

UNIVERSITE DE LIMOGES
Faculté de Pharmacie

ANNEE 1990

THESE N° 334

**FORMULATION
DE COMPRIMÉS MATRICIELS
ÉRODABLES DE FUROSÉMIDE**

THESE

POUR LE

**DIPLOME D'ÉTAT
DE DOCTEUR EN PHARMACIE**

présentée et soutenue publiquement le 26 Novembre 1990

par

Eric MONNERIE

né le 23 Février 1961 à Limoges (Haute-Vienne)

EXAMINATEURS de la THESE

Monsieur le Professeur LEFORT DES YLOUSES PRESIDENT
Monsieur le Professeur BROSSARD JUGE
Mademoiselle JOLY, Docteur en Pharmacie JUGE

U N I V E R S I T E D E L I M O G E S

F A C U L T E D E P H A R M A C I E

- DOYEN de la FACULTE : Monsieur le Professeur RABY
- ASSESSEURS : Monsieur le Professeur GHESTEM (1er Assesseur)
Monsieur DREYFUSS, Maître de Conférences (2e Assesseur)

PERSONNEL ENSEIGNANT

PROFESSEURS DES UNIVERSITES

BENEYTOUT Jean-Louis	Biochimie
BERNARD Michel	Physique-Biophysique
BROSSARD Claude	Pharmacotechnie
BUXERAUD Jacques	Chimie Organique, Chimie Thérapeutique
CHULIA Albert	Pharmacognosie
CHULIA Dominique	Pharmacotechnie
DELAGE Christiane	Chimie Générale et Minérale
GALEN François Xavier	Physiologie
GHESTEM Axel	Botanique et Cryptogamie
GUICHARD Claude	Toxicologie
HABRIOUX Gérard	Biochimie Fondamentale
LEFORT des YLOUSES Daniel	Pharmacie Galénique
NICOLAS Jean Albert	Bactériologie et Virologie, Parasitologie
LOUDART Nicole	Pharmacodynamie
PENICAUT Bernard	Chimie Analytique et Bromatologie
RABY Claude	Pharmacie Chimique et Chimie Organique
TIXIER Marie	Biochimie

SECRETAIRE GENERAL DE LA FACULTE - CHEF DES SERVICES ADMINISTRATIFS

CELS René

A Sylvie, mon épouse,

A notre enfant à venir,

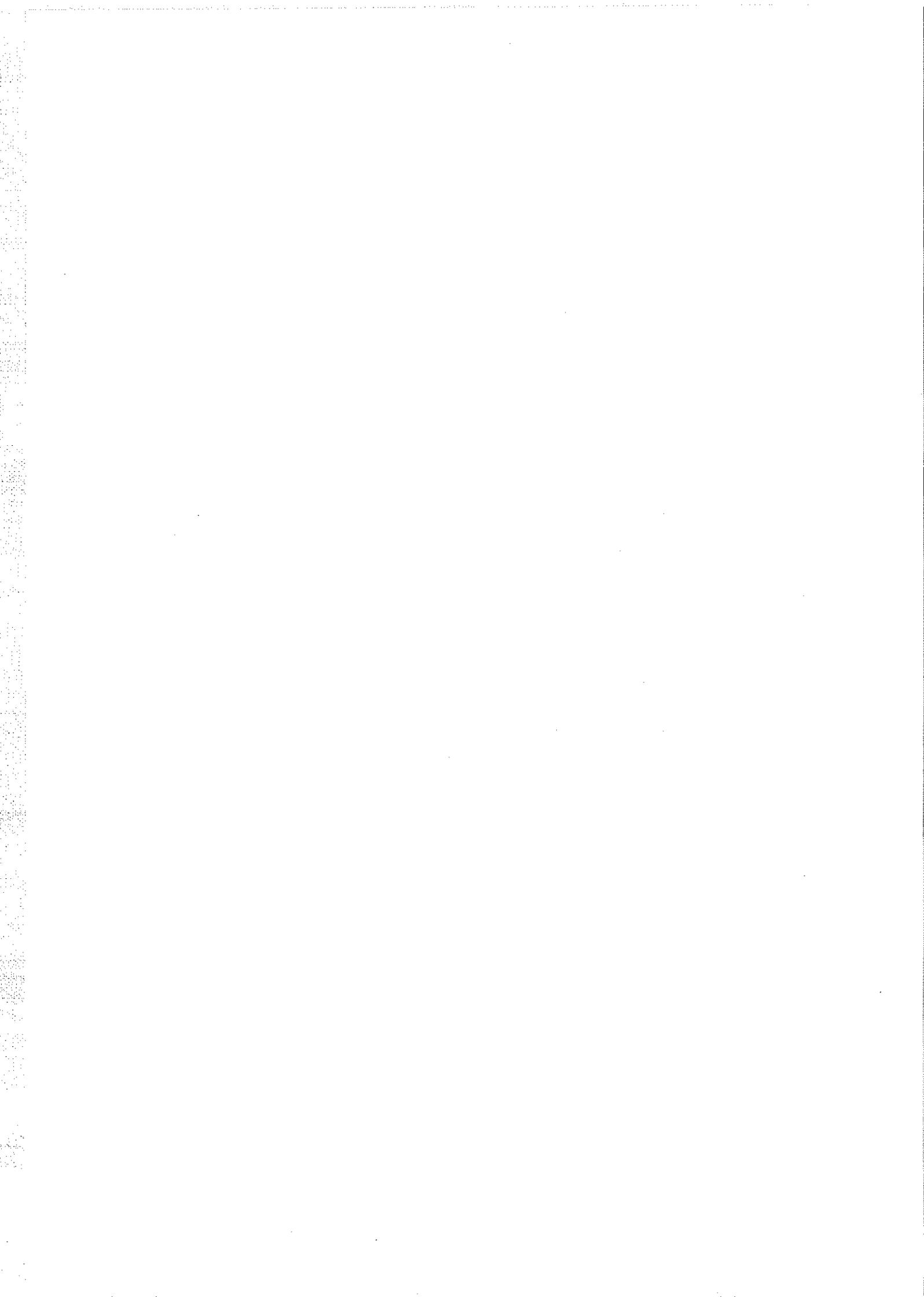
A mes parents,

A mon frère,

A toute ma famille,

A mes amis,

Je dédie ce travail.



A notre Directeur de thèse,

Monsieur le Professeur C. BROSSARD

Professeur de Pharmacie Galénique

*Vous avez suivi et encadré la réalisation
de ce travail et votre collaboration, vos
encouragements, votre disponibilité m'ont été
précieux.*

*Permettez moi de vous exprimer ma profonde
gratitude et reconnaissance.*

A Mademoiselle Françoise JOLY,

*Laboratoires HOECHST, Pharmacien responsable
du développement galénique.*

*Je suis très touché de l'honneur que
vous me faites en acceptant de bien vouloir
juger ce travail.*

Soyez assuré de mon plus profond respect.

*Je tiens à adresser mes plus sincères
remerciements aux Laboratoires HOECHST pour le don
généreux du furosémide sans lequel ce travail
n'aurait pas été possible.*

*Mes remerciements s'adressent également à
tous les membres du Laboratoire de Pharmacie Galénique
qui, à des titres divers, m'ont aidé lors de la
réalisation de cette Thèse.*

P L A N

INTRODUCTIONTRAVAUX ANTERIEURS

Matrices polymériques érodables

Influence des facteurs technologiques sur
la libération du principe actif

Mécanisme de libération à partir d'une
matrice érodable

Formes prolongées à base de furosémide

TRAVAUX PERSONNELS

Protocole expérimental

Etude des cinétiques de libération

Interprétation mathématique des cinétiques
de libération

CONCLUSION

INTRODUCTION

Les médicaments à libération ralentie - qui regroupent les médicaments à libération répétée et ceux à libération prolongée - sont destinés à maintenir l'activité thérapeutique pendant une période de temps supérieure à celle correspondant à l'administration d'une forme à libération conventionnelle.

Leur considérable développement depuis quelques années, outre l'intérêt économique qu'ils représentent pour l'industrie pharmaceutique, est semble-t-il dû à leurs deux principaux avantages:

- La diminution de la fréquence des administrations autorise une simplification de la posologie et améliore l'observance du traitement par le malade.

- La libération ralentie du principe actif réduit ou élimine les phénomènes de sur- ou sous-dosage entraînant soit des effets toxiques ou secondaires indésirables, soit des périodes dépourvues d'activité thérapeutique, la concentration sanguine du principe actif étant maintenue constante tout au long du nycthémère.

Après administration orale d'une forme pharmaceutique solide, la résorption du principe actif nécessite sa dissolution préalable. Si la vitesse de dissolution de la substance active est inférieure à sa vitesse de résorption, la libération du principe actif devient alors un facteur limitant de l'absorption et modifie cinétiquement sa biodisponibilité.

Il est donc impératif, en ce qui concerne les formes orales solides à libération ralentie, de procéder à des études de dissolution "in vitro" afin de s'assurer que la libération de la substance active suit la cinétique souhaitée. Les résultats positifs obtenus à partir de ces essais ne constituent pas une garantie de la reproductibilité des résultats de libération "in vivo" du principe actif mais sont déjà un élément favorable à l'efficacité éventuelle de la forme pharmaceutique.

Le but de ce travail consiste en la formulation de comprimés matriciels à libération prolongée de furosémide à l'aide d'un polymère vinylique de solubilité pH-dépendante: l'acétal polyvinylique diéthylaminé ou AEA. Ce polymère est soluble en milieu acide à pH inférieur ou égal à 5,8 et insoluble en milieu intestinal.

La réalisation d'un comprimé matriciel érodable en milieu gastrique est destinée à compenser l'absence de solubilité du furosémide dans ce milieu de façon à éviter l'apparition d'un temps de latence dans la cinétique de libération du principe actif à partir de la forme à libération prolongée.

Trois paramètres seront étudiés: il s'agit de la méthode de dissolution, du taux de polymère et de la présence ou non d'un sel insoluble au sein de la matrice.

Cette étude expérimentale sera précédée d'une étude bibliographique portant successivement sur les matrices érodables, le furosémide et les formes à libération prolongée réalisées avec ce dernier.

TRAVAUX ANTERIEURS

I - LES MATRICES POLYMERIQUES ERODABLES

1 - 1 - GENERALITES SUR LES MATRICES

1 - 1 - 1 - PRESENTATION

D'une manière générale, une matrice peut être définie comme un édifice plus ou moins rigide ou "squelette" qui va retenir la totalité du principe actif au sein de sa trame.

1 - 1 - 2 - LES DIFFERENTS TYPES DE MATRICE

Selon la nature de l'excipient constituant le squelette de la matrice, trois types de matrices sont distingués:

- Les matrices inertes (2, 3, 5, 9, 16, 21, 31, 32)

Minérales ou plastiques, ces matrices sont constituées d'excipients insolubles et non digestibles et ne subissent aucune modification de forme au cours de leur cheminement dans le tractus gastro-intestinal.

- Les matrices hydrophiles (3, 9, 15, 22, 23, 24)

Les excipients qui les constituent sont des polymères dotés de propriétés gélifiantes qui permettent à ces matrices de gonfler au contact des sucs digestifs.

- Les matrices érodables (3, 4, 6, 10, 17, 30)

Lipidiques ou polymériques à solubilité pH-dépendante, ces matrices subissent une érosion progressive due à l'action des enzymes ou au pH des sucs digestifs. Cette érosion se manifeste par une désagrégation plus ou moins totale de la matrice au cours du transit gastro-intestinal.

Parmi les excipients susceptibles de former des matrices polymériques érodables, il est possible de citer:

- les polymères gastro-résistants qui sont les plus nombreux,
- les polymères intestino-résistants dont le principal représentant est l'AEA.

1 - 2 - MATRICES POLYMERIQUES GASTRO-RESISTANTES (3)

Les matrices polymériques érodables sont, en général, composées de polymères de solubilité pH-dépendante tels que les polymères gastro-résistants utilisés en enrobage par film (26). Associés à des sels minéraux peu solubles comme les phosphates de calcium, ils permettent l'obtention de matrices à érosion lente relativement peu sensibles aux variations de pH des liquides digestifs.

Les principaux polymères gastro-résistants employés actuellement pour la réalisation de matrices érodables sont le plus souvent désignés par leur abréviation anglo-saxonne courante. Il s'agit essentiellement:

- de l'acétylphtalate de cellulose: CAP,
- des phtalates d'hydroxypropylméthylcellulose: HPMCP de dénominations commerciales HP 50 et HP 55 (17),
- des copolymères méthacryliques: Eudragit L et S,
- de l'acétylphtalate de polyvinyle: PVAP (4, 6).

La solubilité et la vitesse de dissolution en fonction du pH de ces différents polymères sous forme de films isolés ont été déterminées par Spitael et Kinget (3).

Le tableau 1 mentionne le pH minimum de solubilité des films réalisés avec les différents polymères et la figure 1 représente l'évolution à 37°C de la vitesse de dissolution en fonction du pH.

Polymère	pH
HP 50	5,4
HP 55	5,8
PVAP	5,8
CAP	6,2
Eudragit L	6,4
Eudragit S	7,6

Tableau 1
pH minimum de solubilité des principaux
polymères gastrorésistants

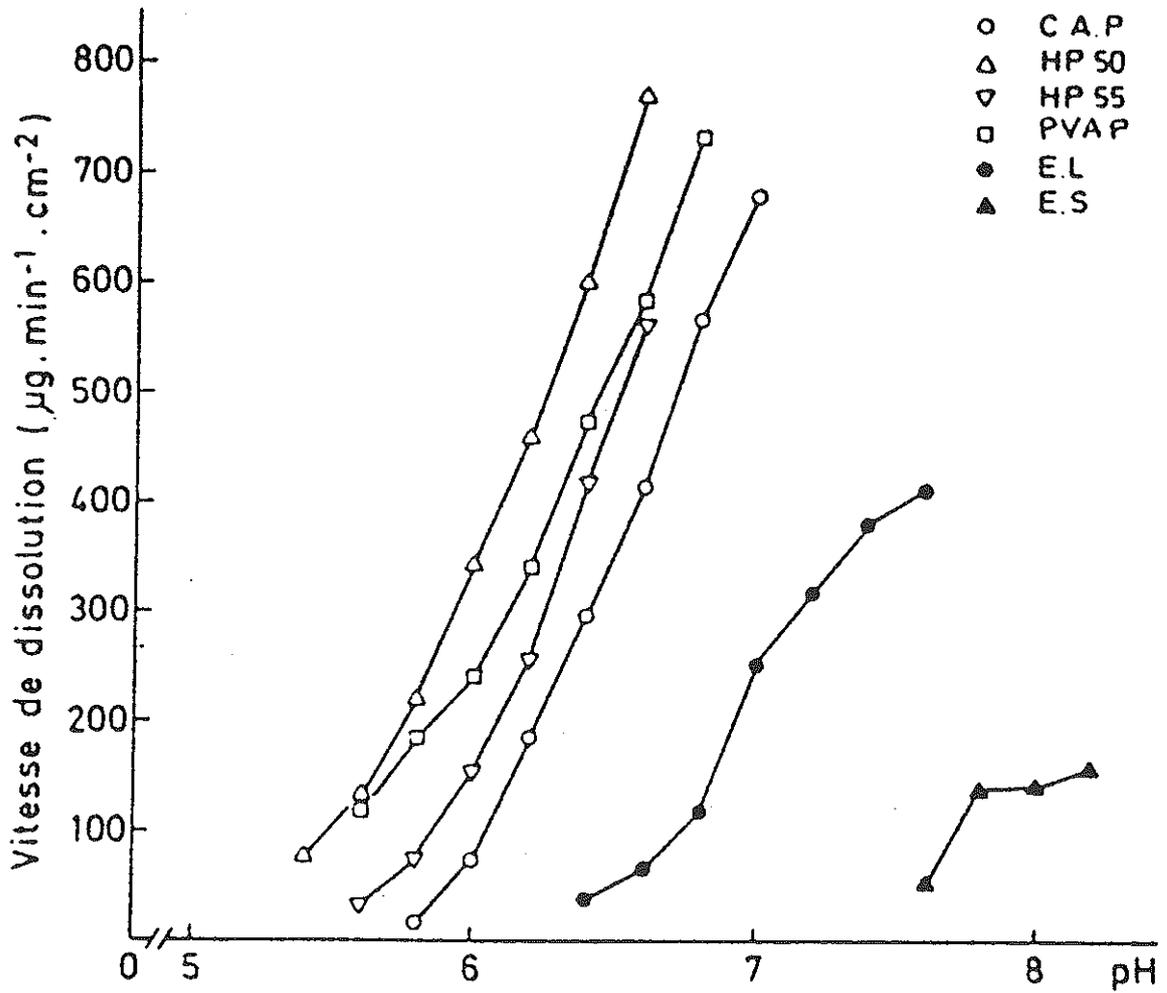


Figure 1

Vitesse de dissolution des films polymériques
gastrorésistants en fonction du pH

Ces résultats montrent que le pH minimum de solubilité varie en fonction du polymère et que la vitesse de dissolution des films augmente progressivement en fonction du pH. Ceci explique que les polymères gastro-résistants sont rarement utilisés seuls pour réaliser des matrices à libération prolongée mais plutôt associés à des diluants insolubles ou à d'autres polymères.

Le principal intérêt de l'emploi des polymères gastro-résistants dans la fabrication des matrices réside dans la possibilité de pratiquer la granulation à l'aide de dispersions aqueuses de polymère en présence toutefois d'excipients insolubles de façon à limiter l'érosion des matrices tributaire des variations individuelles de pH.

1 - 3 - L'ACETAL POLYVINYLIQUE DIETHYLAMINE: AEA

Polymère vinylique soluble en milieu gastrique à pH inférieur ou égal à 5,8, l'AEA devient ensuite insensible aux liquides digestifs pour des pH plus élevés.

Des travaux (4, 6) ont montré en compression directe que l'augmentation du taux de polymère se traduit par une diminution de la vitesse de dissolution. En effet, l'érosion de la matrice intervient uniquement pendant le temps de contact avec le milieu gastrique puis se stabilise à une valeur asymptotique égale à celle obtenue au moment du passage à un pH supérieur à 5,8.

L'AEA présente en outre la particularité de former des films solubles dans la plupart des solvants organiques, d'où son emploi pour la réalisation d'enrobages par film très performants en ce qui concerne la résistance mécanique et l'imperméabilité à la vapeur d'eau (26, 27).

2 - INFLUENCE DES FACTEURS TECHNOLOGIQUES SUR LA LIBERATION

DU PRINCIPE ACTIF

Plusieurs facteurs technologiques sont susceptibles de modifier la libération du principe actif à partir du comprimé matriciel.

Ces différents paramètres peuvent être subdivisés en deux groupes: ceux qui concernent les conditions de fabrication et ceux qui relèvent plus particulièrement de la formulation.

2 - 1 - INFLUENCE DES CONDITIONS DE FABRICATION

2 - 1 - 1 - INFLUENCE DU PROCEDE DE FABRICATION

La fabrication de matrices polymériques érodables est généralement effectuée selon l'un des quatre procédés suivants:

- compression directe
- granulation humide
- granulation sèche
- compression de grains enrobés.

La compression directe (3, 4, 5, 16, 30, 34) et la granulation humide (3, 17) sont les procédés les plus utilisés. La granulation sèche est rarement employée. Certains auteurs montrent cependant que la libération de la caféine à partir de matrices érodables d'alginate de calcium est plus importante lorsque les comprimés sont préparés par compression directe plutôt que par granulation sèche.

La compression de grains enrobés semble peu développée. Cette technique est en effet longue et peut présenter l'inconvénient de détériorer le film recouvrant les grains.

Pour l'obtention de granulés par voie humide, divers liquides de mouillage ont été préconisés lors de la phase de mélange polymère-principe actif:

- un simple solvant organique: acétone, éthanol plus ou moins dilué, isopropanol et chlorure de méthylène.
- une solution du polymère ou d'une fraction du polymère dans un solvant organique.
- une solution organique d'un autre polymère: gomme-laque, colophane, éthylcellulose.
- une solution aqueuse d'un liant conventionnel comme par exemple la polyvinylpyrrolidone.

D'une manière générale, la granulation en présence de solvant a pour conséquence de prolonger davantage la libération du principe actif qu'une simple compression directe. L'effet est d'autant plus prononcé que la quantité de liquide utilisée est importante; il dépend également de ses propriétés solubilisantes (32).

Certains auteurs utilisent des techniques de granulation particulières telles que la granulation par fluidisation (17) ou par nébulisation (20).

Afin de diminuer la vitesse de libération du principe actif certains auteurs procèdent à un enrobage par film des matrices, en général à l'aide du polymère insoluble qui constitue le réseau de la matrice (16, 21). A la diffusion du principe actif à l'intérieur de la matrice s'ajoute donc l'effet barrière engendré par la présence du film insoluble à la périphérie du comprimé.

2 - 1 - 2 - INFLUENCE DE LA GRANULOMETRIE

L'influence de la granulométrie sur la vitesse de libération du principe actif intervient essentiellement à trois niveaux différents: granulométrie du polymère, granulométrie du principe actif et enfin granulométrie du grain lorsque les matrices sont préparées par granulation humide.

Par son influence sur la structure poreuse du comprimé, la taille des particules de polymère est évidemment susceptible d'affecter la libération. Cependant, les quelques études effectuées dans ce domaine aboutissent à des conclusions opposées:

- La plupart des auteurs s'accordent sur le fait que l'augmentation de la taille des particules de polymère provoque un accroissement de la vitesse de libération alors que Ionesco-Stoian et al. constatent l'effet inverse (19).

- L'augmentation de la granulométrie du principe actif se traduit le plus souvent par une diminution de la vitesse de libération imputable, selon certains auteurs, à un accroissement de la tortuosité de la matrice (3, 32). D'autres travaux montrent, au contraire, une absence d'influence de la granulométrie du principe actif (2).

- Enfin, les mêmes résultats contradictoires sont retrouvés dans la littérature en ce qui concerne l'influence de la granulométrie du grain préparé par granulation humide.

En fait, pour tous les résultats expérimentaux concernant l'influence de la granulométrie sur la vitesse de libération obtenus avec des principes actifs et des polymères différents, à des concentrations diverses et en présence ou non d'adjuvants, il est assez logique d'aboutir à des conclusions variées qui ne permettent donc aucune généralisation ni extrapolation.

2 - 1 - 3 - INFLUENCE DE LA FORCE DE COMPRESSION

Quel que soit le procédé de fabrication adopté, de nombreux auteurs étudient l'influence de la force de compression sur la

libération du principe actif. Une force de compression minimale semble être indispensable à la réticulation de la matrice.

L'augmentation de la force de compression, au-delà de la valeur minimale assurant la cohésion de la matrice, se traduit de façon assez variable suivant la formulation:

- Dans certains cas, il n'y a aucune variation de la vitesse de libération comme le notent Meddeb et al. (24) au sujet de matrices hydrophiles d'hydroxypropylméthylcellulose renfermant du furosémide.

- Inversement, Brossard et al. (5) montrent que dans le cas de l'éthylcellulose, utilisée en compression directe, l'augmentation de la dureté des comprimés se traduit par une diminution de la libération du traceur. Ces mêmes auteurs (4) observent le même comportement au sujet de matrices à base d'acétylphtalate de polyvinyle (PVAP).

- Salomon et Doelker (32) notent que, pour une même formulation, un comprimé ne voit sa vitesse de libération diminuer avec un accroissement de la force de compression que dans certaines limites; ils proposent au stade de la préformulation l'établissement d'un diagramme porosité-pression (figure 2).

Ils montrent ainsi que le polyéthylène est moins sensible à l'influence de la pression que le chlorure de polyvinyle ou l'éthylcellulose et qu'il existe pour chaque polymère un seuil de pression à partir duquel les variations de porosité deviennent négligeables.

Il apparaît donc important de vérifier, quel que soit le polymère ou le procédé de fabrication utilisé, que la formulation réalisée est peu sensible aux variations de la force de compression, afin que la vitesse de libération du principe actif ne soit que peu affectée.

Dans le cas de l'AEA, Brossard (3) montre que l'augmentation de la dureté des comprimés se traduit différemment selon le mode de fabrication:

- En compression directe, l'augmentation de dureté des comprimés

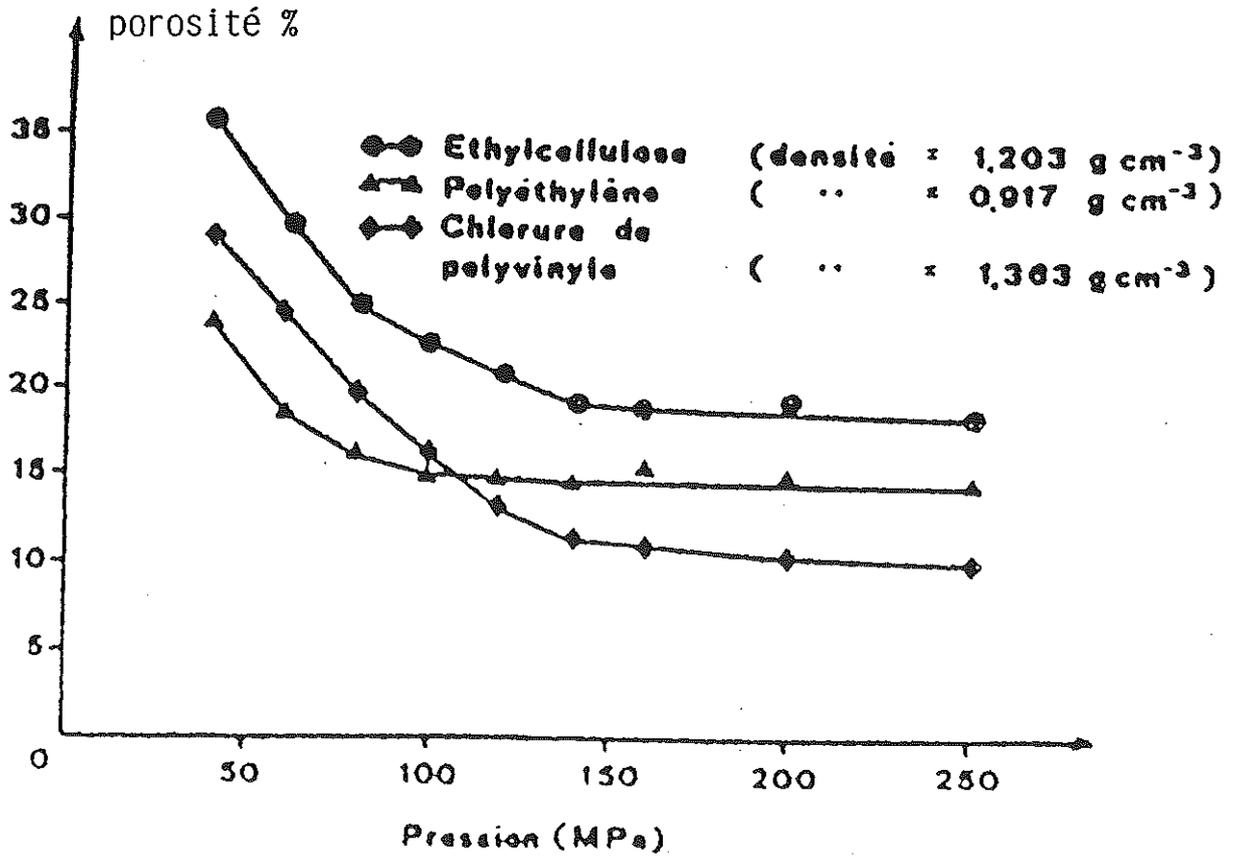


Figure 2

Courbes de densification de polymères
pour matrices inertes

se traduit par une diminution de la vitesse de libération du traceur. Il note toutefois que pour les formules contenant 30% d'AEA, les cinétiques de dissolution de la diprophylline à partir des comprimés de 100 et 150 N sont très voisines (figure 3).

- En granulation humide, il observe une influence beaucoup moins marquée de la dureté sur la vitesse de libération du principe actif.

2 - 2 - INFLUENCE DE LA FORMULATION

2 - 2 - 1 - INFLUENCE DE LA CONCENTRATION EN POLYMERE

De nombreux auteurs étudient l'influence de la concentration en polymère sur la vitesse de libération des principes actifs.

Une quantité minimale de polymère est dans tous les cas nécessaire à l'obtention d'une matrice cohérente assurant la rétention du principe actif (32). L'augmentation de la concentration en polymère au delà de ce seuil se traduit en général par une diminution de la vitesse de libération. L'influence de la solubilité du principe actif est à ce niveau particulièrement importante.

Ainsi, dans le cas des matrices polymériques érodables obtenues par granulation à l'aide de la dispersion aqueuse d'Eudragit L 30 D, la figure 4 montre que l'augmentation du taux de polymère provoque une diminution de la vitesse de dissolution de la diprophylline - principe actif soluble - alors qu'aucune influence significative de la concentration en polymère n'est observée sur la figure 5 avec la théophylline - principe actif très peu soluble - (3).

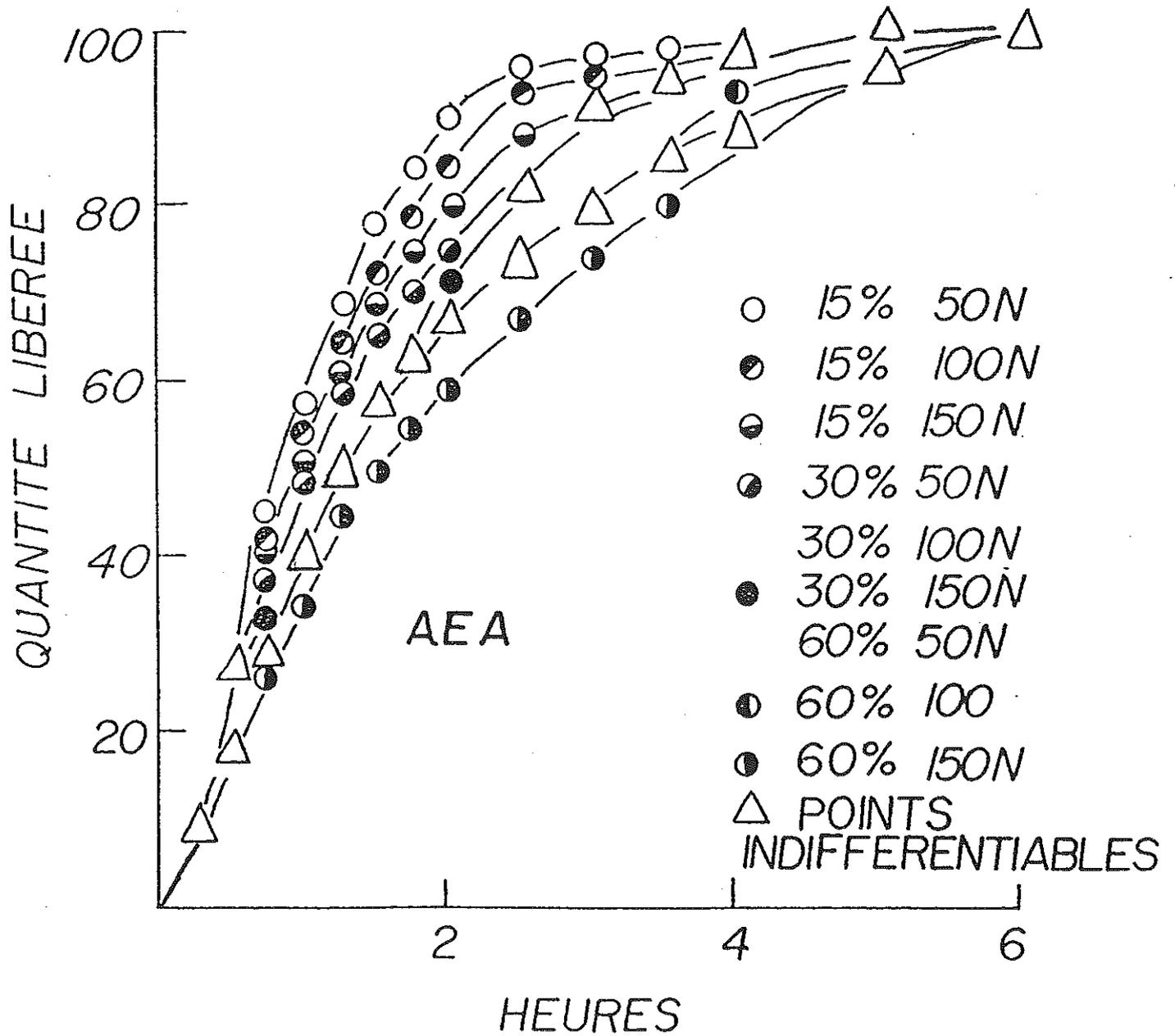


Figure 3
Cinétiques de libération de la diprophylline
à partir de comprimés contenant de l'AEA
obtenus par compression directe

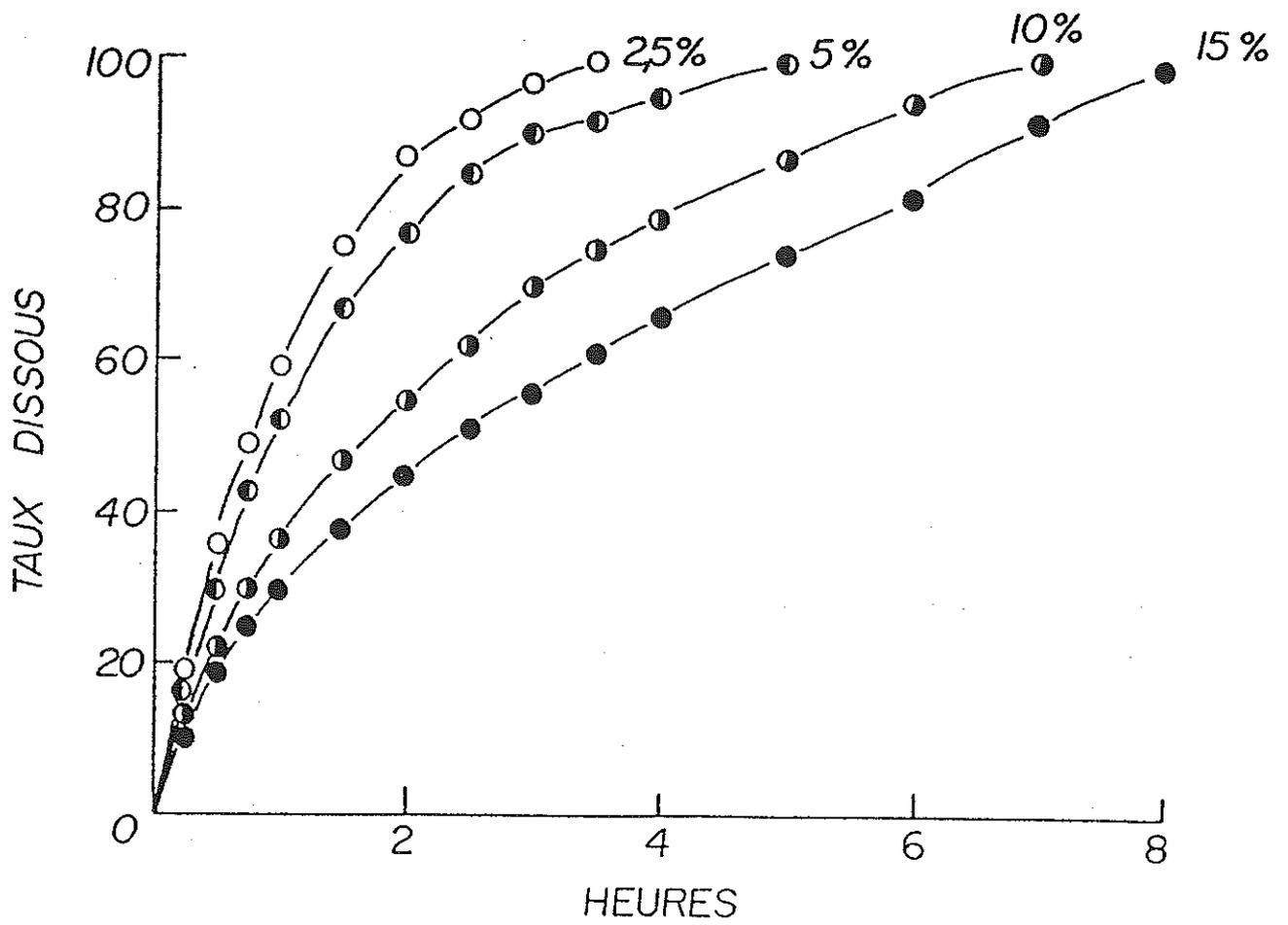


Figure 4

Influence de la concentration en Eudragit L 30 D
sur la libération de la diprophylline

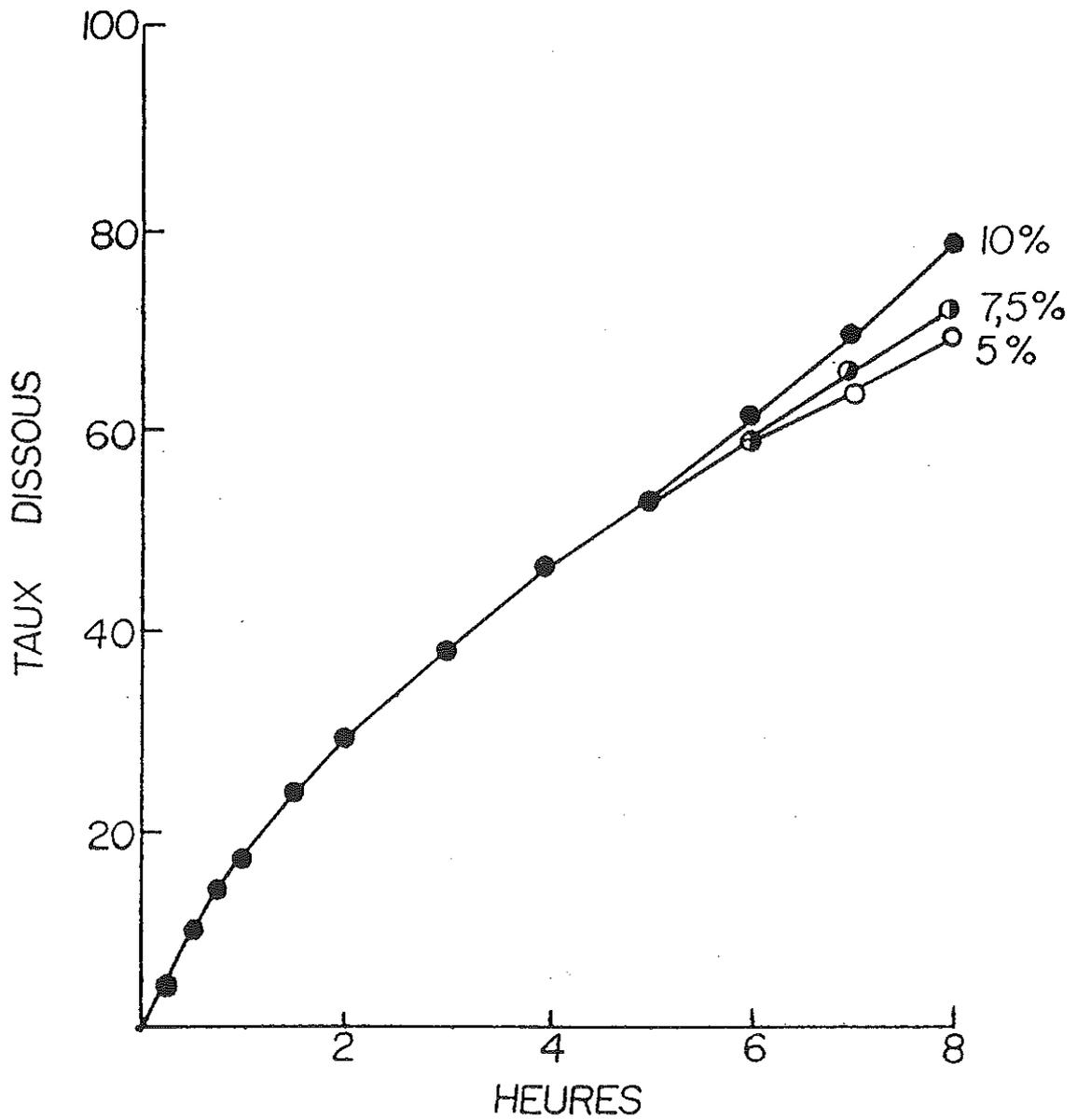


Figure 5

Influence de la concentration en Eudragit L 30 D
sur la libération de la théophylline

2 - 2 - 2 - INFLUENCE DE LA CONCENTRATION ET DE LA SOLUBILITE

DU PRINCIPE ACTIF

De nombreuses études ont porté à la fois sur la solubilité et la teneur en principe actif (3, 4, 16, 32). D'une manière générale, la libération du principe actif croît lorsque son taux ou sa solubilité augmente. Ce mécanisme peut être logiquement expliqué en considérant que lorsque la concentration en principe actif augmente dans la matrice, la longueur des capillaires joignant deux particules de celui-ci diminue et la diffusibilité du principe actif augmentant, il s'en suit un accroissement de la vitesse de libération (31).

Ainsi, Guyonnet et al. (16) montrent, que pour un même taux d'acétate de cellulose, la libération de la théophylline augmente lorsque son taux s'accroît (figure 6).

Néanmoins, il n'en est pas toujours de même: Duru et al. (15) notent que l'augmentation du taux de théophylline à l'intérieur de matrices hydrophiles n'entraîne pas de différence significative sur sa libération.

Brossard (3) observe même un effet inverse en utilisant une matrice d'acétylphtalate de polyvinyle avec de la diprophylline: l'augmentation de la dose de principe actif se traduit par une diminution de la vitesse de libération (figure 7). Il explique ce phénomène par l'apparition d'une gélification secondaire de la matrice en présence d'une forte quantité de substance soluble - la diprophylline - à l'intérieur de la matrice.

2 - 2 - 3 - INFLUENCE DES ADJUVANTS

Ces substances qui peuvent influencer grandement sur la disponibilité du principe actif comprennent les habituels diluants, liants et lubrifiants utilisés en compression. Leur adjonction peut être rendue nécessaire pour des considérations de fabrication. Mais la principale raison d'ajouter ces adjuvants est la modulation de la vitesse de libération.

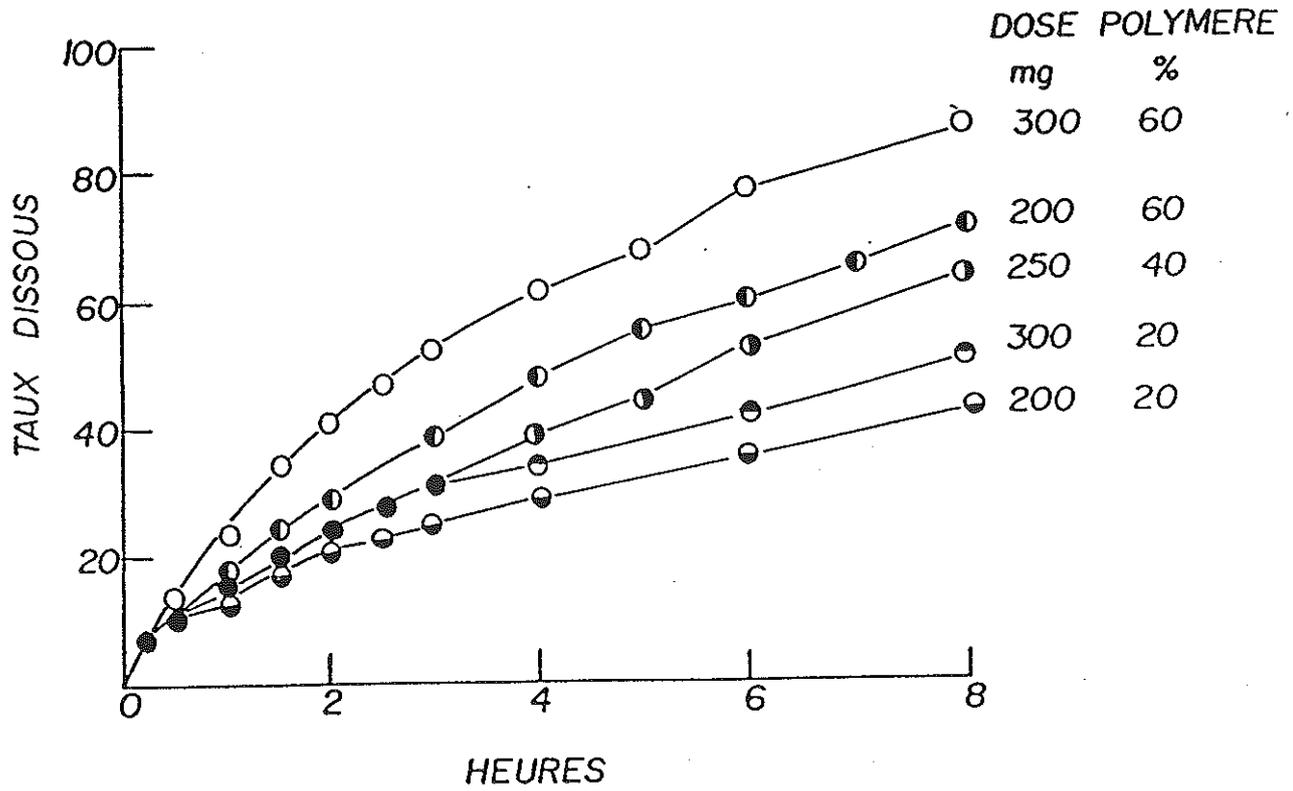


Figure 6
Cinétiques de libération de la théophylline
à partir de comprimés matriciels
d'acétate de cellulose

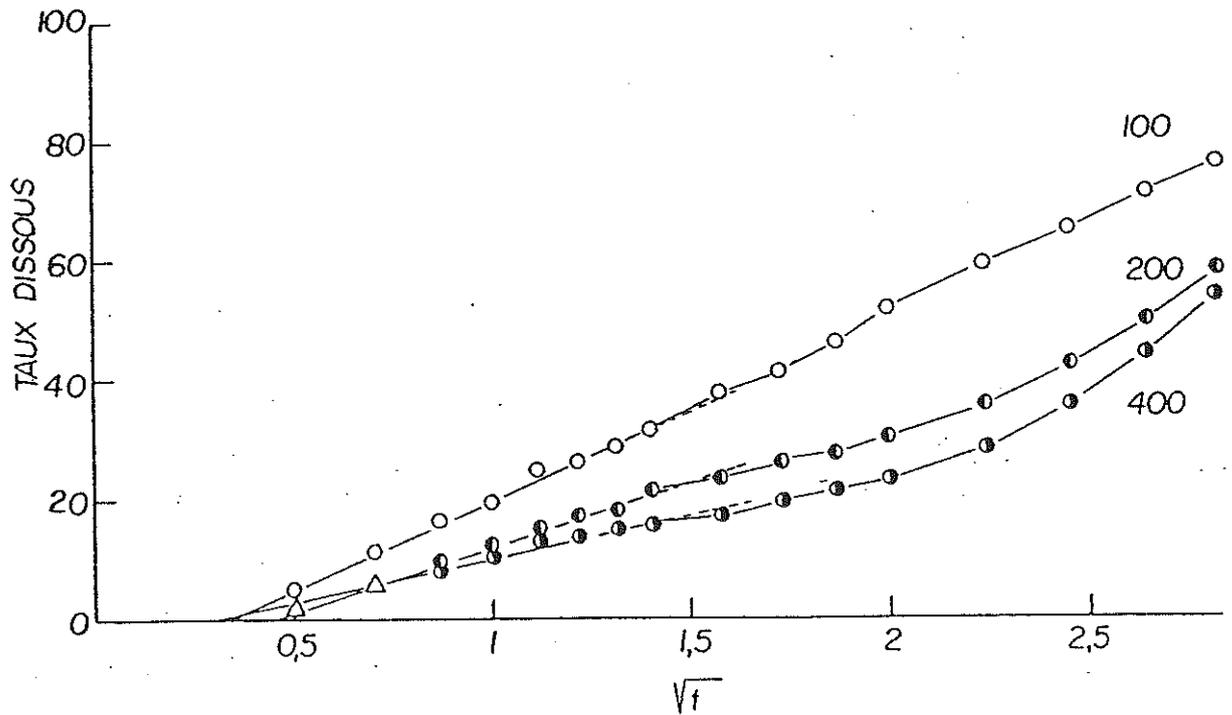


Figure 7

Linéarisation des cinétiques de libération selon
la loi de Higuchi dans le cas des matrices
de PVAP contenant différentes doses de diprophylline

D'une façon générale, les dérivés solubles accélèrent la libération alors que les composés insolubles la diminuent. Appartiennent au groupe des substances hydrophiles aussi bien de simples électrolytes (chlorure de sodium ou de potassium, sulfate de sodium), des polyols (lactose, glucose, saccharose, mannitol) que des hydrocolloïdes (polyvinylpyrrolidone - PVP - principalement).

Les dérivés insolubles comprennent des sels (sulfate de calcium) et des polymères (acétylphtalate de cellulose, gomme laque) solubles seulement à certaines valeurs de pH, des alcools et acides gras, de la monostéarine. Leur action s'explique souvent par une modification de la structure poreuse des comprimés; mais dans certains cas, c'est leur caractère hydrophobe qui agit en empêchant un bon mouillage de la matrice (32).

L'influence des adjuvants sur la vitesse de libération se manifeste avec une intensité différente en fonction de leur concentration, de leur granulométrie et de la solubilité du principe actif.

Ainsi, les figures 8 et 9 montrent, dans le cas de matrices érodables préparées par granulation avec la dispersion Eudragit L 30 D, que l'influence de la nature du diluant est plus importante dans le cas d'un principe actif soluble - isoniazide, figure 8 - qu'en présence d'une substance médicamenteuse peu soluble - théophylline, figure 9 - (3).

En ce qui concerne les principes actifs présentant une faible solubilité en milieu gastrique ou intestinal, l'amélioration de la vitesse de libération peut être obtenue en créant un micro-pH au sein de la matrice par adjonction de substances alcalines (carbonates, glycine, lysine) ou acides (acide tartrique, succinique). L'alcalinisation de matrices hydrophiles de furosémide (22, 24) est ainsi réalisée avec succès.

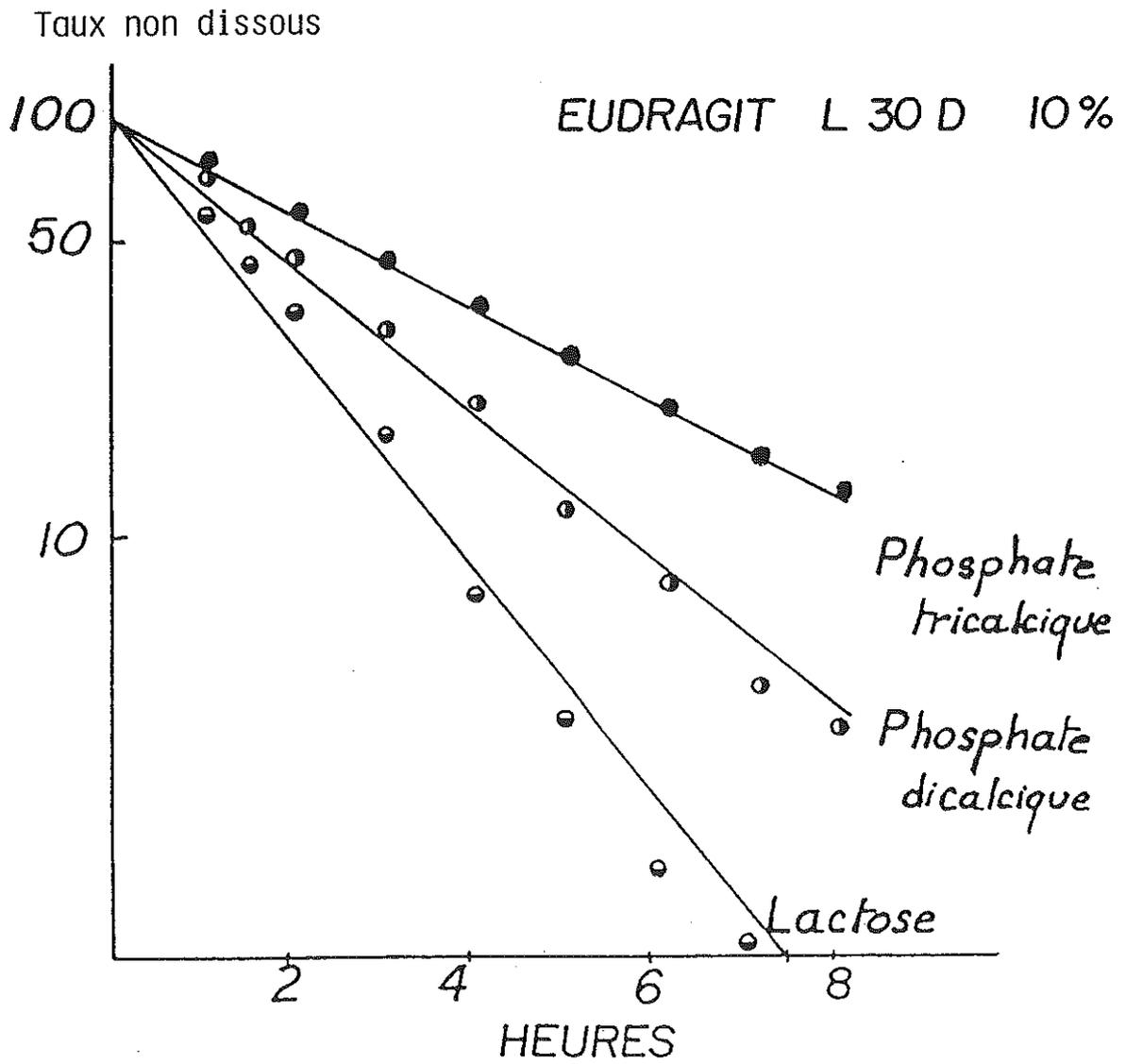


Figure 8

Influence de la nature du diluant
sur la libération de l'isoniazide

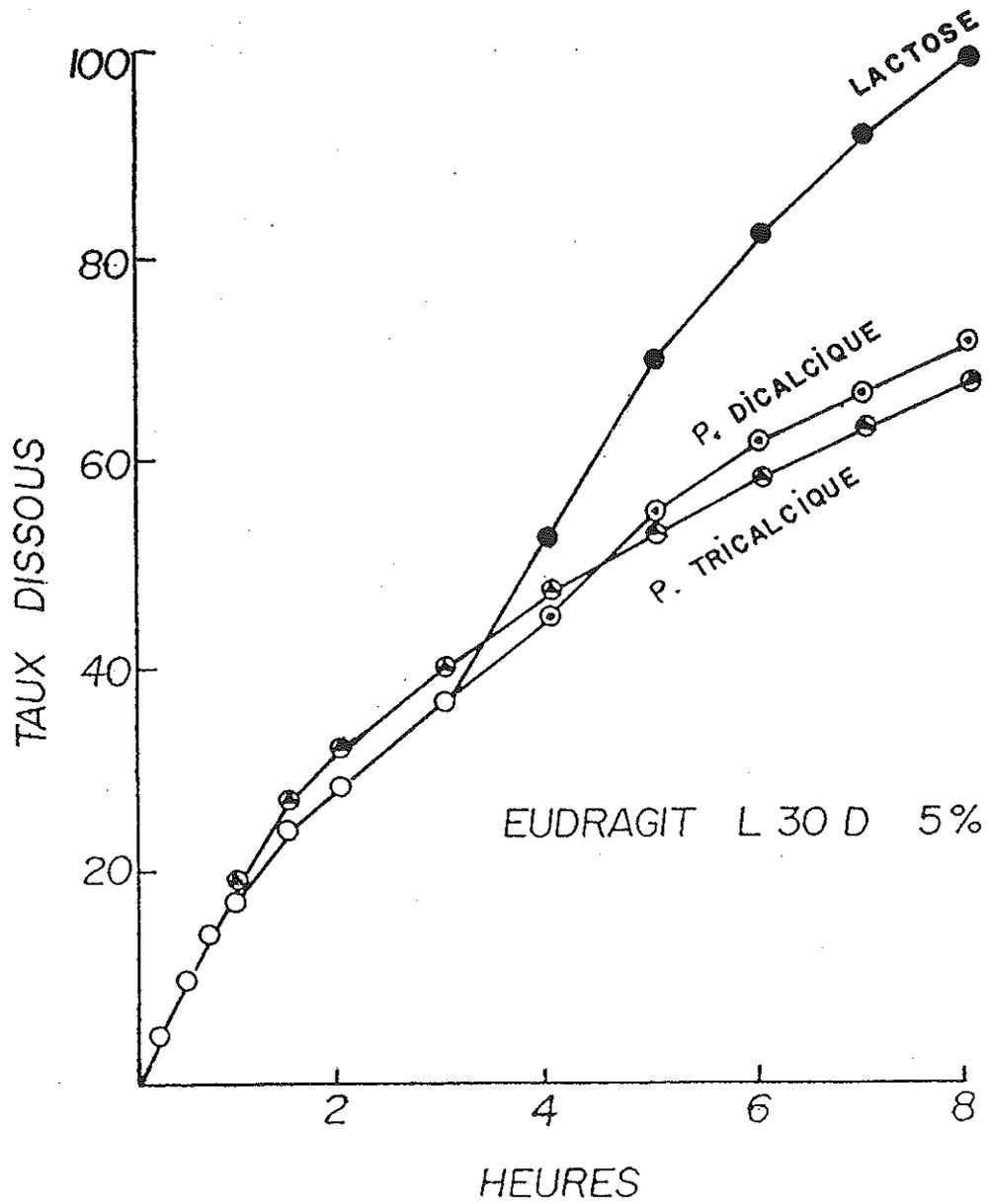


Figure 9

Influence de la nature du diluant
sur la libération de la théophylline

3 - MECANISMES DE LIBERATION A PARTIR D'UNE MATRICE

ERODABLE

Les matrices polymériques à solubilité pH-dépendante subissent une érosion progressive due à l'action des enzymes ou du pH des sucs digestifs, érosion qui aboutit à leur désagrégation plus ou moins complète au cours du transit gastrointestinal.

Le mécanisme de libération peut être explicité par l'étude de l'érosion des matrices ainsi que par l'étude des cinétiques de libération.

3 - 1 - EROSION ET DIFFUSION

Le mécanisme de libération d'un principe actif à partir de matrices constituées de polymères insolubles en milieu intestinal tels que l'AEA fait intervenir deux étapes:

1°) Pendant le temps de transit dans l'estomac, à pH 1,2, le polymère étant soluble, la libération du principe actif est contrôlée par l'érosion de la matrice. La dissolution du principe actif se fait selon la loi de Hixson et Crowell à la surface du comprimé qui s'érode de façon isométrique (3).

2°) Dès le passage dans l'intestin, le polymère devient insoluble et la libération du principe actif s'effectue alors par simple diffusion à travers les canalicules de la matrice, comme dans le cas d'une matrice insoluble non érodable.

L'étude de l'évolution au cours du temps du taux de matrice non érodée permet de mettre en évidence l'existence d'une érosion

des comprimés comme le montre la figure 10 (3) dans le cas d'une matrice d'AEA soumise à un essai sur 8 heures selon la méthode du Half-change (3).

Cette figure met en évidence que le taux de matrice non érodée tend vers une valeur asymptotique différente de zéro, puisque l'érosion n'est pas complète pendant les deux premières heures.

3 - 2 - CINETIQUE DE LIBERATION

Différents modèles mathématiques ont été proposés pour expliquer les différents mécanismes de libération qui peuvent être rencontrés. Seuls sont développés, ici, les modèles de Hixson et Crowell relatif à l'érosion et de Higuchi relatif à la diffusion.

3 - 2 - 1 - LA LOI DE HIXSON ET CROWELL

Lors de l'érosion de la matrice, il y a dissolution progressive du principe actif à la surface du comprimé. Si la taille de ce dernier diminue de façon uniforme, isométrique, la libération du principe actif est proche de la dissolution à partir d'un cristal (3). Dans ces conditions, la loi de Hixson et Crowell (3, 22, 24) ou loi de la racine cubique de la masse peut être appliquée:

Son expression est donnée par l'équation 1:

$$\sqrt[3]{m_0} - \sqrt[3]{m} = K t \quad (\text{Eq. 1})$$

dans laquelle:

- m_0 est la masse initiale de principe actif,
- m la masse non dissoute au temps t ,
- K la constante de vitesse de dissolution selon Hixson et Crowell.

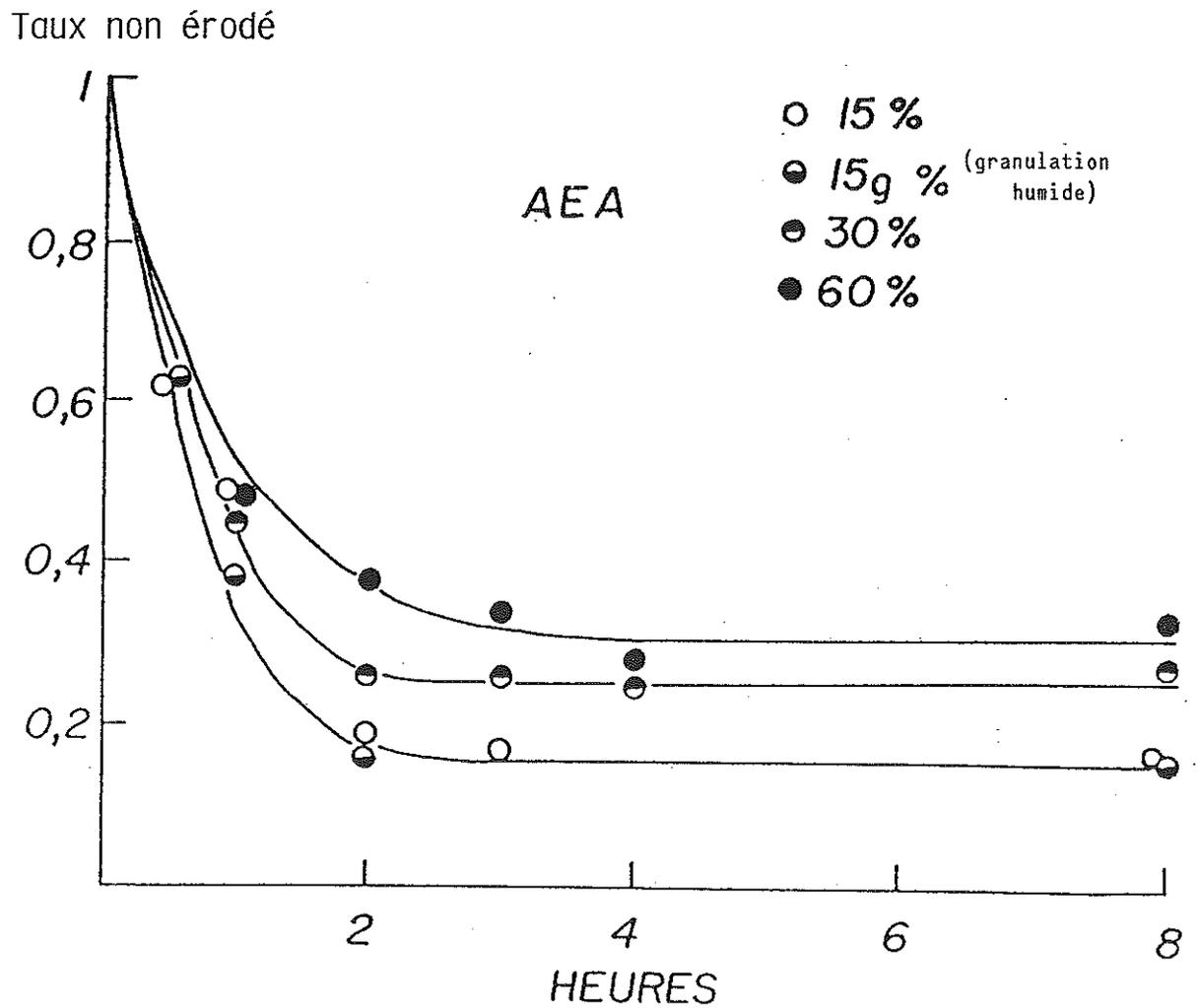


Figure 10

Evolution en fonction du temps du taux de matrice non érodée dans le cas de l'AEA

Selon cette équation, la diminution de la racine cubique de la masse de principe actif présente dans le comprimé est proportionnelle au temps.

3 - 2 - 2 - LA LOI DE HIGUCHI

Dans le cas où la matrice reste inerte vis à vis du milieu de dissolution, l'eau pénètre par capillarité dans le réseau poreux du système; elle dissout progressivement le principe actif qui diffuse en retour dans les canalicules remplis de solvant (23).

L'équation 2 est l'expression de la loi de Higuchi qui se résume au fait que la quantité de principe actif libéré évolue linéairement en fonction de la racine carrée du temps:

$$Q = \sqrt{\frac{D \epsilon}{\tau}} (2A - \epsilon C_s) C_s t \quad (\text{Eq. 2})$$

Q est la quantité de principe actif libéré par unité de surface exposée au temps t,

D le coefficient de diffusion du principe actif dans le milieu de dissolution,

A la quantité de principe actif présente dans la matrice par unité de volume,

C_s la solubilité du principe actif dans le milieu de dissolution

ϵ la porosité de la matrice,

τ la tortuosité de la matrice.

L'équation 2 peut s'écrire sous la forme simplifiée suivante

$$Q = K \sqrt{t} \quad (\text{Eq. 3})$$

dans laquelle :

Q est la quantité de principe actif libéré,

K la constante d'Higuchi,

t le temps.

Cette théorie a été établie primitivement pour expliquer la libération à partir de matrices inertes moyennant, cependant, plusieurs

hypothèses:

- Le taux de principe actif dans la matrice est largement supérieur (3 à 4 fois) à sa solubilité.

- La dissolution est unidirectionnelle (exposition d'une seule face de la matrice au liquide de dissolution).

- La porosité est considérée comme constante pendant la dissolution ainsi que la surface de diffusion.

- La matrice est toujours en contact avec du milieu "neuf" ("Sink conditions").*

En fait, dans la plupart des cas, la diffusion à travers les systèmes matriciels inertes suit la loi de Higuchi et ne s'écarte que de peu de la théorie.

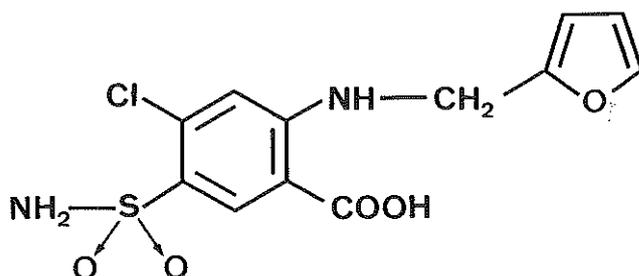
* Sink = évier! Théoriquement, les conditions "sink" supposent une concentration nulle du principe actif dans le milieu receveur. Pratiquement, il est considéré que la concentration du principe actif doit demeurer inférieure à 10% de sa solubilité (23).

4 - FORMES A LIBERATION PROLONGEE A BASE DE FUROSEMIDE

4 - 1 - LE FUROSEMIDE

4 - 1 - 1 - DEFINITION

Le furosémide ou acide chloro-4 furfurylamino-2 sulfamoyl-5 benzoïque est représenté par la formule développée plane suivante (18):



Ce produit est inscrit à la liste II des substances vénéneuses de la Pharmacopée Française (28).

4 - 1 - 2 - PROPRIETES PHYSICO-CHIMIQUES

Le furosémide se présente sous la forme d'une fine poudre cristalline blanche, inodore, peu soluble dans l'eau, soluble dans l'acétone et l'alcool, peu soluble dans l'éther et insoluble dans le chloroforme (14, 22, 28).

Son poids moléculaire est de 330,8. Son point de fusion se situe entre 203°C et 205°C. Il doit être conservé à l'abri de la lumière (cf chap. 4-1-3)

Sa fonction acide lui confère un pKa de 3,9 et conditionne sa solubilité en fonction du pH. A 20°C, le furosémide est insoluble en milieu acide; il présente un début de dissolution à pH 6 et un maximum

de solubilité à pH 7,9 comme le montrent la figure 11 (23, 24) et le tableau 2 (22).

4 - 1 - 3 - STABILITE DU FUROSEMIDE

Diurétique très largement utilisé, le furosémide a été l'objet de nombreux travaux relatifs à sa stabilité aussi bien vis à vis de la lumière que vis à vis d'une éventuelle hydrolyse acide.

4 - 1 - 3 - 1 - Stabilité vis à vis de la lumière

Rowbotham et al. (8) rapportent qu'une irradiation U.V. d'une solution alcaline de furosémide donne l'acide chloro-4 sulfo-5 anthranilique par oxydation du groupe sulfamoyl et hydrolyse du groupe furfuryle.

Moore et Tamat (8) rapportent une complète déchlorinisation après une irradiation U.V. d'une solution neutre désoxygénée.

Après irradiation par une lampe U.V. à 365 nm, en solution dans le méthanol, le furosémide présente à la fois une photo-réduction en acide N-furfuryl sulfamoyl-5 anthranilique et une photo-hydrolyse en acide chloro-4 sulfamoyl-5 anthranilique (8).

Plus récemment, Yahya et al. (8) ont montré que le furosémide en solution dans une burette de réserve reste stable jusqu'à une période de 48 heures s'il est exposé à une lumière naturelle diffuse ou à la lumière d'une lampe fluorescente de laboratoire; mais se décompose rapidement - avec une demi-vie d'à peine 4 heures - s'il est exposé directement à la lumière du soleil.

De même, Neil et al. (8) montrent que le furosémide est stable s'il reste à la lumière du jour.

C'est à partir d'une étude comparative entre le furosémide et ses principaux esters que Bundgaard et al. (8) concluent que la photostabilité du furosémide, exposé en condition normale à la lumière du jour, est fonction du degré d'ionisation de son groupement carboxylique; c'est à dire fonction du pH de la solution (figure 12) (8).

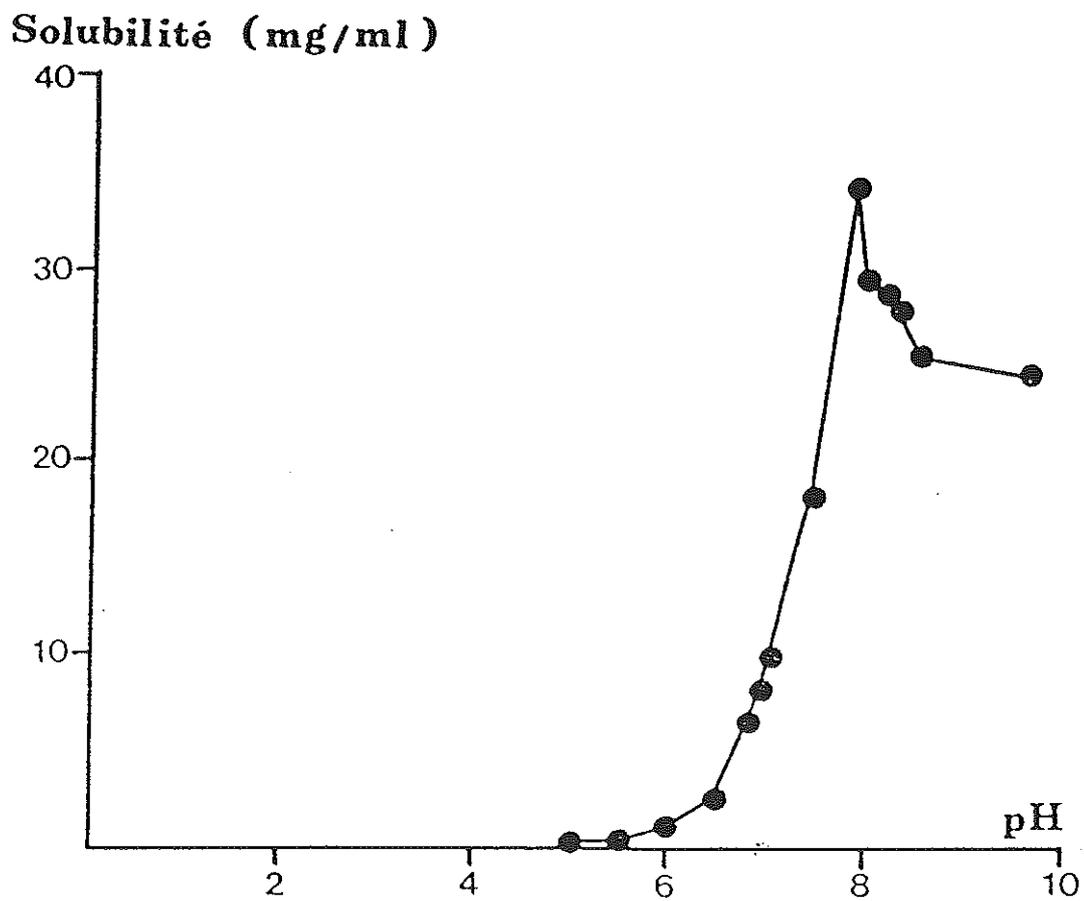


Figure 11

Solubilité du furosémide en fonction du pH

pH	Solubilité du furosémide mg/ml
1,00	0,02
1,20	0,02
2,00	0,02
3,00	0,02
4,00	0,03
5,00	0,12
5,50	0,38
6,00	1,11
6,45	2,53
6,80	6,46
6,90	7,80
7,00	9,80
7,45	18,00
7,90	34,00
8,00	29,30
8,20	28,60
8,30	28,00
8,55	25,60
9,65	24,60

Tableau 2
Solubilité du furosémide
en fonction du pH

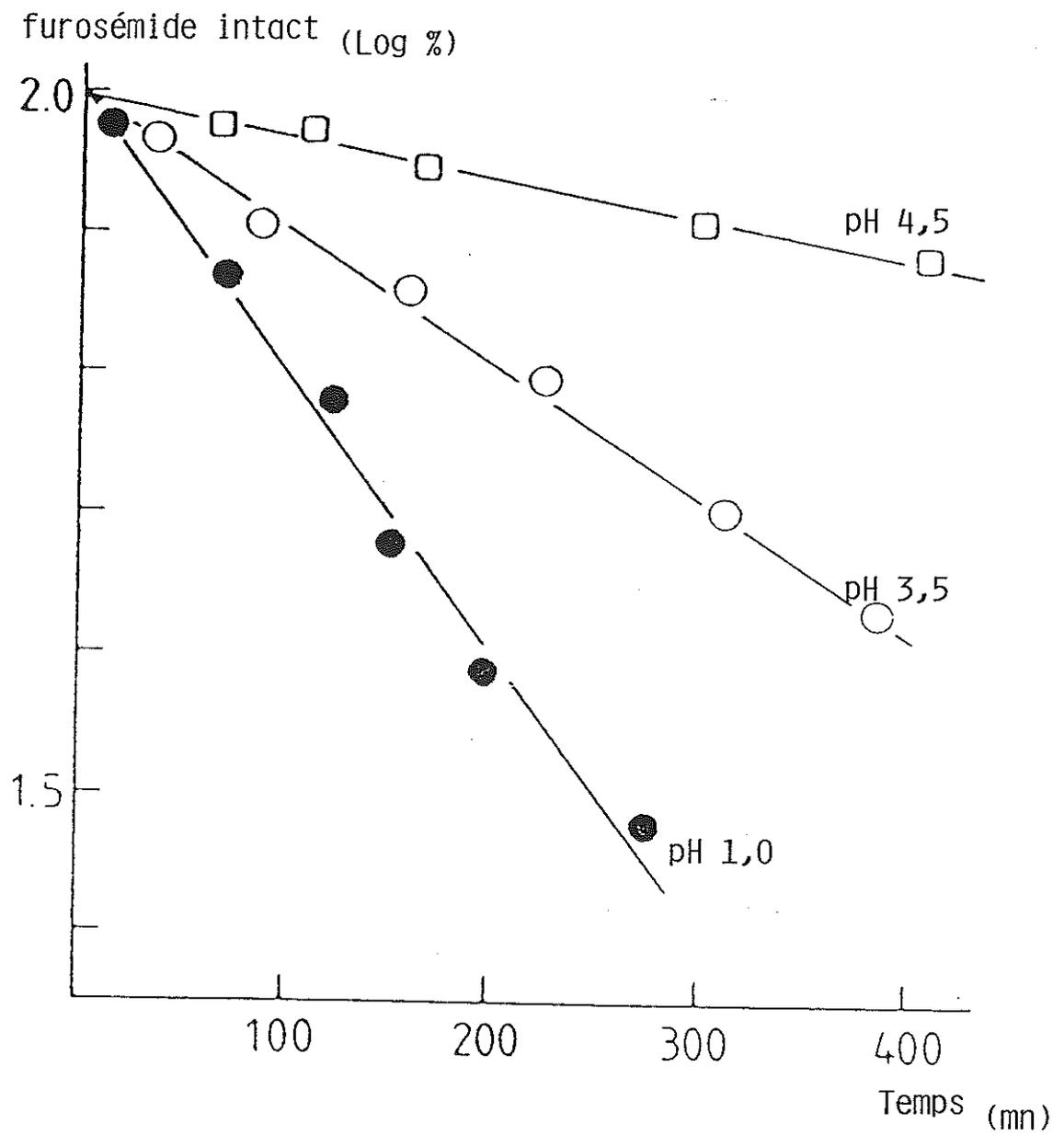


Figure 12

Influence du pH de la solution aqueuse
sur la dégradation du furosémide exposé
à la lumière du jour à 20°C

4 - 1 - 3 - 2 - Stabilité vis à vis du pH de la solution

Si la stabilité du furosémide en solution alcaline est reconnue, il n'en est pas de même en solution acide.

En effet Cruz et al. (8), en utilisant une méthode par spectrophotométrie ultra-violette, estiment à 20% la quantité de furosémide hydrolysé à pH 1, à 37°C et en une heure. Alors qu'Andreasen et al. (8) n'ont trouvé que de 1 à 4,4% de furosémide hydrolysé après une heure à 37°C et en pH gastrique en utilisant une méthode d'analyse par chromatographie liquide à haute pression (HPLC).

C'est pourquoi, Bundgaard et al. (8) ont réétudié la question. Dans les mêmes conditions d'essai: pH 1,2, température de 37°C et à l'abri de la lumière; ils obtiennent un temps de demi-vie de 17,2 heures pour le furosémide - au lieu de 3 heures dans l'étude de Cruz - et concluent en accord avec l'étude d'Andreasen que l'hydrolyse acide du furosémide ne peut être un facteur significatif de l'incomplète absorption du furosémide par voie orale; ils estiment qu'à un pH gastrique de 1, 95% du furosémide absorbé quitte l'estomac tel quel.

Il est également important de noter que le principal composé de dégradation du furosémide: l'acide chloro-4 sulfamoyl-5 anthranilique possède le même pouvoir d'extinction que le furosémide et est donc dosé de la même façon par spectrophotométrie UV à 333 nm.

4 - 2 - MATRICES A LIBERATION PROLONGEE

4 - 2 - 1 - MATRICES HYDROPHILES

Meddeb a mis au point différentes formules de matrices hydrophiles à libération prolongée de furosémide (22, 23, 24).

Pour cela, il utilise un dérivé hémi-synthétique de la cellulose: l'hydroxypropylméthylcellulose (HPMC) et en choisit trois variétés: les Méthocel K 100, K 4 M et K 15 M dont les viscosités nominales respectives sont de 100, 4000 et 15000 mPa.s (cP). Le furosémide étant peu soluble en milieu acide, il ajoute un agent

alcalin - bicarbonate de sodium ou chlorhydrate de lysine - pour augmenter sa solubilité et par suite améliorer sa libération. Le diluant choisi est le phosphate dicalcique insoluble et Meddeb utilise 2% de stéarate de magnésium en tant que lubrifiant.

Les comprimés ainsi formulés renferment 10% de principe actif - soit 50 mg de furosémide - pour un poids total de 500 mg.

La fabrication des comprimés se fait par granulation humide à l'aide d'eau déminéralisée puis compression de grains calibrés à une dureté de 100 N.

Le milieu de dissolution utilisé est préparé à l'aide des liquides gastrique et intestinal artificiels de la Pharmacopée américaine (33).

Les essais de dissolution sont réalisés en flux continu ascendant sans recyclage du milieu de dissolution (sink conditions) à un débit de 120 ml par heure. Le dosage est fait par spectrophotométrie UV à 333 nm. La figure 13 (22) montre l'influence du milieu de dissolution utilisé sur la cinétique de dissolution du furosémide.

L'influence de la présence d'un tampon alcalin au sein de la matrice est représenté par la figure 14 qui met en évidence que plus le taux de bicarbonate de sodium augmente, plus la libération est accrue.

Enfin, Meddeb montre que l'augmentation du taux (figure 15) ou de la viscosité du polymère ralentit la libération du furosémide et ceci selon une relation logarithmique du type:

$$\ln K = a \ln Q + b \ln V + c \quad (\text{Eq. 4})$$

dans laquelle:

K est la constante de vitesse de dissolution selon Hixson et Crowell,

Q le taux de polymère,

V la viscosité nominale,

a b et c des paramètres dépendant de la formulation.

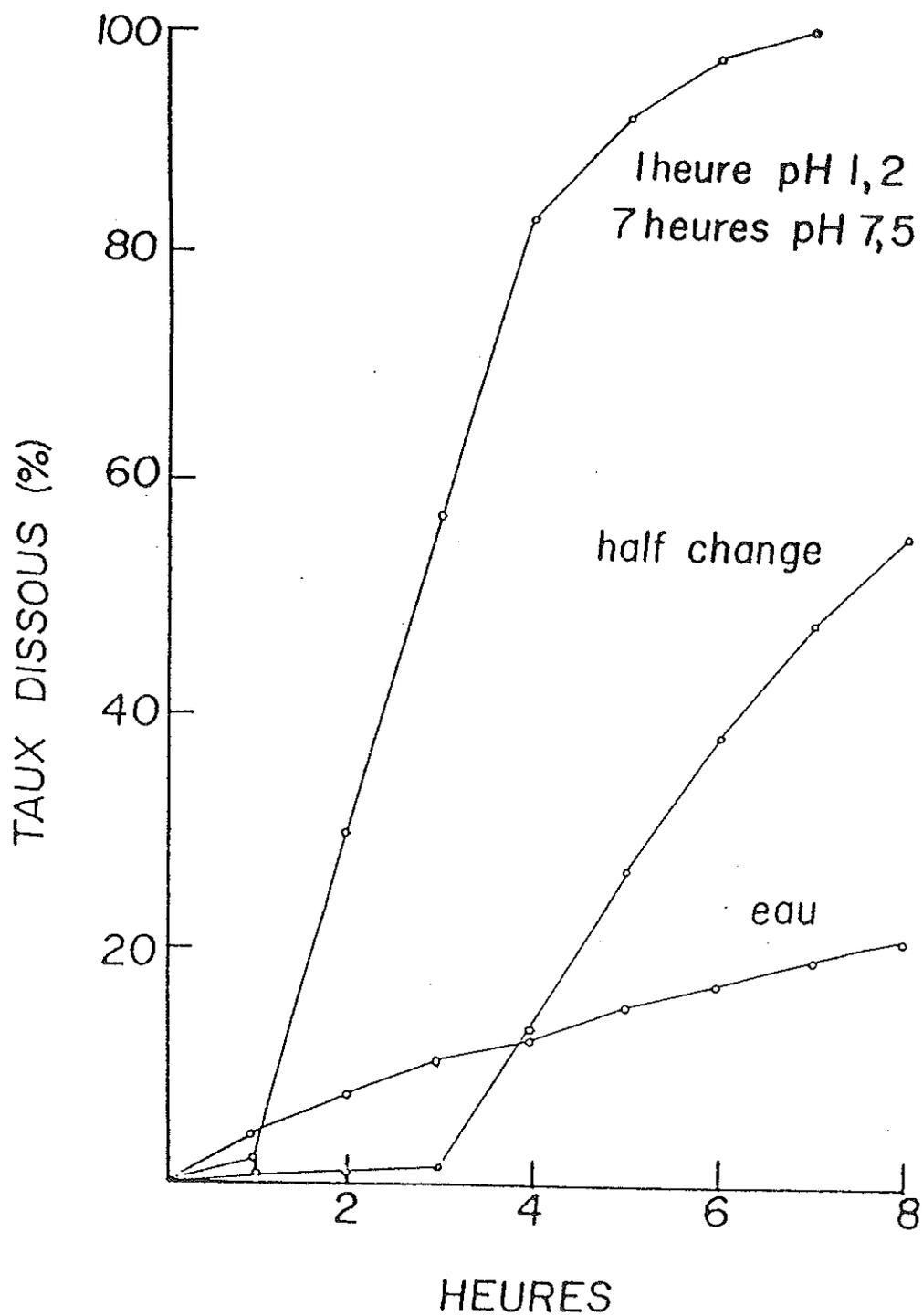


Figure 13

Influence du milieu de dissolution sur la libération
du furosémide à partir d'une matrice hydrophile
constituée de 5% de Méthocel K 100

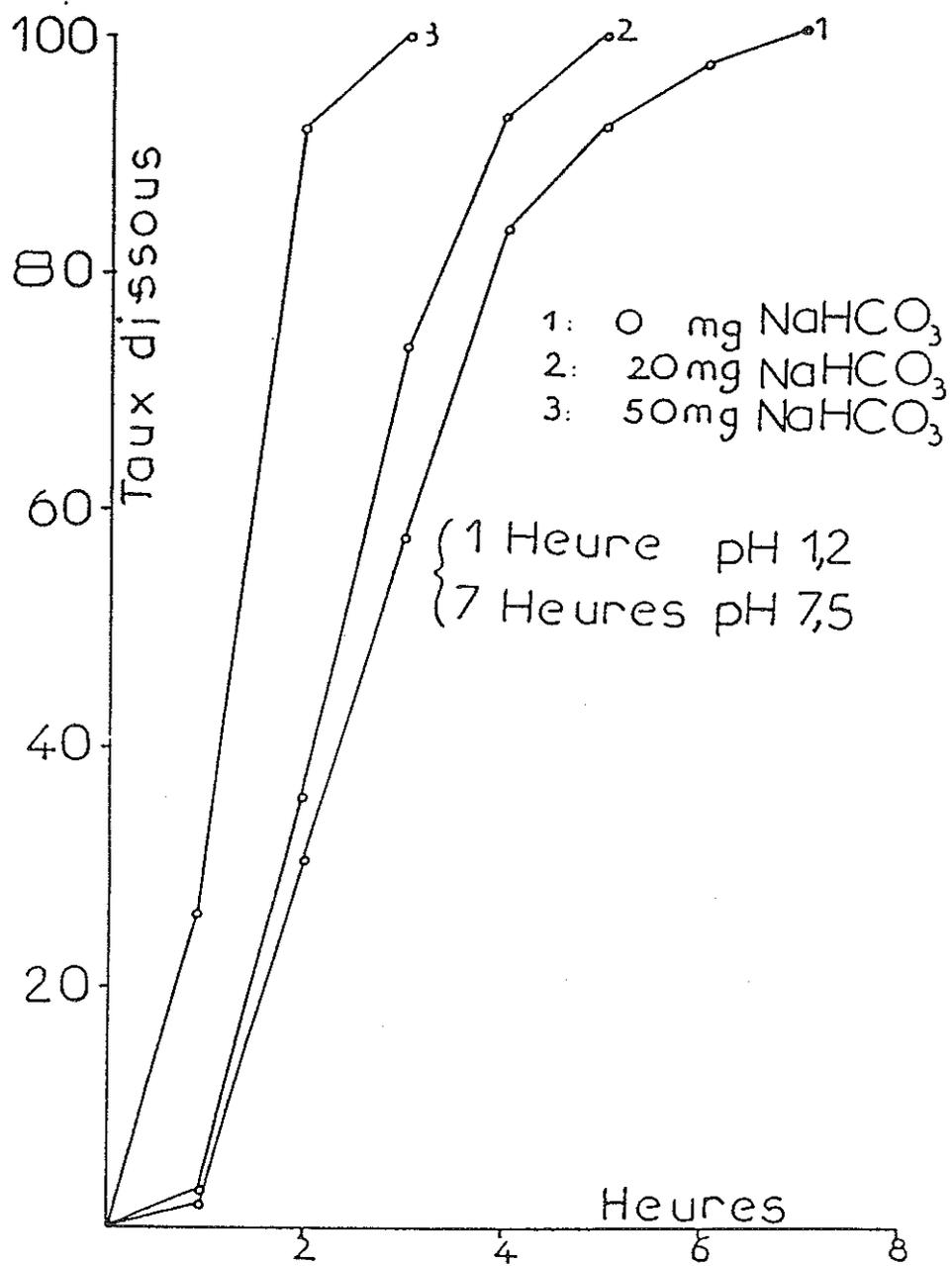


Figure 14

Influence du taux de bicarbonate de sodium
sur la libération du furosémide

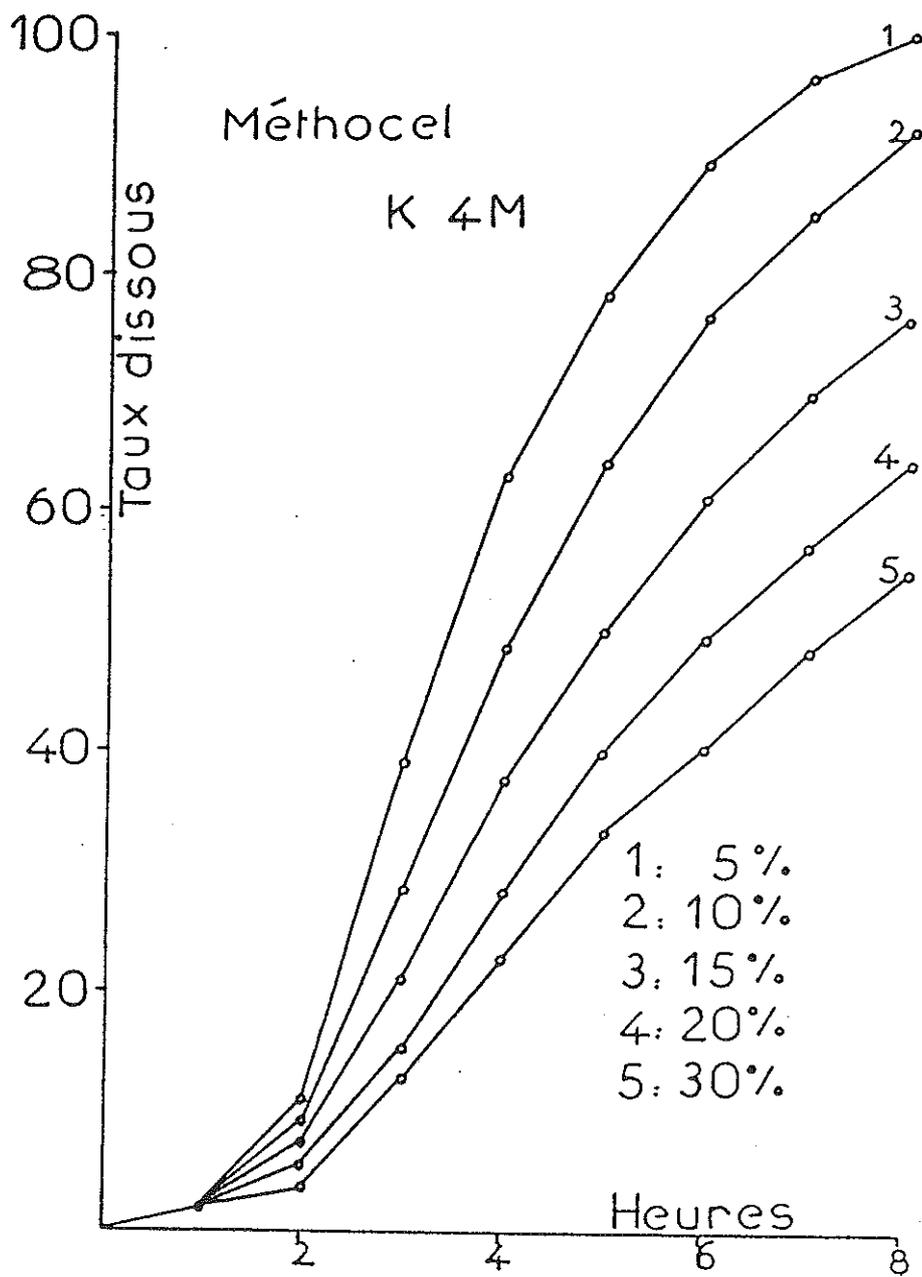


Figure 15

Influence du taux de Méthocel K 4M sur
la libération du furosémide

4 - 2 - 2 - MATRICES INERTES

Avec un objectif d'ordre pharmacologique, Verhoeven et al. (34) utilisent pour leur part une matrice de polypropylène microporeux renfermant 60 mg de furosémide et un tampon alcalin: le Trométamol (hydroxyméthylaminométhane ou Tris) dans différentes proportions. Les adjuvants utilisés pour la compression directe sont le PEG 6000 au taux de 5%, le stéarate de magnésium à 0,5% et l'Aérosil 200 à 0,2%.

Le diamètre des particules est inférieur ou égal à 200 μm . Après mélange et compression directe, Verhoeven obtient des comprimés de 245 mg d'une dureté de 105 N.

Les essais de dissolution sont réalisés dans des cuves de un litre thermostatées à 37,0°C et munies de palettes tournant à 50 tr/mn. Le milieu de dissolution utilisé est de l'eau déminéralisée tamponnée à pH 6,8 permettant d'obtenir $93,6 \pm 1,7\%$ de furosémide dissous en 8 heures.

Les mesures du taux de furosémide dissous sont effectuées à l'aide d'un spectrophotomètre UV réglé sur 330 nm.

Dans cette étude, Verhoeven modifie le taux de tampon alcalin et constate lui aussi que la libération du furosémide augmente quand la quantité de Tris augmente (figure 16). Il en arrive à déterminer que la libération optimale du furosémide - d'un point de vue pharmacologique - est obtenue avec des concentrations équivalentes en principe actif et en tampon alcalin au sein de la matrice. Il conclut que le profil idéal - 93,6% de principe actif libéré en 8 heures - est obtenu avec des concentrations en furosémide et en Tris de 25% chacune comme le montre la figure 17.

4 - 3 - SPHEROIDES A LIBERATION PROLONGEE

La forme sphéroïdes, dérivée des granules et globules à usage homéopathique, trouve aujourd'hui un large emploi dans le développement de formes à libération prolongée comme en témoigne le nombre,

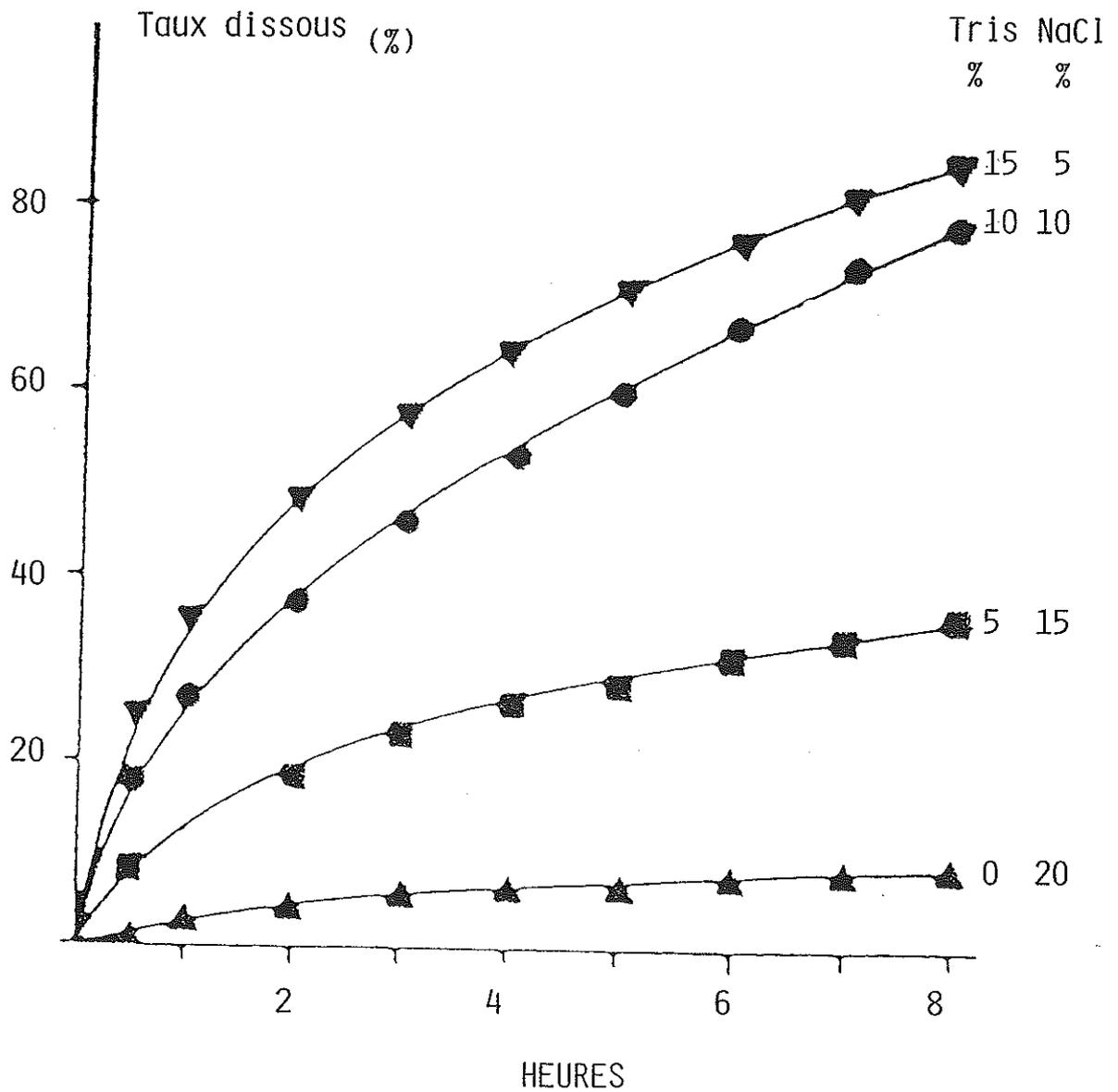


Figure 16

Influence du taux de tampon alcalin au sein de
la matrice sur la libération du furosémide

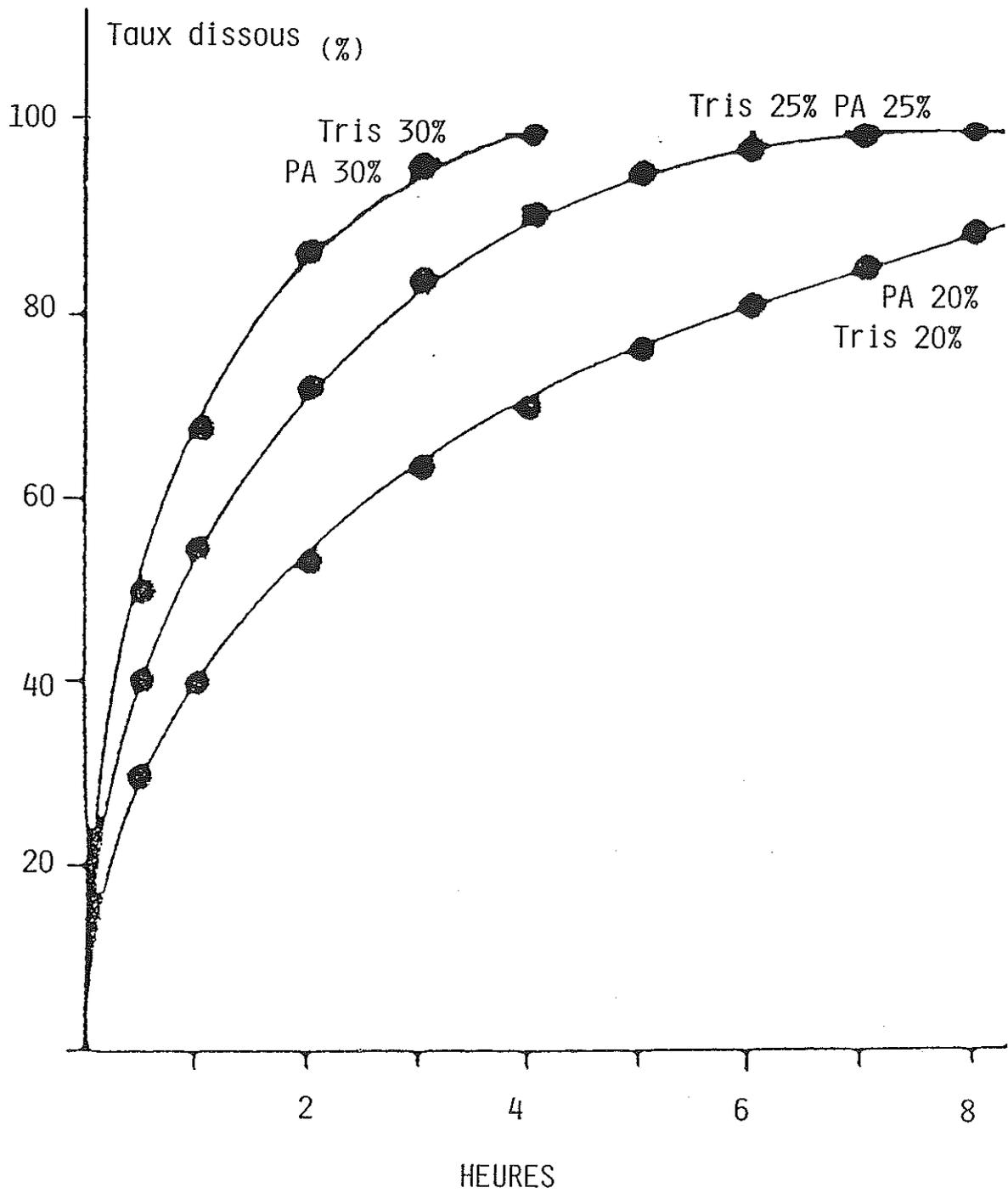


Figure 17

Influence de la concentration en furosémide et Tris
sur la libération du furosémide

sans cesse croissant, de spécialités présentes sur le marché.

A l'heure actuelle, deux travaux concernant cette forme ont été publiés au sujet du furosémide: une étude de Akbuğa portant sur des microsphères à base d'Eudragit et une étude de Meddeb s'intéressant à l'effet d'un enrobage de minigranules du même type.

4 - 3 - 1 - MICROSPHERES

Pour son étude, Akbuğa (1) utilise différentes variétés d'Eudragit; il s'agit de copolymères méthacryliques , gastrorésis= tants ou insolubles: Eudragit L 100, S 100, RL 100 et RS 100.

La préparation des microsphères est effectuée par une technique de cristallisation sphérique: le furosémide et l'Eudragit sont dissous ensemble dans une solution de chlorure de méthylène et d'alcool à parties égales. La solution obtenue est versée dans de l'acide chlorhydrique 0,1 N et agitée pendant 30 minutes. Les microsphères sont alors séparées par filtration, puis lavées à l'eau.

La taille des microsphères est comprise entre 250 et 280 μm . Elles contiennent entre 75 et 80% de principe actif.

L'étude de libération "in vitro" est effectuée dans des flacons renfermant un tampon phosphaté de pH 7,4, thermostaté à 37°C et maintenu sous agitation constante par une rotation horizontale de 100 tours par minute. Les prélèvements sont analysés au spectrophotomètre UV à 275 nm; des corrections sont effectuées pour prévenir une éventuelle absorption due à l'Eudragit.

Akbuğa montre ainsi que la libération du furosémide dépend tout d'abord du type d'Eudragit utilisé (figure 18): seul l'Eudragit RS 100 permet de réduire sensiblement la libération du furosémide. Ceci s'explique aisément car les Eudragit L et S sont hydratés et dissous par l'eau alors que les Eudragit RL et RS gonflent et forment ainsi une barrière gélifiée entre le principe actif et le milieu de dissolution.

Akbuğa étudie ensuite l'effet de l'utilisation de différentes proportions d'Eudragit RS 100 sur la libération du furosémide: la figure 19 montre ainsi que l'effet retard le plus marqué est obtenu quand la proportion d'Eudragit RS 100 est la plus importante.

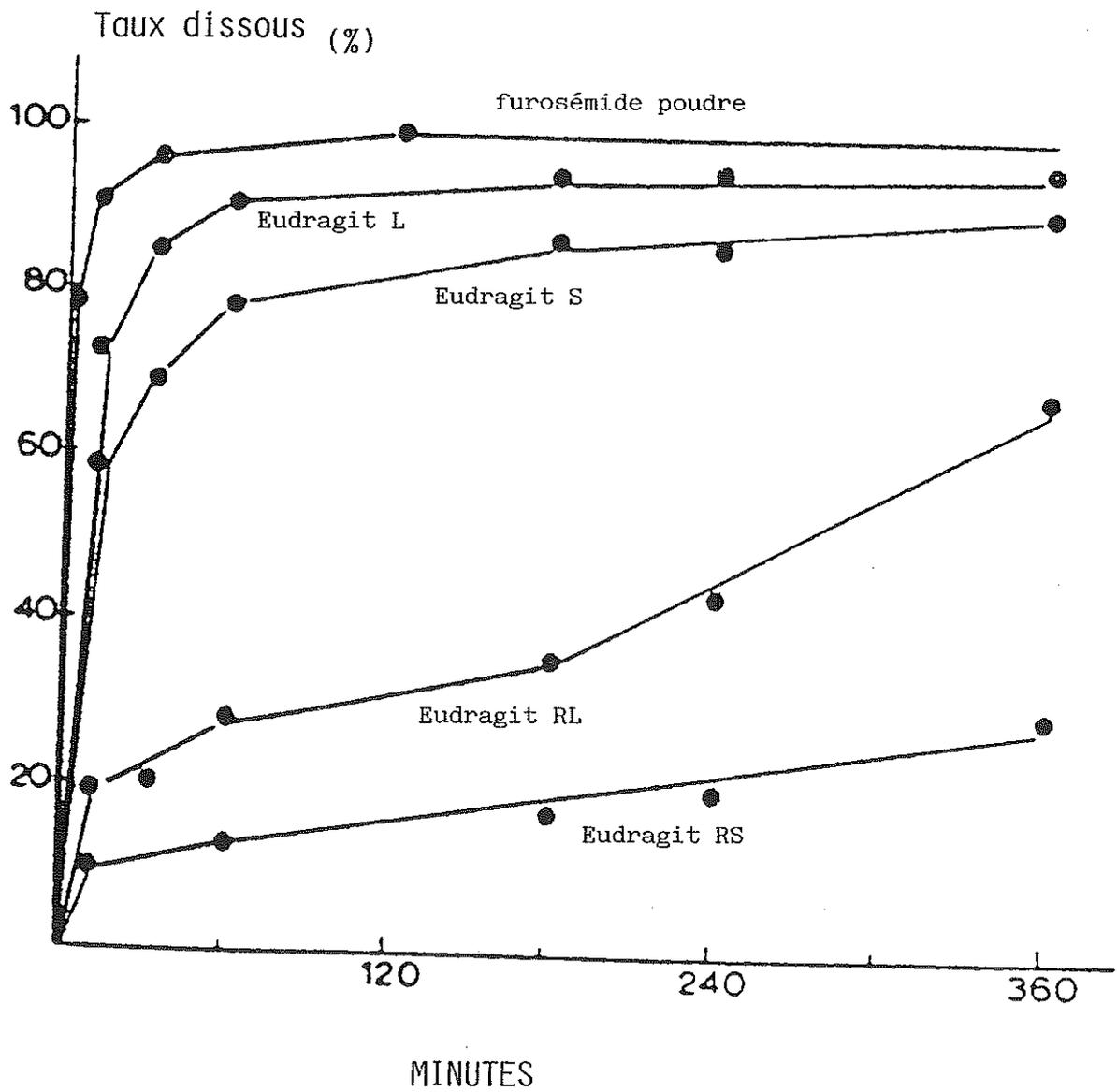


Figure 18
Courbes de libération du furosémide à
partir de microsphères d'Eudragit.

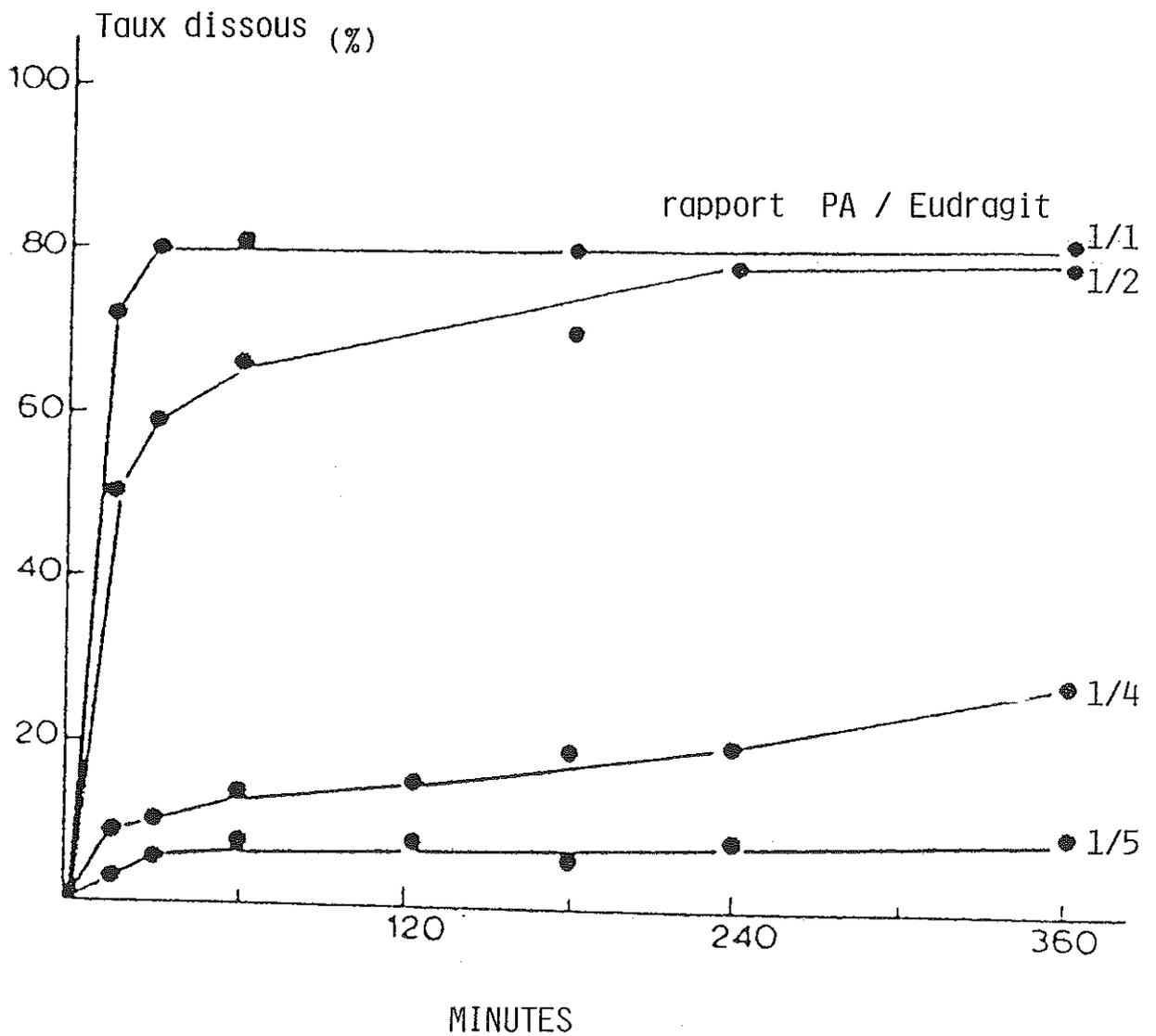


Figure 19
Influence de la proportion entre furosémide et
Eudragit RS 100 sur la libération du
furosémide à partir de microsphères

Enfin, Akbuğa en conclut que la libération du furosémide à partir de microsphères d'Eudragit RL et RS évolue linéairement en fonction de la racine carrée du temps conformément à la loi d'Higuchi.

4 - 3 - 2 - MINIGRANULES ENROBES

L'obtention de minigranules médicamenteux peut également se faire à partir de particules sphériques à base de saccharose (76%) et d'amidon de maïs (22%) d'une taille moyenne de 800 μm . Ces particules sont alors imprégnées de principe actif, puis enrobées. Il s'agit ici de travaux réalisés par Meddeb et al. (23, 25).

L'agent d'enrobage utilisé est l'Eudragit E 30 D permettant ainsi une libération du principe actif indépendante du pH du milieu.

La fixation du principe actif sur les minigranules est faite par nébulisation d'une solution de furosémide et saupoudrage de furosémide -poudre sur les minigranules en rotation dans une turbine. Après séchage, Meddeb obtient un taux de fixation de 12,20%.

L'enrobage est effectué par pelliculage en milieu aqueux selon la même technique que précédemment. Le poids moyen des minigranules obtenus est de 1,3 mg pour un diamètre voisin de 1 mm.

La mise en gélules des minigranules permet d'obtenir une dose unitaire de 40 mg de furosémide pour une gélule de taille n° 2.

Les essais de dissolution sont réalisés selon la méthode de la palette tournante dans 900 ml du milieu intestinal artificiel à pH 7,5 de la Pharmacopée américaine (33).

La vitesse d'agitation est fixée à 60 tours par minute. Les gélules sont maintenues dans le fond des réacteurs par des spirales en matière plastique. Les échantillons prélevés sont dosés par spectrophotométrie UV à 333 nm.

La figure 20 (23, 25) met nettement en évidence le rôle de l'enrobage sur la vitesse de libération du furosémide: en ce qui concerne les minigranules non enrobés, la libération du principe actif est d'emblée très rapide, compte tenu de l'absence de barrière contrôlant ce phénomène. Par la suite, la vitesse de dissolution diminue progressivement du fait de l'épuisement du principe actif dans

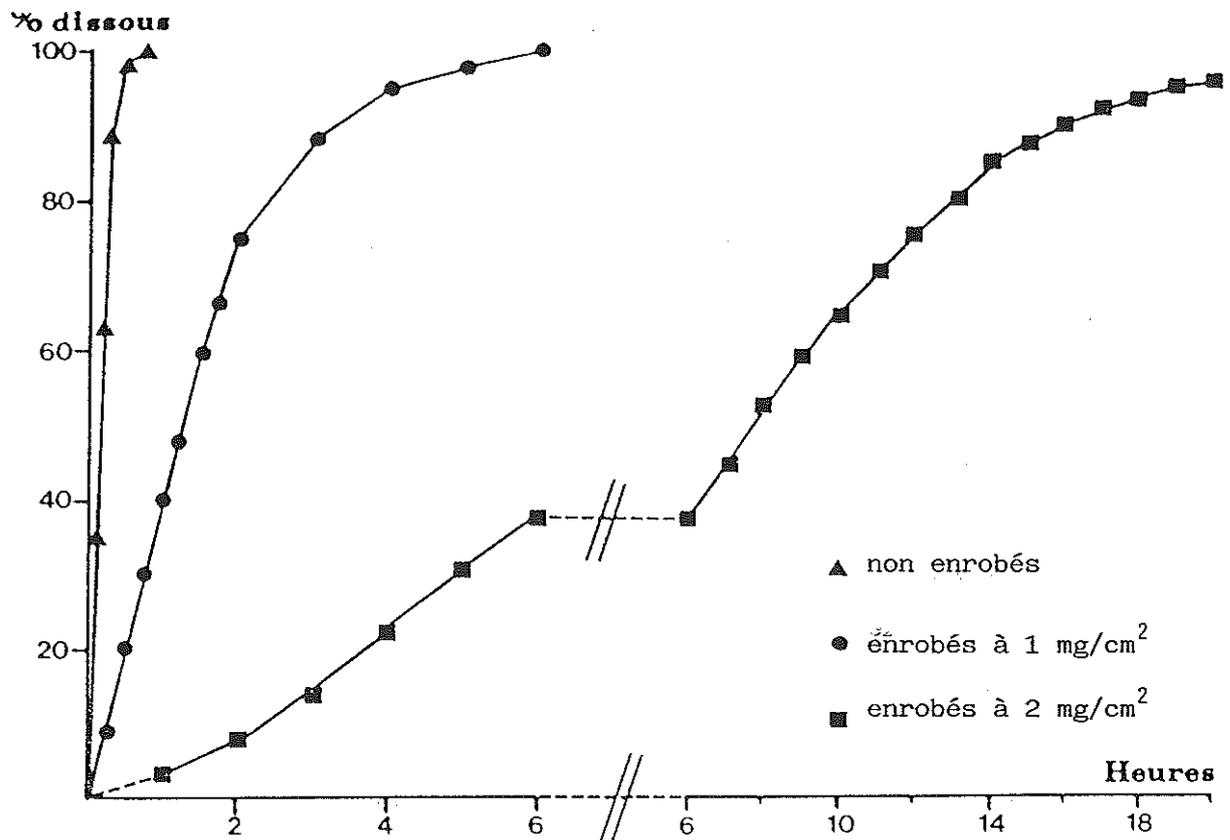
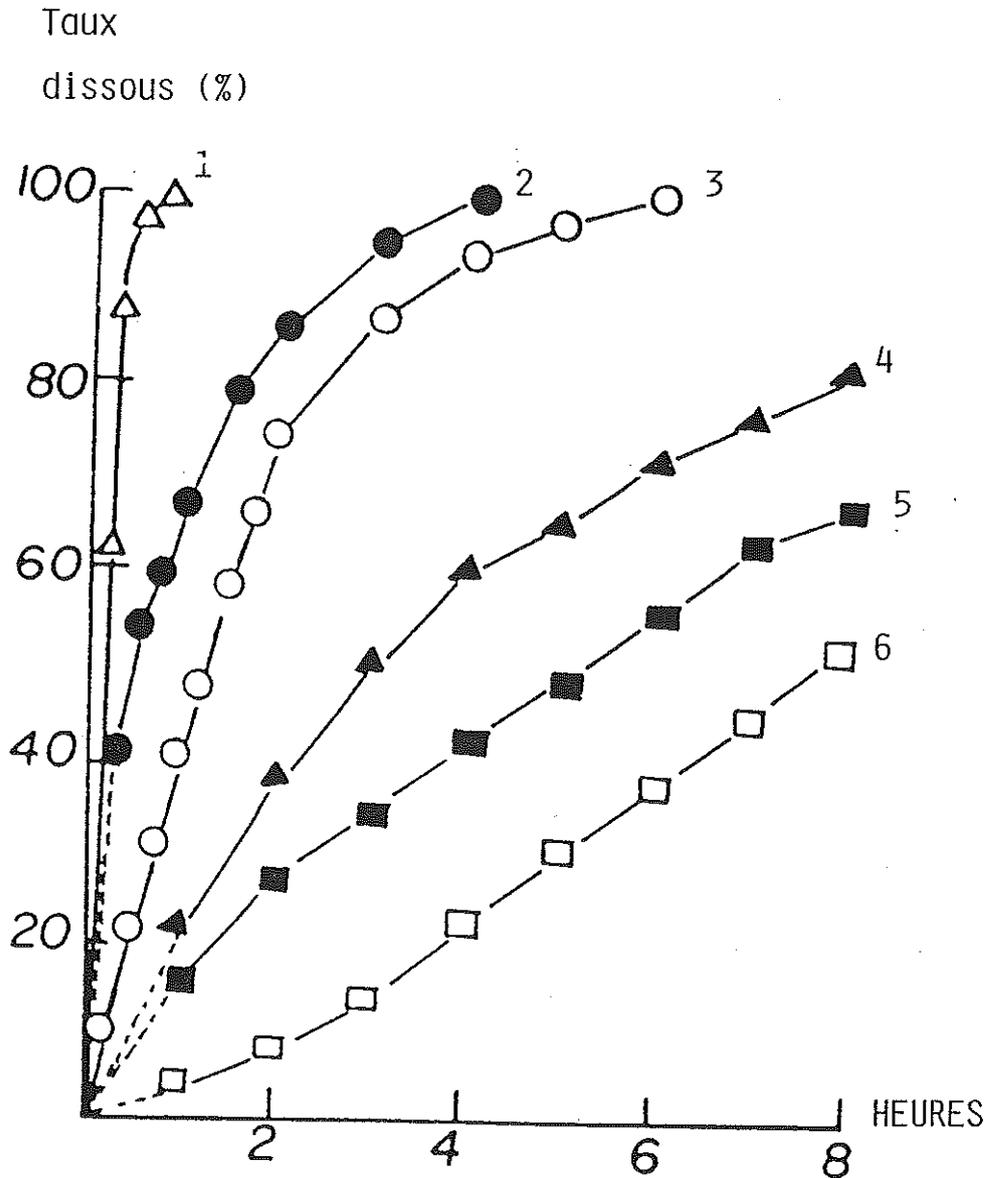


Figure 20
Profils de libération du furosémide
à partir de minigranules

les minigranules. L'enrobage des minigranules par une ou deux couches d'Eudragit E 30 D provoque le ralentissement de la libération du furosémide. Plus le nombre de couches déposées augmente, plus la libération est ralentie.

Le mélange de ces trois types de minigranules au sein d'une même gélule permet de moduler à volonté la vitesse de libération du furosémide comme le montre la figure 21 (25). Une équation régissant la libération est ainsi mise en évidence par Meddeb et al. entre l'efficacité de dissolution et les proportions des différentes catégories de minigranules. Elle permet de réaliser tout mélange de minigranules susceptible de répondre à un profil prédéterminé de libération caractérisé par son efficacité de dissolution.



- 1: 100% de granules nus
 2: 50% de gr. nus + 50% de gr. enrobés à 1 mg/cm²
 3: 100% de gr. enrobés à 1 mg/cm²
 4: 50% de gr. enrobés à 1 mg/cm² + 50% de gr. à 2 mg/cm²
 5: 25% de gr. à 1 mg/cm² + 75% de gr. à 2 mg/cm²
 6: 100% de gr. enrobés à 2 mg/cm²

Figure 21

Profils de libération du furosémide à partir
de différents mélanges de minigranules

TRAVAUX PERSONNELS

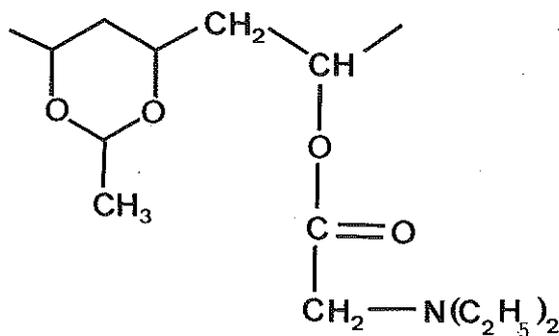
1 - PROTOCOLE EXPERIMENTAL

1 - 1 - MATIERES PREMIERES

1 - 1 - 1 - L'ACETAL POLYVINYLIQUE DIETHYLAMINE: AEA

1 - 1 - 1 - 1 - Définition

L'acétal polyvinylique diéthylaminé ou AEA répond en fait à la formule: Diéthylaminoacétate d'acétal de polyvinyle (3) et possède la formule développée plane suivante:



1 - 1 - 1 - 2 - Propriétés physico-chimiques

L'AEA se présente sous la forme d'une poudre grossière de couleur beige, de saveur nulle et d'odeur caractéristique. Ce polymère vinylique n'est soluble dans l'eau qu'en milieu acide - $\text{pH} < 5,8$ - en raison du caractère basique de sa fonction amine tertiaire. Il est en revanche soluble dans la plupart des solvants organiques.

1 - 1 - 1 - 3 - Intérêt pour cette étude

Il réside dans le fait que l'AEA représente le seul polymère matriciel intestino-résistant qui existe. De plus, il n'est pas absorbé par les muqueuses digestives.

1 - 1 - 2 - LE FUROSEMIDE

Définition et propriétés physico-chimiques: cf. Travaux antérieurs Chap. 4-1.

1 - 1 - 2 - 1 - Intérêts

Diurétique d'action rapide - effet en moins d'une heure après prise orale (13) - le furosémide présente néanmoins une cinétique particulière: bien qu'insoluble en milieu gastrique, différents travaux (34) notamment sur les rats ont montré que les meilleurs sites d'absorption du furosémide se trouvent au niveau de l'estomac et du duodénum (figure 22) alors qu'aucune absorption n'est observée au niveau du gros intestin. Le furosémide représente donc le parfait candidat pour un essai d'optimisation de la cinétique de dissolution.

1 - 1 - 3 - LES EXCIPIENTS

1 - 1 - 3 - 1 - Le phosphate dicalcique

Commercialisé sous le nom de A-Tab^R, le phosphate dicalcique est utilisé en tant que diluant de solubilité limitée.

1 - 1 - 3 - 2 - Le saccharose

Commercialisé sous le nom de Di-Pac^R, le saccharose est utilisé en tant que diluant soluble.

En faisant varier, lors de la formulation, les concentrations respectives des deux diluants, leur éventuelle influence sur la dissolution du principe actif doit pouvoir être mise en évidence.

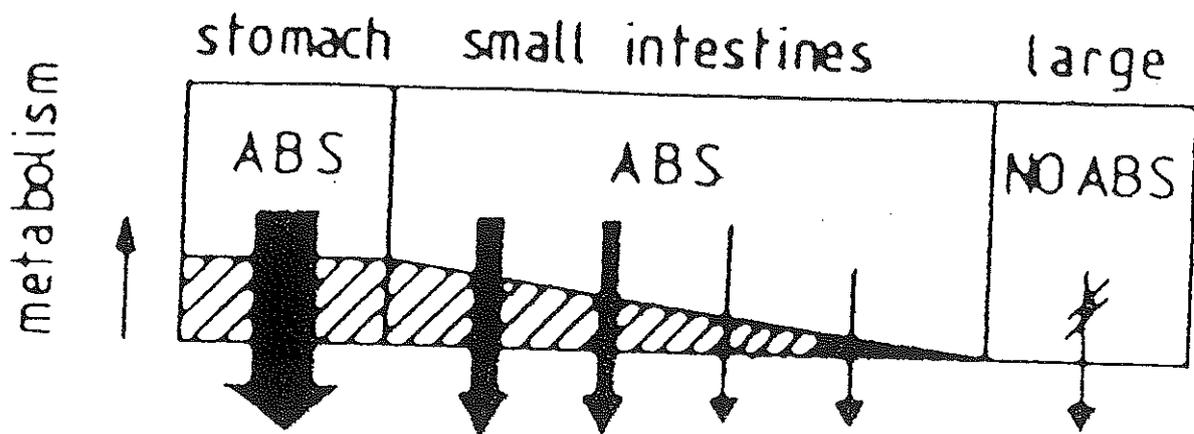


Figure 22

Absorption du furosémide au cours de son transit gastro-intestinal

1 - 1 - 3 - 3 - Les lubrifiants

Ils sont employés pour répondre aux contraintes de la compression directe (5). Il s'agit:

- de l'Aérosil
- du stéarate de magnésium
- à du talc

1 - 2 - FORMULATION DES COMPRIMÉS

Cinq formules de comprimés d'un poids unitaire de 500 mg sont préparées selon le tableau 3.

Pour chaque formule, 50 mg de furosémide sont utilisés par comprimé soit 10% en poids et le poids total de poudre mise en oeuvre est de 200 g. De plus, pour répondre aux exigences de la compression directe (3, 23), il est employé:

- 0,25% d'Aérosil soit 1,25 mg / comprimé
- 0,75% de stéarate de magnésium soit 3,75 mg / comprimé
- 1,50% de talc soit 7,5 mg / comprimé

L'influence de deux paramètres de formulation est envisagée: le taux de polymère Q et le rapport des proportions des deux diluants E. Afin de réaliser le minimum d'expériences, un plan d'analyse factorielle complet à deux facteurs et deux niveaux (plan factoriel 2^2) est construit selon le modèle représenté dans le tableau 4.

Ce plan nécessite la réalisation des quatre expériences aux niveaux extrêmes mentionnés: -1 ou +1 et d'une expérience de validation volontairement choisie au niveau médian 0. Le changement de variables entre les variables réelles R_i et codées X_i est donné par la formule suivante:

$$X_i = 2 \frac{R_i - (R_{\max} + R_{\min}) / 2}{R_{\max} - R_{\min}} \quad (\text{Eq. 5})$$

Cette équation devient dans le cas des deux variables X_1 et X_2 :

Formules	1	2	3	4	5
furosémide	50	50	50	50	50
AEA	100	300	100	300	200
Di-Pac	337,5	137,5	-	-	118,75
A-Tab	-	-	337,5	137,5	118,75
Aérosil	1,25	1,25	1,25	1,25	1,25
stéarate Mg	3,75	3,75	3,75	3,75	3,75
talc	7,50	7,50	7,50	7,50	7,50

Tableau 3

Composition des différentes formules en mg

formule n°	Variables		Valeurs réelles en %	
	X ₁	X ₂	Q	E
1	-1	-1	20	1
2	+1	-1	60	1
3	-1	+1	20	0
4	+1	+1	60	0
5	0	0	40	0,5

Tableau 4
Plan factoriel expérimental 2²

où: Q = taux d'AEA et $E = \frac{\text{Di-Pac}}{\text{Di-Pac} + \text{A-Tab}}$

$$X_1 = \frac{Q - 40}{20} \quad (\text{Eq. 6})$$

$$X_2 = 2 E - 1 \quad (\text{Eq. 7})$$

La figure 23 représente la composition centésimale des comprimés pour chacune des cinq formules.

1 - 3 - FABRICATION DES COMPRIMÉS

1 - 3 - 1 - BROYAGE DE L'AEA

Trois opérations successives furent nécessaires:

- Broyage préalable au broyeur à hélice Kenwood A788G afin de réduire la taille trop importante des grains.

- Affinage sur granulateur oscillant Erweka FGS muni successivement de grilles de mailles décroissantes:

1 mm

0,800 mm

0,630 mm

0,315 mm

- Tamisage sur une série de tamis à mailles décroissantes. Les valeurs obtenues sont répertoriées dans le tableau 5. Par transfert sur papier Gausso-logarithmique (figure 24), il est obtenu une granulométrie moyenne de 240 μm .

1 - 3 - 2 - MELANGE DES COMPOSANTS

Pour chaque formule, les différentes poudres sont tamisées à 500 μm puis mélangées au mélangeur Turbula pendant 15 minutes.

formule 1	PA	AEA	Di-Pac		
formule 2	PA	AEA		Di-Pac	
formule 3	PA	AEA	A-Tab		
formule 4	PA	AEA		A-Tab	
formule 5	PA	AEA	Di-Pac	A-Tab	Lubrifiants

Figure 23
Composition centésimale des comprimés
pour chacune des cinq formules

Mesures	Refus (g)	Refus cumulés (%)
500 μm	1,32	1,32
400 μm	5,91	7,23
315 μm	26,78	34,01
250 μm	31,12	65,13
200 μm	11,64	76,77
160 μm	4,10	80,87
125 μm	8,71	89,58
fond	10,45	100,03

Tableau 5
AEA obtenu après calibrage

Refus cumulés (%)

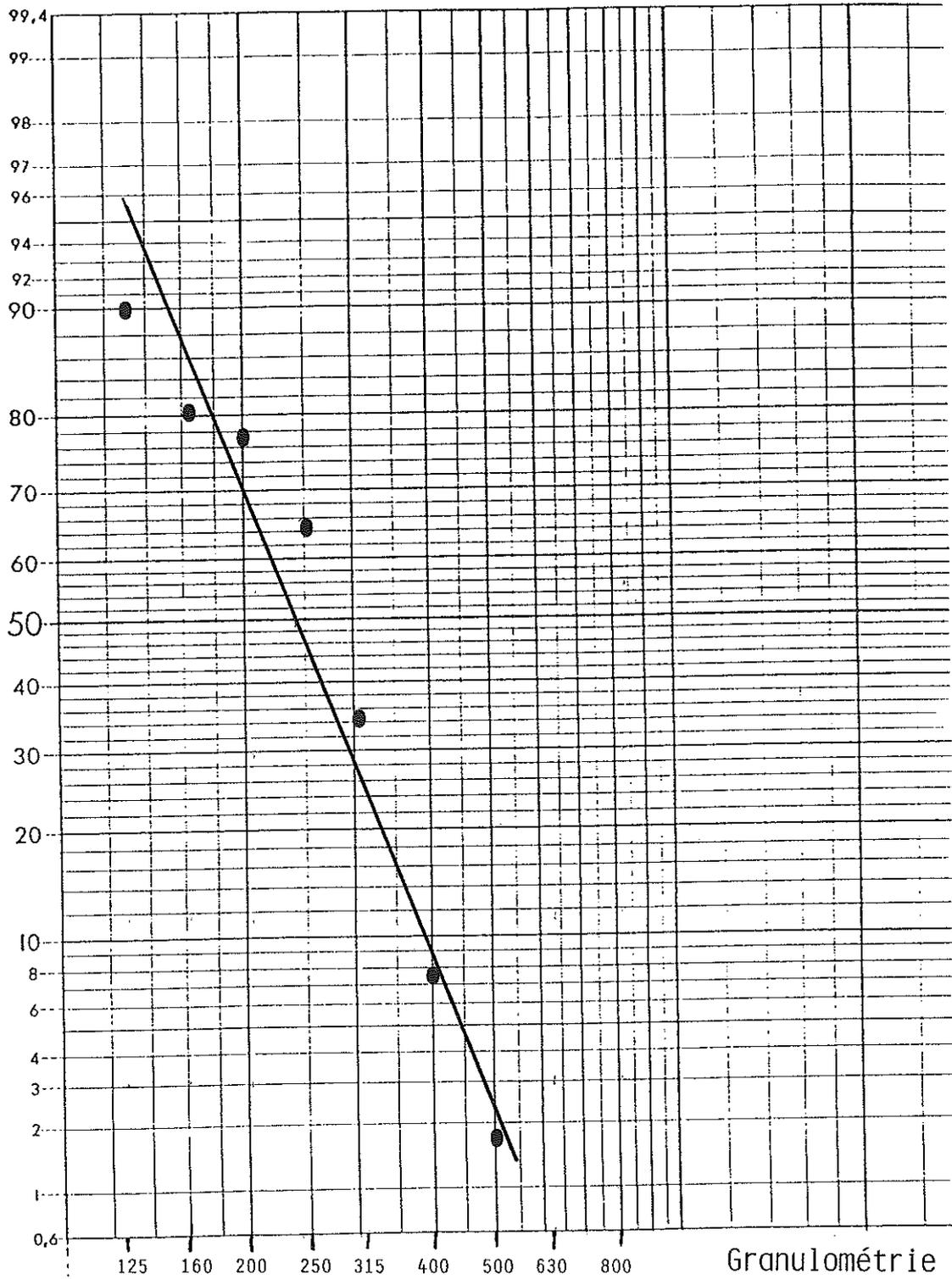


Figure 24

Détermination de la granulométrie
moyenne de l'AEA

1 - 3 - 3 - COMPRESSION DIRECTE

La compression directe est faite sur machine à comprimer alternative équipée de poinçons plats sans chanfrein de 12 mm de diamètre. Pour chaque formule, la compression est effectuée à la dureté de 100 ± 10 N.

1 - 4 - ESSAIS DE DISSOLUTION ET D'EROSION

Les comprimés précédemment fabriqués sont soumis à des essais de dissolution de façon à apprécier l'influence du taux de polymère sur la disponibilité "in vitro" du furosémide.

L'étude de l'érosion des matrices est effectuée à l'aide du même appareillage selon un protocole particulier. Elle permet d'apprécier la désagrégation partielle ou totale des matrices qui se produit au cours des essais de dissolution.

1 - 4 - 1 - APPAREILLAGE

1 - 4 - 1 - 1 - PALETTE TOURNANTE

Une partie des essais de dissolution est réalisée à l'aide de l'appareil Dissolutest Prolabo (7, 12, 23) répondant aux normes de la Pharmacopée française (28). Les réacteurs, thermostatés à $37 \pm 1^\circ\text{C}$, renferment un litre de milieu de dissolution et la vitesse de rotation des pales est fixée à 100 tr/mn.

1 - 4 - 1 - 2 - FLUX CONTINU

La seconde partie des essais est réalisée à l'aide de cellules à flux continu ascendant sans recyclage du milieu de dissolution. Le comprimé à étudier est placé dans la cellule de dissolution

délimitée par deux filtres en verre fritté. La circulation du liquide de dissolution est assurée par une pompe péristaltique dont le débit est réglé sur différentes valeurs. La cellule est immergée dans un bain thermostaté à $37 \pm 1^\circ\text{C}$. (figure 25)

La cellule à flux continu présente certains avantages par rapport à la méthode précédente (7):

- la dissolution sans recyclage du milieu d'épreuve permet, dans le cas de principes actifs peu solubles comme le furosémide, de respecter les conditions sink.
- il est aisé de réaliser un gradient de pH, simplement en changeant le milieu de dissolution en amont de la cellule.

Toutefois, elle présente également quelques inconvénients (7):

- l'obstruction des dispositifs de filtration du soluté peut affecter le bon écoulement du milieu de dissolution.
- un débit important du liquide peut provoquer une turbulence dans la cellule, modifiant ainsi la libération du principe actif.

1 - 4 - 2 - MILIEU DE DISSOLUTION

D'une part, les solubilités de l'AEA et du furosémide étant variables en fonction du pH et dans un souci d'ordre physiologique d'autre part, les milieux gastrique et intestinal artificiels, dépourvus d'enzymes, de la Pharmacopée américaine (33) sont utilisés. Leurs compositions répondent aux formules suivantes:

- Milieu gastrique artificiel de pH $1,2 \pm 0,1$:

Na Cl	2 g
H Cl	7 ml
Eau distillée q.s.	1000 ml

- Milieu intestinal artificiel de pH $7,5 \pm 0,1$:

$\text{K H}_2\text{PO}_4$	6,8 g
Na OH 0,2 N	190 ml
Eau distillée q.s.	1000 ml

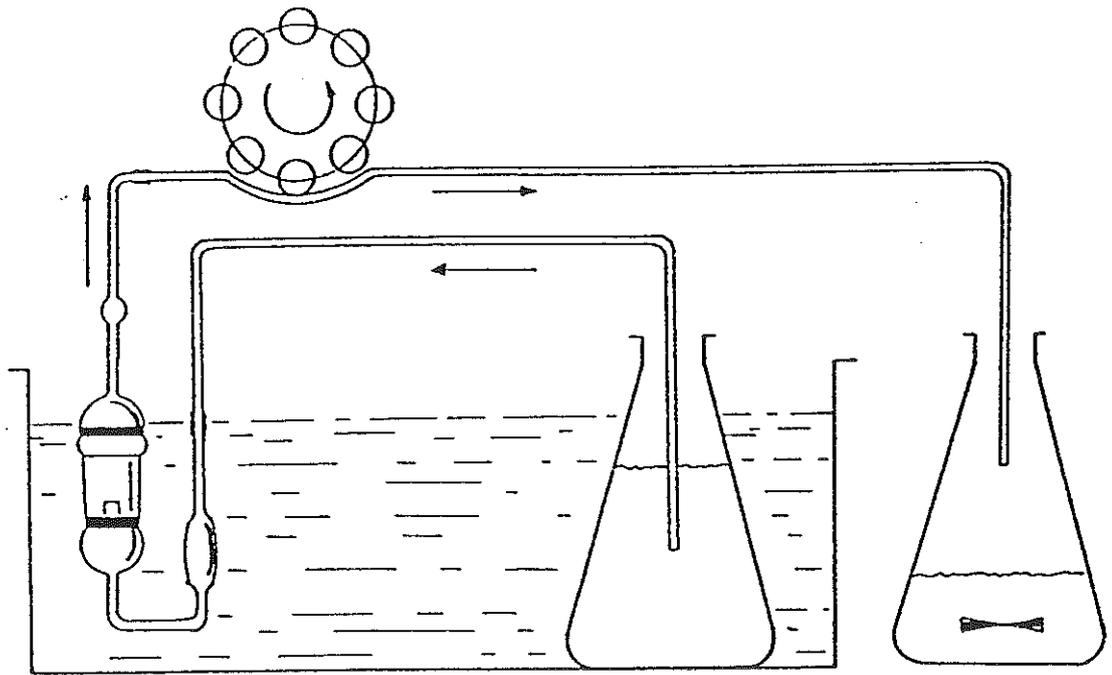


Figure 25

Appareillage de dissolution

1 - 4 - 3 - PROTOCOLE DES ESSAIS1 - 4 - 3 - 1 - EROSION

Il s'agit en fait ici d'un essai préliminaire à l'étude de la dissolution. Effectué selon les mêmes conditions que les essais de dissolution, il permet d'observer l'évolution du squelette matriciel placé au sein du liquide de libération et de prévoir la chronologie des prélèvements à effectuer lors des cinétiques de libération.

Pour ce faire, cinq comprimés correspondant aux cinq formules effectuées sont placés respectivement dans cinq réacteurs thermostatés du Dissolutest. L'étude dure huit heures à raison d'une heure à pH 1,2 et des sept heures suivantes à pH 7,5. Les résultats obtenus (tableau 6) montrent que la formule 1 renfermant 20% d'AEA et 67,5% de saccharose soluble se délite entièrement en une heure alors que les autres formules résistent aux huit heures que dure l'essai. Les comprimés obtenus à la fin de l'essai ont une taille considérablement réduite mais présentent toujours le même aspect de surface qu'initialement.

1 - 4 - 3 - 2 - DISSOLUTION1 - 4 - 3 - 2 - 1 - Appareil à palette tournante

Pour chacune des cinq formules, six comprimés sont placés au fond des cuves thermostatées à $37 \pm 1^\circ\text{C}$. Pendant la première heure, le milieu de dissolution est le milieu gastrique artificiel de pH 1,2 puis il est remplacé pour les sept heures suivantes par le milieu intestinal artificiel de pH 7,5.

Cinq ml du milieu de dissolution sont prélevés et filtrés automatiquement toutes les 15 mn pendant la première et la deuxième heure pour la formule 1, pendant une heure pour les quatre autres formules puis toutes les 30 mn pendant les deuxième et troisième heures et enfin toutes les heures pendant les cinq dernières heures. Chaque prélèvement est compensé par l'addition automatique d'une même quantité de milieu neuf.

Le furosémide est dosé à l'aide d'un spectrophotomètre UV à 333 nm. Les résultats présentés correspondent aux moyennes des six essais.

Temps (h)	Série 1	Série 2	Série 3	Série 4	Série 5
0,25	-	-	-	-	-
0,50	+	-	-	-	-
0,75	++	-	-	-	-
1	++++	-	-	-	+
1,50		+	-	-	+
2		+	+	+	+
2,50		+	+	+	+
3		+	+	+	++
3,50		+	+	+	++
4		+	++	+	++
4,50		++	++	+	++
5		++	++	+	+++
5,50		++	++	+	+++
6		++	++	++	+++
6,50		++	++	++	+++
7		++	++	++	+++
7,50		++	+++	++	+++
8		++	+++	++	+++

- Aucune érosion visible
+ Première diminution observée
++ Taille réduite de moitié
+++ Taille réduite des deux tiers
++++ Désagrégation complète du comprimé

Tableau 6
Evolution de l'érosion des comprimés

1 - 4 - 3 - 2 - 2 - Cellule à flux continu

Quatre types d'essais sont effectués pour chacune des cinq formules de comprimés. Les résultats obtenus correspondent, ici, à la moyenne de trois mesures pour chaque formule.

1 - 4 - 3 - 2 - 2 - 1 - Méthode séquentielle

Comme précédemment, le milieu de dissolution est constitué la première heure par le milieu gastrique artificiel de la Pharmacopée américaine puis, pour les sept heures suivantes, par le milieu intestinal artificiel. Le débit de la pompe péristaltique est fixé à 140 ml/heure. Le milieu de dissolution est récolté dans des piluliers à la sortie des cellules selon la même chronologie que précédemment (cf. Chap. 1-4-3-2-1) et le dosage du furosémide est toujours effectué par spectrophotométrie UV à 333 nm.

1 - 4 - 3 - 2 - 2 - 2 - Half-change

Cette méthode permet d'obtenir un gradient de pH plus proche de la physiologie digestive. Elle consiste à changer par moitié la composition du liquide de dissolution et ceci toutes les heures, en ajoutant, à chaque fois, un demi volume de liquide intestinal. Le tableau 7 résume les manipulations effectuées et indique, pour chaque heure, les valeurs du pH obtenu.

Trois types d'essais sont effectués en utilisant cette méthode. Tout d'abord, au même débit que précédemment: 140 ml/h puis, en portant le débit successivement à 800 ml/h et à 2000 ml/h. Le tableau 8 présente les horaires de prélèvement en fonction de la formule testée et, en regard, le gradient de pH obtenu.

Le furosémide est dosé comme précédemment par spectrophotométrie UV à 333 nm et les résultats obtenus résultent de la moyenne de trois cellules de dissolution pour chaque formule de comprimés.

Temps (h)	Composition du mélange	Milieu obtenu	pH
0	A		1,2
1	1/2 A + 1/2 B	C	2,0
2	1/2 C + 1/2 B	D	6,4
3	1/2 D + 1/2 B	E	7,0
4	1/2 E + 1/2 B	F	7,2
5	1/2 F + 1/2 B	G	7,3
6	1/2 G + 1/2 B	H	7,4
7	1/2 H + 1/2 B	I	7,45

A = milieu gastrique à pH 1,2

B = milieu intestinal à pH 7,5

Tableau 7

Gradient de pH selon la méthode du changement par moitié "half-change"

pH	formule 1	formules 2,3,4 et 5
1,2	15 mn 30 mn 45 mn 1 h	30 mn 1 h
2,0	1 h 30 2 h	1 h 30 2 h
6,4	3 h	2 h 30 3 h
7,0	4 h	4 h
7,2	5 h	5 h
7,3	6 h	6 h
7,4	7 h	7 h
7,45	8 h	8 h

Tableau 8
Horaire des prélèvements

2 - ETUDE DES CINÉTIQUES DE LIBÉRATION

L'étude des cinétiques de libération du furosémide à partir des comprimés réalisés comprend deux parties:

- tout d'abord, une analyse descriptive des cinétiques de libération obtenues,
- ensuite, une étude du mécanisme de libération fondée sur la linéarisation des cinétiques obtenues.

2 - 1 - ANALYSE DESCRIPTIVE DES CINÉTIQUES DE LIBÉRATION

Les résultats des essais de dissolution peuvent être regroupés en deux catégories:

- ceux obtenus selon chaque type de méthode utilisée,
- et ceux obtenus par comparaison entre ces différentes méthodes.

Pour chacune des méthodes utilisées, les résultats sont exposés en envisageant successivement l'influence du taux de polymère et celle de la présence d'un excipient soluble ou insoluble.

Les résultats, exprimés en pourcentage de principe actif libéré, permettent de tracer, en fonction du temps, les cinétiques de libération.

2 - 1 - 1 - ANALYSE DESCRIPTIVE DES CINQ METHODES UTILISEES

2 - 1 - 1 - 1 - METHODE DE LA PALETTE TOURNANTE

Les quantités de principe actif libérées à partir de la méthode de la palette tournante sont indiquées sur le tableau 9 et représentées sur la figure 26.

Temps (h)	% de furosémide dissous				
	série 1	série 2	série 3	série 4	série 5
0,25	13,28				
0,50	24,47	10,39	5,49	8,42	7,55
0,75	32,81				
1	36,41	25,77	13,38	19,62	23,05
1,25	38,46				
1,50	39,67	31,91	23,16	26,96	30,86
1,75	40,47				
2	40,82	37,49	30,82	33,35	36,52
2,50			78,17	44,16	42,18
3		58,88	80,41	43,70	42,20
4		58,22	78,74	44,37	42,57
5		57,50	77,43		
6		57,70	76,98	44,84	42,96
7		58,15	76,75		
8		58,25	76,47	45,12	43,25

Tableau 9
Quantités de furosémide libérées dans le cas de
la méthode à la palette tournante

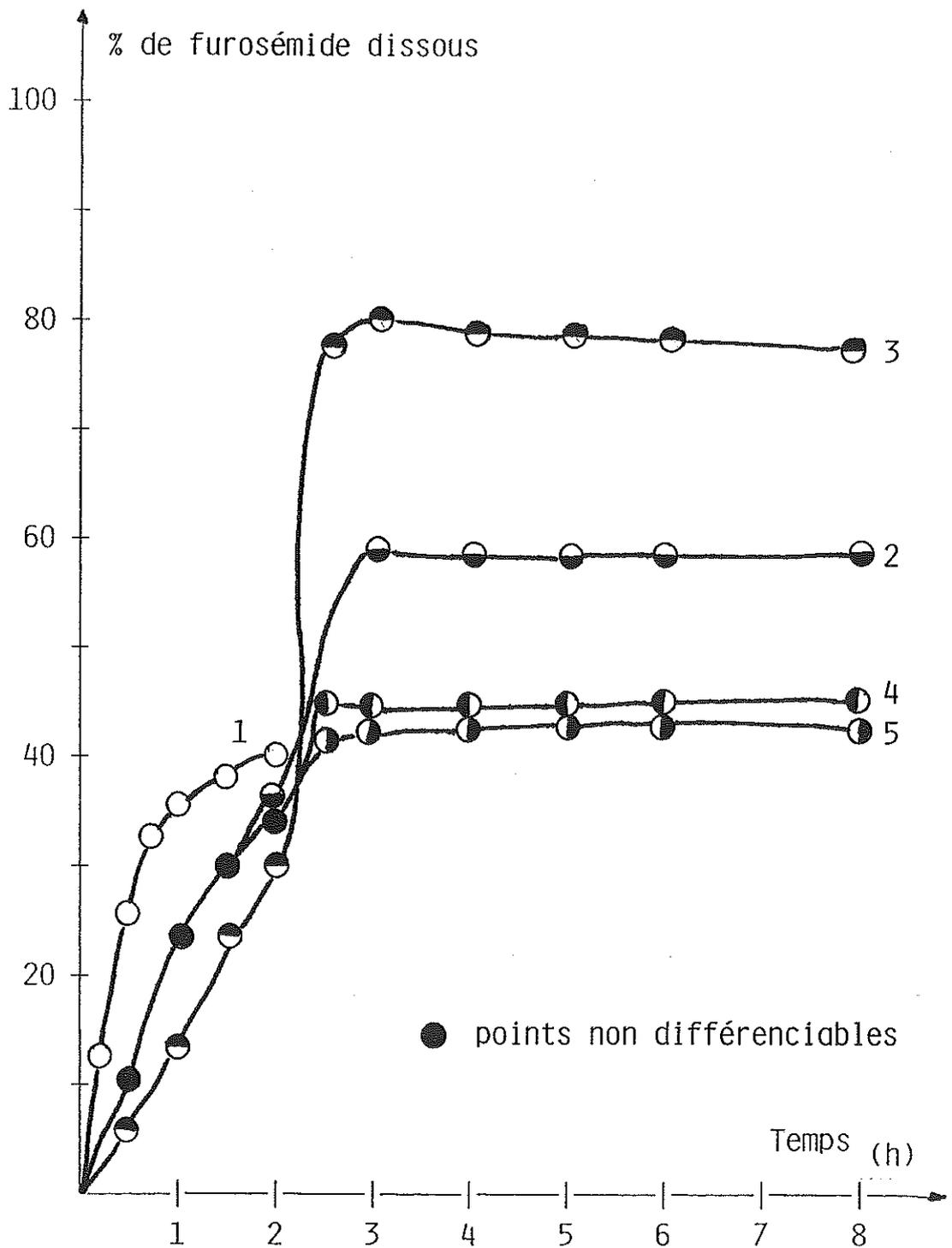


Figure 26
Cinétiques de libération du furosémide
par la méthode de la palette tournante

2 - 1 - 1 - 1 - 1 - Influence du taux d'AEA

La comparaison des courbes 3 et 4 montre que l'augmentation du taux d'AEA entraîne une diminution de la libération du principe actif.

2 - 1 - 1 - 1 - 2 - Influence de la nature de l'excipient

La nature de l'excipient tient un rôle prépondérant comme le montre la différence existant entre les courbes 1 et 3: une grande quantité d'agent soluble - 67,5% de Di-Pac - entraîne une désagrégation complète du comprimé en une heure et un plateau de dissolution du furosémide en deux heures. La faible valeur obtenue illustre parfaitement l'absence des conditions "sink" dans cette méthode de dissolution.

L'observation des courbes 2 et 4 montre, que même pour un faible pourcentage d'excipient - 27,5% - la quantité maximale dissoute de furosémide est nettement plus grande lorsque l'excipient est soluble.

2 - 1 - 1 - 2 - CELLULE A FLUX CONTINU2 - 1 - 1 - 2 - 1 - Méthode séquentielle

Le tableau 10 et la figure 27 indiquent les quantités de furosémide libérées.

2 - 1 - 1 - 2 - 1 - 1 - Influence du taux d'AEA

L'augmentation du taux d'AEA entraîne une diminution de la quantité de furosémide libérée.

2 - 1 - 1 - 2 - 1 - 2 - Influence de la nature de l'excipient

La présence de Di-Pac (excipient soluble) augmente la libération du furosémide par rapport aux formes contenant de l'A-Tab (excipient insoluble).

Temps (h)	% de furosémide dissous				
	série 1	série 2	série 3	série 4	série 5
0,25	0,45				
0,50	1,18	0,72	0,44	0,52	0,58
0,75	1,89				
1	2,49	1,67	1,09	1,35	1,60
1,25	4,43		3,04	3,83	3,70
1,50	53,50	16,18	12,05	12,34	18,80
1,75	65,02				
2	71,53	21,04	16,43	15,54	25,74
2,50		22,58	18,80	17,08	28,63
3	81,28	23,26	20,76	18,17	30,10
4	85,25	24,60		19,63	31,66
5		25,88	26,36		
6	87,43	26,82		21,15	33,70
7		27,31	29,74		
8	89,56	27,62	31,17	22,27	35,03

Tableau 10

Quantités de furosémide libérées dans le cas de la
méthode séquentielle en flux continu: 140 ml/h

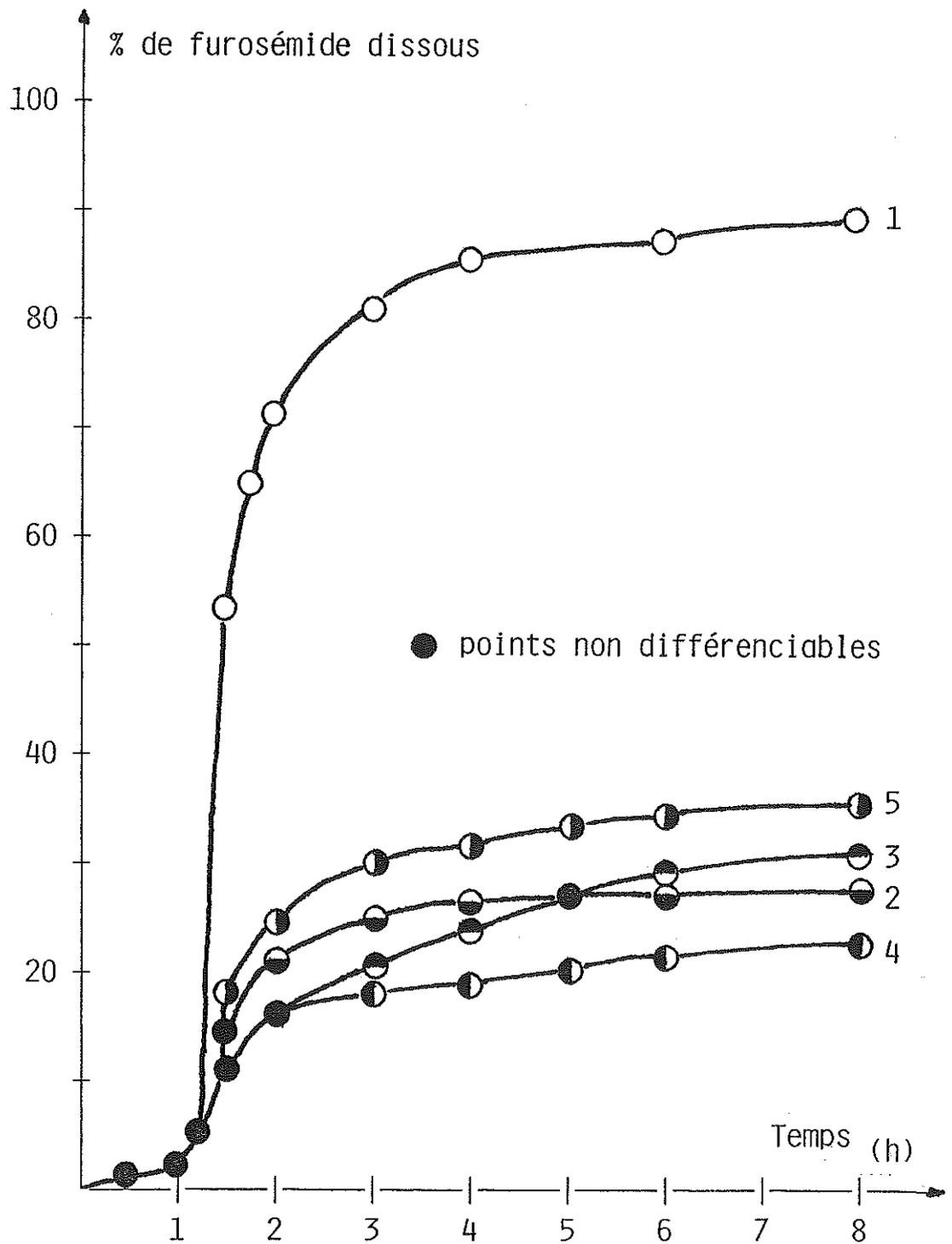


Figure 27

Cinétiques de libération du furosémide par la méthode
de la cellule à flux continu en mode séquentiel

2 - 1 - 1 - 2 - 2 - Half-change

2 - 1 - 1 - 2 - 2 - 1 - Débit faible: 140 ml/h

Les quantités de furosémide libérées par la méthode du Half-change à faible débit sont indiquées dans le tableau 11 et représentées en fonction du temps sur la figure 28.

2 - 1 - 1 - 2 - 2 - 1 - 1 - Influence du taux d'AEA

Des différences significatives entre les cinq formules de comprimés n'apparaissent qu'à partir de la quatrième heure: le débit trop faible ne permet pas une dissolution suffisante du furosémide libéré de la matrice pendant les premières heures. Les courbes sigmoïdes obtenues montrent un phénomène de saturation en début d'expérience. Puis, la solubilité du furosémide s'accroissant avec l'augmentation du pH, il apparaît les mêmes phénomènes que ceux décrits lors des méthodes précédentes, à savoir qu'une augmentation du taux d'AEA entraîne une diminution de la quantité de furosémide libéré.

2 - 1 - 1 - 2 - 2 - 1 - 2 - Influence de la nature de l'excipient

Selon la solubilité de l'excipient, ce dernier accélère ou retarde la libération du furosémide exactement dans le même sens que précédemment.

2 - 1 - 1 - 2 - 2 - 2 - Débit moyen: 800 ml/h

Les résultats obtenus au cours de ces essais sont indiqués sur le tableau 12 et la figure 29.

L'examen des courbes montre un net décrochement à partir de la troisième heure provenant là encore d'une saturation du milieu en furosémide libéré par la matrice. Il faut également noter que la totalité du furosémide contenue dans les comprimés de la formule 1 est dissoute à partir de la cinquième heure alors que les comprimés sont entièrement délités dès la fin de la première heure.

Temps (h)	% de furosémide dissous				
	série 1	série 2	série 3	série 4	série 5
0,25	1,77				
0,50	3,83	1,69	0,81	1,41	1,36
0,75	5,79				
1	7,63	4,43	2,23	3,24	3,88
1,25	9,06				
1,50	10,95	7,49	4,81	5,92	6,69
1,75	12,18				
2	13,56	10,75	8,24	9,51	10,13
2,50	16,07	14,29	11,69	12,88	14,09
3	18,40	18,20	15,35	17,13	17,76
4	62,00	49,07	59,35	43,06	57,88
5		65,89	76,48	54,45	67,44
6	92,09	74,19	82,50	60,56	71,17
7					
8	96,00	83,69	89,09	65,89	75,19

Tableau 11

Quantités de furosémide libérées dans le cas de
la méthode du Half-change à faible débit: 140 ml/h

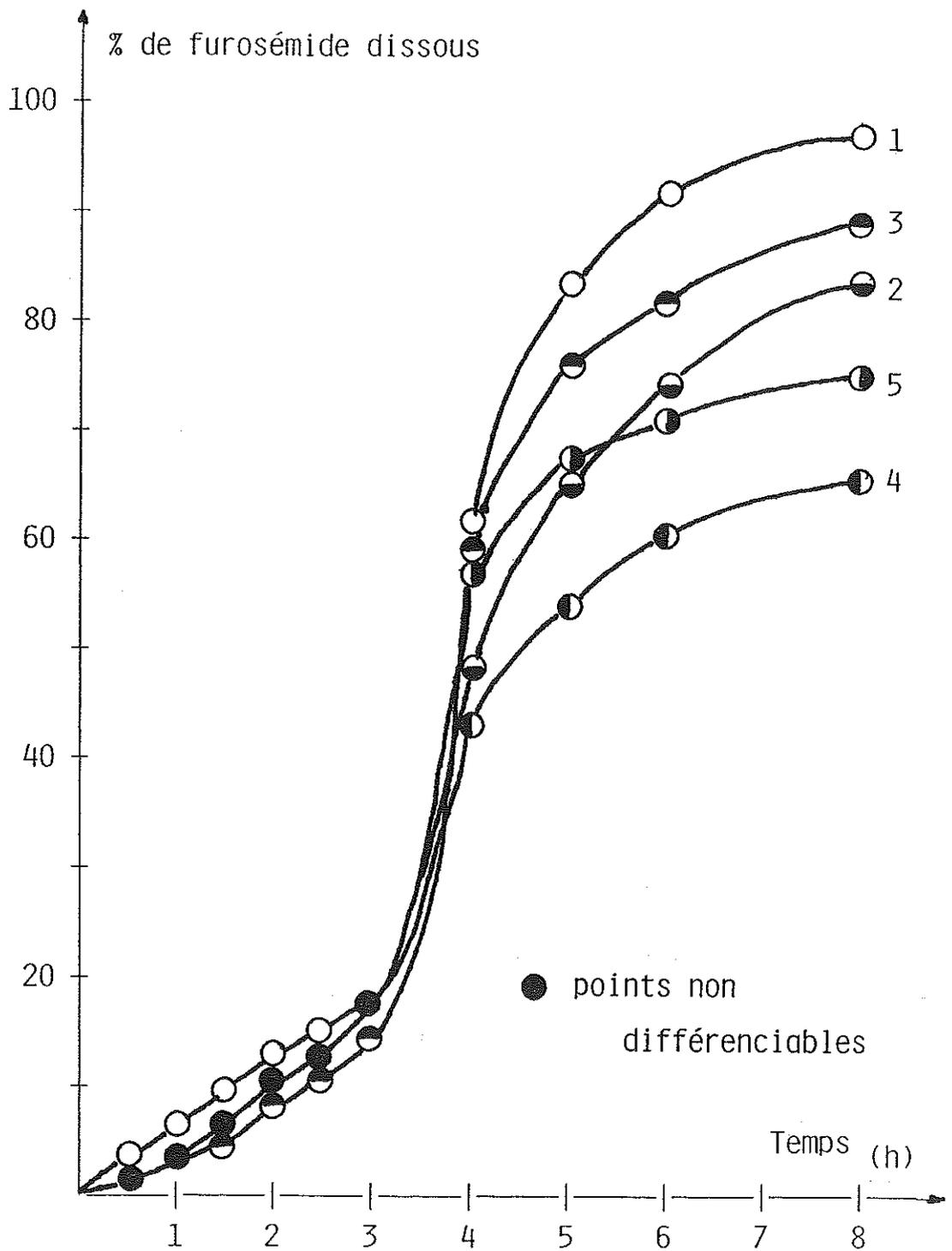


Figure 28

Cinétiques de libération du furosémide par la méthode
du Half-change à faible débit: 140 ml/h

Temps (h)	% de furosémide dissous				
	série 1	série 2	série 3	série 4	série 5
0,25	3,91				
0,50	8,85	4,55	2,55		
0,75	15,18				
1	20,93	11,99	6,24		
1,25	26,71				
1,50	33,08	20,56	12,71		
1,75	39,17				
2	42,95	29,66	19,22		
2,50	49,09	38,49	27,13		
3	55,49	47,01	34,96		
4	93,40	75,71	79,53		
5	99,89	79,85	86,79		
6		82,60	90,36		
7		84,20	92,47		
8		85,65	93,61		

Tableau 12

Quantités de furosémide libérées dans le cas de la
méthode du Half-change à débit moyen: 800 ml/h

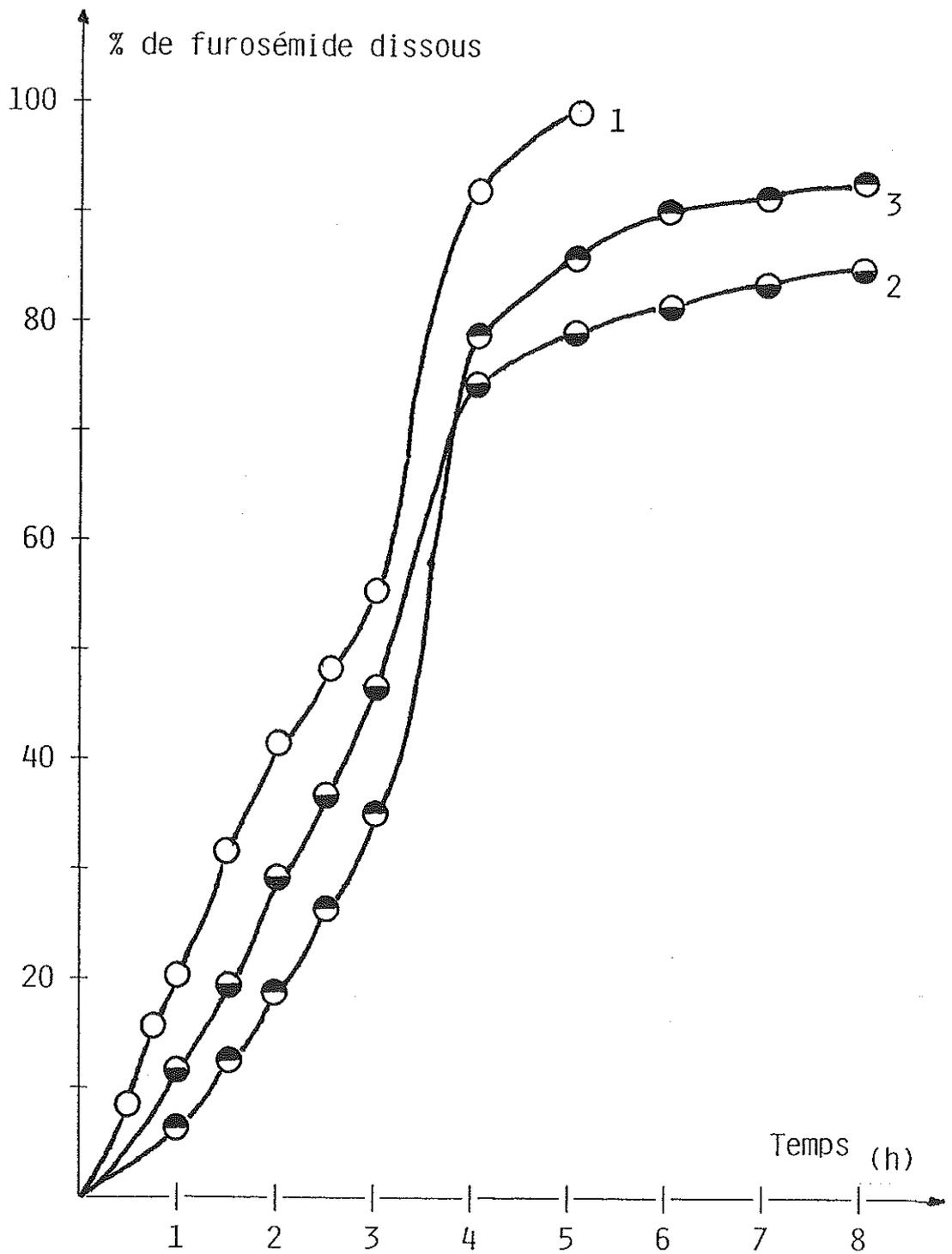


Figure 29

Cinétiques de libération du furosémide par la méthode
du Half-change à débit moyen: 800 ml/h

2 - 1 - 1 - 2 - 2 - 2 - 1 - Influence du taux d'AEA

L'augmentation du taux d'AEA se traduit par une diminution de la libération du furosémide.

2 - 1 - 1 - 2 - 2 - 3 - Débit fort: 2000 ml/h

Les quantités de furosémide libérées par la méthode du Half-change à fort débit sont indiquées dans le tableau 13 et représentées en fonction du temps sur la figure 30.

L'examen de la figure 30 montre un redressement des courbes avec une libération à 100% du furosémide sauf dans le cas de la formule 4. La formule 1 permet la dissolution de 95% du furosémide en trois heures.

L'utilisation d'un tel débit a donc permis de supprimer le phénomène de saturation en furosémide du milieu de dissolution et d'améliorer sensiblement les cinétiques de libération.

2 - 1 - 1 - 2 - 2 - 3 - 1 - Influence du taux d'AEA

La comparaison des courbes 1 et 2 et des courbes 3 et 4 permet de dire que l'augmentation du taux d'AEA entraîne un ralentissement de la libération du furosémide.

2 - 1 - 1 - 2 - 2 - 3 - 2 - Influence de la nature de l'excipient

Le Di-Pac (saccharose soluble) permet, quelque soit sa concentration, une accélération de la dissolution du furosémide par rapport à l'A-Tab (phosphate dicalcique insoluble).

2 - 1 - 2 - COMPARAISON DES DIFFERENTES METHODES UTILISEES

Les comparaisons des différentes méthodes utilisées précédemment sont effectuées à l'aide des formules 1 et 2. Elles portent sur l'appareillage, sur la technique de dissolution et sur le débit utilisé avec la méthode du Half-change.

Temps (h)	% de furosémide dissous				
	série 1	série 2	série 3	série 4	série 5
0,25	9,20				
0,50	24,36	9,10	2,31	7,92	7,04
0,75	38,00				
1	48,22	21,38	11,56	19,63	19,06
1,25	59,35				
1,50	68,52	35,91	24,05	33,36	32,44
1,75	75,89				
2	81,54	50,63	37,98	48,76	45,21
2,50	88,91	63,33	48,46	60,51	55,48
3	94,53	72,60	56,97	66,48	63,53
4	97,89	86,52	72,00	75,04	80,05
5	99,98	96,16	84,51	79,96	91,56
6		99,63	93,53	83,40	98,31
7			98,93	84,24	99,56
8			100,87	84,52	

Tableau 13

Quantités de furosémide libérées dans le cas de la
méthode du Half-change à débit fort: 2000 ml/h

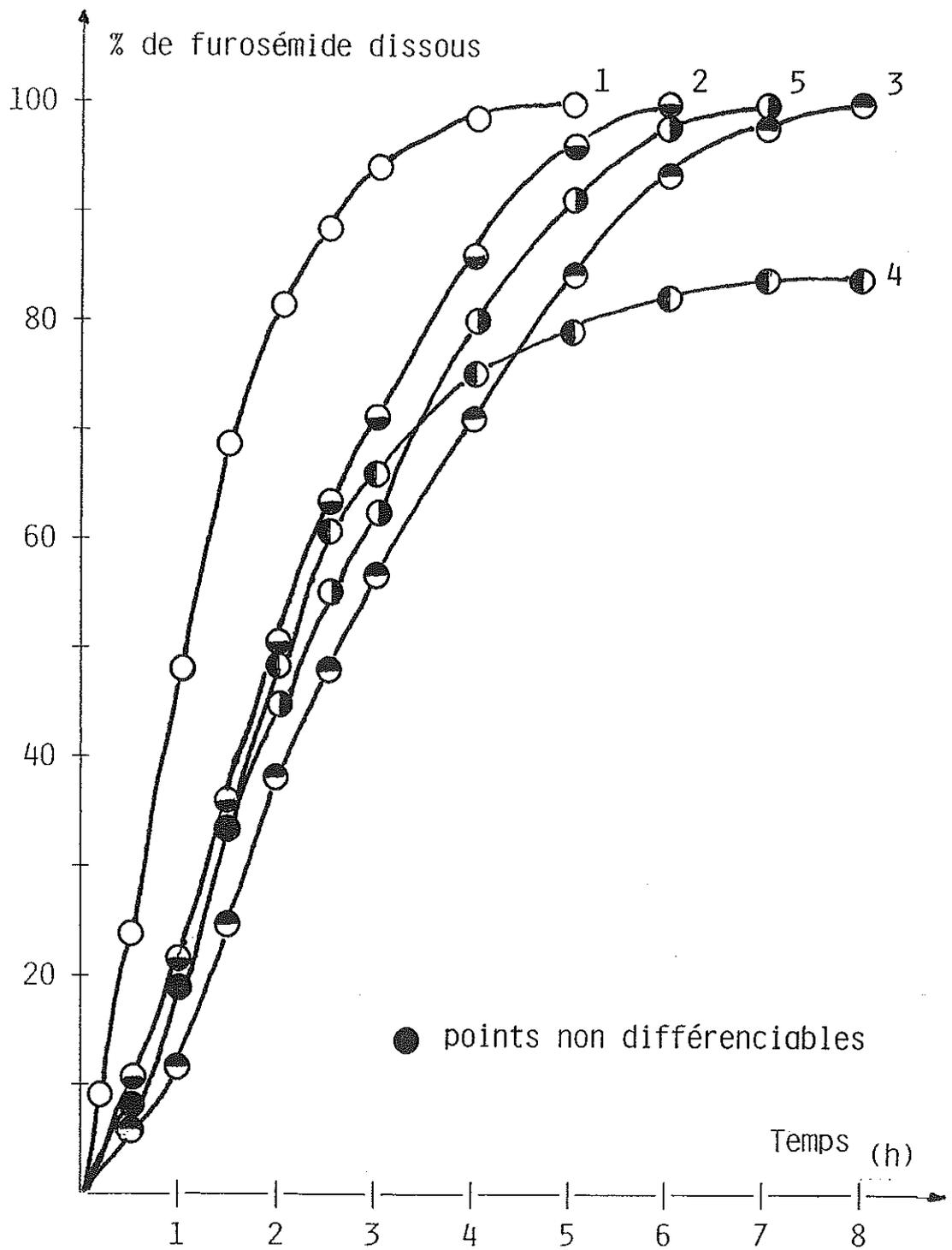


Figure 30

Cinétiques de libération du furosémide par la méthode
du Half-change à fort débit: 2000 ml/h

2 - 1 - 2 - 1 - COMPARAISON DU TYPE D'APPAREILLAGE UTILISE

La figure 31 permet de visualiser l'évolution des cinétiques de dissolution du furosémide en fonction du type d'appareil utilisé:

- appareil à palette tournante
- cellule à flux continu

Cette comparaison porte sur la formule 2.

L'appareil à palette tournante (Dissolutest) donne un plateau à partir de la troisième heure et ne permet pas d'apprécier la totalité du furosémide dissous. Ceci est dû au changement de milieu, effectué à la fin de la première heure, qui entraîne une perte conséquente de furosémide libéré de la matrice mais non encore dissous.

La cellule à flux continu, en mode séquentiel, présente l'avantage de ne pas générer de pertes mais provoque en revanche un phénomène de saturation visualisé par le décrochement brusque de la proportion dissoute dès que le pH atteint une valeur plus propice à la dissolution du furosémide précédemment libéré de la matrice.

2 - 1 - 2 - 2 - COMPARAISON DE LA TECHNIQUE DE DISSOLUTION

La formule 1 (figure 32) et la formule 2 (figure 33) permettent d'illustrer la comparaison entre la méthode du Half-change à faible débit et la méthode séquentielle. Le débit étant le même, 140 ml/h, tout au long des essais, les courbes de la figure 32 peuvent être divisées en trois périodes: de 0 à 1 h, de 1 à 5 h 30 et de 5 h 30 à 8 h.

- Pendant la première période, le milieu étant le même, les différences minimales apparaissant ne peuvent être expliquées que par des variations expérimentales.

- De la première à la cinquième heure, les valeurs du pH évoluant différemment d'une méthode à l'autre, permettent d'expliquer les variations relevées entre les deux courbes: la méthode du Half-change ne donnant un pH favorable à la dissolution du furosémide qu'à partir de la troisième heure, est à l'origine, dans un premier temps, d'une augmentation limitée du taux de furosémide dissous puis, à partir de cette troisième heure, de la dissolution soudaine du principe actif libéré auparavant. Les mêmes observations peuvent être faites au sujet de la méthode séquentielle mais avec un décalage de deux heures dû au chan-

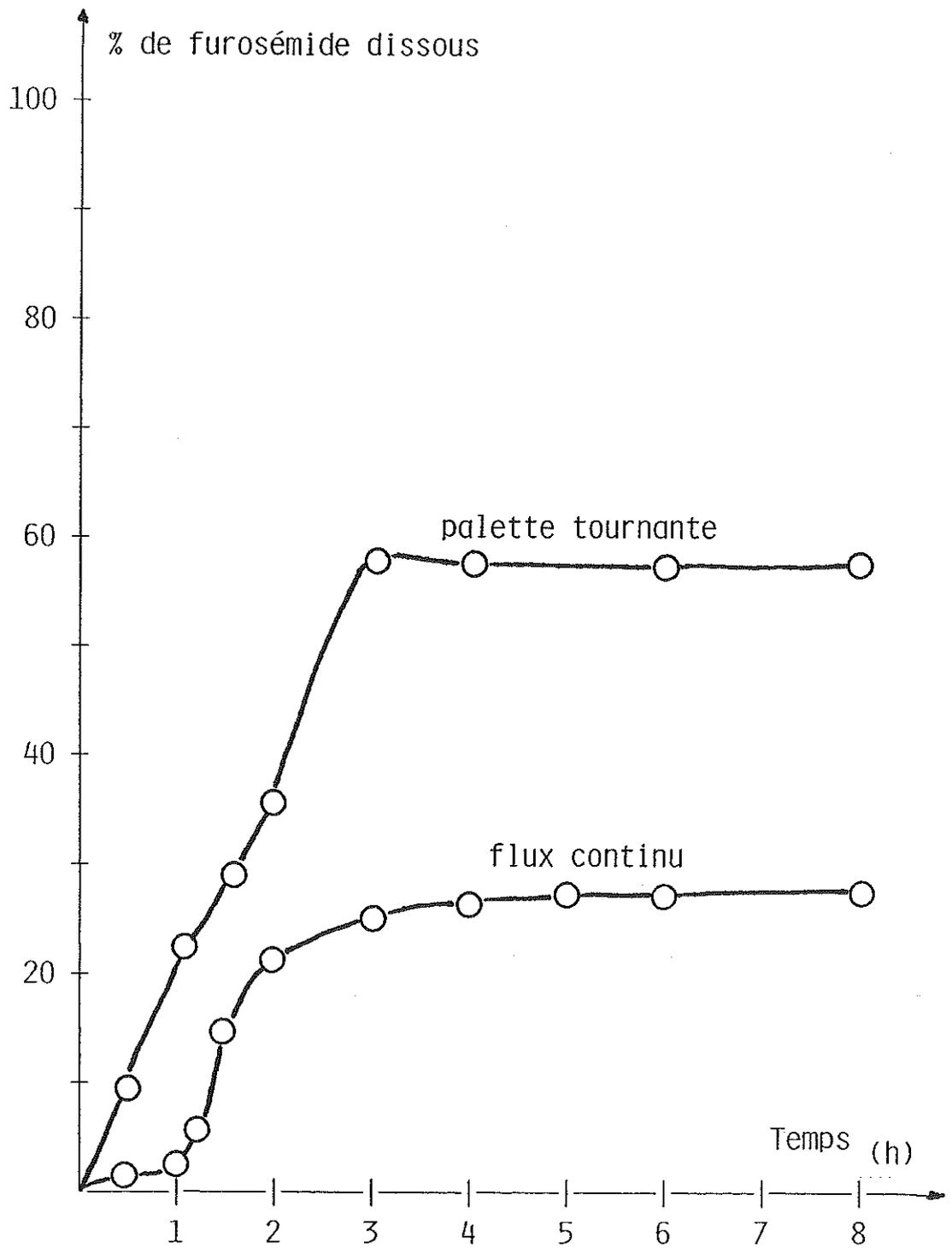


Figure 31
Cinétiques de dissolution de la formule 2
en fonction de l'appareillage

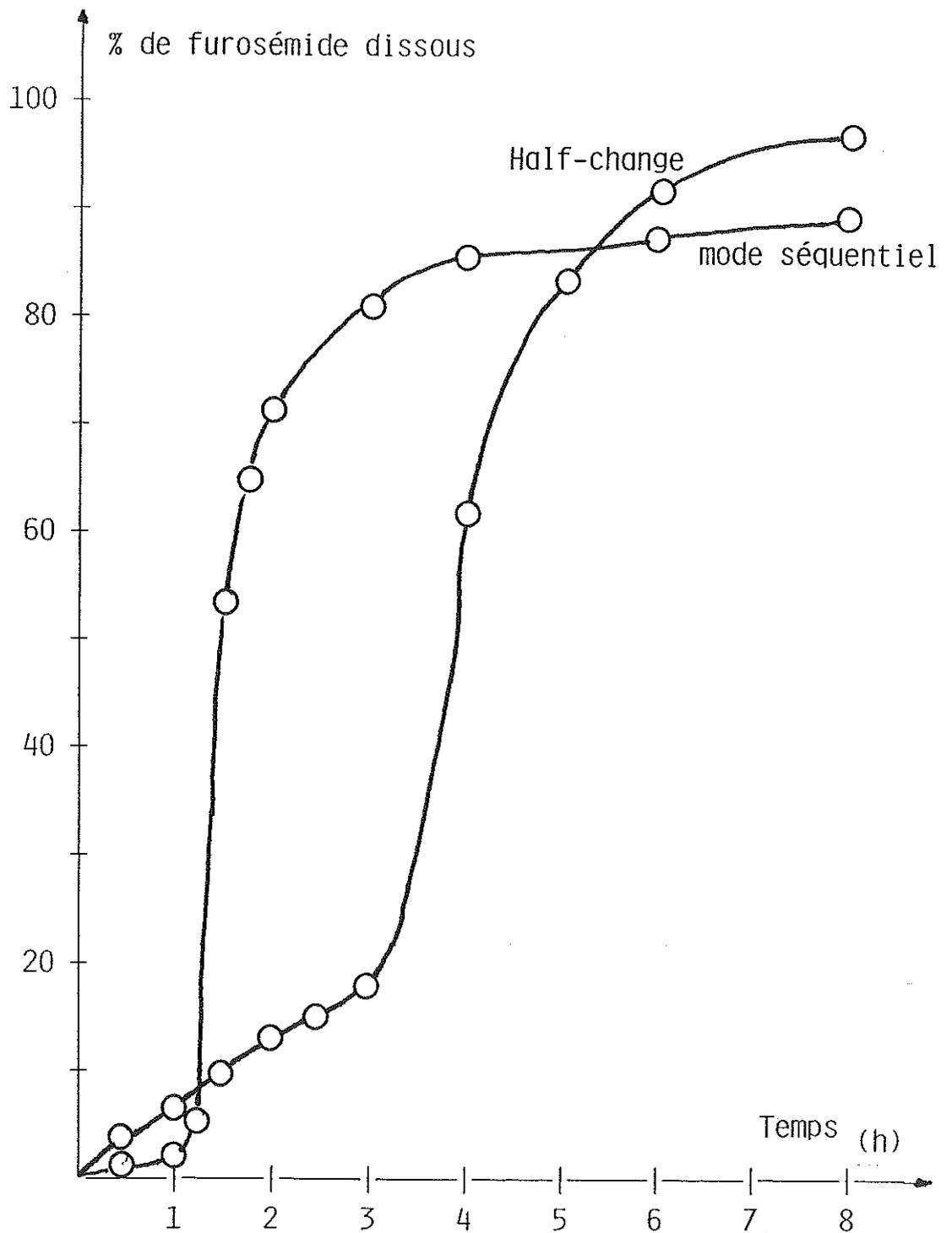


Figure 32

Cinétiques de dissolution de la formule 1
en fonction de la technique de dissolution

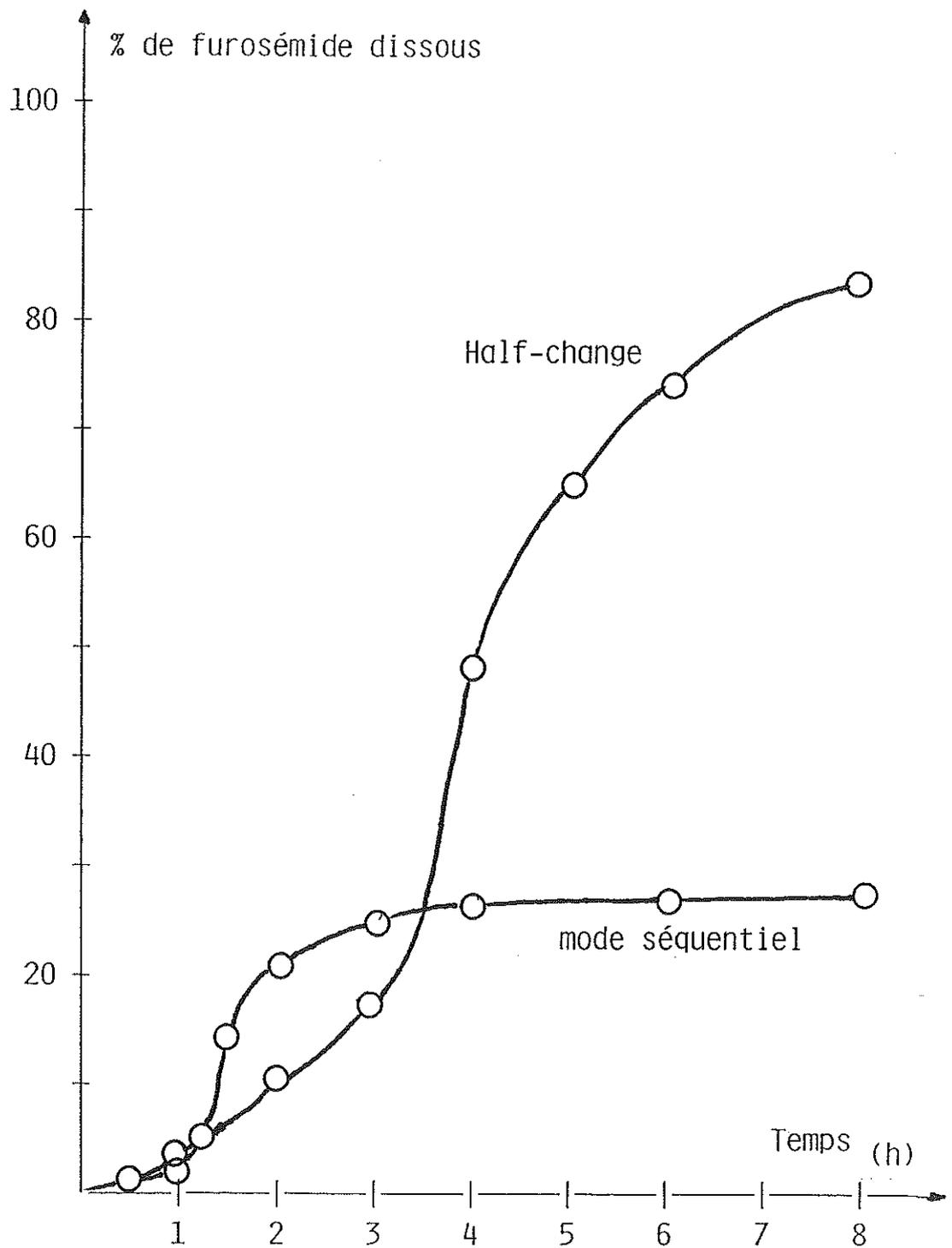


Figure 33

Cinétiques de dissolution de la formule 2
en fonction de la technique de dissolution

gement de milieu dès la fin de la première heure.

- A partir de la cinquième heure, les différences observées entre les deux courbes proviennent du fait que les faibles valeurs de pH conservées les deux premières heures avec la méthode du Half-change permettent une érosion plus forte de la matrice d'AEA entraînant de ce fait une libération et, par suite, une dissolution plus importante du furosémide. C'est cette même différence qui apparaît amplifiée à l'examen de la figure 33 portant sur la formule 2, cette dernière contenant une plus grande proportion d'AEA que la formule 1.

2 - 1 - 2 - 3 - COMPARAISON DES DEBITS

La technique du Half-change étant étudiée avec trois débits différents, il est intéressant d'en noter les différences qui sont illustrées par les figures 34 pour la formule 1 et 35 pour la formule 2.

Le redressement des courbes et l'augmentation du pourcentage de principe actif dissous correspondent logiquement à l'augmentation du débit du liquide à travers la cellule de dissolution. Le phénomène de saturation, manifeste caractéristique du débit faible, s'atténue avec le débit moyen pour s'effacer entièrement à 2000 ml/h.

2 - 2 - INTERPRETATION MATHÉMATIQUE DES CINÉTIQUES DE LIBÉRATION

L'analyse descriptive des cinétiques de libération a permis de mettre en évidence l'influence des différents paramètres de formulation étudiés - taux de polymère, présence d'un excipient soluble ou insoluble, méthode utilisée - sur la libération du furosémide à partir des comprimés matriciels obtenus. Afin de caractériser les cinétiques obtenues, les efficacités de dissolution sont calculées. Elles permettent également de modéliser par analyse factorielle la dissolution du principe actif. De plus, le mécanisme de libération du furosémide est ensuite envisagé par linéarisation selon l'une ou l'autre des deux

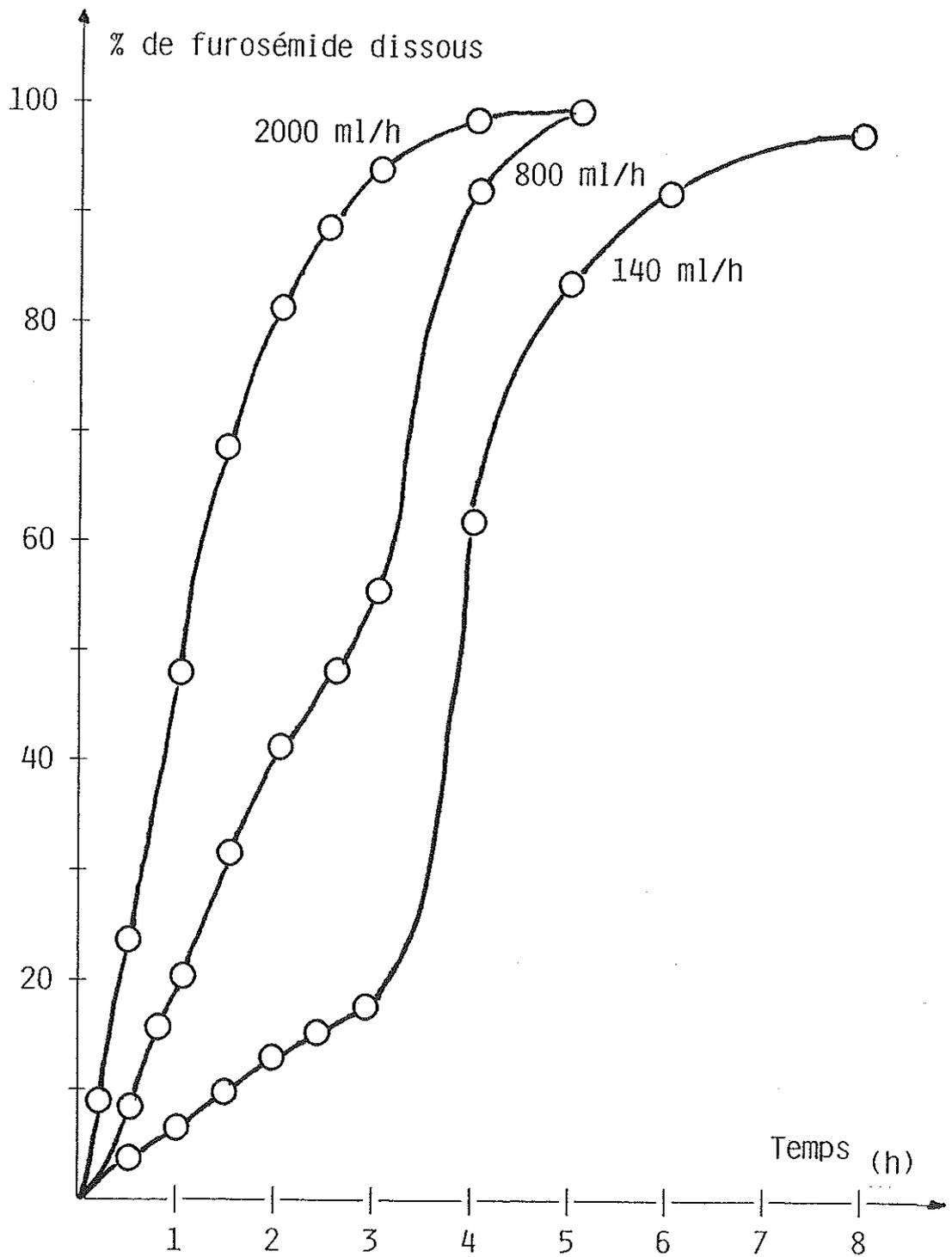


Figure 34

Cinétiques de dissolution de la formule 1
en fonction du débit

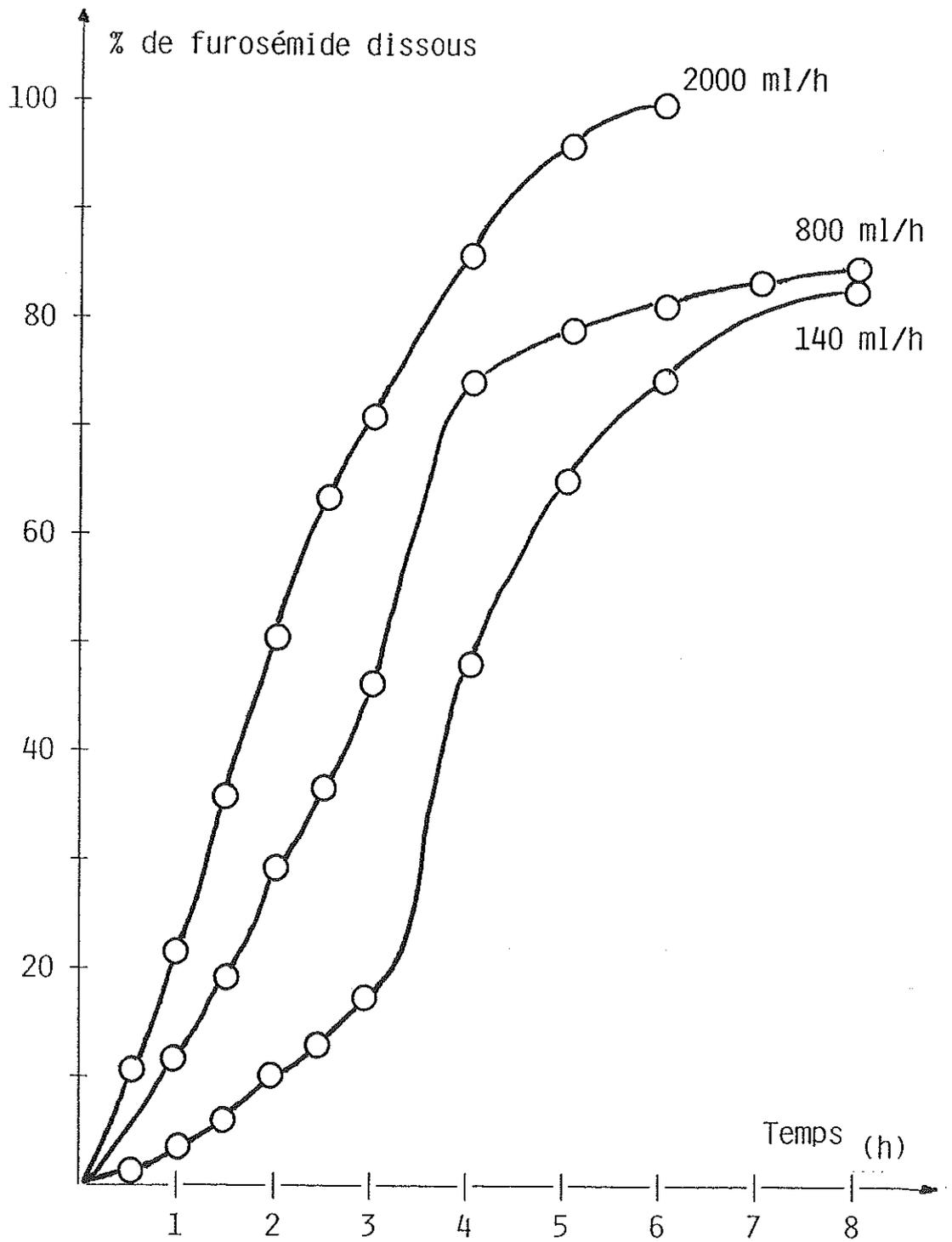


Figure 35

Cinétiques de dissolution de la formule 2
en fonction du débit

principales lois régissant la libération d'un principe actif à partir d'une matrice érodable ou inerte (3, 7, 16, 23).

2 - 2 - 1 - EFFICIENCE DE DISSOLUTION

Par définition (7), l'efficacité de dissolution est égale à la valeur du rapport, exprimé en pourcentage, entre l'aire sous la courbe de dissolution mesurée à un temps donné et l'aire du rectangle délimité par l'ordonnée 100% du produit dissous et l'abscisse t (figure 36).

Le tableau 14 indique pour chaque formule de comprimés l'efficacité de dissolution (ED) calculée au temps $t = 8$ heures par la méthode des trapèzes.

Cette efficacité de dissolution peut être reliée au pourcentage d'excipient matriciel contenu dans chaque formule de comprimés (5). Le terme d'excipient matriciel regroupe l'AEA et le A-Tab alors que le Di-Pac, soluble, ne peut être considéré qu'en tant que diluant. Le tableau 15 résume ces valeurs et la figure 37 montre bien que l'efficacité de dissolution évolue linéairement en fonction du taux d'excipient matriciel: plus le taux d'excipient matriciel augmente, plus l'efficacité de dissolution diminue. Il est donc possible de dire qu'une matrice mixte polymérique et minérale est réalisée par association de l'AEA et de l'A-Tab.

2 - 2 - 2 - MODELISATION PAR PLAN FACTORIEL 2^2

La modélisation par plan factoriel 2^2 est effectuée à l'aide d'une équation du type (16):

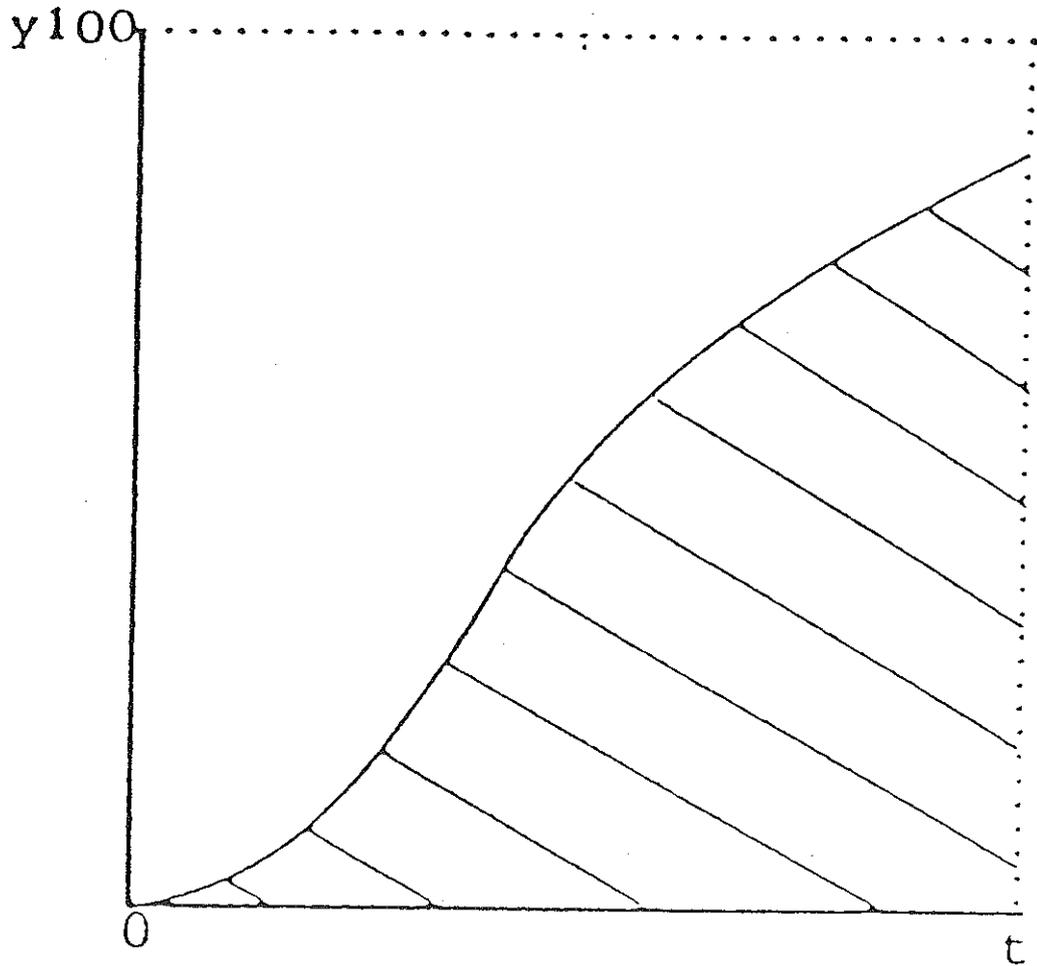
$$Y = b_0 + b_1 X_1 + b_2 X_2 + b_{12} X_1 X_2 \quad (\text{Eq. 8})$$

dans laquelle:

Y est l'efficacité de dissolution

X_1 et X_2 les variables indépendantes codées:

$$\frac{X_1}{1} = \frac{Q - 40}{20} \quad Q = \text{taux d'AEA}$$



$$ED_t \% = \frac{\int_0^t y \cdot dt}{y_{100} \cdot t} \cdot 100$$

Figure 36
Efficiency de dissolution (ED)

Formules	E D (%)
1	84,276
2	72,117
3	62,495
4	62,481
5	68,343

Tableau 14
Efficiences de dissolution calculées (ED)

Formule	ED (%)	Excipient matriciel		
		AEA (%)	A-Tab (%)	Total (%)
1	84,276	20	--	20
2	72,117	60	--	60
5	68,343	40	23,75	63,75
3	62,495	20	67,50	87,50
4	62,481	60	27,50	87,50

Tableau 15

Efficience de dissolution en fonction
du pourcentage d'excipient matriciel

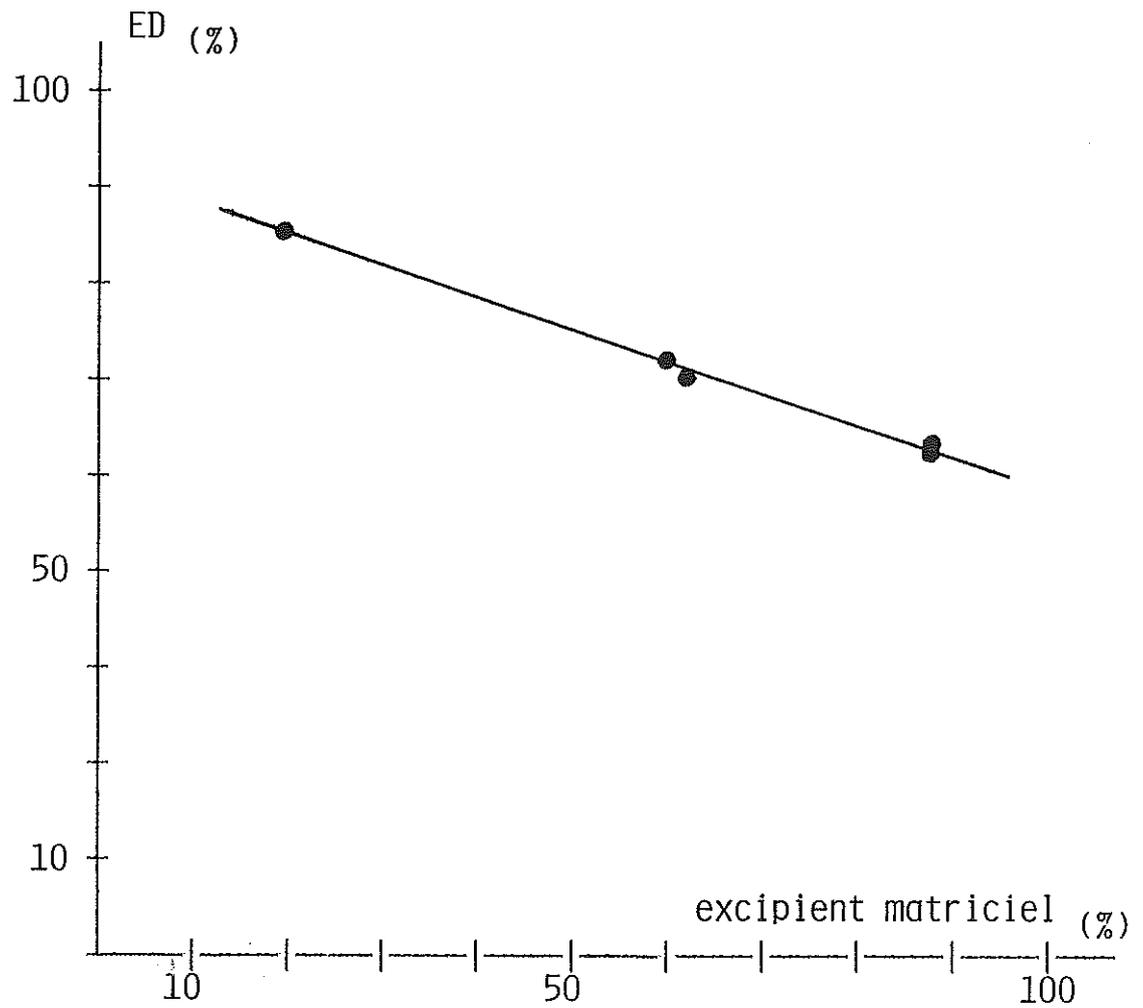


Figure 37

Evolution de l'efficace de dissolution (ED)
en fonction du pourcentage d'excipient matriciel

$$X_2 = 2E - 1$$

$$E = \frac{\text{Di-Pac}}{\text{A-Tab} + \text{Di-Pac}}$$

b_0 la valeur moyenne de la réponse

b_1 et b_2 les effets de X_1 et X_2

b_{12} l'effet de l'interaction entre X_1 et X_2

La matrice des effets du plan factoriel 2^2 est consignée dans le tableau 16 ainsi que les valeurs Y des efficacités de dissolution constituant les réponses aux quatre expériences.

Les coefficients b sont calculés selon la formule suivante:

$$b = \frac{\sum X Y}{\sum X^2} \quad (\text{Eq. 9})$$

Ce qui donne:

$$b_0 = (84,276 + 72,117 + 62,495 + 62,481) / 4 = 70,342$$

$$b_1 = (-84,276 + 72,117 - 62,495 + 62,481) / 4 = -3,043$$

$$b_2 = (-84,276 - 72,117 + 62,495 + 62,481) / 4 = -7,854$$

$$b_{12} = (84,276 - 72,117 - 62,495 + 62,481) / 4 = 3,036$$

En remplaçant dans l'équation 8 les coefficients b par leurs valeurs, l'équation du modèle devient:

$$Y = 70,342 - 3,043 X_1 - 7,854 X_2 + 3,036 X_1 X_2 \quad (\text{Eq. 10})$$

La validation de cette équation est effectuée à l'aide de la 5^e expérience où:

$$X_1 = X_2 = X_1 X_2 = 0$$

L'efficacité de dissolution calculée prend donc pour valeur: $Y_c = 70,342\%$. Elle est très proche de l'efficacité de dissolution expérimentale $Y_e = 68,343\%$; l'écart entre ces deux valeurs étant de 2%, donc inférieur à l'écart toléré de $\pm 5\%$, le modèle peut donc être déclaré validé (16).

Cette modélisation permet, par comparaison de la valeur absolue des coefficients b , d'observer l'importance des différentes variables; il apparaît que la nature du diluant (facteur b_2) constitue

Expériences	Niveaux			Interaction $X_1 X_2$	ED (%) Y
	X_0	X_1	X_2		
1	+1	-1	-1	+1	84,276
2	+1	+1	-1	-1	72,117
3	+1	-1	+1	-1	62,495
4	+1	+1	+1	+1	62,481
5	+1	0	0	0	68,343

Tableau 16

Matrice des effets du plan factoriel 2^2

la variable prépondérante suivie par le taux d'AEA (facteur b_1) et par l'interaction existant entre les deux variables X_1 et X_2 (facteur b_{12}) qui sont très proches l'une de l'autre.

La modélisation permet également de confirmer dans quel sens interviennent les différentes variables; b_2 étant négatif, il indique que la libération du furosémide augmente quand le rapport Di-Pac / A-Tab + Di-Pac diminue c'est à dire quand la proportion de phosphate dicalcique augmente.

De même, b_1 montre, par son signe négatif, que la libération du principe actif augmente quand le taux d'AEA diminue. En revanche, b_{12} positif indique que la libération du furosémide évolue dans le même sens que le produit $X_1 X_2$ soit, compte tenu de leur importance relative, dans le même sens que la proportion de saccharose.

2 - 2 - 3 - ESSAI DE LINEARISATION DES CINETIQUES DE LIBERATION

La loi de Hixson et Crowell permettant de caractériser une matrice érodable et la loi de Higuchi une matrice inerte (7), un essai de linéarisation selon ces deux lois doit permettre de définir précisément à quel type matriciel répondent les formulations étudiées.

2 - 2 - 3 - 1 - LINEARISATION SELON LA LOI DE HIXSON ET CROWELL

La loi de Hixson et Crowell ou loi de la racine cubique de la masse s'exprime selon l'équation 1 (3, 7, 23, 24):

$$\sqrt[3]{m_0} - \sqrt[3]{m} = K t \quad (\text{Eq. 1})$$

où: m_0 est la masse initiale de principe actif

m la masse restant à dissoudre au temps t

K la constante de vitesse de dissolution selon Hixson et Crowell.

Le tableau 17 résume les valeurs calculées en fonction du temps pour chacune des cinq formules de comprimés; la figure 38 en est la représentation graphique.

Temps (h)	$\sqrt[3]{m_0} - \sqrt[3]{m}$				
	série 1	série 2	série 3	série 4	série 5
0,25	0,1469				
0,50	0,4125	0,1453	0,0360	0,1259	0,1116
0,75	0,6837				
1	0,9143	0,3576	0,1862	0,3261	0,3159
1,50	1,4841	0,6397	0,4067	0,5873	0,5688
2	1,9987	0,9731	0,6832	0,9274	0,8435
2,50	2,4116	1,3193	0,9201	1,2362	1,0974
3	2,8796	1,6266	1,1374	1,4173	1,3254
4	3,3590	2,2617	1,6050	1,7191	1,9294
5	4,3701	3,0756	2,1488	1,9254	2,6056
6		3,9237	2,7782	2,0906	3,4504
7			3,1688	2,1344	3,8810
8				2,1493	

Tableau 17

Valeurs calculées en fonction du temps
selon la loi de Hixson et Crowell

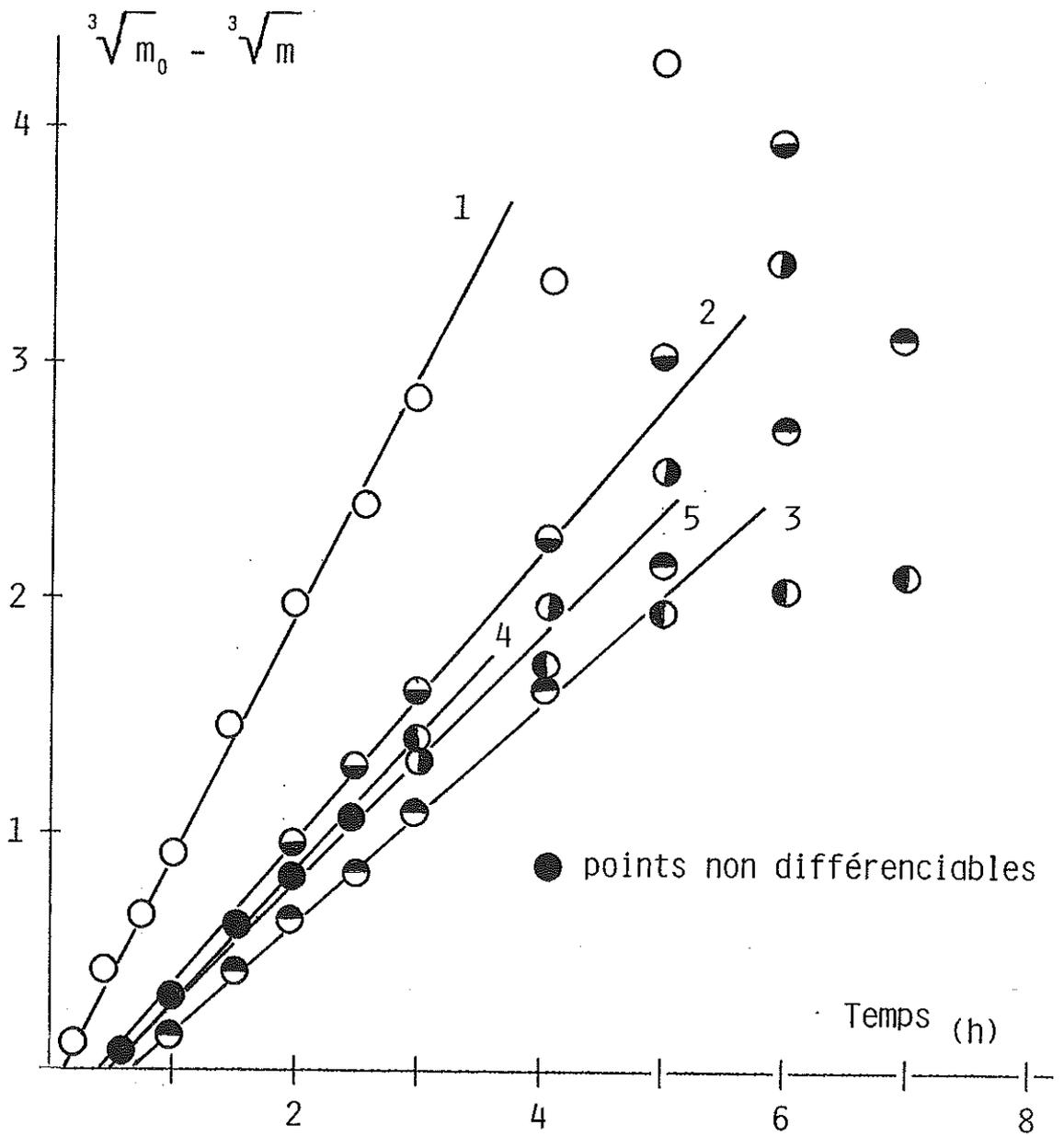


Figure 38

Linéarisation selon Hixson et Crowell

2 - 2 - 3 - 2 - LINEARISATION SELON LA LOI DE HIGUCHI

La loi de Higuchi prévoit que la libération du principe actif s'effectue linéairement en fonction de la racine carrée du temps dans le cas des matrices inertes. Son expression simplifiée peut donc se résumer à (7):

$$Y = K \sqrt{t} \quad (\text{Eq. 3})$$

où: Y est le pourcentage de principe actif dissous au temps t

K la constante d'Higuchi.

La figure 39 représente le pourcentage dissous de furosémide en fonction de la racine carrée du temps. Il apparaît que la loi d'Higuchi n'est suivie que très partiellement.

A l'exception de la formule 1, la linéarisation est correcte de la troisième à la cinquième heure en ce qui concerne les formules 2, 3 et 5; ce qui permet alors de considérer les matrices comme inertes dans cet intervalle de temps.

2 - 2 - 4 - CONCLUSION

Il apparaît clairement (figures 38 et 39) que les cinq formules de comprimés se comportent différemment selon leur composition:

- Avec seulement 20% d'AEA et un excipient soluble, les comprimés de la formule 1 se comportent comme des matrices à érosion rapide pendant la première heure de l'essai, avec délitement complet de la matrice.

- La formule 2 contenant 60% d'AEA suit la loi de Hixson et Crowell jusqu'à la troisième heure, temps pendant lequel la matrice d'AEA s'érode en pH acide.

- La formule 3, qui renferme 20% d'AEA et 67,5% de A-Tab insoluble, suit la loi des matrices érodables pendant les trois premières heures puis, présente clairement la linéarité d'Higuchi de la troisième à la cinquième heure, indiquant, par la même, son caractère de matrice inerte dû au taux élevé de sel insoluble rentrant dans sa composition.

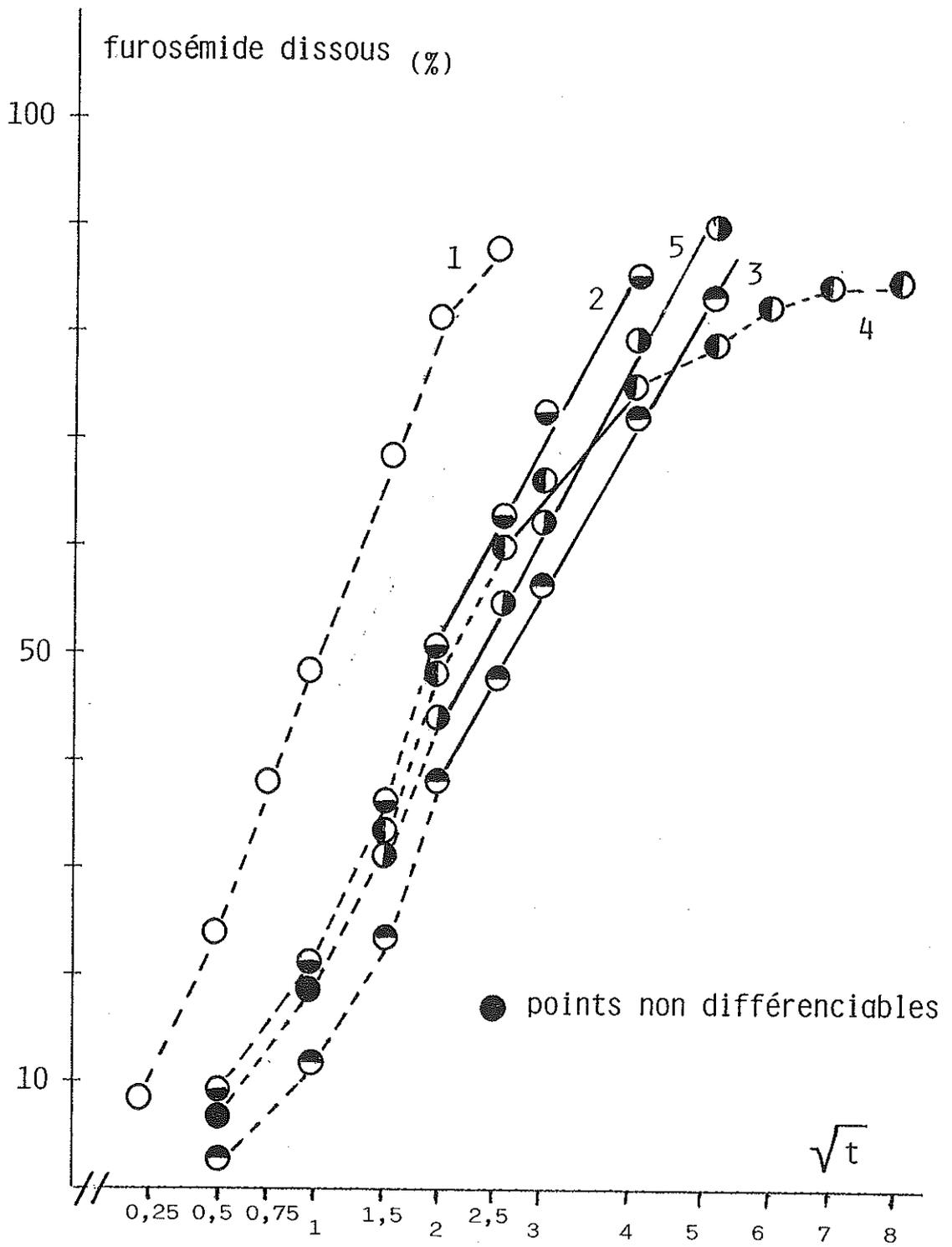


Figure 39

Linéarisation selon Higuchi

- De même, la formule 4 avec 60% d'AEA suit logiquement le modèle des matrices érodables pendant les trois premières heures de l'essai, mais, en revanche, échappe ensuite à la loi de Higuchi relative aux matrices inertes; ce qui semble être dû à son taux insuffisant en sel insoluble (seulement 27,5% de A-Tab).

- La formule 5 renfermant 40% d'AEA et 23,75% de A-Tab se comporte, dans un premier temps, selon le modèle des matrices érodables puis suit la loi des matrices inertes à partir de la troisième heure.

Il apparaît donc, d'une part, que l'érosion est d'autant plus nette que le taux d'AEA est important et, d'autre part, que la présence de phosphate dicalcique insoluble réalise un réseau inerte à l'intérieur duquel le furosémide est libéré par un mécanisme de dissolution simple. Cette dissolution est accélérée par la présence de saccharose soluble. Après dissolution, le furosémide diffuse à travers le réseau poreux de la matrice jusque dans le milieu de libération environnant le comprimé.

CONCLUSION

Ce travail a eu pour objet la formulation de comprimés matriciels érodables de furosémide.

Le furosémide, dont l'activité diurétique est étroitement liée aux taux circulants et dont la demi-vie biologique est très brève, constitue un bon candidat à la réalisation de formes à libération prolongée.

La matrice érodable composée d'acétal polyvinylique diéthylaminé - polymère vinylique de solubilité pH-dépendante - a permis la fabrication par compression directe des différents lots de comprimés contenant, en plus de ce polymère intestino-résistant, soit un sel insoluble - le phosphate dicalcique -, soit un sel soluble - le saccharose -, soit encore les deux à la fois.

Les essais effectués ont eu pour but d'apprécier le comportement de ces différentes formules mais aussi, l'influence de plusieurs techniques de dissolution: appareil à palette tournante, cellule à flux continu en méthode séquentielle ou en gradient de pH, et ceci, avec plusieurs valeurs de débit.

Il ressort de cette thèse:

- que la faible solubilité du furosémide en milieu gastrique impose l'utilisation d'une technique présentant la plus grande quantité de liquide de dissolution possible aux abords immédiats du comprimé;

- qu'en milieu gastrique artificiel, la libération du furosémide suit la loi de la racine cubique de la masse de Hixson et Crowell relative à l'érosion de la matrice d'AEA, conformément aux études antérieurement effectuées;

- qu'en milieu intestinal artificiel, la libération du furosémide suit la loi de la racine carrée du temps de Higuchi relative à la diffusion du principe actif au travers des capillaires de la matrice insoluble rendue inerte par l'élévation du pH.

BIBLIOGRAPHIE

- 1 - AKBUGA J.- Preparation and evaluation of controlled release furosemide microspheres by spherical crystallization.- *Int. J. Pharm.*, 1989, 53, 99-105.
- 2 - BOYMOND C., DOEKLER E., BURI P.- Influence de la formulation et de la méthode de préparation sur les caractéristiques de structure, de pénétration capillaire et de libération de matrices à base d'éthylcellulose.- *Pharm. Acta. Helv.*, 1981, 56, (1), 26-30.
- 3 - BROSSARD C.- Comprimés à libération prolongée à matrice vinylique. Etude des cinétiques et du mécanisme de libération de la diprophylline.- Thèse Pharmacie Paris-Sud, 1983, n° 179, 205 p.
- 4 - BROSSARD C., CARSTENSEN J.T., LEFORT DES YLOUSES D., DUCHENE D.- Influence de la formulation sur la libération "in vitro" de la diprophylline à partir de comprimés à matrice vinylique.- 1° Congrès Européen de Biopharmacie et Pharmacocinétique., Clermont-Ferrand, 1-3 Avril 1981, Technique et Documentation, Vol. 1, 278-289.
- 5 - BROSSARD C., DOLQUES C., LEFORT DES YLOUSES D.- Optimisation de la formulation d'une matrice mixte minérale et plastique constituée d'un mélange de trois excipients insolubles.- 5° Congrès International de Technologie Pharmaceutique., 30 Mai-1° Juin 1989, Paris, Vol. 4, 222-229.
- 6 - BROSSARD C., LEFORT DES YLOUSES D., DUCHENE D., PUISIEUX F., CARSTENSEN J.T.- Dissolution of a soluble drug substance from vinyl polymer matrices.- *J. Pharm. Sci.*, 1983, 72, (2), 162-169.
- 7 - BROSSARD C., WOUESSIDJEWE D.- Contrôle de dissolution des formes pharmaceutiques à libération ralentie.- *S.T.P. Pharma.*, sous pressé.
- 8 - BUNGAARD H., NORGAARD T., NIELSEN N.M.- Photodegradation and hydrolysis of furosemide and furosemide esters in aqueous solutions.- *Int. J. Pharm.*, 1988, 42, 217-224.

- 9 - BURI P.- Emploi des polymères pour la fabrication des matrices hydrophiles et insolubles.- 13^e Colloque de Pharmacie Industrielle, Lille, 24-25 Avril 1981, 168-175.
- 10 - CAIZERGUES D.- Matrices à érosion lente.- Thèse Pharmacie Paris XI, 1986, n° 113, 95 p.
- 11 - CHUNGI V.S., DITTERT L.W., SMITH R.B.- Gastrointestinal sites of furosemide absorption in rats.- Int. J. Pharm., 1979, 4, 27-38.
- 12 - DE VILLIERS M.M., VAN DER WATT J.G.- Dissolution rate, a measurement of the deaggregation of furosemide agglomerates during an interactive mixing process.- Drug. Dev. Ind. Pharm., 1990, 16, (8), 1391-1397.
- 13 - Documentation des Laboratoires HOECHST.- Le Lasilix^R: Bases physiologiques et pharmacologiques du traitement diurétique.- Communication personnelle.
- 14 - DORVAULT F.- L'officine.- 22^e Ed., Paris, Vigot, 1987, 2011 p.
- 15 - DURU C., JACOB M., JOACHIM J., GAUDY D., PARENTEP., PUECH A.- Formes galéniques et disponibilité de la théophylline. II: Influence de la teneur en principe actif et des paramètres de fabrication des comprimés.- Pharm. Acta Helv., 1985, 60, 17-21.
- 16 - GUYONNET T., BROSSARD C., LEFORT DES YLOUSES D.- Prolongation de la libération de dérivés théophylliniques à l'aide de comprimés à base d'acétate de cellulose.- J. Pharm. Belg., 1990, 45, (2), 111-119.
- 17 - HERRENKNECHT B., BROSSARD C., DUCHENE D.- Influence des paramètres de formulation sur la libération "in vitro" de la diprophylline à partir de matrices cellulosiques préparées par granulation aqueuse.- 3^e Congrès International de Technologie Pharmaceutique, 30 Mai-2 Juin 1983, Paris, Vol. 2, 106-113.
- 18 - Index Nominum.- Société Suisse de Pharmacie.- Zurich, 1980, 913 p.

- 19 - IONESCO-STOIAN P., FLOREA V., AITEANU E., MEDIANU M., MOLDOVANA A., BOGDAN C.- Contribution à l'étude des comprimés retard. Influence de certains facteurs sur la libération de la substance active incorporée dans une matrice en polyéthylène-amyl-sodium.- Ann. Pharm. Fr., 1966, 24, (5), 367-370.
- 20 - KORNBLUM S.S.- Sustained action tablets prepared by employing a spray-drying technique for granulation.- J. Pharm. Sci., 1969, 58, (1), 125-127.
- 21 - LEHMANN K., DREHER D.- Vernis perméables à base de résines acryliques pour la préparation de produits pharmaceutiques à effet retard. II: Enrobage de granulés et de granules. Préparation de comprimés à charpente plastique.- Pharm. Ind., 1969, 31, 319-322, 409-412.
- 22 - MEDDEB F.- Mise au point de matrices hydrophiles de furosémide à libération prolongée.- Mémoire D.E.A. Pharmacie Industrielle, Paris XI, 1982.
- 23 - MEDDEB F.- Mise au point galénique et étude biopharmaceutique de formes orales à libération prolongée de furosémide et de théophylline.- Thèse Doctorat Sci. Pharm., Paris-Sud, 1986, n° 27, 157 p.
- 24 - MEDDEB F., BROSSARD C., DEVISSAGUET J.P.- Influence de la formulation sur la libération du furosémide à partir de matrices hydrophiles d'hydroxypropylméthylcellulose.- S.T.P. Pharma, 1986, 2, (18), 623-629.
- 25 - MEDDEB F., BROSSARD C., WOUESSIDJEW D., DEVISSAGUET J.P.- Influence de la composition des mélanges de minigranules sur la libération du furosémide.- Pharm. Acta Helv., 1989, 64, (11), 307-311.
- 26 - MONY C., LEFORT DES YLOUSES D.- Etude comparative de divers filmogènes d'enrobage. I: Etude des solutions.- J. Pharm. Belg., 1978, 33, (2), 77-85.

- 27 - MONY C., LEFORT DES YLOUSES D.- Etude comparative de divers filmogènes d'enrobage. II: Etude des films.- J. Pharm. Belg., 1978, 33, (2), 86-98.
- 28 - Pharmacopée Française.- 10^e Edition, Paris: Adrapharm, Maisonneuve, 1983.
- 29 - PRASAD V.K., RAPAKA R.S., KNIGHT P.W., CABANA B.E.- Dissolution medium - a critical parameter to identify bioavailability problems of furosemide tablets.- Int. J. Pharm., 1982, 11, 81-90.
- 30 - RATSIMBAZAFY V., BROSSARD C., LEFORT DES YLOUSES D.- Comprimés matriciels de Gélucire et de dérivés théophylliniques: faisabilité et modélisation de la libération.- Pharm. Acta Helv., sous presse.
- 31 - ROWE R.C., ELWORTH P.H., GANDERTON D.- An evaluation of a new pore model for plastic matrix tablets.- J. Pharm. Pharmacol., 1973, 25, Suppl., 137.
- 32 - SALOMON J.L., DOELKER E.- Formulation de comprimés à libération prolongée. I: Matrices inertes.- Pharm. Acta Helv., 1980, 55, (6), 174-182.
- 33 - U.S.P. XXII, United States Pharmacopeial Convention Inc.- Rockville, 1990, 2067 p.
- 34 - VERHOEVEN J., PESCHIER L.J.C., DANHOF M., JUNGINGER H.E.- A controlled-release matrix tablet of furosemide: design, in vitro evaluation, pharmacological and pharmacodynamic evaluation.- Int. J. Pharm., 1988, 45, 65-77.

TABLE DES MATIERES

INTRODUCTION	p. 9
TRAVAUX ANTERIEURS	p. 12
1 - LES MATRICES POLYMERIQUES ERODABLES	p. 13
1 - 1 - Généralités sur les matrices	p. 13
1 - 1 - 1 - Présentation	p. 13
1 - 1 - 2 - Les différents types de matrice	p. 13
1 - 2 - Matrices polymériques gastro-résistantes	p. 14
1 - 3 - L'acétal polyvinylique diéthylaminé: AEA	p. 17
2 - INFLUENCE DES FACTEURS TECHNOLOGIQUES SUR LA LIBERATION DU PRINCIPE ACTIF	p. 18
2 - 1 - Influence des conditions de fabrication	p. 18
2 - 1 - 1 - Influence du procédé de fabrication	p. 18
2 - 1 - 2 - Influence de la granulométrie	p. 20
2 - 1 - 3 - Influence de la force de compression	p. 20
2 - 2 - Influence de la formulation	p. 23
2 - 2 - 1 - Influence de la concentration en polymère	p. 23
2 - 2 - 2 - Influence de la concentration et de la solubilité du principe actif	p. 27
2 - 2 - 3 - Influence des adjuvants	p. 27

3 - MECANISMES DE LIBERATION A PARTIR D'UNE MATRICE ERODABLE	p. 33
3 - 1 - Erosion et diffusion	p. 33
3 - 2 - Cinétique de libération	p. 34
3 - 2 - 1 - La loi de Hixson et Crowell	p. 34
3 - 2 - 2 - La loi de Higuchi	p. 34
4 - FORMES A LIBERATION PROLONGEE A BASE DE FUROSEMIDE	p. 38
4 - 1 - Le furosémide	p. 38
4 - 1 - 1 - Définition	p. 38
4 - 1 - 2 - Propriétés physico-chimiques	p. 38
4 - 1 - 3 - Stabilité du furosémide	p. 39
4 - 1 - 3 - 1 - Stabilité vis à vis de la lumière	p. 39
4 - 1 - 3 - 2 - Stabilité vis à vis du pH de la solution	p. 43
4 - 2 - Matrices à libération prolongée	p. 43
4 - 2 - 1 - Matrices hydrophiles	p. 43
4 - 2 - 2 - Matrices inertes	p. 48
4 - 3 - Sphéroïdes à libération prolongée	p. 48
4 - 3 - 1 - Microsphères	p. 51
4 - 3 - 2 - Minigranules enrobés	p. 54
TRAVAUX PERSONNELS	p. 58
1 - PROTOCOLE EXPERIMENTAL	p. 59
1 - 1 - Matières premières	p. 59
1 - 1 - 1 - L'acétal polyvinylique diéthylaminé: AEA	p. 59

1 - 1 - 1 - 1 - Définition	p. 59
1 - 1 - 1 - 2 - Propriétés physico-chimiques	p. 59
1 - 1 - 1 - 3 - Intérêt pour cette étude	p. 60
1 - 1 - 2 - Le furosémide	p. 60
1 - 1 - 2 - 1 - Intérêts	p. 60
1 - 1 - 3 - Les excipients	p. 60
1 - 1 - 3 - 1 - Le phosphate dicalcique	p. 60
1 - 1 - 3 - 2 - Le saccharose	p. 60
1 - 1 - 3 - 3 - Les lubrifiants	p. 62
1 - 2 - Formulation des comprimés	p. 62
1 - 3 - Fabrication des comprimés	p. 65
1 - 3 - 1 - Broyage de l'AEA	p. 65
1 - 3 - 2 - Mélange des composants	p. 65
1 - 3 - 3 - Compression directe	p. 69
1 - 4 - Essais de dissolution et d'érosion	p. 69
1 - 4 - 1 - Appareillage	p. 69
1 - 4 - 1 - 1 - Palette tournante	p. 69
1 - 4 - 1 - 2 - Flux continu	p. 69
1 - 4 - 2 - Milieu de dissolution	p. 70
1 - 4 - 3 - Protocole des essais	p. 72
1 - 4 - 3 - 1 - Erosion	p. 72
1 - 4 - 3 - 2 - Dissolution	p. 72
1 - 4 - 3 - 2 - 1 - Appareil à palette tournante	p. 72
1 - 4 - 3 - 2 - 2 - Cellule à flux continu	p. 74
1 - 4 - 3 - 2 - 2 - 1 - Méthode séquentielle	p. 74
1 - 4 - 3 - 2 - 2 - 2 - Half-change	p. 74
2 - ETUDE DES CINÉTIQUES DE LIBÉRATION	p. 77
2 - 1 - Analyse descriptive des cinétiques de libération	p. 77
2 - 1 - 1 - Analyse descriptive des cinq méthodes utilisées	p. 77
2 - 1 - 1 - 1 - Méthode de la palette tournante	p. 77
2 - 1 - 1 - 1 - 1 - Influence du taux d'AEA	p. 80

2 - 1 - 1 - 1 - 2 - Influence de la nature de l'excipient	p. 80
2 - 1 - 1 - 2 - Cellule à flux continu	p. 80
2 - 1 - 1 - 2 - 1 - Méthode séquentielle	p. 80
2 - 1 - 1 - 2 - 1 - 1 - Influence du taux d'AEA	p. 80
2 - 1 - 1 - 2 - 1 - 2 - Influence de la nature de l'excipient	p. 80
2 - 1 - 1 - 2 - 2 - Half-change	p. 83
2 - 1 - 1 - 2 - 2 - 1 - Débit faible: 140 ml/h	p. 83
2 - 1 - 1 - 2 - 2 - 1 - 1 - Influence du taux d'AEA	p. 83
2 - 1 - 1 - 2 - 2 - 1 - 2 - Influence de la nature de l'excipient	p. 83
2 - 1 - 1 - 2 - 2 - 2 - Débit moyen: 800 ml/h	p. 83
2 - 1 - 1 - 2 - 2 - 2 - 1 - Influence du taux d'AEA	p. 88
2 - 1 - 1 - 2 - 2 - 3 - Débit fort: 2000 ml/h	p. 88
2 - 1 - 1 - 2 - 2 - 3 - 1 - Influence du taux d'AEA	p. 88
2 - 1 - 1 - 2 - 2 - 3 - 2 - Influence de la nature de l'excipient	p. 88
2 - 1 - 2 - Comparaison des différentes méthodes utilisées	p. 88
2 - 1 - 2 - 1 - Comparaison du type d'appareillage utilisé	p. 91
2 - 1 - 2 - 2 - Comparaison de la technique de dissolution	p. 91
2 - 1 - 2 - 3 - Comparaison des débits	p. 95
2 - 2 - Interprétation mathématique des cinétiques de libération	p. 95
2 - 2 - 1 - Efficience de dissolution	p. 98
2 - 2 - 2 - Modélisation par plan factoriel 2^2	p. 98
2 - 2 - 3 - Essai de linéarisation des cinétiques de libération	p. 105
2 - 2 - 3 - 1 - Linéarisation selon la loi de Hixson et Crowell	p. 105
2 - 2 - 3 - 2 - Linéarisation selon la loi de Higuchi	p. 108
2 - 2 - 4 - Conclusion	p. 108
 CONCLUSION	 p. 111
 BIBLIOGRAPHIE	 p. 113
 TABLE DES MATIERES	 p. 118

MONNERIE (Eric). — Formulation de comprimés matriciels érodables de furosémide. — 122 f. ; ill. ; tabl. ; 30 cm (Thèse : Pharm. ; Limoges ; 1990).

RESUME :

Des comprimés de furosémide à libération prolongée sont réalisés à l'aide d'un polymère vinylique gastro-soluble : l'acétal polyvinylique diéthylaminé, l'AEA.

Différents essais permettent d'apprécier l'influence de la formulation ainsi que celle de la technique de dissolution.

Après calcul de l'efficacité de dissolution et modélisation par plan factoriel 2^2 , les linéarisations selon la loi de Hixson et Crowell et la loi de Higuchi permettent de préciser le mécanisme de libération.

MOTS CLES :

- Comprimé à matrice érodable.
- Libération prolongée.
- Acétal polyvinylique diéthylaminé : AEA.
- Furosémide.
- Cellule à flux continu.

JURY : Président : Monsieur le Professeur LEFORT DES YLOUSES.
Juges : Monsieur le Professeur BROSSARD.
Mademoiselle JOLY, Docteur en Pharmacie.