéristiques de libération désirées peuvent être obtenues en déposant une quantité minimale de polymère d'enrobage sur le substrat.

De plus, Porter et Ghebre-Sellassie (88) ont montré que l'adoption d'une température de travail optimale confère une plus grande flexibilité au processus de fabrication des formes enrobées, notamment en ce qui concerne le choix du débit de pulvérisation, sans modifier significativement les propriétés de libération recherchées.

Le relargage de substances actives hydrosolubles est un problème fréquemment rencontré lors de l'application des dispersions aqueuses de polymères (cf V.6.). Dans ces cas, il s'agit d'effectuer un contrôle effectif de l'évaporation de l'eau sans pour autant compromettre la qualité de l'enrobage final.

Les insuffisances du procédé de fabrication susceptibles de contribuer au phénomène de relargage sont, respectivement ou de manière cumulée, l'adoption des conditions de séchage trop lent (débit et humidité de l'air, température de travail), l'existence de déficiences au niveau du dispositif d'enrobage (type d'appareil), le choix de débits de pulvérisation excessifs et enfin, l'utilisation de dispersions d'enrobage trop faiblement concentrées en substances solides.

En ce qui concerne ce dernier point, bien que l'on ait constaté que l'utilisation de dispersions aqueuses diluées favorise à la fois l'homogénéité et le degré de coalescence de l'enrobage déposé, il faut aussi savoir que la présence d'un excès d'eau favorise généralement sa pénétration au sein du noyau, la dissolution du PA en surface et le phénomène de relargage qui s'en suit au cours du séchage et/ou du mûrissement des pellets à température élevée.

VI.3. L'influence des conditions de conservation et de mûrissement des microbilles enrobées sur la stabilisation des films obtenus à partir des dispersions aqueuses de polymères

Un problème très important auquel est confronté le galéniste lorsqu'il aborde la formulation de formes enrobées à libération modifiée et, plus particulièrement, lors de l'utilisation des dispersions aqueuses des polymères, est l'obtention de produits caractérisés par des cinétiques de libération reproductibles, correspondant aux normes fixées lors des études de développement.

Murthy et Ghebre-Sellassie (175) ont passé en revue le problème de la stabilité des caractéristiques de dissolution des formes orales solides. Ces auteurs ont notamment analysé les paramètres (de formulation, technologiques, de conservation) susceptibles d'affecter cette stabilité. En outre, ils ont développé les moyens à mettre en oeuvre pour l'évaluer et ont indiqué son impact sur la biodisponibilité des produits finis.

A cet égard, il est important de rappeler qu'il faut évaluer la stabilité des produits enrobés pendant toute la durée de la conservation afin de s'assurer du maintien, au cours du temps, des caractéristiques de libération à l'intérieur des limites fixées. Généralement, l'adoption d'une étape de mûrissement, qui consiste à conserver, pendant un certain temps, les microbilles enrobées à des températures supérieures à la température de transition vitreuse (Tg) de la membrane, permet d'obtenir une stabilisation suffisante du film pendant la période de validité de la forme et, par conséquent, de garder les caractéristiques de libération sous contrôle (88, 94).

Différents types de modifications des cinétiques de libération au cours du temps (augmentation, diminution, pas de modification) peuvent se produire lors de la conservation des formes enrobées (88, 176). Les différents facteurs qui peuvent provoquer soit une augmentation, soit une diminution de la vitesse de libération de la substance active sont détaillés dans les lignes qui suivent, ainsi que dans la partie expérimentale de ce travail (cf. chap. IV). D'autre part, dans certains cas, aucune modification significative des cinétiques de dissolution n'est observée au cours du temps de conservation (52), soit parce que le

produit obtenu présente une stabilité suffisante, soit parce que deux mécanismes simultanés, agissant en sens opposés, annulent leur(s) effet(s) respectif(s).

VI.3.1. Facteurs provoquant une augmentation de la vitesse de dissolution du principe actif après mûrissement

Une augmentation des cinétiques de dissolution du PA au cours du temps est le plus souvent associée, soit à l'apparition de défauts au niveau du film (177), soit à un phénomène de transfert de la substance active au niveau de la membrane (176).

L'apparition de défauts dans les films (fissures, imperfections) est due le plus souvent à un manque de résistance mécanique de l'enrobage. Lors de différents travaux réalisés sur des films d'EC (ou des mélanges EC-HPMC), Rowe (178-180) a montré que ce problème pouvait être résolu, dans la plupart des cas, par l'utilisation d'un polymère de plus haut degré de polymérisation ou par une plastification effective de l'agent filmogène.

La présence de stress internes au sein des formes solides enrobées est la cause la plus fréquente de l'apparition de fissures au niveau des films (78, 181). Ce phénomène est généralement accentué par l'instauration d'un mûrissement accéléré surtout lorsque la forme subit des variations importantes de température (cycles chaud-froid), responsables d'une expansion thermique différente du noyau et de l'enrobage (2).

Le phénomène de transfert progressif du PA dans le film peut être dû soit à une très grande affinité pour l'enrobage (substances généralement faiblement hydrosolubles), soit, dans le cas de substances hydrosolubles, à l'absorption d'une certaine quantité d'eau par le noyau au cours du processus de pulvérisation (phénomène de transfert d'humidité) (cf V.6.). Quel que soit le mécanisme de transfert du PA au sein du film, la conservation du produit à températures élevées provoque généralement une augmentation de la vitesse de libération du PA au cours du temps. En effet, le choix d'une température de conservation supérieure à la Tg du film provoque une augmentation importante du "volume libre" (free volume) de la membrane rendant celle-ci plus perméable (69, 182). Il faut signaler à ce propos, que l'énergie d'activation nécessaire à la diffusion d'une substance à travers une membrane est inversement proportionnelle à la valeur du "volume libre" de celle-ci (90).

De ce fait, l'accélération des phénomènes de transfert par l'élévation de la température de conservation peut être mise à profit pour obtenir la stabilisation du produit final enrobé dans des délais raisonnables, sans pour autant provoquer une dégradation du contenu de la forme.

VI.3.2. Facteurs provoquant une diminution de la vitesse de dissolution de la substance active après mûrissement

Une diminution de la vitesse de dissolution des PA au cours de la conservation avait déjà été constatée pour les enrobages obtenus à partir de solutions organiques de polymères insolubles (88). Ce phénomène se produit principalement lorsque les films obtenus contiennent des quantités relativement importantes de solvants résiduels. En effet, l'élimination progressive des résidus de solvant pendant de la conservation provoque une réduction du "volume libre" et une augmentation du Tg du film qui améliorent les propriétés barrières de l'enrobage.

Comme évoqué plus haut (cf chap. IV), la dernière étape du processus de formation du film ("Further Gradual Coalescence", FGC) peut se poursuivre pendant un temps relativement long après l'opération d'enrobage (38, 93). Cette étape s'accompagne généralement d'une homogénéisation du film (disparition progressive des contours visibles des particules de latex) et d'une modification de certaines propriétés de la membrane telles que la perméabilité aux PA et la résistance mécanique (74, 75, 94).

Le temps nécessaire à l'obtention d'un film stable, qui ne présente plus d'évolution de la libération de la substance active, est généralement très variable et dépend du type de dispersion polymérique utilisé. De plus, pour chaque système polymérique, ce temps dépend également de paramètres de formulation, tels que la nature et la concentration en plastifiant, des paramètres technologiques choisis pour l'opération d'enrobage (principalement température et durée de l'opération) et, enfin, des conditions de conservation du produit enrobé (durée, température et humidité). L'influence de tous ces paramètres sur la stabilisation des films obtenus à partir de dispersions aqueuses d'Eudragits[®] NE30D et RS30D sera amplement discuté dans la partie expérimentale de ce travail.

Des informations très diverses, parfois contradictoires, existent dans la littérature quant à la nécessité d'instaurer une étape de mûrissement après l'opération d'enrobage et quant au choix des conditions de conservation à mettre en oeuvre pour obtenir la stabilisation de microbilles enrobées à l'aide des dispersions colloïdales aqueuses de polymère. Goodhart et col. (35), Ghebre-Sellassie et col. (94), et Li et col. (42) ont constaté, respectivement dans le cas de pellets enrobés par l'Aquacoat^{*}, le Surelease^{*}, et l'Eudragit^{*} NE30D, une diminution relativement importante des cinétiques de libération des PA en fonction du temps de conservation à températures élevées.

Gillian et Po (79) ont montré qu'un temps de mûrissement d'une heure à 60°C était suffisant pour stabiliser des pellets de bromhydrate de dextrométhorphane, enrobés par l'Aquacoat^{*} et plastifiés par le TEC (24%). Par contre, Bodmeier et Paeratakul (91) préconisent un temps de mûrissement minimal de 24 hrs (à 50 ou 60 °C) dans le cas de pellets contenant du maléate de chlorphéniramine, enrobés par la même dispersion polymérique mais plastifié par le DBS (20%).

D'autre part, Porter (52), Ghebre-Sellassie et col. (41), et Chang et col. (44) ont signalé que l'allure des courbes de libération n'était pas modifiée de manière significative après conservation de microbilles enrobées respectivement par l'Aquacoat[®], l'Eudragit[®] NE30D et l'Eudragit[®] RS30D.

Néanmoins, il semble bien établi que l'utilisation d'une formulation adéquate et le choix de conditions optimales de travail sont indispensables pour obtenir une coalescence "maximale" à la fin du procédé d'enrobage.

Etant donné la très grande disparité des résultats publiés, il semble indispensable de recourir, pour chaque cas, à des études de mûrissement accéléré afin de s'assurer de la stabilisation complète de la forme enrobée.

VII. <u>Les mécanismes majeurs régissant la libération des substances actives</u> à partir de formes multiparticulaires enrobées

La connaissance du(es) mécanisme(s) de libération des substances actives, à partir des formes multiparticulaires enrobées, présente un grand intérêt non seulement pour établir la formulation de la forme (noyau et enrobage) dans le but d'optimiser l'allure des courbes de libération, mais également pour prévoir le comportement de la forme in vivo.

La libération de la substance active à partir de pellets enrobés dépendra de la nature de l'agent filmogène sélectionné, des conditions d'application utilisées ainsi que des caractéristiques physico-chimiques du substrat enrobé (PA et excipients).

Les mécanismes majeurs régissant la libération d'une substance active à partir de microbilles enrobées sont la diffusion et la pression osmotique (183, 184).

En général, l'allure des courbes de libération des PA à partir de ces formes enrobées est caractérisée par l'existence d'un temps de latence initial, suivi d'une phase de libération à vitesse constante (ordre 0) et, enfin, d'une phase finale traduisant le déclin de la vitesse de libération (phase d'aplatissement). La vitesse de libération d'une substance (dm/dt) à partir de systèmes réservoirs enrobés peut être déterminée à partir des expressions suivantes :

Diffusion à travers une membrane (8)

Pompe osmotique (9)

$$\frac{dm}{dt} = \frac{A}{h} \cdot P \cdot (C_i - C_m) \qquad \qquad \frac{dm}{dt} = \frac{A}{h} \cdot L_p \cdot \sigma \cdot \Delta \Pi \cdot (C_i - C_m)$$

où A, représente la surface totale des pellets; h, l'épaisseur du film; P, le coefficient de perméabilité du film; L_p , la perméabilité hydraulique; σ , le coefficient de réflexion; $\Delta \Pi$, la différence de pression osmotique de part et d'autre de la membrane; C_i-C_m , le gradient de concentration existant entre le noyau (intérieur) et le milieu de dissolution.

Le paramètre principal déterminant la cinétique de libération in vivo de la substance est probablement le comportement des ingrédients constitutifs de l'enrobage, principalement le polymère filmogène, dans les conditions de pH régnant tout au long du TGI. A ce propos, la détermination des profils de pH rencontrés au niveau du TGI de l'homme normal (n=66) grâce à l'utilisation de capsules télémétriques (185), indique les variations suivantes : le pH gastrique (à jeun) est très acide et peut varier dans des limites comprises entre 1.0 et 2.5, le pH moyen au niveau de la partie proximale de l'intestin grêle est de 6.6 et augmente pour atteindre une valeur maximale de 7.5 (partie terminale de l'iléon). Ensuite, au niveau de la valve iléo-caecale, on assiste à une chute importante du pH qui peut atteindre une valeur moyenne de 6.4. Le pH augmente ensuite progressivement dans le côlon pour atteindre une valeur moyenne d'environ 7.0 dans le côlon transverse. En se basant sur ces profils de pH ainsi que sur la durée moyenne des transits, on peut prévoir le comportement des films acryliques au niveau des différents sites du TGI (tableau 8).

Par ailleurs, dans la plupart des cas, il semble raisonnable de libérer la quasi totalité de la substance active endéans 12 à 16 heures, ce qui correspond approximativement à la durée moyenne du transit des formes divisées de la bouche jusqu'au côlon transverse (186).

Selon la nature du polymère utilisé, on constate différents types de comportements pour ces formes enrobées (187) : (1) l'enrobage reste insoluble et "intact" durant tout le transit GI (enrobages barrières); (2) l'enrobage se dissout à partir d'un certain niveau du TGI (formes entériques); (3) l'enrobage s'érode lentement au niveau du TGI (formes coloniques, enrobage par des polymères biodégradables ou des corps gras).

Au cours des paragraphes qui suivent, nous allons expliciter les différents mécanismes, développés par Ozturk et col. (188), qui régissent la libération des substances à partir de pellets enrobés par des polymères insolubles. Ces mécanismes qui sont schématisés dans la figure 11, sont les suivants:

- la solubilisation / diffusion à travers une phase homogène de polymère plastifié;
- la solubilisation / diffusion à travers des canaux de plastifiants, la diffusion à travers les pores aqueux;
- la libération sous l'impulsion d'une pression osmotique.

Il faut également signaler qu'en se basant sur ces mécanismes, différents modèles mathématiques assez complexes ont été proposés dans la littérature pour décrire les cinétiques de libération des substances actives à partir des formes multiparticulaires enrobées, en tenant compte de différentes variables dépendant du temps, de la température et des caractéristiques des films (épaisseur, porosité,...) (189, 190).

Tableau 8 . Le comportement des films acryliques au niveau des différents sites du TGI

Туре	Bouche <1 min. pH 5-8.5	Estomac ~ 1-2 h pH 1-5	Duodénum ~0.5 h pH ~ 6	Jéjunum ~2-4 h pH ~ 6.5	Iléon ~2-4 h pH ~ 7	Côlon ~ 10 h pH ~ 7
NE30D	Insoluble	-▶Perméable (pH	indépendant) —			
RS30D	Insoluble	-⊳Perméable (pH	indépendant) —			
RL30D	Perméable —	-⊳Se désagrège				
L30D	Insoluble	-▶Résistant	->Soluble			
L100	Insoluble	-•Résistant	->Gonfle	—▶Soluble		
S100	Insoluble	-•Résistant	-•Résistant	▶Résistant	-∍Gonfle	>Soluble
E100	Perméable —	->Soluble				





(2)

(1)



Figure 11. Schématisation des principaux mécanismes qui régissent la libération des substances actives à partir de pellets enrobés par des polymères insolubles : (1) la solubilisation / diffusion à travers une phase homogène de polymère plastifié; (2) la solubilisation / diffusion à travers des canaux de plastifiants; (3) la diffusion à travers les pores aqueux; (4) la libération sous l'impulsion d'une pression osmotique.

VII.1. Solubilisation/diffusion à travers une phase homogène du polymère plastifié

Ce mécanisme suppose que le polymère filmogène forme une phase continue (absence de pores) dans laquelle le(s) plastifiant(s) et autres additifs sont dispersés de manière homogène. Ce mécanisme est applicable principalement aux enrobages formés à partir de solutions organiques de polymères (191-193) pour lesquels le PA présente une forte affinité. Il faut signaler que la diffusion d'une substance au sein d'une phase polymérique amorphe est un processus actif impliquant le mouvement coordonné du pénétrant (PA) et des segments de chaînes de polymère autour de celui-ci (187). En fait, les fluctuations thermiques des segments de chaînes vont provoquer une séparation localisée suffisante des chaînes adjacentes de manière à permettre le passage des molécules de pénétrant. D'autre part, la perméabilité du film sera fortement dépendante de la valeur de la température de transition vitreuse (Tg) du polymère. La présence de plastifiant au sein du film va provoquer une augmentation de la diffusibilité de la substance en provoquant une diminution du Tg, une augmentation du volume libre (free volume) et de la mobilité des chaînes polymériques.

Le coefficient de perméabilité, P_m , de l'enrobage peut être déterminé par l'expression suivante

(10)
$$P_m = \frac{D\epsilon}{\tau \beta} K$$

où, **D** représente le coefficient de diffusion de la substance dans la membrane; **K**, le coefficient de partage de la substance entre le polymère et la phase aqueuse au sein du noyau; ϵ , le fraction volumique des ouvertures au niveau des chaînes de polymère; β , un facteur correspondant à l'immobilisation des chaînes; et τ , le facteur de tortuosité.

VII.2. Solubilisation/diffusion à travers des canaux de plastifiants

Lorsque le plastifiant n'est pas distribué de manière uniforme au sein de l'enrobage (compatibilité limitée avec le polymère), mais est présent en forte concentration, il est concevable que celui-ci se trouve en phase continue sous forme de canalicules (figure 1**1**-2) (194). D'autre part, si la solubilité de la substance est plus élevée dans le plastifiant que dans l'eau, on peut imaginer que celle-ci soit transportée préférentiellement à travers les canaux de plastifiants.

Dans ce cas, le coefficient de perméabilité de la substance au sein du plastifiant, P_{pl} , peut être déterminé par une équation analogue à l'équ. 10.

VII.3. Diffusion à travers les pores aqueux

Dans ce modèle, le film n'est pas tout à fait homogène et continu mais ponctué par la présence de pores, qui se remplissent de liquide au moment où la forme entre en contact avec le milieu aqueux de dissolution (figure 12-3).

Ce mécanisme s'applique plus particulièrement aux enrobages formés à partir de dispersions aqueuses plutôt qu'à partir de solutions organiques de polymère, spécialement lorsque la formation du film n'est pas complète à l'issue du processus d'enrobage et/ou de la phase de mûrissement.

Après un certain temps de contact entre la forme et le liquide de dissolution, l'apparition de pores au niveau de la membrane peut également se produire lorsqu'on associe à l'agent filmogène insoluble des substances hydrosolubles ou des polymères qui se solubilisent aux valeurs de pH intestinal (cf chap. V). La formation de pores aqueux au contact du liquide de dissolution a été démontrée par Bodmeier et Paeratakul (95, 105) qui ont étudié les caractéristiques de films secs et humides, contenant des quantités importantes de plastifiant hydrosoluble (TEC), obtenus à partir des dispersions colloïdales de polymères acryliques.

Dans le cas d'une diffusion à travers les pores aqueux, le coefficient de perméabilité, P_p , peut être déterminé par

(11)
$$P_p = \frac{D_p \epsilon_p}{\tau_p}$$

où D_p représente le coefficient de diffusion de la substance dans l'eau; ϵ_p , la fraction volumique des pores aqueux; et τ_p , la tortuosité des pores aqueux. Le coefficient de partage **K**, intervenant dans l'équation 10, est égal à 1 dans ce cas.

Différentes études, reprises dans la littérature, ont montré que lorsque la libération de la substance active s'effectue par ce mécanisme, celui-ci est souvent combiné à d'autres mécanismes. Ainsi, l'existence d'une combinaison de la diffusion à travers les pores aqueux, soit avec la diffusion à travers une phase polymérique continue (191, 192), soit avec la libération sous l'effet d'une pression osmotique (95, 111, 112, 190) a été démontrée par différents auteurs.

Dans le but d'évaluer la contribution de la diffusion à travers les pores au processus global de libération, Ozturk et col. (188) ont proposé d'utiliser des techniques permettant la détermination de la microstructure des films telle que la microscopie électronique à balayage (SEM) qui permet généralement de déceler la présence de pores de très petite taille au niveau des membranes.

VII.4. Libération sous l'impulsion d'une pression osmotique

Lorsque l'enrobage est poreux, il est également possible que le PA soit libéré sous l'impulsion d'une différence de pression osmotique ($\Delta \Pi$) existant entre l'intérieur du noyau imbibé d'eau et le milieu de dissolution extérieur.

Il faut signaler qu'à la fois les excipients et les substances actives peuvent être à l'origine de l'apparition d'une pression osmotique élevée au sein du noyau, pour autant que ces ingrédients soient présents en quantités suffisamment élevées (état de saturation) et qu'ils possèdent une masse moléculaire faible et une forte hydrosolubilité. A titre d'exemple, une solution saturée de saccharose (5.85 M) et de chlorhydrate de phénylpropanolamine (2.12 M) génèrent respectivement, une pression osmotique de 150 et 54.4 bar. Par comparaison, l'intestin grêle maintient des conditions isoosmotiques de l'ordre de 8 bar.

Dans ces conditions, on peut affirmer que ce mécanisme de libération sera prédominant pour la plupart des microbilles destinées à être enrobées par des dispersions aqueuses de polymères et, en particulier, dans tous les cas où le noyau est obtenu par montage du principe actif sur des grains de "non-pareils" (constitués principalement de saccharose) (112, 188). L'utilisation de dispersions aqueuses de polymère (acétate de cellulose), à la place de solutions organiques, a été proposée par Bindschaedler et col. (195) pour la préparation de comprimés osmotiques. Ces auteurs ont montré que les membranes semi-perméables obtenues à partir des latex présentaient une grande perméabilité à l'eau (porosité plus élevée) et gonflaient de manière plus importante que celles préparées à partir de solutions organiques de polymère; la vitesse de libération du PA à partir des comprimés enrobés étant, par conséquent, plus rapide et la phase de latence plus courte dans le cas des latex.

La méthode usuelle pour vérifier l'existence de ce type de mécanisme de libération consiste à observer la diminution de la vitesse de libération en fonction de l'addition de quantités croissantes d'urée dans le milieu de dissolution (188).

La vitesse de libération du PA par ce processus peut être décrite par l'équation 9. En assumant que la libération s'effectue dans les conditions "sink" (c'est-à-dire que C_m est négligeable par rapport à C_i), une libération constante (ordre 0) du PA est obtenue, tant que les substances servant à maintenir la différence de pression osmotique ainsi que le PA sont présents, dans le noyau, à des concentrations dépassant leur solubilité Cs ($\Delta \Pi$ et C_i restent constants). Pour des pellets enrobés à l'aide d'une dispersion aqueuse d'EC (Aquacoat), Nesbith et col. (190) ont montré que la portion des courbes de libération correspondant à l'ordre 0 était courte pour une substance active très hydrosoluble (< 2 hrs pour le chlorhydrate de diphénhydramine) et nettement plus longue pour une substance moins soluble (> 24 hrs pour la théophylline).

VIII. <u>Aspects biopharmaceutiques des formes multiparticulaires enrobées</u> à libération programmée

L'utilisation des formes pharmaceutiques divisées telles que les microbilles est l'objet d'un intérêt croissant de la part de l'industrie pharmaceutique, essentiellement dans le cadre du développement de formes orales à libération contrôlée ou retardée.

En effet, la combinaison des progrès technologiques, réalisés au niveau des appareillages disponibles à l'échelle industrielle, avec l'élargissement de la gamme des dispersions colloïdales aqueuses polymériques et les avantages biopharmaceutiques des formes orales divisées par rapport aux formes unitaires, est à l'origine du succès croissant de ces formes. A titre d'exemple, pour l'ensemble des formes pharmaceutiques à libération modifiée disponibles sur le marché allemand, la proportion des formes divisées est passée de 34 à 54% entre 1980 et 1990 (16).

Les principaux objectifs recherchés lors du développement d'une forme orale à libération contrôlée sont les suivants :

- maintenir aussi constantes que possible, dans l'intervalle thérapeutique, les concentrations plasmatiques en PA à l'équilibre et, dès lors, prolonger les effets pharmacodynamiques;
- éviter l'apparition de pics de concentrations plasmatiques excessives de manière à réduire au maximum les effets toxiques indésirables;
- élargir l'intervalle entre deux prises (idéalement 1 prise / 24 hrs) de façon à améliorer l'observance thérapeutique du patient.

D'autre part, il existe un besoin thérapeutique pour ce type de formes qui sont particulièrement recommandées pour le traitement de certaines maladies chroniques. L'utilisation quotidienne de la théophylline par certains asthmatiques est un exemple frappant de l'utilité de ce genre de formes qui sont devenues indispensables. Il faut néanmoins signaler que l'ajustement de la posologie du médicament peut être assez délicat pour certaines substances à intervalle thérapeutique relativement étroit.

Lors de la recherche et du développement de formes orales à libération modifiée, il est impératif de tenir compte des données concernant le transit gastro-intestinal de ces formes solides, plus particulièrement de la durée de leur transit gastrique (196).

De nombreuses études comparatives, basées sur le marquage des formes pharmaceutiques par des radioéléments de courte durée de vie et l'emploi de la scintigraphie gamma (197-202), ont démontré les avantages des formes multiparticulaires par rapport aux formes monolithiques, tant au niveau de la variabilité de leur temps de séjour gastrique et de la sensibilité de celui-ci aux variations physiologiques et à l'état nutritionnel du patient, qu'au niveau de la variabilité des paramètres pharmacocinétiques.

Il est tout à fait aisé de comprendre le transit gastro-intestinal des formes pharmaceutiques solides en se référant aux propriétés physiologiques du tractus gastrointestinal (TGi), en particulier, au rôle de l'estomac en tant qu'organe de rétention, de broyage et d'évacuation des aliments et autres substances ingérées, ainsi qu'à l'existence de périodes digestives et interdigestives (16, 203-205).

La vidange gastrique des particules solides de taille inférieure à 5 mm (cf microbilles), de même que celle des liquides, est rapide à jeun; les microbilles sortent groupées de l'estomac (bolus), leur dispersion est faible durant leur transit dans l'intestin grêle et s'accentue généralement dans le côlon ascendant après le passage de la valve iléo-caecale (206).

En revanche, lorsqu'une telle forme est administrée après un repas, la vidange gastrique des microbilles est certes différée ($t_{50\%} \sim 80$ min.), mais non bloquée comme dans le cas des formes plus volumineuses pour lesquelles le passage au travers de l'ouverture pylorique s'effectue suivant un phénomène de tout ou rien. Dans ces conditions d'administration, un certain étalement des microbilles s'effectue déjà dans l'intestin grêle et s'accentue dans le côlon (207). Des résultats similaires ont également été obtenus dans le cas de particules de poudres de très petite taille, obtenues par coévaporation d'une solution PA-polymère (208).

D'après Coupe et col. (209), les mécanismes de la vidange gastrique des petites particules ne sont pas encore tout à fait élucidés. Ces auteurs ont récemment montré que, dans certains cas, lors de l'administration concomitante de microbilles et d'un repas, l'estomac pouvait différencier les petites particules solides des éléments nutritionnels; chez 6 des 8 sujets examinés, la vidange gastrique des pellets était décalée (temps de latence) par rapport à celle du repas et la dispersion des microbilles dans la nourriture semblait assez limitée. Dès le temps de latence dépassé, la cinétique de vidange des microbilles était semblable à celle du repas (ordre 1). Les résultats obtenus par ces auteurs pour les temps de vidange gastrique ($T_{50\%}$) des pellets et du repas sont repris dans le tableau 9.

Sujet n°.	Repas	Pellets	
1	48	66	
2	108	180	
3	54	162	
4	36	96	
5	48	120	
6	42	138	
7	54	114	
8	120	330	
Moyenne	64	151	
Déviation standard	32	81	
Médian	51	129	
Valeurs extrêmes	36-120	66-330	

Tableau 9. $T_{50\%}$ de vidange gastrique (min.) d'un repas (1200 kJ) et de pellets (d = 0.8-1.1 mm; densité = 1.2 g/cm³) administrés concomitamment (d'après réf. 209).

La durée de la rétention gastrique étant probablement l'un des facteurs les plus importants influençant la durée totale du transit gastro-intestinal, différents auteurs (210-212), ont essayé de modifier le transit gastro-intestinal des microbilles en changeant leur taille et leur densité.

D'après les résultats obtenus par Clarke et col. (212), la taille des pellets, dans des limites variant entre 0.5 et 4.75 mm, ne semble pas influencer leur vitesse de vidange gastrique, mais provoquerait une légère augmentation de la durée de leur transit au niveau de l'intestin grêle. Par contre, il existerait une valeur de densité limite, se situant entre 2.4 et 2.6, à partir de laquelle la durée de résidence gastrique et le temps de transit intestinal des microbilles augmenteraient de manière significative, ce qui permettrait d'améliorer la biodisponibilité des formes dans la plupart des cas. Il faut signaler que les résultats les plus reproductibles ont été obtenus avec les pellets lourds de petite taille.

D'autre part, le développement récent de formes monolithiques flottantes a également permis de prolonger sensiblement le temps de résidence gastrique et donc, d'augmenter la durée totale de transit gastro-intestinal (213-216). Grâce à son énorme surface d'absorption [200 à 500 m², (16)], l'intestin grêle représente le principal site d'absorption pour la plupart des substances actives. Dans ce cas, la résorption du PA est généralement lente tant que la forme demeure dans l'estomac, ensuite on observe une augmentation considérable de la vitesse de résorption dès que commence la vidange gastrique des microbilles.

La présence de nourriture au niveau de l'estomac provoque généralement l'apparition d'un temps de latence (lag time) mais n'influence pas la vitesse de résorption de la substance lorsque la forme se situe au niveau de l'intestin grêle; ce phénomène se manifeste par un décalage au niveau des courbes Cp / t (217).

Enfin, bien que le côlon n'apparaisse pas comme le meilleur site de résorption du TGI pour toutes sortes de raisons (diminution drastique du rapport surface d'absorption/unité de longueur, diminution de la quantité de PA dans la forme entraînant la diminution de la cinétique de libération, diminution de la motilité intestinale, augmentation de la viscosité du contenu luminal), certaines substances telles la théophylline et le métoprolol sont bien résorbées à ce niveau du TGI (218, 219).

L'importance de la résorption colonique de la théophylline a été montrée par Yuen et col. (186) qui ont déterminé la vitesse et l'étendue de la résorption de cette substance à partir de microbilles enrobées, au niveau des trois principaux sites du TGI que sont l'estomac, l'intestin grêle et le côlon. D'après ces auteurs, les quantités de théophylline résorbées au niveau de l'estomac, de l'intestin grêle et du côlon représentent respectivement 14, 47 et 39% de la quantité totale résorbée (95% de la dose administrée). D'autre part, la vitesse de résorption de cette substance au niveau de ces trois sites, déterminée par approximation en calculant le rapport entre la quantité résorbée et le temps de résidence moyen au niveau de chaque site, suit l'ordre suivant : intestin grêle > estomac >> côlon. Dès lors, le seul paramètre permettant d'expliquer l'ampleur de la résorption au niveau du côlon est la durée élevée du séjour de la forme à ce niveau (~16 hrs).

Dans le cas de formes à libération programmée, qui sont généralement destinées à libérer leur substance active endéans les 8 à 12 heures, la résorption au niveau du côlon paraît donc essentielle. D'autre part, la libération de principes actifs à ce niveau du TGI, suscite un intérêt, notamment pour le traitement de certains types d'affections spécifiques telles que l'inflammation du côlon, la maladie de Crohn....

Une fois de plus, seule l'utilisation de formes multiparticulaires enrobées permet d'envisager

la libération programmée des principes actifs au niveau de ce site spécifique, notamment en utilisant des polymères entérosolubles tels que l'Eudragit[®] S (220). Dans le but de mieux cibler ce site spécifique, les recherches actuelles s'orientent de plus en plus vers la synthèse de nouveaux polymères qui dégradables grâce à l'activité enzymatique de notre flore intestinale (221, 222).

Quoiqu'il en soit, les raisons de présenter un principe actif sous une forme multiparticulaire enrobée ne font qu'augmenter. C'est pourquoi, il est impératif de bien connaître tous les paramètres fondamentaux de leur formulation et de leur fabrication, tout spécialement lorsque ces formes sont enrobées à l'aide des dispersions colloïdales aqueuses de polymères.

PARTIE EXPERIMENTALE

I. Matériels et méthodes

I.1. Microbilles utilisées pour les essais d'enrobage

Les microbilles utilisées pour toutes les opérations d'enrobage réalisées dans cette étude ont été fournies par les Laboratoires S.M.B. (Bruxelles).

Il s'agit de microbilles à forte teneur en principe actif (environ 80 %), obtenues par le procédé d'extrusion-sphéronisation, qui sont utilisées pour la fabrication des différents dosages (200, 300 et 400 mg) de la spécialité Xanthium[®]. Ces microbilles sont fabriquées à l'aide de théophylline monohydratée, qui se transforme en sa forme anhydre lors du séchage des microbilles obtenues après l'opération de sphéronisation. La composition des microbilles est la suivante :

composition des pellets nus: Théophylline anhydre 80.0 - 83.0 %

Cellulose microcristalline (Avicel PH101) ~ 10 % Polyvinyl pyrrolidone (Povidone K30) ~ 5 % Stéarate de saccharose (Crodesta F160) ~ 5 %

Les composants suivants sont décrits dans une pharmacopée : la théophylline anhydre (Ph. Eur.), la cellulose microcristalline (Ph. Eur.) et la PVP (USP XXII).

Le diamètre moyen des microgranules est d'environ 1 mm (max. 10 % des pellets $d \le 0.7$ mm et max. 3 % des pellets $d \ge 1.4$ mm) et la teneur en humidité résiduelle est inférieure à 1 %.

Trois lots de 50 Kg de pellets nus (lots n° P 9147, 92C17 et P 2502) ont été utilisés pour la réalisation de tous les essais d'enrobage.

I.2. Substances intervenant pour la préparation des dispersions d'enrobage

Les différents polymères acryliques pour enrobage, commercialisés sous forme de dispersions colloïdales aqueuses ou de poudres, dont les propriétés ont été décrites dans la partie introductive de ce travail, ont été fournis par la firme Röhm GmbH, Pharma Polymers (Darmstadt, Allemagne).

Les Eudragits[®] RS30D (lots n° 18-80059, 18-80089, 18-90181, 0430418037 et 0431018107), RL30D (lots n° 16-80089 et 0001690172), NE30D (lots n° 12-903-1192, 12-008-1526, 12-203-1254, 0122111652 et 1230512030) et L30D (lots n° 12-006-1390 et 12-109-1522) sont utilisés tels quels pour la préparation des dispersions pour enrobage.

L'Eudragit[®] S100 (lot n° 05-80038) est utilisé après redispersion de la poudre dans l'eau, à la concentration de 30 % m/m, par neutralisation partielle des groupements carboxyliques.

Le Pharmacoat[®] 606 (Seppic, France, lot n° 211553) est une hydroxypropyl méthylcellulose, dont la viscosité des solutions colloïdales aqueuses à 2 % m/m (25 °C) est d'environ 6 mPa.s. Il est utilisé sous forme d'une solution aqueuse à 10 % m/m.

Ce dérivé cellulosique hydrosoluble ainsi que des polymères semblables de plus haut degré de polymérisation, tels le Viscontran[®] MHPC 400 (Henkel Dehydag, Allemagne) et le Methocel[®] K4M (Colorcon Ltd, GB), sont utilisés en tant qu'agents permettant la formation de pores hydrophiles dans les films afin d'augmenter leur perméabilité (cf. 1^{ère} partie, V.4).

Les Citroflex[®] (Pfizer chemicals, USA) 2 (triéthylcitrate, lot N01100) et A2 (acétyltriéthylcitrate, lot N8Y204) ainsi que le diéthyl phtalate (Merck, Allemagne), le propylène glycol (Ets. Welphar, Bruxelles) et le PEG 6000 (Merck, Allemagne) sont utilisés en tant qu'agents plastifiants pour améliorer les propriétés de formation de film à partir des dispersions polymériques (cf. 1^{ère} partie, V.2).

Du talc, de granulométrie inférieure à 10 μ m (Aldrich chemical Ltd, GB), est utilisé pour réduire le problème de collage fréquemment rencontré au cours des opérations d'enrobage et du stockage des pellets enrobés lors de l'utilisation des polymères acryliques.

D'autres substances solides insolubles telles que le kaolin (Merck, Allemagne), le dioxyde de titane (Merck, Allemagne), l'Aérosil[®] 200 (silice colloïdale, Degussa AG, Allemagne) et le stéarate de magnésium (Merck, Allemagne) sont également utilisées pour les mêmes raisons.

L'émulsion de silicone (Vel S.A.) est utilisée en tant qu'agent anti-mousse lors de la préparation des dispersions pour enrobage.

I.3. Autres substances utilisées

Les substances suivantes sont utilisées pour la préparation des liquides d'épreuves et des solutions étalons tamponnées :

- le monohydrogéno-phosphate potassique (anhydre), le phosphate monopotassique (anhydre) et l'acide acétique glacial (Merck, Allemagne)

 l'acide chlorhydrique concentré (min. 37 %) et des pastilles de NaOH (UCB, Leuven)

- les polysorbates (Tween) 20 et 80 (Ets. Welphar, Bruxelles)

La théophylline anhydre (Sigma chemicals, USA, lot 54H0640) et la théophylline monohydratée (Ets. Fédéra, lot D09510A), sont utilisées en tant que substances de référence lors du dosage par spectrophotométrie UV de la substance active, ainsi que pour caractériser la forme cristalline de la théophylline dans les microbilles.

Le pentoxyde de phosphore (P_2O_5 , UCB, Leuven) et l'acide sulfurique concentré (Merck-Belgolabo, Bruxelles) en mélange avec l'eau, sont utilisés pour l'obtention d'atmosphères d'humidité relative contrôlée (0 à 90 % HR) lors des essais de mûrissement.

I.4. Méthodes de préparation des dispersions pour enrobage

Les formulations des dispersions polymériques aqueuses utilisées pour effectuer les différentes opérations d'enrobage sont décrites en détail dans les différents chapitres de la partie expérimentale de ce travail.

La teneur en polymère(s) acrylique(s) de ces formulations est généralement constante et avoisine 12.5 % m/m. En revanche, la teneur en résidu sec (agent filmogène et autres excipients) peut varier entre 15 et 30 % m/m selon les formulations.

Les formulations pour enrobage réalisées à partir des dispersions colloïdales aqueuses de polymères acryliques sont généralement immédiatement prêtes à l'emploi. Puisqu'il s'agit de suspensions, une agitation (magnétique) modérée doit être maintenue durant toute l'opération d'enrobage.

Lors de la préparation des dispersions d'enrobage, il est important de faire une distinction entre les formulations qui ne renferment qu'une seule dispersion de polymère filmogène et celles qui sont constituées d'un mélange de dispersions aqueuses de polymères acryliques.

I.4.1. Préparation des dispersions pour enrobage contenant une dispersion aqueuse polymérique

Dans un premier temps, on prépare une suspension contenant les différents composants de la formulation d'enrobage, à l'exception de l'agent filmogène acrylique et du plastifiant.

L'agent anti-adhérent (talc, kaolin, ...) est dispersé, à l'aide d'un Ultra-Turrax[®] (type T45, max. 10.000 tr/min, IKA-Werk), dans une quantité suffisante d'eau distillée (min. 400 g) en présence de l'émulsion de silicone (agent anti-mousse). L'addition éventuelle d'un polymère hydrosoluble, tel que le Pharmacoat[®] 606, s'effectue à partir d'une solution colloïdale aqueuse à 10 % m/m. Le valeur du pH de cette suspension est ajustée à celle de la dispersion aqueuse du polymère acrylique.

Pour les formulations qui nécessitent l'utilisation d'un plastifiant (Eudragit[®] RS30D, RL30D), on effectue un mélange préalable de ce dernier avec la dispersion colloïdale aqueuse du polymère acrylique.

Les plastifiants hydrosolubles (TEC, PG, PEG) sont additionnés, lentement et sous faible agitation magnétique, à la dispersion polymérique. Les plastifiants insolubles dans l'eau (ATEC, DEP) sont émulsionnés, sous faible agitation magnétique, dans la dispersion polymérique aqueuse contenant de faibles quantités (0.1%) de polysorbate 80.

La dispersion du polymère acrylique (contenant le plastifiant) est ensuite ajoutée, lentement et sous agitation, à la dispersion précédente.

Enfin, le mélange total est amené au poids désiré (800 à 2.000 g) avec de l'eau distillée.

I.4.2. Préparation des dispersions pour enrobage contenant un mélange de dispersions aqueuses de polymères acryliques.

Lors de la préparation de ces formulations, il est nécessaire de prendre des

précautions lors de la réunion de dispersions aqueuses de polymères acryliques différents de manière à éviter une agglomération excessive des particules de latex.

La miscibilité des différentes dispersions aqueuses de polymères acryliques ainsi que les précautions à prendre lors de leur mélange ont été décrites par Lehmann et Dreher (22, 31, 32).

Les mélanges suivants ont été préparés à partir des dispersions aqueuses et/ou de poudres redispersées :

Eudragits [®] RS30D/RL30D :	(10:0), (9:1), (8:2), (7:3), (5:5), (0:10)
Eudragits [®] NE30D/L30D :	(10:0), (9:1), (8:2), (7:3)
Eudragits" NE30D/S100 :	(10:0), (9:1), (8:2), (7:3)
Eudragits* NE30D/L30D/S100 :	(8.5:0.5:1), (8:1:1), (7:1:2), (7:2:1)

Les formulations d'enrobage contenant uniquement un mélange des dispersions aqueuses de polymères hydrophiles à caractère cationique (Eudragits[®] RS30D et RL30D) sont préparées, pour toutes les proportions, sans précautions particulières. En effet, ces deux dispersions possèdent des valeurs de pH voisines, se situant aux environs de 5 et, dans les deux cas, la stabilisation des dispersions est obtenue grâce à la présence de charges positives à la surface des particules polymériques.

Les quantités requises d'Eudragits[®] RS30D et RL30D sont simplement réunies, lentement et sous agitation modérée, avant l'addition du plastifiant (ATEC). La dispersion polymérique plastifiée est ensuite mélangée aux autres constituants de la formulation d'enrobage.

Lorsque les formulations d'enrobage sont préparées en associant de l'Eudragit^{*} NE30D à des copolymères de l'acide méthacrylique (Eudragit^{*} L30D et/ou Eudragit^{*} S100 redispersé), il faut prendre certaines précautions avant de procéder au mélange de ces dispersions. En effet, la valeur du pH des dispersions aqueuses (ou des poudres redispersées) des copolymères de l'acide méthacrylique se situe aux environs de 2,5, tandis que celle de l'Eudragit^{*} NE30D se situe aux environs de 7,5.

La valeur du pH des dispersions aqueuses des Eudragits[®] L30D et S100 doit être amenée aux environs de 5, à l'aide d'une solution de NaOH 1N, avant leur addition (lentement et sous

agitation) à la dispersion d'Eudragit® NE30D.

La redispersion dans l'eau des copolymères de l'acide méthacrylique, commercialisés sous forme de poudres (Eudragits[®] L100-55, L100 et S100), a été effectuée selon la méthode décrite par Lehmann (22, 28), qui consiste à reformer le latex initial par neutralisation partielle des groupements carboxyliques à l'aide d'une solution diluée de NaOH. Ces dispersions ainsi obtenues, dont les valeurs de pH sont comprises entre 5 et 6, sont miscibles en toutes proportions à l'Eudragit[®] NE30D.

I.5. Le procédé d'enrobage des microbilles

Toutes les opérations d'enrobage ont été réalisées par la méthode du lit d'air fluidisé à l'aide d'un appareillage à l'échelle de laboratoire (Uni-Glatt, Glatt[•] GmbH, Allemagne), d'un contenance maximale d'environ 1.5 Kg et équipé d'un système de pulvérisation par le bas de type Wurster.

Le dispositif complet avec la cuve d'enrobage (Wurster 6"), la buse de pulvérisation (binaire à air comprimé) ainsi que leurs dimensions sont représentés au niveau de la figure 12. Dans le cas des microbilles, la taille maximale du lot fini, calculée à partir de l'équation 7, est de 1.68 Kg pour ce dispositif d'enrobage.

La hauteur du cylindre de partition au dessus de la plaque de distribution d'air (type D-6/4676), à l'intérieur de la cuve d'enrobage, est réglée de manière à obtenir une ouverture de 2 cm à la base du dispositif. Les noyaux sont maintenus à l'intérieur de la cuve d'enrobage par l'utilisation, d'une part, d'un tamis métallique de 0.25 mm d'ouverture de maille au niveau de la base de la cuve, et d'autre part, d'un tamis en polyester de 0.4 mm d'ouverture de maille au niveau de la partie supérieure de la cuve.

La charge en microbilles utilisée lors de l'opération d'enrobage est en général de 800.0 g; les noyaux sont préchauffés, dans le dispositif d'enrobage, pendant 5 minutes à des valeurs de températures de 2 à 3 °C supérieures à celles adoptées durant l'opération d'enrobage.

Les températures d'entrée et de sortie de l'air de séchage sont maintenues, en permanence,



Figure 12. Représentation du dispositif Uni-Glatt, modèle de laboratoire. (a) élément standard; (b) cuve d'enrobage (Wurster 6") avec système de pulvérisation par le bas : diamètre de la cuve = 13.9 cm et hauteur = 43.0 cm, diamètre du cylindre de partition = 7.1 cm et longueur = 15.0 cm; (c) buse de pulvérisation binaire à air comprimé pour enrobage (Modèle 970/S3) : diamètre interne de la buse = 0.3 mm.

à \pm 2 °C autours des valeurs choisies, durant les opérations de préchauffage, d'enrobage et de séchage, par un système de relais électriques qui permet une régulation continue de la capacité de chauffage des thermorésistances (4 × 440 W).

Le transfert de la dispersion d'enrobage, à partir du réservoir jusqu'à la buse de pulvérisation est assuré par une pompe péristaltique (Watson Marlow, 6 galets), à travers des tuyaux en PVC de 3 mm de diamètre interne.

Le débit de pulvérisation est déterminé par le réglage de la vitesse de rotation de la tête de pompe (0 à 170 t/min); ce débit est mesuré au moins 4 fois durant l'opération d'enrobage. L'atomisation de la dispersion d'enrobage en fines gouttelettes est assurée par le réglage de la pression appliquée au niveau de la canule de pulvérisation (1 bar).

La quantité de film déposée à la surface des noyaux est déterminée à la fois par le poids total de dispersion pulvérisé et par la durée de l'étape de pulvérisation.

Pendant toutes ces opérations, une agitation modérée et continue (agitateur magnétique IKAMAG-RCT) est maintenue au niveau de la dispersion d'enrobage de manière à éviter une sédimentation des particules en suspension; la quantité de dispersion pulvérisée est connue à tout moment avec une précision de \pm 0.1 g, par la pesée en continu du réservoir (Balance Sartorius U6100).

Les microbilles enrobées sont séchées dans le même dispositif, pendant une durée déterminée (10 min.) et généralement dans les mêmes conditions (température, débit d'air) que celles adoptées lors de l'étape de pulvérisation.

Dans certains cas, après l'opération de séchage, les pellets enrobés sont soumis à des conditions expérimentales de conservation (durée, température et pourcentage d'humidité relative) bien déterminées afin d'obtenir le mûrissement des films déposés (cf I.8.).

I.6. Détermination de la teneur en théophylline au sein des différents échantillons et de la quantité de film déposée sur les pellets enrobés

La détermination de la teneur en théophylline anhydre, au sein des différents lots de pellets nus et enrobés, est effectuée par spectrophotométrie UV à 272 nm (Hitachi UV-Spectrophotometer, model 100-60).

Une quantité approximative de 20 g de microbilles est broyée dans un mortier à l'aide d'un

pilon. Une quantité de poudre de l'ordre de 100 mg, préalablement pesée à l'aide d'une balance de précision (Sartorius MC1, 0.01 mg), est transférée dans un matras jaugé de 500.0 ml contenant de l'eau distillée. Après solubilisation complète de la théophylline et la mise au trait, la suspension est filtrée rapidement sur filtre membrane Millipore (0.45 μ m de porosité), et le filtrat est dilué de manière approprié (~15 μ g/ml), en vue du dosage de la théophylline. Cette opération est répétée 3 ou 5 fois pour chaque lot. Des solutions standards, contenant respectivement 2, 5, 10, 20 et 25 μ g/ml de théophylline anhydre (Sigma), ont été utilisées pour déterminer la droite d'étalonnage. La substance de référence utilisée répond aux spécifications de la monographie de la pharmacopée européenne (2ème édition, p. 299, 1984). La teneur en théophylline anhydre au sein de la substance de référence, déterminée par titrimétrie (p. 299-3), est de 100,0 ± 0,1 % (n=3).

La quantité de film appliquée lors de l'opération d'enrobage, est déterminée en tenant compte de la diminution de la teneur en théophylline au niveau des pellets enrobés (% Théo_{ap}) par comparaison avec la teneur initiale au sein des pellets nus (% Théo_{av}). La quantité de film (exprimée en pourcentage) déposée est calculée à partir de l'équation suivante (n=3) :

(12) $\% Enrobage = [100 - \% Théo_{ap}] - [(100 - \% Théo_{av}), \frac{\% Théo_{ap}}{\% Théo_{av}}]$

Si l'on tient compte de la surface des pellets, la quantité de film appliquée peut également être exprimée, en poids de film ou en poids de polymère déposé par unité de surface (mg/cm²). Ce type d'expression présente l'avantage de mieux contrôler l'épaisseur du film, essentiellement lorsque les différents lots de substrat à enrober possèdent des tailles granulométriques très différentes.

Le dosage de la théophylline est validé en vérifiant la linéarité, la spécificité (vis-à-vis des excipients) et la reproductibilité de la méthode spectrophotométrique.

La linéarité de la méthode est vérifiée par la détermination du coefficient de corrélation r de la droite d'étalonnage, obtenue à partir de la substance de référence, dans des limites de concentrations comprises entre 2 et 25 μ g/ml.

La spécificité de la méthode est contrôlée par la détermination d'une droite d'étalonnage à

partir de la substance active en présence des excipients constitutifs de la forme non enrobée (cellulose microcristalline, PVP et Stéarate de saccharose). L'absence d'absorption par ces excipients à la valeur de longueur d'onde utilisée peut être démontrée en comparant les valeurs des pentes a (coefficient de régression) et des ordonnées à l'origine b, obtenues à partir de ces deux types d'étalonnages.

Enfin, la reproductibilité de cette méthode est évaluée en déterminant le pourcentage en substance active par rapport à la valeur théorique au niveau d'échantillons (2 séries de 3 pesées) obtenus à partir de mélanges physiques PA-excipients contenant 80.9 % de théophylline anhydre. Les résultats de la validation sont repris au niveau du tableau 10.

Tableau 10. Validation de la méthode de dosage spectrophotométrique de la théophylline. Les droites d'étalonnages El à E4 d'une part et E'5 à E'6 d'autre part, sont obtenues respectivement à partir de la substance de référence et de la forme reconstituée. La teneur en théophylline anhydre est exprimée en pourcentage par rapport à la quantité théorique présente au niveau des mélanges PA-excipients.

Linéarité			spécificité		
<u>E1</u>	<u>E2</u>	<u>E3</u>	<u>E4</u>	<u>E'5</u>	<u>E'6</u>
a= 0.057080 b= -0.00288 r= 0.99994	a= 0.056817 b= 0.000458 r= 0.99998	a = 0.056765 b = 0.000707 r = 0.999999	a= 0.056933 b= 0.00273 r= 0.99999	a = 0.05702 b = 0.00158 r = 0.99999	a = 0.056897 b = 0.00206 r = 0.99997
Reproductibilité					
Pesée (mg)	Absorbance	<u>% PA</u>	Pesée (mg)	Absorbance	<u>% PA</u>
100.42 106.33 105.30	0.904 0.964 0.977	99.5 100.2 99.7	100.03 95.43 101.42	0.904 0.859 0.944	99.9 99.4 100.1
% moyen (déviation standard) = $99.8 (0.3)$					
I.7. Détermination des cinétiques de libération - Tests de dissolution in vitro

L'étude de la vitesse de dissolution des médicaments est un essai analytique de pratique courante, tant au niveau des laboratoires de recherche et de développement galéniques et biopharmaceutiques que des laboratoires de contrôle de qualité.

La réalisation de ce type d'essai est particulièrement recommandée pour déterminer les cinétiques de libération en substances actives à partir des formes médicamenteuses à libération contrôlée ou retardée, notamment dans tous les cas où le PA présente une marge thérapeutique étroite. D'autre part, lorsqu'on réalise des essais de dissolution sur ce type de formes, il est primordial d'évaluer les cinétiques de dissolution du PA en tenant compte des conditions de pH rencontrées au niveau du TGI, par exemple, en effectuant les essais de dissolution en gradient de pH et/ou à pH fixe, pour différentes valeurs de pH comprises entre 1,2 et 7,5 (223).

Il faut également signaler que les résultats obtenus à partir des essais de dissolution permettent d'évaluer les performances pharmacodynamiques des formes à libération modifiée pour lesquelles une corrélation *in vitro - in vivo* a été établie (224). De telles corrélations *in vitro - in vivo* ont notamment pu être mises en évidence pour des formes multiparticulaires enrobées, à libération prolongée, contenant soit de la théophylline (225), soit du paracétamol (226).

Enfin, l'un des avantages majeurs des tests de dissolution utilisés pour évaluer les formes solides enrobées est leur application directe aux produits finis, sans devoir passer par le stade des essais sur films isolés. En effet, les conditions de dépôt et de formation des films isolés sont généralement assez éloignées des conditions de formation des films lors de l'enrobage d'un substrat. Dans ces derniers cas, la structure des films s'élabore petit à petit au gré des pulvérisations et des séchages successifs tandis que cette structure en strates multiples n'apparaît pas dans les films isolés. Bodmeier et Paeratakul (95, 105) ont notamment montré que le comportement des films isolés (perméabilité, propriétés mécaniques) dépendait fortement de leur état d'hydratation.

Les différents échantillons testés (pellets nus, pellets enrobés) sont soumis aux essais de dissolution de manière à estimer l'influence des différents paramètres étudiés (paramètres de formulation ou technologique, mûrissement du film, etc) sur les cinétiques de libération de la substance active. Les tests de dissolution sont réalisés à l'aide du dispositif à la pale tournante prévu par la pharmacopée européenne, identique à la méthode USP XXIII, n° 2 (paddle method). Trois types d'essais de libération, différenciés principalement par les conditions de pH adoptées pour le milieu de dissolution, ont été effectués pour évaluer les différents échantillons: dissolution à pH constant, dissolution en gradient de pH et dissolution à différentes valeurs de pH.

Le volume initial du liquide d'épreuve est de 900 ml dans tous les cas (conditions sink). La valeur du pH des liquides d'épreuve est vérifiée à l'aide d'un pH-mètre (Radiometer pHM82), préalablement calibré à l'aide de deux solutions tampons étalons de pH 4 et 7.

I.7.1. Essais de dissolution à pH constant

Ce type d'essais est réalisé pour évaluer les formes pour lesquelles la libération du PA est indépendante du pH du milieu de dissolution (dans les limites des pH rencontrés au niveau du TGI) et/ou pour déterminer l'influence spécifique d'un paramètre technologique ou de formulation sur le comportement de la forme enrobée.

La présence de tween 20 dans le liquide d'épreuve permet d'obtenir une tension superficielle proche de celle des liquides digestifs et, de ce fait, participe au mouillage de la forme solide testée (227).

La composition du liquide d'épreuve est la suivante :

(1)	Monohydrogéno-phosphate potassique	0.05 M
	Acide acétique	0.05 M
	Tween 20	0.05 %
	NaOH 8N, QS, ad	pH 7.0
	Eau distillée, ad	1 1.

I.7.2. Essais de dissolution en gradient de pH

Ce type d'essais est réalisé pour tous les échantillons caractérisés par une libération pH-dépendante du principe actif, notamment pour tous les enrobages formés par un mélange de polymères acryliques contenant un dérivé anionique entérosoluble (Eudragit[®] L30D ou S100).

Au cours de ces tests, une progression du pH du liquide d'épreuve est programmée en fonction du temps, de manière à simuler les variations du pH rencontrées dans les liquides du tractus gastro-intestinal de l'homme (185).

La composition des liquides d'épreuve et la progression de pH sont comparables à celles proposées par Gueurten (228).

La composition du liquide d'épreuve pendant la première heure du test est la suivante :

(2)	Phosphate monopotassique	0.05 M
	Acide acétique	0.05 M
	Tween 20	0.05 %
	Acide chlorhydrique 12N, QS,ad	pH 1.3
	Eau distillée, ad	11.

Lors des changements de pH en fonction du temps, l'augmentation graduelle est obtenue par addition d'une solution de NaOH 8N au liquide d'épreuve. Cette opération est effectuée à l'aide d'une burette automatique (Radiometer ABU80) couplée à un titrateur automatique (Radiometer TTT80) et un pH mètre (Radiometer pHM82).

La présence du couple tampon acétate-phosphate, permet une augmentation plus graduelle et plus précise du pH en cours d'essai.

La progression du pH est planifiée arbitrairement de la façon suivante :

Temps (h)	0	1	1.5	4.5	7.5	12 (ou 20)
pH	1.3	5.0	6.3	6.9	,	7.2

soit pH 1.3, pendant 1h; pH 5.0, pendant 0.5h; pH 6.3, pendant 3h; pH 6.9, pendant 3h; et ensuite, pH 7.2 jusqu'à la fin du test (12 ou 20 heures).

Bien qu'ayant été arbitrairement choisi, ce gradient de pH correspond plutôt aux conditions

de pH et de résidence gastriques qui prévalent chez les sujets à jeun (pH 1.3 pendant 1 h). La simulation des conditions correspondant à une administration postprandiale d'une forme monolithique à libération prolongée voire même d'une forme multi-particulaire devrait tenir compte d'une élévation transitoire du pH du milieu stomacal, elle-même fortement dépendante de la nature du repas (repas protéiques vs repas gras), ainsi que d'une augmentation du temps de séjour gastrique dépendant principalement de la valeur calorique du repas.

I.7.3. Essais de dissolution à différentes valeurs fixes de pH

Pour certaines formes pH-dépendantes, les essais de dissolution sont réalisés à différentes valeurs de pH, comprises entre 1.0 et 7.0, de manière à effectuer une représentation topographique de la dissolution de ces formes en fonction du temps et du pH (229).

Ce type de représentation tridimensionnelle des résultats de dissolution présente un grand intérêt non seulement pour la détermination de la sensibilité relative des cinétiques de libération du PA vis-à-vis du pH du milieu, mais également en tant que méthode prévisionnelle de la biodisponibilité *in vivo* de ces formes (230).

La composition du liquide d'épreuve est comparable à celle utilisée pour les deux types d'essais précédents. Le pH des solutions est ajusté aux valeurs de pH désirées, à l'aide de solutions concentrées de soude et d'acide chlorhydrique. Nous avons utilisé la solution (2) pour les liquides d'épreuve de pH 1.0, 2.0, 3.0, 4.0 et 5.0; et la solution (1) pour les liquides d'épreuve de pH 6.0 et 7.0.

Durant ces essais de dissolution, la température du liquide d'épreuve et la vitesse de rotation de l'agitateur sont respectivement fixées à 37.0 ± 0.1 °C et à 60 ± 2 tours/min. Un dispositif automatique de prélèvement et d'analyse est utilisé pour la détermination des cinétiques de libération de théophylline (231, 232).

Il s'agit d'un système automatisé en circuit fermé, où le milieu de dissolution est prélevé en continu (6-8 ml/min), à l'aide d'une pompe péristaltique (Gilson minipuls 2), à partir des ballons de dissolution. Le liquide prélevé passe, après filtration (porosité 10 μ m), à travers

les différentes cellules (Quartz, 3 mm épaisseur) d'un spectrophotomètre (multi-cell Philips 8620 Series spectrophotometer), avant de revenir dans les ballons de dissolution.

Cinq essais sont réalisés simultanément (n=5) pour chaque lot testé; lors de ces essais, une quantité d'échantillon correspondant à 100 mg de théophylline anhydre est introduite dans le milieu de dissolution.

Le dosage des quantités de théophylline libérées est effectué, à intervalles de temps réguliers, pendant une durée maximale de 12 à 20 heures, à la longueur d'onde de 280 nm. Le choix de cette valeur est préféré à la longueur d'onde d'absorbance maximale de la théophylline (272 nm), de façon à pouvoir effectuer les dosages sans dilutions, pendant toute la durée de libération.

Pour chaque valeur de pH, des solutions standards, de concentrations connues (20, 50, 100 et 120 μ g/ml), sont utilisées pour étalonner le dispositif de mesure.

Il faut signaler que la linéarité des mesures spectrophotométriques est excellente dans le domaine de concentrations utilisées (le coefficient de corrélation des droites d'étalonnage variant entre 0.9996 et 0.9998 aux différentes valeurs de pH) et que l'absorbance de la théophylline n'est pratiquement pas influencée par la valeur du pH du milieu de dissolution. D'autre part, les variations éventuelles, au cours du test, de l'intensité du faisceau monochromatique sont corrigées automatiquement par le passage en parallèle d'un "blanc" (liquide d'épreuve).

Les pourcentages de théophylline libérés (moyenne \pm déviation standard) en fonction du temps de dissolution ont été déterminés en tenant compte de la teneur en substance active de chaque échantillon testé (100 % de PA).

L'ensemble de ces opérations est contrôlé par le logiciel du Philips PU 8605/60 Tablet Dissolution Monitoring System.

I.8. Conditions expérimentales de conservation

De manière à obtenir un mûrissement des films, des échantillons d'environ 20 g sont prélevés à partir des différents lots de microbilles enrobées, transférés dans des boites de pétri perforées et exposés aux différentes conditions expérimentales de conservation (durée, température, pourcentage d'humidité relative). L'addition de 0.2 % m/m de talc (en surface) aux microbilles enrobées permet d'éviter leur collage durant la conservation et de garantir ainsi l'intégrité du film déposé.

Le contrôle de la température de conservation est réalisé en plaçant les échantillons dans des étuves dont les températures sont fixées aux valeurs de 20, 30, 40 et 60 °C (\pm 2 °C). La valeur de la température régnant à l'intérieur des étuves est vérifiée régulièrement à l'aide d'un thermomètre calibré.

Le contrôle de l'humidité relative de l'environnement de conservation est réalisé par l'utilisation de dessiccateurs contenant un mélange adéquat d'acide sulfurique et d'eau (233, 234) pour obtenir les valeurs d'humidité relatives de 30, 50, 70 et 90 %HR. L'obtention d'un environnement d'humidité relative proche de 0 %HR est réalisé en remplaçant les mélanges d'acide sulfurique et d'eau par du pentoxyde de phosphore (P_2O_5). Les valeurs d'humidité relative régnant dans les dessiccateurs sont contrôlées à l'aide d'un hygromètre à cheveux précis (Barigo), régulièrement étalonné.

Les différents échantillons sont prélevés, à intervalles de temps réguliers, jusqu'au moment où une stabilisation des cinétiques de libération de la substance active à partir des différents lots de microbilles enrobées est obtenue. Ces échantillons sont soumis à l'essai de dissolution 24 heures après l'opération d'enrobage (profil de libération initial) et après les différents temps d'exposition aux conditions expérimentales de conservation.

Ces conditions expérimentales de conservation ont également été appliquées à des échantillons de pellets nus, de manière à déceler une éventuelle transition cristalline de la forme anhydre de la théophylline.

I.9. Analyse thermique par la méthode de la calorimétrie différentielle à balayage (DSC)

I.9.1. Introduction théorique

Les différentes techniques d'analyse thermique en général et la DSC en particulier, ainsi que leurs applications dans l'étude de produits pharmaceutiques, ont été présentées par Ford et Timmins (235). L'utilisation de ces techniques pour la caractérisation des polymères a été développée par Flynn (236) et Gedde (237).

En effet, ces techniques présentent des applications multiples dans des domaines très variés tels que la détermination des cinétiques de décomposition et de la pureté des principes actifs,

l'étude des dispersions solides, la compatibilité PA-excipients, l'étude des formes pharmaceutiques semi-solides, des liposomes etc...

La méthode d'analyse par calorimétrie différentielle à balayage (DSC) est une technique à la fois qualitative et quantitative, qui peut être utilisée pour la mise en évidence d'une modification quelconque (changement de l'état physique, réactions chimiques,...) du comportement thermique d'un échantillon. Cette modification peut se produire au cours du temps (isotherme) et/ou suite à une variation de la température de l'échantillon analysé et se traduit, soit par une libération (réaction exothermique) soit par une absorption (réaction endothermique) de chaleur.

L'instrumentation utilisée dans la partie expérimentale de ce travail est le DSC-7 / TAC-7 (thermal analysis controller) de Perkin-Elmer (Perkin Elmer Corp., USA), équipé d'un système de refroidissement (Intracooler 2), permettant des déterminations à partir d'une température minimale de -70 °C.

Le fonctionnement de ce dispositif DSC est basé sur le principe de la compensation de puissance, qui a été breveté par Perkin Elmer (U.S. Patent 3 263 484).

Au sein de ce calorimètre, on trouve deux systèmes de chauffage individuels, respectivement pour les compartiments échantillon et référence (figure 13), dans lesquels sont placés les deux cupules en aluminium contenant, d'une part, l'échantillon analysé et, d'autre part, une substance de référence inerte (ou une cupule vide).

La présence d'un double circuit de contrôle, au sein de ce dispositif, permet à la fois de choisir la programmation de température désirée (chauffage, refroidissement ou isotherme) au niveau des deux compartiments et d'effectuer la régulation continue et automatique de la puissance fournie par chaque système de chauffage de manière à maintenir une valeur de température identique au niveau des deux compartiments (rétro-contrôle).

La technique DSC permet de mesurer l'enthalpie (ΔH en J/g) des modifications thermiques par la mesure quantitative de la différence de flux calorifique nécessaire pour maintenir en permanence le matériau étudié et une substance de référence inerte, à la même température. Le signal DSC (en mW), qui est proportionnel au rapport dH/dt, correspond à la différence de flux de chaleur fournie par les deux systèmes de chauffage au niveau des deux compartiments. Ce signal se traduit au niveau des thermogrammes obtenus par une



Figure 13. Représentation schématique du calorimètre différentiel à balayage (compensation de puissance), avec les deux compartiments échantillon (S) et référence (R).



Figure 14. Thermogramme typique d'un polymère obtenu par DSC. Tg = transition vitreuse, T_{cryst} = température de cristallisation, T_{melt} = Température de fusion, ΔH_{cryst} = enthalpie de cristallisation, ΔH_{melt} = enthalpie de fusion, ΔH_{decomp} = enthalpie de décomposition, $\Delta H_{melt-cryst}$ = enthalpie de cristallisation du dérivé fondu.

modification de la ligne de base (pics, sauts,...) dont l'intensité et la direction sont dépendantes respectivement de l'intensité et de l'exo ou l'endothermicité de la transition. Comme schématisé dans la figure 14, il est possible d'observer au sein des thermogrammes obtenus à partir d'un polymère, différents types de transitions telles que la transition vitreuse (Tg), la cristallisation (T_{eryst} et ΔH_{eryst}), la fusion (T_{melt} et ΔH_{melt}) et la décomposition (ΔH_{decomp}).

Les facteurs suivants présentent une influence primordiale sur la qualité des résultats obtenus lors d'une analyse DSC (235) :

- la calibration du dispositif : on utilise généralement 2 substances de référence présentant une très grande pureté (> 99.999 %) dont les températures et les enthalpies de fusion sont stables et connues. Les substances de référence utilisées pour la calibration lors de cette étude sont le cyclohexane (6.54 °C, 31.25 J/g) et l'indium (156.60 °C, 28.45 J/g).

 - une ligne de base doit être déterminée pour chaque type d'analyse et chaque fois qu'une modification importante au niveau des conditions opératoires est effectuée (isotherme ou balayage de température, vitesse de chauffe, utilisation du système de refroidissement, etc...).

la préparation et la taille de l'échantillon : la surface de contact entre l'échantillon et la cupule en aluminium doit être la plus élevée possible (film > poudre fine > > cristaux >> granulés) de manière à réduire au maximum la résistance au transfert de chaleur au sein de l'échantillon. Une augmentation du poids de l'échantillon provoque une augmentation de la sensibilité mais une diminution de la résolution de la mesure. Le poids des échantillons est généralement compris entre 5 et 30 mg.

 le choix de l'atmosphère environnante : atmosphère inerte, élimination de l'humidité. Le gaz utilisé est de l'azote de très grande pureté (N₂ qualité 4.8, Air Products, Bruxelles : 99.998 %, teneurs en oxygène et eau résiduelle inférieures à 5 ppm); la pression d'azote est de 20 psi (débit d'environ 20 ml/min).

 la programmation de la température : la vitesse de chauffe peut être réglée, dans des limites très larges, comprises entre 0.1 et 200 °C/min. Une augmentation de cette vitesse provoque généralement un accroissement de la sensibilité mais un abaissement de la résolution de la mesure. Les vitesses de chauffe usuelles sont généralement comprises entre 2 et 40°C/min.

La méthode DSC en mode balayage de température est utilisée, d'une part, pour la détermination de la température de transition vitreuse (Tg) des polymères ainsi que pour évaluer l'influence de l'incorporation de plastifiants sur celle-ci, et d'autre part, pour la caractérisation de l'état physique de la théophylline (anhydre ou monohydraté) présente dans les microbilles.

En revanche, la méthode DSC a été utilisée en mode isotherme pour évaluer les caractéristiques de formation de film à partir des dispersions de latex via la mesure de leur température minimale de formation de film (MFT).

D'autre part, étant donné que la formation d'un film, à partir des dispersions colloïdales aqueuses de polymère, s'effectue parallèlement à l'évaporation du véhicule aqueux, les cinétiques d'évaporation d'eau et de formation de film sont déterminées pour différentes valeurs de température.

I.9.2. Détermination de la température de transition vitreuse des polymères

Cette détermination est effectuée pour les dispersions aqueuses de polymères acryliques (Eudragits[®] NE30D, RS30D, RL30D, L30D et S100 redispersé) seules, en mélanges, ou en présence de plastifiants (Citroflex[®] 2, Citroflex[®] A2, DEP, Propylèneglycol et PEG 6000).

Dans la majorité des cas, pour lesquels la valeur du Tg de l'échantillon est inférieure à environ 40 °C, l'utilisation du système de refroidissement (Intracooler-2), couplé au dispositif décrit plus haut, est indispensable.

Les échantillons desséchés (n=3), contenant environ 10 mg de résidus secs, sont préparés directement dans les cupules en aluminium (50 μ l, type PE B014-3017) par évaporation des dispersions polymériques aqueuses (24 heures à 40 °C en présence de P₂O₅ dans un dessiccateur) avant d'être scellés à l'aide d'une presse (DSC-7 RS universal crimper press). Dans tous les cas, on obtient un film homogène recouvrant l'entièreté de la surface interne de la cupule. La vitesse de chauffe est fixée à 10 °C/min; la gamme des températures balayée se situe généralement entre au moins 20 °C en dessous du début de la transition et 30 à 50°C

au dessus de la fin de la transition.

Comme représenté dans la figure 15, la transition vitreuse d'un polymère se manifeste généralement par un saut endothermique au niveau de la ligne de base (transition de second ordre) et peut être caractérisée par un point, tel que le début (Tg_{onset}), le milieu (Tg_{mid}) et la fin (Tg_{end}) de la transition (236, 238, 239). Un étalement des températures relativement important peut exister entre le début et la fin de la transition (Tg_{spread}). La détermination des températures de transition (n=3) est réalisée par une méthode

informatisée (7 series/Unix DSC-7 software library, ver. 2.10).

Comme on peut le constater à l'examen du thermogramme de l'Eudragit[®] RS30D (fig. 15), les valeurs de Tg_{onset} (52.3 °C) et Tg_{end} (61.2 °C) correspondent à l'intersection entre les deux

Figure 15. Détermination des différents points caractéristiques de la transition vitreuse d'un polymère (Eudragit[®] RS30D) : début (onset), milieu (mid) et fin (end) de la transition.



tangentes obtenues par le prolongement de la ligne de base au niveau du saut endothermique, d'une part et de la pente de la courbe à mi-hauteur, c'est à dire au niveau du Tg_{mid} (56.7 °C), d'autre part. Quant à l'étalement (Tg_{spread}), il est déterminé en effectuant la différence entre les valeurs de Tg_{end} et de Tg_{onset} (8.9 °C).

Pour tous les échantillons analysés durant cette étude, on prend en considération uniquement le début de la transition (Tg_{onse}) et, dans certains cas, l'étalement (Tg_{spread}).

I.9.3. Détermination de l'état physique de la théophylline dans les pellets

La DSC est utilisée, en combinaison avec d'autres méthodes d'analyse physicochimiques telles que la diffraction aux rayons X et la spectrophotométrie infra-rouge (FT-IR), pour déterminer la forme cristalline de la théophylline (anhydre ou monohydratée) présente au sein des pellets nus et enrobés.

Des échantillons (n=2) d'environ 5 mg de pellets nus et enrobés sont placés, après broyage à l'aide d'un pilon, dans des cupules en aluminium (10 μ l, type PE B014-3015) qui sont ensuite scellées. Un balayage de la température entre 20 et 300 °C est effectué en adoptant une vitesse de chauffe de 10 °C/min. Les thermogrammes obtenus à partir des différents échantillons sont comparés avec ceux obtenus à partir des substances de référence (théophylline anhydre et monohydratée) d'une part, et du mélange physique des excipients, d'autre part; la présence, au sein des microbilles, de la théophylline sous sa forme anhydre est démontrée par l'absence du pic de déshydratation (aux environs de 82 °C), qui est caractéristique de la théophylline monohydratée.

I.9.4. Détermination de la température minimale de formation de film (MFT)

La température minimale de formation de film (MFT) est considérée comme étant la valeur de température à partir de laquelle, un film continu et transparent est obtenu à partir d'une dispersion aqueuse de polymère (22, 43); la formation du film s'effectue par évaporation lente de l'eau à partir de la dispersion polymérique. Le dispositif le plus couramment utilisé pour ce genre de détermination est constitué d'une barre métallique, le long de laquelle on maintient un gradient de température et sur laquelle est répandue la dispersion polymérique à sécher (154).

Dans cette étude, le MFT des dispersions acryliques est déterminé par DSC en mode isotherme. Deux échantillons d'environ 35 mg de dispersion polymérique aqueuse (30% m/m) sont placés dans des cupules en aluminium ouvertes (50 μ l, type PE B014-3017), au niveau des compartiments échantillon et référence de l'appareil, et séchés simultanément à une valeur de température choisie se situant à \pm 5 °C de la valeur de MFT supposée du polymère. L'opération d'élimination du véhicule est répétée en variant la température de séchage de 1°C à chaque étape, et la température au delà de laquelle se forme un film continu et transparent est déterminée (examen visuel).

I.9.5. Détermination des cinétiques d'évaporation d'eau et de formation de film à partir des dispersions colloïdales aqueuses de polymères

Les cinétiques d'évaporation d'eau à partir des dispersions aqueuses colloïdales de polymères acryliques sont déterminées, par calorimétrie différentielle en mode isotherme, à différentes valeurs de température de séchage comprises entre 20 et 100 °C.

Des échantillons (n=3) de 35.0 mg de dispersions colloïdale aqueuses diluées, contenant 15.0% m/m de résidus secs, sont introduits dans une cupule en aluminium (PE kit n° 0219-0041, 35 μ l). L'addition de 0.2 % m/m de tween 20 à ces échantillons permet d'obtenir une surface d'évaporation uniforme. Les courbes d'évaporation de l'eau à partir de ces dispersions sont déterminées par l'enregistrement du signal DSC aux différentes valeurs de température de séchage; la durée de l'évaporation varie entre environ 50 et 800 minutes en fonction de la température de séchage adoptée.

D'après ces courbes d'évaporation DSC, il est possible d'établir les différentes étapes de la formation du film et de l'évaporation de l'eau, ainsi que de mesurer la durée de formation de film à partir des dispersions colloïdales aqueuses de polymères.

I.10. Analyse par diffraction aux rayons X

Il s'agit d'une technique, qui est très couramment utilisée pour déterminer l'état physique (cristallin ou amorphe) des substances actives présentes au sein des dispersions solides PA-polymère (240-242), permettant une analyse détaillée de la structure cristalline des substances.

Différents auteurs (243-246) ont proposé l'utilisation de la technique de diffraction aux rayons X pour la mise en évidence des deux formes cristallines de la théophylline (anhydre ou monohydratée) au sein de formes pharmaceutiques solides, y compris des pellets, ou dans une suspension. Signalons également que cette technique a été proposée pour caractériser le degré de cristallinité des polymères (247).

Dans cette technique, qui est basée sur l'équation de Bragg ($2d.\sin\theta = n.\lambda$), la diffraction du rayonnement monochromatique au sein du système cristallin s'effectue suivant un certain angle (θ) qui est déterminé à la fois par la longueur d'onde du rayonnement incident et la distance entre les plans réticulaires parallèles du système cristallin (d est de l'ordre de 10⁻⁸ cm). Un spectre de diffraction (ou empreinte de la substance) peut être obtenu lorsque l'échantillon, sous forme d'une poudre finement broyée, est soumis aux rayonnements X, où toutes les orientations possibles des cristaux sont co-existantes au sein de la poudre (Méthode de Debye et Scherrer).

L'étude de la diffraction aux rayons X par la méthode des poudres est réalisée sur des échantillons de pellets nus et enrobés (broyés au mortier), à l'aide d'un diffractomètre Philips (X-ray diffractometer, type PW 1051), équipé d'une anticathode en cuivre (source de radiation CuK α , filtre nickel, 32 KV, 24 mA). Pour déterminer la forme cristalline de la théophylline, les spectres de diffraction obtenus pour les différents échantillons testés, sont comparés aux spectres obtenus à partir des étalons de théophylline anhydre et monohydratée de référence.

I.11. Analyse par spectrophotométrie infra-rouge

La méthode de spectroscopie IR est proposée par la Pharmacopée Britannique (BP 1993, 15^{ème} éd.) pour l'identification de la théophylline anhydre, par comparaison avec le spectre de référence de cette substance. D'autre part, la présence d'eau de cristallisation au sein de molécules organiques se traduit généralement par la présence d'une bande d'absorption relativement large, comprise entre 3100 et 3600 cm⁻¹ (248).

Le dispositif utilisé est un spectrophotomètre infra-rouge avec transformées de Fourrier (Perkin-Elmer FT-IR spectrophotometer 1720X), connecté à un détecteur MCT (Mercure-Cadmium-Telurite) refroidi par de l'azote liquide. L'intensité du faisceau lumineux atteignant le détecteur est atténuée à 4% par passage préalable de ce faisceau à travers un filtre adéquat. La résolution choisie est de 4 cm⁻¹; le spectre final de chaque échantillon analysé est représenté par la moyenne de 64 balayages (entre 800 et 3700 cm⁻¹), déduction faite du spectre obtenu à partir d'un blanc (pastille de KBr pur).

Les échantillons (substances de référence et pellets) sont préparés sous forme de pastilles de KBr dont la teneur en théophylline, exprimée en théophylline anhydre, est de 0.4 mg dans 200 mg (pesée effectuée sur 2g d'échantillon avec une précision de 0.01 mg).

I.12. Analyse par microscopie électronique à balayage

L'analyse de la structure fine des enrobages par microscopie électronique à balayage (SEM) a été effectuée en examinant la surface des pellets enrobés ainsi que des coupes réalisées au travers de pellets enrobés et des films isolés. Les coupes au sein des pellets enrobés sont réalisées après fixation de ces derniers dans une résine époxy. Pour certains échantillons, l'analyse de la structure interne des films est effectuée par le procédé de "freeze-fracturing", en plongeant les films dans un bain d'azote liquide, de manière à éviter une modification de leur structure interne lors de la réalisation des coupes.

Tous les échantillons sont métallisés par déposition d'une couche d'or avant d'être analysés à l'aide des microscopes à balayages omniscan (Siemens-Etec) ou J.E.O.L. JSM 840 à différents grossissements (max 20.000X).

I.13. Analyse statistique

Les tests statistiques utilisés pour comparer d'une part, plusieurs moyennes (teneur en PA, quantité de substance libérée après un temps déterminé ...) et d'autre part, la pente des parties linéaires des courbes de dissolution, sont basés sur l'analyse de variance (ANVAR).

En ce qui concerne la comparaison des moyennes, on utilise la méthode d'analyse de variance à simple entrée (249).

D'autre part, lorsqu'une hétérogénéité des résultats est confirmée par la méthode précédente, on détermine également la plus petite différence significative (P.P.D.S.) entre deux moyennes (δ), à l'aide d'un test t de Student (249).

Enfin, pour comparer les parties linéaires des courbes de dissolution, on utilise les tests de linéarité et de parallélisme (test d'égalité des coefficients de régression) tels que décrits par Dagnélie (250).

II. <u>Détermination des caractéristiques des microbilles de théophylline</u> <u>destinées à l'opération d'enrobage</u>

Avant d'entamer une étude détaillée de l'influence de l'application des différents types de dispersions colloïdales aqueuses de polymères acryliques sur la libération de la théophylline à partir des pellets, une attention particulière a été apportée à l'évaluation et la caractérisation des microbilles de théophylline destinées à l'opération d'enrobage. En effet, comme mentionné dans la partie introductive de ce travail (V.6.), les caractéristiques physiques, mécaniques et chimiques du substrat sont susceptibles d'influencer significativement le comportement du produit final enrobé.

Dès lors, certaines caractéristiques importantes des microbilles, telles que la teneur en substance active, les caractéristiques de dissolution du PA, le diamètre moyen et la distribution granulométrique, la friabilité et le degré d'humidité résiduelle, sont déterminées sur les différents lots de pellets utilisés. L'homogénéité de ces caractéristiques, au sein des différents lots de pellets nus, est vérifiée en comparant les résultats des mesures obtenus pour les trois lots de microbilles considérés (lots P9147, 92C17 et P 2502).

D'autre part, étant donné que le PA est susceptible d'être présent au sein des microbilles sous forme anhydre ou monohydratée, la forme cristalline de cette substance est mise en évidence à l'aide de différentes méthodes d'analyse physico-chimiques (DSC, diffraction aux rayons X, et FT-IR).

Il faut signaler que les trois lots de microbilles destinés à l'enrobage sont caractérisés par une friabilité très faible qui est de l'ordre de 0.06 % (pour 100 rotations du tambour). Quant au taux d'humidité résiduelle au sein des microbilles, qui est déterminé à l'aide d'une balance munie d'un chauffage par infra rouge (Sartorius, type YDU 01L), il est compris entre 0.4 et 0.7 %.

II.1. Détermination de la teneur en théophylline anhydre et des caractéristiques de dissolution des microbilles

La teneur en théophylline des différents lots de microbilles est déterminée par spectrophotométrie UV (cf. I.6.). L'homogénéité de teneur en théophylline des différents lots de pellets nus est vérifiée par analyse de variance (cf. I. 13., comparaison des moyennes). Les résultats obtenus sont présentés dans le tableau 11. L'examen de ces résultats permet d'affirmer qu'il n'existe pas de différence significative (P = 0.13) entre les teneurs en théophylline des différents lots des microbilles.

La teneur en substance active, va servir à évaluer la quantité de film appliquée lors des différents essais d'enrobages (éq. 12).

Tableau 11. Teneur moyenne \pm déviation standard (%) en théophylline des différents lots de microbilles (n=5)

Lot de fabrication	Teneur en théophylline (%)	ANVAR
lot P9147 lot 92C17 lot P2502	$\begin{array}{c} 80.8 \pm 0.5 \\ 81.4 \pm 0.4 \\ 80.9 \pm 0.4 \end{array}$	$\begin{array}{l} F_{calc} = 2.48 \\ F_{critique} \; 0.05 \; (2;12) = 3.88 \\ P \; = \; 0.13 \end{array}$

 F_{calc} et $F_{critique}$ représentent respectivement, la valeur de F calculée et celle trouvée dans les tables au niveau de probabilité (p=0.05) pour 2 et 12 degrés de liberté.

Les résultats des essais de libération de la théophylline, à pH 7 (cf. I.7.1), à partir des différents lots de microbilles sont rassemblés dans le tableau 12 et la figure 16. Après une heure de test, environ 90 % de la quantité de substance active sont libérés à partir des trois lots de microbilles.

Bien que les cinétiques de libération des ces trois lots de microbilles soient très proches, on constate l'existence d'une différence significative (p < 0.05) entre les résultats de dissolution obtenus aux temps 5, 20 et 40 minutes (tableau 13). Cette différence a tendance à diminuer avec le temps de dissolution et n'est plus significative après 60 minutes (p > 0.05).

Tableau 12. Cinétiques de libération de la théophylline à partir des différents lots de microbilles à pH 7,0.

	% de théophy	lline libéré (moyen	ne ± D.S.)
Temps (min.)	lot P2502	lot P9147	lot 92C17
5	24,6 ± 0,5	28,8 ± 0,8	28,8 ± 0,8
10	$39,8 \pm 0,7$	$45,5 \pm 0,8$	44,9 ± 0,9
20	$56,3 \pm 1,1$	$62,2 \pm 0,9$	62,9 ± 0,7
30	$67,1 \pm 1,7$	73,3 ± 1,2	74,7 ± 1,0
40	$79,0 \pm 1,8$	$80,7 \pm 1,2$	82,1 ± 1,1
50	$85,7 \pm 1,6$	$85,3 \pm 1,1$	86,2 ± 1,1
60	87,6 ± 1,6	$88,6 \pm 1,0$	$89,9 \pm 1,2$
90	$96,3 \pm 1,2$	$96,5 \pm 0,7$	97,2 ± 0,6
120	99.4 ± 0.6	99.3 ± 0.5	99.7 ± 0.6

Figure 16. Courbes de libération de la théophylline obtenues à partir des différents lots de microbilles à pH 7,0.



Tableau 13. Comparaison par ANVAR (comparaison des moyennes) des quantités de théophylline libérées à partir des différents lots de microbilles (n=5).

Temps (min.)	% de théophy	F _{calc}	Feritime 0.05		
	lot P2502	lot P9147	lot 92C17		(2;12)
5 20 40 60	$\begin{array}{c} 24.6 \pm 0.5 \\ 56.3 \pm 1.1 \\ 79.0 \pm 1.8 \\ 87.6 \pm 1.6 \end{array}$	$\begin{array}{c} 28.8 \pm 0.8 \\ 62.2 \pm 0.9 \\ 80.7 \pm 1.2 \\ 88.6 \pm 1.0 \end{array}$	$\begin{array}{c} 28.8 \pm 0.8 \\ 62.9 \pm 0.7 \\ 82.1 \pm 1.1 \\ 89.9 \pm 1.2 \end{array}$	58.8 73.4 6.78 3.45	3.89

D.S. = déviation standard

II.2. Détermination de la taille moyenne et de la distribution granulométrique des microbilles

L'analyse granulométrique des différents lots de pellets nus (lots P9147, 92C17 et P2502) a été effectuée par la technique du tamisage (n=3) : 100 gr de pellets nus sont tamisés, à sec, pendant 10 minutes, sur tamis vibrants superposés (huit tamis d'ouverture de maille comprises entre 0.63 et 1.60 mm) (Rhewum type A2). L'évaluation du refus pondéral de chaque tamis permet de déterminer la distribution granulométrique, le diamètre moyen (d_{av}) et l'écart-type (σ_{av}) des microbilles (257).

Les résultats des analyses granulométriques, ainsi que ceux de l'analyse de variance (ANVAR) effectuée pour comparer les diamètres moyens des différents lots de pellets nus, sont repris dans le tableau 14 et la figure 17.

L'analyse de variance révèle l'existence d'une différence très significative (p < 0.01) entre les diamètres moyens des lots envisagés. D'autre part, la détermination de la plus petite différence significative entre deux moyennes (δ) indique l'existence d'une différence significative entre les valeurs de d_{av} des lots 92C17 et P2502.

		Analy	se granulomét	rique par tami	sage		
$d_{av} \pm D.S. (mm)$ 1.084 $\sigma_{av} \pm D.S. (mm)$ 0.108			ot P9147lot 92C17 46 ± 0.0079 1.0627 ± 0.0065 83 ± 0.0031 0.1425 ± 0.0025		lot P2502 1.1031 \pm 0.0085 0.1088 \pm 0.0035		
			ANVAR	(sur d _{av})			
VariationS.C.E.Inter-groupe0.002453Intra-groupe0.000352Total0.002805		2.E. 2453 0352 2805	d.1. 2 6 8	C.M. 0.001226 0.0000587	F _e 20.	alc 90	F _{critique} (0.05) 5.14 Probabilité 1.29 .10 ⁻³
P.P.D.S. (δ)			0.0)1966	pour t _e	;0.02	

Tableau 14. Analyse granulométrique par tamisage (n=3) des différents lots de pellets de théophylline.

D.S. = déviation standard; S.C.E. = somme des carrés des écarts; d.l. = degré de liberté; C.M. = carré moyen; F_{calc} et $F_{critique}$ représentent respectivement, la valeur de F calculée et celle trouvée dans les tables au niveau 0.05; P.P.D.S. = plus petite différence significative.

Un examen approfondi des valeurs de σ_{av} et de la courbe de distribution des fréquences, semble également indiquer l'existence d'une différence significative entre les distributions granulométriques des microbilles des différents lots.

Il faut signaler à ce stade, que l'existence de différences, tant au niveau des cinétiques de dissolution de la théophylline qu'au niveau du diamètre moyen et de la distribution granulométriques, entre les lots de pellets nus, nous ont conduit à n'utiliser qu'un seul lot de microbilles pour réaliser les différentes études comparatives et évaluer l'impact des différents paramètres d'enrobages. Comme nous le verrons dans le chapitre III, l'enrobage

d'un lot de microbilles à l'aide des dispersions colloïdales aqueuses de polymères acryliques permet d'obtenir de manière tout à fait reproductible des cinétiques de dissolution bien déterminées.

Figure 17. Courbes de distribution granulométrique des différents lots de microbilles de théophylline.



Les microbilles présentant une distribution granulométrique suffisamment étroite, aucune tentative de sélection granulométrique plus poussée n'a été envisagée.

II.3. Caractérisation de la forme cristalline de la théophylline dans les microbilles non enrobées

La théophylline (1,3 diméthylxanthine), dont la formule structurale est reprise cidessous, est une substance qui est relativement peu soluble dans l'eau (1p dans 120 p d'eau à 20 °C). D'après Ingani (252), sa solubilité n'est pas influencée par la présence de polysorbate 80 dans le milieu de dissolution et sa vitesse de dissolution intrinsèque est faiblement influencée par les valeurs de pH rencontrées dans le TGI. La solubilité de cette substance est légèrement plus élevée aux valeurs de pH gastrique (1.3) grâce à la protonisation du groupement basique.



Dans le cas de formes pharmaceutiques solides telles que les microbilles, différents auteurs ont rapporté que la théophylline anhydre pouvait se transformer en théophylline monohydratée au cours du processus de pelletisation (2⁴³) ou lors de la conservation (2⁴⁴, 253), principalement à des valeurs d'humidité relative élevées (\geq 80 %HR) et/ou en présence de substances à caractère hygroscopique dans la forme. Toujours d'après ces auteurs, cette modification provoquerait une diminution importante de la vitesse de libération de la théophylline à partir de ces formes.

Cette transformation semble être tout à fait réversible et dépendante de la température; la transformation de la forme monohydratée en forme anhydre se produisant, dans une suspension aqueuse de la substance active, à des valeurs de température supérieures à 64°C (246, 246).

Dès lors, nous avons procédé d'une part, à la caractérisation de la forme cristalline de la théophylline dans les microbilles non enrobées et déterminé d'autre part, l'influence des conditions de conservations (cf. I.8) sur une éventuelle transition cristalline de cette substance. Nous avons également évalué l'influence des conditions de conservation ainsi que celle de la forme cristalline du PA sur sa cinétique de libération à partir des microbilles non enrobées. Tous ces déterminations ont été effectuées sur les microbilles provenant du lot de fabrication n° P2502.

L'intérêt majeur de l'étude de l'influence des conditions de conservation sur ces phénomènes de transition cristalline sera mis en évidence dans le chapitre traitant des phénomènes de mûrissement des films obtenus à partir des dispersions colloïdales aqueuses de polymères acryliques (cf. chap. IV).

II.3.1. Analyse par spectrophotométrie infra-rouge

Sont repris dans les figures 18 à 20 les spectres d'absorption obtenus par la méthode FT-IR (cf. I.11) pour les échantillons préparés à partir des substances de référence et des pellets nus en fonction de leur conservation pendant des périodes de durées variables, à différentes valeurs de température et d'humidité relative.

L'examen des spectres d'absorption IR des deux formes cristallines de la théophylline (figure 18), montre clairement que la présence d'eau de cristallisation se manifeste par l'apparition d'une bande d'absorption relativement large aux environs de 3376 cm⁻¹.

Figure 18. Spectres d'absorption IR obtenus à partir des substances de référence : (a) théophylline anhydre, (b) théophylline monohydratée.



122

Figure 19. Spectres d'absorption IR de la théophylline anhydre (a), des pellets nus (b) et des pellets nus conservés pendant 7 jours à 40 °C et 90 % d'HR (c).



Figure 20. Spectres d'absorption IR de la théophylline monohydraté (a), des pellets nus conservés pendant 6 mois à 20 °C et 90 % d'HR (b) et de ces mêmes pellets (b) conservés pendant 7 jours à 40°C et 0 % d'HR (c).



On peut supposer que la présence de cette molécule d'eau de cristallisation provoque l'apparition de liens H entre les molécules d'eau d'une part, et les groupements amines secondaires (-NH) et cétones (=C=O) adjacents, d'autre part. La présence de ces liens H se manifeste par l'apparition d'un effet bathochrome (déplacement des pic vers des valeurs de \hat{v} inférieures), qui est surtout sensible pour la bande d'absorption du groupement -NH : déplacement et intensification du pic de 3120 cm⁻¹ vers 3106 cm⁻¹.

D'autre part, la comparaison des spectres d'absorption IR obtenus à partir de la théophylline anhydre (fig. 19a) et de pellets nus (fig. 19b), montre clairement que le principe actif est présent sous sa forme anhydre dans les pellets.

Enfin, lorsque les microbilles sont conservées pendant 7 jours à 40 °C et 90 % d'HR on constate une transition cristalline partielle de la forme anhydre (fig. 19c); cette transition semble être totale pour les microbilles conservées pendant 6 mois à 20 °C et 90 % HR (fig. 20b). Le caractère réversible de cette transition est confirmé par l'examen du spectre IR obtenu après 7 jours de conservation à 40 °C, dans des conditions d'humidité relative proches de 0 %HR, des pellets dont le PA avait totalement été transformé en forme monohydratée (fig. 20c).

II.3.2. Analyse par diffraction aux rayons X

L'analyse par diffraction aux rayons X, par la méthode des poudres (cf. I.10), a été réalisée sur les échantillons de référence (théophylline anhydre et monohydratée), les pellets nus et enfin, sur ces derniers après conservation à différentes valeurs de température et d'humidité relative, pendant des périodes de durées variables.

L'examen des spectres de diffraction aux rayons X des deux formes de théophylline (figures 21a et b) permet de constater que chacune de ces formes est caractérisée par un certain nombre de pics de diffraction, spécifiques de chaque état cristallin et parfaitement distincts. Dès lors, comme on avait pu le constater par la méthode FT-IR, il est tout à fait incontestable que la théophylline est présente sous sa forme anhydre dans les microbilles non enrobées (figure 21c).

Remarquons à cette occasion, que la présence des excipients des pellets ne semble pas gêner la caractérisation de la forme cristalline de la théophylline, puisqu'ils ne provoquent pas l'apparition de pics de diffraction importants (effet de dilution et/ou forme amorphe).



Figure 21. Spectres de diffraction aux rayons X de la théophylline anhydre (a), de la théophylline monohydraté (b) et des pellets nus (c).

L'examen du spectre de diffraction obtenu à partir des pellets nus conservés pendant une longue période, à humidité relative élevée (6 mois à 20 °C et 90 %HR), permet de confirmer la transformation complète de la forme anhydre en forme monohydratée (figure 22b). Par contre, comme nous pouvons le constater à l'examen de la figure 22a, la transition cristalline ne semble pas se produire lorsque les microbilles sont conservées, pendant une courte période, dans un environnement de plus faible humidité relative (7 jours, 40 °C et 50%HR).

Figure 22. Spectres de diffraction aux rayons X des pellets nus conservés pendant 7 jours à 40 °C et 50 % d'HR (a) et conservés pendant 6 mois à 20 °C et 90 % d'HR (b).



II.3.3. Analyse par calorimétrie différentielle à balayage (DSC)

Les thermogrammes obtenus par la méthode DSC, à partir des deux formes cristallines de la théophylline, sont caractérisés par la présence d'un pic intense, compris entre 270 et 274°C, qui correspond à l'endotherme de fusion de la substance (fig. 23a). D'autre part, dans le cas du dérivé monohydraté, on peut également déceler sur ces thermogrammes, un pic de désolvatation relativement large, situé aux environs de 82 °C (fig. 23b).

Dès lors, nous avons décidé d'utiliser cette technique pour l'identification de la forme cristalline de la théophylline dans les pellets et pour déceler une éventuelle transition pendant la conservation (cf. I.9.3). Remarquons que les excipients présents dans les microbilles n'interférent pas dans la détection du pic de désolvatation (fig. 23c); le thermogramme obtenu à partir du mélange physique de ces excipients (fig. 23d) présente un endotherme de fusion à environ 50 °C (Crodesta F160) et un pic de désolvatation à des valeurs de température comprises entre 120 et 160 °C (cellulose microcristalline).

Figure 23. Courbes DSC obtenues à partir de la théophylline anhydre (a), de la théophylline monohydratée (b), des pellets nus (c) et du mélange physique des excipients (d).



128

L'examen des courbes DSC obtenues à partir des échantillons de théophylline anhydre (figure 24) et de pellets nus (figure 25), exposés aux différentes conditions de conservation, permet de constater que la transition cristalline de la forme anhydre vers la forme monohydratée s'opère uniquement pour des conditions extrêmes d'humidité (90 % d'HR) et qu'elle dépend à la fois de la durée et de la température de conservation; cette transformation s'opère aussi bien dans le cas des pellets nus que pour la théophylline anhydre de référence. La formation de théophylline monohydratée au cours de la conservation se traduit dans les deux cas par l'apparition d'un pic de désolvatation dont la surface dépend de la proportion de théophylline transformée au sein de l'échantillon.

Figure 24. Courbes DSC obtenues à partir de la théophylline anhydre (a), de la théophylline monohydratée (e) et de la théophylline anhydre exposée aux conditions expérimentales de conservation : 7 jours à 40 °C et 50 % d'HR (b), 7 jours à 40 °C et 90 % d'HR (c) et 14 jours à 40 °C et 90 % d'HR (d).



Une transition cristalline partielle de la substance active est constatée lorsque les échantillons de théophylline anhydre (fig. 24c et d) et de pellets nus (fig. 25c et d) sont conservées pendant 7 et 14 jours à 40 °C et 90 % d'HR. D'autre part, comme cela avait déjà été démontré par les méthodes de FT-IR et de diffraction aux rayons X, la transition cristalline de la théophylline semble totale lorsque les microbilles sont conservées pendant 6 mois à 20°C et 90% d'HR (fig. 25e) et réversible (fig. 25f). Enfin, on n'observe pas de pic de désolvatation dans les thermogrammes lorsque les échantillons de théophylline anhydre (fig. 24b) et de pellets nus (fig. 25b) sont conservés pendant 7 jours à 40 °C et 50 % d'HR.

Figure 25. Courbes DSC obtenues à partir des pellets nus (a) et de ces derniers exposés aux conditions expérimentales de conservation : 7 jours à 40 °C et 50 % d'HR (b), 7 jours à 40 °C et 90 % d'HR (c), 14 jours à 40 °C et 90 % d'HR (d), 6 mois à 20 °C et 90 % d'HR (e) et de (e) conservé pendant 7 jours à 40 °C et 0 % d'HR (f).



La fraction de théophylline anhydre transformée en fonction de la durée de conservation a été déterminée, de manière approximative, en calculant le rapport entre les valeurs d'enthalpies de déshydratation (Δ H en J/g) obtenues pour les différents échantillons et celle obtenue pour la théophylline anhydre (tableau 15). Les valeurs d'enthalpies sont déterminées par intégration de la surface du pic de déshydratation et, en divisant l'aire obtenue, par le poids de l'échantillon analysé. Pour tous les échantillons analysés, ce rapport est calculé en tenant compte de la teneur en PA (dans les microbilles) et du pourcentage d'humidité résiduelle.

Tableau 15. Fraction de théophylline anhydre transformée dans les échantillons de théophylline anhydre et de pellets nus pour les différentes conditions expérimentales de conservation.

Echantillon/cond. conservation	∆H en J/g	Fraction transformée
Théophylline anhydre 7 jours 40 °C - 90 % HR 14 jours 40 °C - 90 % HR Théophylline monohydratée	19.5 25.2 50.3	0.38 0.50
Pellets nus (80.9 %) 7 jours 40 °C - 90 % HR 14 jours 40 °C - 90 % HR 6 mois 20 °C - 90 % HR	8.2 13.8 40.4	0.20 0.34 0.99

II.4. Influence des conditions de conservation sur les cinétiques de libération de la théophylline à partir des microbilles non enrobées

Après avoir caractérisé la forme sous laquelle la théophylline est présente dans les microbilles et étudié l'influence des conditions de conservation sur la transition cristalline, nous devons étudier l'impact de ces conditions de conservation et donc, de la transition éventuelle de la théophylline au sein de la forme, sur la vitesse de libération de la substance active à partir des pellets nus.

Comme nous le verrons plus loin (cf. chap. IV), cette étude est réalisée dans le but de démontrer et d'évaluer l'influence spécifique des phénomènes de mûrissement des films sur la cinétique de libération du PA à partir des microbilles enrobées par les dispersions colloïdales aqueuses de polymères acryliques.

Les résultats des essais de libération de la théophylline (cf. I.7.1.) à partir des microbilles (lot P2502) exposées aux différentes conditions de conservation, sont rassemblés dans le tableau 16 et la figure 26.

Ces résultats montrent que les cinétiques de libération de la théophylline à partir des pellets nus sont très faiblement influencées par les conditions de conservation et/ou par la transition cristalline du PA dans les microbilles. En effet, les cinétiques de libération de la théophylline ne sont que faiblement modifiées par les conditions de conservation des microbilles, que ces conditions ne provoquent pas de transition (7 jours à 40 °C et 50 % d'HR), ou qu'elles conduisent à une transition partielle (7 jours à 40 °C et 90 % d'HR) ou totale (6 mois à 20°C et 90 % d'HR) de la forme anhydre en forme monohydratée.

L'analyse statistique des résultats de dissolution par ANVAR (tableau 17) indique néanmoins que les différences observées entre les courbes de libération du PA à partir des microbilles exposées aux différents conditions de conservation sont significatives (p < 0.05) pendant la majeure partie du processus (jusqu'à 90 min.).

Temps	% c	le théophylline	libéré (moyenne	± D.S.)	F _{cale} F _c	F _{critique} p=0.05	P.P.D.S. (ð)
(min.)	initial	7j/40°C-50%HR	7j/40°C-90%HR	6m/20°C-90%HR		(3;16)	t _{16;0.01}
5 20 40 60 90 150	$\begin{array}{c} 24.6 \pm 0.5 \\ 56.3 \pm 1.1 \\ 79.0 \pm 1.8 \\ 87.6 \pm 1.6 \\ 96.3 \pm 1.2 \\ 100.0 \pm 0.3 \end{array}$	$\begin{array}{c} 23.2 \pm 0.7 \\ 53.7 \pm 0.9 \\ 72.6 \pm 1.5 \\ 84.1 \pm 1.7 \\ 93.9 \pm 1.6 \\ 99.8 \pm 0.7 \end{array}$	$\begin{array}{c} 21.9 \pm 0.3 \\ 54.4 \pm 0.7 \\ 73.5 \pm 0.5 \\ 85.2 \pm 0.8 \\ 94.5 \pm 0.6 \\ 99.8 \pm 0.5 \end{array}$	$18.4 \pm 0.9 \\ 49.7 \pm 1.1 \\ 69.4 \pm 1.7 \\ 81.3 \pm 1.8 \\ 91.3 \pm 1.5 \\ 99.2 \pm 0.6$	83.5 40.2 39.6 14.7 11.8 1.66	3.24	1.2 1.8 2.6 2.8 2.5 1.1

Tableau 17. Comparaison des pourcentages moyens de théophylline libérés à partir des microbilles nues (lot P2502) exposées aux différentes conditions de conservation.

Tableau 16. Influence des conditions de conservation sur les cinétiques de libération de la théophylline à partir des pellets nus (lot P2502).

	%	de théophylline	de théophylline libéré (moyenne ± D.S.)		
Temps (min.)	initial	7j/40°C-50%HR	7j/40°C-90%HR	6m/20°C-90%HR	
5	24,6 ± 0,5	23,2 ± 0,7	21,9 ± 0,3	18,4 ± 0,9	
10	39,8 ± 0,7	37,2 ± 0,5	37,0 ± 0,5	32,0 ± 1,0	
20	56,3 ± 1,1	53,7 ± 0,9	54,4 ± 0,7	49,7 ± 1,1	
30	67,1 ± 1,7	64,2 ± 1,2	$65,1 \pm 0,6$	$61,1 \pm 1,5$	
60	87,6 ± 1,6	84,1 ± 1,7	85,2 ± 0,8	81,3 ± 1,8	
90	96,3 ± 1,2	93,9 ± 1,6	94,5 ± 0,6	91,3 ± 1,5	
120	99,4 ± 0,6	98,3 ± 1,2	98,6 ± 0,4	96,7 ± 0,8	
150	100 ± 0,3	99,8 ± 0,7	99,8 ± 0,5	99,2 ± 0,6	
180		100 ± 0.5	100 ± 0.5	100 ± 0.5	

Figure 26. Influence des conditions de conservation sur la libération de la théophylline à partir des pellets nus (lot P2502).



II.5. Conclusions

Comme nous l'avons constaté dans ce chapitre, certaines caractéristiques des microbilles telles que le diamètre moyen et la distribution granulométrique ou les caractéristiques de dissolution, qui sont susceptibles d'influencer le comportement de la forme enrobée finale (cf. 1ère partie V.6.), peuvent varier de manière significative en fonction des lots de fabrication.

Il semble dès lors important, d'utiliser un seul lot de microbilles, dont les caractéristiques physico-chimiques sont bien connues et homogènes, pour évaluer l'impact des différents paramètres d'enrobage (technologiques et de formulation).

D'autre part, bien que l'exposition des microbilles aux différentes conditions de conservation provoque une modification significative des cinétiques de libération de la théophylline à partir des pellets nus, il convient de relativiser cette variation. En effet, les écarts observés entre les cinétiques de dissolution des pellets nus, mesurées avant et après conservation, sont faibles même lorsque les conditions de conservation conduisent à la transformation totale de la théophylline anhydre en théophylline monohydratée (6 mois 20°C - 90 % HR).

Comme nous le verrons plus loin (chap. IV), ces écarts sont considérablement plus faibles que ceux observés lors de la conservation des microbilles enrobées à l'aide des dispersions colloïdales aqueuses de polymères acryliques.
III. <u>Influence des principaux paramètres de formulation et de fabrication</u> <u>sur les propriétés des microbilles enrobées à l'aide des dispersions</u> <u>colloïdales aqueuses de polymères acryliques</u>

Dans la partie introductive de notre travail nous avions mis l'accent sur l'influence des différents paramètres de formulation ainsi que du choix des conditions opératoires adoptées durant les étapes d'enrobage et de séchage des microbilles, sur les caractéristiques des films obtenus. Nous avions ainsi remarqué que tous ces paramètres pouvaient influencer, de manière critique, les caractéristiques des enrobages obtenus à partir des dispersions colloïdales aqueuses de polymères. En effet, la libération de la substance active à partir des microbilles enrobées sera conditionnée par le choix non seulement des adjuvants de formulation additionnés au sein des dispersions d'enrobage, mais aussi des conditions d'application utilisées ainsi que des caractéristiques physico-chimiques du substrat enrobé (PA et excipients). Dès lors, le respect de conditions opératoires appropriées apparaît comme étant la condition essentielle pour obtenir, de manière reproductible, les cinétiques de libération désirées pour une substance active donnée. Dans ces conditions, les performances obtenues à partir de microbilles enrobées par une dispersion colloïdales aqueuse d'un polymère sont souvent équivalentes à celles obtenues avec des systèmes d'enrobage constitués par une solution organique du même polymère (7, 51, 87).

Nous avions également remarqué que les mécanismes intervenant au cours de la formation de film à partir des dispersions colloïdales aqueuses de polymères sont très différents et beaucoup plus complexes que ceux qui interviennent lors de l'évaporation d'une solution organique de polymère. A cet égard, les caractéristiques thermiques des polymères telles que la Tg, la Ts et la MFT, qui sont le reflet de la déformabilité des particules polymériques et de la température de formation de film, apparaissent comme étant les paramètres les plus importants pour évaluer les propriétés de formation de film des latex. D'autre part, dans le cas des latex, on peut également signaler l'existence d'une dernière étape de structuration et d'homogénéisation des films par "FGC", qui se traduit généralement par une modification des propriétés mécaniques et de la perméabilité des films et qui peut se dérouler pendant un temps plus ou moins long après le processus d'enrobage. Ce dernier

aspect de la formation des films sera abordé dans le chapitre suivant.

Dans cette partie du travail expérimental, nous avons déterminé, dans un premier temps, par la méthode DSC (cf. I.9), les valeurs de Tg et de MFT des dispersions aqueuses commerciales de polymères acryliques (Eudragits[®] NE30D, RS30D, RL30D, L30D et S100) ainsi que l'influence de l'incorporation d'un plastifiant (TEC, ATEC, DEP, PG, PEG 6000 et TA) sur ces valeurs. Par ailleurs, les cinétiques d'évaporation d'eau et de formation de film à partir des latex ont également été déterminées par DSC en mode isotherme (cf. I.9.5). Ensuite, nous avons évalué l'influence des principaux paramètres de fabrication (température, durée) intervenant au cours des opérations d'enrobage et de séchage en lit d'air fluidisé, sur les caractéristiques des microbilles enrobées.

D'autre part, l'influence des principaux paramètres de formulation (type de polymère, épaisseur du film, type et concentration en plastifiant, substances solides insolubles, polymères hydrosolubles favorisant la formation de pores) sur les propriétés des microbilles enrobées à l'aide des dispersions aqueuses d'Eudragits[®] NE30D et RS30D a également été évaluée dans ce chapitre.

Il faut signaler que la structure fine des enrobages a également été évaluée par microscopie électronique à balayage (SEM) en examinant la surface des microbilles ainsi que des coupes réalisées au travers de pellets enrobés.

Enfin, pour terminer, la reproductibilité de l'opération d'enrobage a été évaluée en comparant les résultats de libération de la théophylline obtenus à partir de différents lots de microbilles enrobées par les dispersions aqueuses d'Eudragits[®] NE30D et RS30D.

Quant à l'utilisation des Eudragits[®] RL30D, L30D et S100 pour la formulation des formes multiparticulaires à libération prolongée, elle sera envisagée ultérieurement dans le chapitre consacré à l'usage des mélanges de dispersions aqueuses de polymères acryliques (cf. chap. V). Signalons enfin que, l'influence des caractéristiques du substrat ainsi que celle des lots des microbilles n'ont pas été envisagées durant cette étude. III.1. Détermination des propriétés thermiques et des cinétiques de formation de film des dispersions colloïdales aqueuses des polymères acryliques

Avant de commencer les différents essais d'enrobage des microbilles, nous avons réalisé une étude approfondie du comportement thermique des différents polymères acryliques, en dispersion aqueuse ou à l'état sec, par calorimétrie différentielle à balayage. En effet, la connaissance approfondie de ces propriétés est nécessaire pour mieux comprendre le mécanisme de formation de film à partir des dispersions polymériques et devrait nous permettre une optimisation de la formulation et de la fabrication des microbilles enrobées.

Pour cela, nous avons utilisé la méthode DSC en mode balayage (cf. I.9.2) et en mode isotherme (cf. I.9.4), pour déterminer respectivement les valeurs de Tg et de MFT des polymères seuls et en présence de quantités croissantes de différents plastifiants. La détermination des valeurs de Tg et de MFT de mélanges de polymères acryliques sera envisagée ultérieurement (cf. chap. V.).

D'autre part, nous avons également déterminé, en utilisant la méthode DSC en mode isotherme, les cinétiques d'évaporation d'eau et de formation de film de ces dispersions colloïdales aqueuses de polymère. L'influence de la température de séchage ainsi que de différents ingrédients de formulation tels que l'incorporation de plastifiant (TEC, ATEC), d'un polymère hydrosoluble (Pharmacoat 606^{*}) ou d'un tensioactif (polysorbate 80) sur les cinétiques de formation de film a également été envisagée.

III.1.1. Influence de l'incorporation de quantités croissantes de plastifiants sur la température de transition vitreuse et la température minimale de formation de film des dispersions aqueuses de polymères acryliques

A l'exception de la dispersion aqueuse d'Eudragit[®] NE30D qui est un matériau très flexible (état caoutchouteux), l'addition de quantités relativement importantes de plastifiant est généralement indispensable pour obtenir la formation d'un film homogène et continu, au cours de l'opération d'enrobage, à partir des dispersions colloïdales aqueuses de polymères acryliques (cf. partie introductive, III). En effet, la présence du plastifiant va fortement améliorer les propriétés filmogènes des latex, notamment en augmentant la déformabilité des particules de polymère et en diminuant significativement les températures de transition vitreuse (Tg) du polymère et de ramollissement (Ts) du film, ainsi que la température minimale de formation de film (MFT).

Les valeurs de transition vitreuse (Tg) et de température minimale de formation de film (MFT), obtenues par DSC à partir des dispersions aqueuses de polymères acryliques, contenant des quantités croissantes de plastifiants (exprimées en % m/m par rapport au poids du polymère acrylique), sont reprises dans le tableau 18. Les différents plastifiants sont choisis en se référant aux recommandations effectuées par le fabricant (12).

L'examen de ces résultats permet de constater que les plastifiants utilisés sont efficaces puisqu'ils provoquent une diminution importante des valeurs de la Tg et de la MFT des différents polymères acryliques.

En effet, dans le cas des esters méthacryliques hydrophiles à caractère cationique, l'addition de 20 % m/m de TEC, d'ATEC ou de DEP, permet d'obtenir des valeurs de Tg et de MFT inférieures à 10 °C (état caoutchouteux à température ambiante). Dès lors, si on considère que l'obtention d'un film homogène à partir dés latex nécessite des températures de travail supérieures de 10 à 20 °C à la valeur de MFT de la dispersion polymérique (cf. partie introductive, chap. IV et VI), on peut estimer que l'addition de quantités modérées de plastifiant à ces dispersions polymériques, leur confère de bonnes propriétés de formation de film dans les conditions normales d'enrobage.

D'autre part, tandis que pour la dispersion d'Eudragit^{*} L30D l'addition de 20 % m/m de plastifiant (PG, PEG 6000 ou TA) semble suffisante pour améliorer la formation de film (MFT <10 °C), des quantités beaucoup plus élevées de plastifiant (\geq 40 % m/m) sont nécessaires dans le cas de la dispersion d'Eudragit^{*} S100. Dès lors, l'utilisation de cette dernière ne sera envisagée qu'en mélange avec des dispersions de polymères acryliques flexibles (cf. chap. V).

Enfin, il faut signaler que, dans le cas de la dispersion non plastifiée d'Eudragit[®] NE30D, les valeurs de la Tg et de la MFT, déterminées dans les mêmes conditions, sont respectivement de -8 ± 3 °C et inférieure à 10 °C. Son utilisation ne nécessite donc pas l'incorporation d'un plastifiant. **Tableau 18.** Température de transition vitreuse (n=3) et température minimale de formation de film (n=2), obtenues par DSC à partir des dispersions aqueuses de polymères acryliques, contenant des quantités croissantes de plastifiant (exprimées en % m/m par rapport au poids du polymère acrylique).

	Triéthylci	trate	Acétyltriéthy	lcitrate	Diéthylphta	alate
Teneur en plastifiant (% m/m)	Tg (°C) (moyenne±D.S.)	MFT (°C)	Tg (°C) (moyenne±D.S.)	MFT (°C)	Tg (°C) (moyenne±D.S.)	MFT (°C)
Eudragit RS30D 0 10 20 30	$52 \pm 3 30 \pm 3 2 \pm 5 -5 \pm 4$	35 18 <10 <10	$52 \pm 322 \pm 5-5 \pm 4-15 \pm 5$	35 16 <10 <10	$52 \pm 3 \\ 12 \pm 3 \\ -5 \pm 5 \\ -20 \pm 5$	35 18 <10 <10
Eudragit RL30D 0 10 20 30	$\begin{array}{c} 45 \pm 2 \\ 18 \pm 4 \\ 5 \pm 4 \\ -5 \pm 6 \end{array}$	32 16 <10 <10	$\begin{array}{c} 45 \pm 2 \\ 20 \pm 4 \\ 10 \pm 5 \\ 2 \pm 4 \end{array}$	32 15 <10	45 ± 2 22 ± 3 12 ± 3	32 13 <10
	Propylènes	lycol	PEG 60	00	Triacéti	ne
Teneur en plastifiant						
(a mini)	Tg (°C) (moyenne±D.S.)	MFT (°C)	Tg (°C) (moyenne±D.S.)	MFT (°C)	Tg (°C) (moyenne±D.S.)	MFT (°C)
Eudragit L30D 0 10 20 30	Tg (°C) (moyenne \pm D.S.) 112 \pm 3 62 \pm 3 35 \pm 5 2 \pm 4	MFT (°C) 29 12 <10 <10	Tg (°C) (moyenne±D.S.) 112 ± 3 78 ± 4 41 ± 4	MFT (°C) 29 15 <10	$Tg (^{\circ}C) \\ (moyenne \pm D.S.)$ $112 \pm 3 \\ 65 \pm 5 \\ 44 \pm 5 \\ -$	MFT (°C) 29 14 <10

* sous forme de poudre redispersée dans l'eau.

III.1.2. Détermination des cinétiques d'évaporation d'eau et de formation de film des dispersions colloïdales aqueuses des polymères acryliques

De manière à mieux comprendre le mécanisme de formation de film à partir des latex et d'en établir les différentes étapes lors de l'évaporation de l'eau, nous avons déterminé les cinétiques d'évaporation à partir des dispersions colloïdales de polymères acryliques, par calorimétrie différentielle en mode isotherme (cf. I.9.5). En effet, étant donné que la coalescence des particules de latex s'effectue en même temps que l'évaporation de l'eau à partir de la dispersion (38, 63, 70), il est dès lors, possible de suivre le processus de formation de film en enregistrant, à une valeur de température donnée, le signal DSC (flux de chaleur en mW) en fonction du temps.

Les courbes d'évaporation DSC ont été déterminées pour l'Eudragit[®] RS30D (dispersion diluée à 15 % m/m) à différentes valeurs de température de séchage comprises entre 30 et 80 °C. Les durées de formation de film aux différentes températures de séchage, déterminées à partir de ces courbes d'évaporation DSC, ont alors été comparées avec celles obtenues à partir d'une solution de Pharmacoat 606[®] (15 % m/m) d'une part, et avec la durée nécessaire pour évaporer une quantité équivalente d'eau (environ 30 mg), dans les mêmes conditions, d'autre part. Enfin, nous avons également évalué l'influence de l'incorporation de différents types d'additifs tels qu'un plastifiant (TEC, ATEC), un polymère hydrosoluble (Pharmacoat 606[°]), ainsi qu'une substance tensioactive (polysorbate 80), sur la durée de formation de film à la température de 40 °C.

L'examen de la courbe d'évaporation DSC de l'Eudragit[®] RS30D à 40 °C (figure 27) permet de distinguer trois phases (initiale, intermédiaire et finale) pendant l'évaporation de l'eau à partir de la dispersion aqueuse, qui correspondent à différentes étapes de la formation de film.

On distingue notamment une phase initiale durant laquelle l'eau s'évapore à une vitesse relativement constante (le flux de chaleur reste constant). Durant cette phase, les particules de latex peuvent se mouvoir librement et on peut reconstituer le latex initial par simple dilution. Ensuite, après un temps de séchage d'environ 150 minutes, on observe une diminution progressive de la vitesse d'évaporation de l'eau (phase intermédiaire). Durant cette phase, les particules polymériques se rapprochent à un tel point qu'on assiste à

l'établissement d'un contact irréversible entre elles (il n'est plus possible de reconstituer le latex initial par dilution) et au commencement de la fusion. Enfin, lors de la phase finale, l'eau s'échappe lentement par diffusion à travers la matrice polymérique et on obtient un film continu et tout à fait transparent (T > MFT) lorsque toute la quantité d'eau présente au sein de la dispersion est évaporée (environ 245 min).

L'examen de courbes d'évaporation DSC de l'Eudragit RS30D, obtenues aux températures de séchage de 30, 40, 60 et 80 °C (figure 28), permet également de distinguer ces trois phases lors de l'évaporation de l'eau à partir de la dispersion aqueuse. Néanmoins, l'examen approfondi de l'allure des courbes d'évaporation aux températures de 60 et 80 °C, permet de constater une prolongation de la phase intermédiaire. En effet, à ces valeurs élevées de température, on assiste à la formation d'une fine couche de film à la surface de la dispersion polymérique (cf. " wet sintering theory", T > Tg) qui va ralentir l'évaporation de l'eau.

D'autre part, il est également possible à partir de ces courbes d'évaporation DSC de déterminer la durée de formation de film (au niveau de la phase finale, à la fin de l'évaporation de l'eau) à partir de la dispersion polymérique.

La durée de formation de film (ou d'évaporation de l'eau) a été déterminée aux températures de 30, 40, 60 et 80 °C, pour la dispersion d'Eudragit[®] RS30D, une solution aqueuse de Pharmacoat 606[®] ainsi que pour une quantité équivalente d'eau (figure 29). Le contenu en eau de tous les échantillons utilisés est toujours identique (30.0 ± 0.2 mg).

L'examen de ces résultats permet de constater, pour les différentes températures de séchage, que les durées de formation de film à partir de la dispersion d'Eudragit[®] RS30D sont proches des durées d'évaporation obtenues pour des quantités équivalentes d'eau. Dès lors, on peut supposer que la coalescence des particules polymériques et l'évaporation d'eau ont bien lieu simultanément. D'autre part, ces résultats indiquent également que la durée de formation de film (et d'évaporation de l'eau) est plus longue (en particulier aux plus faibles températures) à partir des solutions aqueuses d'HPMC qu'à partir des dispersions aqueuses de polymères. En effet, les polymères hydrosolubles ralentissent l'évaporation de l'eau aux températures les plus basses parce qu'ils sont plus hydrophiles et fortement solvatés.

A cet égard, l'effet des additifs sur la durée de formation de film à partir des dispersions aqueuses d'Eudragit[®] RS30D (figure 30) dépend aussi, essentiellement, de leur hydrophilie. Ainsi, l'incorporation aux latex de quantités croissantes de substances hydrophiles telles que

Figure 27. Courbe d'évapoation DSC de l'Eudragit[®] RS30D en isotherme (40 °C) à partir d'une dispersion polymérique aqueuse diluée à 15 % m/m.



Figure 28. Courbes d'évaporation DSC, obtenues aux températures de séchage de 30, 40, 60 et 80 °C, à partir d'une dispersion polymérique aqueuse diluée à 15 % m/m.



142ne (minutes)

Figure 29. Influence de la température de séchage sur la durée de formation de film de l'Eudragit[®] RS30D (diluée à 15 % m/m) et d'une solution de Pharmacoat 606[®], et sur la durée d'évaporation de l'eau.



Figure 30. L'influence de l'incorporation de concentrations croissantes de différents types d'additifs (Pharmacoat 606[°], Polysorbate 80, TEC, ATEC) sur la durée de formation de film (et d'évaporation d'eau) de l'Eudragit[°] RS30D (dilué à 15 % m/m).



le Pharmacoat 606[•] ou le polysorbate 80 provoque une augmentation du temps de formation de film, tandis que la présence de plastifiants, tels que le TEC (faible hydrophilie) ou l'ATEC (hydrophobe), est pratiquement sans effet.

Dès lors, il est très important de ne pas additionner de quantités exagérées d'additifs à caractère fortement hydrophile aux dispersions d'enrobage. En effet, la présence de ce type de substances peut provoquer une diminution de l'efficacité du séchage lors de l'étape de pulvérisation et, ainsi, augmenter les risques d'agglomération des particules de substrat.

III.2. Influence des principaux paramètres de fabrication intervenant au cours des opérations d'enrobage et de séchage des microbilles en lit d'air fluidisé

Avant d'étudier l'influence des différents paramètres de formulation et de conservation sur les propriétés des microbilles enrobées, nous avons déterminé, dans un premier temps, les conditions opératoires optimales pour enrober les microbilles à l'aide des dispersions polymériques aqueuses dans le dispositif à lit d'air fluidisé, équipé d'un système de pulvérisation ascendant de type Wurster (cf. partie introductive, VI.1 et VI.2).

Lors de différents essais préliminaires, nous avons optimisé les paramètres technologiques importants qui sont susceptibles d'influencer le mouvement des particules de substrat et/ou l'homogénéité du film d'enrobage déposé (cf. partie introductive, VI.2). Ces paramètres décrits précédemment (cf. I.5), comprennent la configuration du dispositif d'enrobage (hauteur du cylindre de partition, plaque de distribution), la taille du lot à enrober, le débit de l'air de fluidisation, le débit et la pression de l'air d'atomisation et enfin, le débit de pulvérisation de la dispersion d'enrobage.

En ce qui concerne le choix du débit de pulvérisation de la dispersion d'enrobage, signalons néanmoins que l'adoption de débits inférieurs à 5 g/min et supérieurs à 15 g/min provoquent, respectivement, l'apparition de charges électrostatiques et l'agglomération des pellets résultant, d'une part, d'un séchage trop poussé et, d'autre part, d'un surmouillage du substrat.

L'adoption de pressions de pulvérisation supérieures à 2.5 bar entraîne les microbilles dans la partie supérieure de la cuve d'enrobage où elles ont tendance à adhérer au tamis en polyester, et provoque une augmentation des pertes en dispersion d'enrobage. Par contre, une pression de pulvérisation inférieure à 0.5 bar semble insuffisante pour provoquer l'atomisation de la dispersion.

Dès lors, nous avons décidé d'adopter des valeurs respectives de débit et de pression de pulvérisation de 8-10 g/min et de 1 bar pour toutes les opérations d'enrobage (cf. I.5.).

Ensuite, nous avons étudié l'influence d'autres paramètres technologiques importants sur les caractéristiques des microbilles enrobées par l'Eudragit[®] RS30D tels que la température de travail lors de l'étape de pulvérisation (étude 1), la durée de l'opération de pulvérisation (étude 2) et enfin, la durée et la température de l'étape de séchage (études 3 et 4).

Les ingrédients intervenant dans la préparation des formulations utilisées lors de ces différentes études ainsi que les conditions opératoires adoptées lors des opérations d'enrobage sont indiquées dans les tableaux 19 et 20.

Formulation	Etude 1	Etude 2	Etude 3 et 4
Eudragit RS30D (poids sec)	100,0	100,0	100,0
Acétyl-triéthylcitrate (g)	20,0	20,0	20,0
Talc (g)	25,0	25,0	25,0
Pharmacoat 606 (g)	5,0	5,0	-
Emulsion de silicone (g)	1,0	1,0	1,0
Eau distillée ad (g)	800,0	500,0 à 3000,0	800,0
Teneur en résidu sec (% m/m)	18,8	5 à 30	18,1
Quantité de film déposée (%)	13,6 ± 0,2*	10,8 ± 0,3*	10,1 ± 0,3*
Quantité de polymère déposée (%)	~ 9,1	~ 7,2	~ 7,0

 Tableau 19. Formulations utilisées pour enrober les microbilles de théophylline (lot P9147)

 par la méthode du lit d'air fluidisé (études 1 à 4).

*Valeurs moyennes ± D.S. obtenues pour les différents lots de microbilles intervenant dans chaque étude

Il faut enfin signaler que les différents lots de microbilles obtenus sont soumis à l'essai de dissolution (pH 7,0) dans un délai maximal de 24 heures après l'opération d'enrobage, sans qu'intervienne une étape de mûrissement.

Tableau 20. Conditions opératoires adoptées lors des opérations d'enrobage des microbilles de théophylline (lot P9147) en lit d'air fluidisé (études 1 à 4).

Paramètres	Préchauffage	Enrobage	Séchage
Température d'entrée (°C) Température de sortie (°C) Débit de pulvérisation (g/min) Pression de pulvérisation (bar) Durée de l'opération (min)	$ \begin{array}{r} 40 \pm 2 \\ 35 \pm 2 \\ 1 \\ 5 \end{array} $	$40 \pm 2*$ $32 \pm 2*$ $9,8 \pm 0,5$ 1 ~ 50**	$40 \pm 2^{***}$ $35 \pm 2^{***}$ 1 10^{***}
Charge initiale en pellets (g)		800	

* excepté pour l'étude 1 où les températures d'entrée et de sortie de l'air de séchage varient respectivement de 20 à 70 °C et de 14 à 53 °C.

** excepté pour l'étude 2 où la durée de l'opération d'enrobage varie de 30 à 200 min.

*** excepté pour les études 3 et 4 où les températures d'entrée et de sortie de l'air de séchage et la durée du séchage varient respectivement de 30 à 60 °C, de 28 à 52 °C et de 0 à 3 heures.

III.2.1. L'influence de la température de travail adoptée lors de l'opération d'enrobage

Lors de l'application de la dispersion d'enrobage, la température au niveau du substrat ou, à défaut, la température de l'air à la sortie, est le plus souvent le paramètre clé qui exerce une influence majeure sur le processus de formation du film ainsi que sur la qualité de l'enrobage obtenu (92, 157). En général, la formation du film s'effectue pour des températures de travail (T) comprises entre la MFT de la dispersion polymérique et la Ts du film. L'adoption de températures de travail trop basses peut être à l'origine d'une coalescence incomplète des particules de polymère (déformabilité insuffisante) et/ou du collage ainsi qu'éventuellement de la migration du PA au niveau du film (séchage déficient). D'autre part, l'adoption de températures de travail trop élevées peut également être à l'origine d'une formation incomplète du film et/ou du collage des particules de substrat, suite à l'élimination trop rapide de l'eau (diminution de l'intensité et de la durée d'action des forces capillaires) et au ramollissement exagérée du polymère (T > > Tg).

Dès lors, dans cette partie du travail expérimental, nous allons déterminer les conditions optimales de température qui permettent d'obtenir les films les plus homogènes, caractérisés par les cinétiques de libération les plus faibles. Les valeurs de température prises en considération sont les valeurs des températures d'entrée et de sortie (très proches des valeurs de température déterminées au niveau du substrat) de l'air de séchage.

Durant cette étude, les microbilles sont enrobées par une dispersion aqueuse d'Eudragit[®] RS30D (cf. tab. 19 et 20, étude 1), en adoptant différentes valeurs de température de travail lors de l'étape de pulvérisation : les valeurs de température de l'air de séchage sont respectivement, de 20, 25, 30, 35, 40, 50, 60 et 70 °C à l'entrée, et de 14, 19, 24, 28, 32, 41, 47 et 53 °C à la sortie de la cuve d'enrobage.

Les résultats des essais de libération de la théophylline (pH 7,0) à partir des microbilles enrobées par l'Eudragit[®] RS30D (plastifié par 20 % m/m d'ATEC), aux différentes valeurs de température, sont rassemblés dans le tableau 21 et la figure 31.

L'examen de ces résultats permet de constater que les profils de libération du PA varient assez faiblement en fonction de la température de travail adoptée durant l'étape d'enrobage des microbilles.

Néanmoins, un examen plus approfondi des résultats de dissolution (tab. 21) indique une légère diminution de la cinétique de libération de la théophylline au début du test de dissolution, pour des températures de travail (température d'entrée) inférieures ou égales 30 °C d'une part, et supérieures ou égales à 60 °C, d'autre part. Cette diminution de la libération est parallèle au phénomène d'agglomération des microbilles qui a été constaté durant l'étape d'enrobage, essentiellement aux températures de travail de 20 et 25 °C (séchage déficient) et de 70 °C (ramollissement trop important du polymère). Il faut aussi signaler que le phénomène d'agglomération a également lieu, dans une moindre mesure, aux températures de 30 et 60 °C, alors qu'il est pratiquement inexistant pour les microbilles enrobées aux températures de 35, 40 et 50 °C.

Tableau 21. Influence de la température de travail (température d'entrée) sur les cinétiques de libération de la théophylline à partir des microbilles (lot P9147) enrobées par l'Eudragit[®] RS30D (13,6 % d'enrobage), contenant 20 % m/m de ATEC.

Temni		% Thé	ophylline	libéré	moyen	ne ± D.	S.)	
(h)	20 °C	25 °C	30 °C	35 °C	40 °C	50 °C	60 °C	70 °C
0,5	12,3±0,3	13,3±0,3	16,6±0,5	19,0±0,6	19,2±1,1	18,2±1,2	16,3±1,0	12,6±1,5
1	26,8±0,6	28,9±0,5	34,2±0,6	37,8±1,4	35,9±1,2	35,3±1,5	33,3±1,7	25,2±1,9
2	51,4±1,0	55,3±0,8	61,1±0,9	63,4±1,6	59,6±1,4	59,2±1,7	59,5±1,9	46,9±2,1
3	70,0±1,2	74,6±0,8	78,8±1,3	79,6±1,6	76,4±1,5	75,8±2,3	77,2±2,2	63,9±2,0
4	83,0±1,1	87,4±0,7	90,1±1,1	89,5±1,2	86,7±1,8	86,9±2,0	88,6±1,4	76,7±1,4
5	91,5±0,8	94,5±0,5	96,3±0,8	94,9±1,0	92,7±1,1	93,4±1,5	95,1±1,2	86,2±1,5
6	95,8±0,6	97,7±0,7	99,1±0,7	97,8±1,0	95,3±1,0	96,7±1,2	99,0±1,1	92,7±1,2
7	99,5±0,6	98,7±0,8	99,8±0,6	99,5±0,7	97,5±0,9	98,0±1,2	99,8±1,0	96,6±1,3
8	100,0±0,7	99,1±0,9	100,0±0,6	100,0±0,9	98,4±0,8	99,1±0,9	100,0±1,2	99,0±1,1

Figure 31. Influence de la température de travail (température d'entrée) sur les profils de libération de la théophylline à partir des microbilles (lot P9147) enrobées par l'Eudragit[®] RS30D (13,6 % d'enrobage), contenant 20 % m/m de ATEC.



D'autre part, la comparaison des quantités de théophylline libérées après 6 heures de test indique que la libération est légèrement plus faible pour les microbilles enrobées aux températures de 35, 40 et 50 °C (respectivement 97.8, 95.3 et 96.7 %) que pour celles obtenues aux températures de 30 et 60 °C (respectivement 99.1 et 99.0 %). Cette constatation permet de supposer que le degré de coalescence des particules polymériques est légèrement plus élevé pour les températures de travail comprises entre 35 et 50 °C.

Ces résultats permettent d'affirmer que le degré de coalescence atteint à la fin du procédé d'enrobage est pratiquement indépendant de la température de travail dans le cas de l'Eudragit[®] RS30D (plastifié par 20 % m/m d'ATEC). Néanmoins, la fourchette des températures à adopter durant l'étape de pulvérisation est limitée par le phénomène d'agglomération des microbilles. Dès lors, on peut estimer que les températures de travail à adopter durant l'étape des microbilles, doivent être comprises respectivement, entre 35 et 50 °C et 28 et 41 °C pour l'air de séchage à l'entrée et à la sortie de la cuve d'enrobage.

A cet égard, il faut signaler que les problèmes d'agglomération des microbilles en fonction de la température de travail sont encore plus critiques dans le cas de l'Eudragit[®] NE30D et se traduisent le plus souvent par l'arrêt des opérations suite au collage de l'ensemble des microbilles entre-elles et/ou contre les parois de la cuve d'enrobage. En effet, lors de l'enrobage des microbilles à l'aide de cette dispersion, les limites des températures de travail sont beaucoup plus étroites. Ces limites de températures d'entrée et de sortie de l'air de séchage doivent être comprises, respectivement entre 30 et 35 °C et entre 25 et 30 °C.

III.2.2. L'influence de la durée de l'opération d'enrobage

La durée de l'opération d'enrobage dépend essentiellement de la quantité de film d'enrobage à déposer au niveau du substrat et de la charge en microbilles, mais également du débit de pulvérisation ainsi que de la concentration en résidus solides au sein de la dispersion d'enrobage.

Des charges en microbilles et des débits de pulvérisation respectifs de 800.0 g et 8-10 g/min ont été utilisés pour l'ensemble des opérations d'enrobage. Les quantités de films déposés dépendent fortement du choix de la formulation d'enrobage et des cinétiques de libération du PA désirées.

Etant donné leur faible viscosité, les dispersions colloïdales aqueuses de polymères présentent l'avantage, par rapport aux solutions organiques de polymères, de pouvoir être utilisées avec des concentrations en résidus solides beaucoup plus élevées. En effet, tandis que les concentrations en polymères sont souvent limitées à 5-10 % m/m dans le cas des solutions organiques, celles-ci atteignent, le plus souvent, des valeurs de 15 à 25 % m/m dans le cas des dispersions polymériques aqueuses pour enrobage (12-14, 22, 38, 88, 172). Dès lors, l'utilisation des dispersions aqueuses permet de diminuer considérablement la durée de l'opération d'enrobage.

Comme discuté dans la partie introductive du travail (cf. V et VI), la concentration en résidus solides de la dispersion d'enrobage influence non seulement la durée de l'opération d'enrobage, mais aussi l'uniformité de distribution de l'enrobage (d'autant meilleure que la dispersion est diluée) et le processus de séchage des particules de substrat lors de l'étape de pulvérisation (la quantité d'eau à évacuer augmente pour les dispersions diluées).

Dès lors, nous avons décidé d'évaluer l'influence de la concentration en résidus solides des dispersions d'enrobage sur les caractéristiques des microbilles enrobées. Les ingrédients intervenant dans la préparation des formulations utilisées ainsi que les conditions opératoires adoptées lors des opérations d'enrobage sont indiquées dans les tableaux 19 et 20 (étude 2). Les concentrations en résidus solides et les durées approximatives des opérations d'enrobages sont, respectivement de 5, 10, 20 et 30 % m/m, et de 200, 100, 50 et 30 minutes pour les différents lots de microbilles enrobées.

Les essais de libération (pH 7,0) sont réalisés sur tous les lots de microbilles dans un délai maximal de 24 heures après l'opération d'enrobage ainsi qu'après une période de mûrissement de 7 jours à 40 °C et 50 % d'HR pour les microbilles contenant 5 % m/m de résidus solides. Les résultats de ces essais sont rassemblés dans le tableau 22 et la figure 32. L'examen de ces résultats indique que le degré de coalescence des particules de latex, obtenu à la fin du processus d'enrobage, est d'autant plus élevé que la concentration en résidus solides au sein de la dispersion d'enrobage est faible. En effet, après 3 heures de test, les quantités de théophylline libérées sont respectivement de 94.7, 81.3, 81.5 et 47.8 % pour les microbilles enrobées par les dispersions d'enrobage contenant 30, 20, 10 et 5 % m/m de résidus solides.

Tableau 22. Influence de la concentration en résidus solides de la dispersion d'enrobage (5, 10, 20 et 30 % m/m) sur les cinétiques de libération de la théophylline à partir des microbilles (lot P9147) enrobées par l'Eudragit[®] RS30D (10,8 % d'enrobage), contenant 20 % m/m de ATEC.

	% 1	théophylline li	ibéré (moye	enne ± D. S	.)
Temps (h)	5 % m/m	10 % m/m	20 % m/m	30 % m/m	5 % stabilise
0,5	6,2 ± 0,6	15,9 ± 1,0	15,6 ± 1,1	28,3 ± 1,2	2,3 ± 0,4
1	$14,6 \pm 0,8$	33,4 ± 1,1	32,8 ± 1,3	52,4 ± 1,6	5,9 ± 0,6
2	31,6 ± 1,2	61,7 ± 1,4	60,9 ± 1,2	81,3 ± 1,6	13,5 ± 1,0
3	47,8 ± 1,4	81,5 ± 1,6	81,3 ± 1,6	94,7 ± 1,2	21,5 ± 1,2
4	62,9 ± 1,8	93,0 ± 1,5	93,3 ± 1,3	98,9 ± 0,9	29,5 ± 1,3
5	75,4 ± 1,9	98,1 ± 1,2	98,5 ± 1,0	$100,0\pm0,7$	37,4 ± 1,5
6	85,4 ± 1,7	99,0 ± 1,3	99,8 ± 1,1		45,2 ± 1,7
8	96,7 ± 1,5	100,0±1,1	100,0±1,0		60,1 ± 1,6
10	99,6 ± 1,6				73,2 ± 1,8
12	100,0±1,4				83.3 ± 1.9

Figure 32. Influence de la concentration en résidus solides de la dispersion d'enrobage (5, 10, 20 et 30 % m/m) sur les profils de libération de la théophylline à partir des microbilles (lot P9147) enrobées par l'Eudragit[®] RS30D (10,8 % d'enrobage), contenant 20 % m/m de ATEC.



151

L'augmentation du degré de coalescence en fonction de la dilution de la dispersion d'enrobage peut s'expliquer à la fois par l'augmentation considérable de la durée de l'opération de pulvérisation (de 30 à 200 min. lorsque la concentration passe de 30 à 5 % m/m) ainsi que par l'augmentation des quantités d'eau présentes au sein de la dispersion pulvérisée. Dès lors, on peut estimer que la dilution de la dispersion d'enrobage est favorable à l'application des forces capillaires (augmentation de l'intensité et de la durée d'action de ces forces) qui sont indispensables pour obtenir la déformation et la fusion des particules polymériques (cf. partie introductive, chap. IV).

Néanmoins, la comparaison des profils de libération obtenus avant et après mûrissement à partir des microbilles enrobées par la dispersion contenant 5 % m/m de résidus solides (fig. 32), montre que, même pour la dispersion la plus diluée, la coalescence des particules de latex n'est pas complète à la fin du processus d'enrobage.

Ces résultats indiquent que la dilution des dispersions d'enrobage n'est pas un moyen efficace pour obtenir la structuration complète des films à l'issue des opérations d'enrobage, d'autant plus qu'un tel choix augmente considérablement la durée de l'étape de pulvérisation. Dès lors, nous avons décidé d'utiliser des concentrations en résidus solides comprises entre 15 et 20 % m/m pour toutes les opérations d'enrobage effectuées durant cette étude.

III.2.3. L'influence du temps et de la température de séchage en lit d'air fluidisé

Dans cette partie du travail nous avons étudié l'influence de la durée de l'opération de séchage (étude 3) ainsi que celle de la température (étude 4) de séchage sur les caractéristiques des microbilles enrobées en lit d'air fluidisé.

D'une part, après l'étape de pulvérisation, on prélève différents échantillons de microbilles ayant subi des séchages de 0, 10, 30, 60 et 180 minutes (40 °C) en lit d'air fluidisé. D'autre part, 4 lots de microbilles ayant subi des étapes de pulvérisation identiques, sont séchés pendant 30 minutes, respectivement aux températures de 30, 40, 50 et 60 °C, en lit d'air fluidisé. La dispersion polymérique utilisée ainsi que les conditions opératoires adoptées pour enrober les microbilles sont décrites dans les tableaux 19 et 20.

Les résultats des essais de libération de la théophylline (pH 7,0) à partir des microbilles enrobées ayant subi les différents conditions de séchage sont rassemblés dans les tableaux 23 et 24 et les figures 33 et 34.

A l'examen de ces résultats on peut affirmer que, bien qu'une diminution sensible des profils de libération soit constatée à la fois en fonction de l'augmentation de la durée (fig. 33) et de la température de séchage (fig. 34), cette diminution est beaucoup moins importante que celle observée lorsque les microbilles ont subi une étape de mûrissement de 7 jours à 40 °C et 50 % HR.

Dès lors, il est tout à fait évident que dans le cas des microbilles enrobées par l'Eudragit[®] RS30D, l'opération de séchage, dans le dispositif d'enrobage, ne permet pas une structuration complète du film dans un délai raisonnable.

De plus, des problèmes d'agglomération et/ou d'apparition de charges statiques ont été constatés à la fois lors de l'augmentation de la durée et de la température de séchage. D'autre part, il ne faut pas perdre de vue que dans ce type d'appareillage, les microbilles sont soumises à des contraintes mécaniques relativement importantes qui sont susceptibles d'endommager le film d'enrobage.

Dès lors, nous avons décidé d'adopter des temps et des températures de séchage peu élevés (cf. I.5) pour effectuer les différents essais d'enrobage réalisés dans le cadre de notre travail expérimental.

III.3. Influence des principaux paramètres de formulation sur le comportement des microbilles enrobées par les dispersions aqueuses de polymères acryliques

Les différents aspects de la formulation des dispersions polymériques aqueuses pour enrobage ont été développés dans la partie introductive de ce travail (cf. chapitre V). L'examen de l'ensemble des données de la littérature à ce sujet révèle que l'incorporation de différents types d'additifs aux dispersions aqueuses de polymères est le plus souvent indispensable pour faciliter l'application de l'enrobage, améliorer les propriétés filmogènes et optimaliser les propriétés barrières. **Tableau 23.** Influence de la durée de séchage en lit d'air fluidisé (0, 10, 30, 60 et 180 min., 40 °C) sur les cinétiques de libération de la théophylline à partir des microbilles (lot P9147) enrobées par l'Eudragit[®] RS30D (10,1 % d'enrobage), contenant 20 % m/m de ATEC.

		% théophy	lline libéré	(moyenne	± D.S.)	
Temps (h)	0 min.	10 min/40°C	30 min/40°C	1 h/40°C	3 h/40°C	0 min/stab.
0,5	18,3 ± 1,0	17,1 ± 1,1	14,2 ± 0,8	12,5 ± 0,7	12,8 ± 0,9	•
1	33,0 ± 1,2	35,5 ± 1,2	29,2 ± 1,0	26,1 ± 1,1	25,6 ± 0,8	1,4 ± 0,5
2	60,0 ± 1,5	62,0 ± 1,4	54,0 ± 1,4	50,4 ± 1,2	50,9 ± 0,9	$3,4 \pm 0,7$
3	76,5 ± 1,6	79,2 ± 1,5	70,8 ± 1,5	67,3 ± 1,4	67,9 ± 1,2	6,4 ± 1,0
4	88,3 ± 1,4	90,3 ± 1,3	83,4 ± 1,7	79,7 ± 1,2	80,3 ± 1,3	10,2 ± 1,0
5	96,1 ± 1,2	96,5 ± 1,1	91,8 ± 1,2	87,5 ± 1,0	88,9 ± 1,2	14,1 ± 1,1
6	99,4 ± 1,1	99,2 ± 1,0	96,1 ± 1,1	92,6 ± 1,0	94,1 ± 1,2	17,8 ± 1,2
7	100,0±1,1	$100,0 \pm 1,1$	98,3 ± 0,9	95,4 ± 0,8	97,1 ± 1,1	21,9 ± 1,1
8			99,6 ± 0,7	97.2 ± 1.0	98,5 ± 1,1	26,1 ± 1,3

Figure 33. Influence de la durée de séchage en lit d'air fluidisé (0, 10, 30, 60 et 180 min., 40 °C) sur les profils de libération de la théophylline à partir des microbilles (lot P9147) enrobées par l'Eudragit[®] RS30D (10,1 % d'enrobage), contenant 20 % m/m de ATEC.



Tableau 24. Influence de la température de séchage en lit d'air fluidisé (30, 40, 50 et 60 °C, 30 min.) sur les cinétiques de libération de la théophylline à partir des microbilles (lot P9147) enrobées par l'Eudragit[®] RS30D (10,1 % d'enrobage), contenant 20 % m/m de ATEC.

	% thế	ophylline libér	é (moyenne ±	D.S.)
Temps (b)	30 min/30°C	30 min/40°C	30 min/50°C	30 min/60°C
0,5	15,3 ± 1,0	14,2 ± 0,8	11,3 ± 1,3	8,4 ± 1,2
1	30,4 ± 1,3	$29,2 \pm 1,0$	$25,0 \pm 1,4$	$20,6 \pm 1,5$
2	56,4 ± 1,5	54,0 ± 1,4	49,4 ± 1,7	45,7 ± 1,4
3	72,7 ± 1,6	70,8 ± 1,5	66,1 ± 1,6	63,3 ± 1,6
4	85,1 ± 1,4	83,4 ± 1,7	78,4 ± 1,9	75,2 ± 1,7
5	93,2 ± 1,5	91,8 ± 1,2	86,6 ± 1,5	84,6 ± 1,5
6	97,4 ± 1,3	96,1 ± 1,1	91,4 ± 1,6	89,8 ± 1,4
7	99,1 ± 1,3	98,3 ± 0,9	$94,2 \pm 1,4$	$93,2 \pm 1,4$
8	99.9 ± 1.1	99,6 ± 0,7	96,4 ± 1,3	95,4 ± 1,2

Figure 34. Influence de la température de séchage en lit d'air fluidisé (30, 40, 50 et 60 °C, 30 min.) sur les profils de libération de la théophylline à partir des microbilles (lot P9147) enrobées par l'Eudragit[®] RS30D (10,1 % d'enrobage), contenant 20 % m/m de ATEC.



Dans le but d'optimaliser la formulation des dispersions aqueuses pour enrobage, nous allons étudier, tout au long de ce chapitre, l'influence de l'incorporation de différents types d'additifs tels que les plastifiants, les substances solides insolubles et les polymères hydrosolubles favorisant la formation de pores, sur les caractéristiques des microbilles enrobées par les Eudragits[®] RS30D et NE30D.

Les conditions opératoires adoptées pour l'ensemble des opérations d'enrobage effectuées dans cette partie du travail sont indiquées dans le tableau 25. Les ingrédients intervenant dans les formulations utilisées seront détaillés séparément lors de chaque étude.

Dans la majorité des cas, les essais de dissolution (pH 7,0) sont réalisés sur les différents lots de microbilles enrobées ayant subi une période de "mûrissement accéléré" (cf. I.8). En général, ce dernier a été réalisé en conservant les microbilles enrobées respectivement pendant 7 jours et 24 heures à 40 °C et 50 % d'HR pour les films obtenus à partir des Eudragits^{*} RS30D et NE30D.

 Tableau 25. Conditions opératoires adoptées lors de l'opération d'enrobage des microbilles

 (lots P9147 et 92C17) à l'aide de dispersions aqueuses d'Eudragits[®] RS30D et NE30D.

Paramètres	Préchauffage	Enrobage	Séchage
Température d'entrée (°C) Température de sortie (°C) Débit de pulvérisation (g/min) Pression de pulvérisation (bar) Durée de l'opération (min)	$ \begin{array}{r} 40\pm2 \ (35\pm2)^{*} \\ 35\pm2 \ (30\pm2)^{*} \\ - \\ 1 \\ 5 \end{array} $	$40\pm 2 (35\pm 2)^*$ $32\pm 2 (26\pm 2)^*$ $10,1\pm 0,3$ 1 variable	$40\pm 2 (35\pm 2)^{*}$ $35\pm 2 (30\pm 2)^{*}$ - 1 10
Charge initiale en pellets (g)	800		

* pour l'Eudragit" NE30D.

III.3.1. L'influence du type de polymère et de la quantité de film déposée

Comme nous l'avions signalé dans la partie introductive de ce travail, le processus de formation de film ainsi que les caractéristiques des films obtenus telles que les propriétés mécaniques et la perméabilité, sont avant tout conditionnés par le choix du système polymérique. En outre, il est tout aussi évident qu'en fonction de la dispersion aqueuse de polymère acrylique utilisée, la cinétique de libération de la substance active à partir des substrats pelliculés dépendra de la quantité de dispersion pulvérisée et donc, de l'épaisseur du film d'enrobage.

Dès lors, nous allons déterminer les cinétiques de dissolution de la théophylline à partir des microbilles enrobées par les dispersions aqueuses d'Eudragits[®] RS30D et NE30D, en fonction de l'augmentation de la quantité de film déposée.

Les conditions opératoires adoptées lors des opérations d'enrobage des microbilles ainsi que les ingrédients intervenant dans la préparation des formulations utilisées sont indiqués respectivement dans les tableaux 25 et 26.

Tableau 26. Formulations utilisées pour enrober les microbilles de théophylline (lot 92C17) à l'aide des dispersions aqueuses d'Eudragits[®] RS30D (A) et NE30D (B), par le procédé du lit d'air fluidisé

Composition	Α	В
Eudragit RS30D (poids sec) Eudragit NE30D (poids sec) Triéthylcitrate (g) Talc (g) Pharmacoat 606 (g) Emulsion de silicone (g) Eau distillée ad (g)	100,0 20,0 25,0 5,0 1,0 800,0	- 100,0 - 50,0 10,0 1,0 800,0
Teneur en résidu sec (% m/m) Quantité de film déposée (%) Quantité de polymère déposée (%)	18,8 2,1 à 23,4 1,4 à 15,6	20,0 2,5 à 9,2 1,6 à 5,6

Les résultats des essais de libération de la théophylline (pH 7,0) à partir des microbilles enrobées avec des quantités croissantes des dispersions aqueuses d'Eudragits[®] RS30D et NE30D, sont rassemblés dans les tableaux 27 et 28 et les figures 35 et 36.

L'examen de ces résultats montre que, dans les deux cas, les cinétiques de libération de la théophylline diminuent de manière significative en fonction de l'augmentation de la quantité de film déposée. Par exemple, dans le cas de l'Eudragit[®] RS30D, les quantités de théophylline libérées après 4 heures de test sont respectivement de 98.4, 76.9, 61.4, 45.9, 35.2, 21.4 et 12.6 % pour les microbilles enrobées par 2.1, 4.3, 5.9, 8.2, 10.0, 15.8 et 23.4 % de film.

D'autre part, la comparaison de ces résultats avec ceux obtenus à partir des pellets nus (lot 92C17) révèle qu'une diminution sensible des cinétiques de libération du PA a lieu même lorsque les quantités de film appliquées sont faibles (respectivement 2.1 % et 2.5 % de film pour les Eudragits[®] RS30D et NE30D).

Enfin, la comparaison des résultats de libération obtenus à partir des microbilles enrobées par ces deux polymères acryliques (tab. 27 et 28) indique que la libération du PA est plus rapide à partir des microbilles enrobées par l'Eudragit[®] RS30D (35.5 % après 4 h., 10.0 % de film) qu'à partir des microbilles enrobées par l'Eudragit[®] NE30D (15.2 % après 4 h., 9.2 % de film) alors que les quantités de film déposées sont pratiquement égales. A ce propos, on peut supposer que la présence d'une quantité relativement importante de plastifiant hydrosoluble au sein des films d'Eudragit[®] RS30D (20 % m/m de TEC, exprimé par rapport au poids du polymère acrylique), favorise la formation d'un nombre important de pores aqueux au contact du milieu de dissolution. Dans ce cas, le nombre et le diamètre des pores sont très probablement plus élevés que dans le cas des films obtenus à partir des dispersions d'Eudragit[®] NE30D qui ne contiennent que de l'HPMC comme additif hydrosoluble générateur de pore.

Reproductibilité de l'opération d'enrobage des microbilles

La reproductibilité de l'opération d'enrobage des microbilles a été vérifiée en préparant, dans les mêmes conditions opératoires, quatre lots de microbilles enrobées à partir de chacune des deux dispersions d'Eudragits[®] RS30D et NE30D. Les formulations utilisées ainsi que les conditions opératoires adoptées lors des opérations d'enrobage des microbilles Tableau 27. Influence de la quantité de film déposée (2.1, 4.3, 5.9, 8.2, 10.0, 15.8 et 23.4 %) sur les cinétiques de libération de la théophylline à partir des microbilles (lot 92C17) enrobées par l'Eudragit[®] RS30D, contenant 20 % m/m de TEC (conservées 7 j. à 40°C et 50 % d'HR).

1.1.1	9	6 Théoph	ylline libe	éré (1	noyenne ±	D. S.)
Temps (h)	2,1% film	4,3% film	5,9% film	8,2% film	10,0% film	15,8% film	23,4% film
0,5	31,0 ± 1,0	10,2 ± 1,1	6,3 ± 0,4	5,6 ± 0,6	4,2 ± 0,8	2,1 ± 0,5	0,8 ± 0,3
1	55,4 ± 0,8	22,4 ± 1,3	14,6 ± 0,5	11,8 ± 1,0	8,8 ± 1,1	4,6 ± 0,7	2,2 ± 0,4
2	81,6 ± 0,8	$44,2 \pm 0,9$	31,6 ± 0,5	23,9 ± 1,2	17,5 ± 1,5	9,8 ± 0,7	5,2 ± 0,5
3	93,6 ± 0,7	62,8 ± 0,6	47,5 ± 0,5	35,4 ± 1,0	26,8 ± 1,7	$15,4 \pm 0,8$	8,9 ± 0,7
4	98,4 ± 0,5	76,9 ± 0,9	$61,4 \pm 0,6$	45,9 ± 1,0	35,5 ± 1,8	$21,4 \pm 0,9$	12,6 ± 1,0
5	100,0±0,8	87,6 ± 1,1	73,1 ± 0,7	56,1 ± 1,2	45,0 ± 1,9	$27,4 \pm 0,9$	16,7 ± 1,3
6		94,4 ± 1,1	82,2 ± 0,7	64,3 ± 1,1	53,3 ± 2,0	$32,8 \pm 1,0$	20,8 ± 1,5
7		98,5 ± 1,0	89,1 ± 0,8	72,8 ± 1,3	61,2 ± 2,2	38,9 ± 1,2	24,7 ± 1,3
8	1	100,0± 0,8	94,5 ± 0,8	80,2 ± 1,4	68,4 ± 2,3	44,4 ± 0,8	28,6 ± 1,4
10			99,0 ± 0,6	89,7 ± 1,2	80,5 ± 2,0	55,9 ± 0,8	36,5 ± 1,3
12			100.0+ 0.6	94.3 + 1.1	86.5 ± 2.1	65.5 ± 0.9	44.2 ± 1.

Figure 35. Influence de la quantité de film déposée (2.1, 4.3, 5.9, 8.2, 10.0, 15.8 et 23.4 %) sur les profils de libération de la théophylline à partir des microbilles (lot 92C17) enrobées par l'Eudragit[®] RS30D, contenant 20 % m/m de TEC (conservées 7 j. à 40°C et 50 % d'HR).



159

Tableau 28. Influence de la quantité de film déposée (2.5, 4.9, 7.3 et 9.2 %) sur les cinétiques de libération de la théophylline à partir des microbilles (lot 92C17) enrobées par l'Eudragit[®] NE30D (conservées 24 h. à 40 °C et 50 % d'HR).

	% 1	héophylline li	ibéré (moye	enne \pm D. S.)
Temps (h)	2,5% film	4,9% film	7,3% film	9,2% film	Pellets nus
0,5					74,7 ± 1,0
1	30,1 ± 1,5	$13,6 \pm 1,4$	4,8 ± 0,9	$3,0 \pm 0,7$	89,9 ± 1,2
1,5	-				97,2 ± 0,6
2	54,4 ± 1,3	26,6 ± 1,6	12,2 ± 0,9	$6,9 \pm 0,9$	99,7 ± 0,6
3	71,2 ± 1,3	37,4 ± 1,3	19,3 ± 1,1	11,2 ± 1,2	
4	84,3 ± 1,1	47,2 ± 1,4	25,8 ± 1,3	$15,2 \pm 1,0$	
5	91,9 ± 1,2	56,0 ± 1,5	31,4 ± 1,4	19,4 ± 1,3	
6	96,5 ± 0,8	62,9 ± 1,6	36,9 ± 1,2	22,8 ± 1,4	
8	100.0±0,9	74,4 ± 1,3	46,3 ± 1,5	28,8 ± 1,4	
10		81,9 ± 1,0	53,6 ± 1,6	33,5 ± 1,3	
12		85,9 ± 1,2	58,2 ± 1,4	36,9 ± 1,2	

Figure 36. Influence de la quantité de film déposée (2.5, 4.9, 7.3 et 9.2 %) sur les profils de libération de la théophylline à partir des microbilles (lot 92C17) enrobées par l'Eudragit^{*} NE30D (conservées 24 h. à 40 °C et 50 % d'HR).



sont indiquées dans les tableaux 25 et 26. Les quantités de films déposées et les conditions de mûrissement adoptées pour les différents lots de fabrication sont 15.8 et 7.5 % et 7 jours et 24 heures à 40 °C (50 % d'HR) respectivement pour les microbilles enrobées par les Eudragits^{*} RS30D et NE30D.

Les résultats des essais de libération de libération de la théophylline (pH 7,0) à partir des différents lots de microbilles enrobées par les Eudragits[®] RS30D (plastifié par 20 % m/m de TEC) et NE30D sont rassemblés, respectivement dans les tableaux 29 et 30 et les figures 37 et 38.

L'examen de ces résultats permet de constater l'excellente reproductibilité du procédé de fabrication des microbilles enrobées pour les deux types de dispersions polymériques utilisées. En effet, les profils de libération sont pratiquement superposables pour les quatre lots de fabrication (fig. 37 et 38). La comparaison statistique des vitesses de libération par le test d'égalité des coefficients de régression (tableau 31) montre, pour les deux types de dispersions envisagées, qu'il n'existe pas de différence significative entre les résultats obtenus à partir des différents lots de fabrication (p > 0.05).

Tableau 31: Comparaison statistique des vitesses de libération, déterminées à partir des parties linéaires des courbes de dissolution, pour les différent lots de fabrication.

	vitesse de libération	Test d	e linéarité	Test de ser Baller
Lot de fabrication	(mg. 5)	Fcalc	F _{critique} 0.05	Test de parallélisme
Eudragit [®] RS30D*				
lot 1	5.74	0.168	F(7;36)	F calc = 0.65
lot 2	5.64	1.04	= 2.28	
lot 3	5.81	1.28		F 0.05 (3;144) = 2.68
lot 4	5.68	0.82		
Eudragit [®] NE30D**			F(5;28)	
lot 1	5.87	1.35	= 2.56	F calc = 1.85
lot 2	5.96	2.06		
lot 3	5.88	1.49		F 0.05 (3;105) = 2.70
lot 4	5.98	2.12		

*partie de la courbe considérée : entre 1 et 10 heures **partie de la courbe considérée : entre 1 et 8 heures **Tableau 29.** Cinétiques de libération de la théophylline (pH 7,0) à partir des différents lots de microbilles enrobées (Eudragit[®] RS30D, 15,8 % de film), obtenus en adoptant des conditions opératoires identiques lors des opérations d'enrobage.

Temps (h)	% théophylline libéré (moyenne ± D.S.)			
	lot 1	lot 2	lot 3	lot 4
1	4,6 ± 0,7	4,2 ± 0,6	4,5 ± 0,6	4,3 ± 0,8
2	9,8 ± 0,7	9,3 ± 0,8	$10,1 \pm 0,6$	9,7 ± 0,7
3	15,4 ± 0,8	$14,6 \pm 0,8$	$15,8 \pm 0,9$	15,2 ± 0,9
4	21,4 ± 0,9	$20,4 \pm 1,1$	$22,2 \pm 0,8$	21,4 ± 1,0
5	27,4 ± 0,9	26,2 ± 1,0	$28,2 \pm 1,1$	27,2 ± 1,0
6	32,8 ± 1,0	31,5 ± 1,1	33,8 ± 1,2	32,2 ± 1,1
7	38,9 ± 1,2	37,5 ± 1,3	39,6 ± 1,2	38,0 ± 1,2
8	44,4 ± 0,8	43,2 ± 1,1	45,3 ± 1,1	44,1 ± 1,1
10	55,9 ± 0,8	54,7 ± 1,1	56,4 ± 1,2	55,3 ± 0,9
12	65.5 ± 0.9	64,5 ± 1,0	$66,0 \pm 1,1$	65,1 ± 0,9

Figure 37. Courbes de libération de la théophylline (pH 7,0) à partir des différents lots de microbilles enrobées (Eudragit[®] RS30D, 15,8 % de film), obtenus en adoptant des conditions opératoires identiques lors des opérations d'enrobage.



Tableau 30. Cinétiques de libération de la théophylline (pH 7,0) à partir des différents lots de microbilles enrobées (Eudragit[®] NE30D, 7,5 % de film), obtenus en adoptant des conditions opératoires identiques lors des opérations d'enrobage.

Temps (h)	% théophylline libéré (moyenne ± D.S.)			
	lot 1	lot 2	lot 3	lot 4
1	4,4 ± 0,7	5,7 ± 0,8	5,4 ± 0,5	6,0 ± 0,9
2	10,9 ± 1,0	13,3 ± 0,9	$12,2 \pm 0,8$	13,9 ± 1,2
3	17,5 ± 1,2	$21,0 \pm 1,1$	19,3 ± 1,1	$21,4 \pm 1,0$
4	24,1 ± 1,2	27,4 ± 1,3	25,8 ± 1,2	27,7 ± 1,3
5	30,2 ± 1,4	32,8 ± 1,3	31,4 ± 1,4	33,3 ± 1,4
6	35,5 ± 1,3	38,1 ± 1,2	36,9 ± 1,3	38,9 ± 1,2
8	45,0 ± 1,2	47,5 ± 1,5	46,3 ± 1,3	48,1 ± 1,4
10	52,9 ± 1,4	54,6 ± 1,4	53,6 ± 1,2	55,3 ± 1,5
12	57,6 ± 1,3	59.0 ± 1.4	$58,2 \pm 1,3$	59,4 ± 1,3

Figure 38. Courbes de libération de la théophylline (pH 7,0) à partir des différents lots de microbilles enrobées (Eudragit[®] NE30D, 7,5 % de film), obtenus en adoptant des conditions opératoires identiques lors des opérations d'enrobage.



Examen de la microstructure des microbilles enrobées par SEM

L'analyse par SEM a été réalisée en examinant d'une part la surface des pellets nus et des pellets enrobés par les dispersions d'Eudragits[®] RS30D et NE30D et, d'autre part des coupes réalisées au travers de pellets enrobés (figures 39 et 40).

En outre, nous avons comparé la microstructure de surface des microbilles enrobées par l'Eudragit[®] RS30D (contenant 20 % m/m de TEC) avant et après un essai de dissolution (figure 41), de manière à mettre en évidence la formation de pores au sein des films. Les formulations utilisées et les conditions opératoires adoptées pour enrober les microbilles sont identiques à celles indiquées dans les tableaux 25 et 26.

L'examen de la surface des pellets nus (fig. 39a, grossissement = 100X) permet de constater l'existence d'irrégularités qui sont le signe d'une structure poreuse.

D'autre part, l'examen de la surface des microbilles enrobées par les Eudragit[®] RS30D et NE30D (fig. 39b et c, grossissement = 150X) révèle l'existence d'un pelliculage régulier et homogène des microbilles. Cette constatation permet d'affirmer que les conditions opératoires adoptés pour enrober les microbilles sont tout à fait adéquates.

Par ailleurs, l'examen de coupes réalisées au travers de microbilles enrobées par l'Eudragit^{*} RS30D (fig. 40) indique une homogénéité de la structure du film en surface (fig. 40a, grossissement = 4000X). Cette structure devient plus irrégulière et prend un aspect "spongieux" dans les parties profondes du film (fig. 40b, grossissement = 1200X). Il faut néanmoins considérer cette interprétation avec prudence à cause du traitement subi par ces microbilles qui est susceptible d'endommager la structure du film. Quant à la structure interne du pellet (fig. 40c, grossissement = 500X), elle apparait comme étant relativement poreuse.

Enfin, la comparaison de la microstructure de surface des microbilles enrobées par l'Eudragit[®] RS30D, contenant 20 % m/m de TEC (fig. 41a, grossissement = 2000X), avec celle des mêmes microbilles ayant subi un essai de dissolution préalable (fig. 41b et c, grossissement = 4000 et 12000X), permet de constater l'apparition d'un grand nombre de pores au sein du film à l'issue du test de dissolution. L'apparition de ces pores est très

Figure 39. Observation par SEM de la surface des pellets nus (a, grossissement = 100X) et de la surface des microbilles enrobées par les Eudragit[®] RS30D et NE30D (b et c, grossissement = 150X).



(b)

Figure 40. Observation par SEM de coupes réalisées au travers de microbilles enrobées par l'Eudragit[®] RS30D de la surface du film (a, grossissement = 4000X), de la tranche du film (b, grossissement = 1200X) et de l'intérieur du pellet (c, grossissement = 500X).







(a)

(b)

(c)

Figure 41. Observation par SEM de la surface des microbilles enrobées par l'Eudragit^{*} RS30D, contenant respectivement 20 % m/m de TEC et 5 % m/m de Pharmacoat 606^{*} (a, grossissement = 2000X) et, des mêmes microbilles ayant subi un essai de dissolution préalable (b et c, grossissement = 4000 et 12000X).



(a)

(b)

(c)

vraisemblablement causée par la dissolution des constituants hydrosolubles de l'enrobage au contact des liquides aqueux. A cet égard, la présence de quantités relativement importantes de plastifiant hydrosoluble au sein de la dispersion d'enrobage, en plus du polymère cellulosique hydrosoluble, permet d'expliquer l'abondance des pores au sein du film. Par conséquent, ce constat laisse supposer que la libération du PA s'effectue essentiellement par diffusion à travers ces pores aqueux, sous l'impulsion d'un gradient de pression osmotique (ΔII) existant entre l'intérieur du noyau imbibé d'eau et le milieu de dissolution extérieur (cf. partie introductive, VII.3).

III.3.2. L'influence du type, de la concentration et de la durée de contact avec le plastifiant

Le rôle du plastifiant dans le processus de formation de film à partir des dispersions colloïdales aqueuses de polymères a été largement discuté dans la partie introductive de ce travail (cf. chapitres IV et V).

Tandis que l'incorporation d'un plastifiant est tout à fait indispensable pour les enrobages réalisés à l'aide de la dispersion d'Eudragit[®] RS30D, sa présence est tout à fait déconseillée dans le cas des dispersions contenant de l'Eudragit[®] NE30D, sous peine d'aggraver plus encore le problème de collage.

Après avoir étudié ci-avant les différents aspects de l'utilisation des plastifiants concernant l'amélioration de la déformabilité des particules polymériques et de la formation des film (cf. III.1), nous allons, dans cette partie du travail, évaluer l'influence du type de plastifiant (TEC, ATEC et DEP) et de sa concentration sur la perméabilité des films ayant subi un mûrissement accéléré. Par ailleurs, l'influence de la durée du contact entre le plastifiant et la dispersion polymérique au cours de la préparation de la dispersion d'enrobage sur le degré de structuration du film obtenu a également été évaluée.

Les ingrédients intervenant dans la préparation des formulations utilisées sont indiqués dans le tableau 32. Quant aux conditions opératoires adoptées pour enrober les microbilles, elles ont été décrites dans le tableau 25. Il faut signaler que les microbilles enrobées sont soumises à un mûrissement accéléré sauf lors de l'évaluation de l'influence de la durée de contact avec le plastifiant pour laquelle les essais de dissolution sont réalisés immédiatement après l'opération d'enrobage.

Les conditions de conservation sont identiques à celles citées plus haut (7 jours à 40 °C et 50 % d'HR), sauf lors de l'évaluation de l'influence de la teneur en plastifiant, où la température de conservation choisie est de 60 °C de manière à provoquer rapidement le mûrissement des différents films.

 Tableau 32. Formulations utilisées pour enrober les microbilles de théophylline (lot92C17)

 à l'aide de la dispersion d'Eudragit[®] RS30D.

Composition	Formulations	
Eudragit RS30D (poids sec)	100,0	
Plastifiant (g)*	20,0**	
Talc (g)	25,0	
Emulsion de silicone (g)	1,0	
Eau distillée ad (g)	800,0	
Teneur en résidu sec (% m/m)	18,1**	
Quantité de film déposée (%)	8,2***	
Quantité de polymère déposée (%)	5,7***	

* TEC, ATEC ou DEP.

**sauf pour l'étude concernant l'influence de la teneur en plastifiant (0, 10, 20 et 30 g).

***sauf pour l'étude concernant l'influence de la durée de contact (10,2 et 7,0 %).

L'examen des résultats des essais de libération de la théophylline (pH 7,0) à partir des microbilles enrobées par l'Eudragit[®] RS30D, contenant des quantités croissantes de TEC (tableau 33 et figure 42), indique un accroissement des cinétiques de libération du PA en fonction de l'augmentation de la teneur en plastifiant hydrosoluble. Les différences observées entre les vitesses de libération semblent beaucoup plus importantes au début de la phase de dissolution, probablement suite à la formation rapide de pores par dissolution du TEC, et

Tableau 33. Influence de la concentration en plastifiant (0, 10, 20 et 30 % m/m de TEC) sur les cinétiques de libération de la théophylline à partir des microbilles (lot 92C17) enrobées par l'Eudragit[®] RS30D (conservées 7 j. à 60°C et 50 % d'HR).

Temps (h)	% théophylline libéré (moyenne ± D.S.)				
	0 %m/m TEO	10 %m/m TEC	20 %m/m TEC	30 %m/M TEC	
0,5	0,5 ± 0,2	1,8 ± 0,6	3,9 ± 0,6	14,0 ± 0,5	
1	$1,3 \pm 0,2$	4,6 ± 0,8	8,2 ± 0,8	$21,6 \pm 0,7$	
2	4,5 ± 0,3	$10,9 \pm 0,9$	16,1 ± 1,0	$31,0 \pm 0,8$	
3	8,5 ± 0,6	16,9 ± 1,1	$24,0 \pm 1,2$	$38,1 \pm 0,6$	
4	13,9 ± 0,7	23,1 ± 1,3	30,8 ± 1,4	43,7 ± 0,9	
5	19,9 ± 0,9	$28,5 \pm 1,5$	37,4 ± 1,6	$48,6 \pm 0,8$	
6	26,5 ± 1,2	33,9 ± 1,4	43,1 ± 1,8	53,6 ± 1,1	
8	40,2 ± 1,4	45,1 ± 1,7	53,4 ± 1,9	62,1 ± 1,0	
10	54,2 ± 1,6	56,3 ± 1,8	62,9 ± 1,7	69,9 ± 1,1	
12	67,5 ± 1,8	65,6 ± 2,0	70,7 ± 1,9	76,0 ± 1,4	

Figure 42. Influence de la concentration en plastifiant (0, 10, 20 et 30 % m/m de TEC) sur les profils de libération de la théophylline à partir des microbilles (lot 92C17) enrobées par l'Eudragit[®] RS30D (conservées 7 j. à 60 °C et 50 % d'HR).



170
diminuent par après lors de l'hydratation (et le gonflement) lente du film.

D'autre part, si on compare les résultats des essais de dissolution obtenus à partir des microbilles enrobées par les dispersions d'Eudragit[®] RS30D, contenant différents types de plastifiants (tableau 34 et figure 43), on constate que la libération de la théophylline dépend fortement de l'hydrosolubilité du plastifiant incorporé; cette libération est beaucoup plus rapide dans le cas de la dispersion d'enrobage plastifiée par le TEC que dans le cas des dispersions plastifiées par l'ATEC et le DEP. En effet, pour ces deux derniers, la très faible hydrosolubilité empêche leur libération massive dans le milieu de dissolution et, dès lors, ne permet pas la formation de pores au sein du film.

Enfin, l'examen des résultats des essais de dissolution de la théophylline (pH 7,0) à partir des microbilles enrobées à l'aide de dispersions obtenues après différents temps de contact entre les plastifiants et la dispersion d'Eudragit[®] RS30D (tableau 35 et figure 44), indique que le temps de contact n'influence pratiquement pas la structuration des films. Par ailleurs, la comparaison de ces profils de libération (fig. 44) avec ceux obtenus ci-dessus (fig. 43) à partir des microbilles enrobées contenant les mêmes plastifiants, mais ayant subi un mûrissement accéléré, permet d'affirmer que la structuration des films est incomplète en l'absence de mûrissement.

III.3.3. Influence du type et de la concentration des substances solides insolubles

Les substances solides insolubles dans l'eau jouent un rôle important dans la maîtrise du problème de collage rencontré lors des opérations d'enrobage et du stockage des produits enrobés. Leur présence est tout à fait indispensable lors de l'utilisation des dispersions aqueuses de polymères acryliques, et plus spécialement de l'Eudragit[®] NE30D. Cependant, il ne faut pas perdre de vue que l'incorporation de ces substances solides au sein de la matrice polymérique est susceptible d'influencer de manière significative la porosité du

film obtenu (cf. partie introductive, V.3).

Dans cette partie du travail, nous évaluons l'influence de la nature et de la quantité de

Tableau 34. Cinétiques de libération de la théophylline à partir des microbilles (lot 92C17) enrobées par l'Eudragit[®] RS30D (conservées 7 j. à 40 °C et 50 % d'HR), contenant différents types de plastifiant (TEC, ATEC et DEP, 20 % m/m).

	% théophylline libéré (moyenne ± D.S.)				
Temps (h)	20 %m/m TEO	20 %m/m ATEO	20 %m/m DEF		
1	8,2 ± 0,8	0,6 ± 0,3	1,0 ± 0,5		
2	$16,1 \pm 1,0$	$2,5 \pm 0,5$	$2,5 \pm 0,8$		
3	$24,0 \pm 1,2$	$6,4 \pm 0,6$	4,8 ± 0,9		
4	30,8 ± 1,4	$10,8 \pm 0,9$	7,2 ± 0,6		
5	37,4 ± 1,6	14,9 ± 1,3	$10,0 \pm 1,1$		
6	43,1 ± 1,8	19,1 ± 1,2	12,7 ± 1,3		
8	53,4 ± 1,9	26,9 ± 1,4	$18,5 \pm 1,4$		
10	62,9 ± 1,7	33,9 ± 1,5	25,2 ± 1,2		
12	70.7 ± 1.9	40.8 ± 1.6	31.1 ± 1.4		

Figure 43. Profils de libération de la théophylline à partir des microbilles (lot 92C17) enrobées par l'Eudragit[®] RS30D (conservées 7 j. à 40 °C et 50 % d'HR), contenant différents types de plastifiant (TEC, ATEC et DEP, 20 % m/m).



172

Tableau 35. Influence de la durée de contact avec le plastifiant (0, 3 et 24 h) sur les cinétiques de libération de la théophylline à partir des microbilles (lot 92C17) enrobées par l'Eudragit[®] RS30D (pas de stabilisation).

		%	théophylline	libéré	(moy	enne ±	D.S.)	
Temps (h)	TEC/0h	TEC/3h	TEC/24h	ATEC/0h	ATEC/3h	ATEC/24h	DEP/0h	DEP/3h
0,5	4,9±0,8	4,7±0,6	4,9±0,6	13,7±1,1	14,5±1,0	16,2±0,8	13,2±1,1	14,4±1,1
1	12,5±1.0	11,6±0,9	11,0±0,7	31,1±1,3	32,1±1,0	32,5±1,1	26,7±1,3	28,7±1,1
2	25,4±1,1	23,9±1,0	23,2±0,9	55,7±1,2	57,2±1,4	57,0±1,2	47,1±1,2	49,4±1,3
3	37,4±1,3	34,8±1,6	33,9±0,9	73,2±1,4	75,0±1,2	74,3±1,2	62,4±1,4	65,8±1,2
4	48,0±1,2	44,5±1,2	43,3±1,1	84,8±1,4	87,2±1,3	86,0±1,3	74,6±1,3	77,7±1,4
5	57,2±1,4	52,7±1,3	51,3±1,3	92,5±1,4	93,6±1,2	92,4±1,2	84,1±1,2	87,1±1,4
6	65,1±1,3	60,1±1,1	59,3±1,3	97,3±1,2	97,9±1,3	97,1±1,0	90,7±1,3	93,5±1,2
8	77,0±1,2	71,4±1,2	70,6±1,2	100±1,3	100±1,1	$100 \pm 1,2$	97,7±1,3	99,2±1,3
10	84,3±1,2	78,8±1,1	78,4±1,4				99,9±1,1	$100 \pm 1,0$
12	90,4±1,3	84,8±1,1	84,4±1,0					

Figure 44. Influence de la durée de contact avec le plastifiant (0, 3 et 24 h) sur les profils de libération de la théophylline à partir des microbilles (lot 92C17) enrobées par l'Eudragit[®] RS30D (pas de stabilisation).



Temps (h)

substances solides insolubles incorporées dans les dispersions sur les caractéristiques des microbilles enrobées. Les différentes substances de charge incorporées dans les dispersions d'enrobage sont, d'une part deux qualités différentes de talc présentant des granulométries moyennes de 8 et 40 μ m et, d'autre part, du dioxyde de titane, du stéarate de magnésium et de l'Aérosil^{*} 200.

Les différents lots de microbilles enrobés par les Eudragits[®] NE30D et RS30D sont conservés, respectivement pendant 24 heures et 7 jours à 40 °C et 50 % d'HR.

Les ingrédients intervenant dans la préparation des formulations utilisées pour les différents essais d'enrobage sont indiqués dans le tableau 36. Les conditions opératoires adoptées pour enrober les microbilles sont décrites dans le tableau 25. Comme l'indique ce tableau, les quantités de polymères acryliques appliquées sont constantes (respectivement 5,7 et 6,6 % pour les microbilles enrobées par les Eudragits^{*} NE30D et RS30D). Dès lors, le pourcentage de film déposé dépend, dans chaque cas, de la teneur en substance de charge des dispersions d'enrobage.

Tableau 36. Formulations utilisées pour enrober les microbilles de théophylline (lot P9147) à l'aide des dispersions aqueuses d'Eudragits[®] NE30D (A) et RS30D (B) par le procédé du lit d'air fluidisé

Composition	A	В
Eudragit NE30D (poids sec) Eudragit RS30D (poids sec) Acétyltriéthylcitrate (g) Substance de charge (g)* Pharmacoat 606 (g) Emulsion de silicone (g) Eau distillée ad (g)	100,0 - 25,0** 5,0 1,0 800,0	100,0 20,0 25,0** 5,0 1,0 800,0
Teneur en résidu sec (% m/m) Quantité de film déposée (%) Quantité de polymère déposée (%)	16,3 *** 7,4*** 5,7	18,8 *** 9,9*** 6,6

* Talc (granulométrie 8 et 40µm), dioxyde de titane, stéarate de magnésium et Aérosil* 200.

** sauf pour l'étude concernant l'influence de la teneur en substance de charge (0, 25, 50 et 100 g). *** sauf pour l'étude concernant l'influence de la teneur en substance de charge. Les résultats des essais de libération de la théophylline (pH 7,0) à partir des microbilles enrobées par l'Eudragit[®] NE30D, contenant différents types et teneurs en substances de charge insolubles (formulations A), sont rassemblés dans les tableaux 37 et 38 et les figures 45 et 46.

L'examen de ces résultats montre d'une part, qu'à l'exception du stéarate de magnésium, la nature (ainsi que la taille des particules solides) de la substance de charge n'influence pratiquement pas la libération des microbilles enrobées (tab. 37 et fig. 45).

La libération plus rapide du PA, constatée dans le cas des enrobages contenant du stéarate de Mg, permet de supposer que celui-ci perturbe la formation du film. On peut, en effet, imaginer que l'association d'une substance hydrophobe à la dispersion d'Eudragit[®] NE30D, qui possède un caractère hydrophile (groupements esters), empêche la formation d'un réseau polymérique continu et, par conséquent, augmente la porosité du film.

D'autre part, si on examine les résultats de libération du PA à partir des microbilles enrobées par l'Eudragit[®] NE30D (5.7 % m/m de polymère), contenant des quantités croissantes de talc (tab. 38 et fig. 46), on constate une augmentation importante de la libération de la théophylline suite à l'augmentation de la porosité du film d'enrobage, particulièrement pour la plus haute teneur en talc (100 % m/m). Il faut signaler à ce propos, que des résultats similaires ont été obtenus par Ghebre-Sellassie et col. (40, 41); ces auteurs ont préconisé l'addition d'une quantité maximale de 50 % m/m d'additifs solides dans le cas des formes multiparticulaires enrobées à libération prolongée.

L'examen des résultats de libération de la théophylline à partir des microbilles enrobées par l'Eudragit[®] RS30D (6.6 % m/m de polymère), contenant des quantités croissantes de talc (tableau 39 et figure 47), indique que les cinétiques de libération sont peu influencées par la quantité de talc présente dans le film d'enrobage. Dans ce cas, on observe une libération plus importante du PA pour les films ne contenant pas de substance de charge. En effet, tandis que les quantités moyennes de théophylline libérées après 12 heures de test sont comprises entre 30.4 et 48.0 % pour les films contenant différentes quantités de talc, celles-ci atteignent 69.2 % pour les films ne contenant pas de substance de charge.

On peut supposer que la diminution de la libération, constatée en fonction de l'incorporation

Tableau 37. Cinétiques de libération de la théophylline à partir des microbilles (lot P9147) enrobées par l'Eudragit[®] NE30D (conservées 24 h. à 40 °C et 50 % d'HR), contenant différents types de substances de charge (Talc ($40\mu m$), Talc ($8\mu m$), dioxyde de titane, stéarate de Mg et Aérosil 200).

	%	théophylline l	ibéré (moye	nne ± D. S	.)
Temps (h)	Talc (40µm)	Talc (8 µm)	Titane dioxyd	Stéarate Mg	Aérosil 200
1	0,7 ± 0,3	1,1 ± 0,1	1,1 ± 0,2	5,1 ± 0,6	0,6 ± 0,2
2	$2,3 \pm 0,4$	3,3 ± 0,3	3,3 ± 0,3	$13,7 \pm 0,7$	$2,4 \pm 0,2$
3	$4,4 \pm 0,7$	5,8 ± 0,4	$5,4 \pm 0,5$	21,9 ± 1,0	$4,1 \pm 0,4$
4	6,2 ± 1,0	8,1 ± 0,5	7,9 ± 0,6	29,3 ± 1,0	$6,1 \pm 0,7$
5	8,6 ± 1,3	$10,3 \pm 0,5$	$10,2 \pm 0,9$	37,2 ± 1,4	7,8 ± 0,5
6	$11,0 \pm 1,6$	$13,3 \pm 0,4$	12,4 ± 1,1	44,5 ± 1,6	$10,3 \pm 0,8$
7	$13,0 \pm 1,5$	$15,4 \pm 0,3$	14,6 ± 1,2	50,8 ± 1,7	$12,1 \pm 0,6$
8	$15,2 \pm 1,7$	$18,0 \pm 0,2$	17,1 ± 1,0	57,2 ± 1,6	$14,2 \pm 0,9$
10	$18,8 \pm 1,4$	$22,2 \pm 0,2$	21,3 ± 1,4	$67,8 \pm 1,4$	17,7 ± 0,9
12	22.9 ± 1.3	$26,3 \pm 0,4$	24.8 ± 1.5	75,9 ± 1,3	$20,7 \pm 0,9$

Figure 45. Profils de libération de la théophylline à partir des microbilles (lot 9147) enrobées par l'Eudragit^{*} NE30D (conservées 24 h. à 40 °C et 50 % d'HR), contenant différents types de substances de charge (Talc (40μ m), Talc (8μ m), dioxyde de titane, stéarate de Mg et Aérosil 200).



Tableau 38. Influence de la concentration en talc (0, 25, 50 et 100 % m/m, 8μ m) sur les cinétiques de libération de la théophylline à partir des microbilles (lot P9147) enrobées par l'Eudragit[®] NE30D (conservées 24 h. à 40°C et 50 % d'HR).

and the	% théophylline libéré (moyenne ± D.S.)					
Temps (h)	0 %m/m Talc	25 %m/m Talc	50 %m/m Talc	100 %m/m Tale		
0	0	0	0	0		
1	$0,3 \pm 0,1$	$1,1 \pm 0,1$	$2,0 \pm 0,1$	$13,0 \pm 0,5$		
2	0,6 ± 0,2	$3,3 \pm 0,3$	$6,2 \pm 0,3$	$30,5 \pm 0,7$		
3	$1,3 \pm 0,4$	$5,8 \pm 0,4$	$10,8 \pm 0,5$	$45,3 \pm 0,8$		
4	$2,0 \pm 0,6$	8,1 ± 0,5	$14,8 \pm 0,4$	57,3 ± 0,9		
5	$2,9 \pm 0,8$	$10,3 \pm 0,5$	$18,5 \pm 0,5$	67,0 ± 1,0		
6	3,9 ± 1,0	$13,3 \pm 0,4$	$21,7 \pm 0,6$	$74,9 \pm 1,0$		
7	4,7 ± 1,1	$15,4 \pm 0,3$	$24,5 \pm 0,6$	80,9 ± 1,0		
8	5,6 ± 1,2	$18,0 \pm 0,2$	$27,1 \pm 0,8$	85,8 ± 0,9		
10	7,3 ± 1,2	$22,2 \pm 0,2$	31,7 ± 1,0	$92,1 \pm 0,7$		
12	9.0 ± 1.4	26.3 ± 0.4	35.6 ± 1.3	96.2 ± 0.8		

Figure 46. Influence de la concentration en talc (0, 25, 50 et 100 % m/m, 8μ m) sur les cinétiques de libération de la théophylline à partir des microbilles (lot P9147) enrobées par l'Eudragit[®] NE30D (conservées 24 h. à 40°C et 50 % d'HR).



Tableau 39. Influence de la concentration en talc (0, 25, 50 et 100 % m/m, 8μ m) sur les cinétiques de libération de la théophylline à partir des microbilles (lot P9147) enrobées par l'Eudragit^{*} RS30D, contenant 20 % m/m d'ATEC (conservées 7 j. à 40°C et 50 % d'HR).

	%	théophylline	libéré (moye	nne \pm D. S.)
Temps (h)	0 %m/m Talc	10 %m/m Talc	25 %m/m Talc	50 %m/m Talc	100%m/m Tale
0,5	0,6 ± 0,3	5,0 ± 0,7	5,6 ± 0,4	3,1 ± 0,5	0,3 ± 0,3
1	$2,1 \pm 0,4$	7,7 ± 0,5	7,5 ± 0,7	$5,1 \pm 0,6$	$0,8 \pm 0,5$
2	6,6 ± 0,8	11,1 ± 0,9	$9,4 \pm 0,8$	7,8 ± 0,9	$2,2 \pm 0,5$
3	$12,0 \pm 0,8$	13,9 ± 1,0	12,4 ± 1,1	10,4 ± 1,1	$4,1 \pm 0,8$
4	18,0 ± 1,0	16,5 ± 1,3	14,8 ± 1,3	13,3 ± 1,0	$6,4 \pm 1,2$
5	24,9 ± 1,2	19,4 ± 1,4	17,5 ± 1,2	$16,7 \pm 1,3$	8,8 ± 1,1
6	31,7 ± 1,4	22,3 ± 1,5	21,5 ± 1,4	$20,2 \pm 1,2$	$11,6 \pm 1,2$
7	38,5 ± 1,5	24,9 ± 1,7	25,7 ± 1,5	24,5 ± 1,1	$14,4 \pm 1,3$
8	45,2 ± 1,5	27,4 ± 1,6	30,2 ± 1,5	27,6 ± 1,3	17,5 ± 1,5
10 *	57,7 ± 1,6	33,0 ± 1,4	39,0 ± 1,3	35,1 ± 1,3	23,8 ± 1,3
12	69.2 ± 1.5	37.8 ± 1.3	48.0 ± 1.1	42.6 ± 1.4	30.4 ± 1.2

Figure 47. Influence de la concentration en talc (0, 25, 50 et 100 % m/m, 8μ m) sur les cinétiques de libération de la théophylline à partir des microbilles (lot P9147) enrobées par l'Eudragit[®] RS30D, contenant 20 % m/m d'ATEC (conservées 7 j. à 40°C et 50 % d'HR).



de talc, soit due à la fois à une diminution de l'hydrophilie du réseau polymérique et à l'augmentation de l'épaisseur du film d'enrobage. En effet, les quantités de films déposées augmentent de 8,3 à 14,9 % lorsque la teneur en talc incorporée dans les dispersions d'enrobage augmente de 0 à 100 % m/m.

Enfin, il faut signaler qu'une certaine agglomération des microbilles (collage) a été constatée durant les opérations d'enrobage lorsqu'on utilise la dispersion d'Eudragit[®] NE30D sans substance de charge.

III.3.4. Influence de l'incorporation d'un polymère hydrosoluble favorisant la formation de pores au sein du film

L'incorporation des polymères hydrosolubles tels que les éthers cellulosiques (HPMC, HPC, MC) au sein de la membrane polymérique permet non seulement d'augmenter et/ou de contrôler la perméabilité des films en favorisant la formation de pores, mais aussi de diminuer très sensiblement le problème de collage inhérent à l'utilisation des polymères acryliques (cf. partie introductive, V.4). En outre, l'utilisation de ces polymères permet également, dans la plupart des cas, d'améliorer l'homogénéité de l'enrobage (augmentation sensible du pourcentage de film déposé) et la reproductibilité des cinétiques de dissolution (moindre sensibilité aux faibles variations de quantités de film déposé).

Dès lors, dans cette partie du travail, nous avons évalué l'influence du type et de la quantité d'HPMC incorporée sur les caractéristiques des microbilles enrobées par une dispersion d'Eudragit[®] RS30D. L'influence de l'incorporation de ce type de polymère sur le processus de formation des films sera abordé dans le prochain chapitre.

Les ingrédients intervenant dans les formulations utilisées et les conditions opératoires adoptées lors des opérations d'enrobage des microbilles figurent respectivement dans les tableaux 40 et 25. Il faut signaler que nous n'avons décelé aucun problème de stabilité (coagulation) lors de la préparation de ces dispersions d'enrobage.

Les différents lots de microbilles enrobées sont conservés pendant 7 jours à 40 °C et 50 % d'HR avant d'être soumis à l'essai de dissolution à pH 7,0.

Tableau 40. Formulations utilisées pour enrober les microbilles de théophylline (lot92C17)à l'aide de la dispersion d'Eudragit* RS30D.

Composition	Formulations
Eudragit RS30D (poids sec)	100,0
Plastifiant (g)	20,0
Talc (g)	25,0
HPMC (g)*	5,0***
Emulsion de silicone (g)	1,0
Eau distillée ad (g)	800,0
Teneur en résidu sec (% m/m)	18,8 ***
Quantité de film déposée (%)	10,1***
Quantité de polymère déposée (%)	6,7

* Pharmacoat 606, Viscontran MHPC 400 ou Methocel K4M.

** sauf pour l'étude concernant l'influence de la teneur en HPMC (0, 2, 5, 10, 15 et 20 g). *** sauf pour l'étude concernant l'influence de la teneur en HPMC.

Les résultats des essais de libération de la théophylline (pH 7,0) à partir des microbilles enrobées par l'Eudragit[®] RS30D, contenant différents types et teneurs en HPMC, sont rassemblés, respectivement dans les tableaux 41 et 42 et les figures 48 et 49.

L'examen de ces résultats permet de constater un accroissement des cinétiques de libération du PA et donc de la perméabilité des enrobages en fonction de l'augmentation de la masse moléculaire du polymère cellulosique utilisé et de l'élévation de la teneur de ce dernier dans le film.

Tandis que l'augmentation de la libération du PA constatée lors de l'accroissement de la

Tableau 41. Influence du type d'HPMC (Methocel K4M, Viscontran MHPC400 et Pharmacoat 606°, 5 % m/m) sur les cinétiques de libération de la théophylline à partir des microbilles (lot 92C17) enrobées par l'Eudragit[®] RS30D, contenant 20 % m/m d'TEC (conservées 7 j. à 40°C et 50 % d'HR).

	% Théophylline libéré (moyenne ± D.S.)				
Temps (h)	Methocel K4M	Viscont.MHPC 400	Pharmacoat 606		
1	18,2 ± 0,8	13,1 ± 0,4	8,2 ± 1,0		
2	36,9 ± 1,0	$26,5 \pm 0,5$	17,5 ± 1,4		
3	54,5 ± 1,0	39,6 ± 0,7	27,2 ± 1,5		
4	$69,4 \pm 1,3$	52,2 ± 0,7	35,5 ± 1,6		
5	81,4 ± 1,2	63,8 ± 0,9	45,0 ± 1,7		
6	89,8 ± 1,4	73,8 ± 1,1	53,6 ± 2,0		
7	95,3 ± 1,1	82,2 ± 1,0	60,6 ± 1,9		
8	98,4 ± 1,2	88,7 ± 1,2	68,3 ± 2,2		
10	$100,0 \pm 1,3$	96,6 ± 1,3	$79,5 \pm 2,0$		
12		$100,0 \pm 1,2$	87,1 ± 1,9		

Figure 48. Influence du type d'HPMC (Methocel K4M, Viscontran MHPC400 et Pharmacoat 606°, 5 % m/m) sur les profils de libération de la théophylline à partir des microbilles (lot 92C17) enrobées par l'Eudragit[®] RS30D, contenant 20 % m/m d'TEC (conservées 7 j. à 40°C et 50 % d'HR).



Tableau 42. Influence de la concentration en polymère hydrosoluble favorisant la formation de pores (0, 2, 5, 10 et 20 % m/m de Pharmacoat 606[°]) sur les cinétiques de libération de la théophylline à partir des microbilles (lot 92C17) enrobées par l'Eudragit[°] RS30D, contenant 20 % m/m d'TEC (conservées 7 j. à 40[°]C et 50 % d'HR).

	%	Théophylline	libéré	(moyenne	± D. S.)
Temps (h)	0 % m/m	2 % m/m	5 % m/m	10 % m/m	15 % m/m	20 % m/m
0,5	1,2 ± 0,2	3,1 ± 0,5	4,0 ± 0,8	8,0 ± 0,2	15,0 ± 0,8	34,2 ± 1,4
1	3,6 ± 0,2	6,5 ± 0,7	8,2 ± 1,1	16,6 ± 0,4	27,3 ± 1,3	61,5 ± 1,9
2	$7,8 \pm 0,3$	13,4 ± 0,9	17,5 ± 1,5	32,3 ± 1,0	$48,2 \pm 1,7$	86,6 ± 1,8
3	$11,6 \pm 0,3$	19,9 ± 0,8	27,2 ± 1,7	46,6 ± 1,6	64,9 ± 2,0	95,2 ± 1,3
4	$15,5 \pm 0,3$	26,3 ± 0,9	35,5 ± 1,8	58,8 ± 2,1	78,3 ± 2,2	99,2 ± 1,4
5	$19,1 \pm 0,4$	32,0 ± 1,0	45,0 ± 1,9	69,7 ± 2,5	87,2 ± 2,4	100,0±1,3
6	23,0 ± 0,5	37,3 ± 1,3	53,6 ± 2,1	78,8 ± 2,4	94,9 ± 2,5	
7	26,6 ± 0,6	42,5 ± 1,2	60,6 ± 2,0	85,2 ± 2,6	98,4 ± 2,3	
8	$30,5 \pm 0,7$	47,4 ± 1,4	68,3 ± 2,3	91,1 ± 2,3	99,8 ± 2,2	
10	37,1 ± 0,8	55,9 ± 1,4	79,5 ± 2,3	97,9 ± 1,4	100,0±1,4	
12	43.7 ± 0.9	62,5 ± 1,3	87,1 ± 2,2	99.4 ± 0.9		

Figure 49. Influence de la concentration en polymère hydrosoluble favorisant la formation de pores (0, 2, 5, 10 et 20 % m/m de Pharmacoat 606[°]) sur les profils de libération de la théophylline à partir des microbilles (lot 92C17) enrobées par l'Eudragit[®] RS30D, contenant 20 % m/m d'TEC (conservées 7 j. à 40[°]C et 50 % d'HR).



teneur en de Pharmacoat 606^{*} des films (fig. 49) est due à l'augmentation du nombre de pores aqueux, nous pensons que la présence des polymères cellulosiques de plus haute masse moléculaire va plutôt ralentir la formation du film à partir des latex. En effet, lors de l'évaporation de l'eau, ces polymères sont susceptibles de former des couches de plus en plus visqueuses autour des particules polymériques et, par conséquent, de ralentir leur déplacement et/ou de diminuer le contact entre elles.

Il faut signaler que des résultats comparables ont été obtenus lors de l'incorporation de quantités croissantes de Pharmacoat 606^e aux dispersions d'Eudragit^e NE30D. Néanmoins, dans ce cas, une agglomération importante des microbilles se produit lors de l'opération d'enrobage lorsque les dispersions ne contiennent pas d'HPMC.

III.4. Conclusions

L'utilisation des dispersions colloïdales aqueuses de polymères acryliques pour la préparation de formes multiparticulaires enrobées à libération prolongée nécessite une mise au point rigoureuse des conditions opératoires adoptées lors de l'opération d'enrobage ainsi que de la formulation des dispersions polymériques utilisées, pour obtenir, de manière reproductible, les cinétiques de libération du PA désirées.

A cet égard, la détermination des propriétés thermiques des polymères (Tg, MFT) ainsi que des cinétiques de formation de film (et d'évaporation de l'eau) apporte des informations précieuses pour déterminer les conditions requises pour la formation de films homogènes (température de travail, conditions de séchage, type et concentration de plastifiant) et pour comprendre les différents mécanismes de la formation des films à partir des dispersions polymériques.

L'étude des différents paramètres de fabrication et de formulation a permis de constater que les propriétés des microbilles enrobées à l'aide des dispersions d'Eudragit[®] NE30D sont plus sensibles aux variations de ces paramètres que celles des microbilles pelliculées à l'aide des dispersions d'Eudragit[®] RS30D. D'autre part, le problème du collage, généralement rencontré lors de l'utilisation des dispersions aqueuses de polymères acryliques, est également beaucoup plus important, et devient même critique dans certaines conditions, avec ce dérivé acrylique flexible (NE30D). Dès lors, l'addition de quantités relativement importantes de substances de charge insolubles et d'un polymère hydrosoluble (Pharmacoat 606[®]), est tout à fait indispensable pour réduire ce problème majeur.

Nous avons également constaté, qu'en général, la formation de film à partir des dispersions aqueuses de polymères acrylique n'est pas complète à l'issue du procédé d'enrobage et, dès lors, l'adoption d'une étape de mûrissement accéléré après l'opération d'enrobage est nécessaire pour stabiliser la perméabilité des films et, par conséquent, les cinétiques de libération du PA.

Enfin, l'examen par SEM de la microstructure des microbilles enrobées a permis de constater la couverture régulière et homogène des microbilles par le film d'enrobage. Par ailleurs, l'apparition de pores à la surface des microbilles enrobées par l'Eudragit[®] RS30D, contenant respectivement 20 et 5 % m/m de TEC et de Pharmacoat 606[®], ayant subi un essai de dissolution préalable, permet de supposer que la libération du PA s'effectue essentiellement par diffusion à travers ces pores aqueux sous l'impulsion d'une pression osmotique.

IV. <u>Influence des principaux paramètres de formulation et des conditions</u> <u>de conservation sur la stabilisation des microbilles enrobées par des</u> <u>dispersions colloïdales aqueuses de polymères acryliques</u>

Après avoir étudié l'influence des différents paramètres de formulation et de fabrication sur le comportement des microbilles enrobées nous allons effectuer une évaluation approfondie de l'impact des conditions de conservation et de mûrissement (durée, température et humidité relative) sur la stabilisation des films obtenus à partir des dispersions colloïdales aqueuses de polymères acryliques.

En effet, comme mentionné dans la partie introductive de ce travail (cf. 1^{ère} partie, IV. et VI.3.), le dernier stade du processus de formation des films ("further gradual coalescence"), qui se traduit généralement par une modification des propriétés mécaniques et de la perméabilité, peut se dérouler pendant un temps plus ou moins long après le processus d'enrobage. A ce propos, les différents modèles théoriques élaborés pour décrire la fusion des particules de latex semblent indiquer qu'à la fois les conditions de conservation et les paramètres de formulation (principalement le type et la concentration en plastifiant) sont susceptibles d'influencer la structuration et l'homogénéisation des films (54, 61, 64, 71, 74).

Ces phénomènes de mûrissement sont donc de la plus haute importance, spécialement dans le cas des formes enrobées à libération contrôlée, puisqu'ils conditionnent la diffusion des substances actives à travers le film polymérique.

D'autre part, il faut signaler l'existence d'informations très diverses (35, 41, 42, 44, 52, 69, 182), parfois contradictoires, quant à la nécessité d'instaurer une étape de mûrissement après l'opération d'enrobage et quant au choix des conditions de conservation à mettre en oeuvre pour obtenir la stabilisation des microbilles enrobées à l'aide des dispersions colloïdales aqueuses de polymère.

Dès lors, il semble primordial de bien comprendre et de bien contrôler ces phénomènes de mûrissement dans le but de garantir la stabilité et la reproductibilité des cinétiques de libération et de la biodisponibilité du produit final enrobé.

Dans ce but, nous avons principalement étudié l'influence des différentes conditions de

conservation (durée, température et humidité relative) sur la modification des cinétiques de libération de la théophylline à partir de microbilles enrobées par les Eudragits[®] RS30D et NE30D.

L'influence de la concentration en plastifiant (TEC) et de l'incorporation d'un polymère hydrosoluble favorisant la formation de pores (HPMC) sur la stabilisation des cinétiques de libération de la théophylline ont également été évaluées dans le cas des microbilles enrobées par l'Eudragit[®] RS30D.

D'autre part, l'évolution de la structure fine des films, soumis aux différentes conditions de conservation, a été déterminée par microscopie électronique à balayage (SEM).

De plus, les microbilles enrobées ayant subi un processus de mûrissement accéléré, ont été par la suite conservées dans des conditions de température et d'humidité "normales" (25 °C et 50 % d'HR), afin de détecter une éventuelle modification des propriétés des films suite au changement des conditions de conservation.

Enfin, la forme cristalline de la théophylline a été caractérisée par les méthodes de DSC et de diffraction aux rayons X au sein des microbilles enrobées, soumises aux conditions expérimentales de conservation.

IV.1. Caractérisation de la forme cristalline de la théophylline dans les microbilles enrobées

La caractérisation de la forme cristalline de la théophylline, ainsi que l'étude de l'influence des conditions de conservation sur une éventuelle transition cristalline du PA et sur sa vitesse de libération à partir des pellets nus (cf. II.3. et II.4.), avaient permis d'aboutir aux conclusions suivantes :

- tous les résultats montrent clairement que la théophylline est présente sous sa forme anhydre dans les pellets nus;
- d'autre part, une transition cristalline lente de la forme anhydre vers la forme monohydratée est constatée lorsque ces microbilles sont conservées dans des conditions d'humidité relative extrêmes (90% d'HR);
- enfin, quelle que soit la forme cristalline sous laquelle se présente le PA dans les microbilles, les écarts observés entre les cinétiques de dissolution des pellets nus

avant et après conservation restent faibles.

Dès lors, nous allons montrer que la théophylline se trouve bien sous forme anhydre dans les microbilles enrobées afin de prouver avec certitude que les modifications des cinétiques de libération du PA à partir de ces microbilles résultent principalement d'une modification des propriétés des films lors de leur exposition aux conditions expérimentales de conservation.

La caractérisation de la théophylline a été réalisée sur des microbilles (lot P2502) enrobées par une dispersion aqueuse d'Eudragit[®] RS30D, contenant 20 % m/m (exprimé par rapport au polymère acrylique) de TEC (10,3 % d'enrobage). La dispersion d'enrobage utilisée, ainsi que les conditions opératoires adoptées lors de l'opération d'enrobage, sont semblables à celles utilisées ci-dessous (tableaux 43 et 44).

Comme nous pouvons le constater dans la figure 50, les spectres de diffraction aux rayons X obtenus à partir des pellets nus (fig. 50a) et des pellets enrobés (fig. 50b) sont similaires et tout à fait comparables au spectre obtenu à partir de la théophylline anhydre de référence (fig. 21a). La présence d'un pic de diffraction additionnel, correspondant à un angle de diffraction d'environ 9.4°, est probablement due à l'un des ingrédients de la dispersion d'enrobage.

D'autre part, l'examen des courbes DSC obtenues à partir des échantillons de pellets enrobés (figure 51a) et des mêmes pellets conservés pendant une semaine (40 °C) à 50 % d'HR (fig. 51b) et 90 % d'HR (fig. 51c), permet également de démontrer que la théophylline se trouve bien sous sa forme anhydre (absence de pic de désolvatation).

A ce propos, remarquons qu'aucune transition cristalline n'est détectée pour les pellets enrobés après conservation d'une semaine à 40 °C et 90 % d'HR (fig. 51c) alors qu'une transition cristalline partielle est observée pour les pellets nus conservés pendant une semaine dans les mêmes conditions (fig. 51d). Cette différence de comportement est très probablement due au rôle protecteur de l'enrobage vis-à-vis de la pénétration de l'eau à l'intérieur des noyaux, durant cette courte période de conservation dans des conditions d'HR extrêmes.



Figure 50. Spectre de diffraction aux rayons X des pellets nus (a) et des pellets enrobés (10,3 % d'enrobage) par une dispersion d'Eudragit[®] RS30D, plastifiée par 20 % m/m (exprimé par rapport au polymère acrylique) de TEC (b).

Figure 51. Courbes DSC obtenues à partir des pellets enrobés (10,3 % d'enrobage) par l'Eudragit[®] RS30D, plastifié par 20 % m/m (exprimé par rapport au polymère acrylique) de TEC (a), des mêmes pellets conservés pendant 7 jours (40 °C) à 50 % d'HR (b) et 90 % d'HR (c) et des pellets nus conservés pendant 7 jours à 40 °C et 90 % d'HR (d).



IV.2. Influence de la concentration en plastifiant

Dans le cas des formulations pour enrobage réalisées à partir de l'Eudragit[®] RS30D, l'addition de 10 à 20 % (m/m) de plastifiant par rapport au poids du polymère acrylique est généralement nécessaire pour favoriser la formation d'un film homogène au cours du processus d'enrobage (cf. partie introductive).

La présence du plastifiant permet, en effet, d'améliorer les propriétés filmogènes des dispersions colloïdales aqueuses de polymères en augmentant la déformabilité des particules de latex (diminution des valeurs de Tg et de Ts) et en diminuant la température minimale de formation de film (MFT).

L'étude de l'influence de l'incorporation de quantités croissantes de plastifiants (TEC, ATEC et DEP) sur les valeurs de Tg et de MFT de l'Eudragit[®] RS30D a été réalisée dans le chapitre précédent (tableau 18).

Quatre formulations pour enrobage, contenant la même quantité de polymère acrylique et respectivement, 0, 10, 20 et 30 % m/m de triéthyl citrate (TEC), exprimé par rapport au poids de polymère, ont été préparées (cf. I.4.1).

Les ingrédients intervenant dans la préparation des formulations utilisées ainsi que les conditions opératoires adoptées lors de l'opération d'enrobage sont indiquées dans les tableaux 43 et 44. La quantité totale de dispersion pulvérisée pour chaque formulation est réglée de manière à déposer la même quantité de polymère acrylique (correspondant à un accroissement de poids de 7.0 %) à la surface des noyaux enrobés.

Les différents lots de microbilles enrobées sont ensuite conservés pendant des périodes de durées déterminées à 40 °C et 50 % d'HR, afin d'obtenir le mûrissement des films (cf. I.8.). Il faut remarquer que l'addition de 0.2 % m/m de talc (en surface) aux microbilles enrobées permet d'éviter leur collage durant la conservation et de garantir ainsi l'intégrité du film déposé.

Les différents échantillons sont prélevés, à intervalles de temps réguliers, jusqu'au moment où la stabilisation des cinétiques de libération de la théophylline à partir des quatre lots de microbilles enrobées est constatée. Ces échantillons sont soumis à l'essai de dissolution 24 heures après l'opération d'enrobage (profil de libération initial) et après les différents temps d'exposition aux conditions expérimentales de conservation.

Tableau 43. Formulations, contenant respectivement 0, 10, 20 et 30 % m/m de TEC par rapport au poids de polymère, utilisées pour enrober les microbilles de théophylline (lot P9147) par la méthode du lit d'air fluidisé.

Formulation	0% TEC	10% TEC	20% TEC	30% TEC
Eudragit [®] RS30D (poids sec)	100,0	100,0	100,0	100,0
Triéthylcitrate (g)	-	10,0	20,0	30,0
Talc (g)	25,0	25,0	25,0	25,0
Pharmacoat 606 [®] (g)	5,0	5,0	5,0	5,0
Emulsion de silicone (g)	1,0	1,0	1,0	1,0
Eau distillée ad (g)	800,0	800,0	800,0	800,0
Teneur en résidu sec (% m/m)	16,3	17,5	18,8	20,0
Quantité de film déposée (%)	9,1	9,9	10,5	11,2
Quantité de polymère déposée (%)	7,0	7,0	7,0	7,0

Tableau 44. Conditions opératoires adoptées lors de l'opération d'enrobage des microbilles de théophylline (lot P9147) en lit d'air fluidisé à partir des quatre formulations à base d'Eudragit[®] RS30D, contenant respectivement 0, 10, 20 et 30 % m/m de TEC (par rapport au poids de polymère).

Paramètres	Préchauffage	Enrobage	Séchage
Température d'entrée (°C) Température de sortie (°C) Débit de pulvérisation (g/min) Pression de pulvérisation (bar) Durée de l'opération (min)	40 ± 2 35 ± 2 1 5	$ \begin{array}{r} 40 \pm 2 \\ 32 \pm 2 \\ 10,4 \pm 0,6^{*} \\ 1 \\ \sim 50 \end{array} $	$ \begin{array}{r} 40 \pm 2 \\ 35 \pm 2 \\ - \\ 1 \\ 10 \end{array} $
Charge initiale en pellets (g)		800	

*valeur moyenne pour les 4 opérations d'enrobage

Les résultats des essais de libération de la théophylline (cf. I.7., pH 7) à partir des microbilles enrobées par les trois formulations contenant respectivement, 10, 20 et 30 % de TEC par rapport au poids de polymère et conservées pendant des périodes de durées variables à 40 °C et 50 % d'HR, sont rassemblés dans les tableaux 45 à 47 et les figures 52 à 54.

L'examen de ces résultats indique clairement que le degré de coalescence des particules de latex, obtenu à la fin du processus d'enrobage (profil initial), est d'autant plus important que la teneur en plastifiant présent au sein de la dispersion aqueuse d'enrobage est élevée.

En effet, le profil de libération initial à partir des microbilles enrobées par la dispersion aqueuse contenant la teneur la plus élevée en plastifiant (30 % TEC), n'est que très faiblement modifié durant la conservation (tabl. 47 et fig. 54), indiquant que le film obtenu à la fin du procédé d'enrobage présente une structuration pratiquement complète.

Au contraire, le phénomène de mûrissement par "FGC" semble être nettement plus important dans le cas des microbilles enrobées par la dispersion polymérique aqueuse contenant la plus faible teneur en plastifiant (10 % TEC).

Le temps requis pour obtenir la stabilisation des microbilles enrobées, exposées aux mêmes conditions de conservation, est beaucoup plus élevé pour les pellets enrobés par les dispersions polymériques aqueuses contenant 10 % de TEC (environ 3 mois) et 20 % de TEC (environ 7 jours) que pour les pellets enrobés par la dispersion polymérique contenant 30 % de TEC; dans ce dernier cas, la perméabilité de la membrane n'est pratiquement pas modifiée lors de la conservation.

Par contre, l'examen des résultats de libération obtenus pour les microbilles enrobées à l'aide d'une dispersion aqueuse non plastifiée d'Eudragit[®] RS30D (tab. 48 et fig. 55), permet de constater que les films obtenus présentent une coalescence faible (film discontinu). Dans ce cas, aucun phénomène de mûrissement n'est observé lorsque ces microbilles sont conservées à 40 °C et 50 % d'HR.

Il faut signaler à ce propos que les propriétés thermiques des polymères telles que la Tg, la Ts et la MFT, qui dépendent à la fois du type de plastifiant incorporé et de sa concentration (cf. chap. III), semblent jouer un rôle déterminant à la fois sur le degré de formation de film à la fin du processus d'enrobage, et sur le temps nécessaire pour obtenir la stabilisation des

Tableau 45. Cinétiques de libération de la théophylline obtenues à partir des microbilles (lot P9147) enrobées par l'Eudragit[®] RS30D, contenant 10 % de TEC (9,9 % d'enrobage), conservées pendant des périodes de durées variables à 40 °C et 50 % d'HR.

	%	théophyl	lline libe	éré (m	oyenne ±	D. S.)	
Temps (b)	initial	1 jour	7 jours	14 jours	1 mois	3 mois	6 mois
1	86,8 ± 1,8	74,3 ± 1,3	24,2 ± 1,6	10,6 ± 1,3	8,1 ± 1,0	6,0 ± 0,7	5,9 ± 0,2
2	98,2 ± 0,9	91,8 ± 1,8	43,3 ± 1,6	18,0 ± 1,6	15,5 ± 1,1	$12,2 \pm 0,7$	12,0 ± 0,
3	100,0± 0,4	97,9 ± 1,4	59,4 ± 1,6	25,2 ± 1,8	22,3 ± 1,3	18,1 ± 1,0	17,8 ± 1,
4		99,7 ± 0,9	72,0 ± 1,7	32,1 ± 1,7	29,3 ± 1,3	25,1 ± 1,2	24,5 ± 1,
5		100,0± 0,7	81,5 ± 1,3	39,5 ± 1,9	36,0 ± 1,5	31,4 ± 1,1	30,6 ± 1,
6			88,6 ± 1,4	47,5 ± 1,8	43,7 ± 1,4	38,1 ± 1,3	37,8 ± 1,
8			96,5 ± 1,1	62,2 ± 2,0	57,3 ± 1,5	51,4 ± 1,2	51,9 ± 1,
10			99,8 ± 1,0	74,6 ± 1,6	69,8 ± 1,5	63,2 ± 1,3	63,5 ± 1,
12			100,0± 0,8	84,1 ± 1,4	78,7 ± 1,3	72,1 ± 1,1	72,6 ± 1,

Figure 52. Modification des profils de libération de la théophylline, en fonction de la durée de conservation (40 °C - 50 % HR) des microbilles (lot P9147) enrobées par l'Eudragit[®] RS30D, contenant 10 % de TEC (9,9 % d'enrobage).



Temps (h)

Tableau 46. Cinétiques de libération de la théophylline obtenues à partir des microbilles (lot P9147) enrobées par l'Eudragit[®] RS30D, contenant 20 % de TEC (10,5 % d'enrobage), conservées pendant des périodes de durées variables à 40 °C et 50 % d'HR.

Temps (h)		% théop	hylline	libéré (moyenne	± D.S.)
	initial	2 heures	6 heures	24 heures	3 jours	7 jours	10 jours
1	38,6±1,7	31,4±2,0	14,3±1,3	8,5±1,4	5,8±1,0	5,1±0,6	5,1±0,7
2	66,4±1,6	54,9±2,1	30,2±2,0	18,8±1,6	13,8±1,2	11,9±0,6	12,1±0,6
3	84,0±1,2	71,3±1,8	43,8±2,1	29,2±1,9	23,5±1,5	20,3±0,7	20,6±0,6
4	93,6±1,3	84,0±1,8	55,9±2,0	38,3±1,8	32,8±1,6	29,5±0,8	29,9±0,8
5	99,1±0,9	91,2±1,4	67,7±1,9	48,0±2,0	42,0±1,9	38,7±0,9	39,1±0,8
6	100,0±0,7	95,9±0,9	77,4±1,8	58,0±1,7	49,9±1,8	46,5±1,2	47,0±1,0
8		99,1±0,8	91,6±1,3	73,9±1,6	66,7±1,7	62,8±1,3	63,2±1,1
10		100,0±0,7	98,0±1,2	86,1±1,5	79,9±1,5	75,8±1,2	75,9±1,0
12			99,5±1,0	92,3±1,6	87,5±1,6	83,2±1,2	83,0±1,2

Figure 53. Modification des profils de libération de la théophylline, en fonction de la durée de conservation (40 °C - 50 % HR) des microbilles (lot P9147) enrobées par l'Eudragit[®] RS30D, contenant 20 % de TEC (10,5 % d'enrobage).



Tableau 47. Cinétiques de libération de la théophylline obtenues à partir des microbilles (lot P9147) enrobées par l'Eudragit[®] RS30D, contenant 30 % de TEC (11,2 % d'enrobage), conservées pendant des périodes de durées variables à 40 °C et 50 % d'HR.

	% théophylline libéré (moyenne ± D. S.)						
Temps (h)	initial	3 heures	6 heures	12 heures			
1	16,4 ± 2,3	10,2 ± 1,8	10,1 ± 1,0	10,3 ± 1,1			
2	25,9 ± 2,2	17,6 ± 1,7	17,2 ± 1,1	17,6 ± 1,1			
3	32,2 ± 2,4	24,5 ± 2,1	24,2 ± 1,1	24,3 ± 1,3			
4	37,4 ± 2,1	31,3 ± 2,0	30,8 ± 1,3	$31,0 \pm 1,2$			
5	42,6 ± 2,0	36,4 ± 2,3	35,8 ± 1,2	35,8 ± 1,4			
6	46,9 ± 1,7	42,3 ± 2,1	41,7 ± 1,0	41,8 ± 1,2			
8	55,6 ± 1,6	52,5 ± 1,8	51,6 ± 1,0	51,9 ± 1,1			
10 .	$63,2 \pm 1,7$	60,5 ± 1,8	59,8 ± 0,8	59,8 ± 1,1			
12	70,2 ± 2,1	$68,1 \pm 1,6$	67,5 ± 0,9	67,4 ± 0,7			

Figure 54. Modification des profils de libération de la théophylline, en fonction de la durée de conservation (40 °C - 50 % HR) des microbilles (lot P9147) enrobées par l'Eudragit[®] RS30D, contenant 30 % de TEC (11,2 % d'enrobage).



Tableau 48. Cinétiques de libération de la théophylline obtenues à partir des microbilles (lot P9147) enrobées par une dispersion non plastifiée d'Eudragit[®] RS30D (9,1 % d'enrobage), conservées pendant des périodes de durées variables à 40 °C et 50 % d'HR.

Temps (h)	initial	1 mois	3 mois
0,5	69,9 ± 2,1	71,7 ± 1,7	70,8 ± 1,9
1	91,8 ± 1,9	$92,3 \pm 1,8$	91,8 ± 2,0
1,5	99,2 ± 0,8	99,1 ± 0,9	99,0 ± 1,0
2	100.0± 0,6	100,0± 0,4	100,0± 0,5

Figure 55. Modification des profils de libération de la théophylline, en fonction de la durée de conservation (40 °C - 50 % HR) des microbilles (lot P9147) enrobées par une dispersion non plastifiée d'Eudragit[®] RS30D (9,1 % d'enrobage).



microbilles enrobées. En effet, les valeurs de Tg et de MFT, respectivement égales à 52 °C et 35 °C pour la dispersion aqueuse non plastifiée d'Eudragit[®] RS30D, permettent d'expliquer la formation d'un film discontinu et l'absence de phénomène de mûrissement lorsque les microbilles sont enrobées par cette dispersion.

D'autre part, l'étude de la structure interne des films par SEM (films isolés obtenus par évaporation à 30 °C), déterminée sur des coupes réalisées par le procédé de freeze-fracturing (cf. I.12.), a permis la mise en évidence d'une structure discontinue (particules de latex visibles), dans le cas des films isolés obtenus par évaporation de la dispersions aqueuse non plastifiée (figure 56a). Pour les films isolés obtenus par évaporation d'une dispersion d'Eudragit[®] RS30D plastifiés par 10 % m/m (par rapport au polymère acrylique) de TEC (figure 56b), les contours des particules de latex sont encore visibles. Par contre, l'examen de la microphotographie réalisée sur un film obtenu à partir de l'Eudragit[®] RS30D plastifié par 20 % m/m (par rapport au polymère acrylique) de TEC, semble indiquer la formation d'un film continu à la fin du processus d'évaporation (figure 56c).

Des résultats similaires ont été obtenus par Bodmeier et Paeratakul (176) avec des microbilles contenant du maléate de chlorphéniramine, enrobées par des dispersions aqueuses d'éthylcellulose (Aquacoat^{*}), plastifiées par des concentrations croissantes en TEC. En effet, une structuration complète des films a été obtenue à la fin du processus d'enrobage dans le cas des microbilles enrobées par une dispersion aqueuses d'EC contenant des concentrations en plastifiant supérieures à 25 % m/m (par rapport au polymère). En revanche, ces auteurs ont montré qu'il était nécessaire d'instaurer une étape de mûrissement après l'opération d'enrobage pour obtenir une structuration complète des films, dans le cas des microbilles enrobées par des dispersions polymériques contenant des concentrations intermédiaires en plastifiant (15-25 % m/m, par rapport au polymère).

Enfin, la comparaison des profils de libération obtenus à partir des microbilles enrobées et tout à fait stabilisées (figures 52 à 54), indique que ceux-ci sont pratiquement semblables. La faible différence observée entre les profils de libération obtenus pour les différentes teneurs en plastifiant (10, 20 et 30 %), est probablement due à la présence au sein des films d'un polymère hydrophile (Pharmacoat 606[•]). Le mécanisme principal de libération du PA

Figure 56. Observation par SEM (grossissement = 20.000 X) de la stucture interne des films isolés (coupes réalisées par le procédé de freeze-fracturing) obtenus par évaporation (30° C) d'une dispersion non plastifiée d'Eudragit[®] RS30D (a) et de cette même dispersion plastifiée par 10 % m/m de TEC (b) et 20 % m/m de TEC (c).







(a)

(b)

(c)

semble bien être dans ce cas, une diffusion à travers les pores hydrophiles.

De tous ces résultats, on peut déduire que l'addition d'un plastifiant est nécessaire pour améliorer la formation des films ainsi que pour réduire au maximum l'impact des phénomènes de mûrissement.

Néanmoins, il est important de signaler qu'en pratique, les teneurs en plastifiant sont limitées aux concentrations à partir desquelles les produits enrobés deviennent trop collants durant le processus d'enrobage et/ou le stockage (12, 22, 38).

IV.3. Influence de la température de conservation

A l'issue de l'étape d'enrobage, l'évolution de la structure du film polymérique dépend principalement de la température et de la durée de conservation des microbilles enrobées.

Dans le cas des dispersions colloïdales aqueuses de polymères, l'évolution des propriétés physiques et mécaniques des films au cours du temps n'a lieu que lorsque les substrats enrobés sont conservés à des températures supérieures au Tg de la dispersion polymérique utilisée (94). Comme nous l'avons constaté précédemment (IV.2), l'utilisation de concentrations croissantes en plastifiants au sein des dispersions d'Eudragit[®] RS30D permet d'accélérer le phénomène de mûrissement des films lors de la conservation des microbilles enrobées à une température donnée grâce à la diminution de Tg et de MFT des latex.

L'étude de l'influence de la température de conservation sur la cinétique de libération du PA à partir des microbilles enrobées a été menée sur des lots enrobés soit à l'aide de dispersions aqueuses plastifiées d'Eudragit[®] RS30D, soit à l'aide de dispersions aqueuses d'Eudragit[®] NE30D.

IV.3.1. Microbilles enrobées par des dispersions aqueuses plastifiées d'Eudragit RS30D

Trois lots de microbilles enrobées, utilisés dans l'étude précédente, contenant respectivement 10, 20 et 30 % m/m de TEC (exprimé par rapport au polymère acrylique), ont été conservés pendant des périodes de durées variables à différentes températures (20, 30, 40, 50 et 60 °C) et humidité relative constante (50 % HR). Comme dans l'étude

précédente, les différents échantillons ont été prélevés à intervalles de temps réguliers jusqu'au moment où une stabilisation des cinétiques de libération du PA à partir des microbilles est constatée.

D'autre part, l'influence de la température de conservation (20, 40 et 60 °C) sur la stabilisation des films, a également été évaluée pour des microbilles (lot 92C17) enrobées (10,1% d'enrobage) à l'aide d'une dispersion aqueuse d'Eudragit[®] RS30D contenant 20 % m/m d'acétyl-triéthylcitrate (ATEC). La dispersion aqueuse utilisée ainsi que les conditions opératoires d'enrobage sont semblables à celles utilisées ci-dessus (tableaux 43 et 44).

Les résultats des essais de libération de la théophylline (pH 7) à partir des microbilles enrobées par la dispersion aqueuse d'Eudragit[®] RS30D, contenant 20 % m/m de TEC, conservées pendant des périodes de durées variables aux températures de 20, 30, 40 et 60 [°]C (50 % HR), sont rassemblés respectivement dans les tableaux 49, 50, 46 et 51 et, les figures 57, 58, 53 et 59.

L'examen de ces résultats permet de constater une diminution importante des cinétiques de libération de la théophylline au cours de la conservation pour toutes les températures envisagées. En effet, l'addition de 20 % m/m de TEC (exprimé par rapport au polymère acrylique) provoque une diminution de la valeur de Tg de la dispersion d'Eudragit[®] RS30D aux environs de 2 °C (cf. chap. III, tableau 18) et, dès lors, permet l'évolution par "FGC", de la structure du film, même aux températures de conservation les plus basses.

D'autre part, l'examen de ces résultats permet également de constater une accélération du phénomène de mûrissement des films en fonction de l'augmentation de la température de conservation.

En effet, comme on peut l'observer à l'examen du tableau 52 et de la figure 60, qui rassemblent les résultats de libération après stabilisation aux différentes températures, le temps nécessaire pour obtenir le mûrissement des films diminue considérablement en fonction de l'accroissement de la température de conservation. Ces temps approximatifs sont respectivement de 3 ans, 2 mois, 7 jours et 24 heures pour les microbilles conservées à 20, 30, 40 et 60 °C.

Ce phénomène s'explique par l'augmentation de la mobilité des macromolécules, du "volume

Tableau 49. Evolution de la cinétique de libération de la théophylline à partir de microbilles (lot P9147) enrobées par l'Eudragit[®] RS30D, contenant 20 % de TEC (10,5 % d'enrobage), en fonction du temps de conservation à 20 °C et 50 % d'HR.

Temps (b)	% théophylline libéré (moyenne					± D.S.)		
	initial	1 mois	3 mois	6 mois	12 mois	24 mois	36 mois	
1	38,6 ± 1,7	26,8 ± 1,6	12,4 ± 1,2	10,2 ± 0,9	8,5 ± 0,4	6,1 ± 0,6	5,4 ± 0,	
2	66,4 ± 1,6	49,0 ± 1,4	26,0 ± 1,3	21,4 ± 1,1	$18,5 \pm 0,4$	$14,5 \pm 0,7$	$12,9 \pm 0,$	
3	84,0 ± 1,2	67,8 ± 1,6	39,4 ± 1,4	32,5 ± 1,1	$29,0 \pm 0,5$	23,8 ± 0,7	22,2 ± 0,	
4	93,6 ± 1,3	80,0 ± 1,9	51,9 ± 1,4	43,4 ± 1,3	$38,4 \pm 0,7$	33,6 ± 0,9	31,8 ± 0,	
5	99,1 ± 0,9	88,9 ± 1,7	63,4 ± 1,6	54,2 ± 1,5	$48,1 \pm 0,8$	43,1 ± 0,7	41,1 ± 0	
6	100,0±0,7	95,1 ± 1,3	74,7 ± 1,5	62,8 ± 1,2	57,8 ± 1,1	51,4 ± 1,0	49,2 ± 0	
8		100,0±1,1	88,7 ± 1,7	79,9 ± 1,2	74,1 ± 1,1	67,8 ± 1,0	65,4 ± 1	
10			96,9 ± 1,4	91,9 ± 1,3	86,9 ± 1,3	80,5 ± 1,1	78,3 ± 1	
12			99,6 ± 1,2	96,8 ± 1,1	93,4 ± 1,0	87,8 ± 1,0	85,5 ± 1	

Figure 57. Variation des profils de libération de la théophylline, en fonction de la durée de conservation (20 °C - 50 % HR) des microbilles (lot P9147) enrobées par l'Eudragit[®] RS30D, contenant 20 % de TEC (10,5 % d'enrobage).



201

Tableau 50. Evolution de la cinétique de libération de la théophylline à partir de microbilles (lot P9147) enrobées par l'Eudragit[®] RS30D, contenant 20 % de TEC (10,5 % d'enrobage), en fonction du temps de conservation à 30 °C et 50 % d'HR.

Temps (h)	9	6 théoph	ylline l	ibéré (moyenne	± D.S.)
	initial	3 jours	7 jours	14 jours	1 mois	2 mois	3 mois
1	38,6 ± 1,7	21,9 ± 1,6	11,9 ± 1,9	10,8 ± 1,5	8,2 ± 1,4	6,3 ± 1,1	6,0 ± 0,
2	66,4 ± 1,6	45,8 ± 1,8	24,3 ± 2,1	21,3 ± 1,8	18,1 ± 1,4	14,5 ± 1,5	14,0 ± 0,
3	84,0 ± 1,2	64,4 ± 1,7	35,4 ± 2,4	31,5 ± 1,9	$28,1 \pm 1,7$	23,7 ± 1,7	23,2 ± 1,
4	93,6 ± 1,3	76,6 ± 1,9	45,9 ± 2,3	41,1 ± 1,9	37,3 ± 1,9	33,3 ± 1,8	32,1 ± 1,
5	99,1 ± 0,9	84,8 ± 1,9	56,4 ± 2,4	50,2 ± 2,1	46,7 ± 1,9	42,6 ± 1,8	42,1 ± 1,
6	100,0±0,7	90,9 ± 2,1	65,3 ± 2,6	58,7 ± 2,3	56,2 ± 2,0	50,5 ± 1,7	50,3 ± 1,
8		97,6 ± 2,0	80,2 ± 2,7	75,2 ± 2,2	72,6 ± 2,0	66,6 ± 1,6	66,8 ± 1,
10		99,8 ± 1,4	91,6 ± 2,2	87,8 ± 2,1	85,4 ± 1,9	79,1 ± 1,5	79,4 ± 1,
12			96,3 ± 1,9	94,5 ± 2,0	92,3 ± 1,8	86,2 ± 1,5	86,7 ± 1,

Figure 58. Variation des profils de libération de la théophylline, en fonction de la durée de conservation (30 °C - 50 % HR) des microbilles (lot P9147) enrobées par l'Eudragit^{*} RS30D, contenant 20 % de TEC (10,5 % d'enrobage).



202

Tableau 51. Evolution de la cinétique de libération de la théophylline à partir de microbilles (lot P9147) enrobées par l'Eudragit[®] RS30D, contenant 20 % de TEC (10,5 % d'enrobage), en fonction du temps de conservation à 60 °C et 50 % d'HR.

	% théophylline libéré (moyenne ± D. S.)						
Temps (h)	initial	2 heures	6 heures	12 heures	24 heures	3 jours	
1	38,6±1,7	15,0±1,6	6,9±1,3	5,4±1,4	4,8±1,2	5,0±1,2	
2	66,4±1,6	31,4±1,7	15,6±1,5	12,1±1,4	11,2±1,3	11,6±1,2	
3	84,0±1,2	44,9±1,6	26,1±1,6	20,9±1,5	19,4±1,2	19,6±1,2	
4	93,6±1,3	58,7±1,8	35,7±1,6	30,6±1,7	28,3±1,4	28,5±1,3	
5	99,1±0,9	70,2±1,9	45,2±1,6	39,5±1,7	37,3±1,5	37,1±1,4	
6	100,0±0,7	79,8±1,8	54,1±1,8	47,8±1,6	44,9±1,4	44,6±1,5	
8		93,5±2,0	70,8±1,9	63,2±1,7	60,8±1,4	60,4±1,2	
10		98,9±1,9	83,5±1,8	76,1±1,8	73,1±1,5	72,5±1,2	
12		100,0±1,5	90,2±1,8	83,5±1,6	80,4±1,6	79,7±1,1	

Figure 59. Variation des profils de libération de la théophylline, en fonction de la durée de conservation (60 °C - 50 % HR) des microbilles (lot P9147) enrobées par l'Eudragit[®] RS30D, contenant 20 % de TEC (10,5 % d'enrobage).



Tableau 52. Influence de la température de conservation (20, 30, 40 et 60 °C; 50 % HR) sur le temps de mûrissement nécessaire pour stabiliser les cinétiques de libération de la théophylline à partir des microbilles (lot P9147) enrobées par l'Eudragit[®] RS30D, contenant 20 % de TEC (10,5 % d'enrobage).

	% théophylline		libéré (moyenne ± D.S.)		
Temps (h)	initial	36 mois/20*C	2 mois/30°C	7 jours/40°C	24heures/60°C
1	38,6 ± 1,7	5,4 ± 0,5	6,3 ± 1,1	5,1 ± 0,6	4,8 ± 1,2
2	66,4 ± 1,6	12,9 ± 0,5	14,5 ± 1,5	$11,9 \pm 0,6$	11,2 ± 1,3
3	84,0 ± 1,2	22,2 ± 0,6	23,7 ± 1,7	20,3 ± 0,7	19,4 ± 1,2
4	93,6 ± 1,3	31,8 ± 0,7	33,3 ± 1,8	29,5 ± 0,8	28,3 ± 1,4
5	99,1 ± 0,9	41,1 ± 0,7	42,6 ± 1,8	$38,7 \pm 0,9$	37,3 ± 1,5
6	100,0± 0,7	49,2 ± 0,9	50,5 ± 1,7	46,5 ± 1,2	44,9 ± 1,4
8		65,4 ± 1,0	66,6 ± 1,6	62,8 ± 1,3	60,8 ± 1,4
10		78,3 ± 1,2	79,1 ± 1,5	75,8 ± 1,2	73,1 ± 1,5
12		85,5 ± 1,1	86,2 ± 1,5	83,2 ± 1,2	$80,4 \pm 1,6$

Figure 60. Influence de la température de conservation (20, 30, 40 et 60 °C; 50 % HR) sur le temps nécessaire pour stabiliser les microbilles (lot P9147) enrobées par l'Eudragit^{*} RS30D, contenant 20 % de TEC (10,5 % d'enrobage).



libre" des films et donc du phénomène "d'autohesion" (interdiffusion des segments terminaux des chaînes de polymères à travers l'interface particule-particule) aux valeurs élevées de température, qui permettent d'accélérer la structuration finale des films (67-69).

Comme nous l'indique l'examen du tableau 53 et de la figure 61, des résultats similaires sont obtenus pour les microbilles enrobées par une dispersion d'Eudragit[®] RS30D, dans laquelle le TEC est remplacé par l'ATEC (20 % m/m). En effet, les mêmes durées approximatives de conservation, correspondant aux différentes valeurs de température, sont également requises dans ce cas. D'autre part, les profils de libération initiaux obtenus, qui sont le reflet du degré de formation de film à la fin du processus d'enrobage, sont comparables pour ces deux lots de microbilles enrobées.

Il faut néanmoins signaler que les différences observées entre les cinétiques de dissolution obtenues à partir de ces deux formulations sont dues essentiellement à la différence de solubilité des deux plastifiants (cf. chap. III). En effet, la perméabilité des films est plus élevée en présence d'un plastifiant hydrosoluble (TEC). Ceci permet d'expliquer l'obtention de cinétiques de dissolution plus élevées avec la formulation contenant 20 % m/m de TEC que celles obtenues avec la formulation réalisée avec 20 % m/m d'ATEC.

Cette constatation permet d'affirmer à nouveau (cf. III.1) que l'utilisation de ces deux plastifiants est tout à fait appropriée pour la formulation des dispersions aqueuses à base d'Eudragit[®] RS30D.

L'examen des résultats des essais de libération de la théophylline (pH 7) à partir de microbilles enrobées à l'aide de la dispersion aqueuse d'Eudragit[®] RS30D, contenant 10 % m/m de TEC, conservées pendant des périodes de durées variables à différentes températures (tableaux 45 et 54-56, figures 52 et 62-64), permet de tirer les mêmes conclusions.

En effet, aucun phénomène de mûrissement n'est observé lorsque ces microbilles sont conservées à la température de 20 °C. (cf. tableau 18, Tg d'environ 30 °C). En revanche, une accélération du phénomène de mûrissement des films est constatée en fonction de l'augmentation de la température. Lorsque les microbilles enrobées sont conservées à des températures supérieures à la valeur de Tg de la dispersion polymérique, la durée approximative requise pour obtenir la stabilisation des films est de 3 mois, 7 jours et 3 jours respectivement pour les microbilles conservées à 40, 50 et 60 °C.

Tableau 53. Influence de la température de conservation (20, 40 et 60 °C; 50 % HR) sur le temps de mûrissement nécessaire pour stabiliser les cinétiques de libération de la théophylline à partir des microbilles (lot 92C17) enrobées par l'Eudragit[®] RS30D, contenant 20 % de ATEC (10,1 % d'enrobage).

	% théophylline libéré (moyenne ± D. S.)						
Temps (h)	initial	36 mois/20°C	7 jours/40°C	24heures/60°C			
1	34,4 ± 1,0	3,1 ± 0,6	1,8 ± 0,5	1,5 ± 0,3			
2	59,7 ± 1,0	6,6 ± 0,6	$4,8 \pm 0,7$	3,2 ± 0,3			
3	80,1 ± 1,2	$10,9 \pm 0,9$	8,6 ± 0,9	5,3 ± 0,2			
4	91,7 ± 1,3	14,6 ± 1,0	11,9 ± 1,1	8,1 ± 0,2			
5	98,2 ± 1,1	19,1 ± 1,0	16,0 ± 1,2	11,4 ± 0,3			
6	100,0± 1,1	23,4 ± 1,2	20,6 ± 1,3	15,2 ± 0,5			
8		33,1 ± 1,3	30,4 ± 1,5	23,9 ± 0,9			
10		43,2 ± 1,5	40,5 ± 1,8	32,9 ± 1,2			
12		52.6 ± 1.4	50.2 ± 2.1	41.9 ± 1.5			

Figure 61. Influence de la température de conservation (20, 40 et 60 °C; 50 % HR) sur le temps nécessaire pour stabiliser les microbilles (lot 92C17) enrobées par l'Eudragit[®] RS30D, contenant 20 % de ATEC (10,1 % d'enrobage).


Tableau 54. Cinétiques de libération de la théophylline à partir de microbilles (lot P9147) enrobées par l'Eudragit[®] RS30D, contenant 10 % de TEC (9,9 % d'enrobage), en fonction de la durée de conservation à 20 °C et 50 % d'HR.

initial 1 ans 2 ans 0,5 60,1 ± 1,9 59,7 ± 2,3 59,2 ± 1 86,8 ± 1,8 88,1 ± 2,3 87,5 ± 2 98,2 ± 0,9 99,2 ± 0,6 98,0 ±	Comme (h	% théophylline libéré (moyenne ± D.S.)					
0,5 60,1 ± 1,9 59,7 ± 2,3 59,2 ± 1 86,8 ± 1,8 88,1 ± 2,3 87,5 ± 2 98,2 ± 0,9 99,2 ± 0,6 98,0 ±	Temps (n	initial	1 ans	2 ans			
1 86,8 ± 1,8 88,1 ± 2,3 87,5 ± 2 98,2 ± 0,9 99,2 ± 0,6 98,0 ±	0,5	60,1 ± 1,9	59,7 ± 2,3	59,2 ± 1,8			
2 98,2 ± 0,9 99,2 ± 0,6 98,0 ±	1	86,8 ± 1,8	88,1 ± 2,3	87,5 ± 2,0			
	2	98,2 ± 0,9	99,2 ± 0,6	98,0 ± 0,9			
3 100.0± 0,4 100,0± 0,2 100,0±	3	100.0± 0,4	100,0± 0,2	100,0± 0,4			

Figure 62. Profils de libération de la théophylline, en fonction de la durée de conservation (20 °C - 50 % HR) des microbilles (lot 91C17) enrobées par l'Eudragit[®] RS30D, contenant 10 % de TEC (9,9 % d'enrobage).



Tableau 55. Evolution de la cinétique de libération de la théophylline à partir de microbilles (lot P9147) enrobées par l'Eudragit[®] RS30D, contenant 10 % de TEC (9,9 % d'enrobage), en fonction du temps de conservation à 50 °C et 50 % d'HR.

	%	théoph	ylline li	béré (moyenne	± D. S.	
Temps (h)	initial	6 heures	12 heures	24 heures	3 jours	7 jours	10 jours
1	86,8 ± 1,8	52,3 ± 2,1	11,9 ± 1,7	9,6 ± 1,5	7,6 ± 1,1	5,7 ± 1,1	5,5 ± 0,8
2	98,2 ± 0,9	76,7 ± 1,8	24,3 ± 1,6	17,4 ± 1,8	14,9 ± 1,4	11,1 ± 1,3	10,8 ± 0,9
3	100,0± 0,4	88,5 ± 1,7	35,4 ± 1,6	24,9 ± 1,9	21,4 ± 1,6	16,4 ± 1,3	15,8 ± 1,2
4		95,8 ± 1,2	45,9 ± 1,8	31,8 ± 2,2	27,6 ± 1,7	22,5 ± 1,4	21,6 ± 1,2
5		98,4 ± 1,1	56,4 ± 1,7	39,2 ± 2,1	34,1 ± 1,5	28,2 ± 1,4	27,5 ± 1,1
6		100,0± 1,2	65,3 ± 1,8	45,9 ± 2,2	40.2 ± 1.3	34,7 ± 1,5	34,1 ± 1,3
8			79,5 ± 1,6	59,1 ± 2,0	52,3 ± 1,3	47,1 ± 1,2	46,5 ± 1,2
10			90,6 ± 1,5	71,7 ± 1,8	64,2 ± 1,4	59,2 ± 1,3	58,8 ± 1,1
12			97.8 ± 1.5	81.9 ± 1.9	74.5 ± 1.4	68,4 ± 1,2	68,3 ± 1,3

Figure 63. Variation des profils de libération de la théophylline, en fonction de la durée de conservation (50 °C - 50 % HR) des microbilles (lot P9147) enrobées par l'Eudragit[®] RS30D, contenant 10 % de TEC (9,9 % d'enrobage).



208

Tableau 56. Evolution de la cinétique de libération de la théophylline à partir de microbilles (lot P9147) enrobées par l'Eudragit[®] RS30D, contenant 10 % de TEC (9,9 % d'enrobage), en fonction du temps de conservation à 60 °C et 50 % d'HR.

	%	théophylline	e libéré	(moye	nne ± D.	S.)
Temps (h)	initial	3 heures	6 heures	24 heures	3 jours	7 jours
1	86,8 ± 1,8	48,4 ± 1,6	13,3 ± 1,3	7,1 ± 0,9	4,7 ± 0,6	4,8 ± 0,6
2	98,2 ± 0,9	71,3 ± 1,8	26,8 ± 1,7	13,3 ± 1,1	8,8 ± 0,7	8,9 ± 0,8
3	$100,0\pm0,4$	84,6 ± 2,2	39,2 ± 1,8	19,7 ± 1,3	13,2 ± 0,7	13,1 ± 0,9
4		93,7 ± 2,0	49,8 ± 2,0	25,8 ± 1,5	18,2 ± 1,0	17,6 ± 1,1
5		97,6 ± 1,7	59,9 ± 2,0	32,8 ± 1,4	23,7 ± 1,1	23,3 ± 1,0
6		99,2 ± 1,1	68,5 ± 2,0	39,9 ± 1,5	29,3 ± 1,0	28,6 ± 1,2
8		100,0±1,2	82,5 ± 1,9	54,5 ± 1,6	41,8 ± 1,2	40,6 ± 1,2
10			91,8 ± 1,8	67,7 ± 1,4	53,6 ± 1,2	52,4 ± 1,1
12			96,4 ± 1,5	77.5 ± 1.4	64,5 ± 1,3	62.8 ± 1.2

Figure 64. Variation des profils de libération de la théophylline, en fonction de la durée de conservation (60 °C - 50 % HR) des microbilles (lot P9147) enrobées par l'Eudragit[®] RS30D, contenant 10 % de TEC (9,9 % d'enrobage).



Temps (h)

Tableau 57. Evolution de la cinétique de libération de la théophylline à partir de microbilles (lot P9147) enrobées par l'Eudragit[®] RS30D, contenant 30 % de TEC (11,2 % d'enrobage), en fonction du temps de conservation à 20 °C et 50 % d'HR.

	% thế	% théophylline libéré (moyenne ± D. S.)						
Temps (h)	initial	14 jours	1 mois	3 mois				
1	16,4 ± 2,3	13,0 ± 2,0	11,5 ± 1,4	11,3 ± 0,9				
2	25,9 ± 2,2	22,8 ± 2,1	$20,2 \pm 1,2$	19,9 ± 0,9				
3	32,2 ± 2,4	29,2 ± 2,1	27,9 ± 1,2	27,3 ± 1,2				
4	37,4 ± 2,1	35,2 ± 2,3	33,8 ± 1,3	33,4 ± 1,1				
5	42,6 ± 2,0	40,9 ± 2,4	39,8 ± 1,5	38,7 ± 1,0				
6	46,9 ± 1,7	46,3 ± 2,1	45,7 ± 1,4	44,5 ± 0,8				
8	55,6 ± 1,6	55,2 ± 1,9	54,0 ± 1,4	53,6 ± 0,8				
10	63,2 ± 1,7	62,9 ± 1,9	62,2 ± 1,3	61,6 ± 0,6				
12	70,2 ± 2,1	70,3 ± 2,2	$68,5 \pm 1,1$	68,0 ± 0,7				

Figure 65. Variation des profils de libération de la théophylline, en fonction de la durée de conservation (20 °C - 50 % HR) des microbilles (lot P9147) enrobées par l'Eudragit^{*} RS30D, contenant 30 % de TEC (11,2 % d'enrobage).



Tableau 58. Evolution de la cinétique de libération de la théophylline à partir de microbilles (lot P9147) enrobées par l'Eudragit[®] RS30D, contenant 30 % de TEC (11,2 % d'enrobage), en fonction du temps de conservation à 30 °C et 50 % d'HR.

	% théophylline libéré (moyenne ± D. S.)						
Temps (h)	initial	6 heures	12 heures	24 heures			
1	16,4 ± 2,3	11,2 ± 2,1	10,1 ± 1,6	10,2 ± 1,5			
2	25,9 ± 2,2	19,8 ± 2,3	$17,9 \pm 1,6$	17,3 ± 1,8			
3	32,2 ± 2,4	26,9 ± 2,3	$24,7 \pm 1,8$	25,0 ± 2,0			
4	37,4 ± 2,1	33,0 ± 2,2	31,1 ± 1,9	31,5 ± 1,7			
5	42,6 ± 2,0	38,2 ± 2,0	36,3 ± 1,8	36,7 ± 1,7			
6	46,9 ± 1,7	43,5 ± 2,1	41,7 ± 1,9	42,1 ± 1,6			
8	55,6 ± 1,6	53,3 ± 2,0	51,5 ± 1,6	52,1 ± 1,8			
10	$63,2 \pm 1,7$	61,3 ± 1,9	59,8 ± 1,5	60,1 ± 1,7			
12	70,2 ± 2,1	69,1 ± 1,8	67,1 ± 1,6	67,2 ± 1,7			

Figure 66. Variation des profils de libération de la théophylline, en fonction de la durée de conservation (30 °C - 50 % HR) des microbilles (lot P9147) enrobées par l'Eudragit[®] RS30D, contenant 30 % de TEC (11,2 % d'enrobage).



Enfin, comme nous pouvons le constater à l'examen des tableaux 47, 57 et 58 et des figures 54, 65 et 66, les profils de libération du PA ne sont pratiquement pas modifiés au cours de la conservation aux différentes températures (20, 30 et 40 °C; 50 % d'HR), pour les microbilles enrobées par l'Eudragit[®] RS30D, plastifié par 30 % m/m de TEC. Dans ce cas, la présence d'une teneur plus élevée en plastifiant permet d'aboutir à la structuration complète du film dès la fin du processus d'enrobage.

IV.3.2. Microbilles enrobées par des dispersions aqueuses d'Eudragit[®] NE30D

Comme nous l'avons précisé à plusieurs reprises dans ce travail, il est tout à fait déconseillé d'additionner un plastifiant aux dispersions aqueuses contenant de l'Eudragit[®] NE30D.

Deux formulations pour enrobage, contenant la même quantité de polymère acrylique, mais des teneurs différentes en Talc et Pharmacoat 606[°] ont été préparées. Les ingrédients utilisés pour préparer ces dispersions (formulations A et B) ainsi que les conditions opératoires adoptées lors de l'enrobage des microbilles (lot 92C17) sont indiqués dans les tableaux 59 et 60.

Composition	A	В
Eudragit [®] NE30D (poids sec)	100,0	100,0
Talc (g)	25,0	50,0
Pharmacoat 606 [®] (g)	5,0	10,0
Emulsion de silicone (g)	1,0	1,0
Eau distillée ad (g)	800,0	800,0
Teneur en résidu sec (% m/m)	16,3	20,0
Quantité de film déposée (%)	5,4	6,7
Quantité de polymère déposée (%)	4,2	4,2

Tableau 59. Formulations A et B utilisées pour enrober les microbilles de théophylline (lot 92C17) à l'aide d'Eudragit[®] NE30D.

Tableau 60. Conditions opératoires adoptées lors de l'enrobage en lit d'air fluidisé des microbilles de théophylline (lot 92C17) à l'aide des deux dispersions d'enrobage (A et B) contenant de l'Eudragit[®] NE30D.

Paramètres	Préchauffage	Enrobage	Séchage
Température d'entrée (°C) Température de sortie (°C) Débit de pulvérisation (g/min) Pression de pulvérisation (bar) Durée de l'opération (min)	$35 \pm 2 \\ 30 \pm 2 \\ - \\ 1 \\ 5$	35 ± 2 26 ± 2 10,9 et 10,5* 1 ~ 30	35 ± 2 30 ± 2 - 1 10
Charge initiale en pellets (g)		800	

* pour les microbilles enrobées respectivement par les formulations A et B.

Comme dans le cas des microbilles enrobées par l'Eudragit^{*} RS30D, les différents échantillons sont prélevés à intervalles de temps réguliers, jusqu'à ce que soient stabilisées les cinétiques de libération du PA à partir des microbilles enrobées, conservées aux différentes valeurs de température (20, 40 et 60 °C; 50 % HR).

Les résultats des essais de libération de la théophylline (à pH 7) à partir des microbilles enrobées par la dispersion aqueuse d'Eudragit[®] NE30D (formulation A), conservées pendant des périodes de durées variables, aux températures de 20, 40 et 60 °C (50 % d'HR), sont rassemblés respectivement dans les tableaux 61-63 et les figures 67-69.

L'examen de ces résultats permet d'effectuer les mêmes constatations que dans le cas des microbilles enrobées par l'Eudragit[®] RS30D, contenant 20 % de TEC (IV.3.1.), et exposées aux mêmes conditions de conservation.

En effet, ces résultats indiquent clairement que, malgré les faibles valeurs de Tg et de MFT de l'Eudragit[•] NE30D (respectivement, -8 °C et <10 °C), la formation du film est incomplète à la fin du processus d'enrobage (profil initial). De plus, une diminution très nette

Tableau 61. Evolution de la cinétique de libération de la théophylline à partir de microbilles (lot 92C17) enrobées par l'Eudragit[®] NE30D (formulation A, 5,4 % d'enrobage), en fonction du temps de conservation à 20 °C et 50 % d'HR.

		% théophy	ylline libér	é (moyenn	e ± D. S.)	
Temps (h)	initial	6 mois	12 mois	18 mois	24 mois	36 mois
0,5	16,7 ± 1,6	8,5 ± 0,4	4,8 ± 0,5	1,7 ± 0,3	0,9 ± 0,2	0,8 ± 0,3
1	45,7 ± 2,5	18,9 ± 0,8	12,5 ± 0,7	8,9 ± 0,6	4,7 ± 0,9	4,4 ± 0,7
2	76,2 ± 2,4	35,4 ± 1,2	25,4 ± 1,3	19,9 ± 1,0	$14,8 \pm 1,4$	14,6 ± 1,2
3	89,7 ± 1,7	47,6 ± 1,3	35,4 ± 1,4	29,4 ± 1,2	$24,0 \pm 1,6$	23,6 ± 1,5
4	94,6 ± 1,0	59,1 ± 1,5	42,8 ± 1,4	36,5 ± 1,3	31,5 ± 2,0	31,0 ± 1,8
5	96,7 ± 1,0	67,6 ± 1,7	49,2 ± 1,8	41,4 ± 1,6	37,5 ± 2,3	37,3 ± 1,9
6	98,2 ± 0,8	73,9 ± 1,6	54,1 ± 1,9	45,9 ± 1,8	42,0 ± 2,5	41,9 ± 2,0
8	99,3 ± 0,8	83,7 ± 1,8	61,9 ± 2,0	52,5 ± 1,8	48,5 ± 2,4	48,7 ± 2,3
10	100,0±0,9	89,9 ± 1,7	66,7 ± 2,0	56,7 ± 1,9	52,8 ± 2,1	53,4 ± 2,0
12		94,8 ± 1,5	70,1 ± 2,3	59,3 ± 1,8	55,6 ± 2,0	55,9 ± 1,8
16		98,2 ± 1,4	73,5 ± 2,1	61,8 ± 1,6	57,6 ± 2,2	58,3 ± 1,8
20		99,6 ± 1,7	75,2 ± 2,1	63,8 ± 1,7	59,3 ± 2,3	59,9 ± 1,9

Figure 67. Variation des profils de libération de la théophylline, en fonction de la durée de conservation (20 °C - 50 % HR) des microbilles (lot 92C17) enrobées par l'Eudragit[®] NE30D (formulation A, 5,4 % d'enrobage).



Tableau 62. Evolution de la cinétique de libération de la théophylline à partir de microbilles (lot 92C17) enrobées par l'Eudragit[®] NE30D (formulation A, 5,4 % d'enrobage), en fonction du temps de conservation à 40 °C et 50 % d'HR.

		% théop	phylline	libéré (moyenne ±	D. S.)	
Temps (h)	initial	1 heure	3 heures	6 heures	24 heures	3 jours	7 jours
0,5	16,7 ± 1,6	6,6 ± 0,8	2,1 ± 0,6	1,5 ± 0,3	0,2 ± 0,1		
1	45,7 ± 2,5	25.1 ± 1.0	$10,8 \pm 0,9$	$7,5 \pm 0.8$	1.4 ± 0.2	$1,2 \pm 0,4$	1,1 ± 0,1
2	76,2 ± 2,4	52,4 ± 1,3	28,7 ± 0,9	21,8 ± 1,7	5,6 ± 0,8	4,6 ± 1,0	4,3 ± 0,3
3	89,7 ± 1,7	67,8 ± 1,2	42,5 ± 1,5	34,0 ± 2,0	11,1 ± 1,3	8,2 ± 1,5	7,9 ± 0,
4	94,6 ± 1,0	75,4 ± 1,5	52,2 ± 1,8	43,1 ± 2,1	15,7 ± 2,1	11,8 ± 2,1	11,3 ± 0,
5	96,7 ± 1,0	79,6 ± 1,8	58,1 ± 1,8	49,7 ± 2,2	20,6 ± 2,8	15,1 ± 2,3	14,5 ± 1,
6	98,2 ± 0,8	81,7 ± 1,7	62,2 ± 2,1	54,4 ± 1,9	24,6 ± 2,6	18,4 ± 2,4	17,8 ± 1,
8	99,3 ± 0,8	84,5 ± 1,9	66,2 ± 2,0	59,9 ± 1,8	31,9 ± 2,9	24,1 ± 2,6	23,6 ± 1,
10	100,0±0,9	86,5 ± 1,8	69,1 ± 2,0	63,1 ± 1,5	37,7 ± 3,0	28,6 ± 2,3	28,3 ± 1,
12		87,4 ± 1,5	70,8 ± 1,8	65,2 ± 1,5	42,0 ± 2,8	33,4 ± 2,6	32,8 ± 1,
16		89,6 ± 1,6	73,2 ± 1,7	68,2 ± 1,4	47,8 ± 2,8	39,6 ± 2,3	39,5 ± 1,
20		91.1 ± 1.5	75.0 ± 1.8	70.5 ± 1.4	51.4 ± 2.4	44.7 ± 2.1	44.8 ± 1.

Figure 68. Variation des profils de libération de la théophylline, en fonction de la durée de conservation (40 °C - 50 % HR) des microbilles (lot 92C17) enrobées par l'Eudragit[®] NE30D (formulation A, 5,4 % d'enrobage).



Temps (h)

Tableau 63. Evolution de la cinétique de libération de la théophylline à partir de microbilles (lot 92C17) enrobées par l'Eudragit[®] NE30D (formulation A, 5,4 % d'enrobage), en fonction du temps de conservation à 60 °C et 50 % d'HR.

		% théophy	ylline libér	é (moyenn	e ± D. S.)	
Temps (h)	initial	3 heures	6 heures	12 heures	24 heures	48 heures
0,5	16,7 ± 1,6	1,7 ± 0,3				
1	45,7 ± 2,5	8,0 ± 0,6	1,6 ± 0,3	1,1 ± 0,3	$0,8 \pm 0,2$	0,9 ± 0,4
2	76,2 ± 2,4	23,0 ± 1,1	$6,1 \pm 0,4$	4,1 ± 0,6	$2,8 \pm 0,6$	2,9 ± 0,6
3	89,7 ± 1,7	35,7 ± 1,3	$12,0 \pm 0,9$	$7,7 \pm 0,6$	$5,2 \pm 0,5$	5,4 ± 0,6
4	94,6 ± 1,0	45,0 ± 1,8	17,9 ± 1,3	11,4 ± 0,8	8,0 ± 0,7	8,1 ± 0,1
5	96,7 ± 1,0	51,0 ± 1,8	23,2 ± 1,4	$14,6 \pm 0,8$	11,1 ± 0,8	11,0 ± 0,8
6	98,2 ± 0,8	55,7 ± 1,6	$27,0 \pm 1,6$	$18,2 \pm 0,8$	13,0 ± 0,9	13,1 ± 0,9
8	99,3 ± 0,8	61,0 ± 1,9	34,9 ± 1,8	24,3 ± 1,1	17,8 ± 1,2	17,9 ± 0,9
10	100,0±0,9	64,1 ± 1,7	40,0 ± 1,9	29,9 ± 1,3	21,7 ± 1,2	22,0 ± 1,1
12		66,1 ± 1,5	43,9 ± 1,8	34,2 ± 1,4	25,7 ± 1,3	26,1 ± 1,4
16		68,9 ± 1,5	49,0 ± 1,9	41,0 ± 1,5	31,3 ± 1,4	32,7 ± 1,
20		71,1 ± 1,4	52,9 ± 1,8	46,2 ± 1,5	35,6 ± 1,4	37,1 ± 1,

Figure 69. Variation des profils de libération de la théophylline, en fonction de la durée de conservation (60 °C - 50 % HR) des microbilles (lot 92C17) enrobées par l'Eudragit^{*} NE30D (formulation A, 5,4 % d'enrobage).



des cinétiques de dissolution de la théophylline apparaît, au cours de la conservation de ces microbilles pour toutes les valeurs de température envisagées. Le temps requis pour obtenir la stabilisation des films diminue considérablement en fonction de la température de conservation. Ces temps sont approximativement égaux à 24 mois, 3 jours et 24 heures respectivement pour les microbilles conservées à 20, 40 et 60 °C.

D'autre part, lorsqu'on compare les résultats de dissolution obtenus après stabilisation des films (tableau 64 et figure 70, formulation A), on constate des différences importantes entre les profils de libération en fonction de la température de conservation des microbilles enrobées : plus la température de stockage est élevée, plus la diminution de la vitesse de libération du PA est importante.

Ghebre-Sellassie et col. (41) ont obtenu des profils de libération tout à fait imprévisibles lorsque les microbilles enrobées (principalement dans le cas de l'Eudragit[®] NE30D) étaient conservées à des températures élevées (> 40 °C). Ce phénomène sera discuté plus loin (cf. IV.6.).

L'examen des résultats de libération obtenus après stabilisation des films aux différentes températures de stockage, dans le cas des microbilles enrobées par la formulation B (tableau 65 et figure 71), indique que les durées de stabilisation sont similaires à celles obtenues pour les microbilles enrobées par la formulation A.

Il faut néanmoins signaler que les différences observées entre les profils de libération stabilisés sont principalement causées par les différentes teneurs en Pharmacoat 606^e et en Talc des deux formulation considérées. En effet, la présence d'une quantité deux fois plus élevée de Talc et surtout de Pharmacoat 606^e dans la formulation B permet d'expliquer pourquoi les vitesses de libération sont plus élevées à partir des microbilles enrobées par la formulation B (tableaux 59, 64 et 65).

IV.4. Influence de l'humidité relative

La teneur en eau résiduelle des films, de la même façon que la teneur en plastifiant, peut jouer un rôle important dans le processus de formation des films à partir des dispersions colloïdales aqueuses de polymères. **Tableau 64.** Influence de la température de conservation (20, 40 et 60 °C; 50 % HR) sur le temps de mûrissement nécessaire pour stabiliser les cinétiques de libération de la théophylline à partir des microbilles (lot 92C17) enrobées par l'Eudragit[®] NE30D (formulation A, 5,4 % d'enrobage).

	% théophylline libéré (moyenne ± D.S.)							
Temps (h)	initial	24 mois/20*C	3 jours /40°C	24heures/60°C				
0,5	16,7 ± 1,6	0,9 ± 0,2						
1	45,7 ± 2,5	4,7 ± 0,9	$1,2 \pm 0,4$	0,8 ± 0,2				
2	76,2 ± 2,4	14,8 ± 1,4	4,6 ± 1,0	2,8 ± 0,6				
3	89,7 ± 1,7	24,0 ± 1,6	8,2 ± 1,5	5,2 ± 0,5				
4	94,6 ± 1,0	31,5 ± 2,0	11,8 ± 2,1	8,0 ± 0,7				
5	96,7 ± 1,0	37,5 ± 2,3	15,1 ± 2,3	11,1 ± 0,8				
6	98,2 ± 0,8	42,0 ± 2,5	18,4 ± 2,4	13,0 ± 0,9				
8	99,3 ± 0,8	48,5 ± 2,4	24,1 ± 2,6	17,8 ± 1,2				
10	100,0±0,9	52,8 ± 2,1	28,6 ± 2,3	21,7 ± 1,2				
12		55,6 ± 2,0	33,4 ± 2,6	25,7 ± 1,3				
16		57,6 ± 2,2	39,6 ± 2,3	31,3 ± 1,4				
20		59.3 ± 2.3	44.7 ± 2.1	35.6 ± 1.4				

Figure 70. Influence de la température de conservation (20, 40 et 60 °C; 50 % HR) sur le temps nécessaire pour stabiliser les microbilles (lot 92C17) enrobées par l'Eudragit[®] NE30D (formulation A, 5,4 % d'enrobage).



Tableau 65. Influence de la température de conservation (20, 40 et 60 °C; 50 % HR) sur le temps de mûrissement nécessaire pour stabiliser les cinétiques de libération de la théophylline à partir des microbilles (lot P2502) enrobées par l'Eudragit[®] NE30D (formulation B, 6,7 % d'enrobage).

	% théophylline libéré (moyenne ± D.S.)							
Temps (h)	initial	24 mois/20°C	3 jours/40°C	24heures/60°C				
0,5	19,8 ± 1,2							
1	54,9 ± 1,4	6,9 ± 0,7	4,3 ± 0,1	$2,8 \pm 0,1$				
2	87,8 ± 1,6	$16,1 \pm 0,9$	$11,3 \pm 0,2$	8,1 ± 0,2				
3	96,5 ± 1,5	25,4 ± 1,2	$18,3 \pm 0,2$	$13,0 \pm 0,2$				
4	98,9 ± 1,1	33,7 ± 1,4	$25,0 \pm 0,3$	$17,6 \pm 0,4$				
5	100,0±1,0	40,9 ± 1,2	$31,2 \pm 0,4$	$21,7 \pm 0,5$				
6		47,5 ± 1,5	36,8 ± 0,5	$25,7 \pm 0,6$				
8		57,1 ± 1,6	46,8 ± 0,7	$33,0 \pm 0,8$				
10		64,3 ± 1,5	55,6 ± 0,7	39,4 ± 1,0				
12		69.4 ± 1.7	62.7 ± 1.1	45.2 ± 1.1				

Figure 71. Influence de la température de conservation (20, 40 et 60 °C; 50 % HR) sur le temps nécessaire pour stabiliser les microbilles (lot P2502) enrobées par l'Eudragit[®] NE30D (formulation B, 6,7 % d'enrobage).



En effet, la présence d'interactions entre les molécules d'eau et les macromolécules, en milieu aqueux ou au sein des films hydratés, peut provoquer un ramollissement des particules de latex et une augmentation de leur "volume libre" et, dès lors, faciliter leur déformation (38, 69). De plus, une augmentation de la teneur en eau résiduelle des films (conservation dans des conditions d'HR élevées) provoque une diminution de leur Tg, une augmentation de la mobilité des macromolécules et donc améliore la structuration finale par "FGC" à une valeur de température donnée (53, 68).

L'influence des conditions d'humidité relative (0, 30, 50, 70 et 90 % d'HR), adoptées durant le stockage, sur les cinétiques de libération de la théophylline, est évaluée à la fois pour des microbilles enrobées par une dispersions aqueuse d'Eudragit[®] RS30D (contenant 20 % m/m de TEC) et d'Eudragit[®] NE30D (formule B, 6,7 % d'enrobage). Différents échantillons de ces deux lots de microbilles enrobées sont prélevés après un stockage de 7 jours à 40 °C et aux différentes conditions d'humidité relative.

La composition des deux dispersions d'enrobage ainsi que les conditions opératoires adoptées pour enrober les microbilles ont été décrites précédemment (cf IV.2. et IV.3.1., tab. 43, 44, 59 et 60).

Les résultats des essais de libération de la théophylline à partir des microbilles enrobées par les dispersions d'Eudragit[®] RS30D (20 % m/m de TEC) et d'Eudragit[®] NE30D (formule B) et conservées pendant 7 jours à 40 °C, aux différents conditions d'humidité (0, 30, 50, 70 et 90 % d'HR) sont rassemblés respectivement dans les tableaux 66 et 67 et les figures 72 et 73.

L'examen de ces résultats montre clairement que, dans les deux cas, le degré de mûrissement des films atteint après un stockage de 7 jours à 40 °C, dépend fortement des conditions d'humidité relative régnant à l'intérieur de l'enceinte de conservation.

En effet, pour les microbilles enrobées par la dispersion d'Eudragit[®] RS30D (20 % TEC), les vitesses de libération du PA à partir des microbilles conservées à 0 et 30 % d'HR sont significativement supérieures à celles des microbilles conservées aux valeurs d'humidité plus élevées.

L'influence des conditions d'humidité relative semble encore plus marquée dans le cas des microbilles enrobées par l'Eudragit[®] NE30D : la diminution de la vitesse de libération de la

Tableau 66. Influence des conditions d'humidité relative (0, 30, 50, 70 et 90 % d'HR) sur les cinétiques de libération de la théophylline à partir des microbilles (lot P9147) enrobées par l'Eudragit[®] RS30D, contenant 20 % de TEC (10,5 % d'enrobage), conservées pendant 7 jours à 40 °C.

		% théoph	ylline libér	é (moyenn	e ± D.S.)	
Temps (h)	initial	0 % HR	30 % HR	50 % HR	70 % HR	90 % HR
1	38,6 ± 1,7	14,6 ± 1,1	6,2 ± 0,8	5,1 ± 0,6	5,4 ± 0,4	4,9 ± 0,4
2	66,4 ± 1,6	31,9 ± 1,4	$14,9 \pm 0,7$	11,9 ± 0,6	$12,9 \pm 0,4$	11,7 ± 0,7
3	84,0 ± 1,2	46,1 ± 1,5	24,8 ± 1,1	$20,3 \pm 0,7$	$21,8 \pm 0,8$	20,4 ± 0,7
4	93,6 ± 1,3	59,6 ± 1,7	34,9 ± 1,3	$29,5 \pm 0,8$	31,4 ± 0,9	29,6 ± 1,0
6	100,0±0,7	80,7 ± 1,4	53,5 ± 1,6	46,5 ± 0,9	48,5 ± 1,4	46,6 ± 1,5
8		93,1 ± 1,5	69,8 ± 1,7	62,8 ± 1,3	64,7 ± 1,3	62,7 ± 1,2
10	10 m m	99,2 ± 1,2	82,5 ± 1,8	75,8 ± 1,2	77,2 ± 1,5	75,5 ± 1,6
12		100.0 ± 1.0	90.1 ± 1.5	83,2 ± 1,2	84,3 ± 1,6	82,7 ± 1,5

Figure 72. Influence des conditions d'humidité relative (0, 30, 50, 70 et 90 % d'HR) sur les profils de libération de la théophylline à partir des microbilles (lot P9147) enrobées par l'Eudragit[®] RS30D, contenant 20 % de TEC (10,5 % d'enrobage), conservées pendant 7 jours à 40 °C.



Tableau 67. Influence des conditions d'humidité relative (0, 30, 50, 70 et 90 % d'HR) sur les cinétiques de libération de la théophylline à partir des microbilles (lot P2502) enrobées par l'Eudragit[®] NE30D (formulation B, 6,7 % d'enrobage), conservées pendant 7 jours à 40°C.

		% théophy	lline libér	é (moyenn	e ± D. S.)	
femps (h)	0 % HR	30 % HR	50 % HR	70 % HR	90 % HR	initial
1	18,2 ± 1,0	8,7 ± 0,4	4,4 ± 0,3	5,4 ± 0,3	3,0 ± 0,1	54,9 ± 1,4
2	43,8 ± 1,6	21,8 ± 0,6	$11,2 \pm 0,6$	13,3 ± 0,2	$7,4 \pm 0,2$	87,8 ± 1,6
3	62,3 ± 2,0	31,9 ± 0,8	18,0 ± 0,9	$20,7 \pm 0,4$	$11,6 \pm 0,2$	96,5 ± 1,5
4	74,8 ± 2,3	40,9 ± 1,2	24,6 ± 1,1	27,6 ± 0,5	15,7 ± 0,3	98,9 ± 1,1
6	88,9 ± 1,9	55,2 ± 1,5	36,3 ± 1,4	39,8 ± 0,4	$23,4 \pm 0,5$	100,0±1,0
8	95,4 ± 1,2	65,9 ± 1,6	46,2 ± 1,7	50,0 ± 0,3	30,5 ± 0,7	
10	98,8 ± 0,8	74,3 ± 1,9	54,6 ± 1,8	58,0 ± 0,1	37,1 ± 0,9	
12	100,0±0,7	80,5 ± 1,9	61,5 ± 1,8	64,6 ± 0,3	43,1 ± 1,0	

Figure 73. Influence des conditions d'humidité relative (0, 30, 50, 70 et 90 % d'HR) sur les profils de libération de la théophylline à partir des microbilles (lot P2502) enrobées par l'Eudragit[®] NE30D (formulation B, 6,7 % d'enrobage), conservées pendant 7 jours à 40 °C.



Temps (h)

théophylline en fonction de l'augmentation du pourcentage d'humidité relative est nettement plus importante que la diminution observée pour les microbille enrobées par l'Eudragit[®] RS30D (fig. 72 et 73).

Ces résultats indiquent clairement que le processus de mûrissement des films par "FGC" est accéléré par l'augmentation des pourcentages d'humidité relative adoptés lors du stockage des microbilles enrobées.

Par ailleurs, l'observation par SEM (analyse de surface) des microbilles enrobées par une dispersion d'Eudragit[®] NE30D, à la fin du processus d'enrobage d'une part (figure 74a) et après 7 jours de conservation (40 °C) à 0 % d'HR (figure 74b) et 50 % d'HR (figure 74c) d'autre part, permet de constater une modification de la texture de surface de ces microbilles. Après conservation à 0 % d'HR, la surface des microbilles est beaucoup moins régulière que celles observées pour les deux autres cas (apparition de stries). En effet, la conservation des microbilles dans un environnement de très faible humidité relative provoque une déshydratation du noyau et du film et, dès lors entraîne une certaine contraction volumique de la forme enrobée. On peut, dès lors, supposer que cette contraction puisse provoquer l'apparition de micro-fissures dans le film qui seraient à l'origine de l'obtention de profils de libération plus rapides (fig. 73).

A partir de ces résultats, il apparaît que les conditions d'humidité relative comprises entre 50 et 70 % sont les plus appropriées pour provoquer le mûrissement des microbilles enrobées à 40 °C. En effet, l'adoption de telles conditions, qui peuvent être considérées comme étant des conditions d' humidité "normales" de conservation, ne provoque pas de changement significatif de la structuration des films par "FGC".

Par contre, l'adoption de conditions d'humidité extrêmes durant la conservation des microbilles enrobées est à proscrire de manière à éviter, soit un ralentissement trop important de la structuration des films par "FGC" et une éventuelle détérioration de leur intégrité (0 et 30 % d'HR), soit une absorption trop importante d'eau par le noyau qui peut provoquer une dégradation et/ou une transition cristalline du PA (90 % d'HR).

Figure 74. Observation par SEM (grossissement = 270 X) de la surface des microbilles enrobées par une dispersion d'Eudragit^{*} NE30D (a) et de ces mêmes microbilles conservées pendant 7 jours (40 °C) à 0 % d'HR (b) et 50 % d'HR (c).



(a)

(b)

(c)

IV.5. Influence de l'incorporation d'un polymère hydrosoluble

Les substances hydrosolubles et, plus particulièrement, les polymères hydrosolubles, qui favorisent la formation de pores hydrophiles au sein du film, sont très couramment utilisés pour la formulation des formes enrobées à libération contrôlée (cf. 1^{ère} partie, V.4.). En effet, l'utilisation de ce type de polymère permet, dans la plupart des cas, non seulement d'améliorer l'homogénéité de l'enrobage (augmentation sensible du pourcentage de film déposé) et la reproductibilité des cinétiques de dissolution (moindre sensibilité aux faibles variations de la quantité de film déposée), mais aussi de diminuer très sensiblement le problème de collage inhérent à l'utilisation des polymères acryliques (surtout pour l'Eudragit^{*} NE30D).

Par contre, outre les problèmes rencontrés au niveau de la stabilité des latex (coagulation), l'incorporation de polymères hydrosolubles au sein des dispersions d'enrobage (plus particulièrement de certains dérivés cellulosiques tels que l'HPMC et la MC), peut affecter, dans certains cas, la coalescence des particules polymériques et, par conséquent, la formation d'un film homogène (52, 79, 93).

Dès lors, de manière à évaluer l'influence de l'incorporation de polymères cellulosiques hydrosolubles (HPMC) sur le processus de formation des films à partir des latex, quatre dispersions d'enrobage, contenant la même quantité d'Eudragit[®] RS30D (plastifié par 20 % m/m de TEC) et respectivement, 0, 5, 10 et 15 % m/m de Pharmacoat 606[®] (exprimé par rapport au polymère acrylique) ont été préparées.

Les ingrédients utilisés pour préparer ces quatre dispersions d'enrobage ainsi que les conditions opératoires adoptées pour enrober les microbilles, sont proches de ceux décrits en IV.2. (20 % TEC, tab. 43 et 44). Les quantités de film déposées sur les microbilles (lot P2502), correspondent à des accroissements de poids respectifs de 10.0, 10.2, 10.5 et 10.9 % pour les dispersions d'enrobage contenant 0, 5, 10 et 15 % m/m de Pharmacoat 606^{*}. Les différents lots de microbilles enrobées sont ensuite conservés à 40 °C et 50 % d'HR, pendant des périodes de durées déterminées, jusqu'à ce que les cinétiques de libération de la théophylline soient stabilisées.

Les résultats des essais de libération de la théophylline à partir des microbilles

enrobées à l'aide de ces quatre formulations sont rassemblés dans les tableaux 68 à 71 et les figures 75 à 78.

L'examen de ces résultats permet de constater que l'impact de la période de mûrissement sur la diminution des cinétiques de libération du PA semble d'autant plus marqué que la quantité de Pharmacoat 606^{*} incorporée est faible.

D'autre part, l'augmentation des cinétiques de libération, obtenue à la fois pour les films non stabilisés (initial) et stabilisés, est le résultat de l'augmentation de la perméabilité des enrobages en fonction de l'accroissement de la teneur en Pharmacoat 606[°].

En effet, comme on peut le constater en examinant la microphotographie d'un film isolé d'Eudragit RS30D, plastifié par 20 % m/m de TEC et contenant 15 % m/m de Pharmacoat 606[°] (évaporation à 30 °C), un film parfaitement homogène est obtenu à la fin du processus d'évaporation de l'eau (figure 79).

Enfin, l'incorporation de quantités croissantes de Pharmacoat 606^e ne semble pas ralentir la structuration des films : le temps nécessaire pour obtenir la stabilisation des cinétiques de dissolution des différents lots de microbilles enrobées, exposées aux mêmes conditions de conservation, est d'environ 7 jours pour les différentes teneurs en polymère hydrosoluble considérées. Le temps de stabilisation semble même légèrement plus court pour les films contenant 15 % m/m de Pharmacoat 606^e (environ 4 jours).

IV.6. Evolution à température ambiante (25 °C) des films ayant subi un mûrissement accéléré à température élevée

Comme nous l'avons constaté tout au long de ce chapitre, le choix des conditions de conservation, et plus particulièrement de la température et de l'humidité relative, a une influence majeure sur le temps requis pour obtenir la stabilisation des films : le mûrissement des films est considérablement accéléré en fonction de l'augmentation de la température ainsi que des pourcentages d'humidité relative durant la conservation.

Bien que l'adoption de ces conditions de conservation permette de diminuer considérablement la durée de la FGC des films, la conservation des microbilles enrobées pendant des périodes prolongées à des valeurs élevées de température et d'HR peut conduire, dans certains cas, **Tableau 68.** Influence de l'incorporation du Pharmacoat 606[•] (0 % m/m) sur les cinétiques de libération de la théophylline à partir des microbilles (lot P2502) enrobées par l'Eudragit[•] RS30D, contenant 20 % de TEC (10,0 % d'enrobage), conservées pendant des périodes de durées variables à 40 °C et 50 % d'HR.

		% théop	hylline	libéré (moyenne	± D.S.)
Temps (h)	initial	2 heures	6 heures	1 jour	4 jours	7 jours	14 jours
1	15,3 ± 0,6	8,0 ± 0,5	5,2 ± 0,4	4,7 ± 0,2	4,0 ± 0,3	3,8 ± 0,7	3,9 ± 0,2
2	32,1 ± 1,1	17,6 ± 0,8	11,6 ± 0,6	10,7 ± 0,5	9,0 ± 0,4	8,6 ± 1,2	8,7 ± 0,3
3	47,0 ± 1,4	26,7 ± 1,0	18,0 ± 0,8	17,1 ± 0,5	13,8 ± 0,5	12,9 ± 1,2	13,0 ± 0,3
4	60,4 ± 1,6	35,3 ± 1,1	24,2 ± 0,9	23,3 ± 0,9	18,5 ± 0,6	17,2 ± 1,1	17,0 ± 0,4
5	71,5 ± 1,8	43,9 ± 1,3	30,5 ± 1,1	28,7 ± 1,1	23,0 ± 0,7	20,9 ± 1,2	20,6 ± 0,3
6	80,7 ± 1,8	51,3 ± 1,3	36,6 ± 1,3	34,4 ± 0,7	$27,5 \pm 0,8$	25,0 ± 1,0	24,9 ± 0,0
7	88,0 ± 1,6	58,6 ± 1,5	42,5 ± 1,4	40,3 ± 0,9	31,7 ± 1,0	28,7 ± 1,1	28,8 ± 0,
8	93,4 ± 1,3	65,5 ± 1,5	$48,2 \pm 1,6$	45,9 ± 0,9	35,8 ± 1,2	32,1 ± 1,3	32,0 ± 0,0
10	99,0 ± 0,9	77,6 ± 1,7	59,2 ± 1,9	56,5 ± 1,1	43,4 ± 1,6	38,9 ± 1,5	39,0 ± 1,0
12	100,0±0,9	87,8 ± 1,7	69.1 ± 2.2	66.4 ± 1.4	50,5 ± 2,0	45,3 ± 1,7	44.7 ± 1.3

Figure 75. Influence de l'incorporation du Pharmacoat 606[°] (0 % m/m) sur les profils de libération de la théophylline à partir des microbilles (lot P2502) enrobées par l'Eudragit^{*} RS30D, contenant 20 % de TEC (10,0 % d'enrobage), conservées pendant des périodes de durées variables à 40 °C et 50 % d'HR.



Tableau 69. Influence de l'incorporation du Pharmacoat 606[°] (5 % m/m) sur les cinétiques de libération de la théophylline à partir des microbilles (lot P2502) enrobées par l'Eudragit[®] RS30D, contenant 20 % de TEC (10,2 % d'enrobage), conservées pendant des périodes de durées variables à 40 °C et 50 % d'HR.

		% théo	phylline l	ibéré (n	noyenne ±	D. S.)	
Temps (h)	initial	4 heures	12 heures	1 jour	4 jours	7 jours	14 jours
0,5	23,6 ± 1,5		•		•	•	
1	39,8 ± 1,4	33,9 ± 1,6	15,7 ± 1,0	9,2 ± 1,0	7,9 ± 1,1	7,6 ± 0,8	7,6 ± 0,6
2	67,2 ± 1,6	57,0 ± 1,9	32,0 ± 1,0	19,8 ± 1,1	17,1 ± 1,1	16,9 ± 0,9	16,8 ± 0,
3	84,6 ± 1,7	73,2 ± 1,5	45,0 ± 1,5	30,6 ± 1,3	27,3 ± 1,3	26,9 ± 0,9	26,5 ± 0,
4	93,8 ± 1,2	85,2 ± 2,1	56,8 ± 1,7	41,4 ± 1,6	35,8 ± 1,2	35,0 ± 1,4	34,9 ± 1,
5	99,3 ± 1,3	92,0 ± 2,0	68,6 ± 1,6	52,3 ± 1,7	45,5 ± 1,4	44,3 ± 1,1	44,0 ± 1,
6	100,0±1,2	96,7 ± 1,9	78,1 ± 1,5	62,3 ± 1,9	53,9 ± 1,3	51,6 ± 1,3	51,8 ± 1,
8		99,4 ± 1,6	91,9 ± 1,9	78,6 ± 1,6	69,0 ± 1,2	66,3 ± 1,5	66,8 ± 1,
10		100,0±1,3	98,3 ± 1,2	90,6 ± 1,4	81,2 ± 1,3	78,0 ± 1,1	78,6 ± 1,
12			99.8 ± 1.1	97.5 ± 1.5	89.2 ± 1.0	86.0 ± 1.1	86,5 ± 1,

Figure 76. Influence de l'incorporation du Pharmacoat 606[•] (5 % m/m) sur les profils de libération de la théophylline à partir des microbilles (lot P2502) enrobées par l'Eudragit^{*} RS30D, contenant 20 % de TEC (10,2 % d'enrobage), conservées pendant des périodes de durées variables à 40 °C et 50 % d'HR.



Tableau 70. Influence de l'incorporation du Pharmacoat 606[•] (10 % m/m) sur les cinétiques de libération de la théophylline à partir des microbilles (lot P2502) enrobées par l'Eudragit[•] RS30D, contenant 20 % de TEC (10,5 % d'enrobage), conservées pendant des périodes de durées variables à 40 °C et 50 % d'HR.

		% théop	hylline	libéré (moyenne	± D.S.)
Temps (h)	initial	2 heures	6 heures	1 jour	4 jours	7 jours	14 jours
0,5	36,6 ± 2,6	21,9 ± 0,9	11,1 ± 0,3	9,6 ± 0,4	8,6 ± 0,4	7,9 ± 0,4	7,9 ± 0,2
1	61,8 ± 2,6	36,4 ± 1,2	23,3 ± 0,4	20,0 ± 0,6	$17,8 \pm 0,8$	$16,7 \pm 0,5$	16,4 ± 0,4
2	89,2 ± 1,5	65,3 ± 1,7	44,9 ± 0,6	38,4 ± 0,8	35,0 ± 1,5	32,6 ± 0,9	32,0 ± 1,0
3	97,7 ± 0,6	84,2 ± 1,9	62,9 ± 0,7	54,3 ± 0,8	50,1 ± 2,0	47,0 ± 1,5	46,0 ± 1,0
4	99,4 ± 0,4	93,7 ± 1,6	77,2 ± 1,0	67,8 ± 0,9	63,4 ± 2,5	59,4 ± 1,9	58,0 ± 2,
5	100,0±0,4	97,8 ± 1,1	87,9 ± 1,0	79,1 ± 0,9	74,6 ± 2,8	70,5 ± 1,8	69,0 ± 2,
6		99,6 ± 0,9	94,7 ± 1,0	88,0 ± 0,9	83,6 ± 2,8	$79,4 \pm 0,9$	78,0 ± 2,
7		$100,0\pm0,8$	98,4 ± 0,8	94,1 ± 0,9	90,5 ± 2,5	86,4 ± 1,6	85,6 ± 2,
8			99,7 ± 0,6	97,6 ± 0,4	95,1 ± 2,1	92,0 ± 1,9	91,2 ± 2,3
10			$100,0\pm0,7$	99,9 ± 0,4	99,1 ± 1,1	98,1 ± 1,5	97,5 ± 1,
12				100.0±0.6	100.0 ± 0.9	99.8 ± 1.2	99.7 ± 0.

Figure 77. Influence de l'incorporation du Pharmacoat 606[•] (10 % m/m) sur les profils de libération de la théophylline à partir des microbilles (lot P2502) enrobées par l'Eudragit^{*} RS30D, contenant 20 % de TEC (10,5 % d'enrobage), conservées pendant des périodes de durées variables à 40 °C et 50 % d'HR.



Temps (h)

Tableau 71. Influence de l'incorporation du Pharmacoat 606[•] (15 % m/m) sur les cinétiques de libération de la théophylline à partir des microbilles (lot P2502) enrobées par l'Eudragit[•] RS30D, contenant 20 % de TEC (10,9 % d'enrobage), conservées pendant des périodes de durées variables à 40 °C et 50 % d'HR.

		% théop	hylline	libéré (moyenne	± D.S.)
Temps (h)	initial	2 heures	6 heures	1 jour	4 jours	7 jours	14 jours
0,5	48,1 ± 3,5	22,3 ± 1,9	16,2 ± 0,7	13,4 ± 0,5	15,2 ± 1,3	14,8 ± 1,2	14,8 ± 0,8
1	73,7 ± 3,2	39,6 ± 2,7	31,1 ± 1,1	25,6 ± 0,7	$28,1 \pm 1,7$	27,2 ± 1,1	27,1 ± 1,3
2	95,3 ± 1,1	63,4 ± 2,9	53,8 ± 1,4	45,7 ± 0,9	47,5 ± 2,2	47,1 ± 1,2	47,2 ± 1,
3	99,8 ± 0,4	79,7 ± 2,3	70,8 ± 1,4	61,2 ± 0,9	62,7 ± 2,3	61,9 ± 1,4	61,8 ± 2,0
4	100,0±0,6	90,0 ± 1,8	83,4 ± 1,1	73,7 ± 0,9	75,0 ± 2,1	74,5 ± 1,5	74,6 ± 2,0
5		96,1 ± 1,2	92,0 ± 0,7	84,1 ± 0,8	84,5 ± 2,0	83,2 ± 1,7	83,0 ± 2,4
6		99,1 ± 0,8	97,1 ± 0,5	91,5 ± 0,6	91,5 ± 1,8	90,2 ± 1,6	90,4 ± 3,0
7		99,9 ± 0,8	99,3 ± 0,4	96,2 ± 0,4	96,1 ± 1,4	94,1 ± 1,4	94,1 ± 2,3
8		100,0±0,8	100,0±0,6	98,4 ± 0,5	98,7 ± 1,1	97,2 ± 1,3	97,0 ± 2,
10				99,6 ± 0,6	99,8 ± 0,9	99,2 ± 1,2	98,9 ± 1,
12				100.0 ± 0.7	100.0 ± 0.7	99.8 ± 1.2	99,8 ± 1.

Figure 78. Influence de l'incorporation du Pharmacoat 606[•] (15 % m/m) sur les profils de libération de la théophylline à partir des microbilles (lot P2502) enrobées par l'Eudragit[•] RS30D, contenant 20 % de TEC (10,9 % d'enrobage), conservées pendant des périodes de durées variables à 40 °C et 50 % d'HR.



Figure 79. Observation par SEM (grossissement = 20.000 X) de la stucture interne d'un film (coupe réalisée par le procédé de freeze-fracturing), obtenu par évaporation (30 °C) d'une dispersion d'Eudragit[®] RS30D, plastifiée par 20 % m/m de TEC et contenant 15 % m/m de Pharmacoat 606[®].



à des résultats de libération tout à fait imprévisibles (41).

Par ailleurs, l'adoption des conditions de conservation extrêmes est susceptible de provoquer certaines modifications du film et/ou du substrat qui ne se produisent pas nécessairement dans des conditions normales de conservation. Parmi ces modifications, on peut citer par exemple:

- le durcissement ou le ramollissement du film;
- le relargage du plastifiant;
- la modification de la teneur en eau résiduelle du film;
- la modification de la teneur en eau résiduelle du noyau;
- la dégradation et/ou la transition cristalline du PA et/ou des excipients.

En effet, des différences relativement importantes ont été constatées entre les profils de libération obtenus après stabilisation à différentes températures des microbilles enrobées par l'Eudragit[®] NE30D et, dans une moindre mesure, de celles enrobées par l'Eudragit[®] RS30D, plastifié par 20 % de TEC (cf. IV.3., fig. 60, 61, 70 et 71)

Dès lors, nous avons décidé de conserver des microbilles enrobées, ayant subi un mûrissement accéléré, dans des conditions de température et d'humidité "normales" (25°C et 50 % d'HR), afin de détecter une éventuelle modification des propriétés de ces films au cours du stockage.

Cette étude est réalisée principalement sur des microbilles enrobées par l'Eudragit[®] NE30D (formulation B, 6.7 % d'enrobage), préalablement stabilisées par un séjour de 3 jours et 24 heures aux températures respectives de 40 et 60 °C (50 % d'HR). Les différents échantillons sont prélevés, à intervalles de temps réguliers, afin de détecter une éventuelle modification des cinétiques de libération du PA à partir des microbilles stabilisées, lorsque celles-ci sont conservées dans des conditions "normales".

D'autre part, nous avons évalué l'impact des conditions d'humidité relative sur les cinétiques de libération du PA en stockant pendant 4 mois, à 25 °C et respectivement à 0, 30, 50, 70 et 90 % d'HR, des microbilles enrobées par l'Eudragit[®] NE30D (formulation B, 6,9 % d'enrobage), préalablement stabilisées par un séjour de 3 jours à 60 °C et 50 % d'HR.

Enfin, grâce aux résultats obtenus, nous proposerons les conditions de conservation à température élevée (60 °C) à adopter pour obtenir le mûrissement accéléré des films dans le

cas des microbilles enrobées, soit par l'Eudragit[®] NE30D (formulation B, 6,7 % d'enrobage), soit par l'Eudragit[®] RS30D (20 % ATEC, 10,1 % d'enrobage), qui permettent d'éviter l'évolution des cinétiques de libération du PA lors d'un stockage ultérieur dans des conditions "normales" de conservation.

L'examen des résultats de libération à partir des microbilles enrobées par l'Eudragit[®] NE30D (formulation B, 6,7 % d'enrobage), préalablement stabilisées aux températures de 40 °C (tableau 72 et figure 80) et 60 °C (tableau 73 et figure 81), permet de constater une évolution sensible des propriétés des films lorsque ces microbilles sont ultérieurement stockées dans des conditions "normales" de conservation.

En effet, comme on peut le constater sur les figures (80 et 81), une augmentation graduelle des cinétiques de libération du PA se produit au cours du temps, suite à la modification des conditions de conservation des microbilles enrobées. D'autre part, cette augmentation semble plus importante pour les microbilles préalablement stabilisées à 60 °C que pour celles stabilisées à 40 °C. Après un stockage de 4 mois à 25 °C et 50 % d'HR, le pourcentage moyen de théophylline libérée après 12 heures de test, augmente de 62,7 % à 69,8 % et de 45,2 % à 62,6 % respectivement pour les microbilles qui ont subi un mûrissement préalable à 40 et 60 °C.

On peut dès lors supposer que l'évolution des profils de libération lors d'un stockage dans des conditions normales de conservation sera d'autant plus marquée que les conditions de conservation (température) adoptées pour provoquer le mûrissement des films s'écartent des conditions normales de stockage.

Ces phénomènes d'évolution des profils de libération ont également été constatés, mais dans une moindre mesure, pour les microbilles enrobées par l'Eudragit[®] RS30D (20 % m/m ATEC, 10,1 % d'enrobage), préalablement stabilisées après un séjour de 24 heures à 60 °C et 50 % d'HR (tableau 74 et figure 82).

D'autre part, comme nous pouvons le constater à l'examen du tableau 75 et de la figure 83, l'évolution à, température ambiante (25 °C), des cinétiques de libération à partir des microbilles enrobées par l'Eudragit[®] NE30D (formulation B, 6,9 % d'enrobage), préalablement stabilisées par un séjour de 3 jours à 60 °C, dépend fortement des conditions

Tableau 72. Evolution, au cours de la conservation dans des conditions "normales" (25 °C et 50 % d'HR), des cinétiques de libération de la théophylline à partir des microbilles enrobées par l'Eudragit[®] NE30D (formulation B, 6,7 % d'enrobage), préalablement stabilisées pendant 3 jours à 40°C et 50 % d'HR.

11.5	% th	éophylli	ne libér	é (moyenne ±	D.S.)
Temps (h)	non stabilisé	3j / 40 °C	1 mois	2 mois	4 mois
0,5	19,8 ± 1,2	1,2 ± 0,1	1,9 ± 0,2	2,0 ± 0,3	1,9 ± 0,2
1	54,9 ± 1,4	$4,3 \pm 0,1$	5,1 ± 0,3	$5,6 \pm 0,4$	5,7 ± 0,5
2	87,8 ± 1,6	11,3 ± 0,2	12,4 ± 0,5	13,5 ± 0,9	13,9 ± 0,9
3	96,5 ± 1,5	$18,3 \pm 0.2$	19,5 ± 0,6	$21,2 \pm 1,2$	22,0 ± 1,2
4	98,9 ± 1,1	25,0 ± 0,3	26,4 ± 0,6	$28,7 \pm 1,4$	29,4 ± 1,5
5	$100,0 \pm 1,0$	31,2 ± 0,4	32,6 ± 0,7	35,5 ± 1,5	36,3 ± 1,6
6		36,8 ± 0,5	38,3 ± 0,7	41,9 ± 1,5	42,6 ± 1,8
7		42,0 ± 0,6	43,6 ± 0,7	46,7 ± 1,4	48,4 ± 1,3
8		46,8 ± 0,7	48,7 ± 0,8	52,5 ± 1,6	53,6 ± 1,9
10		55,6 ± 0,7	57,3 ± 0,7	61,1 ± 1,8	62,5 ± 1,9
12		62.7 ± 1.1	64.8 ± 0.7	68.6 ± 1.8	69.8 ± 1.8

Figure 80. Evolution, au cours de la conservation dans des conditions "normales" (25 °C et 50 % d'HR), des profils de libération de la théophylline à partir des microbilles enrobées par l'Eudragit[®] NE30D (formulation B, 6,7 % d'enrobage), préalablement stabilisées pendant 3 jours à 40°C et 50 % d'HR.



Tableau 73. Evolution, au cours de la conservation dans des conditions "normales" (25 °C et 50 % d'HR), des cinétiques de libération de la théophylline à partir des microbilles enrobées par l'Eudragit[®] NE30D (formulation B, 6,7 % d'enrobage), préalablement stabilisées pendant 24 heures à 60°C et 50 % d'HR.

	%	théophylline	libéré (mo	oyenne ± D.	S.)
remps (h)	initial	24h / 60°C	1 mois	2 mois	4 mois
0,5	19,8 ± 0,7	0,9 ± 0,1	0,9 ± 0,1	1,5 ± 0,1	1,3 ± 0,1
1	54,9 ± 0,9	2,8 ± 0,1	3,1 ± 0,1	4,3 ± 0,3	4,2 ± 0,3
2	87,8 ± 0,9	8,1 ± 0,2	8,6 ± 0,2	$12,3 \pm 0,8$	12,0 ± 0,8
3	96,5 ± 0,8	$13,0 \pm 0,2$	13,8 ± 0,3	19,4 ± 1,2	19,0 ± 1,2
4	98,9 ± 1,1	$17,6 \pm 0,4$	18,9 ± 0,3	26,2 ± 1,5	25,5 ± 1,5
5	100,0± 1,1	$21,7 \pm 0,5$	22,9 ± 0,4	32,1 ± 1,8	31,5 ± 1,7
6		$25,7 \pm 0,6$	27,4 ± 0,4	37,8 ± 2,0	37,0 ± 1,9
7		$29,6 \pm 0,7$	31,7 ± 0,4	43,0 ± 2,3	42,1 ± 1,9
8		$33,0 \pm 0,8$	35,3 ± 0,4	47,7 ± 2,6	46,8 ± 2,1
10		$39,4 \pm 1,0$	41,8 ± 0,5	56,4 ± 2,9	55,3 ± 2,3
12		45.2 ± 1.1	48.1 ± 0.6	63.8 ± 3.1	62.6 ± 2.3

Figure 81. Evolution, au cours de la conservation dans des conditions "normales" (25 °C et 50 % d'HR), des profils de libération de la théophylline à partir des microbilles enrobées par l'Eudragit[®] NE30D (formulation B, 6,7 % d'enrobage), préalablement stabilisées pendant 24 heures à 60°C et 50 % d'HR.



Tableau 74. Evolution, au cours de la conservation dans des conditions "normales" (25 °C et 50 % d'HR), des cinétiques de libération de la théophylline à partir des microbilles enrobées par l'Eudragit[®] RS30D (20 % m/m ATEC, 10,1 % d'enrobage), préalablement stabilisées pendant 24 heures à 60 °C et 50 % d'HR.

	%	théophylline	libéré (moy	enne ± D. S.)	
Temps (h)	initial	24h / 60°C	1 mois	4 mois	12 mois
0,5	19,2 ± 0,8	0,5 ± 0,2	0,9 ± 0,3		
1	34,4 ± 1,0	1,5 ± 0,3	1,9 ± 0,6	$1,3 \pm 0,2$	$1,7 \pm 0,2$
2	59,7 ± 1,0	$3,2 \pm 0,3$	3,9 ± 0,9	$2,8 \pm 0,2$	$4,9 \pm 0,4$
3	80,1 ± 1,2	5,3 ± 0,2	6,2 ± 1,0	4,9 ± 0,3	8,5 ± 0,5
4	91,7 ± 1,3	8,1 ± 0,2	9,0 ± 1,1	$7,7 \pm 0,4$	11,7 ± 0,7
5	98,2 ± 1,1	$11,4 \pm 0,3$	12,5 ± 1,2	$11,2 \pm 0,6$	15,8 ± 0,9
6	100,0±1,1	$15,2 \pm 0,5$	16,2 ± 1,5	$15,2 \pm 0,7$	20,4 ± 1,1
7		19,7 ± 0,6	20,5 ± 1,9	19,5 ± 0,9	24,9 ± 1,1
8		23,9 ± 0,9	24,8 ± 2,4	24,2 ± 1,1	29,2 ± 1,4
10		32,9 ± 1,2	33,7 ± 2,7	33,7 ± 1,4	39,0 ± 1,7
12		41.9 ± 1.5	42.5 ± 2.9	43.1 ± 2.0	48.3 ± 1.9

Figure 82. Evolution, au cours de la conservation dans des conditions "normales" (25 °C et 50 % d'HR), des profils de libération de la théophylline à partir des microbilles enrobées par l'Eudragit[®] RS30D (20 % m/m ATEC, 10,1 % d'enrobage), préalablement stabilisées pendant 24 heures à 60 °C et 50 % d'HR.



Tableau 75. Evolution, après 4 mois de conservation à température ambiante (25 °C) et aux différentes conditions d'humidité relative (0, 30, 50, 70 et 90 % d'HR), des cinétiques de libération de la théophylline à partir des microbilles (lot P2502) enrobées par l'Eudragit[®] NE30D (formulation B, 6,9 % d'enrobage), préalablement stabilisées pendant 3 jours à 60°C et 50 % d'HR.

		% théophy	lline libére	f (moyenn	e ± D. S.)	
Temps (h)	3j60° C-505	4 m-0%HR	4 m-30%H	4 m-50%H	4 m-70%H	4 m-90%H
1	2,9 ± 0,3	2,8 ± 0,3	2,6 ± 0,5	3,1 ± 0,4	3,4 ± 0,4	2,4 ± 0,2
2	6,9 ± 0,6	7,7 ± 0,4	7,6 ± 0,5	8,4 ± 0,6	9,2 ± 0,7	6,6 ± 0,3
3	11,6 ± 0,5	$12,0 \pm 0,6$	$12,2 \pm 0,7$	15,3 ± 0,9	15,9 ± 0,9	$11,2 \pm 0,4$
4	15,5 ± 0,9	$16,1 \pm 0,8$	16,8 ± 1,1	21,3 ± 1,2	22,3 ± 1,3	14,8 ± 0,6
6	22,8 ± 1,1	23,5 ± 1,3	24,3 ± 1,4	32,3 ± 1,7	33,7 ± 1,9	20,8 ± 0,9
8	29,3 ± 1,2	29,8 ± 1,5	31,0 ± 1,7	41,5 ± 1,9	43,2 ± 1,4	26,6 ± 1,0
10	35,6 ± 1,0	35,7 ± 1,6	37,4 ± 1,7	49,8 ± 2,1	51,4 ± 1,8	32,0 ± 1,1
12	41,7 ± 1,2	41,3 ± 1,8	43,6 ± 1,6	56,5 ± 2,3	58,1 ± 2,0	38,4 ± 1,1

Figure 83. Evolution, après 4 mois de conservation à température ambiante ($25^{\circ}C$) et aux différentes conditions d'humidité relative (0, 30, 50, 70 et 90 % d'HR), des profils de libération de la théophylline à partir des microbilles (lot P2502) enrobées par l'Eudragit[•] NE30D (formulation B, 6,9 % d'enrobage), préalablement stabilisées pendant 3 jours à 60°C et 50 % d'HR.



d'humidité relative.

Les cinétiques de libération du PA à partir des microbilles enrobées n'évoluent pratiquement pas au cours du stockage à 25 °C pour des pourcentages d'humidité relative de 0 et 30 %, alors qu'elles augmentent sensiblement pour des pourcentages d'humidité relative de 50 et 70%. Par contre, une diminution des cinétiques de libération de la théophylline est constatée lorsque ces mêmes microbilles sont conservées dans des conditions extrêmes d'humidité relative (90% d'HR).

Pour essayer d'interpréter l'ensemble de ces résultats, qui paraissent a priori contradictoires, nous avons déterminé le taux d'humidité résiduelle (n=3) au sein des différents échantillons de microbilles enrobées ainsi que dans des pellets nus (lot P2502), à l'aide d'une balance munie d'un chauffage par infra rouge (Sartorius, type YDU 01L, précision = 1 mg); les résultats obtenus sont repris dans le tableau 76, ci-dessous :

Tableau 76. Taux d'humidité résiduelle au sein des pellets nus (lot P2502), des pellets enrobés (formulation B, 6,9 % d'enrobage) et de ces derniers pour les différents conditions de stockage.

Echantillon	% d'humidité résiduelle (D.S.)		
Pellets nus (lot P2502)	0,60 (0,08)		
Pellets enrobés (initial)	0,84 (0,13)		
Stabilisation: 3 j 60 °C - 50 % HR	0,34 (0,06)		
Evolution : 4 mois à 25 °C			
0 % HR	0,35 (0,04)		
30 % HR	0,47 (0,08)		
50 % HR	0,95 (0,12)		
70 % HR	1,32 (0,10)		
90 % HR	9,54 (0,21)		

L'examen de ces résultats montre, d'une part, que le taux d'humidité résiduelle au sein des microbilles augmente légèrement après l'opération d'enrobage et, d'autre part, que celui-ci diminue très sensiblement durant l'étape de mûrissement accéléré à 60 °C (déshydratation du film et/ou du noyau).

Par contre, les taux d'humidité résiduelle obtenus après stockage de ces microbilles préalablement stabilisées, pendant 4 mois à température ambiante sont très variables et dépendent fortement des conditions hygrométriques régnant dans l'atmosphère environnante. Le taux d'humidité résiduelle au sein des différents échantillons ne varie pratiquement pas lorsque les microbilles sont stockées à 0 et 30 % d'HR. Par contre, il augmente légèrement pour les microbilles stockées à 50 et 70 % d'HR et très fortement lorsque les microbilles sont conservées à 90 % d'HR.

Les faibles variations du taux d'humidité résiduelle, observées après 4 mois de stockage des microbilles enrobées à 0 et 30 % d'HR, ne provoquent pas de modifications significatives des propriétés du film et/ou du noyau. Dès lors, les profils de libération sont pratiquement semblables à ceux obtenus directement après l'étape de mûrissement à 60 °C (fig. 83). En revanche, pour les échantillons stockés à 50 et 70 % d'HR, on constate une augmentation

de l'humidité résiduelle des microbilles enrobées qui permet d'expliquer l'augmentation des cinétiques de libération de la théophylline (réhydratation du film, augmentation du Tg et du "volume libre").

Par contre, lorsque les microbilles sont stockées pendant une longue période dans une atmosphère d'humidité relative très élevée (4 mois, 90 % d'HR), l'augmentation substantielle du taux d'humidité résiduelle au sein de la forme enrobée provoque la diminution de la capacité d'absorption d'eau du noyau ainsi que la transformation de la théophylline anhydre en théophylline monohydratée. Ces deux phénomènes contrebalancent, très probablement, l'effet d'hydratation de la membrane et, dès lors, permettent d'expliquer la diminution du profil de libération constatée dans ce dernier cas (fig. 83).

Pour terminer, nous avons également déterminé les durées de mûrissement à 60 °C et 50 % d'HR permettant d'obtenir des films dont les propriétés n'évoluent plus par la suite lors d'un stockage ultérieur dans des conditions normales de conservation (25°C et 50% d'HR). Cet objectif est atteint, à la fois pour les microbilles enrobées par l'Eudragit[®] NE30D et par l'Eudragit[®] RS30D, en réduisant tout simplement la durée du séjour à 60 °C

et 50 % d'HR.

La figure 84 représente les profils de libération de la théophylline à partir de microbilles (lot P2502) enrobées par l'Eudragit[®] NE30D (formulation B, 6,9 % d'enrobage), ayant subi un mûrissement pendant 6 heures à 60 °C et 50 % d'HR, suivi d'un stockage de 2 et 6 mois dans des conditions normales de conservation. La comparaison des pourcentages moyens de théophylline libérés par ANVAR (tableau 77) indique clairement que les différences observées entre les courbes de libération du PA à partir des microbilles enrobées, exposées à ces conditions de conservation, ne sont pas significatives (p > 0.05).

Tableau 77. Comparaison des pourcentages moyens de théophylline libérés à partir des microbilles enrobées par l'Eudragit[®] NE30D (formulation B, 6,9 % d'enrobage), conservées pendant 6 heures à 60 °C (50 % d'HR) et, ensuite, stockées pendant 2 et 6 mois dans de conditions normales de conservation.

	% théophylli	ne libéré (moy	enne ± D.S.)	F	Fcritique
Temps (h)	6 h / 60°C	2 mois/25°C	mois/25°C 6 mois/25°C		p=0.05 (2;12)
1	3.2 ± 0.5	3.5 ± 0.6	3.7 ± 0.6	1.34	
2	8.3 ± 0.4	9.1 ± 0.7	9.0 ± 0.8	2.38	
3	14.8 ± 0.8	15.6 ± 1.0	15.3 ± 0.7	1.04	
4	20.6 ± 1.4	21.8 ± 1.5	21.3 ± 0.9	1.07	3.89
6	31.5 ± 1.1	32.8 ± 1.6	32.2 ± 1.3	1.19	
8	41.3 ± 1.4	43.0 ± 1.7	42.1 ± 1.5	1.02	
10	49.7 ± 1.5	51.1 ± 1.5	50.8 ± 1.4	1.07	
12	57.0 ± 1.6	57.8 ± 1.7	56.9 ± 1.3	0.91	

Des résultats similaires sont obtenus dans le cas des microbilles (lot P2502) enrobées par l'Eudragit[®] RS30D (20 % m/m ATEC, 10,1 % d'enrobage), conservées pendant 8 heures à 60 °C (50 % d'HR) et, ensuite, stockées pendant 6 et 12 mois aux conditions normales de conservation (figure 85 et tableau 78). En effet, après 12 mois de conservation à 25 °C et 50 % d'HR, aucune variation significative (p > 0.05) des profils de libération du PA n'a pu être observée.

Figure 84. Evolution, après 2 et 6 mois de conservation dans des conditions "normales" (25 °C et 50 % d'HR), des profils de libération de la théophylline à partir des microbilles (lot P2502) enrobées par l'Eudragit[®] NE30D (formulation B, 6,9 % d'enrobage), préalablement stabilisées pendant 6 heures à 60°C et 50 % d'HR.



Figure 85. Evolution, après 6 et 12 mois de conservation dans des conditions "normales" (25 °C et 50 % d'HR), des profils de libération de la théophylline à partir des microbilles (lot P2502) enrobées par l'Eudragit[®] RS30D (20 % m/m ATEC, 10,1 % d'enrobage), préalablement stabilisées pendant 8 heures à 60 °C et 50 % d'HR.



Tableau 78. Comparaison des pourcentages moyens de théophylline libérés à partir des microbilles enrobées par l'Eudragit[®] RS30D (20 % m/m ATEC, 10,1 % d'enrobage), conservées pendant 8 heures à 60 °C (50 % d'HR) et, ensuite, stockées pendant 6 et 12 mois dans des conditions normales de conservation.

Temps (h)	% théophylline libéré (moyenne ± D.S.)			-	Fcritique
	8h / 60°C	6 mois/25°C	12 mois/25°C	Fcalc	p=0.05 (2;12)
1	2.0 ± 0.3	1.7 ± 0.2	1.8 ± 0.2	0.78	
2	5.2 ± 0.6	4.9 ± 0.5	4.8 ± 0.4	0.49	
3	8.3 ± 0.7	8.0 ± 0.6	7.8 ± 0.7	0.74	
4	11.8 ± 0.6	11.4 ± 0.5	11.2 ± 0.8	0.95	3.89
6	20.7 ± 1.2	20.1 ± 0.7	20.0 ± 0.9	0.58	
8	30.3 ± 1.3	29.5 ± 0.9	29.9 ± 1.0	0.72	
10	40.5 ± 1.5	39.4 ± 1.0	40.3 ± 1.2	1.26	
12	49.4 ± 1.4	48.2 ± 1.1	49.1 ± 1.0	1.18	

IV.7. Conclusions

L'étude des différents paramètres susceptibles d'influencer la structuration des films - plus particulièrement, l'incorporation d'un plastifiant et le choix des conditions de conservation (durée, température et humidité relative) - permet de constater que le processus de mûrissement des films est très complexe et peut conduire, dans certains cas, à des résultats tout à fait inattendus.

En général, on peut estimer que l'instauration d'une étape de mûrissement après l'opération d'enrobage est nécessaire pour obtenir la stabilisation des cinétiques de libération du PA à partir des microbilles enrobées à l'aide des dispersions colloïdales aqueuses de polymères acryliques. Seul, l'utilisation de quantités relativement importantes de plastifiant permet d'obtenir une structuration complète du film à la fin des opérations d'enrobage.

Le temps nécessaire pour obtenir la stabilisation des films dépend non seulement de la concentration du plastifiant dans le film, mais aussi de la température ainsi que des conditions d'humidité relative adoptées pendant la phase de mûrissement. Ce temps ne semble pas être
influencé par l'incorporation d'un polymère cellulosique hydrosoluble dans les films.

D'autre part, lorsqu'on adopte des conditions de température et d'humidité extrêmes durant l'étape de mûrissement des films, on peut constater l'apparition de phénomènes inattendus qui ne se manifesteraient pas nécessairement après mûrissement dans des conditions normales.

Ces phénomènes inattendus sont provoqués par des modifications des propriétés du film polymérique et/ou du noyau et sont à l'origine de l'évolution de la cinétique de libération du PA lors du stockage des produits à température ambiante.

A cet égard, la particularité de la théophylline, qui passe de la forme anhydre à la forme monohydratée lorsque les microbilles sont conservées en atmosphère très humide (90 % HR) doit être prise en compte pour interpréter les résultats obtenus.

Enfin, les résultats de cette étude indiquent que les films d'enrobage obtenus à partir de la dispersion d'Eudragit[®] NE30D sont beaucoup plus sensibles aux variations des conditions de conservation que ceux obtenus à partir de la dispersion d'Eudragit[®] RS30D.

V. <u>Utilisation de mélanges de dispersions aqueuses de polymères acryliques</u> pour la préparation de formes multiparticulaires enrobées à libération programmée de théophylline

Comme nous avons pu le constater tout au long de ce travail, lors de la mise au point des dispersions d'enrobage, il est très rare d'obtenir la cinétique de libération désirée, pour un PA donné, en utilisant la dispersion de polymère acrylique seule.

En effet, l'incorporation de différents types d'additifs aux dispersions aqueuses d'enrobage tels que les plastifiants, les substances solides insolubles ainsi que les substances hydrosolubles permettant la formation de pores, doit être envisagée dans la majorité des cas pour faciliter l'application de l'enrobage, améliorer ses propriétés filmogènes et optimiser ses propriétés barrières.

D'autre part, le développement de formes à libération contrôlée nécessite la connaissance des propriétés physico-chimiques et pharmacocinétiques des substances actives et plus particulièrement, la solubilité et la vitesse de dissolution intrinsèque aux différents pHs physiologiques ainsi que la vitesse et la quantité résorbée au niveau des différents sites du TGI.

Dès lors, il est évident que chaque cas particulier nécessite l'application d'un film ayant des propriétés tout à fait spécifiques.

A ce propos, il faut souligner la très grande flexibilité de formulation qui permet d'obtenir des formes pharmaceutiques présentant des cinétiques de libération optimales pour la majorité des substances actives (22, 88).

Parmi les grands avantages des dispersions aqueuses des polymères acryliques par rapport aux dispersions des polymères cellulosiques, citons leur compatibilité avec un grand nombre d'additifs et surtout leur utilisation potentielle sous forme de mélanges.

Cette dernière approche, qui a été proposée par Lehmann (22, 31, 32), peut être mise à profit, notamment, pour optimiser les propriétés filmogènes des latex et/ou les propriétés barrières des enrobages appliqués. En effet, les dispersions aqueuses d'ester acrylique neutre (Eudragit[®] NE30D), des esters hydrophiles à caractère légèrement cationique (Eudragits[®])

RS30D et RL30D), et des copolymères de l'acide méthacrylique à caractère anionique (Eudragits[®] L30D, L100-55, L100 et S100) peuvent être mélangées sans difficultés majeures.

Comme dans le cas du mélange des solutions de polymères, des précautions doivent être prises lors du mélange des dispersions polymériques aqueuses, spécialement s'il existe une possibilité d'interaction ionique entre les particules de polymères. D'autre part, une attention particulière sera accordée aux systèmes de stabilisation et/ou aux pHs propres aux dispersions à mélanger (31, 32). Toutes ces précautions doivent être prises pour éviter, dans la mesure du possible, la déstabilisation des particules colloïdales de polymère lors de l'incorporation des différents ingrédients de formulation.

A cet égard, il faut signaler que l'apparition d'une faible agglomération des particules de latex n'affecte généralement pas la stabilité des dispersions ni le processus de formation de film à partir des mélanges utilisés.

Dans cette partie du travail expérimental, nous allons étudier l'influence de l'utilisation de mélanges de dispersions aqueuses de polymères acryliques sur les propriétés des films obtenus ainsi que sur les cinétiques de libération de la théophylline à partir des microbilles enrobées.

Dans un premier temps, nous avons étudié l'influence de l'association de la dispersion aqueuse d'Eudragit[®] NE30D, qui est un matériau très flexible (état caoutchouteux), à des dispersions aqueuses de polymères acryliques, qui forment de films beaucoup moins flexibles (RS30D) ou très rigides (S100), sur la valeur de Tg et de MFT des mélanges obtenus.

Ensuite, de manière à faire varier la perméabilité des films, des microbilles ont été enrobées à l'aide de mélanges de dispersions polymériques qui présentent des caractéristiques de solubilité et de perméabilité très diverses.

C'est ainsi que des films dont la perméabilité est indépendante du pH du milieu de dissolution, ont été obtenus en mélangeant les dispersions aqueuses des esters acryliques à caractère cationique (RS30D, RL30D).

Par contre, des films dont la perméabilité augmente en milieu intestinal, ont été obtenus en mélangeant l'ester neutre acrylique (NE30D) et les polymères acryliques à caractère anionique (L30D, S100).

La composition des dispersions d'enrobage, préparées par mélange de différents types de polymères, est décrite dans le tableau 79. Le mode de préparation de ces dispersions d'enrobage ainsi que les différentes proportions des polymères acryliques utilisées ont été décrits précédemment (cf. I.4.1.).

Tableau 79. Composition des dispersions polymériques aqueuses, contenant un mélange de polymères acryliques, utilisées pour enrober les microbilles de théophylline (lot 92C17 et P2502) par le procédé du lit d'air fluidisé

Mélanges NE30D/L30D	Mélanges NE30D/S100	Mélanges NE30D/L30D/S100	Mélanges RS30D/RL30D
100.0	100.0	100.0	100.0
-	-		20.0
5.0	2.0	2.0	2.0
25.0	25.0	25.0	25.0
1.0	1.0	1.0	1.0
669.0	672.0	672.0	652.0
16.3	15.9	15.9	18.4
9.2	11.9	11.7	9.9
	Mélanges NE30D/L30D 100.0 - 5.0 25.0 1.0 669.0 16.3 9.2	Mélanges NE30D/L30D Mélanges NE30D/S100 100.0 100.0 - - 5.0 2.0 25.0 25.0 1.0 1.0 669.0 672.0 16.3 15.9 9.2 11.9	Mélanges NE30D/L30D Mélanges NE30D/S100 Mélanges NE30D/L30D/S100 100.0 100.0 100.0 100.0 100.0 100.0 5.0 2.0 2.0 25.0 25.0 25.0 1.0 1.0 1.0 669.0 672.0 672.0 16.3 15.9 15.9 9.2 11.9 11.7

Les conditions opératoires, adoptées pour enrober les microbilles à l'aide de mélanges de dispersions contenant de l'Eudragit[®] RS30D ou de l'Eudragit[®] NE30D, sont comparables à celles adoptées lors de l'utilisation des dispersions d'enrobage contenant ces mêmes polymères seuls.

Les températures d'entrée et de sortie de l'air de séchage sont respectivement de 40 °C et 32°C pour les microbilles enrobées par les mélanges RS30D/RL30D et de 35 °C et 28 °C pour les microbilles enrobées par les mélanges constitués d'Eudragit[®] NE30D et de(s) polymère(s) acrylique(s) à caractère anionique (L30D et/ou S100 redispersé).

Après l'opération d'enrobage, les microbilles sont conservées pendant 24 heures à 60 °C et 50 % d'HR de manière à provoquer le mûrissement des films.

Les cinétiques de libération de la théophylline à partir des microbilles enrobées ont été déterminées en adoptant les différents conditions de pH décrites précédemment (cf. I.7.) :

pH 7,0 pour les films dont la perméabilité est indépendante du pH (mélanges RS30D/RL30D);

 - en gradient de pH pour les films dont la perméabilité augmente en milieu intestinal (mélanges NE30D/L30D/S100);

- et, enfin, à différentes valeurs fixes de pH (représentation tridimensionnelle) pour évaluer l'impact du pH du milieu sur les cinétiques de libération du principe actif.

V.1. Détermination de la température de transition vitreuse et de la température minimale de formation de film des mélanges de dispersions aqueuses de polymères acryliques

Comme nous l'avons décrit précédemment (cf. partie introductive, chap. III), la formation d'un film continu et homogène à partir des dispersions aqueuses d'Eudragits[®] RS30D et S100 nécessite généralement l'addition de quantités relativement importantes de plastifiant.

Dès lors, l'Eudragit[®] NE30D, qui est un matériau très flexible, caractérisé par une Tg très basse, a été utilisé en association avec ces polymères acryliques "durs", de manière à provoquer une réduction des valeurs de Tg et de MFT du film combiné pour améliorer la déformabilité des particules colloïdales et, par le fait même, les propriétés filmogènes de ces polymères.

La méthode DSC a été utilisée en mode balayage (cf. I.9.2.) et en mode isotherme (cf. I.9.4.), pour déterminer respectivement les valeurs de Tg et de MFT des polymères seuls et en mélange. Les différents mélanges NE30D/S100 et NE30D/RS30D ont été réalisés dans les proportions (8:2), (5:5) et (2:8), en prenant les mêmes précautions que celles décrites pour la préparation des dispersions d'enrobage (I.4.2.); le mélange des Eudragits[®] RS30D et RL30D (5:5) s'effectue sans précautions particulières.

La transition vitreuse d'un polymère se manifeste généralement par un saut endothermique au niveau de la ligne de base et peut être caractérisée par une valeur de température marquant le début du phénomène (Tg_{onset}) ainsi que par l'étalement des températures entre le début et la fin de la transition (Tg_{spread}).

L'examen des thermogrammes obtenus à partir de l'Eudragit[®] NE30D, de l'Eudragit[®] S100 et des différents mélanges NE30D/S100 (8:2, 5:5 et 2:8), permet de constater, dans le cas des mélanges, la présence de deux sauts endothermiques distincts (figure 86), à partir desquels on peut déterminer les températures Tg_a et Tg_b (début de la transition). La comparaison des thermogrammes obtenus à partir des trois mélanges à ceux obtenus à partir des polymères acryliques seuls, permet de constater que le premier saut endothermique (Tg_a) correspond à la transition vitreuse du polymère flexible (NE30D) et le second (Tg_b) à la transition vitreuse du polymère le plus dur (S100). D'autre part, l'étalement des températures (Tg_{spread}) observé dans le cas des mélanges de polymères semble beaucoup plus important que celui obtenu avec le polymère flexible seul (NE30D).

Figure 86. Courbes DSC obtenues à partir des différents mélanges entre les Eudragits^{*} NE30D et S100 (10:0, 8:2, 5:5, 2:8 et 0:10).



Les valeurs de transition vitreuse (Tg_{onset} et Tg_{spread}) et de température minimale de formation de film (MFT), obtenues par DSC à partir des différents mélanges NE30D/S100, NE30D/RS30D et RS30D/RL30D, sont reprises dans le tableau 80.

Tableau 80. Températures de transition vitreuse (n=3) et températures minimales de formation de film (n=2) obtenues par DSC pour les différents mélanges de polymères acryliques.

Mélanges de polymères acryliques	Tg _a (°C)	Tg spread (°C)	Tg _b (°C)	MFT (°C)
Eudragit NE30D	- 8 ± 3	38 ± 4	-	<10
NE30D/S100 (8:2)	-9±3	54 ± 3	148 ± 2	75
NE30D/S100 (5:5)	- 10 ± 4	84 ± 4	151 ± 2	83
NE30D/S100 (2:8)	-9±4	88 ± 5	149 ± 3	81
Eudragit S100	146 ± 2	18 ± 3	-	84
NE30D/RS30D (8:2)	-9±4	62 ± 4		30
NE30D/RS30D (5:5)	- 8 ± 4	85 ± 5	-	32
NE30D/RS30D (2:8)	- 11 ± 3	60 ± 4	48 ± 4	35
Eudragit RS30D	52 ± 3	31 ± 3	-	35
Eudragit RL30D	45 ± 2	28 ± 3	-	31
RS30D/RL30D (5:5)	53 ± 3	34 ± 5	-	35

 Tg_a et Tg_b correspondent respectivement, aux valeurs de Tg_{onset} du polymère flexible et rigide dans le mélange. Tg_{spread} correspond à la différence entre les valeurs de Tg_{end} et de Tg_{onset} du polymère flexible (étalement).

L'examen de ce tableau permet de constater que les valeurs de Tg_a (-9, -10 et -9 °C) et de Tg_b (148, 151 et 149 °C), déterminées respectivement à partir des courbes DSC des mélanges NE30D/S100 (8:2), (5:5) et (2:8) sont pratiquement identiques aux températures de transition vitreuse des polymères flexible (-8 °C) et dur (146 °C) considérés séparément. D'autre part, les valeurs de Tg_{spread} obtenues pour ces mélanges (54, 84 et 88 °C) sont beaucoup plus importantes que celle obtenue pour l'Eudragit[®] NE30D (38°C).

A cet égard, il faut remarquer que l'augmentation des valeurs de Tg_{spread} diminue la résolution du deuxième saut endothermique au niveau des courbes DSC et ce d'autant plus que les polymères constitutifs des mélanges présentent des valeurs de Tg proches.

En effet, dans le cas des mélanges NE30D/RS30D, la valeur de Tg_b n'a pu être évaluée que pour le mélange contenant la plus forte proportion en polymère dur (2:8), alors que celle-ci a été évaluée pour toutes les proportions considérées dans le cas des mélanges NE30D/S100 (tableau 80).

Quant aux mélanges des Eudragits[®] RS30D et RL30D, qui possèdent des propriétés thermiques très proches, les valeurs de Tg et de MFT sont quasi équivalentes à celles obtenues pour les polymères seuls.

Enfin, l'examen de ce tableau permet également de constater que les valeurs de MFT ne sont que très faiblement modifiées par l'incorporation d'un polymère acrylique flexible (NE30D) au sein des mélanges. En effet, lors de l'incorporation de l'Eudragit[®] NE30D à l'Eudragit[®] S100 d'une part, et à l'Eudragit[®] RS30D d'autre part, on observe des diminutions maximales de la MFT respectivement de 84 à 75 °C et de 35 à 30 °C.

Il faut cependant remarquer que la formation de film à partir de ces mélanges s'effectue à des températures relativement basses. Néanmoins, les films obtenus dans ces conditions sont relativement opaques (structure hétérogène) lorsque les températures de séchage sont de quelques degrés inférieures à la MFT de la dispersion aqueuse du polymère acrylique le plus dur.

En effet, l'examen de la structure interne des films par SEM (films isolés obtenus par évaporation à 40 °C), réalisé sur des coupes obtenues par le procédé de freeze-fracturing (cf. I.12.), a permis la mise en évidence d'une structure hétérogène (particules de latex visibles), dans le cas de films isolés obtenus à partir du mélange NE30D/S100 (8:2) (figure 87a). L'examen de cette microphotographie permet de distinguer des particules de latex isolées (Eudragit[®] S100), distribuées au sein d'un film "homogène" composé principalement par l'Eudragit[®] NE30D. Par contre, l'examen de la microphotographie obtenue dans le cas d'Eudragit[®] S100 (fig. 87b), permet de constater la présence d'une structure tout à fait discontinue (particules de latex individualisées) et dès lors, l'absence totale de formation de film. Enfin, pour les films isolés obtenus à partir de la dispersion aqueuse d'Eudragit[®] NE30D (fig. 87c), dont la valeur de MFT est nettement inférieure à la température de séchage, la formation de film semble complète (film homogène et continu) à la fin du processus d'évaporation.

L'ensemble de ces résultats permet d'affirmer que le mélange d'un polymère acrylique

Figure 87. Observation par SEM (grossissement = 20.000 X) de la structure interne des films isolés (coupes réalisées par le procédé de freeze-fracturing) obtenus par évaporation (40°C) d'une dispersion polymérique aqueuse (30 % m/m) contenant : (a) un mélange NE30D/S100 (8:2); (b) l'Eudragit^{*} S100; (c) l'Eudragit^{*} NE30D.



(a)

(b)

(c)

flexible comme l'Eudragit^{*} NE30D avec des dispersions de polymères durs ne provoque pas un effet plastifiant réel sur la Tg et la MFT des polymères acryliques plus durs. Les films obtenus à partir de tels mélanges sont généralement hétérogènes, constitués d'une phase continue composée par le polymère flexible dans laquelle sont dispersées les particules de latex du polymère dur.

Dès lors, la présence au sein de ces mélanges de proportions croissantes du polymère acrylique le plus dur provoque une augmentation importante de la porosité des films. Il faut cependant rappeler que la formation d'un film homogène à partir de mélanges de polymères acryliques peut néanmoins être obtenue, soit en augmentant la température de travail au delà de la MFT du mélange, soit en ajoutant des plastifiants efficaces qui provoquent une diminution des valeurs de Tg et de MFT du polymère le plus dur.

V.2. L'enrobage des microbilles par les mélanges de polymères acryliques insolubles

Les dispersions colloïdales aqueuses de copolymères d'esters méthacryliques à caractère cationique (Eudragits[®] RS30D et RL30D), qui ont une composition et des valeurs de pH similaires, peuvent être mélangées, en toutes proportions et sans précautions particulières, pour faire varier la perméabilité des films dans une large mesure (31, 32). Celle-ci est indépendante du pH du milieu de dissolution si bien que la vitesse de diffusion des substances actives à travers ces films dépend principalement de leurs caractéristiques physico-chimiques (12, 22).

Il faut signaler que ces esters méthacryliques à caractère cationique peuvent être également associés, en toutes proportions, à l'ester neutre méthacrylique (NE30D) pour obtenir des films de perméabilité intermédiaire. Cette association n'a pas été envisagée au cours de cette étude.

Les résultats des essais de libération de la théophylline (pH 7,0) à partir des microbilles enrobées par différents mélanges des dispersions aqueuses d'Eudragits[®] RS30D et RL30D, sont rassemblés dans le tableau 81 et la figure 88.

L'examen de ces résultats permet de constater que les profils de libération du PA varient fortement en fonction de la proportion de ces deux polymères au sein des mélanges. En effet, **Tableau 81.** Influence du mélange, en différentes proportions, des Eudragits[®] RS30D et RL30D sur les cinétiques de libération de la théophylline à partir des microbilles (lot P2502) enrobées (9,9 % d'enrobage), à pH 7,0.

_		% théo	phylline l	ibéré (n	noyenne ±	D. S.)	
Temps (h)	(10:0)	(9:1)	(8:2)	(7:3)	(5:5)	(0:10)	pellets nu
0,5	1,1 ± 0,4	3,9 ± 1,1	8,3 ± 0,2	15,5 ± 0,4	25,8 ± 1,0	43,7 ± 0,7	67,1 ± 1,3
1	$3,3 \pm 0,6$	10,9 ± 1,3	$21,7 \pm 0,6$	31,8 ± 0,5	49,9 ± 1,6	$68,5 \pm 0,6$	87,6 ± 1,6
1,5	•	•	-		•	•	96,3 ± 1,3
2	$9,5 \pm 0,4$	$26,4 \pm 1,6$	47,9 ± 0,9	59,9 ± 0,6	79,5 ± 1,7	90,7 ± 0,6	99,4 ± 0,0
3	$16,9 \pm 0,7$	41,7 ± 2,0	67,1 ± 1,1	78,5 ± 0,8	93,7 ± 1,1	$98,2 \pm 0,5$	100,0±0,3
4	24,9 ± 0,9	56,3 ± 2,2	81,2 ± 0,9	90,2 ± 0,8	98,6 ± 0,5	100,0±0,5	
5	32,3 ± 1,4	68,3 ± 2,4	90,8 ± 0,8	96,3 ± 0,8	99,9 ± 0,5		
6	40,4 ± 1,2	79,0 ± 1,9	96,3 ± 0,6	98,9 ± 0,7			
7	48,4 ± 1,6	87,1 ± 1,7	98,6 ± 0,6	100,0±0,5			
8	56,3 ± 1,5	92,6 ± 1,7	99,6 ± 0,6				
10	70,3 ± 1,6	97,8 ± 1,0	100,0±0,7				
12	81.9 ± 1.3	99.7 ± 0.3					

Figure 88. Influence du mélange, en différentes proportions, des Eudragits[®] RS30D et RL30D sur les profils de libération de la théophylline à partir des microbilles (lot P2502) enrobées (9,9 % d'enrobage), à pH 7,0.



253

après 2 heures de test, les quantités de théophylline libérées sont très faibles pour les microbilles enrobées par l'Eudragit[®] RS30D (seulement 9,3 %) et augmentent régulièrement en fonction de l'incorporation croissante du polymère perméable (RL30D) pour atteindre 90,7% dans le cas des microbilles enrobées par l'Eudragit[®] RL30D seul, soit un profil de libération proche de celui obtenu pour les pellets nus (99,4 %).

On peut donc affirmer que l'utilisation de l'Eudragit[®] RL30D apparaît comme étant au moins aussi efficace pour contrôler la perméabilité des films que celle des polymères hydrosolubles favorisant la formation de pores (HPMC).

Dès lors, il est très facile d'obtenir les cinétiques de dissolution désirées en sélectionnant la proportion RS30D/RL30D et l'épaisseur d'enrobage les plus adéquates en fonction des caractéristiques physico-chimiques du PA.

V.3. L'enrobage des microbilles par les mélanges de polymères acryliques contenant une certaine proportion de polymères solubles en milieu intestinal

Le mélange de l'ester neutre méthacrylique (NE30D) et des copolymères de l'acide méthacrylique (Eudragits[®] L30D, L100-55, L100 et S100) est possible, en toutes proportions, lorsque le pH des dispersions aqueuses des polymères anioniques est amené préalablement aux environs de 5 (22, 31, 32).

Par contre, le mélange des esters méthacryliques à caractère légèrement cationique et des copolymères de l'acide méthacrylique est une opération critique (interactions ioniques) qui peut provoquer une agglomération (floculation) importante des particules de latex. L'opération de mélange est très longue et fastidieuse dans ce dernier cas et, dès lors, n'a pas été envisagée dans le cadre de cette étude. En effet, dans ce cas, la réunion de ces deux types de dispersions polymériques de charges opposées nécessite une stabilisation préalable, par neutralisation des charges positives se trouvant à la surface des particules cationiques de latex, à l'aide d'une petite fraction (rapport 1:20) du polymère anionique en solution aqueuse (31).

La présence au sein des dispersions d'enrobage de différentes fractions de ces polymères acryliques à caractère anionique, qui présentent une solubilité échelonnée dans des limites de pH comprises entre 5.5 et 7.0, permet d'obtenir des films dont la perméabilité augmente en milieu intestinal en fonction de la nature du polymère entérosoluble utilisé et de sa teneur

dans le film.

Ces types d'enrobages présentent un certain intérêt pour la formulation de formes a libération programmée contenant des substances actives telles que la théophylline ou le métoprolol (186, 218, 219), qui sont bien résorbées tout le long du TGI, mais dont la vitesse de résorption est beaucoup plus faible au niveau du côlon. Ils pourront également être avantageusement utilisés lorsque la solubilité des principes actifs diminue fortement aux valeurs de pH intestinales.

Les résultats de libération de la théophylline, en gradient de pH (cf. I.7.1), à partir de microbilles enrobées par différents mélanges d'Eudragits[®] NE30D et L30D ou S100 (redispersé dans l'eau), sont rassemblés dans les tableaux 82 et 83 et les figures 89 et 90.

Dans chaque cas, on constate une accélération significative de la vitesse de libération du PA lorsque le pH du milieu de dissolution est amené progressivement jusqu'à la valeur de pH de solubilisation du polymère méthacrylique anionique présent au sein du mélange alors que cette accélération n'est pas observée lorsque les microbilles sont enrobées par l'Eudragit[®] NE30D seul. Ce phénomène s'explique essentiellement par l'augmentation de la porosité et de la perméabilité des films d'enrobage après dissolution de la fraction entérosoluble aux valeurs de pH intestinales. D'autre part, l'examen de ces résultats permet également de constater que l'accélération de la libération de la substance active dépend bien évidemment de la proportion du polymère acrylique anionique présente dans le mélange : les caractéristiques de dissolution de la forme enrobée sont d'autant plus dépendantes des conditions de pH du milieu que la teneur en polymère entérique de l'enrobage est élevée. Par exemple, les quantités de théophylline libérées après 4 heures (milieu de dissolution à pH 6.3) sont respectivement égales à 14.9, 28.2, 66.0 et 99.0 % pour les microbilles enrobées par les mélanges NE30D/L30D 10:0 (absence de fraction entérique), 9:1, 8:2 et 7:3 (tab. 82).

Le même phénomène est constaté pour les mélanges NE30D/S100 lorsque le pH du milieu de dissolution atteint des valeurs supérieures à 7.0 (tab. 83).

Enfin, la comparaison des profils de libération obtenus à partir des microbilles enrobées par les mélanges NE30D/L30D et NE30D/S100 (fig. 89 et 90) indique que la libération de la substance active est davantage retardée pour ces derniers, le pH de dissolution de

Tableau 82. Cinétiques de libération de la théophylline, en gradient de pH, à partir des microbilles (lot 92C17) enrobées (9,2 % d'enrobage) par des mélanges contenant différentes proportions d'Eudragits[®] NE30D et L30D.

	% théophylline libéré (moyenne ± D.S.)							
Temps (h)	(10:0)	(9:1)	(8:2)	(7:3)				
1	3,0 ± 0,5	4,6 ± 0,6	6,8 ± 0,5	7,8 ± 0,7				
1,5	-	$7,8 \pm 0,7$	$10,4 \pm 0,7$	$13,8 \pm 0,9$				
2	6,9 ± 0,7	$13,4 \pm 0,9$	$29,2 \pm 1,3$	49,8 ± 1,6				
3	$11,2 \pm 0,6$	22,1 ± 1,1	53,4 ± 1,9	91,2 ± 1,7				
4	$14,9 \pm 0,8$	$28,2 \pm 1,4$	66,0 ± 2,3	99,0 ± 1,6				
5	$18,1 \pm 0,5$	33,4 ± 1,6	73,1 ± 2,4	$100,0 \pm 1,4$				
6	$20,4 \pm 0,6$	37,5 ± 1,8	77,3 ± 2,2					
8	$24,4 \pm 0,9$	44,1 ± 1,9	84,7 ± 2,1					
10	$27,2 \pm 0,8$	49,7 ± 2,2	90,8 ± 1,7					
12	29,5 ± 1,1	54.1 ± 2.3	94.7 ± 1.9					

Figure 89. profils de libération de la théophylline, en gradient de pH, à partir des microbilles (lot 92C17) enrobées (9,2 % d'enrobage) par des mélanges contenant différentes proportions d'Eudragits[®] NE30D et L30D.



Tableau 83. Cinétiques de libération de la théophylline, en gradient de pH, à partir des microbilles (lot 92C17) enrobées (11,9 % d'enrobage) par des mélanges contenant différentes proportions d'Eudragits^{*} NE30D et S100.

	% théophylline libéré (moyenne ± D. S.)							
Temps (h)	(10:0)	(9:1)	(8:2)	(7:3)				
1	1,2 ± 0,2	0,3 ± 0,1	1,0 ± 0,3	2,9 ± 0,4				
2	$1,8 \pm 0,2$	0,5 ± 0,2	$2,4 \pm 0,5$	$7,5 \pm 0,4$				
3	$2,4 \pm 0,4$	$0,9 \pm 0,1$	$5,4 \pm 0,7$	$12,9 \pm 0,6$				
4	$3,3 \pm 0,3$	$1,4 \pm 0,3$	$8,3 \pm 0,9$	$20,7 \pm 1,0$				
4,5	$3,9 \pm 0,3$	1,8 ± 0,3	$10,4 \pm 0,6$	$25,2 \pm 1,0$				
5	$4,4 \pm 0,4$	$2,4 \pm 0,2$	14,9 ± 0,9	34,9 ± 1,2				
6	5,6 ± 0,4	3,9 ± 0,3	22,9 ± 1,2	59,8 ± 1,5				
7	$6,8 \pm 0,4$	5,9 ± 0,4	31,8 ± 1,5	82,9 ± 1,7				
8	$7,8 \pm 0,7$	8,2 ± 0,5	40,7 ± 1,6	94,9 ± 1,7				
9	$8,9 \pm 0,6$	$10,8 \pm 0,6$	48,4 ± 1,6	99,8 ± 1,3				
10	10,0 ± 0,5	15,0 ± 0,9	55,5 ± 1,4	100,0 ± 1,2				
12	12.2 ± 0.4	20.8 ± 0.8	64.5 ± 1.3					

Figure 90. profils de libération de la théophylline, en gradient de pH, à partir des microbilles (lot 92C17) enrobées (11,9 % d'enrobage) par des mélanges contenant différentes proportions d'Eudragits[®] NE30D et S100.



l'Eudragit^{*}S100 (environ 7) étant plus élevé que celui de l'Eudragit^{*} L30D (environ 5.5). On peut dès lors estimer que l'accélération de la libération du PA intervient très rapidement après la vidange gastrique des microbilles enrobées par un mélange de polymères acryliques contenant une certaine proportion de L30D. Par contre, pour les mélanges renfermant une certaine proportion d'Eudragit^{*} S100, l'accélération de la libération du PA intervient plutôt dans les parties distales de l'intestin (iléon ou côlon).

De manière à réduire au maximum l'influence de la variation du pH du milieu de dissolution sur les cinétiques de libération et à optimiser les profils de libération de la substance active (libération continue), des mélanges ternaires des dispersions des polymères acryliques mentionnés ci-dessus ont été utilisés pour enrober les microbilles.

L'examen des résultats de libération à partir de microbilles enrobées par un mélange contenant différentes proportions des Eudragits[®] NE30D, L30D et S100 (tableau 84 et figure 91), permet également de constater l'accélération de la libération de la théophylline aux valeurs de pH intestinales. Comme on peut le voir dans la fig. 91, une cinétique de libération pratiquement constante est obtenue, durant le test de dissolution en gradient de pH, lorsque les microbilles sont enrobées par le mélange contenant la plus faible teneur en polymères anioniques (8.5:0.5:1). Dans ce cas, une très faible augmentation de la vitesse de libération du PA se produit lorsque le pH du milieu de dissolution croît de 5.0 à 7.2.

V.4. Représentation topographique de la libération du PA en fonction du temps et du pH du milieu de dissolution

La représentation topographique des résultats de dissolution présente l'avantage, par rapport aux modes classiques de représentation bidimensionnelle, de permettre l'évaluation directe de la sensibilité relative des cinétiques de libération du PA vis-à-vis du pH du milieu. D'autre part, cette méthode permet également d'estimer la libération *in vivo* de la substance active au niveau des différents sites du TGI, ainsi que d'évaluer l'influence potentielle de l'ingestion concomitante d'un repas sur la biodisponibilité de la forme (230).

Tableau 84. Cinétiques de libération de la théophylline, en gradient de pH, à partir des microbilles (lot 92C17) enrobées (11,7 % d'enrobage) par des mélanges contenant différentes proportions d'Eudragits[®] NE30D, L30D et S100.

	% th	éophylline libér	é (moyenne ± 1	D. S.)
Temps (h)	(8,5:0,5:1)	(8:1:1)	(7:1:2)	(7:2:1)
1	1,2 ± 0,2	0,7 ± 0,2	2,1 ± 0,2	1,0 ± 0,1
1,5	$2,2 \pm 0,4$	1,6 ± 0,2	5,0 ± 0,4	9,2 ± 0,4
2	5,6 ± 0,6	$12,0 \pm 1,0$	29,6 ± 1,3	49,6 ± 1,3
2,5	8,6 ± 0,9	23,6 ± 1,3	48,6 ± 1,6	86,8 ± 1,8
3,5	$14,0 \pm 1,4$	41,9 ± 1,2	72,4 ± 2,1	96,2 ± 1,4
4,5	18,9 ± 1,5	53,5 ± 1,7	85,4 ± 2,4	100,0± 1,2
5	$21,7 \pm 1,7$	59,0 ± 1,5	89,6 ± 2,1	
5,5	25,3 ± 1,9	62,9 ± 1,6	92,2 ± 1,5	
6	29,0 ± 1,6	67,8 ± 1,8	94,4 ± 1,6	
7	37,7 ± 1,5	76,1 ± 1,7	96,1 ± 1,2	
8	46,3 ± 1,6	83,2 ± 1,6	98,5 ± 1,3	
10	62,3 ± 1,6	92,7 ± 1,4	100,0 ± 1,1	
12	76,0 ± 1,8	96,8 ± 1,3		

Figure 91. profils de libération de la théophylline, en gradient de pH, à partir des microbilles (lot 92C17) enrobées (11,7 % d'enrobage) par des mélanges contenant différentes proportions d'Eudragits[®] NE30D, L30D et S100.



Dès lors, nous avons décidé de déterminer les cinétiques de libération de la théophylline, à différentes valeurs de pH comprises entre 1.0 et 7.0, à partir des microbilles enrobées par un mélange de polymères acryliques (NE30D/L30D/S100; dans les proportions 8.5:0.5:1), d'une part et par l'Eudragit[®] NE30D et RS30D, d'autre part. Les résultats de cette étude sont rassemblés dans les tableaux 85-87 et les figures 92-94.

L'examen des résultats obtenus pour les microbilles enrobées par le mélange NE30D/L30D/S100 (8.5:0.5:1), permet de constater que la libération de la théophylline se produit bien à toutes les valeurs de pH comprises entre 1 et 7 (tab. 85 et fig. 92).

Il faut néanmoins signaler, dans ce cas, qu'une augmentation significative des cinétiques de libération de la théophylline se produit à la fois dans les milieux de dissolution ayant des valeurs de pH supérieures à 5 et dans le milieu de dissolution le plus acide (pH 1). En effet, si on compare les quantités de théophylline libérées après 5 heures de test, on constate que celles-ci sont pratiquement identiques pour les valeurs de pH comprises entre 2 et 4 (environ 18 %), légèrement plus élevées à pH 1 (26.7 %) et enfin, augmentent fortement aux valeurs de pH supérieures à 5 (respectivement 25.1, 44.1 et 94.4 % dans les milieux de dissolution de pH 5, 6 et 7). Ces variations des cinétiques de libération du PA s'expliquent, d'une part, par une augmentation de la perméabilité des films d'enrobage causée par la dissolution des polymères entériques aux valeurs de pH très acides. En effet, d'après Ingani (252), la valeur de la vitesse de dissolution intrinsèque de la théophylline est significativement plus élevée en milieu gastrique (1.34 mg.cm⁻².min⁻¹, à pH 1.3) qu'en milieu intestinal (comprise entre 1.06 et 1.09 mg.cm⁻².min⁻¹, entre pH 5.0 et 7.2).

L'examen des résultats obtenus dans le cas des microbilles enrobées par l'Eudragit[®] NE30D (tab. 86 et fig. 93), permet de constater la quasi indépendance de la libération de la théophylline vis-à-vis du pH du milieu de dissolution étant donné que ce polymère est tout à fait insoluble dans les liquides du TGI. Dans ce cas, les faibles différences observées entre les cinétiques de libération résultent principalement de la variation de la solubilité de la théophylline dans les limites de pH considérées.

Par contre, dans le cas des microbilles enrobées par l'Eudragit[®] RS30D (tab. 87 et fig. 94), on constate, très curieusement, une diminution importante de la vitesse de dissolution de la **Tableau 85.** Cinétiques de libération de la théophylline, à différentes valeurs de pH comprises entre 1 et 7, à partir des microbilles (lot 92C17) enrobées (11,7 % d'enrobage) par le mélange d'Eudragits[®] NE30D/L30D/S100 (8,5:0,5:1).

		% théophylline libéré (moyenne ± D. S.)					
Temps (h)	pH 1	pH 2	pH 3	pH 4	pH 5	pH 6	pH 7
2	9,3 ± 0,6	6,3 ± 0,4	6,6 ± 0,6	6,7 ± 0,3	10,0 ± 0,8	20,5 ± 0,5	55,0 ± 1,
3	15,3 ± 0,8	$10,2 \pm 0,3$	$10,3 \pm 0,3$	10,6 ± 0,2	$15,0 \pm 0,6$	$29,1 \pm 0,7$	74,8 ± 1,
4	21,3 ± 0,7	13,6 ± 0,6	14,1 ± 0,4	14,4 ± 0,4	$20,2 \pm 0,7$	37,0 ± 0,6	87,2 ± 1,
5	$26,7 \pm 0,6$	17,5 ± 0,2	17,7 ± 0,5	17,8 ± 0,5	$25,1 \pm 0,5$	$44,1 \pm 0,9$	94,4 ± 1,
6	31,9 ± 0,9	20,8 ± 0,4	21,3 ± 0,8	21,8 ± 0,6	$29,7 \pm 0,9$	$50,2 \pm 0,8$	98,4 ± 1,
8	40,6 ± 1,2	27,4 ± 0,6	$28,1 \pm 0,9$	29,1 ± 0,7	38,1 ± 1,3	60,7 ± 1,1	100,0±1,2
10	48,0 ± 1,3	33,9 ± 0,7	34,4 ± 0,9	35,6 ± 0,9	45,6 ± 1,0	69,1 ± 1,3	
12	54,3 ± 1,5	39,6 ± 0,9	40,0 ± 0,8	41,8 ± 0,7	52,8 ± 0,9	75,4 ± 1,1	
14	57,2 ± 1,2	43,9 ± 0,8	44,4 ± 0,8	45,9 ± 0,8	59,2 ± 1,3	81,2 ± 1,0	
16	59,8 ± 1,2	49,2 ± 1,0	49,5 ± 0,9	51,0 ± 0,7	64,5 ± 1,1	84,2 ± 1,2	
18	62,7 ± 1,0	53,6 ± 1,1	54,0 ± 0,9	55,3 ± 0,9	71,4 ± 1,3	88,0 ± 1,3	
20	65.0 ± 1.2	57.8 ± 1.0	57.9 ± 0.7	59.2 ± 1.1	75.0 ± 1.2	89.8 ± 1.4	

Figure 92. Représentation topographique des profils de libération de la théophylline en fonction du temps et du pH, à partir des microbilles (lot 92C17) enrobées (11,7 % d'enrobage) par le mélange d'Eudragits[®] NE30D/L30D/S100 (8,5:0,5:1).



Tableau 86. Cinétiques de libération de la théophylline, à différentes valeurs de pH comprises entre 1 et 7, à partir des microbilles (lot 92C17) enrobées (11,9 % d'enrobage) par l'Eudragit[®] NE30D.

-	% théophylline libéré (moyenne \pm D. S.)							
Temps (h)	pH 1	pH 2	pH 3	pH 4	pH 5	pH 6	pH 7	
2	4,5 ± 0,4	4,8 ± 0,5	5,0 ± 0,4	5,0 ± 0,2	4,8 ± 0,7	3,7 ± 0,2	5,0 ± 0,3	
3	6,0 ± 0,5	$6,1 \pm 0,7$	6,1 ± 0,3	$6,1 \pm 0,4$	$6,2 \pm 0,8$	$5,1 \pm 0,2$	7,6 ± 0,5	
4	$7,5 \pm 0,7$	$7,2 \pm 0,5$	7,3 ± 0,5	$7,3 \pm 0,5$	$7,5 \pm 0,4$	6,6 ± 0,6	9,4 ± 0,3	
6	$10,6 \pm 0,6$	9,6 ± 0,8	$9,4 \pm 0,6$	9,6 ± 0,6	9,8 ± 0,6	9,1 ± 0,5	14,2 ± 0,	
8	13,5 ± 0,8	$11,7 \pm 0,6$	$11,5 \pm 0,4$	11,8 ± 0,9	$12,0 \pm 1,1$	11,6 ± 0,5	16,8 ± 0,	
10	$16,3 \pm 0,6$	$13,9 \pm 0,8$	$13,5 \pm 0,7$	13,8 ± 1,0	$14,8 \pm 0,9$	$13,9 \pm 0,4$	18,7 ± 0,	
12	$18,8 \pm 0,7$	15,9 ± 0,6	$15,5 \pm 0,6$	15,9 ± 1,1	$15,8 \pm 0,7$	$16,4 \pm 0,6$	22,2 ± 1,	
14	$20,5 \pm 0,6$	17,4 ± 0,8	16,9 ± 0,9	17,3 ± 0,8	$17,4 \pm 0,6$	$18,3 \pm 0,8$	23,7 ± 1,	
16	22,5 ± 0,7	$19,4 \pm 0,7$	$18,9 \pm 0,8$	19,3 ± 1,0	19,5 ± 0,8	20,9 ± 0,9	25,7 ± 1,	
18	24,5 ± 0,8	$20,7 \pm 0,9$	$20,2 \pm 0,9$	$20,7 \pm 0,9$	$20,9 \pm 1,0$	22,6 ± 0,7	26,7 ± 1,	
20	26,8 ± 0,9	22,6 ± 0,6	22,0 ± 1,1	22,7 ± 0,6	22,8 ± 1,2	$25,1 \pm 0,6$	27,8 ± 1,	

Figure 93. Représentation topographique des profils de libération de la théophylline en fonction du temps et du pH, à partir des microbilles (lot 92C17) enrobées (11,9 % d'enrobage) par l'Eudragit[®] NE30D.

% Théophylline libéré



Tableau 87. Cinétiques de libération de la théophylline, à différentes valeurs de pH comprises entre 1 et 7, à partir des microbilles (lot P2502) enrobées (4,2 % d'enrobage) par l'Eudragit[®] RS30D.

remps (n)	pH 1	pH 3	pH 4	pH 5	pH 6	pH 7
1	12,2 ± 1,3	18,3 ± 1,5	30,4 ± 1,3	32,8 ± 1,1	30,1 ± 1,2	29,8 ± 1,2
2	24,2 ± 1,6	38,8 ± 1,6	57,0 ± 1,5	60,5 ± 1,6	56,4 ± 1,7	55,8 ± 1,2
3	34,5 ± 1,8	56,4 ± 1,6	76,5 ± 1,6	78,7 ± 1,4	74,3 ± 1,2	73,2 ± 1,1
4	43,1 ± 1,7	70,4 ± 1,8	89,0 ± 1,5	89,7 ± 1,2	86,0 ± 1,0	85,4 ± 1,0
5	50,0 ± 1,6	81,2 ± 1,6	95,9 ± 1,3	95,8 ± 0,8	93,2 ± 1,6	92,2 ± 1,0
6	55,8 ± 1,5	89,1 ± 1,6	99,0 ± 0,8	98,5 ± 0,4	97,4 ± 1,0	97,3 ± 0,8
7	60,3 ± 1,5	94,5 ± 1,3	99,8 ± 0,7	99,6 ± 0,5	99,5 ± 1,0	99,7 ± 0,7
8	63,9 ± 1,4	97,4 ± 1,4	100,0±0,8	100,0±0,5	99,9 ± 0,7	100,0±0,9
10	68,4 ± 1,3	99,5 ± 1,3			100,0±0,9	
12	70,9 ± 1,3	100,0±1,5				

Figure 94. Représentation topographique des profils de libération de la théophylline en fonction du temps et du pH, à partir des microbilles (lot P2502) enrobées (4,2 % d'enrobage) par l'Eudragit[®] RS30D.



théophylline pour les valeurs de pH inférieures à 4. Dans ce cas, les quantités de théophylline libérées après 5 heures de test, qui sont supérieures à 90 % pour les valeurs de pH comprises entre 4 et 7, diminuent respectivement à 81.2 et 50.0 % aux valeurs de pH de **3** et 1. Des différences entre les vitesses de libération de la théophylline en milieu gastrique et intestinal ont également été constatées par Chang et col. dans le cas de microbilles enrobées par les Eudragits[®] RS30D et RL30D (36, 44). Ces auteurs ont attribué ces variations à un ralentissement de la diffusion de la théophylline à travers le film polymérique (caractère cationique), suite à l'ionisation de cette dernière en milieu gastrique (protonisation du groupement basique).

A cet égard, Garett et col. (131, 132) ont montré, pour différents PA, que la diffusion de ces derniers à travers des membranes de silicone s'effectue plus rapidement lorsqu'ils sont sous forme non ionisée que lorsqu'ils sont ionisés (théorie de partage selon le pH).

Les différences constatées entre les microbilles enrobées par l'Eudragit[®] NE30D (tab. 86, légère augmentation de la vitesse de dissolution) et l'Eudragit[®] RS30D (tab. 87, diminution importante de la vitesse de dissolution) dans les milieux de dissolution de pH inférieurs à 4, sont dues à la fois au mécanisme de libération du PA et à l'ionisation de ce dernier en milieu gastrique.

En effet, la présence d'interactions ioniques de type cation-cation (répulsions), permettrait d'expliquer la diminution de la vitesse de libération de la théophylline en milieu gastrique pour les microbilles enrobées par l'Eudragit[®] RS30D (groupements NH₄⁺), ce type d'interactions ne se produisant pas pour les microbilles enrobées par l'Eudragit[®] NE30D qui est un ester neutre. D'autre part, la présence d'un polymère hydrosoluble et de talc (tab. 79) au sein des dispersions d'enrobage, permet de supposer que le mécanisme principal de libération du PA à partir des microbilles est une diffusion à travers les pores aqueux, sous l'impulsion d'un gradient de pression osmotique (Δ II) existant entre l'intérieur du noyau imbibé d'eau et le milieu de dissolution extérieur (cf. partie introductive, VII.3). Toutes les variables étant égales, le passage du PA à travers ces films d'enrobage dépend essentiellement de sa solubilité et est tout à fait indépendant du coefficient de partage polymère/eau (équ. 11, K=1). Remarquons que, l'apparition de pores au sein des films d'enrobage ayant subi un contact préalable avec le milieu de dissolution, a été mise en évidence par SEM (cf. III.1., fig. 41), pour la dispersion d'Eudragit[®] RS30D contenant des quantités importantes d'additifs hydrosolubles (TEC, Pharmacoat 606°).

Enfin, la comparaison des résultats de libération figurant dans les tableaux 85 et 86 permet de constater que, malgré le dépôt de quantités d'enrobage comparables (11.7 et 11.9 %), les vitesses de libération de la théophylline aux valeurs de pH comprises entre 1.0 et 4.0, c'està-dire dans des limites de pH où les polymères acryliques sont insolubles, sont plus élevées pour les microbilles enrobées par le mélange NE30D/L30D/S100 (environ 60 % après 20 heures) que pour les microbilles enrobées par l'Eudragit[®] NE30D (environ 20 % après 20 heures). Cette différence de perméabilité s'explique par l'hétérogénéité de la structure des films, qui sont plus poreux, lorsqu'ils sont obtenus à partir d'un mélange contenant un polymère acrylique dur tel que l'Eudragit[®] S100 (fig. 87a). Néanmoins, dans ce cas, l'augmentation de la vitesse de libération du PA due à la porosité de la membrane peut être facilement contrebalancée par un accroissement des quantités de film déposées.

V.5. Conclusions

L'utilisation de mélanges de dispersions aqueuses de polymères acryliques est un moyen très utile de mise au point de microbilles enrobées à libération prolongée, tant pour améliorer les propriétés de formation de film des polymères acryliques durs (L30D, S100) aux températures usuelles de travail que pour contrôler les cinétiques de libération des substances actives en fonction de leurs propriétés physico-chimiques et pharmacocinétiques. La perméabilité des films peut être contrôlée en mélangeant entre-eux, dans différentes proportions, les esters méthacryliques hydrophiles à caractère cationique (films dont la perméabilité est indépendante du pH) ou en associant les copolymères de l'acide méthacrylique à caractère anionique (Eudragits[®] L30D et S100) et l'Eudragit[®] NE30D (films dont la perméabilité augmente en milieu intestinal).

Bien que la formation de film soit favorisée par la présence d'un polymère acrylique flexible (NE30D), une structure hétérogène et plus poreuse est obtenue pour les mélanges contenant des polymères acryliques durs. Néanmoins, lorsque ceux-ci ne sont présents qu'en faibles proportions dans les mélanges, les propriétés protectrices de la membrane polymérique ne sont pas trop affectées.

Enfin, dans le cas des formes à libération prolongée, il semble important de déterminer la dissolution du PA en fonction du temps aux différentes valeurs de pH représentatives des valeurs physiologiques rencontrées tout au long du tractus gastro-intestinal, non seulement pour évaluer la dépendance de la libération vis-à-vis du pH du milieu, mais aussi pour estimer l'apport en substance active au niveau des différents sites du TGI.

VI. Conclusions générales

La préparation des formes orales multiparticulaires à libération prolongée, enrobées par des dispersions colloïdales aqueuses de polymères acryliques, nécessite une mise au point rigoureuse de la formulation des dispersions polymériques et des conditions opératoires adoptées lors de l'opération d'enrobage, ainsi qu'un choix judicieux des conditions de conservation adoptées pour provoquer le mûrissement des films. En effet, plus encore que dans le cas des systèmes d'enrobage basés sur l'utilisation de solutions organiques de polymères, le respect strict de ces différentes variables semble primordial pour garantir la stabilité et la reproductibilité des cinétiques de libération des substances actives et la biodisponibilité du produit final enrobé.

L'incorporation aux dispersions d'enrobage de différents types d'additifs (plastifiants, substances de charge insolubles, substances hydrophiles favorisant la formation de pores) est le plus souvent indispensable pour faciliter l'application de l'enrobage, améliorer ses propriétés filmogènes et optimaliser ses propriétés barrières.

A cet égard, la détermination des propriétés thermiques des polymères (Tg, MFT) ainsi que des cinétiques de formation de film (et d'évaporation de l'eau) apporte des informations indispensables pour choisir les conditions requises pour la formation de films homogènes et stables (température de travail, conditions de séchage, type et concentration de plastifiant, conditions de conservation et de mûrissement).

Dans le but de mieux évaluer l'impact des différents paramètres d'enrobage (technologiques et de formulation) sur les caractéristiques du produit final enrobé, il semble important d'utiliser un seul lot de microbilles pour chaque étude pour éviter les biais d'interprétation dus aux variations des caractéristiques du substrat (teneur en PA, diamètre moyen et distribution granulométrique, caractéristiques de dissolution,).

L'étude de l'influence des différents paramètres de fabrication et de formulation sur les caractéristiques des microbilles enrobées a permis de constater une légère modification des cinétiques de libération du PA en fonction de la température travail et de la durée de l'étape de pulvérisation, du temps et de la température de séchage en lit d'air fluidisé, ainsi qu'en fonction de la durée de contact entre le plastifiant et la dispersion polymérique.

Par contre, la sensibilité des cinétiques de libération du PA vis-à-vis de paramètres tels que la nature de la dispersion polymérique, l'épaisseur du film déposé ainsi que l'incorporation de différents types d'additifs (type et concentration en plastifiant, en substances de charge insolubles et en polymères hydrosolubles favorisant la formation de pores), semble beaucoup plus importante. En général, les caractéristiques des microbilles enrobées à l'aide d'Eudragit* NE30D sont plus sensibles aux variations de ces paramètres que celles des microbilles obtenues à partir des dispersions d'Eudragit* RS30D. En outre, le problème du collage, qui est souvent rencontré lors de l'utilisation des dispersions aqueuses de polymères acryliques, est particulièrement exacerbé lors de l'utilisation de ce dérivé acrylique flexible (NE30D). Par ailleurs, cette étude nous a permis de constater que, dans la plupart des cas, la structuration des films obtenus est incomplète à l'issue de l'opération d'enrobage. Par conséquent, il est nécessaire d'instaurer une étape de mûrissement après l'opération d'enrobage dans le but d'obtenir la stabilisation de la perméabilité des films et, par conséquent, la stabilisation des cinétiques de libération à partir des microbilles enrobées.

L'étude des différents paramètres susceptibles d'influencer la structuration des films - plus particulièrement, l'incorporation d'un plastifiant et le choix des conditions de conservation (durée, température et humidité relative) - démontre que le processus de mûrissement des films est très complexe et peut conduire, dans certains cas, à des résultats tout à fait inattendus.

Excepté pour les dispersions d'enrobage contenant des quantités relativement importantes de plastifiant (structuration complète du film dès la fin de l'opération d'enrobage), une diminution très marquée des cinétiques de libération de la théophylline est observée à l'issue de l'étape de mûrissement des films. L'exposition de pellets nus aux mêmes conditions de conservation a permis de démontrer que cette modification des cinétiques de libération provient essentiellement des modifications des propriétés des films durant l'étape de mûrissement ("Further Gradual Coalescence").

Le temps nécessaire pour obtenir la stabilisation des films dépend non seulement de la concentration du plastifiant dans le film, mais aussi de la température et des conditions d'humidité relative adoptées pendant la phase de mûrissement.

A cet égard, lorsqu'on adopte des conditions de température et d'humidité extrêmes durant l'étape de mûrissement des films, on peut constater l'apparition de phénomènes inattendus qui ne se manifestent pas nécessairement durant la conservation dans des conditions normales.

Ces phénomènes inattendus sont provoqués par des modifications des propriétés du film polymérique et/ou du noyau et sont à l'origine de l'évolution de la cinétique de libération du PA lors du stockage des produits à température ambiante.

A cet égard, la particularité de la théophylline, qui passe de la forme anhydre à la forme monohydratée lorsque les microbilles sont conservées en atmosphère très humide (90 % HR) doit être prise en compte pour interpréter les résultats obtenus.

Un des grands avantages des dispersions colloïdales aqueuses de polymères acryliques par rapport aux dispersions de polymères cellulosiques pour la mise au point des formes multiparticulaires enrobées à libération prolongée, est très probablement la possibilité de les utiliser sous forme de mélanges. En effet, le mélange de dispersions aqueuses de polymères acryliques est un moyen très utile, tant pour améliorer les propriétés de formation de film des polymères acryliques durs (L30D, S100) aux températures usuelles de travail que pour contrôler les cinétiques de libération des substances actives en fonction de leurs propriétés physico-chimiques et pharmacocinétiques.

La perméabilité des films peut être contrôlée en mélangeant entre-eux, dans différentes proportions, les esters méthacryliques hydrophiles à caractère cationique (films dont la perméabilité est indépendante du pH) ou en associant les copolymères de l'acide méthacrylique à caractère anionique (Eudragits[®] L30D et S100) et l'Eudragit[®] NE30D (films dont la perméabilité augmente en milieu intestinal).

Bien que la formation de film soit favorisée par la présence d'un polymère acrylique flexible (NE30D), une structure hétérogène et plus poreuse a été mise en évidence par SEM, pour les mélanges contenant des polymères acryliques durs. Néanmoins, lorsque ceux-ci ne sont présents qu'en faibles proportions dans les mélanges, les propriétés protectrices de la membrane polymérique ne sont pas trop affectées.

D'autre part, l'examen de la microstructure des microbilles enrobées par SEM a permis de constater l'apparition de pores dans les films des microbilles enrobées par une dispersion d'Eudragit[®] RS30D contenant des substances hydrosolubles (triéthylcitrate, Pharmacoat 606[®]), pendant l'essai de dissolution. Cette constatation permet de supposer que la libération du PA

s'effectue essentiellement par diffusion à travers ces pores aqueux, sous l'impulsion d'un gradient de pression osmotique existant entre l'intérieur du noyau imbibé d'eau et le milieu de dissolution extérieur.

Enfin, dans le cas des formes à libération prolongée, il semble important de déterminer la dissolution du PA en fonction du temps aux différentes valeurs de pH représentatives des valeurs physiologiques rencontrées tout au long du tractus gastro-intestinal, non seulement pour évaluer la dépendance de la libération vis-à-vis du pH du milieu, mais aussi pour estimer l'apport en substance active au niveau des différents sites du TGI.

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

- Seitz J.A., Mehta S.P. & Yeager J.L., Tablet coating. In: Lachman L., Lieberman H.A., Kanig J.L., The theory and practice of industrial pharmacy, Third Edition, Lea & Febinger, Philadelphia, pp. 346-373 (1986).
- Rowe R.C., Film coating The ideal process for the production of modified-release oral dosage forms, Pharm. Int., 1, 14-17 (1985).
- 3. Porter S.C. & Hogan J.E., Tablet film-coating, Pharm. Int., 4, 122-127 (1984).
- Rubinstein M.H., Theory and practice of film coating, Int. J. Pharm. Tech. & Prod. Manuf., 3(1), 2-8 (1982).
- Pondell R.E., From solvent to aqueous coatings, Drug Dev. Ind. Pharm., 10(2), 191-202 (1984).
- Hogan J.E., Aqueous versus organic solvent film coating, Int. J. Pharm. Tech. Prod. Manuf., 3(1), 17-20 (1982).
- Lehmann K., The application and processing of acrylic coatings in form of aqueous dispersions compared with organic solutions, Acta Pharm. Fenn., 91, 225-238 (1982).
- 8. Porter S.C., Aqueous film coating : An overview, Pharm. Technol., 11, 55-59 (1979).
- Hogan J.E., Some problems encountred in film coating, 24th proceeding of the international colloquium of industrial pharmacy, Gent, pp. 43-56 (1985).
- Reiland T.L., Seitz J.A., Yeager J.L. & Brusenback R.A., Aqueous film coating vaporization efficiency, Drug Dev. Ind. Pharm., 9(6), 945-958 (1983).

- Van Savage G. et Rhodes C.T., The sustained release coating of solid dosage forms: A historical review, Drug Dev. Ind. Pharm., 21(1), 93-118 (1995).
- 12. Eudragit^{*}, Röhm, Pharma Polymere, Darmstadt, Germany.
- 13. Aquacoat^{*}, Aqueous polymeric dispersion, FMC Corp., USA.
- Surelease^{*}, The aqueous sustained release coating system, Colorcon Inc., West Point, USA.
- Mehta A.M., Factors in the development of oral controlled-release dosage forms, Pharm. Manuf., 1 (1986).
- Krämer J. & Blume H., Biopharmaceutical aspects of multiparticulates. In: Ghebre-Sellassie I. (Ed.), Multiparticulate oral drug delivery. Drugs and pharmaceutical science, vol. 65, Marcel Dekker, Inc., New York, pp. 307-332 (1994).
- Sheen P.C., Sabol P.J., Alcorn G.J. and Feld K.M., Aqueous film coating studies of sustained-release nicotinic acid pellets : An in-vitro evaluation, Drug Dev. Ind. Pharm., 18(8), 851-860 (1992).
- Chetty D.J. & Dangor C.M., The development of an oral controlled-release formulation of diethylpropion hydrochloride, Drug Dev. Ind. Pharm., 20(6), 993-1005 (1994).
- Vasilevska K., Djuric Z., Jovanovic M. & Simor A., Preparation and dissolution characteristics of controlled-release diltiazem pellets, Drug Dev. Ind. Pharm., 18(15), 1649-1661 (1992).
- Wouessidjewe D., Brossard C., Goujon J.J., Puisieux F. & Devissaguet J.P., Préparation de microgranules de trinitrine à libération prolongée par pelliculage en milieu aqueux : Mise au point, transposition semi-industrielle, essais de conservation, Labo Pharma - Probl. Technol., 32(347), 772-778 (1984).

- Yuen K.H., Deshmukh A.A. & Newton J.M., Development and in-vitro evaluation of a multiparticulate sustained-release theophylline formulation, Drug Dev. Ind. Pharm., 19(8), 855-874 (1993).
- Lehmann K., Chemistry and application properties of polymethacrylate coating systems, in: Aqueous polymeric coatings for pharmaceutical dosage forms, Mc Ginity J.W., Drugs and pharmaceutical science, Marcel Dekker, Inc., N.Y. and Basel, Vol. 36, pp. 153-245 (1989).
- Lehmann K. et Dreher D., Anwendung wässriger kunstsoff-dispersionen zum überziehen von arzneiformen, Pharm. Ind., 34, 894-899 (1972).
- Lehmann K. et Dreher D., The use of aqueous synthetic polymer dispersions for coating pharmaceutical dosage forms, Drugs Made in Germany, 19, 126-136 (1973).
- Lehmann K., Magensaftresistente und retardierende arzneimittelüberzüge aus wässringen acrylharz-dispersionen, Acta Pharm. Technol., 21(4), 255-260 (1975).
- Lehmann K. & Dreher D., Coating of tablets and small particles with acrylic resins by fluid-bed technology, Int. J. Pharm. Tech. Prod. Manuf., 2(4), 31-43 (1981).
- Lehmann K., Particle coating with acrylic resins, 22nd proceedings of the international colloquium on industrial pharmacy, Gent, pp. 45-58 (1983).
- Lehmann K., Herstellung und verwendung von latices aus redispergierbaren pulvern anionischer acrylharze, Acta Pharm. Technol., 31(2), 96-106 (1985).
- Lehmann K., Acrylic latices from redispersable powders for peroral and transdermal drug formulation, Drug Dev. Ind. Pharm., 12(3), 265-287 (1986).
- Lehmann K., In wasser dispergierbare, hydrophile acrylharze mit abgestufter permeabilität f
 ür diffusionsgesteuerte wirkstoffabgabe aus arzneiformen, Acta Pharm.

Technol., 32(3), 146-152 (1986).

- Lehmann K. & Dreher D., Mixture of aqueous polymethacrylate dispersions for drug coating, Drugs Made in Germany, 31, 101-102 (1988).
- Lehmann K. et Dreher D., Mischbarkeit wässriger poly(meth)acrylat-dispersionen f
 ür arzneimittel
 überz
 üge, Pharm. Ind., 48(10), 1182-1183 (1986).
- Lehmann K., Herstellung von acrylharz-filmtabletten mit gesteuerter wirkstoffabgabe nach verschiedenen spr
 ühverfahren, APV-Informationsdienst, 18(1), 48-60 (1972).
- Sansdrap P. & Moës A.J., Influence of manufacturing parameters on the size characteristics and the release profiles of nifedipine from poly(DL-lactide-co-glycolide) microspheres, Int. J. Pharm., 98, 157-164 (1993).
- Chang R.K., Hsiao C.H. & Robinson J.R., A review of aqueous coating techniques and preliminary data on release from a theophylline product, Pharm. Technol., 3, 56-68 (1987).
- Chang R.K., Price J.C. & Hsiao Ch., Preparation and preliminary evaluation of Eudragit RL/RS pseudolatices for controlled drug release, Drug Dev. Ind. Pharm., 15(3), 361-372 (1989).
- Moës A.J., Systèmes dispersés. Dans: Denoël A., Jaminet F. et Moës A.J., Pharmacie Galénique. Formes liquides et systèmes dispersés, tome II, Les presses universitaires de Liège, pp. 223-464 (1981).
- Fukumori Y., Coating of multiparticulates using polymeric dispersions. In: Ghebre-Sellassie I. (Ed.), Multiparticulate oral drug delivery. Drugs and pharmaceutical science, vol. 65, Marcel Dekker, Inc., New York, pp. 79-111 (1994).

- Ghebre-Sellassie I. & Nesbitt R.U., Application of Eudragit NE30D in controlledrelease coatings, in: Aqueous polymeric coatings for pharmaceutical dosage forms, Mc Ginity J.W., Drugs and pharmaceutical science, Marcel Dekker, Inc., N.Y. and Basel, Vol. 36, pp. 95-114 (1989).
- Ghebre-Sellassie I., Gordon R.H., Middleton D.L., Nesbitt R.U. & Fawzi M.B., A unique application and characterisation of Eudragit NE30D film coatings in sustainedrelease formulations, Int. J. Pharm., 31, 43-54 (1986).
- Ghebre-Sellassie I., Gordon R.H. & Fawzi M.B., Evaluation of acrylic-based modifiedrelease film coatings, Int. J. Pharm., 37, 211-218 (1987).
- 42. Li S.P., Jhawar R., Mehta G.N., Harwood R.J. & Grim W.M., Preparation and invitro evaluation of a controlled-release drug delivery system of theophylline using an aqueous acrylic resin dispersion, Drug Dev. Ind. Pharm., 15(8), 1231-1242 (1989).
- Schmidt P.C. & Niemann F., The mini Wid-coater. III. Effect of application temperature on the dissolution profile of sustained-release theophylline pellets coated with Eudragit RS30D, Drug Dev. Ind. Pharm., 19(13), 1603-1612 (1993).
- Chang R.K. & Hsiao Ch., Eudragit RL/RS pseudolatices : Properties and performance in pharmaceutical coating as a controlled-release membrane for theophylline pellets, Drug Dev. Ind. Pharm., 15(2), 187-196 (1989).
- Dechesne J.P., Fabrication et enrobage de microgranules d'acide acétylsalicylique : Utilisation de l'Eudragit L30D, J. Pharm. Belg., 42(2), 85-94 (1987).
- Chaumeil J.C. & Poelman M.C., Les enrobages gastrorésistants, Sc. Techn. Pharm., 5(6) 323-328 (1976).
- 47. Tardieu M., Dechesne J.P., Halfkan L., Gayot A. & Delattre L., Etude comparative de dispersions aqueuses de polymères gastrorésistants entérosolubles, Pharm. Acta

Helvetia, 67(1), 29-32 (1992).

- Dechesne J.P., Delporte J.P. & Jaminet F., Etude de l'influence des plastifiants sur les caractéristiques des films appliqués d'Eudragit L30D, J. Pharm. Belg., 37(4), 283-286 (1982).
- Guttierrez-Rocca J.C. & Mc Ginity J.W., Influence of water soluble and insoluble plasticizers on the physical and mechanical properties of acrylic resin copolymers, Int. J. Pharm., 103, 293-301 (1994).
- Kumar V. & Banker G.S., Chemically-modified cellulosic polymers, Drug Dev. Ind. Pharm., 19(1 & 2), 1-31 (1993).
- Iyer U., Hong W.H. & Ghebre-Sellassie I., Comparative evaluation of the organic solvent and dispersion-based ethylcellulose coating formulations, Pharm. Technol., 9, 68-86 (1990).
- Porter S.C., Controlled-release film coatings based on ethylcellulose, Drug Dev. Ind. Pharm., 15(10), 1495-1521 (1989).
- Nakagami H., Keshikawa T., Matsumura M. & Tsukamoto H., Application of aqueous suspensions and latex dispersions of water-insoluble polymers for tablet and granule coatings, Chem. Pharm. Bull., 39(7), 1837-1842 (1991).
- Keshikawa T. and Nakagami H., Film formation with coating systems of aqueous suspensions and latex dispersions of ethylcellulose, Chem. Pharm. Bull., 42(3), 656-662, (1994).
- Kelbert M. & Béchard S.R., Evaluation of a cellulose acetate latex as coating material for controlled-release products, Drug Dev. Ind. Pharm., 18(5), 519-538 (1992).

- Maffione G., Iamartino P., Guglielmini G. & Gazzaniga A., High-viscosity Hydroxypropyl methylcellulose as a film coating agent, Drug Dev. Ind. Pharm., 19(16), 2043-2053 (1993).
- Gumowsky F., Doelker E. & Gurny R., The use of a new redispersible aqueous enteric coating material, Pharm. Technol., 2, 26-32 (1987).
- Joachim J., Benhalima N., Delarbre J.L., Rambaud J., Maury L. & Delonca H., Etude comparative de deux filmogènes, acétophtalate de cellulose et aquateric, 5ème Congrès International de Technologie Pharmaceutique, Paris, Vol. II, 23-38 (1989).
- Muhammad N.A., Bisvert W., Harris M.R. & Weiss J., Evaluation of Hydroxypropyl methylcellulose phtalate 50 as film forming polymer from aqueous dispersion systems, Drug Dev. Ind. Pharm., 18(16), 1787-1797 (1992).
- Bindschaedler C., Gurny R. & Doelker E., Notions théoriques sur la formation de films obtenus à partir de microdispersions aqueuses et application à l'enrobage, Labo Pharma Probl. Tech., 31(331), 389-394 (1983).
- Vanderhoff J.W., Mechanism of film formation of latices, British Polymer J., 2, 161-173 (1970).
- Eckersley S.T. & Rudin A., Mechanism of film formation from polymer latexes, J. Coatings Technol., 62(780), 39-48 (1990).
- Sheetz D.P., Formation of films by drying of latex, J. Appl. Polymer Sc., 9, 3759-3773 (1965).
- 64. Roulstone B.J., Wilkinson M.C., Hearn J. & Wilson A.J., Studies on polymer latex films: I. A study of latex film morphology, Polymer Int., 24(2), 87-94 (1991).
- 65. Rynders R.M., Hegedus C.R. & Gilicinski A.G., Characterisation of particle
coalescence in waterborne coatings using atomic force microscopy, J. Coatings Technol., 67 (845), 59-69 (1995).

- Butt H.J. & Kuropka R., Surface structure of latex films, varnishes and paint films studied with an atomic force microscope, J. Coatings Technol., 67(848), 101-107 (1995).
- Voyutskii S.S. & Usinova Z.M., Role of autohesion during film formation from latex, J. Adhesion, 9, 39-48 (1977).
- Millili G.P., Wigent R.J. & Schwartz J.B., Autohesion in pharmaceutical solids, Drug Dev. Ind. Pharm., 16(16), 2383-2407 (1990).
- Wicks Z.W., Free volume and the coatings formulator, J. Coating Technol., 58(785), 23-32 (1986).
- Brown G.L., Formation of films from polymer dispersions, J. Polym. Sci., 22, 423-434 (1956).
- Dillon R.E., Matheson L.A. & Bradford E.B., Sintering of synthetic latex particles, J. Coll. Sci., 6, 108-117 (1951).
- Vanderhoff J.W., Tarkowski H.L., Jenkins M.C. & Bradford E.B., Theoretical consideration of the interfacial forces involved in the coalescence of latex particles, J. Macromol. Chem., 1, 361-397 (1966).
- Guo J.H., Robertson R.E. & Amidon G.L., An investigation into the mechanical and transport properties of aqueous latex films : A new hypothesis for the film-forming mechanism of aqueous dispersion system, Pharm. Res., 10(3), 405-410 (1993).
- Gutierrez-Rocca J.C. & Mc Ginity J.W., Influence of aging on the physical-mechanical properties of acrylic resin films cast from aqueous dispersions and organic solutions, Drug Dev. Ind. Pharm., 19(3), 315-332 (1993).

- Guo J.H., Robertson R.E. & Amidon G.L., Influence of physical aging on mechanical properties of polymer free films: The prediction of long-term aging effects on the water permeability and dissolution rate of polymer film-coated tablets, Pharm. Res., 8(12), 1500-1504 (1991).
- Porter S.C., The effect of additives on the properties of an aqueous film coating, Pharm. Technol., 3, 67-74 (1980).
- Okhamafe A.O. & York P., Studies of interaction phenomena in aqueous-based film coatings containing soluble additives using thermal analysis techniques, J. Pharm. Sci., 77(5), 438-443 (1988).
- Okhamafe A.O. & York P., Interaction phenomena in pharmaceutical film coatings and testing methods, Int. J. Pharm., 39, 1-21 (1987).
- Gilligan C.A. & Li Wan Po A., Factors affecting drug release from a pellet system coated with an aqueous colloïdal dispersion, Int. J. Pharm., 73, 51-68 (1991).
- Goodhart F.W., Harris M.R., Murthy K.S. & Nesbitt R.U., An evaluation of aqueous film-forming dispersions for controlled-release, Pharm. Technol., 4, 64-71 (1984).
- Baert L. & Remon J.P., Water vapour permeation of aqueous based ethylacrylatemethylmethacrylate copolymer films, Int. J. Pharm., 99, 181-187 (1993).
- Okhamafe A.O. & York P., Effect of solids-polymer interactions on the properties of some aqueous-based tablet film coating formulations. II. Mechanical characteristics, Int. J. Pharm., 22, 273-281 (1984).
- Okhamafe A.O. & York P., Effect of solids-polymer interactions on the properties of some aqueous-based tablet film coating formulations. I. Moisture permeability, Int. J. Pharm., 22, 265-272 (1984).

- Gibson S.H.M., Rowe R.C. & White E.F.T., Mechanical properties of pigmented tablet coating formulations and their resistance to cracking : I. Static mechanical measurements, Int. J. Pharm., 48, 63-77 (1988).
- Gibson S.H.M., Rowe R.C. & White E.F.T., Characterisation of the structure of filled polymer film coatings using ion beam etching, Int. J. Pharm., 47, 205-208 (1988).
- Sakellariou P., Rowe R.C. & White E.F.T., The interactions and partitioning of low molecular weight polyethylene glycols and diethylphtalate in ethylcellulose / hydroxypropyl methylcellulose blends, J. Appl. Polym. Science, 34, 2507-2516 (1987).
- Horvath E. & Ormos Z., Film coating of dragée seeds by fluidized-bed spraying methods, Acta Pharm. Technol., 35(2), 90-96 (1989).
- Porter S.C. & Ghebre-Sellassie I., Key factors in the development of modified-release pellets. In: Ghebre-Sellassie I. (Ed.), Multiparticulate oral drug delivery. Drugs and pharmaceutical science, vol. 65, Marcel Dekker, Inc., New York, pp. 217-284 (1994).
- Harris M.R, Ghebre-Sellassie I. & Nesbitt R.U., A water-based coating process for sustained-release, Pharm. Technol., 9, 102-107 (1986).
- Lippold B.H., Sutter B.K. & Lippold B.C., Parameters controlling drug release from pellets coated with aqueous ethylcellulose dispersion, Int. J. Pharm., 54, 15-25 (1989).
- Bodemeier R. & Paeratakul O., Process and formulation variables affecting the drug release from chlorpheniramine maleate-loaded beads coated with commercial and selfprepared aqueous ethylcellulose pseudolatexes, Int. J. Pharm., 70, 59-68 (1991).
- Parikh N.H., Porter S.C. and Rohera B.D., Aqueous ethylcellulose dispersion of ethylcellulose. I. Evaluation of coating process variables, Pharm. Res., 10(4), 525-534, (1993).

- Miller R.A. & Vadas E.B., The physical stability of tablets coated using an aqueous dispersion of ethylcellulose, Drug Dev. Ind. Pharm., 10(10), 1565-1585 (1984).
- Ghebre-Sellassie I., Iyer U., Kubert D. & Fawzi M.B., Characterization of a new water-based coating for modified-release preparations, Pharm. Technol., 9, 96-106 (1988).
- 95. Bodmeier R. & Paeratakul O., Mechanical properties of dry and wet cellulosic and acrylic films prepared from aqueous colloidal polymer dispersions used in the coating of solid dosage forms, Pharm. Res., 11(6), 882-886 (1994).
- Fukumori Y., Yamaoka Y., Ichikawa H., Takeuchi Y., Fukuda T. & Osako Y., Coating of pharmaceutical powders by fluidized-bed process. IV. Softening temperature of acrylic copolymers and its relation to film-formation in aqueous coating, Chem. Pharm. Bull., 36(12), 4927-4932 (1988).
- Breon T.L., Mauger J.W. and Paruta A.N., Determination of solubility parameter values for pure solvents and binary mixtures, Drug Dev. Ind. Pharm., 6(1), 87-98, (1980).
- Kent D.J. et Rowe R.C., Solubility studies on ethylcellulose used in film coating, J. Pharm. Pharmacol., 30, 808-810 (1978).
- Entwistle C.A. et Rowe R.C., Plasticization of cellulose ethers used in the film coating of tablets, J. Pharm. Pharmacol., 31, 269-272 (1979).
- Rowe R.C., Kotaras A.D. & White E.F.T., An evaluation of the plasticizing efficiency of the dialkyl phtalates in ethylcellulose films using the torsional braid pendulum, Int. J. Pharm., 22, 57-62 (1984).
- 101. Lippold B.C., Lippold B.H., Sutter B.K. & Gunder W., Properties of aqueous, plasticizer-containing ethylcellulose dispersions and prepared films in respect to the

production of oral extended release formulations, Drug Dev. Ind. Pharm., 16(11), 1725-1747 (1990).

- Morton M., Kaizerman S. and Altier M.W., Swelling of latex particles, J. Colloid Sci., 9, 300-312, (1954).
- 103. Bodmeier R. and Paeratakul O., The distribution of plasticizers between aqueous and polymer phase in aqueous colloidal polymer dispersions, Int. J. Pharm., 103, 47-54, (1994).
- 104. Bodmeier R. & Paeratakul O., Leaching of water-soluble plasticizers from polymeric films prepared from aqueous colloidal polymer dispersions, Drug Dev. Ind. Pharm., 18(17), 1865-1882 (1992).
- Bodmeier R. & Paeratakul O., Dry and wet strengths of polymeric films prepared from an aqueous colloidal polymer dispersion, Eudragit RS30D, Int. J. Pharm., 96, 129-138 (1993).
- 106. Béchard S.R., Ouraishi O. & Kwong F., Film coating : Effect of titanium dioxyde concentration and film thickness on the photostability of nifedipine, Int. J. Pharm., 87, 133-139, (1992).
- 107. Van Bommel E.M.G., Fokkens J.G. & Crommelin D.J.A., Effects of additives on the physico-chemical properties of sprayed ethylcellulose films, Acta Pharm. Technol., 35(4), 232-237 (1989).
- 108. Parker J.W., Peck G.E. & Banker G.S., Effects of solids-loading on moisture permeability coefficients of free films, J. Pharm. Sci., 63(1), 119-125 (1974).
- 109. Li L.C. & Peck G.E., Water-based silicone elastomer controlled-release tablet film coating : II. Formulation considerations and coating evaluation, Drug Dev. Ind. Pharm., 15(4), 499-531 (1989).

- Li L.C. & Peck G.E., Water-based silicone elastomer controlled-release tablet film coating: III. Drug release mechanisms, Drug Dev. Ind. Pharm., 15(12), 1943-1968 (1989).
- Lindstedt B., Sjöberg M. and Hjärtstam J., Osmotic pomping release from potassium chloride tablets coated with porous and non porous ethylcellulose, Int. J. Pharm., 67, 21-27, (1991).
- Lindstedt B., Ragnarsson G. and Hjärtstam J., Osmotique pumping as a release mechanism for membrane-coated drug formulations, Int. J. Pharm., 56, 261-268 (1989).
- Hjärtstam J., Borg K. and Lindstedt B., The effect of tensile stress on permeability of free films of ethylcellulose containing hydroxypropylmethylcellulose, Int. J. Pharm., 61, 101-107 (1990).
- Sato Sh. & Kim S.W., Macromolecular diffusion through polymer membranes, Int. J., Pharm., 22, 229-255 (1984).
- 115. Van Bommel E.M.G. & Fokkens J.G., Physical characterisation of drug-containing ethylcellulose films, 5ème Congrès International de Technologie Pharmaceutique, Paris, Vol. II, 39-45 (1989).
- 116. Por Li Sh., Mehta G.N., Buehler J.D., Grim W.M. & Harwood R.J., The effect of film-coating additives on the in vitro dissolution release rate of ethylcellulose-coated theophylline granules, Pharm. Techn. Int., 48-52, april 1990.
- Bodmeier R. & Paeratakul O., Constant potassium chloride release from microporous membrane-coated tablets prepared with aqueous colloidal polymer dispersions, Pharm. Res., 8(3), 355-359 (1991).

- 118. Bodmeier R. & Paeratakul O., Theophylline tablets coated with aqueous latexes containing dispersed pore formers, J. Pharm. Sci., 79(10), 925-928 (1990).
- G.S. Rekhi, R.W. Mendes, S.C. Porter & S.S. Jambhekar, Aqueous polymeric dispersions for controlled drug delivery, Pharm. Technol., 3, 112-125 (1989).
- Lindholm T., Lindholm B.A., Niskanen M. & Koskiniemi J., Polysorbate 20 as a drug release regulator in ethylcellulose film coatings, J. Pharm. Pharmacol., 98, 686-688 (1986).
- 121. Narisawa S., Yoshino H., Hirakawa Y. and Noda K., Porosity-controlled ethylcellulose film coating: I. Formation of porous ethylcellulose film in the casting process and factors affecting film-density, Chem. Pharm. Bull., 41, 329-334 (1993).
- 122. Narisawa Sh., Yoshino H., Hirakawa Y. & Noda K., Porosity-controlled ethylcellulose film coating. II. Spontaneous porous film formation in the spraying process and its solute permeability, Int. J. Pharm., 104, 95-106 (1994).
- 123. Guo J.H., Investigating the effect of water on the porosity of polymer film for controlled drug delivery, Drug Dev. Ind. Pharm., 20(16), 2467-2477, (1994).
- 124. Narisawa Sh., Yoshino H., Hirakawa Y. & Noda K., Porosity-controlled ethylcellulose film coating. III. Application of porous ethylcellulose film coating to capsule-type controlled-release preparation of theophylline, Chem. Pharm. Bull., 42(7), 1485-1490, (1994).
- 125. Narisawa Sh., Yoshino H., Hirakawa Y. & Noda K., Porosity-controlled ethylcellulose film coating. V. Mechanism of drug release from beads coated with porous ethylcellulose film, Chem. Pharm. Bull., 42(10), 2131-2134, (1994).
- Appel L.E. & Zentner G.M., Use of modified ethylcellulose lattices for microporous coating of osmotic tablets, Pharm. Res., 8(5), 600-604 (1991).

- 127. Zhang G., Schwartz J.B. & Schnaare R.L., Bead coating. I. Change in release kinetics (and mechanism) due to coating levels, Pharm. Res., 8(3), 331-335 (1991).
- Higuchi T., Rate of release of medicaments from ointment bases containing drugs in suspension, J. Pharm. Sci., 50, 874-876 (1961).
- Higuchi T., Mechanism of sustained-action medication. Theoretical analysis of rate of release of solid drugs dispersed in solid matrices, J. Pharm. Sci., 52, 1145-1149 (1963).
- O'Connor R.E. & Schwartz J.B., Drug release mechanism from a microcrystalline cellulose pellet system, Pharm. Res., 10(3), 356-360 (1993).
- Garrett E.R. & Chemburkar P.B., Evaluation, control, and prediction of drug diffusion through polymeric membranes II. Diffusion of aminophenones through silastic membranes: A test of the pH-partition hypothesis, J. Pharm. Sci., 57(6), 949-959 (1968).
- 132. Garrett E.R. & Chemburkar P.B., Evaluation, control, and prediction of drug diffusion through polymeric membranes III. Diffusion of barbiturates, phenylalkylamines, progesterone, and other drugs, J. Pharm. Sci., 57(8), 1401-1409 (1968).
- Zhang G., Schwartz J.B., Schnaare R.L., Wigent R.J. & Sugita E.T., Bead coating : II. Effect of spheronization technique on drug release from coated spheres, Drug Dev. Ind. Pharm., 17(6), 817-830 (1991).
- 134. Li S.P., Feld K.M. & Kowarski C.R., Preparation and evaluation of Eudragit acrylic resin for controlled drug release of pseudoephdrine hydrochloride, Drug Dev. Ind. Pharm., 17(12), 1655-1683 (1991).
- 135. Wan L.S.C & Lai W.F., Factors affecting drug release from drug-coated granules prepared by fluidized-bed coating, Int. J. Pharm., 72, 163-174 (1991).

- 136. Iyer R.M., Augsburger L.L. & Parikh D.M., Evaluation of drug layering and coating: Effect of process mode and binder level, Drug Dev. Ind. Pharm., 19(9), 981-998 (1993).
- Wan L.S.C. & Lai W.F., Multilayer drug-coated cores : A system for controlling drug release, Int. J. Pharm., 81, 75-88 (1992).
- 138. Wan L.S.C., Manufacture of core pellets by balling. In: Ghebre-Sellassie I. (Ed.), Multiparticulate oral drug delivery, Drugs and pharmaceutical science, vol. 65, Marcel Dekker, Inc., New York, pp. 1-15 (1994).
- Nesbitt R.U., Effect of formulation components on drug release from multiparticulates, Drug Dev. Ind. Pharm., 20(20), 3207-3236 (1994).
- Vervaet Ch., Baert L. & Remon J. P., Extrusion-spheronisation. A literature review, Int. J. Pharm., 116, 131-146 (1995).
- Wan L.S.C. & Jeyabalan Th., Operating conditions for the formation of pellets, Chem. Pharm. Bull., 33(12), 5449-5457 (1985).
- 142. Funck J.A.B., Schwartz J.B., Reilly W.J. & Ghali E.S., Binder effectiveness for beads with high drug levels, Drug Dev. Ind. Pharm., 17(9), 1143-1156 (1991).
- Ghebre-Sellassie I., Evaluation of a high-speed pelletization process and equipment, Drug Dev. Ind. Pharm., 11(8), 1523-1541 (1985).
- 144. Zhang G., Schwartz J.B. and Schnaare R.L., Effect of spheronization technique on drug release from uncoated beads, Drug Dev. Ind. Pharm, 16(7), 1171-1184 (1990).
- 145. Li S.P., Feld K.M. et Kowarsky C.R., Preparation of a controlled release drug delivery system of indomethacin: Effect of process equipment, particle size of indomethacin, and size of the nonpareil seeds, Drug Dev. Ind. Pharm., 15(8) 1137-1159 (1989).

- 146. Ragnarson G. & Johansson M.O., Coated drug cores in multiple unit preparations : Influence of particle size, Drug Dev. Ind. Pharm., 14(15-17), 2285-2297 (1988).
- 147. Husson I., Leclerc B., Spenlehauer G., Puisieux F. & Couarraze G., Influence of size and polydispersity on drug release from coated pellets, Int. J. Pharm., 86, 113-121 (1992).
- Jones D., Air suspension coating for multiparticulates, Drug Dev. Ind. Pharm., 20(20), 3175-3206 (1994).
- 149. Li S.P., Mehta G.N., Buehler J.D., Grion W.G. & Harwood R.J., A method of coating non-uniform granular particles, Drug Dev. Ind. Pharm., 14(4), 573-585 (1988).
- Wesdyk R., Joshi Y.M., Jain N.B., Morris K. & Newman A., The effect of size and mass on the film thickness of beads coated in fluidized-bed equipment, Int. J. Pharm., 65, 69-76 (1990).
- 151. Wesdyk R., Joshi Y.M., De Vincentis J., Newman A.W. & Jain N.B., Factors affecting differences in film thickness of beads coated in fluidized-bed units, Int. J. Pharm., 93, 101-109 (1993).
- 152. Munday D.L. & Fassihi A.R., Controlled-release delivery : Effect of coating composition on release characteristics of mini-tablets, Int. J. Pharm., 52, 109-114, (1989).
- Munday D.L., A comparison of the dissolution characteristics of theophylline from film coated granules and mini-tablets, Drug Dev. Ind. Pharm., 20(15), 2369-2379, (1994).
- 154. Protzman T.F. & Brown G.L., An apparatus for the determination of the minimum film temperature of polymer emulsions, J. Applied Polym. Sci., 4(10), 81-85, (1960).
- 155. Wald R.J., Saddler S.L. & Amidon G.E., Influence of HPMC/talc and PEG/Surelease

polymer coating on the release of flurbiprofen from a multiparticulate controlled-release system, Pharm. Res., 5(10), S-115 (1988).

- 156. Erikäinen S., Yuliruusi J. & Laakso R., The behaviour of the sodium salt of indomethacin in the cores of film-coated granules containing various fillers, Int. J. Pharm., 71, 201-211 (1991).
- Yang Sh. T. & Ghebre-Sellassie I., The effect of product bed temperature on the microstructure of Aquacoat-based controlled-release coatings, Int. J. Pharm., 60, 109-124 (1990).
- 158. Mehta A.M., Processing and equipment considerations for aqueous coatings, in: Aqueous polymeric coatings for pharmaceutical dosage forms, Mc Ginity J.W., Drugs and the pharmaceutical science, Marcel Dekker, Inc., N.Y. and Basel, Vol. 36, Chap. 3, 267-302 (1989).
- 159. Pourkavoos N. & Peck G.E., Effect of aqueous film coating conditions on water removal efficiency and physical properties of film coated tablet cores containing superdesintegrants, Drug Dev. Ind. Pharm., 20(9), 1534-1554 (1994).
- 160. Thiel W.J., The theory of fluidization and application to the industrial processing of pharmaceutical products, Int. J. Pharm. Tech. Prod. Manuf., 2(4), 5-8 (1981).
- Whitehead A.B., Behaviour of fluidized-bed systems, Int. J. Pharm. Tech. Prod. Manuf., 2(4), 13-18 (1981).
- Hersey J.A., Fluidized-bed technology An overview, Int. J. Pharm. Tech. Prod. Manuf., 2(4), 3-4 (1981).
- 163. Jones D.M., Factors to consider in fluid-bed processing, Pharm. Technol., April 1985.

164. Jones D., Introduction to fluid bed granulating, Glatt GmbH, Germany.

- Olsen K.W., Recent advances in fluid-bed agglomerating and coating technology, Plant Operations Progress, 4(3), July 1985.
- Story M.J., Granulation and film coating in the fluidized-bed, Int. J. Pharm. Techol. Prod. Manuf., 2(4), 19-23 (1981).
- 167. Olsen K.W. & Mehta A.M., Fluid-bed agglomerating and coating technology State of the art, Int. J. Pharm. Technol. Prod. Manuf., 6(4), 18-24 (1985).
- 168. Air suspension coating, Glatt GmbH, 189-216 (1987)
- Mehta A.M., Valazza M.J. & Abele S., Evaluation of fluid-bed processes for enteric coating systems, Pharm. Technol., 4 (1986).
- 170 Yang S.T., Van Savage G., Weiss J. and Ghebre-Sellassie I., The effect of spray mode and chamber geometry of fluid-bed coating equipment and other parameters on an aqueous-based ethylcellulose coating, Int. J. Pharm., 86, 247-257, (1992).
- Mehta A.M. & Jones D.M., Coated pellets under the microscope, Pharm. Technol., 52-60, June 1985.
- 172. Lehmann K., Coating of multiparticulates using polymeric solutions: Formulation and process considerations. In: Ghebre-Sellassie I. (Ed.), Multiparticulate oral drug delivery. Drugs and pharmaceutical science, vol. 65, Marcel Dekker, Inc., New York, pp. 51-78 (1994).
- 173. Fukumori Y., Fukuda T., Hanyu Y., Takeuchi Y. & Osako Y., Coating of pharmaceutical powders by fluidized-bed process. I. Aqueous enteric coating with methacrylic acid - ethylacrylate copolymer and the dissolution behaviour of products, Chem. Pharm. Bull., 35(7), 2949-2957 (1987).

- 174. Rankel A.S., Lieberman H.A. & Schiffmann R.F., Drying. In: Lachman L., Lieberman H.A., Kanig J.L., The theory and practice of industrial pharmacy, Third Edition, Lea & Febinger, Philadelphia, pp. 47-65 (1986).
- Murthy K.S. & Ghebre-Sellassie I., Current perspectives on the dissolution stability of solid oral dosage forms, J. Pharm. Sci., 82(2), 113-126 (1993).
- 176. Bodmeier R. & Paeratakul O., Effect of curing on drug release and morphological properties of ethylcellulose pseudolatex-coated beads, Drug Dev. Ind. Pharm., 20(9), 1517-1533 (1994).
- 177. Rowe R.C. & Roberts R.J., The effect of some formulation variables on crack propagation in pigmented tablet film coating using computer simulation, Int. J. Pharm., 86, 49-58 (1992).
- Rowe R.C., Molecular weight dependence of the properties of ethylcellulose and hydroxypropyl methylcellulose films, Int. J. Pharm., 88, 405-408 (1992).
- 179. Rowe R.C., The effect of molecular weight of ethylcellulose on the drug release properties of mixed films of ethylcellulose and hydroxypropyl methylcellulose, Int. J. Pharm., 29, 37-41 (1986).
- 180. Rowe R.C., A scientific aproach to the solution of film splitting and bridging of the intagliations on film coated tablets, S.T.P. Pharma, 2(16), 416-421 (1986).
- 181. Munday D.L. & Fassihi A.R., Changes in drug release rate : II. Effect of temperature and relative humidity on polymeric film coatings, 5ème Congrès international de Technologie Pharmaceutique, Paris, Vol. II, 55-60 (1989).
- 182. Sutter B. & Lippold B.H., Polymerfilme als diffusionsbarrieren f
 ür perorale retardarzneiformen unter besonderer ber
 ücksichtigung w
 ässriger dispersionen, Acta Pharm. Technol., 34(4), 179-188 (1988).

- 183. Ragnarsson G., Sandberg A., Johnsson M.O., Lindstedt B. et Sjörgen J., In vitro release characteristics of a membrane-coated pellet formulation - influence of drug solubility and particle size, Int. J. Pharm., 79, 223-232 (1992).
- 184. Pepas N.A. & Ségot-Chicq S., Les dispositifs à libération contrôlée pour la délivrance des principes actifs médicamenteux : II. Aspects fondamentaux de la diffusion des principes actifs dans les polymères, S.T.P. Pharma, 1(2), 121-127 (1985).
- Evans D.F., Pye G., Bramley R., Clark A.G., Dyson T.J. & Hardcastle J.D., Measurement of gastrointestinal pH profiles in normal ambulants human subjects, Gut, 29, 1035-1041 (1988).
- 186. Yuen K.H., Deshmukh A.A., Newton J.M., Short M.D. & Melchor R., Gastrointestinal transit and absorption of theophylline from a multiparticulate controlledrelease formulation, Int. J. Pharm., 97, 61-77 (1993).
- Dressman J.B., Palsson B., Ozturk A. & Ozturk S., Mechanisms of release from coated pellets. In: Ghebre-Sellassie I. (Ed.), Multiparticulate oral drug delivery. Drugs and pharmaceutical science, vol. 65, Marcel Dekker, Inc., New York, pp. 285-306 (1994).
- Ozturk A.G., Ozturk S.S., Palson B.O., Wheatley T.A. & Dressman J.B., Mechanism of release from pellets coated with an ethylcellulose-based film, J. Control. Release, 14, 203-213 (1990).
- 189. Husson I., Leclerc B., Spenlehauer G., Veillard M. & Couarraze G., Modelling of drug release from pellets coated with an insoluble polymeric membrane, J. Control. Release, 17, 163-174 (1991).
- Nesbitt R.U., Mahjour M., Millis N.L. & Fawzi M.B., Effect of substrate on mass release from ethylcellulose latex coated pellets, J. Control. Release, 32, 71-77, (1994).

- Vidmar V., Jalsenjak I. et Kondo J., Volume of water-filled pores in the ethylcellulose membrane and the permeability of microcapsules, J. Pharm. Pharmacol., 34, 411-414 (1982).
- Benita S. et Donbrow M., Dissolution rate control of the release kinetics of watersoluble compounds from ethylcellulose film-type microcapsules, Int. J. Pharm., 12, 251-264 (1982).
- 193. Sakr F.M., Esmat E. Zin E.D. et Hasheim F.M., Release kinetics of some drugs from a suggested polymeric device, Acta Pharm. Technol., 33, 31-34 (1987).
- 194. Jian-Hwa Guo, An investigation into the formation of plasticizer channels in plasticized polymer films, Drug Dev. Ind. Pharm., 20(11), 1883-1893 (1994).
- Bindschaedler C., Gurny R. & Doelker E., Osmotically controlled drug delivery systems produced from organic solutions and aqueous dispersions of cellulose acetate, J. Control. Release, 4, 203-212 (1986).
- 196. Moës A.J., Recherche et développement de formes orales à libération contrôlée, J. Pharm. Belg., 44(1), 60-70 (1989).
- 197. Bechgaard H. & Nielsen G.H., Controlled-release multiple-units and single-unit doses. A literature review, Drug Dev. Ind. Pharm., 4(1), 53-67 (1978).
- Davis S.S., Hardy J.G., Taylor M.J., Whalley D.R., & Wilson C.G., A comparative study of the gastrointestinal transit of a pellet and tablet formulation, Int. J. Pharm., 21, 167-177 (1984).
- Bernasconi A.C., Doelker E. & Buri P., Gélules à libération prolongée : Formes divisées et monolithiques, S.T.P. Pharma, 4(5), 397-409 (1988).

- Sugito K., Ogata H., Goto H., Nogushi M., Kogure T., Takano M., Maruyama Y. & Sasaki Y., Gastrointestinal transit of non-desintegrating solid formulations in humans, Int. J. Pharm., 60, 89-97 (1990).
- Khosla R., Feely L.C. & Davis S.S., Gastrointestinal transit of non-desintegrating tablets in fed subjects, Int. J. Pharm., 53, 101-117 (1989).
- 202. Wilding I.R., Hardy J.G., Sparrow R.A., Davis S.S., Daly P.B. & English J.R., In vivo evaluation of enteric-coated naproxen tablets using gamma scintigraphy, Pharm. Res., 9(11), 1436-1441 (1992).
- 203. Meyer J.H., Mobility of the stomach and gastro-duodenal junction. In: Physiology of the Gastrointestinal Tract., L.R. Johnson (Ed.), Second edition, Raven Press, New York, pp. 613-630 (1987).
- 204. Lartigue S., Bizais Y., Cloarec D. & Galmiche J.P., Mesure de la vidange gastrique, du temps de transit intestinal et du remplissage colique par scintigraphie chez le sujet sain, Gastroenterol. Clin. Biol., 15, 379-385 (1991).
- 205. Siegel J.A., Urbain J.L., Adler L.P., Charkes N.D., Maurer A.H., Knight L.C., Fisher R.S. & Malmud L.S., Biphasic nature of gastric emptying, Gut, 29, 85-89 (1988).
- 206. Christensen F.N., Davis S.S., Hardy J.G., Taylor M.J., Whalley D.R. & Wilson C.G., The use of gamma scintigraphy to follow the gastrointestinal transit of pharmaceutical formulations. J. Pharm. Pharmacol., 37, 91-95 (1985).
- 207. Davis S.S., Hardy J.G., Taylor M.J., Whalley D.R., & Wilson C.G., The effect of food on the gastrointestinal transit of pellets and an osmotic divice (osmet), Int. J. Pharm., 21, 331-340 (1984).

- Beten D.B., Van Gansbeke B., Schoutens A. & Moës A.J., Evaluation of the behaviour of coevaporate particles under fasting and non-fasting conditions, Int. J. Pharm. 123, 145-147 (1995).
- 209. Coupe A.J., Davis S.S., Evans D.E. & Wilding I.R., Do pellets formulations empty from the stomach with food?, Int. J. Pharm., 92, 161-175 (1993).
- 210. Davis S.S., Stockwell A.F., Taylor M.J., Hardy J.G., Whalley D.R., Wilson C.G., Bechgaard H. & Christensen F.N., The effect of density on the gastric emptying of single- and multiple-unit dosage forms, Pharm. Res., 3(4), 208-213 (1986).
- Clarke G.M., Newton J.M. & Short M.D., Comparative Gastrointestinal transit of pellet systems of varying density, Int. J. Pharm., 114, 1-11, (1995).
- Clarke G.M., Newton J.M. & Short M.D., Gastrointestinal transit of pellets of differing size and density, Int. J. Pharm., 100, 81-92 (1993).
- 213. Moës A.J., Gastroretentive Dosage Forms, Critical Reviews in Therapeutic Drug Carrier Systems, S.D. Bruck, Ed., CRC Press Inc., Boca Raton, Fl. U.S.A., 10(2), 143-195 (1993).
- 214. Van Gansbeke B., Timmermans J., Schoutens A. & Moës A.J., Intragastric positioning of two concurrently ingested pharmaceutical matrix dosage forms, Nucl. Med. Biol., 18(7), 711-718 (1991).
- 215. Oth M.P., Franz M., Timmermans J. & Moës A.J., Bilayer floating capsule : a stomach directed drug delivery system for Misoprostol, Pharm. Res., 9, 298-302 (1992).
- 216. Timmermans J. & Moës A.J., The-cut size for Gastric emptying of dosage forms, J. Pharm. Sci., 82(8), 854 (1993).

- 217. Mojaverian P., Rocci M.L., Conner D.P., Abrams W.B. & Vlasses P.H., Effect of food on the absorption of enteric-coated aspirin : Correlation with gastric residence time, Clin. Pharmacol. Therap., 41(1), 11-17 (1987).
- Staib A.H., Loew D., Harder S., Graul E.H. & Pfab R., Measurement of theophylline absorption from different regions of the Gastro-Intestinal tract using remote controlled drug delivery device, Eur. J. Clin. Pharmacol., 30, 691-697 (1986).
- 219. Godbillon J., Evrard D., Vidon N., Duval M., Schoeller J.P., Bernier J.J. et Hirtz J., Investigation of drug absorption from the gastrointestinal tract of man: III. Metoprolol in the colon, Br. J. Clin. Pharmacol., 19, 113s-118s (1985).
- 220 Ashford M., Fell J.T., Attwood D., Sharma H. & Woodhead P.J., An in vivo investigation into the suitability of pH-dependent polymers for colonic targeting, Int. J.Pharm., 95, 193-199 (1993).
- 221. Friend D.R., Colon-specific drug delivery, Adv. Drug Del. Rev., 7, 149-199 (1991).
- 222. Mrsny R.J., The colon as a site for drug delivery, J. Control. Release, 22, 15-34 (1992).
- 223. Banakar U.V., Dissolution of modified-release dosage forms. In: Banakar, Pharmaceutical dissolution testing, Drug and pharmaceutical science, Vol. 49, Marcel Dekker, Inc., pp. 299-345 (1992).
- 224. Smolen V.F., In vitro prediction of the in vivo pharmacodynamic performance of controlled-release drug products, Acta Pharm. Technol., 29(4), 313-330 (1983).
- 225. Yuen K.H., Desmukh A.A. & Newton J.M., In vivo / in vitro correlation of experimental sustained-release theophylline formulations, Pharm. Res., 10(4), 588-592, (1993).

- 226. Hossain M. & Ayres J.W., Pharmacokinetics and pharmacodynamics in the design of controlled-release beads with acetaminophen as model drug, J. Pharm. Sci., 81(5), 444-448 (1992).
- Monkhouse D.C. & Lach J.L., Use of adsorbents in enhacement of drug dissolution, J. Pharm. Sci., 61(9), 1430-1435 (1972).
- 228. Gueurten D., Recherches sur l'optimisation de la formulation des préparations à action prolongée per os, Thèse de doctorat, Université de Liège (1982).
- 229. Skelly J.P., Yamamoto L.A., Shah V.P., Yau M.K. & Barr W.H., Topographical dissolution characterization for controlled-release products. A new technique, Drug Dev. Ind. Pharm., 12(8 & 9), 1159-1175 (1986).
- 230. Skelly J.P., Yau M.K., Elkins J.S., Yamamoto L.A., Shah V.P. & Barr W.H., In vitro topographical characterisation as a predictor of in vivo controlled-release quinidine gluconate bioavailability, Drug Dev. Ind. Pharm., 12(8-9), 1177-1201 (1986).
- 231. Hanson W.A. & Paul A.M., Automation in dissolution testing. In: Banakar, Pharmaceutical dissolution testing, Drug and pharmaceutical science, Vol. 49, Marcel Dekker, Inc., pp. 107-131 (1992).
- 232. Caporal-Gautier J., Plas D. & Kiechel J.R., Vitesse de dissolution des médicaments : Analyse automatique continue et discontinue - recueil de données, Labo Pharma - Prob. Techol., 11(303), 863-870 (1980).
- 233. Wolf A.V., Brown M.G. & Prentiss P.G., Concervative properties of aqueous solutions : conversion tables, In : Weast R.C. (Ed.), Hand book of chemistry and physics, 54th edition, CRC Press, pp. D192-D245 (1974).
- Nyqvist H., Saturated salt solutions for maintaining specified relative humidities, Int.
 J. Pharm. Techol. Prod. Manuf., 4(2), 47-48 (1983).

- 235. Ford J.L. & Timmins P., Pharmaceutical thermal analysis. Techniques and applications, Series in Pharmaceutical Technology, Ellis Harwood Limited (Ed.), Chichester-England, pp. 1-310 (1989).
- 236. Flynn j. H., Thermal Analysis, In: Polymers. Polymer characterisation and analysis, Kroschwitz J.I. (Ed.), Encyclopedia Reprint Series, Wiley J. & sons, New York, pp. 837-870 (1990).
- 237. Gedde U.W., Thermal analysis of polymers, Drug Dev. Ind. Pharm., 16(17), 2465-2486 (1990).
- Richardson M.J. & Sarill N.G., What information will DSC give on glassy polymers?, British Polymer J., 11, 123-129 (1979).
- Roller M.B., Glass transition : What's the point ?, J. Coatings Technol., 54(691), 33-40, (1982).
- 240. Oth M., Contribution à l'étude des dispersions solides, Thèse de doctorat, Université Libre de Bruxelles (1987).
- 241. Beten D.B. & Moës A.J., Controlled-release coevaporates of dipyridamole prepared with acrylic polymers, Int. J. Pharm., 103, 243-251 (1994).
- 242. Beten D.B., Amighi K. & Moës A.J., Preparation of controlled-release coevaporates of dipyridamole by loading neutral pellets, Pharm. Res., 10(9), (1995).
- 243. Herman J., Remon J.P., Visavarungroj N., Schwartz J.B. & Klinger G.H., Formation of theophylline monohydrate during the pelletisation of microcristalline cellulose anhydrous theophylline blends, Int. J. Pharm., 42, 15-18 (1988).
- 244. Ando H., Ishii M., Kayano M. & Ozawa H., Effect of moisture on crystallization of theophylline in tablets, Drug Dev. Ind. Pharm., 18(4), 453-467 (1992).

- 245. De Smidt J.H., Fokkens J.G., Grijseels H. & Crommelin D.J.A., Dissolution of theophylline monohydrate and anhydrous theophylline in buffer solutions, J. Pharm. Sci., 75(5), 497-501 (1986).
- 246. Fokkens J.G., Van Amelsfoort J.G.M., de Blaey C.J., de Kruif C.G. & Wilting J., A thermodynamic study of the solubility of theophylline and its hydrate, Int. J. Pharm., 14, 79-93 (1983).
- 247. Roe R.J., X-ray diffraction, In: Polymers. Polymer characterisation and analysis, Kroschwitz J.I. (Ed.), Encyclopedia Reprint Series, Wiley J. & sons, New York, pp. 893-940 (1990).
- 248. Nakaniski K., Infrared absorption spectroscopy. Practical, Holden-day, Inc., San Francisco and Nankodo comp. limited, Tokyo, (1962).
- Fleury J., dans : Introduction à l'usage des méthodes statistiques en pharmacie, Editions médecine et hygiène, Genève (1987).
- 250. Dagnélie P., dans : Théorie et méthodes statistiques. Applications agronomiques, Vol.
 2, 2^{ème} édition, Presses agronomiques de Gembloux (1975).
- 251. Parrot E.L., Milling, In: Lachman L., Lieberman H.A., Kanig J.L., The theory and practice of industrial pharmacy, Third Edition, Lea & Febinger, Philadelphia, pp. 21-46 (1986).
- 252. Ingani H., Etude des paramètres de formulation influençant les caractéristiques de libération de principes actifs à partir de matrices hydrophiles à base de gomme xanthane et conception de comprimés matriciels bicouches flottants, Thèse de doctorat, Université Libre de Bruxelles (1987).
- 253. Herman J. & Remon J.P., Instability of drug release from anhydrous theophylline microcrystalline cellulose formulations, Int. J. Pharm., 55, 143-146 (1989).

