

# **LISTE DES ENSEIGNANTS DE LA FACULTÉ DE SANTÉ D'ANGERS**

## **LISTE DES ABREVIATIONS**

## **LISTE DES FIGURES**

## **LISTE DES TABLEAUX**

## **LISTE DES ANNEXES**

## **INTRODUCTION**

## **LES ASPECTS THÉORIQUES**

### **1. LES MÉDICAMENTS BCS II : UNE HYDROSOLUBILITÉ PROBLÉMATIQUE**

- 1.1. La voie orale : source de variabilité de la réponse pharmaceutique
  - 1.1.1. Les différentes barrières à l'absorption lors de l'administration par voie orale
  - 1.1.2. La dissolution et l'absorption : deux étapes clefs pour déterminer la biodisponibilité par voie orale
  - 1.1.3. L'alimentation, un facteur pouvant influencer le devenir du médicament
- 1.2. Les techniques d'étude de l'absorption d'un médicament administré par voie orale
  - 1.2.1. Les modèles *in vitro*
  - 1.2.2. Les modèles *ex vivo*
- 1.3. Quelques caractéristiques du principe actif (PA) déterminantes pour l'absorption
- 1.4. Le système de classification biopharmaceutique (BCS)

### **2. LA DISPERSION SOLIDE : UNE STRATÉGIE PROMETTEUSE**

- 2.1. Les différentes générations de dispersions solides
  - 2.1.1. La sursaturation : avantage ou limite ?
  - 2.1.2. Le concept du « spring and parachute »
- 2.2. Les mécanismes de libération du principe actif lors de la DS
  - 2.2.1. La libération dépendante du support matriciel
  - 2.2.2. La libération dépendante de la substance active
- 2.3. Les avantages des dispersions solides
  - 2.3.1. La réduction de taille
  - 2.3.2. La mouillabilité
  - 2.3.3. La porosité
- 2.4. Le PA sous forme amorphe : un paramètre critique
  - 2.4.1. La définition de la forme amorphe d'un point de vue thermodynamique
  - 2.4.2. La transition vitreuse pour un système complexe comme les dispersions solides
- 2.5. L'inconvénient majeur des DS avec constituants amorphes : la stabilité physique
  - 2.5.1. Le phénomène de cristallisation
  - 2.5.2. La mobilité des molécules
  - 2.5.3. La miscibilité des composants : une propriété impérative pour éviter la recristallisation
  - 2.5.4. L'aptitude du composant à entrer en transition vitreuse « GFA »
- 2.6. Éviter la précipitation du PA par le choix des constituants
- 2.7. La fabrication des dispersions solides
  - 2.7.1. La fabrication par solubilisation dans un solvant commun et évaporation de solvant
  - 2.7.2. La fabrication par fusion et refroidissement

### **3. L'EXTRUSION À CHAUD : UN PROCÉDÉ ATTRACTIF**

- 3.1. Le principe général
- 3.2. Les types d'extrudeuses
- 3.3. Les paramètres du procédé d'extrusion bivis lors du développement de DS

### **4. LES MÉTHODES DE CARACTÉRISATION UTILISÉES AVEC L'EXTRUSION À CHAUD**

- 4.1. La calorimétrie différentielle à balayage (CDB)
  - 4.1.1. Le principe général de la technique de la CDB
  - 4.1.2. La manifestation des transformations physiques
  - 4.1.3. Les facteurs qui influencent le résultat du thermogramme
  - 4.1.4. L'intérêt de la CDB modulée
- 4.2. La diffraction par rayons X (DRX)
  - 4.2.1. Quelques rappels sur la structure cristalline
  - 4.2.2. Le diffractomètre de poudre
  - 4.2.3. Le principe général de la technique
  - 4.2.4. Les éléments d'interprétation d'un diffractogramme de poudre
- 4.3. La spectroscopie infrarouge par transformée de Fourier (IRTF)
  - 4.3.1. Quelques rappels sur le rayonnement infrarouge (IR)
  - 4.3.2. Le principe de la technique en IRTF

## **ÉTUDE EXPÉRIMENTALE DE LA GÉNÉRATION DE SYSTEMES TERNAIRES POUR LA CRÉATION DE DS ET CARACTÉRISATION DES PROPRIÉTÉS**

### **1. LES PREMIERS TRAVAUX RÉALISÉS**

- 1.1. Matériel et méthode
  - 1.1.1. Les matières premières utilisées
  - 1.1.2. Le procédé de fabrication et les méthodes de caractérisation
- 1.2. Présentation des résultats
  - 1.2.1. Les constituants purs
  - 1.2.2. Le mélange binaire
  - 1.2.3. Le mélange ternaire

### **2. LA DEUXIÈME SÉRIE D'ESSAIS**

- 2.1. Matériel et méthode
  - 2.1.1. La préparation des échantillons
- 2.2. Résultats et discussion
  - 2.2.1. Les caractérisations par IRTF des produits purs
  - 2.3. Les caractérisations par IRTF des mélanges
    - 2.3.1. La caractérisation des ratios prémélange/Parateck® 80%-20%, 70%-30% sans filière
    - 2.3.2. La caractérisation des ratios prémélange/Parateck® 50%-50%, sans filière
  - 2.4. Les caractérisations par DRX
    - 2.4.1. Les diffractogrammes des matières premières pures
    - 2.4.2. La caractérisation des ratios pré-mélange/Parateck® 80%-20%, 70%-30% sans filière
    - 2.4.3. La caractérisation des ratios pré-mélange/Parateck® 50%-50%, sans filière
  - 2.5. Les caractérisations par mCDB
    - 2.5.1. La caractérisation des ratios pré-mélange/Parateck® 80%-20%, 70%-30% sans filière
    - 2.5.2. La caractérisation des ratios pré-mélange/Parateck® 50%-50%, sans filière

**DISCUSSION GÉNÉRALE**

**CONCLUSION**

**BIBLIOGRAPHIE**

**ANNEXES**

**DEBSI AMELIE**

## Liste des abréviations

ATP	Adénosine Tri Phosphate
ATR	Attenuated Total Reflectance, « Réflexion Totale Atténuée »
AUC	Area Under the Curve
BCS	Biopharmaceutical Classification System
Cp	Capacité Calorifique à pression constante
DRX	Diffraction par Rayons X
DS	Dispersion(s) Solide(s)
FDA	Food and Drug Administration
GI	Gastro-Intestinal
GFA	Glass Forming Ability
HLB	Hydrophile Lipophile Balance, « balance hydrophile/lipophile »
HPMC	Hydroxy Propyl Méthyl Cellulose
IRTF	Infrarouge par Transformation de Fourier
IR	Infrarouge
mCDB	Calorimétrie Différentielle à Balayage modulée
PEG	Poly Ethylène Glycol
PA	Principe(s) Actif(s)
PVP	Poly Vinyl Pyrrolidone
Rpm	Rotation Par Minute
SLS	Sodium Lauryl Sulfate
TA	Tensio-actif(s)
Tc	Température de cristallisation
Tg	Glass Temperature, « température de transition vitreuse »
Tm	Melting Temperature, « température de fusion »
Tk	Kauzmann Temperature, « température de Kauzmann »

## Liste des figures

Figure 1. Représentation de la courbe de biodisponibilité selon [11] .....	6
Figure 2. Les mélanges formant des DS à l'échelle macroscopique.....	14
Figure 3. Diagramme illustrant la sursaturation d'après [24].....	14
Figure 4. Représentation du phénomène de "spring and parachute" selon [23].....	16
Figure 5. Variation d'enthalpie ou de volume ou d'entropie d'un composé amorphe ou cristallin en fonction de la température d'après [32] .....	20
Figure 6. Energie d'activation issu de [36] .....	24
Figure 7. Procédé de fabrication par extrusion à chaud issu de [26].....	33
Figure 8. Illustration des systèmes bivis possibles issu de [43] .....	34
Figure 9. Schéma de la géométrie vis-fourreau selon [42].....	36
Figure 10. Représentation schématique d'un calorimètre selon [47].....	37
Figure 11. Exemple d'événements pouvant être sur un thermogramme selon [47] ....	38
Figure 12. Plans réticulaires dans un réseau de base (a,b,c) selon [51].....	42
Figure 13. Illustration des cônes de révolution engendrés par la diffraction selon [52]	43
Figure 14. Illustration de la création des raies de diffraction selon [52] .....	43
Figure 15. Schéma du fonctionnement d'un spectromètre à transformation de Fourier	46
Figure 16. Principe du module de réflexion totale atténuée en IRTF .....	46
Figure 17. Structure chimique d'un monomère d'HPMC selon [56] .....	48
Figure 18. Structure chimique du Gélucire® .....	49
Figure 19. Utilisation de la silice dans les dispersions solides .....	49
Figure 20. Particule de silice selon [59] .....	50
Figure 21. Procédé de fabrication des DS .....	50
Figure 22. Calorimètre Q200 .....	53
Figure 23. Diffractomètre de poudre PANalytical X'Pert Pro MPD.....	58
Figure 24. Spectromètre ATR-IRTF pendant une analyse d'échantillon.....	59
Figure 25. Spectre du Gélucire® 50/13 pur .....	60
Figure 26. Spectre de l'Affinisol™ 15LV.....	61
Figure 27. Parateck 500 SLC® .....	61
Figure 28. Les spectres des produits purs empilés.....	62
Figure 29. Les spectres des produits purs et du ratio prémélange/ Parateck® 500 SLC.	63

Figure 30. Superposition des diffractogrammes de chaque matière première .....	64
Figure 31. Superposition des diffractogrammes des produits purs avec les 3 ratio de pré-mélange testés pour le même mélange (Pré-mélange/Parateck 500 SLC® 50%-50%) ..	65
Figure 32. Thermogramme du Prémélange 60%-40% en mélange avec le Parateck SLC 500® en ratio 50%-50% .....	66
Figure 33. Table d'identification des liaisons par IR selon <a href="http://www.unm.edu/~orgchem/304L%20pages/05%20IR%20chart.pdf">http://www.unm.edu/~orgchem/304L%20pages/05%20IR%20chart.pdf</a> .....	81

## Liste des tableaux

Tableau 1. Les générations de DS .....	13
Tableau 2. Paramètres ayant une influence sur le produit final extrudé .....	35
Tableau 3. Valeurs expérimentales recommandées pour les paramètres de CDBm .....	41
Tableau 4. Les modes de vibration des liaisons moléculaires.....	45
Tableau 5. Paramètres testés pour les différents ratio Prémélange/Parateck 500 SLC®. 52	
Tableau 6. Paramètres du procédé retenus pour chaque matière première .....	53
Tableau 7. Résultats des caractérisations de chaque matière première.....	54
Tableau 8. Paramètres des mélanges Affinisol™/Gélucire® 50/13 .....	54
Tableau 9. Résultats de la caractérisation des mélanges Affinisol™/Gélucire® 50/13 ..	55
Tableau 10. Les profils de température testés avec le prémélange 70%-30% .....	78
Tableau 11. Échantillons obtenus avec le prémélange 70%-30%.....	78
Tableau 12. Les profils de température testés avec le prémélange 90%-10% .....	79
Tableau 13. Échantillons obtenus avec le prémélange 90%-10%.....	79
Tableau 14. Échantillons avec le prémélange 70%/30%.....	80
Tableau 15. Échantillons avec le prémélange 60%/40%.....	80
Tableau 16. Échantillons avec le prémélange 50%/50%.....	80

## **Liste des annexes**

<b>Annexe 1. Les paramètres des premiers essais .....</b>	<b>78</b>
<b>Annexe 2. Les paramètres de la deuxième série d'essais .....</b>	<b>80</b>
<b>Annexe 3. Tableau d'identification des liaisons pour IRTF .....</b>	<b>81</b>

## INTRODUCTION

L'administration par voie orale des médicaments possède de nombreux avantages (facilité d'emploi et d'observance, prise en charge ambulatoire, coût de production souvent restreint) qui font d'elle la voie privilégiée. Cependant, en s'appuyant sur la classification *Biopharmaceutical Classification System* (BCS), plus de 40% des médicaments sur le marché disposent d'une faible hydrosolubilité. 33% d'entre eux font partie de la classe BCS II (faible solubilité aqueuse, haute perméabilité intestinale)[1][2].

Leur administration par voie orale en devient compliquée dans la mesure où l'absorption est diminuée ou ralentie. La concentration de médicament dans la circulation systémique diminue réduisant ainsi la biodisponibilité du principe actif (PA). La formulation de tels médicaments est donc importante pour pallier cette limite. Parmi les différentes technologies possibles telles que le développement des nanoparticules, des micro et nano-émulsions, cette thèse s'intéressera à la dispersion solide (DS). Elle se définit comme un système avec un principe actif dispersé au sein d'une matrice. Depuis les années 60, les générations de DS ont évolué dans leur structure générale. La composition des DS de 4<sup>ème</sup> génération vise aujourd'hui à combiner plusieurs excipients afin d'élargir les moyens de stabiliser au mieux les PA sous forme amorphe. En effet, la forme amorphe d'un PA a meilleures solubilité et dissolution par rapport à la forme cristalline mais sa plus grande réactivité chimique augmente sa tendance à la cristallisation.

En s'appuyant sur le principe de la 4<sup>ème</sup> génération, les essais de la partie expérimentale consistent en la création d'un support ternaire constitué d'un polymère et d'un lipide, sous forme amorphe, ainsi que d'un excipient inorganique poreux. Initialement, ce dernier a été introduit dans la formulation dans l'intérêt de créer des interactions favorables avec les PA et donc de réduire leur tendance à la recristallisation. Cependant cette action semble se restreindre aux PA à caractère acide [3]. De ce fait, l'ajout d'un lipide va permettre la création de microdomaines lipidiques à l'intérieur des pores de l'excipient inorganique qui pourront contenir et protéger le PA hydrophobe sans que celui-ci ne soit nécessairement acide. Le lipide va donc servir d'intermédiaire entre l'excipient inorganique et le PA afin de pouvoir confiner une plus large gamme de PA. L'ensemble des constituants est dispersé au sein d'une matrice polymérique amorphe. Ce type de support est responsable d'une libération modifiée du PA.

Diverses techniques peuvent être employées pour obtenir une DS. En tant que technologie ne nécessitant pas de solvant, l'extrusion à chaud constitue une alternative simple et efficace. C'est un procédé de fabrication continu au cours duquel le principe actif, la matrice ainsi que les autres excipients sont transformés par fusion puis refroidissement à l'intérieur d'un système vis/fourreau. Le chauffage rend les constituants amorphes s'ils ne le sont pas déjà. Cependant, la diminution de la température risque de provoquer la recristallisation des composés cristallins avant l'extrusion.

Au travers du développement, par le procédé d'extrusion à chaud, d'un support ternaire contenant un polymère (amorphe), un lipide (cristallin) et un excipient inorganique (inerte) sans principe actif, les expérimentations ont plusieurs objectifs. Elles visent non seulement à créer un support favorable pour un principe actif ajouté par la suite, mais aussi à rechercher les conditions d'extrudabilité associées.

Trois méthodes de caractérisation vont permettre l'analyse des propriétés physico-chimiques des matériaux utilisés avant et après le procédé de fabrication : la diffraction par rayons X (DRX), la calorimétrie différentielle à balayage (CDB) et la spectrométrie infrarouge. L'objectif est de mettre en lien les résultats obtenus pour comprendre d'une part, l'influence des paramètres du procédé de fabrication, et d'autre part, l'influence de la modification des proportions d'excipients, sur les interactions à l'intérieur du système ternaire.

Par conséquent, il sera alors possible d'optimiser la microstructure qui accueillera le futur principe actif.

La première partie présentera les aspects théoriques des notions évoquées dans cette introduction.

La deuxième partie proposera un support ternaire à considérer pour la suite de l'étude lorsque le PA sera incorporé.

# LES ASPECTS THÉORIQUES

## 1. LES MÉDICAMENTS BCS II : UNE HYDROSOLUBILITÉ PROBLÉMATIQUE

### 1.1. La voie orale : source de variabilité de la réponse pharmaceutique

La voie orale offre de nombreux avantages. L'administration ne nécessite pas de déplacement à l'hôpital pour le patient, elle améliore l'observance du traitement qui devient pratique et simple à mettre en place, les formes pharmaceutiques sont variées et le coût de production est souvent moins élevé que pour d'autres types d'administration comme la voie injectable par exemple [4][5].

En revanche les contraintes liées à la physiologie qu'impose la voie orale (passage de plusieurs barrières comme la muqueuse buccale, le mucus intestinal, le foie) engendrent divers problèmes lors des étapes pharmacocinétiques qui modifient la biodisponibilité finale du principe actif. L'étape d'absorption représente donc souvent une étape limitante [4][5].

#### 1.1.1. Les différentes barrières à l'absorption lors de l'administration par voie orale

La première barrière à passer pour un médicament administré par voie orale est la cavité buccale dont le pH est d'environ 7,4 (neutre) et qui contient des amylases salivaires. Lors de son passage dans l'estomac, le médicament est soumis à un environnement très acide (le pH se situe entre 1 et 2) dans lequel se produit une dégradation enzymatique. L'absorption y est faible [4][5].

Le chyme est transporté au niveau de l'intestin grêle qui comporte trois zones d'absorption dont les villosités sont plus ou moins développées. Diverses sécrétions (pancréatique, biliaire) interagissent avec les sécrétions intestinales et permettent de diminuer le pH qui se situe entre 5 et 8. C'est à ce niveau que se passe la majorité de l'absorption des médicaments après avoir été dégradés par différentes enzymes (lipase, amylase, protéase). Le mucus intestinal représente une deuxième barrière à l'absorption. C'est un hydrogel viscoélastique composé de polysaccharides ramifiés et de protéines chargées négativement (les mucines). Il tapisse la partie apicale des cellules intestinales. Ses pores sont de l'ordre de quelques centaines de

nanomètre, ce qui signifie que la taille des molécules est un facteur limitant leur passage. Les molécules hydrophobes, tout comme celles chargées positivement, peuvent interagir avec le mucus *via* respectivement des liaisons hydrophobes et électrostatiques. Cela peut entraver la diffusion de telles molécules au travers du mucus, ce qui n'est pas le cas des petites molécules hydrophiles. La paroi intestinale est constituée de cellules caliciformes, entérocytes et de cellules M. Les cellules caliciformes sécrètent le mucus tandis que les cellules M faisant partie du tissu lymphoïde (plaque de Payer) participent à la réponse immunitaire. Les entérocytes, quant à eux, sont les cellules les plus nombreuses et c'est à ce niveau que l'absorption des médicaments se réalise par le transport actif ou la diffusion passive [4][5].

Au niveau du colon, le phénomène d'absorption des médicaments est beaucoup moins important [4][5].

### 1.1.2. La dissolution et l'absorption : deux étapes clés pour déterminer la biodisponibilité par voie orale

L'administration par voie orale commence par une étape de dissolution (soit dans la salive, soit dans le liquide gastro-intestinal). C'est un phénomène dynamique qui est permis par l'hydrosolubilité du principe actif (PA). La solubilité est un paramètre intrinsèque du couple principe actif/solvant. Celle-ci se définit comme la concentration à saturation (état thermodynamiquement stable) de la substance active dans le liquide biologique pour une température, un volume et une pression donnés [6][7].

La dissolution peut se décrire en deux grandes étapes.

La première est instantanée et concerne la réaction à l'interface liquide/ PA. Un changement d'état et une couche limite saturée se créent [7][8].

La deuxième étape est lente et implique la migration des molécules de PA à travers la couche limite. Une fois que la solution devient homogène cette couche limite disparaît. Des équations mathématiques basées sur la loi de Fick permettent de définir la dissolution. Ce phénomène peut donc être apparenté à la diffusion d'un soluté au travers de la couche limite. Si la surface spécifique des particules dissoutes est considérée constante alors, l'équation de Noyes et Whitney s'applique :

$$\frac{dM}{dt} = \frac{DS}{h} \times (C_s - C_b)$$

avec M, la quantité de molécules dissoutes, D, le coefficient de diffusion de la molécule dans le solvant, S, la surface spécifique des particules solides, h, l'épaisseur du film liquide, C<sub>s</sub>, la

concentration à saturation,  $C_b$ , la concentration dans le solvant. Si la surface de contact entre le soluté et le solvant n'est pas considérée comme constante, l'équation de Hixson et Crowellin est utilisée pour modéliser la dissolution:

$$\sqrt[3]{M_0} - \sqrt[3]{M_t} = Kt$$

avec  $M_0$ , la quantité de principe actif initiale,  $M_t$ , la quantité de principe actif non dissous au temps  $t$  et  $K$  la constante de dissolution [7][8].

La dissolution dépend de nombreux facteurs. Certains sont propres au PA comme la forme polymorphique, la cristallinité, la taille des particules. D'autres sont propres aux phénomènes physiologiques tels que le pH, la viscosité du contenu luminal, le volume des sécrétions, les TA [8].

Il s'ensuit une étape d'absorption qui se définit comme le passage du principe actif de son site d'administration jusqu'à la circulation sanguine. Elle se déroule (comme vu précédemment) majoritairement au niveau de l'intestin grêle [9].

Deux mécanismes sont importants. Le premier est la diffusion passive selon un gradient de concentration. Ce phénomène suit la loi de Fick:

$$\frac{dC}{dt} = \frac{DS}{e} \times (C_{apic} - C_{baso})$$

avec  $C_{apic}$  et  $C_{baso}$  les concentrations de médicament respectivement aux pôles apical et basal des entérocytes,  $D$ , la constante de diffusion du médicament au niveau de la barrière intestinale,  $S$  la surface d'échange et enfin  $e$ , l'épaisseur de la barrière à traverser. L'évacuation rapide du principe actif au sein de la circulation sanguine permet de négliger  $C_{baso}$  par rapport à  $C_{apic}$ . Ainsi la vitesse de diffusion est proportionnelle à la concentration de médicament au pôle apical des entérocytes selon un phénomène de 1<sup>er</sup> ordre. Ce mécanisme est non spécifique, non saturable et ne nécessite pas d'apport d'énergie (comme par exemple de l'ATP). Il se produit au niveau para et trans cellulaire et dépend plutôt de la nature du médicament puisqu'il concerne les molécules lipophiles de faible poids moléculaire [5][10].

Le deuxième mode d'absorption est le transport actif. Le médicament va former un complexe avec un transporteur membranaire sur l'une des faces de la membrane. Puis il se dissocie sur l'autre face, s'opposant à un gradient de pression, ce qui va permettre le passage du médicament d'un milieu à un autre contre un gradient de pression. Contrairement à la diffusion

passive, ce phénomène demande de l'énergie et peut entraîner la compétition entre les molécules transportées. Il est saturable et spécifique (par exemple d'acides aminés, de peptides). Il se produit surtout pour les principes actifs hydrophiles. Cette deuxième catégorie regroupe les pompes d'efflux comme par exemple la glycoprotéine P qui produit l'effet l'inverse de l'absorption. En effet, les PA sont expulsés vers le tractus digestif ce qui limite la biodisponibilité. Elle inclut également l'endocytose, phénomène au cours duquel le PA se lie à un récepteur au niveau de la cellule et est internalisé. C'est le cas de l'insuline ou de la vitamine B12 par exemple [5][10] .

La biodisponibilité (F) par voie orale se définit comme la quantité active de médicament atteignant la circulation systémique associée à la vitesse de réalisation du processus.

La biodisponibilité absolue peut se calculer de la manière suivante [10]:

$$F = \frac{AUC_{\text{orale}}}{AUC_{\text{IV}}} \times \frac{Dose_{\text{IV}}}{Dose_{\text{orale}}}$$

avec  $AUC_{\text{orale}}$  et  $AUC_{\text{IV}}$  les aires sous la courbe de concentration en PA dans le plasma en fonction du temps respectivement, après une administration orale et intra-veineuse (cette dernière est la forme de référence). Lorsque la vitesse d'absorption change, la  $C_{\text{max}}$  (concentration maximale de PA dans le plasma) et le  $t_{\text{max}}$  (délai d'obtention de la concentration maximale) changent également. En revanche, lorsque la quantité totale de PA ayant atteint la circulation générale change, c'est l'AUC qui varie. La biodisponibilité est caractéristique de la forme galénique et de la voie d'administration pour un PA donné [10].

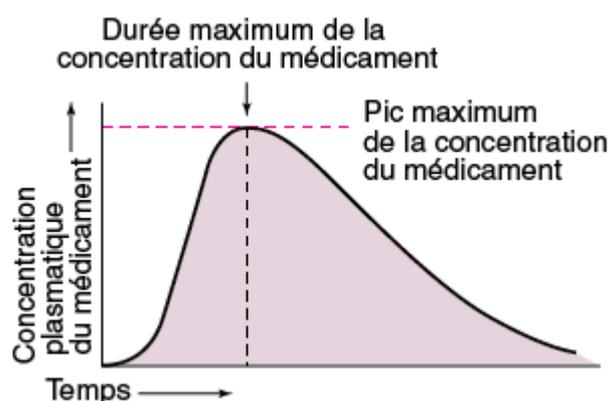


Figure 1. Représentation de la courbe de biodisponibilité selon [11]

### 1.1.3. L'alimentation, un facteur pouvant influencer le devenir du médicament

Les changements physiologiques induits par l'alimentation conduisent à des modifications de l'absorption des médicaments, et en particulier, lorsque ceux-ci sont administrés peu de temps

après le repas riche en graisse. L'alimentation alcalinise le pH gastrique. La solubilité peut être réduite pour les bases faibles ou augmentée pour les acides faibles avant l'étape d'absorption. Elle retarde la vidange gastrique ce qui a pour conséquence d'allonger le temps de résidence du médicament dans l'estomac et donc sa possible dégradation s'il est instable vis-à-vis de l'acidité des fluides gastriques. D'un point de vue pharmacocinétique,  $C_{max}$  est réduit et  $t_{max}$  est allongé tandis que l'AUC n'est pas forcément réduit si le PA supporte l'environnement acide [12][13].

L'alimentation stimule le flux biliaire ce qui engendre un double effet. La bile émulsifie les graisses et les PA lipophiles, ce qui augmente leur surface spécifique et donc, leur absorption. Cependant, les acides biliaires peuvent également se complexifier avec les PA hydrophiles et diminuer leur absorption [12][13].

La nourriture exerce donc des effets de manière directe (par interaction avec le PA) ou indirect (modification du temps de transit gastro-intestinal, du pH, des sécrétions). Les mécanismes faisant varier la biodisponibilité sont complexes et peuvent être attribués aussi bien au type de nourriture ingérée qu'à la forme pharmaceutique [12][13].

## **1.2. Les techniques d'étude de l'absorption d'un médicament administré par voie orale**

Plusieurs modèles existent pour étudier l'absorption d'un médicament et, en particulier, la perméabilité.

### **1.2.1. Les modèles *in vitro***

Le premier modèle utilise les cellules Caco-2. Elles sont dérivées d'adénocarcinome et ont une morphologie et des propriétés fonctionnelles très similaires aux cellules de l'intestin grêle. Ceci permet de modéliser les phénomènes d'absorption à ce niveau. Il est possible de déterminer la perméabilité apparente et le coefficient de partage LogP qui mesure la différence de solubilité de la molécule dans un solvant hydrophobe (octanol) et un solvant hydrophile (l'eau). Ce système présente l'avantage d'être facilement utilisable, de permettre une bonne compréhension des passages passifs, actifs et para cellulaires, de caractériser les transporteurs. En revanche, une variabilité inter-laboratoire est possible, le modèle n'inclut pas la présence de mucus [5][9].

Le modèle PAMPA (Parallel Artificial Membrane Permeability Assay) est constitué d'une membrane poreuse contenant des phospholipides. Il n'étudie que la diffusion passive et le changement de pH est possible [5][9].

Dans les deux cas, il n'y a pas de prise en compte des protéines d'efflux.

### 1.2.2. Les modèles *ex vivo*

L'étude de l'absorption *via* la chambre d'Ussing consiste en un prélèvement d'un fragment de tissu intestinal dont les extrémités sont mises dans des solutions osmotiques à 37°C. Le PA est ajouté dans une chambre et est dosé dans l'autre. Une paire d'électrodes mesure la résistance trans-épithéliale. L'avantage est de pouvoir mesurer l'influence du pH et le transport actif. Il est également possible de mesurer les différences d'absorption en fonction des segments intestinaux [5][9].

Le modèle des intestins éversés est simple et rapide. Un médicament est perfusé dans un segment intestinal. Ce modèle est pratique pour l'étude de différentes parties du tractus digestif [5][9].

## 1.3. Quelques caractéristiques du principe actif (PA) déterminantes pour l'absorption

Le principe actif possède des propriétés propres qui permettent de déterminer son absorption. La solubilité est une caractéristique fondamentale pour l'absorption de la molécule. Avant d'être résorbée, le PA doit être en solution dans le milieu. Comme les liquides corporels sont majoritairement composés d'eau, la substance active doit être suffisamment hydrosoluble pour être résorbée [14].

La balance lipophile-hydrophile établit un classement en fonction de l'hydrophilie d'un PA *via* le calcul d'un coefficient de partage (LogP) qui mesure la différence de solubilité de la molécule dans un solvant hydrophobe (octanol) et dans un solvant hydrophile (eau). Pour une absorption par voie orale, le LogP optimal se situe entre 0,5 et 2. L'amphiphilie est nécessaire pour assurer l'hydrosolubilité du PA dans les liquides corporels mais également pour assurer son passage à travers les membranes cellulaires [14].

L'état du PA (forme salifiée, état cristallin par exemple) joue également un rôle dans la modification de l'absorption. L'état ionisé du PA (déterminé par son pKa et le pH du milieu) modifie l'absorption dans la mesure où la forme non ionisée est la mieux absorbée. La concentration relative des formes acide et basique est donnée par l'équation d'Henderson - Hasselbach :

$$\text{pH} = \text{pKa} + \log \frac{(\text{base})}{(\text{acide})}$$

où le pKa est la constante d'acidité, (base) et (acide) sont les concentrations respectives en base et en acide du PA.

Pour prédire l'absorption de manière qualitative, la règle des 5 de Lipinski peut être utilisée. L'absorption est mauvaise si un des critères suivant s'applique à la molécule [14] :

- Le poids moléculaire est supérieur à 500 daltons
- Le logP calculé est supérieur à 5
- Le nombre de donneurs de liaisons hydrogène est supérieur à 5
- Le nombre d'accepteurs de liaisons hydrogène est supérieur à 10

Ces paramètres sont pris en compte très tôt dans le développement pharmaceutique d'un médicament (à l'étape de pré-formulation) dans le but de pouvoir prévoir sa biodisponibilité.

#### **1.4. Le système de classification biopharmaceutique (BCS)**

Ce guide introduit en 1995 par G. Amidon se base sur des étapes limitantes pour l'absorption par voie orale et qui sont :

- La libération de la forme pharmaceutique
- La dissolution à l'intérieur du tractus gastro-intestinal (GI)
- La perméabilité des molécules au travers la membrane GI pour atteindre la circulation générale

Les médicaments peuvent donc être répartis en quatre classes qui ont pour chacune d'elles des conséquences différentes sur l'étape pharmacocinétique d'absorption.

La classe I regroupe les principes actifs de haute perméabilité et haute solubilité. La solubilité est dite « haute » si la dose maximale utilisée en clinique se dissout dans 250ml ou moins de milieu aqueux pour une gamme de pH allant de 1 à 7,5 à 37°C. La perméabilité est dite « haute » lorsque l'absorption chez l'Homme est supérieure à 90% de

la dose maximale administrée en clinique [15]. Parmi ces médicaments, il est possible de citer le diltiazem et le propranolol. Cette classe pose peu de problème d'absorption. Les hautes solubilité et perméabilité permettent de saturer les transporteurs ou encore les pompes d'efflux, donc les interactions avec ces derniers sont minimales et ne devraient, de ce fait, pas influencer la biodisponibilité orale. Le principal facteur limitant est la vitesse de dissolution ou de celle de vidange gastrique si la vitesse de dissolution est très rapide. Comme la vidange gastrique peut être ralentie par un repas riche en graisse, il peut en découler un allongement du  $t_{max}$  sous l'effet de l'alimentation [14][16][17].

La classe II regroupe les médicaments de faible solubilité (souvent inférieure à 100 $\mu$ g/ml) et de haute perméabilité. La carbamazépine, la nifédipine font parties de cette classe. L'effet des pompes d'efflux est important. En effet, la haute perméabilité facilite le passage du PA à travers la membrane intestinale sans que celui-ci n'ait besoin de transporteur. Cependant, la faible solubilité limite la concentration en substance active entrant dans les cellules, ce qui empêche la saturation des pompes d'efflux. Ainsi l'absorption et la biodisponibilité sont diminuées. L'alimentation riche en graisse a un double effet. D'une part, elle peut favoriser l'absorption des PA (en particulier ceux dont le pKa est faible) de cette classe dans la mesure où elle inhibe les pompes d'efflux et améliore la solubilité *via* : la formation de micelles et la stimulation des sécrétions biliaire et pancréatique. Donc, même si l'augmentation du pH gastrique pendant un repas diminue l'absorption, ce phénomène peut être contrebalancé. D'autre part, l'alimentation riche en graisse provoque le retard de la vidange gastrique, conséquence dominante par rapport à l'inhibition des transporteurs. Ces deux effets se traduisent, d'un point de vue pharmacocinétique, par une diminution ou augmentation du  $t_{max}$ . En ce qui concerne la biodisponibilité, elle est augmentée si le passage du PA au travers de la membrane intestinale est la diffusion passive (comme par exemple pour les immuno-suppresseurs). Si le PA utilise le transport actif, en fonction du degré d'inhibition des transporteurs, le repas riche en graisse n'augmentera pas forcément la biodisponibilité. La solubilité et la vitesse de dissolution sont les paramètres limitants. La biodisponibilité a des risques d'être inadéquate et bien souvent la dose de PA dans la formulation des médicaments de cette classe est importante pour atteindre la concentration thérapeutique dans l'organisme. Mais cela peut avoir l'effet négatif d'augmenter la toxicité au niveau de l'intestin. De plus, le développement pharmaceutique de comprimés est compliqué car la grande quantité de PA peut aboutir à un mélange de poudre collant et de faible coulabilité. La formule galénique est déterminante pour ce genre de principe actif [14][16][17].

La classe III contient les composants de haute solubilité et faible perméabilité tels que la ranitidine, l'insuline. La perméabilité est le facteur limitant l'absorption, de ce fait l'effet des transporteurs va être prédominant [14][16][17].

La classe IV rassemble les médicaments peu hydrosolubles et faiblement perméables à la membrane GI comme le paclitaxel ou le furosémide. Pour ces composants, la voie orale est peu adaptée du fait des faibles biodisponibilités [14][16][17].

La biodisponibilité par voie orale va dépendre de nombreux facteurs qu'il convient de considérer. Ils concernent le principe actif (stabilité, solubilité, ionisation, taille), la forme galénique (type, le profil de libération, le mode de préparation) et les facteurs physiologiques (environnement biochimique, passage des barrières biologiques). Ces propriétés biopharmaceutiques sont évaluées par divers paramètres : pour le PA (impuretés, pKa, forme cristalline, taille des particules, lipophilie avec le logP) pour la forme galénique : vitesse de désagrégation, stabilité *in vivo*, excipients, et pour les facteurs physiologiques (enzymes, pH, pompe d'efflux, débit sanguin, transporteurs) [5].

Ce premier chapitre a présenté des notions fondamentales de biopharmacie pour comprendre les mécanismes physiologiques que subit un médicament administré par voie orale. En ce qui concerne les PA de classe BCS II, la faible solubilité pose problème car elle joue un rôle majeur dans leur dissolution, absorption intestinale et, *a fortiori*, leur biodisponibilité. Avec tous les avantages que la voie orale présente, développer des formulations améliorant la solubilité des PA de classe BCS II est un enjeu de taille.

Plusieurs méthodes ont été mises au point pour répondre à cette problématique. L'approche de la modification chimique consiste en la modification de la structure moléculaire du PA telle que la formation de sels ou co-cristaux. En revanche, ces changements présentent des limites : la formation de sels n'est possible que pour des acides ou bases faibles et celle de co-cristaux n'augmente en général pas suffisamment la solubilité *in vivo* avec, dans les deux cas, des risques de précipitation. L'approche de la modification physique se base sur l'idée d'augmentation de la surface spécifique pour augmenter la surface de contact avec le solvant et donc, augmenter la solubilité. Cependant, il existe une solubilité minimale pour laquelle cette technique ne convient pas [18]. Les méthodes de modification des formulations qui consistent à utiliser un vecteur contenant des excipients, en particulier les dispersions solides,

restent des approches de choix dans la mesure où elles diminuent la taille des particules, augmente la mouillabilité et la porosité du PA [19][20].

## **2. LA DISPERSION SOLIDE : UNE STRATÉGIE PROMETTEUSE**

### **2.1. Les différentes générations de dispersions solides**

La dispersion solide est définie comme un système contenant un principe actif solide dispersé au sein d'une matrice. Le principe actif peut être sous différents états (cristallin, amorphe, moléculaire) [21].

Depuis les années 60, quatre générations de DS ont été mises au point.

La première génération est formulée avec des matrices à l'état cristallin et sont constituées d'urée ou de sucre tel que le mannitol. En fonction de l'état du principe actif, le type de DS diffère. Le principe actif peut être dissous dans la matrice, à l'état amorphe, donnant une solution solide. Il peut être à l'état cristallin et précipité à l'intérieur de la matrice formant un mélange eutectique. Du fait d'une bonne stabilité thermodynamique la vitesse de dissolution pose un problème pour ces formes [20][22].

La deuxième génération de DS est formulée avec des matrices polymériques amorphes. Celles-ci peuvent être naturelles (dérivées de cellulose) ou synthétiques (PVP, PEG). Les interactions de la substance active (qui peut exister sous forme cristalline ou amorphe) avec la matrice classifient le type de DS. Dans les solutions solides, le principe actif à l'état amorphe est miscible ou soluble dans la matrice et tout deux forment un mélange macroscopiquement homogène. L'énergie d'interaction entre les deux constituants est très élevée. Lorsque le PA a une solubilité ou miscibilité limitée dans la matrice, la DS présente deux phases à l'échelle moléculaire, la structure n'est alors pas homogène et donne des suspensions vitreuses ou cristallines en fonction de l'état du PA (amorphe ou cristallin). Enfin, il est également possible d'obtenir une DS de structure hétérogène avec les propriétés d'une solution solide ou d'une suspension solide. Dans cette deuxième génération, la matrice impose le profil de libération de l'actif. Les mélanges sont sursaturés et donc instables. La tendance du mélange à revenir à un état plus stable peut provoquer la précipitation du PA dispersé, et donc, en diminuer l'absorption. Il est possible d'observer également une recristallisation de l'actif si celui-ci était à l'état amorphe pendant les étapes de préparation de la forme galénique ou après, avec la

diminution de la température (ce phénomène sera expliqué en détail ci-après, en partie 2.5) [20][22].

Pour pallier ces problèmes, la troisième génération regroupe des DS qui ont pour matrice un mélange polymère/TA. Par adsorption aux interfaces, les TA abaissent la tension interfaciale et améliorent la dissolution du principe actif. Leur faculté à s'agréger pour former des micelles va également permettre de solubiliser les composés peu hydrophiles ce qui en améliore la stabilité physique et chimique de ces derniers [20][22].

Enfin, la quatrième génération fait évoluer la structure des DS vers l'utilisation d'un ensemble d'excipients qui, par leur synergie, sont capables de stabiliser davantage les formes amorphes et de créer un environnement plus protecteur. Pour cela, l'utilisation de polymères insolubles ou gonflant dans l'eau permet la création d'interactions hydrophobes avec le PA sous forme amorphe peu hydrosoluble et avec les autres constituants de la DS qui peuvent être des lipides, ou des excipients inorganiques. Avec ce type de structure, la libération du PA est contrôlée. Cette génération est donc capable d'améliorer l'observance des patients due à une fréquence réduite de prises, une diminution des effets secondaires et un effet plus constant dans le temps du médicament [20].

Le tableau 1. résume la classification par génération des DS :

Génération	1 <sup>ère</sup>	2 <sup>ème</sup>	3 <sup>ème</sup>	4 <sup>ème</sup>
Type de DS	cristalline	amorphe	amorphe	amorphe
PA	amorphe ou cristallin			amorphe
Matrice	cristalline (urée ou sucre)	amorphe (polymères)	amorphe (polymères et TA)	amorphe (plusieurs excipients possibles tels que des polymères insolubles ou gonflant dans l'eau, TA, excipients inorganiques)

Tableau 1. Les générations de DS

Dans la pratique aujourd'hui, les types de mélanges obtenus sont des suspensions ou des solutions (voir Figure 2).

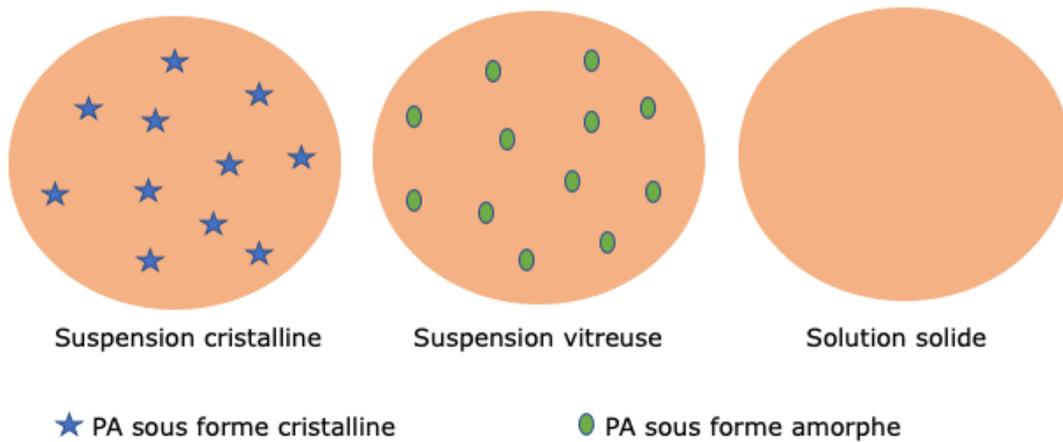


Figure 2. Les mélanges formant des DS à l'échelle macroscopique

### 2.1.1. La sursaturation : avantage ou limite ?

Comme évoqué précédemment, la concentration maximale intra-luminale en PA peut être limitée par l'absorption. Pour expliquer cela, il est judicieux de s'intéresser au phénomène de sursaturation. La concentration d'un PA dans les fluides intestinaux n'est pas forcément limitée à sa solubilité et lorsque cette concentration est supérieure à celle de la saturation, la solution devient sursaturée en PA [23]. C'est un état métastable car non en équilibre thermodynamique. La figure 3 illustre le mécanisme.

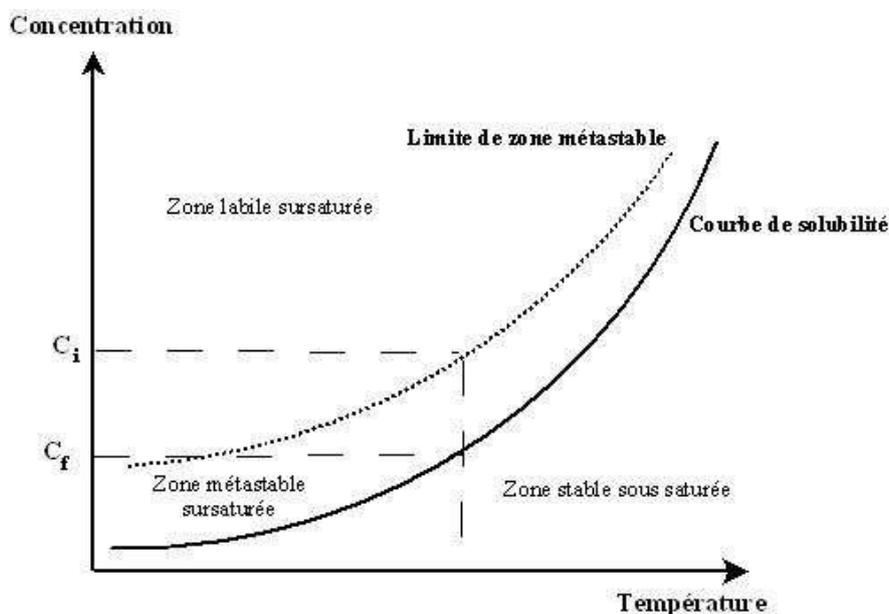


Figure 3. Diagramme illustrant la sursaturation d'après [24]

Le degré de sursaturation est exprimé par un ratio :

$$S = \frac{C}{C_{eq}}$$

Avec  $S$ , le ratio de sursaturation,  $C$ , la concentration en PA et  $C_{eq}$ , la concentration à l'équilibre de solubilité (saturation). Quand le ratio est inférieur à 1, la solution est insaturée ; pour un ratio égal à 1 la solution est saturée et pour un ratio supérieur à 1, la solution est sursaturée. Comme le PA en solution est thermodynamiquement instable, le système aura tendance à diminuer son potentiel chimique pour revenir à un état de stabilité, ce qui va provoquer la précipitation du PA affectant négativement sa biodisponibilité. Si cet état métastable se produit pendant une période suffisamment longue lors du processus d'absorption, l'augmentation de la concentration en PA dans la lumière intestinale améliore le passage par diffusion au travers de la barrière intestinale [23].

Dans la plupart des cas, le haut niveau énergétique du PA permet d'atteindre la sursaturation mais concernant les PA de type base faible c'est le gradient de pH entre l'estomac et l'intestin qui est à l'origine de ce phénomène. Les bases faibles sont sous forme ionisée en milieu gastrique et leur solubilité à ce niveau est supérieure à celle au niveau intestinal où elles sont sous forme non ionisée. Donc une fois la dissolution effectuée en milieu gastrique, la sursaturation apparaît au niveau intestinal entraînant une amélioration du passage du PA à travers la muqueuse [23].

La formulation de DS a pour but de créer des concentrations sursaturées en PA dans les liquides intestinaux afin de rendre le PA plus soluble (c'est à dire augmenter sa solubilité apparente et/ou sa vitesse de dissolution) [23].

### 2.1.2. Le concept du « spring and parachute »

L'intérêt de formuler des DS est d'améliorer la dissolution d'un PA après administration par voie orale selon le concept du « spring and parachute ».

La substance active et le polymère se dissolvent pour former une solution sursaturée (« spring ») [21]. Cet état est obtenu par le haut niveau d'énergie du PA et permet d'accélérer la vitesse de dissolution mais également d'augmenter la solubilité apparente. A la différence de la solubilité dite vraie, cette dernière peut être décrite comme la concentration de la substance active dans les fluides intestinaux à la sursaturation [23].

Quand la sursaturation est atteinte, comme évoqué précédemment, le PA a tendance à précipiter pour retrouver un état plus stable. Pour mettre à profit la sursaturation, le phénomène de précipitation doit être contrôlé cinétiquement et thermodynamiquement. Cela est possible grâce à l'ajout, dans la formulation des DS, de composants qui retardent ou inhibent la nucléation et croissance des cristaux. Par conséquent, la sursaturation est maintenue assez longtemps pour permettre l'absorption du PA (« parachute »)[23].

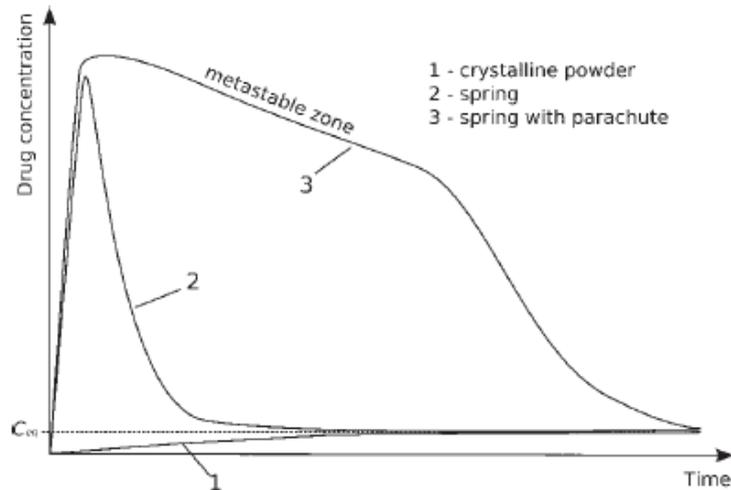


Figure 4. Représentation du phénomène de "spring and parachute" selon [23]

## 2.2. Les mécanismes de libération du principe actif lors de la DS

Prédire l'augmentation de la vitesse de dissolution et donc la biodisponibilité d'un PA par la DS nécessite la compréhension des modes de libération de l'actif. Ceux-ci vont également permettre de concevoir les DS (choix de la matrice en fonction de la substance active). Deux mécanismes de libération sont décrits.

### 2.2.1. La libération dépendante du support matriciel

La dissolution du principe actif peut être contrôlée par le support matriciel. Ce phénomène peut être modélisé par l'approche qu'a mise en avant Higuchi (1967) en comparant la dissolution d'un système à deux composants. Ceux-ci se dissolvent dans le solvant proportionnellement à leur solubilité vraie et leur coefficient de diffusion suivant la loi de Noyes - Whitney. La couche limite entre le front de dissolution et le liquide va progressivement se réduire au profit de la création d'une couche de surface riche en constituant dont la dissolution est la plus rapide. Le deuxième composant doit diffuser au travers de cette couche avant d'être libéré dans le fluide. La vitesse de dissolution du composé en proportion minoritaire dans la

formule va être déterminée par celle de la libération du constituant majoritaire. Ce principe peut être appliqué à la DS dans laquelle le principe actif est souvent le constituant minoritaire. En 1985, Corrigan a mesuré la vitesse de dissolution d'un actif mais également celle de la matrice polymérique (PEG). Il a mis en évidence que ces vitesses étaient équivalentes et a donc suggéré que les propriétés du polymère guident le processus de dissolution dans les formules de DS. Grâce à ses propriétés hydrophiles, la matrice se dissout dans l'eau formant la couche limite. Si l'actif se dissout au sein de la couche limite et que la viscosité de celle-ci est assez élevée pour ralentir sa diffusion alors sa libération est limitée par la dissolution du support matriciel. Selon Lloyd *et al.* (1999), si le phénomène de dissolution dépend du support, alors les propriétés physiques de l'actif ne devraient pas avoir d'importance quant à la vitesse de dissolution [25].

### 2.2.2. La libération dépendante de la substance active

Dans certains cas la dissolution peut être contrôlée par la substance active. Sjökvist et Nyström (1991) ont montré que l'augmentation de la dissolution est directement reliée à la taille des particules libérées. Quand le principe actif est insoluble ou modérément soluble dans la couche limite, il est libéré de manière intacte dans le fluide biologique. La vitesse de dissolution du principe actif à travers la couche limite est lente et les particules sont libérées telles qu'elles. Ainsi la vitesse de dissolution du principe actif est liée aux propriétés de ce dernier (taille, forme polymorphique, solubilité *etc.*)[25].

Le profil de libération suivi par le PA dépendra de sa rapidité à diffuser au travers de la couche limite riche en polymère. Cette rapidité dépendra à son tour de la solubilité du PA dans la couche limite [25].

La compréhension des phénomènes de libération peut permettre d'émettre des hypothèses sur la stabilité des DS. Si les propriétés du polymère se dégradent au cours du temps, la stabilité des formulations dont la libération dépend de la matrice peut être altérée. Si la libération de l'actif est contrôlée par lui-même, le changement dans une de ses propriétés telles que la recristallisation, le changement polymorphique, l'augmentation de la taille des particules pourront être à l'origine des problèmes de stabilité [20].

## 2.3. Les avantages des dispersions solides

### 2.3.1. La réduction de taille

La DS est plus efficace que les autres techniques de formulation des composés peu hydrosolubles (formation de sel, micro émulsion, complexation, etc.) dans le principe de réduction de taille des particules. En effet, alors que les techniques conventionnelles ne peuvent réduire la taille que jusqu'environ 2 à 5  $\mu\text{m}$  la DS peut aller jusqu'à une réduction de l'ordre moléculaire (nm). La plus grande surface spécifique des particules permet l'augmentation de leurs interactions avec le fluide biologique, ce qui augmente leur vitesse de dissolution. Les interactions entre la matrice et le principe actif réduisent l'agglomération qui peut apparaître au sein de la formulation. De plus, lorsque la dispersion solide se dissout elle apporte une concentration plus importante de PA à la solution par rapport à sa concentration à saturation (celle obtenue si le PA se dissolvait seul). L'actif est libéré à l'état sursaturé ce qui permet son absorption rapide. Si les particules de PA précipitent dans le milieu liquide à cause de cette sursaturation, la taille des particules formées est inférieure au micron et la vitesse de dissolution est plus importante qu'avec les autres techniques [20][23].

### 2.3.2. La mouillabilité

L'augmentation de la solubilité peut être corrélée à une meilleure mouillabilité des molécules de PA [18]. Celle-ci est rendue possible dans la DS par l'inclusion dans la matrice d'un tensioactif (TA). Un TA est une molécule amphiphile c'est-à-dire possédant une partie polaire et une partie apolaire. La partie polaire des TA est souvent composée d'hétéro-atomes tandis que la partie apolaire possède souvent des chaînes hydrocarbonées. Par conséquent, ces molécules se placent à l'interface ou à la surface du milieu liquide et s'orientent en fonction de la polarité du milieu [26]. Cette configuration spéciale a l'avantage de diminuer la tension de surface et d'améliorer le mouillage [27].

D'après Chaudhari et Dugar (2017), les dispersions solides augmentent la dissolution du PA et le profil associé à cette augmentation dépend des propriétés du polymère présent et de sa concentration dans la formulation. Au-delà d'une certaine concentration, les polymères hydrophiles peuvent retarder la vitesse de dissolution. L'ajout d'un TA au-delà de la concentration micellaire critique a plusieurs effets bénéfiques car il réduit la barrière d'énergie interfaciale entre le PA et le milieu de dissolution ce qui augmente la mouillabilité de la

formulation. Il améliore la stabilité physique, la miscibilité du PA hydrophobe dans la matrice, réduit la recristallisation et prévient la précipitation dans les liquides biologiques [26].

Ghebremeskel *et al.* (2007) ont suggéré que la présence d'un TA dans les DS entraînait une diminution de la  $T_m$  du PA, de la  $T_g$  du polymère (HPMC) et de la  $T_g$  globale du solide dispersé. En effet, le TA augmente le volume libre du polymère (espace que les molécules n'occupent pas), ce qui entraîne une augmentation de la mobilité moléculaire. Ainsi, le polymère se plastifie, il devient plus souple. Cet effet est plus ou moins important en fonction de certaines caractéristiques du TA, en plus des interactions chimiques spécifiques qu'il peut avoir avec le polymère :

- sa viscosité (reliée à sa  $T_m$ ) à la température d'intérêt
- sa miscibilité avec le polymère
- sa taille

Pour obtenir ce résultat l'étude a utilisé plusieurs TA comme notamment le polysorbate-80 avec un HLB de 15 et le SLS avec un HLB de 40. Des tests de dissolution du PA à partir des DS ont été réalisés et montrent une augmentation de la vitesse de dissolution par la diminution de la tension interfaciale entre le solide dispersé et le liquide [28].

Wu *et al.* (2018) ont étudié l'impact de la dispersion solide de l'itraconazole dans une matrice polymérique d'HPMC comprenant du TPGS (TA). L'effet synergique du support matriciel a permis d'inhiber la précipitation du PA lors de la sursaturation en solution et d'en améliorer sa biodisponibilité [29].

### 2.3.3. La porosité

Les systèmes dispersés peuvent présenter un degré élevé de porosité grâce à l'emploi de polymère pour constituer la matrice. Les pores sont plus nombreux et plus larges pour les polymères linéaires que pour ceux qui sont réticulés [22].

Cho *et al.* (2018) ont montré que l'ajout d'un adsorbant (Neusilin® US2) améliore le profil de libération du PA et évite sa recristallisation. La solubilité et la vitesse de dissolution du PA sont augmentées. La biodisponibilité du PA BCS IV a été améliorée [30].

## 2.4. Le PA sous forme amorphe : un paramètre critique

### 2.4.1. La définition de la forme amorphe d'un point de vue thermodynamique

L'état amorphe est caractérisé par l'absence d'ordre dans l'agencement des molécules. Le composé amorphe peut exister, soit sous forme de liquide surfondu, soit sous forme vitreuse [31]. Juste en-dessous de sa  $T_m$ , le liquide est à l'état surfondu. Ses propriétés structurales changent, les mouvements moléculaires et sa viscosité sont fortement dépendants de la température. Si le composé surfondu continue d'être refroidi bien en-dessous de sa  $T_m$ , il entre dans une zone de température de transition vitreuse ( $T_g$ ) pour laquelle il perd ses propriétés de liquide surfondu. C'est un état de non équilibre caractérisé par une viscosité importante (supérieure à  $10^{12}$  Pa.s) et une diminution du volume libre par rapport à l'état surfondu [32]. Même si les variables thermodynamiques (entropies, enthalpie et volume), et donc les propriétés rhéologiques du composé changent lors du passage de l'état surfondu à l'état vitreux (ou inversement), elles restent continues. La figure 5. représente l'évolution des variables thermodynamiques en fonction de la température. La courbe du composé amorphe ne montre pas de discontinuité mais simplement un changement dans sa pente de part et d'autre de la  $T_g$ . Ainsi, la transition vitreuse est dite transition de pseudo second ordre.

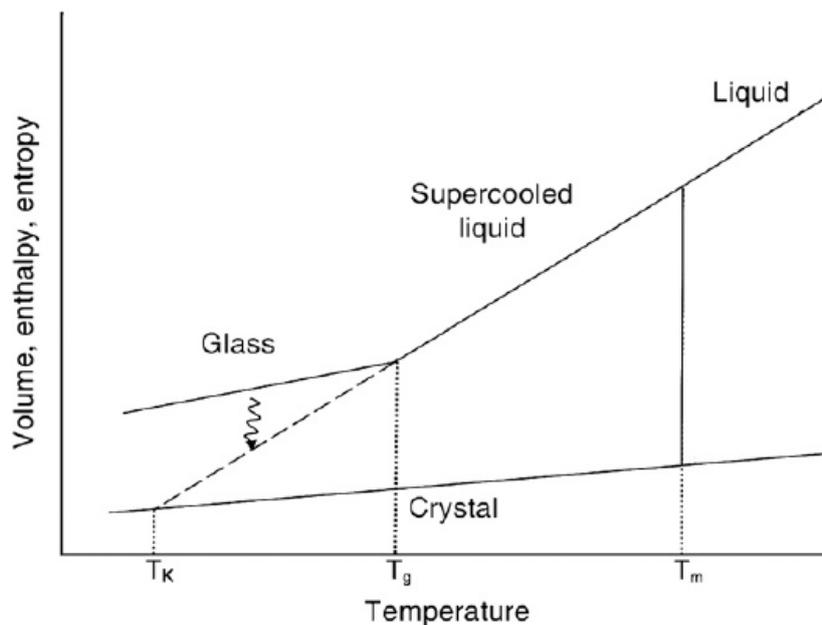


Figure 5. Variation d'enthalpie ou de volume ou d'entropie d'un composé amorphe ou cristallin en fonction de la température d'après [32]

La transition vitreuse n'a pas lieu à une température unique mais sur une plage de températures. De ce fait, il est possible de déterminer plusieurs valeurs de température de

transition vitreuse  $T_g$  (début, milieu et fin de transition). Grâce à des outils mathématiques, ces valeurs peuvent donner une mesure de  $T_g$  apparente. La  $T_k$  est la température minimale pour déterminer expérimentalement la  $T_g$  [32].

#### 2.4.2. La transition vitreuse pour un système complexe comme les dispersions solides

La  $T_g$  d'un solide dispersé est dépendante de la  $T_g$  de chaque constituant. De ce fait, certaines propriétés de chacun d'entre eux peuvent avoir une influence sur la  $T_g$  globale de la formulation.

En fonction du poids moléculaire du polymère utilisé, la  $T_g$  du solide dispersé n'aura pas la même évolution. Pour les molécules de faible poids moléculaire, la  $T_g$  évolue de la même façon que la température de fusion de la contrepartie cristalline. Pour les polymères de haut poids moléculaire, elle présente une relation asymptotique [33].

La mesure expérimentale de la  $T_g$  des dispersions solides donne des informations sur leurs propriétés physiques telles que l'état amorphe ou cristallin du système, la miscibilité du PA avec la matrice, les interactions potentielles *via* la formation de liaisons hydrogène. En comparant cette mesure à la mesure théorique attendue pour ce genre de système, il est possible d'avoir une indication sur la stabilité physique du système [33]. Il existe une méthode empirique très utilisée pour prédire la  $T_g$  des DS amorphes. Pour un mélange binaire, l'équation de Gordon Taylor :

$$T_g = \frac{x_1 \times T_{g1} + K \times x_2 \times T_{g2}}{x_1 + K \times x_2}$$

$X_1$  et  $x_2$  représentent les fractions massiques de chaque constituant,  $T_{g1}$  et  $T_{g2}$  sont les températures de transition vitreuse respectives.  $K$  est une constante relative aux densités vraies et aux coefficients de dilatation thermique de chaque composant. L'équation s'applique sous deux hypothèses : la miscibilité des composants et l'additivité des volumes. Elle prédit que la  $T_g$  du système binaire augmente de manière proportionnelle à la fraction massique du composant ayant la plus grande  $T_g$ . Pour les DS, cette équation est souvent utilisée pour obtenir des informations sur l'interaction entre un PA et le polymère. Une différence entre les valeurs expérimentales et théoriques de  $T_g$  (pour divers % de polymère dans la formule) peut être parfois difficilement interprétable car les DS ne sont pas toujours des systèmes parfaitement miscibles (l'additivité des volumes, l'enthalpie et l'entropie de mélange ne sont pas idéales). Il arrive par exemple que la différence de poids moléculaire empêche l'additivité

des volumes autour de la Tg. Dans ce cas la Tg prédite par l'équation de Gordon Taylor dérivera par rapport à la Tg expérimentale [33].

Les propriétés des composants ne sont pas les seuls facteurs pouvant affecter la Tg d'une DS. L'humidité influence de plusieurs manières la Tg d'un système binaire. Rumondor *et al.* (2009) se sont intéressés à l'évolution du comportement de la phase amorphe dans un tel système composé d'un PA hydrophobe et d'une matrice hydrophile en présence de différents pourcentages d'humidité relative. Les systèmes amorphes ont une hygroscopie élevée car l'eau peut non seulement s'adsorber mais également être absorbée à l'intérieur de la structure [34]. D'une part, l'eau peut agir comme un plastifiant et diminuer la Tg de la DS. Elle augmente la mobilité moléculaire provoquant la recristallisation du PA [34]. D'autre part elle peut également provoquer une séparation de phase amorphe – amorphe entre deux constituants en induisant une phase riche en polymère et une phase riche en PA. Ainsi, l'effet inhibiteur du polymère vis-à-vis de la recristallisation du PA est atténué [33] [34]. Ce phénomène est un inconvénient majeur qu'il faut pouvoir anticiper car il peut se produire au contact du liquide gastro-intestinal avant la dissolution et favoriser la cristallisation du PA. Cet évènement peut apparaître à partir 54% d'humidité relative. Mais la force de l'interaction entre le polymère et le PA (qui va déterminer l'enthalpie du mélange) est déterminante pour évaluer le degré d'influence qu'aura l'humidité sur la séparation des phases dans les DS. En effet, il peut arriver expérimentalement que la miscibilité du mélange binaire ne soit pas affectée même à 94% d'humidité relative [34].

La cristallisation du PA au sein du SD peut également modifier la Tg car la quantité de phase amorphe va changer [33].

## **2.5. L'inconvénient majeur des DS avec constituants amorphes : la stabilité physique**

Un système (comme les DS) est caractérisé d'un point de vue thermodynamique par des fonctions d'état qui rendent compte de son équilibre. Des variations d'énergie peuvent provoquer des changements d'état ou accroître la réactivité chimique du système [35]. Pour expliquer le problème de stabilité physique des DS, il est utile de s'intéresser à certaines équations d'équilibre.

L'énergie libre,  $A$ , d'un système (qui représente son travail maximal fourni lors d'une transformation à température constante) est une fonction d'état définie par [35] :

$$A = U - TS$$

$U$  est l'énergie interne (fonction d'état qui représente la somme des énergies contenues dans le système),  $T$  est la température et  $S$  est l'entropie (fonction d'état qui mesure la dispersion de l'énergie, ordre dans l'état microscopique).

L'enthalpie libre (ou énergie de Gibbs),  $G$ , est également une fonction d'état qui permet de prédire la spontanéité d'une réaction. Elle s'exprime par la relation suivante [35] :

$$G = H - TS$$

$H$  est l'enthalpie représente l'énergie totale d'un système (sa variation est l'énergie dégagée ou acceptée par le système),  $T$  est la température et  $S$  est l'entropie. Une réaction se déroule spontanément si  $\Delta G = \Delta H - T\Delta S < 0$ .

Quand la température est constante, la variation d'énergie (chaleur) mise en jeu lors d'une réaction chimique est :

- soit équivalente à la variation d'énergie interne  $\Delta U$  lorsque le volume est constant
- soit équivalente à la variation d'enthalpie  $\Delta H$  lorsque la pression est constante

Un PA sous forme amorphe a une entropie plus élevée qu'un PA sous forme cristalline du fait de son état plus désordonné. Il est alors possible de dire que, dans les mêmes conditions de température et pression, l'énergie interne ( $U$ ) et l'enthalpie ( $H$ ) d'une forme amorphe sont supérieures à celles d'une forme cristalline. En revanche, l'enthalpie libre (énergie de Gibbs) de la forme amorphe est inférieure à celle de la forme cristalline. Cela signifie que le principe actif sous forme amorphe sera plus réactif (son potentiel chimique sera plus élevé) que celui de la forme cristalline. Ainsi, quand le PA peut exister sous forme cristalline ou amorphe dans les mêmes conditions de température et de pression, la forme cristalline est la plus stable.

### 2.5.1. Le phénomène de cristallisation

La cristallisation à partir d'un composé amorphe est dirigée par les mêmes facteurs que la cristallisation à partir d'un liquide surfondu. Ceux-ci apparaissent dans l'équation du taux de nucléation,  $I$  [32]:

$$I = A \times e^{\frac{-(\Delta G_a + \Delta G^*)}{KT}}$$

$\Delta G_a$  est la variation d'énergie d'activation (c'est-à-dire l'énergie nécessaire à la diffusion des atomes pour former le noyau cristallin),  $\Delta G^*$  est la variation d'énergie liée à la formation d'un nucléus de taille critique.  $A$  est une constante et  $K$  est la constante de Boltzmann. Le calcul de  $\Delta G^*$  prend en compte la différence d'énergie libre par unité de volume de cristal entre la forme amorphe et la forme cristalline ( $\Delta G_v$ ) ; en d'autres termes c'est la force qui permet d'arriver à la nucléation (voir figure 3). Elle peut être approximée par la relation suivante [32] :

$$\Delta G_v = -\Delta H_f \times \Delta T_f$$

$\Delta H_f$  est l'enthalpie de fusion (chaleur latente) et  $\Delta T_f$  est le degré de surfusion du liquide. Or  $\Delta T_f = 1 - \frac{T_{\text{nucléation}}}{T_m}$ . D'après ces équations, la température optimale de nucléation va dépendre du degré de surfusion du liquide en-dessous de  $T_m$  (notée  $T_f$  sur la Figure 6.). En-dessous de  $T_m$ , plus la température diminue et se rapproche de  $T_g$ , plus ce degré augmente (voir figure 6.). Ainsi, la cristallisation peut être évitée en travaillant à des températures au-dessus de la  $T_g$  [32].

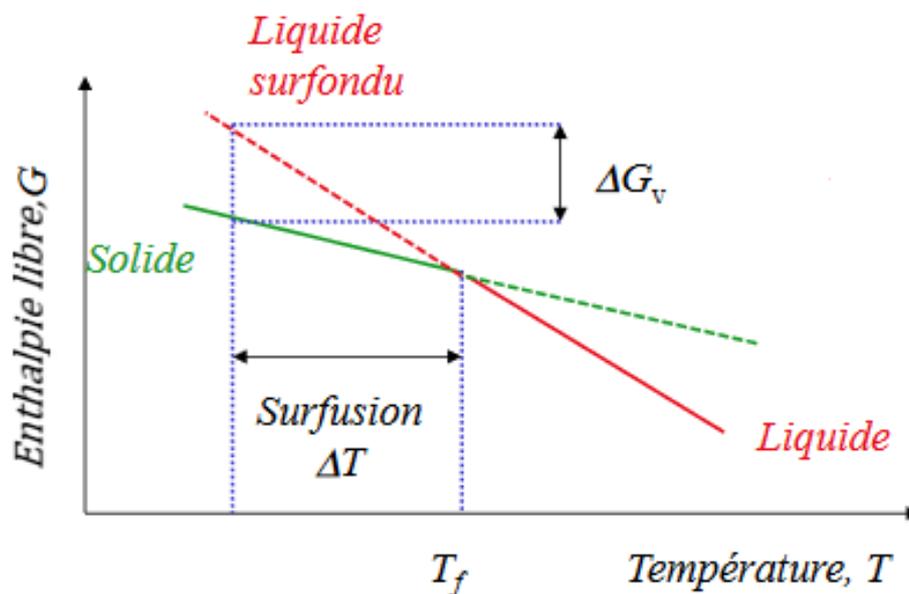


Figure 6. Energie d'activation issu de [36]

L'objectif thérapeutique du développement de la DS amorphe étant d'augmenter la solubilité apparente, la vitesse de dissolution et donc la biodisponibilité orale des médicaments BCS II, le défi le plus important est de conserver le PA sous forme amorphe jusqu'à son absorption intestinale. Cela demande de prévenir sa cristallisation qui peut apparaître pendant la fabrication et en cours de conservation. Il paraît donc judicieux de s'intéresser aux facteurs pouvant influencer la stabilité physico-chimique des DS qui sont à contrôler.

### 2.5.2. La mobilité des molécules

La mobilité moléculaire principale, associée à l'état amorphe, peut être à l'origine d'instabilités physiques du solide dispersé. Quand un liquide est rapidement refroidi en-dessous de sa  $T_m$ , il forme un liquide surfondu en équilibre. Les mouvements moléculaires locaux ont un temps de relaxation structurale (temps que mettent les molécules à parcourir la distance intermoléculaire) inférieur à 100 secondes et la viscosité du liquide est inférieure à  $10^{12}$  Pa.s. S'il n'y a pas d'apparition de cristallisation et que le refroidissement se poursuit, le liquide surfondu entre dans la phase de transition vitreuse. Sa viscosité augmente et son volume libre diminue. Au début de la zone de transition vitreuse, le volume libre a atteint sa valeur la plus basse (la diminution perdure pendant la transition mais est négligeable comparée à la diminution observée pendant le refroidissement du liquide surfondu). Cette diminution du volume libre constitue un obstacle aux réarrangements locaux des molécules ce qui entraîne l'augmentation du temps de relaxation structurale. Ces réarrangements locaux sont à l'origine de ce qui est appelé « mobilité principale » ou « relaxations  $\alpha$  » [31]. Elles correspondent aux mouvements de rotation et de translation, et apparaissent donc dans deux cas :

- quand le composant à l'état liquide surfondu est refroidi en-dessous du début de la zone de transition vitreuse
- quand le composant à l'état solide figé (dans la zone de transition vitreuse) est chauffé pour atteindre l'état liquide surfondu.

Dans ce deuxième cas, le système avec des mouvements moléculaires réduits (dans la zone de transition vitreuse) devient un système dans lequel ces derniers deviennent plus importants (au-dessus de la  $T_g$ ) induisant une diminution du temps de relaxation. Ainsi la nucléation des cristaux est favorisée de même que leur croissance [31][33].

Les mouvements moléculaires appartenant aux relaxations  $\alpha$  présentent une forte dépendance à la température car celle-ci a un impact sur le temps de relaxation structurale et sur la viscosité du matériau [32]. Le temps de relaxation structurale est mis en évidence par plusieurs modèles mathématiques qui donnent un aperçu de l'état amorphe du composant étudié (à quel endroit de la transition vitreuse se trouve la  $T_g$ , sa tendance à la cristallisation)[33]. Dans la zone de transition vitreuse (en-dessous de la  $T_g$ ), l'équation d'Adam Gibbs Vogel est utilisée :

$$t = t_0 \times e^{\frac{DT_0}{T \left(1 - \frac{T_0}{T_f}\right)}}$$

Pour les températures au-dessus de la  $T_g$ , c'est l'équation de Williams Landell Ferry qui est utilisée :

$$t = t_0 \times e^{\frac{DT_0}{T-T_0}}$$

Dans les deux cas,  $t$  est le temps caractéristique de la relaxation moléculaire  $\alpha$ ,  $t_0$  le temps de relaxation constant dans l'absolu pour le matériau étudié,  $D$  le paramètre de longueur (constant),  $T_f$  une température finale et  $T_0$  la température à laquelle la mobilité est nulle [33]. Ces équations permettent de décrire le comportement de la relaxation  $\alpha$  en fonction de l'évolution de la température. Une autre équation de Williams Landell Ferry décrit l'évolution de la viscosité d'un polymère en fonction de la température [32].

$$\eta = \eta_g \times e^{\frac{(C_1 \times (T-T_g))}{(C_2 + (T-T_g))}}$$

$\eta_g$  est la viscosité moyenne du polymère,  $T$  est la température,  $C_1$  et  $C_2$  sont des constantes. Cette équation se prête davantage à l'étude de la viscosité pour de petites molécules organiques, elle n'est pas fiable pour tous les polymères.

La température n'est pas le seul élément à pouvoir modifier le comportement de la relaxation  $\alpha$ . L'ajout d'un plastifiant dans la formulation de DS augmente le volume libre, ce qui permet d'augmenter les mouvements moléculaires (relaxations  $\alpha$ ). De plus, comme les plastifiants ont une  $T_g$  plus basse que les PA ou les polymères, ils diminuent la  $T_g$  globale de la DS [31][33]. Même si cet effet améliore la mouillabilité des molécules de PA, il peut donc poser des problèmes de stabilité physique. En effet, les DS sont en général conservées à des températures inférieures à leur zone de transition vitreuse pour que la PA reste sous forme amorphe. Si la  $T_g$  est abaissée pendant la conservation, le PA risque plus facilement d'entrer dans la zone de transition vitreuse et donc de cristalliser [31].

Il a été remarqué que les relaxations  $\alpha$  s'arrêtent rapidement lorsque la température est en-dessous de la  $T_g$  mais une instabilité peut être toujours observée. Ceci implique que d'autres modes de relaxation doivent être pris en compte [33].

Les relaxations  $\beta$  font référence aux mouvements moléculaires à une échelle plus locale (la molécule elle-même ou la réorientation intramoléculaire) et ne concernent que certaines molécules. Ces relaxations secondaires comprennent les rotations et se produisent dans un délai plus court que les relaxations  $\alpha$  (inférieur à  $10^{-1}$  secondes). Leur cinétique suit la loi

d'Arrhenius en-dessous de la Tg et leur énergie d'activation est bien moins élevée que celle des relaxations  $\alpha$ . En-dessous de la Tg, ces relaxations  $\beta$  jouent un rôle déterminant pour évaluer le risque de nucléation d'un composé amorphe car les relaxations  $\alpha$  sont trop faibles pour être mesurées à ce niveau. Au-dessus de la Tg, les deux types de relaxations fusionnent à une certaine température et les temps de relaxation deviennent identiques [31].

Les DS sont des systèmes à plusieurs composants. Cicerone et Sole (2004) ont étudié la stabilité physique du tréhalose dilué dans du glycérol. Le glycérol est un plastifiant (sa Tg est inférieure à celle du sucre) et est utilisé, dans l'étude, pour son effet bio-protecteur des protéines. Même s'il diminue la Tg du mélange, il s'est avéré qu'il a également augmenté la stabilité du tréhalose. Cette observation laisse à penser que la Tg d'un mélange vitreux, à elle seule, ne peut pas prédire l'évolution de la stabilité physique. Cette étude montre également que la concentration des différents constituants au sein de systèmes complexes tels que les DS ont leur importance dans l'influence des mouvements moléculaires et donc également dans la stabilité physique [37].

Il est clair que les mobilités principales et locales constituent un facteur majeur de dévitrification d'un composé amorphe.

### 2.5.3. La miscibilité des composants : une propriété impérative pour éviter la recristallisation

La cristallisation du PA au sein des DS peut être inhibée par les excipients si l'ensemble forme une même phase. La miscibilité des constituants est donc un élément essentiel. La miscibilité d'une DS peut donc se définir comme une seule phase chimiquement homogène dans laquelle les constituants sont mélangés au niveau moléculaire. Les propriétés du mélange deviennent différentes des propriétés du constituant seul. Il a été vu précédemment que, pour prédire de la spontanéité d'une réaction (et donc ici de la miscibilité de composés), le 2<sup>ème</sup> principe de thermodynamique peut être appliqué. Il va permettre de calculer l'enthalpie libre du mélange  $\Delta G$  :

$$\Delta G = \Delta H - T\Delta S.$$

$\Delta H$  et  $\Delta S$  sont respectivement l'enthalpie et l'entropie du mélange, T est la température. Un mélange miscible a une enthalpie libre négative. D'après l'équation, plus l'entropie est faible plus il sera compliqué d'obtenir une enthalpie libre négative. En se basant sur la théorie de

Flory-Huggins, il est possible de statuer sur la miscibilité d'un mélange binaire.  $\Delta S$  est calculé à partir du nombre possible de réarrangements entre les molécules,  $\Delta H$  est calculé avec des paramètres de probabilité de contact entre les constituants ainsi qu'un paramètre d'interaction :  $\chi$ . Si ce dernier est négatif ou très faible, les deux composés présenteront des interactions favorables à leur miscibilité [38]

#### 2.5.4. L'aptitude du composant à entrer en transition vitreuse « GFA »

Dans le cadre du développement de DS pour augmenter la biodisponibilité orale des médicaments peu hydrosolubles, le défi le plus important est de prévenir la dévitrification des phases amorphes tout au long de la durée de conservation de ces systèmes. Ce problème découle de nombreux facteurs pouvant augmenter ou diminuer la cristallisation comme vu plus haut :  $T_g$ , mobilité moléculaire, miscibilité, humidité relative.

Il n'est pas toujours facile de corrélérer la stabilité physique d'une DS avec la valeur des  $T_g$  des composants. Fukuoka *et al.* (1985) et Marsac *et al.* (2006) ont montré qu'en prenant deux types de DS de même  $T_g$ , l'un avait une meilleure stabilité physique que l'autre. Une tendance à la cristallisation des composants amorphes purs doit donc être considérée [33]. Les composés amorphes, ayant des propriétés viscoélastiques par nature, se comportent comme des solides élastiques ou des liquides visqueux en fonction de la température. Quand le système amorphe commence à refroidir et que la température se trouve entre la  $T_m$  et la  $T_g$ , sa tendance à la cristallisation peut être évaluée par sa capacité à entrer en transition vitreuse. Cette capacité est aussi appelée « Glass Forming Ability » (GFA) [33].

La GFA des molécules amorphes (liquides sous-refroidis ou élément vitreux) guide l'effet des facteurs influant sur la cristallisation. La tendance à la cristallisation du PA pur est liée à celle du PA dans les DS. De plus, une corrélation existe entre cette tendance d'un composé et la quantité de polymère nécessaire pour formuler les DS. Les composés ayant une faible GFA demandent une plus grande quantité de polymère pour rester à l'état amorphe. Mais évaluer la GFA d'un constituant pur peut être difficile dans la mesure où il faut connaître les taux de croissance et nucléation en fonction de la température de fusion et de la température de transition vitreuse. De plus, si la substance présente un polymorphisme cristallin chaque cristal polymorphe va présenter son propre taux de nucléation et croissance ce qui complique davantage l'étude du processus. Néanmoins, il existe plusieurs paramètres pour essayer de caractériser la GFA d'un composé. La « fragilité » d'un liquide sous-refroidi est la tendance

qu'a celui-ci à se réarranger pour donner une structure plus stable sous l'influence de la température. Une classification de la fragilité des liquides existe et se base sur l'évolution de la température entre  $T_m$  et  $T_g$ . Si la température suit la loi d'Arrhenius, le constituant est considéré comme non fragile, dans le cas contraire, il est considéré comme fragile. Cependant, il peut arriver que certains systèmes entrant dans cette classification présentent un comportement très variable d'un point de vue de la tendance à la cristallisation. Cela mène à penser que cette classification ne prend pas en compte la dépendance en la température des taux de croissance et nucléation du composé, ce qui pourrait alors être une explication de cette variabilité. Ce critère n'est donc pas à prendre en compte seul [33].

Un autre élément, qui peut être considéré, est la température de transition vitreuse réduite ( $T_{rg}$ ), rapport de la  $T_g$  sur la  $T_m$ . En général ce rapport se situe entre 0,65 et 0,8. Il est simplement calculé, mais est à interpréter avec précaution [33].

Un autre paramètre, qui peut être évoqué, est la vitesse critique de refroidissement  $R_{crit}$ . Elle représente la vitesse de refroidissement minimale nécessaire pour vitrifier le composé. Des études ont montrées qu'une  $R_{crit}$  basse d'un composé à l'état pur était favorable à la fabrication de dispersions solides amorphes [33].

En ce qui concerne la stabilité de la DS sous forme amorphe d'un point de vue thermodynamique, l'entropie (variable extensive d'état) du système peut aider à évaluer sa tendance à la cristallisation. Le réseau cristallin requiert une orientation particulière des molécules, cela amène à penser qu'un système dont l'entropie est élevée aurait une probabilité plus faible de présenter la conformation nécessaire pour former le cristal. Ainsi le taux de nucléation serait faible entraînant une faible tendance à la cristallisation. L'addition d'un polymère permet de modifier l'orientation des molécules grâce aux interactions et donc de diminuer la probabilité de cristallisation du PA. Peu de données existent sur le lien entre la GFA et stabilité de la forme amorphe des DS. En revanche, il paraît intuitif de dire qu'une molécule avec une faible GFA recristallise plus rapidement par rapport à celle de GFA élevée [33].

Évaluer le degré de cristallinité d'un composé pur dès l'apparition de noyaux est difficile parce que ces derniers sont trop petits et donc leur taille est souvent inférieure aux limites de détection des techniques actuelles. Cependant, ce degré peut être déduit à partir du nombre de noyaux lorsqu'ils sont suffisamment grands pour être détectés. Il peut être estimé grâce au microscope optique, en comptant le nombre de cristallites en fonction du temps sous un angle

de vue particulier. La dépendance entre le degré de cristallisation et la température peut être la source de formation de polymorphes. Pour éviter ce phénomène dans les DS, certaines études montrent que l'ajout d'un polymère permet de diminuer le degré de nucléation [33].

## **2.6. Éviter la précipitation du PA par le choix des constituants**

Plusieurs stratégies peuvent être mises en œuvre dans la formulation des DS pour éviter la cristallisation du PA comme : réduire la mobilité moléculaire (donc augmenter la viscosité) ou réduire le degré de sursaturation et augmenter la solubilité [23]. En pratique, cela nécessite l'utilisation d'excipients adéquats et complémentaires qui seront dispersés avec le PA.

Il est bien connu que les polymères de type vinylique (PVP), cellulosique (HPMC), polyéther (PEG) ont un bon potentiel pour stabiliser la sursaturation. Ils sont également idéaux pour entrer dans la constitution de la matrice des DS dans la mesure où ils sont capables d'inhiber la cristallisation du PA [23]. Leur plus haute valeur de T<sub>g</sub>, par rapport à celle du PA, permet d'augmenter la T<sub>g</sub> globale du mélange. Cependant, beaucoup de polymères possèdent un degré d'hygroscopie élevée et l'humidité absorbée peut être à l'origine d'une augmentation de la mobilité moléculaire diminuant leur propriété d'inhibition de la cristallisation du PA [39]. Il peut donc parfois être judicieux d'ajouter un deuxième polymère qui puisse créer des liaisons hydrogènes avec le PA pour mieux le stabiliser [20].

Comme évoqué en amont, l'ajout d'un TA dans la formule au-dessus de sa concentration micellaire critique décroît le degré de sursaturation, réduisant ainsi le taux de nucléation et croissance des cristaux, ce qui a pour effet d'augmenter la solubilité du PA [23]. La sélection d'un TA approprié pour la DS est cruciale. Pour cela, des méthodes de criblages sont mises en œuvre [26]. Une alimentation riche en graisse stimule la sécrétion d'acides et sels biliaires qui vont former des micelles. Cette formation permet d'augmenter et d'accélérer l'absorption des PA peu hydrosolubles s'ils sont pris concomitamment [2][13]. Dans l'optique de reproduire ce phénomène physiologique, les excipients lipidiques ajoutés dans la formulation de DS deviennent un réel avantage. D'abord, ils ne nécessitent plus forcément de prendre le médicament en même temps qu'un repas, ensuite ils permettent de potentiellement réduire la quantité de PA peu hydrosoluble dans la DS.

Les excipients inorganiques sont de bons candidats pour servir de matrice dans le développement de DS. La silice mésoporeuse, par exemple, a une structure ordonnée et sa grande porosité (dont la taille des pores peut aller de 2 à 50 nm [40]) permet l'adsorption des molécules de PA de manière non covalente (liaisons hydrogène, Van der Waals). De plus, l'espace restreint des pores impose une contrainte physique au PA et participe à l'efficacité de sa stabilisation sous forme amorphe dans la mesure où cet espace est souvent inférieur à la taille d'un noyau cristallin. Un autre avantage que présente la silice : les liaisons avec les groupements silanols sont facilement cassées quand la formulation se trouve au contact des fluides intestinaux [40][41].

Il paraît donc plus avantageux de créer un support ternaire contenant un polymère, un lipide et un composé inorganique qu'un support binaire, par exemples polymère-polymère ou polymère lipide, de manière à combiner les avantages de chacun. Leur complémentarité servira à diminuer le problème de stabilité physique que pose la DS.

## **2.7. La fabrication des dispersions solides**

Les DS sont principalement préparées selon deux grandes catégories de techniques.

### **2.7.1. La fabrication par solubilisation dans un solvant commun et évaporation de solvant**

Les DS sont obtenues par évaporation du solvant utilisé pour dissoudre le PA et le support. Ce type de fabrication ne nécessite pas obligatoirement de chauffage ce qui présente l'intérêt d'éviter la décomposition du produit final. La condition importante est la solubilité entre le solvant et les constituants [20].

En dépit de cet avantage, il peut être difficile de trouver un solvant solubilisant un PA hydrophobe et une matrice hydrophile. Afin de minimiser cet inconvénient, l'utilisation d'un mélange de solvants est possible. Mais, si du solvant résiduel se retrouve après l'évaporation, il peut agir comme un plastifiant provoquant une séparation de phase au sein des DS, et diminuer ainsi la Tg du produit final. Ces méthodes ont d'autres désavantages touchant par exemple la chimie verte. Les déchets de solvant potentiellement toxiques engendrent des risques environnementaux et le coût de production est plus élevé que d'autres types de fabrication du fait des mesures de protection requises pour la manipulation des solvants ou des équipements pour éliminer le solvant résiduel [20][40].

Un exemple de méthode de fabrication par l'évaporation de solvant est l'atomisation ou « spray drying ». C'est une technique qui entraîne, par une pompe à débit fixé, la solution ou suspension PA/matrice/solvant à pulvériser, vers une buse. La pulvérisation de la préparation engendre de fines gouttelettes de large surface spécifique qui entrent au contact d'un air chaud permettant l'évaporation rapide du solvant dans la colonne d'atomisation. Les DS sont créés en quelques secondes. Leur taille peut être modulée par le type de buse utilisé. Cette technique a pour avantage d'être un procédé continu, facilement transposable à l'échelle industrielle [20].

### 2.7.2. La fabrication par fusion et refroidissement

Le PA et le support polymérique sont chauffés, à une température supérieure au point eutectique du mélange, puis celui-ci est refroidi ou solidifié par différents moyens de solidification rapide (trempe) : agitation dans un bain de glace, immersion dans de l'azote liquide. Cette technique a l'avantage de ne pas nécessiter de solvant mais il faut que les constituants soient miscibles (donc ils doivent avoir des propriétés physico-chimiques communes) à l'état fondu pour obtenir un mélange homogène. Si les substances ne sont pas miscibles une fois fondues, les solides dispersés sont inhomogènes et une séparation de phase peut apparaître. Ce phénomène peut se produire pendant le chauffage mais également pendant le refroidissement s'il n'est pas assez rapide. De plus les constituants ne doivent pas être thermo-sensibles; donc ce procédé n'est pas adapté pour la formulation de protéines par exemple [22].

Parmi les techniques utilisant ce mode de fabrication, l'extrusion à chaud représente celle la plus commune et la plus utilisée du fait de sa faisabilité et de sa transposition d'échelle aisées [20].

## 3. L'EXTRUSION À CHAUD : UN PROCÉDÉ ATTRACTIF

Le procédé d'extrusion à chaud est un procédé très utile pour les opérations pharmaceutiques de mise en forme. Il a l'avantage (comme dit plus haut) de ne pas nécessiter de solvant, ce qui permet de s'affranchir de la difficulté de devoir trouver un solvant solubilisant les composés à mélanger. De plus le faible temps de rétention des constituants à l'intérieur de la machine réduit le risque de thermo-sensibilité [20] et le temps de production [42]. C'est un procédé

qui est également facilement transposable de l'échelle du laboratoire à l'échelle industrielle et donc relativement rentable [40].

### 3.1. Le principe général

C'est un procédé de fabrication continu au cours duquel le PA et la matrice ainsi que les autres excipients, sous forme de particules solides, sont introduits au sein de l'extrudeuse par une trémie d'alimentation. Un ensemble de processus unitaires (convoyage, chauffage, mélange, pression, etc.) se déroulent dans l'ensemble vis - fourreau permettant le traitement de la matière. La régulation de la température au niveau du fourreau se fait par chauffage (piloté par des sondes de température) et refroidissement (souvent à circulation d'eau) [43].

En fonction du degré de miscibilité du PA avec les autres excipients, soit le PA se dissout progressivement dans les excipients chauffés, soit il se disperse de manière homogène. La fusion des constituants va dépendre, entre autres, des propriétés physiques et rhéologiques du polymère. Elle sera plus rapide si les éléments sont déjà amorphes et peu visqueux [20].

Pour sortir de l'extrudeuse, le mélange chaud passe dans une filière qui permet d'obtenir un jonc. Une fois refroidit, le produit obtenu peut faire l'objet d'étapes de fabrication secondaire tels que l'enrobage, le compactage ou encore la sphéronisation [42].

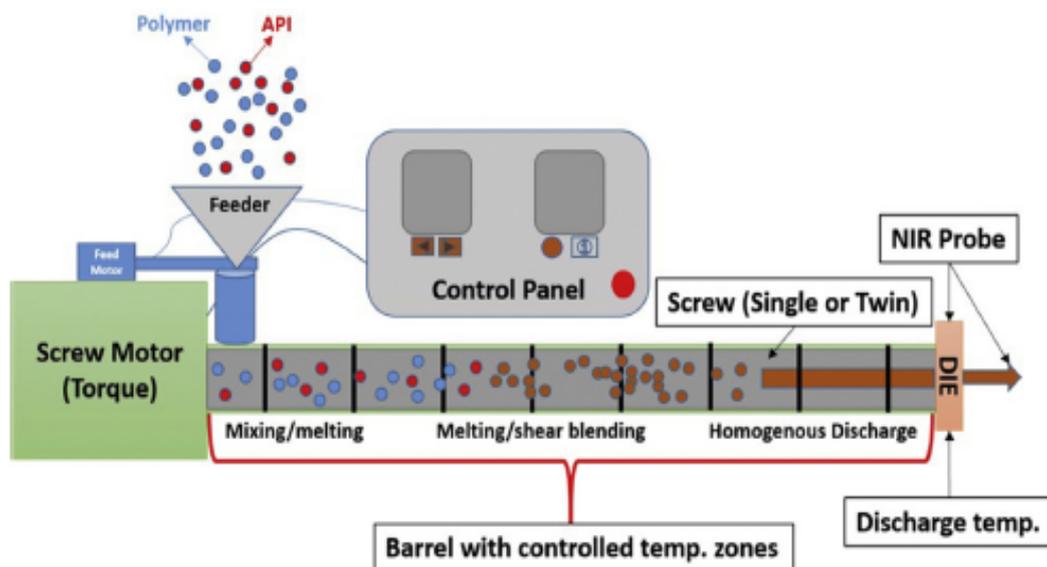


Figure 7. Procédé de fabrication par extrusion à chaud issu de [26]

### 3.2. Les types d'extrudeuses

L'extrudeuse peut comporter une vis ou deux.

Une extrudeuse monovis comporte une seule vis sans fin. Les polymères sont introduits à l'intérieur d'une trémie puis ils sont convoyés, fusionnés, et mis sous pression pour passer la filière. Deux énergies sont mises en œuvre [44]:

- l'énergie thermique engendrée par la régulation du fourreau
- l'énergie mécanique (prépondérante) permise par la rotation des vis

Par rapport à une extrudeuse monovis, l'extrudeuse bavis (en particulier corotative) donne une meilleure efficacité de mélange, un faible temps de séjour des composés au sein de l'extrudeuse [20]. Les systèmes bavis sont classés principalement en fonction :

- du sens de rotation des vis : corotatives (tournant dans le même sens) ou contrarotatives (tournant dans le sens inverse)
- de l'interpénétration des vis : interpénétrées ou non interpénétrées

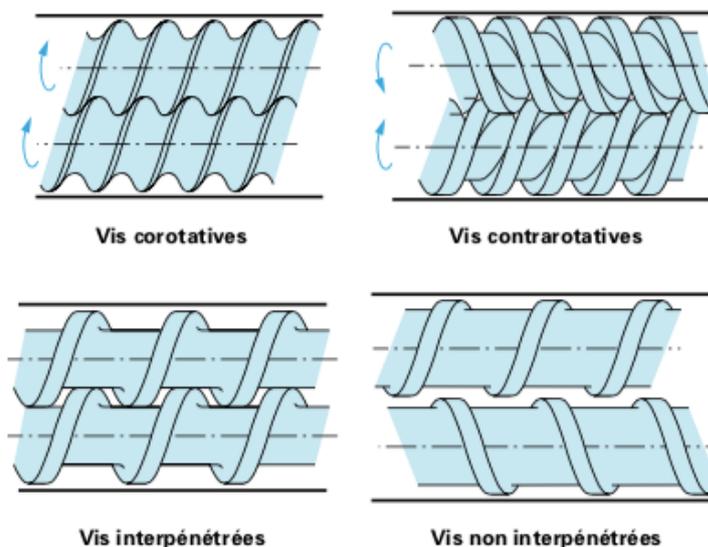


Figure 8. Illustration des systèmes bavis possibles issu de [43]

Les zones fonctionnelles sont les mêmes que pour l'extrusion monovis mais avec quelques différences. A l'intérieur de l'extrudeuse, l'avancée des éléments n'est pas due aux forces de frottement mais à l'effet de déplacement positif des vis. Le rendement de l'extrudeuse bavis est en grande partie déterminé par son débit d'alimentation. La quantité de matériau insérée dans l'extrudeuse ne remplit pas complètement le volume libre total de celle-ci. Le temps de séjour des éléments est ainsi dépendant de la vitesse de rotation des vis. En pratique, le taux de remplissage est proportionnel au rapport : débit massique d'alimentation/vitesse de

rotation des vis. La fusion des éléments est rapide car une fois que le matériau est introduit dans la filière, seuls quelques centimètres sont nécessaires pour que les éléments fondent [43].

### 3.3. Les paramètres du procédé d'extrusion bivis lors du développement de DS

Lors du procédé de fabrication des DS, le chauffage et l'intensité de mélange de chaque constituant, dans la zone de transition vitreuse, permet non seulement de les rendre amorphes, mais également d'incorporer le PA au sein de la matrice [26].

De nombreux paramètres peuvent avoir une influence sur le produit final. Certains ont été résumés dans le Tableau 2. [45]:

<b>Conception de la machine</b>	<b>Vis</b> Configuration (contra ou corotatives), Nombre Diamètre des vis Ratio longueur/diamètre externe (ratio L/D)	<b>Filière</b>	<b>Géométrie</b>
<b>Procédé de fabrication</b>	Débit d'alimentation des trémies Vitesse de rotation des vis Profil de température de l'extrudeuse Pression de la filière Temps de séjour Température du produit		
<b>Propriétés des matériaux</b>	Rhéologiques Thermiques Miscibilité des composants		

Tableau 2. Paramètres ayant une influence sur le produit final extrudé

La géométrie de la vis est une caractéristique importante qui influence le procédé de fabrication. Globalement, trois zones sont à distinguer d'amont en aval. Il y a d'abord une zone d'alimentation dans laquelle les matériaux sont convoyés. L'épaisseur (ou profondeur) du chenal y est constante. Ensuite, la zone de compression dont la profondeur du chenal diminue, est le lieu de fusion. Enfin, la zone de pompage permet l'obtention d'un mélange homogène,

l'épaisseur du chenal redevient constante [44]. Les différences de pas de vis et de largeur de filet au sein de ces zones font varier la pression le long de la vis. Une zone peut s'étendre de 1 mm jusqu'à 20 - 40 mm. A l'échelle pilote, le diamètre s'étend de 18 à 30 mm et à l'échelle industrielle de 50 à 60 mm [42].

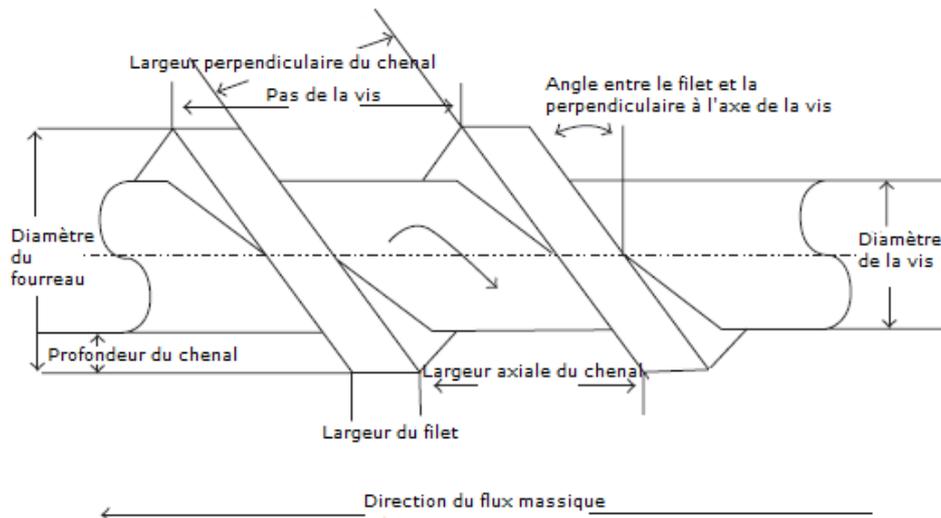


Figure 9. Schéma de la géométrie vis-fourreau selon [42]

Pour faciliter la stabilité thermique des composés, l'usage d'un TA améliore les propriétés mécaniques du mélange. Celui-ci devient plus mou, moins visqueux et plus souple, ce qui facilite la transformation des composés en DS [26]. Comme évoqué précédemment, le TA va également réduire la  $T_g$  des DS et donc permettre de diminuer les températures du procédé puisque celles-ci sont supérieures à la  $T_m$  ou  $T_g$  des constituants [26][28].

## 4. LES MÉTHODES DE CARACTÉRISATION UTILISÉES AVEC L'EXTRUSION À CHAUD

Comme vu précédemment, la tendance à la cristallisation du PA pur est liée à celle du PA dans les DS. D'où l'importance de la caractériser préalablement à la formulation.

### 4.1. La calorimétrie différentielle à balayage (CDB)

La CDB est utile lors de l'étude de la calorimétrie et de l'analyse thermique. La calorimétrie est la mesure des transferts de chaleur (énergie thermique) entre un système et son environnement. L'analyse thermique, quant à elle, mesure des flux de chaleur en fonction de la température. De ce fait, l'observation de changement des propriétés physiques d'un échantillon lors de variations de température est possible par CDB [46].

#### 4.1.1. Le principe général de la technique de la CDB

L'appareil de mesure est constitué d'une enceinte dans laquelle se trouvent deux creusets : l'un contient l'échantillon à étudier et l'autre est vide ou possède un corps de référence inerte thermiquement. La température à l'intérieur de l'enceinte varie de manière homogène. Un dispositif d'enregistrement, de la différence de température entre les deux creusets, met en évidence un évènement thermique qui peut être caractérisé par des différences d'enthalpie ou de capacité calorifique ( $C_p$ ). La capacité calorifique est la quantité d'énergie à fournir à un système pour augmenter d' $1^\circ\text{K}$  sa température. Elle permet donc de quantifier l'énergie emmagasinée par un système [47].

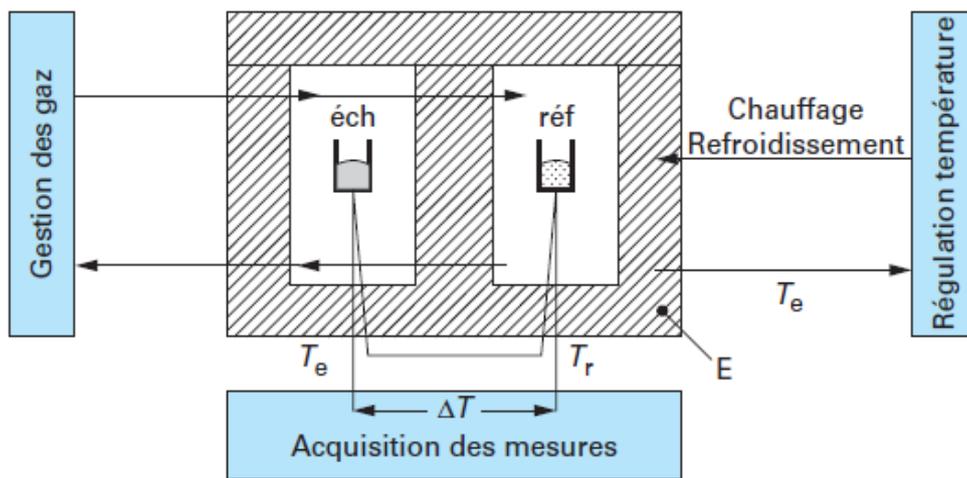


Figure 10. Représentation schématique d'un calorimètre selon [47]

A partir des propriétés physico-chimiques connues des constituants de l'échantillon, une plage de température et une vitesse de chauffe sont choisies. Une première chauffe est effectuée puis un refroidissement. Un deuxième cycle de chauffe peut également être réalisé. Quand l'échantillon est inerte, aucun effet thermique n'est visible. Sur le thermogramme, les évènements thermiques se manifestent par la présence d'écart à la linéarité des courbes. Il arrive que les effets se superposent, dans ce cas, une diminution ou augmentation de la vitesse permet de les dissocier.

#### 4.1.2. La manifestation des transformations physiques

Le thermogramme représente le flux de chaleur en fonction de la température. Le sens des pics est donné par une indication « exo up » ou « exo down » qui signifie « exothermique vers

le haut » ou « exothermique vers le bas ». Cette information est importante pour interpréter le graphique.

Dans le cas d'une légende « exo up » et pour des polymères semi-cristallins, la fusion, étant un événement endothermique, se manifeste par un pic vers le bas sans perte en masse significative de l'échantillon. Plus l'échantillon est pur, plus le pic est étroit. Il est possible d'avoir plusieurs pics dans le cas des mélanges. La cristallisation est un phénomène exothermique qui est mise en évidence par un pic vers le haut dont la forme ressemble au pic de fusion. En ce qui concerne les composés amorphes, une  $T_g$  est observée sur le thermogramme. La  $C_p$  augmente et la courbe s'incline vers le bas. La transition est visible par un « palier » que forme la courbe entre les points initial et final du phénomène, puis la courbe redevient linéaire. Parfois, avant la transition vitreuse, un pic de relaxation enthalpique (diminution de l'enthalpie en fonction du temps en-dessous de la  $T_g$ ) est observable. Il apparaît seulement pendant le premier cycle de chauffe (non pendant le refroidissement, ni pendant le deuxième cycle). La recristallisation d'un solide amorphe se manifeste par un phénomène exothermique sans  $T_g$  dans la mesure où il n'aura pas été préalablement en état surfondu. La recristallisation d'un polymère peut se faire [47][48]:

- soit à partir de l'état fondu par refroidissement
- soit à partir de l'état solide par chauffage (c'est dans ce cas la cristallisation froide)

Le polymère ne pouvant pas cristalliser totalement, il convient de parler de degré de cristallinité [47][48].

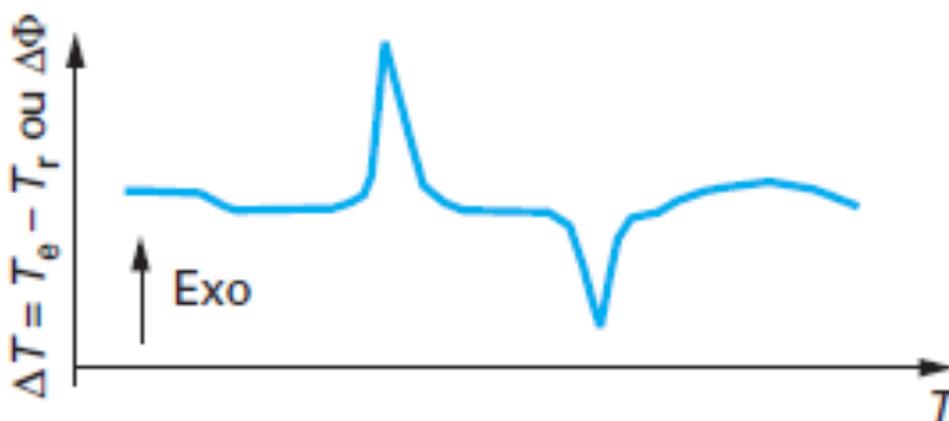


Figure 11. Exemple d'événements pouvant être sur un thermogramme selon [47]

Dans le cadre de l'étude des DS amorphes, la CDB est utile pour statuer sur l'état amorphe ou cristallin des constituants et pour calculer le degré de cristallinité en pourcentage,  $X_c$ . Celui-ci peut être obtenu par la formule suivante :

$$X_c = \frac{\Delta H_f - \Delta H_c}{\Delta H_f^{crist} \times m}$$

avec  $\Delta H_f$ ,  $\Delta H_c$ ,  $\Delta H_f^{crist}$  respectivement les enthalpies de fusion et de cristallisation mesurées (obtenues en calculant les aires sous les courbes) et de fusion théorique du constituant cristallin pur.  $m$  est la masse de l'échantillon. A l'inverse, la quantification de la partie amorphe du composé est permise par la mesure du saut de  $C_p$ .

Lors de l'analyse, la différence de température peut être calculée avec la relation [35]:

$$\delta Q = m \times C_p \times dT$$

avec  $\delta Q$ , la quantité de chaleur échangée à pression constante,  $m$ , la masse de l'échantillon,  $C_p$ , sa capacité calorifique à pression constante et  $dT$ , le différentiel de température. Cette relation est valable pour les systèmes dont le volume est constant et qui ne subissent pas de réaction chimique.

Le phénomène de séparation de phase décrit précédemment dans la DS est mis en évidence grâce à la caractérisation par CDB qui montre la présence de deux  $T_g$  ou une diminution de  $T_g$  due à la formation d'une phase riche en PA et d'une phase riche en polymère.

#### 4.1.3. Les facteurs qui influencent le résultat du thermogramme

Quand la masse de l'échantillon augmente, le pic s'étend sur une plage plus large de températures, avec une diminution de l'amplitude du flux de chaleur et de la pente visible au début du phénomène thermique [47].

L'augmentation de la vitesse de chauffage provoque l'augmentation de l'amplitude du flux de chaleur. La modification de cette vitesse peut avoir un intérêt en fonction de la cinétique des réactions. Si une transition se réalise de manière lente, et que la vitesse est trop rapide, alors la transition ne sera pas visible [47].

Un gaz inerte de balayage de l'échantillon est utilisé pour éliminer l'humidité et éviter les réactions potentielles entre l'échantillon et l'atmosphère de la cellule de mesure. Le gaz le plus utilisé est l'azote. Le problème qui peut se poser est que si le coefficient de conductivité

thermique est élevé, le débit de gaz peut intervenir sur les phénomènes thermiques et peut baisser la sensibilité de la technique [47].

#### 4.1.4. L'intérêt de la CDB modulée

Comme il a été vu précédemment, la CDB est communément utilisée pour fournir des informations précises sur l'état semi-cristallin d'un polymère ainsi que sur la T<sub>g</sub> des DS amorphes. En revanche, plusieurs inconvénients peuvent être rencontrés parmi lesquels, la recouvrance enthalpique ou la présence d'humidité dans l'échantillon (qui se résorbe et laisse apparaître un large endotherme sur le thermogramme) peuvent être cités. Ils rendent la lecture de la T<sub>g</sub> difficile. En effet, cette dernière est fortement dépendante des conditions expérimentales, en particulier de la vitesse de chauffage de l'analyse et de l'histoire thermique de l'échantillon [47].

Dans ce cas, la calorimétrie différentielle à balayage modulée (CDBm) permet d'améliorer la sensibilité et la résolution des analyses. Un signal sinusoïdal modulé est superposé au programme de chauffage/refroidissement linéaire de chauffage standard, ce qui permet de diviser le flux thermique total en deux flux : le flux réversible et le flux non réversible.

Le flux thermique réversible tient compte de la capacité calorifique (C<sub>p</sub>) de l'échantillon et répond au changement de vitesse de chauffage.

Le flux thermique non réversible quant à lui mesure la relaxation et ne répond pas au changement de vitesse de chauffage. La modulation porte sur la montée en température, la période ainsi que l'amplitude de la modulation.

Le flux thermique total peut s'écrire :

$$\frac{dQ}{dt} = C_p \times \frac{dT}{dt} + f(t, T)$$

avec  $\frac{dQ}{dt}$  est l'évolution de la quantité de chaleur échangée en fonction du temps, C<sub>p</sub> la capacité calorifique à pression constante du système,  $\frac{dT}{dt}$  l'évolution de la température en fonction du temps et  $f(t, T)$  le débit de flux de chaleur lié à la cinétique [49]. Les événements tels que la T<sub>g</sub> ou certaines fusions seront mis en évidence par la forme de la courbe du flux réversible, alors que ceux correspondant à la relaxation enthalpique, l'évaporation, la cristallisation, certaines fusions, la décomposition thermique sont visibles sur le flux non réversible. Pour ce type d'analyse, il est recommandé de suivre des recommandations générales décrites dans le Tableau [49]:

Paramètres	Plages de valeurs
<b>Période de la modulation</b>	40 à 100 secondes
<b>Vitesse linéaire de chauffage</b>	1 à 5°C/min
<b>Amplitude de la modulation</b>	$\pm 0,1^{\circ}\text{C} - \pm 3^{\circ}\text{C}$ pour une vitesse linéaire et une période de chauffe

Tableau 3. Valeurs expérimentales recommandées pour les paramètres de CDBm

Pour ce qui est de mettre en lumière une  $T_g$ , une plus large période de modulation (aux alentours de 80-100 secondes) et une plus grande amplitude (vers  $2^{\circ}\text{C}$ ) sont préconisées. Cette technique s'avère donc être très utile pour la détection et la quantification d'une phase amorphe dans un composant [49].

## 4.2. La diffraction par rayons X (DRX)

La diffraction par rayon X est une méthode mettant en évidence de manière qualitative et quantitative l'ordre moléculaire d'un système (et notamment l'état cristallin) pour des échantillons ayant des fractions cristallines supérieures à 5%.

### 4.2.1. Quelques rappels sur la structure cristalline

Une particule de poudre est constituée d'un agglomérat de monocristaux. Comme un monocristal est caractérisé par une répartition tridimensionnelle de ses atomes, il existe une symétrie de translation répétant des motifs de manière périodique. Ces motifs sont contenus dans des espaces : les mailles (unité de base formant un parallélépipède constitué d'une origine et de trois vecteurs de base). Ces mailles permettent leur répétition par translation. Au sommet d'une maille se trouve un nœud. Un plan réticulaire est défini comme trois nœuds non colinéaires, ainsi l'ensemble des nœuds forment des plans parallèles et équidistants d'une distance réticulaire [50].

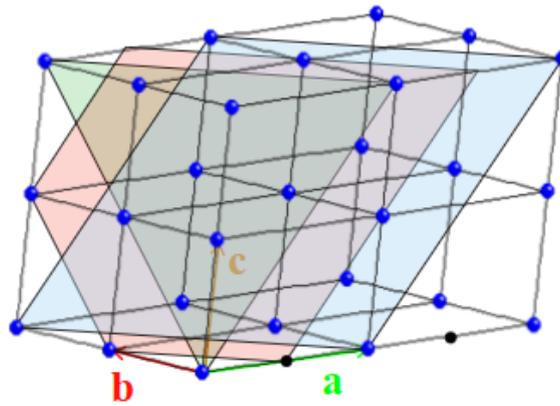


Figure 12. Plans réticulaires dans un réseau de base (a,b,c) selon [51]

#### 4.2.2. Le diffractomètre de poudre

L'appareil utilisé est un diffractomètre piloté par un ordinateur. Il en existe plusieurs sortes en fonction du type d'échantillon à analyser, mais seul le principe du diffractomètre de poudre sera présenté. L'appareil se trouve dans un caisson pour éviter les risques liés aux rayons X et contient plusieurs éléments. Un générateur de rayons X constitue l'anticathode (pouvant être en cuivre, en cobalt ou en fer) et est réglé en tension et en intensité dans le filament. Les rayons incidents effectuent un angle  $\theta$  dans le plan de l'échantillon. Le porte-échantillon est horizontal. Le faisceau est diffracté par l'échantillon avec le même angle  $\theta$  toujours dans le même plan.

#### 4.2.3. Le principe général de la technique

Quand des rayons X (dont la longueur d'onde est inférieure ou égale de la distance interatomique) sont envoyés sur un cristal, une partie est absorbée par le cristal et l'autre est diffractée. La direction des ondes diffractées est la même que celle qu'elles prendraient si elles étaient réfléchies. De ce fait, l'interférence entre les ondes incidentes et le cristal n'est constructive que s'il y a égalité entre l'angle d'incidence et l'angle de diffraction. L'interférence est dite constructive quand les ondes sont diffractées en phase par tous les motifs du cristal. Le phénomène de diffraction apparaît donc si la loi de Bragg est respectée :  $n\lambda = 2d\sin\theta$  avec  $n$  l'ordre de diffraction,  $\lambda$  la longueur d'onde des rayons X,  $d$  la distance entre deux plans cristallographiques et  $\theta$  l'angle de Bragg (demi- angle, complément de l'angle d'incidence)[50].

Une poudre cristalline est constituée de nombreux monocristaux. Certaines familles de plan réticulaire vont permettre la diffraction en générant chacune un cône de révolution d'angle  $2\theta$  de même axe, celui du faisceau incident.

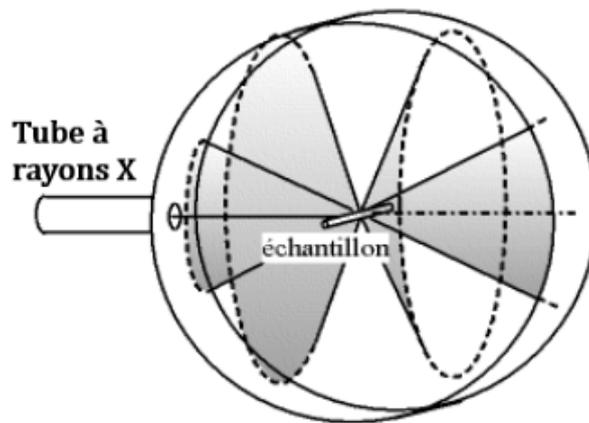


Figure 13. Illustration des cônes de révolution engendrés par la diffraction selon [52]

Quand les anneaux sont interceptés par le balayage des angles  $2\theta$  dans le plan vertical d'un détecteur ponctuel, des raies de diffraction sont enregistrées.

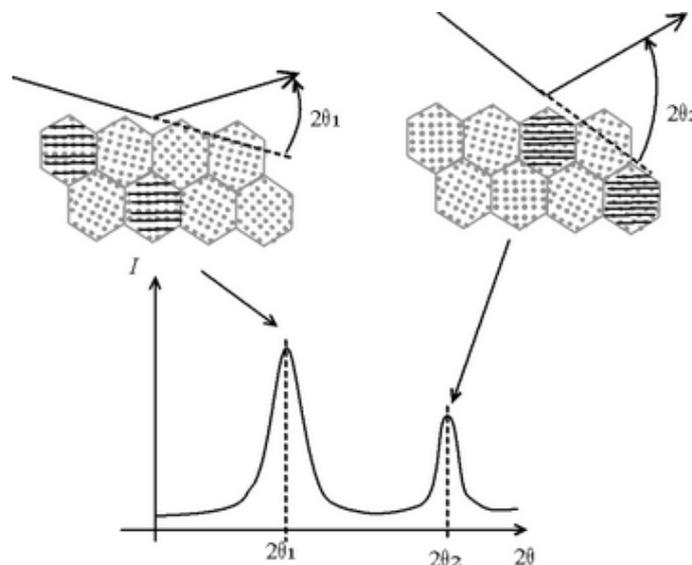


Figure 14. Illustration de la création des raies de diffraction selon [52]

La position et l'intensité des raies sont alors comparées à des données provenant d'un organisme (l'« International Centre for Diffraction Data) qui recense plus de 700 diffractogrammes de référence.

Cette technique permet également de mesurer le degré de cristallinité d'un échantillon avec la formule suivante :

$$X_{cr} = \frac{I_c \times 100}{I_c + \frac{qI_a}{p}}$$

avec  $I_c$  et  $I_a$  les intensités déterminées expérimentalement respectivement des formes cristalline et amorphe,  $q$  et  $p$  des constantes. Au niveau de la région cristalline, l'intensité de la diffusion ( $I_c$ ) est proportionnelle à l'aire sous la courbe de la raie la plus fine tandis que celle de l'ensemble de l'échantillon est proportionnelle à l'aire totale de tous les pics du diffractogramme [48].

#### 4.2.4. Les éléments d'interprétation d'un diffractogramme de poudre

Trois paramètres caractérisent les raies de diffraction [50].

Le premier est la position. Celle-ci dépend de la longueur d'onde incidente et des paramètres de la maille cristalline qui serviront à calculer la distance réticulaire.

Le deuxième est l'intensité qui peut notamment être diminuée par la rugosité de l'échantillon. Dans ce cas, un facteur de correction est utilisé.

Le troisième est la forme (gaussienne, lorentzienne) des raies qui dépend de fonctions mathématiques. Il donne des informations sur l'intensité diffractée.

### 4.3. La spectroscopie infrarouge par transformée de Fourier (IRTF)

Le domaine infrarouge (IR) est divisé en 3 classes : l'infrarouge proche (de 12 500 à 4000  $\text{cm}^{-1}$ ), le moyen qui est considéré comme « l'empreinte digitale » de la molécule (de 4000 à 400  $\text{cm}^{-1}$ ) et le lointain (de 400 à 30  $\text{cm}^{-1}$ ). L'absorption d'un rayonnement infrarouge par un échantillon fait vibrer les liaisons de ses molécules d'une manière caractéristique à une fréquence donnée. Cette vibration dépend des atomes, mais aussi de l'environnement qu'ils constituent. C'est sur ce principe que se base l'analyse par spectrométrie infrarouge. Ainsi, cette technique peut donner des informations qualitatives sur le type de liaison, et identifie des groupes fonctionnels par la mesure de l'absorbance au sein de composés organiques ou inorganiques polarisés [48].

Cette technique est non destructive et ne demande qu'une faible quantité d'échantillon pour l'analyse. De plus, l'obtention du spectre infrarouge est rapide (quelques minutes).

#### 4.3.1. Quelques appels sur le rayonnement infrarouge (IR)

Le rayonnement électromagnétique peut être défini selon deux modèles [53][54].

Selon le modèle ondulatoire, une onde électromagnétique est définie comme la propagation d'une onde électrique et d'une onde magnétique perpendiculairement à la direction de

propagation de l'onde. Plusieurs variables définissent un rayonnement électromagnétique : la fréquence  $\nu$  exprimée en hertz, la longueur d'onde  $\lambda$  exprimée en nm ou  $\mu\text{m}$ , le nombre d'onde  $\bar{\nu} = 1/\lambda$  en  $\text{cm}^{-1}$ .

Selon le modèle particulaire, le rayonnement peut être considéré comme un flux de photons. L'énergie  $E$  d'un photon est calculée par  $E = h \times \nu$  avec  $h$  la constante de Planck. Quand il y a une interaction entre le rayonnement électromagnétique et une molécule, il faut que la quantité d'énergie échangée soit exactement égale à l'énergie d'un photon. La molécule absorbe alors ce photon et se retrouve dans un état énergétique plus élevé (état excité) de transition.

L'état énergétique d'une molécule dépend de 3 composantes [53]:

- énergie de rotation de la molécule par rapport à son centre de gravité
- énergie de vibration des liaisons atomiques
- énergie liée aux électrons

En spectrométrie infrarouge, ce sont les états de vibration et de translation qui sont étudiés (voir Tableau 4.). Les modes de vibrations sont de plusieurs types. Les vibrations d'élongations symétriques ou asymétriques correspondent au rapprochement ou à l'éloignement des atomes le long d'un axe commun. Les vibrations de déformation liées à la modification d'un angle de liaison.

Vibration symétrique	Vibration anti-symétrique	Déformation dans le plan (rotation $\beta$ )	Déformation dans le plan (cisaillement $\delta$ )	Déformation dans hors plan (balancement $\omega$ )	Déformation dans hors plan (torsion $\tau$ )

Tableau 4. Les modes de vibration des liaisons moléculaires

#### 4.3.2. Le principe de la technique en IRTF

Le spectroscope IR se compose d'une source de radiations IR qui envoie le faisceau de rayon vers un interféromètre de Michelson qui sépare et recombine les ondes. Celui-ci est formé d'un miroir plan fixe perpendiculaire à un miroir plan mobile. Au centre de cet interféromètre se trouve une lame semi réfléchissante placée à  $45^\circ$  par rapport à la direction de propagation des rayons incidents. Ainsi, ces rayons sont séparés en deux parties, et chacune des parties est

ensuite réfléchi par les miroirs, puis interfèrent sur l'échantillon. L'intensité des interférences est mesurée après le passage des longueurs d'onde à travers l'échantillon par un détecteur [53].

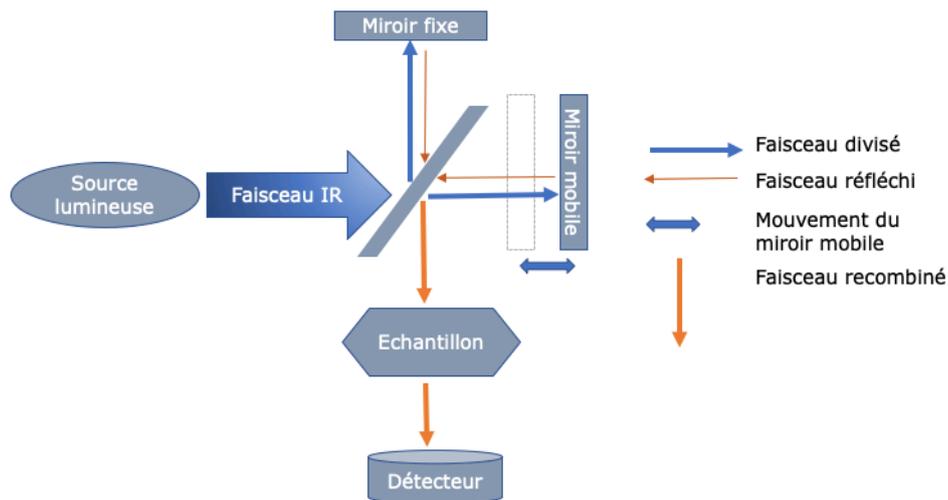


Figure 15. Schéma du fonctionnement d'un spectromètre à transformation de Fourier

Le rayonnement IR incident,  $I_0$ , traverse l'échantillon. Il est plus ou moins absorbé par ce dernier et son intensité devient alors égale à  $I$ . L'absorbance,  $A$ , est alors définie par  $A = \log\left(\frac{I_0}{I}\right)$  et la transmittance,  $T$ , (en %) est définie par  $T = \frac{I}{I_0}$ .

Il y a plusieurs méthodes d'échantillonnage dont la réflexion totale atténuée. Un prisme/ cristal optique est ajouté au contact de l'échantillon. Il a un indice de réfraction plus élevé que celui de l'échantillon. Quand le faisceau arrive au niveau de l'interface cristal-échantillon avec un angle  $\theta$  d'incidence supérieur à la valeur d'angle critique (valeur au-delà de laquelle il n'y a plus de phénomène de réfraction), la réflexion devient totale (voir Figure 16.). A chaque point de réflexion, le faisceau pénètre l'échantillon (d'indice de réfraction plus faible que le cristal) de quelques  $\mu\text{m}$ , ce qui engendre un champ électrique dit évanescent sur une plage de longueurs d'onde, parallèlement à l'interface. L'amplitude de ce champ décroît progressivement mais il diminue l'intensité du signal de l'onde réfléchi [53].

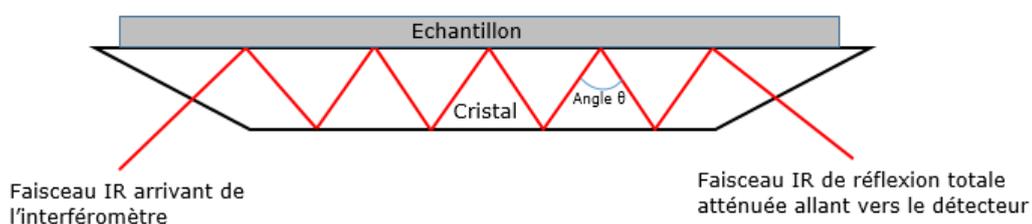


Figure 16. Principe du module de réflexion totale atténuée en IRTF

Pour les échantillons solides, deux techniques principales existent [53].

La première consiste à mélanger quelques milligrammes d'échantillon dans de l'huile de paraffine (Nujol®). Une petite quantité de suspension obtenue est comprimée entre deux plaques et l'ensemble est placé sur un spectromètre.

L'autre technique utilise du bromure de potassium (KBr). L'échantillon est broyé avec le KBr dans un mortier et le mélange est comprimé grâce à une presse avec une pression de 500 à 800 MPa. Une pastille est alors obtenue. Elle doit être translucide et la répartition des deux poudres doit être homogène à l'œil nu. Par ce procédé de préparation, par rapport au précédent, il peut y avoir des modifications chimiques de l'échantillon.

## **ÉTUDE EXPÉRIMENTALE DE LA GÉNÉRATION DE SYSTEMES TERNAIRES POUR LA CRÉATION DE DS ET CARACTÉRISATION DES PROPRIÉTÉS**

La plateforme Gala dans laquelle se sont déroulés les tests est une plateforme du centre de recherche Rapsodee (UMR CNRS 5302) d'IMT Mines d'Albi. Elle fédère cinq laboratoires de recherche en région Occitanie autour de la thématique de la galénique avancée. Sa vocation est de développer et produire des formulations innovantes pour le compte d'industries pharmaceutiques, cosmétiques, agro-alimentaires.

Le projet sur lequel se centre cette thèse a plusieurs objectifs. D'abord, il cherche à établir la faisabilité, dans les conditions de production pilote, d'une nouvelle forme de support (système ternaire avec un lipide, un polymère et un composé inorganique) pour des DS. Ensuite il vise à mettre en évidence les effets des paramètres du procédé et les effets de la composition en matière première sur les propriétés des extrudats obtenus. Ainsi, l'optique est d'obtenir une composition de support favorable à la stabilité d'un PA sous forme amorphe, qui sera introduit ultérieurement.

### **1. LES PREMIERS TRAVAUX RÉALISÉS**

Cette partie s'appuie sur une étude précédente [55] ayant commencé le projet de développement.

Il a été vu précédemment que les excipients lipidiques sont de bons composants pour solubiliser les PA lipophiles et que les polymères pouvaient posséder des propriétés permettant

d'inhiber la cristallisation des PA. Cependant, un support binaire constitué d'un polymère et d'un TA ne permet pas de formuler des DS complètement amorphes, en particulier pour des PA qui combinent à la fois la propriété d'être lipophiles et d'être cristallins. Une formulation plus complexe est alors nécessaire et c'est là tout l'intérêt de l'étude. En créant des échantillons de support ternaire, cette étude va permettre, dans un premier temps, de déterminer l'influence de l'ajout d'un excipient inorganique, comme constituant de la matrice, sur la cristallinité du lipide. Il sera alors par la suite plus facile d'avoir une idée de cette influence sur le futur PA peu hydrosoluble et potentiellement cristallin ajouté au sein du support.

Les excipients utilisés sont sous forme solide ce qui facilite leur mélange, préalablement au procédé d'extrusion.

## 1.1. Matériel et méthode

### 1.1.1. Les matières premières utilisées

Deux classes d'Hydroxypropyl-méthylcellulose (HPMC HME) ont été testés : l'Affinisol™ 15LV et l'Affinisol™ K4M. Ces polymères sont solubles dans l'eau froide, non ioniques et se distinguent par leur différence de masse molaire et de viscosité. Pour le premier cette dernière est de 15 mPas, alors que pour la seconde elle est de 4000 mPas. L'HPMC K4M est plutôt utilisé pour les préparations de médicaments à libération prolongée. Ces deux polymères ont des températures de transition vitreuse élevées (supérieures à 100°C) ce qui est un avantage pour permettre d'augmenter la stabilité de la formulation amorphe.

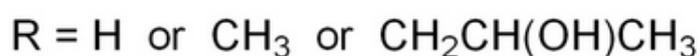
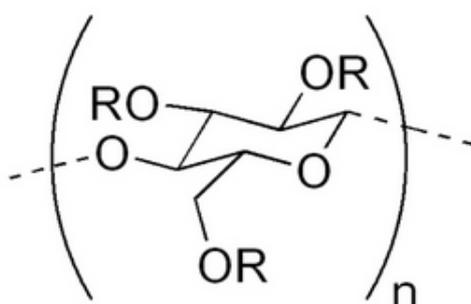


Figure 17. Structure chimique d'un monomère d'HPMC selon [56]

Le Gélucire® est du Stearoyl macrogol-32 glycérides, un TA non ionique. Il est synthétisé à partir d'acide gras et de PEG 1500 lors d'une réaction d'estérification. Le Gélucire® se présente sous la forme de cire solide. Sa balance hydrophile/lipophile est de 13, ce qui fait de lui un bon

solubilisant des PA hydrophobes une fois que la formule se trouvera au contact des fluides gastro-intestinaux. Sa température de fusion est d'environ 50°C. L'intérêt du PEG dans la constitution de ce produit est la diminution de la résistance électrique épithéliale ainsi qu'un passage paracellulaire augmenté [57].

Ce produit amphiphile peut être utilisé dans un grand nombre de préparations pharmaceutiques que ce soit en libération immédiate ou prolongée [57].

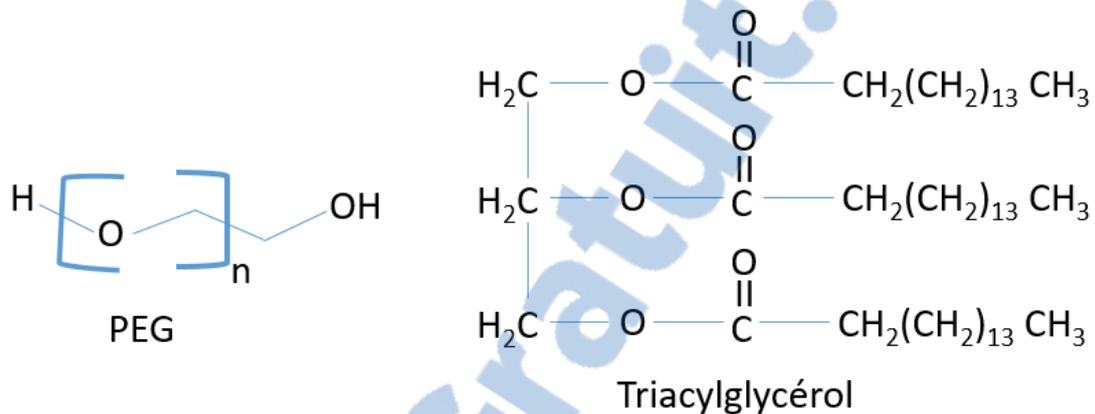


Figure 18. Structure chimique du Gélucire®

Le Parteck 500 SLC® est de la silice mésoporeuse. Sa structure ordonnée et dense lui permet d'avoir une large surface spécifique. La taille des particules est d'environ 9 à 11 µm et celle des pores se situe aux alentours de 6 nm. Cette dernière est suffisamment petite pour imposer une contrainte spatiale et agir comme une barrière à la cristallisation du PA qui sera contenu dans les pores jusqu'à sa libération [58].

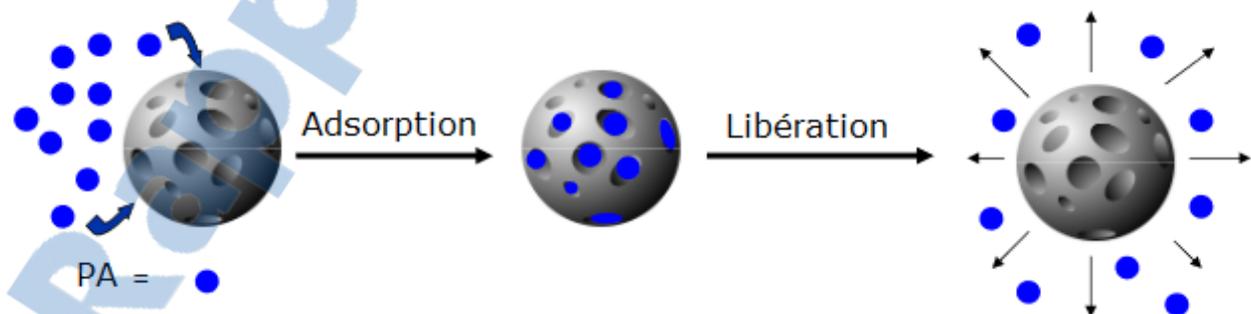


Figure 19. Utilisation de la silice dans les dispersions solides

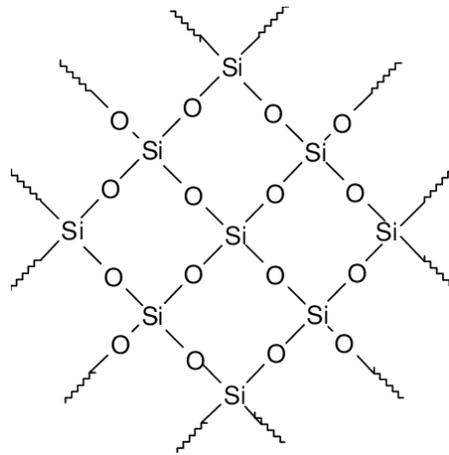


Figure 20. Particule de silice selon [59]

### 1.1.2. Le procédé de fabrication et les méthodes de caractérisation

Les premières expérimentations ont permis d'étudier l'extrudabilité :

- de deux types de polymère (Affinisol™)
- du lipide Gélucire 50/13® pur
- du mélange Gélucire 50/13® pur/Affinisol™ choisi.

Les paramètres du procédé de fabrication par extrusion à chaud ont été déterminés en même temps. Les tests ont été réalisés grâce à une extrudeuse Thermo Fisher Pharma 16 équipée de deux vis corotatives comportant cinq zones de chauffages, deux zones de mélange. Les vis ont un large diamètre de 16 mm et, pendant les expériences, leur vitesse de rotation a varié de 50 à 200 rpm. Les débits de poudre ont été sélectionnés sur une plage allant de 0,8kg/h à 1,2 kg/h. Six profils de température ont été testés allant de 50°C à 160°C.

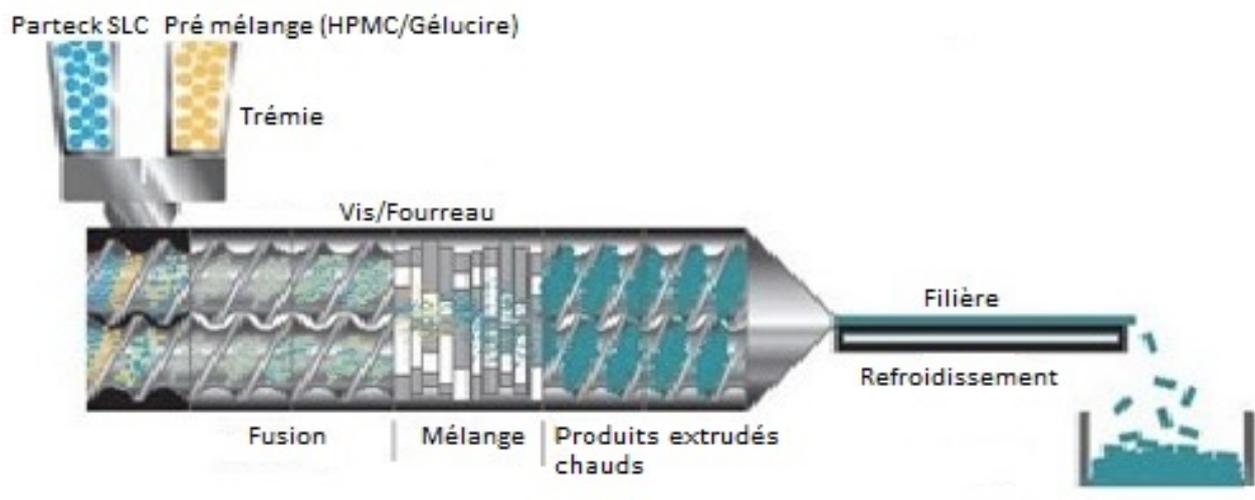


Figure 21. Procédé de fabrication des DS

Les matières premières sont insérées dans l'extrudeuse par deux trémies (voir Figure 21.). Au sein de la partie vis/fourreau, se succèdent les étapes de fusion et de mélange, jusqu'à obtenir un produit final sous forme de jonc (en présence de filière) ou sous forme de poudre (en absence de filière), à la sortie de l'extrudeuse.

Un prémélange Affinisol™ 15LV/Gelucire® 50/13 au moyen d'un mélangeur Turbula® a été nécessaire car l'extrudeuse utilisée ne possède que deux trémies. L'introduction de tous les éléments simultanément n'aurait donc pas été possible autrement. De plus, le prémélange a l'avantage de favoriser la distribution homogène des composants à l'intérieur du produit final.

Le transporteur inorganique (Parateck 500 SLC®) a été rajouté au mélange binaire Affinisol™ 15LV/Gelucire® 50/13. Le rôle attendu du lipide est de s'adsorber au sein des pores de la silice mésoporeuse (Parateck 500 SLC®) pour créer, par le biais de ses chaînes alkyles, des microdomaines lipidiques potentiellement capables de solubiliser un PA hydrophobe à l'intérieur des pores.

La référence Affinisol™ K4M n'a pas été choisie pour la suite des tests avec la silice par choix de pouvoir réaliser le plus grand nombre d'essais avec une seule référence d'HMPC (Affinisol™ 15LV) dans les délais impartis. Or, cette étude expérimentale s'appuie sur la formulation de DS de 4<sup>ème</sup> génération qui permet une libération contrôlée du PA. Donc, en utilisant l'Affinisol™ 15LV (habituellement employé pour obtenir un relargage immédiat), il peut être possible de s'interroger sur une implication plus importante de l'interaction lipide-excipient inorganique dans la libération contrôlée du PA que l'action de l'HPMC lui-même. La variation du ratio lipide-excipient inorganique pour un même polymère permettra d'avoir un aperçu des quantités nécessaires à la formulation.

Deux ratios de prémélange ont été préparés : 90% d'Affinisol™ 15LV-10% de Gélucire® 50/13 et 70% d'Affinisol™ 15LV-30% de Gélucire® 50/13.

Pour chaque ratio de prémélange, deux ratios différents ont été testés :

- 50% de prémélange/ 50% de silice (masse/masse)
- 80% de prémélange/20% de silice (masse/masse)

Quatre températures (160°C, 150°C, 135°C, 130°C) et deux vitesses de rotation des vis (50 et 100 rpm) ont été appliquées.

Température	Débits	Vitesse de rotation	Ratio Affinisol™
	Prémélange/ silice	des vis	15LV /Gélucire® 50/13
<b>160°C</b>	0,8/0,2kg/h 0,5/0,5kg/h	50 rpm	90%/10%
<b>130°C</b>	0,8/0,2kg/h	100 rpm	70%/30%
<b>150°C</b>	0,6/0,6kg/h		

Tableau 5. Paramètres testés pour les différents ratio Prémélange/Parateck 500 SLC®

Pour la caractérisation des échantillons, deux méthodes d'analyse ont été utilisées.

La première est la spectrométrie infrarouge par transformation de Fourier (IRTF). Chaque échantillon a été mélangé avec du KBr dans un mortier. Puis les nouveaux mélanges ont été comprimés à l'aide d'une presse hydraulique à une pression de 1t/cm<sup>2</sup> pour former des pastilles translucides analysées par des radiations issues d'une source contenant les longueurs d'ondes de 4000 à 400 cm<sup>-1</sup>. La spectrométrie IR se base sur l'absorption des rayons IR de l'échantillon analysé. Les liaisons chimiques vibrent d'une manière caractéristique. L'absorption se réalise lorsque la longueur d'onde du faisceau correspond à l'énergie de vibration de la liaison. Ainsi cette technique permet de voir des interactions entre les constituants.

La deuxième méthode est la CDB qui mesure la différence de flux de chaleur entre un échantillon, qui peut subir un changement d'état ou une transformation, et une référence. Et tout ça, en fonction d'une programmation en température, sous atmosphère contrôlée. Cette méthode permet de mettre en évidence une T<sub>g</sub> si le produit est sous forme amorphe. L'appareil utilisé est un calorimètre Q200 en mode modulé. L'étalonnage en température et en enthalpie a été réalisé à l'indium et celui de la capacité calorifique au saphir. Deux creusets en aluminium non hermétiques ont été utilisés. L'un est resté vide (creuset de référence) l'autre contenait l'échantillon. L'azote sec a servi de gaz de balayage à 50ml/min. Les échantillons ont été chauffés à un débit de 2°C/min sur une plage de température allant de -20°C à 200°C avec deux cycles de chauffe.

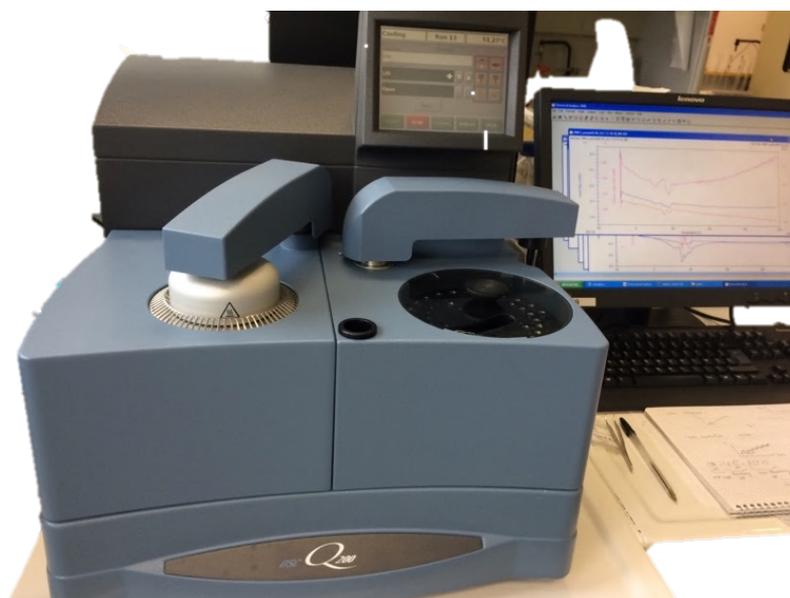


Figure 22. Calorimètre Q200

## 1.2. Présentation des résultats

### 1.2.1. Les constituants purs

Les extrudats des produits purs dont l'aspect physique était rigide, homogène et sans bulle sont résumés dans le Tableau 6.

Matière première	Paramètres liés aux extrudats attendus (température, vitesse de rotation des vis, débit de matière)
<b>Affinisol™ 15LV</b>	150°C, 50 rpm et 0,8kg/h
<b>Affinisol™ K4M</b>	165°C, 250 rpm et 0,8kg/h
<b>Gélucire® 50/13</b>	36°C, 100 rpm et 0,8kg/h

Tableau 6. Paramètres du procédé retenus pour chaque matière première

Le Tableau 6. ne présente pas l'ensemble du profil de température programmé lors du procédé d'extrusion, mais seulement la dernière température mesurée au niveau de la dernière zone de l'extrudeuse, juste avant la filière.

Les résultats des caractérisations de ces extrudats ont permis de déterminer certaines de leurs caractéristiques qui sont résumées dans le Tableau 7 :

Matière première		mCDB	IRTF
<b>Affinisol™ 15LV</b>	Tg = 104°C	L'absence de pic endothermique montre que le polymère est sous forme amorphe	Liaison OH en 3507cm <sup>-1</sup> et CH en 2977cm <sup>-1</sup>
<b>Affinisol™ K4M</b>	Tg = 108°C		Liaison OH en 3478cm <sup>-1</sup> et CH en 2923cm <sup>-1</sup>
<b>Gélucire® 50/13</b>	Tm = 44,5°C	La présence d'un pic endothermique indique que le PA sous forme cristalline	Double liaison insaturée CO d'un ester en 1702,46cm <sup>-1</sup>

Tableau 7. Résultats des caractérisations de chaque matière première

Les deux types d'HPMC ont des Tg relativement proches et élevées. Ces résultats confirment que le procédé d'extrusion à chaud peut se dérouler avec de fortes températures sans craindre de détérioration du polymère.

### 1.2.2. Le mélange binaire

L'extrudabilité du mélange binaire a été testé et les paramètres mis œuvre pour obtenir des joncs dont l'aspect physique était rigide, homogène et sans bulle sont résumés dans le Tableau 8. suivant :

Mélange	Ratio	Paramètres liés aux extrudats attendus (température, vitesse de rotation des vis, débit de matière)
<b>Affinisol™ 15LV/Gélucire® 50/13</b>	70% de polymère,	80°C, 100 rpm, 1kg/h
<b>Affinisol™ K4M/Gélucire® 50/13</b>	30% de lipide	115°C, 100 rpm, 1kg/h

Tableau 8. Paramètres des mélanges Affinisol™/Gélucire® 50/13

Les résultats des caractérisations sont présentés dans le Tableau 9 :

mCDB	IRTF
<b>Affinisol™ 15LV/Gélucire® 50/13</b>	
<b>Tg de l’Affinisol™ 15LV = 109°C</b>	Les liaisons OH en 3454cm <sup>-1</sup> et CH en 2918cm <sup>-1</sup> correspondent à la structure chimique de l’Affinisol™15LV. La liaison insaturée CO en 1735,40cm <sup>-1</sup> peut correspondre au Gélucire®
<b>Affinisol™ K4M/Gélucire® 50/13</b>	
<b>Tg de l’Affinisol™ K4M = 104°C</b>	Les liaisons OH en 3446cm <sup>-1</sup> et CH en 2917cm <sup>-1</sup> correspondent à la structure chimique de l’Affinisol™ K4M. La liaison insaturée CO en 1738,46cm <sup>-1</sup> peut correspondre au Gélucire®

Tableau 9. Résultats de la caractérisation des mélanges Affinisol™/Gélucire® 50/13

Les deux analyses IR sont très similaires dans leur aspect général (pourcentage de transmittance, position des pics). Il n’y a pas d’apparition ni de disparition évidente de pic. En comparant le Tableau 7. et le Tableau 9., il est possible de remarquer que les spectres des mélanges possèdent certains pics pouvant correspondre à des vibrations de liaison présentes dans l’HPMC. Cependant, ces pics sont situés à des nombres d’onde plus faibles que dans le spectre du produit pur.

Il y a une différence de 53 cm<sup>-1</sup> (pour les liaisons OH) et 59 cm<sup>-1</sup> (pour les liaisons CH) entre le spectre du mélange Affinisol™ 15LV/ Gélucire® et celui de l’Affinisol™ 15LV pur. Pour le mélange Affinisol™ K4M/ Gélucire® la différence de positionnement des pics est encore moins grande puisqu’elle est de 32 cm<sup>-1</sup> (pour les liaisons OH) et 6 cm<sup>-1</sup> (pour les liaisons CH) par rapport à celle de l’Affinisol™ K4M.

Entre le spectre du Gélucire® pur et les spectres des mélanges, la vibration de la double liaison CO s’est déplacée vers de plus grands nombres d’onde : la différence entre les spectres des mélanges et le spectre du produit pur est d’environ 36 cm<sup>-1</sup>. Cette analyse IR seule ne montre pas assez de changements significatifs pour pouvoir conclure, avec précision, sur la formation de liaisons intermoléculaires. En effet, il est normal de ne pas retrouver exactement les mêmes

valeurs de nombre d'onde des pics, dans la mesure où l'environnement des liaisons moléculaires dans un mélange changent par rapport à celui dans le produit pur.

En mCDB, les thermogrammes de chaque échantillon du mélange binaire montrent un pic endothermique de fusion aux alentours de 40°C. Ceci indique que le Gélucire® est sous forme cristalline.

Ces deux analyses permettent d'émettre la conclusion que les interactions entre les deux constituants (Affinisol™ K4M ou Affinisol™ 15LV/Gélucire® 50/13) du mélange n'évitent pas la recristallisation du lipide.

### 1.2.3. Le mélange ternaire

Concernant l'étude du mélange ternaire contenant la silice, plusieurs combinaisons de ratios ont été testées avec différents profils de température d'extrusion et de vitesse de rotation des vis. Deux ratios de prémélange ont été préparés :

- 90% d'Affinisol™ 15LV-10% de Gélucire® 50/13 (masse/masse)
- 70% d'Affinisol™ 15LV-30% de Gélucire® 50/13 (masse/masse)

Ces prémélanges ont chacun été mélangés avec la silice selon deux ratios prémélange/silice différents :

- 50% de prémélange/50% de silice (masse/masse)
- 80% de prémélange/20% de silice (masse/masse)

Les profils de température ainsi que les paramètres du procédé testés sont indiqués en Annexe 1.

Seuls les joncs obtenus par le mélange 50%-50% avec un prémélange 70%-30% à une température en aval de l'extrudeuse de 150°C ont été caractérisés. En effet, à la différence des autres échantillons, leur aspect est homogène en couleur et sans particules de surface.

La caractérisation par IRTF montre un déplacement vers de plus faibles nombres d'onde de certaines vibrations de liaisons retrouvées dans l'Affinisol™ 15LV. Il y a un passage d'un nombre d'onde de 3507 cm<sup>-1</sup> à 3500 cm<sup>-1</sup> pour la vibration de la liaison OH et un passage de 2977 cm<sup>-1</sup> à 2900 cm<sup>-1</sup> pour celle de liaison CH de l'Affinisol™ 15LV. Le nombre d'onde de la double liaison de l'ester du Gélucire® en 1702,46 cm<sup>-1</sup> est probablement déplacé en position

1739,46  $\text{cm}^{-1}$  du spectre. Les différences en valeur absolue respectives de 6  $\text{cm}^{-1}$ , 77  $\text{cm}^{-1}$  et 37  $\text{cm}^{-1}$  ne représentent pas, à elles seules, un changement significatif.

En mCDB, une  $T_g$  de 102°C (plus basse que l'HPMC 15LV pur) est observée et l'absence de pic endothermique peut être le témoin du blocage de la recristallisation du lipide par la silice. En mettant en lien ces résultats il est possible d'en conclure que des interactions potentielles entre le Gélucire® et le Parateck 500 SLC® ont eu lieu.

## 2. LA DEUXIÈME SÉRIE D'ESSAIS

La deuxième partie du travail avait pour but de :

- Vérifier la répétabilité des résultats précédemment sélectionnés
- Tester de nouveaux ratios de prémélange et prémélange/ Parateck 500 SLC®
- Caractériser les échantillons obtenus par 3 méthodes de caractérisation.

### 2.1. Matériel et méthode

#### 2.1.1. La préparation des échantillons

Les matières premières utilisées pour la deuxième série d'essais sont les mêmes que pour la première. Les échantillons ont également été préparés de la même manière et trois ratios de prémélange ont été créés 60%-40%, 70%-30%, 50%-50%. Ensuite chacun des ratios de prémélange a été introduit avec trois ratios différents de silice au sein de l'extrudeuse qui étaient :

- 80% prémélange/20% de silice
- 70% de prémélange/30% de silice
- 50% de prémélange/50% de silice

Plusieurs paramètres d'extrusion ont été testés : le débit de matière, la vitesse de rotation des vis, la température et la présence ou non de filière. Les tableaux résumant les paramètres des essais sont en Annexe 2.

Les échantillons, ainsi que les produits purs, ont été caractérisés par trois méthodes. La première est la mCDB avec les mêmes paramètres de réglage que pour les premiers essais.

La 2<sup>ème</sup> méthode est la DRX qui mesure la diffraction d'un faisceau monochromatique de rayons X pour des angles spécifiques. Les intensités des pics du diffractogramme sont déterminées par la distribution des atomes à l'intérieur de l'échantillon. Cette méthode permet d'identifier les phases cristallines. Un diffractomètre de poudre PANalytical X'Pert Pro MPD, travaillant en réflexion (géométrie Bragg-Brentano) et en mode «  $\theta$ - $\theta$  », équipé d'un détecteur linéaire X'Celerator (détecteur rapide), a été utilisé. Les diffractogrammes ont été obtenus par une radiation monochromatique de Cu K $\alpha$  ( $\lambda=1,5418\text{\AA}$ ) en travaillant à 45 kV, 40 mA sur une plage angulaire en  $2\theta$  comprise entre 5 et 50°. Le pas de mesure était de 0.033° ( $2\theta$ ) et le temps d'acquisition de 160.0 secondes par pas. La poudre est en rotation (1s/révolution) dans son porte-échantillon pendant l'acquisition du diagramme de diffraction, de façon à améliorer la statistique de comptage et diminuer les effets d'orientation préférentielle.



Figure 23. Diffractomètre de poudre PANalytical X'Pert Pro MPD

La 3<sup>ème</sup> méthode est la spectrométrie IR, mais non pas avec du KBr, mais par réflexion totale atténuée (ATR). Les analyses ont été menées avec un spectromètre Thermo Scientific Nicolet Is10, équipé d'un module ATR, avec un cristal en Géranium standard dont l'indice de réfraction est élevé ( $n = 4$ ) et piloté par le logiciel OMNIC. Les acquisitions ont été obtenues par 32 balayages d'un faisceau lumineux entre 4000 et 400  $\text{cm}^{-1}$ , avec une résolution de 4  $\text{cm}^{-1}$ . Le blanc (spectre de l'air ambiant) a été réalisé selon les mêmes paramètres.



Figure 24. Spectromètre ATR-IRTF pendant une analyse d'échantillon

Les produits purs (Affinisol™ 15LV, Gélucire® 50/13 et Parteck 500 SLC®) ont été caractérisés pour pouvoir les comparer avec les caractérisations des mélanges. Parmi les échantillons obtenus seuls les plus homogènes ont été caractérisés, à savoir ceux qui ont été extrudés à la température de 150°C et sans filière. La table des groupements fonctionnels ayant servi à l'étude des spectres est présentée en Annexe 3.

## 2.2. Résultats et discussion

### 2.2.1. Les caractérisations par IRTF des produits purs

Les produits purs ont été caractérisés dans le but de repérer des bandes caractéristiques pour chacun. Ainsi, la comparaison avec les spectres des mélanges pourra mettre en évidence (ou non) d'éventuels changements des bandes relatives aux produits purs (décalage des nombres d'ondes, modification de la forme des bandes), au sein des spectres des mélanges.

L'abscisse des spectres indique le nombre d'onde et l'ordonnée le pourcentage de transmittance. Plus le pourcentage de transmittance est faible, plus l'échantillon absorbe la lumière transmise.

Lors du traitement des données, le réglage de la sensibilité (allant de 1 à 100) permet à l'appareil d'indiquer plus ou moins de bandes sur le spectre. Certaines bandes ne seront pas visibles si la sensibilité est trop basse. Pour chacune des expériences, la sensibilité est restée identique et deux spectres des produits purs ont été réalisés pour ne garder que celui aux bandes les plus distinctes.

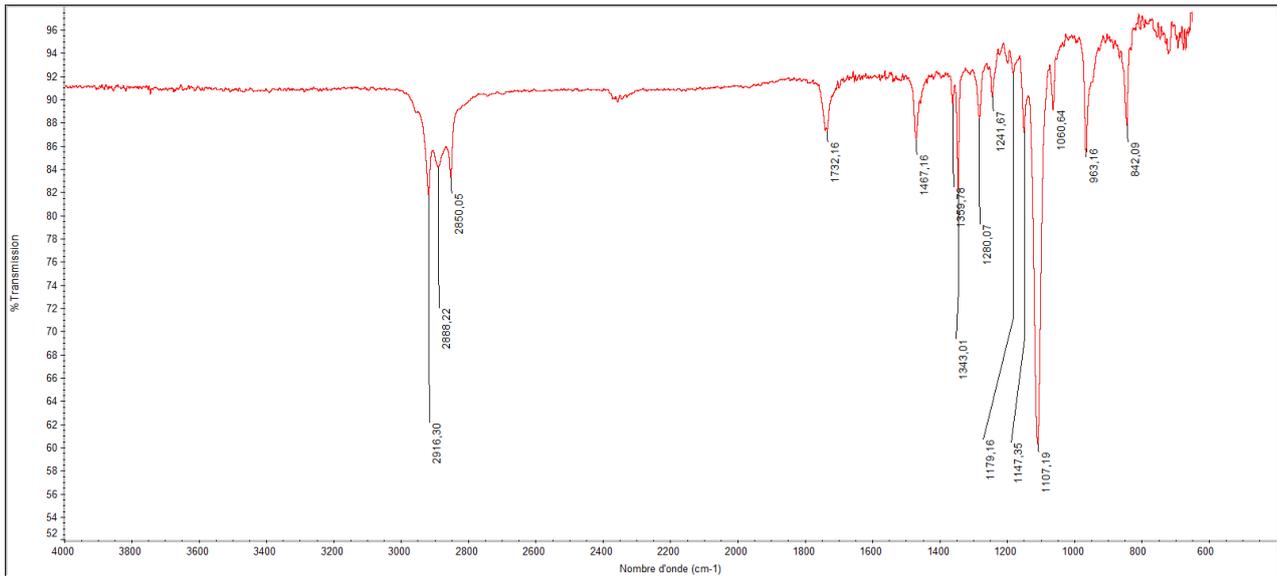


Figure 25. Spectre du Gélucire® 50/13 pur

Sur ce spectre, plusieurs types de liaisons peuvent être mis en évidence. A  $2916,30\text{ cm}^{-1}$  et  $2850,08\text{ cm}^{-1}$ , les vibrations d'élongation respectivement antisymétriques et symétriques d'une simple liaison CH sont observables. A  $1467,37\text{ cm}^{-1}$  et  $1359,58\text{ cm}^{-1}$  le spectre montre des vibrations de déformation respectivement antisymétriques et symétriques de liaisons CH. Les vibrations d'élongation symétriques à  $1241,45\text{ cm}^{-1}$  et  $1061,22\text{ cm}^{-1}$  correspondent chacune à une liaison simple CO d'un ester. Mais les nombre d'onde pouvant distinguer le Gelucire® 50/13 des autres constituants se trouvent à :

- $1732,16\text{ cm}^{-1}$  avec l'apparition d'une vibration d'élongation de la double liaison insaturée CO d'un ester.
- $1107,19\text{ cm}^{-1}$  avec une bande qui représente la vibration d'élongation symétrique d'une liaison simple CO. Cette raie peut superposer deux types de liaison : celle de la fonction alcool 2<sup>nd</sup> du triglycéride et celle de la fonction éther du PEG. Elle est très fine et intense (% de transmittance faible).

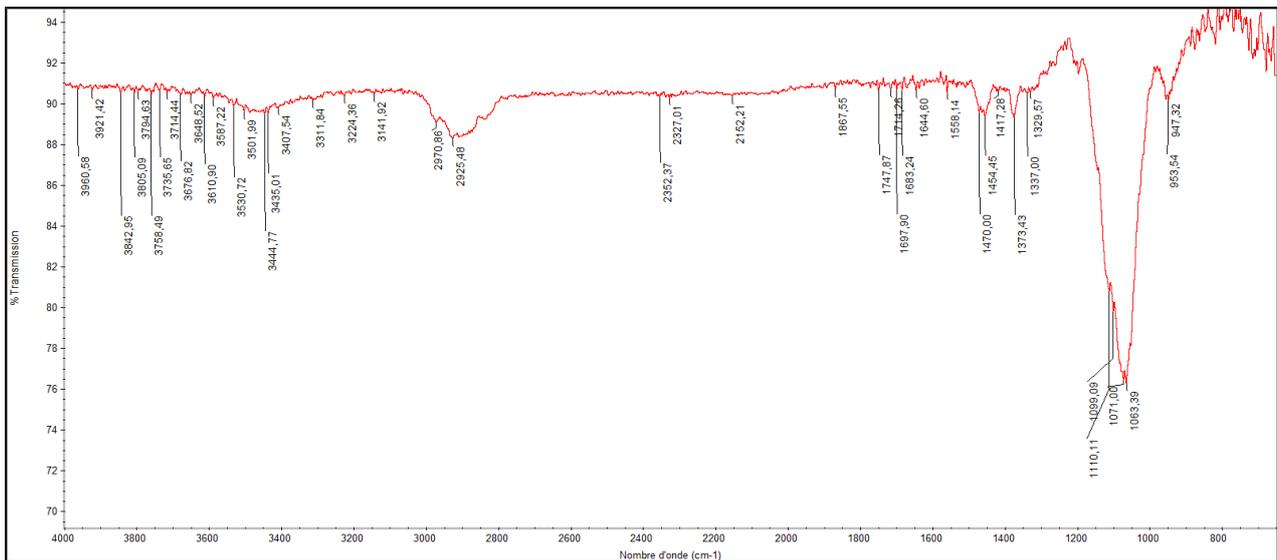


Figure 26. Spectre de l'Affinisol™ 15LV

Ce spectre montre de nombreuses liaisons simples CH. A  $2925,48\text{ cm}^{-1}$  et  $2887,67\text{ cm}^{-1}$ , les vibrations d'élongation respectivement antisymétriques et symétriques d'une simple liaison CH sont observables. A  $1455,08\text{ cm}^{-1}$  et  $1373,43\text{ cm}^{-1}$  le spectre montre des vibrations de déformation respectivement antisymétriques et symétriques de liaisons CH. Deux bandes sont retrouvées à  $1071,00\text{ cm}^{-1}$  et  $1063,39\text{ cm}^{-1}$  pouvant correspondre à des vibrations d'élongation symétriques de la liaison simple CO d'un groupement alcool.

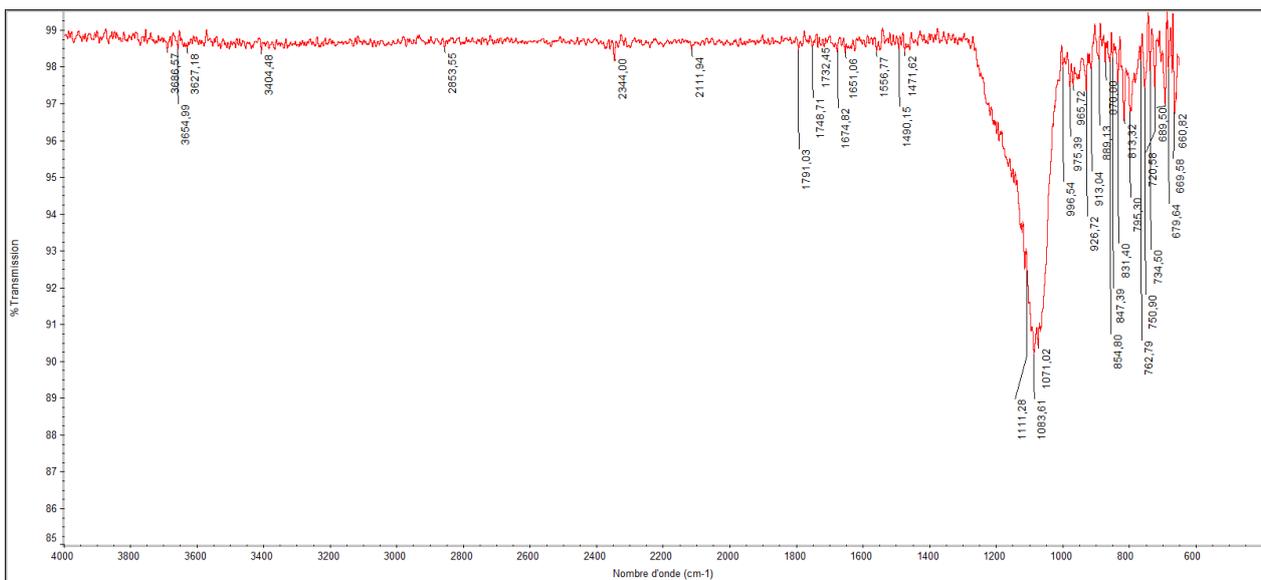


Figure 27. Parteck 500 SLC®

Ce spectre montre des vibrations d'élongation symétriques de simples liaisons SiO à  $1083,61\text{ cm}^{-1}$  et  $1071,02\text{ cm}^{-1}$ . La silice n'ayant pas de structure carbonée, il n'est pas observé de

bande pouvant correspondre à des liaisons impliquant le carbone aux alentours de 3000-2000  $\text{cm}^{-1}$ .

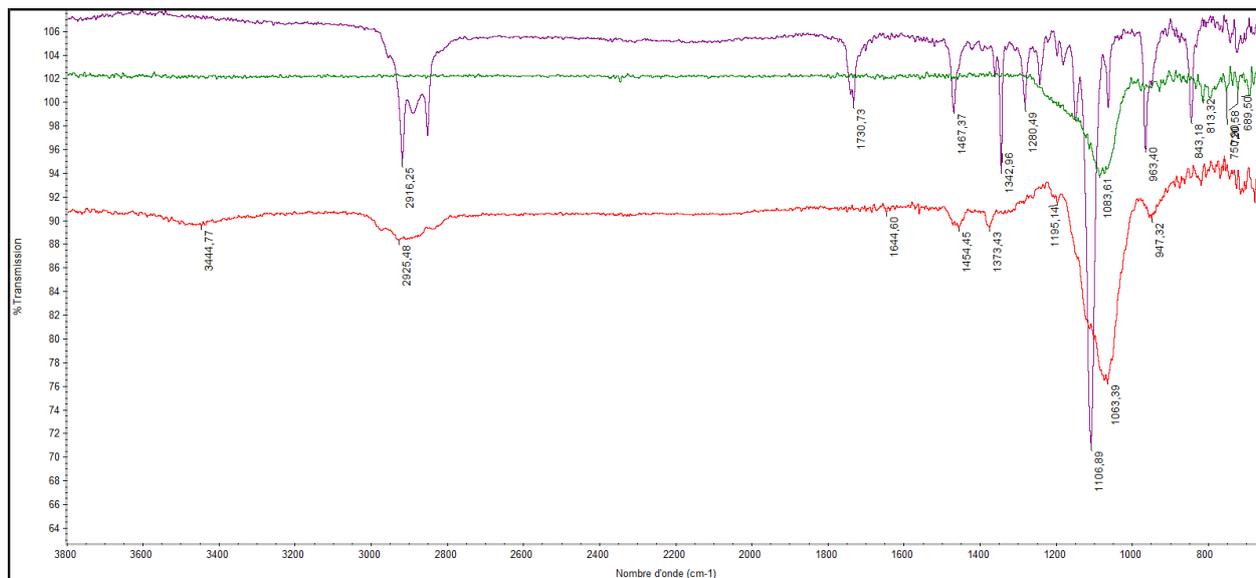


Figure 28. Les spectres des produits purs empilés

D'ores et déjà, la Figure 28. annonce la difficulté que pourra poser l'interprétation des spectres des mélanges. Les ressemblances, dans les structures chimiques des composants, engendrent des pourcentages de transmittance très proches de liaisons provenant des différents constituants.

Ainsi, dans un mélange l'Affinisol™15LV/Gélucire® 50/13, les bandes de transmittance à  $1071,00 \text{ cm}^{-1}$  et  $1063,39 \text{ cm}^{-1}$  liées aux vibrations d'élongation symétriques de la liaison simple CO, d'un groupement alcool de l'Affinisol™15LV, peuvent être confondues avec la bande liée à la vibration d'élongation symétrique de la liaison simple CO, du groupement ester du Gélucire® à  $1061,22 \text{ cm}^{-1}$ . De même, il sera difficile de distinguer la simple liaison CO, du groupement alcool de l'Affinisol™15LV, qui absorbe à un nombre d'onde de  $1071,00 \text{ cm}^{-1}$  de la simple liaison SiO du Parreck 500 SLC® qui absorbe à  $1071,02 \text{ cm}^{-1}$ . De ce fait, au sein d'un mélange, les vibrations ne seront pas toujours aisément distinguées et interprétables.

Par rapport à la première série d'essais, les bandes de transmittance de ces spectres purs ne sont pas tout à fait situées au même endroit, mais la différence est minime. Celle-ci peut être expliquée par la différence de technique IRTF employée entre la première série (utilisation de KBr) et la deuxième (ATR).

## 2.3. Les caractérisations par IRTF des mélanges

### 2.3.1. La caractérisation des ratios prémélange/Parteck® 80%-20%, 70%-30% sans filière

Au regard des observations effectuées, il n'y a pas de changement significatif des bandes (en intensité ou en nombre d'onde) et l'apparition ou disparition potentielle de bande n'est pas remarquable. Les bandes retrouvées dans les spectres des constituants purs sont bien présentes, notamment les bandes liées aux vibrations des liaisons CH de l'Affinisol™ 15LV ou la bande liée à la vibration de la liaison CO du Gélucire®. Les quantités massiques d'HPMC (70%, 60% et 50%) et de silice (20% et 30%) n'ont pas permis d'éviter la recristallisation du lipide. Cette affirmation a été confirmée par les autres méthodes de caractérisation.

### 2.3.2. La caractérisation des ratios prémélange/Parteck® 50%-50%, sans filière

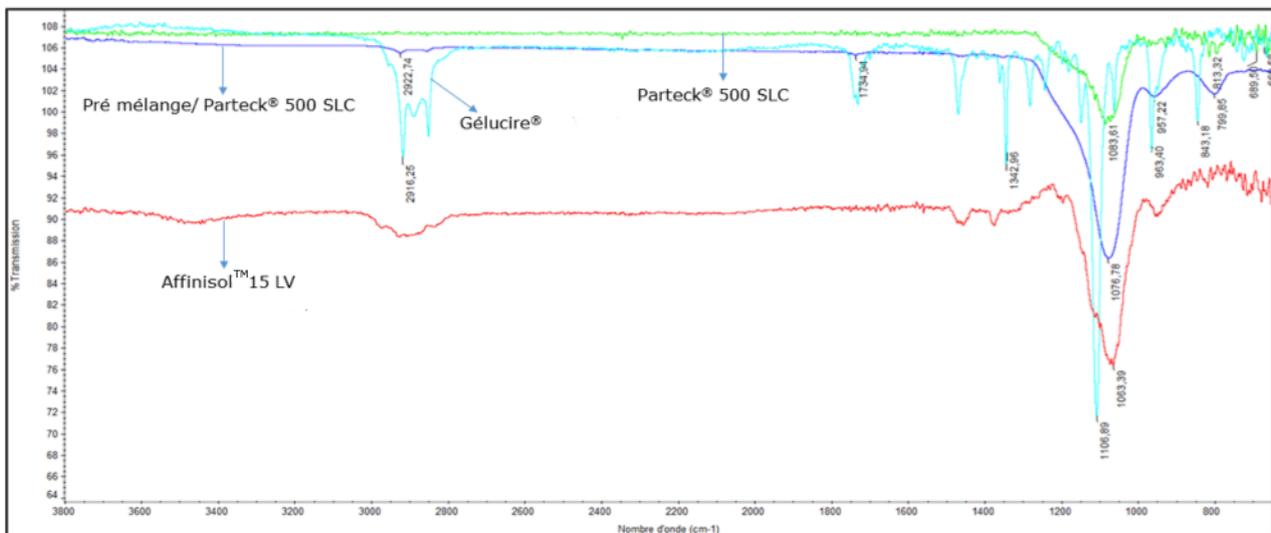


Figure 29. Les spectres des produits purs et du ratio prémélange/ Parteck® 500 SLC

Dans la zone des nombres d'onde élevés (de 3800 à 2600  $\text{cm}^{-1}$ ) le spectre de l'échantillon, en bleu foncé, laisse apparaître deux bandes très discrètes dont le pourcentage de transmission est très élevé (supérieur à 100%). Elles peuvent correspondre aux vibrations d'élongation des simples liaisons CH retrouvées dans le Gélucire® pur. La faible intensité de ces bandes peut laisser penser à la création d'interactions intermoléculaires entre le Gélucire® et le Parteck® 500 SLC. Sur tous les spectres, aucune bande n'est observée entre 2600 et 1900  $\text{cm}^{-1}$ .

Le spectre du mélange montre une bande à 1734,94  $\text{cm}^{-1}$ . Elle se trouve au même emplacement que la vibration d'élongation de la double liaison CO, caractéristique du Gélucire®

pur, à  $1732,16 \text{ cm}^{-1}$ , mais son intensité est extrêmement faible. Cela peut signifier que la polarité de la liaison dans le mélange est différente par rapport à celle dans le Gélucire® pur.

Il est retrouvé une bande à  $1076,78 \text{ cm}^{-1}$ . Celle-ci vibre à un nombre d'onde plus faible que la liaison simple SiO, à  $1083,61 \text{ cm}^{-1}$  du Parateck® 500 SLC ou que la liaison simple CO, à  $1106,89 \text{ cm}^{-1}$  du Gélucire®, mais vibre à un nombre d'onde plus fort que la liaison simple CO (à  $1063,39 \text{ cm}^{-1}$ ) de l'Affinisol™15LV. De ce fait, il est compliqué de savoir à quelle liaison cette bande se rapporte.

L'interprétation du spectre du mélange doit être complétée avec les autres techniques de caractérisation pour pouvoir émettre des conclusions plus précises.

## 2.4. Les caractérisations par DRX

La caractérisation par DRX a eu pour but de renseigner sur la présence ou non de composé cristallin au sein de la formulation. La détermination de la structure précise des potentiels éléments cristallins n'a pas fait l'objet d'une étude.

### 2.4.1. Les diffractogrammes des matières premières pures

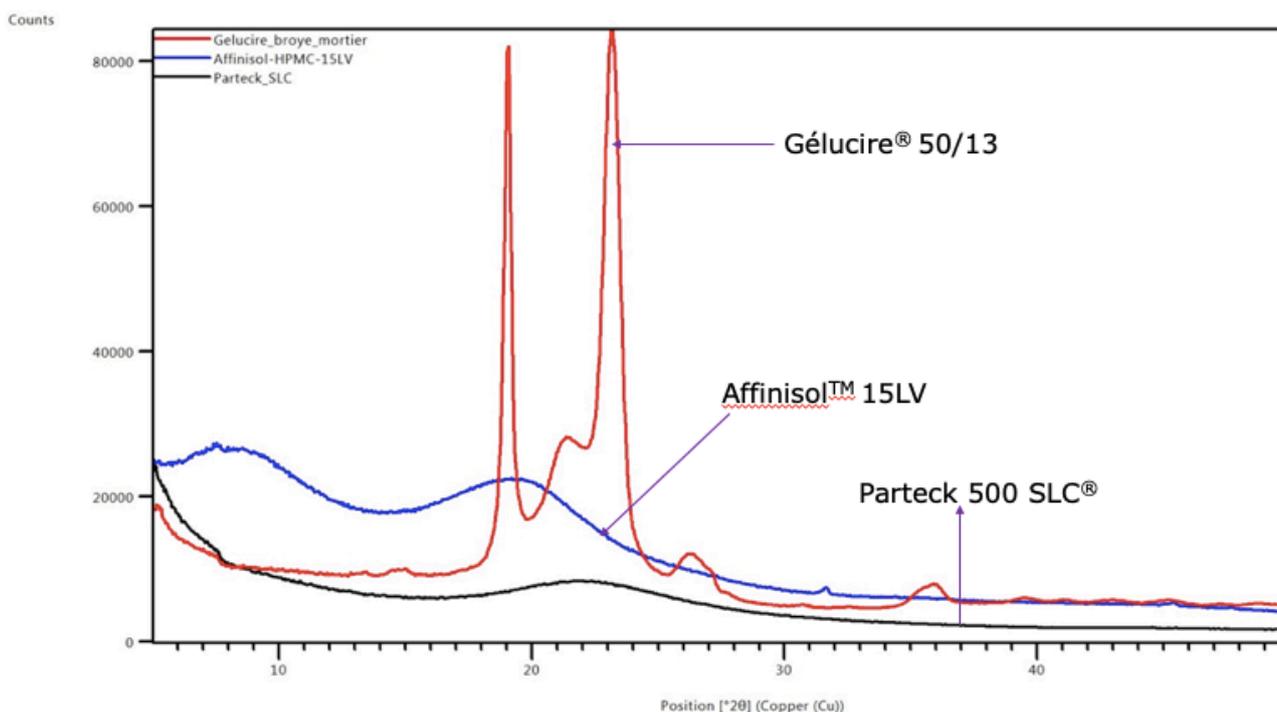


Figure 30. Superposition des diffractogrammes de chaque matière première

Cette superposition des diffractogrammes des produits purs met en évidence des raies de diffraction seulement pour le Gélucire® et qui se trouvent en position 19° et 23°. Ces raies sont très intenses. Donc, seul le lipide est à l'état cristallin. La courbe de l'HPMC laisse apparaître un large halo à 20° signifiant que le polymère est sous forme amorphe.

#### 2.4.2. La caractérisation des ratios pré-mélange/Parateck® 80%-20%, 70%-30% sans filière

Les diffractogrammes laissent apparaître des raies de diffraction pour les mêmes valeurs d'angles que le Gélucire® pur mais d'intensité plus faible. Cela signifie que le lipide est à l'état cristallin dans ces formulations. Ces dernières n'ont donc pas permis d'éviter la recristallisation du lipide.

#### 2.4.3. La caractérisation des ratios pré-mélange/Parateck® 50%-50%, sans filière

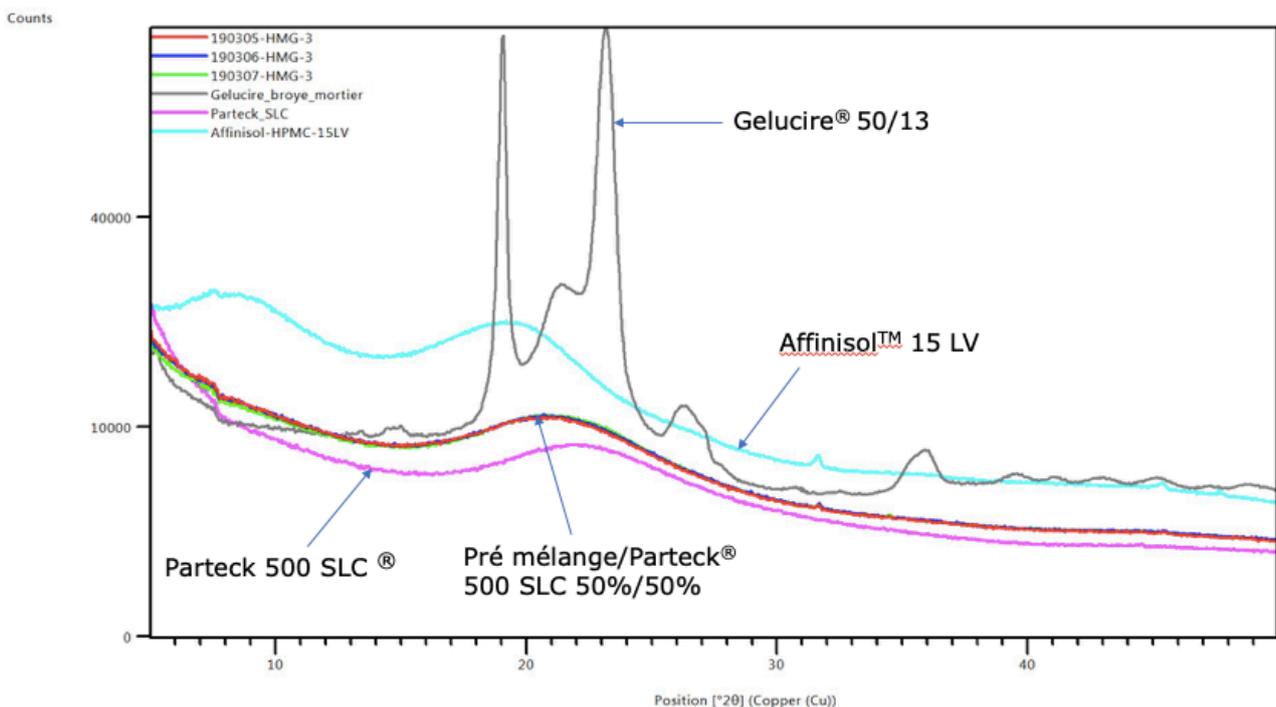


Figure 31. Superposition des diffractogrammes des produits purs avec les 3 ratios de pré-mélange testés pour le même mélange (Pré-mélange/Parateck 500 SLC® 50%-50%)

Les diffractogrammes ne montrent pas de raie pour les mêmes valeurs d'angles que le Gélucire® pur. Il est alors possible de conclure que le fragment acide du Gélucire® a interagi avec le Parateck® 500 SLC par la création de liaisons hydrogène.

## 2.5. Les caractérisations par mCDB

### 2.5.1. La caractérisation des ratios pré-mélange/Parateck® 80%-20%, 70%-30% sans filière

Il n'est pas observé de Tg. Cependant le thermogramme montre un pic de fusion du Gélucire®.

Les résultats de la caractérisation montrent que la recristallisation du lipide n'est pas évitée avec les formulations de ratios prémélange - Parateck® 80%-20% et 70%-30% sans filière.

### 2.5.2. La caractérisation des ratios pré-mélange/Parateck® 50%-50%, sans filière

Sur la Figure 32., la courbe du flux thermique réversible, en rouge, présente un saut de Cp correspondant à une Tg moyenne égale à 103°C. Cette valeur est proche de celle de la Tg moyenne de l'Affinisol™ 15LV pur qui est de 104°C (cf. Tableau 7.). La Tg du mélange ne diffère que de 1°C par rapport à celle du polymère. L'effet plastifiant du Gélucire® (de par sa nature TA) n'a pas diminué la Tg du mélange de manière significative.

La courbe de flux non réversible en marron présente quant à elle un large endotherme. Celui-ci peut être dû à une évaporation.

D'après les résultats de cette analyse le mélange Prémélange 60%-40% - Parateck 500 SLC® est sous forme amorphe.

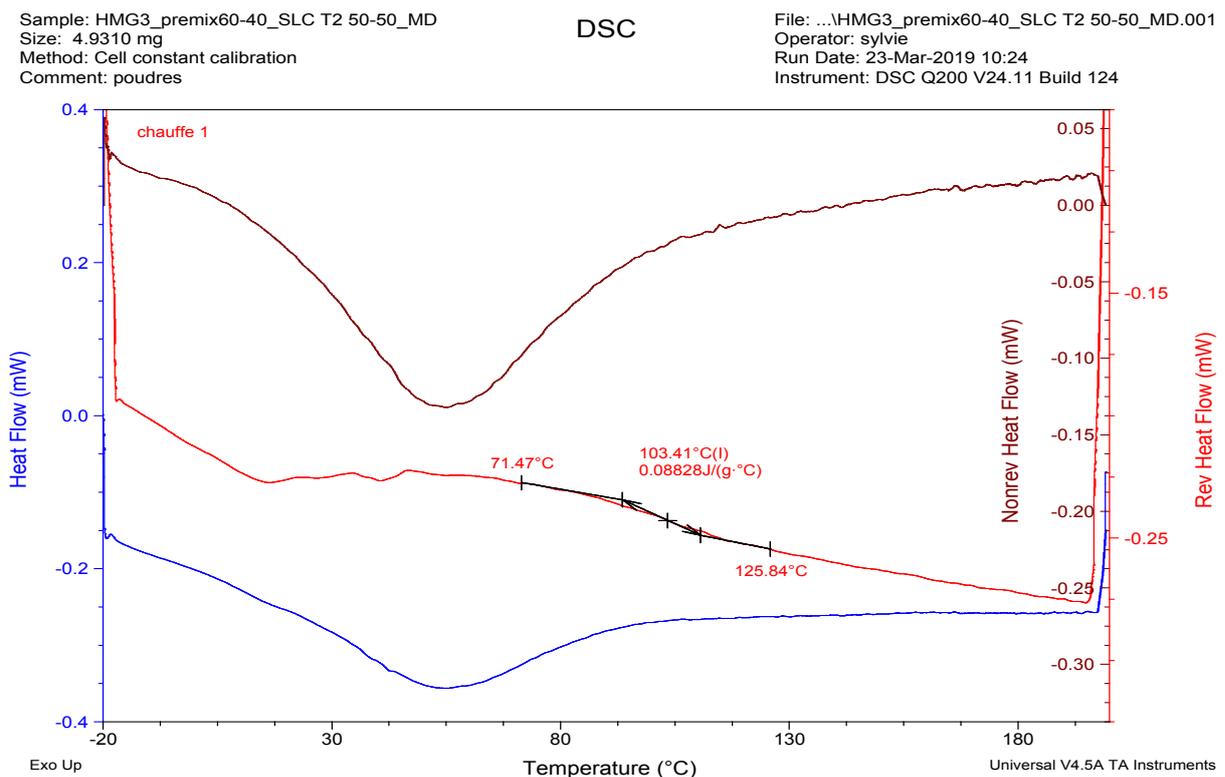


Figure 32. Thermogramme du Prémélange 60%-40% en mélange avec le Parateck SLC 500® en ratio 50%-50%

## DISCUSSION GÉNÉRALE

La première série d'essais menés a servi à étudier le comportement de trois matières premières (un lipide, un polymère et un excipient inorganique) lors du procédé d'extrusion à chaud avec des paramètres définis (températures, vitesse de rotation des vis, types de vis, etc.). Le profil de vis de l'extrudeuse comprend des zones de convoyage et de mélange. Il est peu cisailant et permet d'avoir une bonne dispersion des matières premières sans risquer de les détériorer.

La sélection des matières premières pour l'étude s'est faite à partir de leurs caractéristiques physico-chimiques. Les deux grades d'Affinisol™ choisis absorbent moins l'humidité que les autres HPMC et sont communément utilisés pour l'extrusion à chaud. L'Affinisol™, que ce soit K4M ou le 15LV, présente l'avantage de ne pas être dégradé aux hautes températures. En effet, pour des températures allant jusqu'à 165°C (Affinisol™ K4M) et 150°C (Affinisol™ 15LV) des échantillons dont l'aspect physique macroscopique est un jonc lisse, sans bulle ni déformation en volume et de couleur homogène, ont été obtenus. Les vitesses de rotation donnant ces échantillons sont, en revanche, différentes selon le type d'HPMC. Alors que la vitesse optimale est de 250 rpm pour l'Affinisol™ K4M, elle n'est que de 50 rpm pour l'Affinisol™ 15LV. Le temps de résidence des constituants est alors plus long si la formulation contient de l'Affinisol™ 15LV. Ces résultats sont cohérents par rapport à la viscosité de chaque polymère.

Les méthodes de caractérisation (mCDB et IRTF) ont mis en évidence des similarités entre les deux HPMC. Leurs Tg sont du même ordre de grandeur et relativement élevées (100°C environ). Leurs structures IR sont toutes deux caractérisées par des déformations d'élongation de liaisons OH et CH présentes sur le spectre, à des longueurs d'onde très proches (aux alentours de 3500 cm<sup>-1</sup> pour les déformations des liaisons OH et 2900 cm<sup>-1</sup> pour les déformations des liaisons CH). Les méthodes de caractérisation ont également permis de montrer que l'HPMC est sous forme amorphe. D'après ces résultats, le polymère est bien approprié (car thermiquement stable) aux paramètres du procédé de fabrication choisi pour l'étude. Le Gélucire®, qui combine du PEG et des acides gras, est un bon candidat pour le développement de DS. En effet, il possède des propriétés d'auto-émulsifiant et il est compatible avec une large gamme de PA hydrophobes. Sa faible température de fusion a permis d'obtenir des extrudats solides, de couleur homogène avec des températures croissantes jusqu'à 36°C.

Après avoir vérifié la bonne extrudabilité de chaque matière première, la faisabilité d'un système binaire HPMC/lipide, par le procédé d'extrusion à chaud, a été étudié. Les mélanges (Affinisol™ 15LV/Gélucire® et Affinisol™ K4M/Gélucire®) sont appropriés à ce procédé dans la mesure où il a été possible de générer des joncs solides, lisses et homogènes en couleur. Dans les deux cas, ces résultats ont été obtenus pour les mêmes débits de matière (1kg/h) et vitesses de rotation des vis (100 rpm), mais la température en aval de l'extrudeuse est moins élevée (80°C) avec l'Affinisol™ 15LV qu'avec l'Affinisol™ K4M (115°C).

Les caractérisations de ces mélanges ont montré une augmentation de la Tg du mélange Affinisol™ 15LV/ Gélucire® (109°C) par rapport à celle de l'Affinisol™ 15LV pur (104°C) mais une diminution de la Tg du mélange Affinisol™ K4M/ Gélucire® (104°C) par rapport à celle de l'Affinisol™ K4M pur (108°C). Dans le premier cas, l'augmentation de la Tg est un facteur favorable pour éviter la recristallisation du lipide. Cependant, un pic endothermique de fusion est observé sur chaque thermogramme des deux mélanges ce qui indique que les échantillons ne sont pas complètement amorphes et amène donc à la conclusion que le Gélucire® a recristallisé. Cette observation est complétée et confirmée par l'analyse IRTF qui ne met pas en évidence de changement important dans le positionnement ni l'allure des bandes de transmittance. Il y a une différence d'une cinquantaine de  $\text{cm}^{-1}$  entre le mélange Affinisol™ 15LV/Gélucire® et l'Affinisol™ 15LV pur. La différence est encore moins élevée entre les spectres du mélange Affinisol™ K4M/ Gélucire® et de l'Affinisol™ K4M pur. En ce qui concerne la vibration de la liaison double liaison insaturée CO (à  $1702 \text{ cm}^{-1}$ ) qui est retrouvée dans le Gélucire®, elle se trouve déplacée vers un nombre d'onde plus élevé dans les spectres des mélanges que dans le spectre du Gélucire® pur. D'après ces résultats IR, les modifications ne sont pas assez prononcées pour pouvoir conclure en des interactions suffisantes ayant permis d'éviter la recristallisation du Gélucire®.

L'ajout de la silice mésoporeuse (Parateck 500 SLC®) au mélange binaire Affinisol™ 15LV/ Gélucire® (70%-30%) a donné des extrudats lisses et homogènes en couleur pour le ratio prémélange-silice 50%-50%. En ce qui concerne l'analyse par IRTF, là encore, elle n'est pas interprétable seule. Elle est complétée par l'analyse par mCDB qui affiche une Tg du mélange (102°C) plus basse que celle de l'Affinisol™ 15LV pur (104°C) et une absence de pic endothermique de fusion. Cette Tg est diminuée par rapport au mélange binaire (102°C à la

place 109°C). A partir de ces résultats, il est possible de dire que les interactions intermoléculaires entre la silice et le lipide a permis d'éviter la recristallisation de ce dernier.

La deuxième série d'essais avait pour but de vérifier la répétabilité des premiers essais sélectionnés comme pertinents pour l'étude, mais également de tester d'autres ratios de prémélange et mélange. De plus, une autre technique de caractérisation, la DRX, a été mise en œuvre pour confirmer les interprétations.

Les trois méthodes de caractérisation se complètent pour dire que la recristallisation du lipide n'a pas été évitée pour les ratios de mélange 80%-20%, 70%-30% sans filière quel que soit les ratios de prémélange. En effet, les spectres IR et les diffractogrammes de ces mélanges n'affichent pas de changement ferme par rapport aux spectres des produits purs mais ressemblent plutôt à une superposition des spectres des produits purs. Les thermogrammes quant à eux ne laissent pas apparaître de Tg mais montrent des pics endothermiques de fusion.

Pour les ratios de mélange 50%-50%, les résultats sont différents. Les diffractogrammes n'affichent pas de raies de diffraction aux mêmes angles que le Gélucire® pur. La courbe du lipide forme un halo, ce qui laisse à penser que les mélanges n'ont pas de partie à l'état cristallin, et donc, que le lipide n'aurait pas recristalliser. La même conclusion peut être faite en observant les thermogrammes dans lesquels une unique Tg est visible en première chauffe et aucun pic endothermique de fusion n'apparaît. En ce qui concerne l'analyse IR, les vibrations des liaisons CH aux alentours de 2800 cm<sup>-1</sup> dans le spectre du Gélucire® pur sont retrouvées dans les spectres des mélanges mais avec un pourcentage de transmittance moindre. Il en va de même pour la vibration de la liaison CO vers 1730 cm<sup>-1</sup> dans le spectre du Gélucire® pur qui est retrouvée dans les spectres des mélanges mais dont le pourcentage de transmittance est là encore bien plus faible.

L'ensemble de ces analyses se recoupent pour dire que des interactions moléculaires entre le lipide et la silice ont eu lieu lors du procédé d'extrusion à chaud et a pu empêcher la recristallisation du lipide. A partir de toutes les formules testées, il semble donc que ce phénomène est évité à partir d'un ratio de 50%-50% masse/masse de silice dans la formule.

Pour continuer ce travail il faudra réaliser de nouveaux essais avec différentes concentrations de PA amorphes en reprenant le support 50% de prémélange/50% de Parteck® 500 SLC. Il faudra également étudier la stabilité physique des DS en conditions contrôlées de stockage (par exemple, 40°C avec une humidité relative de 75% pour une étude de vieillissement accéléré). Ainsi, il pourra être vérifié que les ratios lipide-excipient inorganique, retenus d'après les précédentes expériences, permettent la libération contrôlée et totale du PA à partir de la formulation.

## **CONCLUSION**

La faible solubilité des PA concerne plus de 70% des nouvelles molécules découvertes qui sont plutôt de haut poids moléculaire et lipophiles. Elle constitue une préoccupation de taille car non seulement le PA est moins biodisponible dans l'organisme mais celui-ci pose également des difficultés dans ses étapes de développement pharmaceutique (dans les études pharmacocinétiques par exemple). La formulation de ces PA devient donc un enjeu majeur [39].

Dans ce cadre, les DS sont d'un grand intérêt, mais leur stabilité physique lors de la fabrication et du stockage est source de problèmes depuis le début de leur production dans les années 60 [20]. Cet inconvénient diminue les PA formulés sous forme de DS [39]. En effet, entre 2007 et 2017, la FDA a approuvé 19 molécules formulées par DS [39]. Sur les 391 médicaments approuvés lors de ces dix années, cela ne représente environ que 5% [60]. Cependant, l'évolution des générations de DS marque la volonté des chercheurs de continuer d'améliorer ces formulations complexes et montre bien leur intérêt pour cette approche innovante. De plus, les médicaments BCS II tels que le ramipril, la simvastatine, la carbamazépine ou encore le ritonavir sont utilisés pour le traitement de maladies largement répandues comme les maladies cardiovasculaires (première cause de mortalité au niveau mondial [61]), l'épilepsie, les maladies infectieuses *etc.*[62][63]. Ainsi le développement de DS se veut répondre à une demande croissante, du fait du vieillissement démographique et des avancées scientifiques.

A travers l'étude bibliographique, il a été mis en évidence les problématiques liées aux médicaments BCS II administrés par voie orale. Aujourd'hui, la DS de 4<sup>ème</sup> génération semble être un type de formulation prometteur dans la mesure où elle suppose de combiner plusieurs éléments qui formeront un support adaptable à une large gamme de PA. Dans le cas de l'étude

en cours de développement présentée, les premières étapes cherchaient à créer et améliorer un support « standard » dont les paramètres n'auraient plus qu'à être adaptés lors de l'ajout futur du PA peu hydrosoluble. D'ores et déjà, par les résultats de ces premiers tests, il peut être conclu que plus la quantité de silice est importante dans la formulation, plus les interactions entre la silice et le Gélucire® permettent d'inhiber la recristallisation de ce dernier. La formulation contenant 50% de prémélange/50% de Parateck® 500 SLC a évité la recristallisation du lipide. Ainsi, l'utilisation d'un polymère, d'un lipide et d'un composé inorganique a montré des résultats encourageants qui laissent à penser que cette nouvelle forme de support pourra faciliter le positionnement du PA amorphe au sein du composé inorganique afin d'éviter sa cristallisation et améliorer la stabilité de conservation des DS.

Par cette étude expérimentale, il est mis en avant que la galénique est un axe de résolution des problèmes d'hydrosolubilité liés aux facteurs propres du PA. En revanche, il serait hâtif de dire que la formulation du PA, à elle seule, permet d'améliorer la faible biodisponibilité orale. En effet, des variabilités inter- et intra-individuelles, caractéristiques de la voie orale, entrent également en jeu. Elles rendent le processus d'amélioration plus complexe. Dans l'optique de s'affranchir de cette difficulté, trouver des ratios entre les quantités de constituants est utile pour la suite du travail, afin d'adapter les proportions si les résultats ne sont pas satisfaisants lors des prochaines étapes de développement.

La suite de ce projet se focalisera d'abord sur la faisabilité de la formulation avec le PA. Ensuite, les études de stabilité pour les ratios retenus en présence d'un PA modèle (molécule hydrophobe, classe BCS II) devront être menées. Le support pourrait être modifié en fonction des résultats.

## BIBLIOGRAPHIE

- [1] K. T. Savjani, A. K. Gajjar, et J. K. Savjani, « Drug solubility: importance and enhancement techniques », *ISRN pharmaceuticals*, vol. 2012, mai. 2012
- [2] G. Poovi, N. Damodharan, « Lipid nanoparticles: A challenging approach for oral delivery of BCS Class-II drugs », *Future Journal of Pharmaceutical Sciences*, vol. 4, n° 2, p. 191-205, déc. 2018
- [3] M. Maniruzzaman, A. Nair, N. Scoutaris, M. S. A. Bradley, M. J. Snowden, et D. Douroumis, « One-step continuous extrusion process for the manufacturing of solid dispersions », *International Journal of Pharmaceutics*, vol. 496, n° 1, p. 42-51, déc. 2015
- [4] J. Chai *et al.*, « The intelligent delivery systems for bioactive compounds in foods: Physicochemical and physiological conditions, absorption mechanisms, obstacles and responsive strategies », *Trends in Food Science & Technology*, vol. 78, p. 144-154, août 2018
- [5] F. Lagarce, « Support de cours: Biopharmacie L2 Voie orale », Faculté de pharmacie d'Angers, janv-2013
- [6] M. Mosharraf, T. Sebhatu, et C. Nyström, « The effects of disordered structure on the solubility and dissolution rates of some hydrophilic, sparingly soluble drugs », *International Journal of Pharmaceutics*, vol. 177, n° 1, p. 29-51, janv. 1999
- [7] P. Viswanathan, Y. Muralidaran, et G. Kannan, « Challenges in oral drug delivery: A nano-based strategy to overcome », in *Nanostructures for Oral Medicine*, 2017, p. 173-201
- [8] F. Lagarce, « Support de cours: Biopharmacie L1\_santé\_Solubilité et dissolution », Faculté de pharmacie d'Angers, 2012
- [9] S. Faure, N. Clere, et M. Guerriaud, *Les bases fondamentales en pharmacologie*, 1<sup>ière</sup> éd., Elsevier Masson, Issy-Les-Moulineaux, 2014, Chap 2. « La phase d'absorption des médicaments »
- [10] A. El-Kattan et M. Varma, *Topics on Drug Metabolism*, James Paxton, Chap 1. « Oral Absorption, Intestinal Metabolism and Human Oral Bioavailability », 2012
- [11] Merck Sharp & Dohme Corp., « Biodisponibilité des médicaments - Pharmacologie clinique », *Édition professionnelle du Manuel MSD*, [En ligne], Disponible sur: <https://www.msmanuals.com/fr/professional/pharmacologie-clinique/pharmacocin%C3%A9tique/biodisponibilit%C3%A9-des-m%C3%A9dicaments>, [Consulté le: 21-oct-2019]

- [12] « Food-Effect Bioavailability and Fed Bioequivalence Studies », *Journal of Korean Pharmaceutical Sciences*, vol. 34, n° 3, p. 223-228, juin 2004
- [13] A. Y. Abuhelwa, D. B. Williams, R. N. Upton, et D. J. R. Foster, « Food, gastrointestinal pH, and models of oral drug absorption », *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics*, vol. 112, p. 234-248, mars 2017
- [14] F. Lagarce, « Support de cours: Biopharmacie\_L1\_santé\_Caractéristiques du principe actif », Faculté de pharmacie d'Angers, 2012
- [15] C. for D. E. and Research, « The Biopharmaceutics Classification System (BCS) Guidance », *FDA*, août 2019
- [16] C.-Y. Wu et L. Z. Benet, « Predicting Drug Disposition via Application of BCS: Transport/Absorption/Elimination Interplay and Development of a Biopharmaceutics DrugDisposition Classification System », *Pharm Res*, vol. 22, n° 1, p. 11-23, janv. 2005
- [17] Y. Kawabata, K. Wada, M. Nakatani, S. Yamada, et S. Onoue, « Formulation design for poorly water-soluble drugs based on biopharmaceutics classification system: Basic approaches and practical applications », *International Journal of Pharmaceutics*, vol. 420, n° 1, p. 1-10, nov. 2011
- [18] E. Karavas, G. Ktistis, A. Xenakis, et E. Georgarakis, « Effect of hydrogen bonding interactions on the release mechanism of felodipine from nanodispersions with polyvinylpyrrolidone », *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics*, vol. 63, n° 2, p. 103-114, juin 2006
- [19] T. Vasconcelos, S. Marques, J. das Neves, et B. Sarmiento, « Amorphous solid dispersions: Rational selection of a manufacturing process », *Advanced Drug Delivery Reviews*, vol. 100, p. 85-101, mai 2016
- [20] C. L.-N. Vo, C. Park, et B.-J. Lee, « Current trends and future perspectives of solid dispersions containing poorly water-soluble drugs », *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics*, vol. 85, n° 3, Part B, p. 799-813, nov. 2013
- [21] Y. Huang et W.-G. Dai, « Fundamental aspects of solid dispersion technology for poorly soluble drugs », *Acta Pharmaceutica Sinica B*, vol. 4, n° 1, p. 18-25, févr. 2014
- [22] T. Vasconcelos, B. Sarmiento, et P. Costa, « Solid dispersions as strategy to improve oral bioavailability of poor water soluble drugs », *Drug Discovery Today*, vol. 12, n° 23, p. 1068-1075, déc. 2007
- [23] J. Brouwers, M. E. Brewster, et P. Augustijns, « Supersaturating drug delivery systems: The answer to solubility-limited oral bioavailability? », *Journal of Pharmaceutical Sciences*, vol.

98, n° 8, p. 2549-2572, 2009

[24] « (PDF) Nucleation under external field ». [En ligne]. Disponible sur: [https://www.researchgate.net/publication/278636362\\_Nucleation\\_under\\_external\\_field](https://www.researchgate.net/publication/278636362_Nucleation_under_external_field).

[Consulté le: 22-oct-2019]

[25] D. Q. M. Craig, « The mechanisms of drug release from solid dispersions in water-soluble polymers », *International Journal of Pharmaceutics*, vol. 231, n° 2, p. 131-144, janv. 2002

[26] S. P. Chaudhari et R. P. Dugar, « Application of surfactants in solid dispersion technology for improving solubility of poorly water soluble drugs », *Journal of Drug Delivery Science and Technology*, vol. 41, p. 68-77, oct. 2017

[27] G. Van den Mooter, I. Weuts, T. De Ridder, et N. Blaton, « Evaluation of Inutec SP1 as a new carrier in the formulation of solid dispersions for poorly soluble drugs », *Int J Pharm*, vol. 316, n° 1-2, p. 1-6, juin 2006

[28] A. N. Ghebremeskel, C. Vemavarapu, et M. Lodaya, « Use of surfactants as plasticizers in preparing solid dispersions of poorly soluble API: Selection of polymer-surfactant combinations using solubility parameters and testing the processability », *International Journal of Pharmaceutics*, vol. 328, n° 2, p. 119-129, janv. 2007

[29] D. Feng *et al.*, « Polymer-Surfactant System Based Amorphous Solid Dispersion: Precipitation Inhibition and Bioavailability Enhancement of Itraconazole », *Pharmaceutics*, vol. 10, n° 2, avr. 2018

[30] S.-J. Kim *et al.*, « A novel composition of ticagrelor by solid dispersion technique for increasing solubility and intestinal permeability », *International Journal of Pharmaceutics*, vol. 555, p. 11-18, janv. 2019

[31] S. Bhattacharya et R. Suryanarayanan, « Local Mobility in Amorphous Pharmaceuticals—Characterization and Implications on Stability », *Journal of Pharmaceutical Sciences*, vol. 98, n° 9, p. 2935-2953, sept. 2009

[32] B. C. Hancock et G. Zografi, « Characteristics and Significance of the Amorphous State in Pharmaceutical Systems », *Journal of Pharmaceutical Sciences*, vol. 86, n° 1, p. 1-12, janv. 1997

[33] J. A. Baird et L. S. Taylor, « Evaluation of amorphous solid dispersion properties using thermal analysis techniques », *Advanced Drug Delivery Reviews*, vol. 64, n° 5, p. 396-421, avr. 2012

[34] A. C. F. Rumondor, P. J. Marsac, L. A. Stanford, et L. S. Taylor, « Phase Behavior of

Poly(vinylpyrrolidone) Containing Amorphous Solid Dispersions in the Presence of Moisture », *Mol. Pharmaceutics*, vol. 6, n° 5, p. 1492-1505, oct. 2009

[35] J. Schwartzentruber, « Les Bases de la Thermodynamique : les principes fondamentaux et leurs applications directes. - Générique », [En ligne], Disponible sur: <https://nte.mines-albi.fr/ThermoBase/co/ThermoBase.html>, [Consulté le: 23-oct-2019]

[36] L. Cormier, « La théorie classique de la nucléation », p. 38

[37] M. T. Cicerone et C. L. Soles, « Fast Dynamics and Stabilization of Proteins: Binary Glasses of Trehalose and Glycerol », *Biophys J*, vol. 86, n° 6, p. 3836-3845, juin 2004

[38] V. Massardier, « Etat de l'art concernant la compatibilité des matières plastiques », p. 170

[39] X. Ma et R. O. Williams, « Characterization of amorphous solid dispersions: An update », *Journal of Drug Delivery Science and Technology*, vol. 50, p. 113-124, avr. 2019

[40] N. Genina, B. Hadi, et K. Löbmann, « Hot Melt Extrusion as Solvent-Free Technique for a Continuous Manufacturing of Drug-Loaded Mesoporous Silica », *Journal of Pharmaceutical Sciences*, vol. 107, n° 1, p. 149-155, janv. 2018

[41] « Mesoporous silica-based dosage forms improve bioavailability of poorly soluble drugs in pigs: case example fenofibrate - O'Shea - 2017 - Journal of Pharmacy and Pharmacology - Wiley Online Library », [En ligne], Disponible sur: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1111/jphp.12767>, [Consulté le: 25-oct-2019].

[42] M. Maniruzzaman, J. S. Boateng, M. J. Snowden, et D. Douroumis, « A review of hot-melt extrusion: process technology to pharmaceutical products », *ISRN Pharm*, vol. 2012

[43] B. Vergnes et M. Chapet, « Extrusion - Procédés d'extrusion bivis », *Ref: TIP100WEB - « Plastiques et composites »*, 10-janv-2001, [En ligne], Disponible sur: <https://www.techniques-ingenieur.fr/base-documentaire/materiaux-th11/plasturgie-procedes-d-extrusion-42150210/extrusion-am3653/>, [Consulté le: 17-oct-2019]

[44] B. VERGNES et S. PUISSANT, « Extrusion - Extrusion monovis (partie 1) », *Ref: TIP100WEB - « Plastiques et composites »*, 10-oct-2002, [En ligne], Disponible sur: <https://www-techniques-ingenieur-fr.buadistant.univ-angers.fr/base-documentaire/materiaux-th11/plasturgie-procedes-d-extrusion-42150210/extrusion-am3650/>, [Consulté le: 26-oct-2019]

[45] C. Brown *et al.*, « Hot-Melt Extrusion for Solid Dispersions: Composition and Design Considerations », in *Amorphous Solid Dispersions: Theory and Practice*, N. Shah, H. Sandhu, D. S. Choi, H. Chokshi, et A. W. Malick, Éd. New York, NY: Springer, 2014, p. 197-230

- [46] J. Rouquerol, F. Rouquerol, P. , et R. Denoyel, « Calorimétrie : principes, appareils et utilisation », *Ref: TIP630WEB - « Techniques d'analyse »*, 10-déc-2012, [En ligne], Disponible sur: <https://www-techniques-ingenieur-fr.buadistant.univ-angers.fr/base-documentaire/mesures-analyses-th1/methodes-thermiques-d-analyse-42384210/calorimetrie-principes-appareils-et-utilisation-p1202/>, [Consulté le: 26-oct-2019].
- [47] J. Grenet et B. Legendre, « Analyse calorimétrique différentielle à balayage (DSC) », *Ref: TIP630WEB - « Techniques d'analyse »*, 10-déc-2010, [En ligne], Disponible sur: <https://www-techniques-ingenieur-fr.buadistant.univ-angers.fr/base-documentaire/mesures-analyses-th1/methodes-thermiques-d-analyse-42384210/analyse-calorimetrique-differentielle-a-balayage-dsc-p1205/>, [Consulté le: 26-oct-2019]
- [48] B. Shah, V. K. Kakumanu, et A. K. Bansal, « Analytical techniques for quantification of amorphous/crystalline phases in pharmaceutical solids », *Journal of Pharmaceutical Sciences*, vol. 95, n° 8, p. 1641-1665, août 2006
- [49] S. Guinot et F. Leveiller, « The use of MTDSC to assess the amorphous phase content of a micronised drug substance », *International Journal of Pharmaceutics*, vol. 192, n° 1, p. 63-75, déc. 1999
- [50] P. Gravereau, « Introduction à la pratique de la diffraction des rayons X par les poudres », Bordeaux, HAL, sept. 2011
- [51] « Cours de Cristallographie - ppt télécharger ». [En ligne], Disponible sur: <https://slideplayer.fr/slide/1142746/>, [Consulté le: 26-oct-2019]
- [52] « Diffraction des rayons X - 4 [deuns] », [En ligne], Disponible sur: <http://deuns.chez.com/sciences/drx/drx4.html>, [Consulté le: 26-oct-2019]
- [53] B. Humbert, J.-Y. Mevellec, J. Grausem, M. Dossot, et C. Carteret, « Spectrométrie d'absorption dans l'infrarouge », *Ref: TIP630WEB - « Techniques d'analyse »*, 10-déc-2012, [En ligne], Disponible sur: <https://www.techniques-ingenieur.fr/base-documentaire/mesures-analyses-th1/spectrometries-42390210/spectrometrie-d-absorption-dans-l-infrarouge-p2850/>, [Consulté le: 26-oct-2019]
- [54] « La spectroscopie infrarouge (I.R.) — Site des ressources d'ACCES pour enseigner la Science de la Vie et de la Terre », [En ligne], Disponible sur: [http://acces.ens-lyon.fr/acces/thematiques/limites/eau/comprendre/eau\\_univers/rappels-physiques/la-spectroscopie-infrarouge-i-r](http://acces.ens-lyon.fr/acces/thematiques/limites/eau/comprendre/eau_univers/rappels-physiques/la-spectroscopie-infrarouge-i-r) [Consulté le: 26-oct-2019]
- [55] V. Bilemjian, « Development and optimization of new pharmaceutical formulation by hot melt extrusion », Ecole des Mines d'Albi, Albi, Rapport de stage, août 2018

- [56] Erawat Pharma Limited, « Hypromellose Cellulose or HPMC », *Erawat Pharma Limited*. [En ligne]. Disponible sur: <http://www.erawat.com/hpmc-raw-material.php>. [Consulté le: 26-oct-2019]
- [57] M. El Hadri *et al.*, « Lyotropic behavior of Gelucire 50/13 by XRD, Raman and IR spectroscopies according to hydration », *Chemistry and Physics of Lipids*, vol. 200, p. 11-23, oct. 2016
- [58] H. B. Schultz, N. Thomas, S. Rao, et C. A. Prestidge, « Supersaturated silica-lipid hybrids (super-SLH): An improved solid-state lipid-based oral drug delivery system with enhanced drug loading », *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics*, vol. 125, p. 13-20, avr. 2018
- [59] K. Kupiec, P. Konieczka, et J. Namieśnik, « Characteristics, Chemical Modification Processes as well as the Application of Silica and its Modified Forms », *Critical Reviews in Analytical Chemistry - CRIT REV ANAL CHEM*, vol. 39, p. 60-69, mai 2009
- [60] K. Sharma, « CDER New Drugs Program: 2018 Update », p. 22
- [61] M. des S. et de la Santé, « Maladies cardiovasculaires », *Ministère des Solidarités et de la Santé*, 27-oct-2019, [En ligne], Disponible sur: <https://solidarites-sante.gouv.fr/soins-et-maladies/maladies/maladies-cardiovasculaires/article/maladies-cardiovasculaires>, [Consulté le: 27-oct-2019]
- [62] M. Zhang *et al.*, « Prevalence of dyslipidemia and achievement of low-density lipoprotein cholesterol targets in Chinese adults: A nationally representative survey of 163,641 adults », *International Journal of Cardiology*, vol. 260, p. 196-203, juin 2018
- [63] CDC, « Cholesterol Information | cdc.gov », Center for Disease and Prevention, 18-janv-2019, [En ligne], Disponible sur: <https://www.cdc.gov/cholesterol/index.htm>, [Consulté le: 27-oct-2019]
- [64] M. Zhang *et al.*, « Prevalence of dyslipidemia and achievement of low-density lipoprotein cholesterol targets in Chinese adults: A nationally representative survey of 163,641 adults », *International Journal of Cardiology*, vol. 260, p. 196-203, 2018

## Annexes

### Annexe 1. Les paramètres des premiers essais

A. Les différents profils de température testés lors des premiers essais avec le prémélange 70%-30%

Profil de température	Filière	Convoyage Z8	Convoyage Z7	Mélange Z6	Convoyage Z5	Mélange Z4	Convoyage Z3	Convoyage Z2
T1	100	100	100	100	90	80	70	50
T2	120	120	110	110	100	90	70	50
T3	130	130	120	110	100	90	70	50
T4	130	130	130	130	110	100	70	50
T5	130	130	140	140	120	110	90	50
T5	140	140	140	140	130	120	90	50
T6	150	150	150	150	130	120	90	50

Tableau 10. Les profils de température testés avec le prémélange 70%-30%

B. Les premiers essais de mélange Prémélange70%-30%/ Pardeck 500 SLC testés (tous avec filière)

Débit total (kg/h)	Ratio Prémélange Pardeck 500 SLC®	Ratio Gelucire® : Pardeck 500 SLC®	Température (°C)	Vitesse de rotation de la vis (rpm)
1,000	80%-20%	1,2:1	T1	100
1,000	80%-20%	1,2:1	T2	100
1,000	80%-20%	1,2:1	T3	100
1,000	80%-20%	1,2:1	T4	100 puis 50
1,000	80%-20%	1,2:1	T5	50
1,000	80%-20%	1,2:1	T6	50
1,200	50%-50%	1:3,3	T4	50
1,200	50%-50%	1:3,3	T6	100
1,200	50%-50%	1:3,3	T6	100

Tableau 11. Échantillons obtenus avec le prémélange 70%-30%

C. Les différents profils de température testés lors des premiers essais avec le prémélange 90%-10%

Profil de température	Filière	Convoyage	Convoyage	Mélange	Convoyage	Mélange	Convoyage	Convoyage
		Z8	Z7	Z6	Z5	Z4	Z3	Z2
T1	150	150	150	150	130	110	70	50
T2	155	155	155	155	140	110	70	50
T3	160	160	160	160	150	120	70	50
T4	165	165	165	165	150	120	70	50

Tableau 12. Les profils de température testés avec le prémélange 90%-10%

D. Les premiers essais de mélange Prémélange 90%-10%/ Pardeck 500 SLC testés (tous avec filière)

Débit total (kg/h)	Ratio Prémélange Pardeck 500 SLC®	Ratio Gelucire® : Pardeck 500 SLC®	Température (°C)	Vitesse de rotation de la vis (rpm)
1,000	80%-20%	1,2:1	T1	100
1,000	80%-20%	1,2:1	T2	100 puis 50
1,000	80%-20%	1,2:1	T3	100 puis 50

Tableau 13. Échantillons obtenus avec le prémélange 90%-10%

## Annexe 2. Les paramètres de la deuxième série d'essais

Débit total (kg/h)	Filière	Ratio Prémélange Parateck 500 SLC®	Ratio Gelucire® : Parateck 500 SLC®	Température (°C)
1,000	avec	80%-20%	1,2:1	130
	sans			
1,000	avec	80%-20%	1,2:1	150
	sans			
1,000	avec	70%-30%	1,2:1	150
	sans			
1,200	sans	50%-50%	1:3,3	150

Tableau 14. Échantillons avec le prémélange 70%/30%

Débit total (kg/h)	Filière	Ratio Prémélange Parateck 500 SLC®	Ratio Gelucire® : Parateck 500 SLC®	Température (°C)
1,000	avec	80%-20%	1,2:1	130
	sans			
1,000	avec	70%-30%	1,2:1	150
	sans			
1,000	avec	80%-20%	1,2:1	150
	sans			
1,300	sans	50%-50%	1:3,3	150

Tableau 15. Échantillons avec le prémélange 60%/40%

Débit total (kg/h)	Filière	Ratio Prémélange Parateck 500 SLC®	Ratio Gelucire® : Parateck 500 SLC®	Température (°C)
1,000	avec	80%-20%	1,2:1	130
	sans			
1,000	avec	80%-20%	1,2:1	150
	sans			
1,000	avec	70%-30%	1,2:1	150
	sans			
1,400	sans	50%-50%	1:3,3	150

Tableau 16. Échantillons avec le prémélange 50%/50%

## Annexe 3. Tableau d'identification des liaisons pour IRTF

CHARACTERISTIC INFRARED ABSORPTION BANDS OF FUNCTIONAL GROUPS								
Class of Compounds	Absorption, cm <sup>-1</sup>	Intensity	Assignment	Class of Compounds	Absorption, cm <sup>-1</sup>	Intensity	Assignment	
<b>Alkanes and Alkyls</b>	2850-3000	s	C-H stretch	<b>Carboxylic Acids</b>	2500-3500	s, broad	O-H stretch	
	1450-1470	s	C-H bend		R-C(O)-OH	1710-1715	s, broad	C=O stretch
	1370-1390	m	CH <sub>3</sub> C-H bend		C=C-C(O)-OH or	1680-1710	s	C=O stretch
	1365 + 1395 (two bands)	m	-CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> or -(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub> bend		Ar-C(O)-OH			
	715-725	w	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>n</sub> bend					
<b>Alkenes</b>	3020-3140	w-m	=C-H stretch	<b>Esters</b>	aliphatic 1160-1210	s-vs	O=C-O-C stretch	
	1640-1670	vw-m	C=C stretch		acetates ~1240			
	RCH=CH <sub>2</sub>	m + s	=C-H bend		aromatic 1250-1310			
	(two bands)				R-C(O)-O-R	1735-1750	s	C=O stretch
	RR'C=CH <sub>2</sub>	s	=C-H bend	C=C-C(O)-O-R or	1715-1730	s	C=O stretch	
	<i>cis</i> -RCH=CHR'	m-s, broad	=C-H bend	Ar-C(O)-O-R				
<i>trans</i> -RCH=CHR'	s	=C-H bend	R-C(O)-O-Ar	1760-1790	s	C=O stretch		
RCH=CR'R''	s	=C-H bend						
<b>Alkynes</b>	2190-2260	vw-w	C≡C stretch	<b>Acyl Chlorides</b>	R-C(O)-Cl	1785-1815	s	C=O stretch
	R-C≡C-H	s, sharp	≡C-H stretch		Ar-C(O)-Cl	1770-1800	s	C=O stretch
	2100-2140	m	C≡C stretch					
	610-700	s, broad	≡C-H bend					
<b>Alkyl halides</b>	1000-1350	vs	C-F stretch	<b>Anhydrides</b>	R-C(O)-O-C(O)-R	~1750 + ~1815	s,s	C=O symmetric & asym. stretch
	750-850	s	C-Cl stretch		Ar-C(O)-O-C(O)-Ar	~1720 + ~1775 (both two bands)	s,s	
	500-680	s	C-Br stretch					
	200-500	s	C-I stretch	<b>Nitriles</b>	R-C≡N	2240-2260	m-s	C≡N stretch
					C=C≡N or	2220-2240	s	C≡N stretch
				Ar-C≡N				
<b>Alcohols</b>	3300-3400	s, broad	O-H stretch	<b>Amines</b>	R-NH <sub>2</sub>	~3400 + ~3500 (two bands)	w	N-H symmetric & asym. stretch
	C=C-CH <sub>2</sub> -OH	m-s	C-O stretch			1580-1650	w-m	N-H bend
	R-CH <sub>2</sub> -OH (1°) or	m-s	C-O stretch		RR'N-H	3310-33350	w	N-H stretch
	C=C-CH(R)-OH			<b>Amides</b>	R-C(O)-NH <sub>2</sub>	3200-3400 and 3400-3500 (two bands)	w-m	N-H symmetric & asym. stretch
	RR'CH-OH (2°) or	m-s	C-O stretch			1650-1690	s, broad	C=O stretch
	C=C-CRR'-OH					1590-1655	m-s	N-H bend
	RR'R''C-OH (3°)	m-s	C-O stretch		R-C(O)-NH-R	3400-3500	w-m	N-H stretch
Ar-O-H	m-s	C-O stretch		1640-1690	s, broad	C=O stretch		
				1510-1560	m-s	N-H bend		
				R-C(O)-NR'R''	1630-1680	m-s	C=O stretch	
<b>Ethers</b>	1085-1150	s	C-O-C stretch	<b>Nitro Compounds</b>	R-NO <sub>2</sub>	~1550 and ~1370	s	N-O symmetric & asym. stretch
	Ar-O-R	m-s	=C-O-C sym. & asym. stretch		C=C-NO <sub>2</sub> or	~1525 and ~1335	s	N-O symmetric & asym. stretch
	1200-1275 (two band)				Ar-NO <sub>2</sub>	(both two bands)		
<b>Aldehydes</b>	2700-2725	m	H-C=O stretch	<b>Aromatic Compounds</b>	3010-3100	m	Ar C-H stretch	
	R-CH=O	s	C=O stretch		1450-1600	m-s	ring C=C stretch	
	C=C-CH=O or	s	C=O stretch		(two to four bands)	sharp		
	Ar-CH=O				monosubstituted	730-770 and 690-710 (two bands)	s	C-H bend
						s	C-H bend	
					<i>o</i> -disubstituted	735-770	s	C-H bend
<b>Ketones</b>	1710-1720	s	C=O stretch	<i>m</i> -disubstituted	750-810 and 690-710	s	C-H bend	
	1665-1685	s	C=O stretch			s	C-H bend	
	Ar-C(O)-R	s	C=O stretch	<i>p</i> -disubstituted	810-840	s	C-H bend	
	four member	s	C=O stretch					
	cyclic							
	five member	s	C=O stretch					
	cyclic							
	six member	s	C=O stretch					
cyclic								

Figure 33. Table d'identification des liaisons par IR selon

<http://www.unm.edu/~orgchem/304L%20pages/05%20IR%20chart.pdf>

### La dispersion solide au moyen du procédé d'extrusion à chaud : Une solution d'avenir pour la solubilisation des médicaments BCS II ?

#### RÉSUMÉ

Plus de 40% des molécules pharmaceutiques sur le marché sont peu hydrosolubles. Face à ce constat, leur formulation constitue un enjeu majeur. Dans son principe de réduction de taille, la dispersion solide est un moyen efficace pour améliorer la solubilité et la dissolution de ces molécules. L'extrusion à chaud est un procédé de fabrication avantageux car il ne nécessite pas de solvant et il est continu.

Après avoir exposé des notions théoriques importantes, les expérimentations visent à créer un système ternaire constitué d'une matrice polymérique, d'un constituant inorganique (silice mésoporeuse) et d'un lipide. Lors du procédé de fabrication par extrusion à chaud, le chauffage permet la fusion des composants. Le mélange polymère/lipide devient amorphe. Cependant la diminution de la température après la fabrication peut provoquer la recristallisation du lipide. Le but de l'étude expérimentale est de déterminer la composition de cette nouvelle forme de support pour des dispersions solides. Elle cherche à établir des conditions dans lesquelles le mélange polymère/lipide reste amorphe après extrusion.

Parmi les différentes combinaisons testées, le mélange constitué d'un prémélange (Affinisol™ 15LV - Gélucire®) et de Parreck 500 SLC®, en ratio 50%-50% m/m, permet la création d'interactions entre la silice et le lipide évitant la recristallisation de ce dernier.

A partir de cette composition, la suite du travail consistera d'abord en l'ajout à la formulation, d'une molécule active amorphe, puis en l'étude de la stabilité de la dispersion solide dans l'optique de pouvoir optimiser la structure ternaire.

**Mots-clefs** : dispersion solide, extrusion, amorphe, lipide, silice inorganique

## The solid dispersion by hot melt extrusion : A promising solution for the solubilisation of BCS II drugs ?

### ABSTRACT

More than 40% of the active pharmaceutical ingredients on the market has a low hydrosolubility. Consequently, their formulation represent a big challenge. The development of solid dispersions is an efficient strategy to improve the solubility and bioavailability of these molecules. The hot melt extrusion has the benefit of being a continue manufacturing process and of not using solvent.

After reviewing essential concepts, the aim of the experimentation is to create a ternary system by combining a polymer, a lipid and an inorganic carrier (silica based) by hot melt extrusion process. The compounds will merge and the mixture polymer/lipid will be amorphous. However, after the manufacturing process, this system is exposed to lower temperatures and it can lead to the lipid recrystallization. The goal of this study is to find the right ratios of ingredients, for the ternary system, in order to formulate solid dispersions. Also, this study seeks to determine the conditions under which the mixture polymer/lipid will remain amorphous after extrusion.

Among the different ratios tested, the mixture with premixing (Affinisol™ 15LV - Gélucire®) and Parateck 500 SLC®, 50%/50% w/w, provides the right proportions of compounds to avoid the lipid recrystallization by interactions between the later and the silica.

At a later stage, an amorphous active ingredient will be added and the stability of the solid dispersion will be studied in order to optimize the ternary system.

**Keywords :** solid dispersion, hot melt extrusion, amorphous, lipid, silica