UNIVERSITEIT GENT
FACULTEIT FARMACEUTISCHE WETENSCHAPPEN

ISOMALT COMME EXCIPIENT DANS LA FABRICATION DES COMPRIMES

Par
Faustin NDINDAYINO
Pharmacien

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

Année Académique 2001 - 2002

Promoteurs:
Prof. Dr. Apr. J.P. REMON
Prof. Dr. Apr. C. VERVAET

Laboratorium voor Farmaceutische Technologie
Vakgroep Geneesmiddelenleer
Harelbekestraat 72, B-9000 Gent

Remerciements

Au terme de ce travail, je tiens à remercier tout particulièrement le Prof. Dr. J.P. Remon pour sa recommandation auprès de l'Université de Gand pour l'obtention d'une bourse d'études. Je lui adresse également, mes sincères et profonds remerciements pour m'avoir accepté et intégré au sein de son équipe de recherche, confié le sujet de cette thèse qu'il a dirigé et suivi avec bienveillance et vif intérêt. Son immense expérience, ses fructueux conseils et critiques scientifiques ainsi que sa disponibilité régulière ont facilité l'avancement de ce travail et mon épanouissement tant scientifique que social.

Mes profonds remerciements s'adressent autant à la FONCABA (Bruxelles, Belgigue) qu'à l'Université de Gand qui ont supporté financièrement le présent travail. A cette occasion, qu'il me soit permis d'exprimer particulièrement, mes sentiments de reconnaissance et de satisfaction à mon encadreur Yvan Baeten qui a assuré la gestion quotidienne de mon dossier.

Je tiens à exprimer aussi ma gratitude toute spéciale au Prof. Dr. C. Vervaet pour avoir quotidiennement suivi et guidé la réalisation de ce travail avec beaucoup d'attention et de bienveillance. Son entière disponibilité, ses fructueux conseils et suggestions scientifiques ainsi que son encadrement social m'ont remonté le moral chaque fois que j'en avais besoin.

Ma profonde et vive reconnaissance s'adresse aussi à mon ancien Professeur Dr. H. Thun (Laboratoire de chimie analytique, Université de Gand), pour avoir soutenu sans relâche ma demande de bourse d'études auprès de la FONCABA ainsi que pour sa régulière disponibilité, ses multiples conseils et son encadrement tant scientifique que social.

Je tiens à remercier aussi de tout coeur le Prof. Dr. Van den Mooter (Laboratoire de Technologie Pharmaceutique et Biopharmacie, Université de Leuven) qui m'a acceuilli au sein de son laboratoire pour la réalisation des analyses thermiques qu'il a suivies avec un vif intérêt et dont j'ai toujours apprécié les critiques, les conseils et suggestions scientifiques.

Mes profonds et sincères remerciements s'adressent aussi au Prof. Dr. S. de Smedt (Laboratoire de Pharmacie Physique, Université de Gand) qui n'a cessé de m'encourager et de me soutenir chaque fois que le besoin se présentait et dont j'ai toujours apprécié les conseils. A cette occasion, j'adresse aussi ma profonde gratitude et ma grande sympathie à sa famille pour son encadrement tant moral que social.

J'adresse aussi ma profonde et vive reconnaissance au Prof. Dr. L. Delattre (Laboratoire de Pharmacie Galénique, Université de Liège) qui a accepté de lire et corriger mon manuscrit.

Je tiens également à m'acquiter d'un devoir de gratitude tout particulier envers tous ceux qui, d'une manière ou d'une autre, ont contribué à la réalisation de ce travail et en particulier,

- tous les enseignants ainsi que les Professeurs visiteurs belges qui ont assuré ma formation à l' Université Nationale du Rwanda,
- Mr le Phn J. Berlo (Regipharm, Bruxelles) et son personnel, particulièrement Mme N. de Schepper pour la réalisation des essais in-vivo,
- Prof. Dr. S. Hoste (Laboratoire de Chimie Physique et Inorganique, Université de Gand) qui a déterminé la densité vraie (réelle) de l'isomalt,
- Mr O. Janssen (Laboratoire de Cristallographie, Université de Gand) pour sa franche collaboration lors de la réalisation des essais de diffraction aux rayons X,
- Prof. Dr. P. Simoens et Mr B. De Pauw (Département de Morphologie des Animaux Domestiques, Université de Gand) pour la photographie électronique,
- Micromeritics® (Diegem, Belgium) pour la détermination de la surface spécifique,
- Roquette (Lestrem, France) pour les échantillons de certains polyols livrés gracieusement,
- Mme K. Vermunicht et d'autres responsables au Cérestar pour leur franche collaboration lors de la réalisation des opérations de broyage et certains essais d'analyse thermique.

La réussite de ce travail dépend aussi du soutien moral et de l'encadrement social très chaleureux dont moi et ma famille avons joui, de la part des familles Kabanda, Brioen, Henrist, Jansegers, Evenblij et des responsables de l'OBSG. Qu'ils trouvent ici l'expression de notre sincère et profonde reconnaissance.

Mon épanouissement tout au long de ma formation au sein du Laboratoire du Professeur Remon émane aussi de beaucoup d'autres personnes. Je garde toujours un merveilleux souvenir des riches conseils scientifiques, services, gaieté, encouragement moral et encadrement social du Dr. D. Henrist. Je lui exprime à cette occasion ainsi qu'à sa famille mes sentiments de reconnaissance et de grande sympathie. Mes profonds remerciements s'adressent aussi au Dr. E. Adriaens ainsi qu'aux pharmaciens Dr. S. Corveleyn, Dr. S. Ingelbrecht, Dr. A. Vermeire, Dr. J. Voorspoels, Dr. F. Zhou, à mes collègues pharmaciens assistants: B. Vermeulen, C. Callens, C. De Brabander, A. Debunne, D. Ameye, G. Vergote, N. Huyghebaert, E. Mehuys, E. Keleb, P.A. Risha et particulièrement au Dr. F. Kiekens pour leurs multiples services, leur soutien tant scientifique, social que moral. Je ne peux non plus oublier les services et encouragements dont j'ai toujours

bénéficiés de la part de Mme K. Wullaert et Mr B. Vandenbussche. Je leur exprime ma grande sympathie. Ma profonde gratitude s'adresse aussi au Phn S. Chukwuemeke pour son aide et sa compagnie. Je garde aussi à coeur la grande amitié dont m'ont témoignée Mrs D. Tensy, M. De Meyer, H. Danstan, A. Msami, M. Córdoba Diaz, G. Masuki et Mlles M. De Ilardia-Arana, S. Perdiguero Barrio et Joke De Ridder. Qu'ils trouvent ici ma profonde reconnaissance pour leurs multiples services et leur compagnie.

Un grand merci également à tous mes confrères rwandais, compatriotes et amis qui, de près ou de loin, m'ont assuré un réconfort tant, professionnel, moral que social.

Enfin, à mon épouse Véronique, à nos enfants J. Paul et Olivier, qui m'ont toujours apporté chaleur, joie et encouragement, à nos parents, frères et soeurs ainsi qu'au peuple rwandais, je dédie ce travail.

Faustin Ndindayino

Gand, Janvier 2002

Avant-propos

Actuellement, la plupart des médicaments sont administrés sous forme de comprimés en raison de nombreux avantages y associés. La préparation des comprimés fait appel à des techniques traditionnelles (granulation humide ou sèche) ou à la compression directe. Etant donné l'importance accordée à la compression directe, l'introduction de nouveaux excipients s'impose et parmi ceux-ci le groupe des polyols a un intérêt crucial. De multiples raisons expliquent la nécessité de nouveaux excipients:

- La performance des excipients existants laisse à désirer suite à certains inconvénients qu'ils présentent dans la fabrication des médicaments.
- De nouveaux produits actifs sont incompatibles avec différents excipients existants.
- Une recherche orientée vers la découverte de nouveaux équipements de fabrication, particulièrement pour l'amélioration du rendement de façon que les limites de produits diluants actuellement utilisés pourraient être dépassées.

Le présent travail se propose de présenter l'isomalt, un disaccharide alcool, comme nouvel excipient potentiel dans la fabrication des comprimés par compression directe compte tenu de plusieurs avantages qu'il offre par rapport aux autres polyols lorsqu'ils sont utilisés dans les formulations pharmaceutiques et en particulier comme excipients dans la préparation des comprimés: saveur sucrée, bonne sensation dans la bouche, faible taux de calorie, acariogénicité, convenance aux diabétiques, faible hygroscopicité, etc…. Fait aussi l'objet de cette étude, l'évaluation de possibilités alternatives de fabrication des comprimés à base de l'isomalt par des moyens reposant sur un traitement de l'isomalt par une extrusion à chaud.

Ce travail débute par une étude comparative des propriétés physicochimiques de différents types d'isomalt suivi d'évaluation de l'aptitude à la compression directe de types potentiellement plus convenant à cette technique.

La seconde partie est consacrée au traitement de l'isomalt par l'extrusion à chaud dans le but d'améliorer sa comprimabilité directe et d'évaluer le moulage direct comme une technique alternative de production des comprimés à base d'isomalt.

La dernière partie consiste en une étude de biodisponibilité d'hydrochlorothiazide à partir des comprimés formulés avec l'isomalt par la technique de moulage direct.

Table des matières

Remerciements ……. 1

Avant propos ……. 4

Chapitre I. Aperçu théorique sur les polyols

I.1 Introduction ……. 5

I.2 Propriétés physicochimiques des polyols ……. 7

I.3 Innocuité et tolérance des polyols ……. 10

I.4 Emploi des polyols ……. 12

I.5 Polyols dans l'industrie pharmaceutique …… 13

I.6 Bibliographie ……..……...…… 20

Chapitre II. Evaluation des caractéristiques physicochimiques de l'isomalt (Palatinit®)

II.1 Introduction …… 24

II.2 Matériel et méthodes …… 29

II.2.1 Matériel ……..…… 29

II.2.2 Méthodes …..……. 30

II.2.2.1 Broyage et évaluation de la distribution de la taille des particules ……. 30

II.2.2.2 Détermination de la surface spécifique de l'isomalt …….. 31

II.2.2.3 Détermination de la porosité et des densités de l'isomalt …….. 32

II.2.2.4 Etude de la fluidité ……..…. 34

II.2.2.5 Evaluation de la cristallinité et du pouvoir hygroscopique ……... 35

II.3 Résultats et discussion …….. 36

II.3.1 Taille et distribution des particules ……. 36

II.3.2 Détermination de la fluidité de l'isomalt ……. 42

II.3.3 Cristallinité et isothermes d'adsorption ……. 46

II.4 Conclusions …… 48

II.5 Bibliographie …… 49

Chapitre III. Evaluation de la compression directe de l'isomalt

III.1 Introduction …… 52

III.2 Matériel et méthodes …… 55

III.2.1 Matériel …… 55

III.2.2 Méthodes …… 55

III.2.2.1 Compression …… 55

III.2.2.2 Influence du lubrifiant sur les propriétés de compression …… 56

III.2.2.3 Influence de l'écoulement du produit sur l'uniformité de masse des comprimés …… 56

III.2.2.4 Evaluation de l'écoulement …… 56

III.2.2.5 Etude de la friabilité des comprimés …… 57

III.2.2.6 Mécanisme de réduction du volume lors de la compression …… 57

III.3 Résultats et discussion …… 60

III.3.1 Influence du lubrifiant …… 60

III.3.1.1 Isomalt F …… 60

III.3.1.2 Isomalt C …… 60

III.3.2 Evaluation de l'uniformité de masse des comprimés …… 62

III.3.3 Amélioration de la fluidité …… 63

III.3.4 Comprimabilité de l'isomalt en présence d'un agent fluidifiant …… 64

III.3.4.1 Influence d'un agent fluidifiant sur la dureté des comprimés …… 64

III.3.4.2 Influence d'un agent fluidifiant sur l'uniformité de masse des comprimés et évaluation de leur friabilité …… 67

III.3.5 Mécanisme de réduction du volume sous l'effet de la pression …… 68

III.4 Conclusions …… 69

III.5 Bibliographie …… 70

Chapitre IV. Comprimés de paracétamol formulés avec l'isomalt

IV.1 Introduction ……. 73

IV.2 Matériel et méthodes ……. 73

IV.2.1 Matériel ……. 73

IV.2.2 Méthodes ……. 75

IV.2.2.1 Détermination du pouvoir diluant de l'isomalt et de l'influence d'un agent liant 75

IV.2.2.2 Influence de la précompression sur la dureté des comprimés …… 75

IV.2.2.3 Désintégration ……. 76

IV.2.2.4 Détermination de la vitesse de dissolution …….. 76

IV.2.2.5 Essai de stabilité des comprimés …….. 77

IV.3 Résultats et discussion …….. 78

IV.3.1 Pouvoir diluant de l'isomalt et effet d'un agent liant sur la comprimabilité de l'isomalt 78

IV.3.2 Influence de la double compression sur la comprimabilité de l'isomalt …… 81

IV.3.3 Etude comparative de la comprimabilité de l'isomalt à celle des autres polyols …… 82

IV.3.4 Friabilité et temps de désintégration des comprimés …….. 83

IV.3.5 Dissolution in-vitro du paracétamol …… 87

IV.3.6 Stabilité des comprimés de paracétamol formulés avec l'isomalt …… 87

IV.4 Conclusions …….. 90

IV.5 Bibliographie ……..…… 91

Chapitre V. Amélioration de la comprimabilité de l'isomalt par la technique de simple extrusion à chaud

V.1 Introduction ……... 94

V.2 Matériel et méthodes …… 99

V.2.1 Matériel ……... 99

V.2.1.1 Produits …… 99

V.2.1.2 Appareillage …….. 100

V.2.2 Méthodes …… 100

V.2.2.1 Extrusion à chaud …….. 100

V.2.2.2 Caractérisation de l'isomalt extrudé à chaud …….. 101

V.2.2.3 Fabrication des comprimés et leur caractérisation …….. 103
V.2.2.4 Etude de stabilité des propriétés physiques de l'isomalt extrudé …… 103
V.2.2.5 Stabilité physique des comprimés …… 104
V.3 Résultats et discussion ……..…… 104
V.3.1 Caractérisation de la poudre d'isomalt extrudé …… 104
V.3.1.1 Propriétés physiques générales …….. 104
V.3.1.2 Estimation de la stabilité par la mesure du temps de relaxation ……. 107
V.3.2 Caractéristiques physiques des comprimés placébo ……... 108
V.3.3 Caractéristiques physiques des comprimés hautement dosés en substance active …… 110
V.3.4 Effet des conditions de conservation sur la stabilité physicochimique de l'isomalt Extrudé …… 113
V.3.4.1 Conservation des échantillons sous humidités relatives élevées ……. 113
V.3.4.2 Conservation des échantillons sous humidités relatives faibles ……. 117
V.3.4.3 Influence des conditions de conservation sur les propriétés physiques des comprimés formulés avec l'isomalt thermiquement traité ……. 118
V.4 Conclusions …… 119
V.5 Bibliographie …… 120

Chapitre VI. Compression et moulage direct de l'isomalt co-extrudé avec une substance active

VI.1 Introduction …… 124
VI.2 Matériel et méthodes …… 126
VI.2.1 Matériel ……. 126
VI.2.2 Méthodes …… 127
VI.2.2.1 Co-extrusion des mélanges d'isomalt avec le paracétamol ..…… 127
VI.2.2.2 Fabrication des comprimés par la compression ……. 127
VI.2.2.3 Préparation des comprimés par la technique de moulage direct à chaud …… 128
VI.2.2.4 Caractérisation des produits …… 128
VI.2.2.5 Stabilité thermique des substances actives ……... 128
VI.2.2.6 Détermination de la formation des solutions solides …….. 129
VI.2.2.7 Caractérisation physique des comprimés ……. 130
VI.2.2.8 Evaluation de la stabilité physique des mélanges co-extrudés et des comprimés.. 130

VI.3 Résultats et discussion …… 131
VI.3.1 Caractéristiques de l'isomalt co-extrudé avec une substance active ……. 131
VI.3.1.1 Mélanges d'isomalt/paracétamol co-extrudés …….. 131
VI.3.1.2 Mélanges d'isomalt/HCT co-extrudés ……..…… 133
VI.3.2 Comprimabilité de l'isomalt co-extrudé avec le paracétamol ……. 134
VI.3.3 Moulage direct …….. 137
VI.3.4 Stabilité des mélanges co-extrudés et des comprimés …….. 140
VI.3.4.1 Influence des conditions de conservation sur la comprimabilité des mélanges co-extrudés …….. 140
VI.3.4.2 Stabilité des comprimés …….. 141
VI.4 Conclusions …… 143
VI.5 Bibliographie ..…….. 144

Chapitre VII. Biodisponibilité de l'hydrochlorothiazide chez l'homme à partir des comprimés moulés formulés avec l'isomalt

VII.1 Introduction …… 147
VII.2 Matériel et méthodes …… 148
VII.2.1 Matériel ……. 148
VII.2.2 Méthodes …… 148
VII.2.2.1 Formulations et fabrication des comprimés …… 148
VII.2.2.2 Evaluation de la dissolution in-vitro de l'hydrochlorothiazide …… 149
VII.2.2.3 Protocole d'étude de la biodisponibilité de l'hydrochlorothiazide …… 149
VII.2.2.4 Analyse chromatographique …… 150
VII.2.2.5 Validation de la méthode de CLHP …… 150
VII.2.2.5.1 Préparation des échantillons étalons …….. 151
VII.2.2.5.2 Stabilité de l'hydrochlorothiazide dans le plasma …… 151
VII.2.2.6 Analyse des échantillons prélevés …… 152
VII.2.2.7 Analyse pharmacocinétique …… 152
VII.3 Résultats et discussion …….. 152
VII.3.1 Validation de la méthode de CLHP …… 152
VII.3.1.1 Sélectivité …….. 152

VII.3.1.2 Analyse de la fonction de réponse ……. 154
VII.3.1.3 Fidélité ……... 155
VII.3.1.4 Exactitude et rendement d'extraction ……... 155
VII.3.1.5 Limites de détection et de quantification ……... 156
VII.3.1.6 Stabilité de l'hydrochlorothiazide dans le plasma …… 156
VII.3.2 Biodisponibilité de l'hydrochlorothiazide
…… 157
VII.3.2.1 Dissolution in-vitro ……. 157
VII.3.2.2 Analyse des échantillons prélevés ……... 157
VII.4 Conclusions ……... 161
VII.5 Bibliographie ……... 161
Résumé et conclusions ……... 163
Summary and conclusions ……... 167
Samenvatting en besluit …… 170

Chapitre I

Aperçu théorique sur les polyols

I.1 Introduction

Depuis plusieurs années, l'industrie alimentaire et pharmaceutique a utilisé le sucrose dans certaines préparations non seulement comme édulcorant mais aussi comme agent liant et diluant. Le sucrose (saccharose) est un carbohydrate disaccharide développé en Inde orientale à partir des cannes à sucre et exporté vers l'occident. Le sucre de betterave était connu comme originaire d'Egypte et de Rome et n'a pu être extrait sous forme de poudre cristalline à partir des racines qu'en 1747 en Allemagne, rendant ainsi possible sa production commerciale. Les sucres carbohydrates sont reconstitués par insertion du groupement (-CHOH-) dans la structure du glycolaldéhyde (diose) qui est l'aldéhyde le plus simple ou du dihydroxyacétone (triose) (Fig. I.1), toujours en liaison directe avec le groupement $-CH_2OH$ terminal jusqu'au nombre de carbones voulu. La synthèse à partir du glycolaldéhyde conduit à la production des carbohydrates *aldoses* tandis que la synthèse à partir du dihydroxyacétone donne les carbohydrates *acétoses* (Remington, 1980).

Vers le début du 19^{e} siècle, les risques sanitaires (caries dentaires, énergie calorique élevée, danger pour les diabétiques, etc…) associés à la consommation des carbohydrates étant devenus une préoccupation importante, la recherche fut orientée vers la mise au point de substituts du sucrose qui ont une saveur sucrée et exempts de risques physiologiques.

L'apparition des polyols vers les années 1930, en dépit de leur coût généralement plus élevé par rapport à celui du sucrose (Jana et col., 1994a,b), constitua une révolution dans l'industrie alimentaire et pharmaceutique. Les polyols sont des composés organiques dont la structure chimique est constituée d'une chaîne de carbones portant chacun une fonction

Glycolaldéhyde **Dihydroxyacétone**

Fig. I.1 Structures de base pour la synthèse des carbohydrates

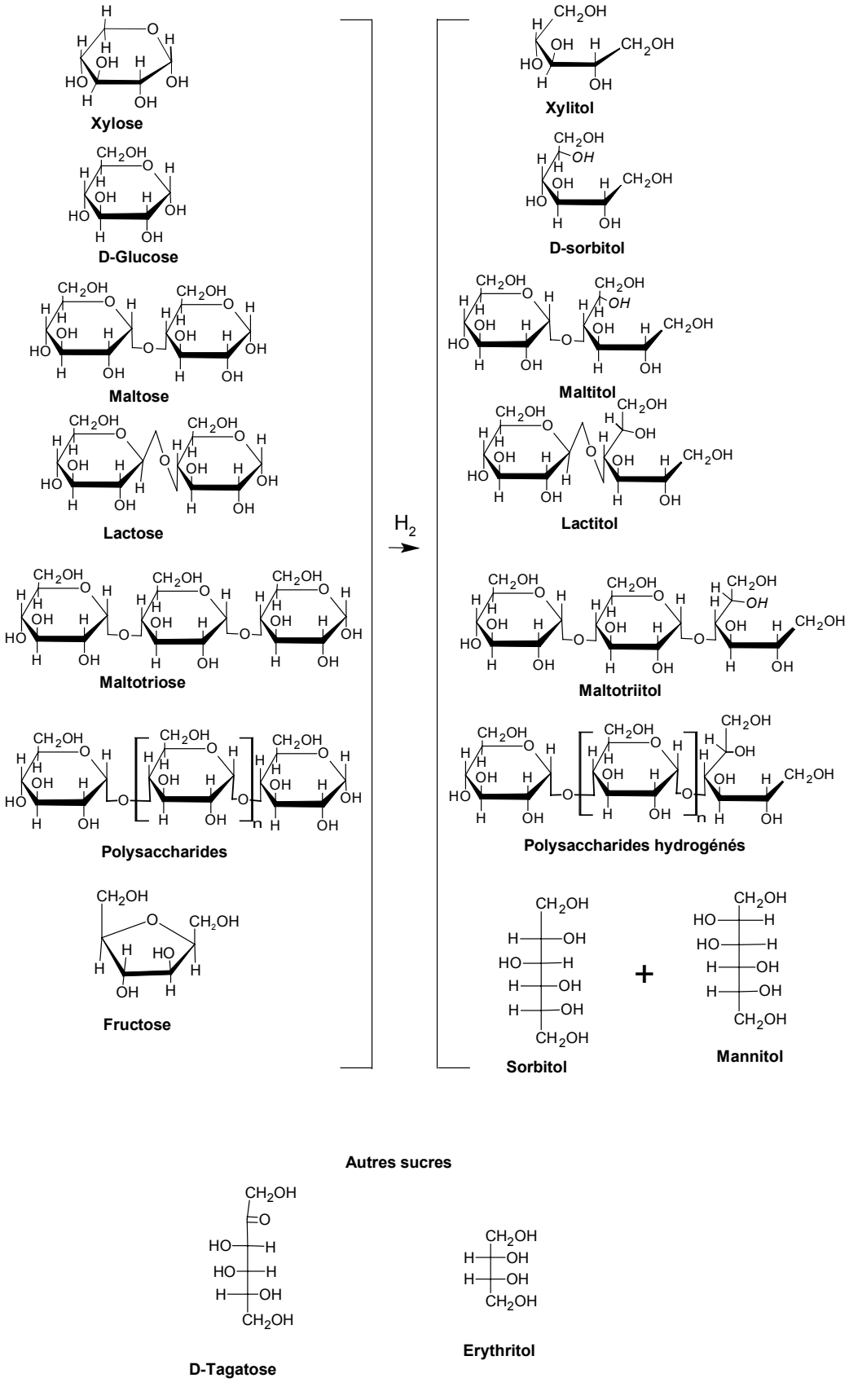


Fig. I.2 Quelques polyols et le principe général de leur synthèse

hydroxyle sans groupements reductibles. La plupart d'entre eux existent naturellement dans le règne végétal. Les polyols commercialisés sont surtout produits par réduction catalytique de sucres simples ou complexes, dont la fonction aldéhyde ou cétone se trouve ainsi remplacée par un groupement hydroxyle (Fig.I.2). Par cette technique, ils sont souvent obtenus en mélange avec leurs isomères à partir duquel ils sont isolés (Roquette, 1998) comme par exemple le sorbitol et le mannitol. Ils sont commercialisés sous forme poudreuse ou sirupeuse.

Outre la réduction chimique des carbohydrates correspondants, les polyols peuvent aussi être obtenus par production microbiologique à l'aide de cellules de *levures* utilisant le méthanol (Suryadi et al., 2000). Cette technique commence d'ailleurs à prendre le dessus à cause des difficultés de purification dans le cas de la réduction chimique. Par exemple, grâce à cette culture biologique, le D-fructose est converti en sorbitol et mannitol, le D-galactose en galactitol et le D-xylose en xylitol à l'aide de levures *Hansenula polymorpha* .

En raison de leurs propriétés spécifiques, ces polyols trouvent de nombreuses applications dans l'industrie alimentaire, pharmaceutique, cosmétique, etc… et sont classés en trois familles principales: les pentitols (xylitol), les hexitols (mannitol, sorbitol) et les polysaccharides hydrogénés (isomalt, lactitol, maltitol, maltotriitol). Actuellement, il existe plusieurs fabricants spécialisés dans la production et la commercialisation de ces produits (Jana et col., 1994a) tels que Roquette Frères (France), Eridania Béghin-Say Group (Belgium), SPI Polyols (USA), Xyrofin (UK); CCA Bio Chem (Pays Bas), etc….

I.2 Propriétés physicochimiques des polyols

Les propriétés physicochimiques des polyols sont présentées dans le Tableau I.1. Les polyols peuvent exister sous diverses formes polymorphiques, anhydres ou hydratées, présentant des propriétés physiques différentes telles que la solubilité, le point de fusion, etc….

Tous les polyols présentent généralement une saveur agréable et sucrée ne laissant pas d'arrière-goût. Leur profil gustatif et leur sensation buccale correspondent à ceux du saccharose. Certains polyols comme le xylitol et le maltitol présentent des propriétés édulcorantes intéressantes. Si l'on prend pour référence le sucrose en lui attribuant une valeur

Tableau I.1 Propriétés physicochimiques des polyols (Jana et col., 1994b; Levin et col., 1995; Xyrofin, 1995a; Dörr et Willibald-Ettle, 1996; Zumbé et col., 2001)

Propriétés	Sucrose	Sorbitol	Mannitol	Xylitol	Erythritol	Maltitol	Lactitol	Lactitol	Isomalt
Forme commerciale	Anhydre	Anhydre	Anhydre	Anhydre	Anhydre	Anhydre	Anhydre	Mono hydrate	di-hydrate
Poids moléculaire (g/mol)	342	182	182	152	122	344	344	362	355
Pouvoir édulcorant (x sucrose)	1.0	0.6	0.5	0.95	0.7	0.9	0.4	0.4	0.5
Energie disponible (kcal/g)	4	2.6	1.6	2.4	0.3	3	2	2	2
Solubilité aqueuse (%), 20 °C	67	73	20	63	37	60	-	52	25
Solubilité aqueuse (%), 50 °C	72	83	31	80	55	-	-	74	55
Déliquescence (%HR), 20 °C	84	74	94	82	91	89	54-90	90	85-90
Viscosité	faible	moyenne	faible	très faible	très faible	moyenne	très faible	très faible	forte
Point de fusion (°C)	184	99	165	94	126	147	150	96	145-150
Stabilité à la chaleur (°C)	160	> 160	> 160	> 160	> 160	> 160	> 160	> 160	> 160
Brunissement sous la chaleur	Non	Non	Non	Non	Non	Non	Non	Non	Non
Stabilité au pH	2-9	2-9	2-9	2-9	2-9	2-9	2-9	2-9	2-9
Enthalpie de dissolution (cal/g, 25 °C)	-4.3	-26.5	-28.9	-36.6	-23.7	-16.3	-	-13.9	-9.4
Sensation dans la bouche	fraîcheur	fraîcheur	fraîcheur	fraîcheur	fraîcheur	fraîcheur	fraîcheur	fraîcheur	fraîcheur

HR: humidité relative

-: absence de données

édulcorante de 1, il apparaît que le pouvoir édulcorant du xylitol et du maltitol est du même ordre. Pour d'autres polyols cette valeur varie entre 0.7 et 0.4. L'effet édulcorant des polyols est d'une grande importance dans le développement des produits sans sucre. Ils peuvent être utilisés pour avoir un effet édulcorant similaire au saccharose, particulièrement dans l'industrie pharmaceutique pour masquer le goût amer de certaines substances actives.

Si les polyols ont généralement un pouvoir édulcorant plus faible que celui du sucrose, des édulcorants forts (saccharine, cyclamate, aspartame, etc..) dont le pouvoir édulcorant est généralement 30 à 2500 fois plus élevé que celui du sucrose (Sardesai et Waldshan, 1991; Jana et col., 1994a; Mela, 1997) peuvent être utilisés pour obtenir un goût sucré voulu (Grenby, 1991).

En général, les polyols ont une bonne solubilité aqueuse qui varie d'un produit à l'autre et qui est fonction de la température. A l'exception du sorbitol, les polyols sont relativement moins hygroscopiques par rapport aux carbohydrates. Leur point de fusion est généralement élevé (Baudart, 1971), et varie selon la forme polymorphique. Contrairement aux carbohydrates, les polyols fondent sans décomposition chimique.

Aussi, ne possédant pas de groupements réductibles dans leur structure, les polyols sont dotés d'une forte stabilité chimique. En général, ils ne sont pas réactionnels ou soumis aux réactions associées aux carbohydrates, y compris le brunissement. Ils ne réagissent pas avec d'autres ingrédients tels que les acides aminés ou les protéines pour produire la réaction de Maillard (Fritzsching, 1993). Toutefois, ayant des groupements hydroxyles, ils peuvent interagir avec les fonctions acides de certains principes actifs comme l'acide acétylsalicylique (Laakso et col., 1982) et avec les agents oxydants (Handbook of Pharmaceutical Excipients, 1994; Crowley et Martini, 2001). Les polyols sont très stables dans une large fourchette de pH allant de 2 à 9, garantissant de nombreuses possibilités d'application. Cette inertie permet leur utilisation dans le cas d'une formulation renfermant des produits actifs hautement réactionnels. Les polyols, même à des concentrations très faibles, forment des solutions beaucoup plus résistantes à l'activité microbiologique, que le sucre.

Une propriété caractéristique pour tous les polyols est leur chaleur de dissolution négative qui provoque une sensation de fraîcheur dans la bouche. Celle-ci dépend de la chaleur spécifique (enthalpie de dissolution), de la solubilité du polyol à la température de la bouche (36.4 °C) et de la taille des cristaux (Baudart, 1971; Roquette, 1998; Zumbé et col.,

2001). Ceci explique pourquoi le sorbitol et le xylitol procurent la plus forte sensation de fraîcheur. Cependant, le mannitol, bien que son enthalpie de dissolution soit plus élevée que celle du sorbitol, n'offre qu'un faible effet rafraîchissant du fait de sa solubilité inférieure à celle du sorbitol.

I.3 Innocuité et tolérance des polyols

Mise à part le D-tagatose (Fig. I.2), la consommation des produits renfermant les carbohydrates conduit au développement de caries dentaires, obésité, diabète ainsi que des complications physiologiques y associées telles que les maladies cardiovasculaires, faiblesse chronique, satiété, etc… (Grenby, 1991; Handbook of Pharmaceutical Excipients, 1994; Mela, 1997). Le D-tagatose est un énantiomère du fructose, produit à partir du lactose. Il a aussi fait preuve de faible énergie disponible, d'acariogénicité et d'équivalent pouvoir sucrant (92%) par rapport au sucrose. Les doses de tagatose, pouvant provoquer l'effet laxatif, sont limitées à 40 g par repas (Levin et col., 1995).

Les polyols ne présentent aucun caractère toxique et, contrairement aux carbohydrates, ne constituent aucun risque nutritionnel (Mela, 1997), d'où l'évolution rapide de leur utilisation comme substitut des carbohydrates. Toutefois, les préparations alimentaires à base de sucrose et glucose sont encore disponibles étant donné leur coût moins élevé par rapport aux polyols. En cas d'utilisation comme additifs alimentaires, la dose journalière admissible (DJA) des polyols a été définie comme sans restrictions par le comité des experts de l'Organisation des Nations Unies pour l'Alimentation et l'Agriculture (FAO) et de l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS). Ceci signifie que sur base de données chimiques, biologiques et toxicologiques disponibles, la consommation des polyols dans les conditions normales d'utilisation n'entraîne aucun danger. Néanmoins, les limites de securité (20-60 g/repas) ont été établies par le Comité Scientifique Européen pour l'Alimentation (version 1984, actualisée en 1987) (Roquette, 1998; Handbook of Pharmaceutical Excipients, 1994). L'absorption intestinale des carbohydrates monosaccharides (glucose) se fait grâce à un mécanisme actif et ils sont ensuite totalement métabolisés en dioxyde de carbone (CO_2) et en eau; leur pouvoir calorique est estimé à 4 kcal/g. Par contre, au niveau de l'intestin grêle, les polyols sont absorbés par diffusion passive. Une faible fraction est métabolisée (par les enzymes insulino-indépendants), mais normalement il y a une excrétion, rénale ou biliaire, totale ou partielle du produit environ 3 h après son ingestion (Handbook of Pharmaceutical Excipients, 1994, Levin et col., 1995; Livesey, 2001). L'exemple typique est l'érythritol qui

connaît une importante absorption intestinale suivie d'une excrétion rénale et biliaire presque totale (Röper et Goossens, 1993). En revanche, lorsque les polysaccharides hydrogénés sont hydrolysés dans l'intestin grêle, le taux d'absorption augmente fortement. La lenteur de cette hydrolyse explique la faible réponse énergetique, insulinique et la variation limitée de l'index glycémique.

Tableau I.2 Propriétés physiologiques des polyols (Röper et Goossens, 1993; Jana et col., 1994; Levin et col., 1995; Koutsou et col., 1996)

Polyols	Insulinodépendance	Cariogénicité	Effet laxatif
Sucrose	Forte	Forte	Fort
Sorbitol	Néant	Faible	Fort
Mannitol	Néant	Faible	Très fort
Xylitol	Faible	Anti-	Fort
Erythritol	Néant	Néant	Très faible
Maltitol	Forte	Néant	Faible
Lactitol	Néant	Néant	Fort
Isomalt	Néant	Néant	Moyen

La fraction des polyols non absorbés est fermentée au niveau du côlon par des bactéries anaérobies conduisant à la formation d'acides gras (courtes chaînes), de gaz (le dioxyde de carbone, l'hydrogène et le méthane) et une perte d'énergie équivalente à 2 kcal/g (Blankers, 1995; Scheppach et col., 2001). De ce qui précède, la valeur calorique des polyols a été fixée à 2.4 kcal/g par la directive 90/496/CEE du Conseil Européen du 24 Séptembre 1990 soit 40% plus faible que celle des carbohydrates (4 kcal/g).

A l'inverse des carbohydrates, les polyols ne sont généralement pas fermentés par les bactéries de la plaque dentaire (*Streptococcus mutans, Streptococcus sanguis)* et ne sont donc pas transformés en acides déminéralisants (Mela, 1997; Livesey, 2001; Zumbé et col., 2001). La décalcification de l'hydroxyapatite de calcium (constitutive de l'émail dentaire) ne survient que lorsque le pH à la surface de la dent passe en dessous de 5.7. Certains polyols

sont même dotés de propriétés préventives contre les caries dentaires (Hamada et col., 1996; Gales et Nguyen, 2000; Cahen et col., 1993).

La consommation excessive des polyols peut être à l'origine de certains malaises d'où leur soumission à une législation qui, malheureusement, n'est pas internationalement standardisée (Howlett, 2001). D'après Roquette (1998) et Handbook of Pharmaceutical Excipients (1994), la consommation des polyols en quantité dépassant les normes acceptables (20-60 g par repas) établies par le Comité Scientifique Européen pour l'Alimentation peut engendrer des complications laxatives excepté l'érythritol ayant un taux d'absorption très élevé (Tableau I.2), bien que celles-ci ne soient pas considérées par l'Administration des Aliments et des drogues (FDA) comme un effet secondaire (Jana et col., 1994a; Levin et col., 1995; Livesey, 2001; Handbook of Pharmaceutical Excipients, 1994). En effet, étant non ou faiblement absorbés dans l'organisme au niveau du petit intestin, les polyols exercent un effet osmotique dans la lumière intestinale. Ceci augmente la quantité d'eau pouvant provoquer le borborygme, des douleurs abdominales, l'excés de flatuosités et la diarrhée à des doses élevées (Koutsou et col., 1996; Cummings et al., 2001). Toutefois, les gaz produits lors de la fermentation partielle des polyols dans le côlon pourraient atténuer cette diarrhée par réduction de l'osmolarité dans la lumière intestinale (Livesey, 2001). Le xylitol est soupçonné d'être carcinogène et d'interférer dans le système de métabolisation hépatique lorsqu'il est consommé régulièrement (Jana et col., 1994a). L'intensité de ces intolérances varie suivant la dose, la sensibilité individuelle, la présence simultanée d'autres produits dans l'intestin et la nature du polyol à cause de leur différence d'absorption (Koutsou et col., 1996; Marteau et Flourié, 2001).

I.4 Emploi des polyols

A part leur rôle édulcorant, les polyols sont utilisés dans l'industrie alimentaire (les boissons, confiserie tels que les chocolats, bonbons durs, sucres cuits, pâtes à mâcher, caramels mous, chewing-gums, dragées, sucettes, biscuits, crèmes glacées, pâtisserie, etc…) comme agents stabilisant, liant et/ou diluant. Les polyols assurent la conservation de denrées alimentaires en limitant principalement l'évolution de leur taux d'humidité et en maintenant leur souplesse initiale quelles que soient la durée et les conditions de stockage. Par exemple, le sorbitol, en raison de sa solubilité élevée dans l'eau, est utilisé dans diverses préparations comme un excellent mouillant. Les polyols trouvent aussi une application dans plusieurs autres domaines. Ils sont utilisés comme agents mouillants (sorbitol) dans la papeterie pour la

conservation de la teneur en eau nécessaire pour les caracteristiques spécifiques du papier ou comme additifs pour l'encre, grâce à leur caractère adhésif. Dans l'industrie cosmétique (pâtes dentifrices, shampooings, laits de beauté, crèmes à raser, cold creams, etc..), ils sont employés comme conditionneurs d'humidité à la place du glycérol grâce à de nombreux autres avantages qu'ils présentent tels que: maintien de la consistance des produits finis et amélioration de l'aspect, aucune action toxique ou irritante, goût agréable et sucré, action émolliente, amélioration de l'effet moussant et de l'adhésivité des poudres sur la peau, stabilisation de l'acidité de la bouche, etc…. Ils sont aussi employés comme assouplissant dans l'industrie du tabac, du textile, du cuir, du caoutchouc, etc… ou comme réactifs dans l'industrie chimique, par exemple dans la fabrication de polyuréthane (employé dans le vernissage), etc…. De plus, leurs propriétés physicochimiques et leurs profits sanitaires justifient bien les raisons de leur emploi dans l'industrie pharmaceutique (Baudart, 1971, Donnelly et col., 1991; Wilson et col., 1996; Eridania Béghin-Say Group, 2001).

I.5 Polyols dans l'industrie pharmaceutique

Les polyols, grâce à leur saveur sucrée, permettent de masquer le goût amer de certains principes actifs. Contrairement aux carbohydrates, la grande stabilité physicochimique et microbiologique ainsi que la neutralité chimique des polyols leur permettent des applications pharmaceutiques illimitées. De par leur faible valeur calorique, leur absence de toxicité et leur métabolisation indépendante de l'insuline, ils sont utilisés dans plusieurs préparations pharmaceutiques.

Certains polyols tels que le mannitol, le sorbitol, le xylitol, etc… sont employés dans les solutés injectables avec des avantages particuliers par rapport au glucose (Handbook of Pharmaceutical Excipients, 1994). Il a été prouvé par exemple que le sorbitol pénètre peu les hématies et que son pouvoir osmotique vis-à-vis de ces cellules reste acceptable, contrairement au glucose. Aussi, le lavage au sorbitol protégerait les hématies de l'homme et n'entraînerait pas de modification de leur volume. Ils peuvent être utilisés en radiologie pour accélérer le transit intestinal dans les examens de l'intestin grêle (Baudart, 1971). Grâce à leurs propriétés physicochimiques, un bon nombre de polyols trouve une application dans des formulations pharmaceutiques comme agents édulcorant, stabilisant, liant, diluant, etc…. Les solutions de mannitol étant diurétiques, leur utilisation est recommandée dans le traitement de certains oedèmes ou de l'hypertension intraoculaire (Roquette, 1998).

Récemment, les polyols ont attiré l'attention des galénistes dans le domaine de la compression directe suite aux avantages technologiques qu'ils présentent (Bowe, 1998): aptitude à la compression acceptable, facilité de pulvérisation, neutralité vis-à-vis d'autres ingrédients, possibilité de modifier leurs propriétés physiques étant donné leur bonne résistance à la température et au pH, leur solubilité dans l'eau, leur saveur sucrée, etc….

I.5.1 Sorbitol

Le sorbitol doit son nom aux baies de sorbier dont il a été extrait pour la première fois en 1872 (Roquette, 1998). Toutefois, sa production et son utilisation ne datent que de 1930 et sa commercialisation de 1940. Il est industriellement produit par hydrogénation catalytique du D-glucose obtenu par hydrolyse enzymatique de l'amidon. L'hydrogénation du D-glucose se traduit par addition d'une molécule d'hydrogène à la fonction aldéhyde qui, en raison de sa cyclisation se trouve sous forme d'un hémiacétal. La fonction aldéhyde ainsi réduite donne naissance à un groupe alcool primaire (Jana et col., 1994a). Le sorbitol existe sous plusieurs formes polymorphiques à savoir α, β, γ, Δ (Du Ross, 1984) dont la forme γ est la plus stable et la plus appropriée à la compression directe (Guyot-Hermann et col., 1985). Le sorbitol aurait une faculté de retarder la cristallisation des sucres (Jana et col., 1994a)

Le sorbitol est le plus compressible de tous les polyols sous forme cristalline (Bowe, 1998; Roquette, 1998). Une gamme de poudres cristallines de sorbitol, différentes selon leur granulométrie, est commercialisée sous l'appellation de Neosorb® (Requette, 1998). Le sorbitol instant (90% γ sorbitol) est le type le plus compressible (Schmidt, 1983; Basedow et col., 1986). Aussi, le sorbitol existe sur le marché sous des formes cocristallisées soit avec le principe actif ou d'autres polyols tels que le xylitol ou le mannitol pour parer au problème d'hygroscopicité (SPI Polyols™, 1995). Sous pression, le sorbitol se déforme surtout plastiquement (Schmidt, 1983).

I.5.2 Mannitol

Le mannitol, lui, doit son nom à la manne, exsudation sucrée du frêne dont il est le principal constituant. Aussi, on le trouve à l'état naturel dans les olives, les figues, certains champignons commestibles, etc…. Il est industriellement obtenu par hydrogénation catalytique du D-fructose produit à partir du sucre ou d'amidon hydrolysé et isomérisé. Un mélange équimoléculaire de D-sorbitol et D-mannitol est obtenu et ce dernier en est isolé, pouvant ainsi être cristallisé à l'état pur du fait de sa faible solubilité. Il est commercialisé

depuis 1940 (SPI Polyols™, 1995; Handbook Pharm. Exci., 1994) et se présente sous différentes formes polymorphiques (α, β, δ et une forme non identifiée) dont les formes α et β sont les plus commercialisées, la forme α étant la plus utilisée en compression (Debord et col., 1987; Burger et col., 2000). En dépit de sa meilleure comprimabilité, la forme δ n'est pas employée dans la préparation des médicaments étant donné qu'elle est moins disponible (Burger et col., 2000).

Le mannitol est utilisé en compression sous forme de granules depuis 1970 tels que le mannitol granulé 2080 (SPI Polyols™, 1995) et le Pearlitol® (Roquette, 1998). Durant la compression, le mannitol se déforme surtout plastiquement (Tabandeh et col., 1998). Sa comprimabilité est plus faible par rapport à celle du sorbitol mais sa faible hygroscopicité offre des avantages importants dans la stabilité du produit fini. Aussi, le mélange à base du mannitol cristallin est plus résistant aux problèmes de ségrégation en comparaison à celui du lactose anhydre, à cause de la surface irrégulière et poreuse des particules du mannitol (Staniforth et col., 1981). La comprimabilité du mannitol peut être davantage améliorée par traitement thermique (Kanig, 1964).

I.5.3 Xylitol

Découvert en 1891, le xylitol n'a été utilisé comme agent édulcorant que depuis les années 60. Il se trouve naturellement dans de nombreux légumes (choux-fleurs) et plus spécialement dans les fruits (fraises, framboises, etc…) et l'écorce de bouleau. Il est industriellement produit par hydrogénation catalytique du D-xylose (sucre de bois) obtenu par hydrolyse du xylane, hemicellulose extrait du bouleau (Jana et col., 1994a, Xyrofin, 1995a; Xyrofin, 1997b).

D'après Xyrofin (1997b), le xylitol convient mieux à la préparation des comprimés à sucer, mâcher, effervescents ainsi qu'à la fabrication des losanges. Lors de la compression, le xylitol se déforme surtout par fragmentation (Garr et Rubistein, 1990). Le produit original n'étant pas directement compressible (Laakso et col., 1982), les types granulés ont été spécifiquement développés pour la compression. Le Xylitab® existe en trois variétés (Xyrofin, 1996) dont le Xylitab® 200 (2% carboxyméthylcellulose de sodium) est le plus compressible (Morris et col., 1996). Aussi, le xylitol est commercialisé sous l'appellation de Xylisorb® (granulé) directement compressible (Roquette, 1998). Sjökvist et Nyström (1991)

et par la suite Serpelloni et Croisier (1995) ont réussi à améliorer la comprimabilité du xylitol à l'aide d'un traitement thermique.

I.5.4 Lactitol

Le lactitol fut découvert en 1920, mais n'est commercialement disponible que depuis 1980. Il n'existe pas dans la nature et est industriellement produit par hydrogénation catalytique du lactose (Jana et col., 1994a; Armstrong, 1998; Blankers, 1995). Il existe sous plusieurs formes cristallines anhydres ou hydratées mais la forme monohydratée est la plus stable et la plus commercialisée (Xyrofin, 1995b).

Le lactitol est utilisé dans la préparation des formes solides (comprimés, capsules, poudres) et liquides grâce à sa faible hygroscopicité et à sa bonne solubilité aqueuse (Xyrofin, 1995b; 1997b). A l'instar du xylitol, le lactitol se déforme par fragmentation lors de la compression (Armstrong, 1998). La comprimabilité du lactitol n'étant pas satisfaisante, des types granulés directement compressibles tel que le Finlac^{TM} DC renfermant 100% de lactitol, ont été développés (Xyrofin, 1997a). Les comprimés formulés avec le Finlac^{TM} DC ont fait preuve d'une large gamme de résistance diamétrale selon la force de compression appliquée et leurs propriétés n'étaient pas sensibles à la présence de lubrifiants (Armstrong, 1998). De plus, ces comprimés sont plus durs que ceux formulés à base de lactose ou de mannitol et peuvent être reformulés sans perte significative de dureté (Xyrofin, 1997a).

I.5.5 Maltitol

Le maltitol n'existe pas dans la nature et est produit par hydrogénation catalytique du maltose (présent dans le malt et industriellement obtenu par saccharification d'amidon purifié, au moyen de β-amylase). Il est plus résistant à la cristallisation que beaucoup d'autres polyols (Jana et col., 1994a).

Le maltitol cristallin est commercialisé sous l'appellation de Maltisorb® comme diluant dans la fabrication de comprimés et sachets ainsi que comme agent de dragéification (Roquette, 1998). Les caractéristiques physiques des comprimés formulés avec le maltitol peuvent être améliorées par traitement thermomécanique de ce produit (Serpelloni, 1990).

I.5.6 Erythritol

L'érythritol se trouve naturellement dans les algues et les champignons comme métabolite ou produit de stockage. On le trouve également dans les fruits (melons, raisins) et

dans les tissus ou liquides de l'organisme humain et animal (urines, plasma), et comme il est produit par les microorganismes, on le rencontre aussi dans les produits fermentés (vin, bière). Il fut initialement produit à l'échelle industrielle en 1993 et commercialisé principalement sur le marché japonais. Il est synthétisé à partir de l'amidon de blé ou de maïs par hydrolyse enzymatique conduisant à la formation du glucose qui, par la suite est fermenté (levure de fungi: *Moniliella pollinis*) (Röper et Goossens, 1993; Eridania Béghin-Say Group, 2001). Il n'a été que très récemment proposé pour la consommation humaine (Livesey, 2001), raison pour laquelle il n'est pas encore largement employé dans les préparations pharmaceutiques.

L'érythritol conviendrait bien comme diluant dans la fabrication des comprimés compte tenu de sa bonne comprimabilité, de son pouvoir édulcorant et de ses propriétés organoleptiques (Bi et col., 1999). Il est aussi utilisé comme produit de base pour la synthèse de tétranitroérythritol employé dans le traitement d'asthme et d'angine de poitrine (Röper et Goossens, 1993).

I.5.7 Isomalt

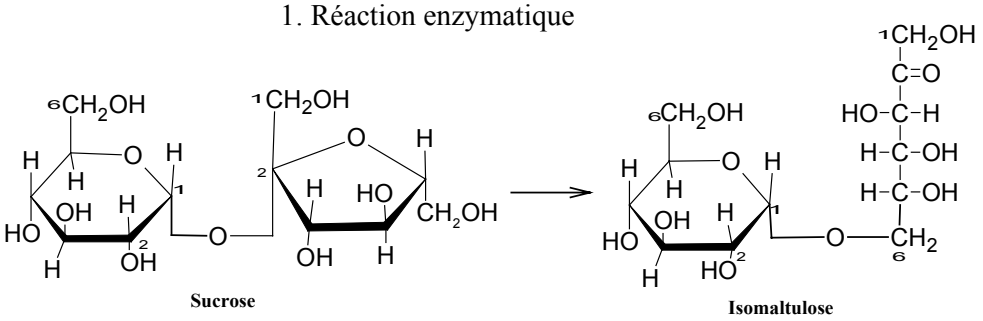
L'isomalt est un polyol disaccharide qui n'existe pas à l'état naturel. Découvert vers les années 1960, il est synthétisé à partir du sucrose. C'est une poudre cristalline blanche, inodore, ayant une saveur sucrée et soluble dans l'eau. Il est commercialisé en Europe depuis 1980 où il est exclusivement produit par Palatinit-Süßungsmittel, Allemagne, sous subvention de Züdsucker. L'isomalt, grâce à ses propriétés technologiques, n'a cessé d'inonder le marché industriel, spécialement en Suisse, premier pays européen consommateur des produits sans sucres. Il fut introduit dans ce pays en 1983 et y est actuellement utilisé dans environ 50% des produits sucrés (Schiweck et Munir, 1991). L'isomalt est utilisé dans une large variété de produits dans plus de 40 pays à travers le monde (Calorie Control Council, 1997). Sa commercialisation se fait sous une large gamme en fonction de la taille des particules (Fritzsching, 1993): type M (90% des particules: 0.50 - 3.5 mm), type F (90%: 200 - 700 µm), type C (90% < 400 µm) et type PF (90% < 100 µm).

I.5.7.1 Synthèse de l'isomalt

La synthèse de l'isomalt comprend deux étapes principales tel qu'illustré dans la figure I.3 (Sträter, 1989, Fritzsching, 1993):

1. Réaction enzymatique. Le laboratoire central de Südzucker a démontré que l'action isomérisante des microorganismes, *Protaminobacter rubrum,* transforme le sucrose non réductible en disaccharide réductible, l'α-D-glucopyranosyl-1,6-D-fructose. Ce nouveau produit a été nommé *isomaltulose* et a reçu comme nom de marque, *Palatinose*® faisant allusion à l'endroit où il a été découvert, Obrigheim in der Pfalz (en latin: Palatinum). La principale différence par rapport au sucrose est que la liaison α1-2 entre les composants du saccharose (glucose et fructose) est isomérisée en une liaison 1-6 beaucoup plus stable rendant ainsi l'isomaltulose considérablement plus résistant à l'activité acide, enzymatique et microbiologique.

1. Réaction enzymatique



2. Hydrogénation catalytique

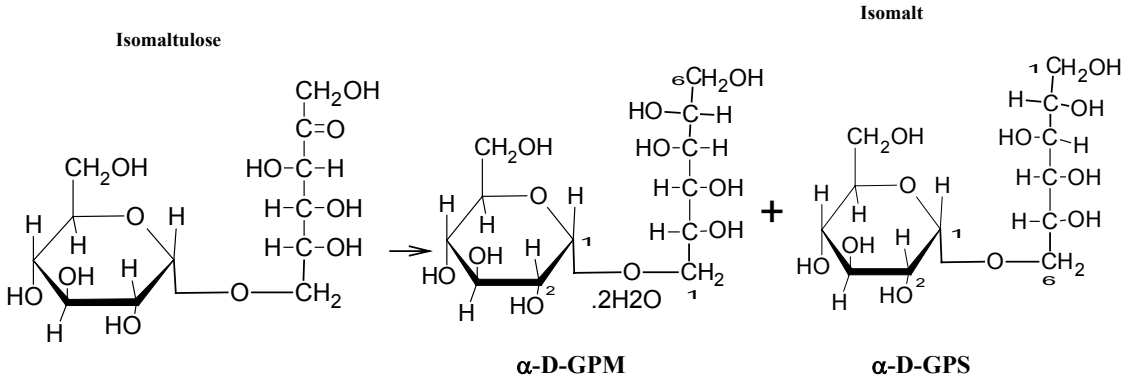


Fig. I.3 Réactions de synthèse de l'isomalt

2. Hydrogénation. Après cristallisation, l'isomaltulose est hydrogéné en présence de nickel de Raney comme catalyseur pour obtenir l'isomalt qui consiste en un mélange approximativement équimoléculaire de deux isomères disaccharides alcools à savoir l'α-D-glucopyranosyl-1,1-D-mannitol (GPM) et l'α-D-glucopyranosyl-1,6-D-sorbitol (GPS). Lors

du processus de cristallisation, le GPM cristallise avec deux molécules d'eau tandis que le GPS cristallise en forme anhydre et en conséquence, l'isomalt contient 5% d'eau de cristallisation.

I.5.7.2 Propriétés technologiques spécifiques à l'isomalt

L'isomalt, étant le seul polyol dérivé du sucrose, a des caractéristiques physicochimiques et organoleptiques assez similaires à celles du saccharose (Schiweck et Munir, 1991; Jana et col., 1994b) (Tableau I.1). Contrairement au sucrose, l'isomalt a une faible solubilité aqueuse et un pouvoir sucrant moins marqué. Cette faible solubilité lui confère un très faible effet rafraîchissant par rapport aux autres polyols. Cet effet rafraîchissant n'est désirable que pour quelques préparations tels que les produits renfermant du menthol (Sträter, 1989). L'isomalt possède aussi une forte résistance à la chaleur, ce qui suppose l'absence de caramélisation (Sträter, 1989, Fritzsching, 1993). Ainsi, l'isomalt est un produit idéal pour la cuisson, la boulangerie, l'extrusion, etc….

A la différence des autres polyols, les solutions préparées à base d'isomalt sont plus visqueuses (Tableau I.1) et ceci constitue un intérêt particulier dans la stabilisation des préparations liquides telles que les suspensions. De plus, les préparations renfermant l'isomalt ont une grande stabilité physicochimique par rapport aux autres polyols étant donné la résistance de l'isomalt à l'hydrolyse acide et à la dégradation enzymatique et microbiologique. D'un autre côté, l'isomalt est constitué d'agglomérats de cristaux très fins (< 5 μm) ayant une surface très irrégulière (Sträter, 1989; Fritzsching, 1993).

I.5.7.3 Propriétés physiologiques spécifiques à l'isomalt

L'isomalt est doté d'un très faible apport calorique. Ceci résulte de sa faible métabolisation qui est due principalement à sa grande stabilité biochimique. Au niveau de l'intestin grêle, l'isomalt n'est absorbé que très lentement du fait qu'il est moins digestible suite à sa forte résistance à l'hydrolyse acide et enzymatique. La grande fraction de la quantité ingérée est ainsi fermentée dans le côlon comme pour les autres polyols. Un bon nombre de pays européens ainsi que les Etats Unis et le Canada estiment la valeur calorique de l'isomalt à 2 kcal/g (Schiweck et Munir, 1991; Jana et col., 1994b). L'isomalt jouit d'une très bonne tolérance gastrointestinale étant donné son poids moléculaire élevé qui, en conséquence, lui confère une faible pression osmotique. Une dose journalière allant jusqu'à 50 g peut être consommée sans courir aucun risque laxatif (Sträter, 1989).

A l'instar des autres sucres alcools, l'isomalt est un succédané de saccharose avantageux pour les diabétiques et présente des propriétés intéressantes dans le domaine de la santé bucco-dentaire. Il joue un rôle à la fois thérapeutique et préventif contre les caries dentaires (Sträter, 1989; Schiweck et Munir, 1991; Fritzsching., 1993).

I.5.7.4 Applications pharmaceutiques

Les propriétés technologiques de l'isomalt donnent lieu à de nombreuses applications pharmaceutiques à la fois dans les préparations liquides et solides. Pour n'en citer que quelques exemples, l'isomalt est actuellement utilisé dans les poudres instantanées, les bonbons durs renfermant une substance active ainsi que dans la fabrication des comprimés (Coia et col., 1990).

C'est donc à plusieurs titres que se justifie l'étude de l'utilisation de l'isomalt comme agent liant et diluant dans le domaine de la fabrication des comprimés déstinés à l'administration par voie orale.

I.6 Bibliographie

Armstrong, A.N., 1998. Direct compression characteristics of granulated lactitol. *Pharm. Tech. Europe,* 10, 42-46.

Basedow, A.M., Möschl, G.A., Schmidt, P.C., 1986. Sorbitol instant - an excipient with unique tabletting properties. *Drug Dev. Ind. Pharm*., 12, 2061-2089.

Baudart, F., 1971. Le sorbitol. *Jouve*, Paris, France.

Bi, Y.X., Sunada, H., Yonezawa, Y., Danjo, K., 1999. Evaluation of rapidly disintegrating tablets prepared by direct compression method. *Drug Dev. Ind. Pharm*., 25, 571-581.

Blankers, I., 1995. Properties and applications of lactitol. *Food Tech*., 49, 66-67.

Bowe, K.E., 1998. Recent advances in sugar-based excipients. *Pharm. Sci. Tech. Today,* 1, 166-173.

Burger, A., Henck, J.O., Hetz, S., Rollinger, J.M., Weissnicht, A.A., 2000. Energy/temperature diagram and compression behavior of the polymorphs of D-mannitol. *J. Pharm. Sci*., 89, 457468.

Cahen, PM, Obrymusset, AM, Grange, D, Frank, RM, 1993. Caries prevalence in 6-year-old to 15-year-old french children based on the 1987 and 1991 national surveys. *J. Dent. Res*., 72, 1581-1587.

Calorie Control Council, 1997. Reduced calorie sweeteners: isomalt. electronic information. http://www.caloriecontrol.org/isomalt.html

Coia, Kenneth, A., Elkhart, I.N., Lynch, Michael, J., Bridgewater, N.J., 1990. Hard confections containing hydrogenated isomaltulose and medicinally active ingedient. *US Patent* No 4971798.

Crowley, P. and Martini, L., 2001. Drug-excipient interactions. *Pharm. Tech. Europe* 13, 26-34.

Cummings, J., Lee, A., Storey, D., 2001. Workshop: physiology and tolerance of LDCs. *Brit. J. Nutr*., 85, S59-S60.

Debord, B., Lefebvre, C., Guyot-Hermann, A.M., Hubert, J., Bouché, R., Guyot, J.C., 1987. Study of different crystalline forms of mannitol : comparative behaviour under compression. *Drug Dev. Ind. Pharm.,* 13, 1533-1546.

Donnelly, M.J., Stanfort, J.L., Still, R.H., 1991. The conversion of polysaccharides into polyurethanes: a review. *Carboh. Polym*., 14, 221-240.

Dörr, T. and Willibald-Ettle, I., 1996. Evaluation of the kinetics of dissolution of tablets and lozenges consisting of saccharides and sugar substitutes. *Pharm. Ind*., 58, 947-952.

Du Ross, J.W., 1984. Modification of the crystalline structure of sorbitol and its effects on tabletting characteristics. *Pharm. Tech*., 8, 42-53.

Eridania Béghin-Say Group, 2001. C☆Eridex, erythritol. Electronic information: http:www.eridex.com/html/techdata.html.

Fritzsching, B., 1993. Isomalt, a sugar substitute ideal for the manufacture of sugar-free and calorie-reduced confectionery. In: Conference Proceedings-Food Ingredients Europe. Maarssen, The Netherlands, pp. 371-377.

Gales, M.A. and Nguyen, T.M., 2000. Sorbitol compared with xylitol in prevention of dental caries. *Ann. Pharmacother*., 34, 98-100.

Grenby, T.H., 1991. Prospects for sugar substitutes. *Chem. Brit*., 27, 342-345.

Guyot-Hermann, A.M., Leblanc, D., Draguet-Brughmans, M., 1985. Gamma sorbitol as a diluent in tablets. *Drug Dev. Ind. Pharm*., 11, 551-564.

Hamada, S., Ooshima, T., Fijiwara, T., Minami, T., Kimura, S., 1996. Development of preventive measures based on the aetiology of dental caries: a review. *Microb. Ecol. Heal. Dis*., 9, 349-357.

Handbook of Pharmaceutical Excipients, 1994, 2nd edition. American Pharmaceutical Association (Washington, DC) and Royal Pharmaceutical Society of Great Britain (London), *Pharmacy Press*.

Howlett, J.F., 2001. Low-digestible carbohydrates: the regulatory framework. *Brit. J. Nutr*., 85, S55-S58.

Jana, A.H., Joshi, N.S.S., Sharma, A.M., 1994a. Sweeteners for frozen success: a review. *Austr. J. Dairy Tech*., 49, 98-109.

Jana, A.H., Prajapati, J.P., Joshi, N.S., 1994b. Bulking agents in low calorie frozen dairy desserts. *J. Soc. Dairy Tech.,* 47, 32-38.

Kanig, J.L., 1964. Properties of fused mannitol in compressed tablets. *J. Pharm. Sci*., 53, 188-192.

Koutsou, G.A., Storey, D.M., Lee, A., Zumbe, A., Flourie, B., leBot, Y., Olivier, P., 1996. Dose-related gastrointestinal response to the ingestion of either isomalt, lactitol or maltitol in milk chocolate. *Eur. J. Clin. Nutr.*, 50, 17-21

Laakso, R., Sneck, K., Kristoffersson, E., 1982. Xylitol and Avicel® PH 102 as excipients in tablets made by direct compression and from granulate. *Acta Pharm. Fenn.,* 91, 47-54.

Levin, GV, Zehner, LR, Saunders, JP, Beadle, JR., 1995. Sugar substitutes-their energy values, bulk characteristics and potential health benefits. *Amer. J. Clin. Nutr*., 62, S1161-S1168.

Livesey, G., 2001. Tolerance of low-digestible carbohydrates: a general view. *Brit. J. Nutr*., 85, S7-S16.

Marteau, P. and Flourié, B., 2001. Tolerance to low-digestible carbohydrates: symptomatology and methods. *Brit. J. Nutr*., 85, S17-S21.

Mela, D.J., 1997. Fat and sugar substitutes: implications for dietary intakes and energy balance. *Proc. Nutr. Soc.,* 56, 827-840.

Morris, L.E., Moore, J.C., Schwart, J.B. Z., 1996. Characterization and performance of new direct compression excipient for chewable tablets: Xylitab®. *Drug Dev. Ind. Pharm*., 22, 925-932.

Remington's Pharmaceutical Sciences, 16th Ed., 1980, *Merck publishing company*, Pennsylvania, U.S.A.

Röper, H. and Goossens, J., 1993. Erythritol, a new raw material for food and non-food applications. *Starch,* 45, S400-405.

Roquette, 1998. Polyols. Roquette Frères, 62080 Lestrem, Cedex, France.

Sardesai, V.M., Waldshan, T.H., 1991. Natural and synthetic intense sweeteners. *J. Nutr. Biochem*., 2, 236-244.

Scheppach, W., Luehrs, H., Menzel, T., 2001. Beneficial health effects of low-digestible carbohydrates consumption. *Brit. J. Nutr.,* 85, S23-S30.

Schiweck, H. and Munir, M., 1991. Isomalt (Palatinit®), a versatile alternative sweetener: production, properties and uses. *Abst. Pap. Am. Chem.*, 202, 5.

Schmidt, P.C., 1983. Tabletting characteristics of sorbitol. *Pharm. Tech*., 7, 65-74.

Serpelloni, M. and Croisier, A., 1995. Composition pulvérulente directement compressible et procédé d'obtention. *EP* No 0490768B1, 5 Apr.

Serpelloni, M., 1990. Maltitol poudre directement compressible et son procédé de préparation. *EP* No 0 220 103 B1, 28 Nov.

Sjökvist, E., Nyström, C., 1991. Physicochemical aspects of drug release. XI. Tabletting properties of drug dispersions using xylitol as a carrier material. *Int. J. Pharm*., 67, 139-153.

SPI Polyols™, 1995. Essential Ingredients for the confectionery, pharmaceutical and oral care industries. *Product brochure*. New Castle, USA.

Staniforth, J.N., Rees, J.E., Kayes, J.B., Priest, R.C., Cotterill, N.J., 1981. The design of a direct compression tableting excipient. *Drug Dev. Ind. Pharm*., 7, 179-190.

Sträter, P.J., 1989. Palatinit®, the ideal ingredient for confectionery. In: Conference Proceedings-Food Ingredients Europe. Maarssen, The Netherlands, pp. 260-266.

Suryadi, H., Katsuragi, T., Yoshida, N., Suzuki, S., Tani, Y., 2000. Polyol production by culture of methanol-utilizing yeast. *J. Biosci. Bioengen*., 89, 236-240.

Tabandeh, H., Zolfaghari, M.E., Bagheri, D., 1998. The effect of compression pressure on hardness value in Avicel, lactose and mannitol tablets. *J. Pharm. Pharmacol*., 50, 192.

Wilson, M.E., Hu, M., Kurth, M.J., Hsieh, Y.L., Krochta, J.M., 1996. Preparation and characterization of lactitol-based poly(ether polyol)s for rigid polyurethane foam. *J. appl. Polym. Sci*., 59, 1759-1768.

Xyrofin Ltd 1995b. Lactitol technical properties, *Product Brochure,* Surrey RH1 6YS, U.K.

Xyrofin Ltd, 1995a. Xylitol technical properties. *Product Brochure*, Redhill, UK

Xyrofin Ltd, 1996. Xylitab®, direct compressible xylitol. *Product Brochure*, Redhill, UK.

Xyrofin Ltd, 1997a. Finlac™ DC, directly compressible lactitol. *Product Brochure*, Redhill, U.K

Xyrofin Ltd, 1997b. Pharmaceutical. *Product Brochure*, Redhill, UK

Zumbé, A., Lee, A., Storey, D., 2001. Polyols in confectionery: the route to sugar-free, reduced sugar and reduced calorie confectionery. *Brit. J. Nutr.,* 85, S31-S45.

Chapitre II

Evaluation des caractéristiques physicochimiques de l'isomalt (Palatinit®)

II.1 Introduction

Les formes médicamenteuses solides sont les plus utilisées à cause de leur facilité d'administration et leur stabilité acceptable dans la plupart des cas. Pour leur préparation, on emploie des excipients dont le comportement varie d'un produit à l'autre et/ou d'une source à l'autre, suite à une différence possible de quelques propriétés physiques; d'où la nécessité de leur caractérisation physique (Banker et col., 1980).

Shah et col. (1983) ont démontré, en utilisant le sorbitol, le lactose, le saccharose, l'acétaminophène et le phosphate de calcium hydraté, que des produits pharmaceutiques chimiquement identiques mais provenant de sources différentes, n'ont pas forcément un comportement similaire lors de la compression directe. Du Ross (1984), à l'aide de la microscopie électronique, a prouvé l'existence de différences morphologiques de la structure cristalline de différents sorbitols de source variable. Ceci s'explique par le fait que le sorbitol existe sous différentes formes cristallines polymorphiques (α, β, γ, Δ) et une forme amorphe. Les différentes formes polymorphiques d'un produit solide présentent plusieurs propriétés physiques différentes telles que la solubilité, le point de fusion, la densité vraie, la forme des cristaux, l'aptitude à la compression, la fluidité ainsi que la stabilité (Wadke et col., 1980). Schmidt et Vortisch (1987) évaluèrent l'influence de la méthode de fabrication sur l'aptitude à la compression de différents types de sorbitol commercialisés. Les auteurs conclurent que la méthode de fabrication peut considérablement influencer les propriétés technologiques d'un produit par variation de son état physique, de la forme, la taille et la texture de la surface des particules. Ils démontrèrent que le sorbitol instant, produit par atomisation (spray drying), est constitué de particules ayant une surface très irrégulière favorisant la dureté des comprimés. Par contre, la compression du sorbitol préparé par fusion ou par cristallisation à partir d'une solution, donne des comprimés moins durs par rapport au sorbitol instant suite au lissage de la surface de ses particules.

Le plus souvent, les variations des propriétés physiques du produit pharmaceutique posent de sérieux problèmes technologiques à l'industrie pharmaceutique. De ce fait, la

connaissance parfaite des caractéristiques physicochimiques du produit pharmaceutique est d'une importance capitale pour le choix des techniques de fabrication, surtout pour la compression directe où le moindre changement des propriétés physiques du mélange peut conduire à une variation importante des caractéristiques physiques des comprimés.

Un grand nombre de produits se présente sous forme de poudres obtenues le plus souvent par broyage ou pulvérisation. Ce procédé conduit, par fragmentation mécanique, à une réduction des dimensions individuelles de morceaux solides augmentant ainsi la surface spécifique de la poudre (Aiache et col., 1989; Carstensen, 1993). Il faut toutefois souligner que le broyage très prolongé conduit à l'augmentation de l'énergie de la surface des particules et peut provoquer la destruction de la structure cristalline du produit. Le contrôle granulométrique de la poudre par différents procédés (le tamisage, la microscopie, le comptage électronique, le comptage optique automatique des particules, la perméamétrie à air, etc…) est une analyse de très grande importance pour déterminer la distribution de la taille particulaire. Agissant sur les paramètres tels que la surface, la taille, la forme ainsi que la distribution des particules, le procédé de broyage affecte aussi sensiblement plusieurs propriétés du produit nécessaires à l'assurance qualité des produits finis (Le Hir, 1997), telles que la fluidité des mélanges influençant le dosage ou la répartition volumétrique des poudres (comprimés, capsules, etc…), la vitesse de dissolution et donc la biodisponibilté des substances actives, l'homogénéité et la stabilité des mélanges, la qualité des comprimés (dureté, friabilité, délitement, etc…), le pouvoir adsorbant des poudres, etc….

La fluidité des poudres est une propriété technologique très importante qui affecte la performance du tamisage, du mélange, de la granulation et de la compression directe (Flemming et Mielck, 1995; Prescott et Barnum, 2001). En général, l'écoulement est médiocre quand une poudre est constituée de particules de taille inférieure à 50 μm. En effet, en dessous de cette limite les forces cohésives entre les particules sont plus fortes que les forces de gravitation. La diminution de l'écoulement des grosses particules est attribuée à la limitation relative à la différence entre la taille des particules et le diamètre de l'orifice à travers lequel le produit s'écoule. L'augmentation disproportionnée de la taille des particules par rapport à l'ouverture de l'orifice conduit à la perte d'écoulement par obstruction de l'orifice. Mises à part la taille et la forme des particules, la densité vraie influence aussi directement la fluidité des poudres qui, à son tour, affecte l'uniformité de masse du produit fini

(Führer, 1995). Les produits denses sont plus fluides étant donné que leur force de gravitation est plus élevée.

Lors de la compression ou de la fabrication des capsules, l'appareil règle le dosage de façon volumétrique (Aiache et col., 1989; Le Hir, 1997). Ainsi, l'uniformité de masse et la densité apparente doivent rester aussi constantes que possible durant la fabrication. Elles peuvent varier sous l'influence des interactions électrostatiques entre les particules de la poudre telles que les interactions liées aux charges triboélectrostatiques (dues aux collisions mutuelles entre les particules elles-mêmes ou avec la surface pariétale du mélangeur utilisé) qui ne sont ni reproductibles, ni uniformément distribuées dans le système.
Les densités, apparente et après tassement, par mesure de la compressibilité (l'index de compressibilité ou index de Carr), donnent des renseignements indirects sur la taille, la forme et la surface des particules, leur teneur en eau (humidité), leur porosité, les forces cohésives interparticulaires et en conséquence la fluidité du produit.

La fluidité d'un produit pharmaceutique est évaluée par la détermination des paramètres tels que l'angle de repos, la vitesse d'écoulement à travers un orifice, la densité vraie, la densité apparente et après tassement ainsi que leurs dérivés comme le facteur de Hausner et l'index de Carr ou index de compressibilité (Amidon, 1995; Flemming et Mielck, 1995). Tous ces paramètres dépendent des conditions expérimentales (humidité relative et la température), de la nature du produit (densité vraie et cristallinité ou état amorphe) et peuvent donner des renseignements indirects sur la surface, la distribution de la taille, la forme et la porosité des particules, etc….

Une grande surface particulaire est généralement désirable en pharmacotechnologie pour l'amélioration de la dissolution de produits pharmaceutiques solides, car la surface de contact entre produit et solvant est accrue. Toutefois, dans le cas des particules micronisées, il peut y avoir formation d'agglomérats particulaires suite à l'augmentation de l'énergie interfaciale du système, qui sont capables d'occasionner un faible degré de mouillage du produit. L'augmentation de la surface particulaire améliore aussi les propriétés de comprimabilité, puisque la surface de contact nécessaire à la formation des liaisons entre les particules augmente (Eriksson et Alderborn, 1995). Néanmoins, les particules très fines étant très cohésives, elles ont tendance à s'agglomérer et leur utilisation est limitée par le faible degré d'écoulement qui les caractérise (Führer, 1995). De ce fait, l'usage d'un mélangeur très efficace s'avère indispensable pour la désagglomération des particules, ainsi que l'utilisation d'un agent régulateur d'écoulement comme la silice pyrogénée

(SiO_2), le talc ou le stéarate de magnésium tant pour la séparation que pour la décharge des particules. Aussi, on peut procéder à l'augmentation de la taille des particules par granulation sèche ou humide (Lindberg, 1993).

La porosité, fraction des espaces vides inter- et intraparticulaires, est très importante pour la prévision du comportement de la poudre ou des granules lors de la compression. La réduction (compressibilité) du volume du produit sous pression est directement proportionnelle à la diminution en nombre et en dimensions des pores de tout le système (Carstensen, 1993; Paronen et Jukka, 1995). La densité vraie permet d'estimer le volume minimal que peut atteindre un produit sous compression, c'est à dire lorsque la porosité est nulle. Zuurman et col. (1994) ont étudié la relation entre la porosité, la densité apparente et la compression en utilisant le lactose granulé. Ils conclurent que la compression du produit à faible densité apparente et en conséquence à grande porosité totale, conduit à la production de comprimés dont les pores ont un diamètre moyen très réduit et à grande dureté. Ceci s'explique par le fait que les produits très poreux sont très fragmentables lors de la compression et par conséquent la surface spécifique à la formation des liaisons entre les particules est améliorée.

Lors de la formulation des médicaments, les propriétés technologiques des excipients, en particulier les sucres, peuvent varier considérablement en fonction de leur état physique (cristallinité, amorphisme ou état mixte). Ces formes sont principalement liées à la nature chimique du produit et aux techniques utilisées lors de sa préparation. Un solide est considéré comme cristallin, lorsque ses molécules sont ordonnées en réseau périodiquement reproductible en trois dimensions. Dans le cas contraire i.e lorsque les molécules sont complètement désordonnées, le produit est amorphe, et entre les deux extrêmes, des états transitoires peuvent exister (Newman, 1995a). Aussi, un solide est polymorphique lorsqu'il peut subir plusieurs modifications cristallines sous l'action de l'énergie. La forme obtenue avec une faible énergie est la plus stable, tandis que celle obtenue avec une grande énergie est la moins stable (forme métastable) avec un faible point de fusion, un taux de dissolution très élevé et une mauvaise stabilité chimique. De même, certaines substances peuvent être pseudopolymorphiques, c'est à dire qu'elles peuvent cristalliser avec une ou plusieurs molécules d'eau ou d'autres solvants organiques (Wadke et Jacobson, 1980; Ahlneck, 1993; Duddu et col., 1997). De ce qui précède, il est très important, au cours de l'étape de préformulation des médicaments, d'étudier la cristallographie du produit pour estimer sa pureté, sa stabilité physicochimique, son comportement lors de la compression, sa

solubilité (qui est également fonction de la morphologie des cristaux) durant le processus de fabrication ainsi que son interaction avec la vapeur d'eau du milieu environnant.

Les conditions environnementales telles que l'humidité, la température et les impuretés (air, eau, etc…) sont de grande importance dans la préparation des médicaments ainsi que leur conservation. L'humidité absorbée peut favoriser la dissolution du produit, affecter son écoulement et éventuellement sa stabilité chimique (Banker et col., 1980; Wells, 1988; Führer, 1995). Elle peut aussi considérablement influencer l'aptitude à la compression du produit et en conséquence la dureté des comprimés. Le taux d'humidité absorbée ou désorbée est fonction de la température, l'humidité relative, la durée de stockage et la nature physicochimique du produit. Comme les carbohydrates, les polyols ont tendance à réagir avec l'humidité de l'air du milieu de conservation, à cause de leur nature hydrophile (Hancock et Shamblin, 1998). En conséquence, la plupart des polyols absorbent plus ou moins l'humidité du milieu environnant généralement par des forces faibles d'interaction (les forces de Van der Waals) et formation de ponts hydrogènes (Armstrong, 1995; Hancock et Shamblin, 1998). L'eau absorbée peut avoir un impact très important sur les propriétés physicochimiques des polyols, et en conséquence sur leur utilisation ainsi que leur fonction dans la préparation des médicaments. Cette eau peut considérablement accélérer la dégradation par hydrolyse, les processus d'isomérisation et de cristallisation et altérer ainsi la structure physicochimique du produit. Aussi, l'eau ayant des propriétés plastifiantes, elle peut favoriser d'une façon assez significative la plasticité et l'élasticité des produits amorphes.

Ahlneck et Alderborn (1989) ont comparé la comprimabilité de différents matériaux hydrophiles (chlorure de sodium, saccharose, etc…) et relativement hydrophobes (acide acétylsalicylique, phosphate de calcium hydraté: Emcompress®) en fonction de l'humidité relative (HR) et à une température ambiante. Pour les produits solubles dans l'eau, les auteurs affirment que l'influence de l'HR sur la comprimabilité est très grande. La dureté des comprimés croît avec l'augmentation de l'HR en dessous de l'humidité relative critique (HR_o) et décroît au dessus de celle-ci. Pour les produits peu solubles dans l'eau, la dureté n'est pas sensiblement affectée par la variation de l'HR. En effet, pour les sels et beaucoup d'autres produits solubles dans l'eau, la formation des liaisons solides par recristallisation d'une petite fraction dissoute du produit, justifie l'amélioration de la dureté des comprimés, en dessous de l'HR_o. En dessous de cette limite, l'eau absorbée joue aussi le rôle de lubrifiant contre les frictions lors de la compression et de plastifiant, facilitant ainsi la déformation des particules au détriment de leur fragmentation. Toutefois, au

dessus de l'HR_o, il y a la condensation de l'eau autour des particules, suivie de délitement du produit et la déstabilisation totale des forces d'attraction intermoléculaires, ce qui a pour conséquence la fragilité des comprimés (Ahlneck et Alderborn, 1989; Danjo, 1993). Les polyols, à l'exception du sorbitol, sont généralement moins hygroscopiques.

Au début du développement d'une formulation pharmaceutique, la connaissance parfaite des caractéristiques physiques d'excipients à utiliser est d'un intérêt fondamental pour la prévision de la qualité de la forme pharmaceutique envisagée. Pour ce faire, ce chapitre est consacré à l'évaluation des propriétés physicochimiques de différents types d'isomalt par la mesure de certains paramètres qui, directement ou indirectement, influencent la fluidité en particulier et l'aptitude à la compression des mélanges en général.

II.2 Matériel et méthodes

II.2.1 Matériel

Les différents types d'isomalt utilisés figurent dans le Tableau II.1. Deux d'entre eux (broyats < 500 µm et < 300 µm) ont été obtenus par broyage d'isomalt granulé, à l'aide d'un moulin USCHL (Bavermeister Maschinenfabrik, Hamburg, Allemagne). Ce moulin est un broyeur à marteaux modifié où les particules sont écrasées entre le tamis et un rodoir tournant (12000 rpm), plutôt que par des barres métalliques rotatifs (hammers).
Pour le contrôle granulométrique de différents types d'isomalt, les tamis en acier inoxydable d'un diamètre de 20 cm, d'une hauteur de 5 cm et ayant une ouverture allant de 5 mm à 40 µm, ainsi qu'un dispositif mécanique d'agitation, Type VE1 (Retsch, Haan, Allemagne) sont utilisés. Un diffractomètre laser (Mastersizer, Malvern, Worc's, RU) est aussi utilisé pour la détermination de la taille des particules et leur distribution. De même, un microscope électronique Philips, model NEW XL30 (Eindhoven, Hollande), est utilisé pour l'étude morphologique des particules. La détermination de la surface spécifique des particules est réalisée au moyen d'un perméamètre à azote, Gemini 2360 (Micromeritics, Norcross GE, U.S.A).

La vitesse d'écoulement est déterminée à l'aide d'un entonnoir standard décrit dans la Ph. Eur. III (1997). Pour les produits à faible écoulement, l'utilisation d'un dispositif mécanique, Type 370 (Retsch, Haan, Allemagne) est nécessaire pour stimuler l'écoulement.

Tableau II.1 Différents types d'isomalt utilisés

Types d'isomalt (Palatinit®)	Lot	Sources
- Granules (90%: 0.5 - 3.5 mm)*	-	Eridania Béghin-Say Group, Vilvoorde, Belgique
- Broyat < 0.5 mm	-	"
- Broyat < 0.3 mm	-	"
- M (90%: 0.5 - 3.5 mm)*	- L 615 IDD	Palatinit-Süßungsmittel, Mannheim-Allemagne
- F (90%: 200 - 700 µm)*	- L 615 IDD	"
- C (90% < 400 µm)*	- L 643 IMB	"
- PF (90% < 100 µm)*	- L 704 OMB	"

*Taille des particules des matériaux tels qu'ils sont reçus du fabricant

La porosité est mesurée à l'aide d'un porosimètre à intrusion de mercure (Auto Pore III 9410, Micromeritics, Zaventem, Belgium). Un cylindre gradué de 100 ml est utilisé pour la mesure de la densité apparente et un dispositif entasseur (Engelsmann, Ludwigshafen, Allemagne) pour la détermination de la densité après tassement. La densité vraie est mesurée au moyen d'un pycnomètre à hélium (Accupyc 1330, Micromeritics, Norcross, U.S.A.). La cristallinité est examinée à l'aide d'un diffractomètre aux rayons X, D 5000, Cu, Kα (Siemens, Allemagne) et un titrateur DL 35 Karl Fischer (Mettler-Toledo, Bruxelles, Belgique) est utilisé pour la mesure du taux d'humidité lors de l'étude du pouvoir hygroscopique.

II.2.2 Méthodes

II.2.2.1 Broyage et évaluation de la distribution de la taille des particules

L'isomalt granulé (0.5 – 3.5 mm) est broyé avec un taux d'alimentation de ± 20 g/s à l'aide d'un broyeur à marteaux modifié muni de tamis ayant une ouverture de 500 et 300 µm.

Pour l'analyse granulométrique par tamisage (USP XXIII, 1995), chaque tamis est d'abord taré. Ensuite, tous les tamis sont superposés de façon que les dimensions des mailles aillent en décroissant du tamis supérieur au tamis inférieur avec un fond récepteur. Un échantillon de 50 g de chaque type d'isomalt est alors placé sur le tamis supérieur, puis couvert d'un couvercle adéquat. L'ensemble est ensuite soumis pendant 5 min, aux vibrations mécaniques de 2 mm d'amplitude, produites par un dispositif mécanique. La fraction **Q** de l'échantillon receuillie sur chaque tamis est pesée pour la détermination du diamètre moyen, $\mathbf{D_m}$, à partir de l'équation (II.1) ainsi que

d'autres paramètres caractérisant la granulométrie de l'échantillon tel que le pourcentage de passage, **P (**Carstensen, 1993).

$$D_m = \frac{\sum Q d_m}{\sum Q} \qquad \text{(II.1)}$$

où $\mathbf{d_m}$ est le diamètre moyen d'ouverture de deux tamis consécutifs.

Pour la détermination de la taille des particules et leur distribution, la méthode de diffraction au laser est aussi appliquée (Randall, 1995) en utilisant un diffractomètre laser (Mastersizer, Malvern, Worc's, RU).

L'analyse morphologique des particules est réalisée au moyen d'un microscope électronique, pour les types F et PF ainsi que pour le broyat < 500 µm. Pour une meilleure conductivité électrique, chaque échantillon est couvert d'une fine couche d'or (± 10 nm).

II.2.2.2 Détermination de la surface spécifique de l'isomalt

La surface spécifique, pour chaque type d'isomalt, est déterminée à l'aide d'un perméamètre à azote sur un échantillon de ± 1 g dans des conditions opératoires suivantes: une pression de saturation, $\mathbf{P_o}$ (763.66 mm Hg), le temps et le taux d'évacuation respectivement de 1 min et 30.0 mm Hg/min avec un intervalle d'équilibrage de 5 s. La surface spécifique, **S**, est déterminée suivant l'équation (II.2) reposant sur le volume de gaz adsorbé, $\mathbf{V_m}$, pour la formation d'une couche monomoléculaire de gaz autour des particules de l'échantillon et à la surface des pores intraparticulaires.

$$S = \frac{V_m A N}{m W} \qquad \text{(II.2)}$$

où **A** est la surface de contact d'une molécule de gaz adsorbée sur l'échantillon (0.1620 nm^2 pour l'azote); **N**: nombre d'Avogadro (6.10^{23}); **m**: volume molaire du gaz; **W**: poids de l'échantillon.

Deux méthodes sont utilisées pour la détermination du volume, $\mathbf{V_m}$ (Newman, 1995b):

- La méthode aux points multiples, basée sur l'équation (II.3) de B.E.T (Brunauer, Emett, Teller) utilisant plusieurs pressions relatives (P/P_o):

$$\frac{1}{V_g\left(\frac{P_o}{P}-1\right)} = \frac{1}{V_m C} + \frac{C-1}{V_m C}\left(\frac{P}{P_o}\right) \qquad \text{(II.3)}$$

Où $\mathbf{V_g}$ est le volume du gaz adsorbé par 1 g d'échantillon (adsorbant); **P** la pression du gaz et **C** la constante d'affinité entre le gaz et l'échantillon.
Les valeurs de $\mathbf{V_m}$ et de **C** sont calculées à partir de la pente $(C-1)/V_m.C$ et de l'intercept $1/V_m.C$ d'une courbe $1/V_g.[(P_o/P)-1]$ en fonction de P/P_o

- La méthode au point simple utilisant une seule pression relative est applicable lorsque la valeur de C est très élevée. Ainsi, l'intercept $1/V_m.C$ est estimée à zéro par rapport à la pente et l'équation de B.E.T est simplifiée comme suit:

$$V_m = V_g(1 - \frac{P}{P_o}) \qquad \text{(II.4)}$$

II.2.2.3 Détermination de la porosité et des densités de l'isomalt

La porosité est mesurée au moyen d'un porosimètre d'intrusion de mercure (Newman, 1995b). Le mercure a l'avantage d'être un liquide non mouillant ne pouvant pénétrer dans les pores que sous l'effet de la pression. En effet, sous l'action de la pression, un certain volume de mercure contenu dans le tube calibré du pénétromètre, entre dans les pores de l'échantillon se trouvant au fond du pénétromètre. Plus la pression augmente, plus le liquide pénètre dans les pores les plus étroits. La réduction du volume de mercure enregistrée au niveau du tube, correspond au volume des pores, rempli de mercure, sous une certaine pression donnée.
La taille (diamètre), **D**, des pores est fonction de la pression, **P**, exercée (pour l'intrusion du liquide dans les pores de l'échantillon) selon l'équation (II.5) de Washburn, les pores étant supposés cylindriques.

$$D = (\frac{1}{P})\, 4\gamma\cos\alpha \qquad \text{(II.5)}$$

où α et γ sont respectivement l'angle de contact (130^o) entre le mercure et l'échantillon et la tension à la surface du liquide (485.0 dynes/cm pour le mercure).

Les pores de grandes dimensions (360 – 36 μm) sont mesurés à basse pression (de 3.4 Pa jusqu'à la pression atmosphérique: 101.4 Pa) et les pores très étroits (36 – 0.003 μm) à haute pression (de 101.4 Pa à 413.4 MPa) sur un échantillon de ± 1 g dans les conditions expérimentales suivantes : la pression d'évacuation est de 30 μm Hg, le temps d'évacuation de 5 min tandis que le temps d'équilibrage est de 15 s. Les produits très poreux (isomalt PF, le Type C et les broyats) sont d'abord séchés à 40 ^oC pendant plus d'une heure pour faciliter le processus d'évacuation. Cette

méthode est actuellement beaucoup utilisée. Néanmoins, elle présente pas mal de sources d'erreurs:

- A haute pression, la compressibilité du produit (surtout pour les produits très poreux) et le rétrécissement des larges pores peuvent fausser les résultats.
- Les valeurs de tension à la surface et de l'angle de contact, considérées constantes, peuvent varier suivant le produit.
- Certains produits nécessitent l'évacuation des gaz.

La densité apparente, ρ_a, pour chaque type d'isomalt, est mesurée en introduisant un échantillon de 50 g dans un cylindre gradué de 100 ml à l'exception du type PF pour lequel un échantillon de 25 g est utilisé compte tenu de sa forte porosité interparticulaire impliquant un grand volume d'échantillon. Le volume initial de l'échantillon, $\mathbf{V_i}$, est mesuré et utilisé pour la détermination de la densité apparente (Newman, 1995b, Hassan et col., 1997). La densité après tassement est en quelque sorte une extension de la mesure de la densité apparente. Après la détermination de ρ_a, le cylindre est directement soumis à des secousses à l'aide d'un dispositif mécanique d'agitation. Le volume de l'échantillon est enregistré toutes les 50 secousses jusqu'au volume constant, $\mathbf{V_c}$, (entre 350 et 550 secousses) à partir duquel la densité après tassement, ρ_e, est déterminée. Par la suite, l'index de compressibilité ou index de Carr, $\mathbf{C_i}$ et le facteur de Hausner, $\mathbf{H_f}$ sont déterminés suivant respectivement les équations (II.6) et (II.7):

$$C_i = \frac{(V_i - V_c)100}{V_i} \quad \text{ou} \quad C_i = \frac{(\rho_e - \rho_a)100}{\rho_e} \qquad \text{(II.6)}$$

$$H_f = \frac{\rho_e}{\rho_a} \qquad \text{(II.7)}$$

Aussi, la fraction solide, $\mathbf{F_s}$, est déterminée pour chaque type d'isomalt à partir des densités vraie et apparente selon l'équation (II.8) (Williams III et McGinity, 1987; Wells, 1988):

$$F_s = \frac{\rho_a 100}{\rho_v} \qquad \text{(II.8)}$$

A partir des résultats obtenus, l'évaluation comparative d'écoulement de différents types d'isomalt est réalisée suivant le Tableau II.2.

Tableau II.2 Classification de l'écoulement selon les valeurs limites de certains paramètres (Lieberman et col., 1988)

Index de Carr		**Facteur de Hausner**	
Limites (%)	*Fluidité*	*Limites*	*Fluidité*
5 - 15	Excellente	< 1.25	Bonne
12 - 16	Bonne	> 1.5	Faible
18 - 21	Passable		
23 - 35	Faible		
33 - 38	Très faible		
> 40	Trop faible		

La densité vraie est mesurée pour les types F, C et PF ainsi que le broyat < 500 µm, au moyen d'un pycnomètre à hélium (Newman, 1995b). Le principe est basé sur la diminution de la pression $\mathbf{P_1}$ du gaz qui devient $\mathbf{P_2}$ dans la cellule dont le volume $\mathbf{V_c}$ contient une certaine quantité, **Q** de l'échantillon, lorsque le gaz passe dans la cellule d'expansion ayant un volume, $\mathbf{V_e}$ jusqu'à l'équilibre. La densité vraie, ρ_v, est déterminée à partir du volume $\mathbf{V_p}$ de l'échantillon donné par l'équation (II.9). Cette méthode est la plus utilisée pour la détermination de la densité vraie, car elle est très rapide, plus précise (± 0.02%), facile à effectuer et non toxique.

$$V_p = V_c - \frac{V_e}{\frac{P_1}{P_2} - 1} \qquad \text{(II.9)}$$

II.2.2.4 Etude de la fluidité

La fluidité de différents types d'isomalt est évaluée par la détermination de la vitesse d'écoulement et de l'angle de repos (Amidon, 1995):

• **La vitesse d'écoulement** est déterminée selon la méthode décrite dans la Ph. Eur III (1997). Pour chaque type d'isomalt, un échantillon de 50 g est soumis au libre écoulement dans un entonnoir standard en verre, à l'exception du type F pour lequel un échantillon de 100 g est utilisé pour faciliter la mesure du déplacement du papier. Des vibrations mécaniques sont nécessaires pour stimuler l'écoulement de l'isomalt type PF, les broyats < 500 et < 300 µm ainsi que le type C.

La vitesse d'écoulement, $\mathbf{V_e}$, est déterminée à partir du graphique tracé continuellement à l'aide d'un enregistreur sensible à la masse du produit écoulé et dont la vitesse du papier est de 1 cm/s. La vitesse d'écoulement est fonction du diamètre de l'orifice à travers lequel le produit s'écoule. Il faut noter que la détermination de l'écoulement libre reste toujours irréalisable pour les produits moins fluides en dépit d'utilisation des vibrations mécaniques permettant d'activer le passage du produit à travers l'orifice de l'entonnoir.

• **L'angle de repos** est déterminé en laissant la poudre s'écouler à travers un entonnoir centré au milieu d'une boîte de Pétri (ayant un diamètre de 9.2 cm) jusqu'au débordement de la boîte. Et l'angle de repos, α, est déterminé selon l'equation (II.10) à partir de la hauteur, **H**, et du rayon, **r** (de la base) du tas cônique formé.

$$\mathrm{Tg}\alpha = \frac{H}{r} \qquad \text{(II.10)}$$

Cette méthode est facile à réaliser, mais elle est moins précise. Elle ne parvient pas à dégager la distinction entre des produits aux légères différences d'écoulement. De même, au cours de l'expérience, on peut enregistrer des problèmes inévitables de consolidation du système, d'aération et de ségrégation des particules qui peuvent sensiblement influencer la reproductibilité des résultats.

II.2.2.5 Evaluation de la cristallinité et du pouvoir hygroscopique

La cristallinité est étudiée par la diffractométrie aux rayons X de l'isomalt PF et F à une longueur d'onde de 1.5406 Å. Le principe est basé sur la projection d'un faisceau de rayons X à la surface de l'échantillon (Suryanarayanan, 1995). Pour les produits cristallins (structure périodique en trois dimensions), les treillages de même périodicité provoquent la diffraction de la lumière au même angle de diffraction et en conséquence ont un même pic dans le spectre (USP XXIII, 1995). Les diffractogrammes sont obtenus avec une tension de 40 kV et un courant de 50 mA à une vitesse de 1°/min pour 2θ dans une fourchette de $2° < 2\theta < 90°$.

Pour l'étude du pouvoir hygroscopique, les échantillons d'isomalt type PF, C et F sont sélectionnés et placés dans des chambres à différentes humidités relatives (HR) constantes: 25, 45, 65, 75, 85 et 95% à une température ambiante de 25 ± 2 °C. Ces différentes conditions sont obtenues à l'aide de solutions saturées de sel, respectivement l'acétate de potassium, le carbonate de potassium, le nitrate d'ammonium, le chlorure de sodium, le chlorure de potassium et le sulfate

de potassium. Tous les échantillons sont gardés à chaque HR jusqu'à une teneur constante en eau, suivant l'ordre croissant de l'humidité relative pour l'étude du pouvoir d'absorption d'eau et de l'humidité relative critique (HR_o), ensuite suivant l'ordre décroissant pour l'étude de la désorption (Kontny et Zografi, 1995). La teneur en eau pour chaque échantillon est déterminée à l'aide de la méthode titrimétrique de Karl Fischer. De l'eau distillée est utilisée comme référence standard. Un échantillon de 100 à 150 mg est introduit dans le récipient de titrage et agité dans du méthanol exempt d'eau pendant 2 min à 180 rpm avant titrage.

II.3 Résultats et discussion

II.3.1 Taille et distribution des particules

Les résultats de la détermination de la taille moyenne des particules, D_m, par le tamisage, présentés dans les Tableaux II.3; II.4; II.5 et II.6 constituent la moyenne de quatre essais effectués pour chaque type d'isomalt. La technique de broyage, utilisée, a permis d'obtenir une poudre fine dans les deux cas (broyage sur tamis 300 et 500 µm). Partant d'un produit dont les particules sont grosses: granules ayant un D_m de 2061.9 µm (Tableau II.3), le D_m devient 109.0 µm (90% < 250 µm) pour l'isomalt broyé sur le tamis 500 µm et 102.4 µm (90% < 180 µm) pour le type broyé sur le tamis 300 µm (Tableau II.4).

La faible différence de taille moyenne, D_m, des particules de poudres obtenues par les deux broyages, serait due non seulement à la faible différence d'ouverture des tamis utilisés, mais aussi à la grande fragmentation de l'isomalt (Sträter, 1989). Ceci justifie également pourquoi la taille moyenne des poudres obtenues est de loin inférieure à l'ouverture des tamis utilisés pour le broyage. Comme le saccharose (sucrose), carbohydrate dissaccharide très fragmentable (Sträter, 1989; Nyström et Karehill, 1995) et produit-mère dont est dérivé l'isomalt, celui-ci peut aussi, dans la routine, être broyé en très fines particules utilisables dans certaines préparations pharmaceutiques ou nutritionnelles.

Les Tableaux II.5 et II.6 présentent la moyenne des résultats obtenus par tamisage respectivement de l'isomalt F, C et PF. Les résultats obtenus pour chaque type d'isomalt concordent aux prévisions présentées dans le Tableau II.1: type F (D_m: 383.9 µm et 98%: 180 - 710 µm), type C (D_m: 144.1 µm et 92% < 315 µm) et le type PF (D_m: 44.7 µm et 90% < 90 µm). La taille moyenne des particules et leur distribution sont déterminées à l'aide de la méthode de diffraction au laser (Randall, 1995) (Tableau II.7).

Tableau II.3 Détermination de la taille moyenne de l'isomalt granulé (produit original) par tamisage (n = 4).

d (µm)	d_m (µm)	Q (g)	$Q.d_m$
5000	-	0	0
3150	4075	4.47 ± 1.47	18215.3 ± 5971.5
2000	2575	20.26 ± 1.57	52169.5 ± 4049.8
1400	1700	10.80 ± 0.86	18360.0 ± 1464.5
1000	1200	8.06 ± 1.14	9672.0 ± 1363.6
500	750	5.86 ± 1.33	4395.0 ± 998.9
250	375	0.40 ± 0.16	150.0 ± 60.9
0	125	0.09 ± 0.04	11.3 ± 4.8
Total		**49.94 ± 0.02**	**102973.0 ± 6486.6**
D_m (µm)		**2061.9 ± 129.2 µm**	

d: maille du tamis; **d_m**: diamètre moyen de la maille du tamis;
Q: quantité retenue; **D_m**: taille moyenne des particules.

Tableau II.4 Résultats obtenus par tamisage de l'isomalt broyé < 300 µm et < 500 µm (n = 4)

d (µm)	d_m (µm)	Broyat < 300 µm			Broyat < 500 µm		
		Q(g)	P (%)	$Q.d_m$	Q (g)	P (%)	$Q.d_m$
3150	-	0	100.0±0.0	0	0	100.0±0.0	0
2080	2615	0.06 ± 0.02	99.9±0.1	156.9±34	0	100.0±0.0	0
710	1395	0.12±0.06	99.6±0.1	167.4±38.2	0.15±0.06	99.7±0.1	209.3±82.1
500	605	0.24±0.06	99.2±0.2	145.2±34.9	0.18±0.04	99.3±0.0	108.9±26.1
315	408	0.62±0.06	97.9±0.3	253.0±26.1	0.86±0.06	97.6±0.1	350.9±26.7
250	283	1.20±0.06	95.5±0.3	339.6±15.0	1.50±0.10	94.6±0.1	424.5±28.9
180	215	2.80±0.58	89.9±0.9	602.0±125.9	3.78±0.08	87.1±0.1	812.7±16.6
125	153	4.38±0.22	81.2±0.5	670.1±33.3	5.72±0.26	75.6±0.1	875.2±39.3
90	108	6.82±0.66	67.5±1.7	736.6±72.3	7.42±0.08	60.8±0.4	801.4±8.8
63	77	21.26±0.60	25.0±2.3	1637.0±46.2	18.04±0.10	24.7±0.4	1389.1±7.5
40	52	5.40±0.56	14.2±1.7	280.8±28.6	7.52±0.10	9.7±0.2	391.0±4.7
0	20	7.22±0.88	0	144.4±17.5	4.96±0.08	0	99.2±1.7
Total		**50.12±0.08**		**5133.0 ±92.0**	**50.13 ±0.01**		**5462.1 ±39.5**
Dm (µm):		**102.4 ± 1.9**			**109.0 ± 0.8**		

Tableau II.5 Détermination de la taille moyenne des particules de l'isomalt F par tamisage (n = 4)

d (µm)	d_m (µm)	Q (g)	P (%)	$Q.d_m$
800	-	0.00 ± 0.00	10.0 ± 0.0	0.0 ± 0.00
710	755	0.07 ± 0.02	99.9 ± 0.0	52.0 ± 12.9
500	605	2.99 ± 0.74	93.9 ± 1.5	1809.0 ± 445.6
315	408	35.43 ± 1.84	23.0 ± 3.7	14455.4 ± 750.5
250	283	7.00 ± 1.23	9.0 ± 2.5	1981.0 ± 348.1
180	215	3.96 ± 1.07	1.1 ± 2.1	851.4 ± 229.5
0	90	0.57 ± 0.12	0	51.3 ± 10.8
Total		**50.02 ± 0.04**		**19200.9 ± 473.6**
D_m (µm)			**383.9 ± 9.4**	

Tableau II.6 Détermination de la taille moyenne (D_m) des particules de l'isomalt C et PF par tamisage (n = 4)

d (µm)	d_m (µm)	Palatinit C			Palatinit PF		
		Q (g)	P (%)	$Q . d_m$	Q (g)	P (%)	$Q.d_m$
900	-	0.00 ± 0.00	100.0 ± 0.0	0.0 ± 0.0	0.00 ± 0.00	100.0 ± 0.0	0.0 ± 0.0
710	805	0.06 ± 0.01	99.9 ± 0.0	48.3 ± 6.6	0.00 ± 0.00	100.0 ± 0.0	0.0 ± 0.0
500	605	0.54 ± 0.02	98.8 ± 0.0	326.7 ± 9.9	0.00± 0.00	100.0 ± 0.0	0.0 ± 0.0
315	408	3.37 ± 0.05	92.1 ± 0.1	1375.0 ± 21.5	0.00 ± 0.00	100.0 ± 0.0	0.0 ± 0.0
250	283	3.12 ± 0.05	85.8 ± 0.1	883.0 ± 13.7	0.12 ± 0.02	99.8 ± 0.0	34.0 ± 4.6
180	215	6.55 ± 0.04	72.7 ± 0.1	1408.3 ± 9.2	0.40 ± 0.04	99.0 ± 0.1	86.0± 7.4
125	153	8.58 ± 0.03	55.6 ± 0.1	1312.7 ± 4.6	1.14 ± 0.04	96.7 ± 0.1	174.4 ± 5.4
90	108	6.78 ± 0.01	42.0 ± 0.0	732.2 ± 1.0	3.46 ± 0.30	89.8 ± 0.6	373.7 ± 32.6
63	77	9.23 ± 0.04	23.5 ± 0.1	710.7 ± 3.4	6.42 ± 0.68	76.9 ± 1.4	494.3 ± 52.4
40	52	5.08 ± 0.37	13.4 ± 0.7	264.2 ± 19.5	9.48 ± 0.38	58.0 ± 0.8	493.0 ± 19.8
0	20	6.62 ± 0.42	0	132.4 ± 8.4	29.06 ± 1.26	0	581.2 ± 25.2
Total		**49.93 ± 1.05**		**7193.5 ± 38.7**	**50.08 ± 0.08**		**2236.6 ± 67.8**
D_m (µm)			**144.1 ± 0.8**			**44.7 ± 1.5**	

Tableau II.7 Détermination de la taille moyenne des particules par la diffraction laser (n = 3)

Isomalt	D_m (µm)	d_{50}(µm)
F	391.9 ± 10.8	383.9 ± 10.4
C	157.9 ± 5.7	114.2 ± 1.8
Broyat < 500 µm	98.9 ± 8.9	63.2 ± 0.4
Broyat < 300 µm	90.5 ± 3.8	48.6 ± 2.8
PF	37.3 ± 1.5	27.4 ± 0.1

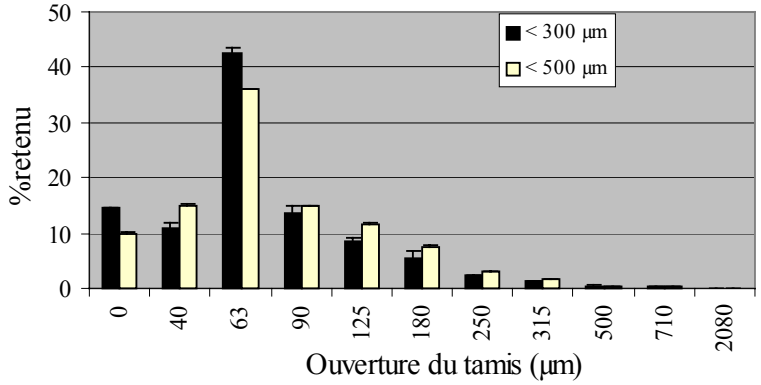


Fig. II.1 Distribution de la taille des particules de l'isomalt broyé

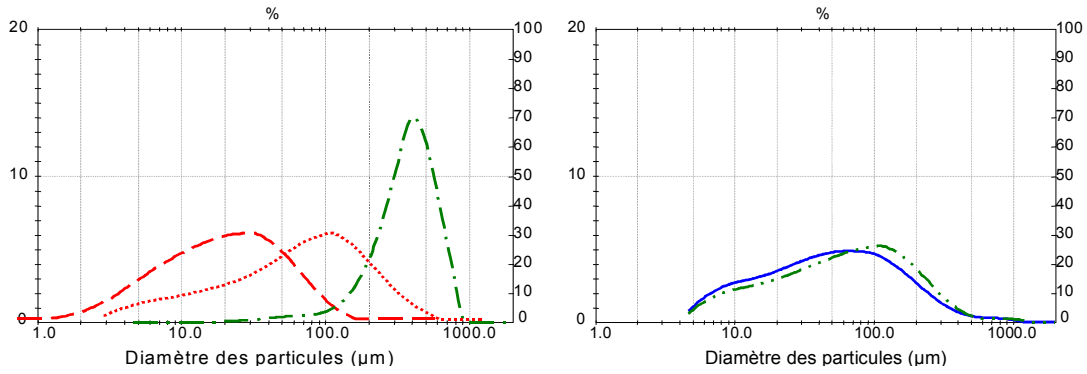


Fig. II.2 Distribution de la taille des particules par la méthode laser: Isomalt Type F ((– · –); Type C (·····); Type PF (– – –); broyat < 500 µm (– ·· –) et broyat < 300 µm (—)

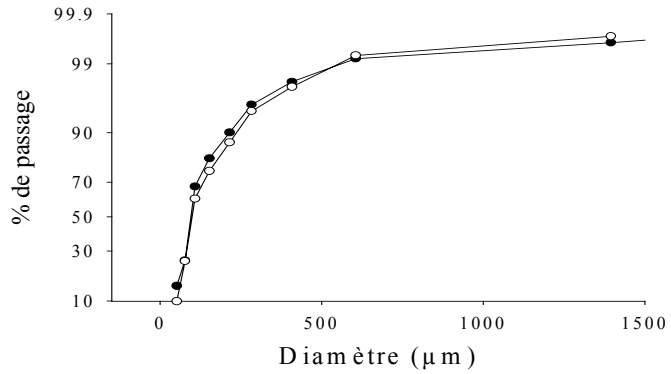


Fig. II.3 Distribution de la taille des particules de l'isomalt broyat < 300 µm (●) et < 500 µm (❍)

Les figures II.1 et II.2 illustrent respectivement la distribution par tamisage, de la taille des types de broyats et la distribution par diffraction au laser, des différents types d'isomalt. La taille des particules de poudres broyées est très variable et leur distribution n'est pas normale étant donné que la courbe de probabilité (Fig. II.3) des pourcentages de passage à travers différentes mailles n'est pas une droite (Carstensen, 1993; Randall, 1995). Ceci serait dû au degré de fragmentation de l'isomalt qui est assez élevé lors du broyage. Même les photos électroniques de l'isomalt broyé (Fig. II.4a) mettent en évidence, dans les espaces interstitiels entre les grosses particules, un enchevêtrement d'une masse importante de très fines particules (< 60 µm), soit 24.7% et 25.0% respectivement pour les poudres broyées < 500 µm et < 300 µm (Tableau II.4). Par conséquent, l'écoulement de ces poudres en souffrirait, suite aux grandes forces cohésives de ces fines particules (Carstensen, 1993). De même, les produits C et PF (dont la fraction de très fines particules est nettement plus grande) semblent aussi polydispersés (Fig. II.2) et ceci est confirmé par microscopie électronique (Fig. II.4b). Par contre, les particules du type F se présentent sous forme de cailloux presque de même taille (Fig. II.2 et Fig. II.4c) et ont une surface rugueuse (Fig. II.4d).

La taille moyenne des particules de la plupart d'autres polyols directement compressibles (Tableau II.8) se situe entre celle de l'isomalt F et le type C, respectivement 383.9 µm (Tableau II.5) et 144.1 µm (Tableau II.6). Ainsi, les propriétés physiques liées à la taille des particules de ces polyols seraient relativement intermédiaires entre celles de l'isomalt F et C. Ces deux types constituent donc la fourchette de la taille des particules de l'isomalt convenant à la compression directe.

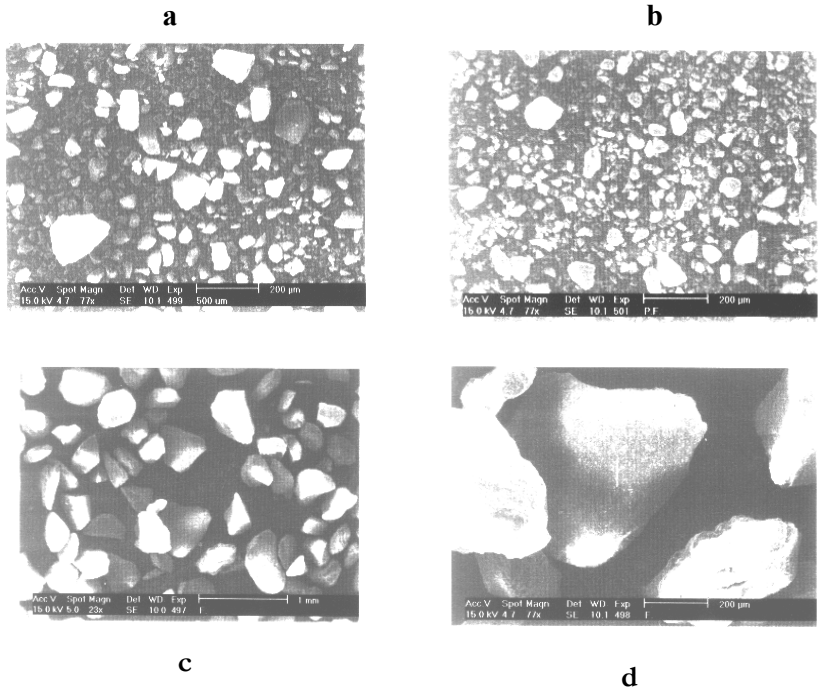


Fig. II.4 Photos prises par microscope à balayage électronique: isomalt broyat < 500 µm (a); type PF (b); type F (c,d)

Tableau II.8 Taille et distribution particulaires théoriques des autres polyols utilisés dans la fabrication des comprimés

Produits	Taille (D_m) et distri- bution des particules	ρ_v (g/cm^3)	H_f	C_i	Références
Xylitab® 100	D_m: 257 µm, 70%: 170 – 300 µm	1.5	1.13	11.1	Morris et col., 1996; Xyrofin, 1996
Xylitab® 200	D_m: 219 µm, 70%: 170 – 300 µm	1.5	1.11	9.5	Morris et col., 1996; Xyrofin, 1996
Finlac™ DC (lactitol granulé)	D_m: 250 µm	-	1.17	-	Hassan et col., 1997; Xyrofin, 1997
Pearlitol® MG	D_m: 350 µm	1.5	1.16	14.1	Handbook Pharm. Excip. II, 1994
Sorbitol granulé	20% < 125 µm; 45%: 152 – 250 µm	1.5	1.27	21.5	Shah et col., 1983; Handbook Pharm. Excip. II, 1994

ρ_v: densité vraie

Les résultats obtenus lors la détermination de la surface spécifique, à l'aide de l'adsorption de gaz (points multiples et point simple), sont présentés dans le Tableau II.9. Pour la méthode aux points multiples, la validité des résultats est confirmée étant donné que le coefficient de correlation

est de l'ordre de 0.9999 (Newman, 1995b). Aussi, la constante d'affinité, **C**, entre le gaz et l'échantillon étant assez élevée, l'application de la méthode au point simple est aussi justifiée. Les résultats obtenus par l'application des deux méthodes sont assez similaires.

A l'examen de ces résultats, nous constatons que la surface spécifique augmente avec la diminution de la taille des particules et en conséquence avec la diminution de l'écoulement et l'augmentation de la porosité de l'échantillon. La surface particulaire de l'isomalt F et C respectivement 0.58 m^2/g et 0.82 m^2/g semble être relativement différente de celle des autres polyols directement compressibles à l'exception du sorbitol compressible dont la surface spécifique (> 1 m^2/g) est plus ou moins comparable à celle du type C (Bowe et col., 1997). La plupart de ces polyols possèdent une faible surface spécifique (Bowe et col., 1997; SPI Polyols, 1997) qui serait plutôt comparable à celle du type M (0.08 m^2/g), tel que le sucrose contenant le sorbitol (0.08 – 0.17 m^2/g).
La taille moyenne des particules de la plupart d'autres polyols étant intermédiaire entre celle du type F et C comme vu précédemment, cette différence de surface spécifique serait principalement due à la porosité intraparticulaire qui serait plus élevée chez l'isomalt du fait de sa structure constituée d'agglomérats de très fines particules (Sträter, 1989).

Tableau II.9 Evaluation de la surface spécifique de l'isomalt par la méthode d'adsorption de gaz

Isomalt	Points multiples (B. E. T.)			Point simple	
	S (m^2/g)	R^2	C	(P/Po)	S (m^2/g)
M	0.08	0.9999	34.0	0.27498328	0.08
F	0.58	0.9998	57.8	0.27530578	0.55
C	0.82	0.9999	51.9	0.30057386	0.81
Broyat < 500 µm	1.07	0.9999	67.0	0.30046398	1.04
Broyat < 300 µm	1.31	0.9999	44.4	0.25035783	1.23
PF	1.83	0.9999	41.3	0.30051539	1.74

S: surface spécifique; **R^2**: coefficient de correlation, **C**: constante d'affinité; **P/Po:** pression relative

II.3.2 Détermination de la fluidité de l'isomalt

Pour la détermination de la vitesse d'écoulement et de l'angle de repos, quatre essais sont réalisés et la moyenne des résultats obtenus figure dans le Tableau II.10. Manifestement, l'angle de repos est inversement proportionnel à la vitesse d'écoulement. Aussi, remarque t-on, comme

prévu, que la vitesse d'écoulement augmente avec la taille des particules pour tous les types d'isomalt, à l'exception du type M. Celui–ci possède une faible vitesse d'écoulement par rapport à celle du type F suite aux problèmes d'obstruction de l'orifice de l'entonnoir occasionnés par la grande taille de ses particules. Ainsi, la vitesse d'écoulement croît dans l'ordre suivant: PF < broyat 300 µm < broyat 500 µm < C < M < F. Considérant l'angle de repos, l'isomalt M est légèrement plus fluide que le type F, et les deux types répondent aux normes d'angle de repos, définies dans la littérature (19.3 – 45^{o}) pour un écoulement acceptable (Amidon, 1995). Toutefois, le type F est préférable, puisqu'il n'est pas soumis aux limitations de vitesse d'écoulement et présente par conséquent moins de fluctuations d'écoulement que le type M.

Le Tableau II.11 montre la moyenne des résultats obtenus lors de la détermination de la porosité totale, la densité vraie, les densités apparente et après tassement ainsi que les dérivés qui en découlent. Les densités apparente et après tassement augmentent directement avec la taille des particules, tandis que l'index de compressibilité, $\mathbf{C_i}$, le facteur de Hausner, $\mathbf{H_f}$ et la porosité totale (inter- et intraparticulaire), **e**, sont inversement proportionnels à la taille des particules (Carstensen, 1993; Newman, 1995b), à l'exception de l'isomalt C. Ceci serait dû au pouvoir de réarrangement des particules qui est plus favorisé pour l'isomalt C que pour le type F. La densité après tassement est, non seulement influencée par la taille des particules, mais aussi par leur forme et leur possibilité de réarrangement (Newman, 1995b). En effet, la distribution de la taille des particules du type C étant très variable, les petites particules, par tassement, occupent des espaces interstitiels entre les grosses particules, et ainsi le volume diminue davantage en faveur de la densité.

Tableau II.10 Vitesse d'écoulement et angle de repos des différents types d'isomalt (n = 4)

Types d'isomalt	Vitesse d'écoulement (Ve)		Angle de repos (α)	
	L (cm)	Ve (g/s)	H (cm)	α (°)
M (500 – 3500 µm)	4.6 ± 0.2	10.9 ± 0.4	3.5 ± 0.2	37.3 ± 1.7
F (200 – 600 µm)	6.8 ± 0.2**	14.7 ± 0.4	3.6 ± 0.2	38.0 ± 2.5
C (< 400 µm)	6.0 ± 0.6 *	8.3 ± 0.8	4.8 ± 0.2	46.2 ± 2.5
Broyat < 500 µm	6.2 ± 1.0 *	8.1 ± 1.3	5.6 ± 0.3	50.6 ± 3.7
Broyat < 300 µm	6.7 ± 1.5 *	7.5 ± 1.6	5.9 ± 0.2	52.1 ± 2.5
PF (< 100 µm)	7.2 ± 0.5 *	6.9 ± 0.5	6.1 ± 0.3	53.0 ± 3.7

L: Déplacement du papier; **H**: hauteur du cône formé
*Utilisation de vibrations pour faciliter l'écoulement.
** Utilisation d'un échantillon de 100 g au lieu de 50 g

Tableau II.11 Valeurs obtenues lors de la détermination de la porosité, des densités et leurs dérivés (n = 4)

Isomalt	ρ_a (g/cm^3)	ρ_e (g/cm^3)	ρ_v (g/cm^3)	C_i (%)	H_f	e (%)	F_s (%)
M	0.88 ± 0.01	0.94 ± 0.00	-	7.0. ± 1.2	1.07 ± 0.02	20.2	57.9 ± 1.1
F	0.79 ± 0.00	0.85 ± 0.00	1.5065 ± 0.0003	7.1 ± 0.4	1.08 ± 0.00	51.5	51.9 ± 0.0
C	0.64 ± 0.00	0.88 ± 0.00	1.5131 ± 0.0001	27.2 ± 0.1	1.38 ± 0.01	65.9	42.1 ± 0.0
Broyat < 500 µm	0.54 ± 0.01	0.81 ± 0.00	1.5285 ± 0.0002	33.9 ± 0.4	1.50 ± 0.02	71.4	35.5 ± 1.9
Broyat < 300 µm	0.52 ± 0.01	0.80 ± 0.00	-	35.3 ± 0.2	1.54 ± 0.02	73.4	34.2 ± 1.9
PF	0.48 ± 0.01	0.76 ± 0.01	1.5363 ± 0.0003	36.5 ± 0.6	1.58 ± 0.01	75.3	31.6 ± 2.1
Densité vraie moyenne (g/cm^3)			**1.5211 ± 0.0002**				

ρ_a: densité apparente; **ρ_e:** densité après tassement; **ρ_v:** densité vraie; **C_i:** index de Carr; **e:** porosité; **F_s:** fraction solide; **H_f:** facteur de Hausner

Ceci n'est pas le cas pour le type F dont la taille des particules est plus ou moins homogène comme vu précédemment (par la méthode au laser). Les faibles valeurs de l'index de compressibilité, $\mathbf{C_i}$ et du facteur de Hausner, $\mathbf{H_f}$ obtenues pour certains types d'isomalt (M et F) indiquent une bonne fluidité, puisque la densification de la poudre durant l'entassement est inversement proportionnelle à l'écoulement (Flemming et Mielck, 1995). Ainsi, les types F et M (dont les $\mathbf{C_i}$ et $\mathbf{H_f}$ sont les plus faibles) s'écoulent librement; ce qui est conforme aux résultats d'étude d'écoulement présentés dans le Tableau II.10. D'après les valeurs limites de $\mathbf{C_i}$ et $\mathbf{H_f}$ figurant dans le Tableau II.2 (Lieberman et col., 1988), la fluidité d'isomalt peut être qualifiée d'excellente pour les types M et F, de faible pour le type C et les broyats < 500 et 300 µm et de très faible pour le type PF.

Le Tableau II.12 et la figure II.5 montrent la variation du volume apparent et de l'index de compressibilité, Ci, en fonction du nombre de secousses. Il est manifeste que la moindre secousse provoque un changement important du volume apparent et en conséquence, de la densité apparente pour les produits PF, les broyats < 300 µm et < 500 µm ainsi que le type C. Ceci pourrait affecter sensiblement l'uniformité de masse du produit fini, lors de la compression ou de la mise en capsules et par conséquent l'uniformité de teneur étant donné que le volume de remplissage serait très variable. Ainsi, considérant le seul facteur de fluidité et la variation de la densité apparente, les produits F et M seraient préférables pour la fabrication des comprimés et des capsules. L'augmentation de l'index de Carr indique une bonne compressibilité du produit (Newman, 1995b). Ainsi, par ordre décroissant de compressibilité, les différents types d'isomalt peuvent être classés comme suit: PF > broyat 300 µm > broyat 500 µm > C > F > M. En contrebalançant ces deux paramètres de fluidité et de compressibilité, on remarque que l'isomalt C

Tableau II.12 Influence du nombre de secousses sur le volume apparent, **V** et l'index de compressibilité, $\mathbf{C_i}$ (n = 4)

Secousses	Type M		Type F		Type C		Broyat < 500 µm		Broyat < 300 µm		Type PF	
	V (ml)	C_i (%)	V (ml)	C_i (%)	V (ml)	C_i (%)	V (ml)	C_i (%)	V (ml)	C_i (%)	V (ml)	C_i (%)
0	57.0±0.82	0	63.25±0.29	0	78.37±0.14	0	93.00± 0.71	0	97.00±0.41	0	52.00±0.41	0
50	54.75± 0.13	3.9±1.6	61.25±0.50	3.2±0.6	66.88±2.02	14.7±2.5	77.00±0.63	17.2±0.2	82.00±0.71	15.5±0.6	42.00±0.41	19.2±0.2
100	53.94±0.13	5.4±1.4	60.56±0.31	4.2±0.4	60.00±0.00	23.4±0.1	68.50±0.45	26.3±0.3	73.00±0.71	24.7±0.8	38.75±0.20	25.5±0.8
150	53.69±0.13	5.8±1.4	60.00±0.20	5.1±0.3	59.00±0.00	24.7±0.1	65.00±0.25	30.1±0.3	67.50±0.41	30.4±0.4	36.50±0.35	29.8±0.9
200	53.44±0..00	6.2±1.4	59.75±0.20	5.5±0.3	58.12±0.25	25.8±0.3	63.00±0.25	32.0±0.8	65.50±0.41	32.5±0.6	35.00±0.20	32.7±0.5
250	53.25±0.00	6.6±1.3	59.56±0.13	5.8±0.4	57.69±0.13	26.3±0.1	62.50±0.00	32.8±0.5	64.50±0.41	33.5±0.6	34.00±0.29	34.6±0.8
300	53.25±0.14	6.6±1.3	59.31±0.13	6.2±0.4	57.69±0.13	26.3±0.1	62.25±0.00	33.1±0.5	64.10±0.33	33.9±0.3	33.50±0.29	35.6±0.7
350	53.13±0.00	6.8±1.4	59.19±0.13	6.4±0.6	57.56±0.13	26.5±0.1	62.00±0.00	33.3±0.5	63.70±0.16	34.3±0.2	33.40±0.24	35.8±0.7
400	53.00±0.00	7.0±1.3	59.00±0.00	6.7±0.4	57.44±0.13	26.7±0.1	61.80±0.05	33.5±0.5	63.51±0.16	34.5±0.3	33.25±0.29	36.1±0.7
450	"	"	58.87±0.14	6.9±0.7	57.31±0.13	26.8±0.1	61.80±0.15	33.5±0.6	63.25±0.08	34.8±0.3	33.13±0.14	36.3±0.6
500	"	"	58.75±0.0	7.1±0.4	57.19±0.13	27.0±0.1	61.50±0.14	33.9±0.7	63.00±0.05	35.0±0.3	33.00±0.29	36.5±0.7
550	"	"	"	"	57.06±0.13	27.2±0.1	61.5±0.12	33.9±0.4	63.73±0.08	35.3±0.3	"	"

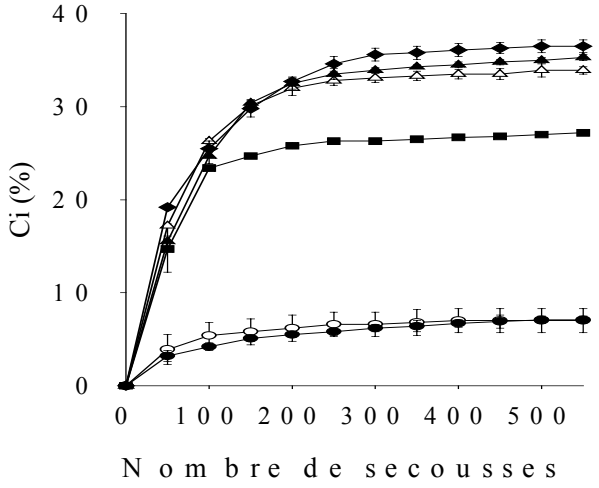


Fig. II.5 Profil comparatif de la compressibilité estimative de l'isomalt au moyen de l'index de Carr. Isomalt M (❍); F (●); C (■); broyat < 500 µm (Δ); broyat < 300 µm (▲); PF (◆) (n = 4).

et le type F présenteraient des propriétés technologiques les plus acceptables pour la compression directe.

En comparaison avec d'autres polyols utilisés dans la compression directe (Tableau II.8), seuls l'isomalt M et F semblent être dotés d'une meilleure fluidité étant donné que leurs facteurs de Hausner (respectivement 1.07 et 1.08) sont plus élevés; d'autres types d'isomalt auraient un écoulement plus mauvais. Se basant sur l'index de compressibilité, nous constatons que l'isomalt M et F, ayant un faible C_i (respectivement 7.0 et 7.1%) sont moins compressibles par rapport aux autres polyols (Tableau II.8) tandis que le type C aurait une meilleure compressibilité étant donné sa valeur de C_i nettement plus élevée (27.2%). La densité réelle (ou densité vraie) d'isomalt (1.5 g/cm^3) étant similaire à celle de la plupart d'autres polyols, aucune différence relative à l'influence de la densité vraie sur l'écoulement n'est envisageable.

II.3.3 Cristallinité et isothermes d'adsorption

La figure II.6 illustre le diffractogramme de l'isomalt type F qui est identique à celui du type PF (non présenté). Comme pour la plupart d'autres polyols couramment utilisés dans la préparation des médicaments tels que le xylitol, le sorbitol, le mannitol, le lactitol, le maltitol (Bolhuis et Chowhan, 1995; Xyrofin, 1995a, b), il apparaît que l'isomalt est doté d'une structure cristalline (Wadke et Jacobson, 1980).

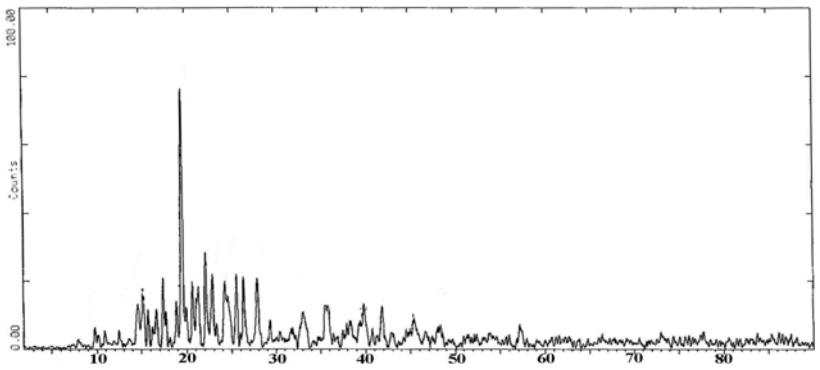


Fig. II.6 Diffractogramme de l'isomalt F

Les isothermes d'adsorption de l'isomalt sont éxaminés sur les types PF, C et F. La teneur en eau est déterminée à l'équilibre en quatre essais réalisés à différentes humidités relatives (HR) et à une température ambiante de 25 ± 2 °C. L'équilibre d'absorption est atteint après trois semaines de conservation des échantillons sous des HR ≤ 85% et cinq semaines sous HR de ± 95%. Le profil d'absorption/désorption (Fig II.7) montre que l'isomalt est peu hygroscopique jusqu'à une HR de 85% où la teneur maximale en eau ne représente que ± 5% pour tous les trois types d'isomalt testés. A partir de cette HR, la concentration maximale en eau monte pour atteindre ± 20% à une HR de ± 95%. Il convient de souligner que dans ces conditions extrêmes, tous les trois échantillons testés sont caractérisés d'une déliquescence importante après 15 jours. L'HR de 85% au dessus de laquelle les échantillons commencent à se dissoudre dans l'eau absorbée, peut être considérée comme l'humidité relative critique (HRo) de l'isomalt. Des observations similaires ont été rapportées par Sträter (1989) dans son travail sur les propriétés caractéristiques de l'isomalt où il fait état de peu d'absorption d'eau jusqu'à une HR de 85%.

De plus, lors d'un essai de désorption, nous avons remarqué que l'isomalt, libère rapidement l'humidité absorbée, toujours jusqu'à un taux de ± 5% pour les HR < 85% et ce dans une courte période comparativement à l'essai d'absorption, sauf en cas de stockage sous des HR élevées. La désorption atteint son équilibre après trois semaines d'exposition à l'HR ≥ 85% et après une semaine aux HR < 85%.

L'isomalt semble être le moins hygroscopique de tous les polyols habituellement utilisés dans la formulation des médicaments, à l'exception du mannitol (Roquette, 1998). Les rapports à ce sujet (Xyrofin, 1995b; Roquette, 1998) font état du taux d'humidité de ± 40% et ± 50% pour le sorbitol et ± 65% et ± 75% pour le xylitol sous des HR respectives de 80 et 90%. Cette faible hygroscopicité confère à l'isomalt un intérêt technologique considérable dans la formulation des

médicaments, spécialement dans la préparation des formes solides tels que les comprimés, les capsules, les poudres, etc….

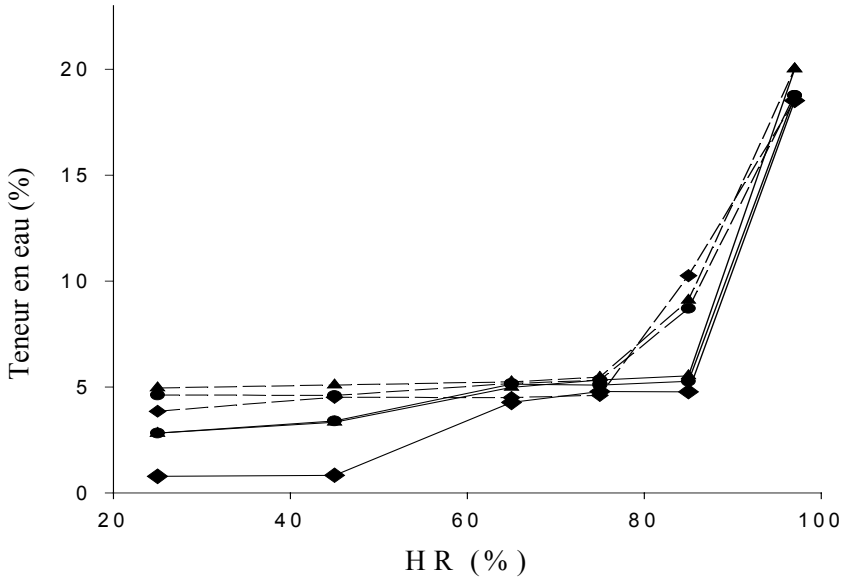


Fig. II.7 Isothermes d'absorption (—) et désorption d'eau (– – –) pour l'isomalt PF(▲), C (●) et F (◆) à une température ambiante (25 ± 2°C) et différentes humidités relatives.

II.4. Conclusions

Les résultats obtenus à partir des essais décrits dans ce chapitre, démontrent que l'isomalt possède des propriétés physiques satisfaisantes pour l'évaluation de son utilisation comme excipient dans la technologie pharmaceutique. La comparaison de ces résultats aux données documentaires des autres polyols (lactitol, sorbitol, mannitol, xylitol, etc…) et de certains carbohydrates (sucrose, lactose, etc…), montre que l'isomalt peut aussi se tailler une place dans la formulation des médicaments et plus spécialement dans la compression directe. Toutefois, son utilisation dans la compression directe souffrirait de limitations relatives à l'écoulement sensiblement influencé par la taille des particules. Il ressort des résultats obtenus que de tous les types d'isomalt soumis à cette étude, seuls les types C et F ont fait preuve de propriétés technologiques moyennement acceptables quant à l'écoulement et la compressibilité.

Au cours du prochain chapitre traitant de l'évaluation de la compression directe de l'isomalt, une étude comparative pourra dégager lequel des deux types est le mieux approprié à la compression directe. Comme pour d'autres polyols, la cristallinité de l'isomalt garantit sa stabilité

tant physique que chimique, et en conséquence l'amélioration de la stabilité du produit fini où il est utilisé comme excipient. Contrairement à la plupart d'autres polyols, la faible hygroscopicité de l'isomalt le classe parmi les plus stables, comme le mannitol. En conséquence, sa manipulation n'exige pas de précautions rigoureuses ni de produit spécial pour le conditionnement du produit fini.

II.5. Bibliographie

Ahlneck, C. and Alderborn, G., 1989. Moisture adsorption and tabletting. I. Effect on volume reduction properties and tablet strength for some crystalline materials. *Int. J. Pharm*., 54, 131-141.

Ahlneck., C., 1993. The granulation process. In: Sandell, E. (Ed.), Industrial Aspects of Pharmaceutics, *Swedish Pharmaceutical Press*, Stockholm, pp.80-92.

Aiache, J.M., Aiache, S., Renoux, R., 1989. Initiation à la connaissance du médicament, 4e Ed., *Masson*, Paris.

Amidon, G.E., 1995. Physical and mechanical property characterization of powders. In: Brittain, H.G. (Ed.), Physical Characterization of Pharmaceutical solids, Vol. 70, *Marcel Dekker*, New York, pp.281-319.

Armstrong, N.A., 1995. Tablet surface area. In: Alderborn, G. and Nyström, C. (Ed.), Pharmaceutical Powder Compaction Technology, Vol. 71, *Marcel Dekker*, New York, pp.193-243.

Banker, G.S., Peck, G.E, Baley, G., 1980. Tablet formulation and design. In: Lieberman, H.A., Lachman, L. (Ed.), Pharmaceutical Dosage Forms: Tablets, Vol. 1, *Marcel Dekker*, New York and Basel, pp.61-107.

Bolhuis, G.K. and Chowhan, Z.T, 1995. Materials for direct compression. In: Alderborn, G. and Nyström, C. (Ed.), Pharmaceutical Powder Compaction Technology, Vol. 71, *Marcel Dekker*, New York, pp.419-500.

Carstensen, J.T, 1993. Pharmaceutical principles of solide dosage forms, *Technomic*, Pennsylvania, U.S.A.

Danjo, K., Kato, H., Otsuka, A., Wakimoto, T., 1993. Influence of moisture adsorption on volume shrinkage and diametral tensile strength of sucrose tablets. *Chem. Pharm. Bull*., 41, 2147-2150.

Du Ross, J.W., 1984. Modification of the crystalline structure of sorbitol and its effects on tabletting characteristics. *Pharm. Technol*., 8, 42-53.

Duddu, S.P, Khin-Khin, A., Grant, D.J.W., Suryanarayanan, R., 1997. A novel X-ray powder diffractometric method for studying the reaction between pseudoephedrine enantiomers. *J. Pharm. Sci*., 86, 340-344.

Eriksson, M. and Alderborn, G., 1995. The effect of particle fragmentation and deformation on the interparticulate bond formation process during powder compaction. *Pharm. Res*., 12, 1031-1039.

European Pharmacopeia, 3rd ed., 1997. Convention on the Elaboration of a European Pharmacopoeia. Strasbourg.

Flemming, J. and Mielck, J.B., 1995. Requirements for the production of microtablets: suitability of direct compression excipients estimated from powder characteristics and flow rates. *Drug Dev. Ind. Pharm*., 21, 2239-2251.

Fritzsching, B., 1993. Isomalt, a sugar substitute ideal for the manufacture of sugar-free and calorie-reduced confectionery. In: Conference Proceedings-Food Ingredients Europe. Maarssen, The Netherlands, pp. 371-377.

Führer, C., 1995. Interparticulate attraction mechanisms. In: Alderborn, G. and Nystron, C. (Ed.) Pharmaceutical Powder Compaction Technology, Vol. 71, *Marcel Dekker*, New York, pp.55-75.

Hancock, B.C. and Shamblin, S.L., 1998. Water vapour sorption by pharmaceutical sugars. *PSTT,* 1, 345-351.

Handbook of Pharmaceutical Excipients, 1994, 2nd edition. American Pharmaceutical Association (Washington, DC) and Royal Pharmaceutical Society of Great Britain (London), *Pharmacy Press*.

Hassan, M.A, Salem, M.S., Sueliman, M.S., Najib, N.M., 1997. Characterization of famotidine polymorphic forms. *Int. J. Pharm*., 149, 227-232.

Kontny, M.J. and Zografi, G., 1995. Sorption of water by solids. In: Brittain, H.G. (Ed.) Physical Characterization of Pharmaceutical solids, Vol. 70, *Marcel Dekker*, New York, pp387-417.

Le Hir, A., 1997. Pharmacie Galénique – Bonnes Pratiques de Fabrication des Médicaments, 7e Ed., *Masson*, Paris.

Lieberman, H., Rieger, M.M., Banker, G.S., 1988. Pharmaceutical dosage forms: disperse systems, Vol. 2, *Ellis Horwood*, West Sussex, EB, England, pp.209-214 .

Lindberg, N.O., 1993. The granulation process. In: Sandell, E. (Ed.), Industrial Aspects of Pharmaceutics, *Swedish Pharmaceutical Press*, Stockholm, pp.173-188.

Morris, L.E., Moore, J.C., Schwart, J.B. Z., 1996. Characterization and performance of new direct compression excipient for chewable tablets: Xylitab®. *Drug Dev. Ind. Pharm*., 22, 925-932.

Newman, A.W., 1995a. Particle morphology: optical and electron microscopies. In: Brittain, H.G. (Ed.) Physical Characterization of Pharmaceutical solids, Vol. 70, *Marcel Dekker*, New York, pp127-156.

Newman, A.W., 1995b. Micromeritics. In: Brittain, H.G. (Ed.) Physical Characterization of Pharmaceutical solids, Vol. 70, *Marcel Dekker*, New York, pp.253-280.

Nyström, C. and Karehill, P.G., 1995. The importance of intermolecular bonding forces and the concept of bonding surface area. In: Alderborn, G. and Nyström, C. (Ed.), Pharmaceutical Powder Compaction Technology, Vol. 71, *Marcel Dekker*, New York, pp.17-53.

Paronen, P. and Ilkka, J., 1995. Porosity-pression functions. In: Alderborn, G. and Nyström, C. (Ed.), Pharmaceutical Powder Compaction Technology, Vol. 71, *Marcel Dekker*, New York, pp.55-75.

Prescott, J.K. and Barnum, R.A., 2001. On powder flowability Part II. *Pharm. Tech. Europe,* 13, 44-53.

Randall, C.S., 1995. Particle size distribution. In: Brittain, H.G. (Ed.), Physical Characterization of Pharmaceutical solids, Vol. 70, *Marcel Dekker*, New York, pp.157-186.

Roquette Frères, 1998. Polyols: sorbitol, maltitol, mannitol, xylitol. *Product brochure*, Lille Cedex, France.

Schmidt, P.C. and Vortisch, W., 1987. Influence of manufacturing method of fillers and binders on their tabletting properties: comparison of 8 commercially available sorbitols. *Pharm. Ind,*. 49, 495-503.

Shah, M.N., Carroll, M.A., Miller, L.G., 1983. An evaluation of alternate sources of directly compressible tablet excipients and acetaminophen. *Pharm. Techn*. 7, 45-60.

SPI Polyols™, 1997. Adventose™ 100 cristalline Maltose , a direct compression excipient for pharmaceutical market. *Product Brochure*, NC, USA.

Sträter, P.J., 1989. Palatinit®, the ideal ingredient for confectionery. In: Conference Proceedings-Food Ingredients Europe. Maarssen, Netherlands, pp. 260-266.

Suryanarayanan, R., 1995. X-ray powder diffractometry. In: Brittain, H.G. (Ed.) Physical Characterization of Pharmaceutical solids, Vol. 70, *Marcel Dekker*, New York, pp187-221.

The Merck Index, 12th Ed., 1996. An encyclopedia of chemicals, drugs and biologicals. *Merck Research Laboratories*, Rahway, N.J., U.S.A.

US Pharmacopeia XXIII, 1995. US Pharmacopeial Convention, Rockville, MD.

Wadke, D.A., Jacobson, H., Squibb, E.R., Sons, 1980. Preformulation testing. In: Lieberman, H.A, Lachman, L. (Ed.), Pharmaceutical Dosage Forms: Tablets, Vol. 1, *Marcel Dekker*, New York and Basel, pp.1-59.

Wells, J.I., 1988. Pharmaceutical Preformulaion: the physicochemical properties of drug substances, *Ellis Horwood*, New York, pp.209-214; 180-183.

Williams III, R.O. and McGinity, J.W., 1987. A study of the influence of magnesium stearate or talc on the compaction properties of direct compression excipients using tabletting indices. In: Rubinstein, M.H. (Ed.), Pharmaceutical Technology: Tabletting Technology, vol. 1. *Halsted Press*, New York, pp. 157-165.

Xyrofin Ltd, 1995a. Lactitol technical properties. *Product Brochure*, Redhill, UK.

Xyrofin Ltd, 1995b. Xylitol technical properties. *Product Brochure*, Redhill, UK.

Xyrofin Ltd, 1996. Xylitab®, direct compressible xylitol. *Product Brochure*, Redhill, UK.

Xyrofin Ltd, 1997. Fnlac™ DC, directly compressible lactitol. *Product Brochure*, Redhill, U.K

Zuurman, K., Riepma, K.A., Bolhuis, G.k., Vromans, H., Lerk, C.F., 1994. The relationship between bulk density and compactibility of lactose granulations. *Int. J. Pharm*., 102, 1-9.

Chapitre III

Evaluation de la compression directe de l'isomalt

III.1 Introduction

Jusqu'en 1960, la fabrication des comprimés était surtout réalisée à l'aide des techniques nécessitant une granulation humide ou sèche (slugging) des ingrédients avant la compression afin d'améliorer la fluidité et la comprimabilité du mélange (Mendes et Roy, 1978; Bolhuis et Chowhan, 1995; Armstrong, 1997). La granulation sèche est généralement utilisée dans le cas des substances actives sensibles à l'humidité. Ces deux techniques de granulation exigent plusieurs opérations ce qui suppose beaucoup de temps, d'espace et un équipement diversifié. Jusqu'au milieu du siècle dernier, la compression directe restait applicable uniquement à un nombre restreint de produits. Ce n'est qu'à partir de 1960 que cette technique a connu un grand essor avec l'introduction des excipients conçus spécifiquement pour la compression directe. Parmi ceux-ci, le groupe des polyols joue un rôle important. Généralement, la compression directe ne demande que l'opération de mélange et de compression. Le gain en espace, en personnel, en appareillage et en temps sont les principaux avantages de cette technique. De plus, la stabilité physicochimique des comprimés est améliorée par rapport à la méthode de granulation humide du fait que la teneur en humidité est plus faible dans le cas de la compression directe (Bolhuis et Lerk, 1973; Mendes et Roy, 1978; Sheth et col., 1980).

Malgré tous ces avantages économiques et technologiques qu'offre la technique de compression directe, une large majorité des comprimés est encore produite par les méthodes traditionnelles. En effet, il n'est pas simple de transformer une formulation traditionnelle en formulation directement compressible où les propriétés individuelles des particules de chaque adjuvant ou de principe(s) actif(s) influencent le comportement global du mélange. Ceci est à l'origine de certaines limitations dont souffre la technique de compression directe. La compression directe d'une matière première pharmaceutique est un phénomène très complexe et la prévision des propriétés physiques des comprimés semble quasi impossible suite à l'interférence de nombreux facteurs (la taille et la forme des particules des matières premières, le type de liaisons dominantes, le mécanisme de réduction du volume du produit, etc…).

Lors du processus de compression, on peut distinguer plusieurs étapes relatives au comportement du produit (Williams III et McGinity, 1987; Shangraw, 1991; Paronen et Ilkka, 1995; Armstrong, 1997; Van Der Voort Maarschalk, 1997). Il y a d'abord le remplissage du mélange dans la chambre de compression. Ensuite, sous l'effet de la pression exercée par le poinçon supérieur d'une machine comprimeuse, survient le réarrangement des particules de la poudre provoquant l'expulsion de l'air, suivi de leur déformation élastique. A cette étape de la compression, il est possible que la densité relative de la masse poudreuse augmente fortement avec de faibles forces de compression. Une fois la limite élastique atteinte, la densification du produit n'est plus possible sans déformation (plastique et/ou par fragmentation) des particules. La formation des liaisons entre les particules s'amorce jusqu'à la compressibilité maximale où la porosité est quasi nulle. Certains produits fragmentent en très petites particules tandis que d'autres, peuvent se déformer sans fragmentation et sont désignés comme produits plastiques. Enfin, la suppression de la pression conduit directement à la décompression élastique partielle du comprimé. Celle-ci se poursuit même après l'éjection du comprimé comme l'ont rapporté Ondari et col. (1988) dans leur étude sur la variation de la dureté des comprimés fabriqués à base du sucrose DC en fonction du temps après la fabrication. A l'instar de beaucoup d'autres travaux (Ragnarsson et Sjögren, 1985) réalisés à ce sujet, ces auteurs ont conclu que ce phénomène provoque la diminution de la dureté des comprimés. De même, il a été démontré dans de nombreuses études récentes (Sheth et col., 1980; Ragnarsson et Sjögren, 1985; Carstensen, 1993; Paronen et Ilkka, 1995) sur la compression directe des médicaments, que seulement quelques excipients sont directement compressibles sans décompression élastique significative.

Pour obtenir un comprimé cohérent, des liaisons interparticulaires doivent dominer sur l'élasticité des particules sous une certaine pression appliquée (force critique pour la fabrication d'un comprimé). Des liaisons solides (par fusion ou recristallisation), des liaisons intermoléculaires (forces attractives), des liaisons mécaniques en relation avec la forme des particules, sont les liaisons entrant en jeu à des degrés différents selon le type du produit (Adolfsson et col., 1999). La surface totale disponible pour la formation de ces liaisons est fonction d'un certain nombre de propriétés du produit comme la porosité, la taille des particules et les changements émanant du mode de déformation dominant du produit de base (plasticité et/ou fragmentation).

Dans le cas de la compression directe, un seul excipient est loin de satisfaire toutes les exigences nécessaires pour l'assurance de la qualité d'une forme envisagée. Il faut noter que la présence de certains autres adjuvants dans une formulation s'avère indispensable. Néanmoins l'incorporation de ces additifs s'accompagne le plus souvent de certains inconvénients. Pour la plupart des excipients, généralement les polyols, l'emploi d'un lubrifiant s'avère indispensable pour parer aux problèmes d'adhésion des particules à la surface des poinçons ou à la paroi de la matrice, limitant ainsi les frictions lors de la compression et/ou de l'éjection (Gunsel et col., 1970; Hölzer, 1993; Bolhuis et Hölzer, 1995). Le lubrifiant n'affecte pas sensiblement la dureté des comprimés formulés avec les polyols, du fait que lors de la compression, ils se déforment généralement par fragmentation tel que le lactitol (Armstrong, 1998), le xylitol (Morris et col., 1996), etc.

Dans certains cas, le galéniste peut recourir à l'utilisation d'un agent glissant (agent régulateur d'écoulement) pour l'amélioration de la fluidité du mélange (Gunsel et col., 1970; Carstensen, 1993; Paronen et Ilkka, 1995) par réduction des forces cohésives interparticulaires (Bolhuis et col., 1975). Toutefois, la présence d'un agent glissant peut aussi nuire à la qualité de la lubrification.

Le choix judicieux d'un excipient destiné à la compression directe repose sur les propriétés technologiques suivantes (Sheth et col., 1980; Shangraw, 191; Bolhuis et Chowhan, 1995; Armstrong, 1997):

1/ Le produit doit avoir une bonne fluidité, une grande aptitude à la compression, un grand pouvoir diluant, un bon profil pression/dureté, une bonne sensation dans la bouche (surtout pour les comprimés à sucer), une bonne reproductibilité des propriétés physiques des comprimés d'un lot à l'autre et une distribution de la taille des particules qui s'adapte à la plupart de substances actives pour éviter des problèmes de ségrégation.

2/ Il doit être physiologiquement inerte, compatible avec beaucoup de substances actives et peu sensible à la présence du lubrifiant.

3/ Il ne doit pas, interférer avec la biodisponibilité des substances actives, subir des changements physiques au cours du temps et/ou sous certaines conditions de conservation (l'humidité et la chaleur).

4/ Il doit former un mélange homogène avec des arômes et promouvoir la désintégration des comprimés et la libération de la substance active.

Quelques unes de ces propriétés ont déjà été prouvées dans les deux chapitres précédents et ne seront plus discutées dans ce chapitre. Par contre, la compressibilité, le profil pression/dureté, la friabilité des comprimés, le contrôle de l'influence de l'écoulement du mélange sur l'uniformité de masse des comprimés et la sensibilité à la lubrification sont des propriétés spécifiques à la compression directe qui seront évaluées pour l'isomalt dans ce chapitre. Le pouvoir diluant, la désintégration, la dissolution, la stabilité sous certaines conditions de conservation, etc… seront évalués au cours du prochain chapitre consacré à la compression de l'isomalt en présence d'une substance active.

III.2 Matériel et méthodes

III.2.1 Matériel

Pour l'évaluation de la compression, l'isomalt F, lot L552 et C, lot L709 (Palatinit-Süßungsmittel, Mannheim, Allemagne) ont été choisis. Le stéarate de magnésium (< 90 µm), lot FoAo90083 (Pharmachemic, Wevelgem, Belgique) est utilisé comme agent lubrifiant et l'Aérosil® 200 (< 90 µm), lot 4715 (Ludeco, Bruxelles, Belgique) comme agent régulateur d'écoulement.

L'écoulement des mélanges est évalué à l'aide du matériel utilisé dans le chapitre précédent (II.2.1) pour la détermination de la vitesse d'écoulement et de l'angle de repos. Les mélanges sont préparés à l'aide d'un mélangeur Turbula Type T2A (W. A. Bachofen Maschinenfabrik, Basel, Suisse). La compression est réalisée à l'aide d'une comprimeuse alternative (Korsch Type EKO, Frankfurt, Allemagne). Un duromètre Type PTB 311 et un friabilimètre Type PTF 1 ER (Pharma Test, Hainburg, Allemagne) sont utilisés pour la détermination de la dureté et de la friabilité des comprimés. Le mécanisme de réduction du volume de la poudre d'isomalt est examiné à l'aide d'une comprimeuse simulatrice (PuuMan, Kuopio, Finland).

III.2.2 Méthodes.

III.2.2.1 Compression

La compression est réalisée au moyen d'une comprimeuse alternative, en utilisant des poinçons ronds et plats avec un diamètre de 13 mm. La comprimeuse est équipée d'un dispositif contenant une cellule piézoélectrique permettant le contrôle de la force de

compression. La masse des comprimés est ajustée à 600 mg ± 5%. L'influence de la force de compression sur la dureté des comprimés est évaluée en utilisant différentes forces de compression: 5, 10, 15, 20 et 25 kN.

III.2.2.2 Influence du lubrifiant sur les propriétés de compression

Pour cet essai, chaque type d'isomalt (ou mélange) est mélangé avec le stéarate de magnésium à des concentrations croissantes (0.25, 0.5, 0.75, 1 et 2%) pendant 5 min à l'aide d'un mélangeur Turbula. La dureté, le diamètre $\mathbf{D_m}$ (mm) et l'épaisseur **E** (mm) des comprimés sont mesurés pour chaque formulation afin de déterminer l'effet du lubrifiant sur la qualité des comprimés, en fonction de sa concentration et de la force de compression. A partir de la force de résistance à l'écrasement, $\mathbf{F_e}$ (N), la résistance diamétrale $\mathbf{F_r}$ (MPa) des comprimés est déterminée suivant l'équation (III.1) de Fell et Newton (Davies et Newton, 1995; Habib et col., 1996). Le profil de compression exprimant la résistance diamétrale en fonction de la force de compression est tracé.

$$F_r = \frac{2F_e}{\pi D_m E} \qquad \text{(III.1)}$$

Pour la détermination de la lubrification optimale, l'adhésion de la poudre aux poinçons et aux parois de la matrice ainsi que les cassures et/ou fissures des comprimés à l'éjection ont été visuellement contrôlées (Remington, 1980; Carstensen, 1993).

III.2.2.3 Influence de l'écoulement du produit sur l'uniformité de masse des comprimés.

L'uniformité de masse des comprimés est déterminée suivant la méthode décrite dans la Ph. Eur III (1997). Pour chaque formulation, l'uniformité de masse est contrôlée sur vingt comprimés pris au hasard. Ceux-ci sont pesés individuellement et leur masse moyenne calculée. Comme la masse théorique de ces comprimés (600 mg) est supérieure à 250 mg, l'uniformité de masse est respectée lorsque pas plus de deux masses individuelles ne s'écartent de plus de 5% de la moyenne sans qu'aucune ne dévie de plus du double de cette limite, soit 10% de la moyenne. Aussi, le coefficient de variation (CV%) devrait être le plus faible possible, de préférence inférieur à 0.5% (Cirunay et Plaizier-Vercammen, 1997).

III.2.2.4 Evaluation de l'écoulement

Des concentrations graduellement croissantes (0.1, 0.2, 0.3, 0.4 et 0.5%) en Aérosil® 200 (< 90 μm) sont mélangées avec l'isomalt C afin de déterminer la concentration optimale

de l'agent régulateur d'écoulement, nécessaire pour un écoulement libre du mélange à travers un entonnoir standard décrit dans la Ph. Eur. III (1997). Aussi, l'angle de repos et la vitesse d'écoulement libre sont déterminés comme décrit dans le précédent chapitre (II.2.2.4). Le même procédé est appliqué aux mélanges de l'isomalt C/F (4:1 et 6:1) préparés à l'aide d'un mélangeur Turbula pendant 10 min. L'écoulement est évalué par comparaison des résultats obtenus aux valeurs initialement déterminées lors de l'évaluation de la vitesse d'écoulement et de l'angle de repos, en absence d'agent régulateur d'écoulement (Chapitre II.3.3).

L'influence du lubrifiant sur la comprimabilité, de ces mélanges à écoulement amélioré, a été étudiée à des concentrations de 0.75 et 1% de stéarate de magnésium et en présence de concentrations optimales de l'agent régulateur d'écoulement. Chaque échantillon est d'abord mélangé avec l'agent régulateur d'écoulement pendant 5 min et enfin avec l'agent lubrifiant pendant encore 5 min. De nouveau, la dureté et les dimensions de comprimés fabriqués à base de ces mélanges sont mesurées et l'uniformité de leur masse est également déterminée.

III.2.2.5 Etude de la friabilité des comprimés

La friabilité des comprimés est déterminée pour les formulations ayant des propriétés de lubrification et de fluidité acceptables. La méthode et les conditions opératoires décrites dans la Ph. Eur. III (1997) sont respectées. La masse théorique (600 mg) des comprimés étant inférieure à 650 mg, 20 comprimés sont prélevés au hasard pour une gamme de forces de compression de 10 – 25 kN. Après un dépoussiérage minutieux, chaque échantillon est pesé puis placé dans un tambour d'un friabilimètre Type PTF 1 ER, tournant à 25 rpm. Après 100 rotations, l'échantillon est retiré du dispositif, redépoussièré et repesé. La friabilité est exprimée en pourcentage de perte par rapport à la masse initiale. Les résultats présentés constituent la moyenne de trois essais réalisés sous chaque force de compression.

III.2.2.6 Mécanisme de réduction du volume lors de la compression

Le mode de réduction du volume de l'isomalt est évalué à l'aide de la méthode de Heckel et Walker. Cette méthode décrit l'évolution de la porosité d'une masse poudreuse en fonction de la pression appliquée lors d'un cycle complet de compression qui comprend différentes régions (Morris et Schwartz, 1995) comme l'illustre la figure III.1 suivant l'équation de Heckel (III.3):

Région I. *Densification de remplissage.* Commence à partir de l'instant où le poinçon supérieur pénètre la matrice et finit dès que la jauge du poinçon supérieur détecte une force

de compression. Cette région décrit la densité apparente, la fluidité et la géomètrie des particules du produit.

Région II. *Compression 1^e étape.* Commence dès que la force du poinçon supérieur est plus élevée que le signal de fond et finit quand la force du poinçon supérieur atteint sa valeur maximale (SPM). A cette étape les particules se déforment plastiquement ou fragmentent. Les fragments formés peuvent se déformer élastiquement, plastiquement ou de nouveau fragmenter. L'intensité et la forme de densification indique différentes façons de déformation d'un produit.

Pour un produit à déformation plastique, la réduction de la porosité est beaucoup plus prononcée et est fonction de la vitesse de compression. Ainsi, d'après l'équation de Heckel (3.3), plus la vitesse de compression est faible, plus la densification, et donc la réduction de la porosité, est forte, et plus la pente (k) de la portion linéaire de la courbe –ln(porosité) en fonction de la force de compression, est élevée. Par conséquent, l'inverse de la pente (1/k) est faible. Par contre, pour un produit fragmentable la densification de la poudre est plus faible et ne varie pas avec la vitesse de compression, ainsi la pente de la portion linéaire est faible et 1/k devient plus élevé.

Région III. *Compression, 2^e étape.* Commence dès que le poinçon supérieur a atteint sa force maximale et finit quand le poinçon supérieur atteint sa pénétration maximale (MSP). A cette étape, le changement de la densification en fonction de la pression indique un comportement viscoélastique du produit. La compression d'un produit viscoélastique ou dont le comportement est fonction du temps, s'accompagne d'une reprise élastique avec une déformation plastique.

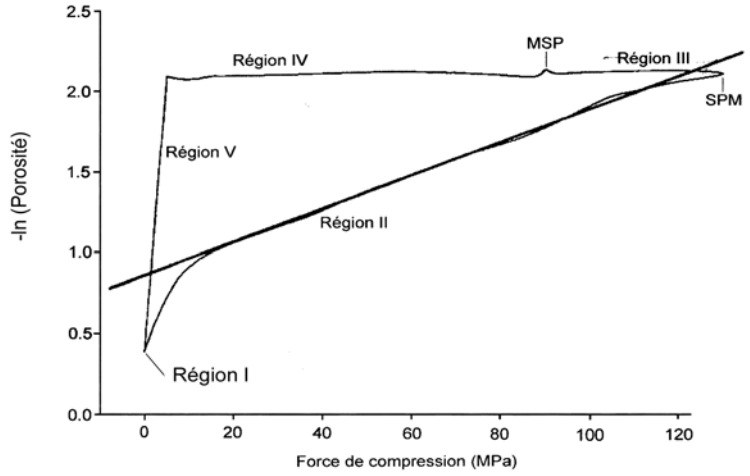


Fig. III.1 Différentes régions de compression d'un produit selon l'équation de Heckel

Région IV. *Décompression 1^e étape.* Commence au moment de la pénétration maximale du poinçon supérieur et se termine quand ce même poinçon retrouve le signal de base de la jauge. A ce niveau, il y a la reprise élastique se traduisant par la réduction de la densification et l'augmentation de la porosité. L'élasticité d'un produit est mesurée par la pente de la partie descendante de la courbe qui est plus élevée dans le cas d'un produit élastique.
Région V. *Décompression, 2^e étape*. Commence quand le poinçon retrouve le signal de base de la jauge et finit quand il quitte la matrice.

Dans ce travail, la méthode de Heckel utilisant la masse poudreuse contenue dans la matrice et soumise à des forces de pression croissantes exercées à différentes vitesses de compression, est appliquée (Rue et Rees, 1978; Roberts et Rowe, 1985, 1986; Paronen, 1987; Graham et Malcolm, 1990; Erikson et Alderborn, 1995). Le produit est d'abord mélangé avec 1% de stéarate de magnésium (< 90 μm) à l'aide d'un mélangeur Turbula pour assurer la lubrification. La compression est réalisée grâce à une comprimeuse simulatrice dotée de poinçons ronds et plats de 12 mm de diamètre. Une quantité de 250 mg du mélange est pesée avec grande précision et versée manuellement dans la chambre de compression. Les poinçons sont ajustés de façon à obtenir des comprimés d'une épaisseur (E_t) de 1.45 mm, requise pour l'obtention d'une porosité nulle du comprimé, théoriquement calculée à partir de la densité vraie selon l'équation (III.2):

$$E_t = \frac{V}{r^2 \pi} = \frac{P}{\rho_v r^2 \pi} \qquad \text{(III.2)}$$

où **V**: volume du comprimé; **r**: rayon du comprimé (0.60 cm); ρ_v: densité vraie (1.5211 g/cm^3) et **P**: masse du comprimé (0.25 g)
Le déplacement du poinçon supérieur ainsi que la pression exercée sur le produit sont enregistrés tout au long du cycle de compression. Pour l'analyse des résultats obtenus, le profil de densification du produit (-ln porosité) en fonction de la pression exercée est tracé selon l'équation de Heckel (III.3). L'inverse de la pente (yield pressure), $\mathbf{P_y}$, est déterminé dans l'intervalle de 30 – 130 MPa à l'intérieur duquel le profil est linéaire.

$$-\ln(1-D) = kP + A \qquad \text{(III.3)}$$

Où $\mathbf{D = \rho_a/\rho_v}$: densité relative, ρ_a et ρ_v étant respectivement densité apparente et densité vraie; **P**: pression exercée sur le produit à chaque déplacement du poinçon supérieur; **k**: pente de la portion linéaire de la courbe de Heckel et **A**: l'intercept à l'ordonnée.

III.3 Résultats et discussion

III.3.1 Influence du lubrifiant

Comme pour d'autres polyols tels que le lactitol (Armstrong, 1998), le xylitol (Garr et Rubinstein, 1990; Cirunay et Plaizier-Vercammen, 1997), le mannitol et le sorbitol (Hand Book of Pharmaceutical Excipients, 1994), la présence du lubrifiant dans une formulation à base d'isomalt est nécessaire afin de remédier aux problèmes d'adhésion de la poudre à la surface des poinçons et à la paroi de la matrice. La compression de l'isomalt sans lubrifiant est impossible tant pour le type F que pour le type C à cause de problèmes d'adhésion des particules à la paroi de la matrice. Le problème de lubrification est plus important pour le type C que pour le type F, en raison de la différence de leurs surfaces spécifiques respectivement 0.81 et 0.55 m^2/g (Chapitre II, Tableau II.9).

III.3.1.1 Isomalt F

A une concentration de 0.25% de stéarate de magnésium, les problèmes de lubrification ne sont plus observés. Les comprimés produits ne présentent pas de cassures ni/ou de fissures. Le profil de comprimabilité est représenté par la figure III.2. Sous toutes les forces utilisées, la résistance diamétrale des comprimés augmente proportionnellement à la force appliquée et le graphique obtenu est relativement linéaire. L'isomalt F est très sensible à la présence du lubrifiant. Les comprimés obtenus sont trop fragiles sous toutes les forces de compression même sous la force maximale utilisée (25 kN) où la dureté est de 0.35 ± 0.03 MPa. Cette faible comprimabilité déjà prévisible selon les valeurs obtenues pour la détermination de l'index de Carr dans le chapitre précédent (Tableau II.11), fait suite à la faible surface spécifique disponible de l'isomalt F à la formation des liaisons interparticulaires. Il est donc clair que l'isomalt F ne convient pas comme excipient déstiné à la compression directe.

III.3.1.2 Isomalt C

Différentes concentrations de stéarate de magnésium (0.25%, 0.5%, 0.75%, 1% et 2%) ont été utilisées pour l'étude de sensibilité de l'isomalt C à la lubrification et pour l'influence du lubrifiant sur la dureté des comprimés. Contrairement à l'isomalt F, le type C se montre moins sensible à la présence du lubrifiant. Le profil de comprimabilité est représenté par la figure III.2.

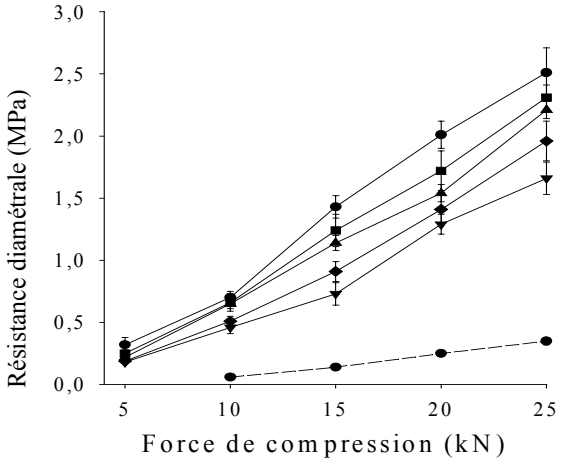


Fig. III.2 Influence du lubrifiant sur la comprimabilité de l'isomalt C (—) et F (– – –) contenant 0.25% (●), 0.5% (■), 0.75% (▲), 1% (◆) et 2% (▼) de stéarate de magnésium

Pour des concentrations inférieures à 1% de stéarate de magnésium, des problèmes de lubrification sont déjà observés. Les fissures et/ou cassures des comprimés sont enregistrées pour des concentrations inférieures à 0.5%. Suite à ces difficultés, la force de compression, la masse et la dureté des comprimés sont relativement incontrôlables. La concentration optimale de stéarate de magnésium pour une lubrification parfaite de l'isomalt C est de 1%. A ce niveau, les problèmes de lubrification ne sont plus remarqués à partir d'une force de 10 kN. Le même taux de lubrifiant est aussi rapporté dans plusieurs études sur l'évaluation de la lubrification d'autres polyols DC tels que le sorbitol, le mannitol (Handbook of Pharmaceutical Excipients, 1994), le xylitol (Morris et col., 1996; Cirunay et Plaizier-Vercammen, 1997), etc…. A cette concentration optimale du lubrifiant, des comprimés d'une dureté acceptable (> 0.80 MPa) (Cirunay et Plaizier-Vercammen, 1997) sont obtenus à partir d'une force de 15 kN où la dureté moyenne est de 0.91 ± 0.08 MPa avec un minimum et un maximum respectifs de 0.82 et 1.03 MPa. Sous la force maximale utilisée (25 kN), la dureté des comprimés est de 1.96 ± 0.16 MPa, avec une valeur maximale et minimale de 1.76 et 2.29 MPa. Une surface lisse, homogène, régulière avec un aspect brillant, sont les caractéristiques visuelles de ces comprimés.

Parallèlement, une réduction de la dureté des comprimés avec l'augmentation de la concentration du lubrifiant dans la formulation est enregistrée. Selon de nombreuses études antérieures (Gunsel et col., 1970, Bolhuis et col., 1975, Ragnarsson et Sjögren, 1985; Williams et McGinity, 1987; Bolhuis et Hölzer, 1995; Zuurman et col., 1999), la formation

d'un film de lubrifiant à la surface des particules, limitant ainsi la surface de contact entre les particules, est à l'origine de cet effet négatif du lubrifiant sur la dureté des comprimés. Ceci n'est possible que pour un produit qui, lors de la compression, se déforme surtout plastiquement ou par fragmentation cohérente.

III.3.2 Evaluation de l'uniformité de masse des comprimés

Le Tableau III.2 montre les résultats obtenus, de la moyenne et du coefficient de variation (CV%) de la masse de vingt comprimés prélevés au hasard. Nous constatons que les masses des comprimés fabriqués à base d'isomalt F sont uniformes, le CV% (0.3%) répondant aux normes imposées dans la littérature (≤ 0.5%) (Cirunay et Plaizier-Vercammen, 1997). De même, le poids de chacun de ces comprimés est compris dans l'intervalle de 5% d'écart à la moyenne (569 mg - 629 mg) imposée par la Ph. Eur. III (1997). Cette bonne uniformité de masse fait suite à la bonne fluidité de l'isomalt F, démontrée dans le précédent chapitre (II.3.2).

Par contre, l'insuffisance d'écoulement du type C (8.3 ± 0.8 g/s avec stimulation mécanique) rapportée dans le précédent chapitre (II.3.2), confère aux comprimés formulés avec cet excipient, une variation assez significative de masse. Bien que les masses individuelles de vingt comprimés répondent aux normes de 5% d'écart à la moyenne (565 mg – 625 mg), le CV% (0.8%) s'écarte considérablement des limites ci-haut mentionnées (≤ 0.5%). Cependant, comme vu précédemment, la comprimabilité du type F est trop médiocre pour son utilisation comme excipient dans la compression directe. Seule la comprimabilité de l'isomalt C étant acceptable, une étude d'amélioration de ses propriétés d'écoulement s'impose pour remédier à ce problème de variation de masse des comprimés. A cette fin, l'addition d'un agent fluidifiant dans la formulation s'avère indispensable (Carstensen, 1993).

Tableau III.2 Evaluation de l'uniformité de masse des comprimés fabriqués à base de l'isomalt F et C, à une force de 20 kN.

Paramètre	Isomalt F	Isomalt C
Moyenne (mg)	599.1	595.3
DS (mg)	1.8	4.5
CV (%)	0.3	0.8

III.3.3 Amélioration de la fluidité

Pour améliorer la fluidité de l'isomalt C et de son mélange avec le type F (éventuel synergisme), différentes concentrations d'Aérosil® 200 (< 90 µm) (0.1, 0.2, 0.3, 0.4 et 0.5%) sont incorporées dans la formulation. L'écoulement libre de l'isomalt C à travers l'orifice d'un entonnoir décrit dans la Ph. Eur. III (1997), est atteint à partir d'une concentration de 0.5% d'Aérosil® 200. Cette concentration est réduite de plus de la moitié pour les mélanges isomalt C/ F (4:1 et 6:1). Seulement, 0.2% d'Aérosil® 200 est utilisé pour rendre librement fluides les deux mélanges de l'isomalt C avec le type F. Les résultats de vitesse d'écoulement et d'angle de repos présentés dans le Tableau III.3 sont la moyenne de quatre répétitions réalisées pour chaque essai.

En comparaison avec les résultats obtenus pour les produits purs dans le chapitre précédent, nous remarquons que la vitesse d'écoulement libre de l'isomalt C en mélange avec 0.5% d'Aérosil® 200, est comparable à celle du type F pur et de loin plus élevée (13.4 ± 1.6 g/s) que celle de l'isomalt C pur, pour lequel une stimulation mécanique est nécessaire pour

Tableau III.3 Fluidité de l'isomalt C et de ses mélanges avec le type F après l'incorporation de différentes concentrations d'Aérosil® 200 (n = 4).

Aérosil® 200 (%)	Vitesse d'écoulement (V_e)		Angle de repos (α)	
	L (cm)	V_e (g/s)	H (cm)	α (°)
Isomalt C				
0.0	6.0 ± 0.6*	8.3 ± 0.8	4.8 ± 0.2	46.2 ± 2.5
0.1	5.8 ± 0.4*	8.6 ± 0.7	4.8 ± 0.3	46.2 ± 3.7
0.2	5.5 ± 0.6*	9.1 ± 1.0	4.7 ± 0.3	45.6 ± 3.7
0.3	4.7 ± 0.4*	10.7 ± 0.9	4.6 ± 0.2	45.1 ± 2.5
0.4	3.9 ± 0.4*	12.9 ± 1.4	4.5 ± 0.4	44.7 ± 4.9
0.5	3.7 ± 0.5	13.4 ± 1.6	4.4 ± 0.2	44.1 ± 2.5
Mélange isomalt C/F (4:1)				
0.0	3.6 ± 0.3*	13.7 ± 0.9	4.3 ± 0.3	43.1 ± 3.7
0.1	3.2 ± 0.6*	15.4 ± 1.3	4.1 ± 0.2	41.7 ± 2.5
0.2	2.3 ± 0.9	21.3 ± 2.4	3.6 ± 0.2	38.4 ± 2.5
Mélange isomalt C/F (6:1)				
0.0	3.9 ± 0.8*	12.8 ± 2.1	4.4 ± 0.3	43.7 ± 3.7
0.1	3.4 ± 0.4*	14.6 ± 1.5	4.4 ± 0.3	43.7 ± 3.7
0.2	3.0 ± 0.9	16.8 ± 2.5	4.2 ± 0.2	42.2 ± 2.5

L: déplacement du papier; H: hauteur du cône formé
* Recours aux vibrations pour faciliter l'écoulement

obtenir un écoulement de 8.3 ± 0.8 g/s. Pour les mélanges précités d'isomalt C avec le type F en présence de l'agent fluidifiant, une fluidité libre relativement plus rapide que pour le type F est observé. Toutefois, en raison de la différence de distribution de la taille des particules de l'isomalt C et F, l'écoulement n'est pas régulier pour ces mélanges. L'angle de repos de l'isomalt C passe de 45.8^{o} (Chapitre II, Tableau II.10) à 44.1°, se situant ainsi dans les normes (19.3^{o} – 45.0^{o}) reprises dans la littérature (Amidon, 1995).

III.3.4 Comprimabilité de l'isomalt en présence d'un agent fluidifiant.

III.3.4.1 Influence d'un agent fluidifiant sur la dureté des comprimés.

- *Isomalt C.* Une concentration de 0.5% d'Aérosil® 200 ci-haut démontrée comme taux optimal pour obtenir un bon écoulement de l'isomalt C, est utilisée. Une amélioration bien nette de la comprimabilité de l'isomalt en présence d'un agent régulateur d'écoulement par rapport à la formulation qui en est exempte est observée et ce à toutes les concentrations du lubrifiant et à toutes les forces de compression utilisées. L'Aérosil® 200 pourrait atténuer l'influence négative du stéarate de magnésium par inhibition de la formation de film du lubrifiant autour des particules du produit, tant que ce dernier se déforme surtout plastiquement (Johansson et Nicklasson, 1987; Bolhuis et Hölzer, 1995).

Pour une concentration du lubrifiant de 0.75%, la dureté des comprimés est de 1.24 ± 0.06 MPa pour une force de 15 kN et de 2.38 ± 0.16 MPa pour une force maximale utilisée de 25 kN. En comparaison avec les résultats obtenus en absence d'agent fluidifiant, l'augmentation correspondante de la dureté des comprimés est respectivement de 10.6% et de 9.2%. Pour une concentration de 1% du lubrifiant, la dureté des comprimés enregistrée est de 1.20 ± 0.04 MPa à 15 kN, soit un accroissement de 36.5% et de 2.33 ± 0.18 MPa à 25 kN, soit 20.9% d'augmentation par rapport aux formulations sans agent fluidifiant. Une influence significative de l'agent fluidifiant sur la lubrification n'a pas été constatée, les proportions du lubrifiant étant plus élevées par rapport à celles de l'agent fluidifiant (Bolhuis et Hölzer, 1995). La concentration optimale du lubrifiant (1%), en absence de l'agent fluidifiant, reste inchangée lorsque celui-ci est incorporé dans la formulation.

- *Mélange de l'isomalt C avec le type F.* La concentration optimale d'un agent fluidifiant nécessaire pour un écoulement libre des mélanges de l'isomalt C avec le type F (4:1 et 6:1) est considérablement réduite, comparativement aux formulations basées sur l'isomalt C pur.

La concentration optimale est de 0.2% d'Aérosil® 200 pour les deux mélanges, tandis qu'elle est de 0.5% pour l'isomalt C pur. La bonne fluidité de l'isomalt F influence favorablement l'écoulement total du mélange.

Les résultats de compression de deux mélanges contenant une concentration optimale de l'agent fluidifiant (0.2%), avec différentes concentrations du lubrifiant et à différentes forces de compression sont présentés dans les figures III.3 (mélange 4:1) et III.4 (mélange 6:1). La différence de lubrification entre l'isomalt C et F (comme précédemment décrit dans le présent chapitre) a des répercussions sur la lubrification des deux mélanges. La concentration optimale de stéarate de magnésium (1%) nécessaire pour une lubrification parfaite de l'isomalt C pur, est réduite à 0.75% pour les deux mélanges avec le type F. Cette réduction de la concentration en agent lubrifiant s'explique par la présence du type F dans la formulation du fait de sa faible surface spécifique. De plus, la comprimabilité des deux mélanges semble plus ou moins similaire pour de faibles concentrations du lubrifiant, mais l'effet négatif du lubrifiant tend à être plus prononcé pour le mélange contenant la plus grande proportion d'isomalt F (mélange 4:1). Avec la concentration optimale du lubrifiant, la dureté des comprimés est 19 % plus élevée pour le mélange 6:1 (Fig. III.4) que pour le mélange 4:1 (Fig. III.3) à une force de 20 kN.

Avec 0.75% de stéarate de magnésium, la dureté des comprimés est acceptable (> 0.80 MPa) à partir d'une force de 20 kN pour le mélange isomalt C/F (4:1) et de 15 kN pour le mélange 6:1. La résistance diamétrale est respectivement de 1.07 ± 0.03 MPa avec une marge de 1.00 – 1.12 MPa pour le mélange 4:1; et de 0.86 ± 0.06 MPa pour le mélange 6:1, la marge étant de 0.77 – 0.93 MPa.

Pour des concentrations optimales du lubrifiant (1% et 0.75% de stéarate de magnésium, respectivement pour l'isomalt C pur et ses mélanges avec le type F), il a été constaté que la dureté des comprimés formulés avec l'isomalt C pur est plus élevée par rapport à ceux fabriqués à base des mélanges d'isomalt C/F. A une force de 20 kN, la résistance diamétrale des comprimés formulés avec l'isomalt C pur est de 34 et 18% plus élevée qu'avec les mélanges respectivement de 4:1 et 6:1.

Outre la faible dureté, les caractéristiques visuelles des comprimés fabriqués à base de ces mélanges ne sont pas satisfaisantes. Suite à la mauvaise comprimabilité de l'isomalt F, les traces de ses particules restent identifiables à la surface des comprimés. Par conséquent,

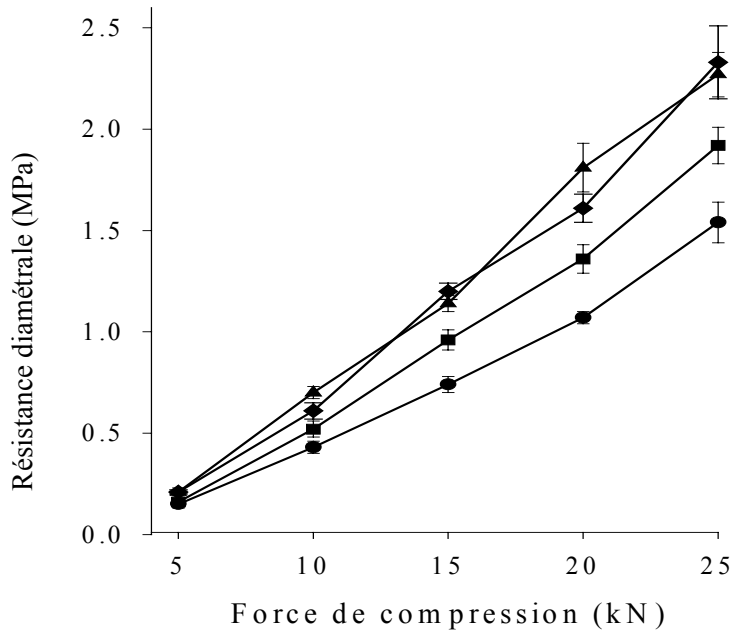


Fig. III.3 Comprimabilité de l'isomalt C pur contenant 0.5% Aérosil® 200 et 1% de stéarate de magnésium (◆) en comparaison de son mélange avec le type F (4:1) contenant 0.2% Aérosil® 200 et différentes concentrations de stéarate de magnésium: 0.25 (▲); 0.5 (■); 0.75% (●)

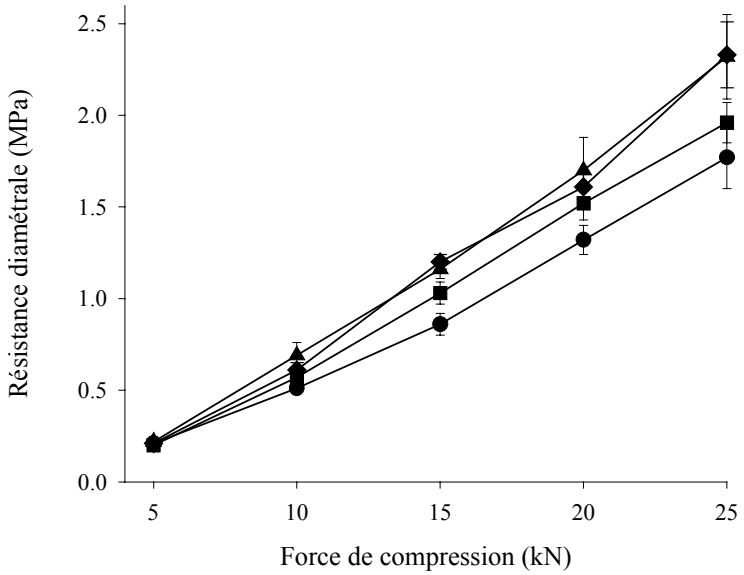


Fig. III.4 Comprimabilité de l'isomalt C pur contenant 0.5% d'Aérosil® 200 et 1% de stéarate de magnésium (◆) en comparaison de son mélange avec le type F (6:1) renfermant 0.2% d'Aérosil® 200 et différentes concentrations de stéarate de magnésium: 0.25 (▲); 0.5 (■); 0.75% (●)

l'irrégularité, l'hétérogénéité et la rugosité de la surface des comprimés sont assez importantes comparativement à la formulation contenant l'isomalt C pur. Aussi, compte tenu de la différence de distribution de la taille des particules entre l'isomalt F et C, une possibilité de problèmes de ségrégation lors des manipulations de leur mélange, n'est pas à exclure (Staniforth, 1985). Ainsi, les mélanges isomalt C/F, en dépit de faibles concentrations optimales d'un agent fluidifiant et d'un agent lubrifiant nécessaires pour améliorer respectivement leur fluidité et leur lubrification, semblent moins indiqués dans la compression directe comparativement aux formulations à base d'isomalt C pur.

III.3.4.2 Influence d'un agent fluidifiant sur l'uniformité de masse des comprimés et l'évaluation de leur friabilité

Le Tableau III.4 présente les résultats obtenus lors de l'évaluation de l'uniformité de masse et la friabilité des comprimés formulés avec l'isomalt C renfermant des concentrations optimales d'agents fluidifiant et lubrifiant. A l'examen de ces résultats, il est clair que, l'essai d'uniformité de masse répond aux normes de coefficient de variation (CV%). En comparaison avec les formulations exemptes d'agent fluidifiant, l'incorporation de 0.5 % d'Aérosil® 200 réduit de moitié la valeur de CV% passant de 0.8% (Tableau III.3) à 0.4%, se situant ainsi dans les normes imposées (< 0.5%) (Cirunay et Plaizier-Vercammen, 1997). De plus, toutes les masses individuelles de vingt comprimés pesés sont compris dans les limites de 5% d'écart à la moyenne à savoir de 573.1 mg à 633.5 mg. Comme on s'y attendait, la friabilité obtenue diminue avec l'augmentation de la force de compression. Elle est faible à partir d'une force de 15 kN, mais n'est proche de 1% qu'à une force de 25 kN.

Tableau III.4 Uniformité de masse et friabilité des comprimés fabriqués à base d'isomalt C renfermant des concentrations optimales d'agents d'écoulement (0.5% d'Aérosil® 200) et de lubrification (1% de stéarate de magnésium).

Uniformité de masse	Moyenne (mg)	603.3
	DS (mg)	2.4
	CV (%)	0.4
Friabilité (%)	10 kN	3.6 ± 0.2
	15 kN	2.1 ± 0.2
	20 kN	1.4 ± 0.1
	25 kN	1.1 ± 0.0

III.3.5 Mécanisme de réduction du volume sous l'effet de la pression

Les profils de Heckel obtenus pour l'isomalt C à deux différentes vitesses de compression sont présentés par la figure III.5. Nous remarquons que, plus le temps de compression diminue (augmentation de la vitesse de compression), plus la densification de la masse poudreuse est réduite du fait que le temps de contact du produit avec la force exercée est très court. Ce phénomène tend à réduire la pente déterminée à partir de la portion linéaire ascendante du profil de Heckel exprimant la densification du produit (-ln (porosité)) en fonction de la pression appliquée. Ainsi, l'inverse de la pente (yield pressure), P_y est plus élevé à une vitesse élevée de compression. Ceci justifie le caractère de déformations plastique et élastique de l'isomalt lors de la compression, similaire à celui du sorbitol (Schmidt, 1983; Reyss-Brion, 1986; Konkel et Mielck, 1992; Krumme et col., 2000) et du mannitol (Roberts et Rowe, 1985). Par contre, la plupart d'autres polyols tels que le xylitol (Garr et Rubinstein, 1990; Morris et col., 1996) et le lactitol (Armstrong, 1998) présentent une réduction du volume par fragmentation dominante.

Les valeurs de P_y obtenues sont de 94.4 et 107.2 MPa respectivement pour les temps de compression de 1.5 et 0.05 s. Le facteur, **SRS** (strain rate sensitivity), déterminé suivant l'équation (III.4) à partir des valeurs de P_y n'est pas très élevé (11.9%). Ceci suppose qu'un certain degré de fragmentation a pris place, spécialement à basse force de compression (Krumme et col., 2000).

$$SRS = \frac{(P_{y2} - P_{y1})100}{P_{y2}} \qquad \text{(III.4)}$$

Le degré du caractère élastique de l'isomalt est quantifié par la détermination de l'inverse de la pente de la section descendante du profil de Heckel lors de la phase de décompression (Paronen, 1987). L'isomalt semble manifestement présenter un comportement de reprise élastique rapide dans la matrice, étant donné que la pente de la portion descendante du profil de Heckel est élevée, indiquant ainsi la réduction de la densification pendant la phase de décompression pour les deux temps de compression. Par conséquence les valeurs obtenues par détermination de l'inverse de la pente (117.5 MPa pour le temps de compression de 1.5 s et 207.0 MPa pour 0.05 s) sont faibles.

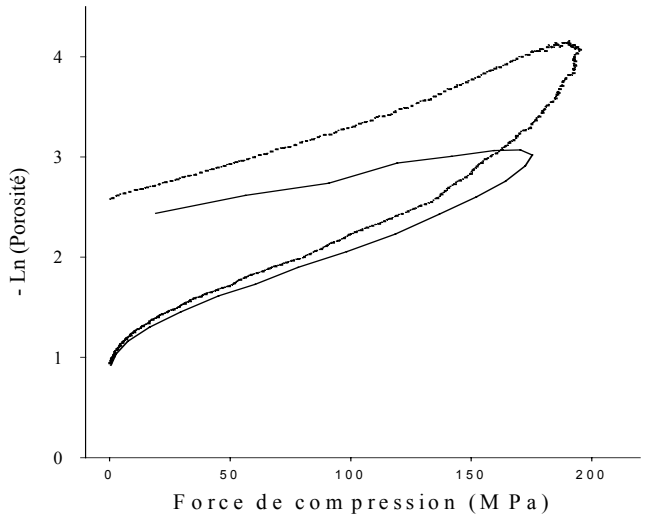


Fig. III.5 Profil de Heckel pour l'isomalt C en mélange avec 1% de stéarate de magnésium pour des temps de compression de 0.05 s (—) et de 1.5 s (····)

III.4 Conclusions

Pour l'étude de la compression directe de l'isomalt, les comprimés formulés avec l'isomalt C, le type F et leurs mélanges sont préparés sous différentes forces de compression. Les formulations à base d'isomalt nécessitent l'incorporation du lubrifiant. La sensibilité au stéarate de magnésium, varie suivant le type d'isomalt utilisé. L'isomalt F est plus sensible à la lubrification étant donnée sa faible surface spécifique la concentration optimale du lubrifiant (stéarate de magnésium) étant de 0.2%, alors qu'elle est de 1% pour l'isomalt C. La dureté des comprimés diminue avec l'augmentation de la concentration du lubrifiant dans la formulation.

Cependant, l'isomalt F ne se prête pas du tout à la compression directe compte tenu de la qualité des comprimés obtenus. La dureté des comprimés formulés avec le type F est tellement affectée par la présence du lubrifiant, que les comprimés obtenus sont très fragiles même sous des forces de compression très élevées. De plus, leurs propriétés visuelles ne sont pas satisfaisantes. La bonne fluidité du type F est le seul avantage qui a retenu notre attention. L'isomalt C s'est montré le mieux compressible en comparaison avec le type F la dureté des comprimés étant supérieure à 0.80 MPa à partir d'une force moyenne de 15 kN et leur friabilité s'approchant de 1% à partir de 25 kN avec des propriétés visuelles excellentes. Toutefois, l'uniformité de masse des comprimés formulés avec le type C justifie l'addition

0.5% d'Aérosil® 200.

Comparativement à ses mélanges avec le type F, l'isomalt C pur reste le plus adapté à la compression directe bien que les mélanges ne nécessitent que de faibles concentrations d'agents lubrifiant (0.75% de stéarate de magnésium) et fluidifiant (0.2% d'Aérosil® 200). L'analyse de Heckel a démontré que sous l'effet de la pression, l'isomalt se déforme surtout plastiquement. Le prochain chapitre apportera la lumière sur d'autres paramètres tels que le pouvoir diluant, la libération de la substance active et la stabilité des comprimés pour pouvoir situer l'isomalt C dans la gamme des polyols directement compressibles.

III.5 Bibliographie

Adolfsson, A., Gustafsson, C., Nyström, C., 1999. Use of tablet strength adjusted for surface area and mean interparticulate distance to evaluate dominating bonding mechanisms. *Drug Dev. Ind. Pharm*., 25, 753-764.

Amidon, G.E., 1995. Physical and mechanical property characterization of powders. In: Brittain, H.G. (Ed.), Physical Characterization of Pharmaceutical solids, Vol. 70, *Marcel Dekker*, New York, pp.281-319.

Armstrong, N.A., 1997. Selection of excipients for direct compression tablet formulations. *Pharm. Tech. Europe,* 9, 24-30.

Armstrong, N.A., 1998. Direct compression caracteristics of granulated Lactitol. *Pharm. Europe,* 10, 42-46.

Bolhuis, G.K. and Hölzer, A.W., 1995. Lubrificant sensitivity. In: Alderborn, G. and Nyström, C. (Ed.), Pharmaceutical Powder Compaction Technology, Vol. 71, *Marcel Dekker*, New York, pp.517-560.

Bolhuis, G.K. and Lerk, C.F., 1973. Comparative evaluation of excipients for direct compression I. *Pharm. Weekbl*., 108, 469-481.

Bolhuis, G.K., Lerk, C.F, Zijlstra, H.T., de Boer, A.H.,1975. Film formation by magnesium stearate during mixing and its effect on tabletting. *Pharm. Weekbl*., 110, 317-325.

Bolhuis, G.K., Chowhan, Z.T., 1995. Materials for direct compression. In: Alderborn, G. and Nyström, C. (Ed.), Pharmaceutical Powder Compaction Technology, Vol. 71, *Marcel Dekker*, New York , pp. 419-500.

Carstensen, J.T., 1993. Pharmaceutical Principles of Solids Dosage Forms, *Technomic*, Pennsylvania, U.S.A.

Cirunay, J.J.N. and Plaizier-Vercammen, A.J., 1997. Evaluation of Xylitab® 200, a new filler/binder for direct compression, using factorial design. *Drug Dev. Ind. Pharm*., 23, 363-368.

Davies, P.N., Newton, J.M., 1995. Mechanical strength. In: Alderborn, G. and Nyström, C. (Ed.), Pharmaceutical Powder Compaction Technology, Vol. 71, *Marcel Dekker*, New York, pp.165-191.

Erikson, M. and Alderborn, G., 1995. The effect of particle fragmentation and deformation on the interparticulate bond formation process during powder compaction. *Pharm. Res*., 12, 1031-1039.

European Pharmacopeia, 3e éd., 1997. Convention on the Elaboration of a European Pharmacopoeia. Strasbourg.

Garr, J.S.M and Rubinstein, M.H., 1990. Direct compression characteristics of xylitol. *Int. J. Pharm*., 64, 223-226.

Graham, D.C. and Malcolm, P.S., 1990. Effect of compression speed on the tensile strength of tablets of binary mixtures containing Aspirin. *J. Pharm. Pharmacol.,* 42, 462-467.

Gunsel, W.C., Swartz, C.J., Kanig, J.L., 1970. Tablets. In: Lachman, L., Lieberman, H.A., Kanig, J.L. (Ed.), The Theory and Practice of Industrial pharmacy, *Lea and Febiger*, Philadelphia., pp305-344.

Habib, Y., Augsburger, L., Reier, G., Wheatley, T., Shangraw, R., 1996. Dilution potential: a new perspective. *Pharm. Dev. Tech*., 1, 205-212.

Handbook of Pharmaceutical Excipients, 1994, 2nd edition. American Pharmaceutical Association (Washington, DC) and Royal Pharmaceutical Society of Great Britain (London), *Pharmacy Press*.

Hölzer, A.W., 1993. Frictions and lubrification in tabletting. In: Sandell, E. (Ed.), Industrial Aspects of Pharmaceutics, *Swedish Pharmaceutical Press*, Stockholm, pp.153-172.

Johansson, M.E. and Nicklasson, M., 1987. Influence of mixing time, particle size and colloidal silica on the surface coverage and lubrication of magnesium stearate. In: Rubinstein, M.H. (Ed.), Pharmaceutical Technology: Tabletting Technology, Vol. 1. *Halsted Press*, New York, pp. 43-50.

Konkel, P. and Mielck, J.B., 1992. A compaction study of directly compressible vitamin preparations for the development of a chewable tablet: Part I. *Pharm. Tech*., 12, 138-146.

Krumme, M., Schwabe, L., Frömming, K.H., 2000. Development of computerized procedures for the characterization of the tabletting properties with eccentric machines: extended Heckel analysis. *Eur. J. Pharm. Biopharm*., 49, 275-286.

Mendes, R.W., Roy, S.B., 1978. Tableting excipients Part I & II. *Pharm. Tech*., 2, 33-74.

Morris, L.E, Moore, J.C., Schwartz, J.B., 1996. Characterization and performance of new direct compression excipient for chewable tablets: Xylitab®. *Drug Dev. Ind. Pharm*., 22, 925-932.

Morris, L.E., Schwartz, J.B., 1995. Isolation of densification regions during powder compression. *Drug Dev. Ind. Pharm*., 21, 427-446.

Ondari, C.O, Kean, C.E., Rhodes, C.T., 1988. Comparative evaluation of several direct compression sugars II. *Drug Dev. Ind. Pharm*., 14, 1517-1527.

Paronen, P. and Ilkka, J., 1995. Porosity-pression functions. In: Alderborn, G. and Nyström, C. (Ed.), Pharmaceutical Powder Compaction Technology, Vol. 71, *Marcel Dekker*, New York, pp.55-75.

Paronen, P., 1987. Heckel plots as indicators of elastic properties of pharmaceuticals. In : Rubinstein, M.H. (Ed.), Pharmaceutical Technology: Tabletting Technology, Vol. 1, *Halsted Press*, New York, pp. 139-144.

Ragnarsson, G. and Sjögren, J., 1985. Force-displacement measurements in tableting. *J. Pharm. Pharmacol.,* 37, 145-150.

Remington's Pharmaceutical Sciences, 16th Ed., 1980, *Merck publishing company*, Pennsylvania, U.S.A.

Reyss-Brion, F., Serpelloni, M., Chulia, D., Verain, A., 1986. Technological differentiation of batches of direct compression excipients. *S.T.P. Pharm*., 2, 293-298.

Roberts, R.J. and Rowe, R.C., 1985. The effect of punch velocity on the compaction of a variety of materials. *J. Pharm. Pharmacol*., 37, 377-384.

Roberts, R.J. and Rowe, R.C., 1986. The effect of the relationship between punch velocity and particle size on the compaction behaviour of materials with varying deformation mechanisms. *J. Pharm. Pharmacol*., 38, 567-571.

Rue, P.J. and Rees, J.E., 1978. Limitations of Heckel relation for predicting powder compaction mechanisms. *J. Pharm. Pharmacol*., 30, 642-643.

Schmidt, P.C., 1983. Tabletting characteristics of sorbitol. *Pharm. Technol*., 7, 65-74.

Shangraw, R.F., 1991. Direct compression tabletting. In: Swarbrick, J. and Boylan, J.C. (Ed.), Encyclopaedia of Pharmaceutical Technology, Vol. 4, *Marcel Dekker*, New York, pp. 85–106.

Sheth, B.B., Bandelin, F.J., Shangraw, R.F., 1980. Compressed tablets. In: Lieberman, H.A., Lachman, L. (Ed.), Pharmaceutical Dosage Forms: Tablets, Vol. 1, *Marcel Dekker*, New York and Basel, pp.109-185.

Staniforth, J.N., 1985. Relationship between particle packing and the physical stability of powder mixtures. *J. Pharm. Pharmacol*., 37, 692-697.

Van Der Voort Maarschalk, K., 1997. Tablet relaxation: origin and consequences of stress relief in tablet formation. Ph.D Thesis, *University Groningen*, Holland.

Williams III, R.O. and McGinity, J.W., 1987. A study ot the influence of magnesium stearate or talc on the compaction properties of direct compression excipients using tabletting indices. In: Rubinstein, M.H. (Ed.), Pharmaceutical Technology: Tabletting Technology, Vol. 1. *Halsted Press*, New York, pp. 157-165.

Zuurman, K., Van der Voort Maarschalk, K., Bolhuis, G.K., 1999. Effect of magnesium stearate on bonding and porosity expansion of tablets produced from materials with different consolidation properties. *Int. J. Pharm*., 179, 107-115.

Chapitre IV

Comprimés de paracétamol formulés avec l'isomalt

IV.1 Introduction.

Dans le présent chapitre, le pouvoir diluant d'isomalt dans le domaine de la compression directe sera évalué en utilisant le paracétamol cristallin comme substance active modèle, en raison de sa faible aptitude à la compression conjuguée à une mauvaise fluidité (Bolhuis et Chowhan, 1995). Cette substance a été utilisée dans beaucoup d'autres travaux (Senjković et col., 1992; Morris et col., 1996) dans le même but.

La comprimabilité médiocre du paracétamol semble être liée à son comportement lors de la compression. Il a été rapporté dans plusieurs études que sous l'effet d'une pression, les particules de paracétamol se déforment principalement par fragmentation accompagnée d'une reprise élastique importante (Roberts et Rowe, 1985; Hiestand et Smith, 1991; Bolhuis et Chowhan, 1995; Tasic, 1997; Tasic et col., 1998). Lors de l'éjection des comprimés, cette reprise élastique conduit à la rupture de liaisons interparticulaires, avec pour conséquence les cassures et/ou fissures de comprimés. Outre la mauvaise comprimabilité, le paracétamol est aussi doté d'un faible mouillage, ce qui permet d'estimer l'influence que peut avoir un excipient sur la libération de la substance active à partir d'un comprimé.

IV.2 Matériel et méthodes.

IV.2.1 Matériel.

Au cours de l'évaluation de la compression directe de l'isomalt en présence d'une substance active, seul l'isomalt C (Palatinit-Süßunsmittel, Mannheim, Allemagne) est employé, sur base de sa meilleure comprimabilité par rapport aux autres types d'isomalt (Chapitre III). Le paracétamol en poudre dense (Mallinckrodt Chemical, Raleigh, USA) dont la distribution de la taille des particules est assez comparable à celle de l'isomalt C (Fig. IV.1), est utilisé comme substance active modèle moins compressible. Le glycolate sodique d'amidon (Explotab®) (Pennwest, Patterson, New York) est utilisé comme agent désintégrant. L'amélioration de la fluidité du mélange et la lubrification sont assurées par l'incorporation

respective d'Aérosil® 200 (< 90 µm) et de stéarate de magnésium (< 90 µm).

L'effet d'un agent liant sur la comprimabilité de l'isomalt, est évalué en utilisant le Kollidon® 30 (polyvinylpyrrolidone, PVP), (BASF Ludwigshafen, Allemagne). Le sorbitol (Neosorb® P100 T, D_m: 120 µm) (séché pendant 1 h à 40 °C pour la réduction de l'humidité), le mannitol granulé (Pearlitol® SD 200, D_m: 180 µm), le xylitol (Xylisorb® 300, D_m: 300 µm) (Roquette Frères, Lestrem, France), le maltitol (Maltidex®, D_m: 224 µm) et le mannitol cristallin (Mannidex®, D_m: 138 µm) (Eridania Béghin-Say Group, Vilvoorde, Belgium), sont utilisés pour une étude comparative.

La préparation des mélanges, la compression, ainsi que le contrôle des caractéristiques physiques des comprimés sont réalisés au moyen de l'appareillage décrit dans le précédent chapitre (III.2.1). L'influence de la précompression sur le comportement de l'isomalt lors de la compression directe, est étudiée au moyen d'une presse simulatrice PCS (PuuMan, Kuopio, Finland). Le temps de désintégration est déterminé à l'aide d'un désintégrateur Type PTZ-1E (Pharma Test, Hainburg, Allemagne). Un appareil de dissolution Type 2 (USP XXIII) à palette tournante (Vankel, Edison, New Jersey, U.S.A) et un spectromètre UV-VIS Lambda 12 (Perkin-Elmer, Ueberlingen, Allemagne) sont utilisés pour le contrôle de la dissolution.

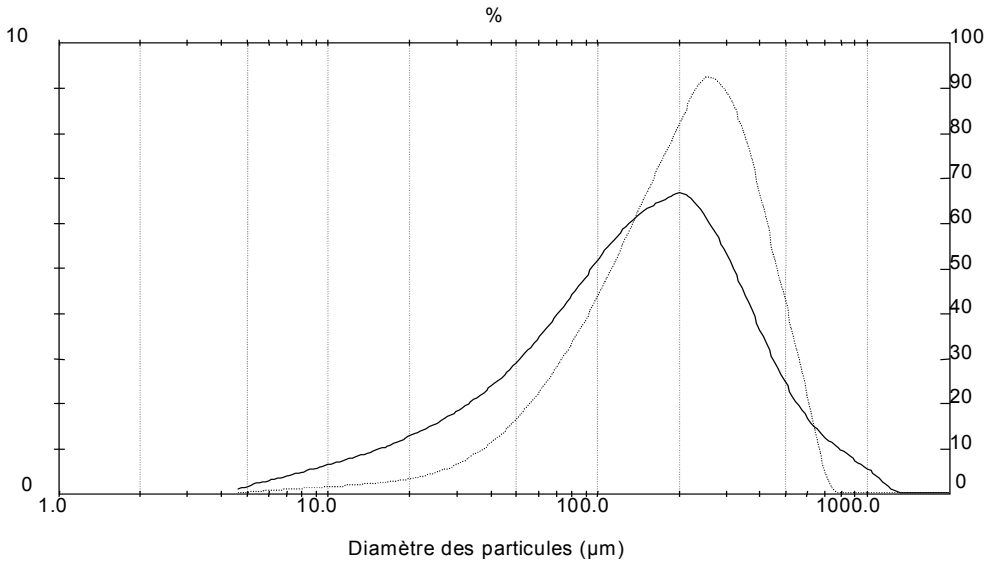


Fig. IV.1 Distribution de la taille particulaire du paracétamol (·····) en poudre dense en comparaison avec l'isomalt C (—)

IV.2.2 Méthodes.

IV.2.2.1 Détermination du pouvoir diluant de l'isomalt et de l'influence d'un agent liant.

Pour l'étude du pouvoir diluant de l'isomalt, différentes concentrations de paracétamol (0, 10, 20, 30, 40 et 50% m/m) sont mélangées à l'isomalt. Pour chaque formulation, la fraction de paracétamol est d'abord mélangée avec le diluant pendant 10 min. Ensuite, les concentrations optimales de l'agent d'écoulement (0.5% d'Aérosil® 200) et du lubrifiant (1% de stéarate de magnésium) (Chapitre III.3.1.2) sont successivement incorporées et mélangées pendant 5 min chacune.

La compression directe de chaque mélange et l'évaluation des caractéristiques physiques des comprimés (600 mg, 13 mm de diamètre) à savoir la dureté et la friabilité, sont réalisées de la même façon que dans le chapitre précédent (III.2.2.2 et III.2.2.5). A partir des résultats obtenus, les profils de compression de différentes formulations ont été comparés. Le pouvoir diluant de l'isomalt correspond à une concentration maximale du paracétamol, pouvant être incorporée dans la formulation tout en produisant des comprimés ayant des propriétés physiques acceptables.

L'influence éventuelle d'une substance active sur la lubrification ou l'écoulement du mélange est examinée à la fois par observation visuelle des problèmes d'adhésion et par mesure de l'uniformité de masse des comprimés pour chaque mélange, tel que décrit dans le chapitre précédent (III.2.2.3). Dans certains cas, une concentration de 5% d'Explotab® est ajoutée à la formulation simultanément avec le paracétamol pour évaluer son effet sur la désintégration et en conséquence sur la vitesse de dissolution du principe actif. Par ailleurs, une concentration de 5% de PVP est aussi introduite simultanément avec la substance active dans le mélange contenant 50% de paracétamol afin d'améliorer la qualité des comprimés.
La comparaison à d'autres polyols couramment utilisés dans les formulations pharmaceutiques, est réalisée sur les comprimés fabriqués dans les mêmes conditions que ceux formulés avec l'isomalt contenant 30% de paracétamol, en utilisant le sorbitol, le mannitol, le xylitol et le maltitol.

IV.2.2.2 Influence de la précompression sur la dureté des comprimés.

L'influence de la précompression sur la qualité des comprimés fabriqués à base d'isomalt, est évaluée en utilisant une presse simulatrice munie de poinçons ronds et plats de 9 mm de diamètre. Cette presse est équipée d'un dispositif informatisé pour la commande

automatique de toutes les opérations. Des comprimés de 250 mg sont fabriqués par simple et double compression à partir du mélange de l'isomalt C avec 30% de paracétamol, 0.5% d'Aérosil® 200 et 1% de stéarate de magnésium. Pour chaque cycle de compression, le mélange est d'abord soigneusement pesé et le remplissage de la matrice est réalisé manuellement. Lors de la simple compression, la descente du poinçon supérieur est ajustée de façon que les forces de 10 et 20 kN soient exercées sur le mélange et le temps de compression est de 200 ms. Pour la double compression, les combinaisons de 10 kN/20 kN et 20 kN/10 kN (précompression/compression principale) sont utilisées. Le poinçon inférieur reste toujours fixe au cours du cycle de compression. Le cycle complet pour la double compression est de 930 ms: le temps de compression est de 200 ms tant pour la précompression que pour la compression principale avec 530 ms d'intervalle entre ces deux phases.

La résistance à la rupture des comprimés ainsi que leurs dimensions, sont mesurées selon les techniques précédemment décrites (Chapitre III.2.2.2). L'influence de la précompression sur la comprimabilité directe du mélange est évaluée par comparaison des résultats obtenus pour la simple et la double compression.

IV.2.2.3 Désintégration

L'essai de désintégration est réalisé selon la méthode décrite dans la Ph. Eur. III (1997) en utilisant HCl 0.1N comme milieu de désintégration. Six comprimés fabriqués en utilisant des forces de 15, 20 et 25 kN sont prélevés pour chaque formulation, placebo ou non.

IV.2.2.4 Détermination de la vitesse de dissolution

Le contrôle de la disponibilité in-vitro de la substance active à partir des comprimés formulés avec l'isomalt, est réalisé selon la méthode utilisant l'appareil 2 à palette tournante décrite dans l'USP XXIII (1995). Cet appareil est équipé d'un système automatique d'échantillonnage, de lavage et de compensation du volume de liquide prélevé pour garder constant le volume du milieu de dissolution. Ce test est réalisé pour les formulations contenant 10 et 30% de paracétamol et une concentration d'agent d'écoulement et de lubrifiant respectivement de 0.5% d'Aérosil® 200 et de 1% de stéarate de magnésium, avec ou sans agent désintégrant (5% d'Explotab®); les forces de compression sont de 20 et 25 kN.

Après la pesée, chaque comprimé est placé au fond du récipient en verre contenant 900 ml de solution tampon phosphate pH 5.8 comme liquide de dissolution porté à 37 ± 0.5 ^{o}C. L'agitation est alors immédiatement amorcée au moyen des palettes tournant à une vitesse de

rotation de 50 rpm et dont les extremités inférieures sont positionnées à ± 2.5 cm du fond du récipient. De chaque récipient, sept échantillons de 5 ml chacun sont prélevés à travers un filtre Full Flow^{TM} en polyéthylène (Vankel, Cary, NC, U.S.A) ayant des pores de 35 µm de diamètre, sur une période de 90 min, à intervalle de 10 min pour les six premières prises d'essai et de 30 min pour la dernière. Chaque prise d'essai est remplacée par 5 ml du liquide de dissolution thermostaté à 37 ± 0.5 ^{o}C pour maintenir constant le volume du milieu de dissolution.

Le pourcentage du paracétamol dissous en fonction du temps, est déterminé par dosage spectrophotométrique à une longueur d'onde de 243 nm. Pour chaque lot de comprimés, trois essais sont effectués. Après dilution, l'absorbance des échantillons prélevés est mesurée au spectrophotomètre et la concentration du paracétamol dans l'échantillon, est déterminée à partir de l'équation (IV.1) émanant de la courbe d'étalonnage (le coefficient de corrélation r^2 étant 0.9999 ± 0.0001, n = 4).

$$A = 0.6444\,(\pm 0.0011)\,C + 0.0111\,(\pm\ 0.0005) \qquad (IV.1)$$

Où **A** est l'absorbance mesurée de l'échantillon et **C**, la concentration du paracétamol dans l'échantillon mesuré en % (m/v).

IV.2.2.5 Essais de stabilité des comprimés

L'étude de stabilité est effectuée sur les comprimés de 600 mg contenant 30% de paracétamol, 0.5% d'Aérosil® 200 et 1% de stéarate de magnésium, fabriqués avec une comprimeuse alternative. Pour la préparation de ces comprimés, les conditions opératoires précédemment utilisées sont respectées. Seules les forces de compression auxquelles la dureté des comprimés est acceptable sont utilisées (20 et 25 kN). Après six mois de conservation, les comprimés gardés à une humidité relative (HR) de 45 et 85% et à une température de 25 ± 2 °C, sont contrôlés par des essais de dureté, d'uniformité de masse, friabilité et de temps de désintégration. L'aspect physique de la surface des comprimés est visuellement examiné. La stabilité est évaluée par comparaison des caractéristiques physiques des comprimés avant et après le stockage sous ces différentes conditions de conservation.

IV.3 Résultats et discussion

IV.3.1 Pouvoir diluant de l'isomalt et effet d'un agent liant sur la comprimabilité de l'isomalt

Le pouvoir diluant de l'isomalt est étudié par évaluation de la comprimabilité de mélanges d'isomalt et de paracétamol en poudre dense, à des concentrations croissantes allant de 0 à 50% de paracétamol (Habib et col., 1996). L'influence d'un agent liant a été évaluée pour la formulation contenant 50% de paracétamol, par comparaison des valeurs de dureté des comprimés, obtenues en présence et en absence de 5% de PVP. Les concentrations de l'agent d'écoulement (0.5% d'Aérosil® 200) et du lubrifiant (1% de stéarate de magnésium) sont gardées constantes pour toutes les formulations. Les profils de comprimabilité, exprimant les forces tensorielles des comprimés en fonction de la force de compression appliquée pour les différentes formulations, sont présentés par la figure IV.2. A l'instar des comprimés placebos, l'influence de la force de compression sur la dureté des comprimés est évidente. Une augmentation de la dureté des comprimés suite à l'augmentation de la force de compression est observée pour tous les mélanges. De même, il a été constaté que la dureté des comprimés décroît avec l'augmentation de la fraction du paracétamol dans le mélange.

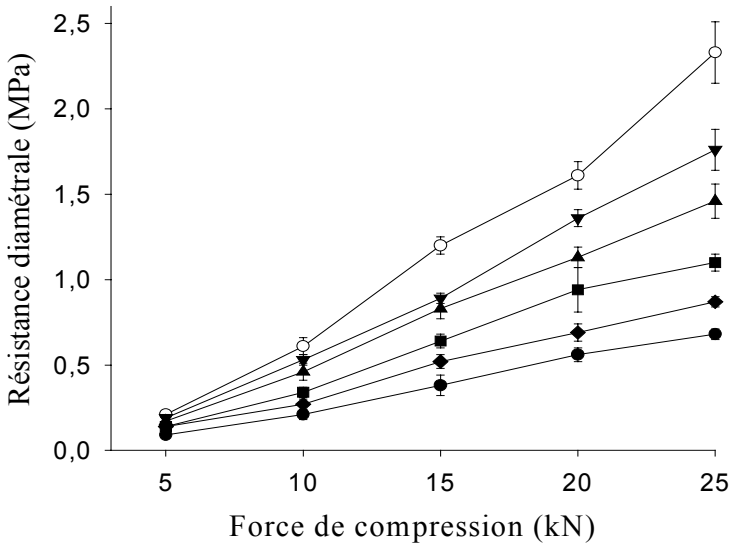


Fig. IV.2 Comprimabilité du mélange d'isomalt C avec différentes concentrations de paracétamol, 0.5% d'Aérosil® 200 et 1% de stéarate de magnésium. Paracétamol: 0% (❍); 10% (▼); 20% (▲); 30% (■); 40% (◆); 50% (●).

Une observation similaire a été rapportée dans plusieurs autres travaux consacrés à la compression directe, où le paracétamol est utilisé comme substance active moins compressible (Tasic et col., 1991; Morris et col., 1996; Armstrong, 1997, 1998; Bowe, 1998).

Cette mauvaise comprimabilité du paracétamol fait suite à sa décompression élastique qui prédomine lors de la compression directe (Nyström et Alderborn, 1993; Bolhuis et Chowhan, 1995). Suite à ce phénomène, même la tendance à la fissuration est observée pour les comprimés formulés avec 50% de paracétamol à une force ≤ 10 kN. Les comprimés d'une dureté assez acceptable (> 0.80 MPa) (Cirunay et Plaizier-Vercammen, 1997) sont obtenus jusqu'à une combinaison de 30% de paracétamol, et ce à partir d'une force de 20 kN. A ce niveau, la dureté des comprimés est réduite de 38% par rapport à l'essai placebo.
Pour les concentrations supérieures à 30% de substance active, la dureté des comprimés continue à regresser progressivement. Et pour un mélange contenant 50% de paracétamol, la dureté des comprimés est déjà réduite de 62% pour une force de 20 kN par rapport à la formulation placebo.

La comprimabilité de l'isomalt en mélange avec du paracétamol à fortes doses n'étant pas satisfaisante, il a fallu introduire 5% de PVP dans la formulation contenant 50% de paracétamol afin d'améliorer les propriétés de compression du mélange (Zubair et col., 1988). La comparaison des résultats obtenus en absence et en présence de l'agent liant (Fig. IV.3) montre que la dureté des comprimés augmente significativement ($p < 0.05$; Anova) lorsque l'agent liant est incorporé dans la formulation, mais elle reste toujours inférieure à 0.80 MPa. A une force de 20 kN, la résistance diamétrale des comprimés passe de 0.56 à 0.69 MPa en présence de l'agent liant. Les résultats obtenus pour une formulation renfermant 50% de paracétamol avec l'agent liant ne sont similaires qu'à ceux de la formulation à 40% de paracétamol sans agent liant, pour laquelle la résistance diamétrale des comprimés est de 0.70 MPa pour une force de 20 kN. Cette constatation concorde avec les conclusions formulées dans la littérature (Aiache et col., 1989; Le Hir, 1997), comme quoi les agents liants ne sont actifs que lorsqu'ils sont incorporés dans les mélanges par voie humide.

L'incorporation d'un agent désintégrant dans la formulation contenant 30% de paracétamol n'a pas sensiblement influencé la comprimabilité du mélange (Fig. IV.3). En effet, lorsque 5% d'Explotab® sont ajoutés au mélange, une faible réduction de la dureté des comprimés est observée sous toutes les forces de compression utilisées.

Par ailleurs, la présence du paracétamol, même à des concentrations très élevées, ne semble influencer ni la fluidité, ni la lubrification du mélange. En effet, le coefficient de variation (CV%) de la masse de comprimés placebos, est relativement invariable pour toutes les formulations (Tableau IV.1) et la limite de 5% d'écart à la moyenne se situe dans l'intervalle imposé par la Ph. Eur. III (1997). Aucun problème de lubrification, tel que l'adhésion des particules de la poudre sur la paroi de la cavité de compression et/ou la surface des poinçons, n'est enregistré.

Tableau IV.1 Uniformité de masse des comprimés formulés avec l'isomalt et contenant différentes concentrations de paracétamol, 0.5% d'Aérosil® 200 et 1% de stéarate de magnésium, fabriqués à 20 KN.

Paracétamol (%)	Moyenne (mg)	DS (mg)	CV (%)
0	603.3	2.4	0.4
10	597.4	1.9	0.3
20	602.9	2.8	0.5
30	602.7	2.0	0.3
40	601.4	1.9	0.3
50	600.6	2.4	0.4

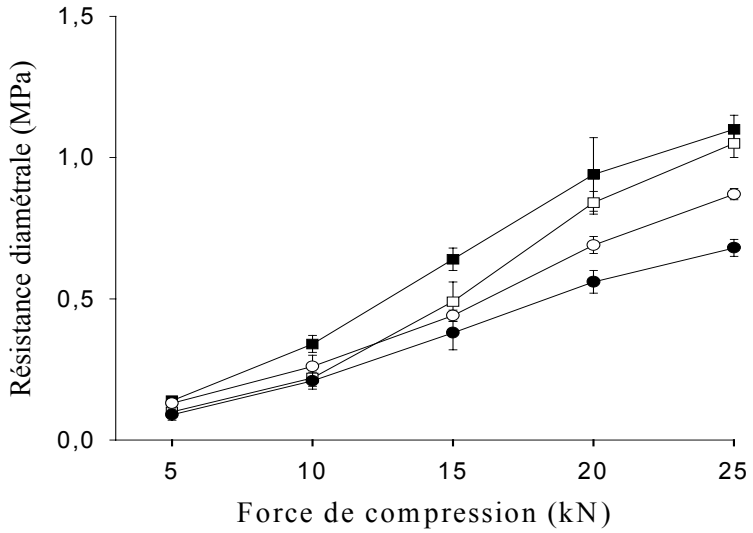


Fig. IV.3 Comprimabilité de l'isomalt C en mélange avec 30% de paracétamol en absence (■) ou en présence (❑) de 5% d'Explotab® d'une part et 50% de paracétamol en absence (●) ou en présence (❍) de 5% de PVP, d'autre part. A chaque formulation, sont ajoutés 0.5% d'Aérosil® 200 et 1% de stéarate de magnésium.

IV.3.2 Influence de la double compression sur la comprimabilité de l'isomalt.

Pour l'évaluation du comportement de l'isomalt en double compression directe, les comprimés de 250 mg avec un diamètre de 9 mm, contenant 30% de paracétamol et des concentrations optimales du lubrifiant et de l'agent d'écoulement, sont fabriqués. Nous avons procédé à la compression simple d'une part, ensuite à la double compression d'autre part.

Pour chaque force de compression, les comprimés sont évalués pour leur dureté et leurs dimensions, à partir desquelles la résistance diamétrale est déterminée suivant l'équation de Fell et Newton (Davies et Newton, 1995; Habib et col., 1996). Dans le Tableau IV.2, est presentée la moyenne des résultats obtenus pour dix comprimés examinés. Manifestement, la précompression n'a pas d'effet remarquable sur la comprimabilité de l'isomalt. En effet, en comparaison avec les résultats obtenus par simple compression à une force de 20 kN (1.57 ± 0.09 MPa), aucun changement significatif ($p > 0.05$; Anova) n'a été observé par application de la précompression: 1.61 ± 0.06 MPa pour 10 kN/20 kN et 1.58 ± 0.12 MPa pour 20 kN/10 kN. La décompression élastique de l'isomalt, élucidée dans le précédent chapitre (III.3.5) pourrait en être la cause principale.

Contrairement à ces observations, Akande et col. (1997) ont rapporté l'influence de la précompression sur la dureté des comprimés préparés à base du mélange paracétamol/cellulose microcristalline. Ces auteurs ont constaté une nette augmentation de la dureté des comprimés produits par combinaison de la précompression et la compression principale par rapport à la simple compression. Ceci pourrait se justifier par le fait que la précompression favorise la consolidation des particules d'autant plus que le temps de contact avec la pression augmente et que la cellulose microcristalline est un excipient dont la densification dépend largement de la durée de compression (Roberts et Rowe, 1985).

Tableau IV.2 Etude de l'influence de la précompression sur la dureté des comprimés formulés avec l'isomalt C contenant 30% de paracétamol, 0.5% d'Aérosil® 200 et 1% de stéarate de magnésium, sous des forces de compression de 10 et 20 kN pour la simple compression et sous des combinaisons de 10 kN (pré-compression)/20kN (principale) et 20 kN/10kN pour la double compression.

	Simple compression		***Double compression***	
Forces (kN)	**10**	**20**	**10/20**	**20/10**
Résistance diamétrale (MPa)	0.56 ± 0.03	1.57 ± 0.09	1.61 ± 0.06	1.58 ± 0.12

Lors de la compression, la cellulose microcristalline se déforme plastiquement avec une très faible reprise élastique suite à la formation d'importants ponts hydrogènes (Bolhuis et Chowhan, 1995). L'isomalt semble donc ne pas jouir de cet avantage de la double compression, probablement suite à son élasticité importante.

IV.3.3 Etude comparative de la comprimabilité de l'isomalt à celle des autres polyols

La compression directe de l'isomalt comparée à celle des autres polyols couramment utilisés dans la fabrication des comprimés, est illustrée par la figure IV.4. Ces polyols peuvent être classés comme suit, selon l'ordre décroissant de leur comprimabilité: sorbitol > mannitol granulé > isomalt > mannitol cristallin > xylitol et maltitol. Tous les mélanges à base de ces polyols renferment 30% de paracétamol et leur compression est réalisée dans les mêmes conditions. A cette concentration de la substance active, le sorbitol montre une meilleure comprimabilité. Une dureté acceptable des comprimés est obtenue à partir d'une force de 10 kN où la résistance diamétrale des comprimés est de ± 1.55 MPa contre 0.95 MPa pour l'isomalt C à partir d'une force de 20 kN.

La bonne comprimabilité du sorbitol a aussi fait l'objet de nombreuses études antérieures. Shangraw et col. (1981), dans leur étude comparative sur la morphologie des excipients directement compressibles, ont démontré que la meilleure comprimabilité du sorbitol dépend de la structure morphologique de ses particules. Ces auteurs ont prouvé par la microscopie électronique (SEM), que les particules de la poudre du sorbitol apparaissent comme des aggrégats constitués de microcristaux denteux et fibrofilamenteux qui, en conséquence favorisent la comprimabilité du sorbitol. Des observations similaires sont rapportées dans d'autres études comparatives (Basedow et col., 1986; Schmidt., 1983) sur la comprimabilité du sorbitol instant (spray dried sorbitol) et le sorbitol cristallin. Selon ces travaux, le sorbitol instant étant constitué d'agglomérats de microparticules très irrégulières aux surfaces rugueuses, se montre plus compressible que le sorbitol cristallin dont les particules sont d'une forme plus ronde avec une surface plus lisse. Aussi, Du Ross (1984), dans son étude consacrée à l'influence de la modification de la structure cristalline sur les propriétés de compression du sorbitol cristallin, a associé la meilleure comprimabilité du sorbitol à la texture et à l'étendue de la surface des particules. Outre cette structure filamenteuse, la meilleure comprimabilité du sorbitol dépend aussi de sa densification plastique lors de la compression (Reyss-Brion et col., 1986).

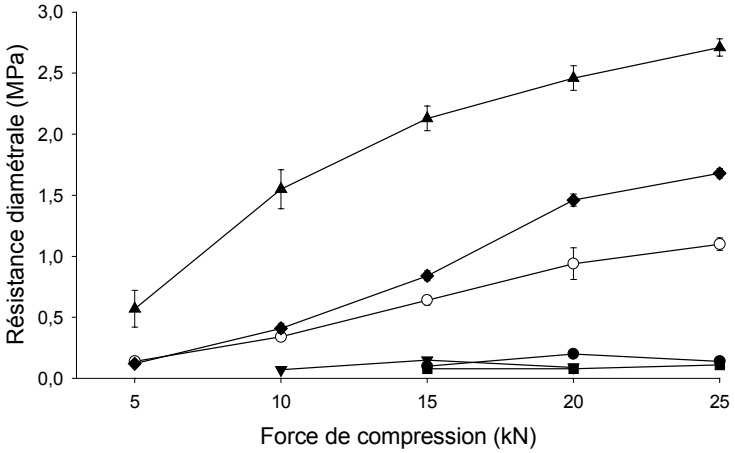


Fig. IV.4 Comprimabilité directe de l'isomalt en comparaison à d'autres polyols: sorbitol (▲); mannitol granulé (◆); isomalt (❍); xylitol (▼); mannitol cristallin (●); maltitol (■). Chaque formulation contient 30% de paracétamol, 0.5% d'Aérosil® 200 et 1% de stéarate de magnésium

Le mannitol granulé est doté d'une plus grande comprimabilité comparativement au mannitol cristallin suite aux transformations (granulations) dont il a fait l'objet pour une adaptation à la compression directe. Cependant, contrairement à l'isomalt, les formulations à base du mannitol présentent des problèmes majeurs de lubrification qui, à l'éjection, provoquent des phénomènes de cassure/fissure de comprimés. En l'occurrence, la production à grande échelle des comprimés à partir du mélange contenant le mannitol, même avec une concentration de 2% de lubrifiant (stéarate de magnésium), est pratiquement impossible. Debord et col. (1987) ont rencontré des difficultés similaires lors de l'évaluation du comportement des différentes formes cristallines du mannitol sous compression. Des problèmes similaires sont également rencontrés pour le xylitol pour lequel les comprimés produits sont par conséquent très fragiles tel qu'il a été antérieurement rapporté (Morris et col., 1996; Garr et Rubinstein, 1990).

IV.3.4 Friabilité et temps de désintégration des comprimés

La friabilité est déterminée pour les comprimés fabriqués à partir d'une force de 15 kN, tant pour les formulations placebo que pour toutes les combinaisons avec le paracétamol. Pour une étude comparative, la friabilité est aussi déterminée pour les comprimés formulés à base du sorbitol contenant 30% de paracétamol et produits avec les mêmes forces de compression que pour les formulations à base d'isomalt. Les résultats présentés dans le

Tableau IV.3 constituent la moyenne de trois essais réalisés sous chaque force. A l'examen de ces résultats, nous remarquons que la friabilité diminue avec l'accroissement de la force de compression et augmente avec la concentration du paracétamol dans le mélange. En général, la friabilité des comprimés placebo, double et triple respectivement à des concentrations de 30 et 50% de paracétamol.

Les comprimés fabriqués à base de sorbitol ont une faible friabilité. En effet, pour les formulations à base du sorbitol contenant 30% de paracétamol, les comprimés moins friables sont produits à partir d'une force de 15 kN où une friabilité de 0.6 ± 0.1% est obtenue contre 3.6 ± 0.1% pour les comprimés à base d'isomalt et produits sous la même force. Manifestement, ces résultats sont en bonne corrélation avec ceux obtenus pour la détermination de la résistance diamétrale des comprimés qui, pour la formulation à base du sorbitol est nettement plus élevée que pour les formulations à base d'autres polyols. Cette faible friabilité fait suite à la meilleure comprimabilité reconnue au sorbitol comparativement aux autres polyols, grâce à la formation de fortes liaisons interparticulaires lors de la compression (Bowe, 1998). Il est aussi clair que la présence d'un agent désintégrant dans la formulation à base d'isomalt affecte assez sensiblement la friabilité des comprimés.

Tableau IV.3 Friabilité des comprimés formulés avec l'isomalt ou le sorbitol contenant différentes concentrations de paracétamol, 0.5% d'Aérosil® 200 et 1% de stéarate de magnésium, sous différentes forces de compression

Paracétamol (%)	Friabilité (%)		
	15 kN	20 kN	25 kN
0	2.1 ± 0.1	1.4 ± 0.1	1.1 ± 0.1
10	2.5 ± 0.0	1.8 ± 0.1	1.4 ± 0.1
20	2.7 ± 0.1	2.1 ± 0.1	1.5 ± 0.1
30	3.6 ± 0.1	2.6 ± 0.1	2.2 ± 0.1
30*	12.8 ± 0.5	3.3 ±0.1	3.0 ± 0.1
30**	0.6 ± 0.1	0.4 ± 0.1	0.3 ± 0.1
40	4.6 ± 0.5	3.1 ± 0.1	2.7 ± 0.1
50	5.9 ± 0.2	4.4 ± 0.0	4.0 ± 0.0

** Formulation avec 5% d'Explotab®*
*** Formulation à base de sorbitol.*

Une friabilité de 3.3 et 3.0% a été enregistrée pour les forces respectives de 20 et 25 kN contre respectivement 2.6 et 2.2% pour les formulations exemptes d'agent désintégrant.

La désintégration est évaluée tant pour les comprimés placebo que pour toutes les combinaisons avec le paracétamol, à partir d'une force de compression de 15 kN. Le Tableau IV.4 montre la moyenne des résultats obtenus, pour six comprimés éxaminés pour chaque formulation. Le temps de désintégration croît avec l'augmentation de la force de compression d'une part, et avec l'augmentation de la concentration du paracétamol dans le mélange d'autre part. Pour la formulation contenant 30% de paracétamol par exemple, le temps de désintégration obtenu est de 435 s pour une force de 15 kN contre 564 s pour une force de 25 kN. Une constatation analogue a été rapportée par Tasic et col. (1991) ainsi que Bangudu et col. (1985) dans leurs investigations de l'influence de la force de compression sur les caractéristiques physiques des comprimés de paracétamol formulés avec la cellulose microcristalline (Avicel® PH101). Ces auteurs conclurent que le temps de désintégration est directement proportionnelle à la dureté des comprimés.

Tableau IV.4 Désintégration des comprimés fabriqués sous différentes forces de compression à partir du mélange d'isomalt avec différentes concentrations de paracétamol, 0.5% d'Aérosil® 200 et 1% de stéarate de magnésium.

Paracétamol (%)	Désintégration (s)		
	15 kN	20 kN	25 kN
0	282 ± 13	316 ± 14	341 ± 15
10	293 ± 16	326 ± 8	343 ± 14
20	334 ± 20	462 ± 24	478 ± 22
30	435 ± 12	518 ± 27	564 ± 11
30*	274 ± 8	315 ± 8	335 ± 6
30$_a$	470 ± 9	537 ± 8	560 ± 15
30*$_a$	223 ± 10	230 ± 9	265 ± 5
30**	461 ± 28	497 ± 37	579 ± 40
40	557 ± 19	619 ± 24	709 ± 31
50	613 ± 14	795 ± 8	907 ± 32

*Formulations avec 5% d'Explotab®
** Formulation à base de sorbitol.
a Désintégration dans l'eau distillée

Parallèlement, la désintégration semble être affectée par l'augmentation de la concentration du principe actif dans le mélange compte tenu du faible mouillage du paracétamol (Tasic et col., 1991). D'après les résultats présentés dans le Tableau IV.4, il apparaît que le temps de désintégration des comprimés placebo produits sous une force de 25 kN double, lorsque 40% de paracétamol sont incorporés dans le mélange. La désintégration est rapide (≤ 300 s) jusqu'à une concentration de 10% de paracétamol et ce à une force de 15 kN, mais reste conforme aux normes de la Ph. Eur. III (1997) (≤ 900 s) pour toutes les formulations. Pour des concentrations de paracétamol supérieures à 10%, la désintégration devient beaucoup plus lente et par conséquent la dissolution du paracétamol est plus lente tel qu'il sera discuté ultérieurement. Les observations similaires ont été rapportées par Tasic et col. (1993) dans leur étude sur l'influence d'un agent diluant sur les caractéristiques physiques des comprimés de paracétamol.

La présence d'un agent désintégrant dans la formulation influence le temps de désintegration des comprimés, mais celui-ci est plus long que prévu. Ceci fait suite à l'état ionique de glycolate sodique d'amidon (Explotab®) qui, pour ce faire, est plus réactionnel dans le milieu neutre que dans le milieu acide dans lequel nos essais sont réalisés (Tableau IV.4). Ces observations sont confirmées par l'essai comparatif de réactivité de l'Explotab® dans le milieu acide (solution HCl 0.1 N, pH 1.4) et dans le milieu neutre (eau distillée, pH 6.5). Après l'introduction d'un échantillon d'Explotab® (2.5 g) ayant un volume $\mathbf{V_i}$ (4 ml) dans chacun des deux cylindres gradués et l'introduction de 50 ml d'une solution de HCl 0.1 N dans l'un de deux cylindres et 50 ml d'eau distillée dans l'autre, le volume du gonflement de l'agent désintégrant est mésuré tous les dix minutes. A l'équilibre (après 1 h), l'augmentation du volume initial du désintégrant **V,** calculée suivant l'équation (IV.3) est de 1125% en milieu neutre tandis qu'il n'est que de 450% en milieu acide.

$$V = \frac{(V_f - V_i)100}{V_i} \qquad \text{(IV.3)}$$

Où $\mathbf{V_f}$: volume du désintégrant à l'équilibre de gonflement

Un phénomène similaire a été aussi observé par Chun-Ren et col. (1997, 1998) dans leurs études sur la différence de dissolution du paracétamol en milieu acide et en milieu neutre à partir des comprimés contenant des désintégrants forts (y compris l'Explotab®) et un excipient hydrosoluble.

IV.3.5 Dissolution in-vitro du paracétamol

La figure IV.5 et IV.6 illustrent les profils de dissolution du paracétamol à partir des comprimés contenant respectivement 10 et 30% de substance active et fabriqués sous 20 et 25 kN. A l'examen de ces résultats, il apparaît immédiatement que, pour les formulations sans désintégrant, la vitesse de dissolution diminue avec l'accroissement de la force de compression. Ces constatations sont concordantes avec les résultats obtenus pour la détermination du temps de désintégration qui est plus long avec l'augmentation de la force de compression. Au fait, plus la force croît, plus le comprimé devient plus dense et en conséquence la vitesse de pénétration du liquide à l'intérieur du comprimé à travers les pores, devient de plus en plus lente. Ainsi, la désintégration devient tardive, plus encore la dissolution (Abdou, 1989).

En cas d'absence d'un agent désintégrant, la vitesse de dissolution pour la formulation contenant 10% de paracétamol (Fig. IV.5) est plus rapide par rapport à la formulation contenant 30% de paracétamol et répond aux normes prescrites dans l'USP XXIII (1995) (au moins 80% de paracétamol dissous en 30 min). Dans moins de 20 min, les valeurs de 92.0 % et 83.0 % sont obtenues respectivement pour les forces de 20 et 25 kN. Pour la formulation contenant 30% de paracétamol (Fig. IV.6) sans désintégrant, les résultats obtenus ne respectent pas les normes ci-haut mentionnées. Seulement des quantités allant jusqu'à 68.6 % et 61.2 % ont été libérées en 30 min respectivement pour des comprimés produits sous 20 et 25 kN. La vitesse de dissolution est fortement améliorée après incorporation de 5% d'Explotab® dans la formulation renfermant 30% de paracétamol: la vitesse de dissolution est augmentée de 149.8% après 10 min d'essai pour les comprimés fabriqués sous 20 kN. Ceci est dû au gonflement de l'Explotab® dès qu'il entre en contact avec le milieu de dissolution, favorisant ainsi le délitage du comprimé et par conséquent la libération du principe actif. Plus de 80% de paracétamol sont libérés en moins de 15 min pour toutes les formulations contenant le désintégrant.

IV.3.6 Stabilité des comprimés de paracétamol formulés avec l'isomalt.

Les comprimés formulés avec 30% de paracétamol et fabriqués sous des forces de 20 et 25 kN sont sélectionnés pour cet essai. Leurs propriétés physiques déterminées avant et après conservation pendant six mois sous des humidités relatives (HR) de 45 et 85% et une température de 25 ± 2 °C figurent dans le Tableau IV.5. Après conservation sous ces conditions, ces comprimés gardent leur aspect visuel, mais leurs caractéristiques physiques

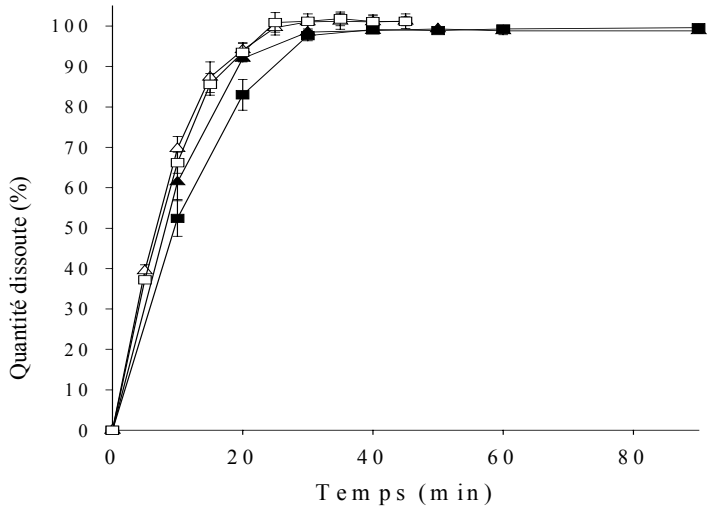


Fig. IV.5 Profils de dissolution de paracétamol à partir des comprimés formulés avec l'isomalt contenant 10% de substance active, 0.5% d'Aérosil® 200 et 1% de stéarate de magnésiumn avec (symbole creux) ou sans (symbole plein) agent désintégrant (5% d'Explotab®) sous des forces de compression de 20 (▲; Δ) et 25 kN (■; ❑)

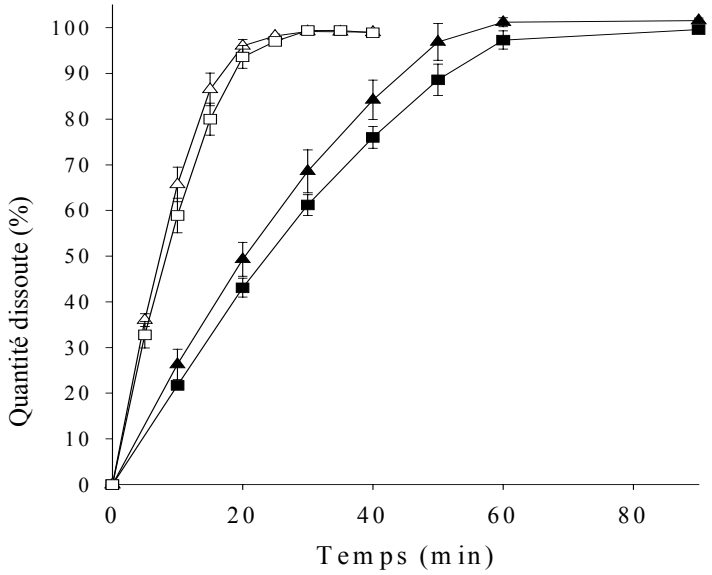


Fig. IV.6 Profils de dissolution du paracétamol à partir des comprimés formulés avec l'isomalt contenant 30% de substance active, 0.5% d'Aérosil® 200 et 1% de stéarate de magnésiumn avec (symbole creux) ou sans (symbole plein) agent désintégrant (5% d'Explotab®) sous des forces de compression de 20 (▲;Δ) et 25 kN (■; ❑)

avaient relativement changé. Après conservation sous 45% HR, un accroissement de la résistance diamétrale est observé et en conséquence, la friabilité correspondante est aussi réduite pour les deux forces de compression. Ceci fait probablement suite à la recristallisation de l'éventuelle proportion amorphe de l'isomalt lors de la conservation. Au fait, lors de la compression, la couche externe des particules d'une substance cristalline peut, sous l'effet de la chaleur produite par les frictions entre les particules, être transformée en une matière amorphe (Pilpel et col., 1991; Hancock et Zografi, 1997). Celle-ci, dès que les conditions de température et d'humidité sont réunies, se recristallise progressivement formant ainsi des ponts très solides entre les particules (Sebhatu et col., 1994; Hancock et Zografi, 1997). Des observations similaires ont été rapportées dans plusieurs études antérieures pour le sorbitol, le mannitol (Sangekar et col., 1972; Guyot-Hermann et col., 1985; Molokhia et col., 1987) et le xylitol (Cirunay et Plaizier-Vercammen, 1997) ainsi que pour des comprimés fabriqués à base de granules de paracétamol (Khattab et col., 1993).

Après stockage à 85% HR, la résistance diamétrale des comprimés a légèrement diminué. Toutefois, contrairement aux constatations faites à 45% HR, la friabilité correspondante est également réduite. Comme il a été rapporté à maintes reprises dans la littérature (Sebhatu et col. 1994), une certaine quantité d'eau absorbée par l'isomalt en est, de toute évidence, le facteur causal. L'eau, à une certaine concentration, peut fragiliser les

Tableau IV.5 Détermination de la stabilité des comprimés contenant 30% de paracétamol, 0.5% d'Aérosil® 200 et 1% de stéarate de magnésium, fabriqués à base d'isomalt sous différentes forces de compression.

Force (kN)	Dureté (MPa)	Friabilité (%)	Désintégration (s)
Valeurs initiales			
20	0.94 ± 0.13	2.6 ± 0.1	518 ± 27
25	1.10 ± 0.05	2.2 ± 0.1	564 ± 11
Valeurs après 6 mois à 45% HR			
20	1.14 ± 0.07	2.1 ± 0.1	500 ± 11
25	1.34 ± 0.16	1.9 ± 0.1	550 ± 31
Valeurs après 6 mois à 85% HR			
20	0.75 ± 0.06	1.8 ± 0.2	523 ± 14
25	1.14 ± 0.08	1.6 ± 0.1	533 ± 14

liaisons interparticulaires des comprimés, réduisant ainsi leur dureté. Cependant, étant donné son effet plastifiant, l'eau absorbée confère au comprimé un caractère plus plastique réduisant ainsi sa friabilité. Le temps de désintégration est généralement invariable. En comparaison à d'autres polyols couramment utilisés en compression directe, les comprimés à base d'isomalt semblent plus stables que ceux fabriqués à base du sorbitol (Sangekar et col., 1972; Shangraw et col., 1981; Guyot-Hermann et col., 1985) et du xylitol (Laakso et col., 1982; Cirunay et Plaizier-Vercammen, 1997) à cause de la différence de pouvoir hygroscopique. Mais, la stabilité des comprimés formulés avec l'isomalt serait analogue à celle des comprimés au mannitol (Debord et col., 1987) qui a aussi fait preuve de faible hygroscopicité.

IV.4 Conclusions

Les comprimés formulés avec l'isomalt contenant différentes concentrations de paracétamol et des concentrations optimales d'agents lubrifiant et d'écoulement, ont été fabriqués sous différentes forces de compression. La résistance diamétrale des comprimés diminue avec l'augmentation de la concentration du principe actif dans la formulation. La résistance diamétrale des comprimés est acceptable jusqu'à une concentration de 30% de paracétamol, et ce sous une force de 20 kN. L'incorporation de 5% de PVP dans la formulation contenant 50% de paracétamol n'a pas donné un effet satisfaisant en ce qui concerne la dureté des comprimés. Une augmentation de la friabilité et du temps de désintégration et une diminution de la vitesse de dissolution avec l'augmentation de la concentration du principe actif sont observées. La vitesse de dissolution est considérablement améliorée lorsqu'une concentration de 5% d'Explotab® est incorporée dans la formulation contenant 30% de paracétamol (plus de 80% de paracétamol sont dissous en moins de 15 min). Après six mois de conservation sous des humidités relatives de 45 et 85% et température ambiante de 25 ± 2°C, les comprimés formulés avec 30% de paracétamol n'ont subi que de faibles changements physiques et leurs propriétés visuelles restent inchangées suite au faible pouvoir hygroscopique de l'isomalt.

Il ressort de ces constatations que l'isomalt, comparativement aux autres polyols couramment utilisés dans la formulation des médicaments, semble pouvoir être utilisé comme diluant dans les formulations directement compressibles et plus particulièrement lorsqu'elles sont faiblement dosées en substances actives. Dans le cas des formulations fortement dosées, il ne pourrait être utilisé que pour les principes actifs très compressibles. L'adaptation de

l'isomalt à la compression directe par modification de ses propriétés physiques s'avère donc nécessaire pour son utilisation comme diluant dans la formulation des comprimés hautement dosés en principes actifs dotés de mauvaises propriétés de compression.

IV.5 Bibliographie

Abdou, H.M, 1989. Dissolution, Bioavailability & Bioequivalence. *Mack Printing Company*, Easton/Pennsylvania, USA.

Aiache, J.M., Aiache, S., Renoux, R., 1989. Initiation à la connaissance du médicament, 4e Ed., *Masson*, Paris.

Akande, O.F., Rubinstein, M.H., Rowe, P.H., Ford, J.L., 1997. Effect of compression speed on the compaction properties of a 1:1 paracétamol-microcrystalline cellulose mixture prepared by single compression and by combinations of pre-compression and main compression. *Int. J. Pharm*., 157, 127-136.

Armstrong, A.N., 1997. Selection of excipients for direct compression formulations. *Pharm. Tech. Europe,* 9, 24-30.

Armstrong, A.N., 1998. Direct compression characteristics of granulated lactitol. *Pharm. Tech. Europe,* 10, 42-46.

Bangudu, A.B. and Pilpel, N., 1985. Effects of interacting variables on the tensile strengths and disintegration times of paracétamol tablets. *J. Pharm. Pharmacol*., 37, 903-905.

Basedow, A.M., Möschl, G.A., Schmidt, P.C., 1986. Sorbitol instant - an excipient with unique tabletting properties. *Drug Dev. Ind. Pharm*., 12, 2061-2089.

Bolhuis, G.K. and Chowhan, Z.T., 1995. Materials for direct compression. In: Alderborn, G. and Nyström, C. (Ed.), Pharmaceutical Powder Compaction Technology, Vol. 71, *Marcel Dekker*, New York , pp. 419-500.

Bowe, K.E., 1998. Recent advances in sugar-based excipients. *Pharm. Sci. Techn. Today,* 1, 166-173.

Chun-Ren, C., Shu-Lin, C., Chih-Kuang, L., Yaw-Hung, L., Shu-Tuan, C., Hsueh-Ling, S.W., 1998. Investigation of the dissolution difference between acidic and neutral media of acetaminophen tablets containing a super disintegrant and a soluble excipient. II. *Chem. Pharm. Bull*., 46, 478-481.

Chun-Ren, C., Yaw-Hung, L., Shu-Ling, C., Shu-Yang, Y., Hsueh-Ling, S.W., 1997. Investigation of the dissolution difference between acidic and neutral media of acetaminophen tablets containing a super disintegrant and a soluble excipient. *Chem. Pharm. Bull*., 45, 509-512.

Cirunay, J.J.N. and Plaizier-Vercammen, J.A., 1997. Evaluation of Xylitab® 200, a new filler/binder for direct compression, using factorial design. *Drug Dev. Ind. Pharm*., 23, 363-368.

Davies, P.N., Newton, J.M., 1995. Mechanical strength. In: Alderborn, G. and Nyström, C. (Ed.), Pharmaceutical Powder Compaction Technology, Vol. 71, *Marcel Dekker*, New York, pp.165-191.

Debord, B., Lefebvre, C., Guyot-Hermann, A.M., Hubert, J., Bouché, R., Guyot, J.C., 1987. Study of different crystalline forms of mannitol : comparative behaviour under compression. *Drug Dev. Ind. Pharm.,* 13, 1533-1546.

Du Ross, J.W., 1984. Modification of the crystalline structure of sorbitol and its effects on tabletting characteristics. *Pharm. Tech*., 8, 42-53.

European Pharmacopeia, III, 1997. Convention on the Elaboration of a European Pharmacopoeia. Strasbourg.

Garr, J.S.M. and Rubinstein, M.H., 1990. Direct compression characteristics of xylitol. *Int. J. Pharm*., 64, 223-226.

Guyot-Hermann, A.M., Leblanc, D., Draguet-Brughmans, M., 1985. Gamma sorbitol as a diluent in tablets. *Drug Dev. Ind. Pharm*., 11, 551-564.

Habib, Y., Augsburger, L., Reier, G., Wheatley, T., Shangraw, R., 1996. Dilution potential: a new perspective. *Pharm. Dev. Tech.,* 1, 205-212.

Hancock, B.C. and Zografi, G., 1997. Characteristics and significance of the amorphous state in pharmaceutical systems. *J. Pharm. Sci*., 86, 1-12.

Hiestand, E.N. and Smith, D.P., 1991. Tablet bond. II. Experimental check of model. *Int. J. Pharm*., 67, 231-246.

Khattab, I., Lipps, D., Sakr, A., 1993. Effects of storage on the characteristics of paracétamol (acetaminophen) tablets. *Pharmazie*, 48, 754-756.

Laakso, R., Sneck, K., Kristoffersson, E., 1982. Xylitol and Avicel PH 102 as excipients in tablets made by direct compression and by granulates. *Acta Pharm. Fenn*., 91, 47-54.

Le Hir, A., 1997. Pharmacie Galènique : bonnes pratiques de fabrication des médicaments, 7^{e} éd. *Masson*, Paris.

Molokhia, A.M., Al-Shora, H.I., Hammad, A.A., 1987. Aging of tablets prepared by direct compression of bases with different moisture content. *Drug Dev. Ind. Pharm*., 13, 1933-1946.

Morris, L.E., Moore, J.C., Schwartz, J.B., 1996. Characterization and performance of new direct compression excipient for chewable tablets: Xylitab®. *Drug Dev. Ind. Pharm*., 22, 925-932.

Nyström, C. and Alderborn, G., 1993. The compactability of pharmaceutiacl powders. In: Sandell, E. (Ed.). Industrial Aspects of Pharmaceutics, *Swedish Pharmaceutical Press*, Stockholm, pp.129-152.

Pilpel, N., Britten, J.R., Onyekweli, A.O., Esezobo, S., 1991. Compression and tabletting of pharmaceutical powders at elevated temperatures. *Int. J. Pharm*., 70, 241-249.

Reyss-brion, F., Serpelloni, M., Chulia, D., Vérain, A., 1986. Différenciation technologique de lots d'excipients de compression directe. *S.T.P. Pharma*, 2, 293-298.

Roberts, R.J. and Rowe, R.C., 1985. The effect of punch velocity on the compaction of a variety of materials. *J. Pharm. Pharmacol*., 37, 377-384.

Sangekar, S.A., Sarli, M., Sheth, P.R., 1972. The effect of moisture on physical characteristics of tablets prepared from direct compression excipients. *J. Pharm. Sci*., 61, 939-944.

Schmidt, P.C., 1983. Tabletting characteristics of sorbitol. *Pharm. Technol*., 7, 65-74.

Sebhatu, T., Elamin, A.A., Ahlneck, C., 1994. Effect of moisture sorption on tabletting characteristics of spray dried (15% amorphous) lactose. *Pharm. Res*., 11, 1233-1238.

Senjković, R., Bećirević, M, Usmiani, I., 1992. Effect of fillers on the properties of paracétamol and acetylsalicylic acid tablets prepared by direct compression. *Pharm. Ind*., 54, 555-557.

Shangraw, R.F., Wallace, J.W, Bowers, F.M., 1981. Morphology and functionality in tablet excipients for direct compression: part II. *Pharm. Technol*., 5, 69-78.

Tasic, L.J., 1997. Evaluation of the compression behaviour of paracétamol tablets produced by dispersion in β-cyclodextrin. Part I: scanning electron microscopic study of tablets. *J. incl. Phen. Mol. Recogn. Chem.*, 28, 299-314.

Tasic, L.J., Djuric, Z., Jovanovic, M., 1991. The influence of compression force on the physical characteristics of paracétamol tablets. *Pharmazie*, 46, 226-227.

Tasic, L.J., Galetin, A., Marjanovic, J., 1993. The influence of diluents on the physical characteristics of paracétamol tablets. *Pharmazie*, 48, 865-866.

Tasic, L.J., Pintye-Hódi, K., Stupar, M., Kása, P.JR, Szabo-Revesz, P., 1998. Compression study of paracétamol solid dispersion tablets. *Pharmazie*, 53, 206-207.

US Pharmacopeia XXIII, 1995. US Pharmacopeial Convention, Rockville, MD.

Zubair, S., Esezobo, S., Pilpel, N., 1988. The effects of interacting variables on the tensile strength, disintegration and dissolution of paracétamol tablets. *J. Pharm. Pharmacol*., 40, 278-281.

Chapitre V

Amélioration de la comprimabilité de l'isomalt par la technique de simple extrusion à chaud

V.1 Introduction

La préférence d'utilisation de la technique de compression directe dans la fabrication des comprimés par rapport à la méthode traditionnelle a été largement justifiée. Cependant, certains produits, par nature s'y prêtent mal. Les résultats discutés dans les précédents chapitres prouvent malheureusement qu'il en est de même pour l'isomalt, les caractéristiques des comprimés obtenus étant inacceptables particulièrement pour les formulations hautement dosées en substance active moins compressible (Chapitre IV) même après l'incorporation d'un agent liant.

Depuis quelques décennies, plusieurs travaux ont rapporté une amélioration très prononcée de la comprimabilité des polyols lorsqu'ils sont soumis à un traitement thermique avant la compression. Kanig (1964) procéda à la fusion du mannitol pur et en combinaison avec d'autres produits inertes ou actifs. Le produit ainsi obtenu présentait des propriétés de fluidité et de comprimabilité directe améliorées, et pouvait même être utilisé comme liant dans les mélanges moins compressibles. Un phénomène similaire est rapporté par Sjökvist et Nyström (1991) dans leur étude sur l'amélioration de la comprimabilité du xylitol pur ou en mélange avec la griséofulvine après traitement thermique.

Plusieurs techniques de fusion des polyols existent actuellement, mais l'extrusion reste la plus intéressante en raison des avantages technologiques qu'elle offre. Généralement, les produits sont extrudés à l'état liquide après fusion (*extrusion à chaud*), toutefois l'extrusion à l'état solide est aussi souvent appliquée. Dans ce dernier cas, la plastification est assurée à l'aide d'un solvant, ainsi parle-t-on d'une *extrusion humide*.

Actuellement, l'extrusion à froid est souvent utilisée pour la production des granules (Lindberg et col., 1987; 1988; Keleb et col., 2001) et des sphéroïdes (Vervaet et col., 1994; Vervaet et col., 1995; Vervaet et Remon, 1996), tandis que l'extrusion à chaud est surtout appliquée dans la fabrication des matrices renfermant une substance active sous forme de dispersions ou de solution solide (Follonier et col., 1994; Gruenhagen, 1996; Sonaglio et col.,

1997; Sprockel et col., 1997). Aussi, plusieurs rapports stipulent que cette technique procure de nombreux avantages lorsqu'elle est utilisée pour le traitement thermique de certains produits pharmaceutiques dans le but d'améliorer leur comprimabilité. Dans un brevet, Serpelloni (1990) a décrit un procédé de fabrication d'une poudre de maltitol directement compressible préparée par extrusion simple du maltitol. Serpelloni et Croisier (1995) décrivent dans un autre brevet, une composition pulvérulente à base de xylitol directement compressible obtenu par le même procédé de fabrication que pour le maltitol, à la seule différence qu'ici le xylitol est co-extrudé avec au moins un additif choisi parmi les saccharides, oligosaccharides et polysaccharides ainsi que leurs dérivés hydrogénés. De façon surprenante et inattendue, la comprimabilité de la poudre obtenue est de loin supérieure à celle des autres compositions à base de xylitol connues jusqu'alors.

La technique d'extrusion à chaud consiste en un procédé thermomécanique permettant la transformation des propriétés physiques d'un produit solide. Lors de l'extrusion, celui-ci est obligé à s'écouler à travers un orifice après un parcours dans le fourreau d'une extrudeuse (partie abritant la vis) au cours duquel le produit est soumis aux forces de cisaillement et de frottement mécaniques intenses et à un échauffement (Morton-Jones, 1989; Rauwendaal, 1994). Le produit ainsi traité est alors connu sous le nom d'extrudat. Un procédé similaire fut initialement utilisé pour la fabrication des briques et de céramiques, et la mise en forme des produits alimentaires (Rauwendaal, 1994).

L'utilisation industrielle de l'extrusion remonte au milieu du 19^{e} siècle et depuis, ce procédé fut longtemps utilisé pour la fabrication de revêtement isolant les fils et les câbles électriques au moyen d'extrudeuses à piston qui, se référant à leur mode d'alimentation, sont *discontinues*. Malgré l'apparition des extrudeuses c*ontinues* vers la fin du 19^{e} siècle suite à cette limitation de discontinuité pour les extrudeuses à piston, celles-ci, à cause de leur simplicité, robustesse et fonctionnement discontinu, sont encore actuellement employées pour les produits nécessitant de très fortes pressions ou pour certaines applications réalisables d'une façon cyclique (injection/moulage ou moulage par soufflage).

Les extrudeuses continues (extrudeuses à vis) ne sont d'abord utilisées que pour façonner les gutta-percha, les caoutchouc ou le nitrate de cellulose. Ce n'est que vers les années 1930 que cette technique connut une grande révolution, avec l'invention de nouveaux polymères. Les extrudeuses modernes furent alors mises sur pied en Allemagne et à la même époque les extrudeuses à double vis (Fig. V.1a) furent développées en Italie. Depuis lors, de

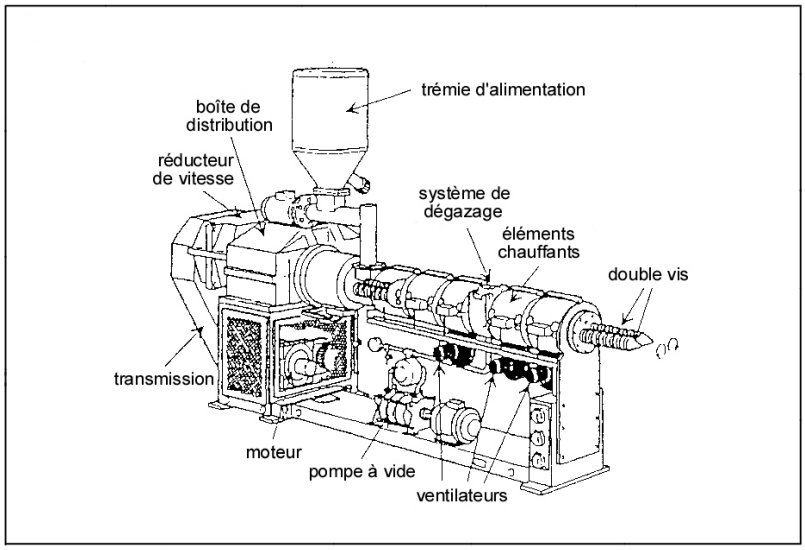


Fig. V.1a Extrudeuse à double-vis contrarotatives

nouveaux perfectionnements ainsi que de nouvelles applications ont continué de voir le jour tant dans l'industrie alimentaire, métallurgique, des polymères que dans l'industrie pharmaceutique (Rauwendaal, 1994).

Outre le système de transport et la mise sous pression du produit, les extrudeuses à vis se différencient des extrudeuses à piston par un moteur plus complexe assurant le contrôle précis de la rotation de la vis. Suivant le nombre de vis, les extrudeuses à vis sont dites mono-, bi- ou multivis soit corotatives, soit contrarotatives, les vis pouvant être tangentes ou copénétrantes. Les vis copénétrantes tournant en sens inverse sont les plus courantes (Morton-Jones, 1989; Rauwendaal, 1994). Les extrudeuses bi- et multivis offrent plusieurs avantages par rapport aux extrudeuses simples (Follonier, 1993):

- Une meilleure alimentation et forte capacité de transport.
- Une meilleure homogénéité du mélange, une bonne transmission de la chaleur et un temps de résidence assez court, nécessaire pour les produits thermiquement instables.
- Un débit régulier facilitant le calibrage et le découpage du produit fini.

Lors de l'extrusion, le produit est introduit dans le fourreau à l'aide d'une trémie doseuse d'alimentation. La matière est alors entraînée par une vis tournant à une vitesse de rotation bien précise et maintenue à une température désirée au moyen d'un système de chauffage. Dans ce travail, nous avons eu recours à l'extrudeuse à double vis copénétrantes

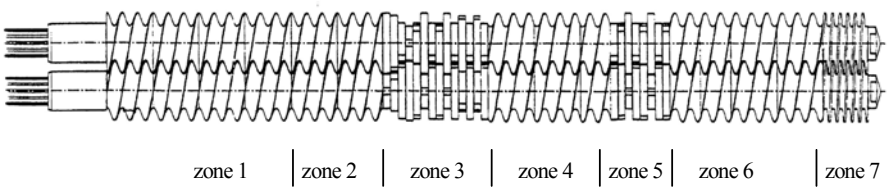


Fig. V.1b Double-vis copénétrantes d'Archimède: zone d'alimentation (1), zone de transition (2), zone de transformation (3), seconde zone de transport (4), zone de malaxage (5), troisième zone de transport (6), zone de mise en forme (7).

corotatives d'Archimède (Fig.V.1b) ayant sept zones distinctes correspondant à différentes étapes de traitement du produit:

Zone 1: zone d'alimentation ou de transport. Cette zone fait immédiatement jonction à la trémie et assure le transport uniforme du produit vers la zone suivante. Le produit y est préchauffé. La pression dans cette zone est très faible étant donné que les vis ne sont pas complètement remplies de produit. A ce niveau, le produit ne subit pas de modifications structurales importantes (Colonna et col., 1983; Della Valle et col., 1987).

Zone 2: *zone de première transition ou de compression du produit*. Dans cette zone, le produit subit des transformations physiques partielles causées essentiellement par l'augmentation de la pression et des forces de cisaillement. A ce niveau, le produit devient dense et compact (Colonna et col., 1983).

Zone 3: *zone de seconde transition ou de mélange*. Dans cette zone, le produit subit des transformations thermiques grâce à la chaleur générée par le fourreau et aux forces de cisaillement produites au moyen de barres métalliques enchevêtrées.

Zone 4: *seconde zone de transport*. Dans cette zone, le produit transformé est transporté vers la zone suivante.

Zone 5: *zone de malaxage*. Dans cette zone, le produit transformé est bien homogénéisé.

Zone 6: *troisième zone de transport*. Cette zone sert à transporter le produit transformé vers la zone de mise en forme.

Zone 7: *zone de mise en forme*. Le débit d'alimention à la filière y est réglé et la pression augmente suite à la résistance au passage du produit à travers la filière; mais il n'y a pas de modification de la structure du produit (Colonna et col., 1983).

En certains endroits, le fourreau de certaines extrudeuses comporte des ouvertures, pouvant servir soit à l'évacuation de l'air ou d'éléments volatiles, soit à l'introduction

d'additifs dans le mélange (Fig. V.1a). En fin de parcours, la matière fondue s'écoule à travers un orifice calibré, *la filière* donnant ainsi au produit une forme désirée. L'extrudeuse est aussi équipée d'un système de régulation thermique permettant de contrôler la température de la zone de malaxage. Ce système comprend, d'une part des systèmes de chauffage (résistance électrique, chauffage par induction ou à la vapeur) et d'autre part des systèmes de refroidissement disposés à l'extérieur ou à l'intérieur du fourreau (carter) et/ou d'un circuit d'air ou de fluide réfrigérant logé à l'intérieur de la vis (Rauwendaal, 1994). L'extrudeuse comprend également un système de contrôle de différents paramètres pouvant influencer la qualité des extrudats tels que le débit d'alimentation de la matière, la pression en filière, la température de la matière dans différentes zones du fourreau, la vitesse de rotation de la vis, etc…. Ces paramètres déterminent le temps de résidence de la matière dans le fourreau (Rauwendaal, 1994; Sonaglio et col., 1997). La taille des particules et la fuidité du mélange peuvent aussi affecter les propriétés du produit fini.

Comme illustré par la figure V.1c, les extrudeuses à vis se caractérisent, soit par le diamètre externe de la vis (variant entre 2 et 60 cm), soit par le rapport longueur/diamètre de la vis (allant de 20 à 30). La vis constitue la partie principale d'une extrudeuse et est généralement décrite comme un cylindre ayant un diamètre variable et entouré d'un filet hélicoïdal créant ainsi un canal spiral ayant une profondeur variable, le diamètre externe de la vis étant le plus souvent constant. Généralement, la profondeur du canal diminue de la zone d'alimentation vers la zone de pompage, ce qui conduit à l'augmentation de la pression tout le long du fourreau, entraînant ainsi la matière vers la filière. Et il existe plusieurs types de vis suivant la forme du cylindre et l'enroulement du filet au tour de celui-ci (Rauwendaal, 1994).

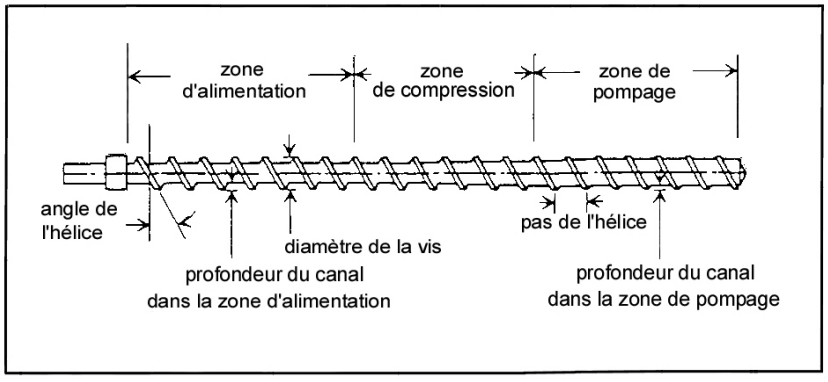


Fig. V.1c Vis standard conique à pas constants et pourvu d'un seul filet

L'avantage principal de la technique d'extrusion, par rapport à d'autres méthodes de fabrication de matrices et de traitement thermique des produits, est la continuité de différentes étapes du processus de production (alimentation, mélange, fusion, homogénéisation et mise en forme), ce qui suppose un gain économique important. Aussi, les solvants organiques ne doivent pas être incorporés dans le mélange; cette technique est pourvue d'un transfert très efficace du mélange sans perte significative et le produit fini est d'une homogénéité excellente. De plus, les paramètres pouvant influencer la qualité du produit traité sont minutieusement contrôlés (Sprockel et col., 1997; Henrist et Remon, 1999**)**.

L'isomalt conviendrait mieux au traitement thermique par la technique d'extrusion étant donné son point de fusion compris entre 145 et 150 °C et sa fusion qui survient sans décomposition chimique (Cammenga et Zielasko, 1996b). De plus, après fusion, l'isomalt ne présente pas de réactions de brunissement ou de caramélisation (Sträter, 1989; Fritzsching, 1993).

V.2 Matériel et méthodes

V.2.1 Matériel

V.2.1.1 Produits

L'isomalt C (point de fusion, T_m: 145-150 °C) (Palatinit-Süßungsmittel GmbH, Mannheim, Allemagne) est choisi pour l'évaluation de la comprimabilité directe de l'isomalt extrudé à chaud. Le maltitol (Maltidex®, T_m: 147 °C, diamètre moyen, D_m: 224 µm), le xylitol (Xylidex®, T_m: 94 °C, D_m: 419 µm) et le mannitol (Mannidex®, T_m: 165 °C, D_m: 138 µm) (Eridania Béghin-Say Group, Vilvoorde, Belgique) sont utilisés pour une étude comparative.
Les comprimés formulés à base d'isomalt extrudé sont préparés en utilisant les ingrédients suivants: 5% (m/m) d'Explotab® (Pennwest, Patterson, NY) comme agent désintégrant, 0.5% (m/m) d'Aérosil® 200 (< 90 µm) (Ludeco, Bruxelles, Belgique) comme agent fluidifiant et 1% (m/m) de stéarate de magnésium (< 90 µm) (Pharmachemic, Wevelgem, Belgique) comme agent lubrifiant. Le paracétamol en poudre dense (Mallinckrodt Chemical, Raleigh, NC) est utilisé à une concentration de 50% (m/m) comme substance active peu compressible.

V.2.1.2 Appareillage

Les essais d'extrusion sont réalisés au moyen d'une extrudeuse à chaud continue, MP 19 TC 25 (APV Baker, Newcastle-under-Lyme, RU) munie de double vis copénétrantes et corotatives, ayant un rapport longueur/diamètre d'environ 25 avec une capacité de rotation allant de 1 à 500 rpm, un fourreau ayant une large fourchette de capacité de chauffage (0 - 350 °C) et une trémie d'alimentation à double vis copénétrantes et corotatives. Après extrusion, les caractéristiques physiques de l'isomalt sont évalués au moyen d'un calorimètre différentiel standard, DSC 2920 (TA Instruments, New Castle, DE, USA), un calorimètre différentiel à température modulée, MTDSC 2920 (TA Instruments, Leatherhead, RU) muni d'un système réfrigérateur de refroidissement (RCS), un thermogravimètre TG-DTA 92 (Setaram, St-Claud, France), un titrateur de Karl Fischer DL 35 (Mettler-Toledo, Beersel, Belgique) et un thermomicroscope, Mettler FP52/FP5 (Mettler-Toledo AG, Suisse).

La préparation des mélanges, la compression, ainsi que l'évaluation des caractéristiques physiques des comprimés tels que les essais d'uniformité de masse, la résistance diamétrale, la friabilité sont réalisés au moyen des appareils décrits dans le chapitre III, tandis que le temps de désintégration et la vitesse de dissolution sont déterminés à l'aide des appareils décrits dans le chapitre précédent.

V.2.2 Méthodes

V.2.2.1 Extrusion à chaud

L'isomalt et d'autres polyols (maltitol, mannitol, xylitol) sont extrudés en utilisant l'extrudeuse à chaud, MP 19 TC 25 (APV Baker, Newcastle - under-Lyme, RU). Le débit d'alimentation du produit est ajusté à 1.5 kg/h et la vitesse de rotation de la vis à 40 rpm. Il en résulte un temps de résidence compris entre 1 et 6 min, déterminé qualitativement à l'aide de la riboflavine de phosphate monosodique dont la valeur maximale (2 min) répond aux spécifications rapportées dans la littérature (1.5 – 2.5 min) (Serpelloni, 1990). La pression à l'intérieur et à la sortie du fourreau est < 3 bars tout au long du processus d'extrusion, étant donné que la filière n'est pas fixée à la sortie du fourreau. L'isomalt pur est extrudé à différentes températures (130, 140, 150 et 190 °C) pour l'évaluation de l'influence de la température sur les propriétés physiques des extrudats. D'autres polyols sont uniquement extrudés à des températures avoisinant leur point de fusion: le maltitol est extrudé à 150 °C, le mannitol à 165 °C, le xylitol à 95 °C. Pour chaque polyol, le produit fondu est limpide et receuilli dans un récipient en aluminium qui, par la suite est gardé à des conditions ambiantes (50 ± 5% HR et 25 ± 2 °C) pendant environ 72 h pour le refroidissement. Le produit obtenu à l'état de glace transparente est alors pulvérisé au moyen d'un

mortier et d'un pilon. Une fraction de la poudre < 500 µm est isolée par tamisage en utilisant un tamis de 500 µm soumis, pendant 5 min, aux vibrations mécaniques de 2 mm d'amplitude, produites par un dispositif mécanique d'agitation, Type VE1 (Retsch, Haan, Allemagne). Une poudre blanche est obtenue.

V.2.2.2 Caractérisation de l'isomalt extrudé à chaud

Après l'extrusion, l'isomalt est caractérisé pour ses propriétés physiques afin d'en identifier les modifications éventuelles induites par l'effet de la chaleur et des forces de cisaillement.

- *Analyse thermique*. Le comportement thermique de l'isomalt est évalué en utilisant la technique calorimétrique différentielle (DSC) et l'analyse thermogravimétrique (TGA).

D'un côté, les analyses calorimétriques sont réalisées au moyen d'un calorimètre standard DSC 2920 avec l'azote liquide comme gaz de refroidissement. L'appareil est d'abord calibré, dans des conditions d'essai, pour la température et la constante de la cellule en utilisant l'indium (T_m: 156.60 °C, enthalpie de fusion ΔH_f: 28.71 J/g). Une vitesse de chauffage constante de 10 °C/min est choisie et l'azote est utilisé comme gaz de purge coulant à travers la cellule de DSC à un débit de 25 ml/min.

De l'autre côté, les essais d'analyses calorimétriques à température modulée, MTDSC, sont effectués en utilisant un calorimètre MTDSC 2920 équipé d'un système réfrigérateur de refroidissement (RCS). Outre l'indium, l'appareil est calibré, pour le point de fusion, en utilisant l'acide bénzoïque (T_m: 122.37 °C), l'octadécane (T_m: 28.24 °C) et le cyclohexane (T_m: 6.54 °C), et pour la capacité calorifique en utilisant l'oxyde d'aluminium. Compte tenu de l'influence des conditions expérimentales sur les analyses thermiques par MTDSC (Guinot et Leveiller, 1999; Hill et col., 1999), les paramètres suivants sont choisis pour cette expérience:

- Une vitesse de chauffage de 2 °C/min en utilisant de l'hélium comme gaz de purge fluant à travers la cellule de MTDSC à un débit de 40 ml/min et l'azote à travers le système réfrigérateur de refroidissement (RCS) à un débit de 150 ml/min.
- Une vitesse de refroidissement de 20 °C/min.
- Une amplitude de modulation de 0.212 °C et une période de modulation de 40 s.

Dans les deux cas, une masse d'échantillon variant entre 2 et 5 mg est pésé avec précision dans un creuset en aluminium qui, par la suite, est hermétiquement fermé. L'échantillon est alors placé dans le four de l'appareil et scanné simultanément avec un creuset de référence en utilisant un cycle de chauffage allant de –30 jusqu'à 200 °C. Pour les échantillons non extrudés, ce cycle de chauffage est suivi d'une phase de refroidissement à 0 °C, après quoi l'échantillon est soumis à un

deuxième cycle de chauffage jusqu'à 200 °C. L'influence de la vitesse de refroidissement sur la température de transition vitreuse (Tg) de l'isomalt est évaluée par scannage de l'isomalt pur non extrudé à différentes vitesses de refroidissement comprises entre 0.2 et 20 °C/min. La proportion de l'isomalt cristallin dans les échantillons extrudés est estimée à partir de l'énergie consommée (ΔH_f) pendant la fusion de l'isomalt par rapport à l'enthalpie de fusion de l'échantillon non extrudé (Van den Mooter et col., 2001b).

L'influence de la température de conservation en dessous de Tg sur le temps de relaxation moléculaire (τ) de l'isomalt amorphe est déterminée suivant le procédé décrit dans la littérature (Hancock et col., 1995; Van den Mooter et col., 1999; Craig et col., 2000; Van den Mooter et col., 2001a) en utilisant le MTDSC dans les conditions précédemment décrites. Après fusion, les échantillons d'isomalt sont refroidis à une vitesse de 20 °C/min jusqu'à différentes températures (Tg – 15 °C, Tg – 20 °C, Tg – 30 °C et Tg – 40 °C) auxquelles les glaces ainsi formées sont gardées. Après 0.17, 1, 2, 4, 8 et 16 h de conservation sous ces conditions, les glaces sont réchauffées comme précédemment décrit. Le degré de relaxation moléculaire (ϕ_t) est déterminé à partir de l'enthalpie de relaxation mesurée (ΔH_t) à une certaine température de stockage T et un temps t suivant l'équation (V.1):

$$\phi_t = 1 - \frac{\Delta H_t}{\Delta H_\infty} \qquad (V.1)$$

Où ΔH_∞ est l'enthalpie théorique totale de relaxation à une température T, calculée en relation avec le changement de capacité calorifique (ΔC_p) à la température de transion vitreuse (Tg) suivant l'équation (V.2):

$$\Delta H_\infty = (T_g - T)\,\Delta C_p \qquad (V.2)$$

A l'aide d'une regression non-linéaire de l'évolution du degré de relaxation (ϕ_t) en fonction du temps de stockage, le temps de relaxation moléculaire (τ) et un paramètre β sont déterminés en utilisant la relation de Williams-Watts suivant l'équation (V.3) par un procédé de minimisation de Levenberg-Marquardt fourni dans la version software original (Microcal Software Inc.). Dans cette équation, le paramètre β décrit la distribution du temps de relaxation moléculaire et en conséquence varie entre 0 et 1 où 1 indique un temps de relaxation homogène pour toutes les molécules.

$$\phi_t = \exp -\left(\frac{t}{\tau}\right)^{\beta} \qquad (V.3)$$

Les analyses thermogravimétriques sont réalisées au moyen d'un thermogravimètre Tg-DTA 92. Pour cet essai, un échantillon pesant approximativement 30 mg est chauffé dans un four en platine à une vitesse de chauffage de 2 °C/min à partir de 2 °C jusqu'à 180 °C dans des conditions atmosphériques d'un mélange de gaz oxygène/hélium (30:70).

- *Teneur en eau*. La teneur en eau des échantillons est déterminée par la méthode titrimétrique de Karl Fischer en utilisant le titrateur DL 35.

V.2.2.3 Fabrication des comprimés et leur caractérisation

D'une part, les comprimés placebo formulés avec l'isomalt thermiquement traité à différentes températures (130, 140, 150, 190 °C) sont préparés. D'autre part, les comprimés contenant 50% (m/m) de paracétamol sont produits à partir soit de l'isomalt non extrudé, soit de l'isomalt thermiquement traité à 150 °C. Pour l'étude comparative avec d'autres polyols, d'autres comprimés sont fabriqués à partir d'un mélange renfermant 50% de paracétamol avec le maltitol, le xylitol ou le mannitol non et thermiquement traités. A chaque formulation dosée en substance active, 5% (m/m) d'Explotab® sont incorporés et l'ensemble mélangé pendant 10 min. Ensuite, pour toutes les formulations, 0.5% (m/m) d'Aérosil® 200 sont ajoutés et mélangés pendant 5 min et finalement 1% (m/m) de stéarate de magnésium, est incorporé et mélangé pendant aussi 5 min.

La compression directe des mélanges et l'évaluation des caractéristiques physiques des comprimés à savoir la dureté, l'uniformité de masse et la friabilité, sont mesurées de la même manière que dans le chapitre III, tandis que le temps de désintégration ainsi que la vitesse de dissolution des comprimés sont déterminés comme décrit dans le chapitre précédent. A partir des résultats obtenus, les profils comparatifs de comprimabilité sont établis pour différentes formulations.

V.2.2.4 Etude de stabilité des propriétés physiques de l'isomalt extrudé

Pour l'évaluation de l'hygroscopicité de l'isomalt thermiquement traité et son influence sur la stabilité physique et la comprimabilité directe de la poudre, les échantillons extrudés à 190 °C sont conservés dans des dessiccateurs sous différentes humidités relatives (HR) à savoir <10, 31, 55 et 75%, à température ambiante de 25 ± 2 °C. Mis à part le silicagel utilisé pour obtenir une HR < 10%, les autres conditions sont obtenues grâce aux solutions saturées de sels respectivement le chlorure de calcium hexahydraté, le nitrate de magnésium et le chlorure de sodium. La teneur en eau de ces échantillons, leur analyse thermique ainsi que leur comprimabilité sont examinées à différents intervalles de temps de conservation en utilisant les méthodes précédemment décrites.

Pour l'évaluation de la comprimabilité, les comprimés placebo formulés avec 0.5% (m/m) d'Aérosil® 200 et 1% (m/m) de stéarate de magnésium sont préparés sans incorporation d'un agent désintégrant.

Une évaluation complémentaire de la cristallisation de l'isomalt extrudé est réalisée au moyen de la thermomicroscopie en utilisant un appareil Mettler FP52/FP5. Chaque échantillon est préparé sur une lame en verre et progressivement chauffé à une vitesse de 2 °C/min dans un intervalle de température allant de 25 à 180 °C, pour visualiser la présence éventuelle des cristaux d'isomalt ainsi que leur comportement vis-à-vis de la température environnante.

V.2.2.5 Stabilité physique des comprimés

Les comprimés placebo formulés avec un mélange d'isomalt extrudé à 190 °C, 0.5% (m/m) d'Aérosil® 200 et 1 % de stéarate de magnésium sont fabriqués à 20 kN immédiatement après préparation de la poudre extrudée. La résistance diamétrale de ces comprimés est évaluée directement après leur fabrication et à différents intervalles de temps de conservation à < 10 et 31% HR à une température ambiante de 25 ± 2 °C.

V.3 Résultats et discussion

V.3.1 Caractérisation de la poudre d'isomalt extrudé

V.3.1.1 Propriétés physiques générales

La nécessité d'éviter toute dégradation importante et de s'assurer de la bonne stabilité du produit qui doit faire l'objet d'un traitement thermique, implique la prise en compte des températures de transition. La température de fusion pour les produits cristallins et la température de transition vitreuse (T_g) pour les produits amorphes représentent des valeurs indicatives de la température d'extrusion bien que d'autres paramètres tels que la vitesse de plastification ou la viscosité à l'état fondu, entrent aussi en jeu. La T_g est un paramètre crucial pour l'estimation de la stabilité physique du produit amorphe sous la température de conservation. L'analyse calorimétrique différentielle (DSC) est la méthode de mesure des températures de transition la plus utilisée.

L'isomalt existe normalement sous forme cristalline dihydratée comme il a été démontré par Perkkalainen et Halttunen (1997) et dans le chapitre II du présent travail. Cependant, les analyses calorimétriques différentielles ont démontré que l'isomalt devient partiellement amorphe après l'extrusion à une température inférieure à 140 °C (environ 70% de cristallinité à 130 °C, ΔH_f étant

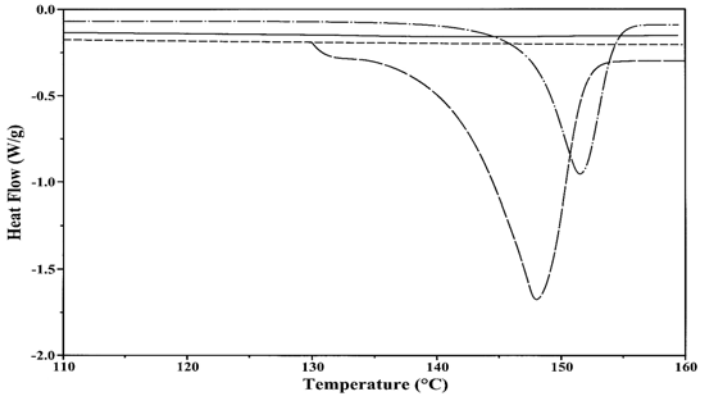


Fig. V.2a Influence de la température d'extrusion sur la cristallinité de l'isomalt : isomalt non extrudé (——), extrudé à 130 °C (— · —), à 140 °C (—) et à 150 °C (– – –)

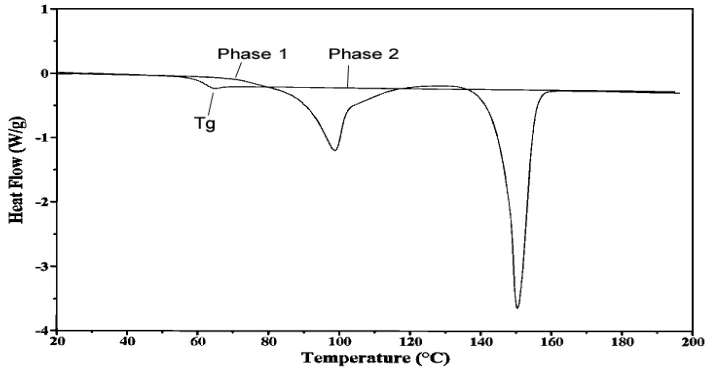


Fig. V.2b Thermogramme de l'isomalt pur obtenu au moyen de MTDSC

137.3 ± 0.9 et 96.7 ± 1.2 J/g respectivement pour l'isomalt non extrudé et extrudé). Une extrusion au dessus de cette température conduit à un produit complètement amorphe (Fig. V.2a).

Le thermogramme de l'isomalt non extrudé, obtenu grâce à la technique MTDSC (Fig. V.2b) montre lors du premier cycle de chauffage, deux pics endothermiques, le premier à une température avoisinant 100 °C et le second à 148 °C correspondant respectivement à l'évaporation de l'eau et au point de fusion de l'isomalt cristallin. Lors de la deuxième phase de chauffage, une seule zone de transition vers 62 °C relative à la transition vitreuse a été observée. Des trois essais réalisés à la MTDSC, les valeurs moyennes des résultats obtenus sont de 63.4 ± 0.1 °C pour la température de transition vitreuse (T_g) et de 148.1 ± 0.1 °C pour la température du début de fusion (onset). Des résultats similaires sont obtenus par les analyses au DSC standard (T_g: 60.8 ± 1.0 °C, T_m: 150.4 ± 0.8 °C). Les résultats obtenus pour la détermination de T_g de l'isomalt sont similaires aux valeurs rapportées par Cammenga et col. (1996) ainsi que par Cammenga et Zielasko (1996a).

Toutefois, le point de fusion mesuré est 10 °C supérieur à la valeur dont ces auteurs ont fait mention (141 °C). Cette différence serait probablement due aux différentes conditions expérimentales qui ne sont malheureusement pas indiquées par les auteurs. Par contre, le point de fusion est en bonne corrélation avec les résultats rapportés par Fritzsching (1993) et Sträter (1989) (145 – 150 °C).

La vitesse de refroidissement peut avoir une influence considérable sur les propriétés physiques du produit thermiquement traité. Le refroidissement rapide d'un produit fondu peut conduire à l'amélioration de la stabilité du produit amorphe ainsi obtenu du fait que la nucléation est ralentie, la mobilité des molécules étant très limitée. Ainsi, si les températures beaucoup plus faibles que la température de transition vitreuse (T_g) sont atteintes avant la nucléation, un produit amorphe assez stable sera formé (Hartel et Shastry, 1991; Sjökvist et col., 1993; Yoshioka et col., 1994). Aucune influence de la vitesse de refroidissement sur la T_g de l'isomalt n'a été enregistrée (Fig. V.3). Ces observations sont concordantes avec les résultats rapportés dans des études antérieures (Hartel et Shastry, 1991; Sjökvist et col., 1993; Weinberg, 1994; Vollmayr et col., 1996; Larhrib et Wells, 1997; Craig et col., 2000; Waniuk et col., 2001) stipulant l'existence d'une influence considérable de la vitesse de refroidissement sur la T_g, surtout pour les produits ayant un poids moléculaire très élevé.

Comme le montre le Tableau V.1, la température d'extrusion affecte sensiblement la teneur en eau et en conséquence la T_g de l'isomalt extrudé. La teneur en humidité de l'isomalt extrudé à 140 et 150 °C, est légèrement plus élevée par rapport à celle du produit non extrudé (2.6 %).

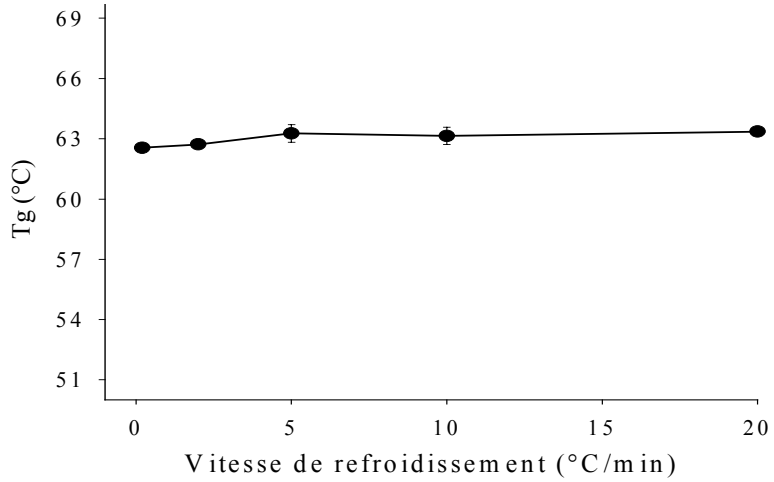


Fig. V.3 Influence de la vitesse de refroidissement sur la température de transition vitreuse (T_g) de l'isomalt

Tableau V.1 Influence de la température d'extrusion sur la teneur en eau et la température de transition vitreuse (T_g) de l'isomalt. La T_g est déterminée par les analyses à la MTDSC immédiatement après extrusion, n = 3.

Température d'extrusion (°C)	Taux d'humidité (%)	T_g (°C)
Non extrudé	2.6 ± 0.1	63.4 ± 0.1*
130	1.9 ± 0.1	61.1 ± 0.9*
140	3.3 ± 0.1	42.4 ± 0.2
150	3.1 ± 0.2	39.7 ± 0.8
190	1.5 ± 0.0	52.1 ± 0.2

***Déterminé lors du second cycle de chauffage.**

Ceci fait suite à la condensation de l'humidité de l'air sur le produit fondu lors du processus de refroidissement (Serajuddin, 1999) et de broyage/tamisage. Par conséquent, la T_g de l'isomalt extrudé se retrouve aussi considérablement réduite. Néanmoins, la teneur en humidité chute considérablement jusqu'à une valeur de 1.5 % lorsque l'isomalt est traité à une haute température (190 °C). Ceci a pour conséquence une remontée simultanée de la valeur de T_g (52.1 °C), ce qui, par rapport au produit traité à une température avoisinant le point de fusion, conduisait à une amélioration considérable de la stabilité physique de l'isomalt thermiquement traité, étant donnée la réduction des problèmes d'agglomération de la poudre (Fritzsching, 1993; Hancock et Zografi, 1994; Saleki-Gerhardt et Zografi, 1994; Royall et col., 1999) comme il a été observé visuellement. Aussi, la teneur en eau est très faible lorsque l'isomalt est extrudé à 130 °C du fait que le produit ainsi obtenu est principalement cristallin, et sa T_g n'a pas sensiblement changé par rapport à celle du produit original. L'isomalt n'a subi aucune décomposition chimique lors de l'extrusion à une haute température, étant donné qu'aucune dégradation n'a été détectée lors des analyses calorimétriques jusqu'à 200 °C (Fig. V.2b).

V.3.1.2 Estimation de la stabilité par la mesure du temps de relaxation

Le degré de relaxation de l'isomalt en fonction du temps de conservation à différentes températures en dessous de Tg est représenté par la figure V.4, le coefficient de corrélation variant entre 0.94 et 0.99. Les valeurs du temps de relaxation moléculaire et du paramètre de distribution du temps de relaxation, déterminées à partir de cette figure pour chaque température de conservation figurent dans le Tableau V.2. Ces résultats indiquent que la technique utilisée convient pour cette étude du fait que la distribution du temps de relaxation

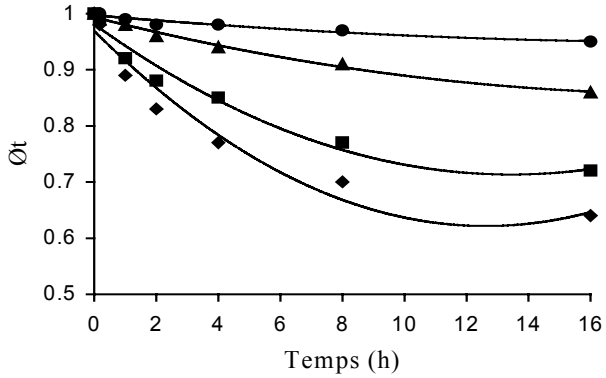


Fig. V.4 Degré de relaxation de l'isomalt amorphe en fonction du temps de stockage à T_g - 15 °C (◆), T_g – 20 °C (■), T_g – 30 °C (▲), T_g – 40 °C (●)

Tableau V.2 Temps de relaxation moléculaire de l'isomalt amorphe en fonction de la température de conservation en dessous de T_g

T_g – T (°C)	β	τ (h)
T: 15	**0**.54 ± 0.04	53 ± 8
T: 20	0.51 ± 0.04	253 ± 68
T: 30	0.63 ± 0.01	1082 ± 62
T: 40	0.54 ± 0.01	24327 ± 3292

est variable, β étant nettement différent de 1 (compris entre 0.51 et 0.63), ce qui reflète l'hétérogénéité des mouvements moléculaires. Aussi, d'après les valeurs obtenues pour la détermination du temps de relaxation, il apparaît que l'équilibre structural est expérimentalement atteint après environ deux jours de conservation à une température de Tg – 15 °C. Une stabilité estimative assez acceptable est obtenue à une température de conservation de Tg – 40 °C (proche de la température ambiante), l'équilibre structural étant atteint après approximativement 2.7 ans.

V.3.2 Caractéristiques physiques des comprimés placebo

L'influence de la température d'extrusion sur la comprimabilité des formulations placebo à base de l'isomalt est illustrée par la figure V.5. Au vu de ces résultats, on constate que la résistance diamétrale des comprimés formulés avec l'isomalt thermiquement traité

augmente avec l'accroissement de la température d'extrusion dans un intervalle de température allant de 130 à 150 °C. La résistance diamétrale des comprimés formulés avec l'isomalt extrudé à 130 °C est très similaire à celle des comprimés fabriqués à base d'isomalt non extrudé. Ceci est lié à la forte proportion d'isomalt sous forme cristalline (Fig. V.2a) lorsque l'extrusion est réalisée à une température nettement inférieure au point de fusion (Sebhatu et col., 1994).

Toutefois, lorsque l'isomalt est extrudé à 150 °C, la résistance diamétrale des comprimés augmente significativement ($p < 0.001$; test-T indépendant) et devient presque le double de celle des comprimés fabriqués à base d'isomalt non extrudé. Pour une force de compression de 20 kN, la résistance diamétrale des comprimés formulés avec l'isomalt extrudé à 150 °C est d'environ 3 MPa tandis qu'elle n'est que de 1.61 MPa lorsque les comprimés sont fabriqués avec l'isomalt non extrudé. Cette augmentation importante de la comprimabilité s'explique par le caractère amorphe de l'isomalt après extrusion (Fig. V.2a) du fait que cet état lui confère une dominante déformation plastique lors de la compression. Ces constatations sont rapportées dans de nombreuses études antérieures (Sebhatu et col., 1994; Larhrib et Wells, 1997; Maggi et col., 1998; Tolstoguzov, 2000) stipulant que la fraction amorphe du produit absorbe de l'eau dont l'effet plastifiant favorise la déformation plastique sous l'effet de la pression.

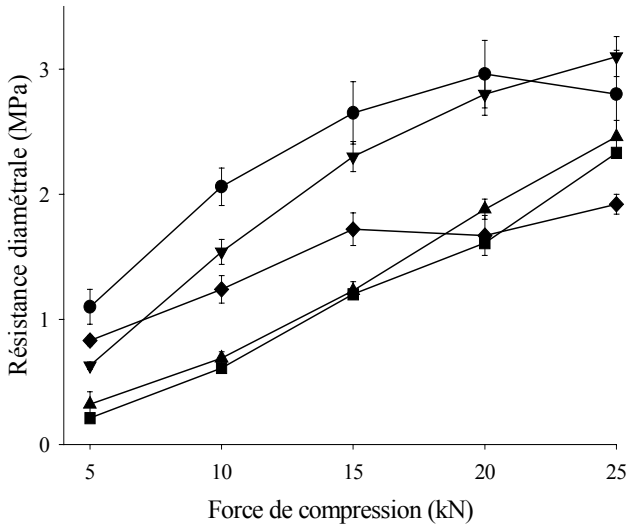


Fig. V.5 Profils de comprimabilité (n = 10) des formulations placebo renfermant la poudre d'isomalt extrudé à 130 °C (▲); 140 °C (▼); 150 °C (●) et 190 °C (◆) en comparaison avec les comprimés formulés avec l'isomalt non extrudé (■). Toutes les formulations contiennent 0.5% d'Aérosil® 200 et 1% de stéarate de magnésium. Les résultats des formulations non extrudées parviennent du chapitre précédent (IV.3.1)

Selon ces études, l'augmentation de la résistance diamétrale des comprimés résulterait, soit de la fusion de particules amorphes, soit d'une déformation plastique accrue conduisant à une large surface disponible pour la formation des liaisons entre les particules, favorisant ainsi la fabrication des comprimés durs.

Par ailleurs, les comprimés formulés avec l'isomalt extrudé à 190 °C sont moins durs par rapport à ceux fabriqués à base du produit traité à 140 et 150 °C. Cette plus faible compressibilté serait due à la réduction de la teneur en eau lorsque l'extrusion est réalisée à une température élevée (Tableau V.1). Ainsi, la concentration d'agent plastifiant étant réduite, le produit se déforme moins plastiquement lors de la compression, ce qui affecte la formation des liaisons entre les particules. Toutefois, en comparaison avec les formulations à base d'isomalt non extrudé, la comprimabilité est quelque peu améliorée lorsque les comprimés sont fabriqués à des forces inférieures à 20 kN. Cette situation a fait l'objet d'une étude réalisée par Sebhatu et col. (1994) sur l'effet d'absorption d'eau sur la comprimabilité du lactose atomisé (spray dried). Les auteurs conclurent que même en présence d'une très faible concentration en eau, un produit amorphe à l'état de glace peut changer en état caoutchouteux (rubbery) lors de la compression, suite à l'augmentation de la température et/ou de la pression, formant ainsi des liaisons liquides et amorphes entre les particules. Lors de la suppression de la force de compression, la température décroît et par conséquent les liaisons amorphes formées se reconvertissent en état de glace. Des constatations concordantes ont été récemment rapportées dans la littérature stipulant que même de très faibles quantités d'eau peuvent suffire pour la plastification d'un produit amorphe (Tolstoguzov, 2000).

V.3.3 Caractéristiques physiques des comprimés hautement dosés en substance active

La figure V.6 présente les profils de comprimabilité des formulations renfermant 50% de paracétamol avec l'isomalt extrudé à 150 °C en comparaison avec d'autres polyols. Nous constatons que, par rapport à la formulation placebo, la résistance diamétrale des comprimés formulés avec l'isomalt extrudé diminue lorsque 50% de paracétamol sont incorporés dans la formulation. La résistance diamétrale des comprimés fabriqués à 15 kN passe de 2.65 MPa à 1.14 MPa, soit une réduction de 57%, lorsque la substance active est incorporée dans la formulation. On remarque qu'en dépit de cette forte sensibilité de l'isomalt extrudé en présence de la substance active, la résistance diamétrale reste acceptable (> 0.80 MPa) lorsque les comprimés sont produits à une force supérieure à 10 kN. De plus, en comparaison avec les comprimés formulés avec l'isomalt non extrudé, la résistance diamétrale est très

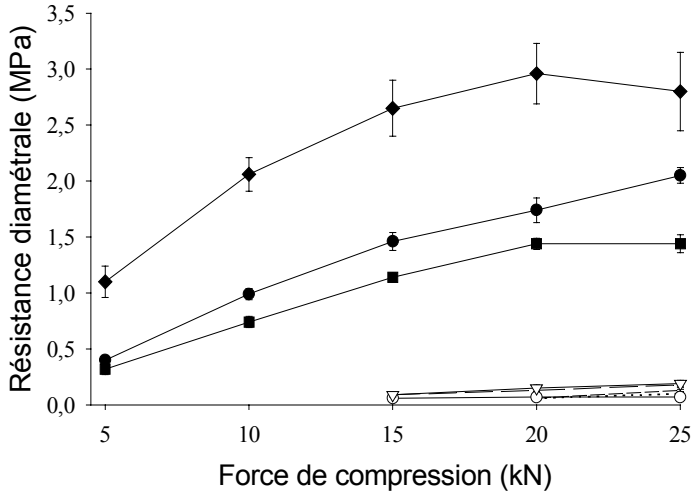


Fig. V.6 Profils de comprimabilité des formulations contenant 50% de paracétamol et faites à base d'isomalt non extrudé (▽) et extrudé à 150 °C (■), maltitol extrudé à 150 °C (●); mannitol non extrudé (···) et extrudé à 165 °C (– –); xylitol non extrudé (❍) et extrudé à 95 °C (— —) et une formulation placebo à base de l'isomalt extrudé à 150 °C (◆). Chaque formulation contient 0.5% d'Aérosil® 200 et 1% de stéarate de magnésium tandis que 5% d'Explotab® sont seulement ajoutés aux formulations dosées en substance active.

élevée (une augmentation de plus de 650% pour toutes les forces de compression) dans le cas des formulations à base d'isomalt extrudé à 150 °C ($p < 0.001$; test-T indépendant). Comme on peut s'y attendre, la résistance diamétrale des comprimés est fonction de la force de compression, la dureté des comprimés augmentant avec la force de compression.

Après l'extrusion, la comprimabilité de l'isomalt est fortement améliorée par rapport aux autres polyols à l'exception du maltitol. Quant au mannitol et au xylitol, contrairement aux études antérieures (Kanig, 1964; Sjökvist et Nyström, 1991), leur comprimabilité ne montre aucun changement considérable après extrusion. Cette divergence est à mettre probablement en relation avec les différentes techniques de traitement thermique dont ces produits ont fait l'objet, la fusion simple ayant été utilisée dans ces études. Par contre, dans le présent travail il s'agit d'une extrusion à chaud au cours de laquelle les différents paramètres utilisés (température d'extrusion, temps de résidence, etc…) sont strictement contrôlés. De plus, les problèmes de lubrification rapportés pour le xylitol et le mannitol dans le chapitre précédent (IV.3.3) subsistent. Quant au maltitol, la compression des formulations n'est

possible qu'après extrusion tandis que les comprimés formulés avec le produit non extrudé sont trop fragiles pour la mesure de leur dureté.

Tableau V.3 La friabilité (n = 3) et le temps de désintégration (n = 6) des comprimés formulés avec l'isomalt extrudé à 150 °C et le paracétamol (50%). Chaque formulation contient 5% d'Explotab®, 0.5% d'Aérosil® 200 et 1% de stéarate de magnésium.

Force (kN)	Isomalt extrudé		Isomalt non extrudé	
	Friabilité (%)	*Désintégration (s)*	*Friabilité (%)*	*Désintégration (s)*
15	3.4 ± 0.1	358 ± 14	-	-
20	2.5 ± 0.1	383 ± 7	11.0 ± 1.0	103 ± 13
25	2.3 ± 0.2	433 ± 10	4.5 ± 0.3	200 ± 10

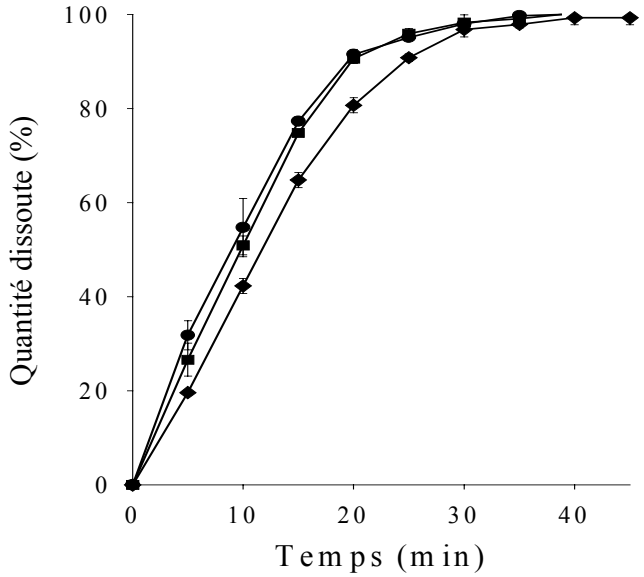


Fig. V.7 Profils de dissolution du paracétamol à partir des comprimés formulés avec l'isomalt extrudé à 150 °C, contenant 50% de paracétamol, 5% d'Explotab®, 0.5% d'Aérosil® 200, 1% de stéarate de magnésium et fabriqués à différentes forces de compression à savoir 15 kN (●); 20 kN (■) et 25 kN (◆).

Comme le montre le Tableau V.3, la friabilité des comprimés contenant le paracétamol et formulés avec l'isomalt extrudé est plus faible par rapport à ceux formulés avec l'isomalt non extrudé. De même, le temps de désintégration de ces comprimés est assez court et en conséquence leur vitesse de dissolution est satisfaisante (≥ 80% de paracétamol dissous en 20 min) tel qu'illustré par la figure V.7. L'isomalt extrudé a fait preuve d'excellente comprimabilité.

Toutefois, à la différence des autres polyols, les phénomènes d'agglomération de la poudre visuellement observés au cours du procédé de broyage/tamisage affectent à la fois sa comprimabilité et sa fluidité conduisant ainsi à une grande variation de la masse des comprimés (RSD > 0.5%).

V.3.4 Effet des conditions de conservation sur la stabilité physicochimique de l'isomalt extrudé

Comme l'état amorphe est généralement instable, il est indispensable de s'assurer que les sucres à faible poids moléculaire restent stables, lors des processus de manipulation et de conservation, lorsqu'ils sont à l'état amorphe. La stabilité de tels produits est fonction des conditions de conservation telles que l'humidité relative et la température. Généralement, un produit amorphe reste stable lorsqu'il est gardé à une température de 50 °C sous la température de transition vitreuse (T_g) (Royall et col., 1999; Hancock et Zografi, 1997), mais des cas contraires sont aussi rapportés (Hancock et col., 1995). Comme il a été observé par Fritzsching (1993), l'agglomération de la poudre d'isomalt extrudé est considérablement retardée lorsque l'extrusion est réalisée à 190 °C par rapport à l'isomalt extrudé à 140 et 150 °C qui déjà s'agglomère lors du processus de broyage/tamisage. Cette apparition plus lente de ces phénomènes d'agglomération est due à la faible teneur en eau (environ 1.5%) lorsque l'isomalt est extrudé à une haute température. Toutefois, lors de la conservation, le produit pourrait absorber l'humidité de l'air qui, à un certain seuil critique, amorce la recristallisation du produit amorphe, accompagnée de phénomènes d'agglomération. Ces phénomènes n'ont pas été observés pour le produit extrudé à 130 °C suite à son état principalement cristallin.

V.3.4.1 Conservation des échantillons sous humidités relatives élevées

Lors de la conservation à 55 et 75% HR, la poudre d'isomalt extrudé absorbe très rapidement l'humidité atmosphérique jusqu'à des concentrations maximales respectives de 3.7 et 3.4% après seulement deux jours (Fig. V.8). Par conséquent, l'eau étant un agent plastifiant, sa présence dans

un produit amorphe conduit à la réduction de la température de transition vitreuse (T_g) tel que le montre le Tableau V.4 (Hancock et Zografi, 1994; Andronis et Zografi, 1998; Biliaderis et col, 1999; Royall et col., 1999; Tolstoguzov, 2000). Plus la T_g diminue progressivement, plus la mobilité moléculaire du produit augmente et plus la nucléation est induite, amorçant ainsi la croissance progressive des cristaux (Fig. V.9) formant ainsi un produit thermodynamiquement plus stable (Van Scoik et Carstensen, 1990; Saleki-Gerhardt et Zografi, 1994; Cammenga et Zielasko, 1996a; Hancock et Zografi, 1997; Royall et col., 1999). L'augmentation de la mobilité moléculaire fait suite à l'augmentation du volume libre engendré par la rupture des ponts hydrogènes et la réduction de la viscosité à cause de l'eau absorbée (Hartel et Shastry, 1991; Sebhatu et col., 1994; Slade et Levine, 1995; Biliaderis et col, 1999; Tolstoguzov, 2000). Des révélations contraires (Dörr et Willibald-Ettle, 1996) stipulent que l'isomalt est très stable à l'état de glace avec une faible tendance à la recristallisation et des surfaces sèches moins hygroscopiques (teneur en eau < 2%). Ceci serait possible dans le cas des glaces non broyées tel qu'il sera ultérieurement discuté dans le chapitre VI.

Comme il est illustré par la figure V.8, cette recristallisation s'accompagne d'une perte en eau sous forme de vapeur (Makower et Dye, 1956; Saleki-Gerhardt et Zografi, 1994; Hancock et Zografi, 1997; Sarciaux et Hageman, 1997; Tolstoguzov, 2000): le composant GPS (α-D-glucopyranosyl-1,6-D-sorbitol) de l'isomalt recristallise avec libération d'eau sous forme de vapeur tandis que le GPM (α-D-glucopyranosyl-1,1-D-mannitol) recristallise avec deux molécules d'eau (Cammenga et Zielasko, 1996b). Approximativement, 3.5% et 12.5% de

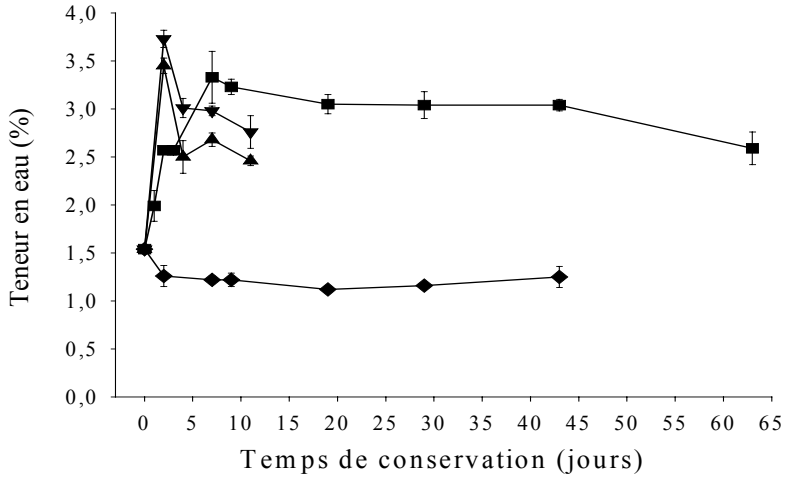


Fig. V.8 Profils d'absorption de l'humidité par la poudre d'isomalt (traité à 190 °C) en fonction du temps de conservation à température ambiante (25 ± 2°C) et à différentes humidités relatives: < 10% (◆); 31% (■); 55% (▼) et 75% (▲), n = 3.

Tableau V.4 Recristallisation de l'isomalt (extrudé à 190 °C) en fonction du temps de conservation à 55% et 75% HR. Les analyses thermiques sont réalisées au moyen d'un DSC standard

HR	Temps (j)	Humidité (%)	T_g (°C)	T_m (°C)	ΔH_f (J/g)	Cristallinité (%)
			Isomalt extrudé à 190 °C			
55%	0	1.50 ± 0.01	53.5	-	-	0.0
	2	3.73 ± 0.09	51.8	129.3	0.46	0.3
	7	2.98 ± 0.05	22.7	123.1	4.77	3.5
	11	2.76 ± 0.17	16.9	117.0	9.93	7.2
75%	0	1.50 ± 0.01	53.5	-	-	0.0
	2	3.45 ± 0.08	52.8	121.0	5.58	4.1
	7	2.58 ± 0.07	18.7	111.4	17.15	12.5
	11	2.46 ± 0.04	6.4	108.3	17.40	12.7
			Isomalt non extrudé			
Ambiante	0	2.61 ± 0.09	63.4 ± 0.1	150.4 ± 0.8	137.3 ± 0.9	100.0

ΔH_f: enthalpie de fusion, **T_m:** température de fusion, **T_g**: température de transition vitreuse

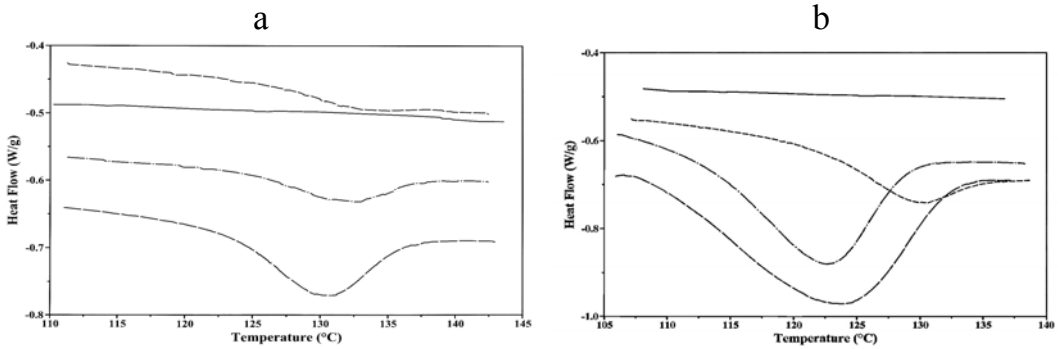


Fig.V.9 Recristallisation progressive de l'isomalt extrudé à 190 °C et conservé à 55% (a) et 75% HR (b) pendant 0 (—), 2 (– –), 4 (– · –) et 7 (— —) jours.

l'échantillon (Tableau 5.4) est reconverti en un produit cristallin, après une semaine de conservation respectivement à 55% (Fig. V.9a) et 75% HR (Fig V.9b). Manifestement, le point de fusion de l'isomalt recristallisé est plus faible par rapport à celui du produit original (Tableau V.4 et Fig. V.9) à cause de plusieurs facteurs tels que la présence d'eau (Slade et Levine, 1995; Royall et col., 1999; Tolstoguzov, 2000), la différence éventuelle des propriétés physiques des cristaux (leur taille et leur forme) et la présence de la fraction amorphe pouvant agir

comme une impureté (Wells, 1988; Palmer et col., 1956; Bauer et col., 2000). Les analyses thermiques ne montrent aucune forme polymorphique après extrusion ou lors du stockage des produits extrudés.

L'examen visuel des échantillons montre que la surface externe des particules de l'isomalt amorphe, après deux jours de conservation aux hautes HRs, se transforme d'abord en une solution hautement visqueuse suite à l'absorption d'eau et par la suite, les particules deviennent très adhésives et fusionnent. Par conséquent, la poudre se transforme en un agglomérat très compact à cause de la formation de liaisons très fortes occasionnées par la recristallisation. Ces phénomènes conduisent au rétrécissement de la poudre. Des observations similaires ont été rapportées par Palmer et col. (1956) lors de leur étude sur la cristallisation du sucrose amorphe ainsi qu'Elamin et col. (1994) lors de leurs investigations sur l'influence des conditions de stockage sur les poudres broyées de quelques matériel cristallins y compris le sucrose. Le compact ainsi formé est ensuite désagglomeré après 17 jours de stockage, au moyen d'un mortier et un pilon, et la poudre ainsi obtenue (< 500 μm) ne présente plus de problèmes d'agglomération lors de la conservation pendant plus de 6 mois aux humidités relatives élevées car le produit est déjà devenu partiellement cristallin. Cette poudre est dotée d'une compressibité plus élevée par rapport à la formulation à base d'isomalt non extrudé, mais la résistance diamétrale des comprimés est inférieure à 0.80 MPa pour toutes les forces de compression (Fig. V.10).

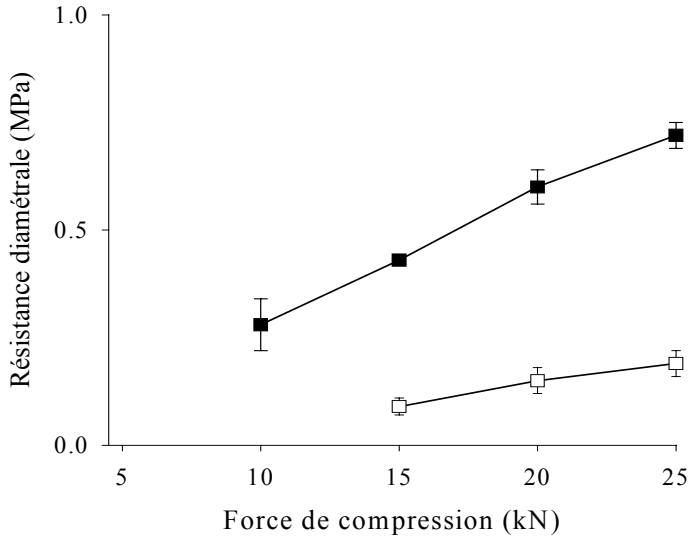


Fig. V.10 Comprimabilité de l'isomalt extrudé à 190 °C rebroyé après stockage pendant 17 jours à 55% HR (■) en comparaison avec l'isomalt non extrudé (❑). Chaque formulation renferme 50% de paracétamol, 5% d'Explotab®, 0.5 d'Aérosil 200 et 1% de stéarate de magnésium

V.3.4.2 Conservation des échantillons sous humidités relatives faibles

Comme il est illustré dans la figure V.8, la vitesse d'absorption d'eau est plus faible lors de la conservation des échantillons sous umidité relative faible par rapport aux humidités relatives élevées. Les échantillons d'isomalt extrudé absorbent un maximum de ± 3.3% d'eau lorsqu'ils sont gardés pendant une semaine à 31% HR. De ce fait, une chute de la température de transition vitreuse (T_g) des échantillons est observée après 9 jours pour devenir constante après 19 jours de conservation, la Tg passant de 52.8 à 28.2 °C (Fig. V.11a). Par la suite, une très lente perte en eau est enregistrée pendant une période de six semaines ce qui indique l'apparition des phénomènes de cristallisation précédemment observés, lors de la conservation des échantillons à haute HR. Comme le DSC n'est pas suffisamment sensible

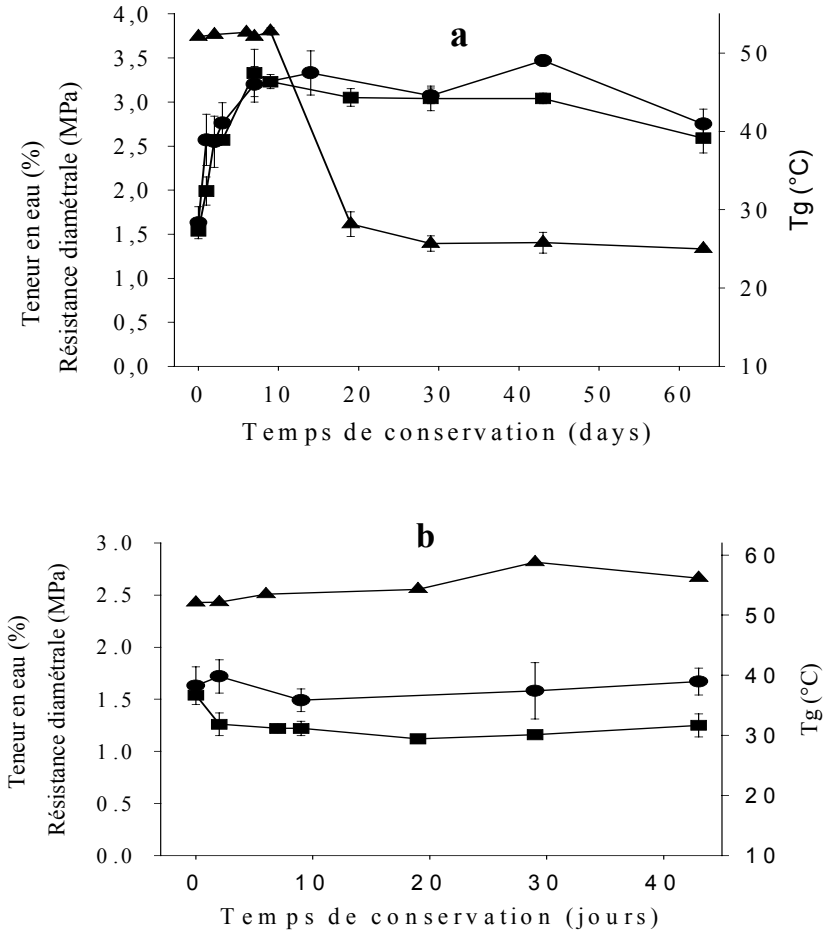
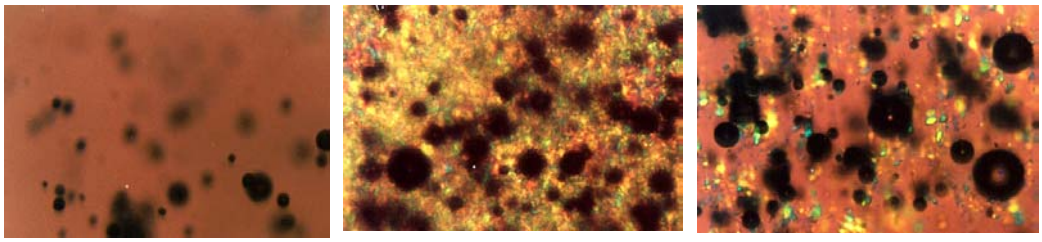


Fig. V.11 Influence de l'absorption de l'eau (■) (n = 3) sur la température de transition vitreuse (T_g) (▲) (n = 3) et la comprimabilité (●) (n = 10) de l'isomalt (extrudé à 190 °C) en fonction du temps de conservation à 31% (a) et < 10% HR (b), 25 ± 2 °C.



A **B** **C**

Fig. V.12 Analyse thermo-optique de l'isomalt extrudé à 190 °C et conservé pendant 29 jours à moins de 10% HR (A) (photographie à 140 °C) et à 31% HR (photographies prises à 140 (B) et 150 °C (C) avec un objectif 20x

pour la détection de cette recristallisation, ces observations sont confirmées par les analyses thermo-optiques (Fig. V.12). Il ressort de ces examens que les cristaux d'isomalt observés à 140 °C (Fig. V.12B) pour l'échantillon gardé pendant 29 jours à 31% HR commencent à fondre à 148°C (Fig. V.12C).

Les analyses thermogravimétriques des échantillons gardés pendant 1 mois et demi à 31% HR ont confirmé ces observations. Lors de ces essais, une évaporation rapide de l'eau a été enregistrée jusqu'à 100 °C, ensuite une évaporation très lente jusqu'à 180 °C correspondant à la présence d'eau de cristallisation (± 4%).

Par contre, les échantillons gardés à moins de 10% HR montrent initialement une faible désorption d'eau, la teneur en eau passant de 1.5% à 1% après le premier jour de stockage. Par la suite, la teneur en eau est constante pendant le reste de la conservation et en conséquence la T_g (Fig. V.11b). De ce fait, les phénomènes de cristallisation (Fig. V.12 A) ou d'agglomération des échantillons ne sont pas observés, ce qui conduit à la comprimabilité constante des échantillons.

De même, il apparaît assez clairement que la teneur en eau de l'isomalt extrudé est en bonne corrélation avec la comprimabilité des échantillons lors de leur stockage à 31% (Fig.V.11a) et < 10% HR (Fig. V.11b), la comprimabilité de l'échantillon augmentant avec la teneur en eau comme il est rapporté dans la littérature (Ahlneck et Alderborn, 1989).

V.3.4.3 Influence des conditions de conservation sur les propriétés physiques des comprimés formulés avec l'isomalt thermiquement traité.

La figure V.13 illustre l'influence des conditions de conservation sur la résistance diamétrale des comprimés placebo formulés avec l'isomalt extrudé à 190 °C. A l'examen de ces résultats, on

remarque une augmentation prononcée de la dureté des comprimés à partir du troisième jusqu'au neuvième jour de conservation des échantillons à 31% HR suite à la cristallisation de l'isomalt amorcée par l'absorption d'eau. Par la suite, les comprimés montrent une légère tendance à la réduction de la résistance diamétrale qui serait due à l'absorption lente et continuelle de l'eau dans les comprimés, brisant ou fragilisant les liaisons hydrogènes (Sebhatu et col., 1994).

Par contre, la résistance diamétrale est relativement constante jusqu'à neuf jours lorsque les échantillons sont gardés à moins de 10% HR à cause de la stabilité de la teneur en eau des comprimés. Ensuite, une légère augmentation de la dureté des comprimés en fonction du temps de stockage est enregistrée probablement à cause de la désorption d'eau et d'une transformation de la phase amorphe caoutchouteuse en phase glacée (Sebhatu et col., 1994).

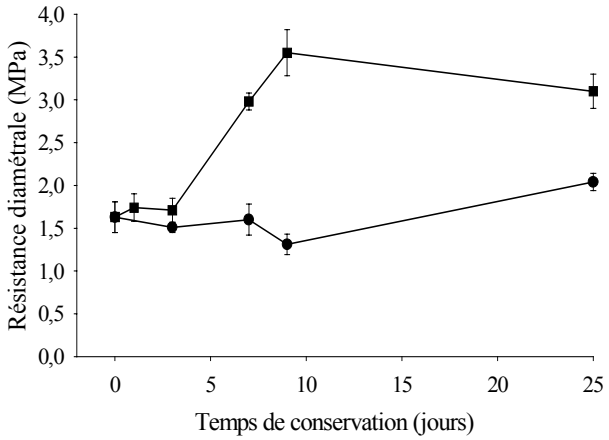


Fig. V.13 Résistance diamétrale des comprimés placebo formulés avec l'isomalt (extrudé à 190 °C) en fonction du temps de conservation à 31% (■) et moins de 10% HR (●), 25 ± 2 °C. La formulation contient 0.5% d'Aérosil® 200 ; 1% de stéarate de magnésium et les comprimés sont fabriqués à 20 kN.

V.4 Conclusions

La comprimabilité directe de l'isomalt augmente fortement lorsque ce produit est extrudé à chaud avant la compression suite au passage, lors de ce procédé, de l'état cristallin à la forme amorphe. D'une façon inattendue, la résistance diamétrale est fortement accrue lorsque les comprimés contenant 50% de paracétamol sont formulés avec l'isomalt extrudé à chaud.

Aussi, ces comprimés font preuve d'une faible friabilité et d'un temps de désintégration très court conduisant par conséquent à une vitesse de dissolution rapide. Toutefois, la poudre d'isomalt extrudé souffre de problèmes d'instabilité physique liée à la cristallisation du produit amorphe lors

de la conservation à des humidités relatives élevées affectant à la fois la fluidité et la comprimabilité de la poudre. Dans les prochains chapitres, différentes alternatives seront étudiées pour le ralentissement de la cristallisation de l'isomalt extrudé.

V.5 Bibliographie

Ahlneck, C. and Alderborn, G., 1989. Moisture adsorption and tabletting. I. Effect on volume reduction properties and tablet strength for some crystalline materials. *Int. J. Pharm*. 54, 131-141.

Andronis, V., Zografi, G., 1998. The molecular mobility of supercooled amorphous indomethacin as a function of temperature and relative humidity. *Pharm. Res*., 15, 835-842.

Bauer, H., Herkert, T., Bartels, M., Kovar, K.A., Schwarz, E., 2000. Investigations on polymorphism of mannitol/sorbitol mixtures after spray-drying using differential scanning calorimetry, X-ray diffraction and near-infrared spectroscopy. *Pharm. Ind.* 62, 231-235.

Biliaderis, C.G., Lazaridou, A., Arvanitoyannis, I., 1999. Glass transition and physical properties of polyol-plasticised pullulan-starch blends at low moisture. *Carboh. Polym*. 40, 29-47.

Cammenga, H.K., Figura, L.O., Zielasko, B., 1996. Thermal behaviour of some sugar alcohols. *J. Thermal Anal*., 47, 427-434.

Cammenga, H.K., Zielasko, B., 1996a. Thermal behaviour of isomalt. *Thermochim. Acta*, 271, 149-153.

Cammenga, H.K., Zielasko, B., 1996b. Glasses of sugars and sugar substitutes. *Phys. Chem*., 100, 1607-1609.

Colonna, P., Melcion, J.P., Vergnes, B., Mercier, C., 1983. Starch within twin-srew extruder with a longitudinally-split barrel. *J. Cereal Sci*, 1, 115-125.

Craig, D.Q.M., Barsnes, M., Royall, P.G., Kett, V.L., 2000. An evaluation of the use of modulated temperature DSC as a means of assessing the relaxation behaviour of amorphous lactose. *Pharm. Res*., 17, 696-700.

Della Valle, G., Tayeb, J., Melcion, J.P., 1987. Relationship of extrusion variables with pressure and temperature during twin screw extrusion cooking of starch. *J. Food Eng*., 6, 423-444.

Dörr, T. and Willibald-Ettle, I., 1996. Evaluation of the kinetics of dissolution of tablets and lozenges consisting of saccharides and sugar substitutes. *Pharm. Ind.* 58, 947-952.

Elamin, A.A, Alderborn, G., Ahlneck, C., 1994. The effect of pre-compaction processing and storage conditions on powder and compaction properties of some crystalline materials. *Int. J. Pharm*., 108, 213-224.

Follonier, N., 1993. Evaluation de l'extrusion à chaud comme nouvelle méthode de production de minigranules polymériques à libération prolongée. Thèse, Pharmacie galénique*, Université de Genève*, Suisse.

Follonier, N., Doelker, E., Cole, E.T., 1994. Evaluation of hot-melt extrusion as a new technique for the production of polymer-based pellets for sustained release capsules containing high loadings of freely soluble drugs. *Drug Dev. Ind. Pharm*. 20, 1323-1339.

Fritzsching, B., 1993. Isomalt, a sugar substitute ideal for the manufacture of sugar-free and calorie-reduced confectionery. In: Conference Proceedings-Food Ingredients Europe. Maarssen, The Netherlands, pp. 371-377.

Gruenhagen, H.H., 1996. Polymer/drug-melt extrusion: therapeutic and technological appeal. *Pharm. Tech. Europe* 8, 22-28.

Guinot, S., Leveiller, F., 1999. The use of MTDSC to assess the amorphous phase content of a micronised drug substance. *Int. J. Pharm*., 192, 63-75.

Hancock, B.C., Shamblin, S.L., Zografi, G., 1995. Molecular mobility of amorphous pharmaceutical solids below their glass transition temperature. *Pharm. Res*. 12, 799-806.

Hancock, B.C., Zografi, G., 1994. The relationship between the glass transition temperature and the water content of amorphous pharmaceutical solids. *Pharm. Res*., 11, 471-477.

Hancock, B.C., Zografi, G., 1997. Characteristics and significance of the amorphous state in pharmaceutical systems. *J. Pharm. Sci*., 86, 1-12.

Hartel, R.W., Shastry, A.V., 1991. Sugar crystallization in food products. *Crit. Rev. in Food Sci*., 1, 49-112.

Henrist, D., Remon, J.P., 1999. Influence of the formulation composition on the in vitro characteristics of hot stage extrudates. *Int. J. Pharm*. 188, 111-119

Hill, V.L., Craig, D.Q.M., Feely, L.C., 1999. The effects of experimental parameters and calibration on MTDSC data. *Int. J. Pharm*. 192, 21-32

Kanig, J.L., 1964. Properties of fused mannitol in compressed tablets. *J. Pharm. Sci*., 53, 188-192.

Keleb, E.I., Vermeire, A., Vervaet, C., Remon, J.P., 2001. Continuous twin screw extrusion for the wet granulation of lactose. *Int. J. Pharm*.(Submitted).

Larhrib, H., Wells, J.I., 1997. Compression of thermally treated polyethylene glycol 10000. *Int. J. Pharm*., 153, 51-58.

Lindberg, N.O., Tufvesson, C., Holm, P., olbjer, L., 1987. Extrusion of an effervescent granulation with a twin screw estruder, Baker Perkins MPF 50 D. *Drug Dev. Ind. Pharm*., 13, 1891-1913.

Lindberg, N.O., Tufvesson, C., Holm, P., olbjer, L., 1988. Extrusion of an effervescent granulation with a twin screw estruder, Baker Perkins MPF 50 D. Influence on intragranular porosity and liquid saturation. *Drug Dev. Ind. Pharm*., 14, 1791-1798.

Maggi, L., Conte, U., Bettinetti, G.P., 1998. Technological properties of crystalline and amorphous alpha-cyclodextrin hydrates. *Int. J. Pharm*., 172, 211-217.

Makower, B., Dye, W.B., 1956. Equilibrium moisture content and crystallization of amorphous sucrose and glucose. *Agr. Food Chem*., 4, 72-77.

Morton-Jones, D.H., 1989. Polymer processing. 1st ed., *Chapman & Hall*, London, UK.

Palmer, K.J., Dye, W.B., Black, D., 1956. X-ray diffractometer and microscopic investigation of crystallization of amorphous sucrose. *Agr. Food Chem*., 4, 77-81.

Perkkalainen, P., Halttunen, H., 1997. X-ray powder diffraction pattern for glucopyranosylsorbitol and glucopyranosylmannitol dihydrate. *Powder Diffr*., 12, 93-95.

Rauwendaal, C., 1994. Polymer extrusion. 3rd ed.,. *Hanser*, New York.

Royall, P.G., Craig, D.Q.M., Doherty, C., 1999. Characterization of moisture uptake effects on the glass transitional behaviour of an amorphous drug using modulated temperature DSC. *Int. J. Pharm*., 192, 39-46.

Saleki-Gerhardt, A., Ahlneck, C., Zografi, G., 1994. Assessment of disorder in crystalline solids. *Int. J. Pharm.* 101, 237-247

Saleki-Gerhardt, A., Zografi, G., 1994. Non-isothermal and isothermal crystallization of sucrose from the amorphous state. *Pharm. Res*., 11, 1166-1173.

Sarciaux, J.M.E. and Hageman, M.J., 1997. Effects of bovin somatotropin (rbst) concentration at different moisture levels on the physical stability of sucrose in freeze-dried rbst/sucrose mixtures. *J. Pharm. Sci.*, 86, 365-371.

Sebhatu, T., Elamin, A.A., Ahlneck, C., 1994. Effect of moisture sorption on tabletting characteristics of spray dried (15% amorphous) lactose. *Pharm. Res*., 11, 1233-1238.

Serajuddin, A.T.M., 1999. Solid dispersion of poorly water-soluble drugs: early promises, subsequent problems and recent breakthroughs. *J. Pharm. Sci*. 88: 1058-1066.

Serpelloni, M., 1990. Directly compressible maltitol powder and its preparation procedure. EP No 0 220 103 B1.

Serpelloni, M., Croisier, A., 1995. Directly compressible powder composition and its preparation procedure. EP No 0 490 768 B1.

Sjökvist, E., Nyström, C. and Aldén, M., 1993. Physicochemical aspects of drug release. XVI. The effect of storage on drug dissolution from solid dispersions and the influence of cooling rate and incorporation of surfactant. *Int. J. Pharm*. 90: 105-118.

Sjökvist, E., Nyström, C., 1991. Physicochemical aspects of drug release. XI. Tabletting properties of drug dispersions using xylitol as a carrier material. *Int. J. Pharm*., 67, 139-153.

Slade, L., Levine, H., 1995. Glass transition and water-food structure interactions. In: Kinsella, J.E., Taylor, S.L. (Ed.), Advances in food and nutrition research, vol. 38, *academic press*, San Diego (Calif.), pp. 103-269.

Sonaglio, D., Bataille, B., Jacob, M., 1997. Effects of extrusion and formulation parameters on the production of paracétamol-microcristalline cellulose extrudates. *Pharm. Acta Helv*. 72, 69-74.

Sprockel, O.L., Sen, M., Shivanand, P., Prapaitrakul, W., 1997. A melt-extrusion process for manufacturing matrix drug delivery systems. *Int. J. Pharm*. 155, 191-199.

Sträter, P.J., 1989. Palatinit®, the ideal ingredient for confectionery. In: Conference Proceedings-Food Ingredients Europe. Maarssen, The Netherlands, pp. 260-266.

Tolstoguzov, V.B., 2000. The importance of glassy biopolymer components in food. *Nahrung-Food* 44: 76-84.

Van den Mooter, G., Augustijns, P., Kinget, R., 1999. Stability prediction of amorphous benzodiazepines by calculation of the mean relaxation time constant using the Williams-Watts decay function. *Eur. J. Pharm. Biopharm*., 48, 43-48.

Van den Mooter, G., Craig, D.Q.M., Royal, P.G., 2001a. Characterization of amorphous ketoconazole using modulated temperature differential scanning calorimetry. *J. Pharm. Sci*., 90, 996-1002.

Van den Mooter, G., Wuyts, M., Blaton, N., Busson, R., Grobet, P., Augustijns, P., Kinget, R., 2001b. Physical stabilisation of amorphous ketoconazole in solid dispersions with polyvinylpyrrolidone K25. *Eur. J. Pharm. Sci*., 12, 261-269.

Van Scoik, K.G., Carstensen, J.T., 1990. Nucleation phenomena in amorphous sucrose systems. *Int. J. Pharm*., 58, 185-196.

Vervaet, C. and Remon, J.P., 1996. Influence of impeller design, method of screen perforation and perforation geometry on the quality of pellets made by extrusion-spheronisation. *Int. J. Pharm*., 133, 29-37.

Vervaet, C., Baert, L., Remon, J.P., 1995. Extrusion-spheronisation: a literature review. *Int. J. Pharm*. 116, 131-146.

Vervaet, C., Baert, L., Risha, P.A., Remon, J.P., 1994. The influence of the extrusion screen on pellet quality using an instrumented basket extruder. *Int. J. Pharm*., 107, 29-39.

Wells, J.I., 1988. Pharmaceutical preformulation: the physicochemical properties of drug substances. *Halsted Press*, New York., p91.

Yoshioka, M., Hancock, B.C., Zografi, G., 1994. Crystallization of indomethacin from the amorphous state below and above its glass transition temperature. *J. Pharm. Sci.*, 83, 1700-1705.

Waniuk, A.T., Schroers, J., Johnson, W.L., 2001. Critical cooling rate and thermal stability of Zr-Ti-Cu-Ni-Be alloys. *Appl. Phys. Lett*., 78, 1213-1214.

Vollmayr, K., Kob, W., Binder, K., 1996. Cooling rate effects in amorphous silica: a computer-simulation study. *Phys. Rev*., 54, 15808-15827.

Weinberg, M.C., 1994. Glass-forming ability and glass stability in simple systems. *J. Non-cryst. Solids*, 167, 81-88.

Chapitre VI

Compression et moulage direct de l'isomalt co-extrudé avec une substance active

VI.1 Introduction

Les formulations pharmaceutiques à base d'isomalt, se prêtant mal à la compression directe, l'isomalt a fait l'objet de transformation de ses propriétés physiques en utilisant la technique d'extrusion simple dans le but d'améliorer sa comprimabilité directe (Chapitre V). Bien que les comprimés formulés avec l'isomalt extrudé aient une résistance diamétrale fortement accrue, la cristallisation progressive et partielle de l'isomalt amorphe affecte à la fois la fluidité et la comprimabilité des poudres. En se basant sur les études antérieures (Liang et col., 1989; Hartel et Shastry, 1991; Buckton et Darcy, 1995; Yoshioka et col., 1995; Matsumoto et Zografi, 1999; Raudonus et col., 2000; Van den Mooter et col., 2001; Watanabe et col., 2001), la co-extrusion de l'isomalt avec certains additifs (procédé non discuté dans ce travail) tels que la cellulose microcristalline, le polyvinylpyrolidone, le phosphate dicalcique anhydre et l'Aérosil® 2000 n'a fait que retarder ce phénomène pour une très courte période. Une amélioration de la stabilité qui serait pratiquement bénéfique ne pouvait être obtenue que par incorporation de larges concentrations d'additifs au détriment des profits liés à l'isomalt qui dès lors s'amenuisent. Des observations similaires ont été rapportées par Raudonus et col. (2000) qui, lors de leur étude sur la stabilisation de l'isomalt amorphe dans les bonbons durs, n'ont réussi à augmenter sa T_g que par incorporation de large fraction (75%) d'additifs à haut poids moléculaire tel que l'amidon et le polydextrose hydrogénés. Comme ce procédé apparaissait manifestement sans intérêt majeur, l'application d'autres techniques alternatives s'avère indispensable pour surmonter les problèmes liés à la cristallisation de l'isomalt amorphe afin de garantir sa stabilité pendant la période de conservation et au cours des différents processus de préparation des formes de dosage des médicaments.

La co-fusion d'un diluant avec le principe actif a été souvent rapportée comme une technique covenable pour conférer aux mélanges une meilleure comprimabilité (Kanig, 1964; Sjökvist et Nyström, 1991; Stein et col., 1991; Nagarsenkar et Shenai, 1996) avec une éventuelle amélioration de la stabilité, comparativement à la fusion simple. De plus, à cette technique sont associés certains autres avantages tels que l'amélioration de la vitesse de

dissolution et la biodisponibilité des substances actives moins hydrosolubles (Bloch et Speiser, 1987; Serajuddin et col., 1990; Fernández et col., 1992; Nagarsenkar et Shenai, 1996; Dordunoo et col., 1997; Gabr et Borg, 1999; Leuner et Dressman, 2000; Forster et col., 2001).

Aussi, lorsque les propriétés nécessaires sont requises, le moulage direct des mélanges fondus pourrait être une technique alternative pour la production des comprimés. Cette technique est depuis longtemps utilisée pour la production des bouteilles en verre ou en plastique (moulage par soufflage) et récemment pour la production industrielle des produits à base de polymères (Morton-Jones, 1989; Pilpel et col., 1991; Petzoldt, 2000).

Dans le domaine pharmaceutique, le moulage par injection repose généralement sur le principe de faire couler un diluant fondu dans lequel une substance active est dissoute (solutions solides) ou dispersée, dans des cavités métalliques en forme voulue (moule). Lors du refroidissement, le produit à l'état liquide se solidifie tout en prenant la forme du moule (Morton-Jones, 1989). Cette technique a été depuis plusieurs années utilisée dans la formulation des médicaments sous forme de suppositoires. Elle peut offrir quelques avantages attractifs dans la fabrication des comprimés:

- elle nécessite peu d'espace et d'équipement suite aux étapes de production très limitées (pas de broyage/tamisage ni compression),
- l'incorporation de fortes concentrations de substance active dans la formulation,
- la limitation de la production de poussières,
- l'uniformité de dosage pour les formulations renfermant de très faibles concentrations de la substance active lorsque celle-ci peut se dissoudre dans l'excipient fondu,
- la faible influence de la comprimabilité du principe actif, de la taille et de la forme des particules,
- la simplicité d'application, la possibilité de production à grande échelle, etc….

La seule limitation majeure dont peut souffrir ce procédé serait la sensibilité thermique de certaines substances actives (Cuff et Raouf, 1999; Serajuddin, 1999; Dobetti, 2000). Un excipient destiné à la formulation des comprimés par moulage direct devrait avoir un point de fusion relativement faible, un temps de solidification assez court après fusion, une grande inertie chimique et ne devrait pas être très adhésif. De plus, une fois en contact avec le milieu de dissolution, il devrait être capable de libérer facilement la substance active.

Ce chapitre sera consacré à l'étude de l'aptitude à la compression de l'isomalt co-extrudé avec une substance active et l'évaluation du moulage direct comme technique alternative de production de comprimés à base d'isomalt.

VI.2 Matériel et méthodes

VI.2.1 Matériel

L'isomalt C (point de fusion, T_m: 145-150 °C) (Palatinit-Süßungsmittel, Mannheim, Allemagne) est utilisé comme diluant. Le paracétamol en poudre dense (T_m: 169.0 – 170.5 °C) (Mallinckrodt Chemical, Raleigh, NC) est utilisé à des concentrations de 30, 40 et 50% (m/m) comme substance active peu compressible tandis que l'hydrochlorothiazide (HCT) (T_m: 274 °C) (Ludeco, Bruxelles, Belgique) est utilisé à une concentration de 10% comme substance active peu hydrosoluble. Dans certains cas, les comprimés sont préparés en utilisant les ingrédients suivants: 5% (m/m) d'Explotab® (Pennwest, Patterson, NY) comme agent désintégrant, 0.5% (m/m) d'Aérosil® 200 (< 90 µm) (Ludeco, Bruxelles, Belgique) comme agent fluidifiant et 1% (m/m) de stéarate de magnésium (< 90 µm) (Pharmachemic, Wevelgem, Belgique) comme agent lubrifiant.

La co-extrusion de l'isomalt avec une substance active est réalisée au moyen de l'extrudeuse à chaud continue (décrite dans le chapitre V.2.1.2), MP 19 TC 25 munie de double-vis copénétrantes et corotatives. Les caractéristiques physiques des mélanges co-extrudés sont évalués par analyse calorimétrique différentielle, la thermomicroscopie et la détermination de la teneur en eau en utilisant l'appareillage décrit dans le chapitre V. La préparation des mélanges, la compression, ainsi que l'évaluation des caractéristiques physiques des comprimés tels que les essais d'uniformité de masse, la résistance diamétrale et la friabilité, sont réalisées au moyen d'appareils décrits dans le chapitre III tandis que le temps de désintégration et la vitesse de dissolution sont déterminés à l'aide d'appareils décrits dans le chapitre IV. Le système chromatographique LaChrom® (Merck Hitachi, Japon) est utilisé pour la détermination de la stabilité de la substance active après la co-extrusion.

VI.2.2 Méthodes

VI.2.2.1 Co-extrusion des mélanges d'isomalt avec le paracétamol

L'isomalt pur et ses différents mélanges physiques avec le paracétamol à savoir 68.5/30.0, 58.5/40.0, 48.5/50.0 (m/m) sont co-extrudés à 150 °C pour évaluer l'effet de concentration de la substance active sur la stabilité et la comprimabilité de l'isomalt extrudé à l'aide de l'extrudeuse continue à chaud, MP 19 TC 25, munie de double-vis copénétrantes et corotatives. Le débit d'alimentation du mélange est ajusté à 1.5 kg/h et la vitesse de rotation des vis à 40 rpm. De ces paramètres, résulte un temps de séjour du produit dans le fourreau variant entre 1 et 6.5 min. La pression à l'intérieur et à la sortie du fourreau est à tous les temps inférieure à 3 bars tout au cours du processus d'extrusion, étant donné que la filière n'est pas fixée à la sortie du fourreau. Ensuite, pour l'évaluation de l'influence de la température d'extrusion sur la comprimabilité, un mélange physique d'isomalt avec le paracétamol (43.5/50.0) est extrudé à différentes températures (120, 140 et 150 °C).

Les mélanges co-extrudés sont directement receuillis dans un récipient en aluminium et refroidis sous des conditions ambiantes (50 ± 5% HR et 25 ± 2 °C) pendant environ 72 h. Le produit solide ainsi obtenu est alors pulvérisé au moyen d'un mortier et un pilon. Une fraction de la poudre < 500 µm est isolée par tamisage en utilisant un tamis de 500 µm soumis pendant 5 min aux vibrations mécaniques de 2 mm d'amplitude, produites par un dispositif mécanique d'agitation, Type VE1 (Retsch, Haan, Allemagne). Une poudre blanche est obtenue. Les opérations de mélange sont réalisées à l'aide d'un mixeur planétaire, KM 800 (Kenwood, Havant Hants, RU).

VI.2.2.2 Fabrication des comprimés par la compression

Après la pulvérisation des mélanges co-extrudés, la poudre est mélangée avec 5% d'Explotab® pendant 10 min. Ensuite, 0.5% d'Aérosil® 200 (< 90 µm) sont incorporés et mélangés durant 5 min. Finalement, 1% de stéarate de magnésium est ajouté et mélangé pendant aussi 5 min. Toutes les opérations de mélange sont réalisées à l'aide d'un mélangeur Turbula Type T2A (Bachofen Maschinenfabrik, Basel, Suisse). Des comprimés de 600 mg sont fabriqués à base de ces mélanges grâce à une comprimeuse alternative, Korsch Type EKO, munie de poinçons ronds et plats de 13 mm de diamètre et couplée à une cellule piézoélectrique pour le contrôle de la force de compression.

VI.2.2.3 Préparation des comprimés par la technique de moulage direct à chaud

Outre la co-extrusion des mélanges d'isomalt/paracétamol suivie de la compression comme ci-haut décrit, les comprimés formulés avec l'isomalt sont aussi fabriqués en utilisant la technique de moulage direct. L'isomalt pur et les mélanges ci-après sont (co)-extrudés à 150 °C suivant le procédé ci-haut décrit: isomalt/paracétamol (50:50), isomalt/paracétamol/Explotab® (45:50:5) et isomalt/hydrochlorothiazide/Explotab® (85:10:5). Ces mélanges fondus sont directement recceuillis dans des moules métalliques dont les cavités ont 4 mm de profondeur et 13 mm de diamètre. Après le refroidissement et la solidification du mélange dans les moules (sous des conditions ambiantes: 25 ± 2 °C, 50 ± 5% HR), le nivelage du produit excédant la surface du moule est réalisé au moyen de lame chirurgicale. Finalement, le moule est démonté pour la libération des comprimés (± 600 mg).

VI.2.2.4 Caractérisation des produits

Les mélanges co-extrudés sont caractérisés par la détermination de la teneur en eau et l'analyse calorimétrique suivant les procédés décrits dans le chapitre V. Pour la détermination de la température de transition vitreuse de l'hydrochlorothiazide pur, les échantillons sont scannés à une température allant de 200 jusqu'à 280 °C, refroidis à 0 °C et rechauffés jusqu'à 280 °C.

VI.2.2.5 Stabilité thermique des substances actives

Après la co-extrusion, la stabilité thermique du paracétamol est évaluée en utilisant la chromatographie liquide à haute performance (CLHP) telle qu'elle est décrite dans l'USP XXIV (2000). Le système chromatographique utilisé, LaChrom® HPLC (Merck Hitachi, Tokyo, Japon) est composé d'une pompe isocratique L-7110, et d'un détecteur UV L-7400 ajusté à 243 nm. La séparation est réalisée à température ambiante au moyen d'une colonne RPC-18 3.9 mm x 30 cm (Merck, Darmstadt, Allemagne) en utilisant un mélange dégazé de méthanol avec de l'eau (1:3) comme phase mobile, éluant à une vitesse de 1.5 ml/min. Le paracétamol est dosé à partir d'une courbe d'étalonnage (exprimant la concentration de la substance active en fonction de la surface en dessous de la courbe correspondante) dont l'équation (VI.1) est affectée d'un coefficient de corrélation, $\mathbf{r^2}$ de 0.9998 ± 0.0002, n = 4.

$$A = 1.5 \cdot 10^7 \ (\pm 0.2 \cdot 10^6)\ C - 3906\ (\pm 63) \qquad (VI.1)$$

Où A est l'absorbance de l'échantillon et C la concentration de la substance active dans l'échantillon.

La stabilité thermique de l'hydrochlorothiazide est aussi évaluée en utilisant le système chromatographique ci-haut décrit (détection à 254 nm) muni d'une colonne RPC-18, 4.6 mm x 25 cm ultrasphère ODS (Beckman Instruments, Fullerton, USA) et une phase mobile dégazée composée d'un mélange de 0.1 M phosphate de sodium monobasique de pH 3.0 et d'acétonitrile (9:1) éluant à un débit de 2 ml/min. La concentration d'HCT est déterminée à partir de l'équation (VI.2) représentant la courbe d'étalonnage dont le coefficient de corrélation, $\mathbf{r^2}$ est de 0.9999 ± 0.0001, n = 4.

$$A = 3.7.10^5 (\pm 0.7.10^4) C + 1463 (\pm 34) \qquad (VI.2)$$

VI.2.2.6 Détermination de la formation des solutions solides

La solubilité du paracétamol et de l'HCT dans l'isomalt fondu est déterminée en dispersant uniformément les substances actives à une concentration comprise entre 0.5 et 20% dans l'isomalt fondu (chauffé à 150 °C et 190 °C sur une plaque chauffante électrique). De plus, l'isomalt est co-extrudé avec l'HCT (concentrations variant entre 5 et 20%) à 150 et 190 °C en utilisant le procédé précédemment décrit. Après le refroidissement, le produit obtenu est broyé et la poudre soumise à l'analyse calorimétrique (MTDSC) ainsi qu'à la thermomicroscopie (Mettler FP 52/FP 5, Mettler-Toledo, Suisse) comme décrit dans le chapitre V. La température de transition vitreuse théorique (Tg_{mixt}) des différents mélanges binaires d'isomalt avec l'HCT est déterminée selon l'équation (VI.3) de Gordon-Taylor (Gordon et Taylor, 1952):

$$Tg_{mixt} = \frac{w_1 Tg_1 + k w_2 Tg_2}{w_1 + k w_2} \qquad (VI.3)$$

Où w_1 et w_2 sont respectivement des fractions de masses d'isomalt et d'HCT tandis que Tg_1 et Tg_2 sont leurs températures de transition vitreuse à savoir 63.4 °C pour l'isomalt (Chapitre V, Tableau V.1) et 112.5 °C pour l'HCT. K est le rapport de volumes vides de deux composants déterminé selon la loi de Simha et Boyer (1962) suivant l'équation (VI.4).
Où ρ_1 et ρ_2 sont respectivement les densités de l'isomalt (1.521 g/cm^3) et de l'HCT (1.6674 g/cm^3) (mesurées par pycnométrie) réduites de 5% pour l'état amorphe.

$$k = \frac{\rho_1 T_{g1}}{\rho_2 T_{g2}} \qquad (VI.4)$$

VI.2.2.7 Caractérisation physique des comprimés

Les comprimés produits par compression aussi bien que ceux produits par moulage direct sont caractérisés par leurs propriétés physiques. La dureté, l'uniformité de masse et la friabilité des comprimés sont mesurées comme décrit dans le chapitre III, tandis que le temps de désintégration ainsi que la vitesse de dissolution des comprimés sont déterminés de la même manière que dans le chapitre IV. Les profils de dissolution de l'HCT à partir des comprimés moulés sont évalués à une vitesse de rotation des palettes de 100 rpm dans 900 ml de solution aqueuse de 0.1 N HCl portée à 37 ± 0.5 °C. Les concentrations d'HCT dans les échantillons sont déterminées par spectrophotométrie UV/VIS à 272 nm suivant la courbe d'étalonnage représentée par l'équation (VI.5), associée d'un coefficient de corrélation de 0.9999 ± 0.0001, n = 4.

$$A = 0.6544\ (\pm 0.0002)\ C - 0.0001(\pm 0.0000) \qquad (VI.5)$$

Où **A** et **C** sont respectivement l'absorbance et la concentration de l'échantillon.

VI.2.2.8 Evaluation de la stabilité physique des mélanges co-extrudés et des comprimés

Les mélanges d'isomalt avec le paracétamol (48.5/50.0) co-extrudés à 150 °C sont utilisés pour l'évaluation de l'influence de l'eau absorbée sur la stabilité physique des poudres et leur comprimabilité. Les échantillons de poudres sont gardés à une température ambiante (25 ± 2 °C) dans des dessiccateurs portés à 55 et 75% HR grâce aux solutions saturées de sels (respectivement le nitrate de magnésium et le chlorure de sodium). Leur teneur en eau, l'historique thermique aussi bien que leur comprimabilité sont examinées en fonction du temps de stockage en utilisant des techniques décrites dans le chapitre V. Pour l'analyse thermique, seule la calorimétrie différentielle standard est utilisée. Les formulations contenant 0.5% d'Aérosil® 200, 1% de stéarate de magnésium et sans agent désintégrant sont utilisées pour l'évaluation de l'aptitude à la compression.

Les comprimés de paracétamol produits par compression à 20 kN ainsi que les comprimés d'HCT et de paracétamol moulés sont conservés dans des dessiccateurs portés à 45% et 85% HR au moyen des solutions saturées respectivement de carbonate de potassium et chlorure de potassium, à une température ambiante de 25 ± 2 °C. Après six mois de conservation des échantillons sous ces conditions, la friabilité est contrôlée selon les techniques décrites dans le chapitre III tandis que le temps de désintégration est évalué comme décrit dans le chapitre IV. Leur résistance diamétrale ainsi que la vitesse de

dissolution (seulement pour les comprimés d'HCT) sont déterminées après différents intervalles de temps de conservation sous ces conditions.

VI.3 Résultats et discussion

VI.3.1 Caractéristiques de l'isomalt co-extrudé avec une substance active

VI.3.1.1 Mélanges d'isomalt/paracétamol co-extrudés

Il a été prouvé par les analyses calorimétriques que la fraction d'isomalt, après l'extrusion à chaud, se solidifie comme un produit amorphe alors que le paracétamol demeure à l'état solide cristallin dispersé dans l'isomalt (Fig. VI.1b). Les analyses thermomicroscopiques (résultats non présentés) ont démontré que le paracétamol est solubilisé dans l'isomalt fondu à 150 °C jusqu'à une concentration de 10%. Mais, la recristallisation totale de la substance active a été enregistrée immédiatement après le refroidissement. Ces observations sont confirmées par le fait que 99.5% de la cristallinité du paracétamol (détermination calorimétrique) sont récupérées après extrusion.

De plus, les analyses calorimétriques du paracétamol pur (Fig. VI.1a), lors de la deuxième phase de chauffage à une température supérieure à sa T_g (22.0 °C), ont prouvé la recristallisation du paracétamol en une forme polymorphique ayant un point de fusion de 158.7 °C. Ceci est conforme aux observations de Martino et col. (2000) lors de leur étude sur la mobilité moléculaire du paracétamol amorphe. Ces auteurs ont aussi rapporté la recristallisation spontanée du paracétamol amorphe en formes polymorphiques lors du refroidissement et après 2 h de stockage à une température supérieure à sa T_g qui est de 22.6 °C. De plus, comme il est illustré dans la figure VI.1b, le point de fusion (T_m) des produits purs diminue dans les cas de leurs mélanges physiques, le T_m passant de 148.1 à 125.0 °C pour l'isomalt et de 167.8 °C à 158.5 °C pour le paracétamol. Ceci serait probablement dû au fait qu'en mélange chaque composant agit comme une impureté de l'autre (Gabr et Borg, 1999). Les mélanges co-extrudés ont fait preuve d'une amélioration de la stabilité en ce qui concerne l'agglomération des particules de la poudre par rapport à l'isomalt pur extrudé à 150 °C qui déjà s'agglomère lors des processus de broyage et tamisage. Comme le montre le Tableau VI.1, ceci pourrait s'expliquer par le fait qu'après co-extrusion la teneur en eau diminue avec l'augmentation de la concentration du paracétamol dans la formulation et par

conséquent la T_g de l'isomalt croît. De ce fait, la formulation renfermant 50% de substance active est la plus stable et sera la seule concernée par le reste de cette étude.

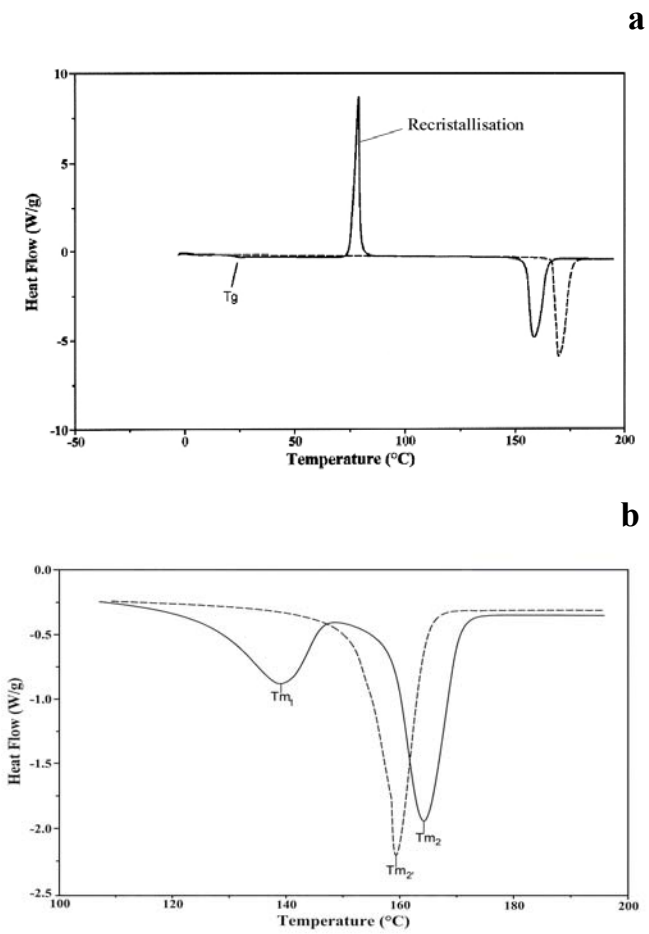


Fig. VI.1 Thermogramme du paracétamol (a) pur (phase I (– – –) et phase II (—) de chauffage et (b) de son mélange physique avec l'isomalt (50/48.5) avant (—) et après (– – –) la co-extrusion

Tableau VI.1 Taux d'humidité et température de transition vitreuse (T_g) d'isomalt co-extrudé à 150 °C avec différentes concentrations de paracétamol en comparaison avec l'isomalt pur

Formulations	**Teneur en eau (%)**	**T_g (°C)**
Isomalt pur	3.10 ± 0.16	39.7 ± 0.8
Isomalt/paracétamol (68.5/30)	2.56 ± 0.02	41.9 ± 1.3
Isomalt/paracétamol (58.5/40)	2.22 ± 0.01	43.8 ± 1.6
Isomalt/paracétamol (48.5/50)	1.88 ± 0.03	46.5 ± 1.2

L'analyse chromatographique a prouvé que le paracétamol n'a subi aucune dégradation chimique lors de l'extrusion étant donné qu'une valeur de 99.6 ± 0.5% de paracétamol est obtenue après l'extrusion. Ces observations sont confirmées par les analyses calorimétriques qui n'ont montré aucune transition à 190 °C (Fig. VI.1) correspondant au point de fusion de p-aminophénol, principal produit de dégradation thermique du paracétamol (Faroongsarng et col., 2000).

VI.3.1.2 Mélanges d'isomalt/HCT co-extrudés

Comme il est illustré dans la figure VI.2, la température de transition vitreuse (T_g) de l'isomalt co-extrudé avec l'HCT n'est pas influencée par la concentration de la substance active et reste toujours inférieure aux valeurs théoriques prévues pour ces mélanges binaires selon la relation de Gordon-Taylor. Ceci résulterait du fait que l'HCT est faiblement dispersé moléculairement dans l'isomalt fondu à 150 °C. Déterminée par la thermomicroscopie (Fig. VI.3), la solubilisation complète du principe actif n'est atteinte qu'à une concentration de 1% d'HCT. Lors du processus de co-extrusion, l'HCT pourrait former des ponts hydrogènes avec l'isomalt (Simonelli et col., 1994), raison pour laquelle la recristallisation de la substance active moléculairement dispersée dans l'isomalt n'est pas observée après le refroidissement. Aucune dégradation de la substance active n'a été notée étant donné que 101.3 ± 1.4% d'HCT sont retrouvés après l'extrusion (par analyse chromatographique).

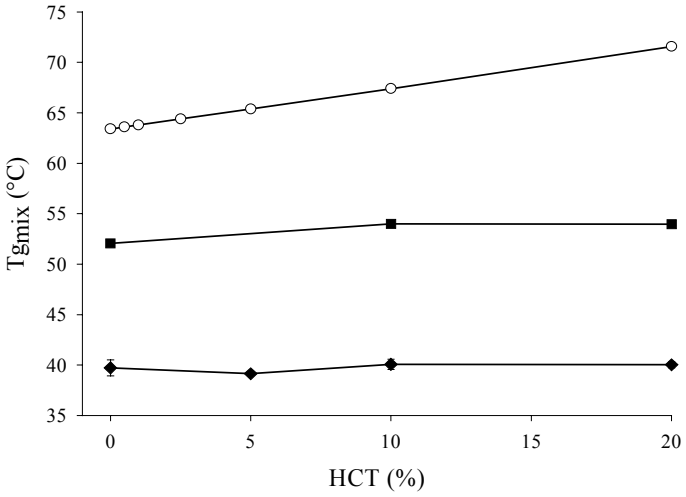


Fig. VI.2 La température de transition vitreuse (T_g) (n = 3) de l'isomalt co-extrudé avec différentes concentrations d'HCT à 150 °C (◆) et 190 °C (■) en comparaison avec les valeurs théoriques des températures de transition vitreuse des mélanges binaires, Tg_{mix} (❍) déterminées suivant l'équation de Gordon-Taylor (les analyses étant éffectuées par MTDSC).

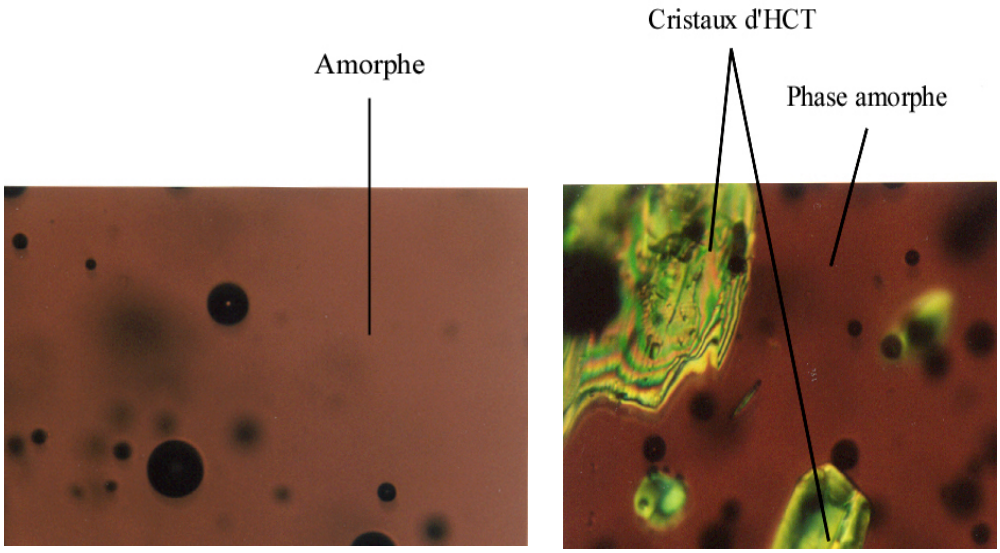


Fig. VI.3 Photos thermomicroscopiques des dispersions de 1 (A) et 2.5% (B) d'HCT dans l'isomalt à 150 °C avec un objectif 20x.

VI.3.2 Comprimabilité de l'isomalt co-extrudé avec le paracétamol

Les profils de comprimabilité de l'isomalt co-extrudé avec le paracétamol à différentes températures sont présentés dans la figure VI.4. On remarque que malgré la persistance de la nature cristalline du paracétamol, la co-extrusion de cette substance active avec l'isomalt a un effet bénéfique sur la comprimabilité des mélanges. En comparaison avec les formulations à base de mélanges physiques du paracétamol et de l'isomalt non extrudé, les comprimés fabriqués à partir des mélanges co-extrudés (même à une faible température d'extrusion de 120 °C) ont fait preuve d'une résistance diamétrale plus élevée. De plus, la résistance diamétrale des comprimés produits à base des mélanges co-extrudés à 150 °C est plus élevée par rapport aux valeurs obtenues pour les comprimés formulés avec un mélange physique du paracétamol avec l'isomalt pur extrudé à 150 °C. Grâce à la co-extrusion, la résistance diamétrale des comprimés est acceptable (≥ 0.80 MPa) à partir d'une force de compression de 10 kN. La résistance diamétrale des comprimés formulés avec l'isomalt co-extrudé avec le paracétamol à 150 °C est de 1.0 MPa et de 2.1 MPa respectivement aux forces de 10 et 25 kN.

Outre la déformation plastique de l'isomalt amorphe lors de la compression (Chapitre V.3.3), l'accroissement de la résistance diamétrale des comprimés formulés avec l'isomalt

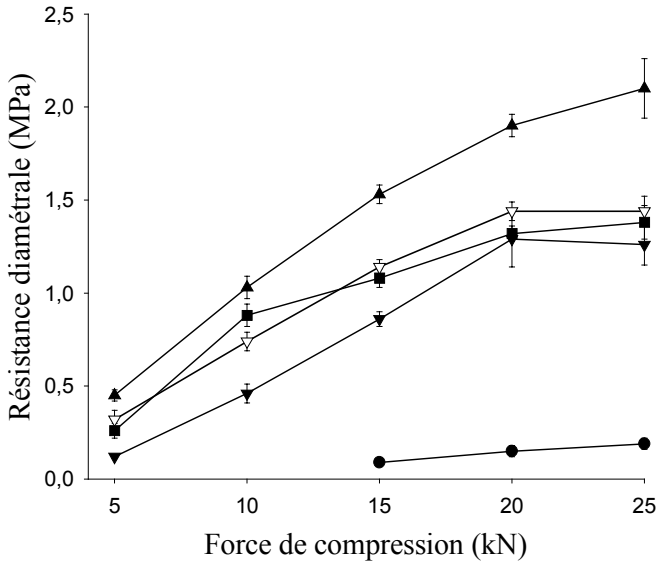


Fig.VI.4 Les profils de compression (n = 10) d'un mélange d'isomalt et paracétamol (43.5/50.0): mélange physique (●), isomalt extrudé à 150 °C avant l'incorporation physique du paracétamol (∇), mélange co-extrudé à 150 °C (▲), 140 °C (■) et 120°C (▼). Toutes les formulations renferment 5% d'Explotab®, 0.5% Aérosil® 200 et 1% stéarate de magnésium.

Tableau VI.2 Uniformité de masse des comprimés moulés à 150 °C et des comprimés produits par compression à partir des mélanges d'isomalt avec le paracétamol co-extrudés à différentes températures

Formulations	**Moyenne (mg)**	**SD (mg)**	**CV (%)**
Compression			
Isomalt/paracétamol (43.5/50.0),			
150 °C	595.3	3.2	0.5
140 °C	607.2	3.0	0.5
120 °C	599.7	2.7	0.4
Moulage direct			
Isomalt/paracétamol (50/50)	612.4	16.0	2.6
Isomalt/paracétamol/Explotab® (45/50/5)	619.8	12.8	2.1
Isomalt/HCT/Explotab® (85/10/5)	667.7	15.3	2.3

co-extrudé avec le paracétamol pourrait être attribué au changement de morphologie des cristaux (Tasic et col., 1997, 1998) influencé par la chaleur et les forces de cisaillement. La fluidité des mélanges d'isomalt/paracétamol co-extrudés est excellente (CV% de la masse des comprimés < 0.5%) (Tableau VI.2), et ni des problèmes d'adhésion ni d'agglomération des particules ne sont observés.

La friabilité et la désintégration des comprimés formulés avec l'isomalt co-extrudé avec le paracétamol sont présentées dans le Tableau VI.3. La friabilité des comprimés formulés avec les mélanges co-extrudés à 150 °C est plus faible par rapport aux valeurs obtenues pour les comprimés fabriqués à partir des mélanges physiques du paracétamol avec l'isomalt extrudé à 150 °C (de 2.3 à 3.4%) (Chapitre V, Tableau V.2). Bien que le temps de désintégration (> 700 s pour les comprimés produits à 15 kN) soit le double des valeurs obtenues pour les comprimés formulés avec les mélanges physiques de paracétamol et l'isomalt pur extrudé à 150 °C (358 s), toutes les formulations à base des mélanges co-extrudés ont montré une vitesse de dissolution rapide de la substance active: libération de plus de 80% de paracétamol après 20 min (pour toutes les forces de compression) (Fig. VI.5).

Tableau VI.3 Friabilité (n = 3) et le temps de désintégration (n = 6) des comprimés produits par compression et par la technique de moulage direct. Toutes les formulations destinées à la compression contiennent 5% d'Explotab®, 0.5% d'Aérosil® 200 et 1% de stéarate de magnésium; et la température d'extrusion est 150 °C pour toutes les formulations.

Formulations	Friabilité (%)	Désintégration (s)
Compression		
Isomalt/paracétamol (43.5/50)		
15 kN	1.2 ± 0.1	701 ± 21
20 kN	1.2 ± 0.2	729 ± 20
25 kN	1.1 ± 0.1	819 ± 16
Moulage direct		
Isomalt/paracétamol (50/50)	1.1 ± 0.1	1273 ± 36
Isomalt/paracétamol/Explotab® (45/50/5)	0.8 ± 0.1	1108 ± 52
Isomalt/HCT/Explotab® (85/10/5)	0.2 ± 0.0	290 ± 4

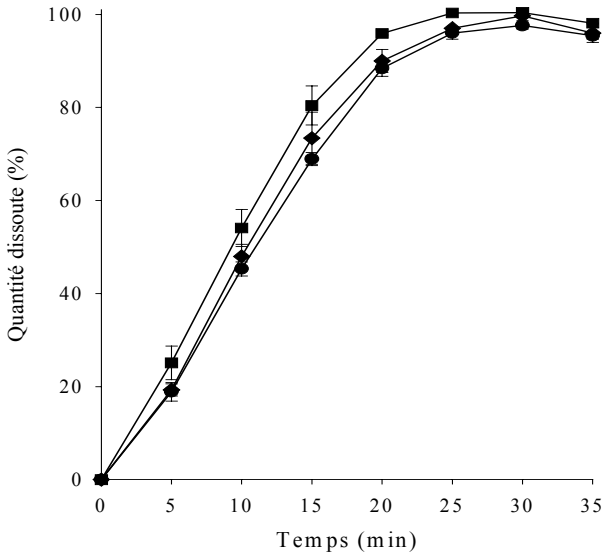


Fig. VI.5 Profils de dissolution du paracétamol à partir des comprimés formulés avec l'isomalt co-extrudé à 150 °C avec la substance active et fabriqués à des forces de 15 (■), 20 (◆) et 25 kN (●) en présence de 5% d'Explotab®, 0.5% d'Aérosil® 200 et 1% de stéarate de magnésium

VI.3.3 Moulage direct

La technique de moulage direct présente des avantages supplémentaires étant donné que les comprimés moulés à base d'isomalt sont produits sans incorporation, ni d'agent lubrifiant ni d'agent fluidifiant. De plus, les mélanges à l'état liquide se solidifient très rapidement lors des processus de refroidissement.

Le diagramme des forces tensorielles des comprimés produits par moulage à partir de différentes formulations à base d'isomalt est présenté dans la figure VI.6. Les comprimés placebo moulés sont plus durs en comparaison à ceux renfermant une substance active. La résistance diamétrale des comprimés moulés contenant le paracétamol n'est pas significativement différente ($p < 0.05$; t-test indépendant) des valeurs obtenues pour les comprimés fabriqués par compression à 20 kN à partir des mélanges d'isomalt/paracétamol (43.5/50.0) co-extrudés à 150 °C. Les comprimés moulés contenant l'HCT (10%) sont dotés d'une résistance diamétrale considérablement plus élevée par rapport à toutes les formulations à base du paracétamol probablement à cause d'une faible dose de la substance active.

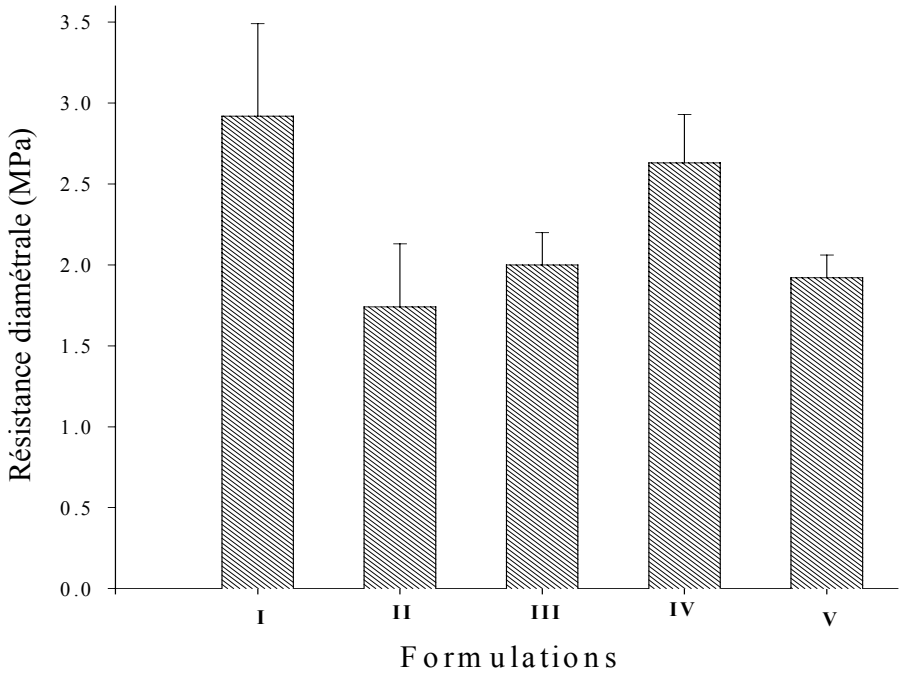


Fig. VI.6 Résistance diamétrale des comprimés moulés formulés avec l'isomalt pur (I) et les mélanges co-extrudés à 150 °C : isomalt/paracétamol (50/50) (II), isomalt/paracétamol/Explotab® (45/50/5) (III), isomalt/HCT/Explotab® (85/10/5) (IV), en comparaison avec les comprimés produits par compression (20 kN) formulés avec l'isomalt/paracétamol (43.5/50.0) co-extrudés (V) contenant 5% d'Explotab®, 0.5% Aérosil® 200 et 1% stéarate de magnésium.

Comme on s'y attendait, la masse des comprimés moulés (Tableau VI.2) est moins uniforme (CV > 0.5%) suite principalement à la technique de nivelage utilisée.
Le coefficient de variation de la masse de ces comprimés serait certainement réduit en cas d'automatisation du procédé de remplissage et de nivelage, actuellement réalisable au moyen de machines modernes de moulage par injection qui sont programmables (Morton-Jones, 1989; Kömpf, 2000).

Les moyennes des résultats obtenues pour la détermination de la friabilité et le temps de désintégration des comprimés moulés en comparaison avec ceux produits par compression des mélanges co-extrudés figure dans le Tableau VI.3. En général, les comprimés moulés présentent une faible friabilité par rapport aux comprimés fabriqués par compression. Leur désintégration est plus lente en comparaison avec les comprimés produits par compression du fait que les comprimés moulés se désaggrégent par érosion/dissolution au lieu de la désintégration. En présence d'un agent désintégrant, la désintégration est légèrement

améliorée suite à l'activité faible de l'Explotab® dans le milieu acide (Chapitre IV.3.4). Toutefois, le temps de désintégration est fortement réduit lorsque les comprimés sont formulés avec 10% d'HCT, probablement à cause de la faible concentration de la substance active.

Les profils de dissolution des substances actives des différentes formulations de comprimés sont illustrés dans la figure VI.7. Une plus faible vitesse de dissolution de la substance active est observée pour les comprimés moulés contenant le paracétamol en absence d'agent désintégrant (seulement 43.2% de paracétamol dissous après 30 min). Cependant, la dissolution est sensiblement améliorée lorsque 5% d'Explotab® sont incorporés dans la formulation (plus de 80% de paracétamol dissous après 20 min). Un profil de dissolution similaire est obtenu pour les comprimés de paracétamol produits par compression (20 kN) des mélanges co-extrudés à 150 °C. Comme on s'y attendait sur base des résultats obtenus pour l'essai de désintégration (290 s), la libération de l'HCT à partir des comprimés moulés est aussi très rapide (60% d'HCT dissous après 20 min) répondant ainsi aux normes de l'USP XXIII, 1995 (au moins 60% d'HCT doivent être dissous après 60 min).

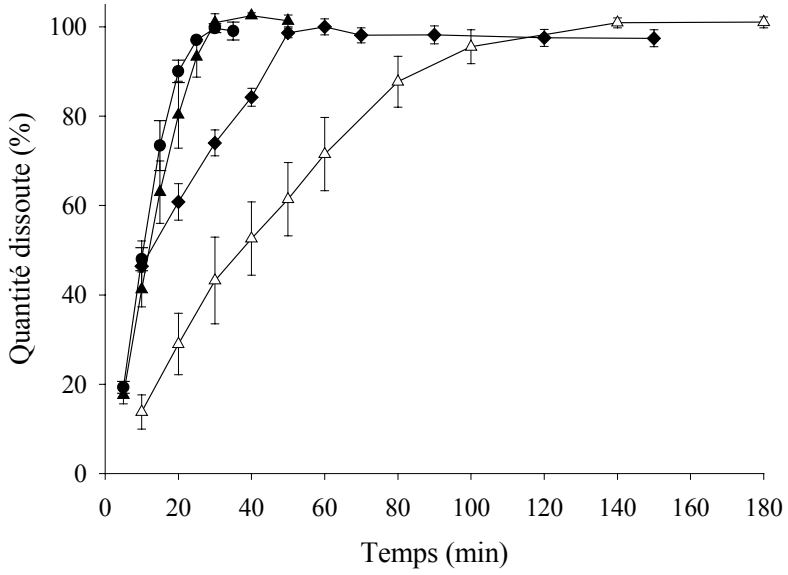


Fig. VI.7 Profils de dissolution du paracétamol et d'HCT à partir des comprimés moulés formulés avec les mélanges co-extrudés à 150 °C : isomalt/paracétamol (50/50) (Δ), isomalt/paracétamol/Explotab® (45/50/5) (▲), isomalt/HCT/Explotab® (85/10/5) (◆), en comparaison avec les comprimés produits par compression (20 kN) formulés avec l'isomalt/paracétamol (43.5/50.0) co-extrudés (●) contenant 5% d'Explotab®, 0.5% d'Aérosil® 200 et 1% de stéarate de magnésium.

Outre la présence d'un agent désintégrant et la modification de la taille des particules du principe actif (démontré par la thermomicroscopie), la grande fraction de l'excipient hydrosoluble à l'état amorphe peut contribuer à l'amélioration de la vitesse de dissolution (Simonelli et col., 1994; Tantishaiyakul et col., 1996; Chang et col., 2000; Chowdary et Rao, 2000; Dobetti, 2000; Liang et Chen, 2001) du fait de la libération rapide et de l'amélioration du mouillage du principe actif.

VI.3.4 Stabilité des mélanges co-extrudés et des comprimés

VI.3.4.1 Influence des conditions de conservation sur la comprimabilité des mélanges co-extrudés

La comprimabilité et la teneur en eau du mélange isomalt/paracétamol (48.5/50.0) co-extrudé à 150 °C en fonction du temps de conservation à différentes humidités relatives (55 et 75% HR) sont illustrées dans la figure VI.8. Dans ces conditions, les phénomènes de recristallisation de l'isomalt amorphe similaires à ceux décrits dans le chapitres V (3.4) sont observés: augmentation de la teneur en eau entraînant l'augmentation de la compressibilié de la poudre. Par la suite survient une diminution de la teneur en eau ainsi que celle de la comprimabilité. Toutefois, la dureté des comprimés reste acceptable (> 0.80 MPa) et la recristallisation de l'isomalt est considérablement retardée. Le pic endothermique relatif à la fusion de l'isomalt cristallin (T_{m1} et T_{m2}) n'est observé qu'après deux mois de conservation à 55 et 75% HR (2.1 et 4.5% de cristallinité respective) (Fig. VI.9).

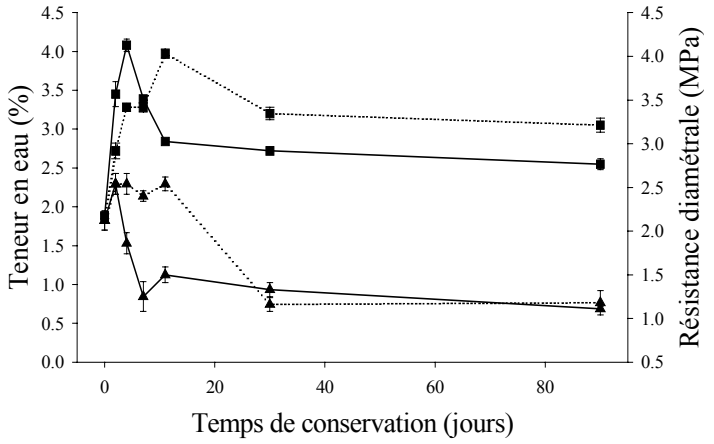


Fig. VI.8 Influence de l'eau absorbée (■) (n = 3) sur la comprimabilité (▲) (n = 10) du mélange isomalt/paracétamol (48.5/50.0) co-extrudés à 150 °C, en fonction du temps de conservation et de l'humidité relative (HR): 55% (···) et 75% HR (—). La température de stockage étant de 25 ± 2 °C.

Toutes les formulations destinées à la compression (20 kN) contiennent 0.5% d'Aérosil® 200 et 1% de stéarate de magnésium.

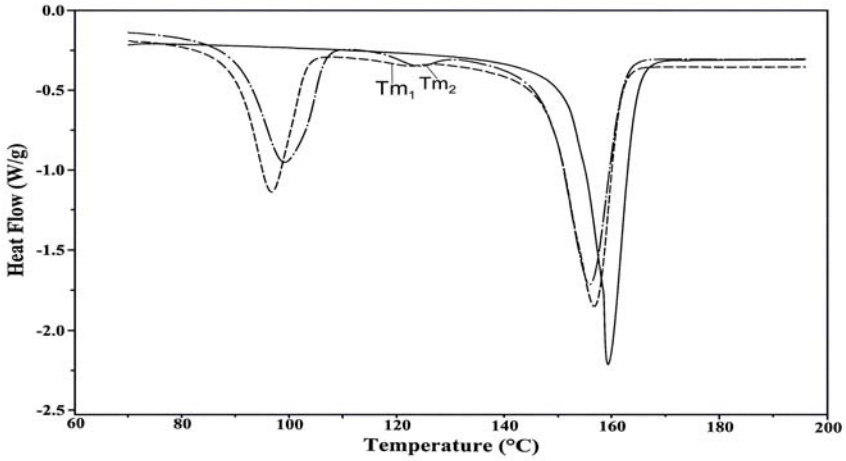


Fig. VI.9 Thermogrammes du mélange isomalt/paracétamol (48.5/50) co-extrudé à 150 °C immédiatement après broyage (—) et après conservation pendant 2 mois à 55% (– – –) et 75% HR (—·—)

Par contre, pour l'isomalt pur extrudé, la recristallisation est déjà observée après deux jours de conservation sous les mêmes conditions (Chapitre V.3.4) et la dureté des comprimés est considérablement réduite (< 0.80 MPa). De plus, les phénomènes d'agglomération observés pour l'isomalt pur extrudé n'apparaissent pas lors de la conservation des mélanges co-extrudés, sous les conditions ci-haut mentionnées.

VI.3.4.2 Stabilité des comprimés

Le Tableau VI.4 résume les caractéristiques physiques des comprimés à différents intervalles de temps de conservation à 45 et 85% HR. Les caractéristiques physiques sont relativement constantes pour tous les comprimés lors de la conservation à 45% HR pendant six mois. Néanmoins, lorsque les comprimés sont gardés à 85% HR, la dureté des comprimés est progressivement réduite suite à l'absorption d'eau comme décrit dans le chapitre V (3.4.3). Cependant cette réduction est beaucoup moins prononcée pour les comprimés moulés que dans le cas des comprimés fabriqués par compression de l'isomalt co-extrudé avec le paracétamol. Après six mois de conservation à 85% HR, la résistance diamétrale des comprimés moulés est de 1.44 MPa tandis qu'elle n'est que de 0.27 MPa dans le cas de la compression. La résistance diamétrale de tous les comprimés moulés contenant le

paracétamol ou l'HCT reste acceptable (> 0.80 MPa) après 12 mois de conservation à faible et à haute humidité relative.

La friabilité et le temps de désintégration sont relativement constants pour toutes les conditions de conservation. De même, la vitesse de dissolution d'HCT à partir des comprimés moulés n'est pas significativement variable ($p > 0.05$; T-test indépendant) lors de la conservation à haute HR (Fig. VI.10). Ceci s'explique par le fait que la recristallisation de l'isomalt n'a pas été détectée (MTDSC), même après 12 mois de conservation de ces comprimés à 85% HR.

Tableau VI.4 Caractéristiques physiques des comprimés moulés formulés avec les mélanges à base d'isomalt extrudés à 150 °C: isomalt/paracétamol/Explotab® (45/50/5) et isomalt/HCT/Explotab® (85/10/5) en comparaison avec les comprimés produits par compression (20 kN) du mélange isomalt/paracétamol (43.5/50.0) co-extrudé à 150 °C contenant 5% d'Explotab®, 0.5% d'Aérosil® 200 et 1% de stéarate de magnésium.

Humidité relative	Temps de conservation (mois)	Compression	Moulage	
			Paracétamol	HCT
Résistance diamétrale (MPa), n = 10				
45%	0	1.92 ± 0.14	2.00 ± 0.20	2.56 ± 0.27
	2	1.88 ± 0.22	1.88 ± 0.34	2.22 ± 0.46
	6	1.94 ± 0.15	2.37 ± 0.61	2.23 ± 0.37
	12	1.86 ± 0.23	2.08 ± 0.03	2.15 ± 0.07
85%	2	0.50 ± 0.09	1.31 ± 0.16	2.16 ± 0.33
	6	0.27 ± 0.04	1.05 ± 0.07	1.44 ± 0.11
	12	-	0.91 ± 0.14	1.21 ± 0.13
Friabilité (%), n = 3				
45%	0	1.2 ± 0.2	0.8 ± 0.1	0.2 ± 0.0
	6	1.4 ± 0.1	0.5 ± 0.1	0.5 ± 0.2
85%	6	0.8 ± 0.2	0.3 ± 0.0	0.2 ± 0.0
Temps de désintégration (s), n = 6				
45%	0	729 ± 20	1108±52	290±4
	6	885 ± 13	997±16	286±24
85%	6	936 ± 35	1137±185	390±16

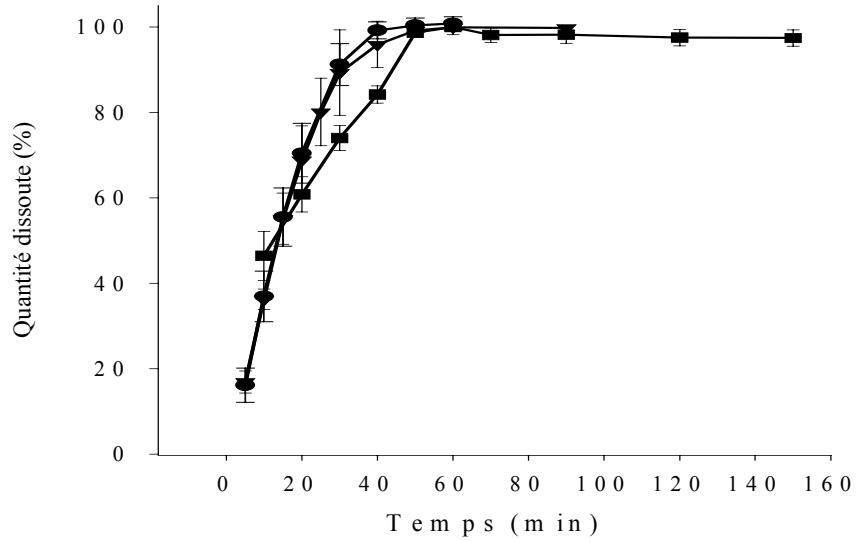


Fig. VI.10 Profils de dissolution d'HCT à partir des comprimés moulés formulés avec le mélange isomalt/HCT/Explotab® (85/10/5) co-extrudé à 150 °C avant (■) et après la conservation des comprimés à 85% HR pendant 6 (▼) et 12 mois (●).

VI.4 Conclusions

La compression et le moulage directs de l'isomalt co-extrudé avec une substance active ont été évalués comme techniques alternatives pour la fabrication des comprimés à base d'isomalt. La comprimabilité des mélanges physiques d'isomalt avec le paracétamol est significativement améliorée lorsque les mélanges sont co-extrudés avant la compression. De plus, après co-extrusion avec le paracétamol, la recristallisation de l'isomalt amorphe est considérablement retardée lors de la conservation des poudres sous haute humidité relative et les problèmes d'agglomération ne sont pas observés. La résistance diamétrale des comprimés produits par compression est relativement constante lorsque ceux-ci sont gardés à une faible humidité relative. Toutefois, elle est considérablement et rapidement réduite en fonction du temps de conservation lorsque les comprimés sont gardés à une humidité relative élevée.

Le moulage direct de l'isomalt co-extrudé avec une substance active conduit à la production des comprimés très durs, mais leur résistance diamétrale diminue progressivement en fonction du temps de conservation sous humidité relative élevée. Néanmoins, la dureté des comprimés moulés reste acceptable même après 12 mois de conservation sous humidité

relative élevée. Ainsi, un conditionnement spécial étanche contre l'humidité serait une alternative potentielle pour remédier à cet inconvénient. Toutefois, cette approche économiquement moins avantageuse, aurait une application très limitée.

VI.5 Bibliographie

Bloch, D.W. and Speiser, P.P., 1987. Solid dispersions – fundamentals and examples. *Pharm. Acta Helv*., 62, 2327.

Buckton, G. and Darcy, P., 1995. The influence of additives on the recrystallization of amorphous spray dried lactose. *Int. J. Pharm*. 121, 81-87.

Chang, R.-K., Guo, X., Burnside, B.A., 2000. Fast-dissolving tablets. *Pharm. Tech*., 24, 52-58.

Chowdary, K.P.R. and Rao, S.S., 2000. Investigation of dissolution enhancement of itraconazole by solid dispersion in superdisintegrants. *Drug Dev. Ind. Pharm*., 26: 1207-1211.

Cuff, G. and Raouf, F., 1999. A preliminary evaluation of injection moulding as a tabletting technology. *Pharm. Tech. Eur*. 1: 18-26.

Dobetti, L., 2000. Fast-melting tablets: developments and technologies. *Pharm. Tech. Eur*., 12: 32-42.

Dordunoo, S.K., Ford, J.L., Rubinstein, M.H., 1997. Physical stability of solid dispersions containing triamterene or temazepam in polyethylene glycols. J. *Pharm. Pharmacol*. 49: 390-396.

Faroongsarng, D., Kadejinda, W., Sunthornpit, A., 2000. Thermal behaviour of a pharmaceutical solid acetaminophen doped with p-aminophenol. *AAPS PharmSci Tech*., 1(3) article 23 (http://www.pharmscitech.com).

Fernández, M., Rodríguez, I.C., Margarit, M.V., Cerezo, A., 1992. Characterization of solid dispersions of piroxicam/polyethylene glycol 4000. *Int. J. Pharm*. 84: 197-202.

Forster, A., Hempenstall, J., Rades, T., 2001. Characterization of glass solutions of poorly water soluble drugs produced by melt-extrusion with hydrophilic amorphous polymers. *J. Pharm. Pharmacol.*, 53, 303-315.

Gabr, K.E, Borg, T.M.E., 1999. Characterization of hydrochlorothiazide –tromethamol mixtures: formulation of fast release and soluble tablets. *Pharm. Ind*. 61: 281-285.

Gordon, M., Taylor, J.S., 1952. Ideal copolymers and the second order transitions of synthetic rubbers, I. Non-crystalline copolymers. *J. appl. Chem.*, 2, 493-5000.

Hartel, R.W., Shastry, A.V., 1991. Sugar crystallization in food products. *Crit. Rev. in Food Sci*., 1, 49-112.

Kanig, J.L., 1964. Properties of fused mannitol in compressed tablets. *J. Pharm. Sci*., 53: 188-192.

Kömpf, M., 2000. Focus, on injection moulding technology: engel points the way for the future. *Kunststoffe Plast. Eur*., 90, 11-12.

Leuner, C. and Dressman, J., 2000. Improving drug solubility for oral delivery using solid dispersions. *Eur. J. Pharm. Biopharm*., 50, 47-60.

Liang, A.C. and Chen, L-I.H., 2001. Fast-dissolving intraoral drug delivery systems: a review. *Expert Opin. Ther. Patents*, 11, 981-986.

Liang, B., Hartel, R.W., Berglund, K.A., 1989. Effects of raffinose on sucrose crystal growth kinetics and rate dispersion. *AIChE Journal* 35, 2053-2057.

Martino, P.D., Palmieri, G.F., Martelli, S., 2000. Molecular mobility of the paracétamol amorphous form. *Chem. Pharm. Bull*., 48, 1105-1108.

Matsumoto, T. and Zografi, G., 1999. Physical properties of solid molecular dispersions of indomethacin with poly(vinylpyrrolidone) and poly(vinylpyrrolidone-co-vinyl-acetate) in relation to indomethacin crystallization. *Pharm. Res*., 16, 17221728.

Morton-Jones, D.H., 1989. Polymer processing. 1st ed., *Chapman & Hall*, London, UK.

Nagarsenkar, M.S. and Shenai, H., 1996. Influence of hydroxypropyl ß-cyclodextrin on solubility and dissolution profile of ketoprofen in its solid dispersions. *Drug Dev. Ind. Pharm*., 22: 987-992.

Petzoldt, F., 2000, Growth market for powder injection moulding. *Kunststoffe Plast. Eur*., 90, 14-16.

Pilpel, N., Britten, J.R., Onyekweli, A.O, Esezobo, S., 1991. Compression and tabletting of pharmaceutical powders at elevated temperatures. *Int. J. Pharm*., 70, 241-249.

Raudonus, J. Bernard, J., Janßen, H., Kowalczyk, J., Carle, R., 2000. Effect of oligomeric or polymeric additives on glass transition, viscosity and crystallization of amorphous isomalt. *Food Res. Int*., 33, 41-51.

Serajuddin, A.T.M., 1999. Solid dispersion of poorly water-soluble drugs: early promises, subsequent problems and recent breakthroughs. *J. Pharm. Sci*. 88: 1058-1066.

Serajuddin, A.T.M., Sheen, P.C., Augustine, M.A., 1990. Improved dissolution of poorly water-soluble drug from solid dispersions in polyethylene glycol:polysorbate 80 mixtures. *J. Pharm. Sci*., 79, 463-464.

Serpelloni, M. (1990) Directly compressible maltitol powder and its preparation procedure. EP No 0 220 103 B1, 28 Nov.

Serpelloni, M. and Croisier, A. (1995) Directly compressible powder composition and its preparation procedure. EP No 0 490 768 B1, 5 Apr.

Simonelli, A.P., Meshali, M.M., Abd El-Gawad, A.H., Abdel-Aleem, H.M., Gabr, K.E., 1994. Effects of some polymers on the physicochemical and dissolution properties of hydrochlorothiazide II. *Drug Dev. Ind. Pharm*., 20: 2741-2752.

Sjökvist, E. and Nyström, C., 1991. Physicochemical aspects of drug release. XI. Tabletting properties of drug dispersions using xylitol as a carrier material. *Int. J. Pharm*., 67: 139-153.

Stein, V.M, Schwabe, L., Frömming, K.H., 1991. Preparation, tabletting and properties of solid dispersions of spironolactone. *Pharm. Ind*., 53: 186-191.

Tantishaiyakul, V., Kaewnopparat, N., Ingkatawornwong, S., 1996. Properties of solid dispersions of piroxicam in polyvinylpyrrolidone K-30. *Int. J. Pharm*., 143: 59-66.

Tasic, L.J., Pintye-Hódi, K., Stupar, M., Kása, P.JR, Szabo-Revesz, P., 1998. Compression study of paracétamol solid dispersion tablets. *Pharmazie*, 53: 206-207.

Tasic, L.J., Pintye-Hódi, K., Szabo-Revesz, P., 1997. Evaluation of the compression behaviour of paracétamol tablets produced by dispersion in ß-cyclodextrin. Part I: scanning electron microscopic study of tablets. *J. Incl. Phen*., 28: 299-314.

Van den Mooter, G., Wuyts, M., Blaton, N., Busson, R., Grobet, P., Augustijns, P., Kinget, R., 2001. Physical stabilisation of amorphous ketoconazole in solid dispersions with polyvinylpyrrolidone K25. *Eur. J. Pharm. Sci*., 12, 261-269.

Watanabe, t., Wakiyama, N., Usui, F., Ikeda, M., Isobe, T., Senna, M., 2001. Stability of amorphous indomethacin compounded with silica. *Int. J. Pharm*., 226, 81-91.

Yoshioka, M., Hancock, B.C., Zografi, G., 1995. Inhibition of indomethacin crystallization in poly(vinylpyrrolidone) coprecipitates. *J. Pharm. Sci*., 84, 983-986.

Chapitre VII

Biodisponibilité de l'hydrochlorothiazide à partir des comprimés moulés formulés avec l'isomalt

VII.1 Introduction

L'hydrochlorothiazide (HCT) est un thiazide diurétique qui est utilisé dans le traitement de l'hypertension ou de l'oedème. La dose journalière est comprise entre 25 et 250 mg et ses effets secondaires majeurs sont l'hyperglycémie, l'hyperuricémie, déficience en magnésium, hypokaliémie et hyponatrémie (Imbs et col., 1986). Administré oralement, l'HCT est rapidement absorbé au niveau du duodénum et la portion supérieure du jéjunum (60-80%) et presqu'exlusivement excrété sous forme inchangée par voie rénale (95%) (Beermann et col., 1976). Ainsi, se justifie l'absence de l'analyse des métabolites lors de l'évaluation de la biodisponibilité de l'HCT. L'absorption de l'HCT est pratiquement complète et indépendante de la dose (25 – 200 mg) et il est détectable dans les urines 1 heure après l'administration orale. Le pic plasmatique est atteint approximativement 2 heures après l'administration de la dose chez la plupart de sujets et le temps de demi-vie ($t_{1/2}$) d'élimination est très variable (3.8 – 12 h) (Beermann et col., 1976; Beermann et Groschinsky-Grind, 1977; Redalieu et col, 1985; Chen et Chiou, 1992). Une fois dans la circulation générale, l'HCT s'accumule dans les érythrocytes (barrière relative à son élimination) et l'équilibre entre la concentration plasmatique et la concentration cellulaire est atteinte 4 h après l'administration orale (Beermann et col., 1976; Chen et col., 1992).

Dans le précédent chapitre, la libération rapide in-vitro de l'HCT à partir des comprimés moulés formulés avec l'isomalt a été démontrée. De ce fait, l'évaluation de la biodisponibilité s'avère indispensable.

Pour la détermination des concentrations de l'HCT dans les liquides biologiques (le plasma, les urines, la bile ou les excréments) plusieurs méthodes qui ont été développées se sont avérées inadéquates au fil du temps. La colorimétrie manque de sensibilité et de spécificité (Suria, 1978); la chromatographie en phase gazeuse (Lindstrom et col., 1975; Redalieu et col., 1978) et la chromatographie sur couche mince (Schafer et col., 1977) exigent un long processus de préparation des échantillons et une dérivatisation. L'apparition de méthodes utilisant la chromatographie liquide à haute performance (CLHP) a constitué une révolution dans l'analyse biologique de l'HCT. Toutefois, la plupart d'entre elles nécessitent le plus

souvent des volumes élevés d'échantillons de sang ou de longs procédés d'extraction (Redalieu et col., 1978; Yamazaki et col., 1984; Cooper, 1976; Christophersen et col., 1977; De Vries et Voss, 1993; Ismail et col., 1996). La méthode de CLHP développée par Vervaet et Remon (1997 semble la plus avantageuse en termes de sensibilité et sélectivité, et sera appliquée dans cette étude.

VII.2 Matériel et méthodes

VII.2.1 Matériel

- Hydrochlorothiazide (Ludeco, Bruxelles, Belgique)
- Hydrofluméthiazide (Sigma Chemical Co., St. Louis, MO, USA)
- Méthyl tert.-butyléther (Qualité HPLC, Sigma-Aldrich, Gillingham, RU)
- Toluène (pro analyse, Merck Eurolab, Leuven, Belgique)
- NaOH (pro analyse, UCB, Bruxelles, Belgique)
- KH_2PO4 (pro analyse, UCB, Bruxelles, Belgique)
- Tétrahydrofurane (qualité HPLC, Lab-Scan, Dublin, Irland)
- Acétonitrile (qualité HPLC, Lab-Scan, Dublin, Irlande)

VII.2.2 Méthodes

VII.2.2.1 Formulations et fabrication des comprimés

Une formulation de comprimés prototypes contenant 50 mg d'HCT est évaluée in-vivo en comparaison avec une formulation conventionnelle d'HCT, Dichlotride® 50 mg (Merck & Co., NJ, USA) utilisée comme référence. Les comprimés prototypes sont produits par moulage direct du mélange ci-après, selon le procédé décrit dans le chapitre précédent:

Isomalt	520 mg
Explotab®	30 mg
HCT	50 mg

VII.2.2.2 Evaluation de la dissolution in-vitro de l'hydrochlorothiazide

L'essai de dissolution de l'HCT à partir des comprimés prototypes est comparé à celui d'une spécialité de référence, Dichlotride® 50 mg et est réalisé suivant la méthode décrite dans le précédent chapitre.

VII.2.2.3 Protocole d'étude de la biodisponibilité de l'hydrochlorothiazide

Cinq volontaires adultes mâles (19 – 45 ans, 75 – 112 kg) en bonne santé sont sélectionnés pour cette étude après leur information et leur consentement. Deux semaines avant le début de l'étude, l'état de santé des participants a été contrôlé. Ce contrôle médical s'est basé sur une anamnèse historique, un examen physique, un électrocardiogramme, un contrôle biochimique, endocrinologique et hématologique du sang et des urines. Etait alors exclue de cette étude toute personne souffrant ou ayant souffert d'alcoolisme, d'hyper- ou hypotension, d'allergie aux médicaments ou personne sous traitement chronique de médicaments. Ne sont pas non plus acceptées des personnes ayant participé à une autre étude espacée de moins d'un mois de celle-ci ou ayant donné une quantité de sang supérieure à 300 ml moins de deux mois avant.
Tous les volontaires ont dû s'abstenir de prendre d'autres médicaments une semaine avant et pendant l'étude, d'alcool ou de nicotine 12 h avant et pendant toute la durée de cette étude. Après au moins 12 h de jeûne, chacun des cinq volontaires sélectionnés a reçu par voie orale une dose de 50 mg d'HCT en trois prises espacées au moins d'une semaine; deux fois les comprimés prototypes l'un avalé (A), l'autre sucé (B) et la troisième, une spécialité de référence, soit Dichlotride® 50 mg sous forme de comprimés avalés (C).

L'administration d'échantillons aux volontaires est organisée selon un "randomized cross-over design" tel qu'indiqué dans le Tableau VII.1. Juste avant l'administration de chaque comprimé, un échantillon témoin de 5 ml de sang est prélevé via un cathéter placé dans la veine cubitale antérieure maintenue ouverte à l'aide d'une solution saline d'héparine. A 8 h 00 du matin, chaque dose de 50 mg d'HCT est administrée avec 200 ml d'eau potable (ingérée simultanément avec le comprimé avalé et après la succion dans le cas de comprimé sucé).
Les échantillons de 5 ml de sang veineux sont prélevés de la même manière que pour l'échantillon témoin à des intervalles de temps irréguliers selon l'ordre suivant: 15, 30, 45 min., 1, 1.5, 2, 2.5, 3, 3.5, 4, 6, 8, 10, 12, 24 h après l'administration de la dose.

Tableau VII.1 "Randomized cross-over design" pour l'administration de comprimés: prototype avalé (A), prototype sucé (B) et référence avalée (C)

Identification de volontaires	Prises		
	I	II	III
1 (KB)	B	A	C
2 (MC)	A	C	B
3 (IP)	C	B	A
4 (JAB)	C	B	A
5 (AS)	B	C	A

Chaque volontaire reste sur place jusqu'au prélèvement de 12 h après l'administration et revient le lendemain pour la prise du dernier échantillon de 24 h. Pour chaque échantillon, le plasma est isolé par centrifugation puis conservé à –20 °C. Deux heures après l'administration de la dose, un petit déjeuner standard est servi à chaque volontaire et un dîner à 12 h 00.

VII.2.2.4 Analyse chromatographique

Le système chromatographique utilisé pour l'analyse est composé d'une pompe L-7100, d'un détecteur UV-VIS L-7450, dont la longueur d'onde est programmée à 273 nm, d'un intégrateur D-7000 (Merck Hitachi, Tokyo, Japan) et d'un système d'injection muni d'une boucle de 100 µl (Valco Instruments Corp., Houston, USA). La séparation des composés est réalisée à 40 °C par thermostatation d'une colonne RP-C18 (250 x 4 mm – 5 µm) (Lichrospher®, Merck, Darmstadt, Allemagne) munie d'une précolonne (RP-C18 – 4 x 4 mm – 5 µm). Une solution dégazée consistant en un mélange de tampon phosphate 0.2 M (pH 7.0), de tétrahydrofurane et d'acétonitrile (85/10/5) est utilisée comme phase mobile éluant à un débit de 1 ml/min.

VII.2.2.5 Validation de la méthode de CLHP

La validation de la méthode utilisée a été réalisée suivant les critères consignés dans la littérature (Mehta, 1989; Shah et col., 1992; Dadgar et col., 1995; Shah et col., 2000; FDA, 2001).

VII.2.2.5.1 Préparation des échantillons étalons

Pour l'analyse de l'HCT dans les échantillons de plasmatiques, la méthode de CLHP développée et optimisée par Vervaet et col. (1997) dans leur étude sur la biodisponibilité de l'HCT à partir des sphéroïdes, a été utilisée.
D'un côté, une prise d'essai de 25 mg d'HCT exactement pesés est dissous dans 5 ml de méthanol contenus dans un ballon jaugé et le volume est complété à 500 ml avec de l'eau distillée pour obtenir une solution mère de 50 µg/ml. D'un autre côté, une prise d'essai de 62.5 mg d'hydrofluméthiazide (HFT), standard interne (SI), est aussi dissous dans 5 ml de méthanol et le volume complété à 500 ml avec l'eau distillée pour obtenir une solution mère de 125 µg/ml.

Une courbe d'étalonnage pour le dosage de l'HCT dans le plasma sert de référence. Pour ce faire, dans différents tubes à essai en borosilicate contenant chacun 400 µl de plasma sont ajoutés 100 µl de solutions à différentes concentrations d'HCT de façon à obtenir 10, 25, 50, 100, 250, 500 et 1000 ng/ml d'HCT. Ensuite, 100 µl de solution du standard interne (1.25 µl/ml) sont ajoutés à chacun de ces échantillons et à 500 µl de plasma servant d'échantillon témoin. Chaque échantillon est alors mélangé pendant 15 s au vortex. Pour l'extraction, 5 ml de méthyl tert-butyléther etaient ajoutés à chaque échantillon. Ensuite, après homogénéisation au vortex pendant 2 min et centrifugation à 2700 g pendant 5 min, la phase organique est séparée et transvasée dans un nouveau tube puis évaporée à 40 °C sous flux d'azote. Le résidu ainsi obtenu est dissous dans 200 µl d'eau distillée par mélange pendant 15 s au vortex. Ensuite, la solution obtenue est rincée à deux reprises avec 3 ml de toluène. La phase de toluène est chaque fois éliminée après homogénéisation pendant 2 min au vortex suivie de centrifugation à 2700 g pendant 10 min. Après ce rinçage, la phase aqueuse est évaporée sous flux d'azote puis le résidu dissous dans 200 µl de phase mobile par mélange pendant 30 s au vortex. Finalement, un échantillon de 100 µl de cette solution est injecté dans le système chromatographique. Une courbe d'étalonnage exprimant le rapport entre l'aire du pic correspondant à l'HCT et celle du standard interne, en fonction de la concentration d'HCT dans l'échantillon est établie et l'équation de régression en est déduite.

VII.2.2.5.2 Stabilité de l'hydrochlorothiazide dans le plasma

Pour l'évaluation de la stabilité d'HCT, des échantillons de plasma renfermant 10, 100 et 1000 ng/ml d'HCT sont préparés et gardés pendant 6 mois à –20 °C après analyse de leurs concentrations initiales d'HCT. Tous les trois mois, la concentration en substance active dans

ces échantillons est déterminée pour évaluer la dégradation éventuelle de l'HCT dans le plasma sous ces conditions de conservation. Pour ces dosages, 500 µl de chaque échantillon sont mélangés avec 100 µl de solution standard interne (1.25 µg/ml) pendant 15 s au vortex. L'extraction suivie du dosage chromatographique sont ensuite réalisés en suivant le procédé décrit plus haut. La concentration d'HCT dans les échantillons est déterminée à partir de l'équation de régression associée à la courbe d'étalonnage.

VII.2.2.6 Analyse des échantillons prélevés

Le dosage d'HCT dans les échantillons prélevés, est réalisé comme décrit pour l'essai de stabilité. A partir des résultats obtenus, des profils de concentration d'HCT en fonction du temps sont établis.

VII.2.2.7 Analyse pharmacocinétique

La concentration plasmatique maximale en HCT (C_{max}) et le temps y correspondant (t_{max}) sont déterminés par inspection directe des profils individuels par volontaire et par formulation. L'aire sous la courbe ($ASC_{0\rightarrow 24h}$) et la demi-vie plasmatique ($t_{1/2}$) de l'HCT sont déterminées à l'aide d'un programme "MW/Pharm software package" (v. 3.01, Mediware 1987-1991, Utrecht, Pays Bas). La biodisponibilité relative (F_r) est calculée à partir des valeurs individuelles de $ASC_{0\rightarrow 24h}$ obtenues pour la formulation prototype par rapport à la formulation de référence.
La comparaison entre les paramètres pharmacocinétiques pour les deux formulations et par type d'administration est réalisée à l'aide d'un test d'analyse de variance "Two-way anova without replication" (Sokal et Rohlf, 1981) avec une norme de signification, p = 0.05.

VII.3 Résultats et discussion

VII.3.1 ***Validation de la méthode CLHP***

VII.3.1.1 Sélectivité

Sur base du chromatogramme de l'échantillon de plasma contenant l'HCT et l'HFT (Fig. VII.1b), les temps de rétention respectifs sont de 6.5 et 11.7 min. Le chromatogramme de l'échantillon témoin de plasma (Fig. VII.1a) ne montre, après extraction, aucune interférence des produits endogènes ou l'anticoagulant utilisé (Heparin Novo 5000 U.I/ml,

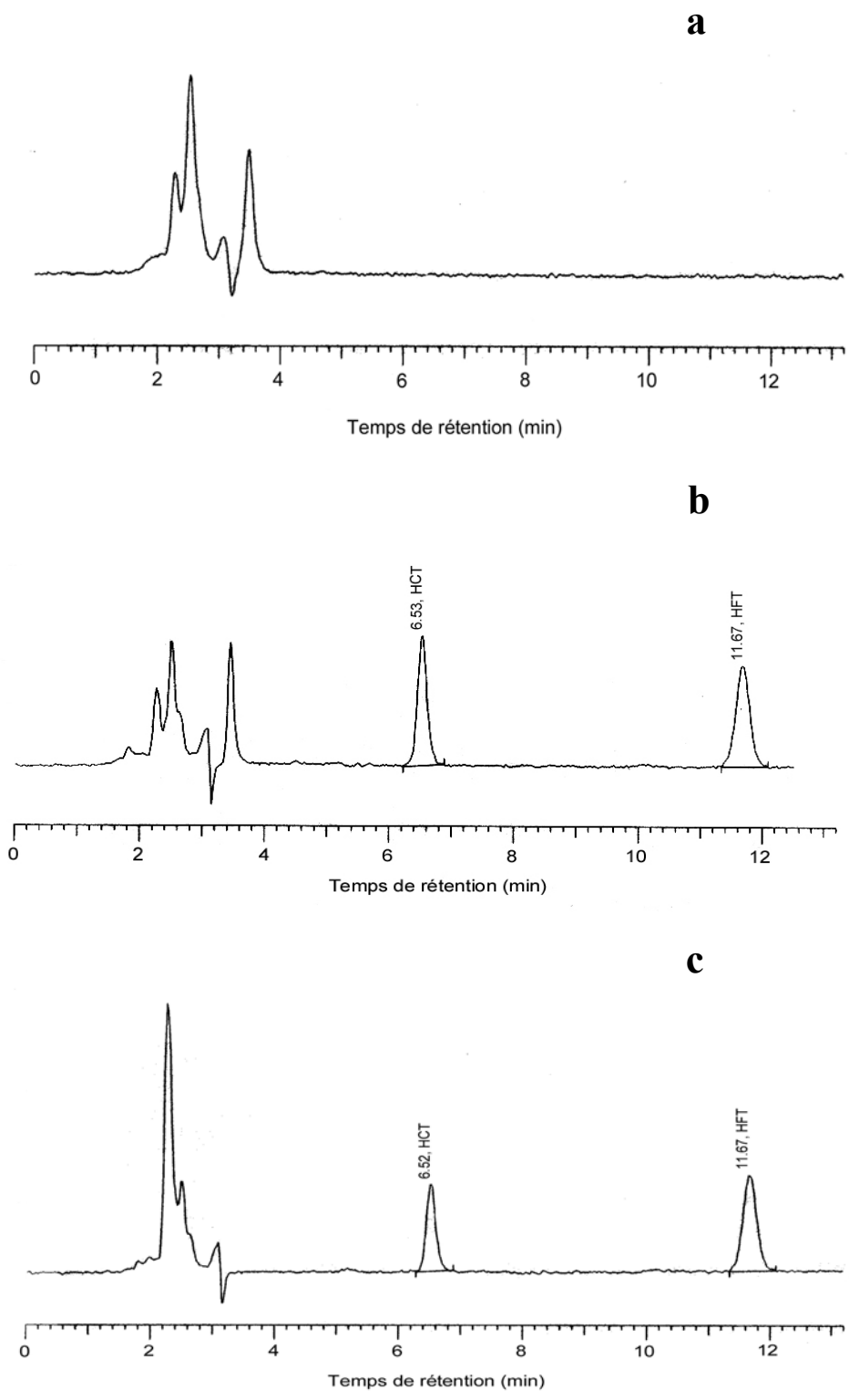


Figure VII.1 Chromatogrammes obtenus par bioanalyse d'hydrochlorothiazide: échantillon à blanc (a), échantillon étalon contenant HCT (250 ng/ml) et 100 µl d'HFT (1.25 µg/ml) (b), échantillon prélevé 3.5 h après administration de Dichlotride® (c)

Novo Nordisk A/S, Bagsvaerd, Denmark) étant donné l'absence de pics aux temps de rétention des deux substances. Aussi, le chromatogramme du plasma prélevé après administration de la dose (Fig. VII.1c) montre deux pics bien distincts correspondant à l'HCT et le standard interne. Ainsi, remarque-t-on que la méthode utilisée est bien sélective pour la détermination quantitative de l'HCT dans le plasma.

VII.3.1.2 Analyse de la fonction de réponse

La courbe d'étalonnage du dosage de l'HCT dans le plasma comporte sept niveaux de concentrations. Pour chaque essai, un échantillon à blanc est analysé pour s'assurer de l'absence d'interférences (substances endogènes). Le Tableau VII.2 présente les valeurs moyennes obtenues, pour chaque niveau de concentration en HCT auxquelles sont associés la pente, l'intercept et le coefficient de corrélation (r^2), la déviation standard (ou écart-type) et le coefficient de variation correspondants aux essais réalisés le même jour et les jours différents. Une bonne linéarité est obtenue pour les concentrations d'HCT comprises entre 0 et 1000 ng/ml, la valeur moyenne de r^2 étant 0.9997. Les courbes d'étalonnage obtenues le même jour (n = 5) et les jours différents (n = 8) semblaient peu variables, les valeurs moyennes respectives de la pente étant de 0.0046 et de 0.0045 avec des coefficients de variation respectifs de 1.3 et 2.0%.

Tableau VII.2 Variation intra-jour (n = 5) et inter-jour (n = 8) de la courbe d'étalonnage.

HCT (ng/ml)	**Rapport de l'aire sous le pic (même jour)**			**Rapport de l'aire sous le pic (jours différents)**		
	Moyenne	DS	CV (%)	Moyenne	DS	CV (%)
0	0.000	0.000	-	0	0	-
10	0.052	0.004	7.9	0.055	0.004	7.1
25	0.119	0.003	2.6	0.118	0.008	7.1
50	0.244	0.010	4.1	0.241	0.019	7.7
100	0.481	0.022	4.6	0.454	0.030	6.5
250	1.128	0.046	4.1	1.128	0.027	2.4
500	2.229	0.028	1.3	2.213	0.064	2.9
1000	4.630	0.099	2.1	4.538	0.097	2.1
Pente	**0.0046**	**0.0001**	**1.3**	**0.0045**	**0.0001**	**2.0**
Inters-Y	**-0.0013**	**0.0073**	**-**	**0.0015**	**0.0032**	**-**
r^2	**0.9997**	**0.0002**	**-**	**0.9998**	**0.0002**	**-**

DS: déviation standard; **CV**: coefficient de variation; **r^2**: coefficient de corrélation

VII.3.1.3 Fidélité

La fidélité est évaluée par la répétabilité (même jour) et fidélité intermédiaire (robustesse) (jours différents). Le Tableau VII.3 présente les valeurs des coefficients de variation lors des dosages d'HCT dans différents échantillons de plasma, réalisés le même jour (répétabilité) et les jours différents (fidélité intermédiaire). Il ressort de ces résultats que la méthode de dosage utilisée présente une excellente fidélité étant donné que les coefficients de variation sont inférieurs à 15% (Shah et col., 1992, 2000; FDA, 2001) tant pour la répétabilité (2.3 – 7.4%) que la fidélité intermédiaire (2.1 – 7.7%) pour un intervalle de concentrations en HCT compris entre 10 et 1000 ng/ml.

Tableau VII.3 Valeurs de coefficient de variation (n = 10) obtenues pour l'évaluation de la fidélité déterminée le même jour (répétabilité) et après différents jours (fidélité intermédiaire)

HCT (ng/ml)	Répétabilité CV (%)	fidélité intermédiaire CV (%)
10	7.4	7.2
50	5.8	7.7
100	3.3	6.5
500	3.7	2.9
1000	2.3	2.1

VII.3.1.4 Exactitude et rendement d'extraction

Pour l'évaluation de l'exactitude de la méthode de dosage d'HCT, des échantillons de plasma renfermant 10, 100 et 1000 ng/ml d'HCT sont préparés. Ensuite, les pourcentages de recouvrement en HCT de ces échantillons sont calculés et les valeurs moyennes déterminées (n = 10, CV variant entre 2.3 et 4.9%) (Tableau VII.4). Celles-ci prouvent que la méthode utilisée présente une bonne exactitude étant donné que le biais (écart des valeurs expérimentales par rapport aux valeurs théoriques) est inférieur à 15% (Shah et col., 1992, 2000; FDA, 2001) pour les trois concentrations.

Pour la détermination du rendement d'extraction d'HCT, des échantillons plasmatiques contenant différentes concentrations d'HCT (10, 100, 1000 ng/ml) sont extraits sans standard interne. Celui-ci n'est ajouté à l'échantillon que juste avant l'injection dans le système chromatographique. Un procédé inverse est réalisé pour déterminer le rendement d'extraction

Tableau VII.4 Valeurs obtenues pour l'évaluation de l'exactitude de la méthode et le rendement d'extraction (= 10)

HCT, (ng/ml)	Exactitude		Rendement	
	HCT (ng/ml)	CV (%)	HCT (%)	CV (%)
10	10.1	4.9	77.1	8.9
100	101.8	3.3	82.5	4.6
1000	995.4	2.3	80.9	4.6
HFT	-	-	92.7	6.0

DS: déviation standard; **CV**: coefficient de variation

du standard interne: extraction des échantillons de plasma contenant la même concentration de standard interne et introduction de différentes concentrations d'HCT (10, 100, 1000 ng/ml) juste avant l'injection.

Le rendement est alors calculé à partir du rapport de l'aire du pic correspondant à l'HCT sur celle du standard interne vis-à-vis des valeurs obtenues pour les échantillons aqueux contenant les mêmes concentrations d'HCT et de standard interne (sans extraction). Les valeurs moyennes (n = 10) obtenues lors de ces essais figurent dans le Tableau VII.4. Le rendement d'extraction est satisfaisant (pour l'HCT et pour le standard interne) du fait que les valeurs obtenues dépassent les normes minimales imposées (75%) avec une faible variation (CV < 15%) (Mehta, 1989; Peng et Chiou, 1990; Shah et al., 1992, 2000; FDA, 2001).

VII.3.1.5 Limite de détection et de quantification

La méthode utilisée permet d'analyser de très faibles concentrations d'HCT. Les valeurs de limite de détection (LD) et de quantification (LQ) déterminées suivant les équations respectives (VII.1a) et (VII.1b) proposées par l'IUPAC (International Union of Pure and Applied Chemistry) (Mehta, 1989) sont de 2.1 et 7.2 ng/ml.

$$LD = Y_i + 3DS_i \qquad \text{(VII.1a)} \qquad \text{et} \qquad LQ = Y_i + 10DS_i \qquad \text{(VII.1b)}$$

Où Y_i et DS_i sont respectivement les valeurs moyennes d'intercept et sa déviation standard, obtenues des courbes d'étalonnage déterminées des jours différents (Tableau VII.2).

VII.3.1.6 Stabilité de l'hydrochlorothiazide dans le plasma

Dans le plasma, certaines substances sont instables sous l'effet des conditions de conservation (température, lumière, air, etc…) ou des enzymes (Peng et Chiou, 1990). Après

Tableau VII.5 Concentrations d'HCT dans le plasma (n = 6) lors de la conservation à –20 °C

HCT (ng/ml)	Concentrations (%) d'HCT obtenues par dosage		
	0 mois	3 mois	6 mois
10	100.2 ± 3.1	100.7 ± 1.6	100.7 ± 1.6
100	101.7 ± 0.8	101.1 ± 0.6	100.8 ± 2.7
1000	99.9 ± 1.6	99.3 ± 2.1	100.2 ± 1.1

six mois de conservation des échantillons de plasma contenant 10, 100 et 1000 ng/ml d'HCT à –20 °C, aucun changement significatif de la concentration en HCT n'a été observé, les valeurs obtenues variant entre 99.3 et 101.7% (Tableau VII.5).

VII.3.2 Biodisponibilité de l'hydrochlorothiazide

VII.3.2.1 Dissolution in-vitro

Les essais de dissolution de l'HCT réalisés dans le précédent chapitre (Fig. VI.7) ont démontré une libération rapide de la substance active à partir des comprimés moulés formulés avec l'isomalt renfermant 10% d'HCT, le $t_{50\%}$ étant de moins de 20 min. De ce fait, une formulation répondant à la posologie de l'HCT pour un patient adulte (comprimés moulés contenant 50 mg d'HCT) a été développée. Les profils de libération in-vitro de la substance active à partir de cette formulation en comparaison à une spécialité de référence (Dichlotride® 50 mg) sont présentés dans la figure VII.2. Manifestement, la libération de l'HCT à partir des comprimés moulés semble moins rapide comparativement à la spécialité de référence (la valeur de $t_{50\%}$ étant respectivement de 10 et 5 min). Ceci serait dû à la différence du mécanisme de libération de la substance active (érosion pour les comprimés moulés et désintégration pour les comprimés de référence). Toutefois, les deux formulations présentent plus ou moins le même temps de libération maximale, $t_{100\%}$ (25 min).

VII.3.2.2 Analyse des échantillons prélevés

La biodisponibilité d'HCT à partir des comprimés moulés formulés avec l'isomalt et administrés soit par succion soit par ingurgitation, a été évaluée en comparaison à une spécialité de référence, Dichlotride® 50 mg comprimés (avalé). La figure VII.3 montre les profils des concentrations plasmatiques moyennes d'HCT (n = 5) en fonction du temps par

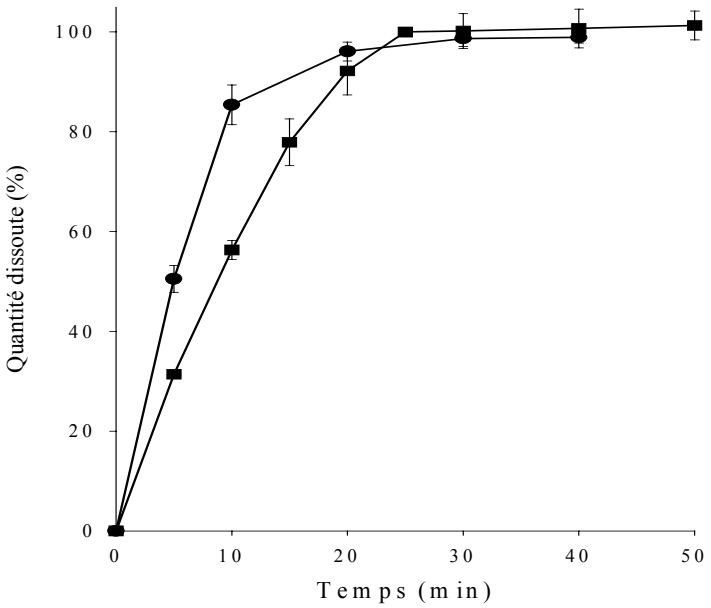


Figure VII.2 Profils de dissolution in-vitro de l'HCT à partir des comprimés moulés (■) formulés avec l'isomalt en comparaison à une spécialité de référence, Dichlotride® 50 mg (●)

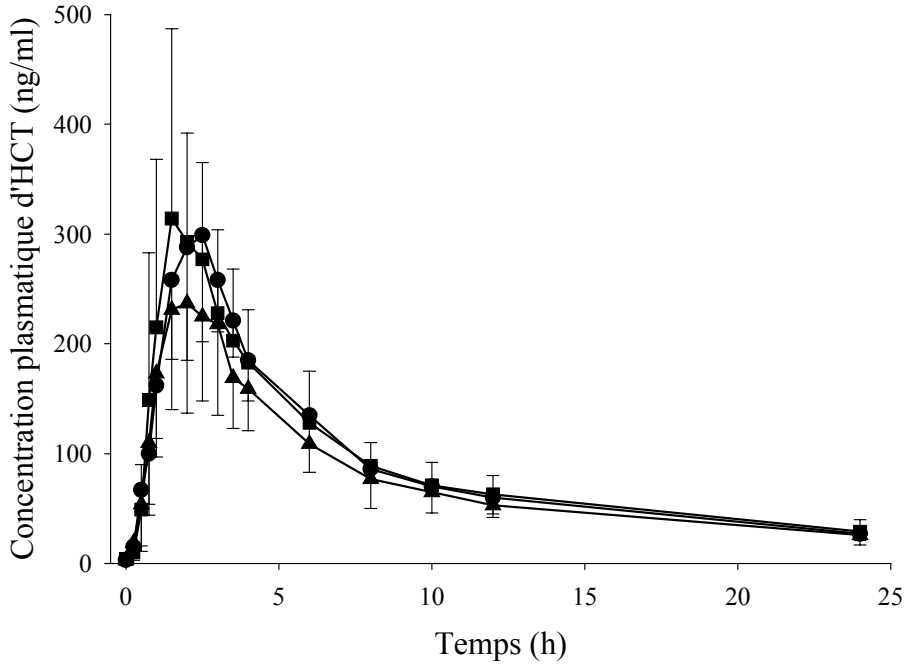


Fig. VII.3 Biodisponibilité moyenne de l'HCT après administration d'une dose orale de 50 mg d'HCT: comprimé prototype (moulé à base d'isomalt) avalé (▲) ou sucé (●) et spécialité de référence, Dichlotride® avalé (■), n = 5.

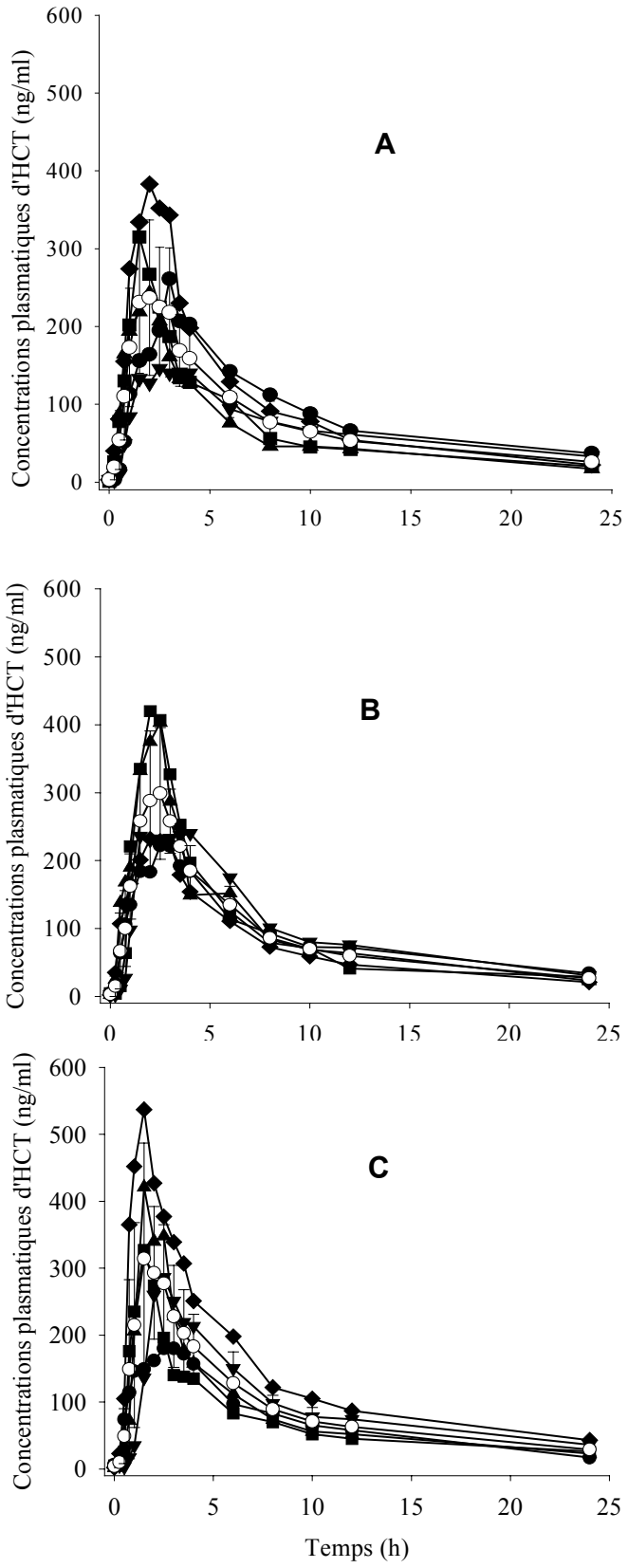


Fig. VII.4 Biodisponibilité de l'HCT après administration d'une dose orale de 50 mg d'HCT: comprimé prototype (moulé à base d'isomalt) avalé (A) ou sucé (B) et spécialité de référence, Dichlotride® comprimé avalé (C): volontaire 1 (■); 2 (◆); 3 (▲); 4 (●); 5 (▼) et la moyenne (❍)

formulation et par type d'administration. Les profils des taux plasmatiques individuels sont présentés dans la figure VII.4. Les paramètres pharmacocinétiques sont regroupés dans le Tableau VII.6. Ces résultats n'ont montré aucune différence significative entre les deux formulations et les types d'administration utilisés. Les valeurs du taux plasmatique maximal d'HCT (C_{max}), du temps maximal (t_{max}) correspondant ainsi que l'aire sous la courbe ($ASC_{0\rightarrow 24h}$) ne sont pas significativement différentes ($p > 0.05$; two-way anova) pour les deux formulations de comprimés administrés soit par succion soit par ingurgitation. On remarque cependant que la biodisponibilité de l'HCT se raproche beaucoup plus de celle de la spécialité de référence lorsque les comprimés moulés sont administrés par succion plutôt que par ingurgitation, la biodisponibilité relative (F_{rel}) étant respectivement de 106.6% et 89.4%. La haute biodisponibilité (bien que non significative) des comprimés sucés par rapport aux comprimés avalés, ferait suite à une libération plus rapide de la substance active dans la cavité buccale que dans le milieu stomacal.

La biodisponibilité plus élevée de la spécialité de référence (bien qu'insignifiante) en comparaison avec les comprimés moulés avalés serait due à une différence du mécanisme de désintégration. Les comprimés de Dichlotride® se désintégrent très vite libérant ainsi rapidement la substance active dans le milieu gastro-intestinal alors que les comprimés moulés libérent le principe actif par érosion/dissolution entraînant une dissolution légèrement plus lente tel qu'il a été observé lors des essais de dissolution in vitro (Fig. VII.2). Les valeurs de demi-vie plasmatique ($t_{1/2}\beta$) de l'HCT variant entre 8.8 et 10.2 min ne sont pas significativement différentes ($p > 0.05$; two-way anova) entre les deux formulations et types d'administration et sont en accord avec les

Tableau VII.6 Valeurs de la concentration maximale (C_{max}), du temps maximal (t_{max}), de l'aire sous la courbe de 0 à 24h ($ASC_{0\rightarrow 24h}$), de la demi-vie ($t_{1/2}\beta$) et de la biodisponibilité relative (F_{rel}) après administration d'une dose orale de 50 mg d'HCT sous forme de comprimés moulés à base d'isomalt en comparaison à une spécialité de référence, Dichlotride® 50 mg (comprimé)

Paramètres	Comprimés moulés		Dichlotride® avalé
	Avalé	Sucé	
C_{max} (ng/ml)	270 ± 88	302 ± 100	350 ± 136
t_{max} (h)	2.2 ± 0.6	2.2 ± 0.6	1.9 ± 0.5
$AUC_{0\rightarrow 24h}$ (ng.h/ml)	1860 ± 341	2168 ± 255	2197 ± 671
$t_{1/2}\beta$ (h)	10.2 ± 1.3	8.8 ± 1.0	8.9 ± 0.9
F_{rel} (%)	89.0 ± 25.6	106.2 ± 30.9	-

valeurs rapportées par Redalieu et col. (1985) après administration d'une dose orale de 50 mg d'HCT.

VII.3.4 Conclusions

La biodisponibilité de l'hydrochlorothiazide par voie orale à partir des comprimés moulés formulés avec l'isomalt se révèle similaire à celle de la spécialité de référence, Dichlotride® 50 mg (comprimé).

VII.5 Bibliographie

Beermann, B., Groschinky-grind, M., Rosén, A., 1976. Absorption, metabolism and excretion of hydrochlorothiazide. *Clin. Pharm. Ther*., 19, 531-537.

Beermann, B., Groschinsky-Grind, M., 1977. Pharmacokinetics of hydrochlorothiazide in man. *Eur. J. Clin. Pharmacol*., 12, 297-303.

Chen, T.M. and Chiou, W.L., 1992. Large differencies in the biological half-life and volume of distribution of hydrochlorothiazide in normal subjects from eleven studies. *Int. J. Clin. Pharmacol. Ther. Toxic.*, 30, 34-37

Chen, T.M., Abdelhameed, M.H., Chiou, W.L., 1992. Erythrocytes as a total barrier for excretion of hydrochlorothiazide: slow influx and efflux across erythrocyte membranes. *J. Pharm. Sci*., 81, 212-218.

Christophersen, A.S., Rasmussen, K.E., Salvesen, B., 1977. Determination of hydrochlorothiazide in serum by high-pressure liquid chromatographie. *J. Chromatogr*., 132, 91-97.

Cooper, M.J., Sinaiko, A.R., Anders, M.W., Mirkin, B.L., 1976. High pressure liquid chromatographic determination of hydrochlorothiazide in human serum and urine. *Anal. Chem*., 48, 1110-1111.

Dadgar, D., Burnett, P.E., Choc, M.G., Gallicano, K., Hooper, J.W., 1995. Application issues in bioanalyticalmethod validation, sample analysis and data reporting. *J. Pharm. Biomed.Anal*., 13, 89-97.

De Vries, J.X., Voss, A., 1993. Simple determination of hydrochlorothiazide in human plasma and urine by high performance liquid chromatography. *Biomed. Chromatogr*., 7, 12-14.

FDA, 2001. Guidance for industry bioanalytical method validation. http://www.fda.gov/cder/guidance/index.htm

Imbs, J.L., Schmidt, M., Giesen-Crouse, E.M., Welsch, M., 1986. Pharmacologie des diurétiques. *Rev. Prat*., 36, 3223-3236.

Ismail, Z., Raj, S.M., Zawawi, N., Mohsin, S.S.J., Zain-Hamid, R., 1996. Comparative in-vitro and in-vivo bioavailability of a proprietary and a generic hydrochlorothiazide product. *Asia Pacif. J. Pharmacol*., 11, 1-4.

Lindstrom, B., Molander, M., Groschinsky, M., Gaschromatographic determination of hydrochlorothiazide in plasma, blood corpuscles and urine using an extractive alkylation technique., *J. Chromatogr*., 114, 459-462.

Mehta, A.C., 1989. The validation criteria for analytical methods used in pharmacy practice research. J. *Clin. Pharm. Ther*., 14, 465-473.

Peng, G.W. and Chiou, W.L., 1990. Analysis of drugs and other toxic substances in biological samples for pharmacokinetic studies. *J. Chromatogr. Biochem. Appl.*, 531, 3-50.

Redalieu, E., Chan, K.K.H., Tipnis, V., Zak, S.B., Gilleran, T.G., Wagner, W.E., Lesher, A.R., 1985. Kinetics of hydrochlorothiazide absorption in humans. *J. Pharm. Sci*., 74, 765-767.

Redalieu, E., Tipnis, V.V., Wagner, W.E., 1978. Determination of hydrochlorothiazide levels in humans. *J. Pharm. Sci*., 67, 726-728.

Schafer, M., Geissler, H., Mulahler, K., 1977. Fluorometric determination of hydrochlorothiazide in body fluids by direct measurement of thin-layer chromatographic plates. *J. Chromatogr*., 143, 615-623.

Shah, V.P, Midha, K.K.,Findlay, J.W.A., Hill, H.M., Hulse, J.D., McGilveray, I.J., McKay, G., Miller, K.J., Patnaik, R.N., Powell, M.L., Tonelli, A., Viswanathan, C.T., Yacobi, A., 2000. Bioanalytical method validation – a revisit with a decade of progress. *Pharm. Res*., 17, 1551-1557.

Shah, V.P., Midha, K.K., Dighe, S., McGilveray, I.J., Skelly, J.P., Yacobi, A., Layloff, T., Viswanathan, C.T., Cook, C.E., McDowall, R.D., Pittman, K.A., Spector, S., 1992 Analytical method validation: bioavailability, bioequivalence and pharmacokinetic studies. *Int. J. Pharm.*, 82, 1-7.

Sokal, R.R., Rohlf, F.J., 1981. Biometry: the principles and practice of statistics in biological research, 2nd ed., *Freeman and Company*, New York, USA., p344-354.

Suria, D., 1978. Quantitative determination of thiazides in urine by a sensitive colorimetric method. Clin. Biochem., 11, 222-223

Vervaet, C. and Remon, J.P., 1997. Bioavailability of hydrochlorothiazide from pellets, made by extrusion/spheronisation, containing polyethylene glycol 400 as a dissolution enhancer. *Pharm. Res*., 14, 1644-1646.

Yamazaki, M., Ito, Y., Suzuka, T., Yaginuma, H., Itoh, S., Kamada, A., Orita, Y., Nakahama, H., Nakanishi, T., Ando, A., 1984. Biopharmaceutical studies of thiazide diuretics II. High performance liquid chromatographic method for determination of hydrochlorothiazide in plasma, urine, blood cells and bile. *Chem. Pharm. Bull*., 32, 2387-2394.

Conclusions générales

Dans ce travail, il a été démontré que de tous les types d'isomalt soumis à cette étude, seul l'isomalt C est doté de propriétés potentiellement acceptables pour l'utilisation comme excipient dans la production des comprimés par compression directe. Lors de la compression, l'incorporation d'un lubrifiant (1% de stéarate de magnésium) et d'un agent d'écoulement (0.5% d'Aerosil® 200) s'avérait indispensable pour améliorer respectivement la lubrification et la fluidité des mélanges. Les comprimés d'une dureté acceptable (≥ 0.80 MPa) étaient produits jusqu'à une concentration de 30% de paracétamol et ce à une force de 20 kN. La vitesse de dissolution de la substance active était faible mais pouvait être considérablement améliorée par l'incorporation d'un agent désintégrant

Comparé aux autres polyols, l'isomalt était le plus directement compressible à l'exception du sorbitol. Mais l'isomalt est doté d'un surcroît d'avantage d'être moins hygroscopique, ce qui garantit une bonne stabilité des formes de dosage solides formulés avec l'isomalt. De ce fait, les caractéristiques physiques des comprimés n'étaient pas significativement changées après six mois de conservation à une humidité relative (HR) élevée (85%). Par rapport aux autres polyols, l'isomalt semble plus avantageux à être utilisé comme diluant dans les formulations directement compressibles faiblement dosées en substances actives. Dans le cas des formulations fortement dosées, il ne pourrait être utilisé que pour les principes actifs très compressibles ou en combinaison avec d'autres excipients directement compressibles tels que le sorbitol ou l'Avicel® avec comme avantage suplémentaire l'amélioration de la stabilité du produit fini.

L'extrusion à chaud de l'isomalt avant la compression conduisait à la production des comprimés fortement dosés en substance active (50% de paracétamol) avec une dureté dramatiquement élevée. Ces comprimés étaient plus durs par rapport à ceux formulés avec d'autres polyols, à l'exception du maltitol. Cependant, l'isomalt pur extrudé ou même co-extrudé avec une substance active était pratiquement difficile à conserver comme matière première suite à la transformation de l'isomalt amorphe en une forme cristalline lorsqu'il était gardé à une humidité relative élevée. Le moulage direct de l'isomalt co-extrudé avec une substance active (paracétamol ou hydrochlorothiaside) s'est révélé comme une technique alternative pour produire les comprimés à base de l'isomalt avec une bonne biodisponibilité de la substance active chez l'homme.

En perspective, une étude systématique et approfondie de stabilité pourrait être séparément ménée sur chacun de deux composants de l'isomalt afin de pouvoir bien comprendre leur rôle respectif dans le processus de recristallisation de l'isomalt et éventuellement stabiliser celui qui serait le moins voué à ce phénomène. Aussi, l'influence d'autres techniques de production du matériel amorphe telle que l'atomisation (spray drying) sur la compressibilité et la stabilité de la poudre traitée pourrait être explorée. De plus, bien que la force tensorielle des comprimés moulés soit encore acceptable après 12 mois de conservation à 85% HR, les différents paramètres de production et en particulier le type et la concentration du désintégrant pourraient être optimisés pour minimiser la réduction de la dureté des comprimés lors du stockage.

Résumé et conclusions

Aujourd'hui, l'utilisation des polyols (substituts du sucrose) dans les formulations pharmaceutiques offre un intérêt croissant. Contrairement aux saccharides conventionnels, cet intérêt décrit au *chapitre I* repose sur de nombreux avantages à savoir un goût naturel sucré, une valeur calorique réduite, une convenance aux diabétiques, de bonnes propriétés techniques dans l'industrie pharmaceutique particulièrement dans la compression directe, etc.…

Ce travail vise d'abord à évaluer l'aptitude à la compression directe de l'isomalt, le seul sucre alcool dérivé du saccharose. De par ses propriétés spécifiques telles que la stabilité physicochimique et biologique, la faible hygroscopicité, les meilleures propriétés organoleptiques et la grande similarité au sucrose, l'isomalt peut offrir plusieurs avantages par rapport aux autres polyols lorsqu'il est utilisé dans les formulations pharmaceutiques, particulièrement comme excipient dans la fabrication des comprimés.

Partant des caractéristiques physicochimiques (taille et distribution des particules, fluidité, porosité, surface spécifique, densités, index de compressibilité, etc…) de différents types d'isomalt décrits au *chapitre II*, l'isomalt type C et F ont été sélectionnés comme excipients dotés de propriétés potentielles pour la compression directe.

L'aptitude à la compression directe de l'isomalt C et F est discutée au *chapitre III*. La compression (comprimés de 600 mg) a été réalisée en utilisant une comprimeuse alternative munie de poinçons ronds et plats ayant un diamètre de 13 mm tandis qu'une comprimeuse simulatrice a été utilisée pour l'analyse de Heckel. L'influence d'un agent lubrifiant a été évaluée en utilisant le stéarate de magnésium. Comme on s'y attendait, la lubrification s'est avérée nécessaire avant la production des comprimés. Une lubrification optimale a été obtenue par addition de 1% de stéarate de magnésium au mélange renfermant l'isomalt C, plus compressible comparativement au type F. Toutefois, l'addition de 0.5% d'Aérosil® 200 a été nécessaire pour améliorer l'uniformité de masse des comprimés. L'analyse de Heckel a démontré que l'isomalt se déforme plastiquement avec une reprise élastique lors de la compression. La résistance diamétrale des comprimés augmente avec la force des compression et les comprimés acceptables ont été obtenus à 15 kN.

Le pouvoir diluant de l'isomalt est évalué au *chapitre IV* en utilisant le paracétamol en poudre dense comme substance active modèle peu compressible. La résistance diamétrale des

comprimés diminue avec l'augmentation de la concentration de la substance active dans la formulation. Des comprimés acceptables (résistance diamétrale ≥ 0.80 MPa) ont été fabriqués jusqu'à une concentration de 30% de paracétamol et ce à une force ≥ 20 kN (en dépit de la friabilité et du temps de désintégration élevés). Cette formulation contenant 30% de paracétamol a été par la suite sélectionnée pour l'évaluation de l'effet de précompression sur la dureté des comprimés en utilisant la comprimeuse simulatrice. Aucune influence de la précompression sur la dureté des comprimés n'a été observée. Une amélioration considérable de la vitesse de dissolution a été observée après addition de 5% d'Explotab® au mélange. Les caractéristiques physiques restent relativement stables après six mois de conservation des comprimés à 45-85% HR (25 °C). Il a été conclu que l'isomalt est un excipient potentiel pour la compression directe avec une très faible hygroscopicité, ce qui constitue un avantage principal pour la stabilité des comprimés.

Bien que les comprimés formulés avec l'isomalt puissent être produits par compression directe, leur dosage en substance active a été limité à 30% de paracétamol. De ce fait, l'amélioration de la comprimabilité directe de l'isomalt par un procédé thermique est évaluée au *chapitre V*. Comme le point de fusion de l'isomalt est compris entre 145 et 150 °C et que la fusion survient sans décomposition, l'isomalt a été soumis à un traitement thermique en utilisant l'extrusion à chaud. L'isomalt pur a été extrudé en utilisant une extrudeuse à double vis copénétrantes et corotatives tournant à une vitesse de 40 rpm avec un débit d'alimentation de 1.5 kg/h. Après le refroidissement (72 h dans les conditions ambiantes) suivi de broyage et tamisage, une fraction de poudre < 500 µm a été caractérisée et des comprimés de 600 mg renfermant 50% de paracétamol, 5% d'Explotab®, 0.5% d'Aérosil® 200 et 1% de stéarate de magnésium ont été fabriqués comme précédemment décrit. Après fusion (≥ 140 °C), l'isomalt cristallin est transformé en une forme amorphe comme démontré par la calorimétrie différentielle (DSC). La comprimabilité de l'isomalt est considérablement améliorée après extrusion. Les formulations contenant 50% de paracétamol et de l'isomalt extrudé permettent de produire des comprimés très durs. Cependant, lors de la conservation aux humidités relatives de 55 et 75%, les poudres d'isomalt extrudé présentent de problèmes d'agglomération faisant suite à la transformation de la phase amorphe en une forme cristalline plus stable en présence d'humidité atmosphérique, affectant ainsi à la fois la fluidité et la comprimabilité des mélanges. L'évolution de la teneur en eau est en bonne corrélation avec la comprimabilité des mélanges. Les comprimés formulés avec l'isomalt extrudé présentent une faible friabilité par rapport aux formulations à base d'isomalt non-

extrudé. Leur temps de désintégration est court et en conséquence la vitesse de dissolution, rapide.

Le *chapitre VI* est consacré à l'évaluation de la comprimabilité de l'isomalt co-extrudé avec 50% de paracétamol ou 10% d'hydrochlorothiazide (HCT) à 150 °C. Après co-extrusion, les analyses calorimétriques ont démontré que l'isomalt est transformé en une forme amorphe, tandis que le paracétamol reste sous une forme cristalline. Les analyses thermomicroscopiques ont prouvé que l'HCT est sous forme amorphe jusqu'à une concentration de 1% après co-extrusion avec l'isomalt. Les mélanges d'isomalt/paracétamol co-extrudés ont fait preuve d'une meilleure comprimabilité par rapport aux mélanges physiques contenant l'isomalt pur extrudé, et l'agglomération des particules de poudres n'a pas été observée. Le moulage direct de l'isomalt co-extrudé avec le paracétamol ou avec l'HCT est applicable et a conduit à la fabrication de comprimés très durs. La vitesse de dissolution est rapide pour les comprimés produits par compression et par moulage direct (> 80% de paracétamol et 60% d'HCT dissous après 20 min). Comme précédemment décrit pour l'isomalt pur extrudé, la recristallisation de l'isomalt a été observée lors de la conservation des mélanges d'isomalt/paracétamol co-extrudés à 55 et 75% HR (25 °C). Néanmoins, la vitesse de recristallisation est significativement retardée pour les mélanges co-extrudés étant donné que le pic endothermique de fusion de l'isomalt n'a été observé qu'après 2 mois de stockage à 55% et 75% par rapport à seulement après 2 jours pour l'isomalt pur extrudé. La résistance diamétrale des comprimés produits par compression est considérablement réduite lors de la conservation sous humidité relative élevée (85%), tandis que les comprimés moulés restent encore acceptables (résistance diamétrale ≥ 0.80 MPa) même après 12 mois de conservation sous ces conditions. La co-extrusion de l'isomalt avec une substance active améliore significativement la comprimabilité des mélanges et le moulage direct convient à fabrication des comprimés formulés avec l'isomalt.

Au *chapitre VII*, la biodisponibilité de l'HCT à partir des comprimés fabriqués par moulage et formulés avec l'isomalt est évaluée après l'administration (par succion et par ingurgitation) d'une dose orale de 50 mg d'HCT à cinq volontaires en bonne santé par comparaison à une spécialité de référence, Dichlotride®. Après analyse, les paramètres pharmacocinétiques (C_{max}, t_{max}, $t_{1/2}$, $AUC_{0\rightarrow 24h}$) déterminés à partir des profils exprimant les concentrations plasmatiques d'HCT en fonction du temps ne sont pas significativement différents ($p > 0.05$; two-way anova) entre les comprimés fabriqués par moulage et ceux de la

spécialité de référence. Toutefois, la biodisponibilité de l'HCT est plus similaire à la spécialité de référence lorsque les comprimés fabriqués par moulage sont administrés par succion que par ingurgitation étant donné que la biodisponibilité relative (F_{rel}) est respectivement de 106.6% et de 89.4%.

Comme perspectives d'avenir, compte tenu des résultats obtenus dans ce travail, les sujets de recherche suivants pourraient être proposés:

- Une étude de stabilité menée séparément sur les deux composants d'isomalt (GPM et GPS) afin de pouvoir bien comprendre leur rôle respectif dans le processus de recristallisation de l'isomalt.
- Une production d'isomalt amorphe en utilisant d'autres techniques (e.g. spray drying) dans le but d'améliorer non seulement la comprimabilité mais aussi la stabilité.

Summary and conclusions

Nowadays, there is an increasing interest to use sugar substitutes (polyols) as excipients in pharmaceutical drug delivery systems. The reasons for this interest (described in *Chapter I*) include their natural tasting sweetness, reduced calorie content, suitability to diabetics, good technical properties for pharmaceutical manufacturing (particularly in direct tabletting), etc....
The aim of this work is to evaluate the direct tabletting properties of isomalt, the only sugar alcohol derived from sucrose. Due to its specific properties such as high physicochemical and biological stability, low hygroscopicity, good organoleptic qualities, similarity to sucrose, isomalt offers several advantages over most polyols when formulated in pharmaceutical dosage forms, particularly when used as a tablet excipient.

From the physicochemical characteristics (particle size distribution, flow properties, porosity, surface area, densities, compressibility index, etc…) of different types of isomalt described in *Chapter II*, isomalt type C and F were selected as materials potentially suitable for direct compression.

The direct compression properties of isomalt C and F are discussed in *Chapter III*. The compression (600 mg tablets) was performed using an excentric tabletting machine fitted with 13 mm circular flat punches, while Heckel analysis was carried out using a compaction simulator. The influence of a lubricant was evaluated using magnesium stearate. A concentration of 1% (w/w) magnesium stearate was required in combination with isomalt C (the most compressible grade) to avoid lubrification problems. However, 0.5% (w/w) Aerosil® 200 had to be incorporated into the formulation to improve the tablet weight uniformity. Heckel analysis showed that isomalt exhibited plastic behaviour and underwent elastic recovery primarily in the die. The tablet tensile strength increased with increasing compression force and acceptable tablets (≥ 0.80 MPa) were produced at 15 kN.

The capacity of isomalt as a tablet filling material is evaluated in *chapter IV* using paracetamol as a poorly compressible drug model. As expected, the tablet tensile strength decreased with increasing drug concentration in the formulation. Acceptable tablets were produced up to a concentration of 30% paracetamol at a compression force above 20 kN, although their friability and disintegration time were high. The formulation containing 30% (w/w) paracetamol was selected to evaluate the effect of precompression on the tablet tensile

strength using the compaction simulator. No influence of precompression on tablet tensile strength was observed. Considerable improvements in dissolution rate were seen when 5% (w/w) Explotab® was added to the formulation. The physical characteristics of the tablets remained fairly stable after storage for six months at 25 °C and 45-85% relative humidity (RH). It was concluded that isomalt is a potential directly compressible excipient with a very low hygroscopicity which can be considered as a main advantage for the physical stability of the tablets.

Although isomalt containing tablets could be manufactured by direct compression, their drug concentration was limited to 30% (w/w) as higher drug loads yielded tablets of unacceptable quality. Therefore, the improvement of direct compression properties of isomalt by thermal procedure is investigated in *Chapter V*. As the melting range of isomalt is between 145 and 150 °C and no decomposition is detected when the material is melted, this product was submitted to a thermal treatment using the hot stage extrusion technique (melt-extrusion). Pure isomalt was melt-extruded using a twin srew extruder with a feeding rate of 1.5 kg/h and a srew speed of 40 rpm. After cooling (72 h at ambient conditions) followed by milling and sieving, the powder fraction below 500 µm was characterized and 600 mg tablets containing 50% (w/w) paracetamol, 5% (w/w) Explotab®, 0.5% (w/w) Aerosil® 200 and 1% (w/w) magnesium stearate were compressed. After extrusion at 140 °C or above, crystalline isomalt was transformed into an amorphous form as shown by differential scanning calorimetry (DSC). The tabletting properties of amorphous isomalt were dramatically improved after extrusion as formulations containing 50% (w/w) paracetamol and extruded isomalt yielded tablets of acceptable quality (tensile strength, friability and disintegration). However, extruded isomalt powder showed agglomeration problems due to the transformation of the amorphous phase into a stable crystalline form in the presence of atmospheric moisture, affecting both flow and compaction properties. The evolution of the moisture content correlated well with the compaction data.

Chapter VI deals with evaluation of the tabletting properties of isomalt co-extruded with 50% (w/w) paracetamol or 10% (w/w) hydrochlorothiazide (HCT) at 150 °C. After extrusion, isomalt was transformed into an amorphous form, while paracetamol remained crystalline as shown by DSC. Hot stage microscopy showed that HCT was amorphous in the isomalt carrier up to a concentration of 1% (w/w). Direct compression of mixtures formulated with co-extruded isomalt/paracetamol powders yielded harder tablets compared to physical

mixtures containing extruded pure isomalt and no powder agglomeration was observed. Direct moulding was evaluated as an alternative technique to produce isomalt-based tablets, collecting the molten mass into tablet-shaped cavities and recovering the tablets upon solidification. Direct moulding of isomalt co-extruded with either paracetamol or HCT was feasible, yielding hard tablets. A fast dissolution rate was seen for both the compressed and the moulded tablets (> 80% paracetamol and 60% HCT released within 20 min). As previously seen for pure extruded material, isomalt recrystallization was observed during storage of co-extruded isomalt/paracetamol at 55 and 75% RH. However, the recrystallization rate was significantly delayed for co-extruded mixtures as a melting endothermic peak of isomalt was only observed after two months storage at 55 and 75% RH in comparison to extruded pure isomalt where recrystallization was already observed after two days. The compressed tablets showed a dramatic decrease in tensile strength during storage at 85% RH, while the tensile strength of the moulded tablets remained acceptable (≥ 0.80 MPa) even after 12 months storage at same conditions. Co-extrusion of isomalt with the drug dramatically improved the tabletting properties of the mixtures and direct moulding proved to be a suitable technique to produce isomalt-based tablets.

In the *Chapter VII*, the bioavailability of hydrochlorothiazide (HCT) from moulded isomalt-based tablets was evaluated after administration of an oral dose of 50 mg HCT to five healthy volunteers as an oral tablet and as a lozenge in comparison to an oral conventional tablet formulation (Dichlotride® 50 mg). After analysis, the pharmacokinetic parameters (C_{max}, t_{max}, $t_{1/2}$, $AUC_{0\rightarrow 24h}$) determined from HCT plasma concentration versus time profiles were not significantly different ($p > 0.05$; two-way anova) between both moulded and conventional tablets.

As future perspectives - based on the results obtained in this project - the following research topics could be proposed:

- A stability study performed on both isomalt-components (GPS and GPM) separetely in order to obtain a fundamental understanding of the recrystallisation process and possibly develop new methods to stabilize amorphous isomalt.
- The production of amorphous isomalt using other techniques (e.g. spray drying) in order to increase not only the compaction properties of the material but also its stability.

Samenvatting en besluit

Binnen de farmaceutische industrie is er hedentendage veel interesse voor het incorporeren van polyolen in farmaceutische doseringsvormen. Als redenen voor deze belangstelling (beschreven in *Hoofdstuk I*) kunnen volgende eigenschappen van polyolen worden aangehaald: een van-nature-uit zoete smaak, een verminderde calorie-inhoud, geschikt voor diabetici, goede technische eigenschappen voor het aanwenden in farmaceutische productieprocessen (zoals directe compressie), …
Het doel van dit onderzoeksproject is het evalueren van de directe compressie-eigenschappen van isomalt, een suikeralcohol afkomstig van sucrose. Omwille van zijn specifieke eigenschappen zoals goede fysico-chemische stabiliteit, geringe hygroscopiciteit, goede organoleptische eigenschappen, gelijkaardige kenmerken aan sucrose biedt deze molecule verschillende bijkomende voordelen ten opzichte van de klassieke polyolen voor het verwerken in farmaceutische formulaties, voornamelijk als hulpstof gedurende tabletteren.

Op basis van de fysico-chemische eigenschappen (deeltjesgroottedistributie, vloei-eigenschappen, porositeit, totaal oppervlak, dichtheden, compressibiliteitsindex, …) van de verschillende isomalt-types (beschreven in *Hoofdstuk II*) werden isomalt type C en F geselecteerd als grondstoffen met het grootste potentieel om aangewend te worden als hulpstoffen voor directe compressie.

De directe compressie-eigenschappen van isomalt C en F worden beschreven in *Hoofdstuk III.* Tabletten met een gewicht van 600mg werden geproduceerd met behulp van een excentrische comprimeermachine uitgerust met ronde vlakke stempels (∅ 13 mm). De invloed van het lubrifieermiddel op het compressiegedrag werd bepaald met behulp van magnesiumstearaat. Uit de resultaten bleek dat isomalt C (de vorm met de beste compressie-eigenschappen) diende te worden gecombineerd met 1% (g/g) magnesiumstearaat teneinde lubrificatieproblemen te vermijden. Tevens diende 0.5% (g/g) glijmiddel (Aerosil® 200) te worden toegevoegd om een uniforme gewichtsspreiding van de tabletten te verzekeren. Door middel van Heckel-analyse werd bepaald dat isomalt gedurende compressie voornamelijk plastisch deformeert, gecombineerd met elastisch herstel binnenin de matrijs na compressie. De treksterkte

van de tabletten nam toe met stijgende compressiedruk, waarbij tabletten van een aanvaarbare kwaliteit (treksterkte ≥ 0.8 Mpa) werden geproduceerd vanaf 15 kN.

Het vermogen van isomalt om tijdens directe compressie als vulmiddel voor tabletten te worden aangewend werd geëvalueerd in *Hoofdstuk IV* met behulp van paracetamol als modelgeneesmiddel met beperkte compressibiliteit. De treksterkte van de tabletten daalde met toenemende geneesmiddelconcentratie waarbij de tabletten beladen met 30% (g/g) paracetamol en met een treksterkte groter dan 0.8 MPa werden geproduceerd bij een compressiekracht vanaf 20 kN. Ondanks deze aanvaardbare waarden wat betreft de treksterkte was de friabiliteit van deze tabletten hoog en hun desintegratietijd lang. De invloed van precompressie op de treksterkte van de tabletten werd nagegaan met behulp van een compressiesimulator gebruik makend van isomalt-tabletten beladen met 30% (g/g) geneesmiddel. Uit deze experimenten bleek dat het gebruik van een precompressie-fase geen invloed had op de treksterkte van de tabletten. Een significante toename van de in-vitro vrijstelling van paracetamol uit de tabletten werd waargenomen na het toevoegen van 5% (g/g) Explotab® als desintegratiemiddel aan de formulatie. De fysische eigenschappen van de tabletten wijzigden niet gedurende een bewaarperiode van 6 maanden bij 25°C en 45 en 85% relatieve vochtigheid. Op basis van deze resultaten werd besloten dat isomalt kan aangewend worden als excipient voor directe compressie, waarbij zijn geringe hygroscopiciteit kan beschouwd worden als zijn grootste voordeel.

Ondanks het feit dat isomalt als dusdanig geschikt is voor directe compressie was de geneesmiddelconcentratie van de tabletten beperkt tot 30% (g/g) aangezien een hogere geneesmiddelbelading resulteerde in tabletten van onaanvaardbare kwaliteit. Omwille van deze reden werd in *Hoofdstuk V* nagegaan of het mogelijk was de compressie-eigenschappen van isomalt te optimaliseren met behulp van een thermische behandeling. Aangezien isomalt smelt in een gebied van 145 tot 150°C en er geen ontbinding werd waargenomen bij verwarmen tot 200°C, werd deze grondstof onderworpen aan een thermische behandeling gebruik makend van 'hot stage' smeltextrusie. Isomalt als dusdanig werd geëxtrudeerd bij verschillende temperaturen (120-190°C) met behulp van een 'twin screw' extruder waarbij de voedingssnelheid van het poeder 1.5 kg/u en de schroefsnelheid 40 toeren per minuut bedroeg. Na afkoelen (72 uur bij kameromstandigheden) en malen van het geëxtrudeerde materiaal

werd de fractie kleiner dan 500µm geïsoleerd en met behulp van dit poeder werden 600mg tabletten geproduceerd welke 50% (g/g) paracetamol, 5% (g/g) Explotab®, 1% (g/g) magnesiumstearaat en 0.5% (g/g) Aerosil® 200 bevatten. Uit karakterisatie bleek dat na extrusie vanaf een temperatuur van 140°C het oorspronkelijk kristallijne isomalt zich in een amorfe toestand bevond, waardoor de tabletteereigenschappen van het materiaal sterk verbeterden. Hierdoor was het mogelijk 50% (g/g) paracetamol in de formulatie te incorporeren met behoud van een aanvaardbare tabletkwaliteit (treksterkte, friabiliteit, desintegratie). De stabiliteit van het geëxtrudeerde isomalt was echter zeer beperkt aangezien het amorfe materiaal herkristalliseerde binnen een tijdsperiode van 2 dagen onder invloed van geabsorbeerd vocht (bewaring bij 55 en 75% relatieve vochtigheid, RV). De omzetting van amorf isomalt naar zijn stabiele kristallijne vorm gaf aanleiding tot agglomeratie van de individuele isomaltpartikels, waarbij zowel de vloei- als de compressie-eigenschappen negatief werden beïnvloed. Een goede correlatie werd waargenomen tussen de vochtabsorptie en het compressiegedrag van geëxtrudeerd isomalt bewaard bij verschillende relatieve vochtigheden.

In *Hoofdstuk VI* wordt de compressie-eigenschappen van isomalt onderzocht na co-extrusie met een geneesmiddel, zijnde 50% (g/g) paracetamol en 10% (g/g) hydrochlorothiazide (HCT). Terwijl isomalt zich na co-extrusie bij 150°C onder amorfe vorm bevond, toonden 'differential scanning calorimetry' (DSC)-experimenten aan dat paracetamol zijn kristallijne structuur niet verloren had. Via 'hot stage' microscopie werd aangetoond dat het mogelijk was HCT tot een concentratie van 1% (g/g) onder amorfe vorm in isomalt als carrier te incorporeren. Na co-extrusie, malen en tabletteren van isomalt/paracetamol-mengsels werden tabletten met een hogere treksterkte verkregen in vergelijking met formulaties op basis van een fysisch mengsel van paracetamol en geëxtrudeerd isomalt. Tevens werd tijdens het behandelen van het poeder geen agglomeratie van deeltjes waargenomen. Als alternatieve methode voor het produceren van tabletten werd 'direct moulding' aangewend waarbij de gesmolten massa na extrusie rechtstreeks in een tabletvormige moule werd opgevangen waardoor na afkoeling de tabletten werden recupereerd. Uit de data bleek dat deze techniek kon aangewend worden voor het produceren van kwalitatieve isomalttabletten in combinatie met zowel paracetamol als hydrochlorothiazide. Een snelle geneesmiddelvrijstelling uit zowel de tabletten

geproduceerd via de compressietechniek als via 'direct moulding' werd waargenomen (> 80% paracetamol en > 60% HCT vrijgesteld na 20 minuten). Zoals beschreven voor isomalt geëxtrudeerd als dusdanig werd eveneens na co-extrusie herkristallisatie van de amorfe fractie waargenomen tijdens bewaring bij 55 en 75% RV. DSC-analyse toonde aan dat het herkristallisatieproces aan een significant lagere snelheid plaatsvond aangezien de karakteristieke smeltendotherm van isomalt enkel waargenomen werd na 2 maanden bewaring bij 55 en 75% RV (dit in tegenstelling met 2 dagen voor isomalt geëxtrudeerd als dusdanig). Bewaring bij 85% RV van de tabletten geproduceerd via compressie resulteerde in een sterke daling van de treksterkte van de tabletten, terwijl de tabletten geproduceerd via 'direct moulding' na 12 maanden bewaren onder dezelfde omstandigheden nog steeds een aanvaardbare treksterkte (> 0.8 Mpa) lieten opmeten. Uit deze resultaten bleek dat het mogelijk was via co-extrusie de tabletteereigenschappen van isomalt te verbeteren, waarbij werd aangetoond dat 'direct moulding' een geschikte techniek is voor het produceren van tabletten op basis van isomalt.

In *Hoofdstuk VII* wordt de biologische beschikbaarheid van hydrochlorothiazide geëvalueerd na orale toediening van 50mg HCT aan 5 vrijwilligers. Deze hoeveelheid geneesmiddel werd tweemaal toegediend onder de vorm van een tablet geproduceerd via 'direct moulding' (éénmaal ingenomen als zuigtablet en éénmaal via inslikken van de integrale tablet), terwijl een derde toediening gebeurde met behulp van een commercieel beschikbaar referentiepreparaat (Dichlotride® 50mg). Na bepaling van de HCT-plasmaconcentratie via een gevalideerde HPLC-methode werden de farmacokinetische parameters (C_{max}, t_{max}, $t_{1/2}$, $AUC_{0\rightarrow 24h}$) bepaald aan de hand van de HCT-plasmaconcentratie/tijdsprofielen. Er werden geen significante verschillen waargenomen ($p>0.05$; two-way anova) tussen de verschillende tabletten en de verschillende toedieningsmethoden.

Als toekomstperspectieven kunnen – aansluitend op dit project – een aantal onderzoekstopics naar voren worden gebracht zoals het uitvoeren van:

- Een stabiliteitsstudie op beide isomalt-componenten (GPM en GPS) afzonderlijk zodat een fundamentele kennis van het specifieke herkristallisatieproces kan leiden tot nieuwe methoden voor het stabiliseren van amorf isomalt.

- Het produceren van amorf isomalt via andere technieken (zoals sproeidrogen) waardoor mogelijks niet enkel de compressie-eigenschappen maar ook de stabiliteit worden verbeterd.