



REPUBLIQUE ALGERIENNE DEMOCRATIQUE ET POPULAIRE

Ministère de l'Enseignement Supérieur et de la Recherche Scientifique

Université des Sciences et de la Technologie Houari Boumediène



Faculté de Génie Mécanique et de Génie des Procédés

MEMOIRE

Présenté en vue de l'obtention du diplôme de MAGISTER

En Génie des Procédés

Spécialité : Energétique des Procédés

Par : Mme Nassima HAMDI née ZIANI

THEME

Contribution à l'amélioration de la diffusion d'un principe actif pharmaceutique polymorphe par l'optimisation du procédé de dispersions solides

Soutenu publiquement le 18 juillet 2007, devant le jury composé de :

1- Mme BENSMAILI. A	Professeur (USTHB)	Présidente
2- Mr DAOUD.K	Maître de conférence (USTHB)	Promoteur
3- Mr BADJAH.H	Professeur (USTHB)	Examineur
4- Mme ZAOURAR.N	Maître de conférence (USTHB)	Examinatrice
5-Mr FERKIOUL.M	Directeur pharmacie (SAIDAL)	Invité

REMERCIEMENT

Ce document est l'aboutissement d'un travail réalisé en partie au Centre de Recherche et Développement du Groupe pharmaceutique Saidal. Je tiens d'abord à remercier le Dr A.Chakou de m'avoir encouragée et soutenue pour reprendre mes études de 3^{ème} cycle, et d'avoir accepté le déroulement des expériences au sein des laboratoires du centre. Son soutien moral, et sa disponibilité m'ont été d'une grande aide.

Je souhaite que les résultats obtenus puissent être exploités pour l'amélioration de la dissolution des formes pharmaceutiques innovantes en développement au sein du Groupe Saidal.

Je remercie vivement Mr. K. Daoud, mon maître de stage, d'avoir assuré le suivi scientifique et pédagogique de ce travail. Ses critiques et conseils m'ont été d'un grand apport pour l'évaluation des résultats et l'évolution du travail. Je le remercie enfin pour la liberté qu'il m'a laissée pour orienter mes recherches.

Je voudrai particulièrement remercier Madame le Professeur Bensmaïli de m'avoir honoré en acceptant de présider ce jury d'examen.

Je voudrai témoigner ma gratitude à Mme Zaourar et Mr Bajah d'avoir accepté d'examiner ce travail. Je suis certaine que leurs critiques seront constructives.

Mes sincères remerciements vont à Mr M. Ferkioui, mon maître dans l'industrie pharmaceutique. Il me fait un honneur d'accepter d'examiner cette contribution scientifique au développement pharmaceutique. J'espère ne pas l'avoir déçue, car il est pour moi un exemple.

Mes remerciements vont aussi à toutes les personnes extérieures au laboratoire avec qui j'ai travaillé ou qui m'ont aidé d'une façon ou d'une autre pendant cette thèse :

- Mme Naima Zerrouk et Mr le Professeur Chaumeil de la faculté de Paris V, d'avoir été les initiateurs du sujet de thèse.

- Mr Benazzouz et Mr Zehri du COMENA pour m'avoir permis de réaliser les analyses par Diffraction aux rayons X sur poudre

- Mr le Colonel Benmohamed et Mme Amel de l'école militaire polytechnique pour les analyses calorimétrique différentielle.

- Mr le Colonel Lamouri de l'école militaire polytechnique pour ses orientations sur le comportement des polymères.

- Mr le Professeur Guermouche, qui m'a aidé pour réaliser les dernières DSC, même à la dernière minute.

Je tiens à remercier spécialement Lilia Ounoughene pour l'aide remarquable qu'elle m'a apporté tout au long de la thèse.

Amina, avec qui j'ai partagé les hauts et les bas, en fonction des résultats. Je la remercie du soutien moral et intellectuel.

Je remercie également toute l'équipe qui m'entoure au niveau de mon employeur Biopharm, en particuliers Monsieur A. Kerrar, Mr Hedir, Mme Bencheikh et Mme Merad pour leur compréhension, leur soutien et encouragements

Enfin, the last but not the least, mes parents qui m'ont permis de poursuivre mes études et d'évoluer dans d'excellentes conditions. Mon mari et mes enfants pour leur patience et dévouement. Mona, ma sœur de cœur, pour sa disponibilité. Je les remercie pour le soutien qu'ils m'ont apporté tout au long de mon parcours et leur dédie ce mémoire.

Nassima

SOMMAIRE

<i>NOMENCLATURE</i>	<i>VI</i>
<i>LISTE DES TABLEAUX</i>	<i>VIII</i>
<i>LISTE DES FIGURES</i>	<i>IX</i>

INTRODUCTION GENERALE	1
------------------------------	----------

SYNTHESE BIBLIOGRAPHIQUE

CHAPITRE I : POLYMORPHISME DES MEDICAMENTS

INTRODUCTION	3
I.GENERALITES SUR LE POLYMORPHISME	4
II. ASPECTS FONDAMENTAUX DU POLYMORPHISME	4
II.1 STABILITE DES POLYMORPHES	5
II.2 STABILITE THERMODYNAMIQUE DES POLYMORPHES	5
II.3. TRANSITION DE PHASES	6
II.3.1 ÉNANTIOTROPIE ET MONOTROPIE	7
II.3.1.1. Transitions énantiotropiques	7
II.3.1.2. Transition monotrope	7
III. MODIFICATIONS POLYMORPHIQUES DUES AU PROCEDE	8
III.1. MICRONISATION/ BROYAGE	9
III.2. GRANULATION.	9
III.3. MELANGE	11
III.4. COMPRESSION ET MISE EN GELULE	11
IV. TECHNIQUES DE CARACTERISATION	11
IV.1 LA CRISTALLOGRAPHIE.	13
IV.1.1 Diffraction aux rayons X sur un monocristal	13
IV.1.2 Rayons X sur des poudres (Powder X.R.D.)	13
IV.2 SPECTROSCOPIE	14
IV.3 METHODES THERMO ANALYTIQUES	14
V. POLYMORPHISME DE LA CARBAMAZEPINE	16
V.1. STRUCTURE ET FORME CHIMIQUE	16
V.2. POLYMORPHISME DE LA CARBAMAZEPINE	16
V.2.1. La carbamazépine et ses polymorphes.	17
V.2.2 Méthodes de préparation des différentes variétés cristallines et du dihydrate de la carbamazépine.	17
V.3. INFLUENCE DES OPERATIONS PHARMACEUTIQUES SUR LES TRANSITIONS DE PHASES DE LA CARBAMAZEPINE	21
V.4. CARACTERISATION DES DIFFERENTES VARIETES CRISTALLINES DE LA CARBAMAZEPINE.	21
V.4.1.ANALYSE THERMIQUE.	21
V.4.2. INFRA ROUGE A TRANSFORMEE DE FOURIER FTIR	23
V.4.3. DIFFRACTION DES RAYONS X SUR POUUDRE XRPD	25
CONCLUSION	26

CHAPITRE II : LES DISPERSIONS SOLIDES INTRODUCTION

INTRODUCTION	27
I. DEFINITIONS SUR LES DISPERSIONS SOLIDES	28
II/ PROCEDES DE PREPARATION	29
II.1. PROCEDE PAR COFUSION	29
II.2. PROCEDE PAR COEVAPORATION	30
II.3. PROCEDE PAR COPRECIPITATION	31
II.4. PROCEDE MIXTE	32
II.5. CONEBULISATION	32
III. INTERET DES POLYETHYLENES GLYCOLS COMME TRANSPORTEURS	
III. 1. DEFINITION	33
III.2. STRUCTURE MOLECULAIRES DES PEG	33
III.3. STRUCTURE CRISTALLINE DES PEG	33
III.4. CARACTERISTIQUES DES PEG	34
III.4.1. Masses moléculaires et degré de polymérisation	34
III.4.2. Influence de la longueur de chaîne des PEG	34
III.4.3. comportement des PEG à la fusion	34
III.5. INFLUENCE DU PROCEDE DE REFROIDISSEMENT SUR LA STRUCTURE DES PEG	34
IV. MECANISME D’ACTION ET ETUDE DES INTERACTIONS DANS LES DISPERSIONS SOLIDES	35
IV.1.MELANGES EUTECTIQUES	35
IV.2. SYSTEMES MONOTECTIQUES	36
IV.3. SOLUTIONS SOLIDES	36
IV.4.SOLUTIONS ET DISPERSIONS VITREUSES	36
IV.5.FORMATION DE COMPLEXES	36
IV.6.SYSTEMES MIXTES	36
V. CARACTERISATION DES DISPERSIONS SOLIDES	38
VI. MECANISME DE LIBERATION D’UN PRINCIPE ACTIF A PARTIR D’UNE DISPERSION SOLIDE	39
VI.1. TAILLE DES PARTICULES	39
VI.2. AGREGATION ET AGGLOMERATION DES PARTICULES	40
VI.3. MOUILLABILITE DE PARTICULES DE PRINCIPES ACTIFS	41
VI.4. AUGMENTATION DE LA SOLUBILITE DU PRINCPE ACTIF EN PRESENCE DU TRASPORTEUR	41
VI.5. FORMATION DE COMPLEXES	41
VI.6. POLYMORPHISME DU PRINCIPE ACTIF	42
VI.7. FORME AMORPHE DU PRINCIPE ACTIF	42
VI.8. MASSE MOLECULAIRE DU TRANSPORTEUR	42
VI.8.1. Vitesse de dissolution des PEG purs	42
VI.8.2. Vitesse de dissolution de principes actifs dispersés dans les PEG	42
VI.9. COMPORTEMENT PRINCIPE ACTIF - TRANSPORTEUR	43
VII. MECANISMES POSSIBLES DE DISSOLUTION DES DISPERSIONS SOLIDES ET IMPLICATIONS POUR LEUR FABRICATION	47
VIII. MODELISATION MATHEMATIQUE DE LA DISSOLUTION DU PRINCIPE ACTIF	49
CONCLUSION	51

ETUDE EXPERIMENTALE

CHAPITRE III : MATERIEL ET METHODE

INTRODUCTION	52
III.1. CARACTERISATION DES MATIERES PREMIERES	53
1. LE PEG 6000	53
2. LA CARBAMAZEPINE	53
III.2. PREPARATION DES DIFFERENTES VARIETES CRISTALLINES ET DU DIHYDRATE DE LA CARBAMAZEPINE	53
III.3. PREPARATION DES MELANGES PHYSIQUES	54
III.4. PREPARATION DES DISPERSIONS SOLIDES	55
III.5. METHODES DE CARACTERISATION	59
IV.1. Analyse calorimétrique différentielle	59
IV.2. Analyse radiocristallographique : diffraction de rayons X sur poudre	60
IV.3. Analyse par infrarouge à transformée de fourrier	61
IV.4. Mesures de la solubilité	61
IV.4.1. Solubilité de la carbamazépine en présence de concentrations croissantes de PEG	61
IV.4.2. Solubilité de la carbamazépine à partir des mélanges physiques et des cofondus	61
IV.5. Mesure de la vitesse de dissolution : dissolution à partir des poudres	61
CONCLUSION	62

CHAPITRE IV : RESULTATS ET DISCUSSIONS

CHAPITRE IV.1. : COMPORTEMENT THERMIQUE

INTRODUCTION	63
IV.1.1. ETUDE DU PEG 6000	64
IV.1.2. ETUDE DE LA CARBAMAZEPINE	65
IV.1.3. ETUDE DES MELANGES PHYSIQUES	70
IV.1.4. ETUDE DES COFONDUS	71
IV.1.4.1. Influence de la composition	71
IV.1.4.2. Influence du procédé	73
a- Vitesse de refroidissement	73
b- Broyage	73
c- Mode d'incorporation	73
CONCLUSION	74

CHAPITRE IV-2 : ETUDE RADIOCRISTALLOGRAPHIQUE

INTRODUCTION	75
IV.2. ETUDE RADIOCRISTALLOGRAPHIQUE	76
IV.2.1. ETUDE DU PEG 6000	76
IV.2.2. ETUDE DE LA CARBAMAZEPINE	76
a- Forme III : carbamazépine commerciale	76
b- Forme II : carbamazépine recristallisée dans le chloroforme	78
c- Forme I	80
d- Forme dihydrate	80

IV.2.3. ETUDE DU MELANGE PHYSIQUE	83
a- Comparaison des diffractogrammes de rayons X du PEG pur et du PEG dans le mélange physique	83
b- Etude de la carbamazépine dans le mélange physique	83
IV.2.4. ETUDE DES COFONDUS	83
a- Comparaison des diffractogrammes de rayons X du PEG pur et du PEG dans les cofondus refroidis lentement et refroidis rapidement	83
b- Etude de la carbamazépine dans les cofondus	84
c- Influence du procédé de fabrication sur les résultats de diffraction X	86
CONCLUSION	88

CHAPITRE IV-3 : ETUDE SPECTROPHOTOMETRIQUE

INTRODUCTION	89
IV.3.1. ETUDE DES FORMES POLYMORPHES DE LA CARBAMAZEPINE	90
a- Forme III : carbamazépine commerciale	90
b- Forme II : carbamazépine recristallisée dans le chloroforme	90
c- Forme I	91
IV.3.2. ETUDE DU POLYETHYLENE GLYCOL PEG 6000	91
IV.3.3. ETUDE DES SPECTRES INFRA ROUGE DES MELANGES PHYSIQUES ET DES COFONDUS	92
IV.3.4. ETUDE DE L'INFLUENCE DES FACTEURS DE PROCÉDES	94
CONCLUSION	95

CHAPITRE IV.4. ETUDE DE LA SOLUBILITE

INTRODUCTION	96
IV.4.1. SOLUBILITE DE LA CARBAMAZEPINE SEULE	97
IV.4.2. SOLUBILITE DE LA CARBAMAZEPINE EN SYSTEME BINAIRE	97
CONCLUSION	98

CHAPITRE IV.5. ETUDE DE LA DISSOLUTION

INTRODUCTION	99
IV.5.1. ETUDE DE DISSOLUTION DES VARIETES CRISTALLINES ET DU DIHYDRATE DE LA CARBAMAZEPINE	100
IV.5.2. DISSOLUTION DE LA CARBAMAZEPINE A PARTIR DES MELANGES PHYSIQUES ET DES COFONDUS	101
IV.5.3. INFLUENCE DES FACTEURS DE FORMULATION ET DE PROCÉDE SUR LA DISSOLUTION	102
IV.5.3.1. Influence de la composition sur la dissolution.	102
IV.5.3.2. Influence du procédé de formulation.	105
a- Influence du mode de refroidissement.	106
b- Influence du broyage.	106
c- Influence du mode d'incorporation.	106
IV.5.4. MECANISME DE DISSOLUTION	108
IV.5.5. MODELISATION	110
CONCLUSION	113
CONCLUSION GENERALE	114

BIBLIOGRAPHIE

GLOSSAIRE

ABREVIATIONS

ANNEXE1 : Diagramme de phase du binaire CBZ-PEG et thermogrammes des différentes préparations de dispersions solides

ANNEXE 2 : Spectres de diffractions des différents mélanges physiques et dispersions solides

ANNEXE 3 : Résultats de solubilité et de dissolutions.

NOMENCLATURE

A : surface de la région soumise à la dissolution	(cm ²)
b : ordonnée à l'origine de l'équation du modèle linéaire	(% massique)
C _{sd} : concentration à saturation du principe actif	(mole/l)
C : concentration du principe actif dans le milieu au temps t	(mole/l)
C _s : solubilité du composé dans le milieu de dissolution	(mole/l)
C _{sc} : concentration à saturation du transporteur	(mole/l)
d : distance entre les plans cristallins	(Å)
D _p : coefficient de diffusion d'un composé	(cm ² /s)
D _c : coefficient de diffusion du transporteur	(cm ² /s)
D _{cd} : coefficient de diffusion du complexe	(cm ² /s)
D _d : coefficient de diffusion du principe actif	(cm ² /s)
dH/dt : flux de chaleur	(J/g.s)
$\frac{dM}{dt}$: vitesse de transfert d'une masse de soluté à travers une barrière	(g/s)
$\frac{dC}{dt}$: taux de dissolution	(mol/l.s)
ΔH _f : enthalpie de fusion	(J/g)
G : énergie de Gibbs	(J/g)
G ₀ : vitesse de dissolution intrinsèque du principe actif	
G _A = vitesse de dissolution observée	(g/s.cm ²)
G _c : vitesse de dissolution du transporteur	(g/s.cm ²)
G _d : vitesse de dissolution du principe actif	(g/s.cm ²)
G _{dmax} = vitesse de dissolution maximale du principe actif	(g/s.cm ²)
H : Fonction d'état enthalpie	(j/g)
h : est l'épaisseur de la couche de diffusion adjacente à la surface du solvant	(cm)
J : représente le flux de matière diffusante	(mole/cm ² .s ou g/cm ² .s),

k_1 : constante de dissociation du complexe	
k_2 : constante de formation du complexe	
k : constante de vitesse	
M : masse moléculaire	(Da)
M_0 : quantité de principe actif (non dissoute) à t égal à zéro	(g)
M_∞ : quantité de principe actif dissoute à un temps infini	(g)
M_t : quantité de principe actif dissoute à un temps t	(g)
N_c : fraction massique du transporteur	(g/100g)
N_d : fraction massique du principe actif	(g/100g)
P : Pression	(Pa)
R^2 : coefficient de corrélation	
S : Entropie	(j/g.°K)
T : Température	(°C ou °K)
t : temps	(s)
x : correspond à la distance traversée par la matière.	(mm)
θ : Angle du faisceau de diffraction.	(°)
λ : Longueur d'onde du faisceau incident,	(nm)

Indices

- c : est associé au transporteur
- d : est associé au principe actif

Tableau 1.1: Liste des techniques analytiques pour la caractérisation des états solides	12
Tableau 1.2 : Principales méthodes de préparation des différents polymorphes et du dihydrate de la carbamazépine.	18
Tableau 1.3 : Principales bandes d'absorbances de la carbamazépine	23
Tableau 2.1 Méthodes pour la caractérisation des dispersions solides	38
Tableau 3.1 : Proportion des préparations des mélanges physiques	55
Tableau 3.2 : Caractérisation des facteurs d'étude	56
Tableau 3.3 : Domaine expérimental de l'étude	57
Tableau 3.4 : Tableau des expériences à réaliser	57
Tab 4.1.1 : Températures de fusion et de transition ainsi que la variation d'enthalpie des diverses modifications de la carbamazépine.	69
Tableau 4.2.1 : Données spectrales de la CBZ commerciale	77
Tableau 4.2.2.: Données spectrales de la CBZ commerciale recristallisée dans le Chloroforme	79
Tableau 4.2.3. Données spectrales de la CBZ commerciale recristallisée dans éthanol –eau	81
Tableau 4.5.1 : Données de modélisation ordre 1	110
Tableau 4.5.2 : Données de modélisation ordre zéro	110
Tableau 4.5.3 : Données de modélisation ordre zéro plus ordonnées à l'origine	110
Tableau 4.5.4 : Données de modélisation Higuchi	110
Tableau 4.5.5 : Données de modélisation Higuchi plus ordonnées à l'origine	111
Tableau 4.5.6 : Données de modélisation loi puissance	111
Tableau 4.5.7 : Données de modélisation dérivé Krosmeier- Peppas	112
Tableau 4.5.8 : données de modélisation Hixson – Crowell	112

LISTE DES TABLEAUX

Figure 1.1 : Diagramme présentant l'ordonnancement des enthalpies libres (G_i) des différentes formes cristallines et l'existence des barrières d'énergie les séparant.	5
Figure 1.2 : Evolution de l'enthalpie libre G et de l'enthalpie H (à pression constante) en fonction de la température T , pour un système constitué de deux polymorphes.	6
Figure 1.3: Solubilités des systèmes constitués de deux polymorphes	8
Figure 1.4 : Les procédés pharmaceutiques utilisés pour la préparation des formes solides	10
Figure 1.5. Structure chimique de la carbamazépine	16
Figure 1.6 : Graphe DSC des polymorphes de la CARBAMAZÉPINE	22
Figure 1.7: Spectres FTIR des différentes formes de carbamazépine	24
Figure 2.1 : Schéma du procédé par cofusion	29
Figure 2.2 : Schéma du procédé de coévaporation	31
Figure 2.3 : Schéma du procédé de coprécipitation	32
Figure 2.4 : Spectre de diffraction X du PEG 6000.	33
Figures 2.5 Schéma d'un diagramme de phase	37
Figure 2.6 : Théorie du film stagnant.	40
Figure 2.7 Représentation schématique du modèle de dissolution pour un système à deux composants	43
Figure 2.8 : Vitesse de dissolution du principe actif en fonction de la composition mesurée à partir des disques à surface constante.	46
Figure 2.9: schéma montrant la libération des particules de principe actif durant le processus de dissolution	47
Figure 3.1: DSC 204 F1 Phoenix	59
Figure 3.2 : Schéma de principe de la mesure DSC	59
Figure 3.3: Informations fournies par une courbe calorimétrique	59
Figure 3.4 : Appareil de diffraction X'Pert Pro Panalytical	60
Figure 3.5 : Goniomètre de la marque Bruker-AXS, type D8	60
Figure 3.6 : Schéma d'un enregistrement de diffractogramme.	60

Figure 4.1.1 : Thermogramme du PEG 6000	64
Figure.4.1.2 : Thermogramme de la forme de la carbamazépine commerciale	65
Figure. 4.1.3 : Thermogramme de la carbamazépine commerciale obtenu après un cycle de chauffage et refroidissement.	66
Figure.4.1.4: Thermogramme de la forme III de la carbamazépine (recristallisation dans l'éthanol).	66
Figure 4.1.5: Thermogramme de la carbamazépine forme I	67
Figure. 4.1.6. : Thermogramme de la forme II de CBZ recristallisé dans le chloroforme	68
Figure 4.1.7 : Thermogramme de la forme dihydrate dissout dans l'eau – éthanol 80%.	68
Figure 4.1.8. Thermogramme d'un mélange physique 20% carbamazépine	70
Figure 4.1.9 : Thermogramme d'un mélange physique 70% carbamazépine	71
Figure 4.1.10 : Thermogramme d'un cofondu obtenu une fusion du mélange eutectique, refroidissement rapide et pulvérisation moyenne	72
Figure 4.1.11 : Thermogramme d'un cofondu d'une composition massique de 70% en carbamazépine refroidissement lent et pulvérisation moyenne	72
Figure 4.2.1 : Spectre de diffraction X du PEG 6000	76
Figure 4.2.2 : Spectre de diffraction X de la Carbamazépine commerciale	77
Figure 4.2.3 : Spectre de diffraction de la carbamazépine recristallisée dans le chloroforme	78
Figure 4.2.4 Superposition des spectres de la carbamazépine recristallisée dans le chloroforme et le THF	78
Figure 4.2.5 Superposition des spectres de diffraction de la carbamazépine recristallisée dans l'hexane et le tétrachlorure de carbone	80
Figure 4.2.6 : Spectre de diffraction de la carbamazépine forme I	80
Figure 4.2.7. CBZ recristallisé dans éthanol / eau.	81
Figure 4.2.8 Spectre de diffraction du mélange physique 30/70	83
Figure 4.2.9 : spectres de diffraction des dispersions solides préparées avec les concentrations eutectiques, par fusion du mélange physique avec un refroidissement lent (image du haut) et refroidissement rapide (image du bas)	84
Figure 4.2.10 spectre de diffraction d'un cofondu 70/30 CBZ/PEG refroidissement lent et broyage moyen	85

Figure 4.2.11. Superposition du spectre de CBZ forme II recristallisé dans chloroforme et cofondu 70/30 CBZ / PEG	86
Figure 4.2.12 Spectre de diffraction d'un cofondu CBZ/PEG (mélange eutectique)	86
Figure 4.2.13. Superposition de spectres de diffraction X d'un mélange eutectique et de la carbamazépine II.	86
Figure 4.2.14. Spectre de diffraction X : Fusion du mélange physique refroidissement lent et pulvérisation moyenne.	87
Figure 4.2.15 : Spectres de diffraction des dispersions solides préparées avec les concentrations eutectiques, par fusion du mélange physique avec un refroidissement rapide et broyage fin et fusion du PEG, refroidissement lent broyage moyen	87
Figure 4.3.1 : spectre infrarouge de la carbamazépine forme III	90
Figure 4.3.2 Spectre infra rouge de la carbamazépine forme II recristallisé dans le chloroforme	91
Figure 4.3.3 Spectre infra rouge du polyéthylène glycol PEG 6000	91
Figure 4.3.4 Spectre infra rouge du mélange physique	92
Figure 4.3.5 Spectre infra rouge d'une dispersion solide	92
Figure 4.3.6. Superposition des spectres d'une dispersion solide, d'un mélange Physique et de la carbamazépine forme III	93
Figure 4.3.7. Superposition des spectres d'une dispersion solide, d'un mélange physique et de la carbamazépine forme III : Agrandissement de la zone d'absorption de la liaison NH (3460 cm^{-1})	93
Figure 4.3.8. Superposition des spectres d'une dispersion solide, d'un mélange physique et de la carbamazépine forme III : Agrandissement de la zone d'absorption de la liaison C=O (1670 cm^{-1})	94
Figure 4.3.9. Superposition des spectres d'une dispersion solide, préparée par fusion du mélange physique refroidissement lent et broyage fin (bleu) et fusion du PEG, refroidissement rapide et broyage moyen (noir)	94
Figure. 4.4.1. Influence du pourcentage de PEG sur la solubilité de la carbamazépine	97
Figure 4.4.2. Influence du pourcentage de PEG sur la solubilité de la carbamazépine en mélange physique et cofondu	97
Figure 4.5.1. Courbes de dissolution des formes III, II et du dihydrate de la carbamazépine	100
Figure 4.5.2. Pourcentage de carbamazépine dissoute en fonction du temps pour la composition massique 7,5% carbamazépine	101

Figure 4.5.3 Pourcentage de carbamazépine dissoute en fonction de temps pour la composition massique 20% CBZ	102
Figure 4.5.4. Pourcentage de carbamazépine dissoute en fonction de temps pour la composition massique 90% CBZ	102
Figure 4.5.5. Influence de la teneur en PEG dans les mélanges physiques et les dispersions solides sur le pourcentage de CBZ dissout à 10mn.	103
Figure 4.5.6. Influence de la teneur en PEG dans les mélanges physiques et les dispersions solides sur le pourcentage de CBZ dissout à 20mn.	104
Figure 4.5.7. Influence de la teneur en PEG dans les mélanges physiques et les dispersions solides sur le pourcentage de CBZ dissout à 30mn.	104
Figure 4.5.8. Pourcentage de dissolution de la CBZ à partir des dispersions solides obtenues par fusion du mélange physique (en fonction du temps chronologique : à gauche, et en fonction du moment de prélèvement : à droite).	105
Figure 4.5.9. Pourcentage de dissolution de la CBZ à partir des dispersions solides obtenues par fusion du PEG et incorporation de la CBZ (en fonction du temps chronologique : à gauche, et en fonction du moment de prélèvement : à droite).	106
Figure 4.5.10 Superposition des profils de dissolutions des courbes extrêmes des dispersions solides obtenues par les différents modes d'incorporation.	107
Figure 4.5.11. Vitesse de dissolution des dispersions solides par fusion du mélange physique en fonction du temps	108
Figure 4.5.12. Vitesse de dissolution des dispersions solides par incorporation du principe actif dans le PEG fondu en fonction du temps	109

INTRODUCTION GENERALE

INTRODUCTION GENERALE

La dissolution d'un principe actif pharmaceutique est un prérequis pour son absorption gastro-intestinale et donc son efficacité. La dissolution d'un principe actif pharmaceutique faiblement hydrosoluble, après une administration orale, est souvent lente et non reproductible à cause de l'environnement aqueux du suc gastro-intestinal.

La biodisponibilité orale de ce type de principes actifs, peut être améliorée en augmentant sa vitesse de dissolution.

L'application du procédé de dispersion solide est l'une des stratégies mises en œuvre pour augmenter la vitesse de dissolution des principes actifs lipophiles dans un environnement aqueux. Ce procédé consiste à incorporer des particules d'un vecteur hydrophile au principe actif lipophile. Plusieurs procédés d'incorporation et d'obtention des mélanges binaires sont rapportés par les auteurs et l'on citera parmi eux le procédé de cofusion.

Par ailleurs, les opérations unitaires pharmaceutiques peuvent avoir des conséquences dramatiques en terme de biodisponibilité et de stabilité des principes actifs polymorphes.

En effet, les différences de propriétés physico-chimiques entre deux polymorphes engendrées par les différences de structures, suite à une opération de procédé pharmaceutique, peuvent avoir des effets irréversibles sur la forme pharmaceutique finale.

Sur le plan pharmaceutique, le polymorphe actif n'est pas forcément la forme thermodynamiquement stable. Dans ce cas, il faut pouvoir maîtriser d'une part l'apparition des cristaux de la forme souhaitée et d'autre part, éviter leur évolution vers une autre forme.

D'autre part, les mécanismes gouvernant l'augmentation de la vitesse de dissolution des dispersions solides restent inexpliqués ; les publications concernant l'augmentation de la dissolution sont nombreuses, mais peu d'entre elles se sont intéressées à l'étude du mécanisme et des paramètres dominants la dissolution. De la même manière, le contrôle de la vitesse de dissolution des produits est indispensable, car ces propriétés conditionnent la biodisponibilité des médicaments, notamment pour des composés hydrophobes.

Dans ce cadre, nous proposons d'apporter une contribution pour l'amélioration de la solubilité et de la dissolution de la carbamazépine, un principe peu hydrosoluble, présentant un phénomène de polymorphisme ; cet antiépileptique majeur est classé comme le meilleur anticonvulsivant vendu dans le monde, et ceci grâce à son profil thérapeutique favorable.

Les comprimés conventionnels de carbamazépine présentent un pic de concentration plasmatique variant de 4 à 32 h, à cause de son absorption irrégulière et retardée, attribuée à sa faible dissolution. L'absorption de la carbamazépine de l'appareil gastro-intestinal est décrit comme ayant une vitesse de dissolution limitée.

Le principal objectif de ce travail est de chercher les possibilités d'améliorer la dissolution de la carbamazépine à travers l'optimisation du procédé de dispersion solide en utilisant le polyéthylène glycol PEG 6000, un polymère hydrophile, comme véhicule. En effet, l'amélioration des caractéristiques de dissolution de la carbamazépine peut augmenter la vitesse et/ou le degré de son absorption, après une prise par voie orale, améliorant ainsi sa biodisponibilité.

Ce mémoire est divisé en quatre chapitres :

Le premier chapitre est consacré à une étude bibliographique des différents aspects théoriques et pratiques répondant aux problématiques du polymorphisme en milieu pharmaceutique, en mettant l'accent notamment sur l'influence des procédés pharmaceutiques sur les modifications de phases. Cette partie regroupe les différents aspects cinétiques et thermodynamiques de la cristallisation des polymorphes, ainsi que les outils d'analyse utilisés (diffraction des rayons X sur poudre, spectroscopie infra rouge, analyse calorimétrique différentielle. . .) pour l'identification et la caractérisation des formes cristallines.

Nous présenterons les méthodes spécifiques mises en oeuvre pour formuler et caractériser les différentes formes cristallines de la carbamazépine, le principe actif choisi pour mener ce travail.

Dans le chapitre II, nous avons fait une synthèse bibliographique sur les procédés de dispersion solide utilisés pour l'amélioration de la solubilité des formes orales. L'optimisation du procédé est envisagée en étudiant l'influence des conditions opératoires dans une installation de laboratoire. Nous avons fait varier différents facteurs de procédé (mode d'incorporation, procédé de fusion, vitesses de refroidissement, et enfin broyage) pour étudier leur influence sur les réponses retenues (analyse calorimétrique différentielle, diffraction des rayons X, spectrophotométrie dans l'infra-rouge et pourcentage de dissolution).

La cinétique de dissolution du principe actif à partir des dispersions solides est également abordée en mettant en exergue les différents types de mécanismes et les modèles associés pour les expliquer.

Le chapitre III décrit le matériel et les opérations unitaires pharmaceutiques mises en oeuvre pour la formulation des dispersions solides. Le nombre d'expériences à réaliser est retenu selon un plan factoriel complet à deux niveaux.

Nous avons par ailleurs caractérisé les matières premières composant le mélange binaire, les quatre formes polymorphes du principe actif, ainsi que les différents mélanges binaires constituant les mélanges physiques et les dispersions solides, par les diverses techniques d'analyse retenues, à savoir l'analyse calorimétrique différentielle, la diffraction des rayons X sur poudre et l'infra rouge à transformée de fourrier.

Nous avons également étudié la solubilité de la carbamazépine seule et en mélange à des concentrations croissantes du polymère hydrophile

De plus, nous avons déterminé le pourcentage de dissolution du principe actif dans un milieu aqueux pH 1,2 simulant le suc gastrique, des formulations obtenues.

Dans le chapitre IV, nous présenterons et exploiterons les résultats obtenus. L'influence des différentes opérations unitaires pharmaceutiques du procédé de formulation des dispersions solides, sur la forme polymorphe obtenue, mais aussi sur la qualité biopharmaceutique et physico-chimique des produits formés est étudiée.

L'étude biopharmaceutique nous permettra de déterminer la cinétique de libération du principe actif de la matrice polymérique d'une part, et de mettre en évidence les différents phénomènes et mécanismes qui gouvernent cette libération ; cette étude est suivie d'une contribution à la modélisation afin de déterminer la loi qui régit cette diffusion.

Enfin, nous concluons ce mémoire, par une synthèse des résultats obtenus et des orientations pour les travaux futurs.

CHAPITRE I

POLYMORPHISME DES MEDICAMENTS

INTRODUCTION

Le phénomène de polymorphisme a été mis en évidence pour de nombreuses substances actives. Dans le domaine pharmaceutique, le polymorphisme concerne plus de 80% des molécules de principe actif. Les différences de propriétés physico – chimiques engendrées par les diverses structures peuvent avoir des conséquences dramatiques en terme de biodisponibilité, de procédé pharmaceutique, de stabilité, etc. C'est pourquoi l'industrie pharmaceutique porte un intérêt croissant sur la compréhension des relations entre les propriétés de l'état solide et les comportements des principes actifs.

L'objectif de ce chapitre est de présenter à partir des travaux de la littérature la problématique du polymorphisme dans l'industrie pharmaceutique, en mettant notamment l'accent sur le polymorphisme cristallin et les différents mécanismes de transformation, particulièrement durant les opérations unitaires pharmaceutiques.

Dans la première partie de ce mémoire, le polymorphisme est abordé en développant ses aspects thermodynamiques et cinétiques. L'influence des procédés pharmaceutiques sur les modifications de phase est largement développée ; nous montrerons que certains paramètres de procédés peuvent modifier dramatiquement l'activité, et la biodisponibilité des médicaments. Enfin, pour conclure cette partie, nous nous proposons de développer les méthodes de caractérisation spécifiques aux formes polymorphes.

Le choix du principe actif étudié s'est porté sur la carbamazépine, un produit à activité anticonvulsivante, connu pour sa faible solubilité, et l'existence de quatre formes polymorphes anhydre et une forme dihydrate.

I. GENERALITES SUR LE POLYMORPHISME

Une grande majorité des médicaments prescrits concerne l'absorption par voie orale à partir des formes pharmaceutiques solides. Les caractéristiques physiques des poudres entrant dans la formulation, vont donc jouer un rôle essentiel dans l'aptitude qu'aura une forme pharmaceutique à être fabriquée de façon reproductible. Mais au-delà de cette conséquence éminemment industrielle, les caractéristiques physiques d'une molécule à l'état solide vont influencer, parfois de façon décisive, sa réactivité physico-chimique, donc sa stabilité, sa solubilité à saturation et sa cinétique de dissolution dans un milieu liquide donné avec une éventuelle conséquence sur sa biodisponibilité.

Toutes ces exigences pharmaceutiques, aptitude à la fabrication, stabilité, biodisponibilité, cinétique de dissolution, sont toutes ou en partie sous l'influence majeure de deux caractéristiques physiques de la poudre, la structure cristalline, à l'origine du polymorphisme, et la morphologie externe des particules, y compris ses états de surface, sa porosité, avec comme paramètre associé la distribution granulométrique.

Ces deux caractéristiques sont l'aboutissement de la cristallisation qui correspond à l'apparition d'une phase solide plus ou moins organisée à partir d'une solution sursaturée d'une molécule dans un solvant donné sous l'effet d'une fluctuation locale de densité [1,2].

La notion de polymorphisme a été introduite pour la première fois lors de la cristallisation du carbonate de calcium qui cristallise sous trois formes différentes: la vaterite (maille hexagonale), l'aragonite (maille orthorhombique) et la calcite (forme stable, maille rhomboédrique) [3]. Ce n'est qu'en 1965, qu'une définition rigoureuse du polymorphisme fut donnée par Mc Crone [4] qui définit le **polymorphisme comme la possibilité qu'ont les molécules d'exister à l'état solide** suivant une même structure primaire, **sous au moins deux structures cristallines distinctes** en fonction de la température. Cependant, il faut compléter cette définition en précisant que les systèmes polymorphes possèdent des caractéristiques physico chimiques identiques en solution, à l'état fondu et bien sûr à l'état de vapeur [5-7]. Lorsque les mailles cristallines incorporent des molécules de solvant, ces polymorphes sont considérés comme des pseudo polymorphes ou des solvates.

Au sens de la thermodynamique, chaque forme cristalline correspond à une phase stable ou à une phase métastable. A une température et à une pression donnée, les formes cristallines d'un composé présentent des stabilités thermodynamiques différentes ; la forme stable est celle qui présente la moindre valeur de l'enthalpie libre et la moindre tension de vapeur.

Le problème du polymorphisme est important en technologie pharmaceutique tant au niveau de l'identification du composé, à partir des normes de la pharmacopée (température de fusion, solubilité, etc.), qu'au cours des études de pré formulation par le choix judicieux de la variété cristalline la mieux adaptée à une thérapeutique, dans la mesure où elle est suffisamment stable pour assurer sa conservation.

Les variations de solubilité des différentes variétés cristallines d'un même principe actif et leur incidence sur la vitesse de dissolution, la transformation d'une forme stable en une forme métastable lors de la formulation ont été démontrées dans différentes études [8-17].

II. ASPECTS FONDAMENTAUX DU POLYMORPHISME

La propriété physique la plus importante pour un principe actif polymorphe est sa stabilité thermodynamique. Cette propriété influence le choix de la meilleure forme cristalline pour le développement d'un médicament.

II.1 STABILITE DES POLYMORPHES :

D'un point de vue thermodynamique, toute molécule devrait exister à la pression P et à la température T considérées, sous la forme cristalline ayant l'enthalpie libre de Gibbs G la plus faible et correspondant en général à l'empilement le plus compact [18].

Concernant le polymorphisme, le point clef à bien comprendre est que, si une molécule peut cristalliser suivant i formes différentes, chacune d'elle sera caractérisée à une température T et sous une pression P, par une énergie libre de Gibbs G qui sera différente pour chacune des formes et donnera lieu à une suite d'inégalités $G_1 > G_2 \dots > G_i$ (à P et T données), tel que représente la figure 1.1.

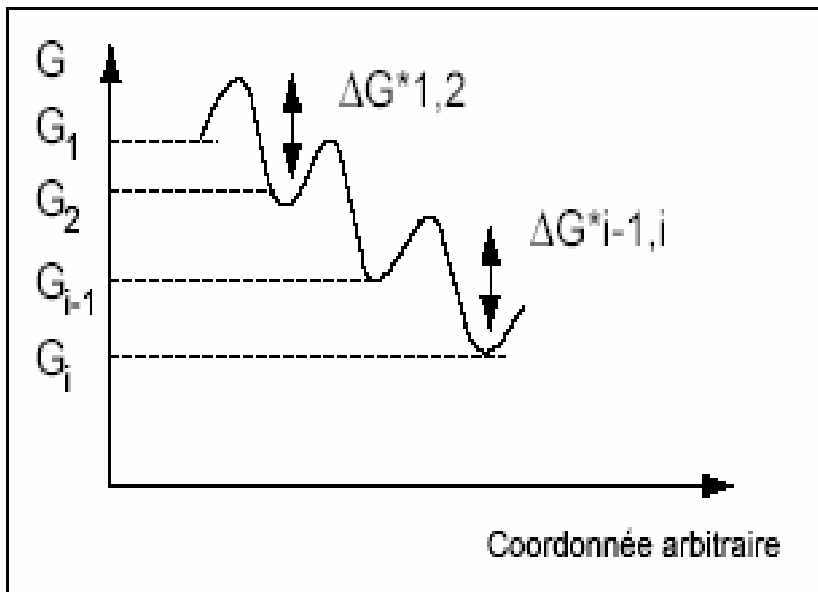


Figure 1.1 : Diagramme présentant l'ordonnement des enthalpies libres (G_i) des différentes formes cristallines et l'existence des barrières d'énergie les séparant.

Au cours du processus de cristallisation, la molécule partant d'un état sursaturé passera par différents états d'énergies intermédiaires correspondant à des organisations cristallines différentes avant d'atteindre son état d'énergie G le plus bas, donc le plus stable, générant la forme cristalline la plus stable [19-20].

D'après le critère général de la stabilité thermodynamique d'un système, seul celui pour lequel G est le plus faible devrait exister (ici état i correspondant à G_i).

En fait, comme dans toute réaction conduisant d'un certain état thermodynamique i-1 à un autre état i pour un système donné, une énergie libre d'activation ΔG^{*}_{i-1} doit être fournie à celui-ci qui va, suivant des lois diverses, type Arrhenius, Eyring et autres, régler la cinétique de la transformation.

Le classement des G_i va se trouver modifié suivant les températures et les pressions considérées. L'étude de la stabilité des formes en fonction de T et P constitue à proprement parler l'étude thermodynamique du polymorphisme [9].

II.2 STABILITE THERMODYNAMIQUE DES POLYMORPHES

Pour comparer les propriétés thermodynamiques de deux polymorphes (notés A et B), les variations respectives d'enthalpie libre, d'entropie et d'enthalpie peuvent être considérées :

$$\Delta G_{AB} = G_B - G_A \quad (1.1)$$

$$\Delta S_{AB} = S_B - S_A \quad (1.2)$$

$$\Delta H_{AB} = H_B - H_A \quad (1.3)$$

Afin de déterminer la stabilité des polymorphes, ainsi que le sens de la transformation polymorphique (à température et pression constante), il est nécessaire d'étudier la variation d'enthalpie libre donnée par l'équation :

$$\Delta G_{AB} = \Delta H_{AB} - T\Delta S_{AB} \quad (1.4)$$

La figure 1.2 représente l'évolution des grandeurs thermodynamiques G et H en fonction de la température pour deux polymorphes notés A et B. Les courbes d'enthalpie libre se croisent en un point T_t (température de transition). En ce point, les enthalpies libres sont identiques et les deux polymorphes sont à l'équilibre ($\Delta G = 0$) ; pour cette même température, $H_B > H_A$ et donc, $S_B > S_A$.

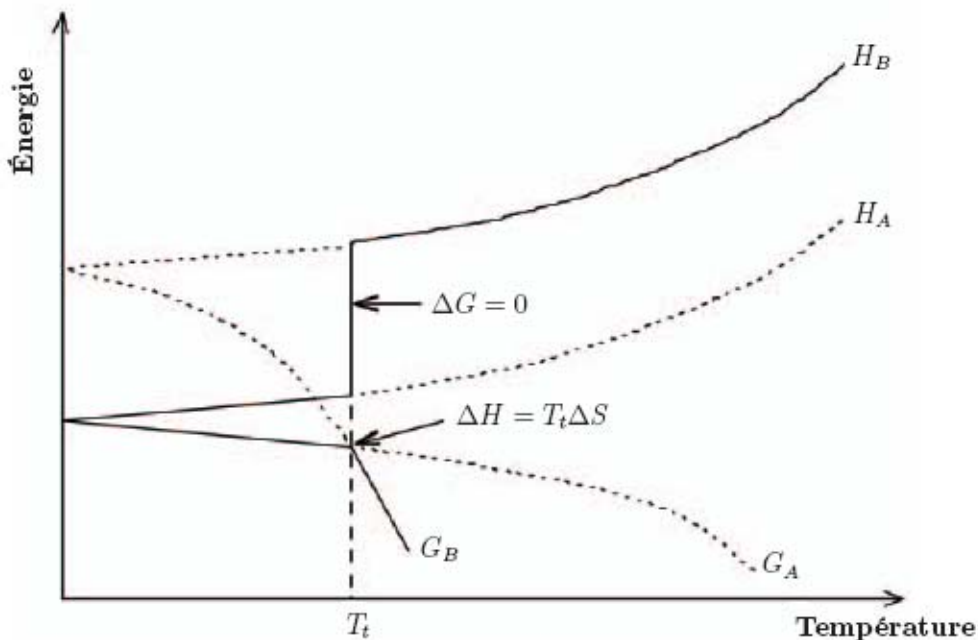


Figure 1.2 : Evolution de l'enthalpie libre G et de l'enthalpie H (à pression constante) en fonction de la température T, pour un système constitué de deux polymorphes.

En dessous de la température T_t , le polymorphe A est le plus stable (car $G_A < G_B$); par contre au delà de cette température, c'est le polymorphe B le plus stable ($G_B < G_A$). Par conséquent, pour des conditions de température et de pression définies, il ne peut exister qu'un seul polymorphe stable, et les autres sont dits « instables ». Cependant, si la vitesse de transformation de la phase instable vers la phase stable est infiniment lente, alors ce polymorphe est dit « métastable ». En résumé, le polymorphe le plus stable est celui dont l'enthalpie libre, l'activité, la solubilité, la vitesse de décomposition ... sont les plus faibles.

II.3. TRANSITION DE PHASES.

Les types de phases peuvent être classés en deux catégories: cristalline et amorphe. Ces différentes phases solides ont des propriétés physiques, chimiques, et mécaniques uniques. Souvent, ces propriétés sont liées les unes aux autres. Par exemple, une phase avec la plus haute activité thermodynamique aura généralement la plus haute solubilité apparente dans un

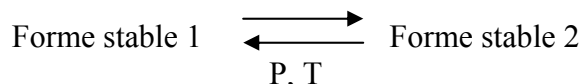
solvant donné, et une plus haute vitesse de dissolution dans ce solvant. La plus haute activité thermodynamique implique une plus grande réactivité, et par conséquent, une stabilité moindre à l'état solide [21]. Bien que les exceptions existent, la stabilité chimique et thermodynamique suivent généralement le même ordre pour les phases solides. Par exemple, la matière amorphe est habituellement plus réactive que son équivalent cristallin dans l'état solide à cause de sa plus haute activité thermodynamique. De plus, les matières amorphes sont considérablement plus hygroscopiques lorsqu'elles sont exposées à un environnement humide, et l'humidité absorbée agit comme un plastifiant qui mène à une augmentation accrue de la mobilité moléculaire. En conséquence, après une exposition à l'humidité, la stabilité chimique d'une matière amorphe est inférieure à celle de la phase cristalline [22- 24].

Par ailleurs, le processus de transformation d'un polymorphe à un autre est connu sous le nom de « transition de phase », qui peut aussi se produire pendant le stockage ou la fabrication. Si le changement de phase est réversible, les deux polymorphes sont énantiotropes et l'énergie de transition en chauffant est endothermique. Si le changement de phase est irréversible, les deux polymorphes sont monotropes; une seule forme est stable indépendamment de la température, et de la transformation de la forme métastable à la forme stable est exothermique [21].

II.3.1 ÉNANTIOTROPIE ET MONOTROPIE

II.3.1.1. Transitions énantiotropiques.

D'après les considérations précédentes, et en se reportant à la figure 1.2, le polymorphe A est stable en dessous de la température de transition (i.e. il a la plus faible enthalpie libre), tandis qu'au delà de cette température, c'est le polymorphe B le plus stable. On dit que ces deux polymorphes sont énantiotropes. Pour un tel système, la transformation est réversible. En effet, à une certaine température, les courbes d'enthalpie libre des deux polymorphes se croisent avant que le point de fusion ne soit atteint.



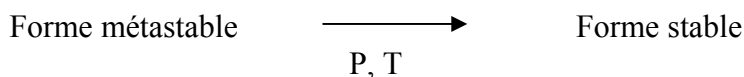
Pour chaque valeur de la pression P, on peut définir une température de transition T à laquelle les deux phases sont en équilibre car elles possèdent la même enthalpie libre G.

II.3.1.2. Transition monotrope

La figure 1.3 représente les phénomènes de monotropie (1.3 (a)) et d'énantiotropie (1.3 (b)) en terme de solubilité. Pour un système monotrope, la stabilité relative des deux polymorphes est indépendante de la température (les courbes de solubilité ne se croisent pas).

Pour les systèmes énantiotropes, la température de transition peut être considérée au point d'intersection des deux courbes de solubilité.

Lorsqu'une forme métastable évolue de façon irréversible vers la forme stable, ou vers une autre forme métastable, on parle de transition monotrope.



Ce schéma montre qu'à pression P et température T , une modification métastable se transforme en la forme stable. La transformation inverse (forme stable- forme métastable) n'est jamais observée dans les mêmes conditions, car la forme métastable possède une enthalpie libre G plus élevée que celle de la forme stable.

Quand un polymorphe métastable est employé, une transition polymorphique vers le polymorphe stable peut avoir lieu pendant le procédé. Mettre sous contrainte un tel système avec des forces mécaniques (séchage, broyage ou compactage) ou thermiques accélère les transitions polymorphiques vers le système le plus stable.

Les transitions polymorphiques du polymorphe stable au polymorphe métastable peut avoir lieu seulement à travers la fusion ou la mise en solution [25].

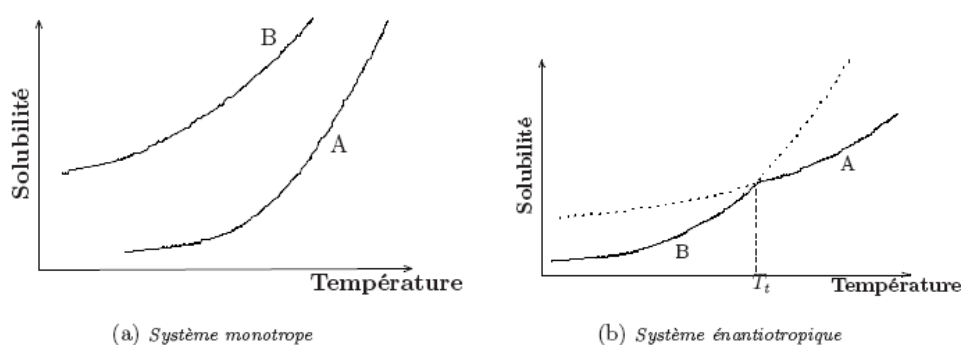


Figure 1.3: Solubilités des systèmes constitués de deux polymorphes

III. MODIFICATIONS POLYMORPHIQUES DUES AU PROCEDE

Lorsqu'une phase solide d'une substance active ou d'un excipient cristallin dans une formulation solide est soumise à une variété d'opérations unitaires pharmaceutiques pendant la mise en forme du médicament, plusieurs transitions de phases peuvent avoir lieu incluant des interconversions de polymorphes, de solvates / hydrates, et de formes amorphes.

Les différences de formes cristallines sont connues pour influencer les propriétés physiques, chimiques, et mécaniques des solides [21].

Même si l'identification et la caractérisation des formes cristallines sont réalisées et que la forme cristalline appropriée est sélectionnée pour le développement, il est important de s'assurer que la forme cristalline dans le produit fini reste inchangée.

Pendant la production des formes pharmaceutiques, certaines opérations unitaires telles que le chauffage, le broyage, ou encore la granulation peut présenter des conditions favorables pour un changement de la forme cristalline. C'est ainsi qu'on doit tenir compte des possibilités de modifications de la forme cristalline pendant les opérations de formulation dans le procédé de fabrication [21].

Les principales opérations unitaires utilisées pour la fabrication des formes sèches sont résumées dans la figure 1.4. Les impacts de ces procédés sur les éventuelles transformations de phases sont décrits ci-après.

Morris et coll [11], ont introduit des approches théoriques aux transformations de phases pendant le traitement des médicaments.

Les opérations pharmaceutiques, par les contraintes de cisaillement qu'elles engendrent, entraînent un glissement des plans cristallins. Cette déformation plastique est rendue possible par les défauts cristallins déjà présents (les dislocations) qui représentent des points de moindre résistance, mais elles entraînent également la multiplication de ces défauts.

Un cristal réel contient de 10^3 à 10^6 dislocations par cm^2 , alors qu'après déformations la densité des dislocations se situe entre 10^7 à 10^{12} par cm^2 . Il y a donc accroissement de la désorganisation de la structure cristalline.

Le traitement mécanique peut conduire jusqu'à une destruction quasi totale du réseau cristallin, c'est-à-dire à une amorphisation du produit, qui devient ainsi plus instable, avec le risque de se transformer dans la forme initiale ou une autre forme différente [21].

III.1. MICRONISATION/ BROYAGE :

En technologie pharmaceutique, le degré de division des solides [21], c'est-à-dire leur granulométrie a souvent une très grande importance sur la vitesse de dissolution, l'homogénéité et la stabilité des mélanges de poudre ou de granules, le pouvoir adsorbant des poudres, la biodisponibilité des principes actifs, etc.

La première étape pendant la production pharmaceutique d'une forme solide nécessite souvent la réduction de la taille des particules. La réduction de la taille des particules facilite les opérations unitaires suivantes et permet d'améliorer les propriétés du produit (par exemple morphologie /fluidité, ségrégation minimisée, uniformité améliorée, augmentation de la surface de contact, etc.). Le principal moyen pour accomplir la réduction de la taille des particules est le broyage qui implique des contraintes de cisaillement, de compression, ou d'usure des particules du médicament. Le broyage, par la contrainte mécanique qu'il engendre, génère souvent de la chaleur, qui peut induire des changements de phase, telles que les transitions polymorphiques, la déshydratation, ou la vitrification par des mécanismes de fusion ou de transition de phase. Le taux et l'ampleur de ces changements de phase dépendront des caractéristiques de la phase solide originale, du type de broyeur et des conditions utilisées.

La division mécanique d'une particule solide peut se faire par différents mécanismes tels que la compression, la percussion aux chocs, l'abrasion, le cisaillement, l'arrachement, ... etc. Ceux-ci peuvent être mis en oeuvre séparément ou simultanément dans les différents appareils de broyages (meules verticales ou horizontales, concasseurs à mâchoires, broyeur à cylindres cannelés ou non, à marteaux, microniseurs à air comprimé, etc.).

III.2. GRANULATION.

Avant qu'une poudre ne soit comprimée ou remplie dans une gélule, elle doit posséder plusieurs caractéristiques physiques telles que la fluidité, la cohésion, la compressibilité et lubrification. Comme la plupart des matières possèdent rarement ces propriétés, les procédés de granulation sont utilisés pour obtenir les caractéristiques exigées. Il existe deux principaux procédés pour la préparation de granules pour compression ou pour la fabrication de gélules: (1) granulation par voie humide et (2) granulation par voie sèche. Les autres procédés de granulation incluent le séchage par atomisation (spray drying) et la granulation par fusion (melt granulation), tel que la pelletisation par cisaillement, shear melt pelletization, spray-congealing, et melt-extrusion.

Du fait de son utilisation dans le procédé de préparation des dispersions solides, nous nous intéresserons pour cette étude, seulement au procédé de la granulation par fusion.

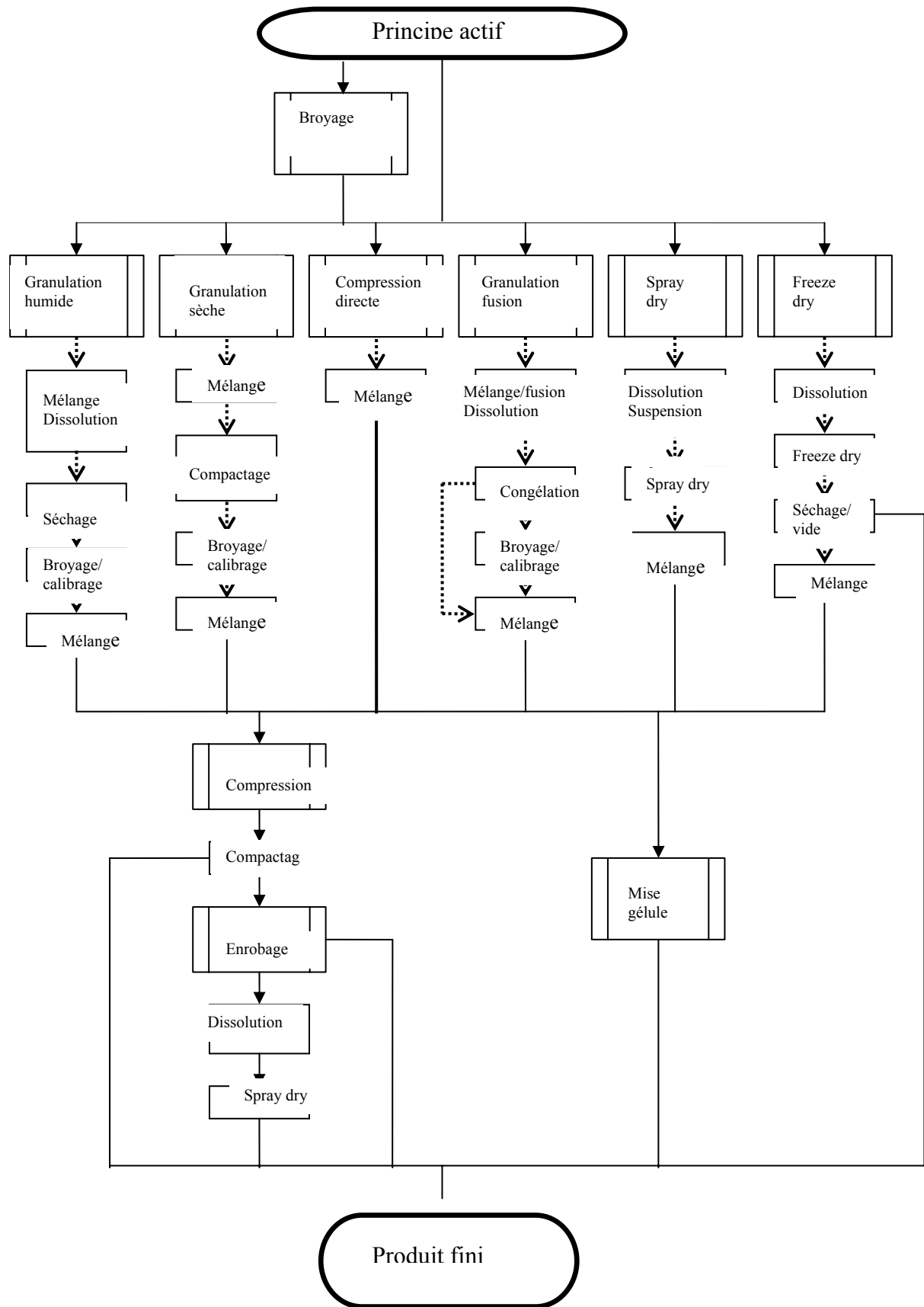


Figure 1.4 : Les procédés pharmaceutiques utilisés pour la préparation des formes solides selon [21]

La granulation par fusion consiste à faire fondre partiellement ou complètement le(s) excipient (s), puis à introduire le principe actif et les autres excipients et réaliser la granulation ; celle-ci est suivie d'un refroidissement ou congélation. Durant ce procédé, le principe actif est soumis à la chaleur et peut être partiellement ou complètement dissout dans l'excipient fondu. Si le point de fusion est relativement faible, ou la température de chauffage est suffisamment élevée, le principe actif peut fondre durant l'opération. Le principe actif partiellement ou complètement fondu peut également servir de liant ou de vecteur pour la congélation.

Le refroidissement peut induire des transitions de phase dans l'état solide ou durant le mécanisme de fusion. Ce procédé est parfois utilisé pour préparer des dispersions solides amorphes ou cristallines, permettant ainsi des transformations de phase durant le mécanisme de fusion ; il est possible que le principe actif précipite en phase amorphe ou en cristal métastable selon la loi d'Ostwald des états de la matière [21].

III.3. MELANGE

L'opération de mélange consiste à séparer les uns des autres, différents grains d'une poudre par brassage avec les particules d'une autre poudre, jusqu'à l'obtention d'une phases homogène, de composition constante par répartition régulière des grains des deux poudres.

Cette opération, qui ne réduit pas la dimension propre des différents grains, permet leur dilution en réalisant une interpénétration naturelle des particules entre elles selon l'état physique des constituants, le produit obtenu est une solution vraie ou colloïdale, une émulsion, une suspension ou une poudre composée .

III.4. COMPRESSION ET MISE EN GELULE

Les granulés lubrifiés sont soit comprimés soit remplis dans des gélules. Durant la compression, les granulés peuvent être soumis aux forces de compression aussi élevées que 40 kN avec des temps d'arrêt de l'ordre de quelques millisecondes. Une énergie de cette magnitude peut causer des changements de la phase solide dans le principe actif ou les excipients par les mécanismes de transition des états solides. Les changements de phase sont rarement rencontrés pendant le remplissage de gélule parce que le solide n'est soumis qu'à de minimes perturbations thermiques et mécaniques [21].

IV. TECHNIQUES DE CARACTERISATION

A l'heure actuelle, les chercheurs disposent d'une gamme importante de méthodes analytiques pour mener à bien des études de caractérisation.

Cette partie est donc consacrée exclusivement à la description et à l'application des techniques et des méthodes que nous avons utilisés lors de la caractérisation des polymorphes de notre principe actif.

Par ailleurs, les méthodes les plus communes, leur avantages et inconvénients sont résumés dans le tableau I.1.

Tableau 1.1: Liste des techniques analytiques pour la caractérisation des états solides [21]

Technique	Avantage(s)	Inconvénient(s)
Diffraction des rayons X sur poudre (XRPD)	Meilleure technique pour l'identification de phases. Montre en général des modifications significatives des formes du cristal.	Orientation préférentielle ; interférence des excipients cristallins. Seuil de détection.
Diffraction des rayons X sur monocristal.	Etude et compréhension de la structure	Difficulté de préparer le monocristal.
Analyse thermique différentielle (ATD)	Petite taille d'échantillon ; information sur les transitions de phases ; information sur les interactions avec les excipients.	« Boîte noire » ; pas d'informations sur la nature de la transition ; interférence des excipients amorphes et cristallins.
Analyse thermogravimétrique (TGA)	Informations quantitatives sur les stoechiométries des solvates/ hydrates.	Utile seulement pour hydrates et solvates ; interférence des excipients contenant l'eau.
Moyen infra rouge	Méthode d'identification de phases complémentaire ; possibilité de voir les différents états de l'eau; taille d'échantillon très faible si couplé à la microscopie.	Interférence de l'humidité ; interférence des excipients.
Proche infra rouge	Méthode d'identification de phases complémentaire ; possibilité de pénétrer dans les contenants ; possibilité de voir les différents états de l'eau.	Faible intensité ; pente de la ligne de base significative ; les différences peuvent être très subtiles ; interférence des excipients.
Raman	Méthode d'identification de phases complémentaire ; taille d'échantillon très faible ; possibilité de pénétrer dans les contenants ; interférence minimale de l'eau.	Interférence des excipients.
Microscope à polarisation	Information sur la morphologie et taille du cristal ; information qualitative de la morphologie.	Interférence des excipients.
Hot stage microscopy (HSM)	information sur les transitions de phases	Interférence des excipients.

IV.1 LA CRISTALLOGRAPHIE : ÉTUDE DE L'ARRANGEMENT CRISTALLIN

La cristallographie aux rayons X, réalisée soit sur un cristal isolé soit sur une poudre, permet essentiellement d'analyser la structure élémentaire du cristal, c'est donc une technique particulièrement appropriée pour l'étude des polymorphes et des solvates.

IV.1.1 Diffraction aux rayons X sur un monocristal

L'arrangement tridimensionnel des atomes dans une structure cristalline est capable de diffracter une lumière dont la longueur d'onde est du même ordre de grandeur que la longueur périodique du réseau moléculaire. Cette période est de l'ordre de 10^{-10} m et correspond à la longueur d'onde des rayons X. Toutes les techniques de diffraction des rayons X sont basées sur la loi de Bragg qui décrit la diffraction d'un rayon X monochromatique incident à la surface d'un plan constitué d'atomes :

$$n\lambda = 2d \sin(\theta) \quad (1.6)$$

avec n représentant l'ordre du réseau de diffraction, et d la distance entre les plans cristallins. La détermination expérimentale des angles de réflexion et de diffraction permet de calculer les paramètres de maille du réseau cristallin, et les intensités associées permettent de déterminer la structure atomique du cristal [18].

C'est pourquoi l'utilisation de cette technique s'est largement répandue. On peut trouver dans la littérature de nombreux exemples d'utilisation de la diffraction des rayons X pour caractériser non seulement les différentes structures cristallines mais aussi pour identifier les origines de ces différences : liaisons hydrogène, arrangement de différents conformères, conformation moléculaire, torsion de liaisons [26-30].

Cependant, bien que cette méthode soit la plus précise, la nécessité d'avoir un échantillon de très bonne qualité (cristal parfait) limite son champ d'applications à des cristaux isolés de grande pureté (monocristaux). C'est pourquoi on a recours, la plupart du temps, à des techniques alternatives pour caractériser des solides qui ne sont pas parfaitement cristallins ou purs (XRD sur poudre, RMN, Spectroscopie ...).

IV.1.2 Rayons X sur des poudres (Powder X.R.D.)

La technique repose sur un relevé goniométrique des angles et des intensités des raies de diffractions. Au goniomètre est couplé un monochromateur. Cette méthode est basée sur le principe que lorsqu'un rayonnement X incident sur un des plusieurs plans réticulaires d'un réseau cristallin, il est diffracté selon des directions privilégiées.

Le cliché XRPD (X ray Powder Diffraction) est donc constitué d'une série de pics détectés pour chaque angle caractéristique. Ces angles et leurs intensités relatives peuvent être corrélés, à partir de la loi de Bragg (Eq.1.6) à l'espacement des plans cristallins pour fournir une caractérisation cristallographique complète de l'échantillon.

Pour une substance cristalline, le spectre de diffraction dépend de la dimension de la maille cristalline, ainsi que de l'arrangement des atomes, ions ou molécules qui la constituent. Toute espèce cristalline (atomique ou moléculaire) présente un profil de diffraction dont le nombre, l'emplacement et l'intensité des raies sont spécifiques à sa structure cristalline. L'application de la méthode radiocristallographique des poudres pour la caractérisation des variétés cristallines d'un principe actif ou d'un excipient, ainsi que pour la détermination de la nature physique (cristalline ou amorphe) d'une dispersion solide, est couramment mise en œuvre dans la recherche pharmaceutique. Elle présente, en outre, l'avantage de ne pas détruire l'échantillon [25].

IV.2 SPECTROSCOPIE : ÉTUDE DE L'ARRANGEMENT MOLECULAIRE

La spectroscopie est l'analyse de radiations émises, absorbées ou diffusées par les molécules. En complément des méthodes de diffraction aux rayons X, sensibles aux interactions à « longues échelles » (paramètres de mailles unitaires), la spectroscopie est sensible aux interactions « courtes échelles » (influence de la maille unitaire sur les liaisons) dans les solides [18].

La spectroscopie IR est basée sur le fait que toutes les liaisons d'une molécule vibrent. Ces vibrations peuvent être excitées par l'absorption de radiations électromagnétiques et l'observation des fréquences d'absorption donne des informations précieuses sur l'identité de la molécule et fournit des informations quantitatives sur la flexibilité des liaisons.

Les nombres d'ondes associés aux divers modes de vibrations des composés chimiques sont compris entre $400 - 4000 \text{ cm}^{-1}$. Ces modes peuvent être directement observables sur leur spectre infrarouge. Le spectre IR d'un solide reflète donc les détails de la structure cristalline.

L'acquisition d'un spectre de grande qualité nécessaire à la caractérisation des polymorphes et des solvates est réalisée grâce aux méthodes FTIR (Infra Rouge à Transformée de Fourier). Cette approche minimise les problèmes de transmission et d'atténuation du faisceau.

Quelquefois, les spectres FTIR de composés polymorphiques sont très similaires, indiquant que le mode de vibration des molécules n'est pas directement affecté par les différences de structures cristallines. Dans la majorité des cas, les spectres FTIR des systèmes polymorphes diffèrent de manière significative et cette technique a été proposée pour réaliser un suivi en ligne de la cristallisation des polymorphes [31-32].

La spectroscopie à température variable peut être un outil puissant pour l'étude des transitions de phases et/ou des processus de désolvatation.

Contrairement à la diffraction des rayons X, qui donne l'arrangement des molécules au sein du réseau cristallin, la spectroscopie vibrationnelle IR donne des informations sur l'influence du réseau cristallin sur les différents modes de vibration des liaisons de la molécule.

IV.3 METHODES THERMO ANALYTIQUES : ÉTUDE DES TRANSITIONS

L'analyse thermique comprend une famille de techniques analytiques, qui permet de mesurer une propriété physique (perte de masse, propriétés dimensionnelles, flux de chaleur, conductivité thermique...) en fonction de la température et du temps. L'échantillon est soit chauffé, soit refroidi, soit maintenu à température constante lorsque l'on étudie ses propriétés thermophysiques. L'analyse thermique peut être utilisée pour caractériser les propriétés telles que la pureté, le polymorphisme et métastabilité, les diagrammes de phases, la cinétique, le dosage des hydrates, l'influence des additifs, l'étude de l'état amorphe,... [33-34]

Les deux techniques les plus utilisées pour la caractérisation des solides en milieu pharmaceutique sont la calorimétrie différentielle à balayage (DSC) et la thermogravimétrie (TG), en fonction du type de transition de phase subie durant le chauffage (fusion, désolvatation, transition solide –solide, cristallisation et transition vitreuse). La DSC mesure la réponse de l'échantillon en terme de flux de chaleur, tandis que la thermogravimétrie mesure la perte de masse en fonction de la température et du temps.

La température de fusion constitue le plus souvent un critère d'identité pour les substances minérales ou organiques, mais elle ne suffit pas à l'identification d'une substance si elle n'est pas couplée à une analyse radiocristallographique [9].

Au cours d'un balayage thermique programmé, les substances chimiques présentent un comportement spécifique qui peut être caractérisé par des changements de phase comme par exemple, les transitions suivantes :

- solide \longleftrightarrow liquide (fusion, recristallisation)
- solide \longleftrightarrow solide (transformation entre deux variétés solides)

Ces changements de phases se traduisent par une absorption ou un dégagement d'énergie comme dans le cas respectivement des fusions et des cristallisations. Les phénomènes de fusion et de transition solide – solide surviennent à des températures caractéristiques du composé.

V. POLYMORPHISME DE LA CARBAMAZEPINE

Après avoir défini les différentes méthodes d'analyses utilisées pour la caractérisation des formes polymorphes, nous allons étudier le principe actif choisi pour mener notre travail.

La carbamazépine est un principe actif connu, aux propriétés anticonvulsives, caractérisé par une absorption gastro-intestinale lente et irrégulière dû à sa faible solubilité dans l'eau [35]. Il a été largement étudié, principalement pour les aspects liés à son état du solide et aux transitions de phases [36-40]. L'analyse bibliographique a montré que la carbamazépine existe sous plusieurs formes polymorphiques et pseudo polymorphique [41-44].

V.1. STRUCTURE ET FORME CHIMIQUE :

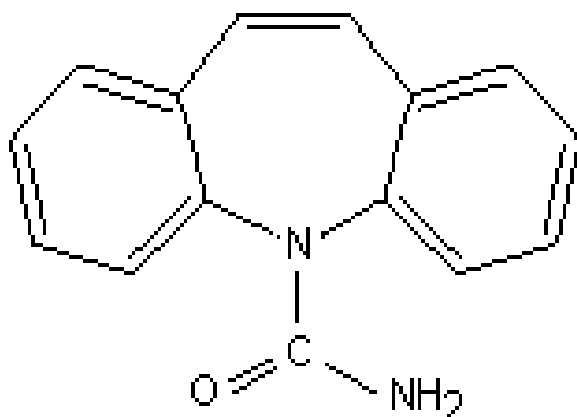


Figure 1.5. Structure chimique de la carbamazépine

Poids moléculaire : 263,3 g/mole

Dénomination comme internationale : carbamazépine

Dénomination chimique : 5H-dibenzo-[b,f]-azépine-(5)-carboxamide.

Formule brute: C₁₅H₁₂N₂O

V.2. POLYMORPHISME DE LA CARBAMAZEPINE

Au moins quatre variétés cristallines de la carbamazépine ont été étudiées par différents auteurs et l'ensemble des travaux souligne l'hétérogénéité des résultats portant sur le polymorphisme de ce composé.

En 1968, Kuhnert-Brandstätter [45] a décrit succinctement les modifications cristallines de la carbamazépine en mentionnant l'existence d'une transition énantiotrope à partir d'une forme stable à température ambiante, qu'il a appelé modification III. Ce résultat a été ensuite confirmé par d'autres auteurs.

En 1975, Pöhlmann et coll. [36] ont décrit six modifications de la carbamazépine, dont trois ont été obtenues par traitement thermique et observée par thermomicroscopie.

En 1986, Kala et coll. [44] ont caractérisé quatre modifications cristallines de la carbamazépine ainsi qu'un dihydrate à l'aide de méthodes thermoanalytiques et spectrales.

En 1987, Krahn et coll. [41] ont caractérisé trois formes cristallines de la carbamazépine en établissant un diagramme enthalpie libre – température pour celles-ci.

La même année, Lowes et coll. [38] ont déterminé la structure cristalline de deux variétés de carbamazépine : une forme monoclinique et une forme trigonale.

V.2.1. La carbamazépine et ses polymorphes.

La carbamazépine a été caractérisée sous au moins quatre formes cristallines anhydre et un dihydrate [43,45]. Une forme P- monoclinique (forme III) [46-47], une forme triclinique (forme I) [37], une trigonale (forme II) [38] et un polymorphe C- monoclinique (forme IV) [48]. De plus, il peut former un dihydrate [41,49] et divers arrangements moléculaires et cristallins [50].

La forme I et III constituent une paire énantiotropique, avec une stabilité thermodynamique qui se modifie à 70°C. En dessous de cette température, la forme III est la plus stable, alors qu'au dessus de cette température la forme I est plus stable [51].

La carbamazépine présente également un polymorphisme conformationnel, avec une très faible différence de conformation, particulièrement entre les deux formes monocliniques [P ou forme III et C ou forme IV]. La principale différence entre la forme monoclinique P et C, réside dans la différence de l'arrangement des dimères de carboxamide, et plus particulièrement dans la distance de la liaison CH---O, formée entre un hydrogène vinylique du cycle azépine et l'oxygène du carbonyle. Elle est de 0,2 Å selon Grzesiak et coll [52] ou de 0,26 Å en se basant sur la comparaison de structure déposé au CSD [51-52].

Le polymorphe P- monoclinique, désigné comme étant la forme III est commercialisé dans les préparations pharmaceutiques, car il est relativement stable à température ambiante et a une meilleure solubilité et biodisponibilité, alors que le polymorphe C- monoclinique peut être formé sous différentes conditions, qui peuvent survenir durant la formulation. Sa préparation a été rapporté par différents auteurs : par déshydratation du dihydrate [41], par précipitation d'une solution éthanolique désignée comme forme II [43], par une évaporation lente et « spray drying » d'une solution méthanolique [44, 48, 52]. La forme IV a une solubilité inférieure à la forme III. Par conséquent, la présence de la forme IV dans une matière première ou un produit fini peut être responsable de problèmes de biodisponibilité [42].

Bien que les différentes pharmacopées (USP, Ph. Eur et BP) stipulent l'utilisation de la forme III, elles ne donnent aucune limite quant à l'utilisation des autres polymorphes de la carbamazépine.

Selon M. Moneghini [53], l'étude des modifications des propriétés physico-chimiques de la carbamazépine recristallisée par des techniques classiques (rotavap) ou par le CO₂ supercritique a montré que la méthode appliquée a causé une transition de la forme initiale III à la forme I, ce qui a causé un changement de morphologie du cristal, résultant en la formation de cristaux de forme aiguille, indépendamment du solvant choisi.

V.2.2 Méthodes de préparation des différentes variétés cristallines et du dihydrate de la carbamazépine

L'obtention des formes cristallines différentes d'un même principe actif dépend des conditions expérimentales de recristallisation [solvant, température]. Nous avons reporté dans le tableau 1.2, les principales méthodes de préparation des différentes variétés cristallines et du dihydrate de la carbamazépine. Les variétés cristallines structurales, ainsi que le dihydrate, peuvent être obtenues à partir de la forme III commercialisée.

Tableau 1.2 : Principales méthodes de préparation des différents polymorphes et du dihydrate de la carbamazépine.

Auteurs	Forme IV	Forme III	Forme II	Forme I	Dihydrate
Lowes et coll [38]		Recristallisation de carbamazépine commerciale dans des solvants de constantes diélectriques élevées tels que l'éthanol, le méthanol, l'isopropanol.	Recristallisation de III dans des solvants de constantes diélectriques faibles tels que le tétrahydrofurane, le chloroforme, le cyclohexane.		
Krahn et coll [41]		Recristallisation de carbamazépine commerciale [III] dans du méthanol.	Déshydratation du dihydrate à 20°C dans un dessiccateur en présence de P ₂ O ₅	Déshydratation du dihydrate à 70°C pendant 3h. Traitement thermique à 140°C pendant 12 h. Recristallisation dans du méthanol.	Dissolution de III dans : Eau - Ethanol Eau - Méthanol Conservation [T° 55°C, HR 75%]
Lefebvre et coll [10]				Traitement thermique de III à 170°C pendant 2 h.	Mise en suspension de I dans H ₂ O pendant 2 semaines. Filtration
Behme et coll [51]				Traitement thermique de III à 140°C pendant 4 h.	
C.Rustichelli et al.[43]		Forme commerciale sans aucune purification. Attention : souvent la cristallisation du polymorphe III à partir de	Polymorphe II obtenu par déshydratation de carbamazépine dihydrate, à 20°C dans un dessiccateur sous vide avec du P ₂ O ₅ . Obtention du polymorphe II par recristallisation d'une solution	La forme I peut être obtenue par chauffage de la forme III dans un four à 140°C pendant 9h, ou à 170°C pendant 2 h.	

		solution en ébullition permet d'obtenir la forme I (même si ce polymorphe doit être obtenu par refroidissement rapide)	éthanolique de carbamazépine commerciale en ajoutant de l'eau glacée et en refroidissant immédiatement dans un bain glacé. Les cristaux obtenus après 1 h ont été filtrés et séchés pendant 24 h dans un dessiccateur sous vide en présence de gel de silice.		
K. Kipouros et al. [53].	La carbamazépine forme IV est préparée par spray drying une solution méthanolique de carbamazépine [4.7%, w/w].				
C. McGregor et al. [54].				Traitement thermique de la forme III à 165°C pendant 2h.	
M. Otsuka et al. [55]					Dihydrate obtenu par recristallisation de la carbamazépine dissoute dans une solution 50% éthanolique dans un bain marie à 60°C, puis filtrée. Après refroidissement à

					<p>température ambiante, la solution saturée de carbamazépine est filtrée.</p> <p>L'échantillon dihydrate récupéré est séché dans un dessiccateur contenant du gel de silice, à température ambiante, sous vide pendant 3 heures.</p>
--	--	--	--	--	---

V.3. INFLUENCE DES OPERATIONS PHARMACEUTIQUES SUR LES TRANSITIONS DE PHASES DE LA CARBAMAZEPINE:

La carbamazépine est commercialisée sous forme de comprimés à 400 mg. La granulation par voie humide est utilisée pour améliorer l'écoulement et les propriétés de compression. On pourrait penser que la faible solubilité de la carbamazépine pourrait réduire le risque de modification en solution [21]. Cependant, Otsuka et coll [55, 56], ont démontré que des transitions de phase solide se produisent pendant la granulation humide de ce composé. A titre d'exemple une granulation utilisant la forme I en présence d'une solution à 50% d'éthanol aqueux, a montré la présence du dihydrate alors qu'en présence d'eau, le dihydrate n'a pas été identifié. A échelle industrielle, l'humidité relative des ateliers et le temps de séchage doit être contrôlé pour s'assurer que la modification de phase n'ait pas lieu.

Dans une autre publication, Otsuka et coll. [57] a montré que la forme initiale de la carbamazépine affecte le changement de phase durant la granulation. D'après la nomenclature retenue (forme I : monoclinique anhydre stable à température ambiante ; forme III : triclinique énantiotrope avec la forme I ; forme II : trigonale et monotrope avec la forme III ; forme IV : dihydrate ; avec un ordre de solubilité suivant : Forme I < Forme III < Forme II), lorsque ces formes sont soumises à une granulation humide, la transformation au dihydrate est de 2,5%, 35% et 80% pour les formes I, III et II respectivement. La dissolution des comprimés est également affectée pour les comprimés utilisant la forme II. Ces derniers ont une dissolution temporelle inférieure aux comprimés granulés avec les autres formes. Cet exemple montre que l'utilisation d'une forme métastable plus soluble pour améliorer la dissolution peut conduire à :

- augmenter les transformations de phases,
- avoir des difficultés de procédé et,
- obtenir une dissolution temporelle inférieure comparée aux formulations utilisant des formes plus stable et moins solubles.

Par ailleurs, la micronisation de la carbamazépine en utilisant la technique de l'expansion rapide par fluide supercritique (RESS : Rapid Expansion of Supercritical Solutions (RESS)), a montré des modifications polymorphes en fonctions des conditions opératoires [58].

V.4. CARACTERISATION DES DIFFERENTES VARIETES CRISTALLINES DE LA CARBAMAZEPINE :

V.4.1. ANALYSE THERMIQUE.

Formes I et III

Sur des échantillons de la forme III de la carbamazépine d'origine commerciale ou obtenus par recristallisation dans des solvants appropriés des chercheurs [38, 41, 43, 51 et 55] ont observé par analyse calorimétrique différentielle, la présence sur les thermogrammes de deux phénomènes endothermiques distincts comme schématisés dans la figure 1.6 :

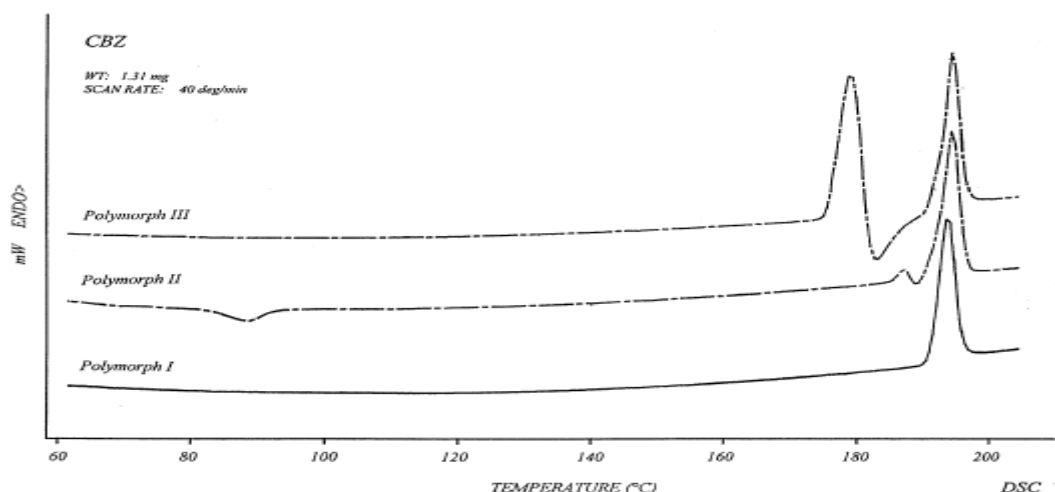


Figure 1.6 : Graphe DSC des polymorphes de la CARBAMAZÉPINE extrait de [43]

- Le **premier endotherme** compris entre 173°C et 176°C correspond à la fusion de la forme III. Il est suivi d'un petit exotherme correspondant à la recristallisation de la forme I à 181.66°C à partir du liquide métastable provenant de la fusion de la forme III. Cependant les tracés de DSC, ainsi que les valeurs des températures de fusion varient en fonction de la vitesse de chauffe ; pour une vitesse de balayage thermique inférieure ou égale à 5°C/min, les thermogrammes montrent un petit phénomène endothermique compris dans le domaine de température de 150°C-170°C. Ce phénomène ne correspond pas à la fusion de la forme III mais à la transition solide – solide de la forme III vers la forme I. Selon Rustichelli et coll [43], cette transition a lieu aux environs de 155°C et correspond à une chaleur de transition (enthalpie de transition) estimée à 8.37 J/g, dans ce cas, les courbes de DSC montrent seulement la fusion de la forme ayant le point de fusion le plus élevé (190,78°C).

Selon Behme et coll [51], cet endotherme correspond à la transition directe $T_{III \rightarrow I}$ via la sublimation et représente le flux net de chaleur dû au processus suivant :



La variation d'enthalpie associée à la transition III----I ($\Delta H_{T_{III \rightarrow I}}$) est égale à 13.9 J/g. Cette valeur est supérieure à celle trouvée par Kala et coll [44], Krahn et coll [41] et Rustichelli et coll [43], qui sont respectivement égales à 10.9, 8 et 8.37 J/g.

Les écarts sont probablement liés aux méthodes de préparation des échantillons de la carbamazépine forme III.

- Le **second endotherme** à la température de 190°C correspond à la fusion de la forme I.

Forme II

Lowes et coll [38] et Krahn et coll [41] ont étudié par analyse calorimétrique différentielle des échantillons de la forme II de la carbamazépine. Les thermogrammes révèlent la présence d'un seul endotherme de fusion à 190°C. D'après Lowes et coll, cet endotherme correspond à la fusion de la forme II. Selon Krahn et coll, la forme II de la Carbamazépine transite vers la forme I, l'endotherme à 190°C correspond à la fusion de la forme I.

Selon Rustichelli et coll [43], le thermogramme enregistré à 40°C/min, diffère des formes I et III, montrant un exotherme à 80,37°C, du à la présence d'échantillons amorphe cristallisant durant le balayage DSC, et 2 endothermes à 183.15 et 189.59°C.

Le dihydrate

La carbamazépine anhydre se transforme en dihydrate au contact de l'eau ou en présence d'humidité relative [55]. Les études par analyse calorimétrique différentielle [10, 41, 55] ont révélé la présence sur les thermogrammes d'un endotherme à 40°C attribué à un phénomène de déshydratation. La variation d'enthalpie associée à la déshydratation est de 110 kJ/mol ; cette valeur correspond à 50,5 kJ/molécule d'eau. A 170°C, apparaît l'endotherme correspondant à la fusion de la forme III. Il est suivi de la fusion de la forme I à 190°C.

Les figures A.1 en annexe II schématise les thermogrammes des formes polymorphes cités.

V.4.2. INFRA ROUGE A TRANSFORMEE DE FOURIER FTIR

Le tableau 1.3 suivant regroupe les principales bandes caractéristiques et intensité des polymorphes de la carbamazépine, et la figure 1.7 schématise les spectres FTIR des formes polymorphes.

Tableau 1.3 : Principales bandes d'absorbances de la carbamazépine extrait de [53]

Type de vibration	Forme I (déplacement des bandes à des positions élevées)	Forme II	Forme III
vibration de valence NH	3484 cm ⁻¹	3473	3464 cm ⁻¹
vibration CO_R),	1684 cm ⁻¹	1673	1676 cm ⁻¹
intervalle de vibration C=C_ et C=O			1605 cm ⁻¹ et 1593 cm ⁻¹
déformation NH	1397 cm ⁻¹	1393 cm ⁻¹	1383 et 1019
liaison C_N]	Même intensité des bandes 1271 cm ⁻¹ et 1245 cm ⁻¹	1271 cm ⁻¹ est moins intense que la bande à 1249 cm ⁻¹	1271 cm ⁻¹ est moins intense que 1245
	950 et 850 cm ⁻¹ intensités importantes.	954 et 853 cm ⁻¹ sont faibles.	950 et 850 cm ⁻¹ faibles intensités à absentes

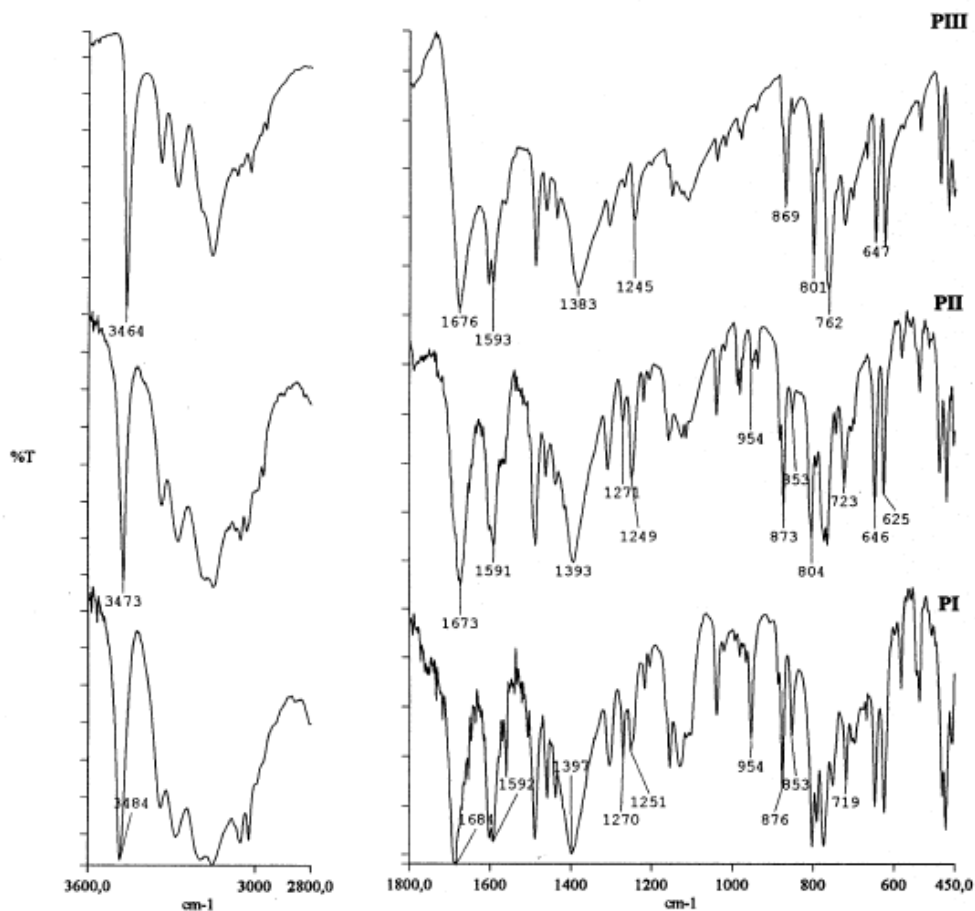


Figure 1.7: Spectres FTIR des différentes formes de carbamazépine extrait de [43]

Forme I et III

Une analyse comparative des spectres en FTIR a été réalisée [43], à l'effet d'étudier l'effet de la préparation de l'échantillon (broyage et compression d'une pastille de bromure de potassium KBr) sur les modifications polymorphique. Aucune différence significative n'a été relevée. Aucune transition polymorphique due à l'augmentation de l'énergie interne n'est apparue.

Une différence significative peut être détectée entre le polymorphe I et II, aussi bien dans la position des bandes caractéristiques, que de leur intensité.

Les bandes caractéristiques de la forme III sont 3464 (vibration de valence NH), 1676 (vibration CO_R), 1605 et 1593 cm^{-1} (intervalle de vibration $\text{C}=\text{C}$ et $\text{C}=\text{O}$ et déformation NH), 1383 et 1019 cm^{-1} . La bande à 1271 cm^{-1} (liaison C_N) est moins intense que celle à 1245 cm^{-1} et la bande à 850 cm^{-1} est faible.

Un déplacement des positions de bandes à des longueurs d'ondes plus élevées est constaté ; en particulier les bandes présentes pour la forme III à 3464, 1676 et 1383 cm^{-1} , sont localisées à 3484, 1684 et 1397 cm^{-1} pour la forme I.

Bien que dans le polymorphe III, la bande de la liaison NH soit localisée à des longueurs d'ondes inférieures, la présence de liaison hydrogène intermoléculaire devrait être plus marquée dans ce polymorphe que dans un autre. Les intensités des bandes à 1270 et 1251 cm^{-1}

sont différentes dans la forme III et similaires dans la forme I. Les bandes à 954 et 853 cm^{-1} , absentes ou faiblement présentes dans la forme III, sont évidentes dans la forme I. Ces données correspondent avec les travaux des auteurs précédents [53,60, 63].

Forme II

Des signaux caractéristiques à 3473, 1673 et 1393 cm^{-1} a été rapporté par Krahn [41]; la bande à 1271 cm^{-1} est moins intense que la bande à 1249 cm^{-1} , comme pour le polymorphe III, et les bandes à 954 et 853 cm^{-1} sont faibles [43].

V.4.3. DIFFRACTION DES RAYONS X SUR POUDRE (XRPD)

Forme I:

Les principales valeurs déterminées par Rutischielli [43] sont enregistrées pour $2\theta^\circ$: 6.1, 9.4, 12.25, 19.80, 19.90, et 22.80° .

Forme II

Les principaux pics du polymorphe II cités par le JCPDS [141] se situent à $2\theta^\circ$: 5.05, 8.755, 13.3, 18.4, 19.9, 20.22, 24.45 et 28.33.

Forme III

Les principaux pics caractéristiques déterminés selon le JCPDS [141], présentant une forte intensité sont détectés à $2\theta^\circ$: 13.05, 15.25, 15.85, 18.68, 20.41, 23.34, 23.92, 24.87, 26,68 et 27.35.

CONCLUSION

Pour anticiper et prévenir des transitions de phases solides pendant la fabrication, il est important d'avoir une compréhension approfondie des formes cristallines et amorphes de l'actif et des excipients, aussi bien que les mécanismes d'interconversion et des options de traitements durant le procédé. Cette connaissance intégrée est essentielle pour la sélection rationnelle de la forme physique de l'actif, des excipients, du procédé de fabrication, et pour la sélection des conditions du stockage.

Dans certains cas, même après la définition de la forme solide et du procédé adéquat, il est recommandé de contrôler la forme du cristal de toutes les nouvelles matières premières et les formes physiques présentes dans le produit fini. Ce contrôle est particulièrement important dans le cas où la dissolution ou la stabilité du produit sont très sensibles aux changements de phase solide. La rigueur utilisée dans le contrôle dépendra de l'actif, de la formulation, du procédé, et des méthodes analytiques.

Durant le développement des procédés de fabrication pour les formes solides, les transformations de phases induites par le procédé peuvent être anticipées durant les études de préformulation. Ces transformations peuvent être contrôlées en sélectionnant le procédé approprié. Si une phase solide est sensible à l'humidité ou à un solvant, une granulation par voie sèche peut être utilisée. Si une substance subit une transition indésirable pendant la micronisation ou la compression, la granulation par fusion peut être plus adaptée à condition que la substance soit thermiquement stable. Il est possible d'éviter le broyage de la substance si la dimension et la forme des particules peuvent être contrôlées pendant la cristallisation. Une gélule peut être utilisée au lieu d'un comprimé si la compression est jugée indésirable. La conversion polymorphique pendant le séchage d'un polymorphe énantiotrope peut être évitée en maintenant la température du séchage en dessous de la température de la transition.

La formulation rationnelle et le développement et l'optimisation de procédés adéquats peuvent réduire le risque de "surprises désagréables" dans les étapes finales de développement et augmenter l'efficacité pour la conception de nouveaux produits.

CHAPITRE II

LES DISPERSIONS SOLIDES

INTRODUCTION

Avec le développement de la chimie combinatoire et l'accélération des capacités de « screening chimique », le nombre de composés faiblement solubles dans l'eau a augmenté, et le développement de médicament à base de composés faiblement solubles est l'un des axes de développement concurrentiel des grandes firmes pharmaceutiques.

Avec l'introduction de nouveaux procédés de fabrication, telle que l'extrusion par fusion, il est possible de développer des technologies transposables pour l'amélioration de la solubilité des actifs, en faisant appel aux procédés de dispersions solides, de solutions solides [59], etc..

Ce chapitre II est consacré à la connaissance des procédés de dispersion solides en mettant l'accent sur les divers transporteurs utilisés et particulièrement sur le polyéthylène glycol 6000 (PEG 6000), et à l'étude des interactions entre le principe actif et le polymère transporteur, ainsi que la caractérisation des dispersions solides.

La théorie de la cinétique de dissolution des médicaments est abordée en mettant en exergue les paramètres influençant la libération d'un principe actif peu soluble et des modèles mathématiques décrivant les phénomènes de diffusion.

I. DEFINITIONS SUR LES DISPERSIONS SOLIDES

Une substance faiblement soluble dans l'eau est définie comme celle dont la dissolution dans le fluide gastro-intestinal sous des conditions ordinaires prend plus de temps que sa transition à travers les sites d'absorption dans la région gastro-intestinale [60]. Bien que la formation de sels, la réduction de la taille des particules, etc., ait été utilisée pour augmenter les taux de dissolution des médicaments, il y a des limitations pratiques avec ces techniques et l'amélioration de la biodisponibilité ne peut pas toujours être accomplie [61, 62]. Les systèmes de dispersion solides dans lesquels le principe actif est dispersé dans une matrice hydrosoluble solide soit à l'état moléculaire ou à l'état de fines particules ont aussi montré des résultats prometteurs dans l'amélioration de la biodisponibilité des médicaments faiblement solubles dans l'eau [63-65].

En considérant l'équation modifiée de Noyes- Whitney [66] des allusions sur la possibilité d'améliorer la dissolution de composés très faiblement solubles, pour minimiser les limitations à la biodisponibilité orale sont fournies.

Les principales possibilités pour améliorer la dissolution d'après cette analyse sont d'augmenter la surface disponible pour la dissolution en diminuant la dimension des particules du composé solide et/ou en optimisant les caractéristiques de mouillage de la surface du composé, diminuer l'épaisseur de la couche limite, assurer des « conditions sink » pour la dissolution et, améliorer la solubilité apparente du principe actif sous des conditions physiologiquement applicables.

Plusieurs articles ont été publiés sur l'usage des polymorphes, de la forme amorphe du principe actif et de sa complexation pour améliorer la solubilité apparente d'un principe actif. La diminution de la taille des particules par broyage du composé s'accompagne théoriquement d'une augmentation de l'aire disponible à la dissolution, mais dans quelques cas la poudre micronisée a tendance à s'agglomérer, et la procédure de broyage devient un inconvénient à l'amélioration de la dissolution.

Présenter le composé comme une dispersion moléculaire combine les avantages d'une augmentation dans la solubilité (dans la solution solide) et de l'aire du composé qui entre en contact avec le milieu de dissolution lorsque le transporteur se dissout [59].

Les dispersions solides sont des systèmes solides constitués par un ou plusieurs principes actifs dispersés à l'état solide dans un ou plusieurs véhicules appelés aussi transporteurs.

Quelques précisions sont à apporter à cette définition : seules peuvent être appelées « dispersions solides », les produits obtenus par fusion, par dissolution ou par l'association des deux méthodes [63]. Cette définition exclut les mélanges physiques. Certains auteurs ajoutent que le principe actif doit se trouver à l'état microcristallin ou à l'état moléculaire [64]. Les dispersions solides ont la possibilité d'améliorer la solubilité d'un principe actif grâce aux facteurs suivants : une réduction de la dimension des particules du principe actif presque à l'état moléculaire, un effet solubilisant ou cosolvant sur le principe actif par le transporteur hydrosoluble, une meilleure mouillabilité et dispersibilité du principe actif par le transporteur, et la formation de formes amorphes du principe actif et du transporteur [59].

II/ PROCEDES DE PREPARATION

Les procédés pharmaceutiques utilisés pour la préparation des dispersions solides sont de trois types :

- la cofusion,
- la coévaporation,
- la coprécipitation.

II.1. PROCEDE PAR COFUSION

La méthode par fusion fut proposée la première fois par Sekiguchi et Obi [67] pour préparer un mélange eutectique simple de Sulfathiazole –urée. Les différentes étapes sont résumées sur la figure 2.1. Le mélange physique pulvérulent est fondu sous agitation jusqu'à fusion complète à une température au dessus du point eutectique. Le liquide est alors solidifié par trempe sur une surface froide ou dans un bain glacé. Le produit obtenu, appelé cofondu, peut être broyé puis tamisé.

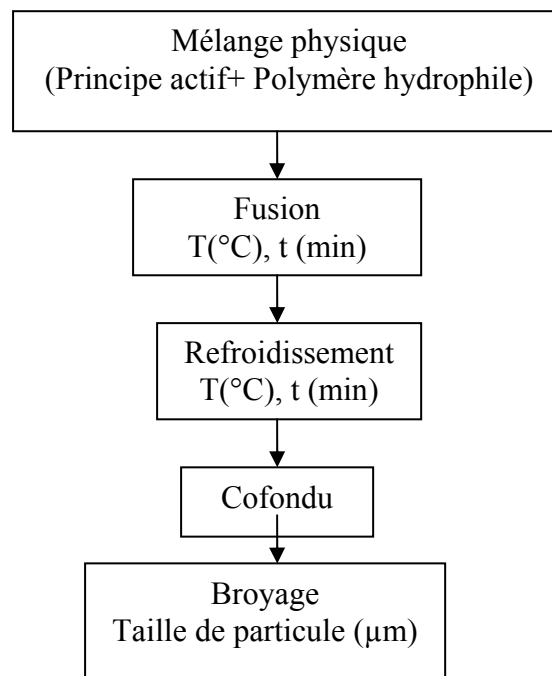


Figure 2.1 : Schéma du procédé par cofusion

Le principe de la cofusion est basé sur le fait que, pour certaines compositions, un mélange binaire possède une température de fusion inférieure à celle du constituant qui fond le moins. Cette température dépend de la nature et de la concentration du principe actif et du transporteur.

Le refroidissement conduit à une saturation, mais la solidification du principe actif dispersé le piège dans la matrice du transporteur. Une dispersion moléculaire peut ou ne peut être accomplie, en fonction du degré de sursaturation et de la vitesse de refroidissement atteinte dans le procédé. En d'autres termes, le procédé a un effet sur la dispersion résultante et peut être variée pour optimiser le produit obtenu [59, 68, 69].

Pour que le mélange soit homogène, il faut dissoudre le composé présentant la température de fusion la plus élevée dans le liquide de fusion du composé présentant la température de fusion

la plus basse. Cependant, selon certains auteurs [70-71], la cofusion d'un mélange physique devrait s'accomplir à une température légèrement supérieure à la température nécessaire pour obtenir la fusion totale des deux constituants. Dans ce cas, il est toutefois possible d'observer une démixtion du mélange liquide qui conduirait, par recristallisation, à l'obtention d'un système solide non homogène [72].

Certains auteurs utilisent la méthode par fusion du transporteur (généralement des PEG). Le transporteur est fondu puis porté à une température de 100°C environ, ce qui permet de diminuer considérablement la viscosité du liquide et d'obtenir un mélange homogène du principe actif dans le polymère fondu. Cela sous-entend une dissolution du principe actif dans le PEG fondu. Or, la dissolution du principe actif dans ce cas ne peut être que partielle, car elle est limitée par sa solubilité [73].

La température de fusion, ainsi que la vitesse de refroidissement, ont un effet sur la structure et la dissolution des dispersions. Au cours du refroidissement, une viscosité élevée du transporteur peut limiter la croissance cristalline du principe actif et figer son état moléculaire et/ou microcristallin. Dans certains cas, par refroidissement rapide, il est possible d'obtenir une solution saturée du principe actif dans le transporteur. Les molécules de principe actif sont emprisonnées dans la matrice du transporteur au cours de la solidification [74-75].

La vitesse de refroidissement est un paramètre qui permet de contrôler la taille des particules du transporteur et/ou du principe actif. Rabinder et coll. [76] ont mis en évidence l'influence de la vitesse de refroidissement sur les propriétés des dispersions solides de Tobulamie dans du stéarate de polyoxyéthylène 40.

La méthode par cofusion est facile à mettre en œuvre et reproductible même à l'échelle industrielle. Cependant elle présente des inconvénients : beaucoup de principes actifs peuvent se décomposer ou s'évaporer lors de la fusion. Pour prévenir l'oxydation, la fusion peut être réalisée sous vide ou sous gaz inerte [44]. En cas de sublimation, certains auteurs [76-77] chauffent le principe actif dans un tube scellé.

Dans certains cas, la fusion peut entraîner le développement d'une coloration soit du principe actif pur, soit de la dispersion avec différents véhicules [78]. Ces colorations ne traduisent pas forcément une dégradation chimique du principe actif. Dans d'autres cas, de phénomènes de dégradation du principe actif [79] ont été mis en évidence par des méthodes sensibles de détection et de dosage du principe actif (CCM, CLHP).

II.2. PROCEDE PAR COEVAPORATION

Tachibana et coll. [80] en 1995 ont proposé pour la préparation des dispersions solides, une méthode utilisant un solvant. la figure 2.2. représentée le schéma du procédé mis en œuvre. Il y a dissolution du mélange physique (principe actif – transporteur) dans un solvant commun. Le solvant est ensuite évaporé par une méthode appropriée : chauffage à l'air ou sous vide, lyophilisation, nébulisation. Le produit obtenu est appelé coévaporat.

La méthode par solvant est principalement utilisée pour éviter la décomposition de substances actives thermolabiles. Elle présente, cependant, des difficultés inhérentes à l'utilisation de solvants :

- élimination totale du solvant dans le produit obtenu qui est soumis aux normes internationales,

- coût des solvants et des installations,
- rôle des solvants sur la forme cristalline du principe actif, ce qui n'est pas sans conséquences sur la vitesse de dissolution. Par exemple dans le cas du mélange Acétohexamide – PEG 6000 [81], lorsque le solvant de dissolution est l'éthanol, le principe actif cristallise sous la forme I, et lorsque le solvant de dissolution est le chloroforme, le principe actif cristallise sous la forme III.
- formation fréquente de solvates stables ou métastables.

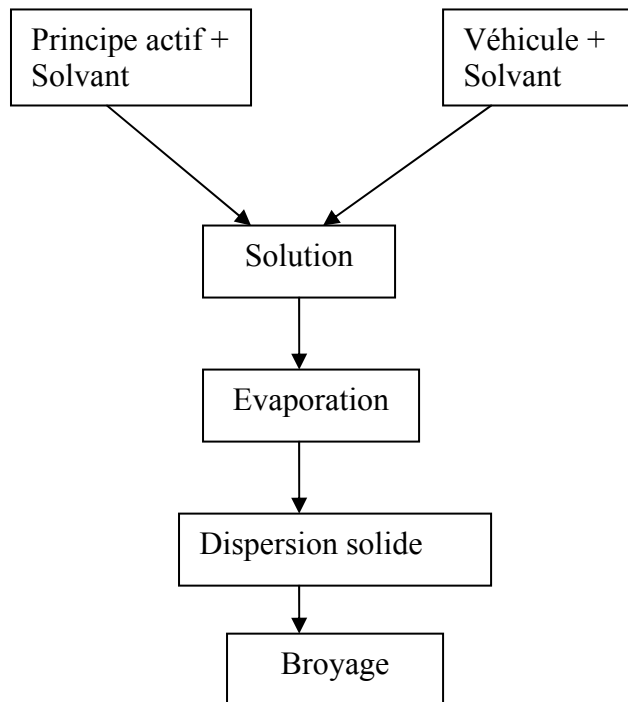


Figure 2.2 : Schéma du procédé de coévaporation

II.3. PROCÉDE PAR COPRECIPITATION

La coprécipitation a été mise au point par Simonelli et coll. en 1969 [82] sur le système Sulfathiazole – PVP. Le schéma du procédé est représenté sur la figure 2.3. La coprécipitation consiste à dissoudre le principe actif et le transporteur dans un solvant commun. Le mélange est ensuite précipité par ajout dans le milieu d'un acide ou d'une base. Le coprécipité est alors obtenu par filtration ou centrifugation.

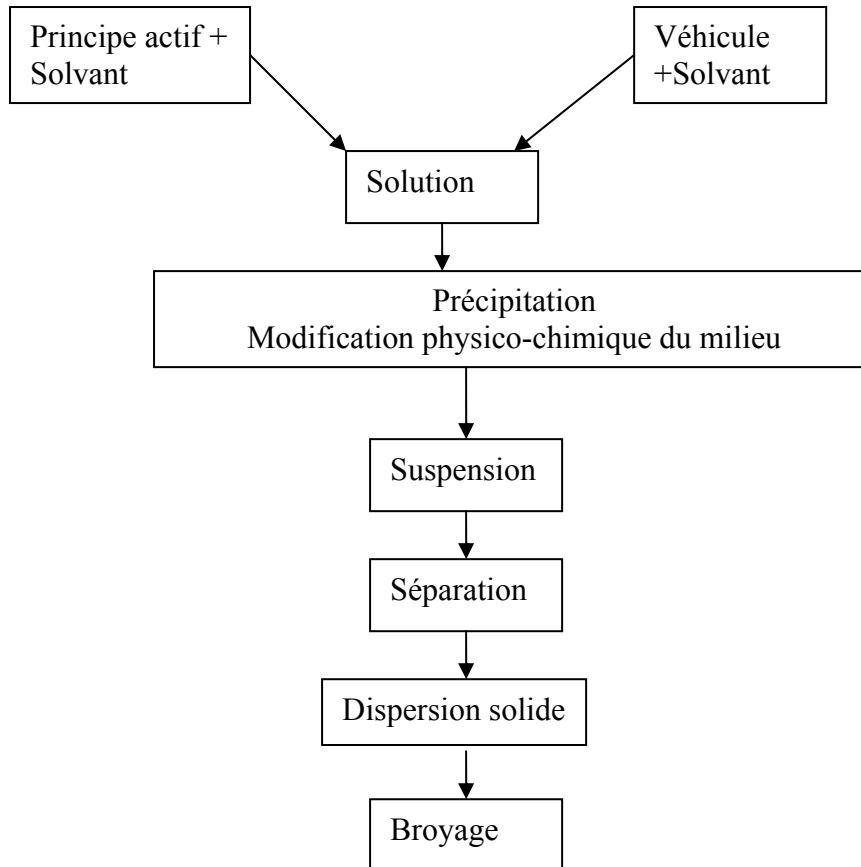


Figure 2.3 : Schéma du procédé de coprécipitation

Deux autres procédés dérivés des premiers ont également été mis en œuvre. Ils permettent de pallier des difficultés techniques :

- la méthode mixte (cofusion – coévaporation)
- la conébulisation

II.4. PROCEDE MIXTE

Il est possible de préparer des dispersions solides en dissolvant d'abord le principe actif dans un solvant liquide approprié puis en incorporant la solution directement dans du PEG fondu. Cette méthode a été d'abord utilisée par Chiou et coll. [83] avec de la Griséofulvine et du PEG 6000, puis par d'autres auteurs [84].

La méthode mixte est limitée aux mélanges à faible teneur en principe actif. Elle est adaptée aux principes actifs thermolabiles ne possédant pas de solvant commun avec le transporteur ou aux principes actifs liquides. Dans ce cas, les compositions massiques du principe actif liquide vont de 5% à 10% [85].

II.5. CONEBULISATION

Le principe actif et le transporteur sont dissous dans un solvant. Le liquide obtenu est alors nébulisé dans une enceinte sous vide ou sous gaz inerte. Cette technique, tout en évitant le broyage, permet d'augmenter la surface spécifique du principe actif. Ce procédé, malgré son

coût important, a été utilisé pour disperser des principes actifs tels que l'hydrofluméthiazide, l'amidopyrine, et l'oxazépam [86-88].

III. INTERET DES POLYETHYLENES GLYCOLS COMME TRANSPORTEURS

III. 1. DEFINITION

Le transporteur doit être physiologiquement inerte, dénué de toxicité et très soluble dans l'eau. Il doit posséder un point de fusion bas, une faible viscosité à l'état liquide et être stable thermiquement.

III.2. STRUCTURE MOLECULAIRES DES PEG :

Les PEG sont des polymères constitués de macromolécules correspondant à l'enchaînement d'un même motif structural appelé monomère qui est l'oxyde d'éthylène de formule générale $\text{OH-CH}_2\text{-(CH}_2\text{-O-CH}_2\text{)}_n\text{-CH}_2\text{-OH}$.

III.3. STRUCTURE CRISTALLINE DES PEG

Les PEG sont des polymères stéréo-réguliers, semi-cristallins qui contiennent dans des proportions significatives, outre des domaines cristallins, des domaines amorphes qui dépendent de leur histoire thermique et de leur masse moléculaire [89].

Le spectre de diffraction X du PEG 6000 montre 2 pics principaux à 19,2 et 23,5 $2\theta^\circ$ présentés dans la figure 2.4.

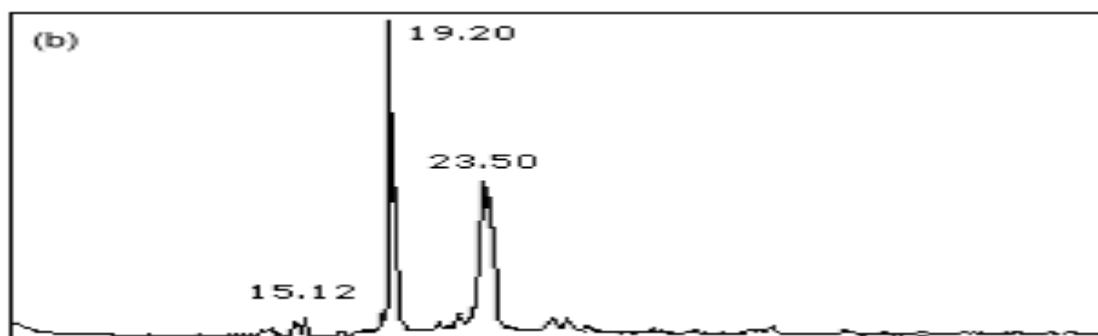


Figure 2.4 : Spectre de diffraction X du PEG 6000 extrait de [89].

Dans les domaines cristallins, les chaînes polymériques de PEG s'empilent et forment des cristaux lamellaires constitués de chaînes étirées, de chaînes repliées ou des deux à la fois. Dans tous les cas les groupements hydroxyles terminaux (OH), plus volumineux que les groupements méthylènes (CH₂), sont rejetés à la surface des lamelles [90-92].

Les chaînes de PEG de masse moléculaire élevée ont une forte tendance à former des chaînes repliées. La formation dépend aussi de l'histoire thermique de l'échantillon et, dans les dispersions solides, de la vitesse de refroidissement des cofondus [93-94].

La structure des lamelles cristallines de PEG peut jouer un rôle important au niveau des propriétés pharmaceutiques. En effet, l'instabilité de l'édifice cristallin formé de chaînes repliées peut entraîner dans les dispersions solides, obtenues par recristallisation des mélanges liquides, un réarrangement structural des chaînes polymériques. Ce réarrangement structural peut modifier la stabilité des cristaux de PEG et contribuer à une augmentation de leur vitesse de dissolution. Ces observations, confirmées par Buckley et Kovacs [95-96], pourraient être mises à profit pour augmenter la vitesse de dissolution de principes actifs dispersés dans les

PEG. Pour beaucoup de polymères hydrosolubles, lorsque la proportion de la substance dispersée est inférieure à 20% et que cette dispersion est à l'état moléculaire, la libération est contrôlée par le transporteur. Dans l'hypothèse où le PEG 6000 est formé de chaînes repliées métastables, il va constituer la forme de haute énergie et contribuer à l'augmentation de la vitesse de dissolution du principe actif [97].

III.4. CARACTERISTIQUES DES PEG

III.4.1. Masses moléculaires et degré de polymérisation.

La masse moléculaire M des PEG varie entre 200 et 300.000. Ils sont liquides ($200 < M < 700$), semi solides ($1000 < M < 2000$) ou solides ($3000 < M < 1.000.000$) à température ambiante. Les PEG utilisés dans les dispersions solides ont une masse moléculaire comprise entre 3000 et 20000 [74].

Pour la fabrication de dispersions et solutions solides, les PEG avec poids moléculaires de 1500 à 20 000 sont usuellement employés.

III.4.2. Influence de la longueur de chaîne des PEG.

Les PEG de masse moléculaire 4000-6000 sont les plus fréquemment utilisés pour la fabrication de dispersions solides, parce que dans cet intervalle leur solubilité dans l'eau est encore très élevée, et leur température de fusion est au dessus de 50°C. Si un PEG avec un trop bas poids moléculaire est utilisé, cela peut mener à un produit avec une consistance collante qui est difficile à utiliser pour formuler un produit pharmaceutique acceptable [98-99].

III.4.3. Comportement des PEG à la fusion

La température de fusion des PEG se situe généralement en dessous de 65°C en fonction de la masse moléculaire (par exemple le point de fusion du PEG 1000 est de 30-40°C, le PEG 4000 est 50-58°C et le PEG 20 000 est 60-63°C) [100]. Ces températures de fusion relativement basses sont avantageuses pour la fabrication de dispersions solides par la méthode de fusion. Les possibilités de changement aussi bien au niveau de la cristallinité que dans la forme des cristaux des échantillons dépendent des conditions de préparation, de leur comportement lors de la fusion et de la recristallisation et de la stabilité des chaînes métastables.

III.5. INFLUENCE DU PROCEDE DE REFROIDISSEMENT SUR LA STRUCTURE DES PEG

Des auteurs [74] ont étudié la relation entre la structure des PEG et le refroidissement en comparant la réponse thermique d'échantillons de PEG 3400 et PEG 6000 refroidis rapidement ou lentement à des échantillons non traités :

$$\Delta H_f \text{ ref rapide} < \Delta H_f \text{ ref.lent} < \Delta H_f \text{ non traités}$$

ΔH_f qui représente la variation d'enthalpie associée à la fusion peut être utilisé pour apprécier le degré de cristallinité d'un échantillon. Lors d'un refroidissement rapide, la vitesse de cristallisation est rapide entraînant une réduction de l'ordre à courte distance ce qui explique la diminution de ΔH_f . Il a également été montré qu'un refroidissement rapide du PEG conduit à une prédominance de chaînes repliées par rapport à un refroidissement lent. Par ailleurs, un

refroidissement rapide peut également entraîner l'apparition de régions amorphes résultant d'une faible cristallisation du polymère [89].

IV. MECANISME D'ACTION ET ETUDE DES INTERACTIONS DANS LES DISPERSIONS SOLIDES

Indépendamment du procédé de fabrication utilisé, la question relative à la nature physique des dispersions reste sans réponse dans beaucoup de cas. Classiquement, Chiou et Riegelman [63] ont défini plusieurs possibilités. Celles-ci incluent des systèmes eutectiques, par lequel en refroidissant le mélange fondu, le système forme une dispersion microfine des deux composants avec une baisse concomitante des points de fusion.

La seconde explication commune est relative à la solution solide, dans laquelle le principe actif est présent sous forme de dispersion moléculaire dans le transporteur.

Troisièmement, le principe actif peut être présent comme une dispersion dans une matrice vitreuse. C'est certainement le cas avec les polymères amorphes tels que le PVP et probablement dans beaucoup de cas de matières semi-cristallines telles que les PEG.

Une catégorie supplémentaire a été suggérée depuis la synthèse de Chiou et Riegelman [63] et concerne les systèmes monotectiques [101]

IV.1.MELANGES EUTECTIQUES

Aucune synthèse bibliographique au sujet des dispersions solides, ne serait complète sans une brève description de mélanges eutectiques qui sont la pierre angulaire de cette approche de l'amélioration de la biodisponibilité de composés pauvrement solubles. Un mélange eutectique simple est un mélange de deux composés qui sont complètement miscible à l'état liquide mais à un degré très limité à l'état solide car le mélange se solidifie en deux phases cristallines [59]. En analyse calorimétrique différentielle, la fusion de ce mélange est représentée par un seul endotherme. La température de fusion de l'eutectique est inférieure aux températures de fusion des deux constituants purs. Le mélange eutectique fond à une température constante comme s'il s'agissait d'un corps pur [102].

Quand un mélange de A et B avec une composition E est refroidi, A et B cristallisent simultanément, alors que lorsque les autres compositions sont refroidies, un des composants commence à cristalliser avant l'autre (Fig 2.4.a).

Les mélanges eutectiques solides sont préparés habituellement en refroidissant rapidement un cofondu de deux composés pour obtenir un mélange physique de cristaux très fins des deux composants. Quand un mélange avec une composition E, consistant en un principe actif faiblement soluble et un transporteur inerte, très hydrosoluble, est dissous dans un milieu aqueux, le transporteur se dissout rapidement, en libérant des cristaux très fins du principe actif [103].

Un mélange eutectique au contact de l'eau va libérer les constituants sous formes de fines particules. L'augmentation de la surface des particules, du fait de la réduction de leur taille, augmente la vitesse de dissolution du principe actif [63].

Dans la composition eutectique, le principe actif est souvent en très faible concentration par rapport au transporteur. Dans le cas où une forte proportion du support hydrosoluble est incompatible avec des posologies élevées de principe actif, la formulation par formation d'eutectique, même si elle permet la meilleure vitesse de dissolution n'est pas adaptée [104].

Les mélanges eutectiques décrits dans la littérature pharmaceutique ont été caractérisés dans les dispersions solides à base de PEG [105-107].

IV.2. SYSTEMES MONOTECTIQUES

Dans les systèmes binaires monotectiques, une des courbes de liquidus est absente, l'autre interceptant la ligne du solidus à la fraction molaire zéro de l'un des constituants qui est le plus souvent le principe actif (Fig. 2.4.c). La température de fusion de ce constituant correspond à la température du solidus. Le point d'intersection peut être considéré comme un point d'eutexie dégénéré sur l'un des deux constituants. D'après Céolin [102], les systèmes monotectiques sont caractérisés par une lacune de miscibilité à l'état liquide ou par une zone de démixtion

IV.3. SOLUTIONS SOLIDES

Les solutions solides sont comparables aux solutions liquides, et sont constituées seulement d'une phase indépendamment du nombre de composants. Les solutions solides d'un principe actif faiblement hydrosoluble dissout dans un transporteur hydrosoluble sont d'un intérêt particulier comme moyen d'amélioration de la biodisponibilité orale.

Les solutions solides peuvent être considérées comme des dispersions du principe actif à l'état moléculaire au sein du véhicule hydrosoluble [63]. Dans une solution solide, le principe actif est à l'état dissout dans le véhicule avant même tout contact avec les fluides [108].

Contrairement au mélange eutectique, le composé dispersé dans la solution solide est moléculairement dispersé. L'amélioration des caractéristiques de dissolution a été attribuée en premier à 100% à la réduction de la dimension des particules. La dispersion moléculaire représente l'ultime technique dans la réduction de la dimension des particules [109], et après la dissolution du transporteur, le principe actif est dispersé moléculairement dans le milieu de dissolution, c'est-à-dire, qu'il est présent sous forme de solution. De plus, le principe actif n'a plus de structure cristalline en solution solide [110]. Par conséquent, l'énergie nécessaire pour casser la structure cristalline du principe actif avant qu'il ne se dissolve n'est pas une limitation à la libération du principe actif de la solution solide. Après la dissolution de la solution solide, le principe actif est présent comme une solution sursaturée (fig 2 .4.b).

IV.4. SOLUTIONS ET DISPERSIONS VITREUSES

Une solution vitreuse est un système homogène dans lequel un principe actif est dissout dans un solvant vitreux.

Une dispersion vitreuse est une dispersion de fines particules de soluté au sein d'un verre.

Le verre est un matériau solide non cristallin, hors d'équilibre thermodynamique et ayant une viscosité importante. La formation d'un verre dépend non seulement de sa composition mais aussi de sa vitesse de trempe.

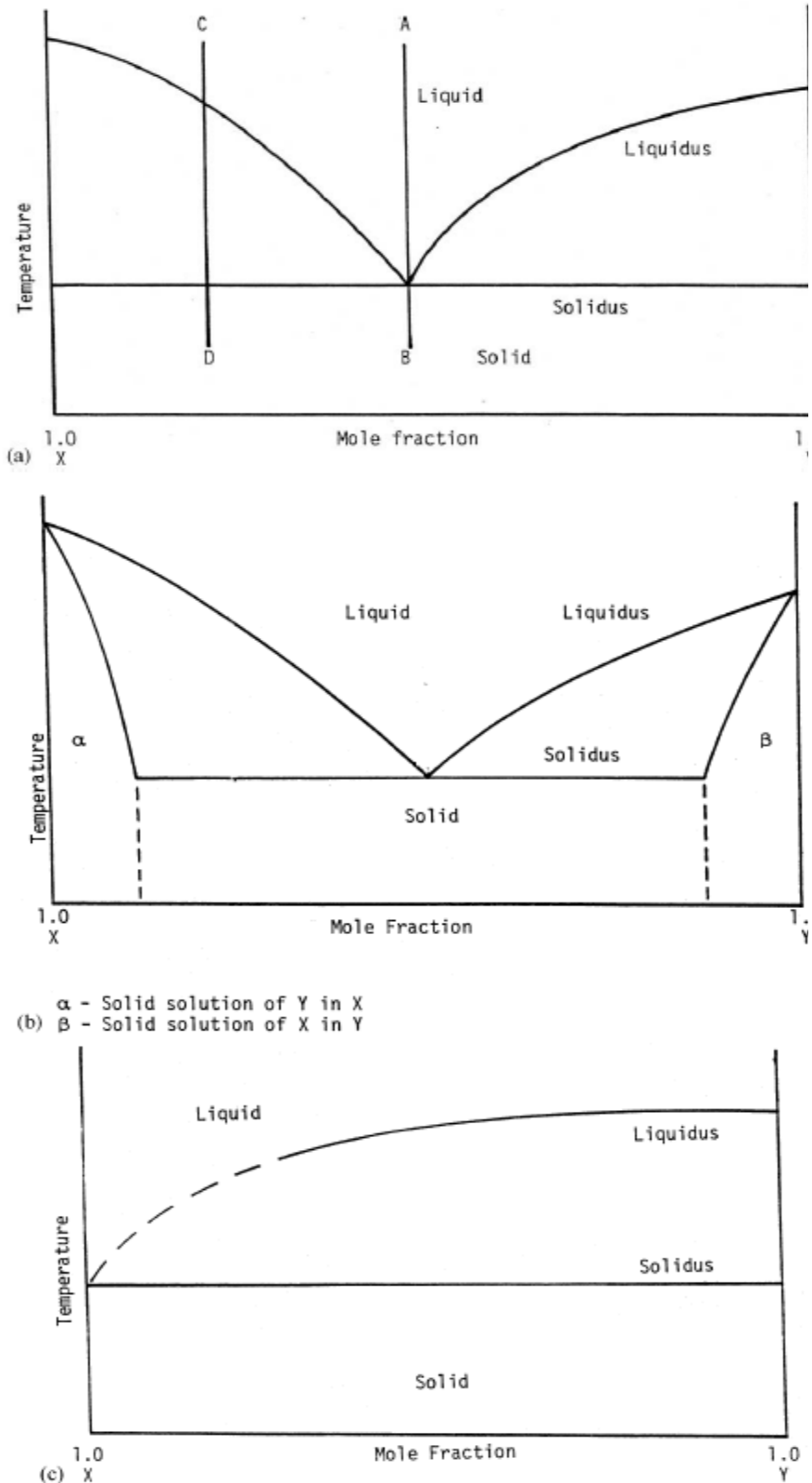
IV.5. FORMATION DE COMPLEXES

Les complexes sont des composés d'addition de deux constituants. La nature exacte du type d'interaction mis en jeu dans ce système n'est pas définie. Certains auteurs suggèrent la présence de liaison hydrogène entre le principe actif et les molécules du transporteur.

Il est difficile de généraliser l'influence ou le rôle des complexes sur la vitesse de dissolution. La biodisponibilité d'un principe actif, à partir d'un complexe, dépend de la solubilité, de la constante de dissociation et de la vitesse d'absorption intrinsèque du complexe [111].

IV.6. SYSTEMES MIXTES

Les systèmes mixtes peuvent représenter la combinaison de plusieurs types d'interactions (eutectiques, solutions solides, etc...) et l'augmentation de la vitesse de dissolution est la résultante de plusieurs mécanismes.



Figures 2.5 (a) Schéma d'un diagramme de phase eutectique, montrant l'effet du refroidissement au point eutectique (A à B) où seulement l'eutectique se solidifie. (Comparé à un refroidissement à une composition alternative (C à D) dans lequel le composé X se solidifie durant le refroidissement, laissant le liquide restant plus riche en Y jusqu'à atteinte de la température / composition de l'eutectique.)
(b) Schéma d'un diagramme de phase d'une solution solide (miscibilité partielle), montrant des régions de solubilité du solide à des compositions extrêmes.
(c) Schéma d'un diagramme de phase monotectique, montrant la convergence du liquidus avec le point de fusion d'un composé

V. CARACTERISATION DES DISPERSIONS SOLIDES

Les méthodes utilisées pour caractériser des dispersions solides sont résumées dans le tableau 2.1. Parmi elles, les méthodes thermo analytiques, de diffraction des rayons X, spectroscopie infrarouge et biopharmaceutiques. En plus de caractériser la dispersion solide, ces méthodes peuvent être utilisées pour différencier entre les solutions solides (drogue moléculairement dispersée), dispersions solides dans lesquelles la drogue est seulement en partie moléculairement dispersée et les mélanges physiques du principe actif/ transporteur. Il est généralement admis que les dispersions dans lesquelles aucune cristallinité ne peut être détectée sont dispersées moléculairement, et l'absence de cristallinité est utilisée comme un critère pour différencier entre solutions solides et dispersions solides. Différents travaux illustrent la spécificité et la complémentarité de ces méthodes pour le contrôle de la qualité et l'optimisation de l'activité thérapeutique [59, 112].

Tableau 2.1 Méthodes pour la caractérisation des dispersions solides

Analyse biopharmaceutique	<ul style="list-style-type: none"> - Test de solubilité - Test de dissolution
Méthodes thermoanalytiques	<ul style="list-style-type: none"> - Analyse thermique différentielle - Microscopie à haute température - Analyses calorimétriques
Méthodes spectroscopiques	<ul style="list-style-type: none"> - FTIR - Spectroscopie Raman -
Méthodes microscopiques	<ul style="list-style-type: none"> - A polarisation - A balayage
Diffraction des rayons X	<ul style="list-style-type: none"> - Diffraction des rayons X sur poudre

VI. MECANISME DE LIBERATION D'UN PRINCIPE ACTIF A PARTIR D'UNE DISPERSION SOLIDE

L'avantage des dispersions solides le plus cité par les auteurs est l'amélioration de la dissolution, avec des implications pour améliorer la biodisponibilité des principes actifs faiblement solubles dans l'eau. De telles améliorations dans les taux de dissolution sont souvent considérables, avec des augmentations allant jusqu'à quatre cents fois le pourcentage de dissolution du principe actif seul [102].

Bien que plusieurs travaux aient été publiés sur l'amélioration de la biodisponibilité des dispersions solides, nous avons remarqué cependant, que les mécanismes qui étayent ces améliorations sont peu publiés. La raison est liée à la complexité du processus de libération et à la multitude de facteurs qui l'affecte.

Les différents facteurs influençant la cinétique de dissolution des principes actifs à partir des dispersions solides incluent les propriétés du principe actif (taille des particules, agrégation et agglomération des particules, mouillabilité des particules de principe actif, solubilité et polymorphisme du principe actif) ainsi que celles du polymère (masse moléculaire du transporteur, augmentation de la solubilité du principe actif en présence du transporteur, formation de complexes, comportement des systèmes principe actif- transporteur.)

Le phénomène de diffusion moléculaire peut être défini comme un processus de transfert de masse de molécules individuelles d'un soluté, sous l'effet du mouvement Brownien engendré par l'existence d'un gradient de concentration [113].

Le transport de matières perméantes par diffusion à travers une barrière a été quantifié par Fick dès 1855. La première loi s'applique à la diffusion unidirectionnelle en régime constant ou stationnaire, et elle s'exprime par

$$j = -D_p \frac{dC}{dx} \quad (2.1)$$

Le signe négatif dans l'équation 2.1 signifie que le vecteur flux J a un sens opposé au vecteur gradient de concentration dC/dx

La seconde loi de Fick permet de décrire le régime de diffusion non stationnaire ou transitoire et elle s'exprime par

$$\frac{dC}{dt} = D \frac{\delta^2 C}{dx^2} \quad (2.1a)$$

Elle décrit que la vitesse de changement de la concentration par rapport au temps t à une distance x est proportionnelle à la vitesse de changement du gradient de concentration à ce niveau.

VI.1. TAILLE DES PARTICULES

La réduction de la taille des particules est considérée comme le résultat de la formation d'eutectique ou de solution solide.

Un solide se dissolvant dans un liquide sous agitation passe en solution avec une certaine vitesse. Selon la théorie du film stagnant, figure 2.6, à l'état d'équilibre, il se forme autour du solide un film de solution saturée où la concentration du principe actif est C_s ; elle est égale à C à l'instant t à une distance x du film.

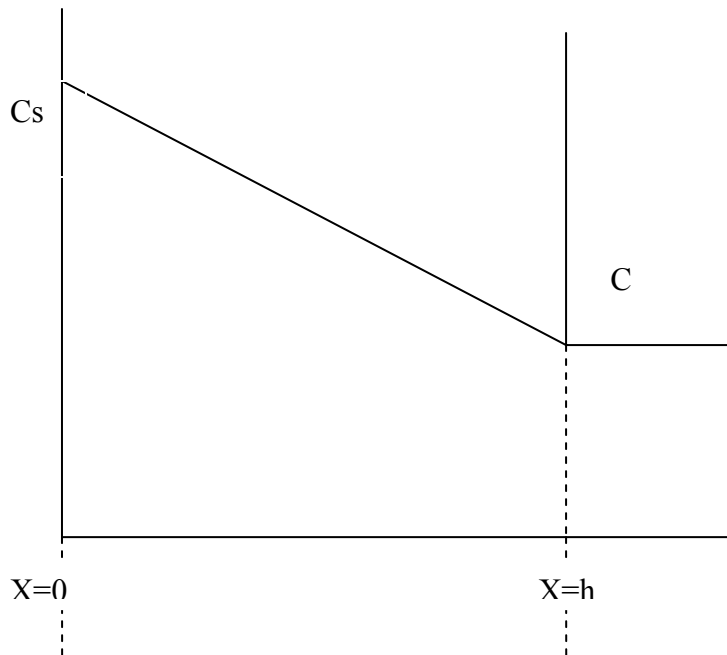


Figure 2.6 : Théorie du film stagnant.

La première loi de Fick de la diffusion (équation 2.2) conduit à l'expression de la cinétique de dissolution décrite par Noyes et Whitney [66] :

$$\frac{dC}{dt} = \frac{AD(C_s - C)}{h} \quad (2.2)$$

Le principe actif se dissout instantanément dans une couche de solvant situé autour de la particule jusqu'à l'obtention d'une solution saturée. A ce stade, le principe actif ne peut plus se dissoudre tant qu'une certaine fraction du produit dissout n'a pas abandonné cette couche par diffusion dans le liquide.

Si C est petit devant C_s (de l'ordre de: 1/10 ou 1/20 (condition sink)), l'équation 2.1 devient :

$$\frac{dC}{dt} = \frac{A.D.C_s}{h} \quad (2.2.a)$$

La vitesse de dissolution est proportionnelle à la surface des particules à dissoudre. Aussi lors de la formation d'eutectiques, l'augmentation de la vitesse de dissolution peut être due à la dispersion très fine du principe actif dans le véhicule. Cette équation ne peut être rigoureusement appliquée que si la surface A reste constante. Néanmoins, A diminue dans le temps au cours de la dissolution.

VI.2. AGREGATION ET AGGLOMERATION DES PARTICULES

L'agrégation ou l'agglomération réduisent la surface effective offerte à la dissolution et constituent de ce fait une limite à la dissolution.

La tendance d'un principe actif à former des agrégats ou des agglomérats peut être limitée du fait de la séparation physique des particules sous l'action du transporteur. Ce mécanisme est

applicable aux systèmes dans lesquels la taille des particules est très faible ainsi que dans le cas de principes actifs hydrophobes.

VI.3. MOUILLABILITE DE PARTICULES DE PRINCIPES ACTIFS

La relation existant entre la mouillabilité des particules et l'augmentation de vitesse de dissolution a été particulièrement étudiée par Brossard [114] et par Lippold [115]. Ils montrent que les tensio- actifs en diminuant la tension superficielle du liquide de dissolution, d'une part, favorisent le contact solide – liquide par augmentation de la surface disponible à l'action du liquide, et d'autre part, ont une action sur la vitesse de diffusion de la substance. La diminution de la tension superficielle du milieu de dissolution est également observée avec des transporteurs tels que les PEG qui améliorent la mouillabilité des particules et augmentent donc la surface effective offerte au solvant. Ce phénomène s'observe pour les mélanges physiques à haute teneur en PEG et pour les dispersions solides renfermant des concentrations moyennes et mêmes faibles de PEG.

Une faible mouillabilité des particules due à une énergie de surface élevée conduit à retarder considérablement la dissolution. Une approche rationnelle de ce problème requiert la détermination de l'énergie de surface des molécules [15].

Dubois [116], en mesurant la tension superficielles de solutions aqueuses de PEG 6000 allant de 0% à la solubilité maximale du PEG (250g/l), montre un abaissement de la tension superficielle des solutions de PEG par rapport à celle de l'eau. Cette diminution peut entraîner une meilleure diffusion. Cependant, ce paramètre est secondaire par rapport à la surface A des particules dans l'équation de Noyes et Whitney [66] pour expliquer les variations de cinétiques de dissolution.

VI.4. AUGMENTATION DE LA SOLUBILITE DU PRINCIPE ACTIF EN PRESENCE DU TRASPORTEUR

De nombreuses études ont montré l'augmentation de la solubilité aqueuse d'un principe actif en présence de PEG [104, 117, 118]. Les PEG dans les dispersions solides forment un film autour des particules du principe actif qui diminue le caractère hydrophobe de la surface de ces particules. Certains auteurs [119] ont montré toutefois que les PEG pouvaient former avec certains principes actifs des complexes d'association.

VI.5. FORMATION DE COMPLEXES

La dissolution et l'absorption d'un principe actif à partir d'un complexe peuvent être schématisés de la manière suivante [63] :

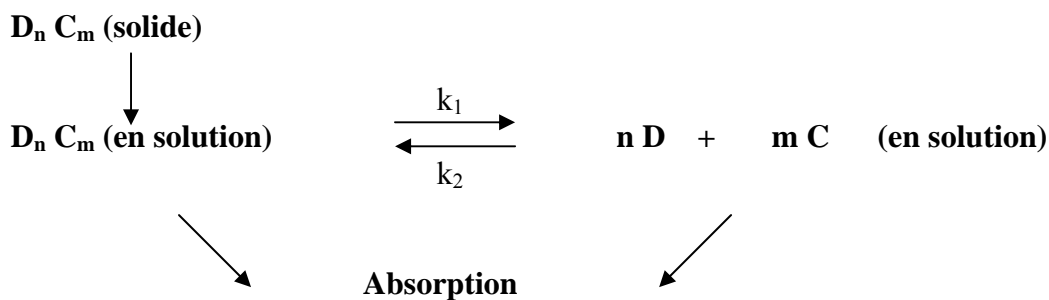
Soit $D_n C_m$ un complexe où :

D = Principe actif

k_1 = constante de dissociation du complexe

C = Transporteur

k_2 = constante de formation du complexe



La disponibilité du principe actif dépend de la solubilité du complexe, de la constante de dissociation du complexe et de la vitesse d'absorption intrinsèque du complexe. De nombreuses dispersions solides forment des complexes solubles [120- 121].

VI.6. POLYMORPHISME DU PRINCIPE ACTIF

Dans les dispersions solides, l'objectif est d'obtenir le principe actif sous la forme cristalline la plus soluble qui est celle qui possède l'enthalpie libre G la plus élevée. En effet, l'optimisation de l'activité thérapeutique du principe actif peut être recherchée par l'utilisation de la forme cristalline la moins stable thermodynamiquement. C'est celle qui présente le plus souvent la meilleure cinétique de dissolution [16].

Ford et Rubinstein [122] ont montré l'importance du rapport principe actif / transporteur sur l'apparition de deux variétés de l'indométacine : une forme I ($T_f = 160^\circ\text{C}$) stable et une forme II ($T_f = 154^\circ\text{C}$) instable. Dans les dispersions contenant plus de 25% de PEG, l'indométacine cristallise uniquement sous la forme II, alors que pour des concentrations inférieures à 25% les deux formes du principe coexistent. Le maximum de vitesse de dissolution a été observé pour les dispersions comportant 15 % de PEG.

VI.7. FORME AMORPHE DU PRINCIPE ACTIF

L'utilisation de la forme amorphe du principe actif et d'excipients pour augmenter la solubilité et donc la vitesse de dissolution a été à son tour évoquée par des auteurs [79, 123]. L'état amorphe est un état de haute énergie, caractérisé par un désordre structural qui peut être obtenu par des processus de refroidissement rapide et conservé par l'addition d'agents stabilisants. Les formes amorphes sont instables aux traitements mécaniques et thermiques en dessous de leur température de transition vitreuse [123] et montrent la tendance à se transformer en une forme cristalline. Il est donc important de connaître sous quelles conditions physiques (température, humidité, taux d'agents stabilisants ...) cet état peut être maintenu. Les réseaux cristallins des PEG présentent des domaines amorphes et favorisent l'apparition de formes amorphes de principe actif grâce à leur capacité d'inhiber la croissance de cristaux [75].

VI.8. MASSE MOLECULAIRE DU TRANSPORTEUR

VI.8.1. Vitesse de dissolution des PEG purs

Corrigan et coll. [124] montrent que la vitesse de dissolution intrinsèque des PEG diminue lorsque leur masse moléculaire augmente car le coefficient de diffusion des polymères diminue.

$$G_c = KM^{-a} \quad (2.4)$$

G_c = vitesse de dissolution du transporteur

M = masse moléculaire

K et a étant des constantes

VI.8.2. Vitesse de dissolution de principes actifs dispersés dans les PEG

La vitesse de dissolution de nombreux principes actifs dispersés dans un PEG diminue lorsque la masse molaire du polymère augmente [125-129]. Les PEG de masse molaire élevée

peuvent conduire à la formation de solutions visqueuses qui ralentissent ou empêchent la libération du principe actif.

Selon Ford [111] des dispersions de principe actif réalisées avec des PEG de faible masse molaire peuvent donner une température de pallier d'eutexie inférieure à 37°C entraînant un ramollissement ou une fusion de la dispersion avant ou pendant la dissolution, ce qui conduit à une augmentation de la vitesse de dissolution.

VI.9. COMPORTEMENT PRINCIPE ACTIF - TRANSPORTEUR

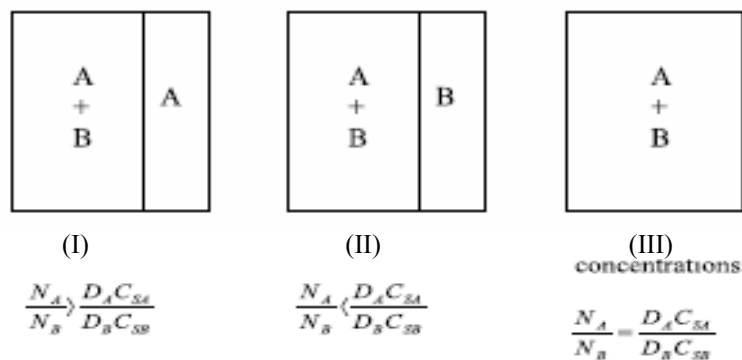
Deux principaux mécanismes sont évoqués dans la bibliographie, impliquant une libération contrôlée soit par le transporteur ou par le principe actif ; la prédominance dépend de la solubilité du principe actif dans des solutions concentrées de transporteur.

Deux lignes de recherche ont été menée ; d'abord, Corrigan [97, 124] a apporté une précieuse contribution, en mesurant non seulement la vitesse de dissolution du principe actif incorporé mais aussi établissant celle du polymère lui-même, en l'occurrence celle du PEG. L'auteur a trouvé que les vitesses de dissolution du principe actif dans le polymère et du polymère seul étaient en fait équivalentes, et suggéra ainsi une dissolution du système contrôlée par le transporteur, dans laquelle la vitesse de dissolution du principe actif est contrôlé par celle du transporteur inerte. Cette orientation a été soutenue par les travaux de Dubois et Ford [98] qui ont noté que la vitesse de dissolution d'une gamme de principes actifs dans un transporteur seul, préparés dans des conditions comparables, était identique dans la plupart des cas.

Cela implique encore que c'est la vitesse de dissolution du transporteur et pas du principe actif qui domine le processus.

Corrigan [97] a suggéré que la dissolution contrôlée par le transporteur peut être modélisée par l'approche d'Higuchi et al. [130-131], dans laquelle la dissolution d'un système à deux composants est considérée. Après une exposition à un solvant, les deux composants se dissolvent à des vitesses proportionnelles à leurs solubilités (Cs) et coefficients de diffusion (D) dans le milieu de dissolution, comme prédit pour les systèmes composant seuls par l'équation Noyes-Whitney (eq 2.1).

Cependant ce modèle prédit que la couche interfaciale de diffusion (entre le front de dissolution et le solvant) sera épuisé dans le composant qui se dissout le plus rapidement, menant à la création d'une couche à la surface riche en un composant à travers lequel l'autre doit diffuser avant de se libérer dans le milieu de dissolution (Fig. 2.6).



- (I) Composé A domine la surface dissoute
- (II) Composé B domine la surface dissoute
- (III) Les deux composés se codissolvent proportionnellement à leurs concentrations initiales.

Figure 2.7 Représentation schématique du modèle de dissolution pour un système à deux composants

Higuchi et coll [131] ont proposé un modèle mathématique pour décrire les cinétiques de dissolution de système à deux composants sans interaction. Ce modèle a été révisé par Corrigan [97]. Il décrit une diffusion simultanée du principe actif et du transporteur dans le milieu de dissolution permettant l'établissement d'un équilibre rapide entre les deux composants.

Ce modèle pose que :

- la dissolution de chaque composant est contrôlée par un mécanisme de diffusion.
- La surface de dissolution reste constante (le mélange solide ne se désintègre pas pendant la dissolution)

Le principe actif (d) et le transporteur (c) se dissolvent ensemble, jusqu'à ce que la couche de dissolution s'appauvrisse en l'un des composants.

Les facteurs influençant la dissolution sont :

- la concentration à saturation (C_s),
- le coefficient de diffusion du principe actif (D_d) et du transporteur (D_c),
- la quantité de principe actif dans le système.

Différents cas sont possibles à l'interface solide – liquide durant la dissolution, selon les quantités respectives des constituants en présence :

- **Pour un rapport critique du mélange, par exemple lorsque :**

$$\frac{N_d}{N_c} = \frac{D_d C_{sd}}{D_c C_{sc}} \quad (2.5)$$

Les deux composants coexistent à l'interface solide- liquide et les profils de dissolution sont linéaires si les conditions sink sont respectées.

- **Pour les autres rapports**, l'un ou l'autre constituant forme une couche poreuse à l'interface, ce qui représente une barrière retardant la dissolution dans la phase liquide et le profil de dissolution n'est plus linéaire.
- **Dans les dispersions solides**, sauf lorsque la concentration en transporteur est très importante, le principe actif, moins soluble que le transporteur, est la phase à la surface contrôlant la dissolution. La vitesse de dissolution du principe actif par unité de surface G_d est :

$$G_d = \frac{D_d C_{sd}}{h} \quad (2.6)$$

Et la vitesse de dissolution limitante du transporteur est :

$$G_c = \frac{N_c}{N_d} G_d \quad (2.7)$$

En d'autres termes le modèle prédit que la vitesse de dissolution du composant minoritaire sera déterminée par celle du composant en excès. Ceci s'applique aux dispersions solides dans lesquelles le principe actif représente le composant minoritaire et la dissolution de ce principe actif sera dominée par le comportement du transporteur, comme il est constaté en pratique [124].

$$G_d = \frac{N_d}{N_c} G_c \quad (2.8)$$

Dans le cas où les principes actifs n'interagissent pas avec le transporteur, leurs vitesses de dissolution sont identiques pour une composition donnée. Les vitesses de dissolution de principes actifs différents peuvent être du même ordre de grandeur, tandis que l'augmentation relative de la vitesse peut être différente. Pour des concentrations élevées en transporteur, la vitesse de dissolution du transporteur reste constante et indépendante de la composition. Ford et Corrigan [99, 107, 132, 133] en étudiant la dissolution à la surface constante de dispersions en fonction du pourcentage de principe actif dispersé notent que les modes de libération du principe actif dépendent du rapport massique principe actif / transporteur.

Ford [111] a établi un schéma général du modèle libération des principes actifs à partir de disques à surface constante (fig 2.7). Il a décrit cinq types de libération :

Zone A

Deux possibilités sont envisagées :

- Le principe actif précipite ou reste à l'état de fine dispersion à la surface du disque jusqu'à dissolution complète du transporteur.
- Le principe actif et le véhicule se dissolvent simultanément.

La vitesse de dissolution est proportionnelle à la concentration en principe actif. Le maximum est atteint dans cette zone.

Zone B

Les particules de principe actif libérées à la surface du disque se dissolvent difficilement. La couche de diffusion est sursaturée. Le principe actif forme des agglomérats à la surface du disque. Ces agglomérats composés uniquement de principe actif ne participent pas à la dissolution. Leur nombre est proportionnel à la concentration du principe actif.

Zone C

Lorsque le pourcentage de principe actif dans la dispersion augmente le phénomène d'agglomération s'accroît et les agglomérats retardent la dissolution du disque. Parfois les agglomérats se détachent du disque, libèrent une surface nouvelle et sont ainsi responsables de nouveaux pics de dissolution rendant cette dernière erratique.

Zone D

La concentration du principe actif est telle que les forces de cohésion sont trop importantes pour permettre le détachement des agglomérats et la génération de nouvelles surfaces libres. La couche de diffusion non mouillable est insoluble entraînant une dissolution très lente.

Zone E

Il ne subsiste à la surface qu'une couche riche en principe actif se dissolvant lentement. Elle s'étend de 50-100% pour le système indométacine-PEG [99].

La zone A correspond à la zone contrôlée par le véhicule, la zone E est contrôlée par le principe actif tandis que les zones B, C, D sont sous un contrôle progressif du principe actif.

Vitesse de
dissolution

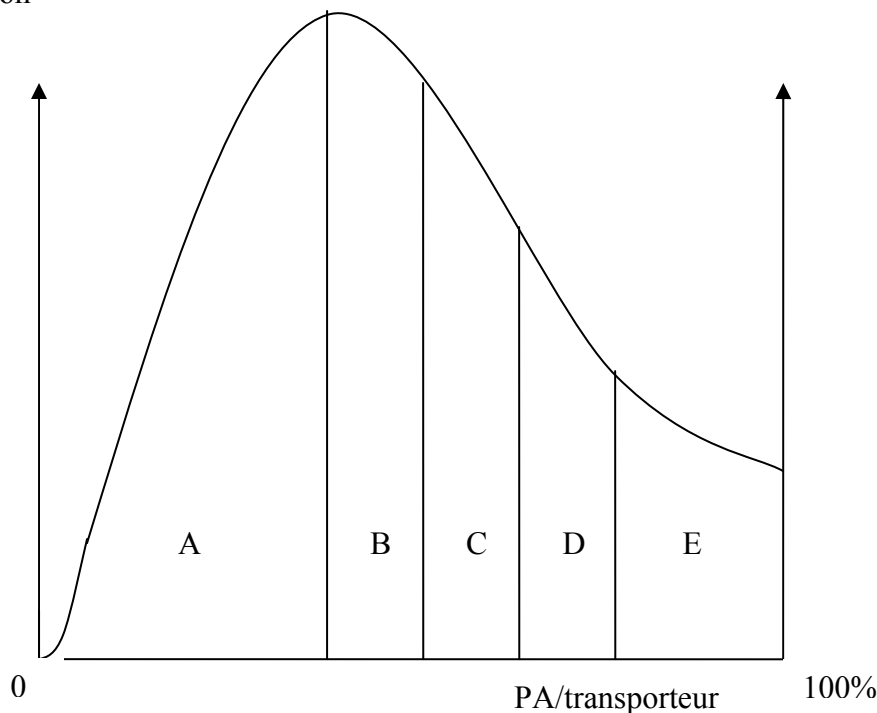


Figure 2.8 : Vitesse de dissolution du principe actif en fonction de la composition mesurée à partir des disques à surface constante. D'après [111]

En général, il apparaît deux ensembles d'observations quant au mécanisme de libération du principe actif des dispersions solides :

D'une part, quelques systèmes paraissent montrer une dissolution contrôlée par le transporteur dans lequel, au moins à un faible pourcentage de principe actif, la vitesse de libération est contrôlée par celle du transporteur et est indépendante des propriétés du principe actif.

D'autre part, quelques systèmes montrent un comportement où la libération est dépendante des propriétés du principe actif plutôt que du polymère, même à un pourcentage faible de principe actif.

VII. MECANISMES POSSIBLES DE DISSOLUTION DES DISPERSIONS SOLIDES ET IMPLICATIONS POUR LEUR FABRICATION

Vu les considérations précitées, il apparaît qu'il, existe plus d'un mécanisme par lequel les principes actifs peuvent être libérés des dispersions solides.

Craig [102] propose un modèle schématisé sur la figure 2.8 et propose une explication sur le comportement des particules de principe actif durant le processus de dissolution.

Le modèle est basé sur le fait qu'il existe une couche de polymère très concentrée à l'interface (au moins pour les systèmes à faible proportion de principe actif) à travers laquelle le principe actif doit passer avant sa libération dans le milieu de dissolution.

Dans la Fig.2.8a, le processus associé à la dissolution contrôlée par le transporteur est décrit. Dans cet exemple les particules se dissolvent dans la couche de diffusion riche en polymère à une vitesse suffisamment rapide qu'il y a insuffisamment de temps pour que les particules soient libérées intactes dans le milieu de dissolution. Par conséquent, le principe actif est moléculairement dispersé dans cette couche concentrée.

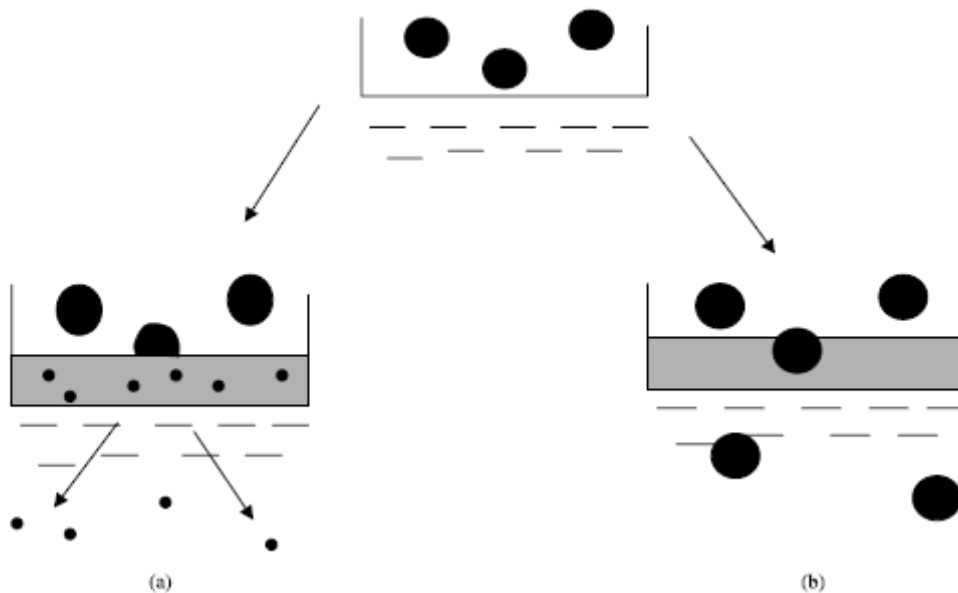


Figure 2.9: schéma montrant la libération des particules de principe actif durant le procesus de dissolution : (a) dissolution contrôlée par le transporteur et (b) dissolution contrôlée par le principe actif.

Les larges sphères représentent les particules non dissoutes de principe actif, les petites sphères, les particules de principe actifs partiellement dissoutes et la région ombrée correspond au matériau hydraté.

De ce fait, l'étape de vitesse- limitant la dissolution du principe actif devient la libération du polymère lui-même et l'équation 2.9 devient applicable pour décrire la libération du principe actif. Il faut cependant noter que la dissolution d'un polymère hydrosoluble ne peut pas être modélisée par les équations de diffusion simples avec un degré de confiance significatif car de tels polymères ne montrent pas de solubilité à la saturation mais vont plutôt gonfler et

absorber l'eau pour produire un continuum de concentrations entre la surface solide et le milieu de dissolution [102].

Le deuxième scénario qui est la dissolution contrôlée par le principe actif, est esquissé dans la Fig.2.8b. Dans ce cas, la dissolution dans la couche de diffusion du polymère est comparativement lente et le principe actif est libéré comme des particules solides. Par conséquent la dissolution ne sera pas associée avec le polymère mais sera dominée par les propriétés (dimension, forme physique, etc.) du principe actif lui-même. Cela peut mener encore à des améliorations considérables dans la dissolution comparativement aux formes conventionnelles dû à la plus grande surface associée aux particules et la possibilité d'améliorer la mouillabilité et de diminuer l'agglomération.

Pourquoi quelques principes actifs suivront le scénario de la Fig.2.8a et d'autres 2.8b. L'explication la plus probable est liée à la tendance du principe actif à se dissoudre dans la couche de diffusion concentrée du polymère. La solubilité du principe actif à de faibles concentrations de solutions du transporteur n'a pas tendance à être considérablement améliorée comparativement à des solutions aqueuses.

Cependant, plusieurs études ont montré que la solubilité du principe actif augmente de façon disproportionnée dans des solutions de plus hautes concentrations.

Pour beaucoup de combinaisons de principe actif – transporteur, la solubilité du principe actif dans la couche concentrée est suffisamment élevée pour permettre que la dissolution se produise avant que le front du solvant du composant solide n'atteigne les particules. Une fois dans la solution de la couche de diffusion, la viscosité est suffisamment haute et la diffusion à travers la couche concentrée est faible et l'étape limitante la libération devient la diffusion des molécules du transporteur dans le milieu de dissolution, tel que prédit par le modèle d'Higuchi [131].

Dans le cas de principes actifs où le degré de solubilisation est faible, les particules peuvent être libérées simplement partiellement ou complètement intact de la matrice, après quoi la dissolution se produit de la surface de la particule libre.

En général, le mécanisme de la libération dépendra du degré de solubilité du principe actif dans la couche de diffusion du polymère. Cependant, d'autres considérations doivent également être prises en compte dans le processus de dissolution (paramètres hydrodynamique de la dissolution, forme physique du principe actif, etc.)

VIII. MODELISATION MATHEMATIQUE DE LA DISSOLUTION DU PRINCIPE ACTIF

L'analyse quantitative des valeurs obtenues dans les tests de dissolution est plus facile quand les formules mathématiques qui expriment les résultats de la dissolution comme une fonction d'une caractéristique d'une forme pharmaceutique sont utilisées. Dans quelques cas, ces modèles mathématiques sont dérivés de l'analyse théorique du processus. Dans la plupart des cas le concept théorique n'existe pas et quelques équations empiriques ont prouvé qu'elles étaient plus appropriées.

La dissolution de principes actifs des formes sèches a été décrite par les modèles cinétiques cités ci-dessous (équations 2.9 à 2.14), dans lesquels les quantités de principe actif dissous est une fonction du temps t.

Dans le cas le plus simple, la vitesse de libération reste constante jusqu'à ce que le principe actif (PA) s'épuise du dispositif. Mathématiquement, la vitesse de libération dM_t/dt du système est donnée par l'équation d'ordre zéro [134]:

$$\frac{dM}{dt} = k \quad (2.9)$$

Cette équation s'écrit également : $\frac{M_t}{M_\infty} = kt$ (2.9a)

Ce modèle s'applique particulièrement aux systèmes qui ne se désagrègent pas et dont la libération est lente (exemple des systèmes à libération prolongée).

Un second type de cinétique de libération assez commun est la libération de premier ordre. La vitesse de libération est dans ce cas proportionnelle à la masse du PA contenue dans la forme pharmaceutique. La vitesse de libération s'exprime alors par

$$\frac{dM}{dt} = k(M_0 - M_t) \quad (2.10)$$

où M_0 est la masse du PA dans le dispositif à temps zéro. Ainsi pour la libération de premier ordre, la vitesse diminue exponentiellement en fonction du temps, jusqu'à l'épuisement du PA.

L'équation de premier ordre est donnée également par l'expression [134]

$$\ln M = \ln M_0 - kt \quad (2.10a)$$

La loi racine carrée d'Higuchi [135] s'écrit :

$$M_t = k\sqrt{t} \quad (2.11)$$

L'équation sous forme de racine cubique de Hixson-Crowell [136]:

$$(100 - M_t)^{1/3} = 100^{1/3} - k_{1/3} t \quad (2.12)$$

Le modèle de Korsmeyer-Peppas [137] :

$$\frac{M_t}{M_\infty} = kt^n \quad (2.13)$$

Avec M_0 , M_t et M_∞ correspondant à la quantité de principe actif (non dissoute) à t égal à zéro, dissoute à un temps t et à un temps infini, respectivement.

Avec k , une constante incorporant la structure et la géométrie des particules, et n un exposant indiquant le mécanisme de diffusion (fickien ou non fickien).

Peppas[138] a utilisé les valeurs de n pour caractériser les différents mécanismes de libération. Pour des diffusions Fickienne $n = 0.5$ et pour les transports non-Fickiens n est compris entre 0.5 et 1.0. Il a également postulé que la libération à partir des géométries planes devient indépendante du temps et atteint un ordre zéro connu comme étant un transport cas II. Lorsque d'autres géométries, telles que les cylindres ou les sphères sont analysées, le cas II a lieu lorsque n tend vers 1. Dans ces cas, le coefficient $n=1$ est indicatif d'un transport non fickien. De plus cet auteur a décrit le mécanisme pour $n > 1$, comme étant un transport super cas II.

Un modèle dérivé de l'équation de Peppas pour décrire la vitesse de dissolution d'un principe actif à partir de matrices où les phénomènes de diffusion et d'érosion contribuent à la dissolution du principe actif a été décrit [139]:

$$\frac{M_t}{M_\infty} = k_1 t^n + k_2 t^p \quad (2.14)$$

Avec M_t/M_∞ la fraction de principe actif dissoute au temps t , k_1 , k_2 sont des constantes cinétiques, n , p sont des exposants de diffusion et d'érosion.

M_0 la quantité de principe actif (non dissoute) au temps t égal à zéro, M_t la quantité de principe actif dissoute à un temps t et M_∞ la quantité de principe actif dissoute à un temps infini.

CONCLUSION

Les expériences avec les dispersions solides ces dernières 20-30 années indiquent que c'est une approche très fructueuse pour améliorer le taux de libération et la biodisponibilité orale des principes actifs faiblement solubles. Les principales difficultés avec les dispersions solides résident dans les possibilités de transposition industrielle, la stabilité physique de la dispersion, et la quantité du transporteur nécessaire pour améliorer la libération. Lorsqu'un ratio élevé transporteur/ PA doit être utilisé, la quantité de dispersion exigée pour administrer une dose usuelle d'actif peut être trop élevée pour produire un comprimé ou une gélule qui peuvent être avalées facilement.

Deux principales causes agissent fortement en faveur du développement croissant des dispersions solides dans le développement pharmaceutique: le nombre croissant de principes actifs faiblement solubles, et les améliorations substantielles dans les procédés industriels pour la fabrication des dispersions solides, réalisées ces dernières années.

Pour finir, bien que les dispersions solides soient connues pour améliorer la solubilité et la vitesse de dissolution et la biodisponibilité, il est cependant possible, par un choix judicieux de transporteur de ralentir ou interrompre la libération d'un actif en le formulant en dispersion solide.

La disponibilité d'une large variété de polymères qui sont eux-mêmes faiblement solubles ou qui gonflent dans des conditions aqueuses suggère que les dispersions solides ont de grandes possibilités dans le domaine de la libération prolongée des médicaments [59].

CHAPITRE III

MATERIEL ET METHODE

INTRODUCTION

Rappelons que le principal objectif de ce travail est de chercher les possibilités d'améliorer la dissolution de la CBZ à travers l'optimisation du procédé de dispersion solide en utilisant le PEG 6000 comme véhicule.

Dans une première partie de notre travail expérimental, nous avons caractérisé les matières premières commerciales (carbamazépine et PEG 6000), puis nous avons préparé et caractérisé les différentes formes polymorphes du principe actif.

Dans une seconde étape, nous avons fabriqué les dispersions solides en modifiant d'une part le facteur de formulation pour confirmer la composition de l'eutectique déterminé par Zerrouk [140], et d'autre part, en le maintenant constant et variant les facteurs de procédé.

Enfin nous avons caractérisé les différentes formules obtenues par diffraction des rayons X, infra rouge à transformée de Fourier et par analyse calorimétrique différentielle ; nous avons déterminé leurs cinétiques de dissolution in-vitro et proposé la zone optimale de fabrication à travers l'exploitation des résultats obtenus.

Dans ce chapitre, nous présenterons le matériel que nous avons utilisé, ainsi que la méthodologie expérimentale que nous avons suivie.

III.1. CARACTERISATION DES MATIERES PREMIERES

1. LE PEG 6000

Le PEG 6000 provient des laboratoires Medexport SPRL, n° de lot DEG 040472, a été utilisé sans purification. Il se présente sous forme de poudre blanche. Il est très soluble dans l'eau, soluble dans le chlorure de méthylène, pratiquement insoluble dans l'alcool.

Outre les analyses demandées par la pharmacopée, l'échantillon commercial a été caractérisé par FTIR, DSC et diffraction des rayons X.

Sa température de fusion est comprise entre 55 et 63°C.

2. LA CARBAMAZEPINE

L'échantillon provient des laboratoires LDI. International LV. N° de lot JZ04050926 avec une pureté de 99,18% et conforme à la pharmacopée européenne.

C'est une poudre blanche facilement soluble dans le chloroforme, le méthanol, l'éthanol et l'acétone, pratiquement insoluble dans l'eau. La carbamazépine présente plusieurs variétés cristallines (formes IV, III, II et I) et un dihydrate.

L'échantillon commercial est la forme III, identifiée par FTIR, DSC et diffraction des rayons X.

III.2. PREPARATION DES DIFFERENTES VARIETES CRISTALLINES ET DU DIHYDRATE DE LA CARBAMAZEPINE

Le polymorphisme cristallin peut affecter les propriétés chimiques, biologiques et pharmaceutiques d'un principe actif, c'est pourquoi il est très important de déterminer les différentes formes polymorphes du solide cristallin à travers l'utilisation conjointe des techniques de caractérisation telles que la diffraction des rayons X sur poudre (XRPD), l'analyse calorimétrique différentielle à balayage (DSC), la spectroscopie infrarouge, et la dissolution in-vitro

Ces techniques ont permis de recenser et de décrire le type de polymorphisme rencontré au cours de cette étude ainsi que la nature des transitions observées.

Pour obtenir les cristaux des différentes variétés cristallines de la carbamazépine, nous avons opéré, suite à l'analyse bibliographique, de la manière suivante pour chacune d'elles :

La forme III [38, 41, 43]:

Selon Lowes, Krahn [38, 41] la forme P-monoclinique est obtenue par cristallisation d'une solution de carbamazépine commerciale dans un solvant de constante diélectrique élevée, tel que l'éthanol saturé. La cristallisation est obtenue par refroidissement lent en évaporant le solvant dans un rotavapor à la température de 40°C.

Notre tentative de préparer la forme III par cette méthode a produit une structure cristalline différente (annexe 3).

Nous avons donc utilisé la forme commerciale sans aucune purification tel que préconisé par d'autres auteurs [38, 43].

La forme II [43] :

La forme trigonale est obtenue par recristallisation de la carbamazépine commerciale dans un solvant de constante diélectrique faible tel que le chloroforme, le tétrahydrofurane (THF), le tétrachlorure de carbone et le cyclohexane [38].

- Recristallisation dans le cyclohexane :

La solubilisation d'une solution à 0,25% de carbamazépine dans le cyclohexane est effectuée sous agitation à la température d'ébullition du solvant à cause de la faible solubilité du principe actif dans ce solvant. Des cristaux de la forme II de la carbamazépine sont isolés par évaporation du solvant pendant 7 jours à température ambiante.

- Recristallisation dans le chloroforme, le THF et le tétrachlorure de carbone.

La solubilisation d'une solution à 1% de carbamazépine dans le chloroforme, le THF et le tétrachlorure de carbone cyclohexane est effectuée sous agitation à la température d'ébullition du solvant à cause de la faible solubilité du principe actif dans ce solvant. Des cristaux de la forme II de la carbamazépine sont isolés par évaporation du solvant pendant 7 jours à température ambiante.

La forme I [10,51, 43, 54].

La forme I est obtenue par un traitement thermique en plaçant un échantillon de carbamazépine commerciale, dans l'étuve à 165°C pendant 3 heures.

Le dihydrate [10, 41, 55]

La forme dihydrate est obtenue par dissolution de la carbamazépine forme III dans un mélange eau- éthanol :

On dissout sous agitation 1 g de carbamazépine dans environ 10 ml d'un mélange eau – éthanol à 80%. La solution est maintenue à la température ambiante pendant 3 jours. La forme dihydrate est obtenue par évaporation du solvant.

III.3. PREPARATION DES MELANGES PHYSIQUES

Des mélanges physiques carbamazépine – PEG de composition exprimée en pourcentage massique des deux constituants (tableau 3.1) sont préparés par trituration au mortier des poudres.

La masse totale d'un mélange physique carbamazépine- PEG 6000 est de 20 g, afin d'obtenir une homogénéité satisfaisante au cours de l'échantillonnage.

Tableau 3.1 : Proportion des préparations des mélanges physiques

Pourcentage CBZ (%m/m)	Pourcentage PEG 6000(%m/m)
3	97
7,5	92,5
20	80
30	70
70	30
90	10

III.4. PRÉPARATION DES DISPERSIONS SOLIDES

Des dispersions solides par le procédé de fusion ont été préparées en utilisant les mêmes proportions du mélange physique pour confirmer la zone de l'eutectique (voir annexe diagramme de l'eutectique [140])

Dans le but d'optimiser le procédé d'obtention des dispersions solides, nous avons maintenu le facteur de formulation à la proportion de l'eutectique et fait varier les facteurs de procédés. La procédure mise en œuvre pour l'expérimentation est la suivante:

1^{ère} étape : Identification de l'objectif :

L'objectif de notre étude est d'optimiser les facteurs de procédés pour la fabrication de dispersions solides permettant d'avoir une cinétique de dissolution améliorée par rapport au principe actif seul.

Les réponses à étudier sont les résultats de la caractérisation par:

- La spectrophotométrie infra-rouge à transformée de fourrier.
- La diffraction des rayons X sur poudre.
- La température et enthalpies de fusions du principe actif et du transporteur.
- Le pourcentage de dissolution in-vitro, permettant de déterminer la cinétique de libération.

Les trois premières réponses permettent d'avoir des renseignements sur la structure cristalline des composés et l'influence du procédé sur les modifications de structures du principe actif.

La quatrième réponse, a été choisie pour caractériser les cinétiques de libération du principe actif dans le système binaire et d'étudier l'effet des facteurs de procédés sur la vitesse de libération afin de mettre en évidence les mécanismes éventuels de libération.

2^{ème} étape : Recensement et caractérisation des facteurs :

Les facteurs qui peuvent influencer les réponses doivent être élémentaires, indépendantes et non liés.

En suivant la démarche de classification des facteurs, on résume les caractéristiques des facteurs d'étude dans le tableau 3.2 suivant:

Tableau 3.2 : caractérisation des facteurs d'étude

<i>Facteurs</i>	<i>Rôles</i>	<i>Influence</i>	<i>Maitrisabilité</i>	<i>Commentaires</i>
Quantité de principe actif	principal	Certaine, forte et monotone	maîtrisable	Quantité de principe actif fixée à 7,5% (composition eutectique) pour l'optimisation
PEG 6000	principal	Certaine, forte et monotone	maîtrisable	Paramètre responsable de l'amélioration de la solubilité. QSP 100%
Mode d'incorporation : - fusion du mélange physique - fusion du PEG 6000, puis incorporation du principe actif	principal	Incertaine	Non maîtrisable	Facteurs de procédé. L'appréciation de la fusion est qualitative (obtention d'une solution)
Mode de refroidissement - lent (à température ambiante) - rapide (dans un congélateur)	principal	Certaine, forte et monotone	Non maîtrisable	Facteurs de procédé. L'appréciation de la température et vitesse de refroidissement est qualitative.
Broyage du système binaire - poudre fine - poudre moyenne	Principal	Certaine, forte et monotone	maîtrisable	Facteurs de procédé. L'appréciation du broyage (pulvérisation) est quantitative : - Poudre fine < 250µm. - Poudre moyenne entre 250 et 350 µm

Mode de préparation des dispersions solides

Deux méthodes ont été choisies pour la préparation des co-fondus :

- La première méthode consiste à faire fondre sous agitation, le mélange physique « PA et véhicule » jusqu'à obtention de la fusion claire. La température de fusion n'excède pas 200°C afin de limiter le risque de dégradation.

La cristallisation du mélange est réalisée par coulée du mélange sur des plaques en acier inoxydable à la température ambiante, ou au réfrigérateur. Les co-fondus obtenus sont ensuite broyés et tamisés à deux niveaux différents moyens et fins.

- La deuxième méthode consiste à faire fondre d'abord le PEG et à introduire la CBZ, puis à continuer la fusion jusqu'à obtention d'un liquide clair.

La cristallisation et la pulvérisation du mélange s'effectuent de la même façon que dans la première méthode.

Mode de refroidissement :

Deux modes de refroidissement ont été retenus : rapide, dans un congélateur à -18°C, et lent à température ambiante.

Mode de broyage :

Deux niveaux de pulvérisation ont été retenus, à savoir un broyage manuel par trituration jusqu'à obtention d'une poudre fine, de granulométrie inférieure 250 μ m, et une poudre moyenne de granulométrie comprise entre 250 et 350 μ m.

3^{ème} étape : Choix du domaine expérimental :

On attribue aux facteurs un domaine expérimental :

Tableau 3.3 : Domaine expérimental de l'étude

Facteur	Domaine expérimental
Quantité de principe actif	7,5%
PEG 6000	92,5%
Mode d'incorporation :	- fusion du mélange physique, - fusion du PEG 6000, puis incorporation du principe actif
Mode de refroidissement	- lent (à température ambiante) - rapide (dans un congélateur)
Pulvérisation	- poudre fine - poudre moyenne

Nous avons 3 facteurs à deux niveaux chacun ; le nombre d'expériences à réaliser est de $2^3 = 8$ expériences, correspondant à un plan factoriel complet à deux niveaux.

Tableau 3.4 : tableau des expériences à réaliser

N° ordre	Mode d'incorporation	Refroidissement	Pulvérisation
1	FMP	Lent	Fin
2	FPEGCBZ	Lent	Fin
3	FMP	Rapide	Fin
4	FPEGCBZ	Rapide	Fin
5	FMP	Lent	Moyen
6	FPEGCBZ	Lent	Moyen
7	FMP	Rapide	Moyen
8	FPEGCBZ	Rapide	Moyen

4^{ème} étape : Préparation des essais

Les moyens nécessaires à leur réalisation sont les suivants :

Carbamazépine

PEG 6000

Des gélules de taille 0

Balance analytique SARTORIUS d'une précision de 0,001mg.

Une plaque chauffante IKA-WERK

Un bécher en inox dans lequel les mélanges et la fusion ont été réalisés.

Un réfrigérateur.

Un mortier.

Le facteur lié à la formulation (% de carbamazépine dans le mélange) a été maintenu constant à 7,5% représentant le point eutectique selon les travaux de N.Zerrouk et coll (voir diagramme eutectique en annexe [140]).

Procédé par fusion du mélange physique :

Une quantité correspondant à 20 g de mélange physique est fondue sous agitation dans un cristalliseur sur une plaque chauffante. La température de fusion du mélange n'excède pas $200 \pm 5^\circ\text{C}$ afin de limiter le risque de dégradation.

La recristallisation du mélange est obtenue par deux procédés de refroidissement :

- lent par coulée du mélange sur des plaques en acier inoxydable à la température ambiante ; ce procédé dure environ 30 minutes.
- rapide par refroidissement dans un congélateur fixé à -18°C ; ce procédé dure environ 10 minutes

Les cofondus obtenus sont ensuite broyés et tamisés.

Procédé par incorporation du principe actif dans le PEG 6000 fondu :

Le deuxième procédé consiste à obtenir la fusion complète du PEG 6000, et à incorporer le principe actif tout en continuant une agitation et la fusion, jusqu'à obtention d'un liquide.

La recristallisation et le broyage sont effectués de la même manière que pour le procédé par fusion du mélange physique.

Remplissage des gélules :

L'utilisation de gélules s'avère nécessaire pour l'étude de la cinétique de libération in-vitro.

Des prises d'essais correspondant à 20 mg de principe actif ont été introduits dans les gélules de taille 0.

IV. METHODES DE CARACTERISATION :

IV.1. Analyse calorimétrique différentielle

La mesure des températures et des chaleurs de transition a été accomplie par analyse calorimétrique différentielle. Nous avons utilisé un calorimètre différentiel à flux de chaleur Perkin Elmer Série 7 couplé à une station de pilotage et de calcul (figure 3.1). La vitesse de balayage thermique est fixée à $10^{\circ}\text{C}/\text{min}$ pour augmenter la sensibilité et mieux cerner certains phénomènes de transition solide – solide. L'indium pur a été utilisé comme étalon de référence pour la mesure de la température et de la chaleur de fusion (figure 3.2).

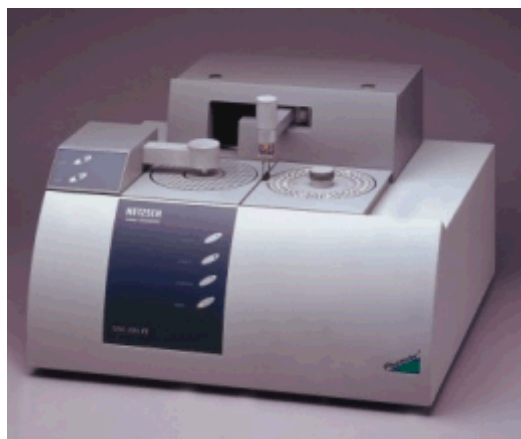


Figure 3.1: DSC 204 F1 Phoenix

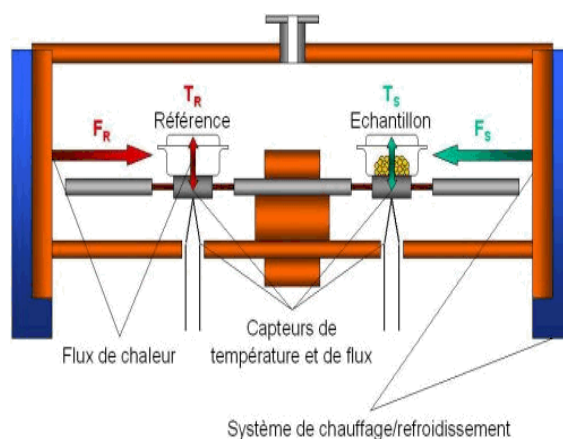


Figure 3.2 : Schéma de principe de la mesure DSC

Les courbes d'analyse calorimétrique donnent le flux différentiel de la chaleur absorbée en fonction de la température. Une transition endothermique, telle que la fusion par exemple, se traduit par un pic dont l'aire est proportionnelle à la chaleur de la transition. La température effective de la transition (T_{onset}) est définie graphiquement par l'intersection de la tangente de la première partie rectiligne ascendante du pic et le prolongement de la ligne de base. La détermination de l'enthalpie associée à la transition est réalisée par intégration de la surface comprise entre la ligne de base et la trace du signal dH/dt (figure 3.3).

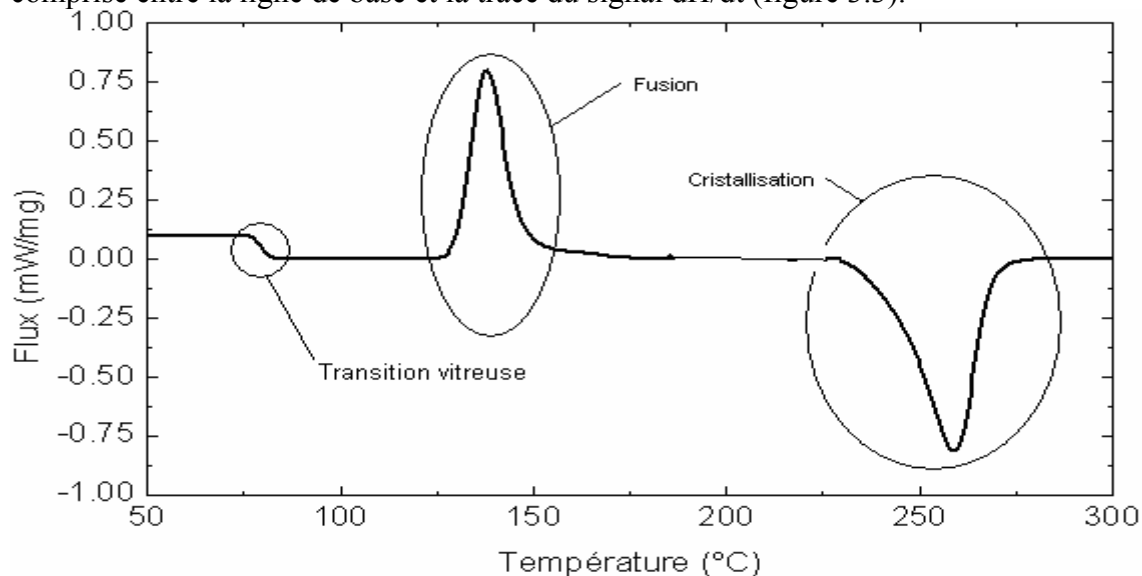


Figure 3.3: Informations fournies par une courbe calorimétrique

IV.2. Analyse radiocristallographique : diffraction de rayons X sur poudre :

La principale application de la diffraction des rayons X sur poudre dans notre étude est la caractérisation du PEG, des différentes variétés cristallines de la carbamazépine (forme III, II, I) et l'identification dans les systèmes binaires mélanges physiques et cofondus des phases en présence.

Nous avons utilisé un diffractomètre X'Pert pro Panalytical disposant d'une anticathode en cuivre. Le rayonnement monochromateur est la raie $K_{\alpha 1}$, $\lambda = 1,5406 \text{ \AA}$ du cuivre (figure 3.4). Un échantillon de poudre est étalé sur une lame de verre et irradié par un faisceau incident de rayons X (radiation Cu Ka avec une tension de 40 KV et un courant de 40 mA, et à une vitesse de balayage de 2θ égale à $5^\circ / \text{min}$). Un compteur se déplace autour de l'échantillon et capte l'ensemble des rayons diffractés par la poudre microcristalline qui tourne d'un angle compris entre 5 et $60^\circ : 2\theta$. La mesure consiste en l'enregistrement de l'intensité du faisceau diffracté en fonction de l'angle θ (figure 3.6).

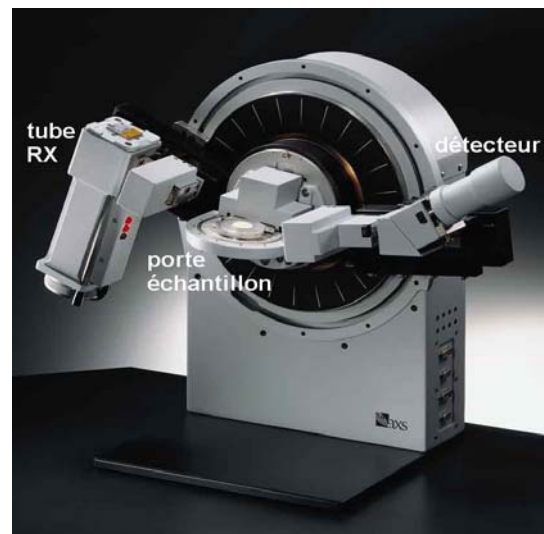


Figure 3.4 : Appareil de diffraction X'Pert Pro Panalytical **Figure 3.5 : Goniomètre de la marque Bruker-AXS, type D8**

On dispose des angles expérimentaux $\theta(\text{obs})$ correspondant aux raies de diffraction de l'échantillon. L'intensité des raies est évaluée par rapport à la raie d'intensité la plus forte. Nous avons utilisé les conventions suivantes : F= fort, m= moyen, f= faible pour exprimer l'intensité relative de chaque raie.

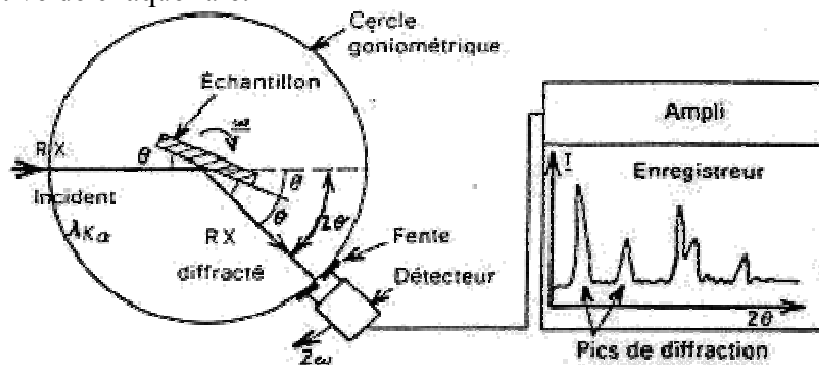


Figure 3.6 : Schéma d'un enregistrement de diffractogramme.

IV.3. Analyse par infrarouge à transformée de fourrier

Les spectres ont été réalisés en pastilles KBr sur un spectrophotomètre Perkin Elmer. Une prise d'essai environ 1 mg d'échantillon est ajoutée à une quantité de KBr (30mg) préalablement finement broyé, le mélange est comprimé pour former une pastille opaque. Selon les résultats de Rutischelli [43], la force de compression des pastilles n'a pas d'influence sur les modifications polymorphes ; ce paramètre n'a donc pas été étudié.

IV.4. Mesures de la solubilité

IV.4.1. Solubilité de la carbamazépine en présence de concentrations croissantes de PEG.

Cette étude est réalisée en introduisant un large excès de principe actif correspondant à 50mg dans des flacons de 100 ml contenant 50 ml de milieu de dissolution (solution HCl à pH 1,2) en présence de concentrations croissantes de PEG (5 à 30%). Ces flacons sont placés horizontalement sur le plateau d'un agitateur à translation circulaire. Après 24h d'agitation à température ambiante, la solution est filtrée sur une membrane d'acétate de cellulose (membrane millipore de porosité 0,45 μm) puis dosée au spectrophotomètre UV-Visible Perkin-Elmer à la longueur d'onde de 285 nm.

IV.4.2. Solubilité de la carbamazépine à partir des mélanges physiques et des cofondus

Les prises d'essais des mélanges physiques et des cofondus correspondent à 20 mg de carbamazépine, puis le même protocole opératoire décrit ci-dessus à été suivi.

IV.5. Mesure de la vitesse de dissolution : dissolution à partir des poudres

Nous avons étudié la vitesse de dissolution :

- des deux variétés cristallines de la carbamazépine (forme III, forme II) et du dihydrate,
- de la carbamazépine à partir des mélanges physiques et des dispersions solides des différents procédés proposés par le plan d'expérience

Ces essais ont été effectués sur des poudres conditionnées dans des gélules de taille 0. Un dosage de la carbamazépine dans les mélanges physiques et les dispersions solides par spectrophotométrie UV-Vis à 285 nm, a permis de vérifier l'homogénéité de la teneur des préparations. Des prises d'essais correspondant à 20 mg de carbamazépine ont été choisies en respectant les conditions « sink », à savoir une quantité inférieure à 20% de la solubilité maximale de la carbamazépine (118mg). Un dosage de la carbamazépine après remplissage des gélules a permis de vérifier les doses réparties par gélule.

La méthode d'étude de la dissolution est celle de la palette tournante préconisée par la pharmacopée. L'appareil de dissolution est le dissolutest Caleva. Le milieu de dissolution est constitué d'une solution d'HCl à pH 1,2 maintenue à 37°C \pm 1. La rotation est de 50tr/mn. La carbamazépine est dosée par spectrophotométrie UV-Vis de type Perkin-Elmer à 285nm, les mesures se faisant toutes les minutes pendant les 5 premières minutes, puis toutes les 5mn pendant 15 min, puis toutes les 15mn pendant 120mn. Les résultats sont donnés en pourcentage de principe actif dissout en fonction du temps.

CONCLUSION

La revue bibliographique, nous a permis d'avoir une démarche de planification et de réalisation des essais ainsi que des contrôles les plus importants permettant d'apprécier les mécanismes possibles. Durant la planification des expériences, plusieurs options se sont offertes à nous, à savoir de faire varier les paramètres de formulation et de procédés et d'utiliser un logiciel de planification des expériences. Nous avons préféré maintenir le facteur de formulation constant à la proportion de l'eutectique, et améliorer la dissolution en faisant varier uniquement les facteurs de procédés.

CHAPITRE IV

RESULTATS ET DISCUSSIONS

CHAPITRE IV.1.

COMPORTEMENT THERMIQUE

INTRODUCTION

Dans ce chapitre, nous présenterons les résultats d'analyses des échantillons des matières premières et des mélanges binaires obtenus par analyse calorimétrique différentielle, à l'effet de déterminer les différentes transitions de phases et les éventuelles interactions entre les composés.

Les méthodes thermoanalytiques permettent de détecter les transitions de phases. Pour les matières premières, les transitions exothermiques, telles que la conversion d'un polymorphe à un polymorphe plus stable, peuvent aussi être détectées. Pour des mélanges binaires, telles que les dispersions solides, l'absence du pic de fusion d'un thermogramme, indique que le principe actif est présent sous une forme amorphe plutôt qu'une forme cristalline.

IV.1. ETUDE DU COMPORTEMENT THERMIQUE PAR ANALYSE CALORIMETRIQUE DIFFERENTIELLE.

IV.1.1. ETUDE DU PEG 6000:

Au cours du traitement thermique du PEG 6000 à une vitesse de chauffage de 10°C/min (Figure 4.1.1), le thermogramme montre un endotherme de fusion présentant un épaulement sur la partie ascendante du pic, indiquant la survenue d'un premier accident thermique à une température de 60,1°C (T_{onset} correspondant au début de la fusion). La variation d'enthalpie associée à la fusion du polymère ΔH_f est de 94,53J/g. Si l'on tient compte de la structure des PEG [94, 118], l'épaulement bien distinct sur l'endotherme de fusion conduit à penser à la fusion des chaînes repliées alors que le deuxième accident correspond à la fusion des chaînes étirées.

Le PEG pur présente 3 événements endothermiques correspondant à la transition de fusion des trois différentes modifications cristallines (étirées ou repliées une ou deux fois).

De plus cette analyse montre un point d'inflexion aux environs de 140°C, correspondant à une transition de phase, mais n'a révélé aucun phénomène de dégradation thermique du PEG 6000 jusqu'à une température de 200°C, température maximale à laquelle nous avons chauffé les mélanges riches en PEG pour obtenir les cofondus.

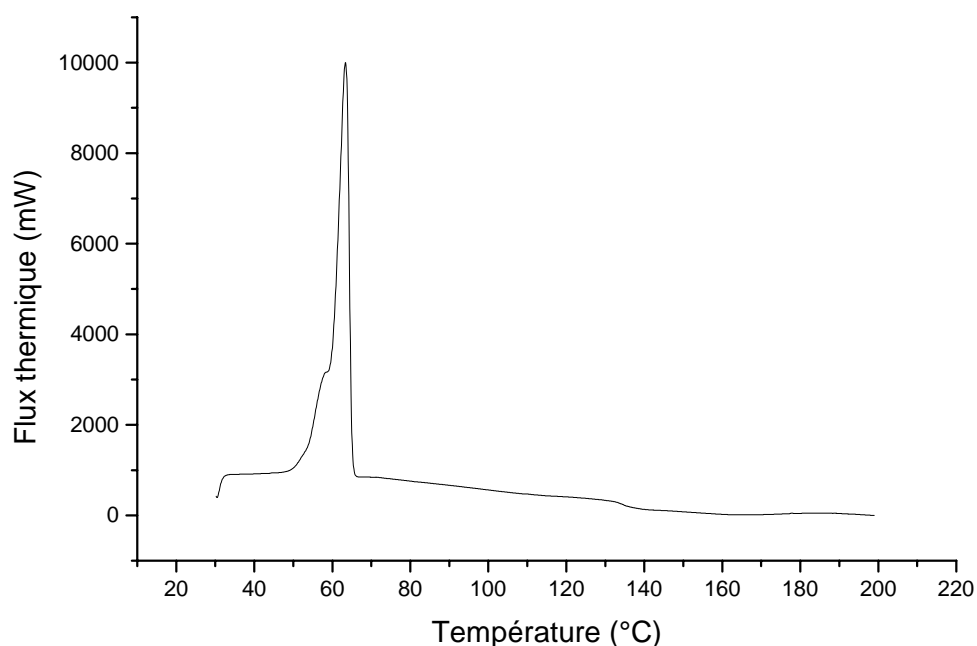


Figure 4.1.1 : Thermogramme du PEG 6000

IV.1.2. ETUDE DE LA CARBAMAZEPINE :

➤ Etude du polymorphisme de la carbamazépine :

La carbamazépine se présente sous plusieurs formes cristallines ; nous avons de ce fait jugé utile de réaliser une étude préliminaire sur la préparation et la caractérisation thermique à l'effet d'identifier et de caractériser la forme cristalline du principe actif présente dans les différents binaires que nous avons formulé, et de rechercher de la forme cristalline la plus soluble, présentant la meilleure cinétique de dissolution et par conséquent la meilleure activité thérapeutique.

Les conventions de dénomination adoptées par la Pharmacopée Européenne ont été retenues: on désigne par le premier chiffre romain (I), la variété cristalline ayant le point de fusion le plus élevé ; ensuite, on associe des chiffres romains croissants (II, III, etc.) aux variétés cristallines à température de fusion décroissante.

a. Forme III :

Nous avons analysé un échantillon de la forme commerciale ainsi qu'un échantillon recristallisé dans de l'éthanol. Les résultats obtenus présentent des thermogrammes quasi semblables, à la différence du pic de transition à 165 °C, qui présente un épaulement pour la forme commerciale, mais absent dans la forme recristallisée dans l'éthanol.

La courbe d'analyse calorimétrique différentielle, Figure 4.1.2, montre pour une vitesse de balayage thermique de 10°C/min, un premier incident thermique vers 165°C présentant un épaulement, suivi d'un second endotherme à la température vers 191°C.

L'exploitation de ce thermogramme montre l'existence d'un phénomène qui peut être justifié par une transition de phase à la température de 165°C ; la forme III de la carbamazépine transite vers une autre forme. L'endotherme à 165°C correspond à une transition polymorphique de la forme III vers la forme I. La variation d'enthalpie associée à la transition $\Delta H_{TR\ III \rightarrow I}$ est de 11,9J/g. Le second endotherme correspond à la fusion de la forme I et a lieu à 189,25°C et la variation d'enthalpie associée à la fusion de la forme I est de 103,03 J/g.

L'épaulement à 165 °C est probablement dû à la présence d'impureté dans la forme commerciale.

En refroidissant l'échantillon fondu un pic exothermique apparaît à 174,91 °C. Ce pic correspond à la température de fusion de la forme III (Figure 4.1.3).

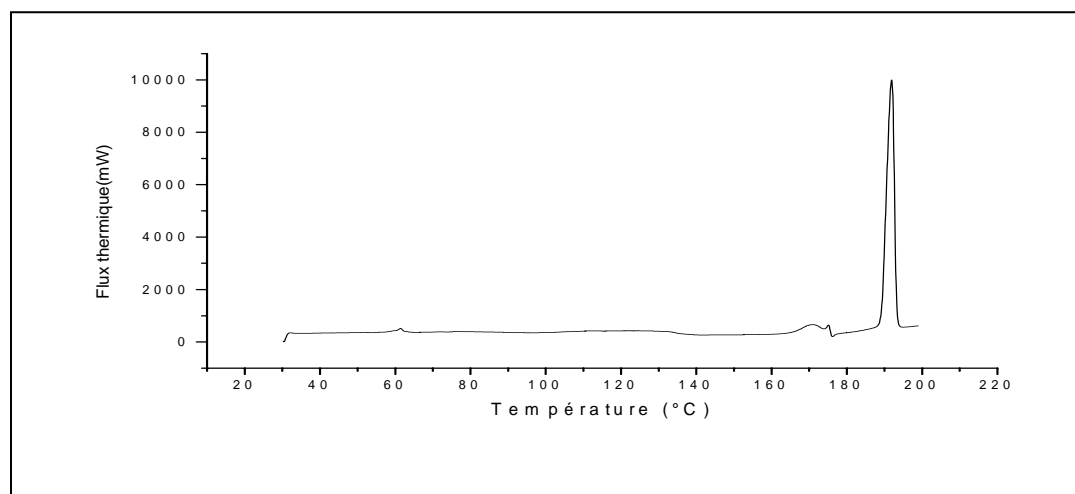


Figure.4.1.2 : Thermogramme de la forme de la carbamazépine commerciale.

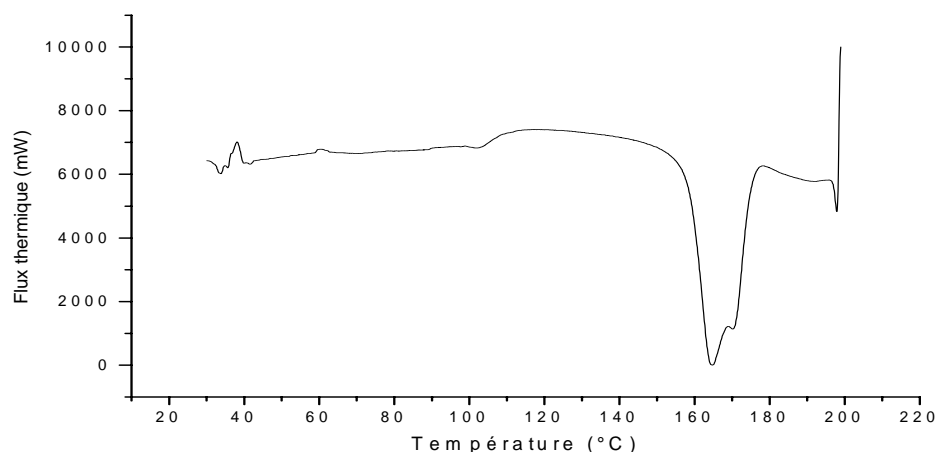


Figure. 4.1.3 : Thermogramme de la carbamazépine commerciale obtenu après un cycle de chauffage et refroidissement.

➤ **Carbamazépine obtenue par recristallisation dans l'éthanol.**

Des cristaux de carbamazépine obtenus par recristallisation de l'échantillon commercial dans de l'éthanol sont analysés dans les mêmes conditions Figure 4.1.4. Les mêmes résultats que pour la forme III commerciale sont observés à l'exception de l'absence de l'épaule à 165°C.

Nous avons donc retenu pour la suite de notre étude la forme commerciale sans aucune purification comme étant la forme III.

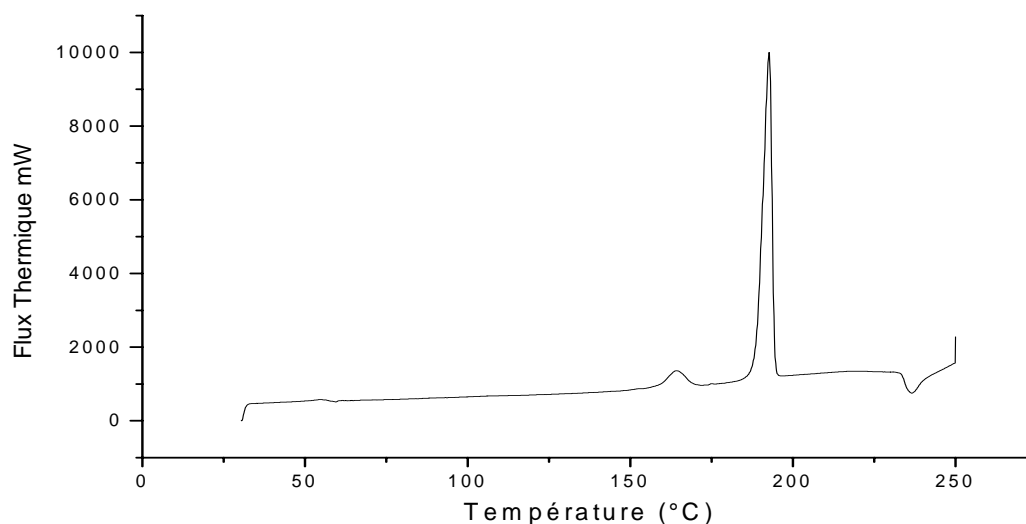


Figure.4.1.4: Thermogramme de la forme III de la carbamazépine (recristallisation dans l'éthanol).

On peut remarquer, dans la littérature, l'utilisation de différents solvants conduisant à la recristallisation de la forme III :

Krahn [41] obtient ces cristaux par recristallisation de la forme commerciale dans du méthanol, alors que Lowes [38] obtient la forme III par recristallisation d'un échantillon commercial dans l'isopropanol, le propanol ainsi que le butanol.

Nos résultats corrélés à ceux de la littérature montrent que la forme III de la carbamazépine subit soit une transformation solide –solide, soit une transition partielle en la forme I aux environs de 160°C, et une fusion de la forme III aux environs de 175°C. La température de la fusion de la forme I a lieu aux environs de 190°C.

b. Forme I

Lors de l'étude du comportement thermique de la forme III, nous avons montré que la température de fusion de la forme I est de 190°C avec une variation d'enthalpie associée à la fusion de 103,03J/g. Pour confirmer nos résultats nous avons cherché à obtenir la forme I par chauffage à l'étuve à 165°C pendant 3h. Le thermogramme de la forme I (Figure 4.1.5) ne montre comme prévu aucun pic de transition vers d'autres variétés. La présence d'un seul pic de fusion à 189,17°C avec une enthalpie associée à 106,41 J/g indique la présence d'une forme polymorphe unique et qu'aucune impureté polymorphique ou interconversion à une autre forme n'a lieu.

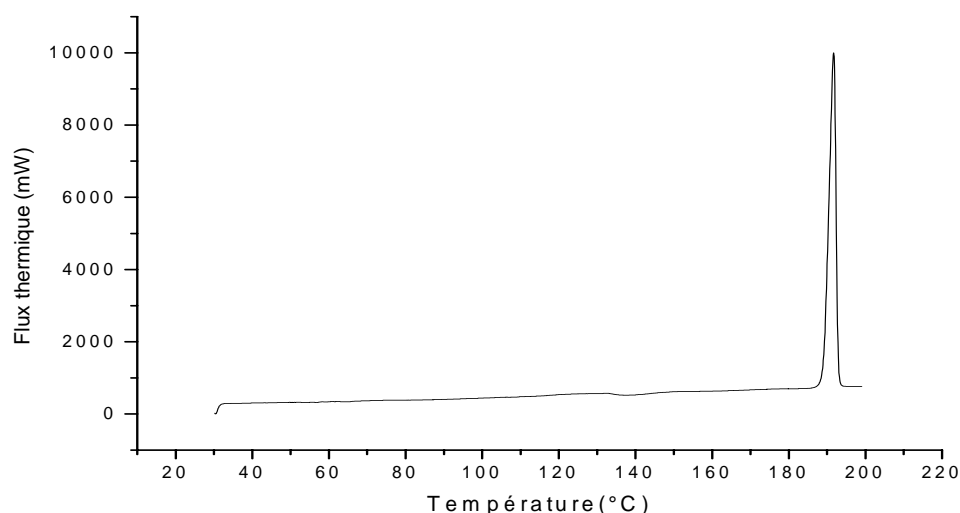


Figure 4.1.5: Thermogramme de la carbamazépine forme I

c. Forme II :

La forme II a été obtenue par recristallisation d'un échantillon de la forme III commerciale dans des solvants de constantes diélectriques faibles tels que le cyclohexane, le chloroforme, le tétrahydrofurane et le tétrachlorure de carbone, sont analysés par DSC avec une vitesse de balayage de 10°C/min.

Nous n'avons retenu que l'échantillon de la carbamazépine recristallisé dans le chloroforme, car c'est celui que nous avons pu identifier par diffraction des rayons X ainsi que dans les dispersions solides à proportions élevées.

➤ **Carbamazépine obtenue par recristallisation dans le chloroforme**

Nous avons obtenu une espèce solvatée. Le thermogramme Figure 4.1.6 montre, après l'endotherme de désolvatation à 63°C, la présence de l'endotherme de fusion à 188°C et une enthalpie de fusion de 86,3 J/g. Cette endotherme correspond à la fusion de la forme I. Certains auteurs ont pu déterminer un endotherme correspondant à la fusion de la forme II aux environs de 140°C, après un traitement sous vide de la forme solvatée [38,41,43,140].

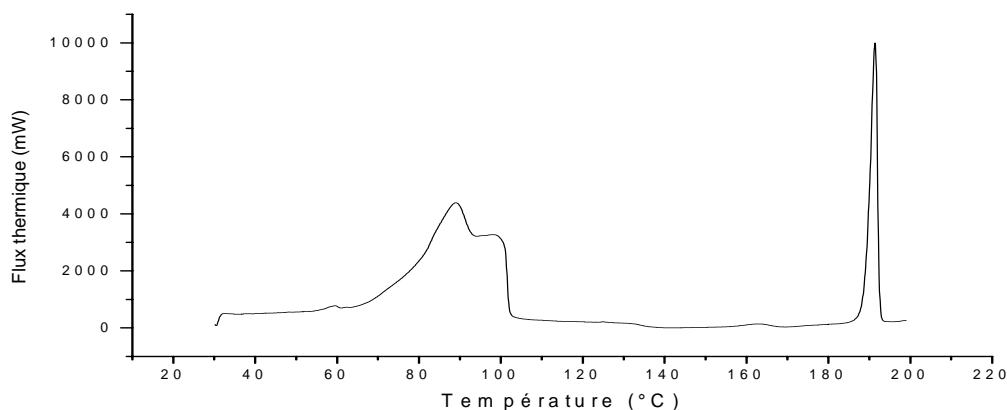


Figure. 4.1.6. : Thermogramme de la forme II de CBZ recristallisé dans le chloroforme.

d. Le dihydrate :

Deux phénomènes endothermiques distincts sont présents sur le thermogramme de l'échantillon de dihydrate Figure 4.1.7. :

- le premier endotherme à la température de 64 °C est attribué à la déshydratation. La variation d'enthalpie associée au processus de déshydratation est de 355.8 J/g.
- le deuxième endotherme à la température de 189,08°C correspond à la fusion de la variété résultant de la déshydratation. La variation d'enthalpie associée à la fusion est de 110J/g. Cette endotherme correspond à la fusion de la forme I.

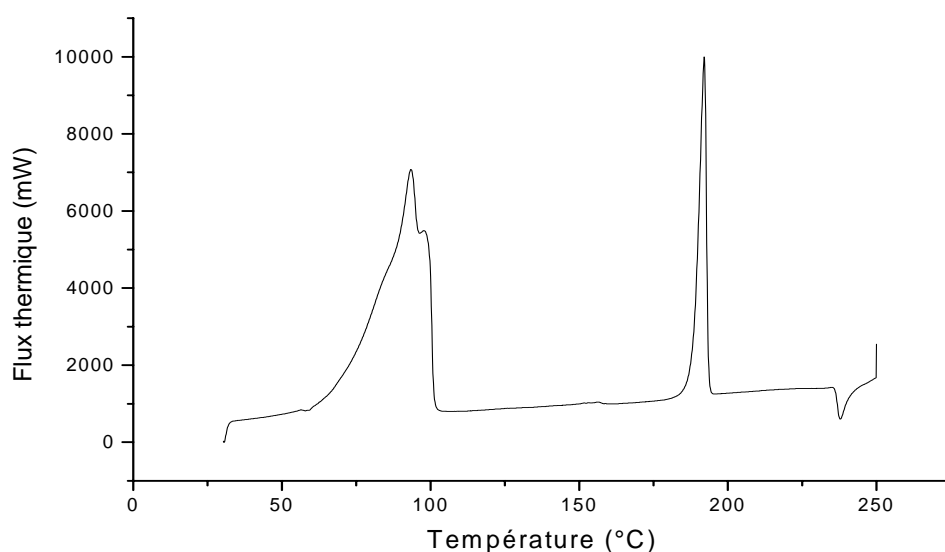


Figure 4.1.7 : Thermogramme de la forme dihydrate dissout dans l'eau – éthanol 80%.

Le tableau 4.1.1 récapitule les températures de fusion et de transition ainsi que la variation d'enthalpie des diverses modifications de la carbamazépine :

Tab 4.1.1 : Températures de fusion et de transition ainsi que la variation d'enthalpie des diverses modifications de la carbamazépine.

Transformation	Température (°C)	Variation d'enthalpie (J/g)
III --- I	165°C	11,9
I --- Liquide	190°C	103,03 (106.41)
III ---- Liquide	174,9°C	-

Les températures de fusion des deux formes III et I sont respectivement de 174.91°C et 189.25°C. Elles sont supérieures à la température de transition des deux formes qui est de 165°C. Pour des températures inférieures à 165°C, la forme III est la plus stable. Au contraire, pour des températures supérieures à 165°C, la forme I est la plus stable.

IV.1.3. ETUDE DES MELANGES PHYSIQUES :

Les thermogrammes des mélanges physiques pour les compositions massiques étudiées dans l'intervalle de 3 à 90 % en carbamazépine, sont représentés dans l'annexe 1.

Un à trois endothermes sont observés selon les compositions des mélanges :

- pour les compositions inférieures à 20% en masse de carbamazépine, les thermogrammes des échantillons montrent la présence d'un seul endotherme caractérisant la fusion du PEG 6000 (Figure 4.1.8).

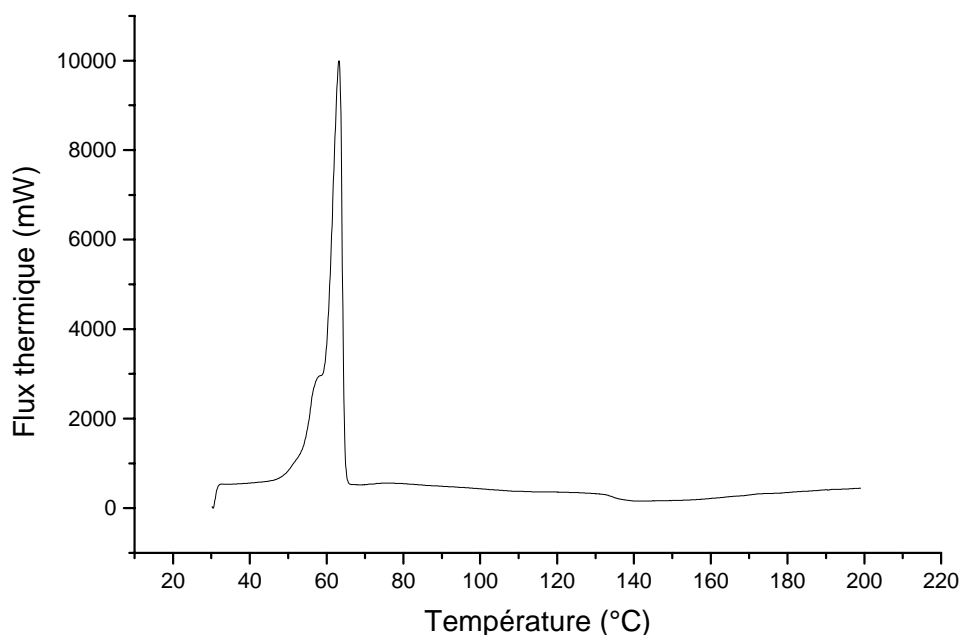


Figure 4.1.8. Thermogramme d'un mélange physique 20% carbamazépine

L'absence du pic de fusion de la carbamazépine dans les mélanges riches en PEG permet de suggérer plusieurs hypothèses :

- soit que la carbamazépine se trouve à l'état vitreux ou amorphe dans le mélange, ce que nous excluons et que nous confirmerons par analyse de diffraction des rayons X.
- Soit que l'analyse calorimétrique différentielle ne permet pas de détecter les faibles variations enthalpiques associées à la fusion du principe actif du fait de sa faible proportion dans ces mélanges.
- Soit qu'il y a dissolution ou dispersion des cristaux de carbamazépine dans la masse de PEG fondue (durant le chauffage thermique de l'analyse); ce phénomène a été démontré par thermomicroscopie dans les travaux de Zerrouk [140].

Pour les compositions comprises entre 20 et 90% en masse de carbamazépine les thermogrammes montrent deux pics endothermiques bien distincts (figure 4.1.9) :

- Le premier pic endothermique aux environs de 60°C est attribué à la fusion du PEG 6000.
- Le second endotherme correspond à la fusion de la forme I aux environs de 190°C.

La transition de la forme III à la forme I se distingue par un incident thermique aux environs de 140°C.

Ces résultats montrent l'absence de formation d'un mélange eutectique. On peut constater en effet, que la température de fusion du premier endotherme correspond à la fusion du PEG6000

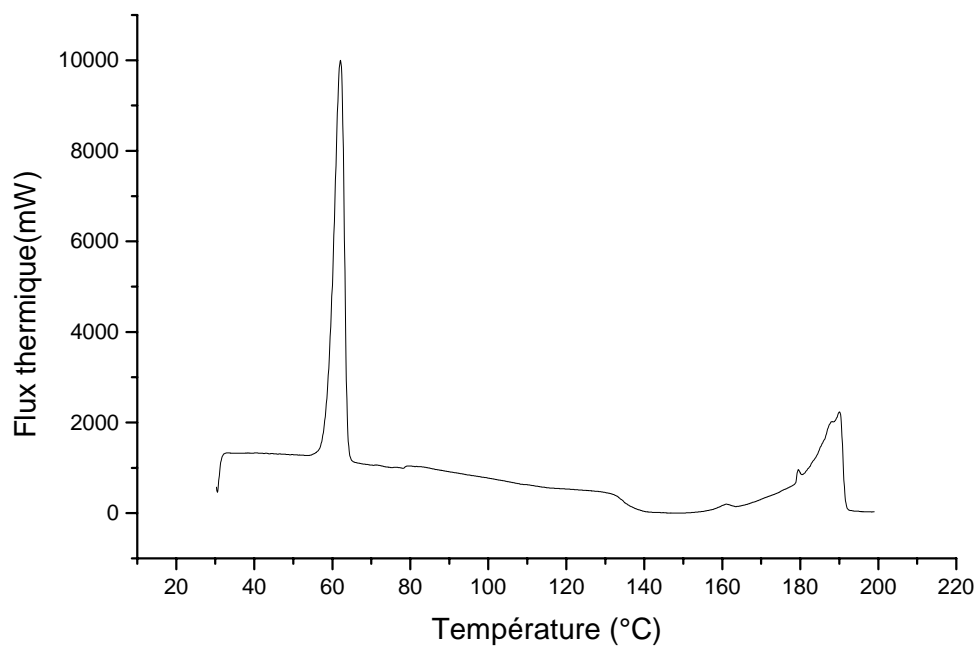


Figure 4.1.9 : Thermogramme d'un mélange physique 70% carbamazépine

IV.1.4.ETUDE DES COFONDUS.

IV.1.4.1. Influence de la composition

Les thermogrammes des cofondus de composition massique variant de 3 à 90%, obtenus par les différents procédés de formulation sont représentés dans l'annexe 1. Ils révèlent la présence d'un ou deux endothermes selon la composition des mélanges.

A titre d'exemple nous avons représenté sur la figure 4.1.10, le thermogramme d'un cofondu obtenu une fusion du mélange eutectique, et sur la figure 4.1.11, celui d'un cofondu d'une composition massique de 70% en carbamazépine.

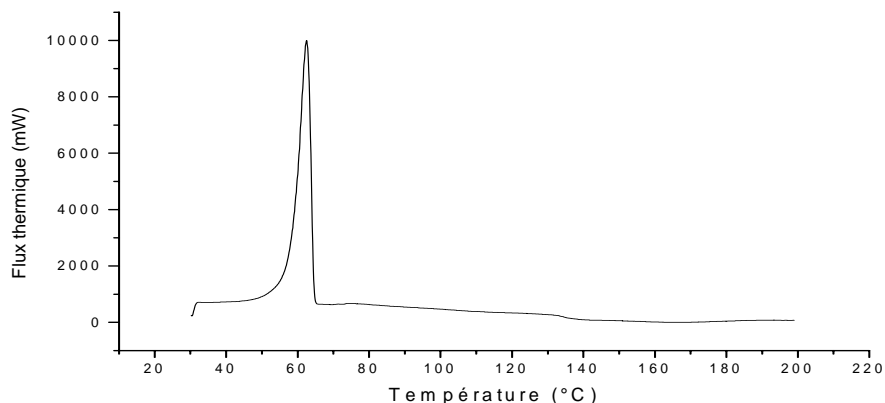


Figure 4.1.10 : Thermogramme d'un cofondu obtenu par fusion du mélange eutectique, refroidissement rapide et pulvérisation moyenne

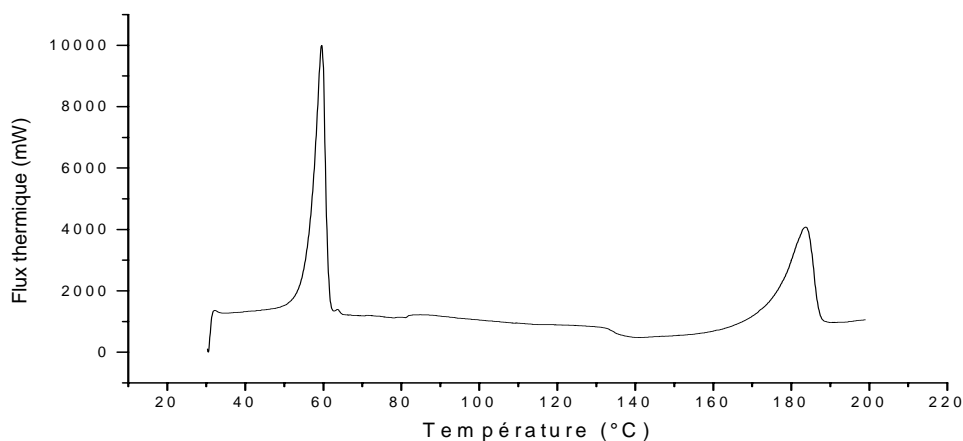


Figure 4.1.11 : Thermogramme d'un cofondu d'une composition massique de 70% en carbamazépine refroidissement lent et pulvérisation moyenne

Les thermogrammes des échantillons obtenus pour une composition massique comprise entre 20 % et 90%, montrent deux phénomènes endothermiques comme représentés dans la Figure 4.1.11 :

- le premier endotherme correspond à la fusion du mélange eutectique vers 56°C, à une température inférieure à la fusion du PEG 6000 (vers 60°C),
- le second (environ 180°C) correspond à la fusion de la variété II de la phase cristalline de la carbamazépine en excès par rapport à la composition eutectique. En revanche la transition de la carbamazépine de la forme III vers la forme I n'est pas observée. L'étude des spectres de rayons X des cofondus révèle que la carbamazépine est présente sous la forme II.

En dessous de ces compositions les thermogrammes (Figure 4.1.10) montrent un seul pic endothermique situé à une température inférieure à celle de la fusion du PEG pur. Cet

endotherme est attribué à la fusion du mélange eutectique des deux constituants. L'absence d'un pic caractéristique de la fusion de la carbamazépine peut être expliquée par une dissolution partielle ou complète de la carbamazépine dans le PEG fondu, et suggère la présence d'une interaction entre les deux composés.

Dans tous les cas nous remarquons la présence de la transition aux environs de 140°C.

IV.1.4.2. Influence du procédé.

a- Vitesse de refroidissement :

La température de fusion du mélange eutectique des cofondus refroidis lentement (57,86°C) dont la figure est présentée en annexe A1.1 est inférieure à celle des cofondus refroidis rapidement (58,34°C) figure 4.1.10. Ceci peut s'expliquer par le fait qu'une vitesse de refroidissement lente favoriserait une meilleure dispersion du principe actif dans le réseau cristallin du transporteur, et à la lumière des travaux de Buckley et Kovacs [95-96], portant sur la détermination des températures de cristallisation des chaînes étirées et repliées du PEG 6000, ce résultat pourrait être expliqué en admettant qu'un refroidissement lent favorise également au sein des mélanges de cofondus, le repliement des chaînes polymériques. Il est donc probable qu'il existe un lien entre le processus de dispersion du principe actif au sein des mélanges eutectiques et la recristallisation du transporteur sous forme de chaînes repliées.

D'autre part, pour les cofondus préparés par la méthode de la fusion du mélange physique, on remarque, que pour un même diamètre moyen de particules, les enthalpies des cofondus refroidis rapidement (107,4J/g) figure 4.1.10 est inférieure à celle des cofondus refroidis lentement (166,8 J/g : figure annexe A1.1), ce qui indiquerait une amorphisation des chaînes cristallines lorsque la vitesse de refroidissement des cofondus diminue.

b- Broyage.

Les enthalpies de fusion des poudres de dispersions solides broyées en particules fines atteignent des valeurs très faibles autour de 60 J/g figure annexe A1.2, ce qui indique une diminution du taux de cristallinité des particules due au broyage. Ce phénomène n'est pas très visible par analyse de diffraction X aux proportions retenues pour cette étude (7,5%), car à cette proportion de l'eutectique les résultats de diffraction X montrent une faible cristallinité de la carbamazépine due à une dispersion moléculaire du mélange.

c- Mode d'incorporation.

Nous avons comparés les enthalpies de fusion des dispersions solides obtenues par refroidissement rapide et broyage fin, mais avec des modes d'incorporation différents.

Les résultats (en annexe A.1.7 et A.1.8) montrent que l'enthalpie des dispersions préparées par incorporation du PA dans le PEG fondu est inférieure (317J/g) à celle des dispersions obtenues par fusion du mélange physique (411,95J/g).

Lorsque le principe actif est incorporé dans le PEG fondu, sa dispersion se fait instantanément du fait de sa solubilité dans le polymère, alors que dans le cas de la fusion du mélange physique des zones d'agrégats de principe actif peuvent encore subsister et nécessitent de ce fait un apport supplémentaire d'énergie pour la fusion du mélange.

CONCLUSION

L'analyse calorimétrique différentielle a permis de démontrer la présence d'une interaction entre la carbamazépine et le PEG à la composition de l'eutectique. Cette interaction est caractérisée par un endotherme de fusion de l'eutectique à une température inférieure aux températures de fusions des deux composants du système binaire.

Nous remarquons que les facteurs de procédés ont une influence significative sur les enthalpies de fusions. Celles-ci dépendent du réseau cristallin du mélange binaire.

En effet, un refroidissement rapide influe sur la structure cristalline du mélange binaire, car la vitesse de refroidissement fige l'état amorphe, les particules sont donc à l'état amorphe.

Par ailleurs, le broyage des particules a tendance à détruire le réseau cristallin ; l'énergie nécessaire à la fusion du binaire est plus faible lorsque l'état du solide est amorphe ou semi cristallin. Cette énergie est caractérisée par l'enthalpie de fusion du mélange.

CHAPITRE IV-2.

***ETUDE
RADIOCRISTALLOGRAPHIQUE***

INTRODUCTION

Le principal objectif visé par l'utilisation de la diffraction des rayons X est que lorsqu'un faisceau de rayon X est appliqué à l'échantillon, les bandes d'interférences peuvent être détectées.

La cristallinité d'un échantillon est représentée par une empreinte digitale caractéristique en diffraction.

L'analyse de nos échantillons par diffraction des rayons X nous permet d'apprécier la cristallinité des matières, ainsi que les éventuels changements de phases intervenus soit après la recristallisation des matières premières dans des solvants, soit par l'influence des procédés retenus.

IV.2.ETUDE RADIOCRISTALLOGRAPHIQUE

IV.2.1. ETUDE DU PEG 6000

Le spectre de diffraction de rayons X du PEG 6000 est représenté sur la figure 4.2.1. Le profil de diffraction montre deux pics d'intensité élevée pour les angles $2\theta = 19,20^\circ$ et $22,99^\circ$ et plusieurs pics d'intensité moindre.

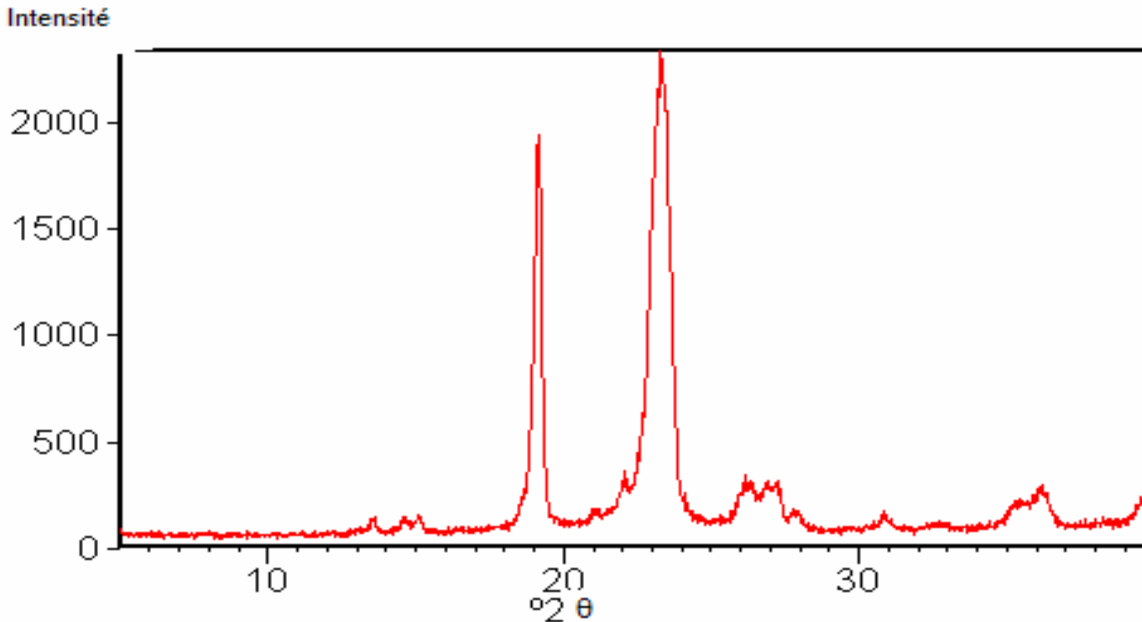


Figure 4.2.1 : Spectre de diffraction X du PEG 6000.

IV.2.2. ETUDE DE LA CARBAMAZEPINE

La carbamazépine existe sous 4 formes anhydres bien caractérisées, la forme III P-monoclinique, la forme I triclinique, la forme II trigonale et la forme IV C-monoclinique.

Les spectres de diffraction de la carbamazépine commerciale et des variétés cristallines préparées en laboratoire sont présentés dans les figures 4.2.2 à 4.2.6.

a-Forme III : carbamazépine commerciale.

Nous avons indexé les données spectrales obtenues (Tab.4.2.1) par rapport aux 10 principaux pics caractéristiques rapportés par le Joint Committee on Powder Diffraction Standards JCPDS [141], présentant une forte intensité à 2θ : 13.05, 15.25, 15.85, 18.68, 20.41, 23.34, 23.92, 24.87, 26,68 et 27.35.

Nous avons identifié notre matière par rapport à la position et intensité des raies situés à 2θ .

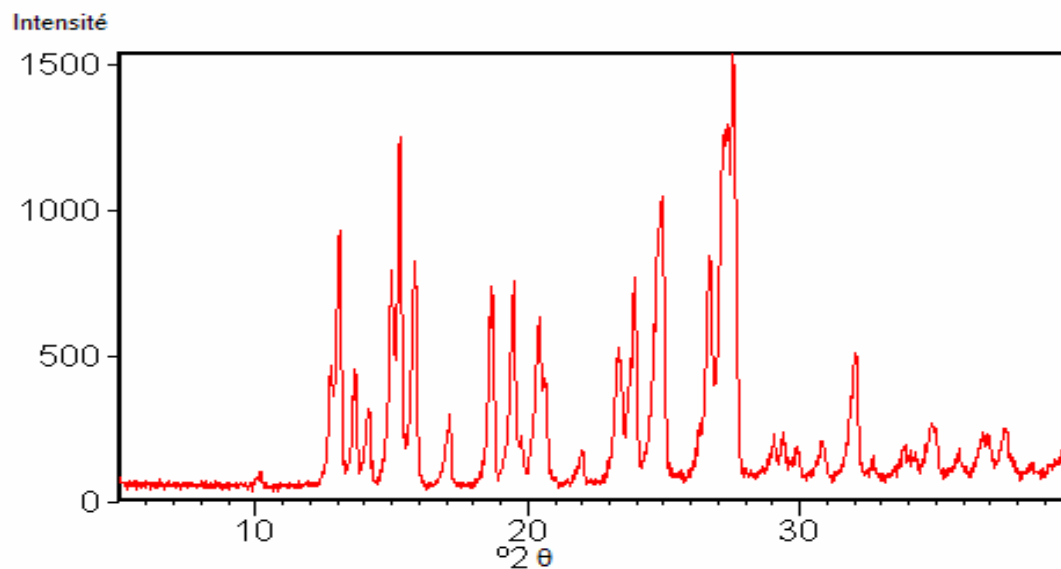


Figure 4.2.2 : Spectre de diffraction X de la Carbamazépine commerciale

Tableau 4.2.1 : Données spectrales de la CBZ commerciale

No.	$2\theta_{\text{obs}} [^\circ]$	$2\theta_{\text{calc}} [^\circ]$	$\sin^2(\theta)$	d-spacing[Å]	FWHM[$^\circ 2\theta$]	I _{obs} [cts. $^\circ 2\theta$]
1	10.172		0.00786	8.6894	0.079	3.28
2	12.735		0.01230	6.9455	0.079	26.03
3	13.103		0.01302	6.7514	0.138	105.03
4	13.677		0.01418	6.4694	0.098	38.77
5	14.200		0.01528	6.2320	0.157	34.62
6	14.993		0.01702	5.9041	0.079	57.24
7	15.311		0.01775	5.7824	0.118	138.83
8	15.834		0.01897	5.5923	0.138	103.87
9	17.131		0.02218	5.1718	0.098	23.60
10	18.579		0.02606	4.7720	0.059	26.50
11	18.690		0.02637	4.7438	0.118	78.94
12	19.496		0.02867	4.5494	0.118	73.77
13	19.813		0.02960	4.4774	0.138	15.33
14	20.419		0.03142	4.3460	0.098	55.40
15	20.650		0.03212	4.2978	0.059	20.11
16	22.037		0.03653	4.0304	0.118	11.87
17	23.286		0.04073	3.8169	0.079	30.26
18	23.427		0.04122	3.7942	0.079	32.26

19	23.949		0.04305	3.7127	0.118	74.72
20	24.730		0.04586	3.5972	0.079	57.39
21	24.962		0.04671	3.5643	0.177	144.26
22	26.722		0.05340	3.3335	0.118	79.85
23	27.103		0.05491	3.2874	0.118	120.65
24	27.562		0.05674	3.2337	0.157	216.18

Les principales raies rapportées par le JCPDS sont présentes dans notre échantillon, qui présente cependant d'autres raies non identifiées ou peut être dues à l'existence d'impuretés de synthèse.

b-Forme II : carbamazépine recristallisée dans le chloroforme

Les figures 4.2.3 à 4.2.5 représentent les résultats de diffraction X de la carbamazépine recristallisée dans le chloroforme, le THF, l'hexane et le tétrachlorure de carbone.

Les produits obtenus par recristallisation dans le chloroforme et le THF présentent des raies (tab 4.2.2) correspondent à la forme II triclinique obtenue par Lowes [38] et indexée par le JCPDS comme étant la forme carbamazépine. Les principales raies caractéristiques selon le JCPDS sont obtenues pour $2\theta^\circ = 5.05, 8.75, 13.31, 18.40, 19.90, 20.22, 24.45$ et 28.33 .

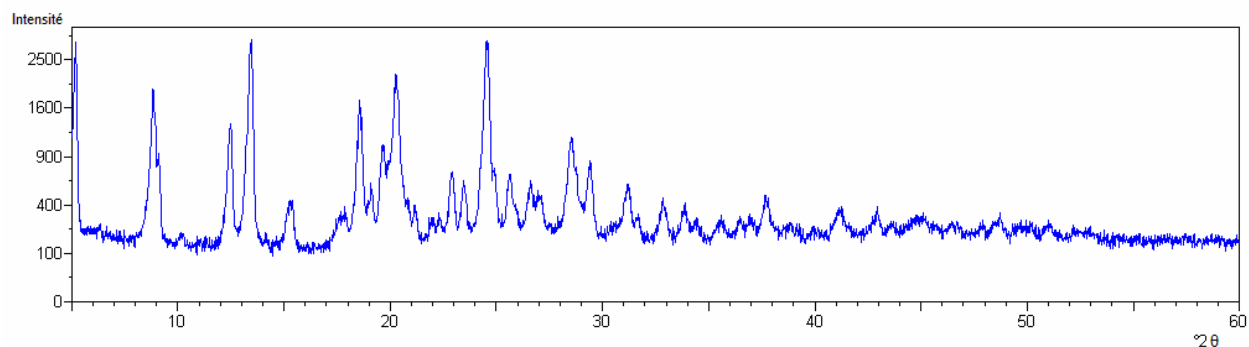


Figure 4.2.3 : Spectre de diffraction de la carbamazépine recristallisée dans le chloroforme

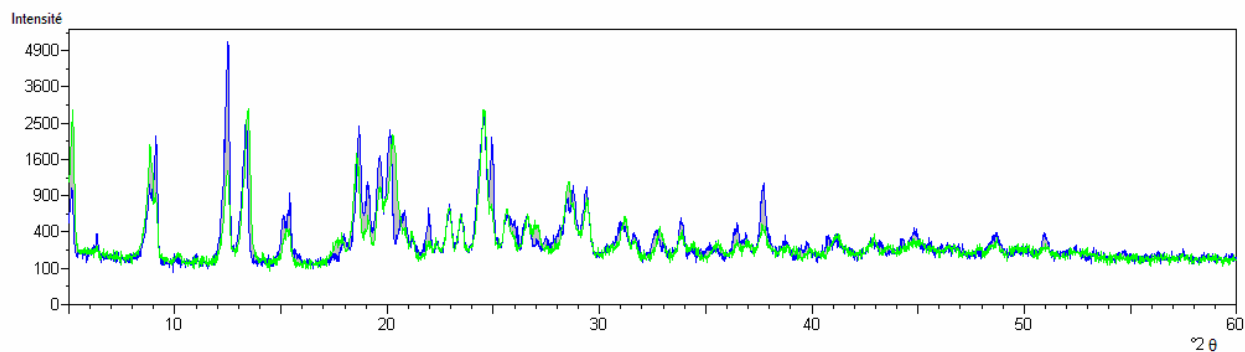


Figure 4.2.4 Superposition des spectres de la carbamazépine recristallisée dans le chloroforme et le THF.

Nous remarquons que la raie située à $2\theta = 5$ est tronquée car le balayage a démarré à cette même intensité, ainsi qu'un déplacement des raies vers les 2θ plus faibles par rapport aux données du JCPDS.

**Tableau 4.2.2.: Données spectrales de la CBZ commerciale
recristallisée dans le Chloroforme**

No.	2Thobs[°]	Sin2(Th)	d-spacing[Å]	FWHM[°2Th]	Iobs[cts.°2Th]
1	6.067	0.00280	14.5550	0.098	3.60
2	8.626	0.00566	10.2431	0.118	48.35
3	8.865	0.00597	9.9673	0.138	86.17
4	9.976	0.00756	8.8598	0.236	4.38
5	12.254	0.01139	7.2168	0.138	116.65
6	12.972	0.01276	6.8195	0.197	69.46
7	13.251	0.01331	6.6764	0.177	69.31
8	13.561	0.01394	6.5242	0.059	3.70
9	14.092	0.01505	6.2795	0.276	16.94
10	14.936	0.01689	5.9265	0.098	25.59
11	15.172	0.01743	5.8352	0.157	68.87
12	15.573	0.01835	5.6857	0.079	17.02
13	15.786	0.01886	5.6094	0.079	29.36
14	16.995	0.02184	5.2128	0.236	9.89
15	18.397	0.02556	4.8186	0.276	106.81
16	18.892	0.02694	4.6935	0.177	64.95
17	19.435	0.02849	4.5636	0.177	93.90
18	20.037	0.03026	4.4279	0.138	53.67
19	20.604	0.03198	4.3074	0.197	31.66
20	21.728	0.03552	4.0870	0.157	15.66
21	22.622	0.03847	3.9275	0.276	32.64
22	23.284	0.04072	3.8172	0.315	70.83
23	24.341	0.04445	3.6538	0.118	65.87
24	24.673	0.04565	3.6053	0.098	53.35
25	25.362	0.04819	3.5090	0.157	22.83
26	25.741	0.04962	3.4582	0.157	24.11
27	26.628	0.05303	3.3449	0.098	25.62
28	26.929	0.05421	3.3083	0.096	38.42
29	27.057	0.05472	3.2929	0.315	90.59
30	27.550	0.05670	3.2351	0.098	27.15

Les espèces obtenues par recristallisation dans l'hexane et le tétrachlorure de carbone figure 4.2.5 sont identiques mais ne correspondent pas aux formes décrites par Lowes et le JCPDS [38, 141] .

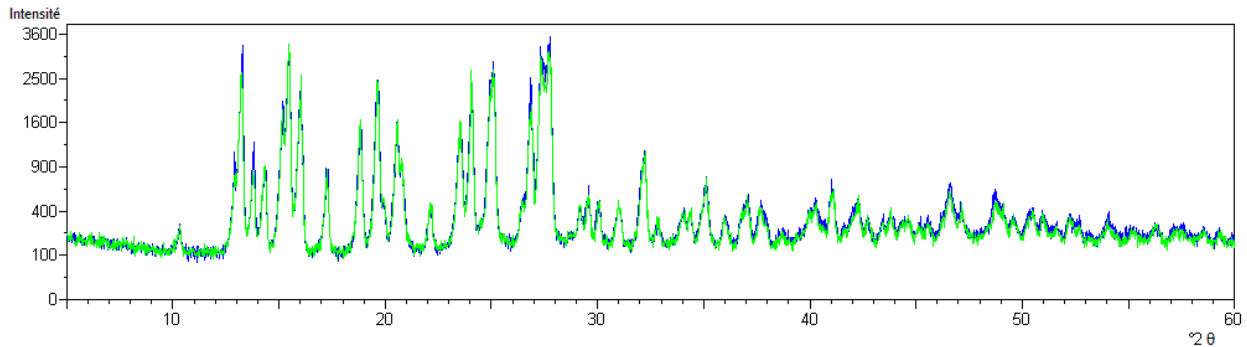


Figure 4.2.5 Superposition des spectres de diffraction de la carbamazépine recristallisée dans l'hexane et le tétrachlorure de carbone.

c-Forme I:

La forme I est obtenue par traitement thermique de la forme III. L'indexation a été effectuée par rapport aux données bibliographiques en l'absence d'indexation par le JCPDS. Le spectre de rayon X obtenu figure 4.2.6, est comparable aux données bibliographiques et au spectre décrit par Rutichelli [43]. Les principales raies caractéristiques sont obtenues pour $2\theta = 12,24$; $13,05$; $18,3$; $19,71$ et $25,2^\circ$.

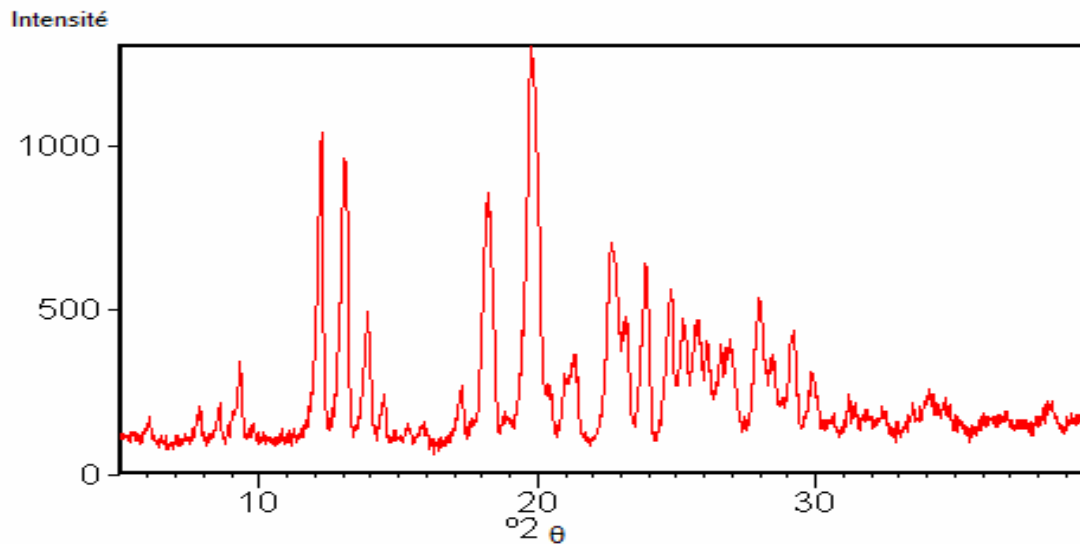


Figure 4.2.6 : Spectre de diffraction de la carbamazépine forme I

d-Forme dihydrate :

La carbamazépine peut également exister sous sa forme dihydrate et cristallise sous le système orthorombique [39 55,58]

L'indexation a été effectuée par rapport aux pics caractéristiques du dihydrate se situant à $2\theta = 8,9 ; 12,3 ; 18,9 ; 19,4$ et $24,2^\circ$.

La figure 4.2.7 montre le spectre de diffraction X de la forme dihydrate de la carbamazépine recristallisée dans un mélange eau – éthanol et comparable au spectre décrit par Gosselin et le JCPDS [58, 141].

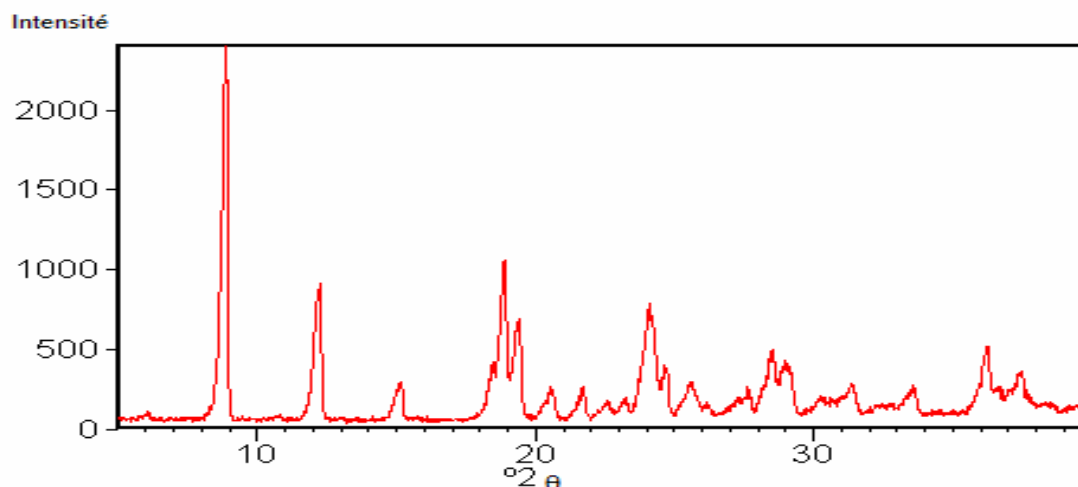


Figure 4.2.7. CBZ recristallisé dans éthanol / eau comparable aux spectres décrits par [36, 58, 61]

Tableau 4.2.3. Données spectrales de la CBZ commerciale recristallisée dans éthanol -eau

No.	$2\theta_{obs} [^\circ]$	$\sin^2(\theta)$	d-spacing[Å]	FWHM[$^\circ 2\theta$]	Iobs[cts. $^\circ 2\theta$]
1	6.096	0.00283	14.4877	0.236	3.29
2	8.832	0.00593	10.0041	0.216	258.36
3	10.695	0.00869	8.2653	0.472	5.22
4	12.251	0.01139	7.2188	0.157	70.75
5	15.168	0.01742	5.8365	0.098	11.73
6	18.923	0.02702	4.6858	0.118	64.09
7	19.334	0.02820	4.5874	0.118	46.81
8	19.455	0.02855	4.5590	0.138	62.75
9	20.650	0.03212	4.2978	0.098	13.76
10	21.757	0.03562	4.0815	0.276	24.46
11	22.635	0.03851	3.9252	0.276	16.12
12	23.301	0.04078	3.8145	0.157	12.27
13	24.234	0.04406	3.6697	0.157	71.06
14	24.766	0.04599	3.5920	0.118	14.11

15	25.559	0.04893	3.4823	0.157	20.34
16	26.281	0.05168	3.3884	0.197	6.59
17	27.672	0.05719	3.2211	0.236	20.90
18	28.575	0.06090	3.1214	0.276	69.73
19	29.205	0.06356	3.0554	0.394	71.72
20	30.264	0.06815	2.9508	0.472	22.96
21	31.538	0.07385	2.8345	0.197	17.06
22	32.539	0.07849	2.7496	0.315	8.42
23	33.619	0.08363	2.6636	0.276	23.64
24	36.250	0.09678	2.4761	0.236	51.75
25	36.824	0.09976	2.4389	0.098	14.06
26	37.494	0.10329	2.3968	0.197	25.66
27	38.514	0.10877	2.3356	0.394	11.01
28	39.657	0.11506	2.2709	0.236	6.06

IV.2.3. ETUDE DU MELANGE PHYSIQUE

a-Comparaison des diffractogrammes de rayons X du PEG pur et du PEG dans le mélange physique.

Le but de cette étude comparative est de rechercher une diminution du taux de cristallinité du polymère ou son amorphisation lors du simple mélange mécanique des deux constituants. Les diffractogrammes du mélange physique figure 4.2.8 est comparé celui du PEG 6000 figure 4.2.1. La présence des deux raies caractéristiques du PEG 6000 ($2\theta = 19,1$ et $23,3$) est observée ; on note également l'absence de déplacement des raies du PEG 6000. Nous en déduisons que le mélange physique par trituration des deux composés ne conduit pas à une amorphisation, ni à une diminution de la cristallinité du polymère.

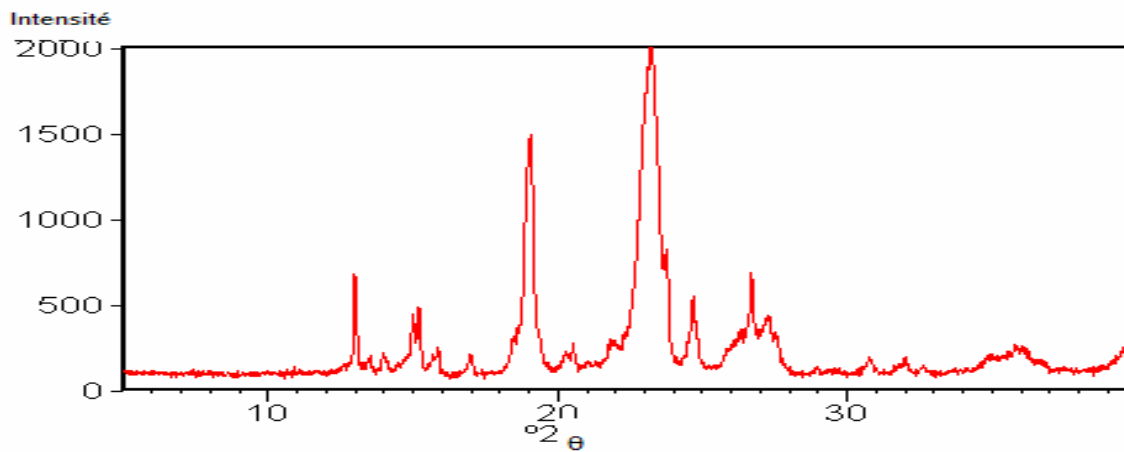


Figure 4.2.8 Spectre de diffraction du mélange physique 30/70

b-Etude de la carbamazépine dans le mélange physique

La carbamazépine dans le mélange physique est présente sous la forme III. Dans le spectre du mélange physique figure 4.2.8, on retrouve les principales raies caractéristiques de la forme III ($2\theta = 12,9 ; 15,2 ; 15,8 ; 24,6 ; 26,6$ et $27,3^\circ$). Sur le plan quantitatif, l'intensité de ces raies est proportionnelle au pourcentage de principe actif dans le mélange. Elle diminue dans les mélanges riches en PEG 6000.

Les spectres de diffraction X des mélanges physiques représentent la somme des deux composés purs et aucune interaction n'a pu être détectée entre les deux composés.

Ces résultats sont en accord avec ceux de l'étude du comportement thermique du mélange physique et indiquent, du fait du maintien de la carbamazépine sous sa forme III stable à la température ambiante, que les interactions entre la carbamazépine et le PEG 6000 sont faibles voire inexistantes dans le mélange physique dont le comportement est proche de celui d'un mélange idéal de deux constituants.

IV.2.4. ETUDE DES COFONDUS

a-Comparaison des diffractogrammes de rayons X du PEG pur et du PEG dans les cofondus refroidis lentement et refroidis rapidement.

La comparaison des spectres de rayons X du PEG (figure 4.2.1) pur et du PEG 6000 cofondu avec la carbamazépine en proportion eutectique, après refroidissement lent et après refroidissement rapide (figure 4.2.9), permet de mettre en évidence l'influence probable de la carbamazépine sur la recristallisation du polymère. Dans les deux types de cofondus, nous pouvons remarquer que la présence de la carbamazépine n'a pas modifié la cristallinité du PEG 6000.

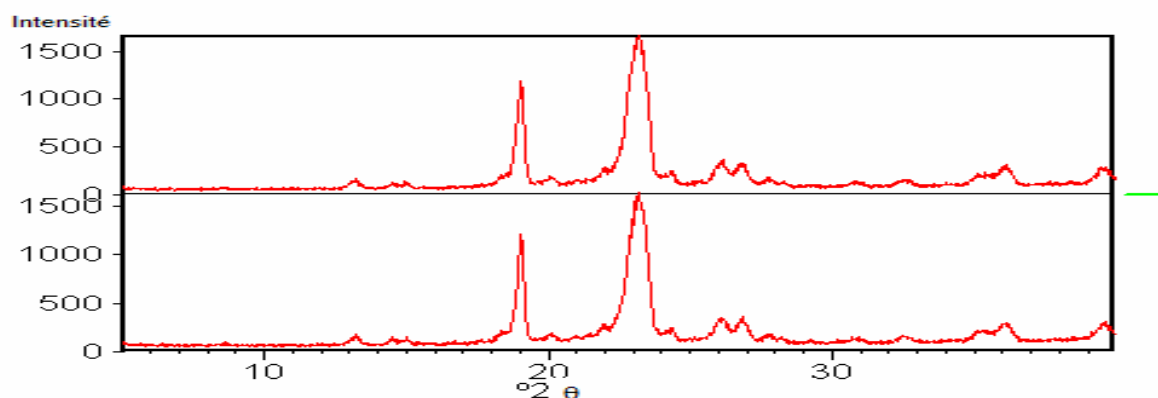


Figure 4.2.9 : spectres de diffraction des dispersions solides préparées avec les concentrations eutectiques, par fusion du mélange physique avec un refroidissement lent (image du haut) et refroidissement rapide (image du bas).

b-Etude de la carbamazépine dans les cofondus

Dans les spectres de rayons X des cofondus de composition massique élevée en principe actif, la carbamazépine est présente sous la forme II. Dans ces systèmes, la carbamazépine recristallise sous la forme II et les différentes raies observées sont similaires à celles de la carbamazépine obtenue par recristallisation dans des solvants de constantes diélectriques faibles tels que le chloroforme.

Pour des compositions massiques élevées en CBZ, les diffractogrammes des cofondus présentent à la fois des raies caractéristiques des variétés II et III. Ils montrent la prépondérance de la forme II par rapport à la forme III (figure 4.2.10 et 4.2.11). Nos résultats suggèrent que la présence du PEG et la proportion à laquelle le transporteur se trouve dans le mélange, favorise la recristallisation de la carbamazépine sous la forme II. Les interactions en phase liquide entre le principe actif et les chaînes polymériques du PEG 6000 devraient jouer un rôle déterminant dans le mécanisme de recristallisation du principe actif.

Dans le cas des faibles proportions de carbamazépine, et particulièrement dans les proportions eutectiques retenues, les pics du principe actif ne sont pas appréciés, particulièrement à de faibles valeurs de 2θ (figure 4.2.12). Ceci peut être attribué à une destruction du réseau cristallin causée par une amorphisation ou une dispersion microcristalline du principe actif entre les chaînes polymérique du réseau cristallin du transporteur comme il est suggéré par de précédentes études de Chauvet, El Zein et Zerrouk[105, 117, 140] sur les systèmes principe actif – PEG formant des

mélanges eutectiques de composition très riche en transporteur. Les pics du polymère ne sont pas déplacés, on peut donc supposer la formation d'une insertion solide, dans laquelle le principe actif trouve une place dans le réseau polymérique, sans (ou avec une faible) déformation de la structure cristalline originale.

En effet, l'étude comparative des diffractogrammes de rayons X des constituants purs et de l'eutectique, révèle des modifications d'intensité, ainsi que la disparition de quelques raies du principe actif. Ces résultats, indiquent une interaction importante due à la formation de liaison hydrogène entre les groupements hydroxyles du transporteur et les groupements CO et NH du principe actif. Ces interactions ont déjà été confirmées par l'analyse thermoanalytique.

La présence d'interactions importantes, en phase liquide entre la carbamazépine et les chaînes polymérique du PEG 6000, semble jouer un rôle déterminant dans la formation du mélange eutectique, mais aussi et probablement, dans la stabilisation de la carbamazépine sous forme cristalline II (figure 4.2.13).

Des résultats similaires aux nôtres ont été publiés concernant les dispersions solides carbamazépine préparées par coévaporation [143]. Le spectre de rayon X des coévaporats est différent de celui des mélanges physiques préparés aux mêmes compositions, et présente les raies caractéristiques de la forme II de la carbamazépine. Il y a transformation polymorphique de la carbamazépine en une autre forme qui est la forme II [140, 143-144]. Pour des teneurs élevées en transporteur, les raies de la carbamazépine dans les coévaporats ne sont plus observés, indiquant que la carbamazépine est à l'état amorphe ou dispersion moléculaire. Ce résultat, confirme le rôle du transporteur et de la méthode de préparation dans le processus de recristallisation de la carbamazépine trigonale et dans la formation du mélange eutectique.

À des concentrations élevées en transporteur, la cristallinité du principe actif est pratiquement détruite, ce qui représente une modification significative pour l'amélioration de la solubilité.

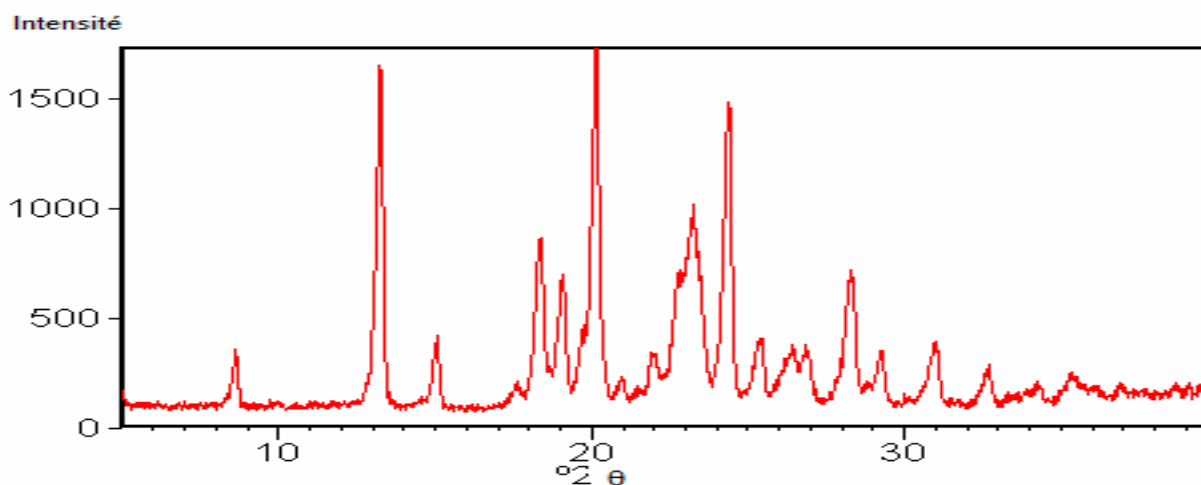


Figure 4.2.10 spectre de diffraction d'un cofondu 70/30 CBZ/PEG refroidissement lent et broyage moyen

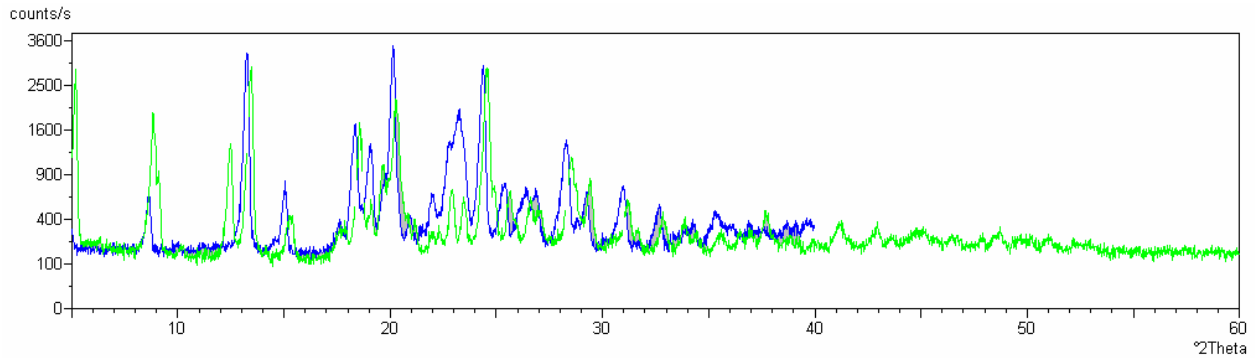


Figure 4.2.11. Superposition du spectre de CBZ forme II recristallisé dans chloroforme (vert) et cofondu 70/30 CBZ / PEG (bleu).

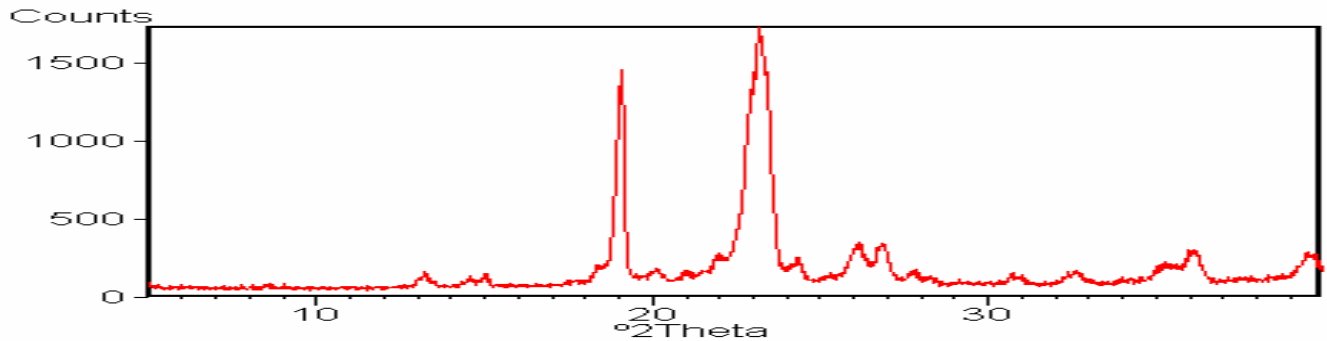


Figure 4.2.12 spectre de diffraction d'un cofondu CBZ/PEG (mélange eutectique)

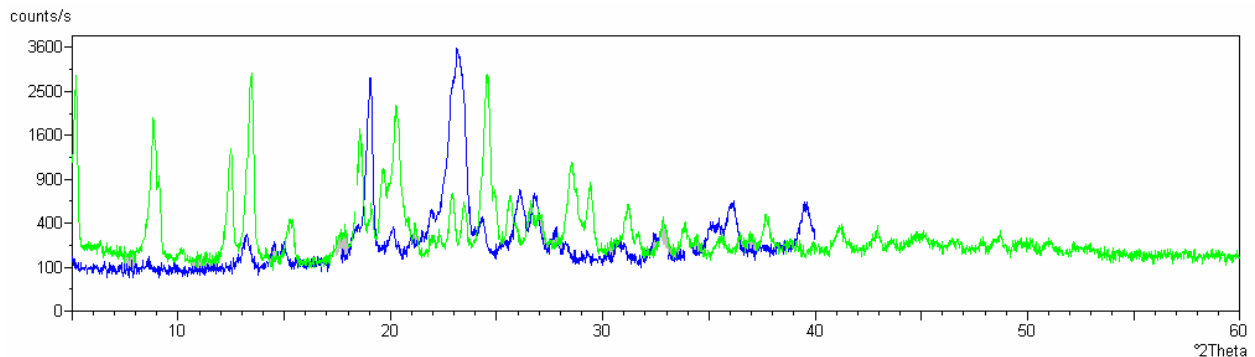


Figure 4.2.13. Superposition de spectres de diffraction X d'un mélange eutectique (bleu) et de la carbamazépine II (vert).

c- Influence du procédé de fabrication sur les résultats de diffraction X:

Aux proportions eutectiques aucune modification significative n'a pu être décelée sur la structure cristalline de la carbamazépine, du fait de sa présence sous forme de dispersion microcristalline ou amorphe. Tous les spectres obtenus présentent le même diffractogramme que la figure 4.2.14 et sont superposables figure 4.2.15.

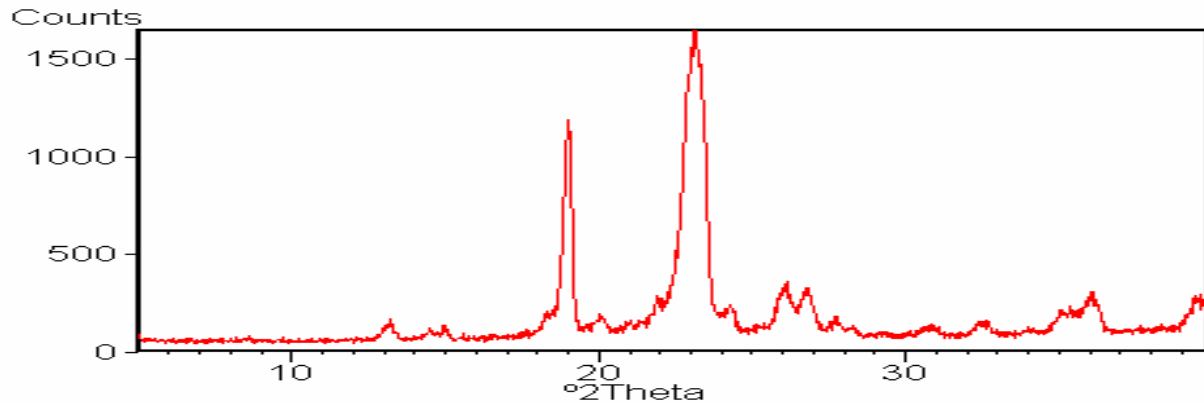


Figure 4.2.14. Spectre de diffraction X : Fusion du mélange physique refroidissement lent et pulvérisation moyenne.

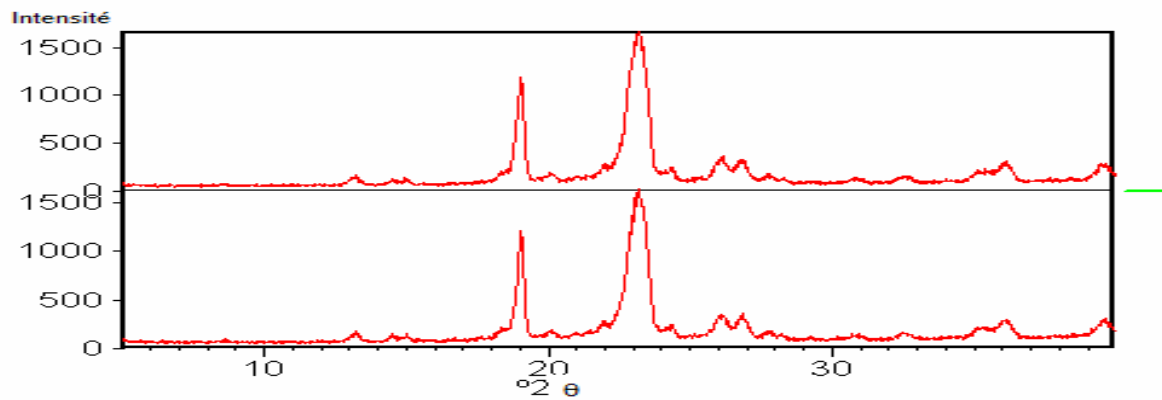


Figure 4.2.15 : Spectres de diffraction des dispersions solides préparées avec les concentrations eutectiques, par fusion du mélange physique avec un refroidissement rapide et broyage fin (image du haut) et fusion du PEG, refroidissement lent broyage moyen (image du bas).

CONCLUSION

L'analyse par diffraction X a permis de mettre en évidence les structures cristallines des différentes formes polymorphes de la carbamazépine, lorsqu'elle est recristallisée dans des solvants de constantes diélectriques différentes. Nous avons pu déterminer les trois formes et le dihydrate de la carbamazépine ; la recristallisation dans l'hexane et le tétrachlorure de carbone a mis en évidence une forme que nous n'avons pas identifié.

Par ailleurs, l'utilisation de la diffraction des rayons X pour la caractérisation des dispersions solides et l'étude de l'influence des facteurs de procédés sur les modifications cristallines a permis de montrer que dans la zone de l'eutectique, la carbamazépine se trouve à l'état moléculairement dispersé, voire amorphe, vu l'absence de pics caractéristiques du principe actif dans ce mélange binaire.

Lorsque les proportions de carbamazépine sont plus élevées dans les dispersions solides, la carbamazépine recristallise sous la forme cristalline II.

Ces observations sont en accord avec la suggestion que des interactions ont lieu entre les deux composés dans la phase liquide. Ces interactions sont responsables de la recristallisation du liquide fondu, de la carbamazépine sous la forme II.

La modification des facteurs de procédés n'a eu aucune influence significative sur les réponses des spectres de diffraction X obtenus.

CHAPITRE IV-3.

***ETUDE
SPECTROPHOTOMETRIQUE***

INTRODUCTION

Les changements de structures et l'absence de structure cristalline peuvent mener aux changements des liaisons entre les groupements fonctionnels qui peuvent être détectés par spectroscopie infrarouge. Comme tous les pics d'un spectre Infra Rouge ne sont pas sensibles aux modifications cristallines, il est possible de différencier entre ceux qui sont sensibles aux changements de cristallinité de ceux qui ne le sont pas [59].

L'analyse des spectres infra rouge peut déterminer les éventuelles interactions entre le PEG 6000 et la carbamazépine. A partir de la structure chimique, des liaisons hydrogènes peuvent avoir lieu entre les groupements hydroxyles du PEG et les fonctions NH_2 ou $\text{C}=\text{O}$ de la carbamazépine. Ces interactions peuvent engendrer des déplacements des bandes d'absorptions des groupements fonctionnels qui ont des liaisons en interaction.

Les bandes d'absorptions des groupements fonctionnels qui peuvent avoir des liaisons hydrogènes avec le polymère sont NH et $\text{C}=\text{O}$ au voisinage de 3480 et 1670 cm^{-1} .

Dans ce chapitre, nous allons comparer les spectres Infra rouges des mélanges physiques et des dispersions solides obtenus par les différents procédés.

IV.3. ETUDE SPECTROPHOTOMETRIQUE PAR INFRA ROUGE A TRANSFORMEE DE FOURRIER

IV.3.1. ETUDE DES FORMES POLYMORPHES DE LA CARBAMAZEPINE :

Les principales bandes caractéristiques ainsi que leurs intensités sont décrites dans le tableau 1.3 et sont représentées dans les différents spectres des formes polymorphes de la carbamazépine sur les figures 4.3.1 à 4.3.3.

a -Forme commerciale : forme III

Le spectre infra rouge de la forme commerciale est représenté sur la figure 4.3.1. Les principales bandes caractéristiques de la forme III y sont représentées. La bande caractéristique de la vibration de valence -NH se situe à 3465 cm^{-1} et C=O à 1671 cm^{-1} . Les bandes à 950 cm^{-1} et 850 cm^{-1} sont absentes.

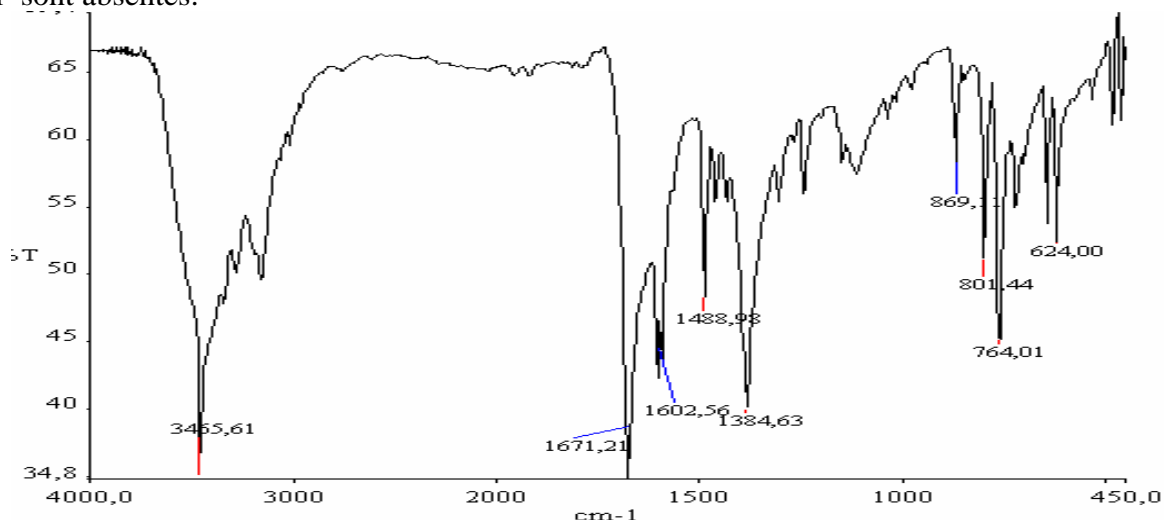


Figure 4.3.1 : spectre infrarouge de la carbamazépine forme III

b -Forme II :

Le spectre infra rouge de la forme II de la carbamazépine recristallisée dans le chloroforme est représenté sur les figures 4.3.2.

Les principales bandes caractéristiques de la forme II y sont représentées. La bande de vibration de valence -NH se situe à 3485 cm^{-1} et C=O à 1690 cm^{-1} . Les bandes à 950 cm^{-1} et 850 cm^{-1} sont faibles.

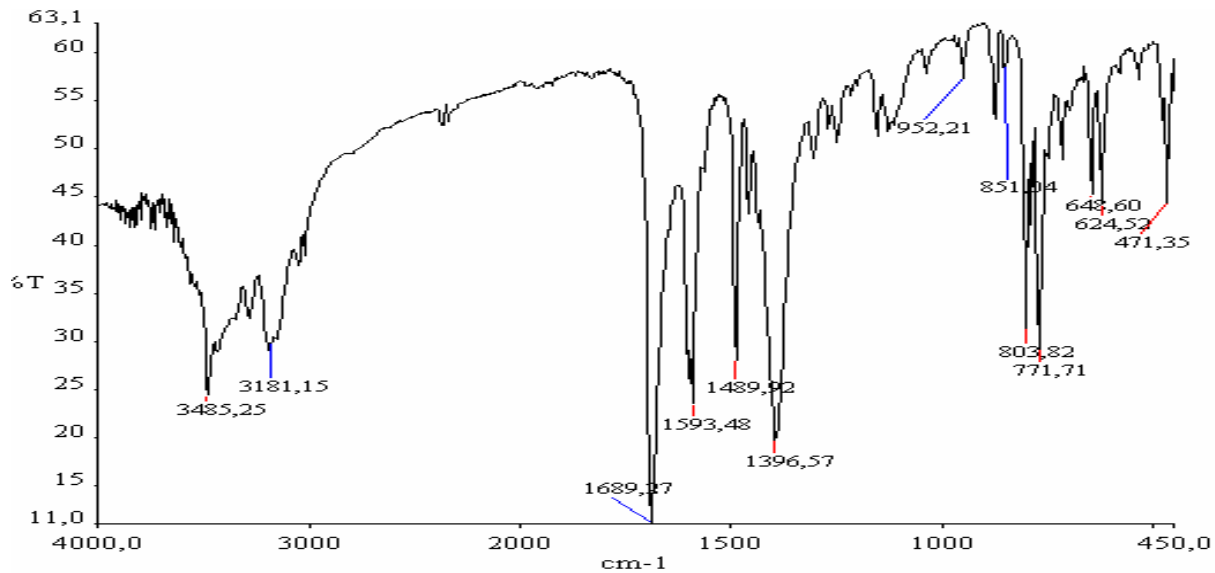


Figure 4.3.2 Spectre infra rouge de la carbamazépine forme II recristallisé dans le chloroforme

c -Forme I :

Le spectre infra rouge de la forme I est représenté sur la figure A.3.1 en annexe 3. Les principales bandes caractéristiques de la forme I y sont représentées. La bande de vibration de valence -NH se situe à 3485 cm^{-1} et C=O à 1686 cm^{-1} . Les bandes à 950 cm^{-1} et 850 cm^{-1} sont plus intenses que pour les autres formes.

IV.3.2. ETUDE DU POLYETHYLENE GLYCOL PEG 6000

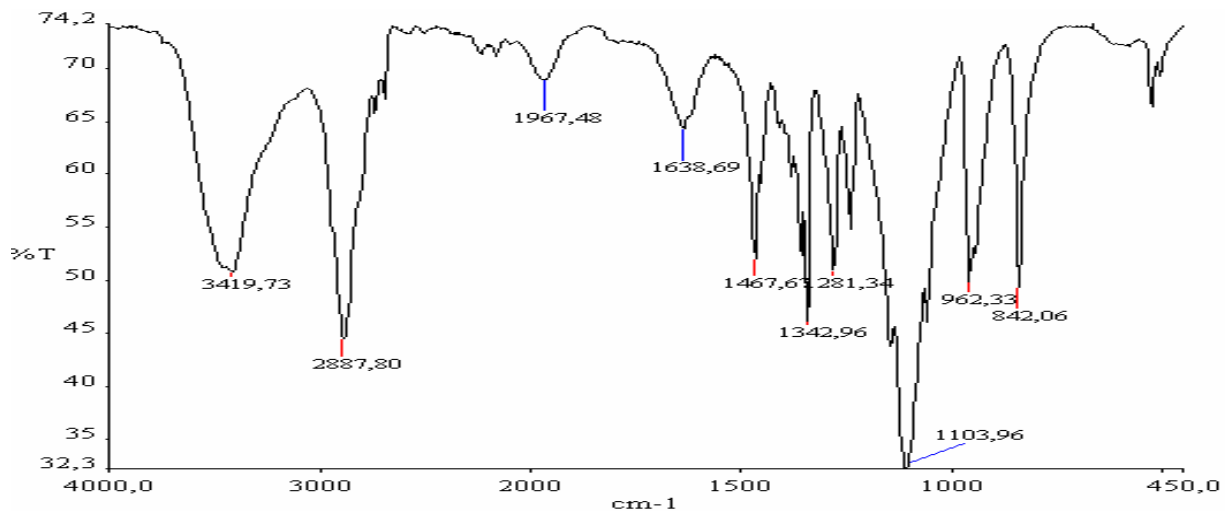


Figure 4.3.3 Spectre infra rouge du polyéthylène glycol PEG 6000.

Les principales bandes caractéristiques des alkyl ($2990\text{--}2855\text{ cm}^{-1}$) et hydroxyl (3450 cm^{-1}) du PEG sont représentées sur la figure 4.3.3.

IV.3.3. ETUDE DES SPECTRES INFRA ROUGE DES MELANGES PHYSIQUES ET DES COFONDUS:

Les spectres des mélanges physiques et des cofondus sont représentés en figures 4.3.4 et 4.3.5.

A l'effet de mieux identifier les éventuelles interactions entre les composés du binaire, nous avons étudié le binaire de composition massique 50/50. Nous remarquons que les bandes d'absorption des mélanges physiques se confondent avec celle de la matière première utilisée à savoir la carbamazépine forme III, alors que les bandes caractéristiques de NH et C=O ont été déplacées vers des longueurs d'ondes plus basses pour les dispersions solides et sont comparables au spectre de la carbamazépine forme II, démontrant la présence d'une interaction entre les deux composés (Figure 4.3.6 à 4.3.8). Ces résultats confirment les données obtenues par diffraction X. Cependant aucune modification significative n'a été remarquée lorsque le procédé de préparation des dispersions solides a été modifié (pour les compositions massiques de l'eutectique).

En effet, les transporteurs hydrophiles interagissent avec les principes actifs pharmaceutiques principalement par des forces électrostatiques et occasionnellement par d'autres types de forces telles que les liaisons hydrogènes [150].

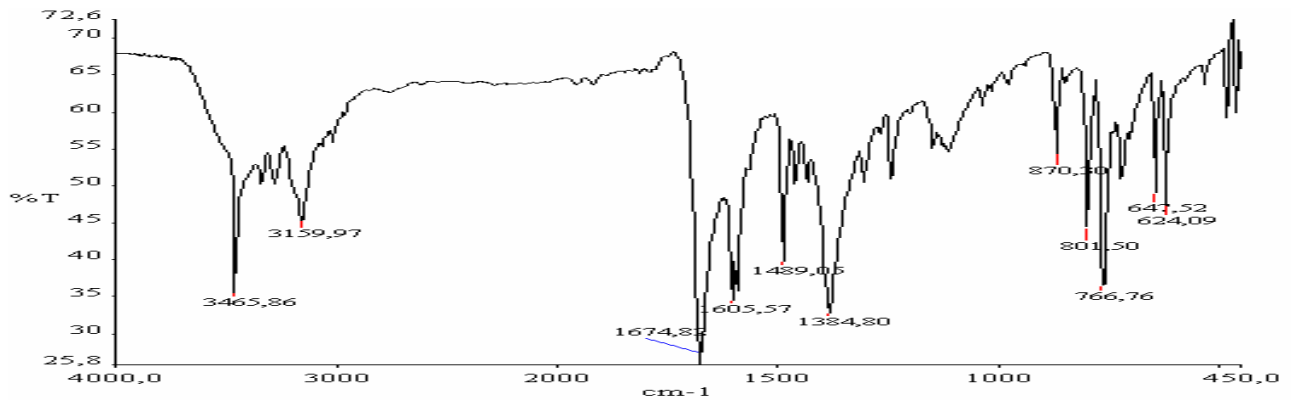


Figure 4.3.4 Spectre infra rouge du mélange physique

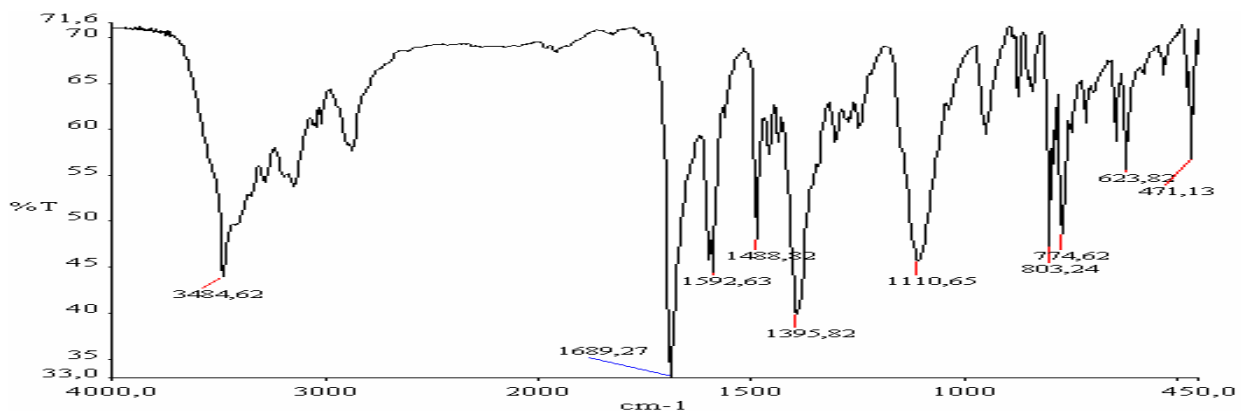


Figure 4.3.5 Spectre infra rouge d'une dispersion solide

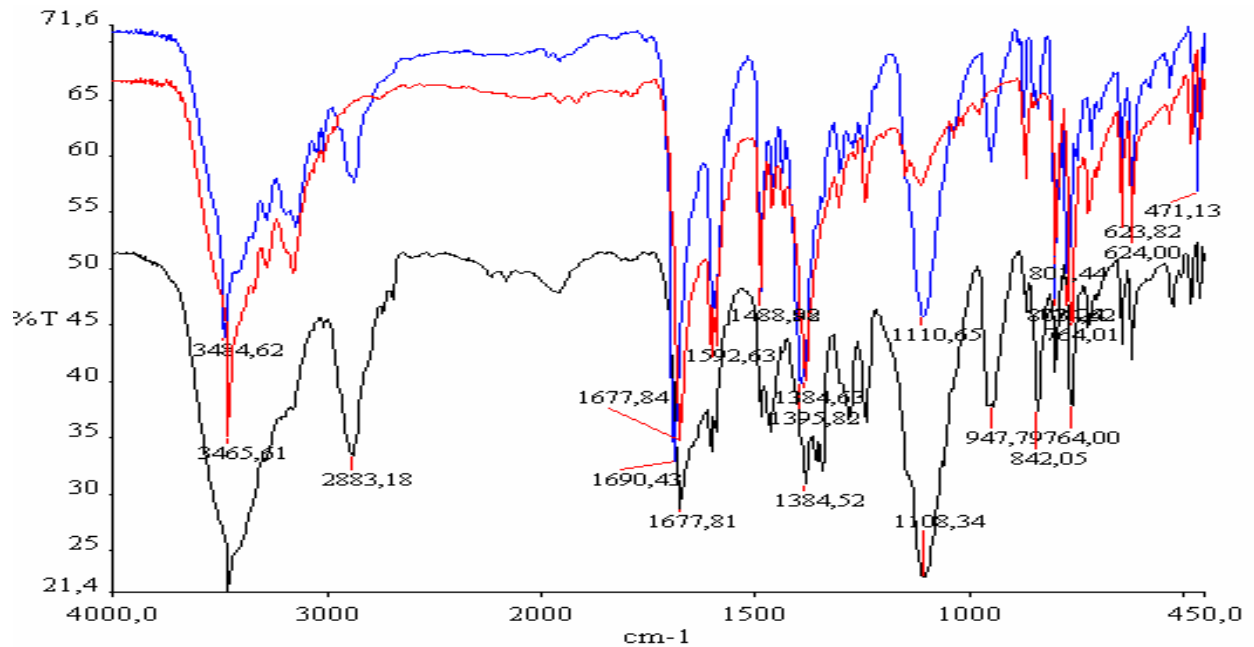


Figure 4.3.6. Superposition des spectres d'une dispersion solide (bleu), d'un mélange physique (noire) et de la carbamazépine forme III (rouge).

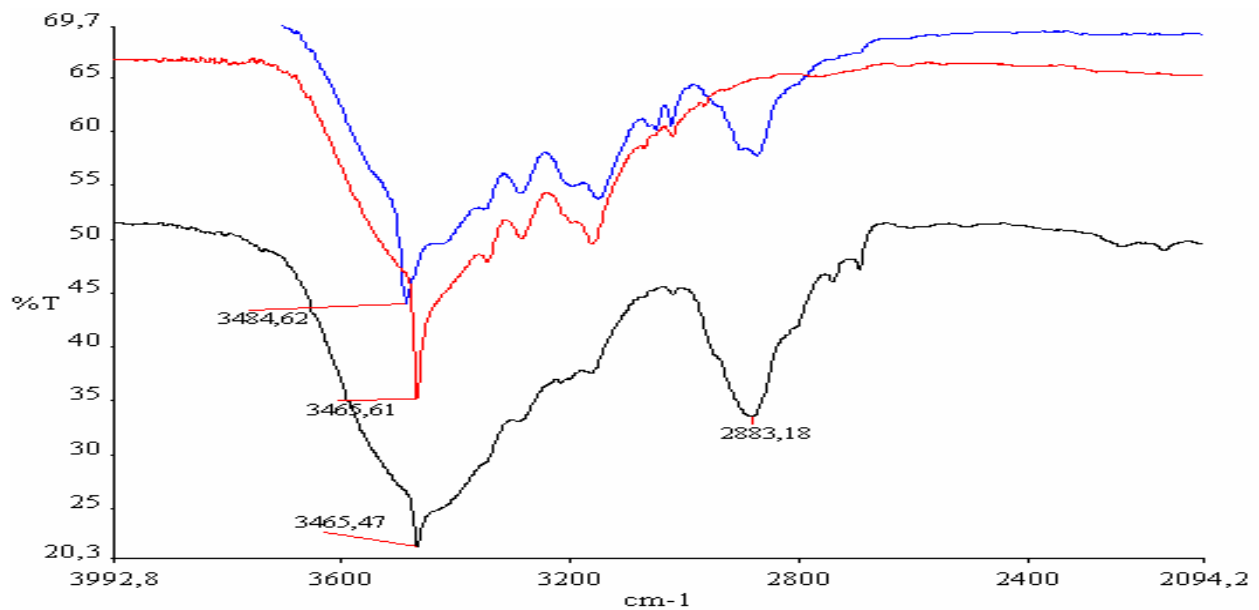


Figure 4.3.7. Superposition des spectres d'une dispersion solide (bleu), d'un mélange physique (noire) et de la carbamazépine forme III (rouge) : Agrandissement de la zone d'absorption de la liaison NH (3460 cm^{-1})

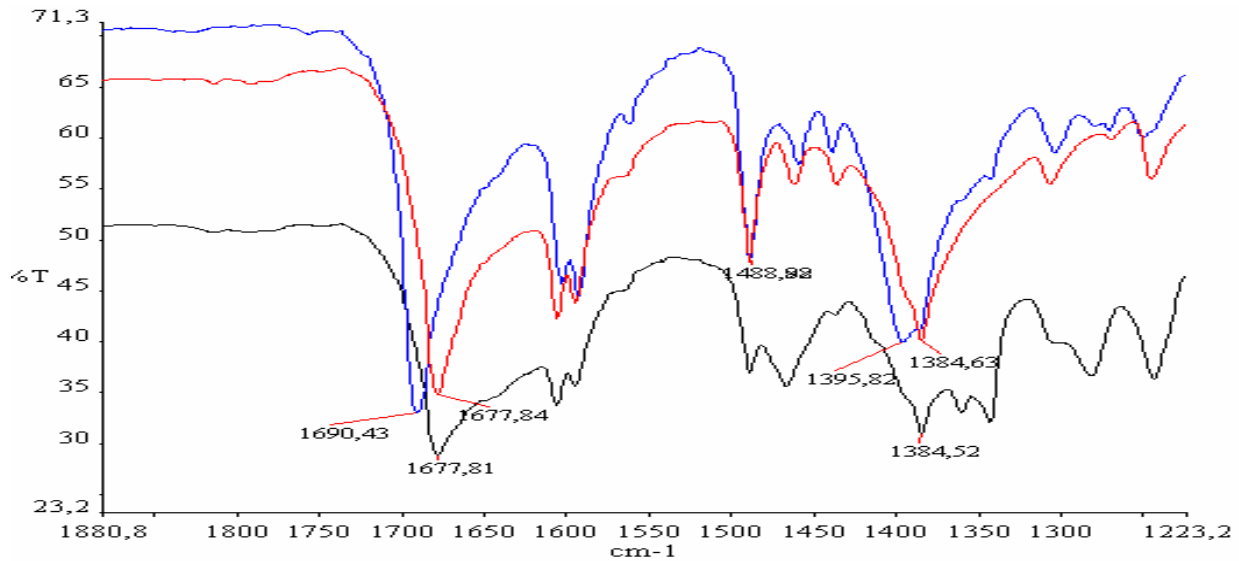


Figure 4.3.8. Superposition des spectres d'une dispersion solide (bleu), d'un mélange physique (noire) et de la carbamazépine forme III (rouge) : Agrandissement de la zone d'absorption de la liaison C=O (1670 cm^{-1})

IV.3.4. ETUDE DE L'INFLUENCE DES FACTEURS DE PROCÉDES.

Les spectres des dispersions solides obtenues en faisant varier les facteurs de procédés (mode d'incorporation, vitesse de refroidissement, broyage), ont été superposés (figure 4.3.9). Aucune modification significative ni déplacement de bande supplémentaire n'a été identifié.

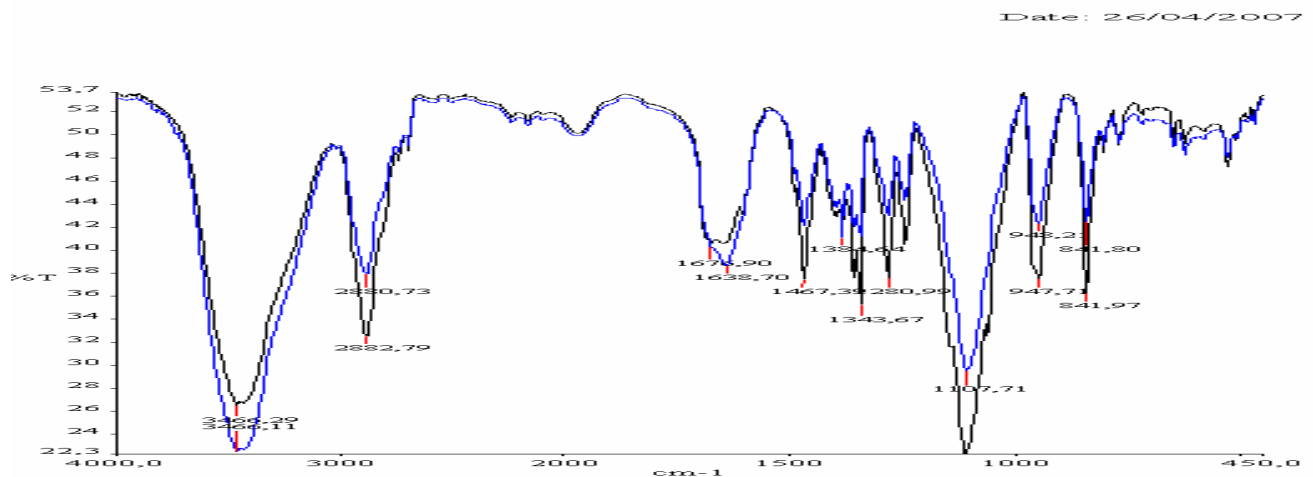


Figure 4.3.9. Superposition des spectres d'une dispersion solide, préparée par fusion du mélange physique refroidissement lent et broyage fin (bleu) et fusion du PEG, refroidissement rapide et broyage moyen (noir)

CONCLUSION

Au vu des résultats des spectres infra rouge obtenus, nous remarquons qu'une interaction a lieu entre le polyéthylène glycol et la carbamazépine ; cette interaction se caractérise par un déplacement des bandes caractéristiques du groupement carbonyle de 1678 cm^{-1} pour le principe actif seul et le mélange physique à 1690 cm^{-1} pour la dispersion solide. Un déplacement de la bande caractéristique de la liaison -NH a également lieu pour la dispersion solide (3485 cm^{-1}) au lieu de 3465 cm^{-1} pour le principe actif seul et le mélange physique. Ceci est indicateur d'une modification de l'environnement des liaisons carbonyles avec les liaisons hydrogènes.

Par ailleurs, aucune modification significative n'a été remarquée en faisant varier les facteurs de procédés retenus, à savoir, le mode de refroidissement, le mode d'incorporation et le broyage.

CHAPITRE IV.4.

ETUDE DE LA SOLUBILITE

INTRODUCTION

Dans l'équation de Noyes et Withney [66] la vitesse de dissolution d'un principe actif augmente lorsque sa solubilité augmente dans le milieu de dissolution. Différentes études [119-122, 132, 136] ont montré que l'addition de PEG augmente la solubilité des principes actifs peu solubles dans l'eau, aussi bien à partir de mélanges physiques qu'à partir de dispersions solides. Cette amélioration est due à la présence d'un environnement hydrophile autour du principe actif, favorable à sa dissolution.

Dans cette partie, nous présentons les résultats d'une étude liée à l'influence de la concentration du PEG 6000 sur la solubilité apparente de la carbamazépine.

IV.4 ETUDE DE LA SOLUBILITE

IV.4.1. Solubilité de la carbamazépine seule.

Nous avons étudié la solubilité maximale de la carbamazépine en présence de concentrations croissantes de PEG 6000. L'influence de la concentration du PEG 6000 sur la solubilité apparente de la carbamazépine (Fig 4.4.1) se traduit par une augmentation de la solubilité lorsque le pourcentage de PEG augmente. La solubilité de la carbamazépine seule est de 118mg/l.

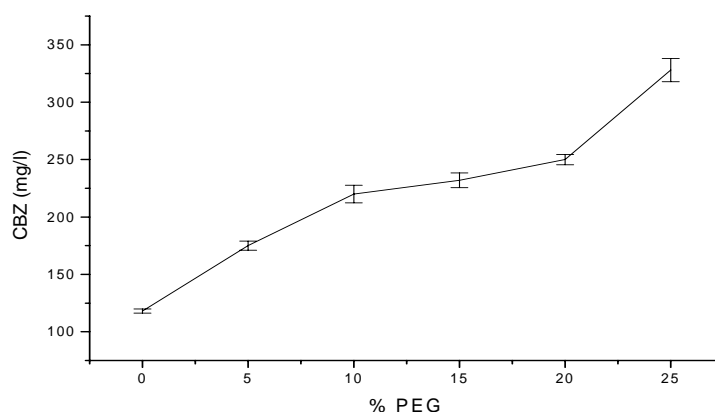


Figure. 4.4.1 Influence du pourcentage de PEG sur la solubilité de la carbamazépine

IV.4.2. Solubilité de la carbamazépine en système binaire.

Dans l'étude des mélanges, lorsque le pourcentage de PEG augmente, la solubilité de la carbamazépine à partir des mélanges physiques et des dispersions solides est plus élevée que celle du principe actif pur pour toutes les compositions étudiées (Fig 4.4.2). Le maximum est obtenu lorsque le pourcentage de transporteur est très élevé et correspond à la composition massique 7,5- 92,5% CBZ-PEG 6000 (m/m). Toutefois, il n'existe pas de différence significative entre les mélanges physiques et les cofondus de même composition pour tous les mélanges étudiés.

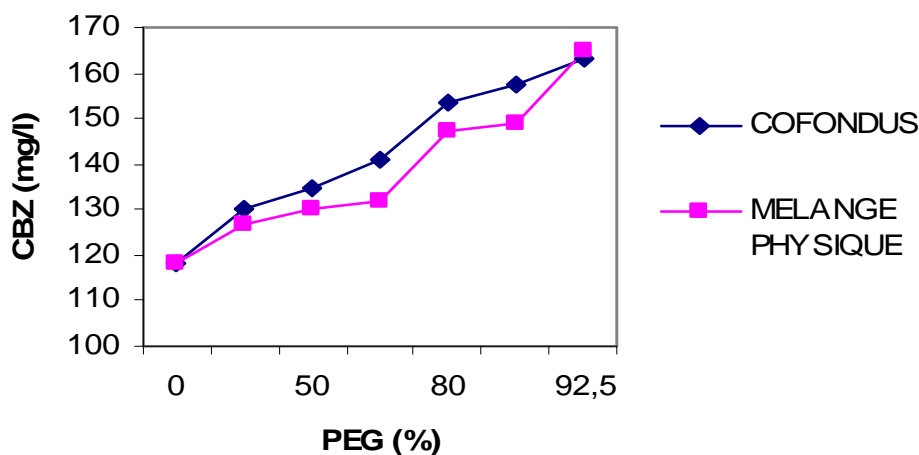


Figure 4.4.2. Influence du pourcentage de PEG sur la solubilité de la carbamazépine en mélange physique et cofondu

CONCLUSION

Il apparaît d'après notre étude que la solubilité de la carbamazépine est augmentée par la présence du transporteur ; en effet, celui-ci en se mélangeant avec le principe actif augmente sa mouillabilité, par la présence du polymère hydrophile au niveau de la couche de diffusion, ce qui permet au principe actif de diffuser et d'augmenter sa solubilité aqueuse. Cet effet peut contribuer à l'augmentation de la vitesse de dissolution aussi bien à partir des mélanges physiques qu'à partir des dispersions solides, mais il ne s'agit pas en tout cas, du seul facteur régulant la cinétique de dissolution.

CHAPITRE IV.5.

ETUDE DE LA DISSOLUTION

INTRODUCTION

Lorsque l'objectif de préparer une dispersion solide est d'améliorer les caractéristiques de dissolution du principe actif, les résultats de l'étude de dissolution sont d'une importance principale pour démontrer le succès de cette approche. Une bonne libération montrera que la solubilité et la vitesse de dissolution ont été améliorées, et aussi si la solution sursaturée résultante est stable ou a tendance à précipiter rapidement. Une comparaison de résultats avec ceux de l'actif seul ou en mélanges physiques peut aider pour indiquer le mécanisme par lequel le transporteur améliore la dissolution: par solubilisation et effets mouillants qui pourraient être affectés par un mélange simple des composants, ou par formation d'une dispersion/solution solide. Dans cette partie, nous avons déterminé le pourcentage de dissolution des différentes formulations obtenues en faisant varier le procédé de dispersion solide, déterminé les vitesses de dissolution et modélisé le phénomène pour expliquer le mécanisme de libération du principe actif dans un milieu de simulation à pH 1,2, se rapprochant du milieu gastrique.

IV.5. ETUDE DE LA DISSOLUTION :

IV.5.1. ETUDE DE DISSOLUTION DES VARIETES CRISTALLINES ET DU DIHYDRATE DE LA CARBAMAZEPINE :

L'étude de dissolution des variétés cristallines et du dihydrate, permet de mettre en évidence l'influence du polymorphisme sur les quantités de carbamazépine dissoutes en fonction du temps.

Les pourcentages de dissolution représentent la fraction de principe actif dissoute à des temps déterminés, par rapport à une quantité initialement introduite dans un milieu de dissolution de pH 1,2 simulant le milieu gastrique.

Les profils représentant les pourcentages de principe actif dissout en fonction du temps pour chaque forme cristalline et pour le dihydrate sont représentés sur la figure 4.5.1

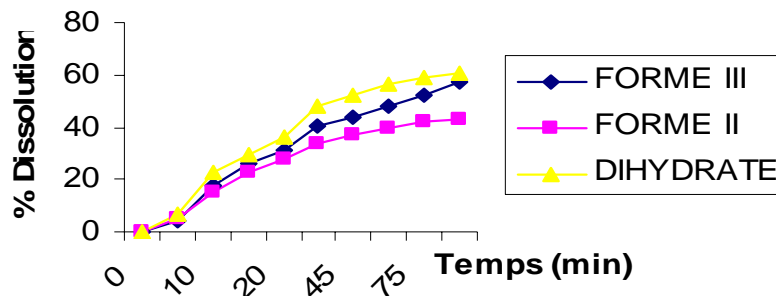


Figure 4.5.1. Courbes de dissolution des formes III, II et du dihydrate de la carbamazépine

L'étude comparative entre les formes II et III de la carbamazépine met en évidence de faibles différences entre les pourcentages dissous à partir des deux formes. Après une phase initiale de 20 minutes où il n'apparaît pas de différences significatives entre les pourcentages de principe actif dissout, la forme III se dissout plus rapidement que la forme II. Ces faibles différences peuvent être attribuées à la vitesse d'hydratation des deux formes. Laine [145] a montré que la carbamazépine anhydre se transforme après quelques minutes au contact de l'eau en dihydrate. En effet, seul ce dernier est stable en milieux aqueux.

Nos résultats sont en accord avec ceux de Lowes [38], qui démontre que la transformation des formes anhydres en dihydrate a lieu pendant l'essai de dissolution rendant incertaine toute conclusion quant à une meilleure vitesse de dissolution des deux formes. D'autres part, ces résultats sont confortés par l'étude de Lefebvre [10] qui a cherché à établir une relation entre le polymorphisme de la carbamazépine et les caractéristiques de dissolution qui expliquerait les variations de biodisponibilité. La comparaison des vitesses de dissolution de différentes spécialités a montré de grandes différences provenant, non pas des variétés cristallines de la carbamazépine, mais de la formulation galénique.

IV.5.2. DISSOLUTION DE LA CARBAMAZÉPINE A PARTIR DES MELANGES PHYSIQUES ET DES COFONDUS.

L'étude comparative de l'évolution des pourcentages de carbamazépine dissoute en fonction du temps, à partir des mélanges physique et des dispersions solides, aux différentes compositions, est représentée sur les figures 4.5.2 à 4.5.4, sur lesquelles nous avons également reporté le profil de dissolution de la forme III de la carbamazépine. L'examen des courbes de dissolution montre que :

- 1- la dissolution de la carbamazépine pure est lente, le maximum de principe actif dissout au bout de 60mn est de 48,3 %.
- 2- La dissolution de la carbamazépine, à partir des deux formulations, mélanges physiques et cofondus, est supérieure pour toutes les compositions étudiées à celle de la carbamazépine pure.
- 3- Les pourcentages de carbamazépine dissoute à partir des cofondus sont supérieurs à ceux des mélanges physiques. Par exemple, pour la composition massique de 20% en carbamazépine, 90% de carbamazépine sont dissous en 30mn à partir des cofondus, alors que seulement 53% sont libérés à partir des mélanges physiques.

Les dispersions solides ont montré une première phase de libération rapide, suivie par une phase plus prolongé et plus lente. Des résultats similaires ont été cités par Attia [146]

La phase rapide initiale est attribuée à la libération du principe actif présent dans un état fin subdivisé, cette portion de principe actif s'est probablement solubilisée durant la préparation dans le polymère fondu, et l'autre portion est la phase plus prolongée.

Cette amélioration dans la dissolution, peut être attribuée à l'augmentation de la mouillabilité du principe actif. Le polymère étant très hydrosoluble, il a entraîné un mouillage du principe actif instantané.

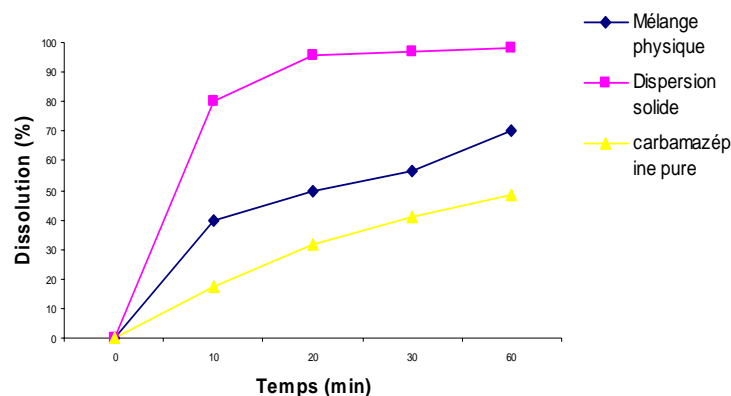


Figure 4.5.2. Pourcentage de carbamazépine dissoute en fonction du temps pour la composition massique 7,5% carbamazépine

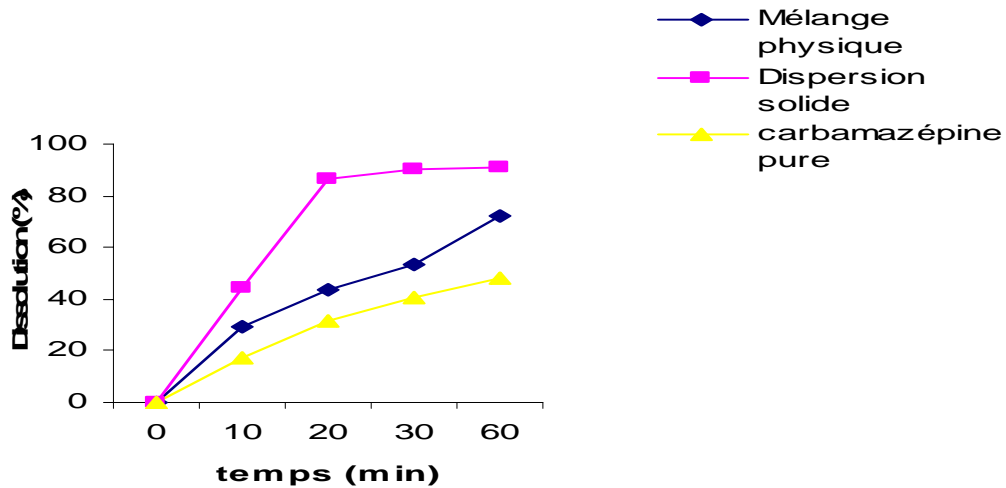


Figure 4.5.3 Pourcentage de carbamazépine dissoute en fonction de temps pour la composition massique 20% CBZ

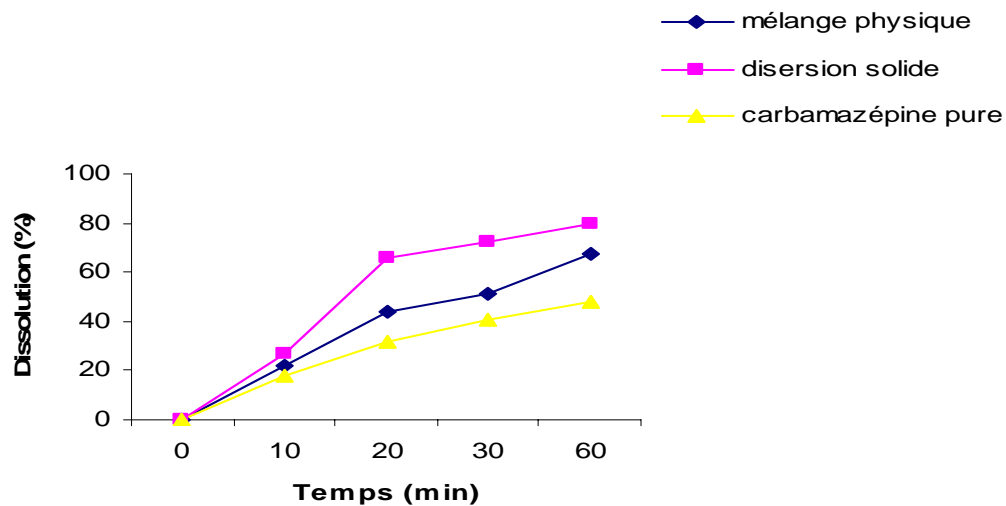


Figure 4.5.4. Pourcentage de carbamazépine dissoute en fonction de temps pour la composition massique 90% CBZ

IV.5.3. INFLUENCE DES FACTEURS DE FORMULATION ET DE PROCÉDE SUR LA DISSOLUTION.

IV.5.3.1. Influence de la composition sur la dissolution.

L'influence de la teneur en PEG dans les mélanges physiques et les dispersions solides sur la dissolution de la carbamazépine est représentée sur les figures 4.5.5 à 4.5.7., aux temps 10, 20 et 30 min de dissolution.

Temps 10 min.

Pour les dispersions solides on observe une augmentation lente du pourcentage de principe actif dissout lorsque la concentration en PEG croît de 0 à 70%. Au delà de cette composition, le pourcentage de principe actif dissout augmente rapidement pour atteindre un maximum de 70% pour la composition 92,5- 7,5 PEG/CBZ.

Le comportement des mélanges physiques ressemble à celui des dispersions solides. Cependant, les pourcentages de principe actif dissout sont plus faibles et la phase de dissolution rapide débute à la composition 85-15 PEG/CBZ avec un maximum de dissolution de 40% seulement pour la composition 92,5-7,5 PEG/CBZ.

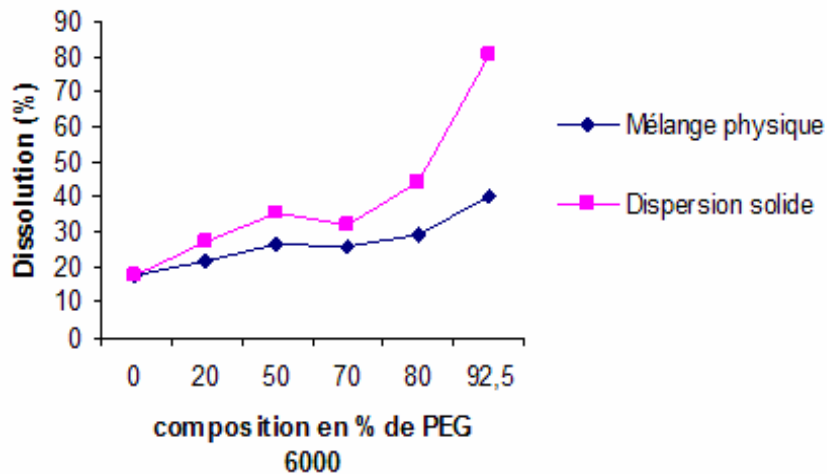


Figure 4.5.5. Influence de la teneur en PEG dans les mélanges physiques et les dispersions solides sur le pourcentage de CBZ dissout à 10mn.

Temps 20 min.

Pour les dispersions solides, lorsque la concentration en PEG augmente de 0 à 50%, on observe une forte augmentation du pourcentage de principe actif dissout. Pour la composition 50-50 PEG/CBZ, le pourcentage de principe actif dissout est de 2,3 fois supérieur à celui observé à 10 min. Au-delà de cette composition, le taux de dissolution est constant avant d'augmenter légèrement pour atteindre un maximum à la composition 92,5-7,5 PEG/CBZ.

Pour les mélanges physiques, l'augmentation du pourcentage de principe actif dissout n'est que de 1,2 à 1,5 fois supérieure à celle observée à 10 min. La figure 4.5.6 montre la différence entre les vitesses de dissolution des dispersions solides et des mélanges physiques nettement supérieure après 20 min. Cette augmentation témoigne d'une mise en solution plus rapide de la carbamazépine, à partir des dispersions solides, par rapport aux mélanges physiques.

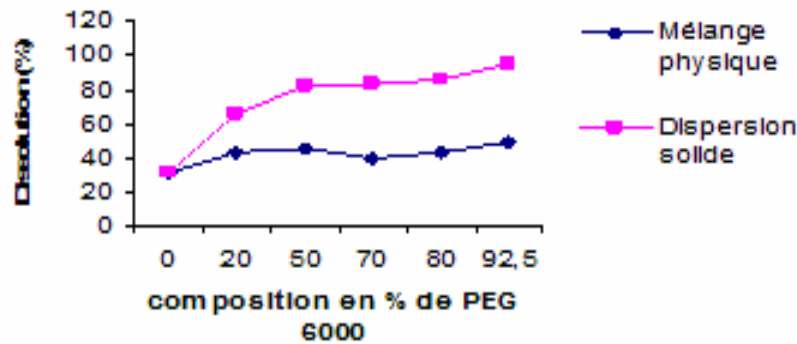


Figure 4.5.6. Influence de la teneur en PEG dans les mélanges physiques et les dispersions solides sur le pourcentage de CBZ dissout à 20mn.

Temps 30 min.

Le comportement des dispersions solides et des mélanges physiques est similaire à celui au temps 20 min.

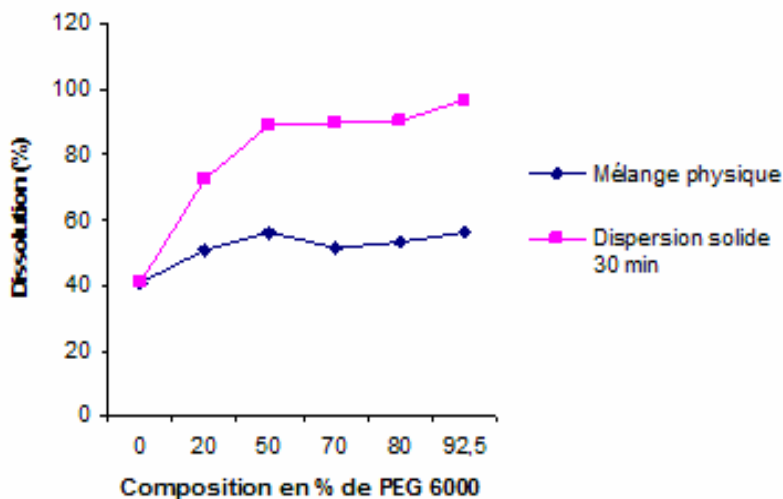


Figure 4.5.7. Influence de la teneur en PEG dans les mélanges physiques et les dispersions solides sur le pourcentage de CBZ dissout à 30mn.

Une augmentation du pourcentage de principe actif dissout est observé lorsque le pourcentage de PEG augmente. Cette augmentation est liée à l'effet solubilisant du PEG 6000. En effet, les études de solubilité que nous avons mené, ont montré une augmentation de la solubilité de la carbamazépine en présence de concentrations croissantes de PEG 6000. L'augmentation de la vitesse de dissolution est donc due à une modification de la mouillabilité des particules de

carbamazépine et à une augmentation de sa solubilité dans la couche de diffusion riche en PEG 6000.

L'augmentation des vitesses de dissolution des dispersions solides supérieures à celle des mélanges physiques, dépend de plusieurs phénomènes autres que le rôle solubilisant du PEG 6000. Il faut noter que les études de solubilité ont montré une augmentation de la solubilité de la carbamazépine aussi bien dans les mélanges physiques que dans les dispersions solides sans mettre en évidence, pour une même composition, de différences.

Ce résultat indique que la différence entre les comportements des mélanges physiques et des dispersions solides est liée à la dispersion de la carbamazépine dans le transporteur.

Le maximum de pourcentage dissout, enregistré est observé pour la composition du mélange eutectique. En effet, le mélange eutectique correspond à une dispersion microcristalline du principe actif entre les chaînes polymériques du réseau cristallin du transporteur, caractérisé par la présence d'interactions moléculaires entre la carbamazépine et le PEG 6000.

Nos résultats sont en accord avec les travaux de Lheritier, Ford et Zerrouk, [106,107, 140] pour lesquels les mélanges eutectiques montrent les vitesses de dissolution les plus élevées.

IV.5.3.2. Influence du procédé de formulation.

Les figures 4.5.8 et 4.5.9 reportent les pourcentage de dissolution en fonction du temps des différentes formulations de dispersions solides obtenues par les différents procédés de dispersions solides retenus.

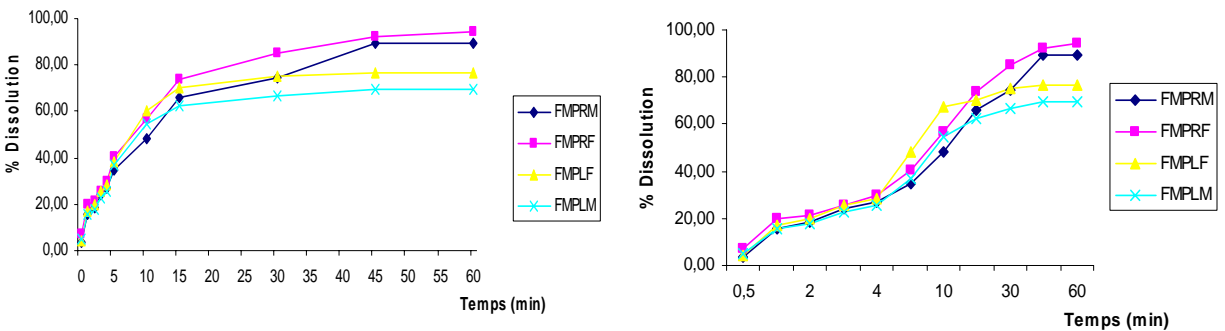


Figure 4.5.8. Pourcentage de dissolution de la CBZ à partir des dispersions solides obtenues par fusion du mélange physique (en fonction du temps chronologique : à gauche, et en fonction du moment de prélèvement : à droite).

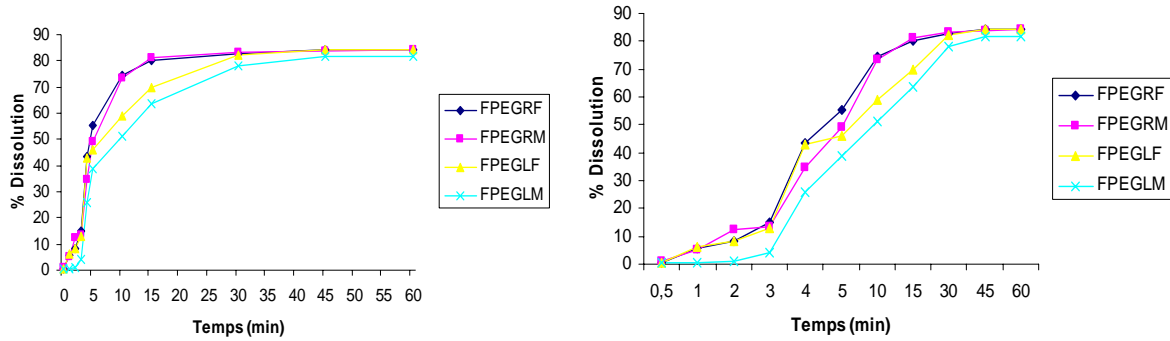


Figure 4.5.9. Pourcentage de dissolution de la CBZ à partir des dispersions solides obtenues par fusion du PEG et incorporation de la CBZ (en fonction du temps chronologique : à gauche, et en fonction du moment de prélèvement : à droite).

a- Influence du mode de refroidissement.

Nous remarquons que les dispersions solides obtenues par refroidissement rapide présentent de meilleurs profils de dissolution (figures 4.5.8 et 4.5.9).

Durant le refroidissement le principe actif dispersé est piégé dans la matrice du polymère. Une dispersion moléculaire est généralement obtenue par un refroidissement rapide, car après la fusion, l'édifice cristallin est rompu, le refroidissement rapide, à l'origine d'un réarrangement structural modifie la stabilité des cristaux et contribue à une élévation de la vitesse de dissolution. De plus, la vitesse de refroidissement est un paramètre qui permet de contrôler la taille des particules du transporteur et/ou du principe actif ; en effet, au cours du refroidissement, une viscosité élevée du transporteur peut limiter la croissance cristalline du principe actif et figer son état moléculaire et/ou microcristallin.

b- Influence du broyage.

L'augmentation de la dissolution en diminuant la taille des particules résulte de l'augmentation de la surface disponible à la dissolution et une amélioration de la mouillabilité pour diminuer l'épaisseur de la couche interfaciale.

La diminution de la taille des particules par broyage des poudres, montre une amélioration des vitesses de dissolution quelque soit le mode d'incorporation ou de refroidissement (figures 4.5.8 et 4.5.9).

c- Influence du mode d'incorporation.

La figure 4.5.10 représente la superposition des profils de dissolution des extremums (meilleurs et mauvais profils de dissolution pour chacun des modes d'incorporation).

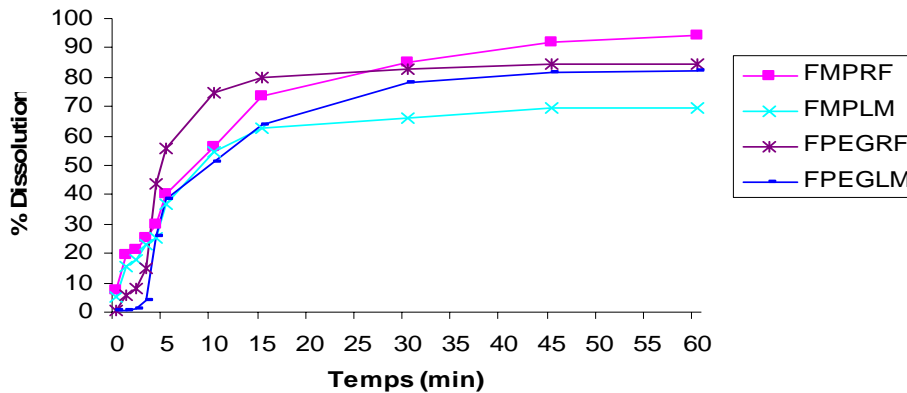


Figure 4.5.10 Superposition des profils de dissolutions des courbes extrêmes des dispersions solides obtenues par les différents modes d'incorporation.

Les meilleurs profils de dissolution sont obtenus pour les dispersions solides fabriquées par le procédé de refroidissement rapide et de broyage fin des particules. Cependant une différence significative est observée selon que la dispersion est formulée par la fusion du mélange physique ou par incorporation du principe actif dans le polymère fondu. Dans ce dernier cas, 80% du principe actif est libéré après 15 minutes et ce pourcentage reste constant en fonction du temps, alors que pour les dispersions obtenues par fusion du mélange physique, 80% de dissolution sont obtenues après 25 minutes de dissolution et le pourcentage continue à augmenter pour atteindre un plateau de 95% après 60 minutes de dissolution.

Nous remarquons d'après l'allure des profils de dissolution figure 4.5.10, que deux comportements différents sont mis en œuvre selon le mode d'incorporation:

Une phase initiale durant laquelle les dispersions préparées par l'incorporation du principe actif dans le PEG fondu et un refroidissement rapide présentent un meilleur taux de dissolution (jusqu'à 25 min), suivie d'une seconde phase durant laquelle les dispersions solides préparées par le procédé de la fusion du mélange physique et toujours avec un refroidissement rapide, présentent des taux de dissolution atteignant 90% de libération de principe actif

Pour qu'un mélange soit homogène, il faut dissoudre le composé présentant la température de fusion la plus élevée dans le liquide de fusion du composé présentant la température de fusion la plus basse.

Lorsque le PEG est fondu, ce qui permet de diminuer considérablement la viscosité du liquide et qu'on incorpore le principe actif, on obtient un mélange homogène du principe actif dans le polymère fondu. Cela sous-entend une dissolution du principe actif dans le PEG fondu.

L'influence de la fusion du PEG sur la dissolution de la carbamazépine peut être expliquée par la formation de régions de forte concentration du polymère dissout à la surface des cristaux de principe actif, dans laquelle le principe actif peut se solubiliser, diffuser et se dissoudre dans le milieu de dissolution principalement durant la première phase de dissolution.

Toutes ces observations confirment les valeurs d'enthalpies obtenues lors de l'analyse calorimétrique différentielle, pour lesquelles de faibles valeurs d'enthalpies relatives sont observées pour les systèmes obtenus par incorporation du PA dans le PEG fondu, refroidis rapidement et finement broyés.

IV.5.4. MECANISME DE DISSOLUTION.

L'importance du transporteur à la performance de la dispersion solide a été illustrée dans une étude de Dubois, de 14 principes actifs différents formulés comme dispersions solides dans du PEG 6000 [98]. Dans cette étude, les auteurs ont montré que, quand le principe actif est présent dans un ratio PA/transporteur faible, la vitesse de libération est seulement dépendante des propriétés du transporteur.

Le ratio PA/transporteur dans une dispersion solide est une des influences principales sur la performance d'une dispersion solide. Si le pourcentage du principe actif est trop haut, il formera des petits cristaux dans la dispersion au lieu de rester moléculairement dispersé. En revanche, si le pourcentage du transporteur est très haut, cela peut mener à l'absence complète de cristallinité du principe actif et mener de cette façon à une augmentation élevée dans la solubilité et taux de dissolution du principe actif [59].

Pour beaucoup de polymères hydrosolubles, lorsque la proportion de la substance dispersée est inférieure à 20% et que cette dispersion est à l'état moléculaire, la libération est contrôlée par le transporteur. Dans l'hypothèse où le PEG 6000 est formé de chaînes repliées métastables, il va constituer la forme de haute énergie et contribuer à l'augmentation de la dissolution du principe actif.

A l'effet de mieux comprendre le mécanisme mis en œuvre, nous avons déterminé les vitesses de dissolution par la méthode des tangentes des profils de dissolution, et tracé leurs profils en fonction du temps sur les figures 4.5.11 et 4.5.12.

Deux profils distincts se présentent en fonction du mode d'incorporation du principe actif :

Pour les dispersions préparées par le procédé de fusion du mélange physique, nous remarquons un « burst effect » dès les premières minutes ; la vitesse de dissolution atteint un maximum (autour de 25% de quantité dissoute/ min), puis décroît à une vitesse de 2%/ min, pour augmenter à environ 10% /min à 5 minutes, et diminuer encore pour atteindre une vitesse minimale tendant vers 0% de quantité dissoute par minute, après 20 min d'expérience.

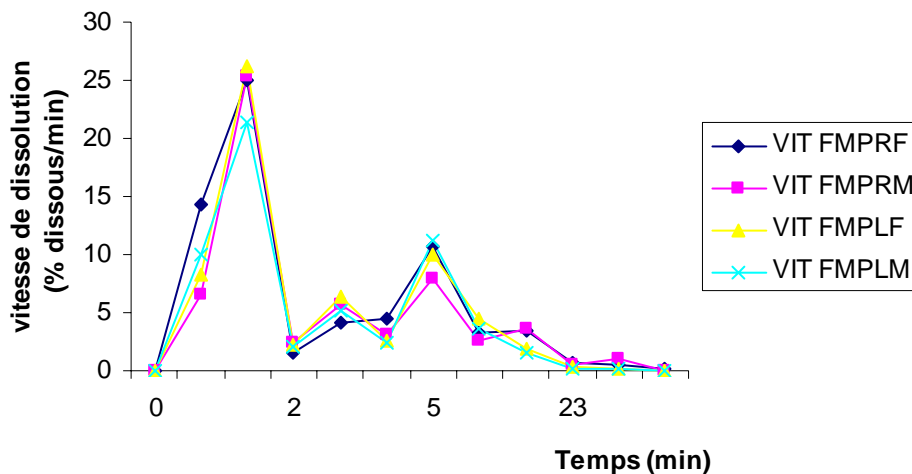


Figure 4.5.11. Vitesse de dissolution des dispersions solides par fusion du mélange physique en fonction du temps

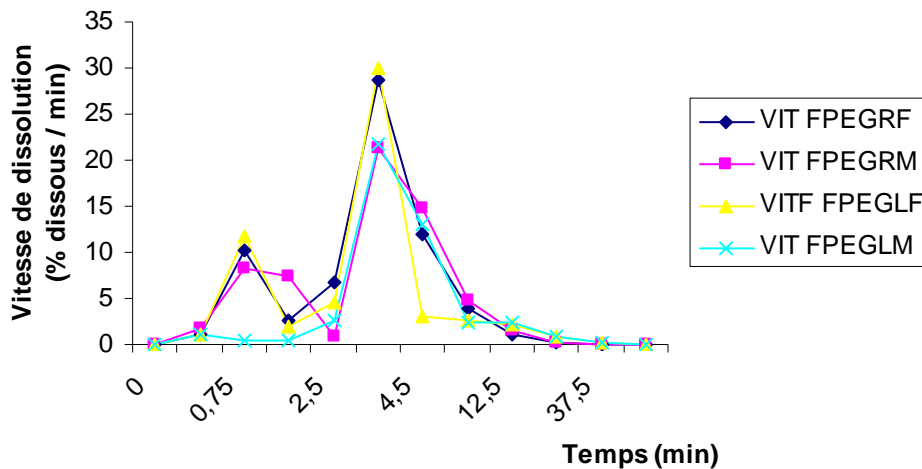


Figure 4.5.12. Vitesse de dissolution des dispersions solides par incorporation du principe actif dans le PEG fondu en fonction du temps

Pour les dispersions préparées par incorporation du principe actif dans le PEG fondu, un autre comportement est mis en œuvre ; la vitesse de dissolution est faible dans la phase de démarrage, durant laquelle un « lag time » est remarqué, puis la vitesse de dissolution atteint un maximum vers 5 minutes, puis diminue pour tendre vers zéro à partir de 30 minutes de dissolution.

D'après l'observation des profils de dissolution, les mécanismes mis en jeu pour la dissolution du principe actif à partir des dispersions solides sont :

- l'hydratation du système,
- la solubilisation et l'amélioration de la mouillabilité du principe actif dans un micro environnement riche en PEG qui se forme à la surface des cristaux de principe actif après la dissolution du polymère, il y aura donc diffusion du principe actif dans le micro environnement riche en PEG permettant son hydrophilisation et passage dans le milieu de dissolution. Dans notre cas, l'énergie normalement requise pour casser la structure cristalline du principe actif avant sa dissolution, n'est plus une limitation à la libération du principe actif de la solution solide, car le principe actif est à l'état microcristallin.
- l'érosion du polymère par couche successive, jusqu'à sa désagrégation totale dans le milieu de dissolution, car nous avons remarqué une désagrégation complète du système (gélule contenant le binaire), après 3 minutes environ de mise en solution.
- dissolution des particules de principe actif qui n'ont pas été hydrophilisées, à une vitesse faible (celle du principe actif pur peu soluble).

IV.5.5.MODELISATION.

Nous retiendrons les deux réponses optimales pour réaliser notre étude de modélisation : les dispersions préparées par fusion du mélange physique, et par incorporation du principe actif dans le PEG fondu, avec un refroidissement rapide et un broyage fin pour les deux.

Ayant des systèmes qui se désintègrent rapidement, nous n'avons pas pu appliquer le modèle de Corrigan [97].

Nous avons d'abord appliqué les différents modèles d'ordre 1, d'ordre zéro, d'Higuchi, loi puissance, Krosmeier-Peppas et Krosmeier-Peppas modifié :

- Modèle ordre 1 :

$$\ln \frac{M_0}{M_t} = kt + b$$

Tableau 4.5.1 : données de modélisation ordre 1

	k	b	R ²	Phase
FMPRF	-0,17	1,86	0.95	Entre 1 et 5 min
FPEGFRF	-0,62	3,59	0.96	Entre 1 et 5 min
PA seul	0,38	1,32	0,996	Entre 5 et 45 min

- Modèle ordre zéro :

$$\frac{M_t}{M_\infty} = kt$$

Tableau 4.5.2 : données de modélisation ordre zéro

	k	R ²	Phase
FMPRF	8.39	0.84	Entre 0 et 5 min
FPEGFRF	3,4	0.85	Entre 0 et 5 min
PA seul	4,8	0,95	Entre 5 et 60 min

$$\frac{M_t}{M_\infty} = kt + b$$

Tableau 4.5.3 : données de modélisation ordre zéro plus ordonnées à l'origine

	k	b	R ²	Phase
FMPRF	3,99	15.17	0.983	Entre 1 et 15 min
FPEGFRF	13.49	-14,84	0.89	Entre 1 et 5 min
PA seul	5,17	- & ?(ç	0,959	Entre 5 et 45 min

- Modèle d'Higuchi : $\frac{M_t}{M_\infty} = k\sqrt{t}$ **Tableau 4.5.4 : données de modélisation Higuchi**

	k	R ²	Phase
FMPRF	16.066	0.94	Entre 0,5 et 10 min
FPEGFRF	16.46	0.85	Entre 0,5 et 10 min
PA seul	4,72	0,92	Entre 5 et 45 min

$$\frac{M_t}{M_\infty} = k\sqrt{t} + b$$

Tableau 4.5.5 : données de modélisation Higuchi plus ordonnées à l'origine

	k	b	R ²	
FMPRF	18.99	-4.62	0.96	Entre 0,5 et 10 min
FPEGRF	33.35	-29.32	0.90	Entre 0,5 et 10 min
	5,13	-1,49	0,93	Entre 5 et 45 min

- Loi Puissance :

A l'effet de donner une analyse plus approfondie des mécanismes, nous avons utilisé deux modèles puissances :

- le premier est dérivé de l'expression de Krosmeier et Peppas pour la libération de principe actifs intégrant des coefficients de dissolution non linéaire k et n :

$$\frac{M_t}{M_\infty} = kt^n$$

k étant la constante de vitesse effective et n prend des valeurs comprises entre $0.5 \leq n \leq 1$, correspondant à une prédominance de diffusion fickienne lorsque $n=0,5$ et une diffusion non fickienne ou d'ordre zéro lorsque $n=1$, lorsque n est supérieur à 1 on est dans le cas d'un transport basé sur la loi puissance.

Nous avons appliqué cette loi puissance à la phase initiale de la cinétique de dissolution car elle n'est pas valable lorsque le pourcentage de dissolution est inférieur à 60% [147-150].

Tableau 4.5.6 : données de modélisation loi puissance

TYPE DE DISPERSION	R ²	k	n	Phase
FMPRF	0,94	7,9	0,92	Entre 0,5 et 10 min
FPEGRF	0,976	0,655	2,465	Entre 0,5 et 10 min
PA seul	0,92	4,98	0,919	Entre 5 et 45 min

Au vu des valeurs de n, nous concluons que la diffusion est non fickienne et de type cas II

- le second modèle correspond à une fonction dérivée de l'équation 2.16 qui est utilisée pour décrire la libération d'un principe actif d'une matrice de polymère dans lequel une combinaison de la diffusion du principe actif et érosion (dissolution) du polymère a lieu [148]

$$\frac{W_t}{W_\infty} = k_1 t + k_2 t^{\frac{1}{2}} \quad (2.17)$$

Avec k_1 et k_2 les coefficients reflétant les mécanismes d'ordre zéro (dissolution, érosion) et de diffusion respectivement.

Cette fonction a été écrite sous une forme polynomiale $y = k_1(t^{1/2})^2 + k_2(t^{1/2})$, où nous avons tracé le graphe du pourcentage de libération en fonction de $t^{1/2}$.

Tableau 4.5.7 : données de modélisation dérivé Krosmeier- Peppas

	R ²	K ₁	k ₂
FMPRF	0,971	-0,9853	20,27
FPEGRF	0,864	-1,554	23,38
PA seul	0,964	0,442	2,91

Les systèmes préparés par FMP et par FPEG présentent des mécanismes différents, les valeurs de n et de k, obtenues pour chaque modèle sont différentes.

Modèle de Hixson Crowell

$$(100 - M_t)^{1/3} = 100^{1/3} - k_{1/3} t$$

Tableau 4.5.8 : données de modélisation Hixson - Crowell

	R ²	k ₁	
FMPRF	0,985	0,444	Entre 5 et 60 min
FPEGRF	0,982	0,426	Entre 3 et 15 min
PA seul	0,958	0,08	Entre 5 et 60 min

Pour le système FMPRF, on remarque de bons coefficients de corrélations pour le modèle de Hixson –Crowell (R²=0,985), le modèle dérivé de l'équation de Krosmeier Peppas (R²= 0,97) et le modèle d'ordre zéro pour la phase initiale (R²=0,98) avec une ordonnée à l'origine représentant un « burst effect » que nous avons remarqué dans ce type de système ; en effet, pour tous les systèmes préparés par fusion du mélange physique on remarque un burst effect au début de la dissolution, car après 30 secondes de dissolution, on obtient des pourcentages de libération autour de 4% et après une minute ils sont à environ 15% de principe actif dissous dans le milieu. Au vu des valeurs obtenues de k₁ et k₂, nous remarquons que les mécanismes mis en œuvre sont la diffusion et l'érosion et qu'il y a une prédominance du phénomène de diffusion pour tous les systèmes préparés

Pour le système FPEGRF, le modèle de Hixson-Crowell (R²=0,982) et la loi puissance (R²=0,97, n=2,46) sont les modèles qui s'appliquent, avec un modèle de diffusion non fickien pour ce dernier. Ce comportement non fickien pourrait être dû aux propriétés du polymère et à son comportement lors de la fusion et de la recristallisation. Ce comportement est attribué aux propriétés de relaxation du PEG 6000.

Nos données de modélisation sont en accord avec la modélisation effectuée par Ahuja et coll avec une série de polymères hydrosolubles utilisés en dispersion solide avec le Rofecoxib [134].

CONCLUSION

La dissolution in-vitro de toutes les dispersions solides à été améliorée comparativement au principe actif seul ou aux mélanges physiques à la même composition massique, grâce au caractère hydrophile du système due au polymère et à la réduction de la cristallinité de la carbamazépine

La libération du principe actif nécessite deux phénomènes successifs : le détachement des molécules de principe actif des particules du binaire et la diffusion des molécules solvatées à travers la couche de diffusion.

Les données expérimentales et leurs modélisations montrent que le phénomène de diffusion contribue en grande partie à la libération du principe actif.

La couche de diffusion des dispersions solides avec des pourcentages massiques élevés en polymère, entoure les particules de principes actifs, améliorant leur mouillabilité et donc leurs diffusions. La carbamazépine est transportée dans le milieu de dissolution dans un état dissout à travers une couche de diffusion riche en polymère, ce qui représente la solution idéale pour les dispersions solides, et qui résulte en une libération rapide et immédiate du principe actif lipophile ; dans notre cas la libération est de plus de 80 % de principe actif durant les 20 premières minutes.

D'un autre côté le polymère étant hydrosoluble, il s'hydrolyse dans le milieu de dissolution par un phénomène d'érosion. La vitesse de dissolution augmente, jusqu'à atteindre une vitesse constante dans le temps. Une fois que le polymère est complètement érodé, les particules de principes actifs sont exposées au milieu de dissolution. La dissolution des particules de principe actif va dominer la libération en fin de processus de libération et, dû aux caractéristiques du PA, la vitesse de libération va être réduite

L'application des modèles mathématiques de diffusion a donné les meilleures corrélations avec les modèles de Krosmeier –Peppas et de Hixson -Crowell.

CONCLUSION

Conclusion Générale

Dans l'arsenal des procédés technologiques utilisables pour améliorer la vitesse de dissolution des principes actifs peu solubles dans l'eau et pour lesquels l'absorption et la biodisponibilité in-vivo peuvent être limitées par cette étape, celui de l'hydrophilisation par les opérations unitaires de cofusion, de refroidissement et de broyage, pour l'obtention de dispersions solides.

L'augmentation de la solubilité du principe actif et de sa dissolution in-vitro peuvent être améliorées en modifiant et optimisant les facteurs du procédé.

A travers notre travail, nous pouvons conclure que la dissolution de la carbamazépine a été significativement augmentée par l'incorporation du polymère hydrophile PEG 6000, que ce soit en mélange physique ou avec les procédés de dispersion solide expérimentés ; ce résultat a été confirmé par les résultats des pourcentages de dissolutions in-vitro obtenus.

Cette première approche d'optimisation à travers la mise en œuvre d'un plan factoriel complet a permis de déterminer un domaine d'expérience optimal, qu'il faut par ailleurs exploiter et approfondir : ce domaine est orienté en fonction du besoin de prescription ; dans le cas où on désire un effet thérapeutique immédiat, ce qui est généralement le cas dans le traitement des convulsions, le choix est porté sur un procédé de cofusion où le principe actif est incorporé dans la matrice du polymère fondu, car le pourcentage de dissolution est supérieur à 50% après seulement 5 minutes de dissolution alors qu'il est de 5% lorsque le principe actif est seul. Par ailleurs les opérations de refroidissement rapide et de broyage fin, représentent les meilleures options retenues quelque soit le mode d'incorporation du principe actif.

Les résultats obtenus lors de la caractérisation physique des dispersions solide permet d'affirmer que la carbamazépine recristallise sous la forme II lorsqu'elle se trouve en proportion élevée dans le mélange binaire, alors qu'elle est sous forme microcristalline voire amorphe ou en solution solide dans le binaire eutectique. Les spectres de diffraction X ainsi que les résultats de DSC montrent l'absence de cristallinité du principe actif au pourcentage de l'eutectique.

Nous avons également démontré par analyse calorimétrique différentielle et par infra rouge à transformée de fourrier qu'une interaction entre le principe actif et le polymère a lieu ; cette interaction est caractérisée par un déplacement de la bande d'absorption de la liaison NH et de la liaison C=O, ainsi que par l'apparition d'un seul pic de fusion en DSC à une température inférieure aux deux composés.

De plus, nous avons apporté une contribution à la modélisation de la cinétique de diffusion et proposé un mécanisme de diffusion du principe actif dans le milieu de dissolution. Cependant l'utilisation des modèles classiques de diffusion s'est avérée limitante, car les coefficients de corrélation restent faibles, ceci s'explique par la complexité du mécanisme durant lequel plusieurs phénomènes ont lieu simultanément.

Des études pourraient être approfondies pour déterminer les points optimaux :

- Déterminer la température de fusion (car l'utilisation d'une température élevée peut provoquer l'oxydation et d'une manière générale, la décomposition et la dégradation de certaines substances),
- Fixer une température et vitesse de refroidissement,

- Varier les opérations de broyage en fixant la vitesse de broyage et la taille des particules.
- Faire varier le pourcentage de la carbamazépine, car au pourcentage retenu, les formes d'administration galénique pourraient s'avérer inconfortable pour le malade ; le pourcentage de PEG étant trop élevé, les comprimés qu'on obtiendrait seraient trop volumineux.
- Réaliser une étude en incorporant l'ensemble des excipients (silice colloïdale, stéarate de magnésium, cellulose, caramellose sodique), et préparer des comprimés pour réaliser une étude de dissolution intrinsèque, pour appliquer les modèles de Craig dérivés de l'équation de Noyes et Withney.

Quant aux caractérisations il serait utile d'évaluer le comportement du polymère en fonction des facteurs de procédés, déterminer la taille et la distribution des particules dans les dispersions solides, et durant le phénomène de dissolution.

BIBLIOGRAPHIE

- [1] L. Borkal; "Review on crystal polymorphism of substances in the European Pharmacopoeia"; [fasciculae 1 to 12] *Pharmeuropa*; 7; 4; 1995.
- [2] M. Bauer ; « La cristallisation des molécules : conséquence en terme polymorphisme et faciès appliqués au domaine pharmaceutique. Concept de base » ; *Sciences et Techniques Pharmaceutiques pharma pratique* ; 13 [2] ; 11 ; 2003.
- [3] J. Berstein; "Polymorphism in molecular crystal"; New York; USA; Oxford University Press; 2002.
- [4] W. McCrone; "Physics and chemistry of the organic solid state"; New York; 725; 1965.
- [5] P. Corradini; "X-ray studies of conformation: observation of different geometries of same molecule"; *Chemical industries*; 55 [11]; 122; 1973.
- [6] M. Bauer ; « Le polymorphisme, son origine, ses caractéristiques, ses conséquences dans le domaine pharmaceutiques » ; *Sciences et Techniques Pharmaceutiques pharma pratique*; 9[5] ; 354; 1999.
- [7] M. Bauer; « Cristallisation et propriétés à l'état solide des molécules d'intérêt pharmaceutique » ; *Annales Pharmaceutiques Français* ; 60 ; 152 ; 2002.
- [8] A.S. Raw, M. Furness, S. G. Devinder, C. A. Richard, F.O Jr. Holcombe, Yu. X. Lawrence; "Regulatory considerations of pharmaceutical solid polymorphism in Abbreviated New Drug Applications"; *Advanced Drug Delivery Reviews*; 56; p397; 2004.
- [9] D. Giron; "Thermal analysis and calorimetric methods in the characterisation of polymorphs and solvates"; *Thermochimica Acta*; 248; 1; 1994.
- [10] C. Lefebvre ; A.M. Guyot-Hermann ; M.Draguet- Brughmans ; R.Bouche ; « Vitesse de dissolution et polymorphisme de la carbamazépine: Etude de différentes spécialités » ; *Pharmaceutica Acta Helvetica* ; 62 ; 12 ; 1987.
- [11] K.R Morris ; U.J Griesser ; C.J Eckhardt ; J.G Stowell ; " Theoretical approaches to physical transformations of active pharmaceutical ingredients during manufacturing processes"; *Advanced Drug Delivery Reviews* ; 48; 91 ; 2001.
- [12] O. Cruaud, D. Duchene, F. Puisieux, A. Chauvet, J. Masse ; « Etude des transformations polymorphiques du sulfanilamide au cours de la fabrication de comprimés » ; *Journal de Pharmacie de Belgique*; 36; 15; 1981.
- [13] C. Lefebvre, A.M. Guyot-Hermann, M. Draguet- Brughmans, R. Bouche, J.C Guyot ; « Polymorphic transitions of carbamazepine during grinding and compression"; *Drug Development and Industrial Pharmacy*; 12; 1913; 1986.
- [14] E. Pirttimaki , E. Laine , J. Ketolainen , P. Paronen ; " Effect of grinding and compression on crystal structure of anhydrous caffeine"; *International Journal of Pharmaceutics*; 95; 93; 1993.

- [15] A. Burger, R. Ramberger; "On the polymorphism of pharmaceuticals and other molecular crystals". I. Theory of thermodynamic rules. II. Applicability of thermodynamic rules; *Mikrochimica Acta* ; 3-4; 259; 1979.
- [16] E. Shefter , T.Higuchi ; " Dissolution behaviour of crystalline, solvated and non solvated forms of some pharmaceuticals" ; *Journal of Pharmaceutical Sciences*; 52; 81; 1963.
- [17] M.C. Martinez –Oharriz, C. Martin, M.M. Goni, C. Rodriguez-Espinosa; M.C. Tros De llarduya- Apaolaza , M. Sanchez ; " Polymorphism of diflunisal: isolation and solid –state characteristics of a new cristal form" ; *Journal of Pharmaceutical Sciences*; 83; 174; 1994.
- [18] L. Yu, S.M. Reutzel , G.A Stephenson ; " Physical characterization of polymorphic drugs: an integrated characterization strategy" , *PSTT Vol. 1*; 3; 118; 1998.
- [19] W. Ostwald ; " The formation and changes of solids". *Z. Physik Chem*; 22; 289; 1897.
- [20] W. Ostwald ; " Grundriss der allgemeinen chemie . Leipzig, Germany : W. Engelmann; 1899.
- [21] G.Z Zhang , D. Law , E.A Schmitt , Y. Qiu; " Phase transformation considerations during process development and manufacture of solid oral dosage forms ", *Advanced Drug Delivery Reviews* 56 ; 371; 2004.
- [22] D.J.W Grant ; " Theory and origin of polymorphism". In: H.G. Brittain, Editor, *Polymorphism in Pharmaceutical Solids* vol. 95, Marcel Dekker, New York; 1; 1999.
- [23] J.T Carstensen , T. Morris ; " Chemical stability of indomethacin in the solid amorphous and molten states" ; *Journal of Pharmaceutical Sciences*; 82; 657; 1993.
- [24] E.Y Shalaev , M. Shalaeva , S.R Byrn , G. Zografı ; " Effects of processing on the solid-state methyl transfer of tetraglycine methyl ester"; *International Journal of Pharmaceutics* ; 152 ; 75; 1997.
- [25] N . Zerrouk ; « Contribution à l'étude des interactions dans les dispersions solides » ; Thèse de doctorat ; Soutenue en 1998 à la faculté de pharmacie Paris V.
- [26] E. Pienaar , M. Caira , A. Lotter ; " *Journal of Crystallography and Spectroscopy Research*"; 23; pp 785 –792; 1993a.
- [27] E. Pienaar , M. Caira , A. Lotter ; " *Journal of Crystallography and Spectroscopy Research*"; 23; 739; 1993.
- [28] J. Gerber , M. Caira , A. Lotter ; " Structures of the conformational polymorphs of the cholesterol-lowering lowering drug probucol"; *Journal of Crystallography and Spectroscopy Research*; 23, 863; 1993.
- [29] Y. Hiramatsu , H. Suzuki , A. Kuchiki , H. Nakagawa , S. Fuji ; "X-ray structural studies of lomeridine dihydrochloride polymorphs"; *Journal of Pharmaceutical Sciences*; 85; 761; 1996.

- [30] V. Agafonov , B. Legendre , N. Rodier , D. Wouessidjewe; “ Polymorphism of spironolactone”; Journal of Pharmaceutical Sciences; 80 [2]; 181; 1991.
- [31] R. Suryanarayanan , C.S. Herman; “Quantitative analysis of the active tablet ingredient by powder x-ray diffractometry” ; Pharmaceutical Research; 8; 393; 1991.
- [32] G. Fevotte; “New perspectives for the on-line monitoring of pharmaceutical crystallization processes using in situ infrared spectroscopy”; International Journal of Pharmaceutics; 241; 263; 2002
- [33] W.J Sichina; “Characterization of pharmaceuticals using thermal analysis”; American Laboratory; 1; 16; 2001.
- [34] N.Hamdi, Y.Feutelais, N.Yagoubi, D.de Girolamo, B.Legendre; “Solvates of indomethacin”; Journal of thermal analysis and calorimetry; ; 985; 2004.
- [35] R.H Levy , W.H Pitlick , A.S Troupin, J.R. Green , J.M Neal; “Pharmacokinetics of carbamazepine in normal man”; Clinical Pharmacological Therapeutics; 17; 657; 1975.
- [36] H. Pöhlmann , C. Gulde , R. Jahn, S. Pfeifer ; “Polymorphie, Teilchengröße und Blutspiegelwerte von Carbamazepin” ; Pharmazie 30 ; 709; 1975.
- [37] R. Céolin , S. Toscani , M.F Gardette , V.N Agafonov , A.V Dzyabchenko , B. Bachet, “ X-ray characterisation of the triclinic polymorph of carbamazepine”; Journal of Pharmaceutical Sciences; 86 ; 1062; 1997.
- [38] M.M.J Lowes , M.R Caira , A.P Lotter , J.G Van Der Watt ; “ Physicochemical properties and X-ray structural studies of the trigonal polymorph of carbamazepine” ; Journal of Pharmaceutical Sciences. 76; 744 ; 1987.
- [39] R. Suryanarayanan; “ Determination of the relative amounts of anhydrous carbamazepine (C₁₅H₁₂N₂O) and carbamazepine dehydrate (C₁₅H₁₂N₂O.2H₂O) in a mixture by powder X-ray diffractometry” ; Pharmaceutical Research; 6; 1017; 1987.
- [40] L. Borka , A. Lönmö , R. Winsnes ; “ Semiquantitative IR spectroscopy on the crystal polymorphs of carbamazepine- a special case in the European Pharmacopea and United States Pharmacopea”; Pharmaceutica Acta Helvetica; 67; 231; 1992.
- [41] F.U Krahn, J.B. Mielck ; “Relations between several polymorphic forms and the dihydrate of carbamazepine”; Pharmaceutica Acta Helvetica ; 62 ; 248; 1987.
- [42] Y. Kobayashi, S. Ito, S. Itai, K. Yamamoto; “Physicochemical properties and bioavailability of carbamazepine polymorphs and dihydrate”; International Journal of Pharmaceutics; 193; 137; 2000.
- [43] C. Rustichelli, G. Gamberini, V. Ferioli, M.C Gamberini, R. Ficarra , S. Tommasini ; “Solid-state of polymorphic drug: carbamazepine”; Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis; 23; 41; 2000.

- [44] H. Kala, U. Haak, P. Pollandt, G. Brezesinski; "Zur polymorphie des carbamazepin"; *Acta Pharmaceutica Technology*; 32; 72; 1986.
- [45] M. Kuhnert-Brandstätter ; " Thermomicroscopy in the analysis of pharmaceuticals"; Pergamon Press; New-York; 1971.
- [46] J. Reboul, B. Cristau, J. Soyfer, J. Astier; "5H-Dibenz[b,f]azépinecarboxamide-5 Carbamazépine"; *Acta Crystallography*; 37; 1844; 1981.
- [47] V. Himes , A. Mighell, W. De Camp; " Structure of Carbamazépine"; *Acta Crystallography*; 37; 2242; 1981.
- [48] M. Lang, J. Kampf, A. Matzger ; "Form IV of Carbamazepine"; *Journal of Pharmaceutical Sciences*; 91; 1186; 2002.
- [49] L. Mc Mahon, P. Timmins, A. Williams , P. York ; "Characterisation of dihydrates prepared from carbamazepine polymorphs"; *Journal of Pharmaceutical Sciences*"; 85;1064; 1996.
- [50] S. Fleischman, S. Kuduva, J. McMahon, B. Moulton, R. Bailey Walsh, N. Rodriguez-Hornedo , M. Zaworotko; "Crystal Engineering of the Composition of Pharmaceutical Phases. 2. Multiple Component Crystalline Solids Involving Carbamazepine", *Crystal Growth & Design*, 3; 909; 2003.
- [51] J. Behme , D. Brooke ; "Heat of fusion measurement of a low melting polymorph of Carbamazépine that undergoes multiple –phase changes during differential scanning calorimetry analysis"; *Journal of Pharmaceutical Sciences*; 80;. 986; 1991.
- [52] A. Grzesiak , M. Lang , K. Kim , A. Matzger; "Comparison of the Four Anhydrous Polymorphs of Carbamazepine and the Crystal Structure of Form I"; *Journal of Pharmaceutical Sciences*; 92; 2260; 2003.
- [53] M. Moneghini , I. Kikic , D. Voinovich, B. Perissutti, P. Alessi, A. Cortesi , F. Princivalle, D. Solinas ; "Study of the solid state of carbamazepine after processing with gas anti-solvent technique"; *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics*; 56; 281; 2003.
- [54] K. Kipouros, K. Kachrimanis , I. Nikolakakis, S. Malamataris; " Quantitative analysis of less soluble form IV in commercial carbamazepine (form III) by diffuse reflectance fourier transform spectroscopy (DRIFTS) and lazy learning algorithm"; *Analytica Chimica Acta* ;55; 191; 2005.
- [55] C. Mcgregor, M. H Saunders, G. Buckton, R.D Saklatvala, " The use of high-speed differential scanning calorimetry (Hyper-DSCTM) to study the thermal properties of carbamazepine polymorphs"; *Thermochimica Acta*; 417 ; 231; 2004.
- [55] M. Otsuka, T. Ofusa, Y. Matsuda; "Effect of environmental humidity on the transformation pathway of carbamazepine polymorphic modifications during grinding *Colloids and Surfaces*" ; B: *Biointerfaces*; 13; 263; 1999.

- [56] M. Otsuka, H. Hasegawa, Y. Matsuda, “ Effect of polymorphic transformation during the extrusion-granulation process on the pharmaceutical properties of carbamazepine granules”; Chemical Pharmaceutical Bulletin; 45; 894; 1997.
- [57] M. Otsuka, H. Hasegawa, Y. Matsuda; “ Effect of polymorphic forms of bulk powders on pharmaceutical properties of carbamazepine granules”; Chemical Pharmaceutical Bulletin; 47; 852; 1999.
- [58] P.M Gosselin, R. Thibert, M. Preda, J.N Mc Mullen ; “ Polymorphic properties of micronized carbamazépine produced by RESS”; International Journal of Pharmaceutics; 252 ; 225; 2003.
- [59] C. Leuner, J. Dressma; “ Improving drug solubility for oral delivery using solid dispersions”; Review article; European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics; 50; 47; 2000.
- [60] D. Horter , J.B Dressman ; “Influence of physicochemical properties on dissolution of drugs in the gastrointestinal tract”; Advanced Drug Delivery Review; 25; 3; 1997.
- [61] D.A Wadke, A.T.M Serajuddin , H. Jacobso ; “Preformulation testing”; Pharmaceutical Dosage Forms : Tablets, vol. 1. Dekker, New York; 1; 1989.
- [62] Serajuddin, A.T.M.; “Solid dispersion of poorly water-soluble drugs: early promises, subsequent problems and recent breakthroughs”; Journal of Pharmaceutical Sciences; 88; 1058; 1999.
- [63] W.L Chiou, S. Riegelman; “Pharmaceutical applications of solid dispersion systems”; Journal of Pharmaceutical Sciences; 60; 1281; 1971.
- [64] J.L. Ford; “The use of thermal analysis in the study of solid dispersions”; Drug Development and Industrial Pharmacy; 13; 1741; 1987.
- [65] H. N. Joshi, R.W. Tejwani, M. Davidovich, V.P. Sahasrabudhe, M.Jemal, M.S. Bathala, S.A. Varia, A.T.M. Serajuddi; “Bioavailability enhancement of a poorly water-soluble drug by solid dispersion in polyethylene glycol–polysorbate 80 mixture”; International Journal of Pharmaceutics; 269; 251; 2004.
- [66] A.A. Noyes, W.R. Whitney; “The rate of solution of solid substances in their own solutions”; Journal of American Chemistry Society; 19; 930; 1897.
- [67] K. Sekiguchi, N. Obi; “Studies on absorption of eutectic mixture: I. A comparaisn of the behaviour of eutectic mixture of sulfatiazole and that of ordinary sulfathiazole in man”; Chemical Pharmaceutical Bulletin; 9; 866; 1961.
- [68] R.J. Beech, C. Both, D.V. Dodgson, R.R. Sharpe, J.R.S. Waring; “Melting of low molecular weight poly(eyhylene oxide)”; Polymers; 13; 73; 1972.
- [69] C. Booth, M.J. Ruce, M. Buggy; “Effect of end groups on the melting temperatures of low molecular weight poly (ethylene oxide)”; Polymers ; 13 ; 427; 1972.

- [70] C. Roquecave- Anastasiadou ; « Dispersions solides de diazépam et de polyéthylène – glycol 40000. Etude galénique et structurale de confondus et coprécipités » ; Thèse ; Pharmacie ; Paris Sud ; n°70 ; 1983.
- [71] C. Anastasiadou, S., Henry, B. Legendre; C. Souleau, D. Duchene; “Solid dispersions : comparaison of prepared melts and coprecipitates of diazepam and polyethylene glycol 4000”; *Drug Development and Industrial Pharmacy*; 9; 103; 1983.
- [72] M.D. Veiga, O.M. Espagnol; “Characterization and dissolution study of oxodipine from solid binary systems”; *Drug Development and Industrial Pharmacy*; 21; 301; 1995.
- [73] C. Chemtob ; « Dispersions solides à base de polyoxyéthylène- glycols, préparations, intérêt » ; *Sciences et Techniques Pharmaceutiques Pratiques* ; 1 ; 531 ; 1985.
- [74] D.Q.M. Craig ; «Characterization of the solid and solution state properties of drug dispersions in polyethylene glycols”; Ph.D. Thesis; School of pharmacy; University of London; 1989.
- [75] J.L. Ford, P. Timmins; *Pharmaceutical thermal analysis*; Ellis Horwood limited; Chichester; U.K; 1989.
- [76] K. Rabinder, J.W. Grani, T. Eaves; “Comparison of polyethylene glycol and polyethylene stearate as excipients for solid dispersion systems of griseofulvin and tolbutamid. I phase equilibrium”; *Journal of Pharmaceutical Sciences*; 69; 1317; 1980.
- [77] K. Rabinder, J.W. Grani, T. Eaves; “Comparison of polyethylene glycol and polyethylene stearate as excipients for solid dispersion systems of griseofulvin and tolbutamid. II dissolution”; *Journal of Pharmaceutical Sciences*; 69; 1321; 1980.
- [78] W.R. Ravis, C.Y. Chen; “Dissolution, stability and absorption characteristics of dicumarol in polyethylene glycol 4000 solid dispersions”; *Journal of Pharmaceutical Sciences*; 70; 1353; 1981.
- [79] W.L. Chiou, S. Riegelman; “Increased dissolution rates of water insoluble cardiac glycosides and steroids via dispersion polyethylene glycol 6000”; *Journal of Pharmaceutical Sciences*; 60; 1569; 1971.
- [80] T. Tachibana, A. Nakamura; “A method for preparing an aqueous colloidal dispersion of organic materials by using water-soluble polymers: dispersion of beta-carotene by polyvinylpyrrolidone”; *Kolloid-Z. Polymers*; 203; 130 ; 1965.
- [81] E. Graf, C.Beyer, O.Abdellah; “Feststoffdispersionen von acetoexamid. 3. Acetoexamid- polyvinylpyrrolidon; Herstellmethoden und verwendete lösemittel”; *Acta Pharmaceutical Technology*; 28; 225, 1982.
- [82] A.P. Simonelli, S.C. Metha, W.I. Higuchi; “Dissolution rates of high energy polyvinylpyrrolidone (PVP)-sulfathiazole coprecipitates”; *Journal of Pharmaceutical Sciences*; 58; 538; 1969.

- [83] W.L. Chiou, S. Riegelman; "Preparation and dissolution characteristics of several fast-release solid dispersions of griseofulvin"; *Journal of Pharmaceutical Sciences*; 58; 1505; 1969.
- [84] N.Vera, M.D. Veiga, R.Cardoniga; "Solid dispersion of oxodipine / PEG 6000 characterization and dissolution study"; *Sciences et Techniques Pharmaceutiques Pharma Sciences*; 1; 125; 1991.
- [85] W.L Chiou, L.D. Smith; "Solid dispersion approach to the formulation of organic liquid drugs using polyethylene glycol 6000 as a carrier"; *Journal of Pharmaceutical Sciences*; 60; 125; 1971.
- [86] O.I. Corrigan, M. Holohane; "Amorphous spray- dried hydroflumethiazide polyvinylpyrrolidone systems: physical properties"; *Journal of Pharmaceutical Sciences*; 36; 217; 1984.
- [87] Y. Kawashima, S. Lin, M.Ueda, H.Takenaka, Y. Ando; "Direct preparation of solid particulates of amidopyrine- barbital complex (pyrabital) from droplets by a spray- drying techniques"; *Journal of Pharmaceutical Sciences*; 72; 514; 1983.
- [88] R. Jachowicz, E. Nurnberg, R. Hoppe; "Solid dispersions of oxazepam"; *International Journal of Pharmaceutics*; 99; 321; 1993.
- [89] A Fini, J.R. Moyano, J.M. Gine, J.I. Perez-Martinez, A.M. Tabasco; Diclofenac salts, II. Solid dispersions in PEG6000 and Gelucire 50/13; *Eur. J. Pharm Biop* 60; 99; 2005.
- [90] H.Tadokoro; "Structure of crystalline polyethers"; *. Macromolecules Review*; 1;119; 1966.
- [91] J.P. Arlie, P.A. Spegt, A. Skoulios; "Crystallisation of polymers. I. Lamellar structure of low molecular weight poly (oxyethylenes)"; *Makromolecules Chemistry*; 99; 160; 1966.
- [92] J.P. Arlie, P.A Spegt, A. Skoulios; "Crystallisation of polymers. II. Lamellar structure of low molecular weight poly (oxyethylenes)". *Makromolecules Chemistry*; 104; 212; 1967.
- [93] D.Q.M Craig, J.M. Newton; "Characterization of polyethylene glycols solid dispersions using differential scanning calorimetry and solution calorimetry"; *International Journal of Pharmaceutics*; 76;17; 1991.
- [94] S.Verheyen, P.Augustijns,R.Kingret, G.Van Den Mooter; "Melting behavior of pure polyethylen glycol 6000 and polyethylen glycol 6000 in solid dispersions containing diazepam and temazepam : a DSC study"; *Thermochimica Acta*; 380; 153; 2001.
- [95] C.P. Buckley, A.J.Kovacs; "Melting behaviour of low molecular weight poly (ethylene oxid) fractions. 1. Extended chain crystals"; *Colloidal Polymer Sciences*; 58; 44; 1975.
- [96] C.P. Buckley, A.J.Kovacs; "Melting behaviour of low molecular weight poly (ethylene oxid) fractions. 2. Folded chain crystals"; *Colloidal Polymer Sciences*; 254; 695; 1976.

- [97] O.I. Corrigan; "Mechanisms of dissolution of fast release solid dispersions"; Drug Development and Industrial Pharmacy; 11; 697; 1985.
- [98] J.L. Dubois, J.L. Ford; "Similarities in the release rates of different drugs from polyethylene glycol 6000 solid dispersions"; Journal of Pharmacy and Pharmacology; 37; 494; 1985.
- [99] J.L. Ford, A.F. Stewart, J.L. Dubois; "The properties of solid dispersions of indomethacin or phenylbutazone in polyethylene glycol"; International Journal of Pharmaceutics; 28; 11; 1986.
- [100] J.C. Price; "Polyethylene glycol"; A. Wade, P.J. Weller Edition; Handbook of Pharmaceutical Excipients; American Pharmaceutical Association/The Pharmaceutical Press; Washington, DC/London; 355; 1994
- [101] D.Q.M. Craig; "The mechanisms of drug release from solid dispersions in water-soluble polymers"; International Journal of Pharmaceutics; 231; 131; 2002.
- [102] R. Ceolin, B. Legendre ; « Introduction à l'étude des diagrammes de phases » ; Edition Sedes ; Paris ; 1974.
- [103] A.H. Goldberg, M. Gibaldi, J.L. Kanig ; « Increasing dissolution rates and gastrointestinal absorption of drugs via solid solutions and eutectic mixtures II- experimental evaluation of a eutectic mixture: urea-acetaminophen system » ; Journal of Pharmaceutical Sciences ; 55 ; 482 ; 1966.
- [104] H.M. El Banna, O.Y. Abdellah; "Physicochemical and dissolution studies of phenylbutazone binary systems"; Pharmaceutica Acta Helvetica ; 55 ;10 ; 1980.
- [105] A. Chauvet, J.Kadoura, J. Masse ; « Etude thermoanalytique et spectrale de l'interaction lorazepam /PEG 6000 » ; Journal of Thermal Analysis; 44 ; 473; 1995.
- [106] J. Lheritier, A.Chauvet, B.Abramovici, J. Masse; "Improvement of the dissolution kinetics of SR 33557 by means of solid dispersions containing PEG 6000"; International Journal of Pharmaceutics; 123; 273; 1995.
- [107] J.L. Ford; "The influence of polyethylene glycol molecular weight variation on the properties of glutethimide- polyethylene glycol solid dispersions; Pharmaceutica Acta Helvetica; 59; 9; 1987.
- [108] D. Duchene ; « Les dispersions solides. Stabilité et conservation » ; Sciences et Techniques Pharmaceutiques. Pharma ; 1 ; 1064; 1985.
- [109] A.H. Goldberg, M. Gibaldi, J.L. Kanig, M. Mayersohn ; « Increasing dissolution rates and gastrointestinal absorption of drugs via solid solutions and eutectic mixtures IV – chloramphenicol-urea system » ; Journal of Pharmaceutical Sciences ; 55 ; 581; 1966.
- [110] L.S. Taylor, G. Zografi; "Spectroscopic characterization of interactions between PVP and indomethacin in amorphous molecular dispersions"; Pharmaceutical Research; 14; 1691; 1997.

- [111] J.L. Ford; "The current status of solid dispersions"; *Pharmaceutica Acta Helvetica*; 61; 69; 1986.
- [112] J. Masse, A.Terol, A.Chauvet ; « Contrôle de qualité et optimisation de l'activité thérapeutique à l'aide de méthodes thermoanalytiques » ; *Annales Pharmaceutiques Français* ; 48 ; 57 ; 1990.
- [113] E.Doelker ; « Cinétique et mécanismes de la libération contrôlée à partir des systèmes polymériques, dans: Formes pharmaceutiques nouvelles: aspects technologique, biopharmaceutique et médical » ; *Technique et Documentation (Lavoisier)* ; Paris ; 65 ; 1985.
- [114] D. Brossard; « Contrôle de la vitesse de dissolution. Etude critique comparée d'un appareil à flux continu et d'un appareil à palette tournante » ; Thèse ; Pharmacie ; Paris V ; 1981.
- [115] O.A. Lippold; ;*International Journal of Pharmaceutics*; 29; 1986.
- [116] J.L.Dubois ; « Contribution à la connaissance des interactions principes actifs-polymères. Etude de dispersions solides de polyéthylène glycol » ; Thèse, Pharmacie, Université Paris V ; 1992.
- [117] H. El-Zein, L. Riad, A. Abd El-Bary; "Enhancement of carbamazepine dissolution: in vitro and in vivo evaluation"; *International Journal of Pharmaceutics*; 168; 209; 1998.
- [118] S. Verheyen, A.N. Blaton, B. R. Kinget, A. G. Van Den Mooter; "Mechanism of increased dissolution of diazepam and temazepam from polyethylene glycol 6000 solid dispersions"; *International Journal of Pharmaceutics*; 249; 45; 2002.
- [119] O.I. Corrigan, C.A. Murphy, R.F. Timoney; "Dissolution properties of polyethylene glycols and polyethylene glycol-drug systems"; *International Journal of Pharmaceutics*; 4; 67; 1979.
- [120] A.S. Geneidi, M. Hamacher; "Enhancement of dissolution rates of spironolactone and diazepam via polyols and polyethylene glycol solid dispersions systems"; *Pharmaceutical Industry*; 42; 401; 1980.
- [121] D.Q.M Craig; "A review of thermal methods used for the analysis of the crystal form, solution thermodynamics and glass transition behaviour of polyethylene glycols"; *Thermochimica Acta*; 248; 189; 1995.
- [122] J.L. Ford, M.H. Rubinstein; "Phase equilibria and dissolution rates of indomethacin-polyethylene glycol 6000 solid dispersions"; *Pharmaceutica Acta Helvetica*; 53; 327; 1978.
- [123] B.C. Hancock, S.L. Chanblain. G. Zografi; "Molecular mobility of amorphous pharmaceutical solids below their glass transition temperatures"; *Pharmaceutical Research*; 12, 799; 1995.

- [124] O.I. Corrigan; "Retardation of polymeric carrier dissolution by dispersed drugs: factors influencing the dissolution of solid dispersions containing polyethylene glycols"; *Drug Development and Industrial Pharmacy*; 12; 1777; 1986.
- [125] J.L Vila-Jato, J. Alonso, J. Blanco; "The aging of solid dispersion of glybornuride in polyethylenglycol 6000"; *Drug Development and Industrial Pharmacy*; 12; 1545, 1986.
- [126] S.C. Shin; "Studies on hydrophobic drug-soluble carrier coprecipitates"; *Pharmaceutical Research*; 2; 35; 1979.
- [127] N.N. Salib, A.R. Ebian; "Enhancing the dissolution rate of sulfamethoxydiazine via solid dispersion in polyethylene glycol 6000 and 20000"; *Pharmaceutical Industry*; 40; 262; 1978.
- [128] M.A. Kassem, H.A. Salama, H.O. Ammar, M.S. El-Ridy; "On the dissolution of hydrochlorothiazide powders and solid dispersions"; *Pharmaceutical Industry*; 44; 1186; 1982.
- [129] A.S. Geneidi, M.S. Adel, E. Shehata; "Preparation and in vitro dissolution characteristics of various fast-release solid dispersions of glibenclamide"; *Canadian Journal of Pharmaceutical Sciences*; 15; 78; 1980.
- [130] W.I. Higuchi, N.A.Mir; S.J. Desai; "Dissolution rates of polyphases mixtures"; *Journal of Pharmaceutical Sciences*; 54; 1405; 1965.
- [131] W.I. Higuchi; "Diffusional models useful in biopharmaceutics"; *Journal of Pharmaceutical Sciences*; 56; 315; 1967.
- [132] J.L. Ford, M.H. Rubinstein; "The effect of composition and ageing on the dissolution rates of chlorpropamide- ura solid dispersions"; *Journal of Pharmacy and Pharmacology*; 29; 95; 688, 1977.
- [133] O.I. Corrigan; R.F.Timoney; "The influence of polyethylene glycols on the dissolution properties of hydroflumethiazide"; *Pharmaceutica Acta Helvetica.*; 51; pp.9; 1976.
- [134] N. Ahuja, O.M P. Katare, B. Singh; "Studies on dissolution enhancement and mathematical modelling of drug release of a poorly water-soluble drug using water-soluble carriers"; *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics*65;1; 26 ; 2007.
- [135] T. Higuchi; "Mechanism of sustained – action medication, theoretical analysis of solid drugs dispersed in matrices"; *Journal of Pharmaceutical Science*; 52; 1145; 1963
- [136] A.W.Hixson, J.H. Crowell; "Dependance of reaction velocity upon surface and agitation. I. Theoretical consideration"; *Industrial Engineering Chemistry*; 23; 923; 1931.
- [137] R.W. Krosmeier, R. Gurny, E.M. Doelker, P. Buri, N.A.Peppas; "Mechanism of solute release from porous hydrophilic polymers"; *International Journal of Pharmaceutics*; 15; 25; 1983.

- [138] N.A Peppas; "Analysis of Fickian and non-Fickian drug release from polymers". *Pharmaceutica Acta Helvetica*; 60; 110; 1985.
- [139] D Brooke; "Dissolution profile of log-normal powders: exact expression"; *Journal of Pharmaceutical Sciences*; 62; 795; 1973.
- [140] N. Zerrouk, S.Toscani, J.M.Gines-Dorado, C.Chemtob, R. Ceolin, J. Dugue; "Interactions between carbamazepine and polyethylene glycol (PEG) 6000: characterisations of the physical, solid dispersed and eutectic mixtures"; *European Journal of Pharmaceutical Sciences* 12 ; 395; 2001.
- [141]File N° 33-1565 (β -carbamazepine), file N° 33-1566 (α -carbamazepine) ; Joint Committee on Powder Diffraction Standards; Swarthmore PA; USA; 1983.
- [142] A.P. Simonelli, S.C. Metha, A.H.Abdel-Gawad; "effect of some polymers on the physicochemical and dissolution properties of chlorothiazide II"; *Drug Development and Industrial Pharmacy*; 20; 2741; 1994.
- [143] G.Zingone, F.Rubessa; "Release of carbamazepine from solid dispersion with polyvinylpyrrolidone/vinylacetate copolymer (pvp/pva)"; *Sciences et Techniques Pharmaceutiques pharma sciences*; 4; 122; 1994.
- [144] E.O. Machiste, P.Giunchedi, M.setti, U.Conte; " Characterization of carbamazepine in systems containing a dissolution rate enhancer"; *international Journal of Pharmaceutics*; 126; 65; 1995.
- [145] E. Laine, V.Tuominen, P. Ilvessalo, P. Kahela ; « formation of dihydrate fro carbamazepine anhydrate in aqueous conditions » ; *International Journal of Pharmaceutics* ; 20 ;307 ; 1984.
- [146] M.A. Attia, F.S. Habib ; « Dissolution rates of carbamazepine and nitrazepam utilising sugar solid dispersion system"; *Drug Development and Industrial Pharmacy*; 11; 1957; 1985.
- [147] S.K. El-Arini, H. Leuenberger ; " Modelling of drug release from polymer matrices: Effect of drug loading"; *International Journal of Pharmaceutics* ; 12; 141; 1995.
- [148] P. Costa , J. M. Sousa Lobo; "Modeling and comparison of dissolution profiles"; *European Journal of Pharmaceutical Sciences*; 13; 2; 123; 2001.
- [149] E. Karavas, E. Georgarakis, M.P. Sigalas, K. Avgoustakis, D. Bikiaris; "Investigation of the release mechanism of a sparingly water-soluble drug from solid dispersions in hydrophilic carriers based on physical state of drug, particle size distribution and drug-polymer interactions"; *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics*; Article in Press, Corrected Proof ; 2007.

GLOSSAIRE

GLOSSAIRE

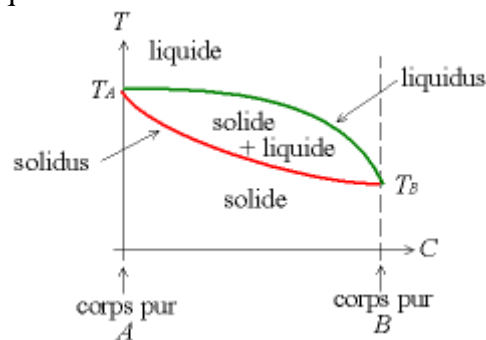
Burst effect: libération accélérée du principe actif au début du processus de dissolution.

Condition sink : conditions de concentration du principe actif dans le milieu de dissolution de l'ordre de: 1/10 ou 1/20 permettant d'avoir une concentration C très petite devant la concentration à saturation C_s , pour l'application de l'équation de Noyes –Whitney.

Dissolutest : Appareil pour la détermination de la dissolution in-vitro d'un principe actif

Freeze drying: Séchage par le froid

Liquidus : Pour un matériau affecté par un processus de fusion ou de cristallisation, le liquidus d'un diagramme de phase sépare le domaine où le matériau est totalement fondu du domaine où coexistent un liquide et du solide.



Melt-extrusion: Extrusion par fusion

Shear melt pelletization: Micro granulation par fusion

Solidus : Pour un matériau affecté par un processus de solidification, cristallisation ou fusion, le solidus d'un diagramme de phase sépare le domaine où n'existe que du solide de celui où coexistent solide et liquide.

Spray drying: Séchage par pulvérisation

Spray-congealing: pulvérisation par congélation

$$\text{Calcul du \% dissous : } \frac{A_{ech} \cdot P_{std} \cdot 900 \cdot P_M}{A_{std} \cdot 100 \cdot P_{gélule} \cdot 20} \cdot 100..$$

Avec

A_{ech} : absorbance de l'échantillon

A_{std} : absorbance de l'étalon

$P_{gélule}$: Poids de la gélule

P_M : Poids moyen

ABBREVIATIONS

ABBREVIATIONS

CBZ : Carbamazépine

CCM : Chromatographie sur couche mince

CLHP : Chromatographie liquide haute performance

DSC : Differential scanning calorimetry (analyse (ou balayage) thermique différentielle)

FMPLF : Fusion du mélange physique refroidissement lent et broyage fin

FMPLM : Fusion du mélange physique refroidissement lent et broyage moyen

FMPRF : Fusion du mélange physique refroidissement rapide et broyage fin

FMPRM : Fusion du mélange physique refroidissement rapide et broyage moyen

FPEGLF : Fusion du PEG et incorporation du PA, refroidissement lent et broyage fin

FEGLM : Fusion du PEG et incorporation du PA, refroidissement lent et broyage moyen

FPEGRF : Fusion du PEG et incorporation du PA, refroidissement rapide et broyage fin

FEGRM : Fusion du PEG et incorporation du PA, refroidissement rapide et broyage moyen

FTIR : Fourier transformed infra red (infra rouge à transformée de Fourier)

HSM : Hot stage microscopy (microscopie sous flux de chaleur)

IR : spectrophotométrie infra rouge

JCPDS : Joint Committee on Powder Diffraction Standards

KBr : Bromure de potassium

m/m %: Pourcentage massique

PA : Principe actif

PEG : Polyéthylène glycol

PVP : Polyvinylpyrrolidone

QSP 100% : Quantité suffisante pour atteindre 100%

TGA : Thermogravimetry analysis (analyse thermogravimétrique)

THF : Tétrahydrofuranne

T_{onset} : Température onset ; température de lecture de la fusion par DSC

UV-Vis : Spectrophotométrie ultra violet et visible

XRPD : X Ray powder diffraction (diffraction des rayons X sur poudre)

ANNEXES

1 : Diagramme de phase du binaire CBZ- PEG tiré de [140]

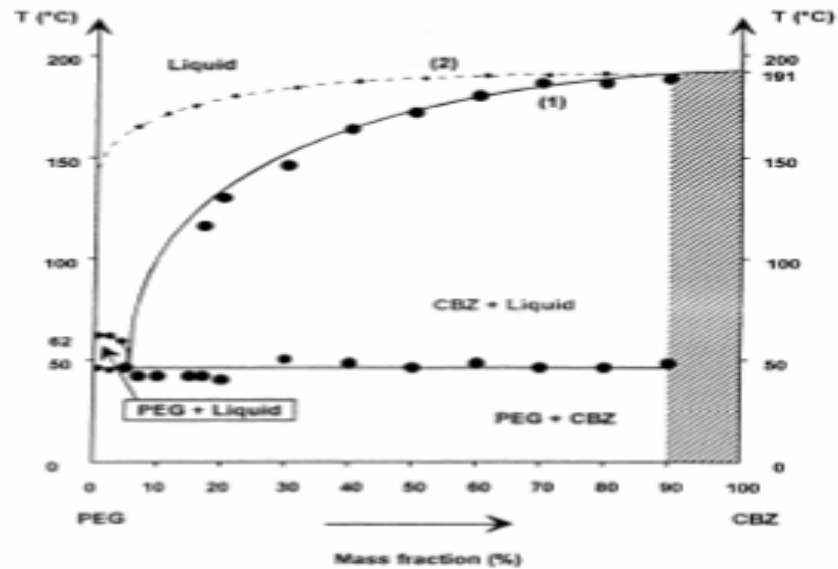


Fig. 9. Carbamazepine-PEG phase diagram of slow cooled solid dispersions: (1) calculated carbamazepine liquidus curve for ideal binary liquid mixtures; and (2) experimental carbamazepine liquidus curve for binary liquid mixtures. Since the nature of the carbamazepine-PEG 6000 binary mixtures may be modified after degradation the phase diagram have been hatched in the region.

2 : Thermogrammes des différentes préparations de dispersions solides

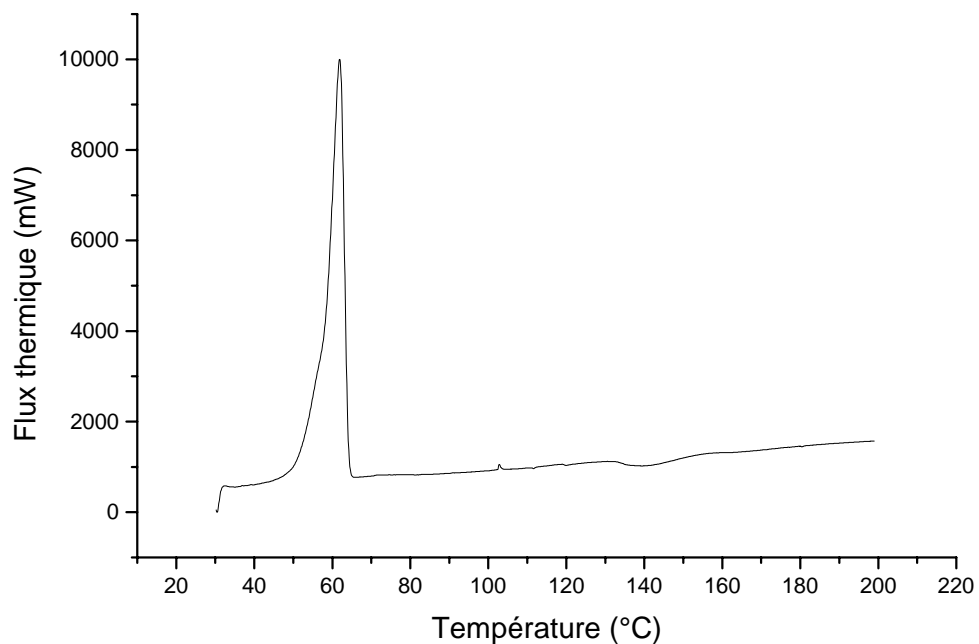


Figure A1.1 : Thermogramme d'un cofondu obtenu par fusion du mélange physique de composition eutectique, refroidissement lent et pulvérisation moyenne.

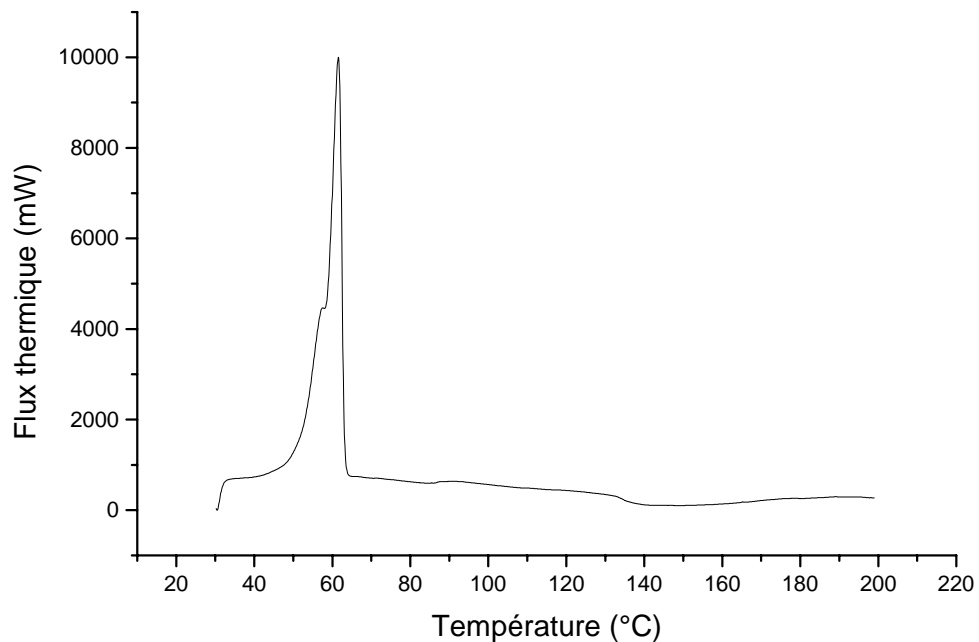


Figure A1.2. Thermogramme d'un cofondu obtenu par fusion du mélange physique de composition eutectique, refroidissement lent et pulvérisation fine

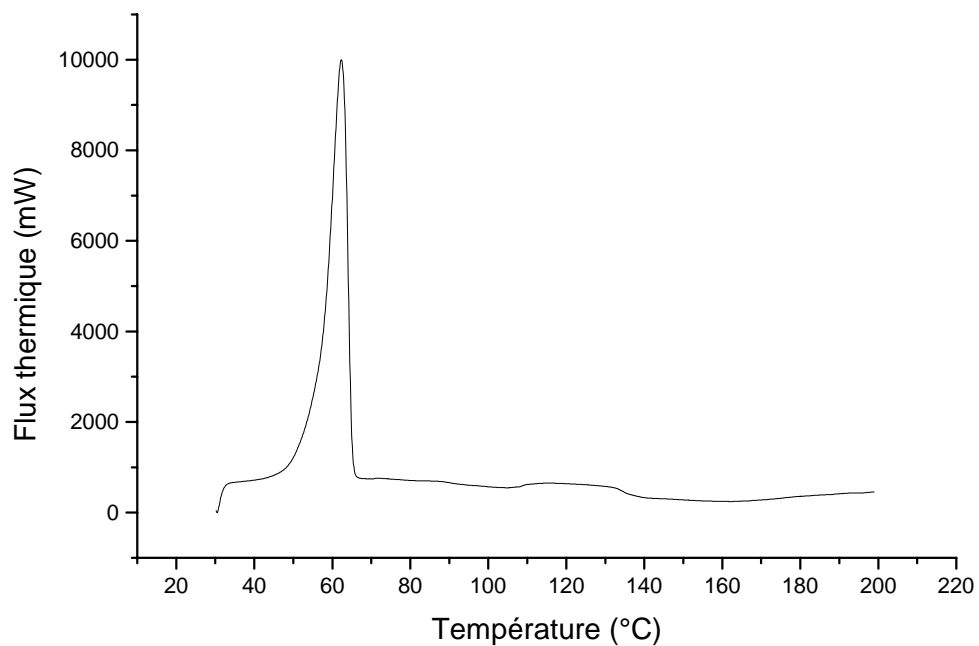


Figure A1.3. Thermogramme d'un cofondu obtenu par incorporation du PA dans le PEG fondu, et refroidissement lent et pulvérisation fine.

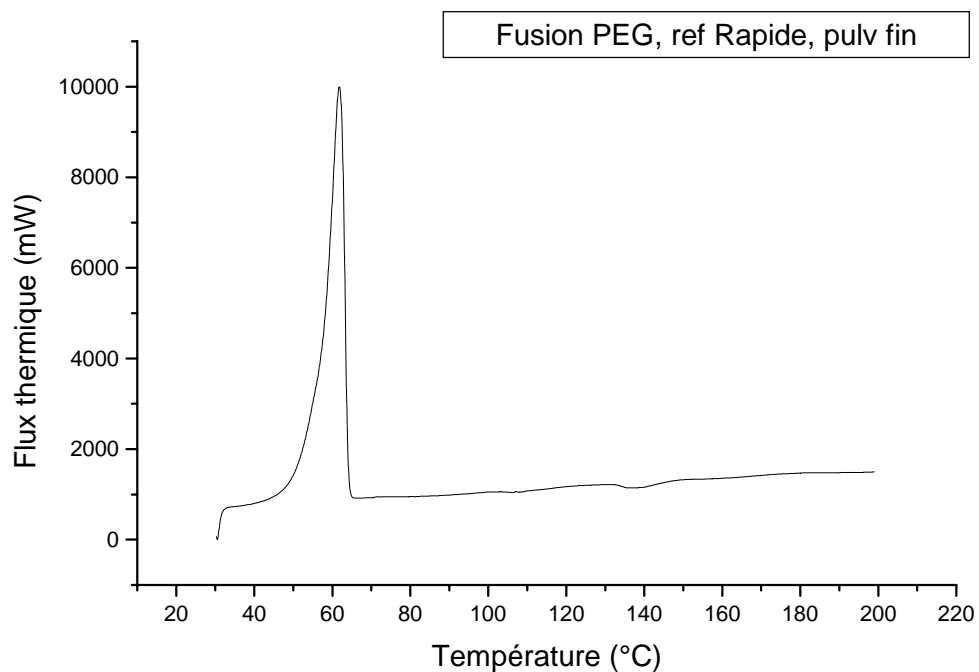


Figure A1.4. Thermogramme d'un cofondu obtenu par incorporation du PA dans le PEG fondu, et refroidissement rapide et pulvérisation fine.

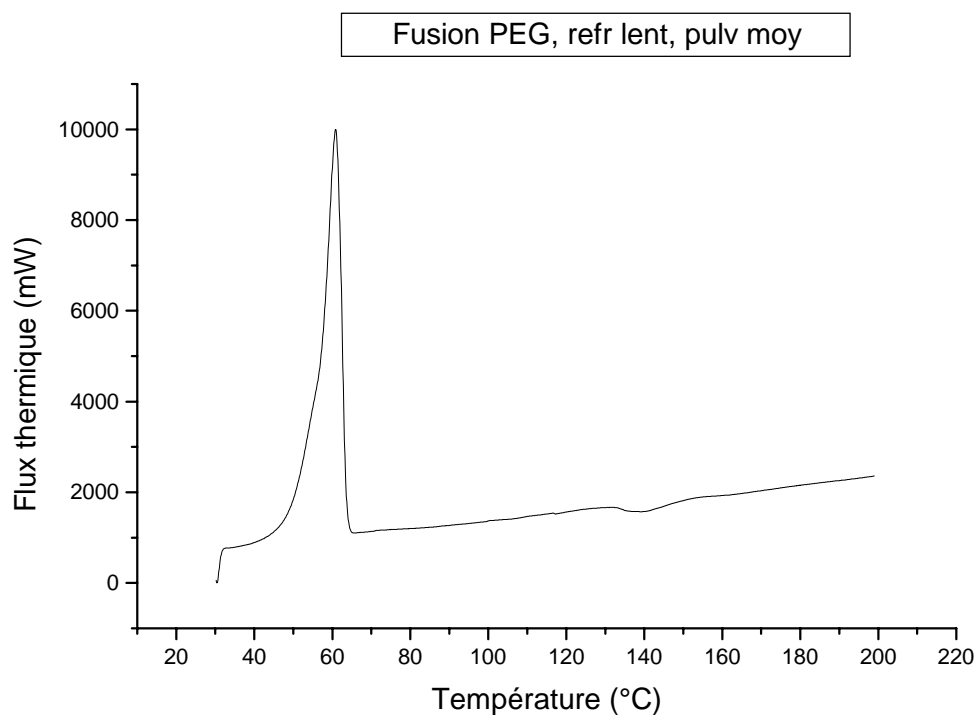


Figure A1.5. Thermogramme d'un cofondu obtenu par incorporation du PA dans le PEG fondu, et refroidissement lent et pulvérisation moyenne.

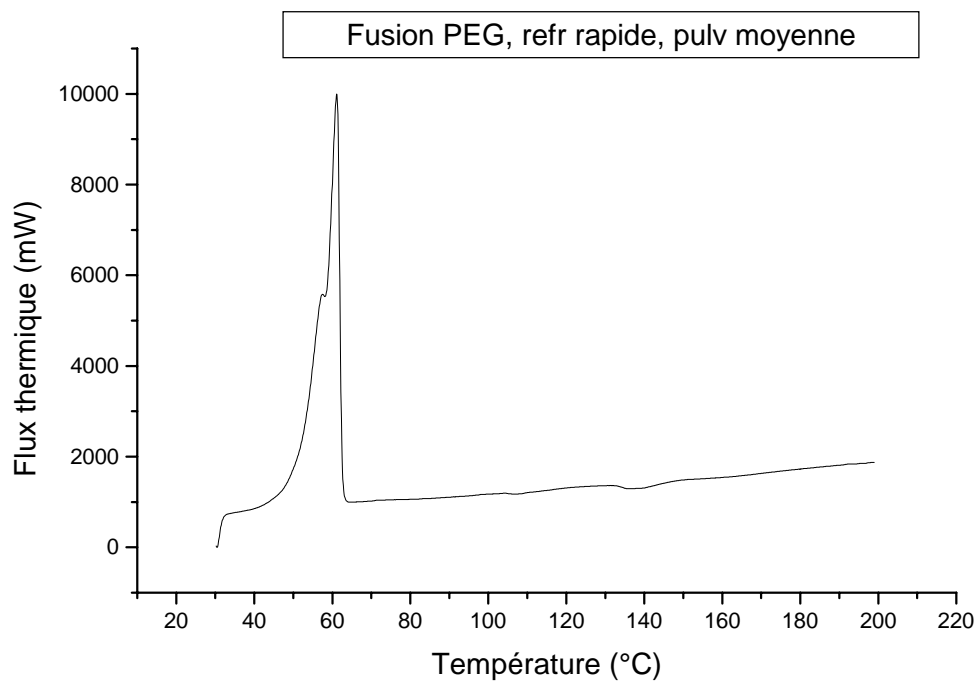


Figure A1.6. Thermogramme d'un cofondu obtenu par incorporation du PA dans le PEG fondu, et refroidissement rapide et pulvérisation moyenne.

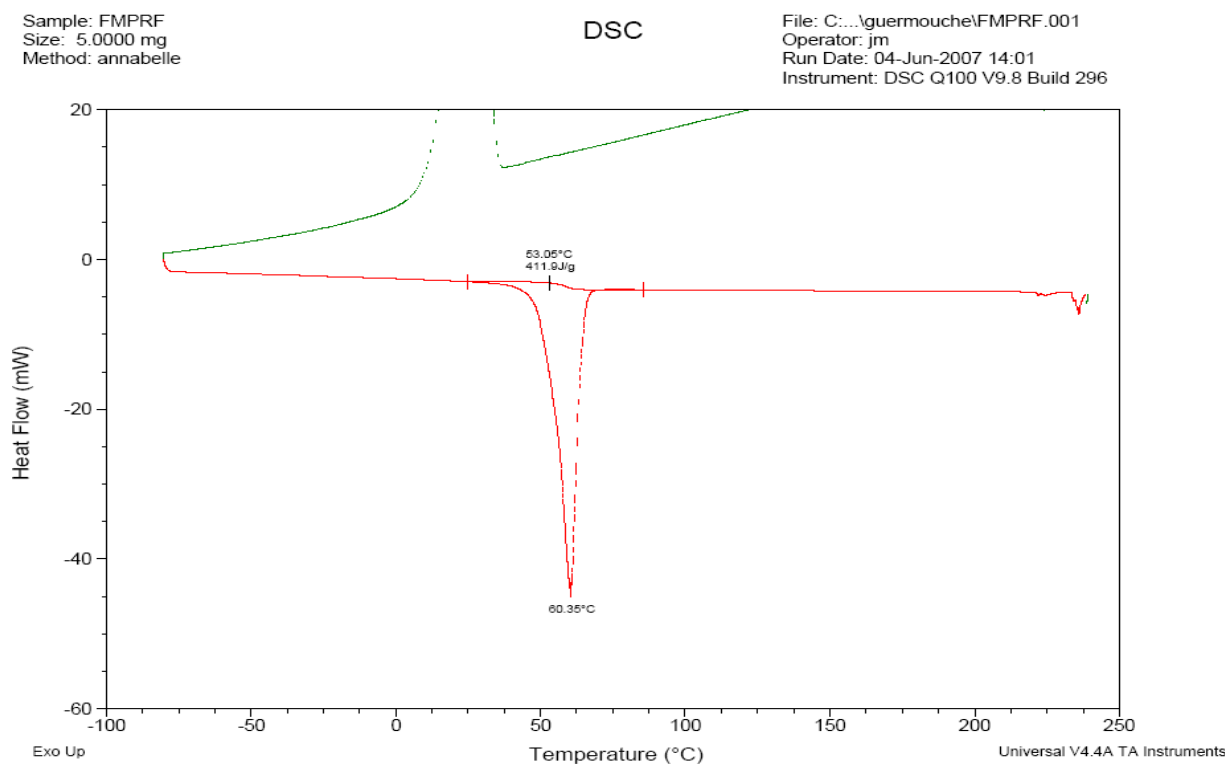


Figure A1.7. Thermogramme d'un cofondu obtenu par fusion du mélange physique, et refroidissement rapide et pulvérisation fine.

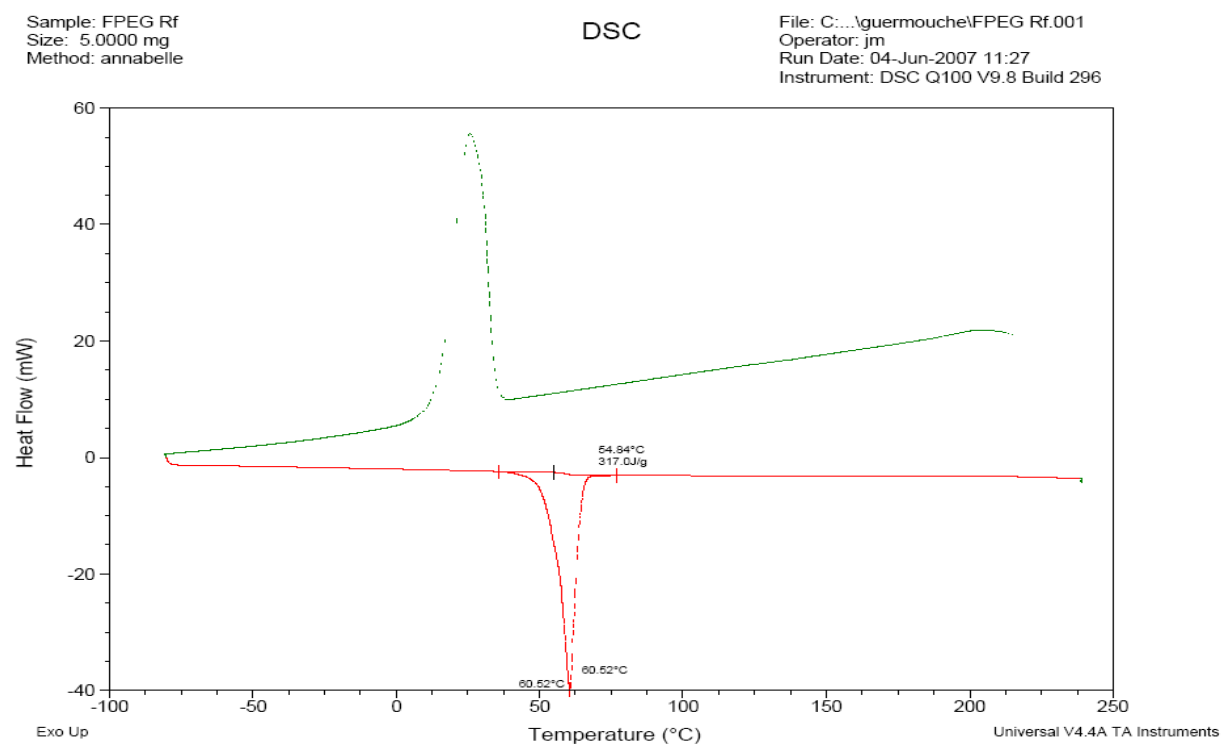
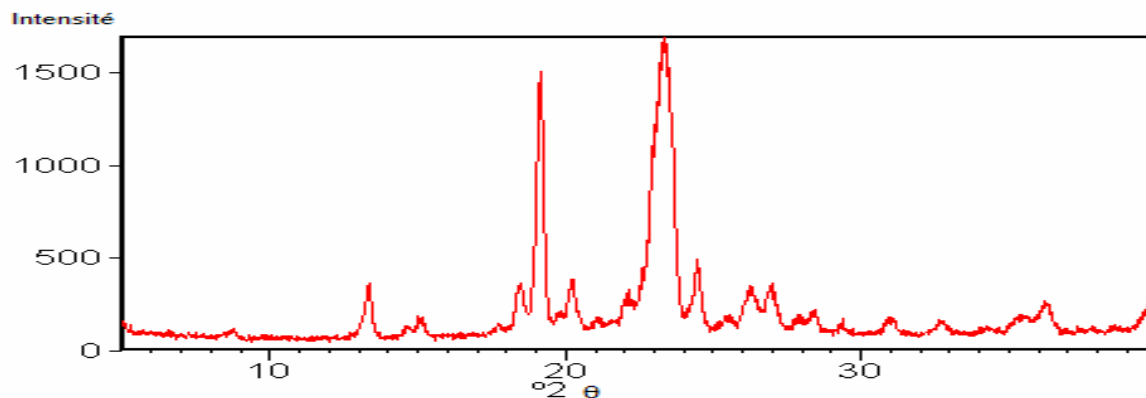
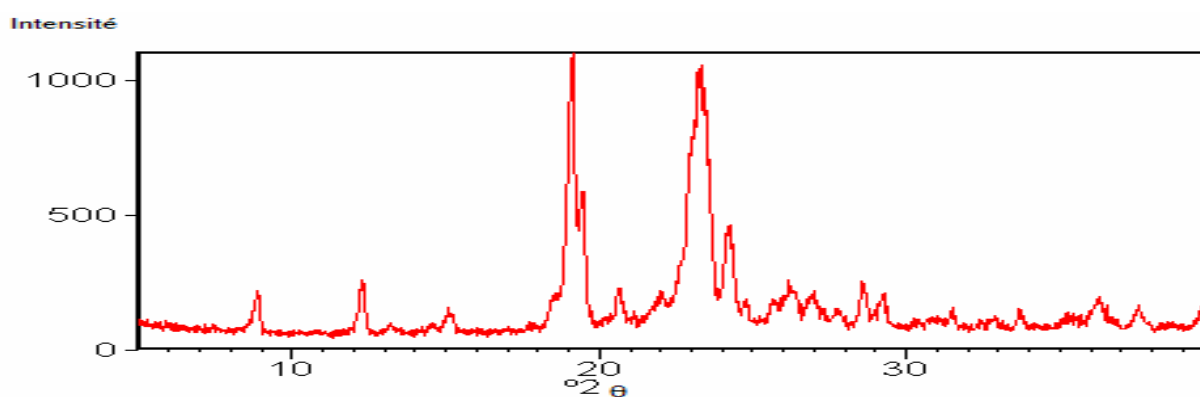


Figure A1.8. Thermogramme d'un cofondu obtenu par incorporation du PA dans le PEG fondu, et refroidissement rapide et pulvérisation fine.

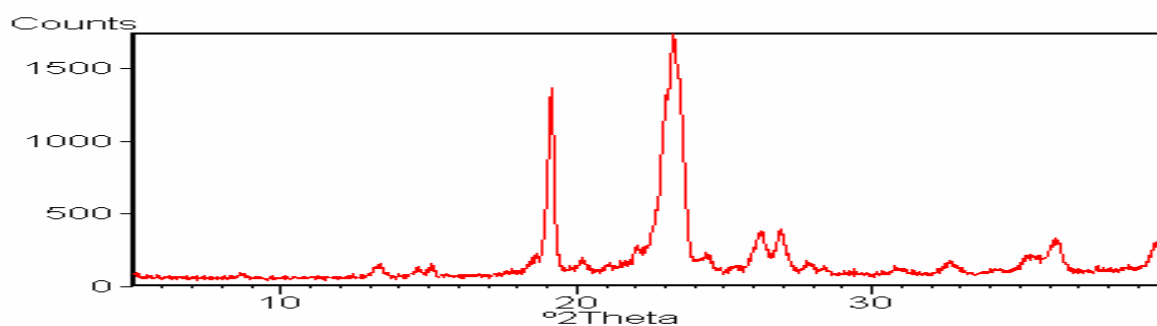
ANNEXE. 2

SPECTRE DE DIFFRACTION DES DIFFERENTS MELANGES PHYSIQUES ET DISPERSION SOLIDE.

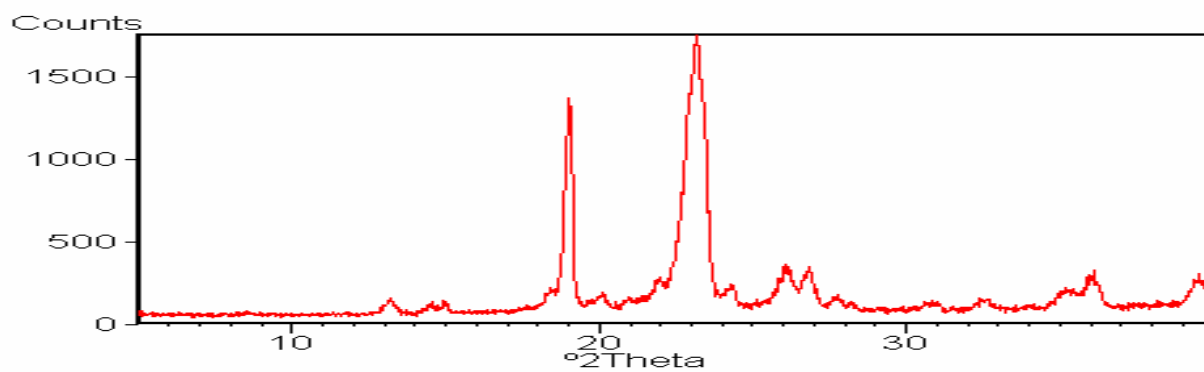
A.2.1. Spectre de diffraction d'un cofondu 20/80 CBZ/PEG, refroidissement lent et poudre moyenne



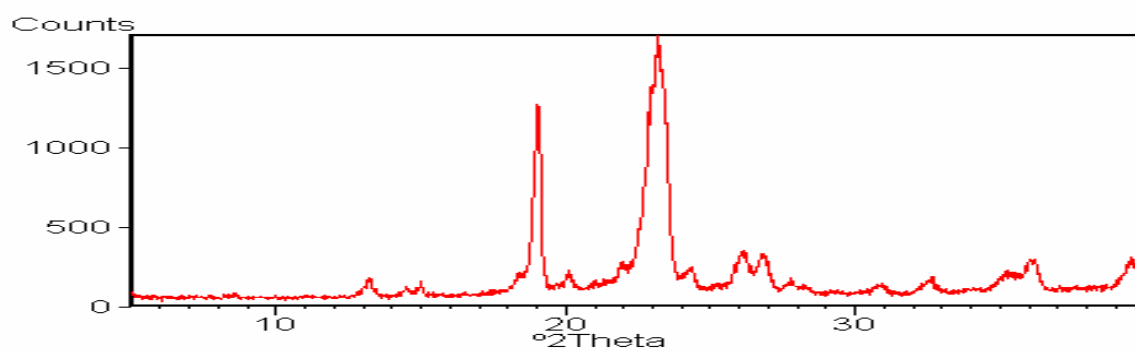
A.2.2. Spectre de diffraction d'un cofondu 30/70 CBZ/PEG refroidissement rapide et poudre fine



A.2.3. Spectre de diffraction X: Fusion du mélange physique refroidissement lent et pulvérisation fine.



A.2.4. Spectre de diffraction X : Fusion du mélange physique refroidissement rapide et pulvérisation fine.



A.2.5. Spectre de diffraction X: Fusion du PEG refroidissement rapide et pulvérisation fine.

**ANNEXE 3
SOLUBILITE ET DISSOLUTION**

Résultats de la solubilité de la carbamazépine en présence de concentrations croissantes de PEG 6000.

% PEG	Solubilité de la CBZ mg/l
0	118 ± 1,77
5	175 ± 4,02
10	220 ± 7,7
15	232 ± 6,5
20	250 ± 4,5
25	328 ± 10,2
30	394 ± 10,2

Pourcentage dissout des formes III, II et du dihydrate de la carbamazépine en fonction du temps.

Temps (mn)	% Dissous Forme III	% Dissous Forme II	% Dissous dihydrate
5	4	5,2	6,5
10	17,5	15,3	22,5
15	25,8	23,1	29,6
20	31,5	27,8	36,5
30	40,8	33,6	48,3
45	44	37,4	52,3
60	48,3	39,6	56,3
75	52,6	42	58,9
90	57,6	43,1	60,3

Pourcentage de carbamazépine dissoute à partir des mélanges physiques et des cofondus au temps 10, 20, 30 et min

% CBZ/PEG	% Dissous							
	10 min		20 min		30 min		60 min	
	MP	DS	MP	DS	MP	DS	MP	DS
7,5/92,5	39,96	80,4	49,98	95,5	56,3	96,6	70,4	98,2
20/80	29,5	44,5	43,5	86,1	53,1	90,4	71,98	90,9
30/70	25,8	31,83	40,5	83,96	51,4	89,3	70,95	91,96
50/50	26,9	35,7	45,7	82,5	56,3	89	72,6	92,3
80/20	21,7	27,2	43,6	66,2	51,03	72,3	67,3	80
100/0	17,5		31,5		40,8		48,3	

Pourcentage de carbamazépine dissoute à partir des dispersions solides obtenues par fusion du mélange physique

Temps (min)	FMPLF % dissolution	FMPLM % dissolution	FMPRF % dissolution	FMPRM % dissolution
0	0	0	0	0,00
0,5	4,13	5,02	7,19	3,28
1	17,22	15,68	19,71	15,91
2	19,52	17,76	21,18	18,33
3	25,84	22,97	25,39	23,97
4	28,43	25,45	29,87	27,09
5	38,51	36,58	40,5	35,00
10	60,52	54,69	56,5	48,36
15	70,11	62,6	73,64	66,21
30	74,98	66,33	84,95	74,26
45	76,34	69,49	92,18	89,23
60	76,39	69,82	94,03	89,26

Pourcentage de carbamazépine dissoute à partir des dispersions solides obtenues par incorporation de la carbamazépine dans le PEG fondu.

Temps (min)	FPEGLF % dissolution	FPEGLM % dissolution	FPEGRF % dissolution	FPEGRM % dissolution
0	0	0	0	0
0,5	0,59	0,53	0,55	0,9
1	6,41	0,73	5,71	5,03
2	8,27	1,26	8,28	12,47
3	12,87	3,97	15,05	13,25
4	42,8	25,7	43,64	34,48
5	45,9	38,67	55,5	49,25
10	58,71	52	74,6	73,34
15	69,96	63,63	80,08	81,03
30	82,08	77,95	82,7	83,47
45	84,2	81,86	84,32	83,85
60	84,43	81,94	84,36	84,13



Résumé

La carbamazépine est un principe actif polymorphe caractérisé par une faible absorption et une vitesse de dissolution limitée. L'amélioration de ses caractéristiques biopharmaceutiques peut donc augmenter son absorption et sa biodisponibilité orale. L'objectif de ce travail est d'améliorer sa dissolution en utilisant un polymère comme transporteur hydrophile, le polyéthylène glycol PEG 6000, et en optimisant les opérations unitaires pharmaceutiques de formulation des dispersions solides. Les différentes formules ont été préparées en variant les facteurs de procédé tels que le mode de fusion et d'incorporation du principe actif au mélange binaire, la vitesse de refroidissement et le broyage des particules.

Les systèmes préparés ont été caractérisés par l'analyse en diffraction X sur poudre pour détecter tout état amorphe ou formation de composé polymorphique. L'analyse calorimétrique différentielle offre la possibilité d'évaluer l'enthalpie et la température de fusion du principe actif, du polymère et des mélanges. La spectroscopie infrarouge révèle les interactions entre le principe actif et le polymère par des liaisons hydrogènes. L'étude de la solubilité de la carbamazépine dans des solutions aqueuses de polymère révèle la capacité de solubilisation de PEG sur la carbamazépine.

Les résultats de la dissolution in-vitro ont montré que le pourcentage de libération de la carbamazépine a été fortement haussé pour les dispersion solide de CBZ/PEG6000 avec le procédé impliquant un refroidissement rapide et un broyage fin des particules; cependant des différences significatives ont été observées pour le taux et mécanisme de dissolution quand le procédé d'incorporation et de fusion du principe actif est différent.

Les mécanismes mis en œuvre pour l'amélioration des propriétés de solubilité/dissolution aqueuses de dispersions solides incluent la réduction de la dimension des particules du principe actif incorporé, la modification partielle du principe actif cristallin à l'état amorphe, la formation de solutions solides, la formation de complexes, la réduction d'agrégation et agglomération, l'amélioration de la mouillabilité du principe actif, et la solubilisation du principe actif par le transporteur dans la couche de diffusion.

Le modèle de Krosmeier – Peppas modifié a permis une bonne modélisation de la dissolution du principe actif à partir des dispersions solides.

Mots clés : Polymorphisme – dispersion solide- optimisation de procédé- mécanisme de dissolution- caractérisation analytique- modélisation

Abstract

Carbamazepine (CBZ) is characterized by being polymorph and absorption and dissolution-rate limited. Thus improvement of its dissolution characteristics may increase its rate and extent of absorption, hence its oral bioavailability. The objective of this work is to enhance the dissolution of CBZ, through using hydrophilic carrier polyethylene glycols (PEG), and optimizing the pharmaceutical process of solid dispersion. Different formulations were prepared by varying the pharmaceutical process including type of fusion and drug incorporating to the binary mixture, rate of cooling and particle grinding.

The prepared systems were characterized through powder diffractometry to detect any amorphous state or formation of polymorphic drug. Differential scanning calorimetry (DSC) offers the possibility to evaluate the enthalpy and temperature of fusion of drug, polymer and mixtures. Infrared spectroscopy reveals crystallographic changes of drug and either polymer and interactions between drug and polymer molecules, with a hydrogen bonds between PEG and CBZ. Equilibrium solubilities of the drug in aqueous polymer solutions of different polymer concentrations reveal the solubilisation capacity of the PEG for the carbamazepine.

In vitro results showed that the dissolution of CBZ was profoundly enhanced for the eutectic mixture CBZ/PEG6000 solid dispersion with the process involving fast cooling and small particles grinding; however differences were observed for the rate and mechanism of dissolution when the drug incorporation process in different.

Mechanisms suggested to be responsible for the improved aqueous solubility/dissolution properties of solid dispersions include reduction of the particle size of the incorporated drug, partial transformation of the crystalline drug to the amorphous state, formation of solid solutions, formation of complexes, reduction of aggregation and agglomeration, improved wetting of the drug and solubilisation of the drug by the carrier at the diffusion layer. Mathematical modeling of in vitro dissolution data indicated the best fitting with Korsmeyer–Peppas model

Key words: Polymorphism – solid dispersion- process optimization – dissolution mechanism- analytical characterization - modelling