



HAL
open science

Amélioration de la solubilité de principes actifs BCS classe 2 par obtention de dispersions solides

Camille Flandinette Nadaud

► **To cite this version:**

Camille Flandinette Nadaud. Amélioration de la solubilité de principes actifs BCS classe 2 par obtention de dispersions solides. Génie des procédés. Ecole des Mines d'Albi-Carmaux, 2016. Français. NNT : 2016EMAC0001 . tel-04866905

HAL Id: tel-04866905

<https://theses.hal.science/tel-04866905v1>

Submitted on 6 Jan 2025

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

Université Fédérale



Toulouse Midi-Pyrénées

THÈSE

En vue de l'obtention du

DOCTORAT DE L'UNIVERSITÉ DE TOULOUSE

Délivré par :

École Nationale Supérieure des Mines d'Albi-Carmaux conjointement avec l'INP Toulouse

Présentée et soutenue par :
Camille FLANDINETTE épouse NADAUD

le mardi 5 avril 2016

Titre :

Amélioration de la solubilité de principes actifs BCS classe 2
par obtention de dispersions solides

École doctorale et discipline ou spécialité :
ED MEGEP : Génie des procédés et de l'Environnement

Unité de recherche :
Centre RAPSODEE, CNRS UMR 5302 - École des Mines d'Albi-Carmaux

Directeur/trice(s) de Thèse :
Directeur : Michel BARON
Co-directrice : Maria Inês RÉ

Jury :
Guy COUARRAZE - Professeur émérite, Université Paris-Sud, Président
Éric BEYSSAC - Professeur, Université de Clermont-Ferrand, Rapporteur
Florence EDWARDS-LEVY - Maître de conférences HDR, Université de Reims, Rapporteur
Michel BARON - Professeur, École des Mines d'Albi-Carmaux, Directeur
Maria Inês RÉ - Directrice de recherche, École des Mines d'Albi-Carmaux, Co-directrice
Martial SAUCEAU - Maître assistant, École des Mines d'Albi-Carmaux, Examineur
Joël BOUGARET - Consultant en développement galénique, Magageos, Examineur
Bruno PAILLARD - Chef de service Galénique formes solides, Pierre Fabre, Examineur

SOMMAIRE

SOMMAIRE	1
LISTE DES FIGURES.....	5
LISTE DES TABLEAUX	7
LISTE DES EQUATIONS	9
LISTE DES ANNEXES.....	11
NOMENCLATURE.....	13
INTRODUCTION GENERALE	21
CHAPITRE 1. BIBLIOGRAPHIE.....	23
1.1 GENERALITES SUR LA VOIE ORALE	25
1.1.1 <i>Tractus gastro intestinal (TGI)</i>	25
1.1.2 <i>Administration par voie orale</i>	25
1.1.3 <i>Pharmacocinétique des principes actifs</i>	26
1.1.3.1 Absorption.....	26
1.1.3.2 Distribution.....	26
1.1.3.3 Métabolisme.....	26
1.1.3.4 Elimination.....	27
1.2 SYSTEME DE CLASSIFICATION BIOPHARMACEUTIQUE	28
1.3 INTRODUCTION AUX DISPERSIONS SOLIDES	29
1.3.1 <i>Définition</i>	29
1.3.2 <i>Obtention par extrusion à chaud (ou hot melt extrusion)</i>	31
1.3.2.1 Généralités	31
1.3.2.2 Excipients utilisés.....	31
1.3.2.3 Equipements d'extrusion à vis.....	33
1.3.2.3.1 Extrusion mono-vis	33
1.3.2.3.2 Extrusion bi-vis.....	34
1.3.3 <i>Obtention par atomisation (ou spray-drying)</i>	36
1.3.3.1 Généralités	36
1.3.3.2 Equipement	37
1.3.4 <i>Caractérisation des dispersions solides</i>	38
1.3.4.1 Etat solide.....	38
1.3.4.1.1 Calorimétrie différentielle à balayage	38
1.3.4.1.2 Diffraction des Rayons X (DRX)	40
1.3.4.1.3 Spectroscopie Raman et infrarouge	40
1.3.4.2 Solubilité / solubilisation	41
1.3.4.3 Stabilité.....	41
1.3.5 <i>Produits commercialisés</i>	42
1.3.6 <i>Utilisation du Soluplus® dans les dispersions solides</i>	45
1.4 PRINCIPE ACTIF – COMPOSE F17636.....	48
1.5 METHODES PREDICTIVES POUR L'ETUDE DE LA MISCIBILITE DE COMPOSANTS.....	50
1.5.1 <i>Introduction sur les états de la matière</i>	50
1.5.2 <i>Approche basée sur les paramètres de solubilité</i>	52
1.5.2.1 Généralité.....	52
1.5.2.2 Prédiction de la miscibilité entre deux composants.....	52
1.5.2.3 Méthodes de détermination des paramètres de solubilité	54
1.5.2.3.1 Méthode de Hoftyzer - Van Krevelen	54
1.5.2.3.2 Autres méthodes	56
1.5.2.3.3 Détermination de la sphère de solubilité	56
1.5.3 <i>Approche thermodynamique</i>	57
1.5.3.1 Théorie du réseau de Flory-Huggins.....	57
1.5.3.2 Entropie et enthalpie du système	58
1.5.3.3 Paramètre d'interaction de Flory-Huggins χ	59
<i>Synthèse de la partie bibliographique</i>	60

CHAPITRE 2. MATERIEL ET METHODES.....	61
2.1 METHODES "PREDICTIVES"	63
2.1.1 <i>Étude de la stabilité des phases amorphes.....</i>	63
2.1.1.1 Étude basée sur la capacité calorifique, applicable aux corps purs.....	63
2.1.1.2 Étude basée sur l'enthalpie de relaxation, applicable aux dispersions solides	65
2.1.2 <i>Détermination des paramètres de Hansen et de la sphère de solubilité.....</i>	67
2.1.2.1 Méthode manuelle	67
2.1.2.2 Utilisation du logiciel HSPiP	67
2.1.3 <i>Etude des modèles thermodynamiques.....</i>	68
2.1.3.1 Détermination du paramètre χ	68
2.1.3.2 Prédiction de la courbe de solubilité	69
2.1.3.3 Prédiction de la courbe de miscibilité	70
2.1.3.4 Génération des données expérimentales nécessaires pour les calculs	71
2.1.3.4.1 Paramètres de solubilité.....	71
2.1.3.4.2 Analyses thermiques.....	71
2.2 PREPARATION DES DISPERSIONS SOLIDES.....	72
2.2.1 <i>Extrusion à chaud</i>	72
2.2.1.1 Matériel	72
2.2.1.2 Méthodologie et mise au point	74
2.2.2 <i>Atomisation</i>	76
2.2.2.1 Matériel	76
2.2.2.2 Méthodologie et mise au point	77
2.3 CARACTERISATION	78
2.3.1 <i>Granulométrie</i>	78
2.3.2 <i>Morphologie</i>	78
2.3.2.1 Microscopie optique.....	78
2.3.2.1.1 Matériel	78
2.3.2.1.2 Méthode de mesure	78
2.3.2.1.3 Cercle de diamètre équivalent.....	79
2.3.2.1.4 Circularité	79
2.3.2.2 Microscopie électronique à balayage.....	79
2.3.3 <i>Masse volumique pycnométrique.....</i>	79
2.3.4 <i>Teneur en eau résiduelle (coulométrie).....</i>	80
2.3.5 <i>Solubilité du composé F17636 et des dispersions solides en milieu aqueux</i>	80
2.3.6 <i>Cinétique de dissolution du composé F17636</i>	81
2.3.7 <i>Dosage HPLC du F17636 et de ses produits de dégradation</i>	82
2.3.7.1 Matériel	82
2.3.7.2 Conditions opératoires	82
2.3.7.3 Préparation de la solution témoin de F17636 (F17636 uniquement)	83
2.3.7.4 Préparation de la solution de référence (F17636 et ses produits de dégradation)	83
2.3.7.5 Préparation de la solution de contrôle de la sensibilité (F17636 et ses produits de dégradation)	83
2.3.7.6 Préparation de la solution échantillon (F17636 uniquement).....	83
2.3.7.7 Préparation de la solution échantillon (F17636 et ses produits de dégradation).....	84
2.3.7.8 Séquence d'injection et spécifications (F17636 uniquement).....	84
2.3.7.9 Séquence d'injection et spécifications (F17636 et de ses produits de dégradation)	84
2.3.8 <i>Recherche du F17636 au spectromètre de masse</i>	85
2.3.9 <i>Calorimétrie à balayage différentiel (DSC).....</i>	85
2.3.10 <i>Diffraction des rayons X.....</i>	86
2.3.11 <i>Microscopie confocale Raman.....</i>	87
2.3.12 <i>Analyse RMN</i>	88
2.4 ESSAIS <i>IN VIVO</i>	88
2.5 <i>ETUDE DE LA STABILITÉ</i>	88
CHAPITRE 3. RESULTATS.....	89
3.1 CARACTERISATION DES MATIERES PREMIERES	91
3.1.1 <i>Principe actif – composé F17636.....</i>	91
3.1.1.1 Caractérisation physique des particules	91
3.1.1.1.1 Granulométrie (granulomètre laser)	91

3.1.1.1.2	Morphologie (Morphologi G2).....	91
3.1.1.1.3	Observation morphologique (MEB).....	91
3.1.1.1.4	Masse volumique pycnométrique	92
3.1.1.2	Étude de la solubilité et de la solubilisation	93
3.1.1.2.1	Solubilité dans différents milieux aqueux.....	93
3.1.1.2.2	Cinétique de dissolution dans le milieu gastrique	93
3.1.1.3	Étude de l'état amorphe.....	95
3.1.1.3.1	Analyse DSC	95
3.1.1.3.2	Étude de la stabilité basée sur la capacité calorifique	97
3.1.1.3.3	Étude de la stabilité basée sur l'enthalpie de relaxation	99
3.1.1.1	Étude de l'état cristallin.....	101
3.1.1.1.1	Analyse DSC	101
3.1.1.1.2	Analyse RX	101
3.1.1.1.3	Analyse Raman	102
3.1.2	Soluplus®.....	103
3.1.2.1	Caractérisation physique	103
3.1.2.1.1	Granulométrie (granulomètre laser)	103
3.1.2.1.2	Morphologie (Morphologi G2).....	103
3.1.2.1.3	Observation au MEB	103
3.1.2.1.4	Masse volumique pycnométrique	104
3.1.2.2	Étude de l'état solide.....	104
3.1.2.2.1	Analyse aux rayons X et en DSC.....	104
3.1.2.2.2	Analyse Raman	105
3.2	METHODES "PREDICTIVES" APPLIQUEES AUX DISPERSIONS SOLIDES	106
3.2.1	Paramètres de solubilité de Hansen.....	106
3.2.1.1	Décomposition manuelle du F17636.....	106
3.2.1.2	Utilisation du logiciel HSPiP pour l'étude du F17636.....	107
3.2.1.3	Étude de la miscibilité principe actif - polymères.....	109
3.2.2	Solubilité du composé F17636 associé à des polymères	110
3.2.2.1	Comparaison de la capacité de solubilisation de 3 polymères	110
3.2.2.2	Étude de la solubilité du F17636 associé au Soluplus®.....	112
3.2.2.2.1	Production et caractérisation de l'extrudat utilisé lors des essais.....	112
3.2.2.2.1.1	Extrusion.....	112
3.2.2.2.1.2	Granulométrie (Morphologi G2)	112
3.2.2.2.1.3	Circularité (Morphologi G2).....	112
3.2.2.2.1.4	Analyse thermique (DSC).....	113
3.2.2.2.2	Étude de dissolution sur 7 jours d'un extrudat et d'un mélange physique F17636 cristallin - Soluplus®	113
3.2.2.2.3	Étude de mélanges physiques F17636 cristallin et Soluplus®	115
3.2.2.2.4	Études de mélanges physiques F17636 amorphe et Soluplus®	117
3.2.2.2.5	Étude d'extrudats contenant 20 % de F17636.....	119
3.2.3	Étude thermodynamique F17636/Soluplus®.....	120
3.2.3.1	Données générées nécessaires pour les calculs	120
3.2.3.2	Entropie et enthalpie du système	122
3.2.3.3	Détermination expérimentale de χ	124
3.2.3.4	Étude de la courbe de solubilité	125
3.2.3.5	Étude de la transition vitreuse et de la courbe de miscibilité	126
	Conclusion de la partie prédiction	129
3.3	ÉTUDE DES DISPERSIONS SOLIDES F17636 (20 %) – SOLUPLUS®.....	131
3.3.1	Production par extrusion à chaud	131
3.3.1.1	Dispersion solides exploitées	131
3.3.1.1.1	Résultats sur le procédé d'extrusion	131
3.3.1.1.2	Granulométrie (Morphologi G2).....	131
3.3.1.1.3	Circularité	132
3.3.1.1.4	Dosage du principe actif	132
3.3.1.1.5	Dosage des produits de dégradation du F17636	133
3.3.1.2	Propriétés physico-chimiques	134
3.3.1.2.1	Teneur en eau.....	134
3.3.1.2.2	Concentration maximale du F17636.....	134
3.3.1.2.3	Cinétique de dissolution du F17636	136
3.3.1.2.4	Analyse en DSC modulée	136

3.3.1.2.5	Analyse RX	137
3.3.1.2.6	Observation au microscope optique à lumière polarisée	138
3.3.1.2.7	Observation au microscope électronique à balayage.....	139
3.3.1.2.8	Analyse RAMAN	141
3.3.1.3	Étude <i>in vivo</i>	142
3.3.1.4	Étude de la stabilité.....	143
3.3.2	<i>Production par atomisation.....</i>	144
3.3.2.1	Dispersion solides exploitées	144
3.3.2.2	Étude des propriétés des particules obtenues	144
3.3.2.2.1	Granulométrie (Morphologi G2).....	144
3.3.2.2.2	Circularité	144
3.3.2.2.3	Dosage du principe actif	145
3.3.2.2.4	Concentration maximales en F17636	145
3.3.2.2.5	Analyse en DSC modulée	146
3.3.2.2.6	Diffraction des rayons X.....	146
3.3.2.2.7	Analyse Raman	147
3.3.2.2.8	Solvants résiduels	147
3.3.3	<i>Comparaison des deux méthodes.....</i>	148
	<i>Synthèse de la partie expérimentale sur les dispersions solides</i>	<i>149</i>
	CONCLUSION GENERALE ET PERSPECTIVES	151
	PUBLICATION	153
	RÉFÉRENCES.....	159
	ANNEXES.....	173

LISTE DES FIGURES

FIGURE 1 : REPRESENTATION DU SYSTEME DE CLASSIFICATION BIOPHARMACEUTIQUE (BCS).....	28
FIGURE 2 : EXTRUDEUSE MONO-VIS (VERGNES & PUISSANT, 2002).....	33
FIGURE 3 : SCHEMA D'UNE EXTRUDEUSE BI-VIS (PARTICULES SCIENCES, 2011).....	34
FIGURE 4 : SCHEMA DE FONCTIONNEMENT DE L'APPAREIL UTILISE (INSPIRE DE REINTJES ET AL., 2011).....	37
FIGURE 5 : EXEMPLE DE SPECTRE DSC	38
FIGURE 6 : MESURE DES CAPACITES CALORIFIQUES DE L'ETAT CRISTALLIN ET AMORPHE D'UN MATERIAU, DE PART ET D'AUTRE DE L'ENDOTHERME DE FUSION (REPRESENTATION EN EXO UP).....	39
FIGURE 7 : MESURE DE LA CAPACITE CALORIFIQUE DE L'ETAT AMORPHE (EXO UP).....	40
FIGURE 8 : NOMBRE DE PUBLICATIONS CORRESPONDANT AUX MOTS CLES « HOT MELT EXTRUSION » SUR SCIENCEDIRECT.COM EN FONCTION DES ANNEES (2001 – 2014)	42
FIGURE 9 : NOMBRE DE BREVETS SUR LE PROCEDE D'EXTRUSION HOT-MELT POUR DES APPLICATIONS PHARMA DE 1983 A 2006 (CROWLEY ET AL., 2007).....	42
FIGURE 10 : FORMULE DEVELOPPEE DU SOLUPLUS®	45
FIGURE 11 : FORMULE DEVELOPPEE DU F17636 (MASSE MOLAIRE = 558,35 G.MOL ⁻¹).....	48
FIGURE 12 : CŒUR HUMAIN DONT LES VOIES DE CONDUCTION ELECTRIQUE SONT NORMALES (INSPIRE DE LA FIBRILLATION ATRIALE PERMANENTE (FA) ET SA PRISE EN CHARGE).....	49
FIGURE 13 : COURBES ENTHALPIQUES D'UN SYSTEME	51
FIGURE 14 : INTERPRETATION DE LA VALEUR DE $\Delta\Delta_T$	52
FIGURE 15 : INTERPRETATION DES VALEURS DE Δ_P , Δ_D ET Δ_H	53
FIGURE 16 : REPRESENTATION D'UN MELANGE DANS LA THEORIE DU RESEAU (INSPIRE DE WIKIPEDIA).....	57
FIGURE 17 : ILLUSTRATION D'UNE RELAXATION DE PHASE AMORPHE, DETECTEE PAR DSC (EXO UP).....	65
FIGURE 18 : PHARMA 16 DE LA PLATEFORME GALA	72
FIGURE 19 : DOSEURS GRAVIMETRIQUES ASSOCIES A L'EXTRUDEUSE	73
FIGURE 20 : PROFIL DE VIS UTILISE POUR L'EXTRUSION DU LOT CFL001T	74
FIGURE 21 : PROFIL DE VIS UTILISE POUR L'EXTRUSION DES LOTS CFL003T ET CFL005T	75
FIGURE 22 : ATOMISEUR B-290, BÜCHI DE LA PLATEFORME GALA.....	76
FIGURE 23 : SCHEMA DU FONCTIONNEMENT D'UNE CELLULE A FLUX CONTINU	81
FIGURE 24 : OBSERVATION DU F17636 MICRONISE AU MEB (GROSSISSEMENT X 6400).....	91
FIGURE 25 : CINETIQUES DE DISSOLUTION A 37°C DANS LE MILIEU GASTRIQUE (COMPARAISON ENTRE LE F17636 CRISTALLIN ET AMORPHE).....	93
FIGURE 26 : ANALYSE DSC DU F17636 AMORPHE A T ₀	95
FIGURE 27 : ANALYSE DSC DU F17636 AMORPHE A T ₀ + 16 MOIS (STOCKAGE A -18°C).....	96
FIGURE 28 : REPRESENTATION DE LN(Q) EN FONCTION DE 1/T _G POUR LE F17636 CRISTALLIN	97
FIGURE 29 : DUREE DE STABILITE ESTIMEE DE LA PHASE AMORPHE DU F17636 EN ANNEES EN FONCTION DE LA TEMPERATURE DE STOCKAGE.....	98
FIGURE 30 : MODELISATION DES ENTHALPIES DE RELAXATION.....	100
FIGURE 31 : REPRESENTATION DE T EN FONCTION DE LA TEMPERATURE DE STOCKAGE	100
FIGURE 32 : ANALYSE CALORIMETRIQUE DU F17636 CRISTALLIN	101
FIGURE 33 : ANALYSE AUX RAYONS X DU F17636 PUR	101
FIGURE 34 : SPECTRE RAMAN A 532 NM DU F17636	102
FIGURE 35 : OBSERVATION DE L'EXTERIEUR DES PARTICULES DE SOLUPLUS®	103
FIGURE 36 : OBSERVATION D'UNE COUPE DE PARTICULE DE SOLUPLUS®	103
FIGURE 37 : ANALYSE DU SOLUPLUS® EN RX.....	104
FIGURE 38 : ANALYSE DU SOLUPLUS® EN DSC	105
FIGURE 39 : ANALYSE RAMAN DU SOLUPLUS® PUR	105
FIGURE 40 : REPRESENTATION DE LA SPHERE DE HANSEN DU F17636 (OBTENUE AVEC HSPIP)	108
FIGURE 41 : COMPARAISON DES SOLUBILITES DE F17636 OBTENUES EN MILIEU GASTRIQUE EN FONCTION DE LA NATURE ET DE LA QUANTITE DE POLYMERE UTILISE	111
FIGURE 42 : CINETIQUE DE DISSOLUTION DANS LES CONDITIONS DE CONCENTRATION A L'EQUILIBRE SUR 7 J	114
FIGURE 43 : COMPARAISON DES CONCENTRATIONS MAXIMALES EN F17636 OBTENUES EN FONCTION DE LA CONCENTRATION EN SOLUPLUS® ET DES MASSES DE PRINCIPE ACTIF MISES A DISSOUDRE	116
FIGURE 44 : COMPARAISON DES CONCENTRATIONS MAXIMALES EN F17636 OBTENUES EN FONCTION DE LA NATURE CRISTALLINE OU AMORPHE DU PRINCIPE ACTIF	117
FIGURE 45 : CONCENTRATIONS MAXIMALES EN F17636 OBTENUES LORS DE LA DISSOLUTION D'EXTRUDATS	119

FIGURE 46 : PROFILS DSC DES MELANGES F17636 / SOLUPLUS® (DE HAUT EN BAS, LES COMPOSITIONS EN FRACTIONS MASSIQUES DE F17636 SONT LES SUIVANTES : 100 % ; 95 % ; 90 % ; 85 % ; 80 % ; 75 % ; 70 % ; 65 %).....	120
FIGURE 47 : VARIATION DE $\Delta S/R$ (MOL) EN FONCTION DE LA FRACTION VOLUMIQUE DU SOLUPLUS® POUR DIFFERENTES MASSES MOLAIRES THEORIQUES DU POLYMERE (KG.MOL ⁻¹).....	122
FIGURE 48 : VARIATION DE $\Delta G^{MEL}/RT$ EN FONCTION DE LA VALEUR DE χ	123
FIGURE 49 : ESTIMATION DU PARAMETRE χ PAR L'ABAISSMENT DU POINT DE FUSION.....	124
FIGURE 50 : COURBE DE SOLUBILITE F17636 – SOLUPLUS®	125
FIGURE 51 : T _g MESUREES ET THEORIQUES, CALCULEES A L'AIDE DE L'EQUATION DE GORDON ET TAYLOR	126
FIGURE 52 : COURBE DE MISCIBILITE F17636 – SOLUPLUS®	127
FIGURE 53 : ANALYSE HPLC DES ECHANTILLONS DU LOT CFL003T	133
FIGURE 54 : SOLUBILITES (37°C, MILIEU GASTRIQUE) DU LOT CFL003T (MOYENNES ET ECARTS-TYPES) EN FONCTION DE LA METHODE DE RECUPERATION DES SOLUTIONS UTILISEE.	135
FIGURE 55 : CINETIQUE DE DISSOLUTION DU LOT CFL003T (37°C, MILIEU GASTRIQUE) (VALEURS MOYENNES ET ECART-TYPES SUR 3 ANALYSES)	136
FIGURE 56 : ANALYSE AUX RAYONS X DU LOT CFL003T	137
FIGURE 57 : ANALYSE AU MICROSCOPE OPTIQUE A LUMIERE POLARISEE D'UN JONC DU SOUS LOT CFL003T6	138
FIGURE 58 : ANALYSE AU MICROSCOPE OPTIQUE A LUMIERE POLARISEE D'UN JONC DU SOUS LOT CFL003T7	138
FIGURE 59 : ANALYSE AU MEB DU SOUS LOT CFL003T1	139
FIGURE 60 : ANALYSE AU MEB DU SOUS LOT CFL003T3	139
FIGURE 61 : ANALYSE AU MEB DU SOUS LOT CFL003T6	140
FIGURE 62 : ANALYSE AU MEB DU SOUS LOT CFL003T7	140
FIGURE 63 : SPECTRES RAMAN RETRAITES (SUPPRESSION DE LA FLUORESCENCE) OBTENUS POUR L'ANALYSE DU LOT CLF003T ...	141
FIGURE 64 : REPRESENTATION DES CONCENTRATIONS PLASMATIQUES DE F17636 OBTENUES EN FONCTION DU TEMPS ET DE LA FORMULATION ADMINISTREE	142
FIGURE 65 : ANALYSE RX DES ECHANTILLONS MIS EN STABILITE A 40°C/75 % HR	143
FIGURE 66 : ANALYSE RX DES LOTS CFL006T ET CFL007T	146
FIGURE 67 : ANALYSE RAMAN DU LOT CFL007T	147

LISTE DES TABLEAUX

TABLEAU 1 : TEMPS DE SEJOUR DES ALIMENTS DANS LES DIFFERENTES PARTIES DU TGI (NEWMAN, KNIPP, & ZOGRAFI, 2012).....	25
TABLEAU 2 : DIFFERENTS TYPES DE DISPERSIONS SOLIDES	29
TABLEAU 3 : PRINCIPALES CARACTERISTIQUES FONCTIONNELLES DES EXTRUDEUSES BI-VIS (VERGNES & CHAPET, 2001)	34
TABLEAU 4 : ADAPTATION DES PRINCIPAUX ELEMENTS DE VIS A LA FONCTION SOUHAITEE (VERGNES & CHAPET, 2001).....	35
TABLEAU 5 : MEDICAMENTS A BASE DE DISPERSION SOLIDE COMMERCIALISES.....	44
TABLEAU 6 : UTILISATION DU SOLUPLUS® DANS LES DISPERSIONS SOLIDES.....	47
TABLEAU 7 : VALEUR DE CONTRIBUTION DES GROUPES (VAN KREVELEN & TE NIJENHUIS, 2009)	55
TABLEAU 8 : PROPRIETES DE MELANGE ET DE CONVOYAGE DES ELEMENTS DE LA VIS (DOUROMIS, 2012)	73
TABLEAU 9 : CONDITIONS D'EXTRUSION DES LOTS CFL001T, CFL003T ET CFL005T.....	75
TABLEAU 10 : CONDITIONS D'ATOMISATION DU LOT CFL006T ET CFL007T.....	77
TABLEAU 11 : CONDITIONS OPERATOIRES HPLC POUR LE DOSAGE DU F17636 AVEC OU SANS SES PRODUITS DE DEGRADATION	82
TABLEAU 12 : GRADIENT DE LA PHASE MOBILE POUR L'ANALYSE DU F17636 ET DE SES PRODUITS DE DECOMPOSITION	83
TABLEAU 13 : SEQUENCE D'INJECTION TYPE POUR LE SEUL DOSAGE DE F17636.....	84
TABLEAU 14 : SEQUENCE D'INJECTION TYPE POUR LE DOSAGE DU F17636 ET DE SES PRODUITS DE DEGRADATION	85
TABLEAU 15 : METHODES D'ANALYSES DSC UTILISEES	85
TABLEAU 16 : CONDITIONS D'ANALYSE RAMAN	87
TABLEAU 17 : GRANULOMETRIE DU F17636 AVANT ET APRES MICRONISATION	91
TABLEAU 18 : MESURE DE LA CIRCULARITE DU F17636 CRISTALLIN	91
TABLEAU 19 : MESURES DE SOLUBILITE DU COMPOSE F17636 MICRONISE DANS DIFFERENTS MILIEUX AQUEUX A 37°C	93
TABLEAU 20 : DONNEES DSC GENEREES POUR L'ETUDE DE LA CAPACITE CALORIFIQUE.....	97
TABLEAU 21 : CAPACITES CALORIFIQUES MESUREES POUR LES DIFFERENTS ETATS DU F17636	97
TABLEAU 22 : DONNEES DSC GENEREES POUR L'ETUDE DE L'ENTHALPIE DE RELAXATION	99
TABLEAU 23 : CALCUL DES ENTHALPIES DE RELAXATION SUR UNE DUREE INFINIE ET DES PARAMETRES τ ET β	99
TABLEAU 24 : GRANULOMETRIE DU SOLUPLUS®	103
TABLEAU 25 : MESURE DE CIRCULARITE DU SOLUPLUS®	103
TABLEAU 26 : DECOMPOSITION DU F17636 POUR LE CALCUL DES PARAMETRES DE HANSEN.....	106
TABLEAU 27 : RESULTATS DE SOLUBILITE DU F17636 POUR LA DETERMINATION DE LA SPHERE DE HANSEN.....	107
TABLEAU 28 : PARAMETRES DE SOLUBILITE DE HANSEN DU F17636	108
TABLEAU 29 : RESULTATS DE L'ETUDE DES PARAMETRES DE HANSEN DES POLYMERES.....	109
TABLEAU 30 : MASSES PRINCIPE ACTIF CRISTALLIN – POLYMERE TESTEES.....	110
TABLEAU 31 : RESULTATS D'EXTRUSION DU LOT CFL001T.....	112
TABLEAU 32 : GRANULOMETRIE DU LOT CFL001T.....	112
TABLEAU 33 : MESURE DE CIRCULARITE DU LOT CFL001T	112
TABLEAU 34 : MASSES PESEES POUR L'ETUDE DE LA DISSOLUTION SUR UNE SEMAINE	113
TABLEAU 35 : POINTS UTILISES POUR CALCULER L'INTERSECTION DES COURBES DE DISSOLUTION.....	114
TABLEAU 36 : MASSES PRINCIPE ACTIF CRISTALLIN – SOLUPLUS® TESTEES (CENTRIFUGATION).....	115
TABLEAU 37 : MASSES SUPPLEMENTAIRES PRINCIPE ACTIF CRISTALLIN – SOLUPLUS® TESTEES (CENTRIFUGATION)	116
TABLEAU 38 : MASSES PRINCIPE ACTIF AMORPHE – SOLUPLUS® TESTEES (ACRODISC®)	117
TABLEAU 39 : MASSES D'EXTRUDATS TESTES (CENTRIFUGATION)	119
TABLEAU 40 : DONNEES DSC GENEREES POUR LES MELANGES BINAIRES F17636 / SOLUPLUS	121
TABLEAU 41 : DONNEES SUR DES COMPOSANTS PURS	121
TABLEAU 42 : RESULTATS DES ESSAIS D'EXTRUSION SUR LES LOTS CFL003T ET CFL005T.....	131
TABLEAU 43 : GRANULOMETRIE DES LOTS CFL003T ET CFL005T	131
TABLEAU 44 : MESURE DE CIRCULARITE DES LOTS CFL003T ET CFL005T	132
TABLEAU 45 : DOSAGE DU F17636 DANS LES LOTS CFL003T ET CFL005T	132
TABLEAU 46 : DOSAGE DE L'EAU LIBRE DU LOT CFL003T	134
TABLEAU 47 : MESURE DES CONCENTRATIONS MAXIMALES DANS LE LOT CFL003T (ACRODISC®) (37°C, MILIEU GASTRIQUE)	134
TABLEAU 48 : MESURE DES SOLUBILITES DANS LE LOT CFL003T (CENTRIFUGATION) (37°C, MILIEU GASTRIQUE)	135
TABLEAU 49 : RESULTATS MDSC DU LOT CFL003T	136
TABLEAU 50 : CONCENTRATIONS PLASMATIQUES EN F17636 OBTENUES IN VIVO CHEZ LE RAT.....	142
TABLEAU 51 : DONNEES DE TENEUR EN EAU DES ECHANTILLONS MIS EN STABILITE	143
TABLEAU 52 : DONNEES D'ATOMISATION DES LOTS CFL006T ET CFL007T	144
TABLEAU 53 : GRANULOMETRIE DES LOTS CFL006T ET CFL007T	144
TABLEAU 54 : MESURE DE LA CIRCULARITE DES LOTS CFL006T ET CFL007T	144

TABLEAU 55 : DOSAGE DU F17636 DANS LES LOTS CFL006T ET CFL007T	145
TABLEAU 56 : CONCENTRATIONS MAXIMALES SUR LES LOTS PRODUITS EN ATOMISATION.....	145
TABLEAU 57 : RESULTATS MDSC DES LOTS CFL006T ET CFL007T	146
TABLEAU 58 : TENEUR EN EAU DES LOTS CFL006T ET CFL007T	147
TABLEAU 59 : COMPARAISON DES METHODES D'EXTRUSION ET D'ATOMISATION APPLIQUEES AU COUPLE F17636 / SOLUPLUS® ..	148

LISTE DES EQUATIONS

ÉQUATION 1 : RELATION ENTRE LES PARAMETRES DE SOLUBILITE	52
ÉQUATION 2 : CALCUL DE R_a POUR LES POLYMERES	53
ÉQUATION 3 : CALCUL DU RED	53
ÉQUATION 4 : CALCUL DE δd	54
ÉQUATION 5 : CALCUL DE δp	54
ÉQUATION 6 : CALCUL DE δh	54
ÉQUATION 7 : EXPRESSION DE LA VARIATION D'ENTROPIE	58
ÉQUATION 8 : CALCUL DE LA FRACTION VOLUMIQUE EN PRINCIPE ACTIF	58
ÉQUATION 9 : CALCUL DE L'ENERGIE LIBRE DE MELANGE	58
ÉQUATION 10 : CALCUL DE LN Q	63
ÉQUATION 11 : CALCUL DE L'ENTHALPIE D'ACTIVATION	63
ÉQUATION 12 : CALCUL DE L'INDEX DE FRAGILITE	63
ÉQUATION 13 : CALCUL DU PARAMETRE DE FRAGILITE	63
ÉQUATION 14 : CALCUL DE T_0	64
ÉQUATION 15 : CALCUL DU PARAMETRE $\gamma C_p P_A$	64
ÉQUATION 16 : CALCUL DU TAUX DE RELAXATION INITIAL	64
ÉQUATION 17 : MODELISATION DE LA RELAXATION (KOHLRAUSH-WILLIAMS-WATTS).....	66
ÉQUATION 18	66
ÉQUATION 19 : CALCUL DU TEMPS DE RELAXATION STRUCTURAL.....	66
ÉQUATION 20 : CALCUL DU PARAMETRE DE MISCIBILITE A PARTIR DES PARAMETRES DE SOLUBILITE	68
ÉQUATION 21 : RELATION ENTRE LE PARAMETRE D'INTERACTION χ ET LA TEMPERATURE	68
ÉQUATION 22 : RELATION ENTRE LA TEMPERATURE DE FUSION ET LE PARAMETRE D'INTERACTION χ	68
ÉQUATION 23 : RELATION ENTRE LA TEMPERATURE DE FUSION ET LE PARAMETRE D'INTERACTION χ REORGANISEE.....	69
ÉQUATION 24 : ÉQUATION POUR L'ESTIMATION DE χ A TEMPERATURE AMBIANTE.....	69
ÉQUATION 25	69
ÉQUATION 26 : ÉQUATION DU MODELE ETENDU DE HANSEN.....	69
ÉQUATION 27 : ÉQUATION DE ΔG_{Mel}	70
ÉQUATION 28 : DERIVEE SECONDE DE ΔG_{Mel}	70
ÉQUATION 29 : ÉQUATION DE LA COURBE DE MISCIBILITE	70
ÉQUATION 30	79
ÉQUATION 31 : CALCUL DE LA CIRCULARITE.....	79
ÉQUATION 32	83
ÉQUATION 33 : RELATION DE GORDON-TAYLOR (KALOGERAS, 2011)	126
ÉQUATION 34 : DEFINITION DE LA CONSTANTE K_{GT}	126
ÉQUATION 35 : RELATION DE FOX.....	128

LISTE DES ANNEXES

ANNEXE 1 : PROTOCOLE DE PREPARATION DES MILIEUX DE DISSOLUTION	173
ANNEXE 2 : MISE AU POINT DE LA METHODE DE DOSAGE HPLC DU F17636	177
ANNEXE 3 : MISE AU POINT DE LA METHODE DE SPECTROSCOPIE DE MASSE POUR L'ANALYSE DES PRODUITS DE DEGRADATION DU F17636	187
ANNEXE 4 : COURBES DE DISTRIBUTION GRANULOMETRIQUE.....	199
ANNEXE 5 : ANALYSE DU LOT CFL003T EN HPLC COUPLEE A UN SPECTROMETRE DE MASSE POUR LA DETECTION DES PRODUITS DE DEGRADATION DU F17636	203

NOMENCLATURE

Unités de mesure

°C	Degré(s) Celsius
cm	Centimètre(s)
h	Heure(s)
Hz	Hertz
J	Joule(s)
K	Degrés kelvin
kg	Kilogramme(s)
m	Mètre(s)
m/m	Pourcentage massique
mg	Milligramme(s)
min	Minute(s)
ml	Millilitre(s)
mm	Millimètre(s)
mol	Mole(s)
ng	Nanogramme(s)
nm	Nanomètre(s)
rpm	Rotation(s) par minute
s	Seconde(s)
t	Tonne(s)
µg	Microgramme(s)
µl	Microlitre(s)
µs	Microseconde(s)
µm	Micromètre(s)
v/v	Pourcentage volumique

Abréviations

ACN	Acétonitrile
AINS	Anti-Inflammatoire Non Stéroïdien
BCS	Système de classification biopharmaceutique = <i>Biopharmaceutics Classification System</i>
CE	Cercle équivalent
CMC	Concentration micellaire critique
CV	Coefficient de Variation
DMAc	Diméthyl-acétamide
DSC	Calorimétrie différentielle à balayage = <i>Differential Scanning Calorimetry</i>
FA	Fibrillation auriculaire ou fibrillation atriale
FDA	<i>Food and Drug Administration</i>
GMP	<i>Good Manufacturing Practice</i>
HME	Extrusion à chaud = <i>Hot Melt Extrusion</i>
HPMC	Hydroxy-Propyl-Méthyl-Cellulose
HPMC-AS	Hydroxy-Propyl-Méthyl-Cellulose – Acétate-Succinate
HPLC	Chromatographie liquide haute performance = <i>High Performance Liquid Chromatography</i>
HR	Humidité relative
LOD	Limite de détection d'un composé en analyse HPLC = <i>Limit Of Detection</i>
LOQ	Limite de quantification d'un composé en analyse HPLC = <i>Limit of Quantification</i>
mDSC	Calorimétrie par balayage différentiel modulé = <i>Modulated Differential Scanning Calorimetry</i>
MO	Microscope Optique
NEC	Nouvelle Entité chimique
PA	Principe actif
PO	Polymère
PVP	Polyvinylpyrrolidone
Rpm	Rotation par minute
RX	Rayons X
SR	Solution de référence
T_x	Témoin numéro x
TGA	Thermogravimétrie
TGI	Tractus Gastro intestinal
UV	Ultraviolets

Grandeurs physiques et éléments d'équation

A_c	m^2	Aire du cercle de référence
A_p	m^2	Aire de la particule
C	$kg.m^3$	Concentration massique de produit dans le milieu
$C_n x\%$	\emptyset	Valeur de circularité en dessous de laquelle se trouvent x % en nombre des particules analysées
$C_v x\%$	\emptyset	Valeur de circularité en dessous de laquelle se trouvent x % en volume des particules analysées
C_p	$J.kg^{-1}.K^{-1}$	Capacité calorifique
C_s	$kg.m^{-3}$	Concentration de produit à saturation dans ce solvant
$D_n x\%$	μm	Valeur de diamètre en dessous de laquelle se trouvent x % en nombre des particules analysées
$D_v x\%$	μm	Valeur de diamètre en dessous de laquelle se trouvent x % en volume des particules analysées
E_{hi}	$J.mol^{-1}$	Energie des liaisons hydrogène
F_{di}	$(MJ.m^3)^{1/2}.mol^{-1}$	Valeur des forces de dispersion
F_{pi}	$(MJ.m^3)^{1/2}.mol^{-1}$	Valeur des forces d'interactions polaires
I_f	\emptyset	Index de fragilité
L/D	\emptyset	Ratio longueur de fourreau divisé par le diamètre des vis de l'extrudeuse
m	\emptyset	Rapport du volume molaire du solvant sur celui du soluté
M^k	$kg.mol^{-1}$	Masse molaire du composé k
N	mol^{-1}	Nombre d'Avogadro
n^k	mol	Nombre de moles du composé k
P_c	m	Périmètre du cercle
P_f	\emptyset	Paramètre de fragilité
P_p	m	Périmètre de la particule
q	$K.min^{-1}$	Vitesse de chauffe en analyse calorimétrique
r	m	Rayon moléculaire du soluté
R	$J.mol^{-1}.K^{-1}$	Constante des gaz parfaits
R_0	$MPa^{1/2}$	Rayon d'interaction dans l'espace de Hansen
R_a	$MPa^{1/2}$	Distance entre le soluté et le solvant dans l'espace de Hansen
R_c	m	Rayon du cercle de référence
R_p	m	"Rayon" de la particule
RED	\emptyset	Différence d'Energie Relative = <i>Relative Energy Difference</i>
t	s	Temps
T	K	Température
T_0	K	Paramètre lié à la fragilité d'un échantillon
T_a	K	Température de stockage
t_d	min	Durée entre le moment où la phase mobile quitte le flacon réservoir et celui où elle arrive à la colonne HPLC

T_d	K	Température de dégradation
T_g	K	Température de transition vitreuse = <i>glass transition</i>
T_k	K	Température de Kauzman (ou température zéro)
T_m^k	K	Température de fusion du composé k (" <i>melt temperature</i> " en anglais)
t_r	min	Temps de rétention d'un composé en HPLC
\bar{V}	m ³ .mol ⁻¹	Volume molaire moyen des composants du mélange
V_D	ml	Volume délai d'un système HPLC
V^k	m ³ .mol ⁻¹	Volume molaire du composé k
V^{site}	m ³ .mol ⁻¹	Volume molaire du réseau solide hypothétique
x^k	∅	Fraction molaire du composant k
γ_{Cp}^k	∅	Rapport des capacités calorifiques des différents états physiques du composé k
γ^k	∅	Coefficient d'activité du composant k
$\bar{\delta}$	MPa ^{1/2}	Moyenne des paramètres de solubilité correspondants
δ_a	MPa ^{1/2}	Contribution acide au paramètre de Hansen lié aux liaisons hydrogène
δ_b	MPa ^{1/2}	Contribution basique au paramètre de Hansen lié aux liaisons hydrogène
δ_d	MPa ^{1/2}	Paramètre de Hansen lié aux forces de dispersion
δ_h	MPa ^{1/2}	Paramètre de Hansen lié aux liaisons hydrogène
δ_p	MPa ^{1/2}	Paramètre de Hansen lié aux interactions polaires
δ_t	MPa ^{1/2}	Paramètre de Hansen de solubilité totale
$\Delta\delta_t$	MPa ^{1/2}	Différence entre deux paramètres δ_t
ΔC_p	J. kg ⁻¹ .K ⁻¹	Différence de capacité calorifique entre deux états physique d'un composé
ΔG_M	J	Enthalpie libre de mélange
ΔH^*	J.mol ⁻¹	Enthalpie d'activation
ΔH_t	J.kg ⁻¹	Enthalpie de relaxation à l'instant t
ΔH_∞	J.kg ⁻¹	Enthalpie de relaxation obtenue en laissant le système vieillir à l'infini
ΔH_m^k	J.kg ⁻¹	Enthalpie de fusion du composé k
ΔS	J.K ⁻¹	Variation d'entropie
ϕ^k	∅	Fraction volumique du composé k dans un mélange
ρ^k	kg.m ⁻³	Masse volumique du composé k
η	Pa.s	Viscosité
τ	s	temps de relaxation structurale
τ^0	s	taux de relaxation initial
τ_0	s	Paramètre pré-exponentiel de l'ordre de la durée de vie des vibrations atomiques
ω^k	∅	Fraction massique du composé k
χ	∅	Paramètre d'interaction de Flory-Huggins

Indices

m	Valeur relative à la fusion (" <i>melt</i> ")
g	Valeur relative à la phase amorphe (" <i>glass</i> ")
l	Valeur relative à la phase liquide
x	Valeur relative à la phase cristalline

Exposants

k	Valeur relative au composant k
PA	Valeur relative au principe actif (F17636 dans le cas de ce travail)
PO	Valeur relative au polymère (Soluplus® dans le cas de ce travail)
Mél	Valeur relative à un mélange (F17636 – Soluplus® dans le cas de ce travail)

INTRODUCTION GENERALE

La voie d'administration d'un médicament se choisit en fonction de plusieurs paramètres tels que la pathologie visée, le site d'action et les caractéristiques de la molécule médicamenteuse. Lorsqu'un médicament à libération immédiate est administré *per os*, la forme galénique se délite dans l'estomac ou l'intestin et libère le principe actif qui se solubilise dans les fluides du tractus. Les molécules de principe actif sont alors absorbées à travers les cellules composant la membrane du tube digestif et rejoignent la circulation sanguine systémique pour atteindre leur site d'action. Ce phénomène constitue l'absorption et est conditionné par la solubilité et la cinétique de dissolution du principe actif dans les fluides aqueux du tube digestif et par sa perméabilité, c'est-à-dire sa capacité à franchir la membrane digestive. Le Système de Classification Biopharmaceutique (*Biopharmaceutics Classification System*) a été conçu pour classer les principes actifs en fonction de leur solubilité et de leur perméabilité et ainsi prédire leur comportement *in vivo*.

La solubilité aqueuse des principes actifs est capitale pour leur succès en tant que candidat-médicament et beaucoup de molécules échouent en développement à cause de leur hydro-solubilité insuffisante. En effet, malgré des formulations toujours plus ingénieuses réalisées par les galénistes, la solubilité des principes actifs en milieu aqueux ne peut pas toujours être suffisamment améliorée et se traduit *in vivo* par une absorption trop faible et une biodisponibilité insuffisante pouvant mener à une inefficacité thérapeutique.

Pour améliorer la solubilité aqueuse des principes actifs plusieurs méthodes existent : réduction de la taille des particules (micronisation, nanonisation, co-micronisation, ...), production contrôlée à partir de solutions, formation de formulations lipidiques (solutions lipidiques, émulsions, microémulsions, systèmes auto-émulsionnants, liposomes, ...) et de dispersions solides.

Les méthodes basées sur la réduction de granulométrie permettent d'augmenter la dissolution du principe actif en jouant sur le coefficient de diffusion du produit dans le milieu de dissolution et la surface d'échange entre le produit non dissous et le milieu de dissolution. Bien que couramment utilisées en première intention, ces méthodes ne permettent généralement pas d'améliorer suffisamment la solubilité aqueuse de composés très hydrophobes. Les formulations lipidiques quant à elles requièrent des propriétés physico-chimiques spécifiques du principe actif et ne sont pas adaptées à toutes les voies d'administration.

La production contrôlée à partir de solution et les dispersions solides restent les méthodes donnant les meilleurs résultats. Néanmoins, la production contrôlée à partir de solution nécessite l'utilisation soit de fluides supercritiques soit de solvants organiques, ce qui augmente le coût de développement et de production.

Les dispersions solides permettent d'amorphiser le principe actif d'intérêt et le stabiliser dans une matrice solide pour une libération immédiate ou prolongée et pour différentes voies d'administration. Toutefois, certaines méthodes de production nécessitent l'utilisation de solvants organiques, ou l'utilisation de principes actifs thermostables. La technologie d'extrusion à chaud, ou *hot-melt extrusion*, permet, entre autres, d'améliorer la solubilité et/ou la solubilisation de principes actifs en diminuant la taille des particules de principe actif ou en les solubilisant dans une matrice hydrophile ce qui permet une solubilisation plus rapide et aisée dans les milieux aqueux. De plus, pour certains actifs, cette technologie permet une amorphisation des molécules et une stabilisation des molécules amorphisées dans la matrice. Grâce à un niveau énergétique plus élevé, les molécules

amorphes se solubilisent plus facilement que les molécules cristallines dans les milieux aqueux et le durcissement de la matrice à froid permet de réduire le coefficient de diffusion de ces molécules et ainsi ralentit leur agglomération et retarde leur cristallisation. Cependant, cela implique que la température de dégradation de l'actif formulé soit suffisamment éloignée de sa température de transition vitreuse. Cette technologie permet finalement la production de diverses formes galéniques telles que des granules, pellets, comprimés, capsules, films transdermiques ou trans-muqueux, implants (Repka et al., 2007), et des médicaments produits par cette technique sont déjà sur le marché tels que des implants (Implanon®, Nexplanon®), un anneau vaginal (Nuvaring®) et des comprimés pour voie orale (Kaletra®, Norvir®).

Le but de ce travail est l'étude approfondie des dispersions solides par différentes méthodes de préparation, et plus particulièrement l'extrusion à chaud, pour améliorer la solubilité de principes actifs BCS classe 2, en prenant pour cas concret un principe actif en développement au sein des Laboratoires Pierre Fabre.

Dans un premier temps, une étude bibliographique a été faite autour de la voie orale en pharmacie, de la classification biopharmaceutique, des dispersions solides avec les moyens d'obtention employés et les méthodes de caractérisation. Une attention particulière est portée sur le Soluplus®, un des polymères d'intérêt dans ce travail qui a été largement utilisé dans la littérature. Le principe actif étudié est également décrit, ainsi que deux méthodes prédictives qui ont été utilisées pour évaluer la miscibilité et la solubilité de deux composants.

Ensuite, les matériels et méthodes utilisés au cours de cette thèse sont présentés, avec notamment les méthodes prédictives permettant l'étude de la stabilité des phases amorphes et de la miscibilité des composants dans le but de fabriquer des dispersions solides stables. Sont également présentés les moyens de fabrication et caractérisation des dispersions solides utilisés dans cette étude, ainsi que les essais menés *in vivo* et les études de stabilité.

Enfin, dans la partie résultats, les matières premières ont été caractérisées, puis les méthodes prédictives ont été appliquées au système composé F17636 – Soluplus®, et enfin des dispersions solides contenant 20 % de composé F17636 (m/m) et du Soluplus® ont été étudiées après production par extrusion à chaud. Une étude comparative des dispersions solides obtenues par extrusion à chaud et par la technologie d'atomisation a également été menée.

CHAPITRE 1.

Bibliographie

Dans ce chapitre est introduit l'ensemble des notions techniques et scientifiques utiles à ce travail de thèse. Dans un premier temps sont rapidement présentées la voie orale et la classification biopharmaceutique. Ensuite, plus en détail, les dispersions solides sont définies, les moyens d'obtention et outils de caractérisation utilisés dans le cadre de cette thèse sont expliqués et la notion de stabilité est abordée.

Enfin les produits commercialisés sous forme de dispersion solide sont rapidement cités, et le principe actif d'intérêt de cette thèse (codifié F17636) ainsi que le polymère Soluplus® sont présentés.

1.1 Généralités sur la voie orale

1.1.1 Tractus gastro intestinal (TGI)

La fonction du système gastro-intestinal est de transformer les aliments ingérés en nutriments absorbables dans la circulation générale et ainsi utilisables par l'organisme. Pour cela, les aliments doivent être réduits en petites molécules qui sont absorbées majoritairement au travers de l'épithélium intestinal. En effet, à part l'eau, pratiquement aucune molécule ne traverse l'épithélium gastrique.

Le tractus digestif mesure environ 4,5 mètres de long et sa lumière étant en continuité avec l'environnement extérieur, son contenu est considéré comme externe à l'organisme (Pegon, 2007).

1.1.2 Administration par voie orale

Par rapport à d'autres voies d'administration, la voie orale a l'avantage de ne pas faire subir de traumatisme au patient en empruntant une voie naturelle, ce qui permet une meilleure compliance et en fait la voie d'administration préférée. Par contre, cette voie peut poser problème chez les personnes âgées et les enfants en bas âge qui ont des difficultés à déglutir.

De plus, cette voie peut permettre l'administration de formes galéniques variées (gélules, comprimés, capsules, etc.) pouvant avoir des cinétiques de libération de principe actif différentes (Pharmacopée Européenne 8.0) :

- forme à libération conventionnelle (ou à libération immédiate),
- forme à libération modifiée,
- forme à libération prolongée,
- forme à libération retardée,
- forme à libération séquentielle.

Ces différents modes de libération peuvent permettre de protéger un principe actif (par exemple, une libération retardée permet de protéger un principe actif susceptible de se dégrader dans les acides contenus dans l'estomac), de mieux cibler une pathologie, ou de réduire le nombre d'administrations quotidiennes.

Les volumes et temps de séjour des aliments dans le tube digestif étant inégaux, comme le montre le Tableau 1, il est important de tenir compte de ces paramètres ainsi que des propriétés des différents milieux de dissolution offerts par le TGI afin d'optimiser la forme pharmaceutique visée.

Région		Temps de résidence
Œsophage		Moins de 30 secondes
Estomac		1 à 5 heures
Intestin grêle	Duodenum	Moins de 5 minutes
	Jejunum	1 à 2 heures
	Ileum	2 à 3 heures
Gros intestin	Colon	15 à 48 heures

Tableau 1 : Temps de séjour des aliments dans les différentes parties du TGI (Newman, Knipp, & Zografi, 2012)

1.1.3 Pharmacocinétique des principes actifs

Lorsqu'un médicament est administré au niveau de l'organisme, il subit les étapes suivantes (Lechat, 2006).

1.1.3.1 Absorption

Une fois le médicament administré, le principe actif va devoir, à partir du site d'administration, rejoindre la circulation générale pour une action systémique. Le principe actif doit pour cela franchir les différentes barrières organiques (peau, épithélium digestif, etc.), selon deux mécanismes importants :

- Diffusion passive : ce mécanisme ne consomme pas d'énergie, est non spécifique, sans compétition ni saturation.
- Transport actif : comme ce mécanisme se fait contre un gradient, il nécessite de l'énergie, est saturable, spécifique et compétitif.

La vitesse d'absorption peut être quantifiée grâce à la biodisponibilité qui mesure la fraction de la dose de principe actif administré qui atteint la circulation générale et la vitesse à laquelle elle l'atteint. Cette dose dépend de la quantité de principe actif qui réussit à franchir les barrières biologiques et de celle qui sera dégradée par le métabolisme intestinal avant même d'atteindre la circulation systémique ou par l'effet de premier passage hépatique.

Il y a deux types de biodisponibilité :

- La biodisponibilité absolue : l'absorption d'une forme administrée par voie extravasculaire est comparée à celle d'une forme administrée par voie intraveineuse (voie de référence car 100 % de la dose atteint la circulation générale).
- La biodisponibilité relative : il s'agit de comparer l'absorption de deux formes administrées par une voie autre qu'intraveineuse. Cela peut être la même voie d'administration pour les deux formes, mais dans ce cas les formes galéniques ou les formulations doivent être différentes.

La biodisponibilité est par définition toujours comprise entre 0 et 1. Cependant, une faible biodisponibilité ne signifie pas obligatoirement une faible efficacité.

1.1.3.2 Distribution

Une fois la circulation sanguine atteinte, le principe actif doit être distribué pour atteindre le site d'action, en fonction de son affinité pour les différents tissus et de son taux de fixation aux protéines plasmatiques.

1.1.3.3 Métabolisme

Au cours de leur séjour dans l'organisme, les principes actifs sont amenés à être métabolisés, ce qui peut les activer ou les rendre inactifs. En effet, le drainage sanguin de l'intestin grêle, du colon, du pancréas et de certaines parties de l'estomac se fait par la veine porte hépatique et arrive donc au foie avant d'atteindre le cœur (Pegon, 2007). Le foie, la peau, les poumons, les reins et les intestins sont des tissus pouvant métaboliser par voie enzymatique les principes actifs, engendrant différentes modifications structurales de celui-ci. Généralement, il y a plusieurs voies de métabolisation, ce qui peut mener à de nombreux métabolites.

1.1.3.4 Elimination

L'élimination des molécules se fait sous forme inchangée ou métabolisée, selon les processus métaboliques mis en œuvre. L'élimination peut se faire par voie hépatique grâce à la sécrétion de bile dans le tube digestif ou par voie rénale dans les urines. D'autres voies d'excrétion existent mais sont généralement négligeables.

1.2 Système de classification biopharmaceutique

Le Système de Classification Biopharmaceutique (ou BCS pour *Biopharmaceutics Classification System*) est apparu en 1995 lorsque le Docteur Gordon Amidon et ses collaborateurs ont publié une théorie qui en deviendra la base (Amidon, Lennernäs, Shah, & Crison, 1995). En effet, tout en fournissant un cadre scientifique simple pour le développement de médicaments, la BCS est un outil permettant de fournir une approche scientifique afin de classer les principes actifs pharmaceutiques. Ce système se base sur leur solubilité (en fonction de la dose) et leur perméabilité intestinale (en comparaison avec la dissolution d'une forme orale à libération immédiate).

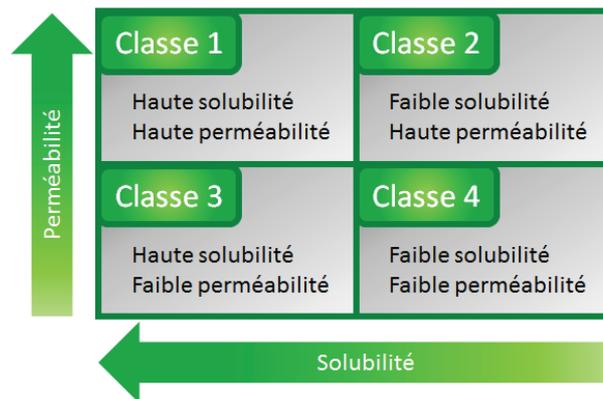


Figure 1 : Représentation du Système de Classification Biopharmaceutique (BCS)

Les molécules sont ordonnées en quatre catégories (Figure 1) et l'objectif est de fournir un outil réglementaire pour remplacer certaines études de bioéquivalence par des tests de dissolution *in vitro* précis (Lennernäs, Abrahamsson, Persson, & Knutson, 2007; Lennernäs & Abrahamsson, 2005). La BCS a par conséquent été incorporée dans les lignes directrices de réglementation à travers le monde notamment dans une directive de la FDA (Hilfinger, 2009).

La BCS a une limite fixe en ce qui concerne la solubilité. En effet, pour qu'un composé soit considéré comme soluble, 85 % de sa plus haute dose clinique doit être dissoute en moins de 30 min dans 250 ml de milieu tampon à pH 1 jusqu'à pH 7,5. La limite de perméabilité est variable : pour qu'une molécule soit considérée comme possédant une haute perméabilité, il doit y avoir plus de 90 % (ou plus de 85 % selon les agences réglementaires) de la dose administrée qui soient absorbés (Fagerholm, 2007).

De nos jours, les nouvelles entités chimiques sont de moins en moins solubles en milieu aqueux, que ce soit à cause d'une haute hydrophobicité ou d'une structure hautement cristalline. Actuellement, environ 40 % des principes actifs en développement sont peu ou pas solubles dans l'eau (Van den Mooter, Weuts, De Ridder, & Bleton, 2006 ; Repka, Majumdar, Kumar Battu, Srirangam, & Upadhye, 2008 ; Vo, Park, & Lee, 2013). Toutefois, selon l'étude de Fagerholm (2007), il y a une forte probabilité pour que des principes actifs (comme par exemple la plupart des anti-inflammatoires non stéroïdiens) soient classés à tort BCS classe 2 alors qu'ils se comportent *in vivo* comme des BCS classe 1.

Malgré tout, ce pourcentage reste non négligeable et de nombreuses méthodes de formulation ont été créées afin de permettre de solubiliser ces principes actifs à l'activité pharmacologique intéressante. Parmi celles-ci se trouvent les dispersions solides qui seront étudiées dans le cadre de cette thèse.

1.3 Introduction aux dispersions solides

1.3.1 Définition

Le terme "dispersion solide" a été défini dans les années 1970 comme une dispersion de principe actif dans une matrice inerte à l'état solide, préparée par évaporation de solvant, fusion ou mélange de solvants (Van Den Mooter, 2012). Toutefois, une revue de la littérature (Newman et al., 2012) révèle que le terme "dispersion solide" est plus généralement utilisé pour décrire une variété de mélanges solides de principes actifs et d'excipients, dans l'intention d'en augmenter la biodisponibilité orale.

Ces formulations peuvent amener des changements de l'état physique du principe actif (éventuellement la séparation des molécules entre elles), la réduction de la taille des particules, ceci améliorant la mouillabilité et possiblement une prolongation de l'état super saturé *in vivo* (Qian et al., 2010 ; Kolter, Karl, & Gryczke, 2012). Cette amélioration de la solubilité du principe actif se fait grâce à la dissolution progressive de la matrice polymérique hydrophile, qui expose ainsi le principe actif sous forme de fines particules au milieu de dissolution (Sharma, Jain, & Tanwar, 2013).

L'état physique de la dispersion solide dépend des propriétés physico-chimiques de la matrice et du principe actif, des interactions principe actif-matrice et de la méthode de préparation. L'appellation de la dispersion solide dépend de l'état physique de ses composants, s'ils sont sous forme cristalline, amorphe, ou dispersée à l'échelle moléculaire (Tableau 2). Un soluté (principe actif) sous forme d'agrégats donnera l'appellation de "suspension solide" alors que s'il est dispersé à l'échelle moléculaire, il donnera l'appellation de "solution solide". L'état physique du solvant (polymère) donnera quant à lui l'adjectif "cristalline" ou "amorphe" de la dispersion.

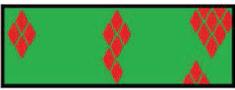
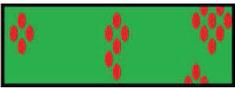
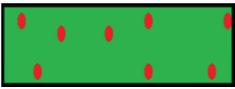
Etat du principe actif	Etat du polymère	Illustration	Type de dispersion solide formée
Cristallin	Cristallin		Suspension solide cristalline
Amorphe	Cristallin		Suspension solide cristalline
Dispersé à l'état moléculaire	Cristallin		Solution solide cristalline
Cristallin	Amorphe		Suspension solide amorphe
Amorphe	Amorphe		Suspension solide amorphe
Dispersé à l'état moléculaire	Amorphe		Solution solide amorphe

Tableau 2 : Différents types de dispersions solides

Plus généralement, une solution solide est un système monophasique contenant un principe actif dispersé à l'échelle moléculaire tandis qu'une suspension solide est un système constitué d'au moins deux phases (Djuris, Nikolakakis, Ibric, Djuric, & Kachrimanis, 2013).

Ces dispersions solides peuvent être différenciées par plusieurs méthodes. Les méthodes d'analyse calorimétrique (DSC et mDSC) permettent de déterminer l'état cristallin ou amorphe des produits et de connaître le nombre de phases de la solution solide. Les rayons X peuvent permettre de déterminer de manière plus précise la quantité de produit cristallin, à la condition que celui-ci se trouve en quantité suffisante dans l'échantillon pour être détecté par la technique.

Ces formes peuvent être préparées selon les caractéristiques des principes actifs (point de fusion, solubilité, etc.), et par plusieurs procédés (Sharma & Jain, 2011) qui doivent parvenir à mélanger la matrice et le principe actif, qui peuvent être ou non miscibles ce qui peut donc provoquer un démélange (Dhirendra, Lewis, Udupa, & Atin, 2009).

La plupart du temps, les suspensions solides amorphes et solutions solides amorphes sont utilisées pour améliorer la solubilité de composés peu solubles. Néanmoins, elles peuvent être classées en trois catégories (Newman et al., 2012) :

- dispersions amorphes permettant l'amélioration de la biodisponibilité (82 % des cas),
- dispersions amorphes ayant une biodisponibilité inchangée par rapport à la référence (10 % des cas),
- dispersions amorphes ayant une biodisponibilité plus faible que la référence (8 % des cas).

Pour pallier ces résultats parfois insuffisants, les chercheurs ont développé plusieurs méthodes pour améliorer le profil de dissolution du principe actif formulé en dispersion solide, comme l'augmentation de la concentration de polymère ou l'ajout de surfactants (Meng, Trivino, Prasad, & Chauhan, 2015).

Les suspensions solides cristallines, quant à elles, sont plutôt utilisées pour parvenir à contrôler la libération de principes actifs très solubles (Shah, Maddineni, Lu, & Repka, 2013).

La principale limite des dispersions solides est une cristallisation possible de l'actif au cours du temps, et une variabilité entre les lots (Hecq, 2006).

Les dispersions solides, outre les avantages déjà mentionnés, permettent aussi un bon masquage de goût des principes actifs amers (Maniruzzaman, Boateng, Chowdhry, Snowden, & Douroumis, 2014 ; Becker, Salar-Behzadi, & Zimmer, 2015 ; Deepak & Harish, 2014).

Pour fabriquer les dispersions solides plusieurs méthodes existent, mais ce travail portera uniquement sur l'extrusion à chaud (fusion) et l'atomisation (évaporation de solvant).

1.3.2 Obtention par extrusion à chaud (ou *hot melt extrusion*)

1.3.2.1 Généralités

Cette méthode consiste à faire fondre un matériau support (matrice) et le principe actif à des températures et pressions élevées pour les mélanger intimement, puis faire refroidir le mélange en sortie de machine. Ceci conduit à une dispersion moléculaire par piégeage du principe actif dans la matrice. Le solide obtenu est ensuite transformé pour obtenir la forme désirée (Kolter, Karl, Nalawade, & Rottmann, 2010).

Le principal avantage de cette technique est d'améliorer la solubilité et/ou solubilisation de principes actifs BCS classe 2 (faiblement solubles mais perméables) et BCS classe 4 (faiblement solubles et faiblement perméables). En effet, la solution solide obtenue se dissout dans les fluides du tractus gastro-intestinal, formant une solution sursaturée en principe actif améliorant ainsi son absorption (Karl, Djuric, & Kolter, 2011) grâce au gradient de concentration favorable. De plus, par cette méthode, des produits cristallins peuvent être transformés partiellement ou totalement en leur forme amorphe (Ghosh et al., 2011), ce qui peut conduire à l'accroissement de leur solubilisation. Enfin, ce processus a l'énorme avantage de pouvoir fonctionner en continu (Repka et al., 2008).

Bien que prometteuse, cette technique a quelques inconvénients comme notamment la nécessité d'utiliser un principe actif thermostable (Kolter et al., 2010). La stabilité physique et chimique de l'extrudat obtenu dépend de plusieurs paramètres et doit être bonne à long terme, le principal risque étant une recristallisation de l'actif au cours du stockage (Repka et al., 2008) due à la mobilité moléculaire résiduelle (Ghosh et al., 2011). Pour cela, des excipients peuvent être ajoutés pour empêcher cette recristallisation.

Cette technologie permet d'obtenir une dispersion uniforme de particules fines (Mididoddi & Repka, 2007) et est de plus en plus utilisée en industrie pharmaceutique pour la production d'un large éventail de formes (Albers, 2008 ; Singhal, Lohar, & Arora, 2011 ; Repka et al., 2007 ; Repka et al., 2008) à libération modifiée ou immédiate sans infliger aux principes actifs de stress hydrique dans la mesure où elle n'utilise pas de solvants (Kolter et al., 2010).

1.3.2.2 Excipients utilisés

La matrice est l'excipient central de la formulation et conditionne, par ses propriétés chimiques et physiques, la cinétique de libération du principe actif, que ce soit par diffusion ou érosion (Crowley et al., 2007). De plus, la matrice peut servir de liant ou de retardateur de libération (Repka et al., 2008) et est choisie en fonction de plusieurs aspects (Bialleck & Rein, 2011 ; Karl et al., 2011 ; Kolter et al., 2010) tels que sa capacité de solubilisation, sa température de transition vitreuse (50 - 180°C), sa viscosité à l'état fondu, sa lipophilie et sa faible hygroscopicité, son profil de dissolution, sa stabilité thermique, sa non toxicité et ses propriétés d'écoulement.

Les temps d'extrusion pouvant être relativement long et un chauffage trop prolongé pouvant provoquer la dégradation de composés normalement stables à ces températures. La température de transition vitreuse, la température de fusion ainsi que la température de dégradation indiqueront l'intervalle de mise en oeuvre (Karl et al., 2011).

Si nécessaire, la température du procédé, la température de transition vitreuse des composants et la viscosité du mélange à l'état fondu peuvent être diminuées par addition de composés plastifiants qui sont généralement des composés de faible masse moléculaire ou des gaz comprimés. Ces composés diminuent la dégradation des composants et améliorent les propriétés physiques et mécaniques du produit final (Kolter et al., 2010 ; Karl et al., 2011) en agissant par le biais de forces de valence inter-

moléculaires secondaires entre le plastifiant et le polymère, permettant l'augmentation du volume libre entre les chaînes de polymère (Crowley et al., 2007).

L'eau, à cause de sa température de transition vitreuse basse (Jan van Drooge, 2006), et certains principes actifs peuvent avoir un effet plastifiant sur le polymère (Albers, 2008 ; Crowley et al., 2007 ; Kolter et al., 2010). Leur teneur peut d'ailleurs permettre de jouer sur la stabilité du système. En effet, une quantité croissante d'eau augmente la mobilité et la diffusion des macromolécules et peut ainsi favoriser la recristallisation du principe actif dispersé (Özgüney, Shuwisitkul, & Bodmeier, 2009 ; Albers, 2008).

La limitation majeure des dispersions solides est la recristallisation du principe actif au cours du temps qui est dépendante de plusieurs paramètres (Bruce, Fegely, Rajabi-Siahboomi, & McGinity, 2010). De nombreux polymères, ainsi que quelques composés de faible masse moléculaire, ont démontré des capacités à empêcher ce phénomène (Bruce, Fegely, Rajabi-Siahboomi, & McGinity, 2007 ; Raghavan, Trividic, Davis, & Hadgraft, 2001 ; Repka et al., 2008). Par contre, cette inhibition est très spécifique et certaines combinaisons principe actif / additifs peuvent avoir l'effet contraire et favoriser la cristallisation (Bruce et al., 2007 ; Bruce et al., 2010).

Le mécanisme d'inhibition de croissance grâce à des polymères est mal compris, ces molécules ne pouvant s'insérer dans le cristal en formation. Il semblerait donc que ce soit un phénomène de surface : les polymères se fixent par adsorption ou chimisorption inhibant la croissance cristalline (Raghavan et al., 2001). La nucléation, quant à elle serait inhibée par l'établissement de liaisons hydrogènes entre le polymère et le principe actif, empêchant sa diffusion et la création d'un nucleus, base du cristal. Le temps durant lequel la cristallisation est empêchée dépend donc de la force de ces liaisons hydrogènes (Raghavan et al., 2001).

Enfin, d'autres excipients peuvent être ajoutés à la formulation, choisis principalement selon leur état physique, leurs effets plastifiants et lubrifiants, leur stabilité thermique et leur capacité de déformation à chaud. Ils pourront faciliter le procédé d'extrusion à chaud et en repousser certaines limites.

Des revues ont été faites parmi les publications scientifiques pour recenser les différents excipients et principes actifs testés en extrusion à chaud (Repka et al., 2012 ; Repka et al., 2007 ; Crowley et al., 2007 ; Shah et al., 2013 ; Repka et al., 2008). Les dérivés cellulose, acryliques et les matrices dérivées de la povidone sont notamment cités.

1.3.2.3 Equipements d'extrusion à vis

Dans les extrudeuses à vis, le mélange de matières premières est acheminé dans le fourreau de la machine par une ou deux vis sans fin jusqu'à la filière au travers de laquelle il est poussé. Le plus souvent les vis sont faites en acier inoxydable pour réduire la friction et la possibilité de réactions chimiques (Crowley et al., 2007). Une extrudeuse est composée (Kolter et al., 2010) :

- d'une trémie d'alimentation, gravimétrique ou volumétrique,
- d'un fourreau, dont la température est contrôlée par chauffage ou refroidissement et qui contient une ou deux vis sans fin,
- d'une filière, dont la forme peut varier.

Certains équipements peuvent être ajoutés de manière optionnelle, tels que des procédés analytiques, des pompes de dégazage ou des équipements de granulation (Crowley et al., 2007 ; Kolter et al., 2010). Un système d'injection de CO₂ supercritique peut également être ajouté afin d'étudier l'effet moussant ou plastifiant du fluide supercritique (Sauceau, Fages, Common, Nikitine, & Rodier, 2011).

1.3.2.3.1 Extrusion mono-vis

Les extrudeuses mono-vis constituent le système d'extrusion le plus utilisé dans le monde. L'extrudeuse ne contient qu'une seule vis de diamètre constant mais dont la profondeur du chenal se réduit progressivement (Figure 2).

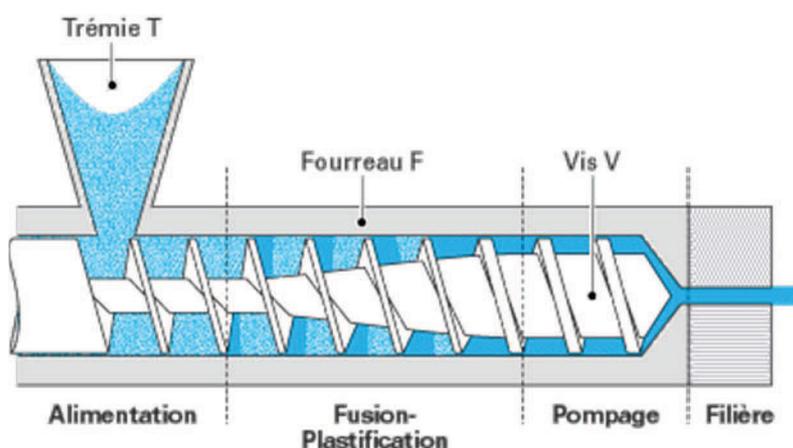


Figure 2 : Extrudeuse mono-vis (Vergnes & Puissant, 2002)

La première zone correspond à la zone d'alimentation où la profondeur du chenal est constante avec la plus importante profondeur. Ensuite vient la zone de compression où la profondeur du chenal diminue progressivement, permettant une meilleure fusion et mélange des granulés, grâce à l'énergie mécanique combinée à l'énergie thermique. Enfin, le produit arrive à la zone de pompage où la profondeur du chenal est de nouveau constante mais de profondeur moins importante qu'en zone d'alimentation. Cela permet de faire monter la pression dans l'extrudeuse et pousser de force le produit au travers de la filière (Breitenbach, 2002).

Cependant, les vis de diamètre inférieur à 18 mm sont peu puissantes et le système de transport devient moins fiable (Crowley et al., 2007).

1.3.2.3.2 Extrusion bi-vis

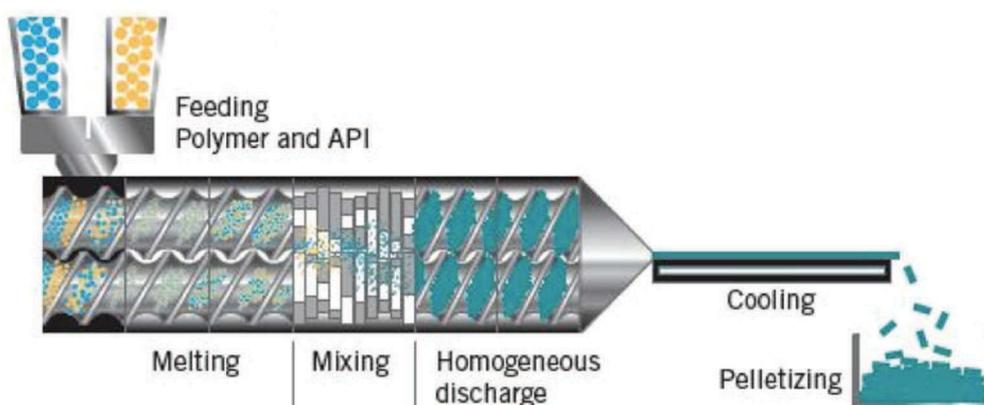


Figure 3 : Schéma d'une extrudeuse bi-vis (Particules Sciences, 2011)

Les extrudeuses doubles-vis ont été développées dans les années 1930 et utilisent deux vis côte à côte, pouvant tourner (Crowley et al., 2007) :

- soit dans le même sens : l'extrudeuse est dite co-rotative, les vis sont interpénétrées et souvent de conception modulaire ce qui permet de faciliter leur évolution.
- soit en sens contraire : l'extrudeuse est dite contra-rotative, avec des vis tangentes. Ce système n'est pas utilisé en pharmacie industrielle à cause des forces de cisaillement trop élevées. De plus, on note un emprisonnement d'air, la génération de hautes pressions et la faible vitesse maximale des vis.

Le sens de rotation des vis confère des caractéristiques fonctionnelles différentes à l'extrudeuse (Tableau 3).

Caractéristiques	Type d'extrudeuse		
	Co-rotative interpénétrée	Contra-rotative interpénétrée	Contra-rotative tangente
Débit	++	+	++
Convoyage	0	++	-
Vitesse de rotation	++	0	++
Capacité de pompage	0	++	-
Caractère autonettoyant	++	+	-
Largeur de distribution des temps de séjour	0	++	0
Mélange distributif	++	+	++
Mélange dispersif	++	0	-

++ : très bon ; + : bon ; 0 : moyen ; - : faible

Tableau 3 : Principales caractéristiques fonctionnelles des extrudeuses bi-vis (Vergnes & Chapet, 2001)

Les vis peuvent être de concept modulaire si la machine est assez grosse, avec deux types d'éléments : des éléments de transport et des éléments de pétrissage. La conception de ces éléments aura une influence sur le comportement du mélange dans l'extrudeuse (Kolter et al., 2010) (Tableau 4).

Type de vis ou de malaxeur	Fonction						
	Alimentation	Convoyage	Mise en pression	Dégazage	Mélange distributif	Mélange dispersif	Cisaillage
Pas direct, 1 filet		x	x				x
Pas direct, 2 filets	x	x	x	x			
Pas inverse, 1 ou 2 filets					x		x
Malaxeur monolobe						x	x
Malaxeur bilobe					x	x	
Malaxeur trilobe					x		

Tableau 4 : Adaptation des principaux éléments de vis à la fonction souhaitée (Vergnes & Chapet, 2001)

Des auteurs ont fait une revue sur tous les travaux mettant en œuvre l'extrusion à chaud, que ce soit au niveau des paramètres opératoires (comme l'utilisation et l'influence de la vis et des températures de chauffe) et des moyens de caractérisation et matières utilisées (Shah et al., 2013). En recherche, des principes actifs pharmaceutiques peu hydrosolubles ont été formulés en extrusion à chaud comme par exemple l'efavirenz (Yang, Grey, & Doney, 2010), la nimodipine (Zheng et al., 2007), l'hydrochlorothiazide (Dierickx et al., 2012), l'ibuprofène (Özgüney et al., 2009) ou l'indométacine (Maniruzzaman, Rana, Boateng, Mitchell, & Douroumis, 2012 ; Sarode, Sandhu, Shah, Malick, & Zia, 2013).

1.3.3 Obtention par atomisation (ou *spray-drying*)

1.3.3.1 Généralités

L'atomisation consiste à dissoudre ou disperser le principe actif dans un liquide aqueux ou organique. La solution ou suspension obtenue est alors pulvérisée dans une chambre d'atomisation et séchée instantanément grâce à l'arrivée conjointe d'un gaz chaud conduisant à la nucléation de particules micrométriques généralement amorphes (Hecq, 2006). Des excipients peuvent permettre d'augmenter la dissolution du composé dans un solvant ou de stabiliser la poudre obtenue à l'issue du procédé.

Le procédé d'atomisation peut être décomposé en trois étapes (Reintjes et al., 2011) :

- Création de la solution/suspension et atomisation de celle-ci

Pour cette étape, le choix du solvant est décisif : le principe actif et la matrice doivent y être solubles en quantité suffisante. En effet, il est intéressant d'avoir une concentration aussi élevée que possible dans la mesure où cela améliore l'efficacité énergétique du procédé. De plus, les liquides de faible concentration conduisent à l'obtention de fines poudres de masse volumique aérée plus faible mais avec une mauvaise coulabilité. La concentration en solide influe également sur la viscosité du liquide et donc sa capacité d'atomisation.

Dans le cas de solutions solides visant à améliorer la solubilité aqueuse d'un composé, le solvant est organique, ce qui nécessite de travailler sous gaz inerte (comme l'azote). De plus, la teneur en solvants résiduels doit être faible, d'une part pour limiter la toxicité lors de l'administration au patient, et d'autre part pour limiter le risque explosif de la poudre sèche lors du stockage. Toutefois ces solvants présentent l'avantage d'avoir des températures d'évaporation plus faibles, permettant ainsi un débit plus important par rapport à l'utilisation d'un solvant aqueux.

- Séchage et formation de particules

Ce procédé permet une large surface de contact entre le liquide et le gaz séchant, ce qui conduit à un bon transfert de masse et de chaleur et ainsi une évaporation et un séchage en quelques secondes. La température du gaz séchant va être dépendante de la température d'ébullition du solvant, et dans le cas où le séchage se fait à l'air, son humidité est aussi importante, une faible humidité permettant un séchage plus efficace. La vitesse de séchage est importante car elle va avoir une influence sur la masse volumique apparente de la poudre obtenue en favorisant ou défavorisant la formation de billes creuses.

- Filtration, refroidissement

Après évaporation de la phase liquide, la poudre est séparée du gaz de séchage au moyen de mouvements d'air dans un cyclone et se dépose au fond de l'appareil tandis que le gaz remonte pour se diriger vers les filtres de sortie qui retiennent les très fines particules. En effet, les cyclones ont une capacité de filtration limitée mais sont plus faciles à nettoyer.

Grâce aux faibles temps de séchage mis en œuvre, des solides amorphes avec des propriétés de solubilité et/ou solubilisation intéressantes sont fréquemment formés (Reintjes et al., 2011). En effet, outre la fabrication de principes actifs avec une solubilité améliorée, cette méthode permet également l'obtention de microsphères à libération contrôlée (Santa-Maria, Scher, & Jeoh, 2012).

À l'issue de ces trois étapes, la poudre est récupérée et ne doit pas être collante. Elle peut alors entrer dans la composition d'une forme galénique ou être conditionnée en l'état. Parfois, une mise en forme secondaire est nécessaire et elle est généralement effectuée à l'aide d'un lit d'air fluidisé

qui permet de combiner la granulation pour augmenter la taille des particules, le séchage et le refroidissement de la poudre.

L'avantage de l'atomisation est que cette méthode est facilement mise à l'échelle et hautement reproductible (Santa-Maria et al., 2012).

Malgré des temps de séchage très courts (de l'ordre d'une dizaine de secondes), l'utilisation de températures de séchage supérieures à 100°C peut dégrader des produits thermosensibles et implique de vérifier la bio-activité des composés labiles obtenus par cette technique (Bowey, Swift, Flynn, & Neufeld, 2012).

1.3.3.2 Equipement

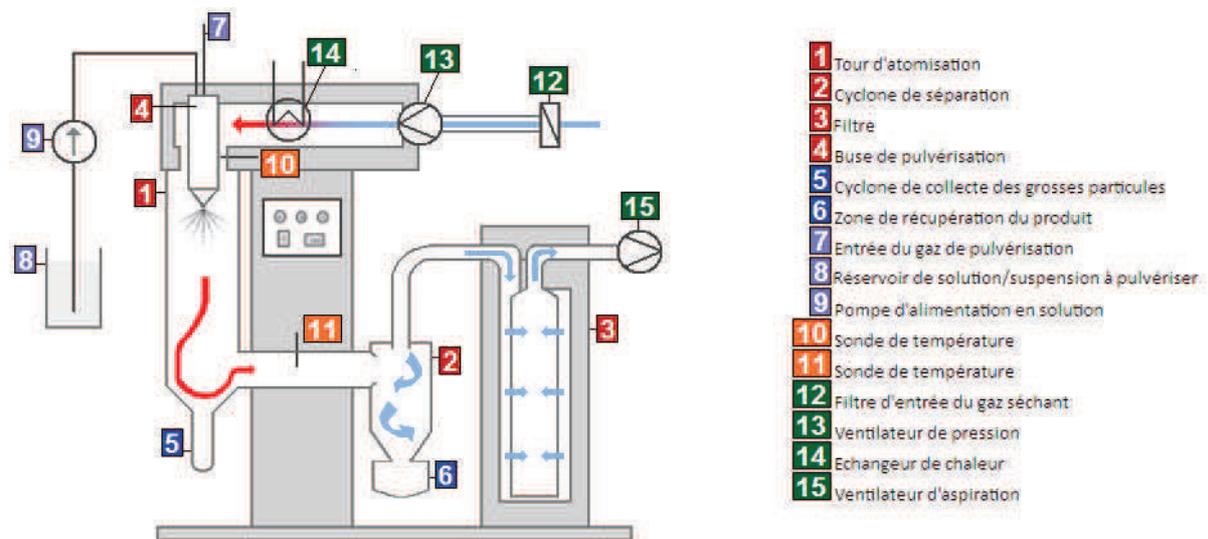


Figure 4 : Schéma de fonctionnement de l'appareil utilisé (inspiré de Reintjes et al., 2011)

La Figure 4 présente le principe de fonctionnement et les différentes parties d'un atomiseur, opérant en mode ouvert, sans condensation et recyclage du solvant évaporé. Les flèches et leur couleur schématisent respectivement le trajet et la température du gaz de séchage : bleu s'il est froid, rouge s'il est chaud.

La plupart du temps, on travaille en aspiration, mais dans certaines conditions on peut être amené à travailler en poussée (inversion des éléments 13 et 15).

Plus répandue dans l'industrie pharmaceutique, cette technologie a permis de formuler de nombreux principes actifs tels que le piroxicam (Kini, Dixit, & Kulkarni, 2011), la griséofulvine (Wong, Kellaway, & Murdan, 2006), la cyclosporine A et la dexaméthasone (Schafroth, Arpagaus, Jadhav, Makne, & Douroumis, 2012), l'ibuprofène (D. X. Li et al., 2008), la simvastatine (Ambike, Mahadik, & Paradkar, 2005) ainsi que des principes actifs encore en développement (Friesen et al., 2008).

1.3.4 Caractérisation des dispersions solides

Diverses méthodes de caractérisation des dispersions solides existent. Elles peuvent être utilisées de façon individuelle ou combinées afin d'étudier certains aspects des dispersions solides.

1.3.4.1 Etat solide

L'état solide (cristallin ou amorphe) des composants de la dispersion solide est important à connaître, dans la mesure où il influe sur la solubilité, la solubilisation et la stabilité de la dispersion solide.

1.3.4.1.1 Calorimétrie différentielle à balayage

La calorimétrie différentielle à balayage, ou DSC (pour "*differential scanning calorimetry*" en anglais), permet de visualiser des phénomènes thermiques se produisant dans un échantillon lorsqu'il est soumis à une rampe de température. Cette analyse permet entre autre de déterminer l'état cristallin ou amorphe des produits. En effet, lorsque les cristaux de produit fondent, ils produisent un signal sur le spectre DSC. Il faut néanmoins que la quantité de cristaux soit suffisamment importante afin de générer un signal. De plus, la quantité de phase cristalline peut être quantifiée si l'on connaît l'enthalpie de fusion d'une phase 100 % cristalline.

Voici un exemple de spectre DSC en "exo up", c'est-à-dire avec les phénomènes exothermiques dirigés vers le haut (Figure 5).

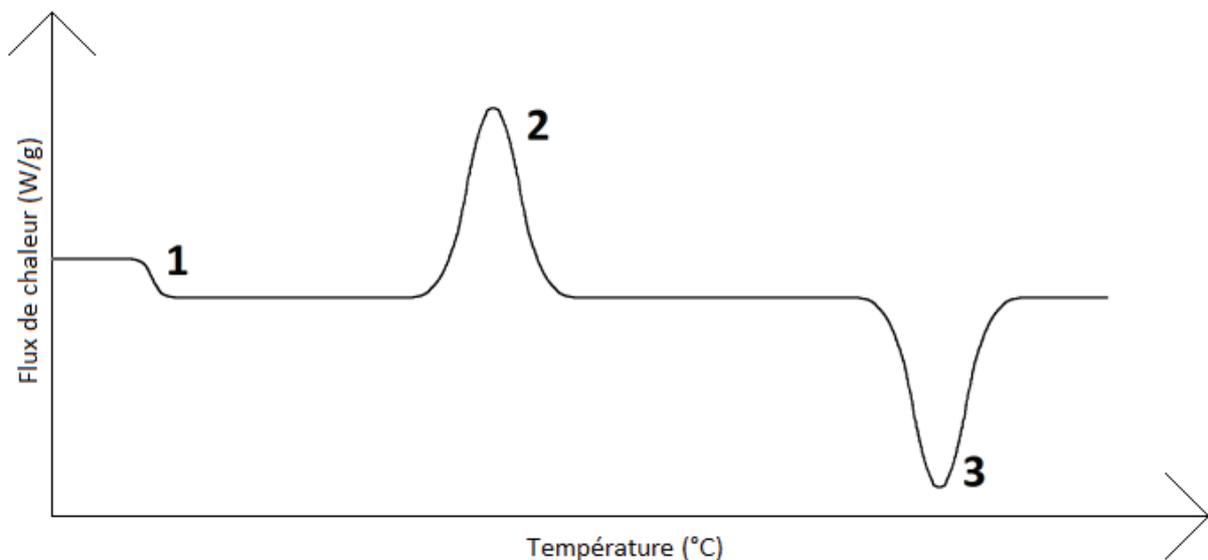


Figure 5 : Exemple de spectre DSC

Le phénomène thermique 1 correspond à une transition vitreuse. Celle-ci est visible lorsque qu'une phase amorphe est analysée. Le phénomène 2 est un phénomène de cristallisation de la phase amorphe. Le phénomène 3 est une fusion de la phase cristalline.

L'homogénéité d'une dispersion solide est un facteur déterminant pour sa stabilité. Une seule température de transition vitreuse (généralement intermédiaire par rapport à celles des composants purs) est considérée comme une preuve de l'homogénéité à l'échelle moléculaire de la dispersion solide amorphe (une seule phase). Néanmoins, la région de séparation des phases principe actif -

polymère doit être supérieure à 30 nm pour pouvoir être détectée et ainsi faire apparaître une T_g supplémentaire, bien que certaines dispersions solides hétérogènes ne soient pas détectées comme telles malgré une séparation de phase de l'ordre de 10 μm (Qian, Huang, Zhu, et al., 2010).

Toutefois, la présence d'une seule T_g n'indique pas nécessairement une miscibilité principe actif – polymère. En effet, si les T_g des deux composants sont proches, il se peut que la DSC ne soit pas assez sensible pour les distinguer (Van Den Mooter, 2012). En effet, afin que les T_g des deux composants soient détectées séparément, elles doivent être séparées d'au moins 10°C (Meng et al., 2015).

Enfin, une vitesse de chauffe constante peut modifier la miscibilité du système principe actif – polymère avec l'augmentation de la température (Meng et al., 2015).

En calorimétrie à balayage différentiel, deux modes opératoires existent. Le mode "standard" où la montée en température de l'échantillon se fait de manière linéaire ; et le mode "modulé" où elle se fait de manière sinusoïdale, permettant ainsi de décomposer le flux de chaleur total en flux de chaleur :

- "non reversing", représentatif des phénomènes liés à la composante cinétique,
- "reversing", représentatif des phénomènes liés à la capacité calorifique de l'échantillon.

La capacité calorifique d'un matériau est la quantité de chaleur qu'il faut apporter à une unité de masse de ce matériau pour augmenter la température de 1 K. Elle s'exprime en $\text{J}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{K}^{-1}$ et est obtenue par DSC ou mDSC après calibration de l'équipement grâce à un matériau étalon, le saphir.

Les capacités calorifiques à pression constante du composant cristallin C_p^x et du composant liquide C_p^l sont obtenues en analysant le matériau 100 % cristallin en DSC (Figure 6). La capacité calorifique mesurée avant l'endotherme de fusion est celle du matériau cristallin. Celle du matériau liquide est quant à elle mesurée après l'endotherme, lorsque le matériau cristallin a fondu et qu'il est à l'état liquide.

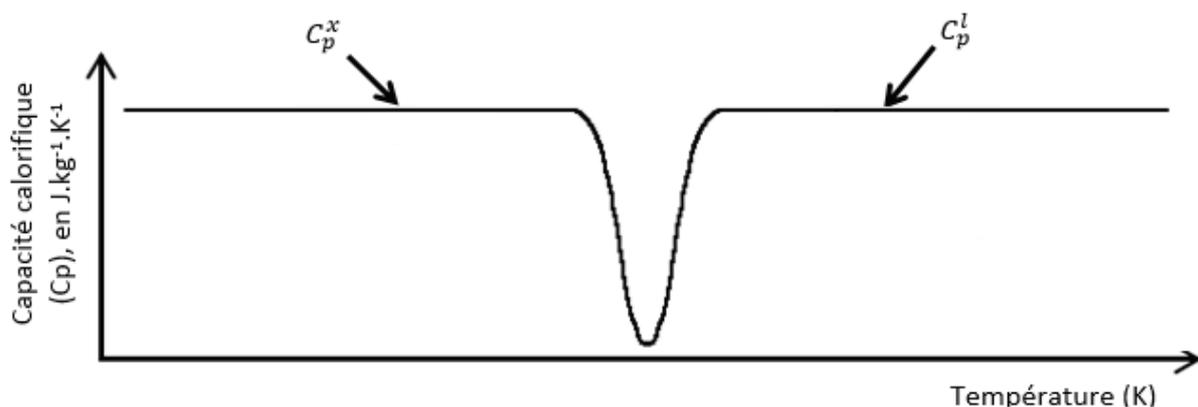


Figure 6 : Mesure des capacités calorifiques de l'état cristallin et amorphe d'un matériau, de part et d'autre de l'endotherme de fusion (représentation en exo up)

Pour mesurer la capacité calorifique du composé amorphe C_p^g , il faut analyser en DSC le matériau amorphe (Figure 7).

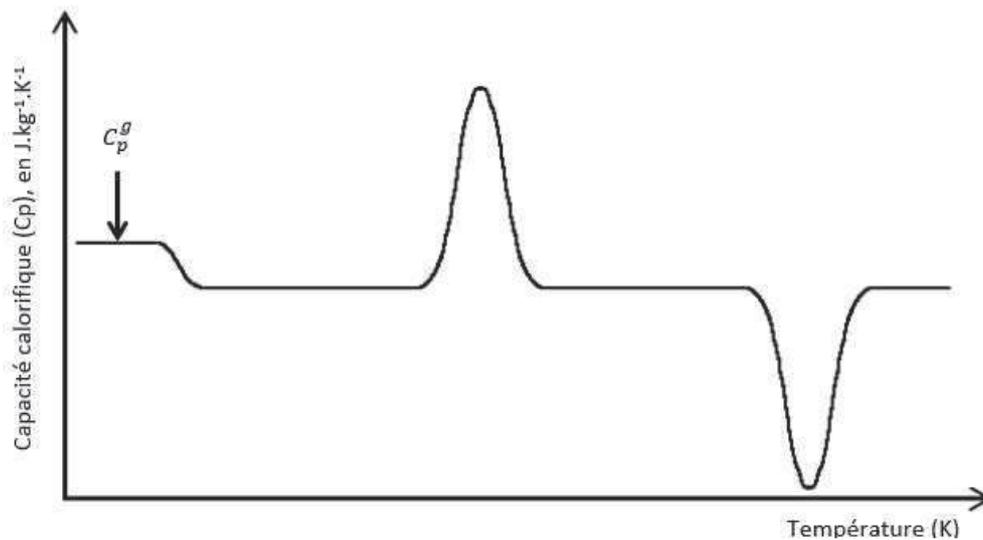


Figure 7 : Mesure de la capacité calorifique de l'état amorphe (exo up)

La capacité calorifique du matériau amorphe est celle mesurée avant la transition vitreuse. Lors de la montée en température, une phase cristalline peut se former (pic exothermique), puis fondre (pic endothermique). En revanche, on ne peut mesurer les capacités calorifiques des matériaux cristallin et liquide de cette analyse, car on ne peut être sûr que le matériau a recristallisé à 100 %, ce qui pourrait donc fausser la mesure obtenue.

1.3.4.1.2 Diffraction des Rayons X (DRX)

La diffraction des rayons X est très utilisée dans l'industrie pharmaceutique et en recherche pour détecter la présence de matériaux cristallins. Pour cela, l'échantillon est bombardé avec des rayons X. Lorsque ceux-ci rencontrent une structure cristalline, ils sont dispersés dans des directions et intensités spécifiques qui correspondent à des phénomènes dits de diffraction. Donc, lors de l'analyse d'un échantillon, c'est l'intensité des rayons X émis et détectés en fonction de l'angle de déviation 2θ du faisceau qui est enregistrée.

Cette méthode est également beaucoup utilisée pour suivre d'un point de vue qualitatif la recristallisation de matériaux amorphes au cours d'études de stabilité. En revanche, leur capacité à permettre une quantification du matériau cristallin par rapport à l'amorphe reste discutable. De très nombreuses publications font appel à cette méthode de caractérisation (Shah et al., 2013).

1.3.4.1.3 Spectroscopie Raman et infrarouge

Les spectroscopies Raman et infrarouge sont des techniques basées sur la même origine physique : la vibration des liaisons entre atomes d'une molécule qui correspond à des transitions permises entre les différents niveaux d'énergie vibrationnelle. Ce sont des techniques très utilisées pour étudier les interactions principe actif – polymères qui se traduisent par la modification de bandes spécifiques du composé étudié (Meng et al., 2015).

Il a été démontré qu'une seule T_g obtenue par DSC peut induire en erreur et faire passer à côté d'un démélange de la dispersion solide. Des outils tels que la spectroscopie Raman peuvent être utiles en permettant une observation directe de la solution solide et ainsi permettre d'avoir des informations sur la composition locale de l'échantillon (Qian, Huang, Zhu, et al., 2010).

1.3.4.2 Solubilité / solubilisation

La plupart du temps, les dispersions solides réalisées à partir de principes actifs BCS classe 2 ou 4 ont pour but d'améliorer leur solubilité et leur cinétique de dissolution en milieux aqueux. C'est pourquoi ces paramètres doivent être testés *in vitro* afin de vérifier s'ils sont effectivement augmentés, et dans quelle mesure, les polymères ne donnant pas tous le même résultat.

Les cinétiques de dissolution sont généralement réalisées dans des cellules à flux continu, la plupart du temps dans des conditions "sink". C'est-à-dire que la concentration maximale que le principe actif puisse atteindre dans le milieu testé, dans le cadre de la manipulation, ne dépasse pas 10 à 33 % de sa concentration maximale en solution (solubilité) dans ce même milieu ([Pharmacopée Européenne 8.0 chap. 5.17.1](#)). En effet, dans le cas contraire, la vitesse de dissolution du principe actif pourra être limitée ou modifiée par le phénomène de saturation. Mais, dans le cas de principes actifs peu solubles, elles ne peuvent pas toujours être respectées en raison des volumes importants de solvant que cela nécessiterait.

Il est souvent admis qu'une amélioration de la solubilité dans les milieux de dissolution et des cinétiques de dissolution se traduit *in vivo* par une biodisponibilité améliorée. Néanmoins, cette correspondance doit être démontrée par des essais *in vivo*. En effet, les mouvements et l'épuration des fluides du TGI sont différents de ceux observés lors de tests *in vitro* et ceci peut avoir une influence sur la recristallisation ou non du principe actif au cours de son séjour dans le TGI.

1.3.4.3 Stabilité

La dispersion à l'échelle moléculaire du principe actif amorphe rend les solutions solides instables thermodynamiquement et donc sensibles à l'humidité et la température auxquelles elles sont stockées. En effet, ces facteurs peuvent accélérer la séparation de phase et la recristallisation des composants.

[Tian et al. \(2014\)](#) ont étudié l'impact de ces deux facteurs sur la stabilité de solutions solides préparées à base de cinnarizine et de Soluplus® et il semblerait que l'humidité et la température de stockage aient des effets comparables sur la recristallisation de cette dispersion solide. Ils ont également montré que les échantillons contenant davantage de Soluplus® absorbent plus d'eau, à cause de la nature hygroscopique du polymère. Cette prise d'eau peut améliorer la mouillabilité du principe actif en provoquant le gonflement du polymère.

D'autres études ([Rumondor, Stanford, & Taylor, 2009](#) ; [Andronis, Yoshioka, & Zografis, 1997](#)) ont évalué l'impact du pourcentage de principe actif, de l'humidité relative du lieu de stockage et de la nature du polymère sur la stabilité de la dispersion solide. [Rumondor et al. \(2009\)](#) ont ainsi montré qu'une humidité relative très importante (supérieure à 66 %) est plus propice à une cristallisation rapide du principe actif, d'autant plus si celui-ci est très concentré dans la matrice polymérique. Ils ont également conclu que l'hydroxypropyl-Méthylcellulose Acétate Succinate (HPMC-AS) permet une meilleure stabilisation de l'actif amorphe (felodipine) que la poly-vinyl-pyrrolidone (PVP) dans la solution solide.

Plus généralement, il est conseillé de stocker la préparation contenant le principe actif amorphe au minimum 50°C sous la température de transition vitreuse afin de limiter les mouvements moléculaires, et ainsi figer la dispersion solide pendant plusieurs années ([Newman et al., 2012](#) ; [Shah et al., 2013](#) ; [Mao, Prasanth Chamarthy, Byrn, & Pinal, 2006](#)).

1.3.5 Produits commercialisés

Un nombre croissant de publications voit le jour autour du thème de l'extrusion à chaud, comme le montre l'histogramme en Figure 8, réalisé à partir de données sur Sciencedirect.com.

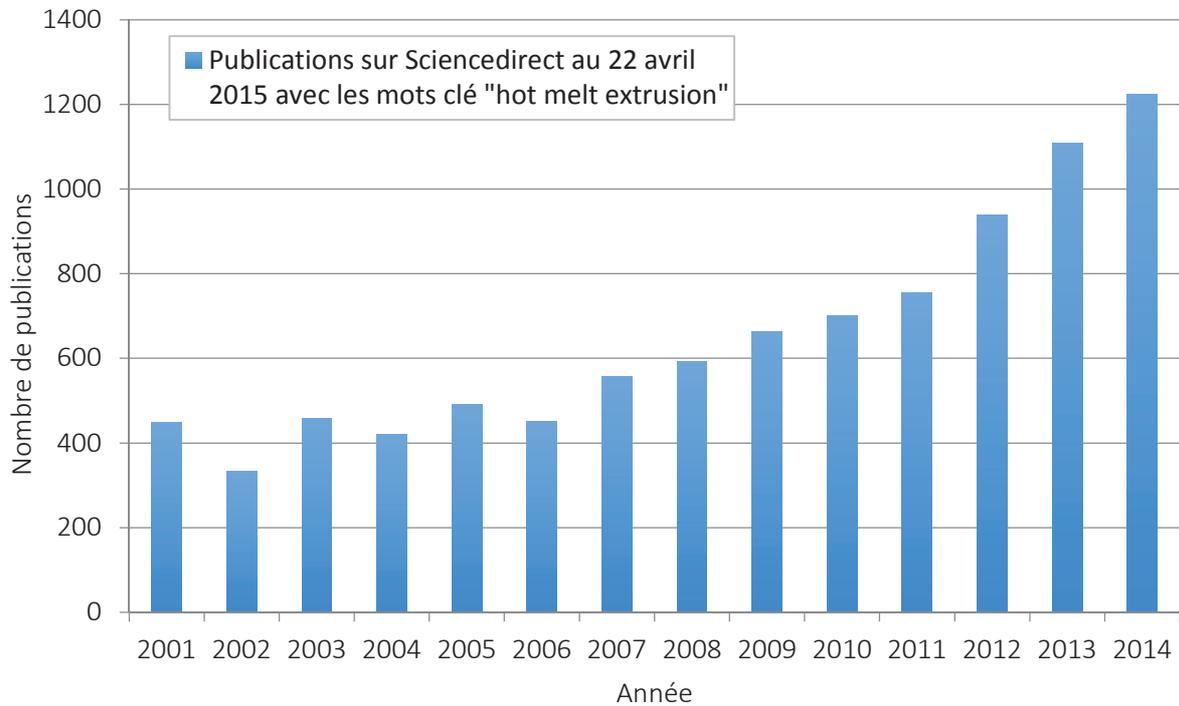


Figure 8 : Nombre de publications correspondant aux mots clés « hot melt extrusion » sur Sciencedirect.com en fonction des années (2001 – 2014)

Par ailleurs, le nombre de brevets sur le procédé d'extrusion à chaud pour des applications pharmaceutiques a énormément augmenté depuis 1983 (Figure 9).

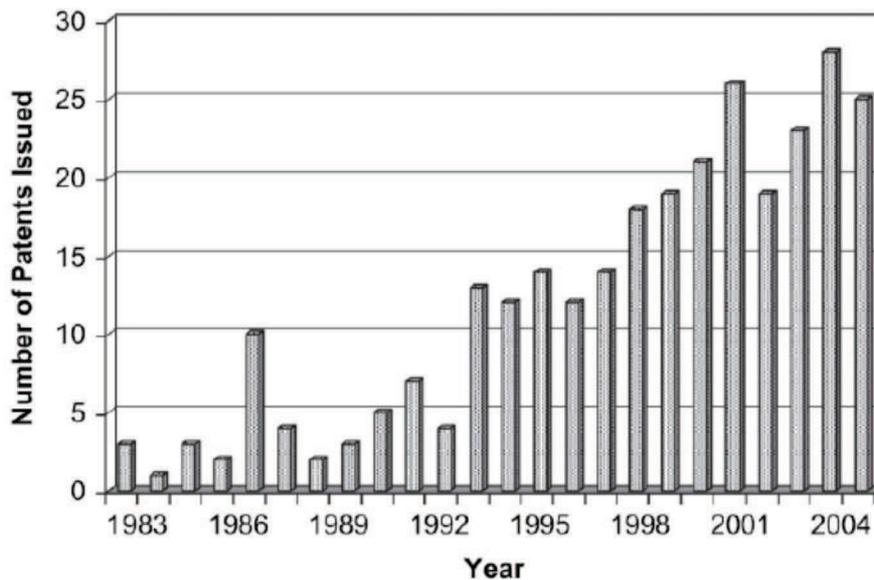


Figure 9 : Nombre de brevets sur le procédé d'extrusion hot-melt pour des applications pharma de 1983 à 2006 (Crowley et al., 2007)

La plupart des brevets plus récents (2008-2013) que nous avons pu étudier dans le cadre de cette thèse autour de la technologie d'extrusion à chaud (Bi, Rahman, & Lester, 2013 ; Boersen, Lee, Hui, & Kurtulik, 2013 ; Brough, Williams 3rd, McGinity, & Miller, 2012 ; Chatterji, Desai, Miller, Sandhu, & Shah, 2012 ; Chatterji, Dong, Sandhu, & Shah, 2012 ; Chen, Hui, Lee, Kurtulik, & Surapaneni, 2012 ; Desai et al., 2010 ; Diodone, Lauper, Mair, Pudewell, & Wierschem, 2011 ; Leiminer, Lindenstruth, Miller, Scheubel, & Shah, 2012 ; Lulla & Malhotra, 2009 ; McGinity & Schilling, 2010 ; Sedmak et al., 2010 ; Shared & Hughey, 2009 ; Vickery et al., 2013 ; Virendrakumarji & Bhushan, 2008 ; Zeng & Eleuterius, 2009) sont des brevets d'application et non des brevets technologiques. C'est-à-dire que la technologie d'extrusion à chaud est appliquée à un principe actif (ou une molécule d'intérêt), dont la concentration peut varier de 0,1 à 90 % en masse selon les brevets. Cette molécule d'intérêt est additionnée à un ou plusieurs polymères parmi lesquels le Soluplus® et le Kollidon® VA64, qui reviennent de manière régulière, ainsi que l'Eudragit® L100-55, Eudragit® EPO, l'HPMC-AS ou Aqoat et l'HPMC. Puis un ou plusieurs excipients peuvent être ajoutés tels qu'un diluant, complexant, solubilisant, désintégrant, liant, modificateur de pH. Généralement, il n'y a pas de nom d'excipient spécifique cité (sauf pour le/les polymères), mais plutôt une catégorie d'excipient par rapport au rôle requis.

Les formes galéniques produites via cette méthode ou avec les granulés produits sont diverses et englobent comprimés, gélules, suspensions pour voies nasale, pulmonaire, topique, transdermique ou parentérale. Mais les paramètres d'extrusion sont peu ou pas décrits. Les moyens de caractérisation sont fréquemment cités : stabilité accélérée, analyses aux rayons X, microscopie à lumière polarisée, cinétique de dissolution.

Dans certains brevets, les profils de dissolution obtenus sont décrits afin de prouver l'amélioration de la solubilité.

Toutefois, comparativement au nombre élevé de publications et de brevets sur l'extrusion à chaud existants, relativement peu de produits en dispersion solide sont commercialisés à l'heure actuelle, quelle que soit la méthode de fabrication employée. Ceci est lié au fait qu'il existe encore des verrous scientifiques, notamment des problèmes de stabilité ou d'industrialisation.

Le Tableau 5 montre diverses spécialités aujourd'hui commercialisées (Shah et al., 2013 ; Hecq, 2006 ; Van Den Mooter, 2012 ; Breitenbach, 2002 ; Lang, McGinity, & Williams, 2014 ; Meda Pharmaceutical, 2015 ; "Dictionnaire Vidal," 2015 ; "Medicine information online - Irish Pharmaceutical Healthcare Association," 2015 ; *Fenoglide® (fenofibrate) tablets- prescribing information*, 1993). Parmi ces spécialités, le Lacrisert® a arrêté d'être commercialisé en 2013, et le Rezulin® a été retiré du marché en 2000 à cause d'une toxicité hépatique.

Spécialité	Principe(s) actif(s)	Matrice	Forme pharma.	Indication
Certican®	Évérolimus	Hydroxypropyl-méthylcellulose (HPMC)	Comprimé	Transplantation (anti rejet)
Cesamet®	Nabilone	Poly-vinyl-pyrrolidone (PVP)	Gélule	Anti-vomitif et anti-nauséux (chimiothérapie)
Depot-Profact®	Buséreline	Poly (lactide-co-glycolique)	Implant	Cancer de la prostate
Eucreas®	Vildagliptine / Metformine HCl	Hyprolose	Comprimé pelliculé	Diabète
Fenoglide™	Fénofibrate	Polyéthylène glycol (PEG 6000)	Comprimé	Dyslipidémie
Gris-PEG®	Griséofulvine	Polyéthylène glycol (PEG 6000)	Comprimé	Antifongique
Implanon®	Etonogestrel	Polyéthylène vinylacétate (PEVA)	Implant	Système contraceptif
Intelence®	Etravirine	Hydroxypropyl-méthylcellulose (HPMC)	Comprimé	Antiviral
Isoptin® SR-E	Vérapamil	Hydroxypropyl-cellulose (HPC)/ Hydroxypropyl-méthylcellulose (HPMC)	Comprimé	Hypertension artérielle et angor stable
Kaletra®	Ritonavir / Lopinavir	Copovidone (PVP VA)	Comprimé pelliculé	Anti viral (HIV)
Lacrisert®	Hydroxypropyl-cellulose (HPC)		Insert ophtalmique	Syndrome de l'œil sec
Nivadil®	Nivaldipine	Hydroxypropyl-méthylcellulose (HPMC)	Gélule	Traitement de l'HTA
Norvir®	Ritonavir	Copovidone (PVP VA)	Comprimé pelliculé	Antiviral
Nuvaring®	Etonogestrel, éthinyl estradiol	Polyéthylène vinylacétate (PEVA)	Anneau intra vaginal	Contraceptif
Onmel®	Itraconazole	Hydroxypropyl-méthylcellulose (HPMC)	Comprimé	Mycoses des orteils
Orzurdex®	Dexaméthasone	Poly (acide lactique-co-glycolique (PLGA)	Implant biodégradable	Œdème maculaire
Prograf®	Tacrolimus	Hydroxypropyl-méthylcellulose (HPMC)	Gélule	Transplantation (anti-rejet)
Rezulin®	Troglitazone	Poly-vinyl-pyrrolidone (PVP)	Comprimé	Diabète (anti hyper-glycémique)
Sporanox®	Itraconazole	Hydroxypropyl-méthylcellulose (HPMC)	Gélule	Mycoses superficielles, systémiques ou viscérales
Zithromax®	Azythromycine	Amidon pré-gélatinisé	Multi-particules gastro résistantes	Antibiotique
Zoladex®	Acétate de goséreline	Poly (acide lactique-co-glycolique (PLGA)	Implant injectable	Cancer de la prostate, et du sein

Tableau 5 : Médicaments à base de dispersion solide commercialisés

1.3.6 Utilisation du Soluplus® dans les dispersions solides

Le Soluplus®, ou copolymère de polyvinyle caprolactame - polyvinyle acétate - polyéthylène glycol (13 % PEG 6000 ; 57 % vinyle caprolactame ; 30 % vinyle acétate), se présente sous forme d'une poudre blanche légèrement jaunâtre à température et pression ambiante d'odeur caractéristique et pratiquement sans goût. Il a été développé par BASF pour former des solutions solides et sa monographie à la Pharmacopée Européenne est en cours de réalisation.

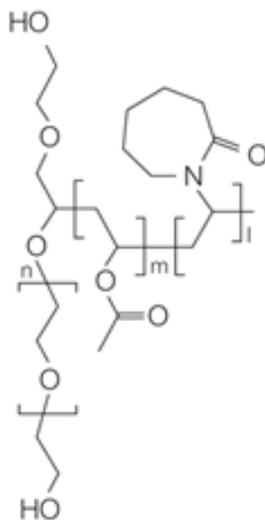


Figure 10 : Formule développée du Soluplus®

Excellente matrice pour les formulations en extrusion à chaud et atomisation, il a été développé en vue d'améliorer la solubilité et la solubilisation de principes actifs BCS classe 2 notamment et est le seul polymère de chez BASF à combiner 2 modes d'action permettant l'amélioration de solubilité de composés (Reintjes et al., 2011). En effet, il agit par micellisation grâce à sa structure amphiphile (CMC = 7,6 mg.l⁻¹) et par formation de complexes, grâce aux motifs m et i qui formeraient une cage hydrophobe comparable aux cyclodextrines (Figure 10). La biodisponibilité orale du Soluplus® est inférieure à 1 %, il n'est donc presque pas absorbé par le tractus digestif et est excrété en 72 heures à 94 % dans les fèces (Thorsten, 2013).

Sa température de transition vitreuse est de 70°C et sa masse molaire, déterminée par chromatographie de perméation sur gel (polymétacrylate), peut varier de 90000 à 140000 g.mol⁻¹ pour une valeur moyenne de 118000 g.mol⁻¹ (Reintjes et al., 2011).

Le Soluplus® est un polymère hygroscopique et sa teneur en eau varie en fonction de l'humidité relative de l'air ambiant du local de stockage. Il faut par conséquent faire attention aux conditions de stockage de ce polymère.

Le Soluplus® est le produit phare de BASF pour les dispersions solides et l'amélioration de la solubilité de composés peu solubles. Il a, à ce titre, été testé avec un grand nombre de principes actifs comme le montre la liste non exhaustive ci-dessous. Cette liste a été obtenue à partir d'une recherche effectuée le 6 mai 2015 sur le site internet Pubmed (www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed), avec les critères de recherche suivants : "polyvinyl caprolactam-polyvinyl acetate-polyethylene glycol graft copolymer"[Supplementary Concept] OR "polyvinyl caprolactam-polyvinyl acetate-polyethylene glycol graft copolymer"[All Fields] OR "soluplus"[All Fields].

Molécule active utilisée	Procédé employé									Références bibliographiques		
	DCI	Extrusion à chaud	Atomisation	Evaporation de solvant	Lyophilisation	Melt quenching	Quench cooling	Film casting	KinetiSol dispersion		Autre	Inconnu
9-nitrocamptothécine				x								(Lian et al., 2014)
Acide acétyl-11-keto- β -boswellique			x					x				(Bennett et al., 2013)
Acide acétylsalicylique	x											(Dierickx et al., 2014)
Acide bétulinique					x							(Yu, Ocando, Trombetta, & Chatterjee, 2015)
Angelica gigas Nakai	x											(Piao et al., 2015)
Aprépitant		x										(Punčochová et al., 2015)
Atorvastatine		x										(Ha, Baek, Cho, Hwang, & Kim, 2014)
Bicalutamide										x		(Pokharkar, Malhi, & Mandpe, 2013)
Camptothécine			x									(Thakral, Ray, Bar-Shalom, Eriksson, & Majumdar, 2012)
Carbamazépine								x				(Hughey et al., 2013)
Carbamazépine	x											(Alshahrani et al., 2015)
Carbamazépine	x											(Gupta et al., 2015)
Carbamazépine	x											(Djuris et al., 2013)
Carbamazépine	x											(Liu et al., 2012)
Carbamazépine										x		(Djuris, Nikolakakis, Ibrić, Djurić, & Kachrimanis, 2014)
Carbamazépine	x											(Boksa, Otte, & Pinal, 2014)
Celecoxib	x	x	x									(Homayouni, Sadeghi, & Nokhodchi, 2015)
Celecoxib				x								(Homayouni, Sadeghi, Varshosaz, Afrasiabi Garekani, & Nokhodchi, 2014)
Cilnidipine			x									(C. Chen et al., 2014)
Cinnarizine	x											(Tian, Zhang, et al., 2014)
Cinnarizine	x											(Tian, Wang, et al., 2014)
Chlorphéniramine	x											(Low et al., 2013)
Danazol	x											(Linn et al., 2012)
Diclofénac	x											(Dierickx, Remon, & Vervaet, 2013)
Diflunisal	x											(Guo et al., 2014)
Docetaxel				x								(Lim et al., 2015)
Dronédarone	x											(Han et al., 2015)
Dutasteride										x		(Kim et al., 2014)
Ezetimibe										x		(Knapik et al., 2014)
Féلودipine										x		(Tian, Jones, & Andrews, 2015)
Féلودipine										x		(Tian et al., 2013)
Féلودipine										x		(Lu et al., 2015)
Féلودipine										x		(Pandey, Jaipal, Charde, Goel, & Kumar, 2015)
Fénofibrate	x											(Linn et al., 2012)
Fénofibrate	x											(Kalivoda, Fischbach, & Kleinebudde, 2012)
Fénofibrate	x											(Dierickx et al., 2014)
Hydrochlorothiazide	x											(Dierickx et al., 2012)
Ibuprofène	x											(Kyeremateng, Pudlas, & Woehrlé, 2014)
Ibuprofène	x											(Pudlas et al., 2015)

Indométacine									x		(Potter et al., 2015)
Indométacine	x										(Maniruzzaman, Rana, Boateng, Mitchell, & Douroumis, 2012)
Indométacine	x										(Low et al., 2013)
Itraconazole	x							x			(Parikh et al., 2015)
Itraconazole	x										(Linn et al., 2012)
Itraconazole				x							(Taupitz, Dressman, Buchanan, & Klein, 2013)
Itraconazole	x										(K. Zhang et al., 2013)
Lapatinib										x	(Song et al., 2015)
Méloxicam	x								x		(Hughey, Keen, Brough, Saeger, & McGinity, 2011)
Métoprolol tartrate	x										(Dierickx et al., 2012)
Naproxène	x										(Kyeremateng et al., 2014)
Naringinine				x							(Khan, Kotta, Ansari, Sharma, & Ali, 2015)
Nicotamide	x										(Liu et al., 2012)
Nicotinamide	x										(Boksa et al., 2014)
Nifédipine	x		x	x							(Keraticewanun, Yoshihashi, Sutanhavibul, Terada, & Chatchawalsaisin, 2015)
Nifédipine	x		x							x	(X. Li et al., 2015)
Nifédipine		x									(Soulaïrol, Tarlier, Bataille, Cacciaguerra, & Sharkawi, 2015)
Olanzapine	x										(Pina, Zhao, Pinto, Sousa, & Craig, 2014)
Osthole	x										(Yun et al., 2014)
Paracétamol	x										(Mohammed Maniruzzaman, Islam, et al., 2014)
Phénytoïne	x										(Baumgartner et al., 2014)
Piroxicam				x							(Lust et al., 2015)
Piroxicam				x							(Lust et al., 2013)
Posaconazole	x										(Fule & Amin, 2014)
Répaglinide										x	(Gadadare, Mandpe, & Pokharkar, 2014)
Simvastatine	x										(Y. Zhang et al., 2014)
Spironolactone	x										(Nagy et al., 2012)
Spironolactone					x						(Shamma & Elkasabgy, 2014)
Sulfadiazine						x					(Caron et al., 2013)
Sulfadimidine							x				(Caron et al., 2013)
Sulfamerazine								x			(Caron et al., 2013)
Sulfathiazole									x		(Caron et al., 2013)
Telmisartan								x			(Dukeck, Sieger, & Karmwar, 2013)
Valsartan		x									(Punčochová, Heng, Beránek, & Štěpánek, 2014)

Tableau 6 : Utilisation du Soluplus® dans les dispersions solides

À chaque fois que la solubilité ou cinétique de dissolution de ces dispersions solides a été étudiée, le Soluplus® permet d'observer une nette amélioration par rapport au principe actif pur, confirmant l'aptitude de ce polymère à solubiliser les principes actifs peu hydrosolubles. C'est pourquoi nous avons choisi d'utiliser le Soluplus® pour nos essais de dispersion solide visant à améliorer la solubilité du composé F17636, insoluble dans l'eau.

Nous partirons sur une dispersion solide contenant 20 % de principe actif et 80 % de Soluplus®.

1.4 Principe actif – Composé F17636

Lorsque le précurseur de ce principe actif a été découvert en recherche fondamentale, il s'est avéré avoir une très faible hydrosolubilité qui a conduit à des modifications chimiques afin d'améliorer ce paramètre.

Pour cela, un groupement sulfonamide a été introduit dans la molécule (Figure 11). Bien que n'apportant pas de changement sur l'activité pharmaceutique, il permet d'augmenter le nombre de liaisons hydrogènes possibles avec les molécules d'eau et ainsi la solubilité. Des sels ont également été formulés, mais lorsqu'ils sont mis en solution, le composé se dé-salifie et précipite aussitôt.

Un essai de micronisation a été fait sur les particules de principe actif pour améliorer la surface de contact entre le composé et le solvant. Néanmoins, ceci n'améliore en rien ce paramètre. Le composé F17636 est donc insoluble dans l'eau et a été classé comme BCS classe 2.

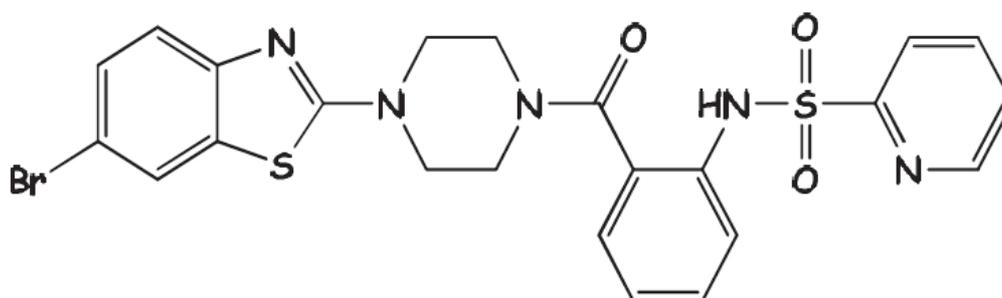


Figure 11 : Formule développée du F17636 (Masse molaire = 558,35 g.mol⁻¹)

Le principe actif cristallin obtenu et codifié F17636 est une poudre blanche non hygroscopique, pure à 99,4 %. Sa température de transition vitreuse se situe à environ 78°C, sa température de fusion à 205°C et sa température de dégradation au-delà de 250°C.

Les demandes de brevets WO 2012/069503 (Dupont-Passelaigue, Le Roy, & Pignier, 2011) et WO 2012/085001 (Dupont-Passelaigue, Le Roy, Mialhe, & Pignier, 2012) concernent respectivement des dérivés d'hétéroarylsulfonamides et des dérivés de diarylpyridazinones dans le traitement et/ou la prévention des troubles du rythme cardiaque des oreillettes et/ou des ventricules et des pathologies dans lesquelles le cycle cellulaire et/ou la prolifération cellulaire et/ou la régénération sont altérés tels que le cancer ou l'inflammation chronique.

Parmi ces composés, le F17636 à hauteur de 20 mg par jour en une prise, serait indiqué pour le traitement de la fibrillation atriale. Cette pathologie touche principalement les sujets âgés et est retrouvée chez 70 % des personnes entre 65 et 84 ans. Actuellement, 750 000 patients en sont atteints et 110 000 à 230 000 nouveaux cas sont détectés chaque année (Le Heuzey, 2011).

De manière physiologique (Figure 12), le nœud sino-auriculaire émet un signal électrique qui va stimuler les cellules des oreillettes et exciter le nœud atrio-ventriculaire qui à son tour viendra stimuler les ventricules.

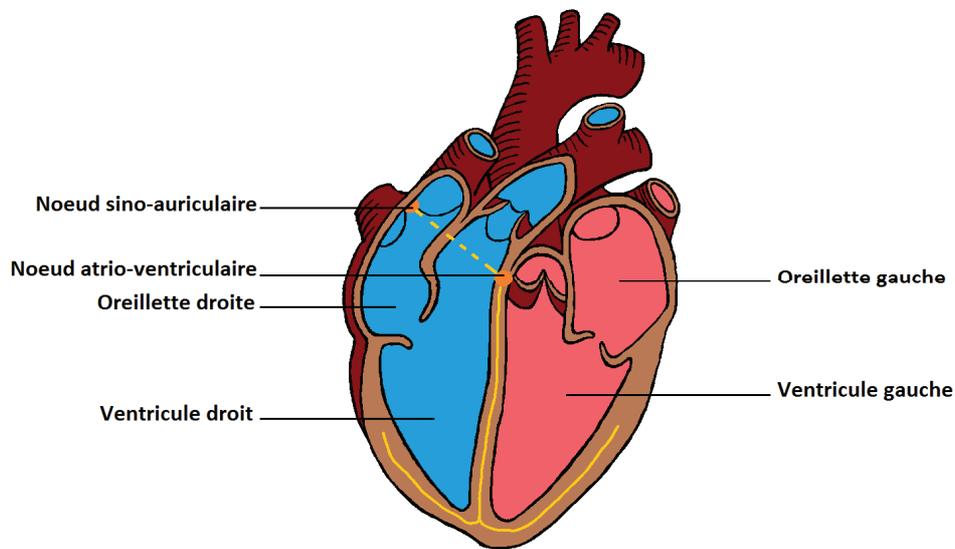


Figure 12 : Cœur humain dont les voies de conduction électrique sont normales (inspiré de *La fibrillation atriale permanente (FA) et sa prise en charge*)

La fibrillation atriale est due à une activation anarchique des oreillettes menant à des contractions désynchronisées des ventricules et donc un rythme cardiaque irrégulier et inefficace. Il existe trois types de fibrillation atriale, différenciés par la durée de la pathologie (*La fibrillation atriale permanente (FA) et sa prise en charge*). Plusieurs complications peuvent survenir à la suite de fibrillation auriculaire, le plus souvent des complications thromboemboliques telles qu'un accident vasculaire cérébral, une insuffisance cardiaque ou une fibrillation ventriculaire (Briand & Bassand, 2002).

Le fait que le principe actif soit un BCS classe 2, donc insoluble mais tout de même perméable et qu'il ait des propriétés thermiques intéressantes, telle qu'une température de transition vitreuse assez haute, une température de fusion atteignable relativement facilement par chauffage et éloignée de la température de dégradation, en fait un candidat intéressant pour la formulation d'une dispersion solide par extrusion à chaud, à condition que sa phase amorphe soit suffisamment stable dans le temps.

L'intérêt de cette thèse est donc de mettre le composé F17636 sous forme de dispersion solide et vérifier son devenir (solubilité, stabilité) sous cette nouvelle forme solide.

1.5 Méthodes prédictives pour l'étude de la miscibilité de composants

Pour qu'une dispersion solide soit stable dans le temps, le principe actif et les excipients utilisés doivent être miscibles. Devant la grande quantité d'excipients disponibles pour une formulation en extrusion à chaud, il peut être intéressant de connaître au préalable la miscibilité du ou des principes actifs avec les composants, notamment avec la matrice, principal excipient composant la formulation en extrusion à chaud et au sein de laquelle le principe actif est dispersé. Pour cela, plusieurs approches sont possibles.

1.5.1 Introduction sur les états de la matière

Un composé peut exister sous plusieurs états d'énergies internes différentes. La forme la plus stable thermodynamiquement est celle dont l'enthalpie libre est minimale à température et pression données. Généralement, il s'agit d'une forme cristalline de faible niveau énergétique. Sa courbe enthalpique est donc toujours la plus basse (Figure 13). Les autres formes existantes, selon les conditions de stockage, resteront inchangées ou évolueront vers une forme plus stable ([Pharmacopée Européenne 8.0 chap. 5.9](#)).

La forme amorphe est l'état de niveau énergétique le plus élevé de l'état solide (Figure 13), ce qui lui confère une instabilité chimique et physique. Cet état est caractérisé par une température de transition vitreuse qui correspond à une chute brutale de la viscosité du système liée à une augmentation brusque de la mobilité moléculaire. Aux alentours de cette température, le système pourra évoluer vers la forme cristalline plus facilement. De plus, les formes amorphes peuvent absorber de l'eau qui abaisse la barrière d'énergie de cristallisation ([Ticehurst et al., 2000](#)), favorisant cette évolution vers le cristal.

Lors de la fabrication de dispersions solides visant à améliorer la solubilité d'un principe actif, sa forme amorphe est privilégiée, car souvent plus soluble. Cependant en raison de son instabilité, il est intéressant de pouvoir prédire la durée de vie de cette phase amorphe avant recristallisation. Pour cela, différentes méthodes existent mais deux en particulier vont être présentées par la suite (voir chapitre 2.1.1). La première est basée sur l'étude de la capacité calorifique, et est applicable uniquement aux corps purs. La seconde est basée sur l'enthalpie de relaxation et peut être utilisée pour des mélanges de composants.

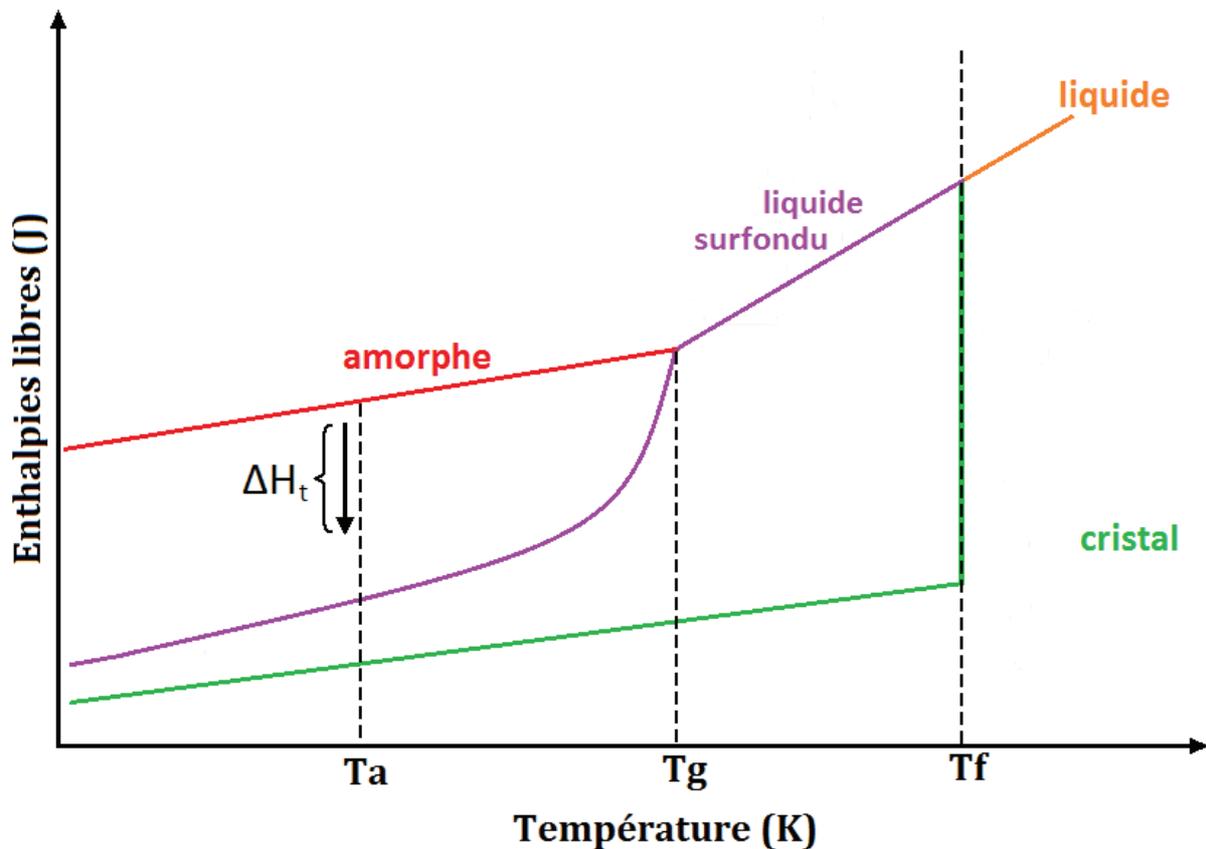


Figure 13 : Courbes enthalpiques d'un système
(inspiré de Shamblin, Tang, Chang, Hancock, & Pikal, 1999)

La courbe de liquide surfondu et celle du cristal se croisent à la température T_k , située généralement environ 50 K en dessous de la température de transition vitreuse. À cette température T_k , appelée température de Kauzmann (ou température zéro), la mobilité moléculaire est quasi nulle ce qui fige le composé et le bloque cinétiquement (Mao et al., 2006). T_k est donc la température maximale à laquelle il faudrait idéalement stocker la préparation.

Au cours du stockage à température T_a (Figure 13), la forme amorphe perd de l'énergie afin d'évoluer vers un état plus stable (l'état cristallin). Cette perte énergétique correspond à l'enthalpie de relaxation (notée ΔH_t) durant laquelle le composé évolue de la phase amorphe jusqu'au liquide surfondu voire jusqu'au cristal. L'enthalpie de relaxation permet de suivre la vitesse à laquelle la phase amorphe évolue vers des états énergétiques plus faibles. Cette perte d'énergie augmente avec le vieillissement du système, d'autant plus que la température de stockage est proche de la température de transition vitreuse.

Le temps de relaxation structurale (τ) dépend de la mobilité moléculaire et représente le temps nécessaire pour que le système, sous l'état amorphe, évolue jusqu'au niveau énergétique du cristal. Plus τ est important et plus longtemps le système est stable. Il est généralement admis que lorsque celui-ci est de l'ordre de 3 à 5 ans, la phase amorphe peut être développable sur un plan pharmaceutique (Chawla & Bansal, 2009). Le taux de relaxation initial τ^0 peut être estimé afin de déterminer la température pour laquelle il est au moins égal à 3 ans.

1.5.2 Approche basée sur les paramètres de solubilité

1.5.2.1 Généralité

Le concept du paramètre de solubilité, développé par Scatchard et élargi par Hildebrand, a pour origine la densité d'énergie cohésive calculée à partir de l'enthalpie de vaporisation. Ceci permet de calculer le paramètre de solubilité total d'Hildebrand, qui a ensuite été décomposée en trois parties par C. Hansen (Fedors, 1974 ; Van Krevelen & Te Nijenhuis, 2009 ; Stefanis & Panayiotou, 2008).

Il y a donc quatre paramètres de solubilité :

- δ_d : paramètre lié aux forces de dispersion,
- δ_p : paramètre lié aux interactions polaires,
- δ_h : paramètre lié aux liaisons hydrogènes. Ce paramètre est potentiellement inexact car il ne permet pas de séparer les liaisons hydrogènes liées à une fonction acide de Lewis (accepteur de doublet électronique) de celles liées à une fonction base de Lewis (donneur de doublet électronique).
- δ_t : paramètre de solubilité total, défini comme la somme quadratique des trois paramètres de solubilité précédents des différents groupements fonctionnels de la molécule (Djuris et al., 2013) (Équation 1).

$$\delta_t^2 = \delta_d^2 + \delta_p^2 + \delta_h^2$$

Équation 1 : Relation entre les paramètres de solubilité

Toutefois, cette méthode semi quantitative peut parfois conduire à des conclusions erronées (Fedors, 1974). En effet, si ce modèle est applicable pour les structures moléculaires simples où les forces de van der Waals jouent un rôle prédominant, son usage est compliqué pour les systèmes polymère – principe actif qui forment des interactions multi directionnelles (liaisons hydrogènes) ou longue portée (interactions ioniques) (Meng et al., 2015).

1.5.2.2 Prédiction de la miscibilité entre deux composants

Afin d'estimer la miscibilité de deux composants, il y a deux façons d'utiliser ces paramètres. Tout d'abord en utilisant seulement le paramètre de solubilité totale δ_t . Il n'est pas utilisé tel quel, c'est la différence $\Delta\delta_t$ entre les deux composants qui est étudiée.

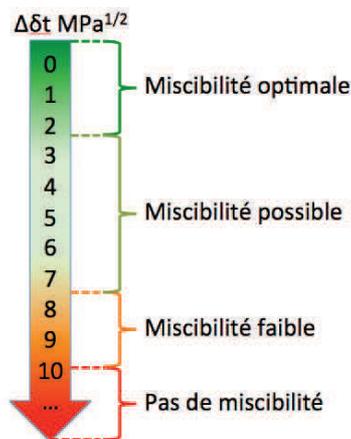


Figure 14 : Interprétation de la valeur de $\Delta\delta_t$

Plus celle-ci est faible, meilleure est la compatibilité entre les composants (voir Figure 14) : "like dissolves like" c'est-à-dire que les composés de paramètre de solubilité total δ_t semblables ont de grandes chances d'être miscibles (Djuris et al., 2013 ; Sarode, Sandhu, Shah, Malick, & Zia, 2013).

Une autre façon d'estimer la miscibilité des composants est d'utiliser les paramètres partiels de solubilité : δ_d , δ_p et δ_h . Ces trois paramètres servent à positionner les composés dans un repère à trois dimensions (Figure 15).

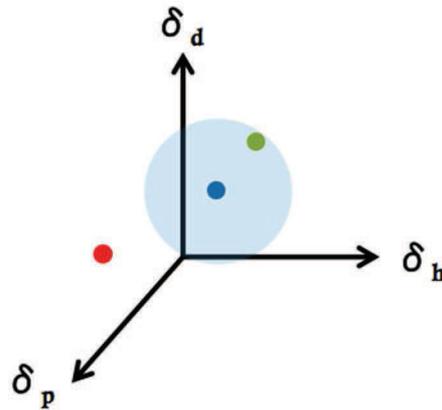


Figure 15 : Interprétation des valeurs de δ_p , δ_d et δ_h

Ensuite, autour du soluté est définie une sphère de solubilité de rayon R_0 (ce qui correspond au rayon d'interaction dans l'espace de Hansen) (Hansen, 2007). Ce rayon est généralement égal à 5 ou 7 $\text{MPa}^{1/2}$ (Van Krevelen & Te Nijenhuis, 2009). Grâce aux valeurs de δ_d , δ_p et δ_h du soluté et des solvants potentiels, on pourra calculer la distance R_a entre le soluté et chaque solvant dans l'espace de Hansen. Tout solvant qui est inclus dans la sphère autour du soluté (donc avec une distance soluté/solvant R_a inférieure à R_0) sera miscible avec ce soluté.

La distance R_a est calculée de la manière suivante :

$$R_a^2 = 4(\delta_d^1 - \delta_d^2)^2 + (\delta_p^1 - \delta_p^2)^2 + (\delta_h^1 - \delta_h^2)^2$$

Équation 2 : Calcul de R_a pour les polymères

Des analyses expérimentales ont montré que, dans le cas de polymères, il faut donner plus de poids au paramètre de solubilité lié aux forces de dispersion en ajoutant un facteur 4 (Hansen, 2007).

On peut également calculer le nombre RED (Relative Energy Difference) (Équation 3).

$$RED = \frac{R_a}{R_0}$$

Équation 3 : Calcul du RED

Si ce rapport est inférieur à 1, alors le solvant est correct pour ce soluté (inclus dans la sphère de diamètre R_0). Plus ce rapport s'éloigne de 1 et moins les composés sont miscibles.

1.5.2.3 Méthodes de détermination des paramètres de solubilité

1.5.2.3.1 Méthode de Hoftyzer - Van Krevelen

Une molécule est composée de plusieurs groupements, chacun ayant ses propres paramètres de solubilité. Une "décomposition" des molécules en groupements simples permet de calculer leurs paramètres de solubilité totaux δ_t . Les différents paramètres de solubilité composant le δ_t sont calculés selon les Équation 4, Équation 5 et Équation 6 (Van Krevelen & Te Nijenhuis, 2009).

$$\delta_d = \frac{\sum F_{di}}{V^k}$$

Équation 4 : Calcul de δ_d

$$\delta_p = \frac{\sqrt{\sum F_{pi}^2}}{V^k}$$

Équation 5 : Calcul de δ_p

$$\delta_h = \sqrt{\frac{\sum E_{hi}}{V^k}}$$

Équation 6 : Calcul de δ_h

F_{di} est caractéristique des forces de dispersion, F_{pi} des forces d'interactions polaires, E_{hi} est l'énergie des liaisons hydrogènes par groupe structural. Pour les molécules présentant beaucoup de plans de symétrie, $\delta_h = 0$. Dans ces équations, V^k est le volume molaire du composé k étudié.

Les valeurs de F_{di} , F_{pi} et E_{hi} ont été déterminées par thermodynamique statistique pour un certain nombre de groupements simples (Tableau 7).

Groupe structural	F _{di} (MJ.m ³) ^{1/2} .mol ⁻¹	F _{pi} (MJ.m ³) ^{1/2} .mol ⁻¹	E _{hi} (J.mol ⁻¹)
-CH ₃	420	0	0
-CH ₂ -	270	0	0
>CH-	80	0	0
>C<	-70	0	0
=CH ₂	400	0	0
=CH-	200	0	0
=C<	70	0	0
C ₆ H ₁₁	1620	0	0
C ₆ H ₅	1430	110	0
C ₆ H ₄ (ortho/méta/para)	1270	110	0
-F	220	-	-
-Cl	450	550	400
-Br	550	-	-
-CN	430	1100	2500
-OH	210	500	20000
-O-	100	400	3000
-COH	470	800	4500
-CO-	290	770	2000
-COOH	530	420	10000
-COO-	390	490	7000
HCOO-	530	-	-
-NH ₂	280	-	8400
-NH-	160	210	3100
>N-	20	800	5000
-NO ₂	500	1070	1500
-S-	440	-	-
=PO ₄	740	1890	13000
Ring	190	-	-
Un plan de symétrie	NA	x 0,5	-
Deux plans de symétrie	NA	x 0,25	-
Plus de deux plans de symétrie	NA	x 0	x 0

Tableau 7 : Valeur de contribution des groupes (Van Krevelen & Te Nijenhuis, 2009)

Plusieurs tables de ces valeurs existent (Van Krevelen & Te Nijenhuis, 2009 ; Just, Sievert, Thommes, & Breitzkreutz, 2013) et peuvent pour un même groupement être différentes. Ceci provient du fait que, entre ces références, les méthodes de calcul utilisées ne sont pas les mêmes. Ce qui est important, c'est qu'une seule et même méthode soit utilisée lorsqu'on compare des molécules entre elles.

1.5.2.3.2 Autres méthodes

Deux autres méthodes, moins utilisées, existent pour déterminer les paramètres de solubilité, mais elles ne seront pas utilisées dans cette thèse. La première est la méthode de Stefanis et Panayiotou, la seconde est la méthode de Hoy (Stefanis & Panayiotou, 2008). Ce sont également des méthodes de contribution de groupes mais la méthode de calcul est différente.

1.5.2.3.3 Détermination de la sphère de solubilité

La sphère de solubilité regroupe les solvants susceptibles de solubiliser la molécule active. Hors de cette sphère de rayon R_o , les solvants ne seront pas adaptés pour dissoudre le principe actif s'ils restent purs. La distance entre un solvant et la molécule active dans l'espace de Hansen (déterminé par les paramètres de solubilité) est donnée par l'Équation 2.

Cette sphère peut être affinée grâce à des mesures de solubilité du principe actif dans différents solvants dont les paramètres de solubilité sont connus.

Enfin, l'ensemble de la procédure pour déterminer la sphère de solubilité peut-être réalisé de façon automatisée à l'aide d'un logiciel, comme par exemple HSPiP.

1.5.3 Approche thermodynamique

La dispersion solide d'un principe actif dans un polymère suppose que les constituants soient mélangés de façon homogène à l'échelle moléculaire le plus souvent dans un état amorphe (Huang & Dai, 2014). L'approche thermodynamique consiste à évaluer :

- **La courbe de solubilité du principe actif.** La solubilité correspond à la concentration en principe actif dissous dans le polymère à partir de laquelle les premiers cristaux apparaissent et le terme "solubilité" définit la capacité du polymère à agir comme un solvant et dissoudre le principe actif cristallin (Marsac, Shamblin, & Taylor, 2006). Cette courbe permet donc de donner pour chaque composition principe actif – polymère la température à laquelle il faut porter le mélange pour que la solubilité du principe actif soit totale. Ceci nous permettra de connaître la température minimale d'extrusion à laquelle il faut se positionner lors d'une extrusion à chaud pour obtenir une solution solide, mais cette courbe ne tient pas compte de paramètres opératoires tels que débit et viscosité du mélange.
- **La courbe de miscibilité du principe actif.** Le terme "miscibilité" décrit la tendance qu'à le principe actif vitreux ou surfondu à se mélanger avec le polymère (Marsac et al., 2006). Cette courbe permet d'évaluer dans quelles conditions le principe actif à l'état amorphe et le polymère auront tendance à se séparer pour former deux phases distinctes au cours du stockage.

L'approche prédictive utilisée dans cette étude peut être étendue à toute formule contenant un principe actif et un polymère. Elle a été décrite très souvent dans la littérature ces dernières années (Duarte, Santos, Pinto, & Temtem, 2015) et est expliquée en détail dans la publication écrite par Lang, McGinity, & Williams (2014).

1.5.3.1 Théorie du réseau de Flory-Huggins

La théorie du réseau de Flory-Huggins définit un réseau hypothétique dans l'espace. Dans le cas d'un mélange d'un polymère de masse moléculaire élevée et d'une "petite" molécule de masse moléculaire plus faible (principe actif), chaque maille de ce réseau correspond au volume molaire de la petite molécule (Marsac et al., 2006). L'hypothèse suivante est également faite : une molécule de polymère occupe un volume m fois plus grand que la petite molécule, m étant le ratio entre les volumes molaires des deux molécules. Chacun des deux composants va donc occuper les mailles du réseau comme représenté dans la Figure 16 :

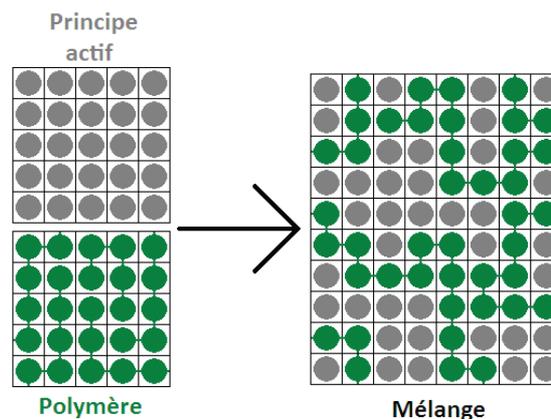


Figure 16 : Représentation d'un mélange dans la théorie du réseau (inspiré de Wikipédia)

Dans le cas de mélange d'un composé de masse moléculaire élevée et d'une molécule de petite masse moléculaire, l'entropie et l'énergie libre de mélange sont plutôt décrites en termes de

fractions volumiques qu'en termes de fraction molaire, car le nombre de configurations possibles est réduit (Marsac et al., 2006).

1.5.3.2 Entropie et enthalpie du système

L'entropie S d'un système permet de quantifier le degré de désordre de ce système. Plus l'entropie est élevée et plus le système est en désordre, c'est-à-dire que le nombre d'organisations spatiales des molécules mélangées est élevé (voir Figure 16). Dans un système, l'entropie ne diminue jamais. Elle augmente dans le cas de transformations irréversibles, ou reste constante dans le cas de transformations réversibles. La variation d'entropie d'origine purement combinatoire peut s'exprimer de cette façon :

$$\frac{\Delta S}{R} = n^{PA} \ln \phi^{PA} + n^{PO} \ln \phi^{PO}$$

Équation 7 : Expression de la variation d'entropie

R est la constante des gaz parfaits, n^{PA} est le nombre de moles de principe actif, n^{PO} est le nombre de moles de polymère, ϕ^{PA} est la fraction volumique de soluté (principe actif), ϕ^{PO} est la fraction volumique de solvant (polymère), calculé comme ci-dessous, avec ρ^{PO} et ρ^{PA} respectivement les masses volumiques du polymère et de la molécule active, et ω^{PO} et ω^{PA} respectivement les fractions massiques du polymère et de la molécule active :

$$\phi^{PA} = \frac{1}{1 + \frac{\omega^{PO} \times \rho^{PA}}{\omega^{PA} \times \rho^{PO}}}$$

Équation 8 : Calcul de la fraction volumique en principe actif

Le problème des calculs d'entropie est qu'ils ne tiennent pas compte des interactions (positives ou négatives) entre les deux composants du mélange. Pour cela, il faut rajouter le paramètre d'interaction χ de Flory-Huggins (voir chapitre 2.1.3.1) et l'enthalpie libre de mélange ΔG^{Mel} (Djuris et al., 2013) s'exprime alors de la façon suivante :

$$\frac{\Delta G^{Mel}}{RT} = n^{PA} \ln \phi^{PA} + n^{PO} \ln \phi^{PO} + \chi n^{PA} \phi^{PO}$$

Équation 9 : Calcul de l'énergie libre de mélange

Lorsque l'enthalpie libre de mélange est négative, alors le mélange obtenu est plus stable que les composés séparés car son enthalpie libre est plus faible que la somme des valeurs des composants purs. À l'inverse, si l'enthalpie de mélange est positive, cela signifie que le système créé nécessite de l'énergie pour exister et le mélange aura tendance à se déphaser pour recréer deux phases de corps purs plus stables.

1.5.3.3 Paramètre d'interaction de Flory-Huggins χ

Une valeur négative du paramètre d'interaction χ indique la prépondérance d'interactions entre le polymère et le principe actif favorables à la miscibilité des constituants. Au contraire, une valeur positive suggère la prépondérance d'interactions polymère-polymère ou actif-actif, défavorables à la miscibilité.

La diminution du point de fusion du principe actif est liée à une énergie de mélange négative entre le principe actif et le polymère. Cette capacité peut être utilisée pour classer les polymères par ordre de miscibilité croissante avec le principe actif. Toutefois, cette méthode peut être erronée pour les polymères dont la température de fusion ou de transition vitreuse est beaucoup plus élevée que la température de fusion du principe actif. En effet, à ce moment-là, quand l'actif fond, le polymère n'a pas assez de mobilité moléculaire pour interagir (Meng et al., 2015).

SYNTHESE DE LA PARTIE BIBLIOGRAPHIQUE

À l'heure actuelle, de moins en moins de principes actifs sont solubles en milieu aqueux ce qui pose un problème d'absorption lors de leur administration orale *in vivo*. En effet, 40 % des principes actifs actuellement en développement sont considérés comme peu solubles en milieu aqueux (BCS classe 2 ou classe 4), parmi lesquels le principe actif d'intérêt de cette thèse, le F17636.

Parmi les solutions galéniques existantes, les dispersions solides semblent être une solution prometteuse, notamment avec l'apparition du Soluplus® comme matrice polymérique hydrophile. Les dispersions solides ont démontré leur aptitude à améliorer la solubilité et la solubilisation des principes actifs qui les composent, tout en ouvrant un large éventail de formes galéniques disponibles et pas seulement réservées à l'administration par voie orale, comme le montrent les produits déjà sur le marché pharmaceutique. De même, le Soluplus® a prouvé son efficacité parmi la masse de polymères hydrophiles existants pour la mise en solution de tels composés et leur stabilisation à l'état dissous.

En revanche, les dispersions solides posent des problèmes en termes de stabilité, souvent liés à une absence d'interactions favorables entre le principe actif et la matrice. Un grand nombre de matrices étant disponibles pour la production de dispersions solides, les méthodes qui permettent de prédire en amont la compatibilité entre ces deux composants sont donc primordiales et permettent de limiter les essais de formulation et d'optimiser les études de stabilité. Dans cette thèse, deux approches distinctes seront étudiées. La première est l'étude des paramètres de solubilité, qui est facile et rapide d'utilisation et permet le screening d'un grand nombre de solvants, mais qui est cependant peu fiable pour les systèmes principe actif – polymères. La seconde est basée sur une approche thermodynamique, qui nécessite de générer des données expérimentales, mais s'intéresse davantage aux interactions principe actif – polymère pour des résultats plus fiables.

Dans ce travail, nous nous focaliserons donc sur les dispersions solides à base du composé F17636 associé à du Soluplus® pour une administration par voie orale et produites par extrusion à chaud.

CHAPITRE 2.

Matériel et méthodes

Dans ce chapitre sont présentés les équipements utilisés dans le cadre de cette thèse, et les méthodes qui y sont associées. Tout d'abord, les méthodes prédictives, qui s'avèrent être précieuses notamment dans le cadre de solutions solides amorphes, seront détaillées. Ensuite, les dispersions solides produites et étudiées seront exposées, avec les méthodes de fabrication, les moyens de caractérisation employés, les études de stabilité et *in vivo* menées.

2.1 Méthodes "prédictives"

2.1.1 Étude de la stabilité des phases amorphes

Comme vu précédemment (chapitre 1.5.1) les phases amorphes sont instables de nature. Or une phase trop instable ne sera peut-être pas intéressante à développer car trop difficile à stabiliser dans la formulation définitive. C'est pourquoi deux méthodes permettant de prédire la stabilité de la phase amorphe du principe actif (dont une applicable aux dispersions solides) ont été utilisées dans le cadre de cette thèse, grâce à des données fournies par l'équipe analytique du site Pierre Fabre Péraudel.

2.1.1.1 Étude basée sur la capacité calorifique, applicable aux corps purs

Cette méthode est basée sur l'analyse de la capacité calorifique et se fait en plusieurs étapes, comme décrite dans la publication de [Mao et al. \(2006\)](#), décrites ci-dessous :

- Mesurer la température de transition vitreuse (T_g) en fonction de la vitesse de chauffe (q) puis tracer la fonction définie dans l'Équation 10 et calculer la pente P de la droite ainsi obtenue

$$\ln q = f\left(\frac{1}{T_g}\right)$$

Équation 10 : Calcul de $\ln q$

- Calculer l'enthalpie d'activation ΔH^* grâce à l'Équation 11

$$\Delta H^* = R \times P$$

Équation 11 : Calcul de l'enthalpie d'activation

- Calculer l'index de fragilité I_f selon l'Équation 12

$$I_f = \frac{\Delta H^*}{2,303 \times R \times T_g}$$

Équation 12 : Calcul de l'index de fragilité

- Calculer le paramètre de fragilité P_f selon l'Équation 13 dans laquelle $I_{f \min} = 16$

$$P_f = \frac{2,303 \times I_{f \min}^2}{I_f - I_{f \min}}$$

Équation 13 : Calcul du paramètre de fragilité

- Calculer le paramètre T_0 selon l'Équation 14, toujours avec $I_{f \min} = 16$

$$T_0 = T_g \times \left(1 - \frac{I_{f \min}}{I_f} \right)$$

Équation 14 : Calcul de T_0

- Mesurer la capacité calorifique du composant à l'état liquide C_p^l , vitreux C_p^g et cristallin C_p^x et calculer le paramètre $\gamma_{C_p}^{PA}$ selon l'Équation 15

$$\gamma_{C_p}^{PA} = \frac{(C_p^l - C_p^g)}{(C_p^l - C_p^x)} \Bigg|_{T_g}$$

Équation 15 : Calcul du paramètre $\gamma_{C_p}^{PA}$

- Calculer le temps de relaxation initial τ^0 selon l'Équation 16, dans laquelle $\tau_0 = 10^{-14}$ s

$$\tau^0 = \tau_0 \exp \left(\frac{P_f T_0}{T - T_0 \left(\frac{T}{T_g} \right)^{\gamma_{C_p}^{PA}}} \right)$$

Équation 16 : Calcul du taux de relaxation initial

Remarque : pour les calculs ne nécessitant qu'une seule valeur de T_g , celle utilisée dans la publication est celle obtenue à la plus grande vitesse de chauffe.

2.1.1.2 Étude basée sur l'enthalpie de relaxation, applicable aux dispersions solides

Cette estimation s'appuie sur les données acquises en DSC. Le stockage de l'échantillon amorphe est reproduit grâce à un isotherme en DSC, pour différentes températures de stockage proches de la transition vitreuse ($T_g - 40 \text{ K} < T < T_g$). Pour chaque température, des isothermes de durées différentes sont réalisés et les échantillons sont analysés par DSC afin de mesurer la perte d'enthalpie correspondante (Figure 17). Les phénomènes de relaxation étant peu énergétiques, ils ont donc de faibles enthalpies de relaxation. De plus, lorsque la mesure est réalisée à une température de stockage éloignée de la température de transition vitreuse, la mobilité moléculaire devient moins importante, réduisant encore ce phénomène. Il faut alors augmenter la durée de vieillissement du système pour espérer mesurer, à l'aide d'une DSC, des enthalpies significatives. C'est pourquoi généralement, les mesures sont faites moins de 30°C en dessous de la T_g .

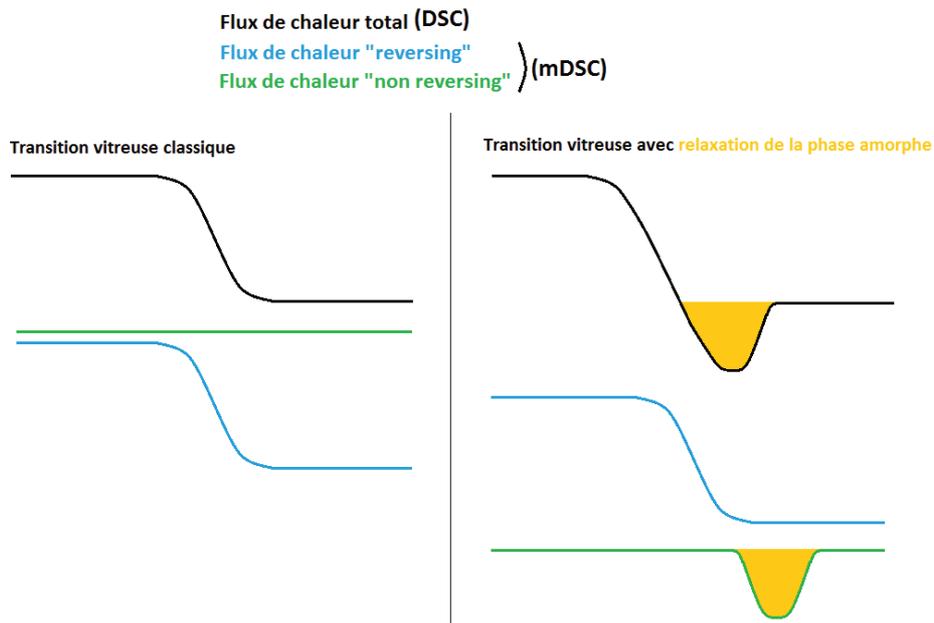


Figure 17 : Illustration d'une relaxation de phase amorphe, détectée par DSC (exo up)

Sur le côté gauche de la Figure 17, il s'agit d'une transition vitreuse classique, comme il est possible d'en observer sur les phases amorphes, juste après fabrication. En noir, il s'agit du flux de chaleur total, observé lors d'analyse en DSC conventionnelle. Si ce signal est décomposé en phénomènes "reversing" et "non reversing" au moyen d'une analyse en DSC modulée, la transition vitreuse peut être observée sur la courbe des phénomènes *reversing*, et pas de signal particulier à cet endroit sur la courbe des phénomènes *non reversing*.

Sur le côté droit de la Figure 17, nous avons une transition vitreuse "déformée". Si le signal DSC est décomposé par DSC modulée, on peut voir que, sur la courbe de phénomènes *reversing*, le signal de la transition vitreuse n'est pas modifié. Par contre, un signal est apparu sur la courbe de flux de chaleur *non reversing*. Il y a apparition d'un petit endotherme, qui est causé par une réorganisation de la phase amorphe au cours du chauffage DSC. Cette réorganisation marque le fait que, lors du stockage, la phase amorphe a commencé à vieillir et se réorganiser, en vue d'amorcer la fabrication d'un cristal, plus stable dans ces conditions de stockage.

Le modèle de Kohlraush-Williams-Watts (Équation 17) permet de prédire comment la phase amorphe se relaxe :

$$\Delta H_t = \Delta H_\infty \left[1 - \exp \left[- \left(\frac{t}{\tau} \right)^\beta \right] \right]$$

Équation 17 : Modélisation de la relaxation (Kohlraush-Williams-Watts)

t est la durée de stockage et ΔH_t l'enthalpie de relaxation pour cette température de stockage. Dans cette équation, 3 paramètres sont inconnus :

- τ le temps de relaxation structurale, défini précédemment,
- β qui correspond à une sorte d'écart type pour une gaussienne (compris entre 0 et 1),
- ΔH_∞ correspond à l'enthalpie de relaxation obtenue en laissant le système vieillir à l'infini. En première approximation, il est calculé selon l'Équation 18, grâce à la mesure du saut de capacité calorifique à la transition vitreuse.

$$\Delta H_\infty = \Delta C_p \times (T_g - T_a)$$

Équation 18

ΔC_p est la différence de capacité calorifique entre l'état amorphe et liquide (donc $\Delta C_p = C_p^g - C_p^l$) quand on passe de la température de transition vitreuse T_g à la température de stockage T_a (avec $T_a < T_g$). Ensuite, les courbes expérimentales $\Delta H_t = f(t)$ sont tracées et modélisées grâce à l'Équation 17 en utilisant le logiciel Matlab®, avec τ et β comme paramètres ajustables pour minimiser la différence entre la courbe théorique et les points expérimentaux.

Il est ensuite possible d'extrapoler les données obtenues pour estimer la durée écoulée avant le début de recristallisation du composé amorphe à des températures T plus faibles. Pour cela, le paramètre τ est déterminé suivant la relation d'Adams-Gibbs-Vogel (Mao et al., 2006), définie dans l'Équation 19.

$$\tau = \tau_0 e^{\left(\frac{P_f T_0}{T \left(1 - \frac{T_0}{T_g} \right)} \right)}$$

Équation 19 : Calcul du temps de relaxation structural

τ_0 est le paramètre pré-exponentiel de l'ordre de la durée de vie des vibrations atomiques (10^{-14} s), P_f le paramètre de fragilité défini dans l'Équation 13 et T_0 un paramètre relatif à la fragilité.

2.1.2 Détermination des paramètres de Hansen et de la sphère de solubilité

2.1.2.1 Méthode manuelle

Les paramètres sont obtenus en décomposant manuellement la formule développée de la molécule étudiée pour obtenir des groupements trouvés dans les tables (Tableau 7). Lorsque le groupement présent dans la molécule n'existe pas dans la table, il faut essayer d'approximer du mieux possible. Par contre, il n'existe pas de méthode pour décomposer les molécules compliquées, ce qui peut expliquer des variations des paramètres de solubilité pour une même molécule. Les paramètres sont ensuite calculés selon la méthode de Hoftzyer - Van Krevelen (chapitre 1.5.2.3.1).

La décomposition manuelle des molécules ne permet pas d'en déterminer la sphère de solubilité.

2.1.2.2 Utilisation du logiciel HSPiP

Le logiciel HSPiP (version 4.1.07) permet de calculer ces paramètres à partir de la représentation de la formule développée de la molécule étudiée. Il donne les valeurs des paramètres de solubilité pour les trois méthodes de calcul existantes : Hoftzyer - Van Krevelen, Hoy, Stefanis et Panayiotou.

Nous avons également utilisé ce logiciel afin de déterminer la sphère de solubilité du principe actif. Cette sphère regroupe les solvants ou matrices susceptibles de solubiliser la molécule active. Hors de cette sphère de rayon R_o , les solvants ne seront pas adaptés pour dissoudre le principe actif s'ils restent purs.

Cette sphère déterminée informatiquement peut être affinée grâce à des mesures expérimentales de solubilité du principe actif dans différents solvants. Ces mesures de solubilité sont faites en mettant le principe actif en excès à dissoudre dans des solvants organiques pendant 3 h. Le surnageant de la suspension obtenu est ensuite filtré, dilué puis analysé par HPLC. Les valeurs de solubilité obtenues sont introduites dans la fenêtre d'optimisation de calcul de la sphère de Hansen du logiciel HSPiP, et le solvant est alors classé en bon (code 1) ou mauvais (code 0) solvant selon si sa valeur de solubilité est au-dessus ou en dessous de la valeur seuil. Cette valeur seuil correspond à celle qui donne les meilleurs critères d'ajustement de la sphère de solubilité.

2.1.3 Etude des modèles thermodynamiques

2.1.3.1 Détermination du paramètre χ

Les paramètres de solubilité constituent une méthode pour prédire la miscibilité de systèmes pharmaceutiques. Le paramètre de Flory-Huggins χ peut alors être calculé de la façon suivante (Équation 20), où V^{site} est le volume molaire de l'hypothétique réseau.

$$\chi = \frac{V^{site}}{RT} (\delta_t^{PA} - \delta_t^{PO})^2$$

Équation 20 : Calcul du paramètre de miscibilité à partir des paramètres de solubilité

Toutefois, les principes actifs et polymères sont connus pour former des interactions spécifiques, ce qui rend cette méthode d'estimation erronée (Marsac et al., 2006).

Le paramètre d'interaction de Flory-Huggins χ est dépendant de la température selon l'Équation 21, où A et B sont des constantes.

$$\chi = A + \frac{B}{T}$$

Équation 21 : Relation entre le paramètre d'interaction χ et la température

Tout d'abord, le paramètre de d'interaction est déterminé expérimentalement à température de fusion grâce à des analyses DSC. L'évolution de la température de fusion de mélanges binaires principe actif – polymère permet de déterminer expérimentalement la valeur du paramètre d'interaction χ de manière plus fiable. On utilise pour cela l'équation suivante (Djuris et al., 2013) :

$$\left(\frac{1}{T_m^{Mél}} - \frac{1}{T_m^{PA}} \right) = \frac{-R}{\Delta H_m^{PA} M^{PA}} \left[\ln \phi^{PA} + \left(1 - \frac{1}{m} \right) \phi^{PO} + \chi \phi^{PO^2} \right]$$

Équation 22 : Relation entre la température de fusion et le paramètre d'interaction χ

Avec :

- $T_m^{Mél}$ et T_m^{PA} les températures de fusion respectivement du mélange et du principe actif pur,
- ϕ^{PA} et ϕ^{PO} les fractions volumiques de soluté (principe actif) et de solvant (polymère),
- M^{PA} la masse volumique du principe actif pur,
- ΔH_m^{PA} correspond à la valeur de l'endotherme de fusion du principe actif pur ,
- m correspond au rapport du volume molaire du solvant (polymère) sur celui du soluté (principe actif),
- χ est le paramètre d'interaction Flory Huggins.

Pour déterminer χ , l'Équation 22 doit être réorganisée de la manière suivante :

$$f(\phi^{PO2}) = \left(\frac{1}{T_m^{Mél}} - \frac{1}{T_m^{PA}} \right) \frac{M^{PA} \Delta H_m^{PA}}{-R} - \left[\ln \phi^{PA} + \left(1 - \frac{1}{m} \right) \phi^{PO} \right]$$

Équation 23 : Relation entre la température de fusion et le paramètre d'interaction χ réorganisée

La fonction ainsi calculée est linéaire et la pente de la droite obtenue est égale au paramètre d'interaction χ .

Les coefficients A et B de l'Équation 21 sont calculés en première approximation en considérant la valeur χ à la température de fusion du principe actif (obtenue grâce à l'Équation 22) et la valeur de χ à la température ambiante, calculée à l'aide de l'Équation 24 (Hansen, 2007 ; Stefanis & Panayiotou, 2012), où $\delta_d, \delta_p, \delta_h$ sont les paramètres de solubilité de Hansen, relatifs respectivement aux composantes dispersives, polaires, et liaison hydrogène.

$$\chi = \frac{V^{PA}}{4RT} \left[4(\delta_d^{PA} - \delta_d^{PO})^2 + (\delta_p^{PA} - \delta_p^{PO})^2 + (\delta_h^{PA} - \delta_h^{PO})^2 \right]$$

Équation 24 : Équation pour l'estimation de χ à température ambiante

Le paramètre χ calculé à l'aide de l'Équation 22 peut être aussi bien positif que négatif à la température de fusion du principe actif, alors que, selon l'Équation 24, il ne peut prendre que des valeurs positives. Un modèle de Hansen "étendu" a été proposé pour définir une contribution acide (δ_a) et basique (δ_b) à la composante liaison hydrogène (δ_h) (Stefanis & Panayiotou, 2012). Ces paramètres sont liés entre eux, selon l'Équation 25.

$$\delta_h = \sqrt{\delta_a^2 + \delta_b^2}$$

Équation 25

L'Équation 24 prend alors la forme suivante :

$$\chi = \frac{V^{PA}}{4RT} \left[4(\delta_d^{PA} - \delta_d^{PO})^2 + (\delta_p^{PA} - \delta_p^{PO})^2 + (\delta_a^{PA} - \delta_a^{PO}) \times (\delta_b^{PA} - \delta_b^{PO}) + (\delta_a^{PA} - \delta_b^{PA}) \times (\delta_a^{PO} - \delta_b^{PO}) \right]$$

Équation 26 : Équation du modèle étendu de Hansen

L'Équation 26 permet d'avoir des valeurs négatives de χ et rendre ainsi compte de fortes interactions intermoléculaires.

2.1.3.2 Prédiction de la courbe de solubilité

Si le polymère est considéré comme un solvant, alors la courbe de solubilité pour le système principe actif – polymère suit la relation définie dans l'Équation 22. Les températures et enthalpies de fusion nécessaires sont déterminées expérimentalement par DSC.

Pour déterminer la courbe de solubilité, la température de fusion théorique du mélange est tracée en fonction de la fraction volumique de principe actif.

2.1.3.3 Prédiction de la courbe de miscibilité

Si l'Équation 9 est réécrite, on obtient l'équation suivante, avec m le ratio entre les volumes molaires du polymère et du principe actif :

$$\frac{\Delta G^{Mel}}{RT} = (n^{PA} + mn^{PO}) \left(\phi^{PA} \times \ln(\phi^{PA}) + \frac{\phi^{PO}}{m} \times \ln(\phi^{PO}) + \chi \phi^{PO} \phi^{PA} \right)$$

Équation 27 : Équation de ΔG^{Mel}

La courbe de miscibilité (aussi appelée courbe de démixtion) est obtenue à partir de la dérivée seconde de ΔG^{Mel} tel que décrit dans l'Équation 27. Les conditions de miscibilité sont rencontrées lorsque l'Équation 28 est vérifiée :

$$\frac{\partial^2(\Delta G^{Mel})}{\partial(\phi^{PA})^2} > 0$$

Équation 28 : Dérivée seconde de ΔG^{Mel}

En combinant l'Équation 21, l'Équation 27 et l'Équation 28, nous obtenons l'équation de la courbe de miscibilité :

$$T(K) = \frac{2 B}{\frac{1}{\phi^{PA}} + \frac{1}{m} \left(\frac{1}{1 - \phi^{PA}} \right) - 2 A}$$

Équation 29 : Équation de la courbe de miscibilité

Comme précédemment, la courbe de miscibilité est représentée avec la température en fonction de la fraction volumique du principe actif.

2.1.3.4 Génération des données expérimentales nécessaires pour les calculs

2.1.3.4.1 Paramètres de solubilité

Les paramètres de solubilité utilisés sont ceux calculés à l'aide du logiciel HSPiP et affinés en tenant compte de la solubilité du F17636 dans différents solvants organiques (Hansen, Abbott, & Yamamoto, 2009).

2.1.3.4.2 Analyses thermiques

L'appareillage DSC Q100 TA Instruments est calibré à l'aide des signaux de fusion de l'indium.

Afin de générer les données DSC, des échantillons binaires principe actif (F17636) et polymère (Soluplus®) à différentes compositions ont été analysés par DSC afin d'obtenir pour chaque mélange la température de transition vitreuse, la température de fusion et l'endotherme de fusion. Les échantillons peuvent être obtenus de plusieurs façons, mais le principe actif doit être sous forme cristalline ; s'il est sous forme amorphe, aucune température de fusion ne sera observable.

Les échantillons ont donc été préparés par évaporation de solvant selon le protocole suivant :

(1) Préparation des échantillons binaires F17636 / Soluplus® à différents ratios (tous les 5 % m/m dans 100 mg de mélange) ;

(2) Solubilisation du F17636 dans 15 ml d'acétonitrile (20 ml pour les pourcentages supérieurs à 75 % en principe actif) en chauffant au bain marie 50°C. Ces conditions permettent de se placer au-dessus de la limite de solubilité du F17636 dans l'acétonitrile, déterminée expérimentalement par l'équipe analytique du site Pierre Fabre Péraudel, égale à 3,8 mg.ml⁻¹ ;

(3) Évaporation à sec à l'aide d'un évaporateur rotatif (température du bain à 50°C) ;

(4) Récupération de la poudre dans le ballon (rendement moyen 60 %).

Pour les mélanges contenant moins de 70 % de Soluplus®, le produit obtenu est sous forme de poudre. Pour les mélanges contenant plus de 70 % de Soluplus®, le produit obtenu est sous forme de gel. Les mélanges formés sont constitués d'une dispersion de cristaux de principe actif dans le Soluplus®.

Les échantillons ont été analysés en creuset aluminium hermétique de 40 µl (900793.901) serti avec des couvercles pré-perçés (référence 900860.901). Afin d'approcher des conditions d'équilibre thermodynamique de fusion, les échantillons ont été recuits 4 h à 125°C avant d'être analysés à une vitesse de 2°C.min⁻¹. Les températures *onset* de fusion ont été relevées pour le calcul du paramètre d'interaction de Flory-Huggins, χ (Zhao, Inbar, Chokshi, Malick, & Choi, 2011 ; Marsac, Shamblin, & Taylor, 2006).

Les phases amorphes des échantillons binaires ont été générées à l'intérieur même de la cellule de DSC après la fusion des échantillons à 215°C et un retour rapide à 0°C. La DSC modulée a permis d'identifier les transitions vitreuses des phases amorphes (amplitude de modulation = $\pm 0.50^\circ\text{C}$, période de modulation = 40 s) de 0°C à 220°C.

2.2 Préparation des dispersions solides

2.2.1 Extrusion à chaud

2.2.1.1 Matériel

Les matières premières sont introduites dans l'appareil par la trémie d'alimentation (gravitaire dans le cas des installations GMP) et arrivent dans le fourreau. Au cours de leur transport par la/les vis, elles sont dans un premier temps chauffées et plus ou moins fondues. Ensuite, elles sont mélangées et homogénéisées par les éléments de pétrissage des vis, avant d'être transportées vers la filière par laquelle elles seront extrudées de force, ce qui leur donne leur forme. Les pièces de l'extrudeuse en contact avec la substance médicamenteuse ne doivent pas être faites dans un matériau réactif, ou libérant des composés (Crowley et al., 2007).

Le temps total passé par les matières dans l'extrudeuse dépend de plusieurs paramètres comme la vitesse d'alimentation, la longueur du fourreau, la vitesse de rotation et configuration de la vis (Kolter et al., 2010). Au cours du procédé, plusieurs paramètres doivent être surveillés afin d'assurer une reproductibilité satisfaisante, notamment la vitesse d'alimentation, la température des différentes zones du fourreau et de la filière, la vitesse de rotation de la vis, la pression, le couple (ou puissance consommée) et enfin la viscosité du mélange (Crowley et al., 2007 ; Kolter et al., 2010).

La plateforme GALA a été conçue pour pouvoir formuler à l'échelle pilote des solutions solides de principes actifs peu hydrosolubles et ainsi permettre à des industriels tels que les Laboratoires Pierre FABRE, de faire des essais de formulation avec des équipements uniques. L'équipement utilisé est une extrudeuse bi-vis de qualité pharmaceutique : le modèle Pharma 16 (ThermoScientific) (Figure 18). Il peut être associé avec un tapis convoyeur permettant le refroidissement de l'extrudat grâce à l'air et un broyeur permettant de réduire l'extrudat en morceaux plus ou moins gros.



Figure 18 : Pharma 16 de la plateforme GALA
de droite à gauche : extrudeuse, tapis convoyeur surmonté d'une pompe péristaltique, broyeur

Les machines utilisées doivent répondre aux normes de nettoyage et validation en vigueur dans l'Industrie Pharmaceutique (Kolter et al., 2010). C'est pourquoi le Pharma 16 est entièrement démontable pour permettre un nettoyage optimal des différentes zones.

Le fourreau est divisé en 8 parties, tous les 5 L/D. Chaque partie est munie d'un capteur de température et peut être régulée différemment en température. Le chauffage et refroidissement ne se font que par le dessous du fourreau, la conduction thermique suffisant à diffuser la chaleur sur toute sa hauteur. De plus, pour permettre d'adapter au mieux la configuration du fourreau, celui-ci est segmenté en 4 parties tous les 10 L/D afin de positionner ses possibles ouvertures aux endroits voulus. S'y ajoute la possibilité d'avoir des injections de matière liquide ou solide en différents points.

Des matières premières liquides, semi-solides, ou solides peuvent être introduites dans l'équipement. Cependant, la taille maximale des granulés que l'on peut mettre en œuvre avec ces vis et pour cette profondeur de chenal est de 4 mm. Il existe tout de même des éléments avec des filets plus écartés et une plus grande profondeur de chenal permettant d'introduire des granulés plus gros mais il n'y en a besoin qu'en début de vis, le temps qu'ils soient fondus. Les vis ont une longueur de 67 cm pour un diamètre de 16 mm, soit un ratio L/D égal à 40. Elles sont de concept modulaire, c'est-à-dire que des éléments peuvent être placés à façon sur un arbre cannelé. Ces éléments peuvent être les suivants et ont des propriétés différentes sur le mélange (Tableau 8) :

- éléments de convoyage : ils assurent le transport de la matière,
- éléments de mélange : permettent le mélange des matières et leur inclinaison permet de former des blocs plus ou moins cisailants,
- élément de décharge, qui est obligatoire au bout de chacune des deux vis.

	Alimentation de la vis	30° en avant	60° en avant	90° alterné	60° en arrière	Alimentation inverse
Convoyage	+++++++	+++++	++++	0	----	-----
Mélange	+	++	+++++	+++++++	+++++	++

Tableau 8 : Propriétés de mélange et de convoyage des éléments de la vis (Douroumis, 2012)
Les + et – indiquent la force de la propriété

Cette extrudeuse a un débit pouvant aller de 0,5 à 5 kg.h⁻¹, mais le débit généralement utilisé est de l'ordre de 1 kg.h⁻¹. Ce débit est contrôlé par l'intermédiaire de deux doseurs gravimétriques (Figure 19) dont le pilotage se fait depuis l'écran tactile du Pharma 16 et dont les sécurités sont synchronisées avec celles de la ligne.



Figure 19 : Doseurs gravimétriques associés à l'extrudeuse
A gauche : Flexwall mono-vis de 18 mm ; à droite : MiniTwin bi-vis de 12 mm

Ces doseurs gravimétriques sont conformes aux GMP. Le premier est un Flexwall mono-vis de 18 mm avec trémie de 5 litres, parois mobiles et joints, dont le débit peut aller de 0,5 à 10 kg.h⁻¹ en fonction de la matière première. Le second est un MiniTwin bi-vis de 12 mm, avec trémie de 2 litres couplée à un agitateur et dont le débit peut aller de 0,05 à 2,5 kg.h⁻¹ en fonction de la matière première.

2.2.1.2 Méthodologie et mise au point

Une seule formule a été étudiée en dispersion solide. Il s'agit de la formule contenant le composé F17636 (20 % en masse) et du Soluplus®. Lorsqu'il est mis dans le doseur bi-vis MiniTwin, le F17636 ne peut s'écouler quelles que soient les vis (pleines ou creuses) qui sont montées. En effet, il s'agglomère dans la trémie d'alimentation et "colle" aux vis. Pour pallier ce problème d'écoulement du F17636, des pré-mélanges ont été réalisés puis passés 15 minutes au mélangeur par retournement multi-axial Turbula® avant d'être extrudés. Trois lots ont été produits de cette manière :

- **Le lot CFL001T** : le but de cette manipulation est de produire un extrudat visuellement correct (transparent) afin de réaliser des essais de solubilité. Le profil de vis utilisé est celui présenté en Figure 20. L'extrusion est faite à une seule température (185°C) mais différents débits et vitesses de vis sont testés (Tableau 9),
- **Le lot CFL003T** : cet essai a été réalisé afin de générer des extrudats d'aspects visuels différents (transparents, opaques, bulleux) et ainsi voir si cela induit des propriétés différentes. En effet, la littérature indique que, lorsque les joncs sont opaques, c'est qu'il reste généralement des matériaux cristallins dans la dispersion solide. Le profil de vis utilisé est celui présenté en Figure 21 et les conditions opératoires sont celles présentées dans le Tableau 9,
- **Le lot CFL005T** : un nouveau lot a été produit pour en tester la stabilité dans différentes conditions. Le profil de vis utilisé est celui présenté en Figure 21 et les conditions opératoires sont présentées dans le Tableau 9.

Avant d'être analysés, tous les extrudats ont été broyés dans un broyeur à 4 couteaux FitzPatrick, à 5000 rpm.

Sur la Figure 20, les zones 1 (alimentation) à 5 et la zone 7 sont constituées uniquement d'éléments de convoyage, la zone 6 comporte des éléments de mélange à 30, 60 et 90° et la zone 8 comprend un demi-élément de convoyage inverse permettant d'éliminer les bulles de l'extrudat, puis des éléments de convoyage classiques.

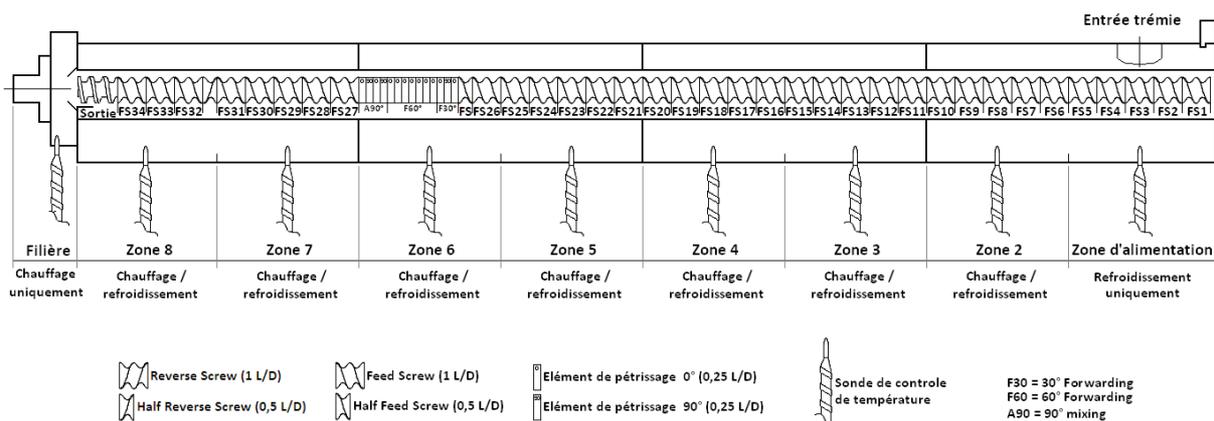


Figure 20 : Profil de vis utilisé pour l'extrusion du lot CFL001T

Pour le profil de la Figure 21, les zones 1 (alimentation) à 5 et la zone 8 sont constituées uniquement d'éléments de convoyage, les zones 6 et 7 comportent des éléments de mélange à 30, 60 et 90°.

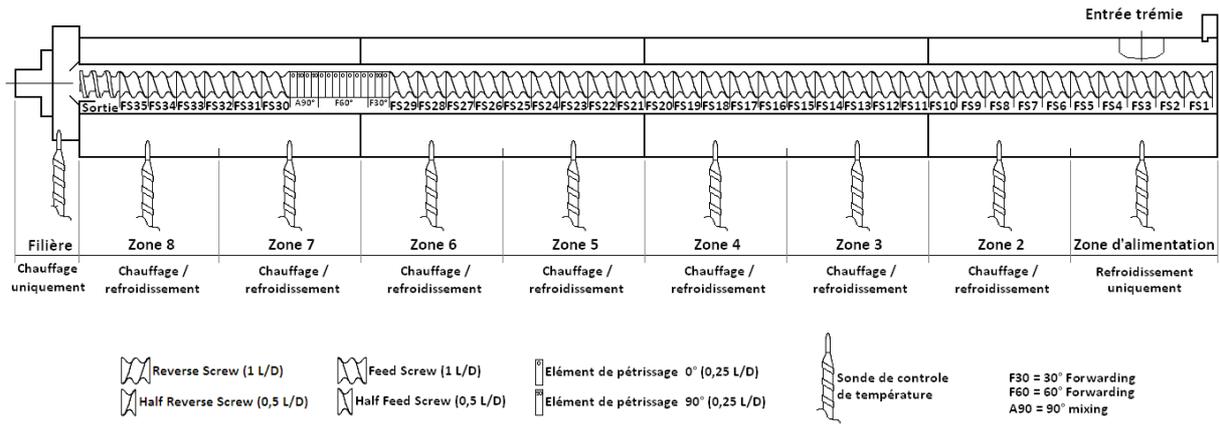


Figure 21 : Profil de vis utilisé pour l'extrusion des lots CFL003T et CFL005T

Lot extrudé	Température du fourreau (°C)									Vitesse de vis (rpm)	Débit (kg.h ⁻¹)
	Filière	Zone 8	Zone 7	Zone 6	Zone 5	Zone 4	Zone 3	Zone 2	Trémie		
CFL001T	185	185	185	185	185	150	100	50	Non réglable	50	0,5
										100	0,5
										150	0,5
										200	0,5
CFL003T	185	185	185	185	185	140	100	50	Non réglable	50	0,5
										250	0,5
										50	1,5
										250	1,5
	175	175	175	175	175	140	100	50		50	0,5
										50	0,5
										250	0,5
										50	1,5
165	165	165	165	165	140	100	50	250	0,5		
								50	1,5		
								250	1,5		
								50	1,5		
CFL005T	185	185	185	185	185	140	100	50	Non réglable	50	0,5

Tableau 9 : Conditions d'extrusion des lots CFL001T, CFL003T et CFL005T

2.2.2 Atomisation

2.2.2.1 Matériel

L'atomiseur disponible à la plateforme GALA est l'atomiseur B-290 (Büchi) (Figure 22). Cet atomiseur est le plus petit atomiseur de laboratoire sur le marché (capacité évaporatoire maximale de $1 \text{ kg H}_2\text{O.h}^{-1}$) et permet le séchage de solvants organiques. La paroi interne du cyclone est recouverte d'une couche conductrice pour éviter toute charge électrostatique au sein du produit. L'atomisation peut également être faite dans un flux d'azote dans le cas de produits sensibles à l'oxygène ou dans le cas de solvants inflammables.

La buse possède une aiguille de nettoyage qui peut être enclenchée de manière automatique ou manuelle au cours de la production. Elle peut également être refroidie par un système de circulation d'eau permettant d'éviter une surchauffe de la solution avant pulvérisation et donc la pulvérisation de produits thermosensibles.

Le débit de l'aspirateur peut monter jusqu'à $43 \text{ m}^3.\text{h}^{-1}$ et le débit de la pompe péristaltique pour l'injection de la solution à atomiser peut aller jusqu'à $1,8 \text{ l.h}^{-1}$.



Figure 22 : Atomiseur B-290, Büchi de la plateforme GALA

2.2.2.2 Méthodologie et mise au point

En se basant sur des essais préalables, 10 % de Soluplus® dans l'acétone permettent d'obtenir une solution assez concentrée mais suffisamment fluide pour pouvoir être atomisée. Par conséquent, pour le lot CFL006T, environ 300 ml de solution contenant 10 % (en masse) de Soluplus® dans de l'acétone ont été atomisés. Le composé F17636 est ajouté ensuite à la solution de Soluplus®, en gardant le ratio F17636 (20 % m/m) – Soluplus® (80 % m/m). Toutefois, cela implique que le F17636 soit à une concentration de 19,78 mg.ml⁻¹ dans l'acétone, ($\rho^{\text{acétone}} = 0,791 \text{ g.ml}^{-1}$), ce qui est supérieur à sa solubilité à 25°C mesurée à 12,45 mg.ml⁻¹ par l'équipe analytique de Pierre Fabre Péraudel. Le lot CFL006T est donc obtenu en atomisant une suspension de F17636 dans une solution Soluplus® - acétone.

Pour le lot CFL007T une solution de F17636 (20 % m/m) - Soluplus® (80 % m/m) dans l'acétone a été atomisée. Pour cela, le F17636 est ajouté à 150 g de solution acétone – Soluplus® (5 % m/m) à laquelle des volumes successifs d'acétone ont été ajoutés jusqu'à la solubilisation complète du principe actif. La solution finale atomisée contient 387 g d'acétone dans lesquels sont dissout 1,8 g de F17636 et 7,5 g de Soluplus®. La concentration finale en F17636 dans la solution acétone – Soluplus® est donc de 3,68 mg.ml⁻¹ ce qui est très inférieur à la limite de solubilité déterminée à 25°C.

Les paramètres opératoires de l'atomisation sont présentés dans le Tableau 10.

Paramètre	Réglages	
	CFL006T	CFL007T
Température d'entrée du gaz séchant	59°C	60°C
Température de sortie (mélange gaz-solide)	45-46°C	46°C (pompe à 12 ml.min ⁻¹), 45°C (pompe à 9 ml.min ⁻¹), 48°C (pompe à 6 ml.min ⁻¹)
Aspiration	37 m ³ .h ⁻¹	37 m ³ .h ⁻¹
Pompe	9 ml.min ⁻¹	12 ml.min ⁻¹ , puis 9 ml.min ⁻¹ au bout de 7 min puis 6 ml.min ⁻¹ au bout de 13 min
Diamètre de la buse	1,4 mm	1,4 mm
Débit d'azote	601 l.h ⁻¹	601 l.h ⁻¹
Nettoyage de la buse	2	2
Taux d'oxygène pendant la manipulation	1 %	1,1 %

Tableau 10 : Conditions d'atomisation du lot CFL006T et CFL007T

2.3 Caractérisation

2.3.1 Granulométrie

Ces analyses sont réalisées à l'aide d'un granulomètre laser Mastersizer 2000 couplé à un module voie sèche équipé d'une trémie vibrante (Scirocco 2000). Il est préférable de mesurer la granulométrie en voie sèche car il est difficile de trouver des non-solvants pour les polymères utilisés.

L'approximation de Fraunhofer est choisie pour calculer la distribution granulométrique. La durée de la mesure du bruit de fond et de l'échantillon est de 10 secondes chacune. Le taux d'obscurité du laser doit être compris entre 2 et 8 %.

Pour le F17636, 0,4 g de produit sont introduits dans le système de dispersion sèche et l'air comprimé pour alimentation est réglé à 1 bar. Pour le Soluplus®, 5 g de produit sont introduits dans le système de dispersion sèche et la pression de l'air comprimé pour alimentation est réglé à 1,5 bar.

2.3.2 Morphologie

2.3.2.1 Microscopie optique

2.3.2.1.1 Matériel

Le microscope optique Morphologi G2 (Malvern Instrument) possède plusieurs objectifs et est raccordé à un logiciel d'analyse d'image installé sur l'ordinateur. Grâce à ce logiciel, cet équipement permet une analyse de la morphologie des particules d'un échantillon se présentant sous forme solide. Le logiciel capture une image 2D d'un grand nombre de particules et calcule les différents paramètres de taille et la forme de ces images (circularité, cercle équivalent).

Cet équipement, grâce au calcul du cercle de diamètre équivalent, permet une estimation de la granulométrie et peut être utilisé en cas de faibles quantités d'échantillon disponibles.

Une unité de dispersion de poudre est associée à l'équipement. Elle permet de répartir les particules sur la plaque de verre du microscope optique afin de bien les étaler et les séparer les unes des autres.

2.3.2.1.2 Méthode de mesure

Une pointe de spatule de poudre est introduite dans le système de dispersion et le système est réglé de la manière suivante :

- 4 s de délai entre la fermeture de la cloche et le soufflage de l'échantillon
- Injection grâce à de l'air à 1 bar pendant 0,2 s
- 2 min de délai pour le dépôt de la poudre avant ouverture de la cloche
- Pression de travail : 5,5 bar

Les observations sont ensuite réalisées par le G2 généralement avec les objectifs 2,5 (grossissement x 90) et 10 (grossissement x 360). Ces objectifs peuvent être ajustés en fonction de la granulométrie des particules observées :

- Objectif 50 (grossissement x 1800) : pour des particules allant de 0,5 à 40 µm
- Objectif 20 (grossissement x 720) : pour des particules allant de 1,8 à 100 µm

- Objectif 10 (grossissement x 360) : pour des particules allant de 3,5 à 210 μm
- Objectif 5 (grossissement x 180) : pour des particules allant de 6,5 à 420 μm
- Objectif 2,5 (grossissement x 90) : pour des particules allant de 13 à 1000 μm

2.3.2.1.3 Cercle de diamètre équivalent

Le cercle de diamètre équivalent correspond à un cercle dont l'aire est la même que celle de l'image 2D de la particule. Cette méthode permet de mesurer la granulométrie sur de faibles quantités d'échantillon.

2.3.2.1.4 Circularité

Un moyen de "mesurer" la forme des particules est de quantifier leur ressemblance par rapport à un cercle parfait. La circularité est le rapport du périmètre d'un cercle P_c ayant la même aire que la particule (Équation 30), divisé par le périmètre de l'image réelle de la particule P_p . La circularité varie de 0 à 1, 1 correspondant à un cercle parfait. Le logiciel donne la circularité (C_{HS}) calculée selon l'Équation 31.

$$C_{HS} = \frac{P_c}{P_p} = \frac{P_c P_p}{P_p^2} = \frac{4\pi^2 R_c R_p}{P_p^2}$$

Équation 30

R_c et R_p sont respectivement les rayons de la particule et du cercle de référence. L'aire de la particule A_p est égale à celle du cercle de référence A_c . Comme leurs rayons sont positifs, ils sont donc égaux. On peut donc écrire l'équation précédente de la façon suivante :

$$C_{HS} = \frac{4\pi^2 R_p^2}{P_p^2} = \frac{4\pi A_p}{P_p^2}$$

Équation 31 : Calcul de la circularité

2.3.2.2 Microscopie électronique à balayage

Le microscope utilisé est celui de l'École des Mines d'Albi. Il s'agit d'un XL30 ESEM FEG de FEI, équipé d'une sonde permettant d'analyser la composition chimique des matériaux. Le détecteur utilisé est un détecteur d'électrons rétro-diffusés (ou BSE en anglais pour *Back Scattered Electrons*) qui donne une image en contraste chimique, c'est-à-dire que le niveau de gris à l'image est fonction du numéro atomique moyen en chaque point.

Les échantillons ont été observés en mode pression contrôlée, aussi appelée "low vacuum" sous une pression de 0,3 Torr. Ce mode permet d'observer les échantillons sans traitement préalable tel qu'une métallisation.

2.3.3 Masse volumique pycnométrique

Le pycnomètre à hélium permet de mesurer la masse volumique pycnométrique de composés. L'appareil utilisé est un pycnomètre automatique Accupyc 1330 (Micromeritics). Deux cuves sont disponibles pour la mesure : une de 1 cm^3 et une de 10 cm^3 .

Les mesures sont configurées de la manière suivante : 5 purges à l'hélium, puis 5 mesures du volume de l'échantillon pour le F17636, 25 purges à l'hélium, puis 25 mesures du volume de l'échantillon pour le Soluplus. En effet, le Soluplus® étant hygroscopique, plus de purges sont nécessaires afin

d'évacuer l'eau des échantillons. Le remplissage lors de la purge est fait jusqu'à une pression de 19,5 psig (1,34 bar) suivie d'une détente jusqu'à 14,5 psig (1 bar).

2.3.4 Teneur en eau résiduelle (coulométrie)

Pour l'analyse Karl Fisher, l'appareil utilisé est un coulomètre Mettler Toledo DL39. Pour chaque produit, deux analyses sont faites sur des échantillons de 10 à 15 mg.

2.3.5 Solubilité du composé F17636 et des dispersions solides en milieu aqueux

Il s'agit d'un agitateur à plateforme va-et-vient (Heidolph). Ce type d'agitateur permet d'optimiser le contact entre un échantillon solide et un solvant pour déterminer des concentrations à saturation.

Le corps de l'appareil contient 2 blocs porte-échantillons chacun perforé de 8 trous destinés à recevoir des tubes à essai spécifiques. Le plateau se déplace de gauche à droite plus ou moins rapidement, permettant la dissolution de l'actif testé. Il y a possibilité de thermostatier le contenu des tubes de dissolution.

Ces essais sont réalisés en milieux tamponnés et en milieux "biorelevant" qui simulent la composition et les conditions de pH du tube digestif à jeun et post prandial où le médicament sera amené à se solubiliser (Annexe 1 :).

Les milieux biorelevants sont utilisés pour étudier les caractéristiques de libération de principes actifs et particulièrement l'influence de la prise de nourriture concomitante (Jantravid & Dressman, 2009). Dans cette méthode, le volume de solvant est déterminé de façon à créer des mouvements de liquide suffisants, assurant un bon mouillage et une dissolution correcte de l'actif.

10 mg de principe actif micronisé sont mis en contact avec 4 ml de milieu solvant pendant 12 h ou une nuit au cours desquelles ils sont chauffés à 37°C et agités à 100 coups/minute.

À l'issue des 12 h, l'agitateur va-et-vient est arrêté et les tubes à essais récupérés. Deux cas de figure se présentent à la fin de l'agitation :

- il ne reste pas de produit dans le tube : ce test n'est alors pas valide, car on ne peut être sûr que la concentration à saturation est atteinte. Le test est donc à refaire.
- il reste de la poudre non dissoute dans le tube :
 - o **Méthode 1** : filtrer la suspension obtenue sur un filtre Acrodisc® 0,45 µm et l'analyser tel quel ou le diluer au 1/100 (selon la Cs attendue ou si l'échantillon est très opalescent) avant analyse HPLC.
 - o **Méthode 2** : prélever 1,3 ml de suspension après homogénéisation, et le mettre à centrifuger à 19200 rpm pendant 15 min à température ambiante. Prélever du surnageant, l'analyser tel quel ou le diluer au 1/100 (selon la Cs attendue ou si l'échantillon est très opalescent) avant analyse HPLC. Si des particules sont encore visibles en surface du surnageant, l'échantillon sera filtré sur Acrodisc® 0,45 µm (1 cm de diamètre) avant analyse ou dilution.

Sur les dispersions solides, les essais de solubilité seront faits uniquement en milieu gastrique.

2.3.6 Cinétique de dissolution du composé F17636

Le dispositif utilisé est constitué d'une cellule de forme cylindro-conique à l'intérieur de laquelle est positionnée la forme pharmaceutique, pour être mise en contact avec le milieu de dissolution chauffé et mis sous circulation en circuit fermé (Figure 23).

Elle est fermée à sa partie inférieure par une bille anti-retour de diamètre 5 mm (rubis), puis son cône inférieur est rempli jusqu'en haut de la partie conique par des billes transparentes de diamètre 1 mm. L'échantillon (contenant 10 mg de principe actif) est placé sur le lit de billes puis la cellule est mise en place dans l'appareil. L'appareil serre ensuite le couvercle à la cellule de manière étanche. Le milieu de dissolution est placé dans une fiole jaugée et est chauffé à 37°C au bain Marie. La pompe à piston aspire ensuite le milieu de dissolution la cellule à flux et la fiole formant alors un circuit fermé. Un prélèvement non renouvelé de 1 ml de milieu est fait à t + 2,5, 5, 7,5, 10, 15, 20, 30, 45, 60, 90 et 120 min.

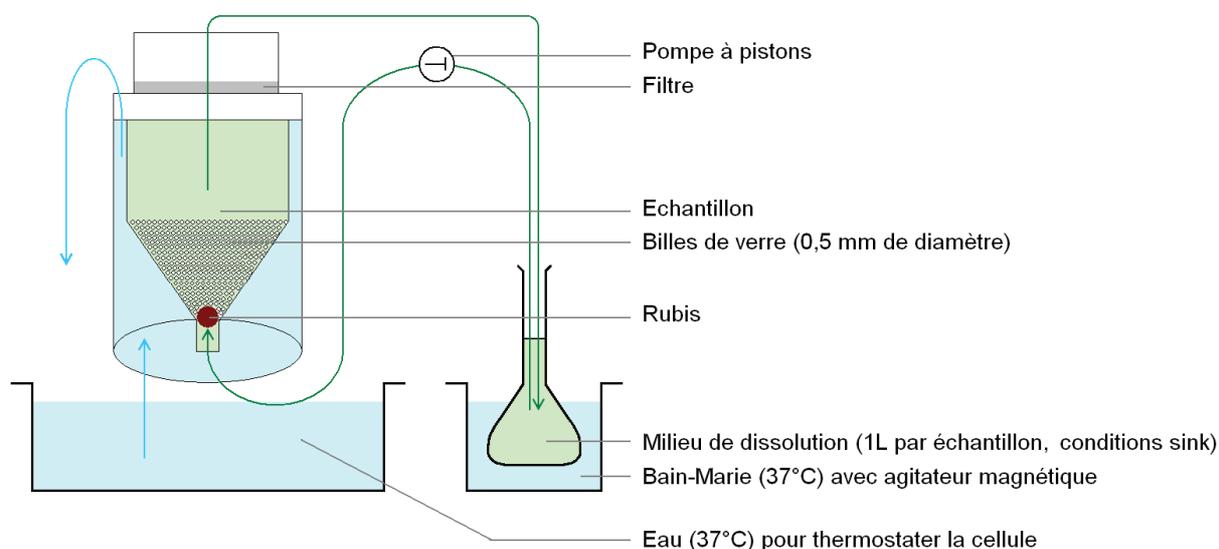


Figure 23 : Schéma du fonctionnement d'une cellule à flux continu

L'appareil utilisé est conforme à la Pharmacopée Européenne et comporte 7 cellules en parallèle.

En théorie, le volume de milieu de dissolution doit être suffisant pour respecter les conditions sink, c'est-à-dire que la concentration maximale qui peut être atteinte si tout l'échantillon est dissous ne dépasse pas 10 à 33 % de la solubilité ([Pharmacopée Européenne 8.0 chap. 5.17.1](#)). Toutefois, les conditions sink ne peuvent pas être respectées à cause de la solubilité trop faible du principe actif, ce qui implique de trop grands volumes de milieu de dissolution. La cinétique de dissolution pourra donc être affectée par un transfert de matière ralenti.

Néanmoins, selon [Newman et al. \(2012\)](#), si le procédé étudie les propriétés biopharmaceutiques, il est plus important qu'il simule étroitement l'environnement du tractus digestif plutôt que de respecter les conditions sink. C'est pourquoi nous avons choisi de faire tous les essais dans 1 L de solvant.

2.3.7 Dosage HPLC du F17636 et de ses produits de dégradation

2.3.7.1 Matériel

L'appareil utilisé est une chaîne Alliance 2695 (Waters), avec une pompe quaternaire basse pression et un spectrophotomètre multi-longueurs d'onde. Les dosages s'effectuent dans les conditions opératoires validées allant de $0,2 \mu\text{g}\cdot\text{ml}^{-1}$ à $30 \mu\text{g}\cdot\text{ml}^{-1}$ (Annexe 2) pour le principe actif pur. La méthode employée pour le dosage du principe actif et de ses impuretés n'ayant pas encore fait l'objet d'une validation, elle n'est utilisable pour le moment que d'un point de vue qualitatif.

2.3.7.2 Conditions opératoires

Ce tableau présente en parallèle les conditions opératoires en HPLC pour le dosage du principe actif pur, et pour le dosage du principe actif et de ses composés de dégradation. En effet, bien que proches, ces méthodes sont néanmoins légèrement différentes.

	F17636 seul	F17636 et produits de dégradation
Colonne (phase stationnaire)	Acier inoxydable à base de silice C18 : Xbridge C18 (Waters) ; 150 x 3,0 mm ; 3,5 μm	Acier inoxydable à base de silice C18 : Xbridge C18 (Waters) ; 150 x 3,0 mm ; 3,5 μm
Température de la colonne	40°C +/- 3°C	40°C +/- 3°C
Phase mobile	Formiate d'ammonium 0,01 M (0,63 g.l ⁻¹) tamponné dans l'eau et ajusté à pH 4,0 +/- 0,1 avec de l'acide formique : 40 % Acétonitrile + acide formique 0,015 % : 60 %	Phase A : formiate d'ammonium 0,01 M (0,63 g.l ⁻¹) tamponné dans l'eau et ajusté à pH 4,0 +/- 0,1 avec de l'acide formique Phase B : acétonitrile + acide formique 0,015 %
Débit de phase mobile	0,6 ml.min⁻¹ (isocratique)	0,6 ml.min⁻¹ (gradient, voir Tableau 12)
Température injecteur	Ambiante	Ambiante
Volume d'injection	5 μl	5 μl
Phase de rinçage de l'injecteur	Acétonitrile/eau (50/50)	Acétonitrile/eau (50/50)
Temps d'enregistrement	5 min	42 min
Longueur d'onde d'absorption de l'actif	228 nm	228 nm
Temps de rétention du PA	3,2 min	21 mn

Tableau 11 : Conditions opératoires HPLC pour le dosage du F17636 avec ou sans ses produits de dégradation

Intervalle (minutes)	Phase mobile A (% v/v)	Phase mobile B (% v/v)	Commentaires
0 à 2 – t _d	95	5	Isocratique
2 – t _d à 27 – t _d	95,0 -> 20,0	5,0 -> 80,0	Gradient linéaire
27 – t _d à 30 – t _d	20,0	80,0	Isocratique
30 – t _d à 34 – t _d	20,0 -> 95,0	95,0 -> 5,0	Gradient linéaire
34 – t _d à 42	95,0	5,0	Équilibration

Tableau 12 : Gradient de la phase mobile pour l'analyse du F17636 et de ses produits de décomposition

Avec :

$$t_d = \frac{V_D}{\text{débit}}$$

Équation 32

Où V_D est le volume délai du système HPLC et le débit (ml.min⁻¹) est celui de la phase mobile. Le paramètre t_d permet de prendre en compte le volume de tuyaux entre les flacons de phase mobile et l'entrée de la colonne, de façon à avoir le changement de solvant au niveau de la colonne (et donc de l'échantillon analysé) au temps voulu, et non quelques minutes après, le temps que la nouvelle composition atteigne la colonne HPLC.

2.3.7.3 Préparation de la solution témoin de F17636 (F17636 uniquement)

100 mg de principe actif sont dissous dans 1,5 ml de diméthyl-acétamide dans une fiole jaugée de 100 ml, puis complétée jusqu'au trait de jauge avec de l'acétonitrile pour obtenir une solution T1 à 1000 µg.ml⁻¹.

Une dilution au 1/10 de cette solution est ensuite réalisée pour obtenir T2 à 100 µg.ml⁻¹. 1 ml de la solution T2 est introduit dans une fiole jaugée de 100 ml et complétée jusqu'au trait de jauge avec de l'acétonitrile (dilution au 1/100) pour obtenir T3 à 1 µg.ml⁻¹.

2.3.7.4 Préparation de la solution de référence (F17636 et ses produits de dégradation)

Dans une fiole jaugée de 100 ml, 30 mg ± 2 mg de principe actif pur de référence, 4 ml de DMAc (Di-méthyl acétamide) sont mélangés jusqu'à dissolution complète, puis ajustés à 100 ml avec de l'acétonitrile pour obtenir une solution de référence SR à 300 µg.ml⁻¹ de F17636.

2.3.7.5 Préparation de la solution de contrôle de la sensibilité (F17636 et ses produits de dégradation)

La solution de référence SR est diluée au 1/10 avec de l'acétonitrile pour obtenir la solution fille SF1 dosée à 30 µg.ml⁻¹ en F17636. Ensuite, la solution fille SF1 est diluée au 1/100 avec de l'acétonitrile pour obtenir la solution fille SF2 dosée à 0,3 µg/ml⁻¹.

2.3.7.6 Préparation de la solution échantillon (F17636 uniquement)

L'équivalent de 10 mg de principe actif (donc 50 mg de broyat dans le cas d'une solution solide dosée à 20 % de F17636) sont dissous dans 1,5 ml de diméthyl-acétamide dans une fiole jaugée de 100 ml, puis complétés jusqu'au trait de jauge avec de l'acétonitrile pour obtenir une solution SM1 à 100 µg.ml⁻¹.

Une dilution au 1/10 de cette solution est réalisée pour obtenir SF1 à 10 µg.ml⁻¹. Pour cela 1 ml de la solution SM1 est introduit dans une fiole jaugée de 10 ml, complétée jusqu'au trait de jauge avec de l'acétonitrile.

2.3.7.7 Préparation de la solution échantillon (F17636 et ses produits de dégradation)

Dans une fiole jaugée de 100 ml est mis l'échantillon à analyser, contenant 30 mg ± 2 mg de principe actif. 4 ml de DMAc sont ajoutés puis la solution est agitée jusqu'à dissolution complète. Elle est ensuite ajustée jusqu'à 100 ml avec de l'acétonitrile pour obtenir une solution théoriquement dosée à 300 µg.ml⁻¹ en F17636.

2.3.7.8 Séquence d'injection et spécifications (F17636 uniquement)

Pour le dosage du F17636, la séquence d'injection suivante et les spécifications associées doivent être respectées afin d'obtenir des résultats fiables (Tableau 13).

Solution		Nombre d'injections	Spécifications
Blanc acétonitrile		1	Pas de pic dont le S/N > 3 au temps de rétention du F17636 (t _r = 3,2 min)
Solution témoin T3		3	Un seul pic dont t _r est de 3,2 min
Solution témoin T3		3	Un seul pic dont t _r est de 3,2 min
N fois	Échantillons (6 max)	3 par échantillons	
	Blanc acétonitrile	1	Pas de pic dont le S/N > 3 au temps de rétention du F17636 (t _r = 3,2 min)

Tableau 13 : Séquence d'injection type pour le seul dosage de F17636

2.3.7.9 Séquence d'injection et spécifications (F17636 et de ses produits de dégradation)

Pour la détection du F17636 et de ses produits de dégradation, la séquence d'injection suivante et les spécifications associées doivent être respectées afin d'obtenir des pics interprétables (Tableau 14).

Solution		Nombre d'injections	Spécifications
Blanc acétonitrile		1	Pas de pic dont le S/N > 3 au temps de rétention du F17636 (t _r ≈ 21 min)
Blanc milieu de dissolution (4 ml de DMAc dans 100 ml d'acétonitrile)		1	1 pic (DMAc) avec un temps de rétention t _r d'environ 2 min.
Solution de contrôle de la sensibilité (SF2)		1	Un seul pic dont t _r est d'environ 21 min avec S/N ≥ 10
Solution de référence SR		1	Sulfonamide (matière de départ) : t _r = 9,990 min Pipérazine (intermédiaire de synthèse) : t _r = 11,445 min F17636 : t _r = 20,118 min Benzothiazole (6-bromo-2-chlorobenzothiazole, matière de départ) : t _r = 21,618 min Dibromobenzothiazopiperazine (impureté de process) : t _r = 27,693 min
N	Échantillons (3 max)	2 par	

fois		échantillon	
	Blanc acétonitrile	1	Pas de pic dont le S/N > 3 au temps de rétention du F17636 ($t_r \approx 21$ min)
	Échantillons (3 max)	2 par échantillon	
	Solution pour la sensibilité	1	Un seul pic dont t_r est d'environ 21 min avec S/N ≥ 10

Tableau 14 : Séquence d'injection type pour le dosage du F17636 et de ses produits de dégradation

2.3.8 Recherche du F17636 au spectromètre de masse

Le spectromètre de masse est équipé d'un détecteur de masse simple quadripole 3100 Mass Detector (Waters) et est couplé à une chaîne HPLC alliance 2695 équipée d'un détecteur UV PDA 2996.

L'analyse en HPLC est réalisée comme décrit au paragraphe précédent, le mode d'ionisation utilisé est un électrospray.

2.3.9 Calorimétrie à balayage différentiel (DSC)

Le matériel de DSC – DSC modulée est la Q100 (TA Instruments), couplée à un système de refroidissement permettant de faire descendre la température dans le creuset jusqu'à -80°C . Certaines de ces analyses ont été faites par l'équipe analytique du site Pierre Fabre Péraudel.

La méthode change d'un produit à l'autre. Les analyses ont été faites en creuset non hermétique, avec une prise d'essai entre 5 et 10 mg. Les méthodes d'analyses appliquées sont les suivantes :

Produit ou lot analysé	Méthode
F17636 cristallin	Équilibration à 0°C , isotherme pendant 2 min, rampe de $3^\circ\text{C}/\text{min}$ jusqu'à 250°C , isotherme pendant 2 min, équilibration à 0°C , modulation à $\pm 0,50^\circ\text{C}$ toutes les 40 s, isotherme pendant 5 min, rampe de $3^\circ\text{C}/\text{min}$ jusqu'à 250°C .
F17636 amorphe	Équilibration à 0°C , isotherme pendant 2 min, rampe de $3^\circ\text{C}/\text{min}$ jusqu'à 250°C , isotherme pendant 2 min.
Soluplus	Équilibration à 0°C , rampe de $5^\circ\text{C}/\text{min}$ jusqu'à 225°C , rampe de $5^\circ\text{C}/\text{min}$ jusqu'à 0°C , rampe de $5^\circ\text{C}/\text{min}$ jusqu'à 225°C .
CFL001T	Équilibration à 0°C , modulation à $\pm 0,50^\circ\text{C}$ toutes les 40 s, isotherme pendant 5 min, rampe de $3^\circ\text{C}/\text{min}$ jusqu'à 250°C .
CFL003T	Équilibration à 0°C , modulation à $\pm 0,50^\circ\text{C}$ toutes les 40 s, isotherme pendant 5 min, rampe de $3^\circ\text{C}/\text{min}$ jusqu'à 250°C .
CFL005T	Équilibration à 0°C , modulation à $\pm 0,60^\circ\text{C}$ toutes les 60 s, isotherme pendant 5 min, rampe de $3^\circ\text{C}/\text{min}$ jusqu'à 240°C .
CFL006T	Équilibration à 0°C , modulation à $\pm 0,60^\circ\text{C}$ toutes les 60 s, isotherme pendant 1 min, rampe de $2^\circ\text{C}/\text{min}$ jusqu'à 240°C .
CFL007T	Équilibration à 0°C , modulation à $\pm 0,60^\circ\text{C}$ toutes les 60 s, isotherme pendant 1 min, rampe de $2^\circ\text{C}/\text{min}$ jusqu'à 240°C .

Tableau 15 : Méthodes d'analyses DSC utilisées

2.3.10 Diffraction des rayons X

Les analyses par diffraction RX ont été réalisées par l'équipe analytique du site Pierre Fabre Péraudel, à l'aide d'un diffractomètre D8 Advance Bruker AXS équipé d'une anticathode de cuivre ($\lambda = 1,54060 \text{ \AA}$) fonctionnant avec une tension de 30 kV et une intensité de 53 mA, d'un bloc de fentes primaires variables et du détecteur Vantec.

Les échantillons sont déposés sur un porte échantillon zéro réflexion équipé d'un dôme pour maintenir les échantillons dans un environnement confiné (A100B36, Bruker AXS).

Les analyses ont été réalisées entre 2 et 40° avec un pas de 0,007° et un temps de comptage de 0,4 s, rotation spinner 15 rpm. Elles sont réalisées en géométrie Bragg Brentano.

2.3.11 Microscopie confocale Raman

La plateforme GALA est équipée d'un Microscope à Force Atomique (AFM) couplé à un Spectrophotomètre Confocal Raman (RAMAN) WITec Alpha 300. Ce microscope est muni d'une tête binoculaire, d'une caméra vidéo couleur et comporte trois objectifs : x 100, x 50 et x 10.

En fonction des échantillons à analyser, le nombre de spectres et le type de mesures ont été adaptés.

- Des analyses en "simple point" sur l'actif et le polymère,
- Des analyses en surface et/ou en profondeur ont été réalisées pour chacun des échantillons atomisés.

Échantillon	Nombre de spectres individuels pris	Temps d'intégration (secondes)	Nombre d'accumulations	Scan image		Laser (nm)	
				En surface	En profondeur		
F17636 cristallin	1	1	10	-		532	
Soluplus® non extrudé	1	1	10	-		532	
Analyse 1 (intensité de laser non constante)	CFL003T1	2	0,05	10	1 scan de 8 x 6 µm		532
	CFL003T3	1	0,05	10	1 scan de 10 x 8 µm		532
	CFL003T6	4	0,05	10	1 scan de 10 x 9 µm 1 scan de 7 x 7 µm 1 scan de 5,5 x 8 µm 1 scan de 9 x 6 µm		532
	CFL003T7	2	0,05	10	1 scan de 13 x 12 µm 1 scan de 16,5 x 13 µm		532
Analyse 2 (intensité de laser constante)	CFL003T1	1	0,05	10	1 scan de 10 x 10 µm		532
	CFL003T3	1	0,1	10	1 scan de 7 x 7 µm		532
	CFL003T6	5	0,05	10	1 scan de 11 x 10 µm 1 scan de 8 x 9 µm	1 scan de 9,5 x 10 µm 2 scan de 8 x 8 µm	532
	Bicouche F17636-Soluplus®	3	0,05	10	1 scan de 8 x 8 µm 1 scan de 11 x 9 µm 1 scan de 9 x 8 µm		532
Intensité de laser constante	CFL006T	6	0,05		2 scan de 6 x 5 µm 1 scan de 17 x 11 µm	1 scan de 15 x 10 µm 1 scan de 8 x 8 µm	532
	CFL007T	5	0,1		2 scan de 10 x 10 µm	1 scan de 10 x 10 µm 1 scan de 5 x 5 µm 1 scan de 4 x 4 µm	532

Tableau 16 : Conditions d'analyse RAMAN

2.3.12 Analyse RMN

Cette analyse a été faite par l'équipe analytique du site Pierre Fabre Péraudel sur un spectromètre RMN Bruker Avance III HD équipé d'une sonde Prodigy. Les déplacements chimiques sont définis en ppm par rapport au tétraméthylsilane (T.M.S), utilisé en tant que standard de référence.

Les composés ont été dissous dans le diméthylsulfoxyde-d6 et la solution obtenue est introduite dans un tube RMN 5 mm sec et propre. Les spectres RMN du proton en 1 dimension ont été acquis en utilisant le programme Bruker zg30 avec les paramètres suivants :

- durée d'impulsion 90° : 11,75 µs
- Dimension spectrale : 10000 Hz
- Délai de relaxation : 1 s
- Nombre de scan : 16
- TD : 64 k

2.4 Essais *in vivo*

Ces essais ont été réalisés par l'équipe ADMET du site Pierre Fabre Péraudel. Ils ont permis de comparer chez le rat la biodisponibilité du F17636 après administration orale de F17636 cristallin micronisé ou d'extrudat broyé contenant 20 % m/m de F17636 avec du Soluplus® (lot CFL005T).

Pour cela, le F17636 cristallin micronisé ou l'extrudat broyé ont été mis en suspension dans une solution avec une concentration de 2,5 mg dans 10 ml d'eau additionnée de 3 % de Tween 80 %. Cette suspension est ensuite administrée par voie orale à raison de 2,5 mg par kilo de rat.

Les prélèvements sont faits 30, 120, 240 et 360 min après administration de la suspension et pour chaque temps de prélèvement, la manipulation a été faite sur 3 rats différents. Chaque rat pouvant subir deux prélèvements et à raison de 4 temps de prélèvement, 12 rats ont été utilisés au cours de cette étude.

Le plasma est analysé par HPLC et spectrométrie de masse. Après prélèvement, le principe actif est d'abord extrait des échantillons biologiques avec de l'acétonitrile (ratio 1:3) et le liquide d'extraction est ensuite analysé par HPLC sur colonne X-Bridge C18 3,5 µm. La phase mobile est constituée à 30 % m/m d'eau et à 70 % m/m d'acétonitrile. La limite de détection par cette méthode est de 5 ng.ml⁻¹.

L'analyse par spectrométrie de masse se fait en electrospray (ESI+) et ce qui est suivi est une transition entre les masses molaires 559,94 et 166,1 g.mol⁻¹.

2.5 Etude de la stabilité

Le lot CFL005T a été mis en stabilité dans des flacons de 31 ml, remplis à un tiers, fermés de manière étanche et stockés dans 4 conditions :

- Au congélateur à -18°C,
- Au réfrigérateur à 5°C,
- À l'enceinte climatique à 25°C/60 % HR,
- À l'enceinte climatique à 40°C/75 % HR.

Ces échantillons ont été analysés à T₀ après production et à T₀ + 1 mois, T₀ + 3 mois et T₀ + 7 mois après mise en stabilité.

CHAPITRE 3.

Résultats

Dans ce chapitre sont présentés les résultats expérimentaux obtenus. Tout d'abord, les matières premières utilisées (F17636 et Soluplus®) ont été caractérisées, de manière à bien connaître les particules de départ et ainsi permettre de reproduire les résultats plus facilement par la suite.

Ensuite, les méthodes prédictives ont été appliquées au système F17636 – Soluplus® afin de voir si ces deux composants sont compatibles et permettent l'obtention d'une dispersion solide stable dans le temps.

Enfin, des dispersions solides ont été étudiées, d'abord produites par extrusion à chaud, avec étude de la corrélation entre l'aspect visuel (transparent, opaque, bulleux) et les propriétés physico-chimiques, étude *in vivo* et étude de la stabilité. Des dispersions produites par atomisation leur ont ensuite été comparées, uniquement au niveau des propriétés physico-chimiques.

3.1 Caractérisation des matières premières

3.1.1 Principe actif – composé F17636

3.1.1.1 Caractérisation physique des particules

3.1.1.1.1 Granulométrie (granulomètre laser)

Pour améliorer la solubilisation du principe actif, celui-ci a été micronisé. En effet, une réduction de la taille particulaire permet d'augmenter la surface de contact entre le principe actif et le solvant, améliorant ainsi sa cinétique de dissolution.

Mesures de granulométrie	D _v 10% (µm)	D _v 50% (µm)	D _v 90% (µm)
F17636 non broyé (moyenne sur 3 prélèvements)	3,47 ± 0,09	11,30 ± 0,20	25,77 ± 0,46
F17636 broyé (moyenne sur 3 prélèvements)	0,52 ± 0,003	1,57 ± 0,03	5,67 ± 0,24

Tableau 17 : Granulométrie du F17636 avant et après micronisation

La mesure de la granulométrie du principe actif montre que la micronisation effectuée à l'aide d'un microniseur à jets d'air aboutit bien à une micronisation (voir Figure 90 et Figure 91 en Annexe 4). En effet, la granulométrie moyenne passe de 11,3 µm à 1,6 µm. Pour toutes les manipulations réalisées dans le cadre de cette thèse, c'est le principe actif micronisé qui est utilisé.

3.1.1.1.2 Morphologie (Morphologi G2)

	Particules comptées	Moyen	C _n 10%	C _n 50%	C _n 90%
Circularité	262623	0,676	0,495	0,685	0,844

Tableau 18 : Mesure de la circularité du F17636 cristallin

L'indice de circularité moyen de ces particules micronisées étant de 0,68, celles-ci ne sont pas rondes. Ceci peut avoir une incidence sur la faible coulabilité des particules de F17636.

3.1.1.1.3 Observation morphologique (MEB)

Cette analyse permet de visualiser directement les particules de principe actif. Pour cette analyse, les particules n'ont pas été métallisées.

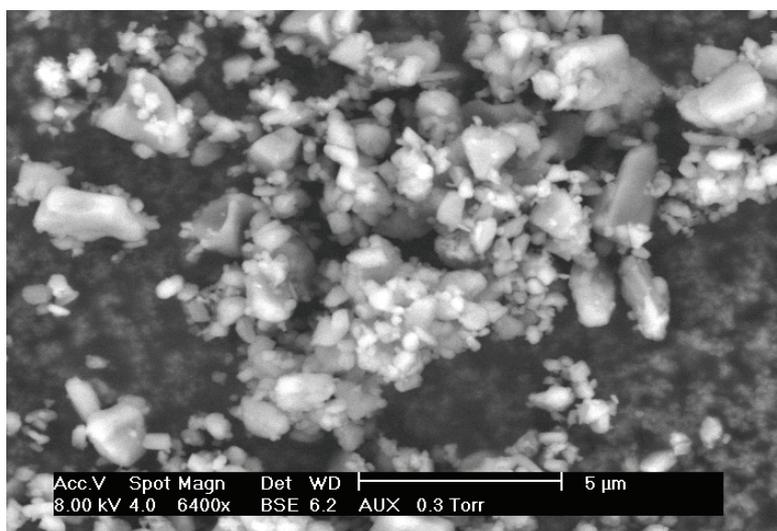


Figure 24 : Observation du F17636 micronisé au MEB (grossissement x 6400)

Comme on peut le voir sur la Figure 24, la distribution granulométrique du F17636 micronisé semble être étalée avec des particules allant de quelques centaines de nanomètres à plusieurs micromètres. Les particules de très petite taille (inférieures à 1 μm) de l'échantillon ont apparemment tendance à s'agglomérer. La faible coulabilité de la poudre serait donc plus liée à cette auto-agglomération qu'à la morphologie des particules.

Par ailleurs, les particules ne semblent pas présenter de porosité externe, ce qui aurait augmenté la surface de contact lors de la mise en solution du principe actif.

3.1.1.1.4 Masse volumique pycnométrique

Cette analyse a été faite sur deux échantillons différents (le premier de 0,4661 g et le second de 1,0247 g), provenant du même lot de principe actif.

Masse volumique pycnométrique moyenne du F17636 micronisé : $1,6669 \pm 0,0137 \text{ g.cm}^{-3}$

Le F17636 pur micronisé est une poudre relativement dense. Par contre, cette analyse seule ne permet pas de déterminer si les particules de F17636 présentent une porosité interne ou non.

3.1.1.2 Étude de la solubilité et de la solubilisation

3.1.1.2.1 Solubilité dans différents milieux aqueux

La solubilité du F17636 dans différents milieux a été déterminée grâce à la méthode décrite au chapitre 2.3.5, méthode 1 (filtration par Acrodisc®). Ces essais ont été faits à 37°C dans des milieux tamponnés décrits dans la *Pharmacopée Européenne 8.0 chap. 5.17.1* et dans des milieux "biorelevants" (Annexe 1 :).

Analyses en milieux tamponnés		Analyses en milieux biorelevants	
pH 1,2	1,44 mg.l ⁻¹	Milieu gastrique (pH 1,2)	1,23 mg.l ⁻¹
pH 4,5	< 0,02 mg.l ⁻¹	FaSSIF (pH 6,5)	0,66 mg.l ⁻¹
pH 6,8	< 0,02 mg.l ⁻¹	FeSSIF (pH 5,0)	2,91 mg.l ⁻¹

Tableau 19 : Mesures de solubilité du composé F17636 micronisé dans différents milieux aqueux à 37°C

Le F17636 pur et cristallin montre une solubilité très faible dans les milieux aqueux. Celle-ci est augmentée dans les milieux acides (tampon pH 1,2 et milieu gastrique). En effet, le F17636 est une base de Lewis, et dans le milieu FeSSIF, sa solubilité augmente grâce à un tampon plus acide et davantage de tensioactifs.

3.1.1.2.2 Cinétique de dissolution dans le milieu gastrique

La cinétique de dissolution du composé F17636 a été déterminée selon la procédure expérimentale décrite dans le chapitre 2.3.6, pour le solide dans son état cristallin et amorphe.

Pour ces analyses, nous utilisons le F17636 amorphe préparé pour une étude de l'état amorphe qui sera présenté ensuite (3.1.1.3).

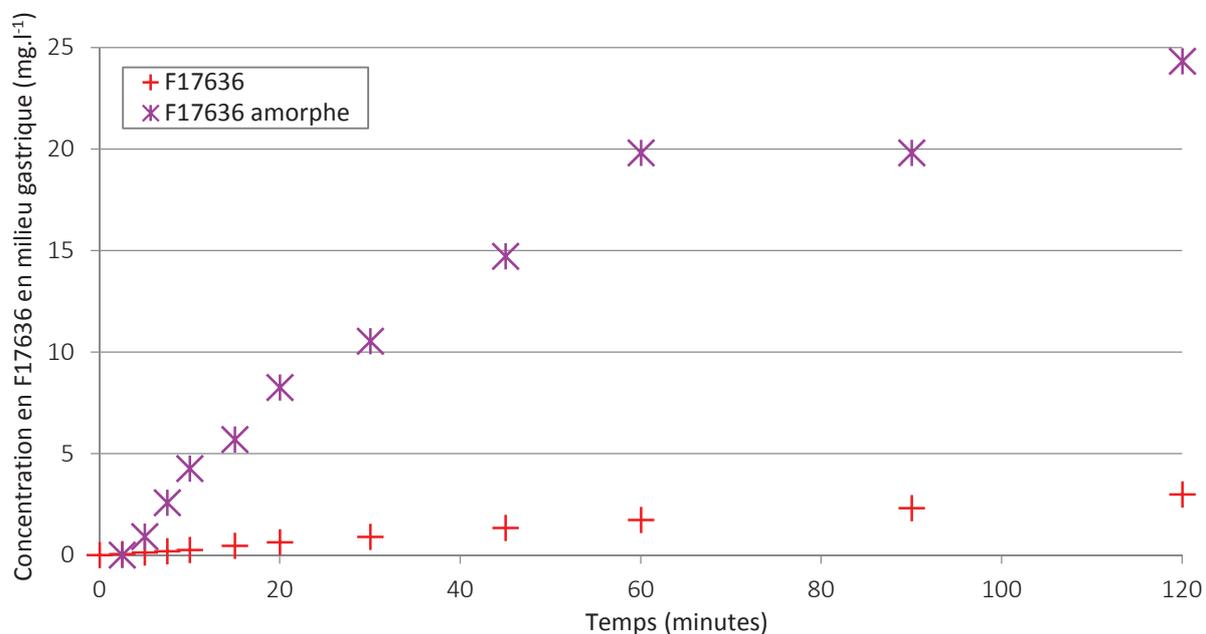


Figure 25 : Cinétiques de dissolution à 37°C dans le milieu gastrique (comparaison entre le F17636 cristallin et amorphe)

La cinétique de dissolution du principe actif cristallin, même micronisé, reste très lente, avec à peine 3 % de la dose dissoute en 2 h (Figure 25). En milieu gastrique, la concentration en principe actif

après deux heures de dissolution et plus importante que sa solubilité mesurée. Ceci peut être lié au volume de dissolution plus faible dans l'essai de mesure de la solubilité qui génère un phénomène de saturation, limitant la dissolution du principe actif.

Une amorphisation du principe actif, sans formulation supplémentaire, permet de dissoudre jusqu'à 31 % du principe actif en 2 h. Ceci confirme bien qu'une amorphisation du principe actif est nécessaire lors de la formulation. Toutefois, le principe actif ne peut pas être amorphisé et formulé tel quel dans une gélule ou un comprimé. En effet, comme nous l'avons vu précédemment, l'état amorphe pourrait ne pas être stabilisé par les excipients et la recristallisation du principe actif pourrait survenir prématurément.

3.1.1.3 Étude de l'état amorphe

Les dispersions solides visées dans le cadre de ces travaux sont celles dans lesquelles le principe actif est dispersé à l'état amorphe dans la matrice cristalline ou dispersé à l'échelle moléculaire. Cependant, le phénomène de recristallisation des principes actifs amorphisés est souvent observé. C'est pourquoi, la stabilisation dans le temps du composé F17636 amorphe est importante et donc préalablement évaluée. En effet, pour que des principes actifs amorphes puissent être considérés comme "développables" dans l'industrie pharmaceutique, il faut que leur stabilité soit de 2 à 3 ans (Mao et al., 2006).

Pour ces analyses, comme déjà dit auparavant, le F17636 amorphe utilisé est obtenu par une méthode par effet anti solvant, développée et réalisée par l'équipe analytique du site Pierre Fabre Péraudel.

3.1.1.3.1 Analyse DSC

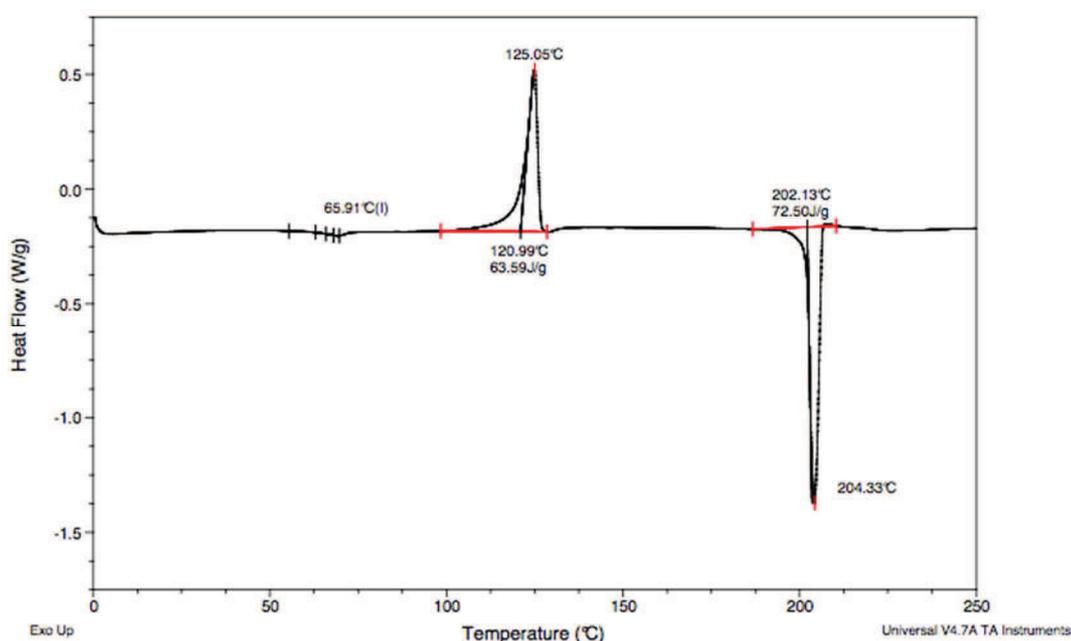


Figure 26 : Analyse DSC du F17636 amorphe à T₀

Lorsque le F17636 amorphe est analysé en DSC, il laisse apparaître une transition vitreuse puis un pic exothermique à 125°C correspondant à une cristallisation et enfin un pic endothermique à 204°C correspondant à la fusion du cristal précédemment formé (Figure 26). Ce spectre DSC est classique lors d'analyse de composés amorphes.

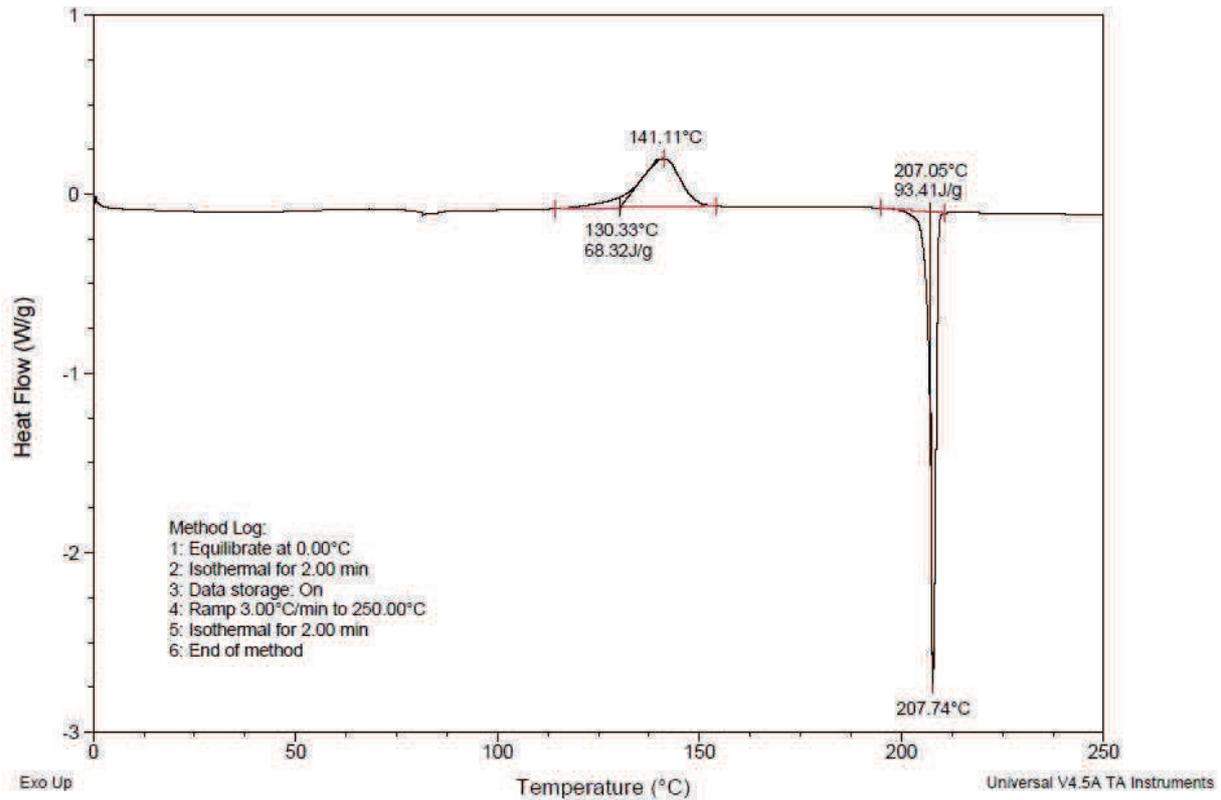


Figure 27 : Analyse DSC du F17636 amorphe à $T_0 + 16$ mois (stockage à -18°C)

Après un stockage de 16 mois du F17636 amorphe au congélateur, l'analyse DSC montre une déformation du pic de recristallisation. Ceci suggère que le F17636 amorphe a commencé à "vieillir", c'est-à-dire que les particules ont commencé à se réorganiser. Lorsque cette réorganisation est terminée, le cristal peut amorcer sa formation.

La valeur de l'exotherme de cristallisation étant sensiblement la même que celle mesurée après fabrication, on peut supposer que le composé F17636 amorphe n'a pas encore amorcé sa cristallisation et qu'il est toujours amorphe. Ceci montre une certaine stabilité de la forme amorphe aux basses températures.

3.1.1.3.2 Étude de la stabilité basée sur la capacité calorifique

Pour cette étude, la méthode décrite dans le chapitre 2.1.1.1 a été mise en œuvre. Une phase amorphe du F17636, générée par anti-solvant, a d'abord été analysée en DSC pour 4 vitesses de chauffe (q) différentes :

Q (K.min ⁻¹)	T _g mesurée (K)
2	350,02
5	352,24
8	353,61
10	354,11

Tableau 20 : Données DSC générées pour l'étude de la capacité calorifique

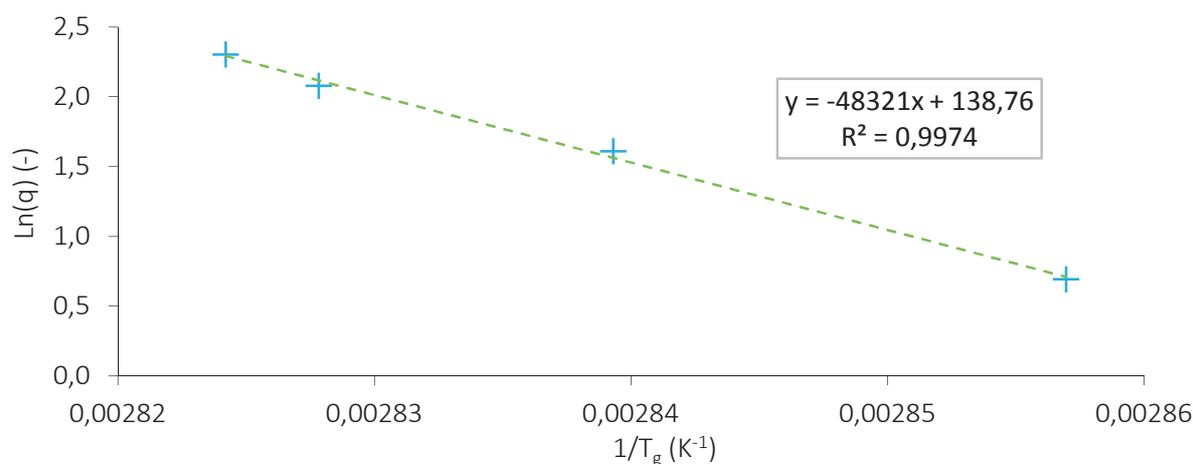


Figure 28 : Représentation de $\ln(q)$ en fonction de $1/T_g$ pour le F17636 cristallin

À partir de la pente de cette droite, deux paramètres sont calculés :

- L'enthalpie d'activation : $\Delta H^* = 401741 \text{ J.mol}^{-1}$
- L'index de fragilité : $I_f = 59,25$

Puis, P_f et T_0 sont calculés : $P_f = 13,63$ et $T_0 = 258,48 \text{ K}$

Les capacités calorifiques des différents états sont alors mesurées par DSC et donnent les résultats suivants (l = liquide ; g = amorphe ; x = cristallin) :

État du F17636	Capacité calorifique mesurée (J.g ⁻¹ .K ⁻¹)
Cristallin	$C_p^x = 1,314$
Liquide	$C_p^l = 1,706$
Amorphe	$C_p^g = 1,350$

Tableau 21 : Capacités calorifiques mesurées pour les différents états du F17636

Ces capacités calorifiques permettent de calculer le paramètre γ_{Cp}^{PA} : $\gamma_{Cp}^{PA} = 0,91$

L'expression du temps de relaxation initial τ^0 est alors obtenue en fonction de la température grâce à l'Équation 16 et permet de tracer la courbe suivante (Figure 29) :

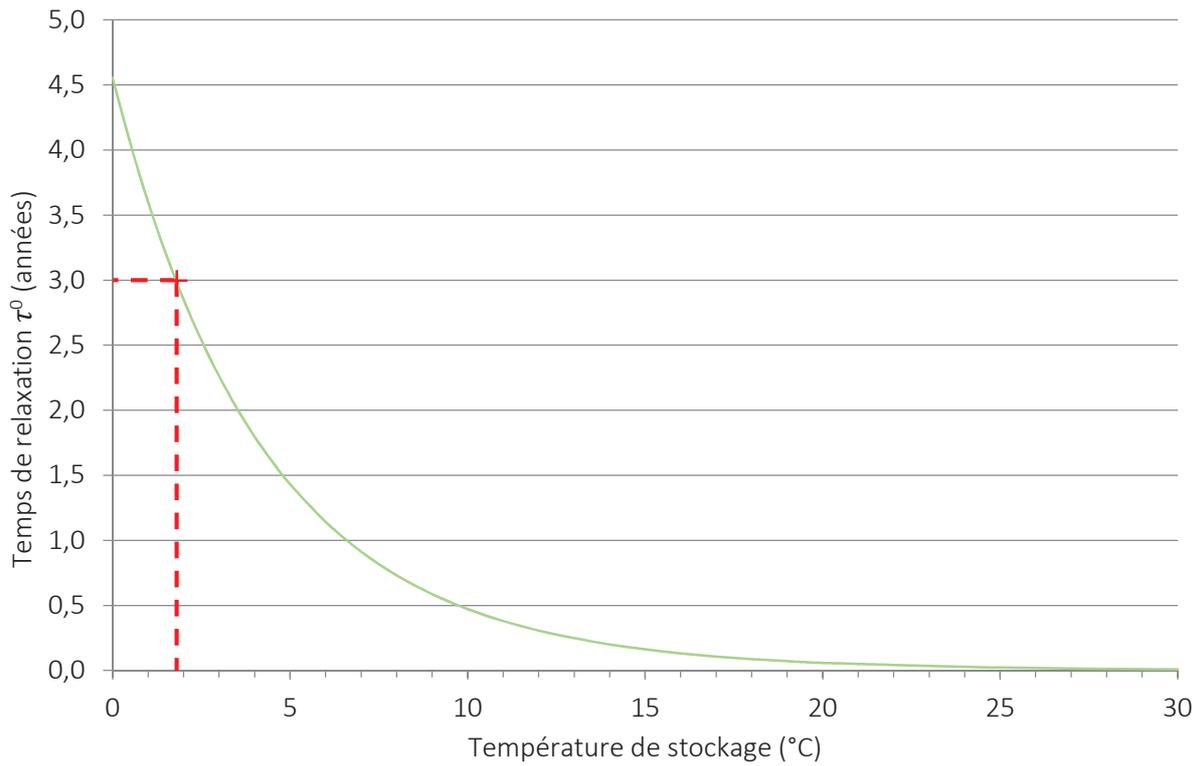


Figure 29 : Durée de stabilité estimée de la phase amorphe du F17636 en années en fonction de la température de stockage

Selon cette méthode, pour que le F17636 pur amorphe soit stable environ 3 ans, il doit être stocké en dessous de 2°C. Bien que facilement atteignable par stockage au réfrigérateur ou au congélateur, il est tout de même nécessaire de développer une formulation pour ce principe actif afin de stabiliser cette forme amorphe et empêcher sa rapide recristallisation lorsqu'elle sera mise à dissoudre.

3.1.1.3.3 Étude de la stabilité basée sur l'enthalpie de relaxation

Pour cette étude, nous mettons en œuvre la méthode décrite précédemment dans le chapitre 2.1.1.2. La transition vitreuse est étudiée par DSC pour des isothermes de plus en plus longs, effectués à quatre températures de stockage T_a , inférieures à T_g . Pour chaque combinaison durée d'isotherme – température de stockage, l'enthalpie de relaxation du principe actif amorphe non formulé ΔH_t est mesurée par DSC (Tableau 20) afin de pouvoir déterminer les paramètres τ et β (Tableau 23).

$T_g - T_a$	12,8 K	17,8 K	22,8 K	27,8 K
Température d'isotherme T_a	338,15 K	333,15 K	328,15 K	323,15 K
Durée de l'isotherme t (s)	ΔH_t (J.kg ⁻¹)			
0	0	0	0	0
1800	2058	1685	1215	993,4
3600	2338	2008	1657	1204
5400	2871	2416	1810	1277
7200	3051	2660	2093	1431
9000	3102	2724	2264	1567
10800	3529	2829	2430	1715
12600	3678	3128	2364	1855
14400	3625	3235	2549	2016
21600	4094	3912	3008	2368
28800	4538	4327	3609	2601

Tableau 22 : Données DSC générées pour l'étude de l'enthalpie de relaxation

Ensuite nous pouvons calculer l'enthalpie de relaxation obtenue en laissant le système vieillir à l'infini ΔH_∞ (les valeurs de C_p utilisées sont celles données dans le paragraphe 3.1.1.3.2) et déterminer grâce au logiciel Matlab® les valeurs des paramètres τ et β (Figure 30 et Tableau 23).

$T_g - T_a$ (K)	12,8	17,8	22,8	27,8
ΔH_∞ (J.kg ⁻¹)	4556,8	6336,8	8116,8	9896,8
τ (s)	5675,5	23557,6	116954,2	369911,2
β (-)	0,62	0,51	0,44	0,47

Tableau 23 : Calcul des enthalpies de relaxation sur une durée infinie et des paramètres τ et β

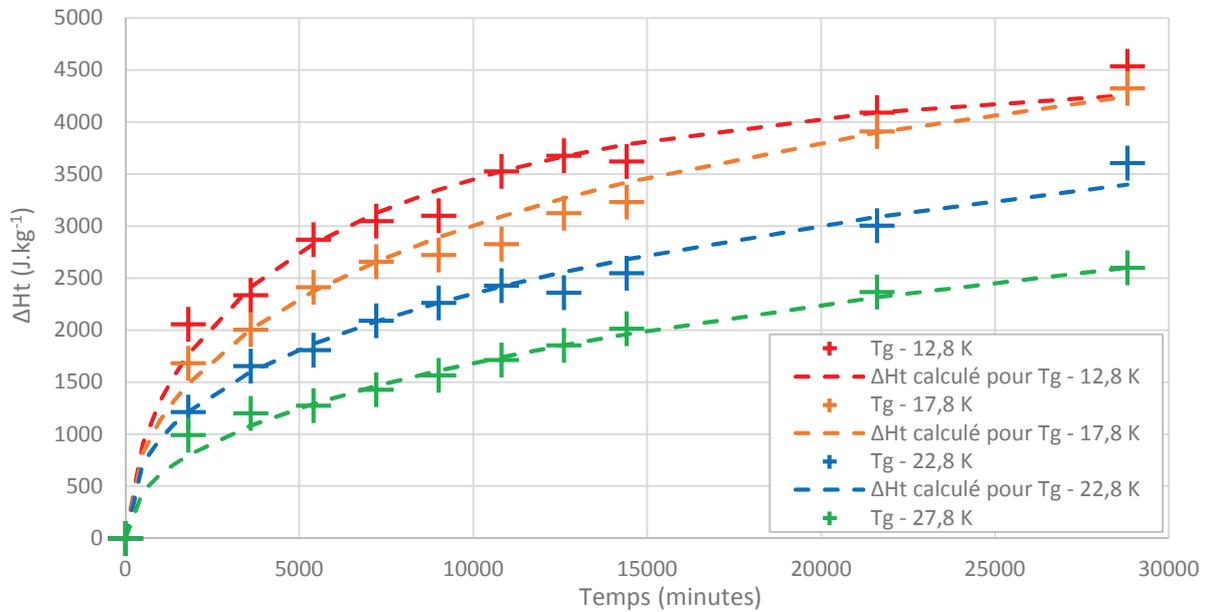


Figure 30: Modélisation des enthalpies de relaxation

Enfin, τ est tracé en fonction de la température de stockage, ce qui permet de déterminer pour quelle température le paramètre τ est égal à 3 ans ou plus grâce à l'équation d'Adams-Gibbs-Vogel (voir chapitre 4).

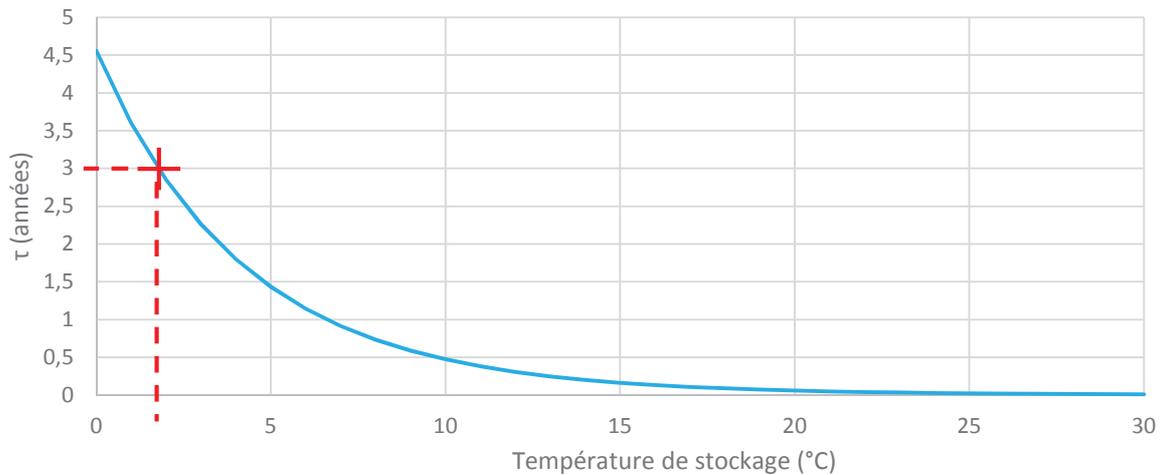


Figure 31: Représentation de τ en fonction de la température de stockage

Pour que τ soit au moins égal à 3 ans, la température de stockage doit, selon cette méthode, être inférieure à 2°C, ce qui est cohérent avec la méthode précédente.

Ces résultats prédictifs sont cohérents avec l'analyse DSC effectuée sur le principe actif pur après 16 mois de conservation au congélateur et qui ne montre pas de signe de recristallisation. D'après cette méthode, pour un stockage à -18°C, la phase amorphe devrait commencer à recristalliser au bout de 458 ans. Il est donc inenvisageable d'attendre qu'il ait commencé à recristalliser pour confirmer ou non par analyse cette recristallisation. Il serait par contre intéressant de re-fabriquer une phase amorphe de F17636 et la stocker à 25°C, où selon cette méthode prédictive elle serait stable 8 jours, et l'analyser autour de cette échéance par RX afin de détecter précisément à partir de quand commence effectivement la recristallisation.

3.1.1.1 Étude de l'état cristallin

3.1.1.1.1 Analyse DSC

La méthode utilisée est celle décrite dans le Tableau 15.

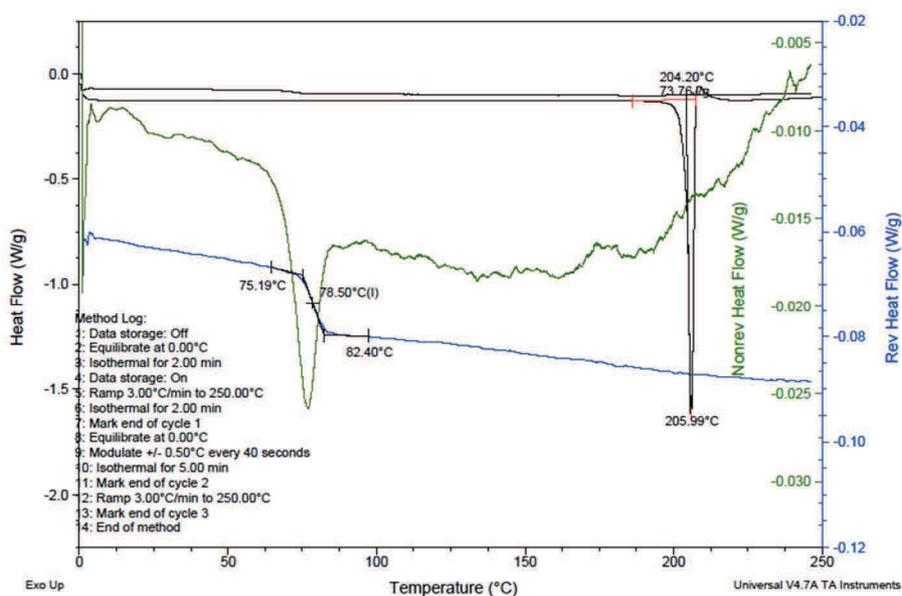


Figure 32 : Analyse calorimétrique du F17636 cristallin

Lorsque le principe actif cristallin est soumis à un premier cycle de chauffage, un endotherme qui correspond à la fusion du cristal est observé à 206°C. Le produit formé par refroidissement à la suite de cette fusion est alors du F17636 amorphe, obtenu par fusion. Un deuxième cycle de chauffage sur ce fondu permet d'observer la transition vitreuse de la phase amorphe formée à 78,5°C.

La température de transition vitreuse facilement atteignable par chauffage sans être trop basse et l'écart important entre la température de fusion et celle de dégradation (mesurée supérieure à 250°C par TGA sous azote), font du composé F17636 un candidat idéal pour une formulation en extrusion à chaud.

3.1.1.1.2 Analyse RX

Une analyse aux rayons X du F17636 confirme, grâce aux nombreux pics de diffraction observés, une structure cristalline de ce principe actif.

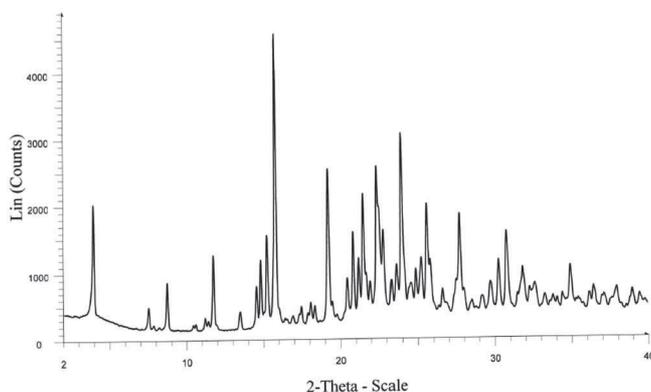


Figure 33 : Analyse aux rayons X du F17636 pur

3.1.1.1.3 Analyse Raman

Une analyse RAMAN du F17636 à 532 nm permet d'obtenir le spectre présenté en Figure 34. Les raies en dessous de 200 nm en abscisse sont les raies Rayleigh et ne sont donc pas utilisées. Au-delà, aucune raie Raman n'est visible et la ligne de base est arquée. Ceci signifie que le F17636 émet de la fluorescence à la longueur d'onde utilisée. Une analyse des extrudats est tout de même réalisable, et la présence ou non de principe actif est indiquée par la présence ou non de fluorescence sur les spectres.

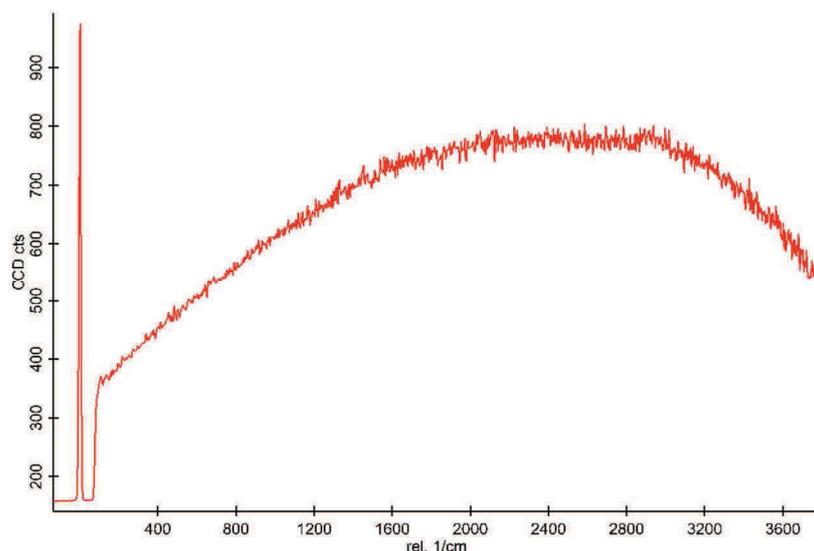


Figure 34 : Spectre Raman à 532 nm du F17636

Le principe actif comporte quand même plusieurs bandes caractéristiques à 519 cm^{-1} , 1556 cm^{-1} et 3072 cm^{-1} , qui deviennent visibles lorsqu'il est dilué dans un autre matériau non fluorescent comme la plupart des polymères, comme montré plus tard dans le mémoire de thèse (Figure 63).

3.1.2 Soluplus®

3.1.2.1 Caractérisation physique

3.1.2.1.1 Granulométrie (granulomètre laser)

Le Soluplus® est constitué de granules sphériques ayant un bon écoulement et une granulométrie moyenne d'environ 340 µm selon la BASF (Reintjes et al., 2011). Sa granulométrie est déterminée selon la méthode décrite dans le chapitre 2.3.1 (voir Figure 92 en Annexe 4) :

	D _v 10% (µm)	D _v 50% (µm)	D _v 90% (µm)
Soluplus® (moyenne sur 3 prélèvements)	220,83 ± 9,39	335,10 ± 7,30	506,03 ± 2,89

Tableau 24 : Granulométrie du Soluplus®

3.1.2.1.2 Morphologie (Morphologi G2)

	Particules comptées	Moyen	C _n 10%	C _n 50%	C _n 90%
Circularité	1646	0,784	0,515	0,849	0,934

Tableau 25 : Mesure de circularité du Soluplus®

Les particules de Soluplus® utilisées sont relativement sphériques (indice de circularité C_n 50% proche de 1) et ne s'agglomèrent pas, ce qui leur confère de bonnes propriétés d'écoulement.

3.1.2.1.3 Observation au MEB

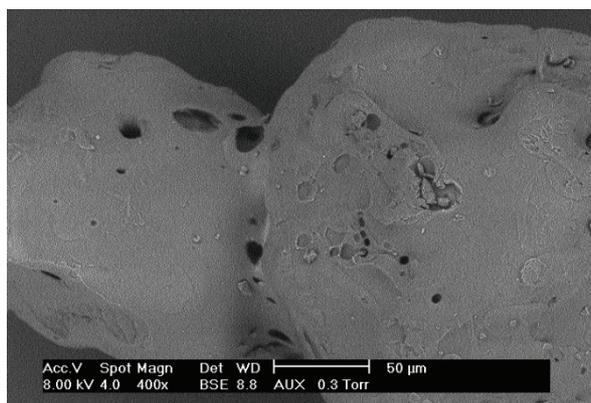


Figure 35 : Observation de l'extérieur des particules de Soluplus®

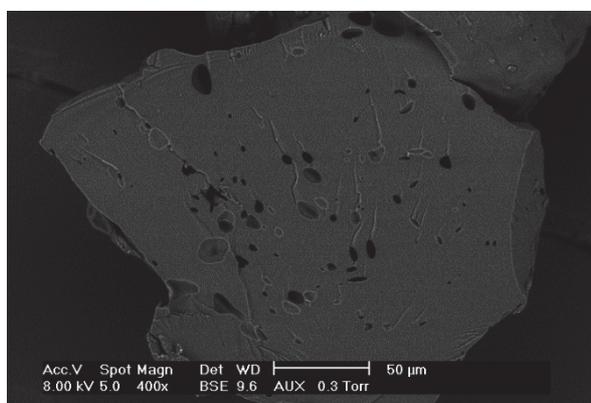


Figure 36 : Observation d'une coupe de particule de Soluplus®

La Figure 35 et la Figure 36 montrent les observations obtenues sur des particules de Soluplus®, respectivement à l'extérieur et à l'intérieur (coupe d'un granulé).

Le Soluplus® est sous forme de particules relativement pleines, de taille comprise entre 220 µm et 506 µm. Ces particules présentent des pores en surface mais aussi en interne, visibles sur la coupe des particules. L'ensemble de ces pores peut aider le polymère à se solubiliser plus rapidement.

3.1.2.1.4 Masse volumique pycnométrique

Les conditions de mesure sont décrites dans le chapitre 2.3.3. L'analyse a été faite sur un seul échantillon. Masse de l'échantillon : 4,1756 g.

Masse volumique pycnométrique moyenne du Soluplus® : $1,1754 \pm 0,0005 \text{ g.cm}^{-3}$

3.1.2.2 Étude de l'état solide

3.1.2.2.1 Analyse aux rayons X et en DSC

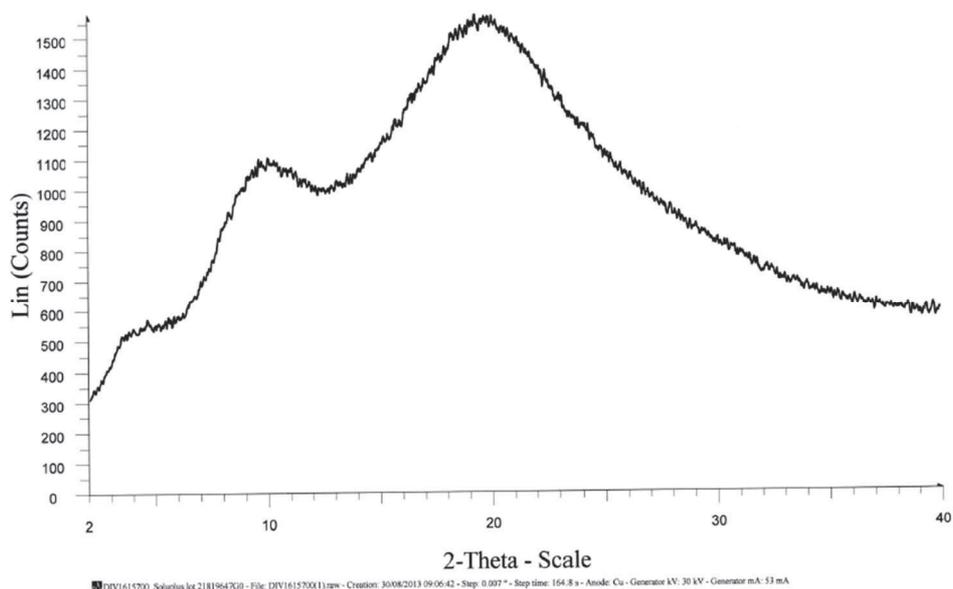


Figure 37 : Analyse du Soluplus® en RX

Une analyse aux rayons X montre que le Soluplus® est un composé amorphe (Figure 37). Toutefois, une analyse DSC a été faite, afin de voir si, après un cycle chauffage – refroidissement, une phase cristalline peut être générée, ce qui influencerait sur les propriétés physiques de la dispersion solide formée par extrusion à chaud, à partir de ce polymère (Figure 38).

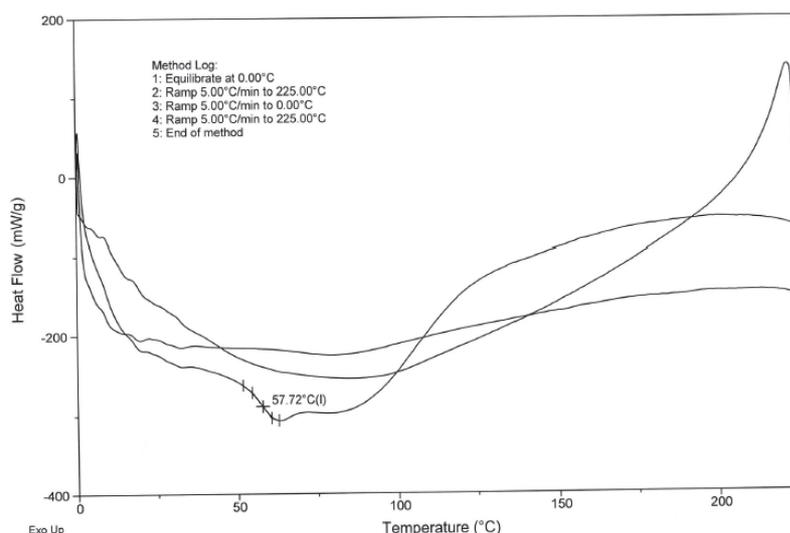


Figure 38 : Analyse du Soluplus® en DSC

D'après cette analyse DSC, aucune phase cristalline ne se forme lors d'un chauffage suivi d'un refroidissement à 0°C. Donc, soit le Soluplus® n'a pas de forme cristalline, soit elle fond à une température inférieure à 0°C. Cela signifie que lors de la production de dispersions solides, celles-ci seront toujours des dispersions solides amorphes, quel que soit l'état du principe actif (voir chapitre 1.3.1).

3.1.2.2.2 Analyse Raman

L'analyse de la Figure 39 montre le spectre obtenu pour le Soluplus®. Les différents pics ont été identifiés sur la base des données de correspondance des bandes obtenues à partir de l'ouvrage de [Georges Socrates \(2004\)](#). Le pic principal, entre 2800 et 3200 cm^{-1} , est essentiellement lié aux liaisons carbone-hydrogène présentes dans le Soluplus®.

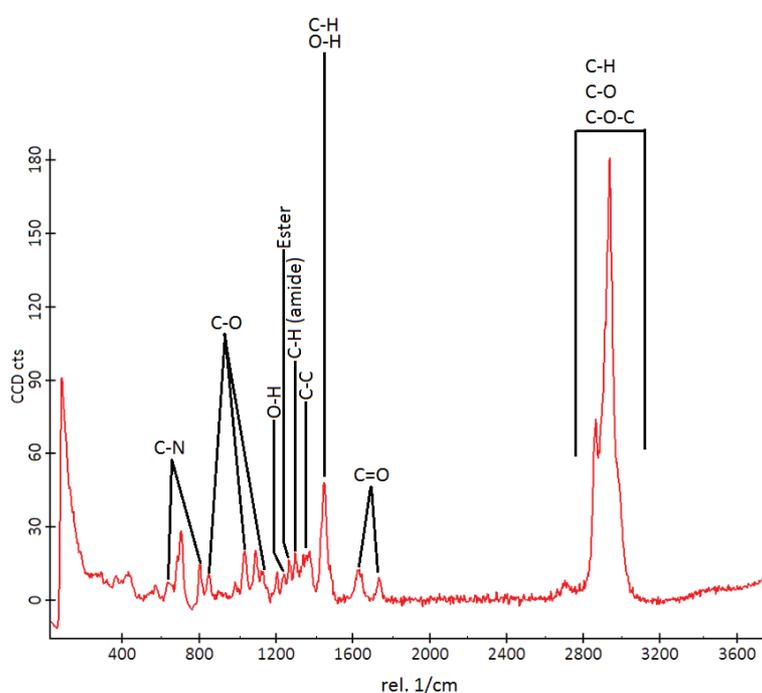


Figure 39 : Analyse RAMAN du Soluplus® pur

3.2 Méthodes "prédictives" appliquées aux dispersions solides

3.2.1 Paramètres de solubilité de Hansen

3.2.1.1 Décomposition manuelle du F17636

Le Tableau 26 montre le calcul manuel des paramètres de solubilité du F17636 sur la base de la formule développée présentée en Figure 11.

Les valeurs prises comme données d'entrée sont les suivantes :

- Masse molaire : $558,48 \cdot 10^{-3} \text{ kg.mol}^{-1}$
- Masse volumique : $1,66 \cdot 10^3 \text{ kg.m}^{-3}$
- Volume molaire : $336,432 \cdot 10^{-6} \text{ m}^3.\text{mol}^{-1}$

Groupes structuraux		$F_{di} \text{ (MJ.m}^3)^{1/2}.\text{mol}^{-1}$	$F_{pi} \text{ (MJ.m}^3)^{1/2}.\text{mol}^{-1}$	$E_{hi} \text{ (J.mol}^{-1})$
Nature	Quantité			
-CH ₂ -	4	270	0	0
=CH-	11	200	0	0
=C<	7	70	0	0
-Br	1	550	NA	NA
-CO-	1	290	770	2000
-NH-	1	160	210	3100
>N-	2	20	800	5000
-SO ₂	1,7	295,8	4361	200
Ring	5	190	NA	NA
=N-	2	380	100	250

Tableau 26 : Décomposition du F17636 pour le calcul des paramètres de Hansen

Des groupements, comme le sulfonamide, sont présents dans la molécule mais ne sont pas proposés dans la table de valeurs pour la décomposition manuelle et le calcul des paramètres de solubilité. Dans ce cas, il a fallu s'adapter et approximer avec les données fournies. Pour cela, le groupement -SO₂ a été utilisé, avec un facteur entre 1 (car il n'y a qu'un atome de soufre) et 2 (car il y a 4 oxygènes).

À partir de là, les paramètres de solubilité caractéristiques du F17636 ont pu être calculés, selon la méthode de Hoftzyer – Van Krevelen (voir chapitre 1.5.2.3.1) :

Paramètres de solubilité	$\delta_d^{PA} \text{ (MPa}^{1/2})$	$\delta_p^{PA} \text{ (MPa}^{1/2})$	$\delta_h^{PA} \text{ (MPa}^{1/2})$	$\delta_t^{PA} \text{ (MPa}^{1/2})$
Valeurs calculées	20,9	17,4	6,9	28,0

3.2.1.2 Utilisation du logiciel HSPiP pour l'étude du F17636

Pour commencer, les paramètres de solubilité du F17636 ont été calculés sur HSPiP avec les mêmes données d'entrées que celles utilisées dans le chapitre 3.2.1.1 (Tableau 28). Néanmoins, le logiciel HSPiP permet d'affiner ces paramètres et de calculer la sphère de solubilité de Hansen pour cette molécule. Pour cela, le F17636 a été mis à dissoudre dans différents solvants dont les paramètres de solubilité sont connus et la solubilité du principe actif y a été mesurée (Tableau 27).

Solvants	δ_d (MPa ^{1/2})	δ_p (MPa ^{1/2})	δ_h (MPa ^{1/2})	S (mg.ml ⁻¹)	Code	RED
1-4 dioxane	19,0	1,8	7,4	4,28	0	2,10
1-butanol	16,0	5,7	15,8	0,27	0	2,13
Acétone	15,5	10,4	7,0	12,45	0	1,01
Acétonitrile	15,3	18,0	6,1	3,84	0	1,57
Chloroforme	17,8	3,1	5,7	41,21	1	1,90
Diméthyl-formamide	17,4	13,7	11,3	114,40	1	0,71
DMSO	18,4	16,4	10,2	58,90	1	1,00
Ethanol	15,8	8,8	19,4	0,44	0	2,32
Acétate d'éthyle	15,8	5,3	7,2	2,57	0	1,65
Heptane	15,3	0,0	0,0	0,02	0	3,51
Méthyl-éthyl-cétone	16,0	9,0	5,1	4,27	0	1,20
Méthanol	15,1	12,3	22,3	1,06	0	2,75
Dichlorométhane	18,2	6,3	6,1	52,52	1	1,00
N méthyl-pyrrolidone	18,0	12,3	7,2	102,40	1	0,32
THF	16,8	5,7	8,0	9,19	0	1,34
Toluène	18,0	1,4	2,0	1,09	0	2,66
Tert-butyl méthyl ether	4,8	4,3	5,0	0,17	0	2,29
Isopropanol	15,8	6,1	16,4	0,19	0	2,14
γ butyrolactone	19,0	16,6	7,4	26,60	1	0,99
Chlorobenzène	19,0	4,3	2,0	3,21	0	2,11
Diméthyl acétamide	16,8	11,5	9,4	107,40	1	0,45
Eau	15,5	16,0	42,3	0,00	0	5,48
1-2 dichloroéthane	16,5	7,8	3,0	24,84	0	1,55

Tableau 27 : Résultats de solubilité du F17636 pour la détermination de la sphère de Hansen

Ces valeurs ont été saisies dans le logiciel HSPiP, et la sphère de solubilité a été modélisée. Dans le cas du F17636, la valeur de solubilité seuil (qui correspond au rayon de la sphère de Hansen) a été établie à 18 mg.ml⁻¹, ce qui correspond à un diamètre de sphère R_0 égal à 4,7 MPa^{1/2}. En effet, cette valeur est celle qui permet le meilleur ajustement de la sphère aux données expérimentales (Figure 40).

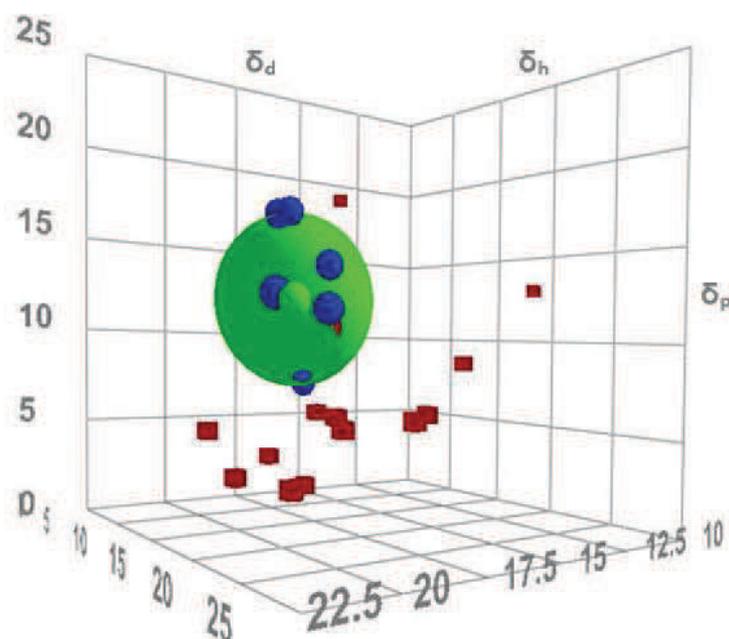


Figure 40 : Représentation de la sphère de Hansen du F17636 (obtenue avec HSPiP)

Avec cette valeur seuil, 7 des solvants testés se retrouvent inclus dans la sphère (code 1) et 17 se retrouvent en dehors (code 0) et le coefficient d'adéquation entre les valeurs modélisées et la sphère théorique est de 1,0 (plus ce coefficient est proche de 1, meilleure est la corrélation).

Par contre, sur la représentation de la sphère de Hansen du F17636 (Figure 40), on remarque que tous les solvants testés sont du même côté de la sphère. Pour affiner le rayon de la sphère R_0 , il serait intéressant de tester des solvants situés de l'autre côté du principe actif, sur l'axe des δ_d .

Ces résultats de solubilité du F17636 dans différents solvants permettent, outre le calcul de la sphère de Hansen, d'affiner les résultats de calcul des paramètres de Hansen pour le F17636 (Tableau 28).

Paramètres de solubilité	δ_d (MPa ^{1/2})	δ_p (MPa ^{1/2})	δ_h (MPa ^{1/2})	δ_t (MPa ^{1/2})
Décomposition manuelle	20,9	17,4	6,9	28,0
Résultats bruts	21,8	17,4	7,5	28,9
Résultats affinés	17,8	11,9	8,6	23,1

Tableau 28 : Paramètres de solubilité de Hansen du F17636

Lorsqu'on compare les trois résultats de paramètres de solubilité obtenus, on s'aperçoit que les paramètres obtenus par décomposition manuelle sont proches de ceux calculés en première intention par HSPiP.

Les résultats calculés par le logiciel en intégrant les données de solubilité sont plus proches de la réalité. Bien qu'ils soient du même ordre de grandeur que ceux calculés en première intention, les différences observées sont suffisantes pour que les résultats de calculs de miscibilité avec les polymères ultérieurs puissent être faussés. En effet, dans les calculs basés sur la différence $\Delta\delta_t$, l'écart étudié varie entre 0 et 10 MPa^{1/2}. Par conséquent, une différence de 5,8 MPa^{1/2} entre les δ_t calculés par HSPiP peut inclure ou exclure à tort des polymères.

3.2.1.3 Étude de la miscibilité principe actif - polymères

Les paramètres de solubilité pour les polymères ont été trouvés dans la littérature, notamment dans les fiches techniques des fournisseurs, ou calculés manuellement à partir de leur formule.

Composé	$\Delta\delta_t$	RED
Eau	24,74	7,24
Acide citrique	6,57	2,78
Acide succinique	4,72	1,97
Urée	9,60	2,76
Soluplus®	3,66	2,47
Kollidon® VA64	3,38	2,43
Kollidon® 12PF	3,56	2,02
Kollidon® 17PF	3,71	2,26
Kollidon® 30	3,65	2,41
Kollidon® 90F	3,66	2,51
Kollidon® SR	2,90	2,54
Kollicoat® MAE 100P	1,67	2,57
Kollicoat® IR	9,38	4,27
Kollicoat® protect	10,93	4,57
Eudragit® E100	3,17	2,41
Eudragit® RL100	4,23	2,42
Eudragit® RS100	3,66	2,47
Eudragit® S100	2,22	2,63
Eudragit® L100	1,54	2,74
Méthyl-cellulose	17,38	4,11
Hydroxy-propyl-méthyl-cellulose	3,57	2,02
Hydroxy-propyl-cellulose	10,85	3,50
Hydroxy-éthyl-cellulose	7,23	3,27
Gomme cellulosique	2,69	3,30
HPMC-AS	5,24	2,46
PVP K30	8,96	2,13
Polyvinyl alcool	5,56	4,08
Ethylène vinyl-acétate	16,39	3,74
Poly éthylène glycol	4,01	2,47

Tableau 29 : Résultats de l'étude des paramètres de Hansen des polymères

D'après l'étude du RED, aucun polymère ne serait miscible avec le F17636 (RED supérieur à 1). Par contre, d'après l'étude des $\Delta\delta_t$, 5 composés sont à priori non miscibles avec le principe actif car l'écart entre leur δ_t et celui du F17636 est supérieur à $10 \text{ MPa}^{1/2}$. Pour 4 composés, le $\Delta\delta_t$ est compris entre 7 et $10 \text{ MPa}^{1/2}$, leur miscibilité avec le principe actif est donc inconnue. Pour les autres composés testés, la valeur de $\Delta\delta_t$ est inférieure à $7 \text{ MPa}^{1/2}$, ils sont donc théoriquement miscibles avec l'actif, dont deux de manière optimale car cette différence est inférieure à $2 \text{ MPa}^{1/2}$.

Le Soluplus, bien qu'exclu par étude du RED, est miscible avec le principe actif si on considère l'écart $\Delta\delta_t$.

3.2.2 Solubilité du composé F17636 associé à des polymères

3.2.2.1 Comparaison de la capacité de solubilisation de 3 polymères

Dans cet essai, trois polymères hydrophiles BASF (Soluplus[®], Kollidon[®] VA64 et Kollidon[®] 12PF), dont les résultats de miscibilité déterminés grâce aux paramètres de solubilité de Hansen avec le F17636 sont comparables, sont testés. L'objectif est de voir si des mélanges physiques F17636 / polymères permettent d'améliorer la solubilité du F17636 en milieu gastrique et si les trois polymères donnent des résultats du même ordre de grandeur. L'essai est réalisé dans les conditions décrites au chapitre 2.3.5 avec une méthode de récupération de la solution par filtration sur Acrodisc[®] 0,45 µm.

Polymère testé	Composition (mg)				Solubilité mesurée du F17636 (µg.ml ⁻¹)	Concentration en polymère (mg.ml ⁻¹)
	Théorique		Pesées			
	F17636	Polymère	F17636	Polymère		
Soluplus [®]	10	0	12	0	1,23	0,00
	10	2,5	10,66	3,19	2,84	0,80
	10	10	10,37	10,08	5,17	2,52
	10	40	12,89	40,75	14,83	10,19
	10	50	11,9	49,8	15,89	12,45
	10	70	13,3	70,8	21,41	17,70
	10	90	14,2	90	28,17	22,50
	10	190	11,1	193,3	53,41	48,33
Kollidon [®] VA64	10	0	12	0	1,23	0,00
	10	2,5	9,7	2,4	1,51	0,60
	10	10	13,5	10,4	1,35	2,60
	10	40	10,6	45,6	1,35	11,40
	10	50	10,5	51,1	1,74	12,78
	10	70	9,74	71,43	1,74	17,86
	10	90	9,9	90,3	1,98	22,58
	10	190	9,2	196,8	2,74	49,20
Kollidon [®] 12PF	10	0	12	0	1,23	0,00
	10	2,5	12,5	5,2	1,42	1,30
	10	10	12,8	16,5	1,46	4,13
	10	40	9,9	50,8	1,43	12,70
	10	50	10,4	52,7	1,41	13,18
	10	70	10	71,9	1,56	17,98
	10	90	10,3	89,8	1,49	22,45
	10	190	10,1	193,7	1,90	48,43

Tableau 30 : Masses principe actif cristallin – polymère testées

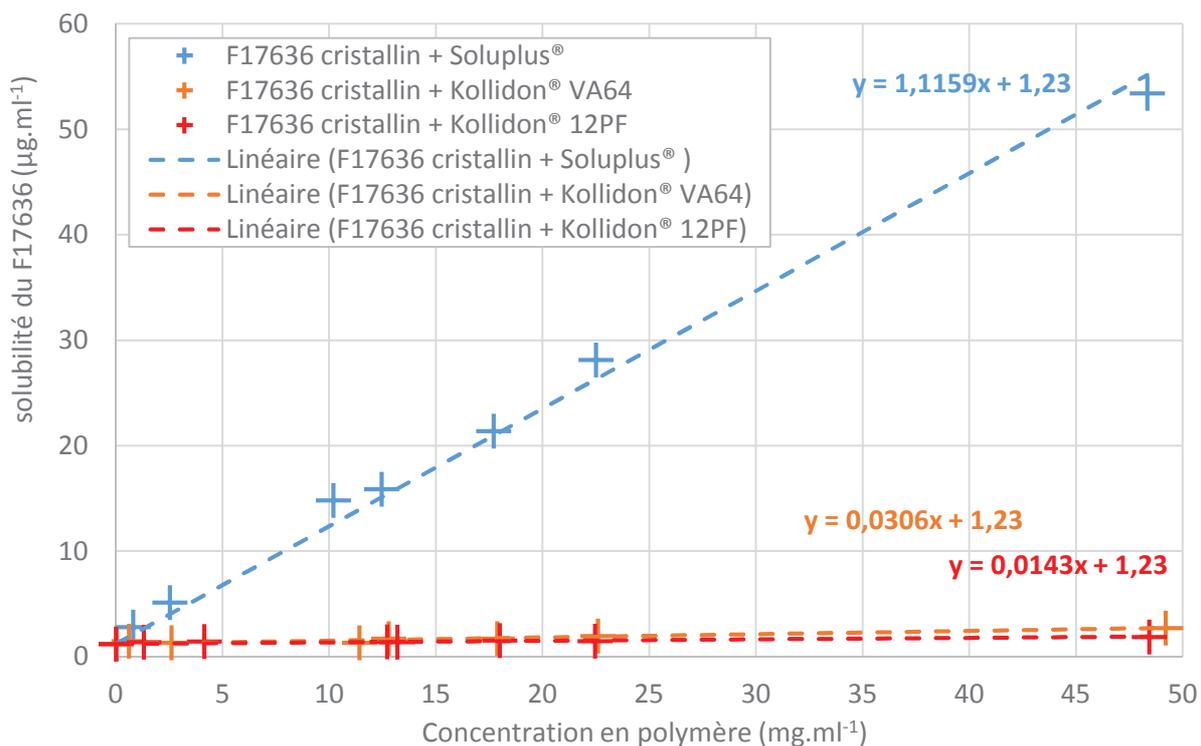


Figure 41 : Comparaison des solubilités de F17636 obtenues en milieu gastrique en fonction de la nature et de la quantité de polymère utilisé

Pour les trois polymères testés, la solubilité en F17636 est améliorée de manière linéaire avec l'augmentation de la concentration en polymère. Les solubilités observées pour une même masse des 3 polymères ne sont pas les mêmes. Celles obtenues en utilisant le Soluplus® sont nettement supérieures à celles obtenues en utilisant les Kollidons, d'où les coefficients directeurs des droites de tendances plus faibles traduisant des interactions F17636 / Kollidon® moins favorables que celles F17636 / Soluplus®.

Si, à partir des droites de tendance, on calcule le nombre de molécules de polymère nécessaires pour dissoudre une molécule de F17636, ceci est encore plus marquant. En effet, pour dissoudre 1 molécule de F17636 cristallin en milieu gastrique, il faut 4,24 molécules de Soluplus®, 317 molécules de Kollidon® VA64 ou 15618 molécules de Kollidon® 12PF.

Ces données conduisent à n'étudier que le Soluplus® pour la suite de cette thèse.

3.2.2.2 Étude de la solubilité du F17636 associé au Soluplus®

Tous les essais ont été faits dans les conditions décrites au chapitre 2.3.5, en milieu gastrique. Certains ont été faits en première intention sur filtre Acrodisc® 0,45 µm (méthode 1). Cependant comme des essais ont montré un problème de reproductibilité, d'autres ont été refaits par centrifugation (méthode 2). Néanmoins, tous n'ont pas pu être refaits par manque de temps.

3.2.2.2.1 Production et caractérisation de l'extrudat utilisé lors des essais

3.2.2.2.1.1 Extrusion

Température testée (°C)	Débit (kg.h ⁻¹)	Vitesse de vis (rpm)	Couple (%) (2 % à vide)	Température du produit (°C)	Pression de la filière (bar)
185	0,5	50	25	187	1
		100	28	186	1
		150	26	186	1
		200	29	186	1

Tableau 31 : Résultats d'extrusion du lot CFL001T

Ce lot a été extrudé selon la méthode décrite dans le chapitre 2.2.1. L'élément "reverse screw", ou pas de vis inverse, permet d'améliorer le mélange des matières premières en créant un point de rétention de matière, sans trop augmenter la valeur du couple contrairement aux éléments de pétrissage. Toutefois le positionnement de cet élément n'est pas forcément optimal. En effet, bien que l'extrudat ne contienne pas de bulles en sortie de filière, de nombreuses bulles sont retrouvées en zones 4 et début de zone 5 à l'ouverture du fourreau.

Les extrudats récupérés ont ensuite été broyés puis analysés.

3.2.2.2.1.2 Granulométrie (Morphologi G2)

	Particules comptées	Moyenne (µm)	D _v 10% (µm)	D _v 50% (µm)	D _v 90% (µm)
Granulométrie	167058	240,5	95,14	236,5	406,8

Tableau 32 : Granulométrie du lot CFL001T

Les particules du lot CFL001T utilisées ont une granulométrie qui varie entre 100 et 400 µm (voir Figure 93 en Annexe 4). Elles sont par conséquent plus grosses que les particules de principe actif non formulé.

3.2.2.2.1.3 Circularité (Morphologi G2)

	Particules comptées	Moyenne	C _n 10%	C _n 50%	C _n 90%
Circularité	167058	0,849	0,739	0,863	0,953

Tableau 33 : Mesure de circularité du lot CFL001T

Avec une circularité moyenne et un C_n 50% à 0,85, les particules d'extrudat broyé sont presque rondes (indice proche de 1), ce qui leur confère une bonne coulabilité.

3.2.2.2.1.4 Analyse thermique (DSC)

Le spectre obtenu montre un saut sur la courbe des phénomènes "reversing" correspondant à une transition vitreuse à 93°C, ce qui est plus élevé que les T_g des composants purs. Toutefois, une seule T_g suggère que la dispersion solide ne comporte qu'une seule phase.

Sur la courbe des phénomènes "non reversing" et sur celle du flux de chaleur total, il y a aux alentours de 50-70°C un large endotherme correspondant au départ d'eau de la dispersion solide. Néanmoins, aucune de ces deux courbes ne montre d'endotherme de fusion. On peut donc en déduire qu'il n'y a pas de principe actif cristallin détectable par cette méthode dans cet échantillon.

3.2.2.2.2 Étude de dissolution sur 7 jours d'un extrudat et d'un mélange physique F17636 cristallin - Soluplus®

Le F17636 étant instable en solution, il convient d'étudier sa dissolution sur des durées relativement importantes afin de visualiser une dégradation ou une recristallisation lorsqu'il est mis en solution. En effet, les formes amorphes étant thermodynamiquement moins stables par rapport à la forme cristalline, on peut supposer que le solide aura tendance à recristalliser lorsqu'il est mis à dissoudre (Newman et al., 2012).

Une analyse a été faite sur le F17636 cristallin (10 mg) / Soluplus® (40 mg) en mélange physique et une autre sur 50 mg d'extrudat F17636 / Soluplus® contenant 20 % de principe actif. L'heure de prélèvement indiquée correspond au moment où le surnageant a été prélevé après centrifugation.

Masses pesées (mg)			Durée de dissolution (h)	Concentration en F17636 ($\mu\text{g}\cdot\text{ml}^{-1}$)	F17636 dissous (%)
F17636	Soluplus®	Extrudat (lot CFL001T)			
0	0	-	0,00	0,00	0,00
11,15	46,31	-	1,00	0,90	0,03
9,13	40,48	-	1,93	2,80	0,12
10,24	40,51	-	4,25	4,30	0,17
10,76	41,89	-	6,25	4,00	0,15
11,98	40,19	-	7,75	4,12	0,14
10,86	40,08	-	24,00	4,20	0,15
9,72	41,12	-	28,83	3,80	0,16
9,79	42,9	-	48,42	3,80	0,16
9,52	46,33	-	168 (7 j)	2,70	0,12
-	-	0	0,00	0,00	0,00
-	-	50,92	1,58	181,30	7,12
-	-	50,21	3,75	199,20	7,94
-	-	50,72	6,25	217,10	8,56
-	-	50,71	23,67	208,00	8,20
-	-	50,94	29,75	203,30	7,98
-	-	50,37	48,00	40,10	1,59
-	-	50,73	71,67	23,90	0,94
-	-	50,12	168 (7 j)	19,00	0,76

Tableau 34 : Masses pesées pour l'étude de la dissolution sur une semaine

Cette étude montre qu'amorphiser le F17636 et le disperser au sein d'une matrice de Soluplus® permet d'augmenter la concentration maximale de F17636 atteinte et obtenir un plateau de

plusieurs heures, compatible avec la durée du transit digestif, durant lequel cette concentration élevée est maintenue (Figure 42) permettant théoriquement la dissolution du principe actif *in vivo* et son absorption.

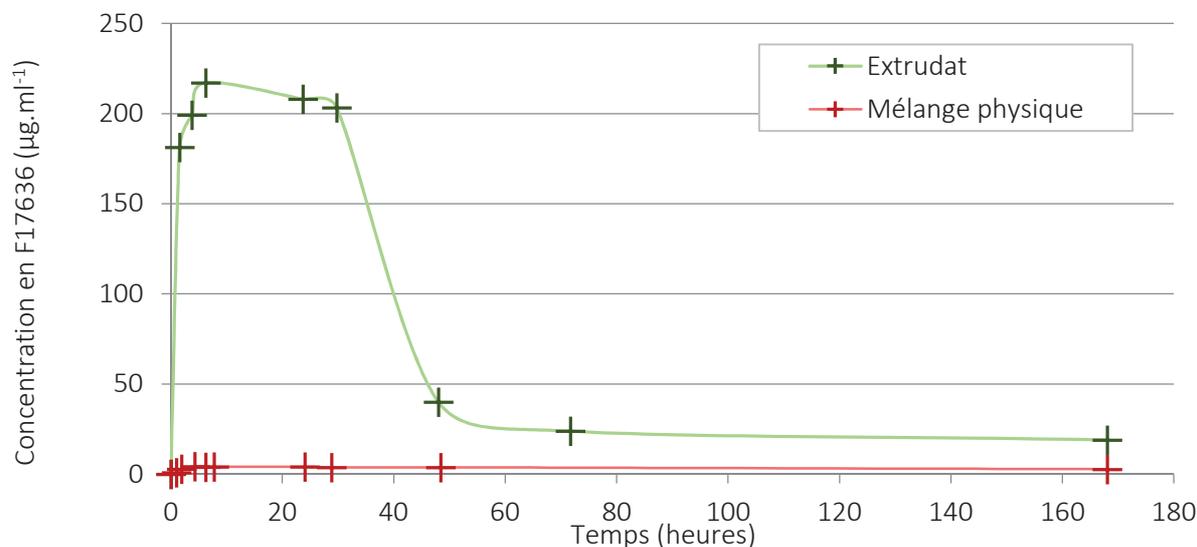


Figure 42 : Cinétique de dissolution dans les conditions de concentration à l'équilibre sur 7 j

La formulation sous forme d'extrudat permet de conserver une concentration importante en F17636 sur une durée suffisamment longue, en empêchant la recristallisation, illustrant l'expression "Spring and parachute" (Brouwers, Brewster, & Augustijns, 2009) utilisée pour décrire la forme de ce genre de courbes obtenues lors de la dissolution de principes actifs peu solubles dont l'amélioration de la solubilité est recherchée.

Si les droites obtenues entre les deux derniers points pour chaque composition sont prolongées, il est possible de calculer au bout de combien de temps la concentration en F17636 est la même, quelle que soit la forme qui a été mise à dissoudre. À ce moment-là, de la même manière que pour le principe actif cristallin mis à dissoudre, le principe actif contenu dans l'extrudat a formé une base cristalline avec laquelle le principe actif dissout est en équilibre thermodynamique.

Si l'équation de la droite entre 72 et 168 heures pour l'extrudat est égale à $y = ax + b$ et celle entre 48 et 168 heures pour le mélange physique F17636 / Soluplus est égale à $y = cx + d$, avec y la concentration en $\mu\text{g.ml}^{-1}$ et x la durée de dissolution en heures, alors ces deux droites se coupent au point où $ax + b = cx + d$. Les valeurs des coefficients a , b , c et d sont calculées grâce aux valeurs de solubilité dont les résultats sont dans le Tableau 35.

	Extrudat	Mélanges physiques
x_1 (h)	71,67	48,42
y_1 ($\mu\text{g.ml}^{-1}$)	23,86	3,81
x_2 (h)	168	168
y_2 ($\mu\text{g.ml}^{-1}$)	19,04	2,75
Coefficients directeurs ($\mu\text{g.ml}^{-1}.\text{h}^{-1}$)	$a = -0,0500$	$c = -0,0089$
Ordonnées à l'origine ($\mu\text{g.ml}^{-1}$)	$b = 27,4461$	$d = 4,2392$

Tableau 35 : Points utilisés pour calculer l'intersection des courbes de dissolution

Le point d'intersection est obtenu pour $x = 564,64$ h, soit 23,5 j, pour une concentration équivalente à $-0,7369 \mu\text{g}\cdot\text{ml}^{-1}$. On peut donc supposer que les courbes se rejoindront à la valeur de solubilité de l'actif seul non formulé, soit $1,23 \mu\text{g}\cdot\text{ml}^{-1}$, atteinte en 477,45 h pour le mélange physique et en 550,15 h pour l'extrudat.

Idéalement, il aurait fallu analyser aux rayons X les culots de centrifugation obtenus, afin de voir sous quelle forme est le F17636 solide récupéré. Ces analyses n'ont pas pu être faites du fait de l'impossibilité de récupérer le culot de centrifugation au fond des flacons.

3.2.2.2.3 Étude de mélanges physiques F17636 cristallin et Soluplus®

Comme montré au chapitre 3.2.2.2.2, le plateau de concentration maximale se situe entre 6 et 21 h. Une analyse avec prélèvement au bout d'une nuit (soit environ 17 heures) permet donc bien d'obtenir la concentration maximale de F17636 en milieu gastrique. L'objectif de cet essai est de voir si un simple mélange physique F17636 / Soluplus® permet d'améliorer la solubilité du F17636, et si cette solubilité est directement liée à la quantité de polymère mise en jeu.

Composition théorique (mg)		Masses pesées (mg)		Concentration maximale mesurée ($\mu\text{g}\cdot\text{ml}^{-1}$)	Concentration en Soluplus® ($\text{mg}\cdot\text{ml}^{-1}$)	F17636 dissous (%)
F17636	Soluplus®	F17636	Soluplus®			
10	0	8,68	0	1,39	0,00	0,06
10	0	11,18	0	1,39	0,00	0,05
10	10	11,49	12,51	5,57	3,13	0,19
10	10	10,60	9,71	4,73	2,43	0,18
10	40	12,48	40,32	12,55	10,08	0,40
10	40	11,32	41,57	12,01	10,39	0,42
10	60	10,21	59,32	16,49	14,83	0,65
10	60	12,73	65,89	17,46	16,47	0,55
10	90	10,95	93,01	22,27	23,25	0,81
10	90	11,13	93,27	22,21	23,32	0,80
10	190	11,77	188,29	44,58	47,07	1,51
10	190	11,88	225,19	53,75	56,30	1,81

Tableau 36 : Masses principe actif cristallin – Soluplus® testées (centrifugation)

La concentration maximale en Soluplus® dans l'eau pouvant être atteinte est de $250 \text{ mg}\cdot\text{ml}^{-1}$ (Kolter et al., 2012). On considère que sur le temps de la manipulation, tout le Soluplus® a eu le temps de se dissoudre.

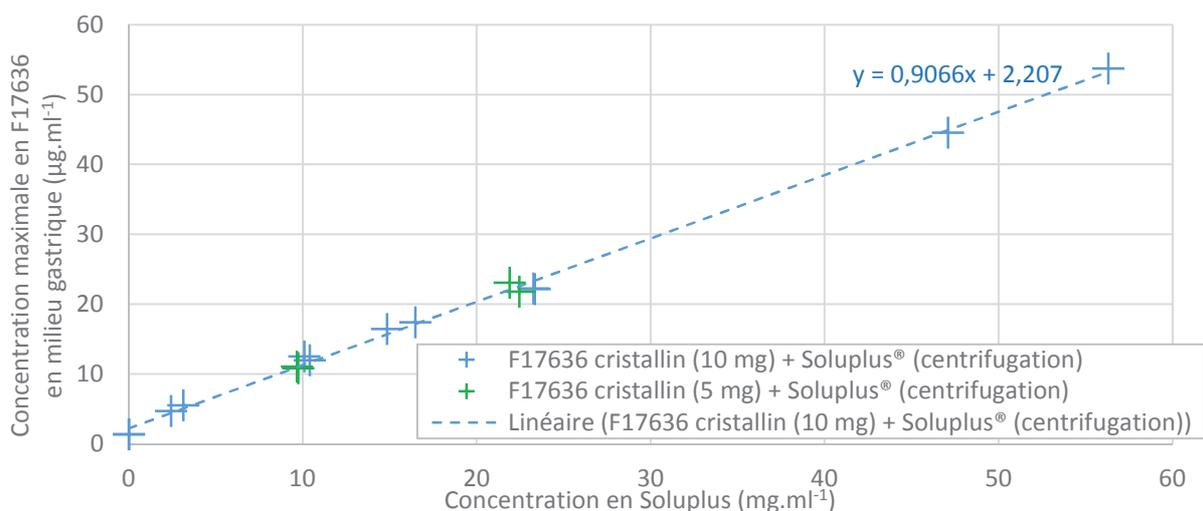


Figure 43 : Comparaison des concentrations maximales en F17636 obtenues en fonction de la concentration en Soluplus® et des masses de principe actif mises à dissoudre

Les résultats obtenus (en bleu sur la Figure 43) montrent que la concentration maximale de F17636 en milieu gastrique augmente de manière linéaire avec l'augmentation de la concentration en Soluplus®.

Ceci s'explique par les propriétés chimiques du Soluplus®. En effet, le F17636 est non mouillable en raison du peu de liaisons hydrogènes qu'il peut faire avec l'eau et à cause des fortes forces de Van der Waals existant entre les molécules de principe actif. Le Soluplus® est une molécule amphiphile possédant un motif susceptible de générer beaucoup de liaisons Van der Waals (motif i). En solution, ceci se traduit de la manière suivante : la partie hydrophile de la molécule (motifs n et m de la Figure 10) génère des liaisons hydrogènes avec l'eau permettant sa dissolution, tandis que les motifs i se replient sur eux même, formant des niches hydrophobes dans lesquelles le F17636 peut venir se loger. Or plus il y a de niches, plus il est possible de dissoudre le F17636. Comme montré dans la littérature, le Soluplus® augmente donc la solubilité du principe actif par formation de micelles (Reintjes et al., 2011).

D'autres mesures ont été faites, afin de voir si la masse initiale en principe actif a une influence sur la concentration maximale obtenue, l'objectif étant de voir si les points obtenus sont sur la même droite que précédemment.

Composition théorique (mg)		Masses pesées (mg)		Concentration maximale mesurée (µg.ml ⁻¹)	Concentration en Soluplus® (mg.ml ⁻¹)	F17636 dissous (%)
F17636	Soluplus®	F17636	Soluplus®			
5	40	6,62	38,93	10,88	9,73	0,66
5	40	4,95	38,63	11,09	9,66	0,90
5	90	5,65	87,51	23,09	21,88	1,64
5	90	5,73	89,75	21,81	22,44	1,52

Tableau 37 : Masses supplémentaires principe actif cristallin – Soluplus® testées (centrifugation)

Les points obtenus pour des masses plus ou moins importantes de principe actif se situent sur la droite obtenue précédemment (points en vert sur la Figure 43), ce qui voudrait dire que la masse de principe actif mise à dissoudre n'a pas d'influence sur la concentration maximale obtenue, ou en tout

cas pas d'influence par rapport à la masse de polymère dissoute. La solubilité est donc bien contrôlée par la quantité de polymère.

3.2.2.2.4 Etudes de mélanges physiques F17636 amorphe et Soluplus®

Les mêmes essais qu'au chapitre 3.2.2.2.3 ont été réalisés, avec du F17636 amorphe au lieu de F17636 cristallin, afin de voir l'influence de l'amorphisation sur la concentration maximale atteinte.

Composition théorique (mg)		Masses pesées (mg)		Concentration maximale mesurée ($\mu\text{g}\cdot\text{ml}^{-1}$)	Concentration en Soluplus® ($\text{mg}\cdot\text{ml}^{-1}$)	F17636 dissous (%)
F17636	Soluplus®	F17636	Soluplus®			
10	0	10,57	0	2,77	0	0,10
10	10	12,27	10,81	707,02	2,70	23,05
10	10	10,45	43,18	1703,15	10,80	65,19
10	15	11,37	14,44	203,42	3,61	7,16
10	20	12,33	26,56	1007,35	6,64	32,68
10	40	9,50	39,95	1458,68	9,99	61,42
10	60	10,95	62,77	1964,50	15,69	71,76
15	40	15,63	43,09	2216,46	10,77	56,72
15	60	17,45	61,54	3157,67	15,39	72,38

Tableau 38 : Masses principe actif amorphe – Soluplus® testées (Acrodisc®)

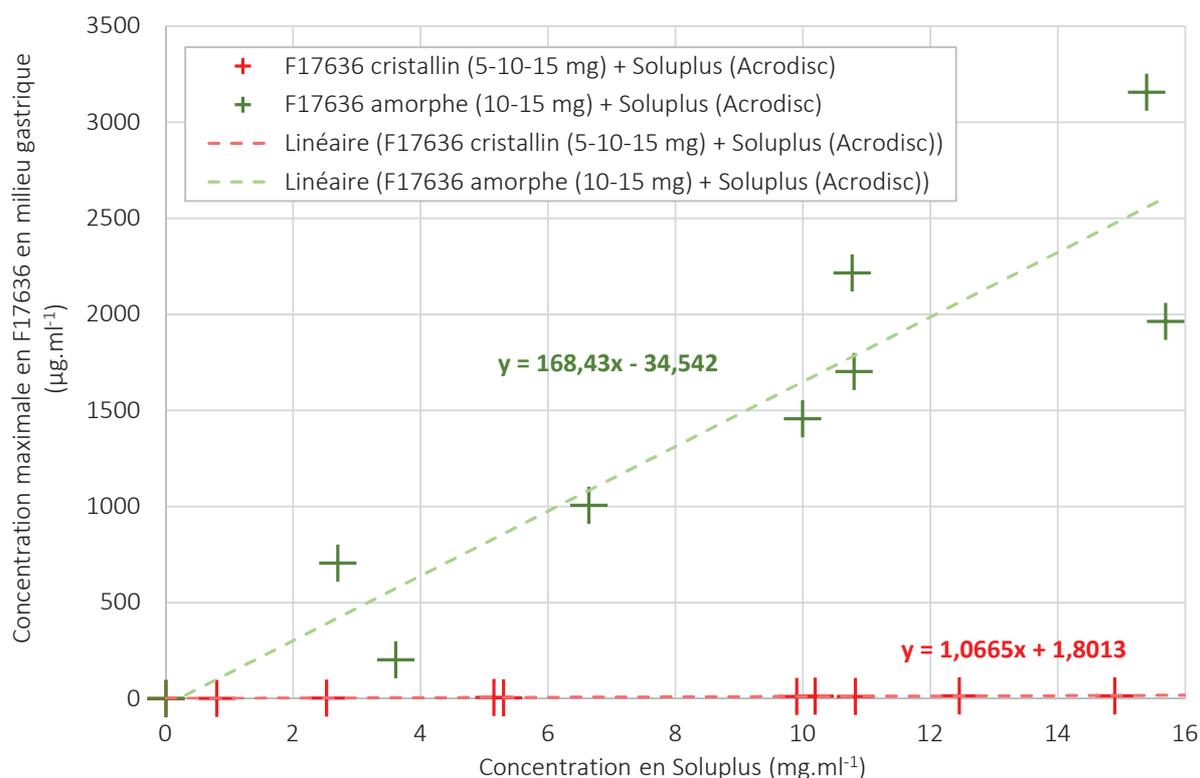


Figure 44 : Comparaison des concentrations maximales en F17636 obtenues en fonction de la nature cristalline ou amorphe du principe actif

Lorsque le principe actif est sous forme amorphe, les concentrations maximales obtenues sont nettement plus importantes que celles obtenues lors de la dissolution du principe actif cristallin.

L'amorphisation du F17636, en plus de la présence de Soluplus® est donc nécessaire pour améliorer la concentration maximale atteignable.

3.2.2.2.5 Étude d'extrudats contenant 20 % de F17636

Composition théorique (mg)	Masses pesées (mg)	Concentration maximale mesurée ($\mu\text{g}\cdot\text{ml}^{-1}$)	Concentration en Soluplus [®] ($\text{mg}\cdot\text{ml}^{-1}$)	F17636 dissous (%)
CFL001T (20 % F17636)	CFL001T (20 % F17636)			
25	25,69	172,75	5,14	13,45
50	49,03	231,67	9,81	9,45
50	53,74	242,23	10,75	9,01
75	74,83	278,40	14,97	7,44
75	84,19	278,38	16,84	6,61
100	100,82	321,18	20,16	6,37
100	105,81	357,12	21,16	6,75
125	125,62	436,53	25,12	6,95

Tableau 39 : Masses d'extrudats testés (centrifugation)

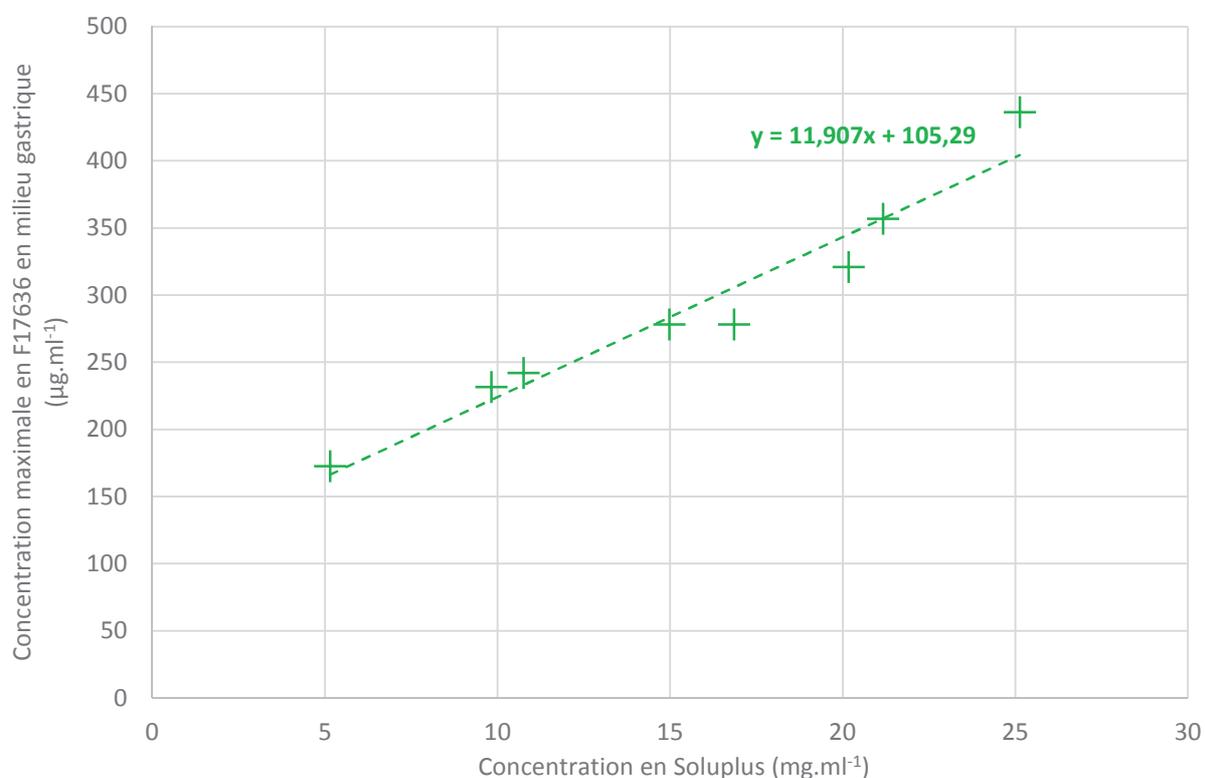


Figure 45 : Concentrations maximales en F17636 obtenues lors de la dissolution d'extrudats

La courbe de tendance obtenue a un coefficient directeur moins important que celle obtenue par dissolution de F17636 amorphe et Soluplus[®]. La concentration maximale obtenue avec le F17636 amorphe est donc plus importante que celle obtenue sous forme d'extrudat. Par contre, le plateau obtenu suite à la dissolution de l'extrudat doit être maintenu plus longtemps. En effet, l'extrudat non dissous peut servir de matrice réservoir et ainsi inhiber la recristallisation du principe actif permettant à celui-ci de rester plus longtemps et donc d'être absorbé au niveau du tube digestif.

3.2.3 Étude thermodynamique F17636/Soluplus®

3.2.3.1 Données générées nécessaires pour les calculs

Ces données ont été générées par l'équipe analytique du site Pierre Fabre Péraudel. Elles servent de données de base pour les calculs thermodynamiques permettant de prédire la solubilité et miscibilité du F17636 avec le Soluplus® (voir chapitre 1.5.3).

La Figure 46 montre les profils DSC obtenus pour 7 compositions F17636 cristallin / Soluplus® et pour le F17636 cristallin pur sur lesquels l'évolution de la température de fusion est étudiée. En effet, un abaissement de la température de fusion du principe actif avec l'augmentation de la quantité de polymère peut être révélateur d'interactions favorables entre les composés.

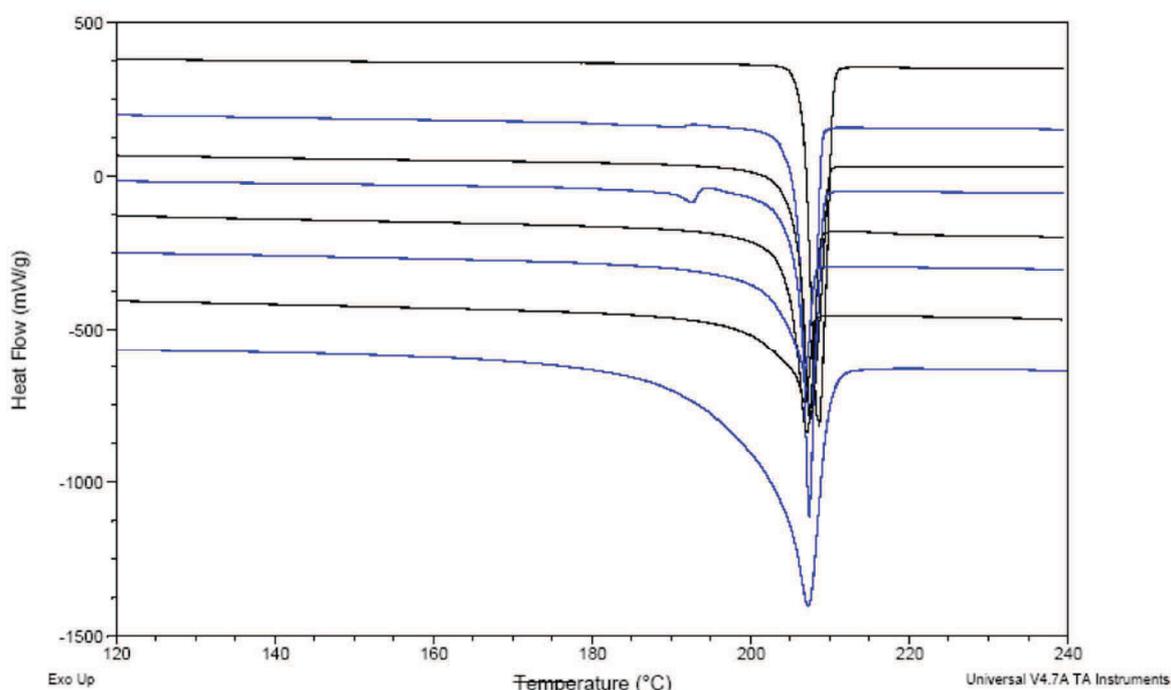


Figure 46 : Profils DSC des mélanges F17636 / Soluplus® (de haut en bas, les compositions en fractions massiques de F17636 sont les suivantes : 100 % ; 95 % ; 90 % ; 85 % ; 80 % ; 75 % ; 70 % ; 65 %)

Aucune diminution significative de la température du sommet du pic de fusion n'est détectée. Par contre, la température de fusion *onset*, c'est-à-dire la température à laquelle commence la fusion, diminue de manière importante (Figure 46) avec l'augmentation de la quantité de Soluplus®. C'est donc cette température qui a été utilisée comme température de fusion dans les calculs, comme le suggèrent d'ailleurs certains auteurs (Zhao, Inbar, Chokshi, Malick, & Choi, 2011 ; Marsac, Shamblin, & Taylor, 2006).

Les résultats obtenus par DSC ont été transcrits dans le Tableau 40.

ω^{PA}	$T_g^{mél}$ (K)	T_m^{PA} onset (K)	ΔH_m^{PA} (J.mol ⁻¹)
5	344,25	-	-
10	344,35	-	-
15	344,45	-	-
20	345,55	-	-
25	345,85	-	-
30	345,45	-	-
35	345,25	-	-
40	345,85	-	-
45	346,55	-	-
50	346,35	-	-
55	347,55	-	-
60	348,25	463,55	22334
65	347,65	474,15	26242,4
70	348,85	471,95	29536,7
75	350,45	475,35	30820,9
80	351,45	477,05	38247,0
85	351,25	477,65	42322,9
90	354,05	478,45	43160,4
95	355,55	478,75	45784,7
100	357,05	481,92	46800,9

Tableau 40 : Données DSC générées pour les mélanges binaires F17636 / Soluplus

La température de transition vitreuse observée pour les compositions F17636 / Soluplus® est intermédiaire entre celles des composants purs et passe progressivement de la Tg du Soluplus® pur à celle du F17636 pur. Ceci montre que la Tg observée est bien celle d'un mélange monophasique, constitué de principe actif et polymère dans les ratios prévus.

Les données qui seront utilisées pour tous les calculs de ce chapitre sont celles des Tableau 29, Tableau 40 et Tableau 41.

		Principe actif (F17636)	Polymère (Soluplus®)
Température de fusion T_m^k	(K)	479,6	-
Enthalpie de fusion ΔH_m^k	(J.kg ⁻¹)	87120	-
Masse volumique ρ^k	(kg.m ⁻³)	1,67.10 ⁻³	1,17.10 ⁻³
Volume molaire V^k	(m ³ .mol ⁻¹)	334,41	100855
δ_d	(MPa ^{1/2})	17,8	17,4
δ_p	(MPa ^{1/2})	11,9	0,3
δ_h	(MPa ^{1/2})	8,6	8,6
δ_a	(MPa ^{1/2})	1,8	1,5
δ_b	(MPa ^{1/2})	8,4	8,5
δ_t	(MPa ^{1/2})	23,1	19,4

Tableau 41 : Données sur des composants purs

3.2.3.2 Entropie et enthalpie du système

La variation d'entropie $\Delta S/R$ représente les possibilités d'organisation du principe actif et du polymère dans l'espace (voir chapitre 1.5.3.1). La masse molaire du polymère est donc importante. La Figure 4 montre cette variation d'entropie pour différentes masses molaires théoriques du Soluplus®.

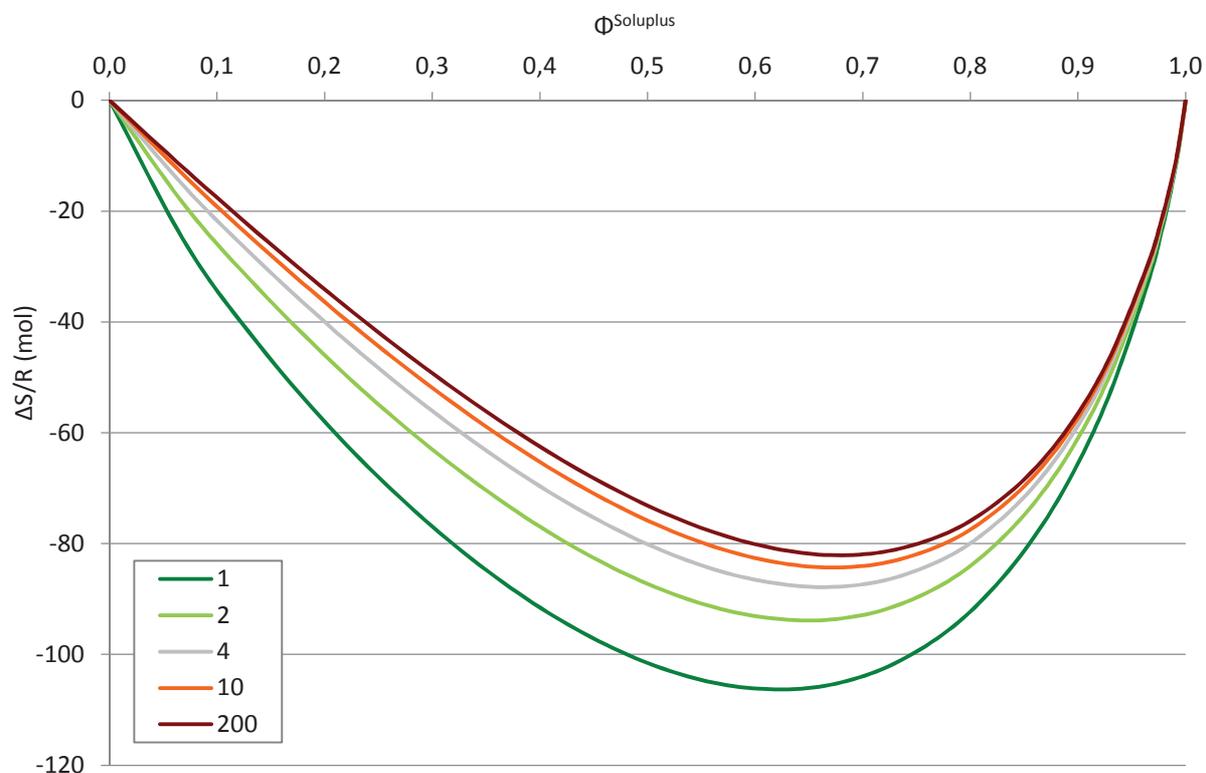


Figure 47 : Variation de $\Delta S/R$ (mol) en fonction de la fraction volumique du Soluplus® pour différentes masses molaires théoriques du polymère (kg.mol^{-1})

Plus la masse molaire du polymère augmente et plus les possibilités d'organisation principe actif / polymère dans le réseau diminuent (voir Figure 16). Ceci explique que sur la Figure 47, plus la masse molaire du polymère augmente et moins les variations de $\Delta S/R$ calculées sont importantes (faible écart entre les courbes). Ceci confirme les résultats de Marsac et al. (2006) qui ont montré que, pour tous les principes actifs habituels (masse molaire entre 0,2 et 0,6 kg.mol^{-1}) et polymères habituels (masse molaire allant de 10 à 1500 kg.mol^{-1}), l'amplitude de variation de l'entropie est relativement constante.

Dans le cas du Soluplus®, qui est le polymère d'intérêt de cette thèse, les masses molaires possibles varient de 90 à 200 kg.mol^{-1} . Malgré une variation du simple au double, ces masses molaires sont toutefois trop importantes pour que cela entraîne une différence perceptible de $\Delta S/R$.

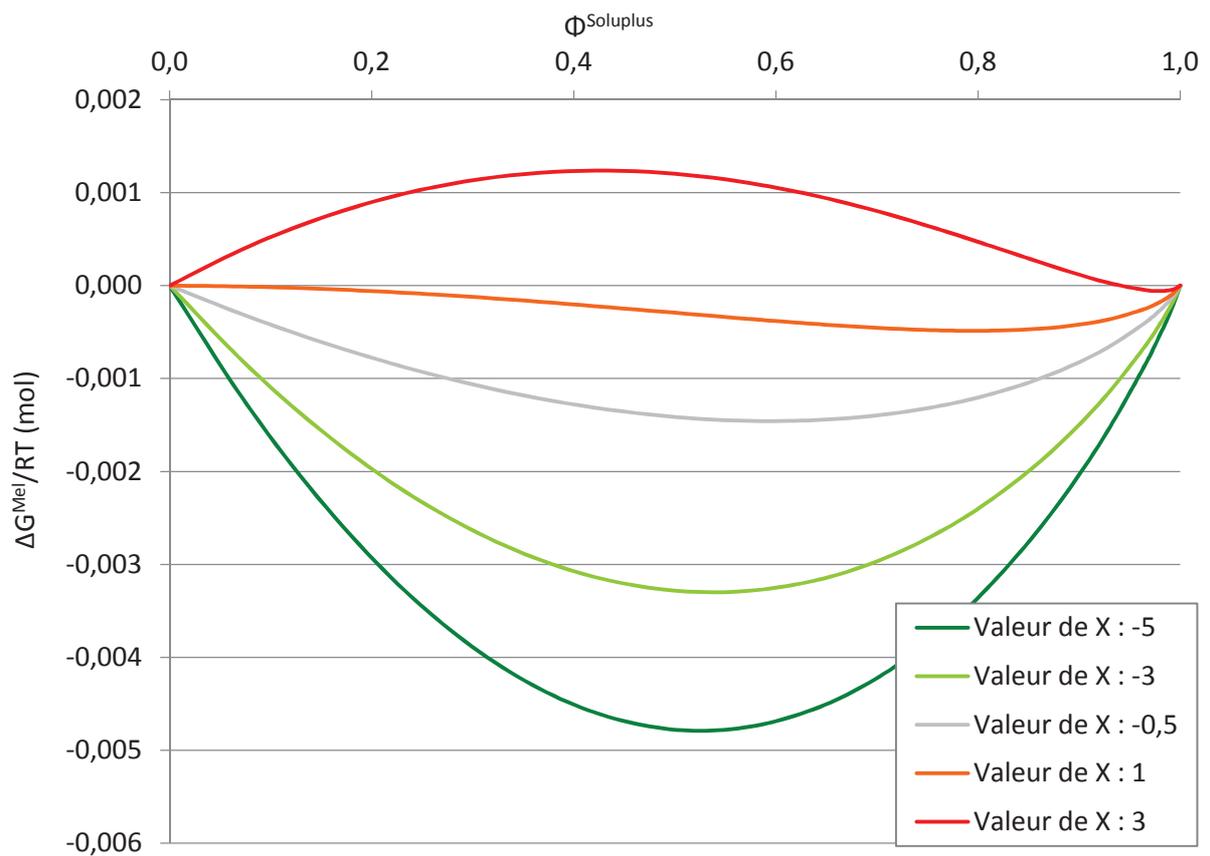


Figure 48 : Variation de $\Delta G^{MeI}/RT$ en fonction de la valeur de χ

Lorsque le rapport $\Delta G^{MeI}/RT$ est calculé pour différentes valeurs positives et négatives choisies arbitrairement du paramètre de Flory-Huggins χ , les courbes obtenues sont très différentes (Figure 48). Cela montre que le paramètre d'interaction χ a, dans le système étudié, beaucoup plus d'influence que la masse molaire du Soluplus®.

3.2.3.3 Détermination expérimentale de χ

La droite définie par l'Équation 23 est tracée (Figure 49), à partir des données obtenues en DSC (Tableau 40).

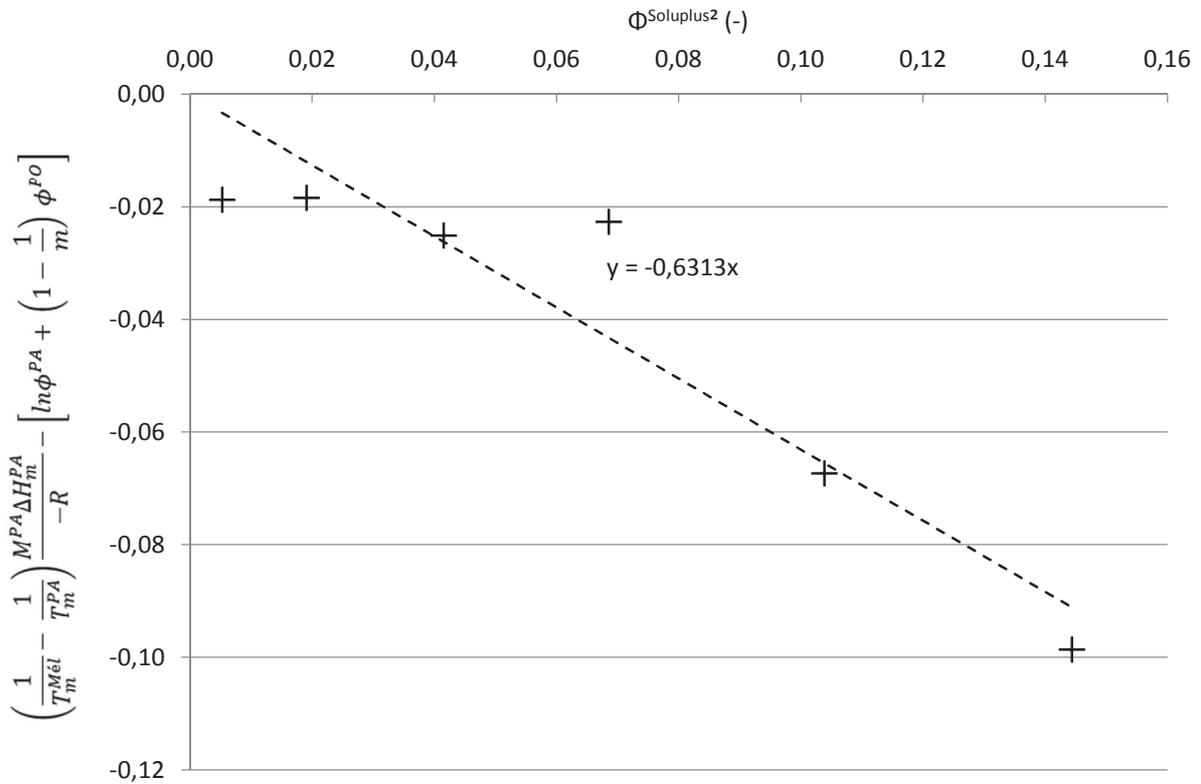


Figure 49 : Estimation du paramètre χ par l'abaissement du point de fusion

Le paramètre de Flory Huggins χ à la température de fusion est égal à la pente de la droite obtenue, soit $\chi(206^\circ C) = -0,6313$.

Grâce à l'Équation 26 et aux données du Tableau 41, le paramètre χ est calculé à température ambiante : $\chi(25^\circ C) = 6,47$. La valeur positive de χ suggère des interactions répulsives qui ne sont pas en faveur d'une miscibilité des deux constituants à $25^\circ C$.

À partir de ces deux valeurs de χ , il est possible de calculer les paramètres A et B de l'Équation 21 qui définit la relation entre χ et la température, soit $A = -12,33$ et $B = 5604,87$ K.

3.2.3.4 Étude de la courbe de solubilité

La température de fusion théorique du mélange est calculée selon l'Équation 22, en fonction de la fraction volumique de principe actif (Équation 8). La courbe théorique obtenue est bien ajustée avec les températures de fusion *onset* mesurées.

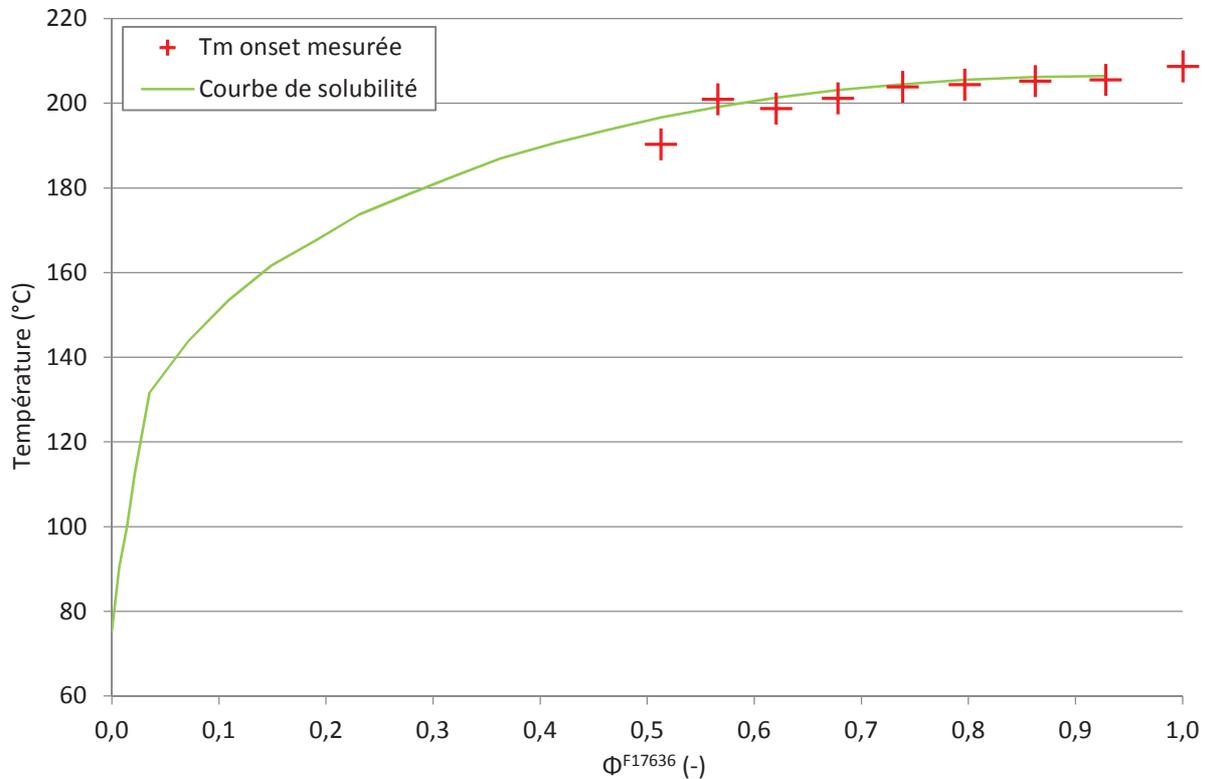


Figure 50 : Courbe de solubilité F17636 – Soluplus®

Cette courbe indique pour les ratios principe actif / polymère le domaine de température où les cristaux de F17636 sont en équilibre avec l'état liquide surfondu du Soluplus®. Au-dessus de cette courbe le F17636 est dissous dans le Soluplus®, en dessous il est sous forme de cristaux dans le Soluplus®.

Elle permet donc de donner une valeur à l'équilibre et de délimiter le domaine pour lequel une extrusion à chaud est possible. Cependant, cet équilibre peut ne pas être atteint pour des raisons cinétiques telles que la viscosité du mélange, le débit d'alimentation de l'extrudeuse, le temps de séjour ou les éléments de la vis.

Par exemple, pour notre formulation ($\Phi^{F17636} = 0,149$), le principe actif est dissout dans le Soluplus® au-delà de 160°C, qui constitue la température d'extrusion minimum.

3.2.3.5 Étude de la transition vitreuse et de la courbe de miscibilité

Après fusion, les profils de DSC modulée des mélanges binaires F17636 / Soluplus® ne présentent qu'une seule transition vitreuse dont la position en température dépend de la composition des mélanges binaires. Ceci suggère la miscibilité des phases amorphes du F17636 et du Soluplus®, sur tout le domaine de composition étudié. Ce résultat, observé au moment de l'analyse, n'exclut pas une possible démixtion des phases amorphes dans le temps.

La variation de la transition vitreuse avec la composition du mélange a été modélisée grâce à la relation de Gordon-Taylor :

$$T_g = \frac{\omega^{PA} \times T_g^{PA} + k_{GT} \times \omega^{PO} \times T_g^{PO}}{\omega^{PA} + k_{GT} \times \omega^{PO}}$$

Équation 33 : Relation de Gordon-Taylor (Kalogeris, 2011)

Avec :

- ω^{PA} et ω^{PO} les fractions massiques en principe actif et en polymère
- T_g^{PA} et T_g^{PO} les températures de transition vitreuse du principe actif et du polymère
- k_{GT} une constante définie par :

$$k_{GT} = \frac{\rho^{PA} \times T_g^{PA}}{\rho^{PO} \times T_g^{PO}}$$

Équation 34 : Définition de la constante k_{GT}

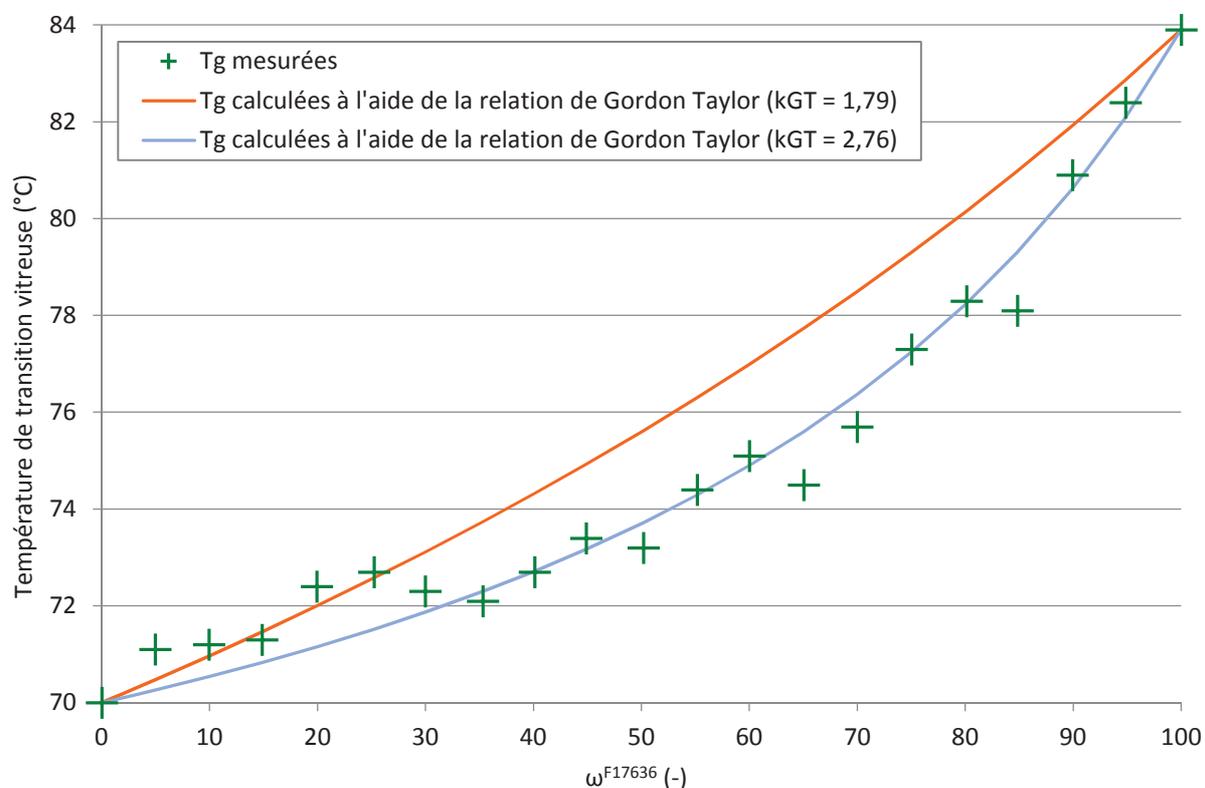


Figure 51 : T_g mesurées et théoriques, calculées à l'aide de l'équation de Gordon et Taylor

Lorsque la variation de la T_g du mélange en fonction de la concentration en F17636 est calculée selon l'Équation 33, avec k_{GT} égal à 1,79 selon l'Équation 34, la courbe théorique suit assez mal les valeurs obtenues expérimentalement (Figure 51). En considérant le paramètre k_{GT} comme variable ajustable, un coefficient de corrélation satisfaisant $R^2 = 0,984$ est obtenu pour $k_{GT} = 2,76 \pm 0,14$ (logiciel SigmaPlot v11). Pour la T_g théorique du mélange, on prendra donc $k_{GT} = 2,76$ sur la Figure 52.

Grâce aux constantes A et B déterminées dans le chapitre 3.2.3.3 et à l'Équation 29, il est possible de déterminer la miscibilité du F17636 à toutes les températures (Figure 52).

La courbe de miscibilité ainsi obtenue délimite la zone de séparation des phases amorphes des composés : en-dessous de cette courbe les deux phases amorphes principe actif / polymère existent séparément, et au-dessus de cette courbe les deux phases amorphes restent mélangées intimement. La courbe de miscibilité permet donc de définir la stabilité du système à la température de stockage.

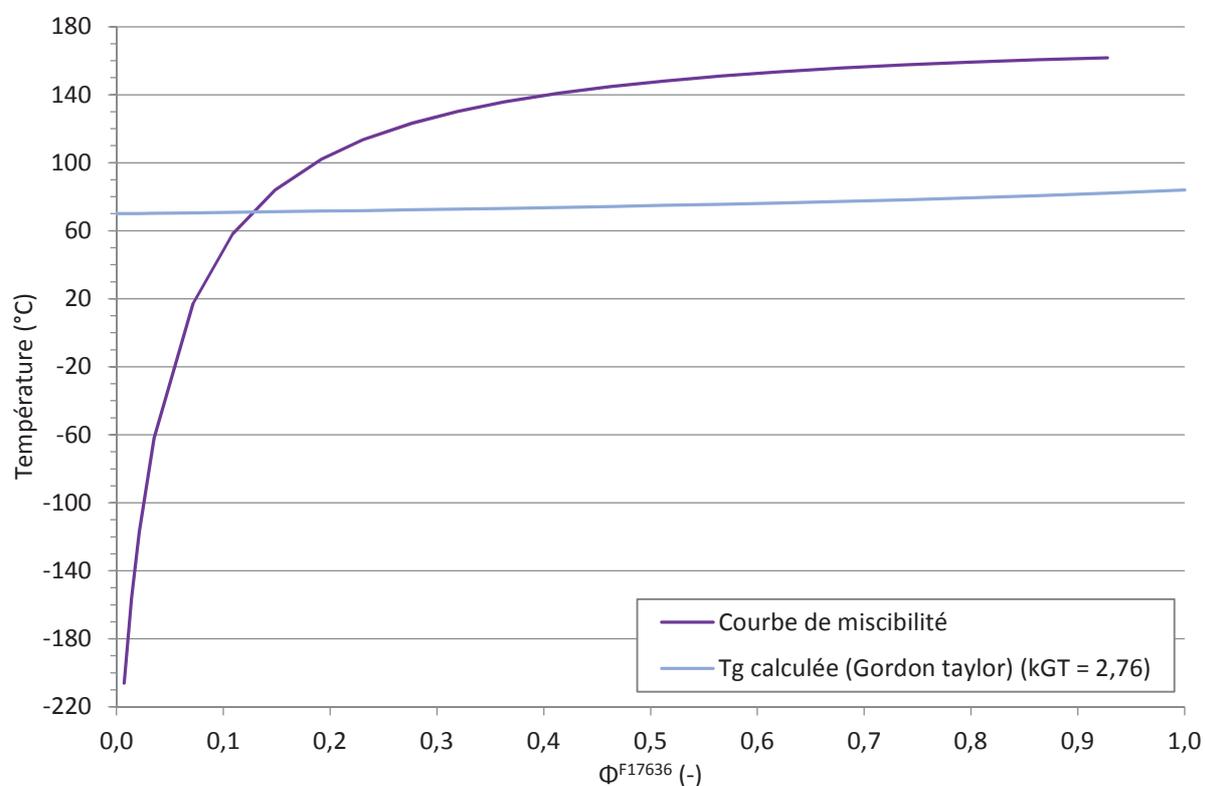


Figure 52 : Courbe de miscibilité F17636 – Soluplus®

Si l'extrudat contenant 20 % en F17636 (m/m) (soit $\Phi^{F17636} = 0,149$), est stocké à 25°C, il se trouve au-dessous de la courbe de miscibilité ce qui signifie qu'il se situe dans la zone de démélange. En effet, à 25°C, la miscibilité du F17636 dans le Soluplus® donnée par cette courbe est d'environ 8 % (v/v).

La droite formée par les transitions vitreuses théoriques permet également de définir les conditions de stockage. En effet à 25°C, la température de stockage est située presque 50°C sous la T_g de cet extrudat, qui se situe aux environs de 72°C. Bien qu'instable selon la courbe de miscibilité, il pourrait être donc tout de même être suffisamment stable d'un point de vue cinétique, pour que les composants restent mélangés sur la période d'utilisation pharmaceutique du produit.

Néanmoins, il faut également tenir compte du fait que le Soluplus® est hygroscopique. L'eau étant un plastifiant, elle peut abaisser la T_g du système et ainsi le déstabiliser provoquant un démélange et une cristallisation du principe actif. La diminution de la température de transition vitreuse du système suit généralement la relation de Fox (Qian, Huang, & Hussain, 2010), définie dans l'Équation 35 :

$$\frac{1}{T_g} = \frac{1 - \omega^{eau}}{T_g^{mél}} + \frac{\omega^{eau}}{T_g^{eau}}$$

Équation 35 : Relation de Fox

Avec:

- $T_g^{mél}$ la température de transition vitreuse du mélange (72°C soit 345,15 K)
- T_g^{eau} la température de transition vitreuse de l'eau (-137°C soit 136,15 K) (Qian, Huang, & Hussain, 2010)
- ω^{eau} la fraction massique d'eau dans le mélange (0,029 dans notre cas)

Après extrusion, la teneur en eau mesurée pour la formule contenant 14,8 % de F17636 (v/v) est de 2,9 %. La valeur de la T_g théorique alors calculée pour la formule hydratée est de l'ordre de 57°C. Cette présence d'eau entraîne donc une importante chute de la température de transition vitreuse de l'extrudat si bien que le risque de démixtion devient beaucoup plus important à 25°C.

En conclusion, la T_g mesurée après analyse, même si elle est unique, ne donne qu'une information à l'instant t sur l'état de miscibilité du système et ne permet pas de prédire sa stabilité sur le long terme, définie de manière plus fiable par la courbe de miscibilité.

CONCLUSION DE LA PARTIE PREDICTION

Les méthodes permettant d'estimer la miscibilité entre les deux composants principaux de la dispersion solide (matrice et principe actif) sont primordiales. En effet, elles peuvent permettre d'éviter des manipulations coûteuses en temps et en matières premières. Elles permettent également de vérifier si le polymère choisi, en l'occurrence le Soluplus[®], est compatible avec le F17636.

Les paramètres de solubilité conduisent à une approche rapide, facile d'utilisation et avec très peu de données expérimentales pour comparer dans un temps restreint un grand nombre de matrices. Mais cette méthode est peu précise. Pour affiner les résultats, elle nécessite tout de même de générer quelques données expérimentales pour un résultat néanmoins incertain et potentiellement faux dans le cas de systèmes principes actifs / polymères. Ces paramètres permettent donc de faire un *screening* à grande échelle des matrices mais ne sont pas réellement un facteur de choix parfaitement discriminant.

Les essais de solubilités sont plus fiables et relativement simples à réaliser. Dans notre cas, ils montrent que le Soluplus[®] présente des interactions positives avec le principe actif et permet une amélioration de la solubilité beaucoup plus importante que d'autres polymères dont les paramètres de solubilité sont pourtant comparables. Ils ont également permis de constater que la concentration maximale de principe actif pouvant être dissoute augmente fortement avec l'amorphisation du principe actif, et de manière linéaire avec la concentration en polymère. Les essais décrits dans le paragraphe 3.2.2.2 montrent que, pour une même quantité de principe actif, plus la quantité associée de Soluplus[®] est grande, meilleure est la concentration maximale en F17636 atteinte comme cela a déjà été observé par certains auteurs (Sharma et al., 2013). C'est pourquoi une composition contenant 20 % de F17636 associée au Soluplus[®] a été privilégiée par rapport à une formule en contenant 50 %. En effet, bien qu'une concentration plus importante de principe actif dans la dispersion solide permette de limiter la taille de la forme pharmaceutique finale, une concentration de 20 % en principe actif reste acceptable, la dose journalière n'étant seulement que de 20 mg. De plus, diminuer la teneur en actif dans la dispersion solide permet d'augmenter la distance entre les molécules de F17636 dans la dispersion solide et devrait permettre ainsi d'améliorer sa stabilité en retardant la recristallisation. La concentration de 20 % dans le Soluplus[®] a donc été retenue.

L'étude thermodynamique montre que pour une dispersion solide contenant 20 % de F17636, le paramètre de Flory-Huggins χ est négatif à la température de fusion de l'actif (206°C) mais positif à température de stockage (25°C). Lors du refroidissement et stockage de la dispersion solide, un démélange est donc à prévoir, démélange confirmé par la courbe de miscibilité obtenue. Néanmoins, la température de stockage de 25°C se situe plus de 50°C en dessous de la température de transition vitreuse du principe actif, donc la stabilité du système pourrait être suffisante pour inhiber la cristallisation du F17636 le temps du stockage et de mise sur le marché.

La courbe de solubilité donne la température minimale d'extrusion pour chaque ratio principe actif / polymère. D'après la courbe obtenue, pour une composition contenant 20 % (m/m) de F17636, la température minimale à laquelle il faut chauffer pour que le principe actif soit dissous dans la matrice polymérique est de 160°C, hors limites cinétiques du procédé. Toutefois, le paramètre χ (qui évolue de manière linéaire par rapport à la température) devient positif, et donc défavorable au mélange, en dessous de 180°C.

Pour conclure, le Soluplus® apparait comme un choix adapté de polymère, car il a des interactions favorables avec le principe actif, comme confirmé par les essais de concentration maximale, et permet de former une solution solide amorphe à chaud comme confirmé par l'étude du paramètre de Flory-Huggins. Néanmoins, il serait préférable d'extruder la dispersion solide au-delà de 180°C, pour être compatible avec la température donnée par la courbe de solubilité et celle donnée par le paramètre de Flory-Huggins.

3.3 Étude des dispersions solides F17636 (20 %) – Soluplus®

3.3.1 Production par extrusion à chaud

3.3.1.1 Dispersions solides exploitées

3.3.1.1.1 Résultats sur le procédé d'extrusion

Identification		Paramètres de consigne			Paramètres de contrôle			
Lot	Sous lots	Température fourreau (°C)	Vitesse de vis (rpm)	Débit (kg.h ⁻¹)	Couple mesuré (%)	Pression filière (bar)	Température du produit à sa sortie (°C)	Aspect visuel
CFL003T	CFL003T1	185	50	0,5	24 à 27	1	-	Transparent
	CFL003T2	185	250	0,5	40	2	-	Transparent
	CFL003T3	185	50	1,5	27	2	186	Bulleux
	CFL003T4	185	250	1,5	36 à 37	2	190	Bulleux
	CFL003T5	175	50	0,5	27 à 29	2	177	Transparent
	CFL003T6	165	50	0,5	30 à 34	1 à 2	-	Opaque
	CFL003T7	165	250	0,5	39 à 42	2	168	Transparent
	CFL003T9	165	50	1,5	29 à 31	3	-	Bulleux
CFL003T8	165	250	1,5	43 à 48	4	170	Transparent	
CFL005T	-	185	50	0,5	-	-	-	Bulleux

Tableau 42 : Résultats des essais d'extrusion sur les lots CFL003T et CFL005T

Le lot CFL003T a été extrudé sur une série de manipulation au cours de laquelle 2 vitesses de vis, 2 débits et 2 températures de fourreau ont été étudiés (avec un essai à température intermédiaire en cas de blocage de l'extrudeuse). Parmi ce lot CFL003T, 4 sous lots d'extrudats sont broyés et analysés :

- Le sous lot **CFL003T1**, qui est transparent, non opalescent et sans bulles. Il servira de jonc qualifié de "correct" de référence,
- Le sous lot **CFL003T3**, qui est tellement bulleux qu'il est impossible de voir s'il est transparent ou opaque,
- Le sous lot **CFL003T6**, qui est très opaque et légèrement opalescent, sans bulles. Il servira de jonc qualifié de "non correct" de référence,
- Le sous lot **CFL003T7**, qui est transparent et sans bulles, bien qu'extrudé à plus basse température.

Le lot CFL005T a également été broyé avant d'être utilisé dans les études de biodisponibilité *in vivo* et les études de stabilité.

3.3.1.1.2 Granulométrie (Morphologi G2)

	Particules comptées	Moyenne (µm)	D _v 10% (µm)	D _v 50% (µm)	D _v 90% (µm)
CFL003T1	3593	263,5	140,7	266,9	353,5
CFL003T3	7394	229,0	101,8	223,8	336,9
CFL003T6	7844	237,5	134,9	235,8	346,3
CFL003T7	6936	222,3	116,9	213,1	342,1
CFL005T	50300	217,8	74,24	214,4	367,8

Tableau 43 : Granulométrie des lots CFL003T et CFL005T

Les résultats de granulométrie des extrudats broyés à partir du lot CFL003T sont similaires avec des valeurs comprises entre 100 µm et 350 µm environ (voir Figure 94, Figure 95, Figure 96, Figure 97 et Figure 98 en Annexe 4). En effet, les paramètres de granulométrie observés varient peu entre eux.

Le lot CFL005T a une granulométrie comparable au lot CFL003T, avec tout de même un D_v 10% abaissé. Cela signifie que, si son étalement est à peu près similaire au lot CFL003T, il contient toutefois plus de particules fines.

3.3.1.1.3 Circularité

	Particules comptées	Moyenne	C _n 10%	C _n 50%	C _n 90%
CFL003T1	3593	0,782	0,624	0,800	0,905
CFL003T3	7394	0,776	0,626	0,793	0,895
CFL003T6	7844	0,776	0,631	0,790	0,895
CFL003T7	6936	0,777	0,647	0,792	0,882
CFL005T	50300	0,805	0,660	0,819	0,925

Tableau 44 : Mesure de circularité des lots CFL003T et CFL005T

La forme des particules des différents extrudats broyés du lot CFL003T est également comparable. Les particules du lot CFL005T ont des paramètres C_n légèrement augmentés par rapport à celles du lot CFL003T. Elles sont donc un peu plus sphériques mais devraient avoir une coulabilité similaire.

3.3.1.1.4 Dosage du principe actif

Lors de l'extrusion des lots CFL003T et CFL005T, des pré-mélanges F17636 (20 %) / Soluplus® ont été introduits dans la trémie. Or, le Soluplus® contient de l'eau, dont il n'a pas été tenu compte lors des pesées. Il est nécessaire de vérifier si cela a beaucoup modifié le ratio F17636 / Soluplus®. Pour cela, des solutions échantillon ont été réalisées dans les conditions décrites au chapitre 2.3.7.6.

	Masse d'échantillon (mg)	Concentration en F17636 mesurée (µg.ml ⁻¹)	Teneur en F17636 (% m/m)	Teneur moyenne (%)
CFL003T1	55,09	11,23	20,39	20,1 ± 0,3
	53,67	10,78	20,08	
	51,09	10,10	19,76	
CFL003T3	59,00	12,13	20,56	20,0 ± 0,6
	54,32	10,94	20,15	
	54,86	10,64	19,39	
CFL003T6	60,82	10,70	17,59	17,5 ± 0,2
	56,97	9,85	17,28	
	60,43	10,56	17,48	
CFL003T7	53,63	9,55	17,80	17,5 ± 0,2
	52,95	9,19	17,36	
	57,88	10,09	17,43	
CFL005T	65,83	12,30	18,68	18,8 ± 0,4
	55,35	10,67	19,29	
	51,03	9,46	18,55	

Tableau 45 : Dosage du F17636 dans les lots CFL003T et CFL005T

Le pourcentage plus faible des sous lots CFL003T6 et CFL003T7 (17,5 % au lieu de 20 %) peut être lié à une erreur dans la réalisation du pré-mélange, une dégradation du principe actif, ou au fait que ces échantillons ont été extrudés en fin de manipulation.

Si le pré-mélange n'avait pas été correctement réalisé, les lots précédents auraient aussi été impactés. Un dosage du principe actif dans le pré-mélange aurait été tout de même utile, mais est malheureusement impossible, la totalité ayant été extrudé. L'effet "fin de trémie" provient du fait qu'en fin de manipulation, la trémie est moins pleine, favorisant un démélange par adhésion du principe actif à ses parois. Quant à une éventuelle dégradation du principe actif, ceci est peu cohérent dans la mesure où ce sont les lots extrudés à plus basse température qui sont concernés, mais un dosage des produits de dégradation du principe actif s'avère nécessaire.

La teneur en principe actif dans le lot CFL005T est également un peu plus faible qu'attendu.

3.3.1.1.5 Dosage des produits de dégradation du F17636

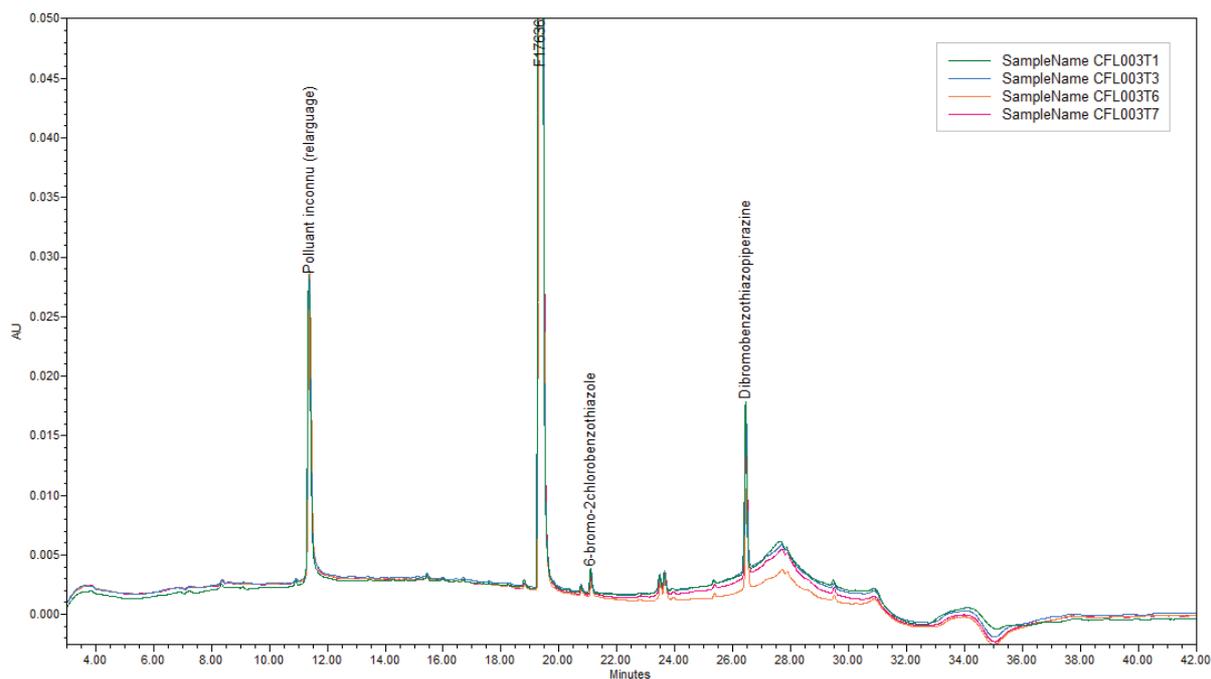


Figure 53 : Analyse HPLC des échantillons du lot CFL003T

Une analyse en HPLC des différents lots (Figure 53) n'a pas permis de mettre en évidence de différence. Ils présentent les mêmes produits de dégradation et dans des quantités à peu près équivalentes. Une dégradation du F17636 ne permet donc pas d'expliquer le sous-dosage observé dans les sous-lots CFL003T6 et CFL003T7.

Au cours des analyses, un pic inconnu apparaît à 11,46 minutes, également retrouvé sur les blancs contenant uniquement de l'acétonitrile ou acétonitrile et DMAc.

Une analyse HPLC couplée à un spectromètre de masse n'a pas permis de détecter d'éventuels produits de dégradation supplémentaires dans les lots CFL003T6 et CFL003T7 qui seraient responsables du sous dosage en F17636 (voir Annexe 4 et Annexe 5).

3.3.1.2 Propriétés physico-chimiques

Différentes analyses ont été faites sur 4 sous lots du lot CFL003T, afin de voir si les différences visuelles observées sur les extrudats sont représentatives d'une différence de propriétés physico-chimiques.

3.3.1.2.1 Teneur en eau

	CFL003T1		CFL003T3		CFL003T6		CFL003T7	
Masse d'échantillon (mg)	40,70	40,96	37,01	35,12	40,14	38,61	33,42	35,08
Teneur en eau mesurées (%)	5,42	5,63	4,64	4,39	7,44	6,79	6,60	6,82
Teneur en eau moyenne (%)	5,52		4,51		7,11		6,71	

Tableau 46 : Dosage de l'eau libre du lot CFL003T

La quantité d'eau résiduelle, mesurée à l'aide d'un appareil Karl Fisher, est plus importante dans les sous lots CFL003T6 et CFL003T7. Ceci vient du fait qu'à temps de séjour égal (débit identique entre les 4 lots), l'évaporation d'eau n'est pas la même, les sous lots CFL003T6 et CFL003T7 ayant été extrudés à plus basse température. Les matières premières, notamment le Soluplus®, ont donc été moins bien "séchées" au cours du procédé d'extrusion.

3.3.1.2.2 Concentration maximale du F17636

Tous ces essais ont été réalisés en milieu gastrique (Annexe 1 :). Un premier essai a été réalisé selon la méthode décrite en 2.3.5, avec récupération des solutions sur filtre Acrodisc® 0,45 µm. Pour chaque sous lot étudié, 5 mesures ont été faites (Tableau 47).

	Concentrations maximales mesurées (mg.l ⁻¹)					Moyenne (mg.l ⁻¹)	Écart type (mg.l ⁻¹)
	Mesure 1	Mesure 2	Mesure 3	Mesure 4	Mesure 5		
CFL003T1	211,17	192,52	226,0	222,68	227,69	216,0	14,6
CFL003T3	203,13	192,16	236,40	222,96	222,71	215,5	17,6
CFL003T6	145,87	749,55	801,15	702,96	461,39	572,2	271,6
CFL003T7	891,45	936,38	951,76	801,06	501,11	816,3	185,7

Tableau 47 : Mesure des concentrations maximales dans le lot CFL003T (Acrodisc®) (37°C, milieu gastrique)

Les concentrations maximales obtenues pour les sous lots CFL003T6 et CFL003T7 sont bien plus élevées que celles obtenues pour les sous lots CFL003T1 et CFL003T3, et ces mesures sont très peu reproductibles (Figure 54).

Ceci peut s'expliquer par le fait que, lors de la manipulation, la filtration des sous lots CFL003T6 et CFL003T7 est très difficile, celle-ci pouvant aller jusqu'à l'éclatement de l'Acrodisc®. Si ces deux sous lots contiennent des cristaux de principe actif, ceux-ci pourraient être responsables de ce problème de filtration en bouchant les pores de l'Acrodisc® puis en provoquant sa rupture. Le filtre laisse donc passer du principe actif non dissous qui fausse les résultats HPLC. Il faut donc refaire l'analyse en changeant la méthode de filtration.

Un autre essai est alors réalisé. Pour cela, la suspension obtenue après une nuit de mise en contact est homogénéisée, et 1,3 ml de cette suspension sont mis à centrifuger 15 minutes à 19200 tours/minute. Les surnageants sont ensuite dilués au 1/100^{ème} et analysés en HPLC (Tableau 48).

	Concentrations maximales mesurées (mg.l ⁻¹)				Moyenne (mg.l ⁻¹)	Écart type (mg.l ⁻¹)
	Mesure 1	Mesure 2	Mesure 3	Mesure 4		
CFL003T1	191,79	217,77	191,57	201,08	200,55	12,30
CFL003T3	229,55	195,03	193,72	249,24	216,89	27,21
CFL003T6	205,83	201,98	213,81	231,26	213,22	13,00
CFL003T7	209,73	211,04	214,34	225,50	215,15	7,17

Tableau 48 : Mesure des solubilités dans le lot CFL003T (centrifugation) (37°C, milieu gastrique)

Les valeurs obtenues par cette méthode sont reproductibles, avec de plus faibles écarts-types (Figure 54). Cette méthode est donc à privilégier par rapport à celle utilisant l'Acrodisc® 0,45 µm.

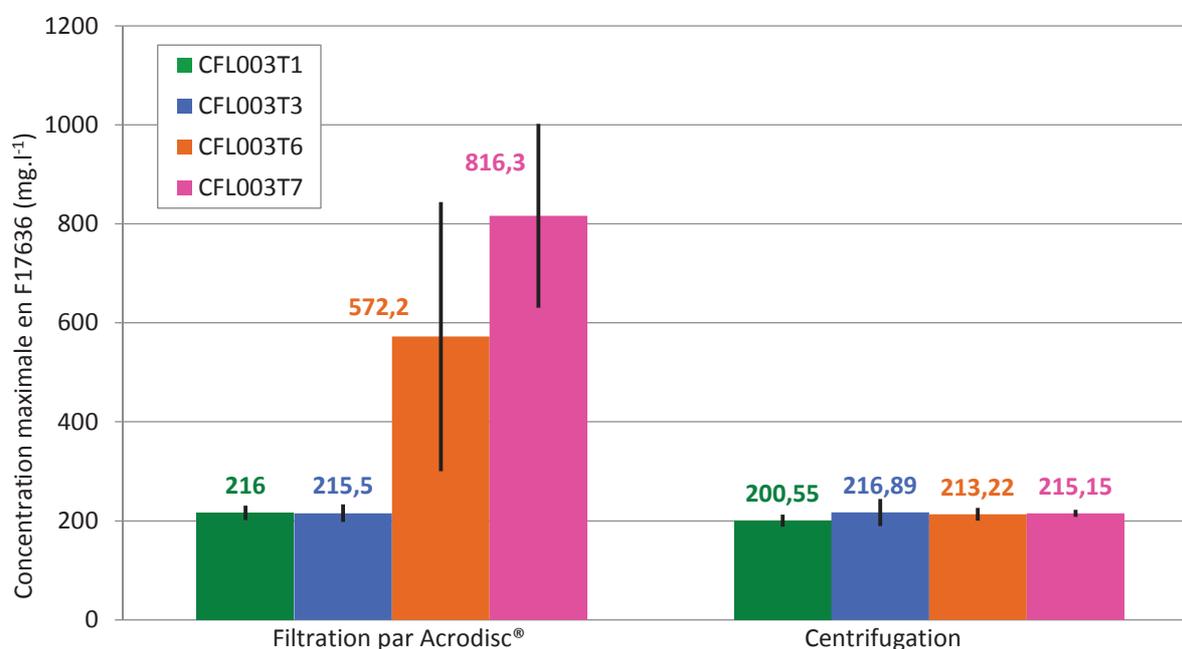


Figure 54 : Solubilités (37°C, milieu gastrique) du lot CFL003T (moyennes et écarts-types) en fonction de la méthode de récupération des solutions utilisée.

Cette analyse montre que l'aspect visuel des joncs n'est pas corrélé à une différence de solubilité en milieu gastrique. Mais elle nous permet de supposer que les sous lots CFL003T6 et CFL003T7 sont différents des échantillons CFL003T1 et CFL003T3. Les différents comportements lors des filtrations laissent penser que les sous lots CFL003T6 et CFL003T7 contiennent des particules solides dures (peut-être des cristaux) que l'on ne retrouve pas dans les sous lots CFL003T1 et CFL003T3.

Au vu des résultats observés pour les sous lots étudiés du lot CFL003T, la méthode de filtration par Acrodisc® reste valable pour les solutions solides (comme dans le cas des sous lots CFL003T1 et CFL003T3) mais pas pour les dispersions solides (comme dans le cas des sous lots CFL003T6 et CFL003T7) ou les mélanges physiques contenant de grosses particules susceptibles de faire éclater les pores du filtre, ce qui peut expliquer la répartition des résultats autour de la droite de tendance dans le chapitre 3.2.2.

3.3.1.2.3 Cinétique de dissolution du F17636

Les analyses de cinétique de dissolution des 4 sous lots sont présentées en Figure 55.

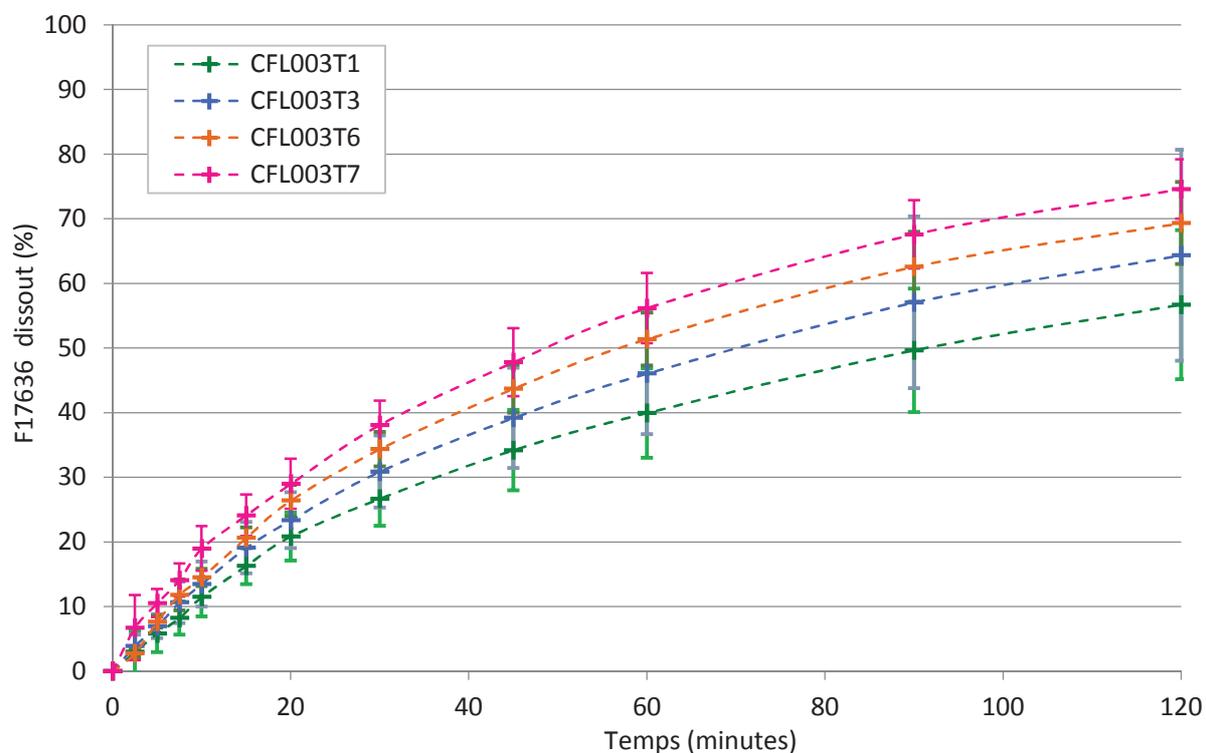


Figure 55 : Cinétique de dissolution du lot CFL003T (37°C, milieu gastrique) (valeurs moyennes et écart-types sur 3 analyses)

Les cinétiques de dissolution ne montrent pas de différence significative. Après 2 h, 66 ± 11 % du principe actif est dissous. S'il reste du principe actif cristallin dans les extrudats, alors la quantité de cristaux est suffisamment faible pour ne pas influencer sur la cinétique de dissolution de l'extrudat sur 2 h.

3.3.1.2.4 Analyse en DSC modulée

L'analyse de la solubilité laisse supposer la présence de F17636 cristallin dans les sous lots CFL003T6 et CFL003T7 qui n'aurait pas été amorphisé pendant le procédé d'extrusion, à cause de la température insuffisante du fourreau.

	T _g (°C)	Endotherme de départ d'eau	Endotherme de fusion
CFL003T1	38,51	Présent	Absent
CFL003T3	40,87	Présent	Absent
CFL003T6	37,82	Présent	Absent
CFL003T7	45,12	Présent	Absent

Tableau 49 : Résultats mDSC du lot CFL003T

Tous les sous lots présentent une température de transition vitreuse assez basse (environ 40°C). Ceci est lié à la présence d'eau dans les échantillons qui agit comme un plastifiant et abaisse la T_g, favorisant la recristallisation du principe actif.

Cependant, la DSC modulée ne permet pas de détecter de principe actif cristallin dans les échantillons. Cela peut être dû au fait que soit les amas ayant bloqué les pores des filtres ne sont pas de nature cristalline, soit que les cristaux existants sont trop petits pour être détectés par cette méthode d'analyse. Une analyse aux rayons X est donc nécessaire.

3.3.1.2.5 Analyse RX

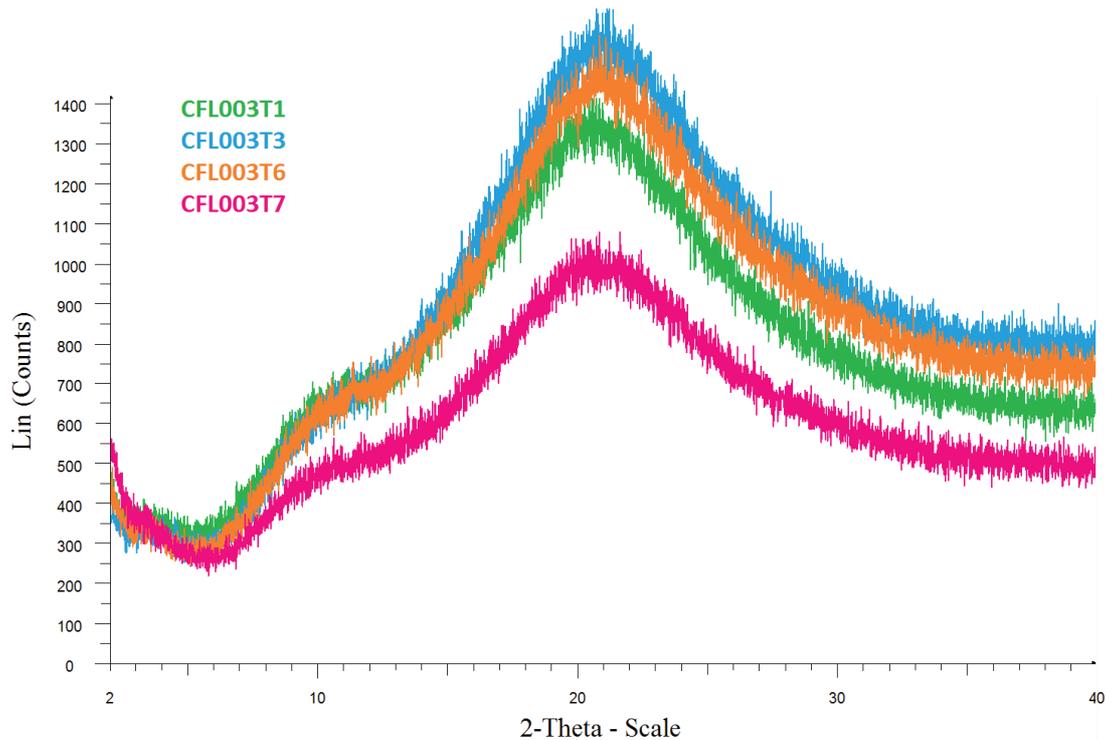


Figure 56 : Analyse aux rayons X du lot CFL003T

L'analyse aux rayons X (Figure 56) ne permet pas non plus de détecter la présence de cristaux dans les échantillons, peut-être parce que la méthode d'analyse utilisée n'est pas assez sensible. La dernière solution consiste à regarder directement les échantillons au microscope optique à lumière polarisée afin de voir directement s'il y a des agglomérats.

3.3.1.2.6 Observation au microscope optique à lumière polarisée

Les joncs et les broyats ont été observés, car le broyage a pu modifier l'état solide du F17636 en produisant des échauffements locaux. Les broyats ne présentant pas de différence après observation, seules les photos des joncs sont présentées.

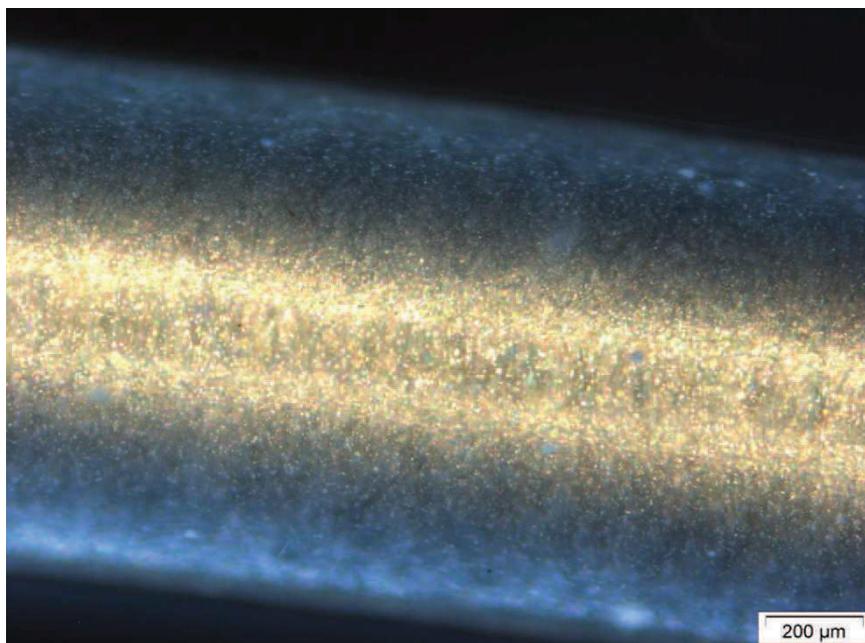


Figure 57 : Analyse au microscope optique à lumière polarisée d'un jonc du sous lot CFL003T6

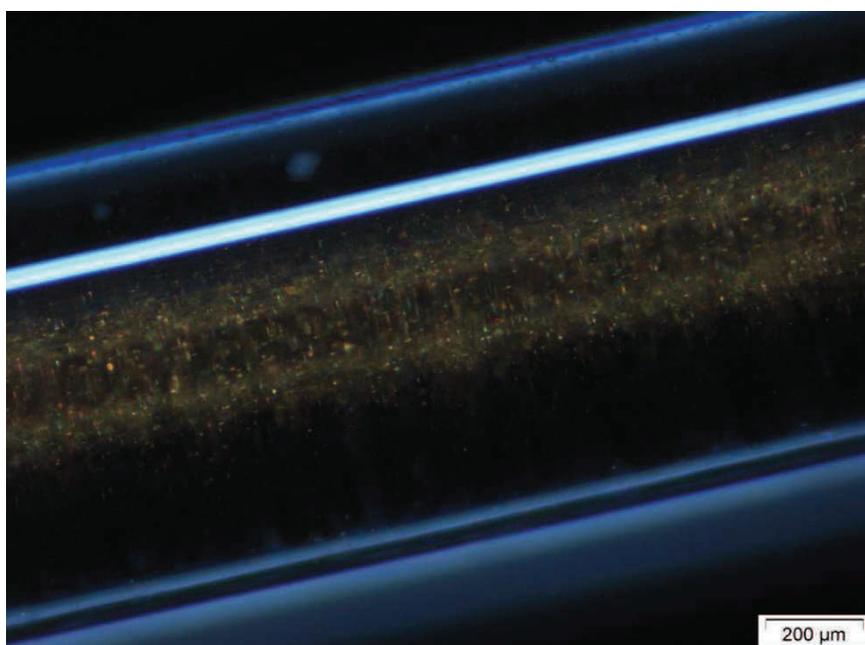


Figure 58 : Analyse au microscope optique à lumière polarisée d'un jonc du sous lot CFL003T7

Les sous lots CFL003T1 et CFL003T3 montrent des joncs uniformes, sans particules apparentes. Par contre, les sous lots CFL003T6 et CFL003T7 contiennent des particules qui apparaissent brillantes lorsqu'elles sont observées sous polarisateur (Figure 57 et Figure 58). Cela semble donc confirmer la présence de cristaux évoquée précédemment.

3.3.1.2.7 Observation au microscope électronique à balayage

L'observation du sous lot CFL003T1 (Figure 59) montre, comme lors de l'observation au microscope optique à lumière polarisée, une structure homogène, sans pores ni agglomérats.

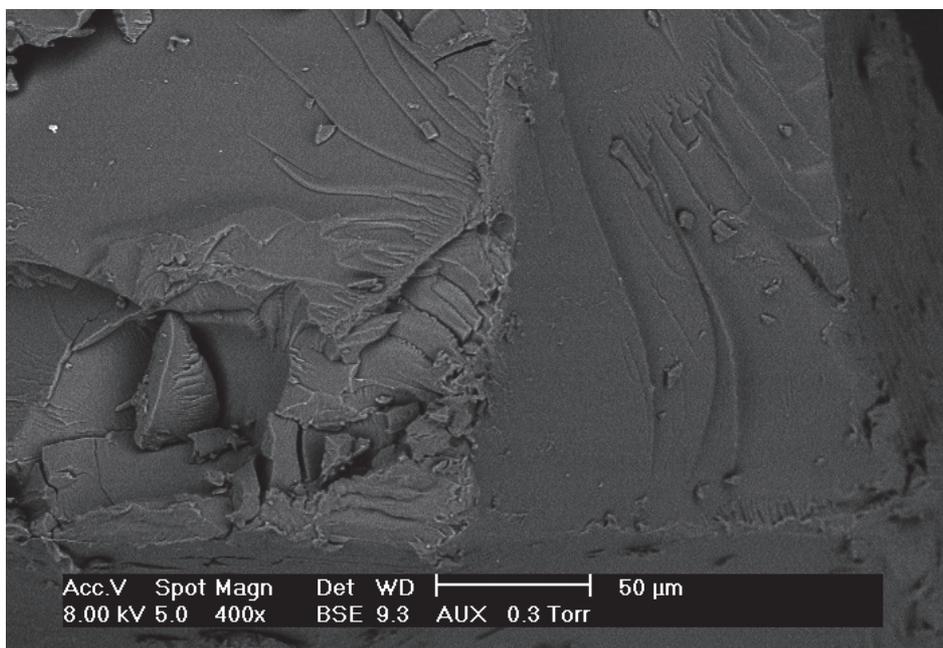


Figure 59 : Analyse au MEB du sous lot CFL003T1

L'observation du sous lot CFL003T3 (Figure 60) montre une structure homogène avec quelques pores, restes de bulles produites lors de l'extrusion.

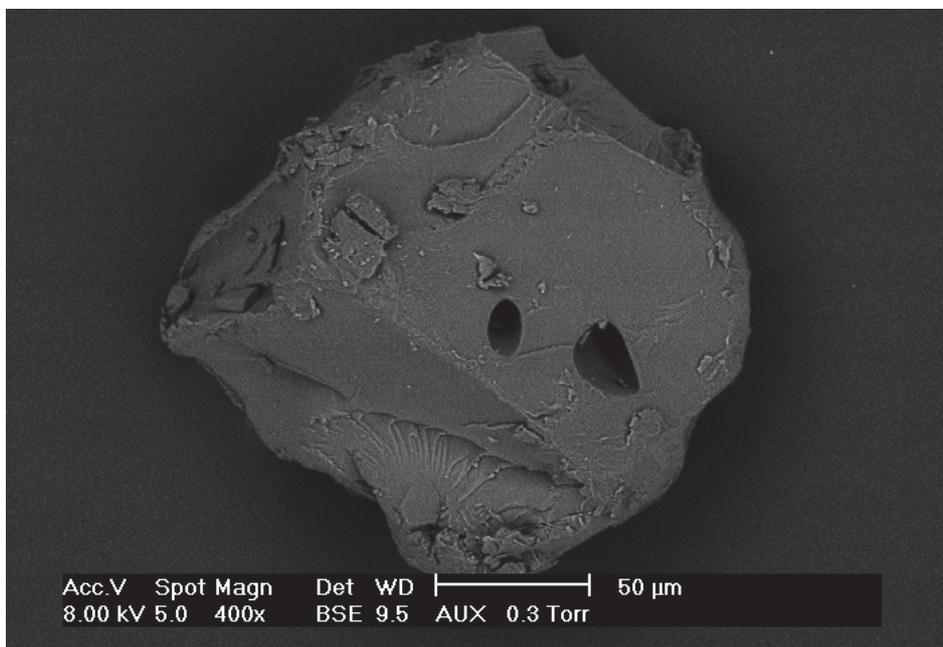


Figure 60 : Analyse au MEB du sous lot CFL003T3

L'observation des sous lots CFL003T6 et CFL003T7 (Figure 61 et Figure 62) montre la présence de nombreux agglomérats solides de couleur blanche au milieu de l'extrudat gris.

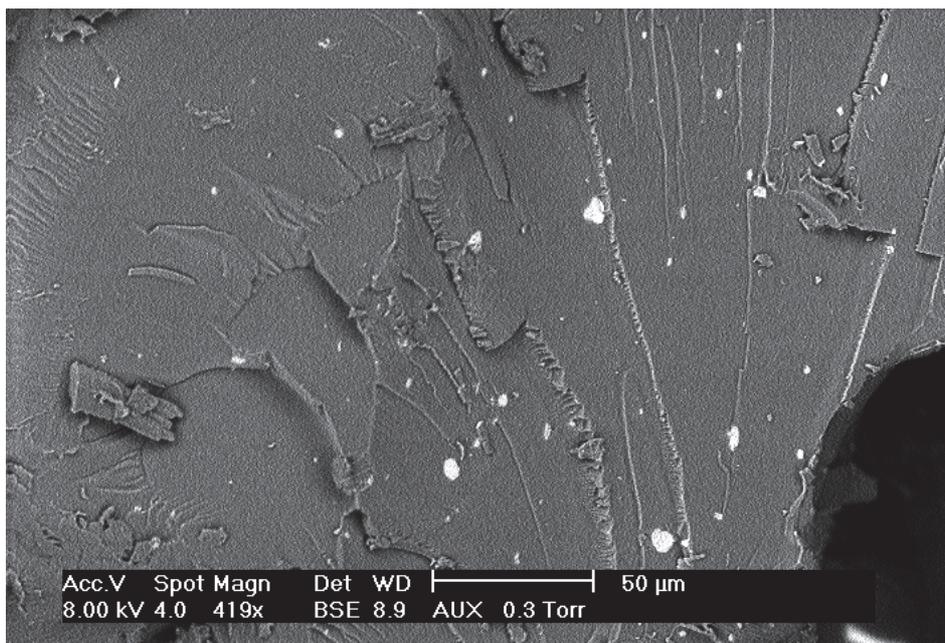


Figure 61 : Analyse au MEB du sous lot CFL003T6

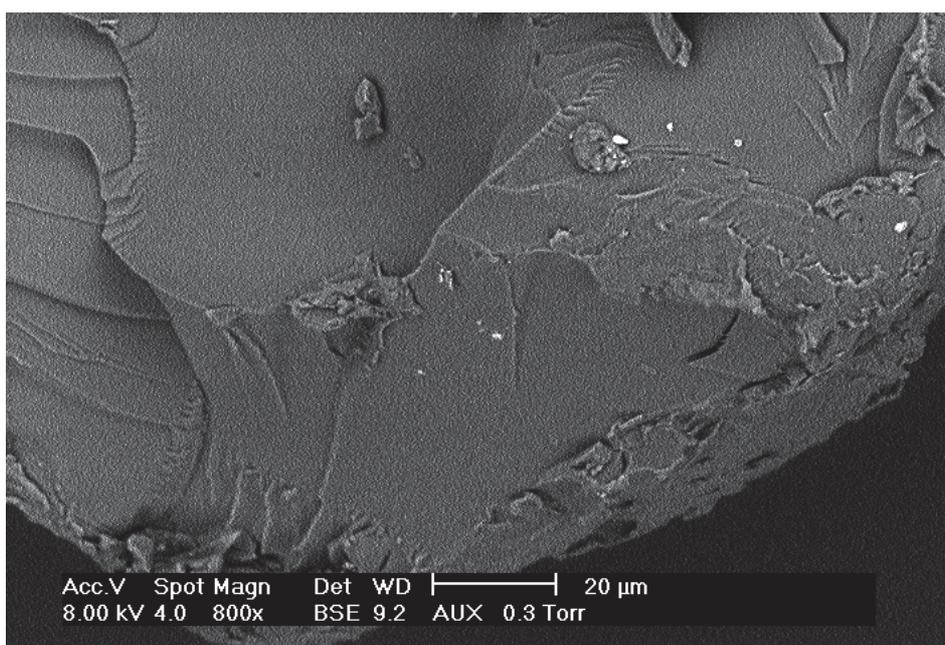


Figure 62 : Analyse au MEB du sous lot CFL003T7

La couleur des échantillons (niveau de gris) est fonction du nombre atomique moyen des atomes présents dans la région observée. D'après la couleur des agglomérats, ceux-ci seraient constitués de principe actif. En effet, le F17636 contenant un brome, il apparaît beaucoup plus clair que le Soluplus® qui ne contient que du carbone, de l'oxygène, de l'hydrogène et de l'azote.

En raison d'un problème technique, il n'a pas été possible de faire une analyse chimique des zones blanches pour en connaître la composition. Une analyse en microscopie Raman est réalisée afin de tenter de connaître la composition chimique de ces agglomérats.

3.3.1.2.8 Analyse RAMAN

Après analyse Raman les échantillons ne montrent pas de différence de composition (Figure 63). Par rapport au spectre du Soluplus pur, trois bandes supplémentaires sont visibles (encadrées en rouge sur la Figure 63), liées à la présence du F17636, qui émet des signaux RAMAN bien que cachés par sa fluorescence massive lorsque le principe actif est analysé pur. Ces bandes sont liées au groupement sulfonamide à 1200 cm^{-1} et à 3000 cm^{-1} , à des liaisons carbone-hydrogène et imine à 1400 cm^{-1} .

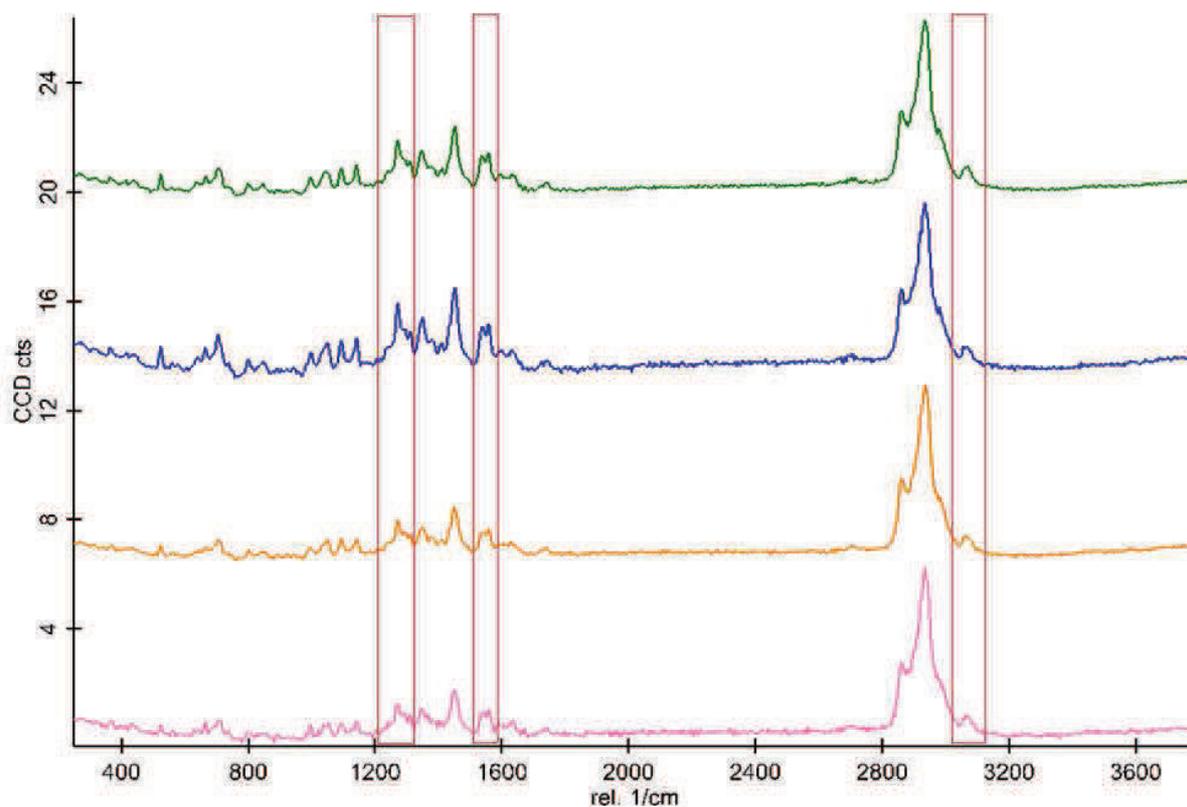


Figure 63 : Spectres RAMAN retraités (suppression de la fluorescence) obtenus pour l'analyse du lot CLF003T

L'homogénéité de l'échantillon est telle qu'il n'est pas possible en analyse Raman de détecter les deux composés séparément. Un seul spectre est identifié et correspond à un mélange des spectres des deux corps purs. Ceci a déjà été rencontré dans la littérature. En effet, [Kanaujia et al. \(2011\)](#) ont analysé par spectroscopie Raman des dispersions solides de kétoconazole dans de la PVP 17 ou PVP-VA64 et les spectres observés montrent des pics Raman combinés de principe actif et polymère. La méthode de cartographie Raman utilisée ne permet pas de séparer les spectres des composés purs à cause de la distribution homogène des deux composants dans la dispersion solide, malgré la présence d'agglomérats.

3.3.1.3 Étude *in vivo*

Le but de cette étude, réalisée par l'équipe ADMET du site Pierre Fabre Péraudel, est de vérifier que l'amélioration de la solubilité *in vitro* se traduit bien par une amélioration de la biodisponibilité *in vivo*. Les concentrations plasmatiques obtenues sont présentées dans le Tableau 50.

Temps de prélèvement après administration par voie orale (h)	F17636 cristallin micronisé		Extrudat broyé F17636 (20 %) - Soluplus	
	Concentration plasmatique moyenne en F17636 (ng.ml ⁻¹)	Écart type (ng.ml ⁻¹)	Concentration plasmatique moyenne en F17636 (ng.ml ⁻¹)	Écart type (ng.ml ⁻¹)
0,5	1743,33	353,46	5310	1096,71
2	1610	280,00	2883,33	280,42
4	1119,33	169,36	1771,67	859,45
6	364	71,63	1097,33	596,23

Tableau 50 : Concentrations plasmatiques en F17636 obtenues *in vivo* chez le rat

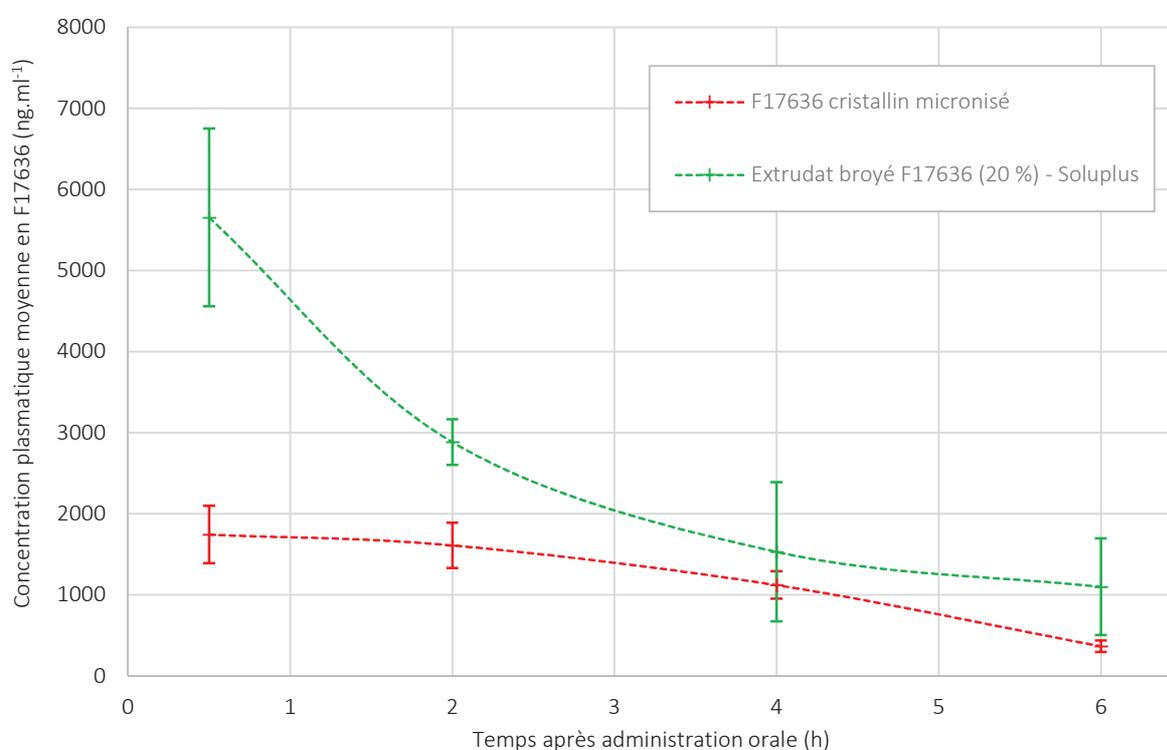


Figure 64 : Représentation des concentrations plasmatiques de F17636 obtenues en fonction du temps et de la formulation administrée

Après étude de l'évolution de la concentration plasmatique de F17636 pendant 6 h chez des rats (3 rats par point), il est observé que la formulation du F17636 avec du Soluplus® sous forme de dispersion solide (courbe verte Figure 64) améliore d'un facteur 3 sa biodisponibilité plasmatique après administration par voie orale, par rapport à l'administration de ce même principe actif micronisé, non formulé (courbe rouge Figure 64). Ceci permet donc de confirmer que l'amélioration de solubilité du F17636 formulé avec le Soluplus® constatée *in vitro* est retrouvée lors d'essais *in vivo* chez le rat. Il serait tout de même intéressant de refaire un essai de biodisponibilité *in vivo* avec un mélange physique F17636 (20 %) – Soluplus®, afin de voir dans quelle mesure la solution solide améliore ce paramètre.

3.3.1.4 Étude de la stabilité

Les analyses en DSC modulée laissent apparaître des endothermes, liés au départ d'eau, très importants qui perturbent le signal DSC faisant ainsi apparaître des aberrations sur les courbes et les rendant non exploitables. L'observation de la transition vitreuse pour suivre un vieillissement de la phase amorphe (relaxation au niveau de la T_g) ou un déphasage (apparition de 2 T_g) ne peut donc pas être faite. Seul le suivi de la recristallisation pourrait être réalisé grâce à cette méthode mais elle sera plutôt suivie par analyse aux rayons X car cette méthode est plus sensible.

Les analyses aux rayons X faites sur les échantillons stockés à -18°C , 5°C et $25^\circ\text{C}/60\% \text{ HR}$ aux différentes échéances ne montrent pas l'apparition de pics de diffraction entre T_0 et $T_0 + 7$ mois, signe que la recristallisation ne s'est pas encore amorcée dans ces conditions de stockage (spectres non montrés). En revanche, l'analyse RX faite sur les échantillons conservés à $40^\circ\text{C}/75\% \text{ HR}$ (Figure 66) laisse apparaître des pics de diffraction sur l'analyse effectuée à $T_0 + 7$ mois, signe que la cristallisation du F17636 dans l'extrudat s'est amorcée.

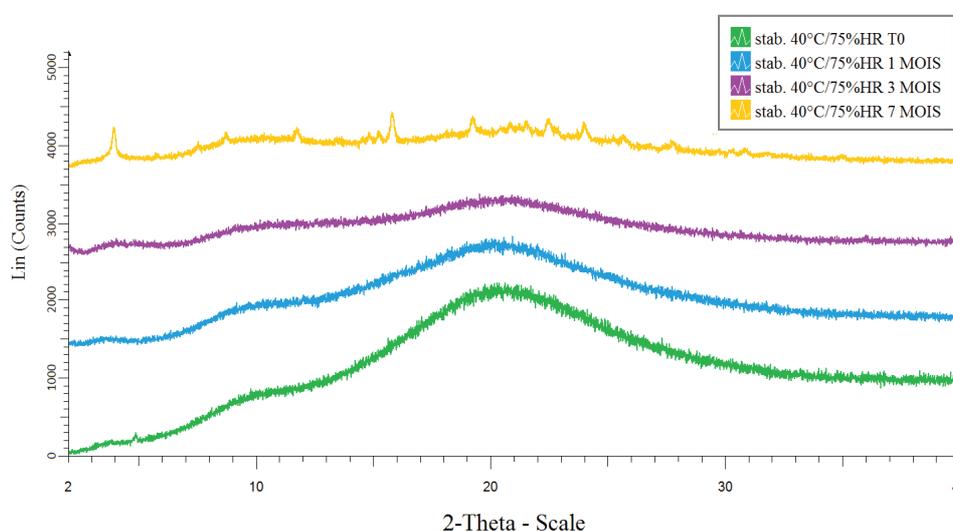


Figure 65 : Analyse RX des échantillons mis en stabilité à $40^\circ\text{C}/75\% \text{ HR}$

La recristallisation à 40°C s'est donc amorcée entre 3 et 7 mois de stabilité. Si on se réfère aux méthodes de prédictions de stabilité vues plus haut (chapitres 3.1.1.3.2 et 3.1.1.3.3), le principe actif pur aurait théoriquement commencé à recristalliser en moins d'un jour. On a donc bien une stabilisation de la forme amorphe du F17636 par cette formulation.

En parallèle, les échantillons ont été soumis à un dosage d'eau, le Soluplus® étant hygroscopique, afin de voir comment évolue cette teneur en fonction des conditions de stockage (Tableau 51).

	T0	T1	T3	T7
-18°C	1,64 %	1,54 %	1,66 %	1,70 %
5°C		1,53 %	2,01 %	2,69 %
$25^\circ\text{C} / 60\% \text{ HR}$		2,18 %	2,71 %	4,16 %
$40^\circ\text{C} / 75\% \text{ HR}$		2,69 %	4,27 %	5,61 %

Tableau 51 : Données de teneur en eau des échantillons mis en stabilité

Malgré un conditionnement théoriquement étanche, la teneur en eau des échantillons augmente. Plus l'humidité relative des conditions de stockage est importante, plus la teneur en eau de l'échantillon semble augmenter rapidement, comme montré par [Tian et al. \(2014\)](#).

3.3.2 Production par atomisation

L'extrusion ayant donné de bon résultats en terme d'amélioration de la solubilité et solubilisation du F17636, un essai en atomisation est effectué afin de voir si une dispersion solide contenant les mêmes composants mais produite par une autre méthode aboutit à des résultats comparables en terme de propriétés physico-chimiques.

3.3.2.1 Dispersions solides exploitées

Dans cette partie, sont atomisées une suspension de F17636 (10 % m/m de Soluplus® dans l'acétone (m/m)) qui constitue le lot CFL006T ; et une solution de F17636 (2,5 % m/m de Soluplus® dans l'acétone (m/m)) qui constitue le lot CFL007T, obtenue par dilutions successives.

	Masse F17636 (g)	Masse Soluplus (g)	Volume acétone (ml)	Durée de l'atomisation	Masse de poudre récupérée dans le cyclone (g)	Rendement (%)
CFL006T	7,50	30,02	300	21 min 30 s	18,1	48,4
CFL007T	1,82	7,54	386,1	51 min 35 s	6,7	71,3

Tableau 52 : Données d'atomisation des lots CFL006T et CFL007T

Remarque : Les poudres récupérées sont électrostatiques et très agglomérées, comme le principe actif non formulé, et s'associent pour former des petits amas sphériques.

3.3.2.2 Étude des propriétés des particules obtenues

3.3.2.2.1 Granulométrie (Morphologi G2)

	Particules comptées	Moyenne (μm)	D _v 10% (μm)	D _v 50% (μm)	D _v 90% (μm)
CFL006T	82637	10,17 μm	4,31 μm	9,08 μm	17,71 μm
CFL007T	378014	6,66 μm	3,89 μm	5,74 μm	9,48 μm

Tableau 53 : Granulométrie des lots CFL006T et CFL007T

Les particules obtenues sont de l'ordre d'une dizaine de micromètres (voir Figure 99 et Figure 100 en Annexe 4), soit beaucoup plus fines que celles obtenues en broyant les extrudats, qui variaient entre 100 et 350 μm .

3.3.2.2.2 Circularité

	Particules comptées	Moyenne	C _n 10%	C _n 50%	C _n 90%
CFL006T	82637	0,854	0,727	0,876	0,949
CFL007T	378014	0,869	0,739	0,892	0,962

Tableau 54 : Mesure de la circularité des lots CFL006T et CFL007T

Les particules atomisées sont de forme régulière (faible écart entre le C_n 10% et le C_n 90%) et presque rondes mais leur écoulement est gêné par les nombreuses forces d'agglomération qu'elles génèrent.

3.3.2.2.3 Dosage du principe actif

	Masse d'échantillon (mg)	Concentration en F17636 mesurée ($\mu\text{g}\cdot\text{ml}^{-1}$)	Teneur en F17636 (% m/m)	Teneur moyenne (%)
CFL006T	50,86	10,26	20,17	20,0 \pm 0,2
	51,27	10,21	19,91	
CFL007T	62,92	11,80	18,76	19,0 \pm 0,4
	68,18	13,17	19,32	

Tableau 55 : Dosage du F17636 dans les lots CFL006T et CFL007T

Le résultat de dosage en principe actif est conforme à celui attendu (20 %).

3.3.2.2.4 Concentration maximales en F17636

Les essais ont été faits sur des échantillons de 10 à 20 mg au lieu de 50 mg.

	Concentrations maximales mesurées ($\text{mg}\cdot\text{l}^{-1}$)			Moyenne ($\text{mg}\cdot\text{l}^{-1}$)	Écart type ($\text{mg}\cdot\text{l}^{-1}$)
	Mesure 1	Mesure 2	Mesure 3		
CFL006T	25,63	24,27	25,13	25,01	0,69
CFL007T	131,07	123,26	129,34	127,89	4,10

Tableau 56 : Concentrations maximales sur les lots produits en atomisation

Bien que leur composition soit identique à celle des extrudats étudiés précédemment, les lots obtenus par atomisation présentent une concentration maximale en F17636 dissous après une nuit de dissolution (Tableau 56) inférieure à celles obtenues après dissolution des extrudats dans les mêmes conditions (Tableau 48). 25 % du principe actif étant dissous, cette dissolution n'est pas limitée à cause de la prise d'essai plus faible. Ceci est plutôt lié à la faible mouillabilité des particules de la dispersion solide obtenue par atomisation. En effet, on remarque que les particules de ces échantillons, lorsqu'elles sont mises en contact avec le milieu de dissolution (milieu gastrique), ont tendance à s'agglomérer pour former une grosse sphère, réduisant ainsi la surface de contact entre la dispersion solide et l'eau et ralentissant la libération du principe actif depuis la formulation.

Le plateau de concentration maximum peut donc être décalé et survenir plus tard. La concentration maximale peut aussi être moins importante, car puisque la cinétique de libération est ralentie, le principe actif amorphisé recristallise avant que la concentration maximale possible grâce à ces dispersions solides ne soit atteinte. Idéalement, il aurait fallu refaire avec ces dispersions solides l'étude de l'évolution de la concentration dans les conditions du chapitre 3.2.2.2.2.

Le lot CFL006T présente des valeurs de concentrations maximales nettement inférieures à celles du lot CFL007T. Ceci peut être lié au fait qu'une suspension et non une solution a été atomisée pour ce lot. Il peut par conséquent rester des particules cristallines qui ont un mécanisme de dissolution différent, et qui pourront être détectées grâce à une analyse aux rayons X ou en DSC.

3.3.2.2.5 Analyse en DSC modulée

	T _g (°C)	Endotherme de départ d'eau	Endotherme de fusion
CFL006T	-	Absent	Absent
CFL007T	-	Absent	Absent

Tableau 57 : Résultats mDSC des lots CFL006T et CFL007T

Aucun endotherme associé au départ d'eau n'est visible en DSC. Les échantillons doivent donc contenir suffisamment peu d'eau pour que son évaporation ne soit pas détectable par cette méthode d'analyse. Une analyse par la méthode de Karl Fisher permet de quantifier exactement la quantité d'eau libre présente dans ces lots.

Aucun endotherme de fusion n'est non plus détecté par cette méthode d'analyse. Peut-être que s'il y a des cristaux, ceux-ci sont suffisamment petits ou trop peu nombreux pour générer un signal DSC suffisant. Une analyse aux RX permet de compléter cette observation.

De plus, les signaux correspondants aux températures de transition vitreuse sont trop faibles, et ne sont pas détectés dans ces conditions d'analyse.

3.3.2.2.6 Diffraction des rayons X

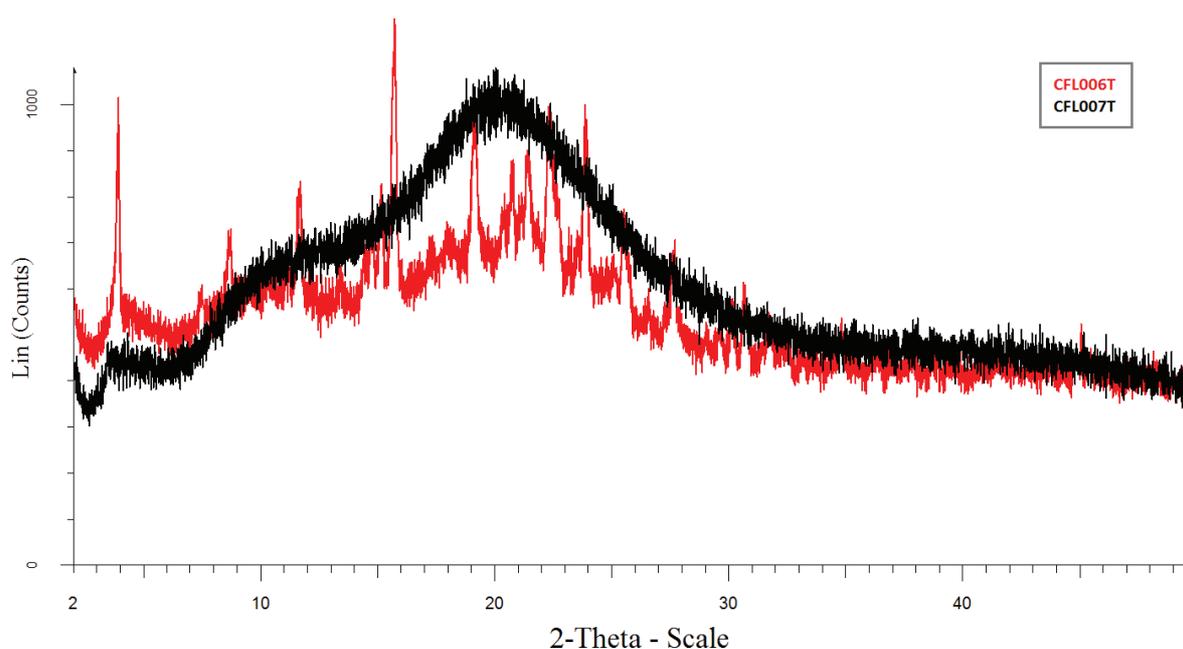


Figure 66 : Analyse RX des lots CFL006T et CFL007T

Comme supposé, le lot CFL006T contient encore des particules de F17636 cristallin, contrairement au lot CFL007T (Figure 66). Ceci vient du fait que pour le lot CFL006T, tout le principe actif n'a pas pu être dissous en raison d'une trop grande quantité de produit dans trop peu de solvant. Ces cristaux se retrouvent donc dans la dispersion solide après atomisation.

Par contre, tout le principe actif ayant été dissous lors de la préparation de la solution d'atomisation du lot CFL007T, le séchage rapide lors de l'atomisation a permis d'amorphiser complètement le principe actif.

3.3.2.2.7 Analyse Raman

L'analyse Raman permet de visualiser la répartition de principe actif au sein de la matrice polymérique.

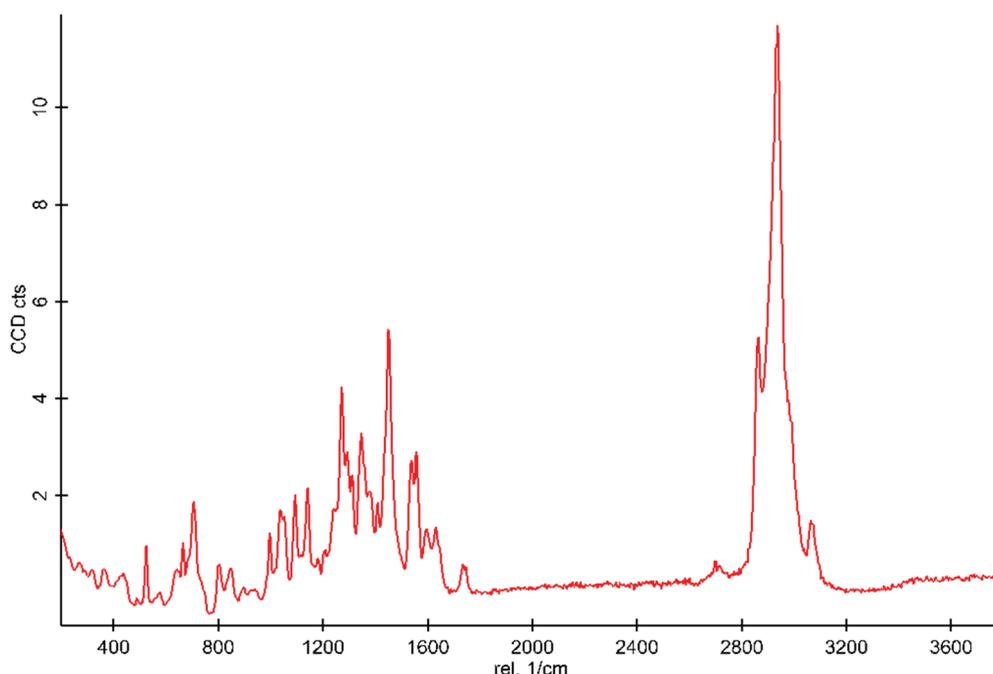


Figure 67 : Analyse Raman du lot CFL007T

Pour le lot CFL007T (Figure 67), le spectre obtenu est comparable à ceux obtenus lors de l'analyse des extrudats de même composition (Figure 63) et correspond au spectre du Soluplus® sur lequel des pics liés à la présence du principe actif apparaissent. La dispersion solide est donc homogène et constituée d'un mélange indissociable de F17636 et de Soluplus®.

L'analyse Raman du lot CFL006T laisse apparaître un artefact retrouvé systématiquement en tous points de l'échantillon et d'origine inconnue, rendant l'analyse non exploitable (spectre non présenté).

3.3.2.2.8 Solvants résiduels

	Teneur en eau (Karl Fisher)
CFL006T	1,48 %
CFL007T	1,59 %

Tableau 58 : Teneur en eau des lots CFL006T et CFL007T

Les lots produits par atomisation contiennent environ 1,5 % d'eau, soit près de trois fois moins que les dispersions solides produits par extrusion à chaud (4,5 à 7 %), ce qui explique l'absence d'endotherme d'évaporation sur les spectres DSC.

La teneur en acétone n'est, par contre, pas mesurable. En effet, la mesure se fait par RMN et la ligne de base au niveau du signal d'acétone est perturbée par la présence du Soluplus® ce qui empêche l'intégration du signal produit par l'acétone.

3.3.3 Comparaison des deux méthodes

Les technologies d'atomisation et d'extrusion à chaud sont basées sur des principes différents et produisent des dispersions solides dont les propriétés ne sont pas les mêmes comme montré dans le Tableau 59.

	Extrusion à chaud	Atomisation
Caractéristiques du procédé de fabrication		
	Fonctionnement en continu.	Fonctionnement par lots (nécessité de changer le récipient de collecte et de dégrasser le filtre).
	Procédé sans solvant.	Procédé avec solvants. De l'acétone en grandes quantités dans le cas du F17636 (non rentable à l'échelle industrielle).
Propriétés des particules obtenues		
	Nécessite une étape de broyage après production, avant de pouvoir être formulé (hors ajout d'excipient)	Produit des particules fines prêtes à être formulées (hors ajout d'excipient)
	Particules qui ne s'agglomèrent pas et ne sont pas électrostatiques	Particules qui s'agglomèrent beaucoup et sont très électrostatiques
	Bonne coulabilité	Mauvaise coulabilité
	Mouillables	Pas mouillables
	Nette amélioration de la solubilité du F17636 (facteur 175)	Amélioration de la solubilité du F17636 (facteur 100)
	Teneur en eau résiduelle élevée (5 à 7 %)	Teneur en eau résiduelle faible (1,5 %)
	La dispersion solide F17636 / Soluplus® obtenue peut être utilisée telle quelle.	La dispersion solide F17636 / Soluplus® obtenue doit être additionnée au moins de tensioactifs pour améliorer sa mouillabilité
Améliorations à faire sur le procédé tel qu'on l'a utilisé		
	Optimiser le profil de vis pour permettre une meilleure élimination des bulles de l'extrudat en cours de production	Modifier les paramètres opératoires pour obtenir des particules plus grosses, moins agglomérantes.

Tableau 59 : Comparaison des méthodes d'extrusion et d'atomisation appliquées au couple F17636 / Soluplus®

SYNTHESE DE LA PARTIE EXPERIMENTALE SUR LES DISPERSIONS SOLIDES

Il est retrouvé dans la littérature que l'aspect visuel des joncs est lié à la présence résiduelle ou non de principe actif sous forme cristalline (Albers, 2008). En effet, la présence d'agglomérats cristallins se traduit par un jonc qui n'est plus transparent mais opaque. Un des objectifs de cette partie expérimentale a été de vérifier cette affirmation dans le cas de notre système F17636 / Soluplus®. En effet, s'il reste des cristaux dans la dispersion solide, selon leur taille et quantité, ceux-ci peuvent avoir une influence sur plusieurs paramètres physico-chimiques comme la solubilité, la solubilisation ou la stabilité.

Dans les échantillons étudiés, l'aspect visuel opaque du sous lot CFL003T6 est lié à la présence d'agglomérats de principe actif dans la dispersion solide qui est donc une suspension solide. Les sous lots CFL003T1 et CFL003T3 sont visuellement transparents et ne contiennent pas d'agglomérats, ce sont donc des solutions solides. Le sous-lot CFL003T7 est un faux négatif. En effet, bien que visuellement transparent, il contient néanmoins des agglomérats de principe actif. Par contre, aucune analyse n'a pu confirmer l'état cristallin du F17636 dans les sous lots CFL003T6 et CFL003T7. Comme les solubilités et les cinétiques de dissolution sont semblables aux sous lots CFL003T1 et CFL003T3, il est probable que les agglomérats soient amorphes.

Une extrusion à 185°C permet d'obtenir des solutions solides tandis qu'une extrusion à 165°C ne permet d'obtenir que des suspensions solides. Donc, à température "basse", la température du fourreau n'est pas suffisante pour solubiliser totalement le F17636. Cependant, une augmentation de la vitesse de vis peut produire des échauffements locaux et, dans une certaine mesure, compenser cette diminution de température.

Si on se réfère à la courbe de solubilité (paragraphe 3.2.3.4), la température d'extrusion minimale doit être de 160°C contre 182°C d'après le facteur de Flory-Huggins χ (température en dessous de laquelle il devient positif et donc défavorable au mélange). Donc, le facteur χ semble plus fiable pour les équipements de grosse taille tel que le Pharma 16 d'après les résultats d'extrusion du lot CFL003T.

Les échantillons produits à plus basse température, en plus de contenir des agglomérats de principe actif, contiennent également plus d'eau résiduelle, ce qui abaisse la température de transition vitreuse du mélange obtenu. Ces deux facteurs combinés participent activement à une recristallisation plus rapide du F17636 contenu dans les suspensions solides CFL003T6 et CFL003T7.

L'autre question importante qui se pose est la suivante : est-ce que les solutions solides, telles qu'obtenues pour le lot CFL003T1, permettent effectivement une amélioration de la biodisponibilité. Des essais menés chez le rat ont montré une amélioration de la biodisponibilité d'un facteur 3 par rapport à l'administration de F17636 cristallin seul. Cette amélioration de la biodisponibilité correspond au but recherché.

La stabilité de cette composition a également été étudiée dans des flacons étanches, stockés dans quatre conditions différentes (-18°C ; 5°C ; 25°C/60%HR et 40°C/75% HR). Au bout de 7 mois, seul l'échantillon conservé à 40°C a commencé à recristalliser, et c'est également celui dont la teneur en eau a le plus augmenté.

Des dispersions solides ont également été produites en atomisation afin de comparer leurs propriétés physico-chimiques à celles des dispersions solides obtenues par extrusion à chaud.

Bien que leur composition soit identique, les propriétés des dispersions solides obtenues par atomisation sont très différentes de celles obtenues en extrusion à chaud. Les particules sont fines (5 à 20 μm), ont tendance à s'agglomérer et présentent une mauvaise coulabilité. Ces observations sont en adéquation avec ce qui a été précédemment observé dans la littérature et donc viendrait de la faible concentration en matières dans la solution atomisée.

Lors de l'étude expérimentale, il a bien été montré qu'atomiser une suspension de principe actif dans l'acétone, ne permet pas d'obtenir des solutions solides, bien que cela augmente la granulométrie des particules. Au contraire, des suspensions solides contenant du principe actif cristallin ont été obtenues, ce qui nuit à l'amélioration de solubilité et à la stabilité de la dispersion solide. Néanmoins, comme pour l'analyse des sous lots CFL003T, une analyse Raman ne permet pas de distinguer deux phases.

Malgré une mauvaise mouillabilité, la concentration maximale de F17636 dans le milieu gastrique Pharmacopée est améliorée, mais pas autant qu'avec les dispersions solides produites en extrusion à chaud.

Dans le cas du système F17636 / Soluplus[®], l'acétone ne permet pas d'atteindre une solution suffisamment concentrée en principe actif et les autres solvants utilisables sont des solvants chlorés qui ne sont pas utilisés en pharmacie. L'atomisation n'apparaît donc pas être un procédé rentable pour le F17636.

Finalement, pour produire les solutions solides F17636 – Soluplus[®], deux technologies ont été testées avec pour but de comparer leur procédé et les produits obtenus. Le procédé d'atomisation est moins avantageux dans le cas d'une transposition à l'échelle industrielle car il ne fonctionne pas en continu et utilise des solvants, contrairement au procédé d'extrusion. Toutefois, ce procédé est plus répandu dans l'industrie que l'extrusion à chaud et évite un gros investissement dans un équipement de taille industrielle. De plus, les particules produites par atomisation, dans les conditions que nous avons testées, ont des propriétés physico chimiques moins intéressantes que celles produites par extrusion à chaud même si celles-ci nécessitent un broyage après le procédé d'extrusion.

CONCLUSION GENERALE ET PERSPECTIVES

Ce travail a été inspiré par une étude préliminaire très prometteuse qui avait permis de réaliser par extrusion à chaud sur un équipement à l'échelle laboratoire, des joncs transparents avec une teneur en F17636 de 50 % dans une matrice de Soluplus®. Ce travail a ensuite donné lieu à un dépôt de brevet (voir le chapitre Publications). Les objectifs initiaux de ce travail de thèse étaient donc d'approfondir les moyens d'obtention des dispersions solides amorphes à base de F17636 et de Soluplus® à partir de la technologie d'extrusion à chaud à l'échelle pilote ainsi qu'à partir d'une technologie alternative telle que l'atomisation, et enfin d'étudier la stabilité des dispersions solides formées.

Bien qu'une forte charge en principe actif (50 %) soit possible, seulement 20 % ont été conservés dans la formule. Cette concentration est compatible avec une formule finale de dimension acceptable pour la voie orale. À partir de cette formulation, une amélioration significative de la solubilité du F17636 a pu être obtenue, permettant d'aboutir chez l'animal à une augmentation de la biodisponibilité d'un facteur 3. Par ailleurs, cette formulation s'avère stable après 7 mois de conservation à 25°C / 60 % HR. Par contre, en chaleur humide (40°C / 75 % HR), une amorce de recristallisation est observée. La méthode prédictive utilisée dans ce travail de thèse a, de plus, montré que pour obtenir un système stable à température ambiante, la teneur maximale en F17636 dans le Soluplus® ne devrait pas dépasser 8 % (en volume) soit presque moitié moins que la teneur initialement fixée. C'est donc un point d'alerte et un conditionnement étanche est donc à recommander pour ce type de formulation.

Par ailleurs, il a été possible d'expérimenter jusqu'au stade pilote le procédé d'extrusion à chaud et à l'échelle laboratoire le procédé d'atomisation. Leur étude comparative a permis de démontrer que le procédé d'extrusion présentait davantage d'intérêt dans le cadre de notre formulation. Ces premiers résultats sont très encourageants et permettent d'envisager de nombreuses perspectives de développement.

Des essais avec d'autres polymères par l'approche de concentration maximale puis thermodynamique pour les plus prometteurs sont également envisageables. L'objectif serait d'identifier d'après la courbe de miscibilité, un polymère pour une formulation d'une solution solide stable à 25°C avec une teneur plus importante de principe actif.

Des méthodes prédictives pourraient permettre de mettre au point, en fonction des résultats obtenus, un procédé d'extrusion à moindre température avec certains polymères, conduisant ainsi à une économie d'énergie lors du futur procédé de production industrielle. Ils permettraient également un gain de temps dans les essais d'extrusion en démarrant les essais de faisabilité directement aux températures déterminées à partir du paramètre de Flory-Huggins (température de changement de signe de χ).

Il serait également intéressant de comparer les données fournies par les méthodes prédictives utilisées dans cette thèse aux données expérimentales. Tout d'abord, du principe actif amorphe pourrait être stocké dans différentes conditions de température et d'humidité afin de comparer sa stabilité avec les données théoriques calculées. Ensuite des analyses DSC seraient utilisées pour étudier d'un point de vue théorique la relaxation de la phase amorphe d'une solution solide F17636 (20 %) – Soluplus® produite par extrusion à chaud, qui serait ensuite comparée aux résultats obtenus au cours d'études de stabilité menées en enceinte climatique.

Concernant la production de dispersion solide par atomisation, il serait intéressant d'optimiser le procédé de production en ajoutant des tensio-actifs dans la solution à atomiser afin d'améliorer la mouillabilité des particules et voir s'il est possible de retrouver les propriétés des solutions solides produites par extrusion à chaud. Idéalement, il aurait également fallu augmenter la concentration de principe actif dans le solvant pour augmenter la taille des particules et en réduire l'agglomération, mais les solvants permettant cette amélioration de solubilité ne pouvant pas être utilisés dans une éventuelle transposition d'échelle pour une commercialisation du médicament, cette étude n'a pas été réalisée. L'ajout d'agents anti-adhérent ou une granulation sèche de la solution solide formée pourrait être testée afin de réduire l'agglomération des particules.

Aujourd'hui, l'amélioration de la biodisponibilité des principes actifs est devenue un challenge quotidien pour les galénistes. Les dispersions solides ont montré qu'elles ont un énorme potentiel pour améliorer la solubilité et la solubilisation de composés insolubles et font désormais partie intégrante de l'arsenal du formulateur, avec notamment l'existence de méthodes prédictives capables de le guider efficacement.

Synthèse de brevets relatifs à l'extrusion à chaud

Nombre de brevets étudiés : 16 (Bi et al., 2013)(Boersen et al., 2013)(Brough et al., 2012)(Chatterji, Desai, et al., 2012) (Chatterji, Dong, et al., 2012)(Chen, Hui, Lee, Kurtulik, & Surapaneni, 2012) (Desai et al., 2010)(Diodone et al., 2011)(Leiminer et al., 2012)(Lulla & Malhotra, 2009)(McGinity & Schilling, 2010)(Sedmak et al., 2010)(Shared & Hughey, 2009)(Vickery et al., 2013) (Virendrakumarji & Bhushan, 2008)(Zeng & Eleuterius, 2009)

Mots clés : "Hot melt extrusion" ; "BCS class 2" ; "solubility enhancement"

4 revendications sont ressorties parmi ces brevets :

- un brevet où la teneur en principe actif (Rimonabant) atteint 90 % (en masse) (Virendrakumarji & Bhushan, 2008)
- Utilisation de la technologie d'extrusion à chaud pour réduire la taille des cristaux de principe actif : l'actif est dispersé dans la matrice sous forme amorphe, et la cristallisation est amorcée avant figeage par refroidissement de la matrice (Chatterji, Dong, et al., 2012)
- Deux brevets ont dans leurs revendications des données de stabilité et le pourcentage de principe actif amorphe dans la dispersion solide (Diodone et al., 2011) (Desai et al., 2010)
- Un brevet a dans ses revendications toute composition conduisant à certains résultats de dissolution (concentration à saturation et cinétique de dissolution) (Virendrakumarji & Bhushan, 2008)

-

Dépôt de brevet sur le composé F17636 en extrusion à chaud

Titre : Dispersion solide à base de dérivés d'hétéroarylsulfonamides à usage pharmaceutique

Numéro du dépôt : 14 61790

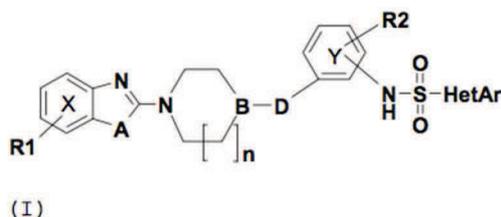
Déposé le : 04 décembre 2014

Déposant : PIERRE FABRE MEDICAMENT

Inventeurs : Camille FLANDINETTE – Bruno PAILLARD

Abrégé :

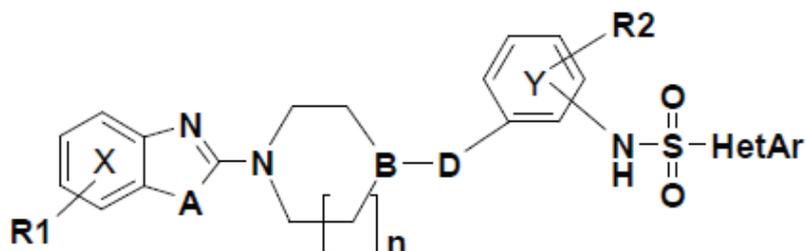
La présente invention a pour objet une dispersion solide comprenant de 1 à 70% en poids du poids total de la dispersion de composé de formule (I)



et de 30 à 99% en poids du poids total de la dispersion d'un ou plusieurs polymères sélectionnés dans le groupe comprenant : des polymères dérivés de la povidone, des dérivés acryliques, des dérivés cellulosiques et du copolymère de polyvinyle caprolactam.

REVENDEICATIONS

1. Dispersion solide obtenue par le principe d'extrusion à chaud comprenant de 1 à 70% en poids du poids total de la dispersion de composé de formule (I) suivante :



(I)

dans laquelle :

R1 représente un ou plusieurs substituants du noyau phényle X choisi (s) dans le groupe constitué par : hydrogène, halogène (tel que F, Cl, Br), trifluorométhyle, trifluorométhoxy, alkyle linéaire ou branché en C1-C4, et alkoxy linéaire ou branché en C1-C4,

n représente 0, 1 ou 2,

A représente l'oxygène ou le soufre,

D représente -C(=O)-, -CH2O- ou -O-,

B représente l'azote lorsque n=1 ou 2 et **D** représente -C(=O)-, ou alors **B** représente CH lorsque n=0 et **D** représente -CH2O- ou lorsque n=1 et **D** représente -O-,

R2 représente un hydrogène, un méthyle, un atome de fluor ou de chlore ou un méthoxy,

HetAr représente un groupement pyridyle ou quinolye éventuellement substitué par un groupement tel qu'alkyle linéaire ou branché en C1-C4, alkoxy linéaire ou branché en C1-C4, halogène (tel que F, Cl, Br), ou trifluorométhyle,

ainsi que leurs sels pharmaceutiquement acceptables,

et de 30 à 99% en poids du poids total de la dispersion d'un ou plusieurs polymères sélectionnés dans le groupe comprenant : des polymères dérivés de la povidone, des dérivés acryliques, des 30 dérivés cellulosiques et du copolymère de polyvinyle caprolactam.

2. Dispersion solide selon la revendication 1, comprenant de 5 à 60% en poids du poids total de la dispersion de composé de formule (I) et de 40 à 95% en poids du poids total de la dispersion d'un ou plusieurs polymères sélectionnés dans le groupe comprenant : des polymères dérivés de la povidone, des dérivés acryliques, des dérivés cellulosiques et du copolymère de polyvinyle caprolactam.

3. Dispersion solide selon la revendication 1, comprenant de 20 à 50% en poids du poids total de la dispersion de composé de formule (I) et de 50 à 80% en poids du poids total de la dispersion d'un ou plusieurs polymères sélectionnés dans le groupe comprenant : des polymères dérivés de la

povidone, des dérivés acryliques, des dérivés cellulosiques et du copolymère de polyvinyle caprolactam.

4. Dispersion solide selon l'une quelconque des revendications 1 à 3, caractérisée en ce que le composé est le N- (2-(4-(6-bromobenzo[d]thiazol-2-yl)pipérazine-1-carbonyl)phényl)pyridine-2-sulfonamide.

5. Dispersion solide selon l'une quelconque des revendications 1 à 4, caractérisée en ce que la dispersion est une dispersion solide amorphe.

6. Dispersion solide selon l'une quelconque des revendications 1 à 5, dans laquelle le polymère est un copolymère de polyvinyle caprolactam, polyvinyle acétate et polyéthylène glycol.

7. Dispersion solide selon l'une quelconque des revendications 1 à 6, caractérisée en ce qu'elle comprend en outre un ou plusieurs inhibiteurs de cristallisation.

8. Dispersion solide selon l'une quelconque des revendications 1 à 7, caractérisée en ce qu'elle est dénuée de solvant.

9. Procédé de fabrication d'une dispersion solide selon l'une des revendications 1 à 8 comprenant les étapes suivantes :

- introduction d'un composé de formule (I), d'au moins un polymère et d'au moins un excipient dans un cuiseur extrudeur équipé d'au moins une vis,
- malaxage et cuisson du mélange obtenu au sein du cuiseur extrudeur,
- extrusion du mélange cuit à travers une filière afin d'obtenir une dispersion solide.

10. Composition pharmaceutique comprenant une dispersion solide selon l'une des revendications 1 à 8 et au moins un excipient pharmaceutique acceptable.

11. Composition pharmaceutique selon la revendication 10, pour son utilisation en tant que médicament.

12. Composition pharmaceutique selon la revendication 11, pour son utilisation en tant que médicament pour la prévention et/ou le traitement de la fibrillation atriale.

RÉFÉRENCES

- Albers, J. (2008). *Hot-melt extrusion with poorly soluble drugs*. Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf. Retrieved from [http://docserv.uni-duesseldorf.de/servlets/DerivateServlet/Derivate-8678/Doktorarbeit Albers 070708.pdf](http://docserv.uni-duesseldorf.de/servlets/DerivateServlet/Derivate-8678/Doktorarbeit%20Albers%20070708.pdf)
- Alshahrani, S. M., Lu, W., Park, J. B., Morott, J. T., Alsulays, B. B., Majumdar, S., ... Repka, M. A. (2015). Stability-enhanced hot-melt extruded amorphous solid dispersions via combinations of Soluplus® and HPMCAS-HF. *AAPS PharmSciTech*, 16(4), 824–834.
- Ambike, A. A., Mahadik, K. R., & Paradkar, A. (2005). Spray-dried amorphous solid dispersions of simvastatin, a low Tg drug : In Vitro and in Vivo evaluations. *Pharmaceutical Research*, 22(6), 990–998. <http://doi.org/10.1007/s11095-005-4594-z>
- Amidon, G. L., Lennernäs, H., Shah, V. P., & Crison, J. R. (1995). A theoretical basis for a biopharmaceutic drug classification : The correlation of in vitro drug product dissolution and in vivo bioavailability. *Pharmaceutical Research*, 12(3), 413–420. <http://doi.org/10.1023/A:1016212804288>
- Andronis, V., Yoshioka, M., & Zografi, G. (1997). Effects of sorbed water on the crystallization of indomethacin from the amorphous state. *Journal of Pharmaceutical Sciences*, 86(3), 346–357. <http://doi.org/10.1021/js9602711>
- Baumgartner, R., Eitzlmayr, A., Matsko, N., Tetyczka, C., Khinast, J., & Roblegg, E. (2014). Nano-extrusion : A promising tool for continuous manufacturing of solid nano-formulations. *International Journal of Pharmaceutics*, 477(1-2), 1–11. <http://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2014.10.008>
- Becker, K., Salar-Behzadi, S., & Zimmer, A. (2015). Solvent-free melting techniques for the preparation of lipid-based solid oral formulations. *Pharmaceutical Research*, 32(5), 1519–1545. <http://doi.org/10.1007/s11095-015-1661-y>
- Bennett, R. C., Brough, C., Miller, D. A., O'Donnell, K. P., Keen, J. M., Hughey, J. R., ... McGinity, J. W. (2013). Preparation of amorphous solid dispersions by rotary evaporation and KinetiSol Dispersing : Approaches to enhance solubility of a poorly water-soluble gum extract. *Drug Development and Industrial Pharmacy*, 39(3), 1–16. <http://doi.org/10.3109/03639045.2013.866142>
- Bi, Y., Rahman, M. A., & Lester, J. D. (2013). Solid dispersion of poorly soluble compounds comprising crospovidone and at least one water-soluble polymer. Numéro de brevet : WO 2013/040187 A1. Retrieved from <http://www.freepatentsonline.com/WO2013040187A1.html>
- Bialleck, S., & Rein, H. (2011). Preparation of starch-based pellets by hot-melt extrusion. *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics*, 79(2), 440–448. <http://doi.org/10.1016/j.ejpb.2011.04.007>
- Boersen, N., Lee, W. Y., Hui, H. W., & Kurtulik, P. (2013). Formulations of cyclopropanecarboxylic acid {2-(1S)-1-(3-ethoxy-4-methoxy-phenyl)-2-methanesulfonyl-ethyl}-3-oxo-2,3-dihydro-1H-indol-4-yl}-amidecelgene corporation state of incorporation : Delaware. Numéro de brevet :

- WO 2013/040120 A1. Retrieved from
<http://www.freepatentsonline.com/WO2013040120A1.html>
- Boksa, K., Otte, A., & Pinal, R. (2014). Matrix-assisted cocrystallization : The simultaneous production and formulation of pharmaceutical cocrystals by hot-melt extrusion. *Journal of Pharmaceutical Sciences*, 103(9), 1–7. <http://doi.org/10.1002/jps.23983>
- Bowey, K., Swift, B. E., Flynn, L. E., & Neufeld, R. J. (2012). Characterization of biologically active insulin-loaded alginate microparticles prepared by spray drying. *Drug Development and Industrial Pharmacy*. <http://doi.org/10.3109/03639045.2012.662985>
- Breitenbach, J. (2002). Melt extrusion : From process to drug delivery technology. *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics*. [http://doi.org/10.1016/S0939-6411\(02\)00061-9](http://doi.org/10.1016/S0939-6411(02)00061-9)
- Briand, F., & Bassand, J.-P. (2002). Fibrillation atriale, avant-propos. *Rev Prat*, 52, 1293–1294. Retrieved from <http://www.besancon-cardio.org/cours/30-fibrillation-atriale.php>
- Brough, C., Williams 3rd, R. O., McGinity, J. W., & Miller, D. A. (2012). Pharmaceutical formulations of acetyl-11-keto-b-boswellic acid, diesidolylmethane, and curcumin for pharmaceutical applications. Numéro de brevet : WO 2012/116238 A1. Retrieved from <http://www.freepatentsonline.com/WO2012116238A1.html>
- Brouwers, J., Brewster, M. E., & Augustijns, P. (2009). Supersaturating drug delivery systems : The answer to solubility-limited oral bioavailability ? *Journal of Pharmaceutical Sciences*, 98(8), 2549–2572. <http://doi.org/10.1002/jps.21650>
- Bruce, C., Fegely, K. A., Rajabi-Siahboomi, A. R., & McGinity, J. W. (2007). Crystal growth formation in melt extrudates. *International Journal of Pharmaceutics*, 341(1-2), 162–172. <http://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2007.04.008>
- Bruce, C., Fegely, K. A., Rajabi-Siahboomi, A. R., & McGinity, J. W. (2010). Aqueous film coating to reduce recrystallization of guaifenesin from hot-melt extruded acrylic matrices. *Drug Development and Industrial Pharmacy*, 36(2), 218–226. <http://doi.org/10.3109/03639040903271277>
- Caron, V., Hu, Y., Tajber, L., Erxleben, A., Corrigan, O. I., McArdle, P., & Healy, A. M. (2013). Amorphous solid dispersions of sulfonamide/Soluplus® and sulfonamide/PVP prepared by ball milling. *AAPS PharmSciTech*, 14(1), 464–74. <http://doi.org/10.1208/s12249-013-9931-7>
- Chatterji, A., Desai, D., Miller, D. A., Sandhu, H. K., & Shah, N. H. (2012). Process for controlled crystallization of an active pharmaceutical ingredient from supercooled liquid state by hot melt extrusion. Numéro de brevet : WO 2012/110469 A1. Retrieved from <http://www.freepatentsonline.com/WO2012110469A1.html>
- Chatterji, A., Dong, Z., Sandhu, H. K., & Shah, N. H. (2012). Pharmaceutical compositions for poorly soluble drugs. Numéro de brevet : US 2012/0129898 A1. Retrieved from <http://www.freepatentsonline.com/y2012/0129898.html>
- Chawla, G., & Bansal, A. K. (2009). Molecular mobility and physical stability of amorphous irbesartan. *Scientia Pharmaceutica*. <http://doi.org/10.3797/scipharm.0806-09>

- Chen, C., Xie, X., Li, Y., Zhou, C., Song, Y., Yan, Z., & Yang, X. (2014). Influence of different polymers on crystallization tendency and dissolution behavior of cilnidipine in solid dispersions. *Drug Development and Industrial Pharmacy*, 40(4), 441–51. <http://doi.org/10.3109/03639045.2013.767825>
- Chen, M. J., Hui, H. W., Lee, T., Kurtulik, P., & Surapaneni, S. (2012). Oral dosage forms of cyclopropane carboxylic acid {2-[(1S)-1-(3-ethoxy-4-methoxy-phenyl)-2-methanesulfonyl-ethyl]-3-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-4-yl}-amide. Numéro de brevet : WO 2012/096859 A2. Retrieved from <http://www.freepatentsonline.com/WO2012096859A2.html>
- Crowley, M. M., Zhang, F., Repka, M. A., Thumma, S., Upadhye, S. B., Kumar, S., & McGinity, J. W. (2007). Pharmaceutical applications of hot-melt extrusion : Part I. *Drug Development and Industrial Pharmacy*, 33, 909–926. <http://doi.org/10.1080/03639040701498759>
- Deepak, K., & Harish, D. (2014). Recent patents and patented technology platforms for pharmaceutical taste masking. *Recent Patents on Drug Delivery & Formulation*, 8(1), 37–45.
- Desai, D., Diodone, R., Go, Z., Ibrahim, P. N., Iyer, R. M., Mair, H.-J., ... Wierschem, F. (2010). Compositions and uses thereof. Numéro de brevet : WO 2010/114928 A2. Retrieved from <http://www.freepatentsonline.com/WO2010114928A2.html>
- Dhirendra, K., Lewis, S., Udupa, N., & Atin, K. (2009). Solid dispersions : A review. *Pakistan Journal of Pharmaceutical Sciences*, 22(2), 234–246.
- Dictionnaire Vidal. (2015). Retrieved from <http://www.vidal.fr/>
- Dierickx, L., Remon, J. P., & Vervaet, C. (2013). Co-extrusion as manufacturing technique for multilayer mini-matrices with dual drug release. *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics*, 85(3 PART B), 1157–1163. <http://doi.org/10.1016/j.ejpb.2013.01.023>
- Dierickx, L., Saerens, L., Almeida, A., De Beer, T., Remon, J. P., & Vervaet, C. (2012). Co-extrusion as manufacturing technique for fixed-dose combination mini-matrices. *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics*, 81(3), 683–689. <http://doi.org/10.1016/j.ejpb.2012.03.018>
- Dierickx, L., Van Snick, B., Monteyne, T., De Beer, T., Remon, J. P., & Vervaet, C. (2014). Co-extruded solid solutions as immediate release fixed-dose combinations. *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics*, 88(2), 502–509. <http://doi.org/10.1016/j.ejpb.2014.06.010>
- Diodone, R., Lauper, S., Mair, H.-J., Pudewell, J., & Wierschem, F. (2011). Propane-1- sulfonic acid {3-[5-(4-chloro-phenyl)-1H-pyrrolo[2,3-B]pyridine-3-carbonyl]-2,4-difluoro-phenyl} -amide compositions and uses thereof. Numéro de brevet : WO 2011/057974 A1. Retrieved from <http://www.freepatentsonline.com/WO2011057974A1.html>
- Djuris, J., Nikolakakis, I., Ibric, S., Djuric, Z., & Kachrimanis, K. (2013). Preparation of carbamazepine-Soluplus® solid dispersions by hot-melt extrusion, and prediction of drug-polymer miscibility by thermodynamic model fitting. *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics*, 84(1), 228–237. <http://doi.org/10.1016/j.ejpb.2012.12.018>

- Djuris, J., Nikolakakis, I., Ibric, S., Djuric, Z., & Kachrimanis, K. (2014). Effect of composition in the development of carbamazepine hot-melt extruded solid dispersions by application of mixture experimental design. *Journal of Pharmacy and Pharmacology*, *66*(2), 232–243.
- Douroumis, D. (2012). *Hot-melt extrusion : Pharmaceutical applications* (Wiley).
- Duarte, I., Santos, J. L., Pinto, J. F., & Temtem, M. (2015). Screening methodologies for the development of spray-dried amorphous solid dispersions. *Pharmaceutical Research*, *32*, 222–237.
- Dukeck, R., Sieger, P., & Karmwar, P. (2013). Investigation and correlation of physical stability, dissolution behaviour and interaction parameter of amorphous solid dispersions of telmisartan : A drug development perspective. *European Journal of Pharmaceutical Sciences*, *49*(4), 723–731. <http://doi.org/10.1016/j.ejps.2013.05.003>
- Dupont-Passelaigue, E., Le Roy, I., Mialhe, S., & Pignier, C. (2012). Diarylpyridazinone derivatives, preparation thereof, and use thereof for the treatment of humans. Numéro de brevet : WO 2012/085001.
- Dupont-Passelaigue, E., Le Roy, I., & Pignier, C. (2011). Derivatives of heteroarylsulfonamides, their preparation and their application in human therapy. Numéro de brevet : WO 2012/069503 A1.
- Fagerholm, U. (2007). Evaluation and suggested improvements of the Biopharmaceutics Classification System (BCS). *The Journal of Pharmacy and Pharmacology*, *59*(6), 751–757. <http://doi.org/10.1211/jpp.59.6.0001>
- Fedors, R. F. (1974). A method for estimating both the solubility parameters and molar volumes of liquids. *Polymer Engineering and Science*, *14*(2), 147–154. <http://doi.org/10.1002/pen.760140211>
- Fenoglide® (fenofibrate) tablets- prescribing information*. (1993).
- Friesen, D. T., Shanker, R., Crew, M., Smithey, D. T., Curatolo, W. J., & Nightingale, J. (2008). Hydroxypropyl methylcellulose acetate succinate-based spray-dried dispersions : An overview. *Molecular Pharmaceutics*, *5*(6), 1003–1019. <http://doi.org/10.1021/mp8000793>
- Fule, R., & Amin, P. (2014). Hot melt extruded amorphous solid dispersion of posaconazole with improved bioavailability : Investigating drug-polymer miscibility with advanced characterisation. *BioMed Research International*, *2014*, 1–16. <http://doi.org/10.1155/2014/146781>
- Gadadare, R., Mandpe, L., & Pokharkar, V. B. (2014). Ultra rapidly dissolving repaglinide nanosized crystals prepared via bottom-up and top-down approach : Influence of food on pharmacokinetics behavior. *AAPS PharmSciTech*, *Epub ahead*.
- Ghosh, I., Snyder, J., Vippagunta, R., Alvine, M., Vakil, R., Tong, W. Q., & Vippagunta, S. (2011). Comparison of HPMC based polymers performance as carriers for manufacture of solid dispersions using the melt extruder. *International Journal of Pharmaceutics*, *419*(1-2), 12–19. <http://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2011.05.073>

- Guo, Z., Lu, M., Li, Y., Pang, H., Lin, L., Liu, X., & Wu, C. (2014). The utilization of drug–polymer interactions for improving the chemical stability of hot-melt extruded solid dispersions. *Journal of Pharmacy and Pharmacology*, *66*(2), 285–296.
- Gupta, S. S., Parikh, T., Meena, A. K., Mahajan, N., Vitez, I., & Serajuddin, A. T. M. (2015). Effect of carbamazepine on viscoelastic properties and hot melt extrudability of Soluplus®. *International Journal of Pharmaceutics*, *478*(1), 232–239. <http://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2014.11.025>
- Ha, E.-S., Baek, I., Cho, W., Hwang, S.-J., & Kim, M.-S. (2014). Preparation and evaluation of solid dispersion of atorvastatin calcium with Soluplus® by spray drying technique. *Chemical & Pharmaceutical Bulletin*, *62*(6), 545–551. <http://doi.org/10.1248/cpb.c14-00030>
- Han, S. D., Jung, W., Jang, W., Jung, J., Son, M., Kim, B. M., & Kang, M. J. (2015). Preparation of solid dispersion of Dronedaron Hydrochloride with Soluplus® by hot melt extrusion technique for enhanced drug release. *Chemical & Pharmaceutical Bulletin*, *63*(4), 295–299.
- Hansen, C. M. (2007). *Hansen solubility parameters* (Second). Taylor & Francis Group.
- Hansen, C. M., Abbott, S., & Yamamoto, H. (2009). Hansen Solubility Parameters(HSP) Application Notes. Retrieved from <http://www.pirika.com/ENG/HSP/index.html>
- Hecq, J. (2006). *Development characterization and evaluation of cristalline nanoparticles for enhancing the solubility, the dissolution rate and the oral bioavailability of poorly water-soluble drugs*. Université Libre de Bruxelles.
- Hilfinger, J. M. (2009). BCS in drug discovery, development, and regulation. *Molecular Pharmaceutics*, *6*(1), 1. <http://doi.org/10.1021/mp900003f>
- Homayouni, A., Sadeghi, F., & Nokhodchi, A. (2015). Preparation and characterization of celecoxib dispersions in Soluplus® : Comparison of spray drying and conventional methods. *Iranian Journal of Pharmaceutical Research*, *14*(1), 35–50.
- Homayouni, A., Sadeghi, F., Varshosaz, J., Afrasiabi Garekani, H., & Nokhodchi, A. (2014). Promising dissolution enhancement effect of soluplus on crystallized celecoxib obtained through antisolvent precipitation and high pressure homogenization techniques. *Colloids and Surfaces B: Biointerfaces*, *122*, 591–600. <http://doi.org/10.1016/j.colsurfb.2014.07.037>
- Huang, Y., & Dai, W.-G. (2014). Fundamental aspects of solid dispersion technology for poorly soluble drugs. *Acta Pharmaceutica Sinica B*, *4*(1), 18–25. <http://doi.org/10.1016/j.apsb.2013.11.001>
- Hughey, J. R., Keen, J. M., Brough, C., Saeger, S., & McGinity, J. W. (2011). Thermal processing of a poorly water-soluble drug substance exhibiting a high melting point : The utility of KinetiSol® Dispersing. *International Journal of Pharmaceutics*, *419*(1-2), 222–230. <http://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2011.08.007>
- Hughey, J. R., Keen, J. M., Miller, D. A., Kolter, K., Langley, N., & McGinity, J. W. (2013). The use of inorganic salts to improve the dissolution characteristics of tablets containing Soluplus®-based solid dispersions. *European Journal of Pharmaceutical Sciences*, *48*(4-5), 758–766. <http://doi.org/10.1016/j.ejps.2013.01.004>
- Jan van Drooge, D. (2006). *Combining the Incompatible*. University of Groningen.

- Jantratid, E., & Dressman, J. B. (2009). Biorelevant dissolution media simulating the proximal human gastrointestinal tract : An update. In *Dissolution Technologies* (Vol. 16, pp. 21–25). Retrieved from http://www.dissolutiontech.com/DTresour/200908Articles/DT200908_A03.pdf
- Just, S., Sievert, F., Thommes, M., & Breitzkreutz, J. (2013). Improved group contribution parameter set for the application of solubility parameters to melt extrusion. *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics*, *85*(3 PART B), 1191–1199. <http://doi.org/10.1016/j.ejpb.2013.04.006>
- Kalivoda, A., Fischbach, M., & Kleinebudde, P. (2012). Application of mixtures of polymeric carriers for dissolution enhancement of oxeglitazar using hot-melt extrusion. *International Journal of Pharmaceutics*, *439*(1-2), 145–156. <http://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2012.10.013>
- Kalogeras, I. M. (2011). A novel approach for analyzing glass-transition temperature vs. composition patterns : Application to pharmaceutical compound + polymer systems. *European Journal of Pharmaceutical Sciences*, *42*(5), 470–483. <http://doi.org/10.1016/j.ejps.2011.02.003>
- Kanaujia, P., Lau, G., Ng, W. K., Widjaja, E., Hanefeld, A., Fischbach, M., ... Tan, R. B. H. (2011). Nanoparticle formation and growth during in vitro dissolution of ketoconazole solid dispersion. *Journal of Pharmaceutical Sciences*, *100*(7), 2876–2885. <http://doi.org/10.1002/jps.22491>
- Karl, M., Djuric, D., & Kolter, K. (2011). Pharmaceutical excipients for hot-melt extrusion. *Pharmaceutical Technology Europe*, *23*(5), 20–28.
- Keratichevanun, S., Yoshihashi, Y., Sutanthavibul, N., Terada, K., & Chatchawalsaisin, J. (2015). An investigation of nifedipine miscibility in solid dispersions using Raman spectroscopy. *Pharmaceutical Research*, *32*(7), 2458–2473. <http://doi.org/10.1007/s11095-015-1638-x>
- Khan, A. W., Kotta, S., Ansari, S. H., Sharma, R. K., & Ali, J. (2015). Enhanced dissolution and bioavailability of grapefruit flavonoid Naringenin by solid dispersion utilizing fourth generation carrier. *Drug Development and Industrial Pharmacy*, *41*(5), 772–779. <http://doi.org/10.3109/03639045.2014.902466>
- Kim, N. A., Choi, D. H., Lim, J. Y., Kim, K. H., Lim, D. G., Lee, E., ... Jeong, S. H. (2014). Investigation of polymeric excipients for dutasteride solid dispersion and its physicochemical characterization. *Archives of Pharmacal Research*, *37*(2), 214–224.
- Kini, A. G., Dixit, M., & Kulkarni, P. K. (2011). Enhancement of solubility and dissolution rate of poorly water soluble drug by spray drying using different grade of chitosan. *International Journal of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences*, *3*(2), 231–235.
- Knapik, J., Wojnarowska, Z., Grzybowska, K., Hawelek, L., Sawicki, W., Wlodarski, K., ... Paluch, M. (2014). Physical stability of the amorphous anticholesterol agent (ezetimibe) : The role of molecular mobility. *Molecular Pharmaceutics*, *11*(11), 4280–4290.
- Kolter, K., Karl, M., & Gryczke, A. (2012). *Hot-melt extrusion with BASF Pharma polymers*. (BASF, Ed.) (2nd Revise). Retrieved from http://www.pharma-ingredients.basf.com/Documents/ENP/Brochure/EN/03_120803_Hot_Melt_Extrusion_with_BASF_Pharma_Polymers.pdf

- Kolter, K., Karl, M., Nalawade, S., & Rottmann, N. (2010). *Hot-melt extrusion with BASF Pharma Polymers - Extrusion Compendium*.
- Kyeremateng, S. O., Pudlas, M., & Woehrle, G. H. (2014). A fast and reliable empirical approach for estimating solubility of crystalline drugs in polymers for hot-melt extrusion formulations. *Journal of Pharmaceutical Sciences*, pp. 2847–2858. <http://doi.org/10.1002/jps.23941>
- La fibrillation atriale permanente (FA) et sa prise en charge*. (n.d.).
- Lang, B., McGinity, J. W., & Williams 3rd, R. O. (2014). Hot melt extrusion - basic principles and pharmaceutical applications. *Drug Development and Industrial Pharmacy*, 40(9), 1133–1155.
- Le Heuzey, J.-Y. (2011). Epidémiologie, étiologie et mécanisme de la fibrillation atriale. *Bulletin de l'Académie Nationale de Médecine*, 195(4), 953–962.
- Lechat, P. (2006). *Pharmacologie*.
- Leiminer, A., Lindenstruth, K., Miller, D. A., Scheubel, E., & Shah, N. H. (2012). Pharmaceutical composition for treating HCV infections. Retrieved from <http://www.freepatentsonline.com/WO2012062685A2.html>
- Lennernäs, H., & Abrahamsson, B. (2005). The use of biopharmaceutic classification of drugs in drug discovery and development : Current status and future extension. *The Journal of Pharmacy and Pharmacology*, 57(3), 273–285. <http://doi.org/10.1211/0022357055263>
- Lennernäs, H., Abrahamsson, B., Persson, E. M., & Knutson, L. (2007). Oral drug absorption and the biopharmaceutics classification system. *Journal of Drug Delivery Science and Technology*.
- Li, D. X., Oh, Y. K., Lim, S. J., Kim, J. O., Yang, H. J., Sung, J. H., ... Choi, H. G. (2008). Novel gelatin microcapsule with bioavailability enhancement of ibuprofen using spray-drying technique. *International Journal of Pharmaceutics*, 355(1-2), 277–284. <http://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2007.12.020>
- Li, X., Jiang, C., Pan, L., Zhang, H., Hu, L., Li, T., & Yang, X. (2015). Effects of preparing techniques and aging on dissolution behavior of the solid dispersions of NF/Soluplus/Kollidon SR : Identification and classification by a combined analysis by FT-IR spectroscopy and computational approaches. *Drug Development and Industrial Pharmacy*, 41(1), 2–14.
- Lian, X., Dong, J., Zhang, J., Teng, Y., Lin, Q., Fu, Y., & Gong, T. (2014). Soluplus® based 9-nitrocamptothecin solid dispersion for peroral administration : Preparation, characterization, in vitro and in vivo evaluation. *International Journal of Pharmaceutics*, 477(1-2), 399–407. <http://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2014.10.055>
- Lim, S. M., Pang, Z. W., Tan, H. Y., Shaikh, M., Adinarayana, G., & Garg, S. (2015). Enhancement of docetaxel solubility using binary and ternary solid dispersion systems. *Drug Development and Industrial Pharmacy*, 41(11), 1847–1855. <http://doi.org/10.3109/03639045.2015.1014818>
- Linn, M., Collnot, E. M., Djuric, D., Hempel, K., Fabian, E., Kolter, K., & Lehr, C. M. (2012). Soluplus® as an effective absorption enhancer of poorly soluble drugs in vitro and in vivo. *European Journal of Pharmaceutical Sciences*, 45(3), 336–343. <http://doi.org/10.1016/j.ejps.2011.11.025>

- Liu, X., Lu, M., Guo, Z., Huang, L., Feng, X., & Wu, C. (2012). Improving the chemical stability of amorphous solid dispersion with cocrystal technique by hot melt extrusion. *Pharmaceutical Research*, 29(3), 806–817. <http://doi.org/10.1007/s11095-011-0605-4>
- Low, A. Q. J., Parmentier, J., Khong, Y. M., Chai, C. C. E., Tun, T. Y., Berania, J. E., ... Chan, S. Y. (2013). Effect of type and ratio of solubilising polymer on characteristics of hot-melt extruded orodispersible films. *International Journal of Pharmaceutics*, 455(1-2), 138–147. <http://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2013.07.046>
- Lu, J., Shah, S., Jo, S., Majumdar, S., Gryczke, A., Kolter, K., ... Repka, M. A. (2015). Investigation of phase diagrams and physical stability of drug–polymer solid dispersions. *Pharmaceutical Development and Technology*, 20(1), 105–117.
- Lulla, A., & Malhotra, G. (2009). Solid pharmaceutical dosage form. Numéro de brevet : WO 2009/087410 A3. Retrieved from <http://www.freepatentsonline.com/WO2009087410A3.html>
- Lust, A., Laidmäe, I., Palo, M., Meos, A., Aaltonen, J., Veski, P., ... Kogermann, K. (2013). Solid-state dependent dissolution and oral bioavailability of piroxicam in rats. *European Journal of Pharmaceutical Sciences*, 48(1-2), 47–54. <http://doi.org/10.1016/j.ejps.2012.10.005>
- Lust, A., Strachan, C. J., Veski, P., Aaltonen, J., Heinämäki, J., Yliruusi, J., & Kogermann, K. (2015). Amorphous solid dispersions of piroxicam and Soluplus® : Qualitative and quantitative analysis of piroxicam recrystallization during storage. *International Journal of Pharmaceutics*, 486(1-2), 306–314. <http://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2015.03.079>
- Maniruzzaman, M., Boateng, J. S., Chowdhry, B. Z., Snowden, M. J., & Douroumis, D. (2014). A review on the taste masking of bitter APIs : Hot-melt extrusion (HME) evaluation. *Drug Development and Industrial Pharmacy*, 40(2), 363–9045. <http://doi.org/10.3109/03639045.2013.804833>
- Maniruzzaman, M., Islam, M. T., Moradiya, H. G., Halsey, S. A., Slipper, I. J., Chowdhry, B. Z., ... Douroumis, D. (2014). Prediction of polymorphic transformations of paracetamol in solid dispersions. *Journal of Pharmaceutical Sciences*, 103(6), 1819–1828. <http://doi.org/10.1002/jps.23992>
- Maniruzzaman, M., Rana, M. M., Boateng, J. S., Mitchell, J. C., & Douroumis, D. (2012). Dissolution enhancement of poorly water-soluble APIs processed by hot-melt extrusion using hydrophilic polymers. *Drug Development and Industrial Pharmacy*, 39(2), 218–227. <http://doi.org/10.3109/03639045.2012.670642>
- Mao, C., Prasanth Chamarthy, S., Byrn, S. R., & Pinal, R. (2006). A calorimetric method to estimate molecular mobility of amorphous solids at relatively low temperatures. *Pharmaceutical Research*, 23(10), 2269–2276. <http://doi.org/10.1007/s11095-006-9071-9>
- Marsac, P. J., Shamblin, S. L., & Taylor, L. S. (2006). Theoretical and practical approaches for prediction of drug-polymer miscibility and solubility. *Pharmaceutical Research*, 23(10), 2417–2426. <http://doi.org/10.1007/s11095-006-9063-9>
- McGinity, J. W., & Schilling, S. U. (2010). Hot-melt extrusion of modified release multiparticulates. Numéro de brevet : WO 2010/022193 A2. Retrieved from <http://www.freepatentsonline.com/WO2010022193A2.html>

- Meda Pharmaceutical. (2015). Cesamet (nabilone) Capsules, 1 mg - A different path. Retrieved from <http://www.cesamet.com/patient-home.asp>
- Medicine information online - Irish Pharmaceutical Healthcare Association. (2015). Retrieved from www.medicines.ie
- Meng, F., Trivino, A., Prasad, D., & Chauhan, H. (2015). Investigation and correlation of drug polymer miscibility and molecular interactions by various approaches for the preparation of amorphous solid dispersions. *European Journal of Pharmaceutical Sciences*, *71*, 12–24. <http://doi.org/10.1016/j.ejps.2015.02.003>
- Mididoddi, P. K., & Repka, M. A. (2007). Characterization of hot-melt extruded drug delivery systems for onychomycosis. *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics*, *66*(1), 95–105. <http://doi.org/10.1016/j.ejpb.2006.08.013>
- Nagy, Z. K., Balogh, A., Vajna, B., Farkas, A., Patyi, G., & Kramarics, Á. (2012). Comparison of electrospun and extruded Soluplus®-based solid dosage forms of improved dissolution. *Journal of Pharmaceutical Sciences*, *101*(1), 322–332.
- Newman, A., Knipp, G., & Zografi, G. (2012). Assessing the performance of amorphous solid dispersions. *Journal of Pharmaceutical Sciences*, *101*(4), 1355–1377. <http://doi.org/10.1002/jps.23031>
- Özgüney, I., Shuwisitkul, D., & Bodmeier, R. (2009). Development and characterization of extended release Kollidon® SR mini-matrices prepared by hot-melt extrusion. *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics*, *73*(1), 140–145. <http://doi.org/10.1016/j.ejpb.2009.04.006>
- Pandey, M. M., Jaipal, A., Charde, S. Y., Goel, P., & Kumar, L. (2015). Dissolution enhancement of felodipine by amorphous nanodispersions using an amphiphilic polymer : Insight into the role of drug-polymer interactions on drug dissolution. *Pharmaceutical Development and Technology*, *Epub ahead*.
- Parikh, T., Gupta, S. S., Meena, A. K., Vitez, I., Mahajan, N., & Serajuddin, A. T. M. (2015). Application of film-casting technique to investigate drug-polymer miscibility in solid dispersion and hot-melt extrudate. *Journal of Pharmaceutical Sciences*, *104*(7), 2142–2152. <http://doi.org/10.1002/jps.24446>
- Particules Sciences. (2011). Hot Melt Extrusion, 3. Retrieved from www.particlesciences.com
- Pegon, N. (2007). *Physiologie de la digestion*. Retrieved from http://lyon-sud.univ-lyon1.fr/servlet/com.univ.collaboratif.utils.LectureFichiergw?ID_FICHIER=1320402911567
- Pharmacopée Européenne 8.0. (n.d.). *Glossaire*.
- Pharmacopée Européenne 8.0 chap. 5.17.1. (n.d.). Recommandations relatives à l'essai de dissolution (pp. 779–781).
- Pharmacopée Européenne 8.0 chap. 5.9. (n.d.). *Polymorphisme*.

- Piao, J., Lee, J.-Y., Weon, J. B., Ma, C. J., Ko, H.-J., Kim, D.-D., ... Cho, H.-J. (2015). Angelica gigas Nakai and Soluplus-based solid formulations prepared by hot-melting extrusion : Oral absorption enhancing and memory ameliorating effects. *Plos One*, *10*(4), e0124447. <http://doi.org/10.1371/journal.pone.0124447>
- Pina, M. F., Zhao, M., Pinto, J. F., Sousa, J. J., & Craig, D. Q. M. (2014). The influence of drug physical state on the dissolution enhancement of solid dispersions prepared via hot-melt extrusion : A case study using olanzapine. *Journal of Pharmaceutical Sciences*, *103*(4), 1214–1223. <http://doi.org/10.1002/jps.23894>
- Pokharkar, V. B., Malhi, T., & Mandpe, L. (2013). Bicalutamide nanocrystals with improved oral bioavailability : In vitro and in vivo evaluation. *Pharmaceutical Development and Technology*, *18*(3), 660–666.
- Potter, C., Tian, Y., Walker, G., McCoy, C., Hornsby, P., Donnelly, C., ... Andrews, G. P. (2015). Novel supercritical carbon dioxide impregnation technique for the production of amorphous solid drug dispersions : A comparison to hot melt extrusion. *Molecular Pharmaceutics*, *12*(5), 1377–1390.
- Pudlas, M., Kyeremateng, S. O., Williams, L. A. M., Kimber, J. A., van Lishaut, H., Kazarian, S. G., & Woehrle, G. H. (2015). Analyzing the impact of different excipients on drug release behavior in hot-melt extrusion formulations using FTIR spectroscopic imaging. *European Journal of Pharmaceutical Sciences*, *67*, 21–31. <http://doi.org/10.1016/j.ejps.2014.10.012>
- Punčochová, K., Ewing, A. V., Gajdošová, M., Sarvašová, N., Kazarian, S. G., Beránek, J., & Štěpánek, F. (2015). Identifying the mechanisms of drug release from amorphous solid dispersions using MRI and ATR-FTIR spectroscopic imaging. *International Journal of Pharmaceutics*, *483*(1-2), 256–267. <http://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2015.02.035>
- Punčochová, K., Heng, J. Y. Y., Beránek, J., & Štěpánek, F. (2014). Investigation of drug-polymer interaction in solid dispersions by vapour sorption methods. *International Journal of Pharmaceutics*, *469*(1), 159–167. <http://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2014.04.048>
- Qian, F., Huang, J., & Hussain, M. (2010). Drug-polymer solubility and miscibility : Stability consideration and practical challenges in amorphous solid dispersion development. *Journal of Pharmaceutical Sciences*, *99*(7), 2941–2947.
- Qian, F., Huang, J., Zhu, Q., Haddadin, R., Gawel, J., Garmise, R., & Hussain, M. (2010). Is a distinctive single Tg a reliable indicator for the homogeneity of amorphous solid dispersion? *International Journal of Pharmaceutics*, *395*(1-2), 232–235. <http://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2010.05.033>
- Raghavan, S. L., Trividic, A., Davis, A. F., & Hadgraft, J. (2001). Crystallization of hydrocortisone acetate : Influence of polymers. *International Journal of Pharmaceutics*, *212*(2), 213–221. [http://doi.org/10.1016/S0378-5173\(00\)00610-4](http://doi.org/10.1016/S0378-5173(00)00610-4)
- Reintjes, T., Koltzenburg, S., Karl, M., Schönherr, M., Herting, M. G., Nguyen-Kim, V., ... Ali, S. (2011). *Solubility enhancement with BASF Pharma polymers - Solubilizer compendium*. (T. Reintjes, Ed.) *Solubility Enhancement with BASF Pharma Polymers. Solubilizer Compendium*.

- Repka, M. A., Battu, S. K., Upadhye, S. B., Thumma, S., Crowley, M. M., Zhang, F., ... McGinity, J. W. (2007). Pharmaceutical applications of hot-melt extrusion : Part II. *Drug Development and Industrial Pharmacy*, 33(10), 1043–1057. <http://doi.org/10.1080/03639040701525627>
- Repka, M. A., Majumdar, S., Kumar Battu, S., Srirangam, R., & Upadhye, S. B. (2008). Applications of hot-melt extrusion for drug delivery. *Expert Opinion on Drug Delivery*, 5(12), 1357–1376. <http://doi.org/10.1517/17425240802583421>
- Repka, M. A., Shah, S., Lu, J., Maddineni, S., Morott, J., Patwardhan, K., & Mohammed, N. N. (2012). Melt extrusion : Process to product. *Expert Opinion on Drug Delivery*. <http://doi.org/10.1517/17425247.2012.642365>
- Rumondor, A. C. F., Stanford, L. A., & Taylor, L. S. (2009). Effects of polymer type and storage relative humidity on the kinetics of felodipine crystallization from amorphous solid dispersions. *Pharmaceutical Research*, 26(12), 2599–2606. <http://doi.org/10.1007/s11095-009-9974-3>
- Santa-Maria, M., Scher, H., & Jeoh, T. (2012). Microencapsulation of bioactives in cross-linked alginate matrices by spray drying. *Journal of Microencapsulation*. <http://doi.org/10.3109/02652048.2011.651494>
- Sarode, A. L., Sandhu, H. K., Shah, N. H., Malick, W. A., & Zia, H. (2013). Hot melt extrusion (HME) for amorphous solid dispersions : Predictive tools for processing and impact of drug-polymer interactions on supersaturation. *European Journal of Pharmaceutical Sciences*, 48(3), 371–384. <http://doi.org/10.1016/j.ejps.2012.12.012>
- Sauceau, M., Fages, J., Common, A., Nikitine, C., & Rodier, E. (2011). New challenges in polymer foaming : A review of extrusion processes assisted by supercritical carbon dioxide. *Progress in Polymer Science (Oxford)*. <http://doi.org/10.1016/j.progpolymsci.2010.12.004>
- Schafroth, N., Arpagaus, C., Jadhav, U. Y., Makne, S., & Douroumis, D. (2012). Nano and microparticle engineering of water insoluble drugs using a novel spray-drying process. *Colloids and Surfaces B: Biointerfaces*, 90(1), 8–15. <http://doi.org/10.1016/j.colsurfb.2011.09.038>
- Sedmak, G., Vrecer, F., Meznar, K., Trost, S., Bukovec, P., & Hvalec, M. (2010). Solid pharmaceutical composition comprising rivaroxaban. Numéro de brevet : EP 2 266 541 A1. Retrieved from <http://www.freepatentsonline.com/EP2266541A1.html>
- Shah, S., Maddineni, S., Lu, J., & Repka, M. A. (2013). Melt extrusion with poorly soluble drugs. *International Journal of Pharmaceutics*. <http://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2012.11.001>
- Shamblin, S. L., Tang, X., Chang, L., Hancock, B. C., & Pikal, M. J. (1999). Characterization of the time scales of molecular motion in pharmaceutically important glasses. *The Journal of Physical Chemistry B*, 103(20), 4113–4121. <http://doi.org/10.1021/jp983964+>
- Shamma, R., & Elkasabgy, N. (2014). Design of freeze-dried Soluplus/polyvinyl alcohol-based film for the oral delivery of an insoluble drug for the pediatric use. *Drug Delivery, Epub ahead*.
- Shared, Z., & Hughey, J. R. (2009). Oral contraceptive dosage forms comprising a progestogen dispersed in an enteric polymer and further comprising an estrogen. Numéro de brevet : WO 2009/132208 A1. Retrieved from <http://www.freepatentsonline.com/WO2009132208A1.html>

- Sharma, A., & Jain, C. P. (2011). Solid dispersion : A promising technique to enhance solubility of poorly water soluble drug. *International Journal of Drug Delivery*.
- Sharma, A., Jain, C. P., & Tanwar, Y. S. (2013). Preparation and characterization of solid dispersions of carvedilol with poloxamer 188. *Journal of the Chilean Chemical Society*, 58(1), 1553–1557.
- Singhal, S., Lohar, V. K., & Arora, V. (2011). Hot melt extrusion technique. *WebmedCentral Pharmaceutical Sciences*, 2(1), 1–20. Retrieved from http://www.webmedcentral.com/article_view/1459
- Socrates, G. (2004). *Infrared and Raman characteristic group frequencies. Infrared and Raman characteristic group frequencies*. <http://doi.org/10.1002/jrs.1238>
- Song, Y., Yang, X., Chan, X., Nie, H., Byrn, S. R., & Lubach, J. W. (2015). Investigation of drug–excipient interactions in lapatinib amorphous solid dispersions using solid-state NMR spectroscopy. *Molecular Pharmaceutics*, 12(3), 857–866.
- Soulairol, I., Tarlier, N., Bataille, B., Cacciaguerra, T., & Sharkawi, T. (2015). Spray-dried solid dispersions of nifedipine and vinylcaprolactam/vinylacetate/PEG6000 for compacted oral formulations. *International Journal of Pharmaceutics*, 481(1-2), 140–147. <http://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2015.01.012>
- Stefanis, E., & Panayiotou, C. (2008). Prediction of Hansen solubility parameters with a new group-contribution method. *International Journal of Thermophysics*, 29(2), 568–585. <http://doi.org/10.1007/s10765-008-0415-z>
- Stefanis, E., & Panayiotou, C. (2012). A new expanded solubility parameter approach. *International Journal of Pharmaceutics*, 426(1-2), 29–43. <http://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2012.01.001>
- Taupitz, T., Dressman, J. B., Buchanan, C. M., & Klein, S. (2013). Cyclodextrin-water soluble polymer ternary complexes enhance the solubility and dissolution behaviour of poorly soluble drugs. Case example : Itraconazole. *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics*, 83(3), 378–387. <http://doi.org/10.1016/j.ejpb.2012.11.003>
- Thakral, N. K., Ray, A. R., Bar-Shalom, D., Eriksson, A. H., & Majumdar, D. K. (2012). Soluplus-solubilized citrated camptothecin - A potential drug delivery strategy in colon cancer. *AAPS PharmSciTech*, 13(1), 59–66. <http://doi.org/10.1208/s12249-011-9720-0>
- Thorsten, C. (2013). *Soluplus® - application guide. Symposium BASF du 27 novembre 2013*.
- Tian, B., Wang, X., Zhang, Y., Zhang, K., Zhang, Y., & Tang, X. (2014). Theoretical prediction of a phase diagram for solid dispersions. *Pharmaceutical Research*, 32, 840–851. <http://doi.org/10.1007/s11095-014-1500-6>
- Tian, B., Zhang, L., Pan, Z., Gou, J., Zhang, Y., & Tang, X. (2014). A comparison of the effect of temperature and moisture on the solid dispersions : Aging and crystallization. *International Journal of Pharmaceutics*, 475(1-2), 385–392. <http://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2014.09.010>
- Tian, Y., Booth, J., Meehan, E., Jones, D. S., Li, S., & Andrews, G. P. (2013). Construction of drug–polymer thermodynamic phase diagrams using Flory–Huggins interaction theory : Identifying

- the relevance of temperature and drug weight fraction to phase separation within solid dispersions. *Molecular Pharmaceutics*, 10(1), 236–248.
- Tian, Y., Jones, D. S., & Andrews, G. P. (2015). An investigation into the role of polymeric carriers on crystal growth within amorphous solid dispersion systems. *Molecular Pharmaceutics*, 12(4), 1180–1192.
- Ticehurst, M. D., Basford, P. A., Dallman, C. I., Lukas, T. M., Marshall, P. V., Nichols, G., & Smith, D. (2000). Characterisation of the influence of micronisation on the crystallinity and physical stability of revatropate hydrobromide. *International Journal of Pharmaceutics*, 193(2), 247–259. [http://doi.org/10.1016/S0378-5173\(99\)00347-6](http://doi.org/10.1016/S0378-5173(99)00347-6)
- Van Den Mooter, G. (2012). The use of amorphous solid dispersions : A formulation strategy to overcome poor solubility and dissolution rate. *Drug Discovery Today: Technologies*, 9(2). <http://doi.org/10.1016/j.ddtec.2011.10.002>
- Van den Mooter, G., Weuts, I., De Ridder, T., & Blaton, N. (2006). Evaluation of Inutec SP1 as a new carrier in the formulation of solid dispersions for poorly soluble drugs. *International Journal of Pharmaceutics*, 316(1-2), 1–6. <http://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2006.02.025>
- Van Krevelen, D., & Te Nijenhuis, K. (2009). *Properties of polymers - Their correlation with chemical structures ; Their numerical estimation and prediction from additive group contributions*. (Elsevier, Ed.) (4th ed.).
- Vergnes, B., & Chapet, M. (2001). Techniques de l'ingénieur - Procédés d'extrusion baxis. *Techniques de l'Ingénieur*, am3653.
- Vergnes, B., & Puissant, S. (2002). Techniques de l'ingénieur - Extrusion monovis (partie 1). *Techniques de l'Ingénieur*, am3650.
- Vickery, R., Stefanski, K., Su, C. C., Hageman, M. J., Vig, B. S., & Betigeri, S. (2013). Bioavailable compositions of amorphous piperdinyll compounds. Numéro de brevet : WO 2013/013114 A1. Retrieved from <http://www.freepatentsonline.com/WO2013013114A1.html>
- Virendrakumarji, R. V., & Bhushan, R. S. (2008). Pharmaceutical composition of cannabinoid receptor antagonist. Numéro de brevet : IN 2045/MUM/2008.
- Vo, C. L.-N., Park, C., & Lee, B.-J. (2013). Current trends and future perspectives of solid dispersions containing poorly water-soluble drugs. *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics*, 85(3), 799–813. <http://doi.org/10.1016/j.ejpb.2013.09.007>
- Wong, S. M., Kellaway, I. W., & Murdan, S. (2006). Enhancement of the dissolution rate and oral absorption of a poorly water soluble drug by formation of surfactant-containing microparticles. *International Journal of Pharmaceutics*, 317(1), 61–68. <http://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2006.03.001>
- Yang, J., Grey, K., & Doney, J. (2010). An improved kinetics approach to describe the physical stability of amorphous solid dispersions. *International Journal of Pharmaceutics*, 384(1-2), 24–31. <http://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2009.09.035>

- Yu, M., Ocando, J. E., Trombetta, L., & Chatterjee, P. (2015). Molecular interaction studies of amorphous solid dispersions of the antimelanoma agent betulinic acid. *AAPS PharmSciTech*, *16*(2), 384–397.
- Yun, F., Kang, A., Shan, J., Zhao, X., Bi, X., Li, J., & Di, L. (2014). Preparation of osthole-polymer solid dispersions by hot-melt extrusion for dissolution and bioavailability enhancement. *International Journal of Pharmaceutics*, *465*(1-2), 436–443. <http://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2014.02.040>
- Zeng, F., & Eleuterius, L. (2009). Hot melt extruded film containing silicon dioxide. Numéro de brevet : WO 2009/151574 A1. Retrieved from <http://www.freepatentsonline.com/WO2009151574A1.html>
- Zhang, K., Yu, H., Luo, Q., Yang, S., Lin, X., Zhang, Y., ... Tang, X. (2013). Increased dissolution and oral absorption of itraconazole/Soluplus extrudate compared with itraconazole nanosuspension. *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics*, *85*(3 PART B), 1285–1292. <http://doi.org/10.1016/j.ejpb.2013.03.002>
- Zhang, Y., Liu, Y., Luo, Y., Yao, Q., Zhong, Y., Tian, B., & Tang, X. (2014). Extruded Soluplus/SIM as an oral delivery system : Characterization, interactions, in vitro and in vivo evaluations. *Drug Delivery*, *7544*(2010), 1–10. <http://doi.org/10.3109/10717544.2014.960982>
- Zhao, Y., Inbar, P., Chokshi, H. P., Malick, W. A., & Choi, D. S. (2011). Prediction of the thermal phase diagram of amorphous solid dispersions by Flory-Huggins theory. *Journal of Pharmaceutical Sciences*, *100*(8), 196–207. <http://doi.org/10.1002/jps>
- Zheng, X., Yang, R., Zhang, Y., Wang, Z., Tang, X., & Zheng, L. (2007). Part II : Bioavailability in beagle dogs of nimodipine solid dispersions prepared by hot-melt extrusion. *Drug Development and Industrial Pharmacy*, *33*(7), 783–789. <http://doi.org/10.1080/03639040601050205>

ANNEXES

Annexe 1 : Protocole de préparation des milieux de dissolution

Tampon pH 1,2

Dissoudre 11,69 grammes de chlorure de sodium R dans de l'eau purifiée et diluer jusqu'à 1000,0 ml avec le même solvant (chlorure de sodium 0,2 M).

Introduire 250 ml de chlorure de sodium 0,2 M dans une fiole jaugée de 1000 ml, ajouter 425,0 ml d'acide chlorhydrique 0,2 M, et diluer jusqu'à 1000 ml avec de l'eau purifiée.

Tampon pH 4,5

Dissoudre 13,61 grammes de dihydrogénophosphate de potassium R dans 750 ml d'eau purifiée. Ajuster le pH si nécessaire avec de la soude à 0,1 M ou avec de l'acide chlorhydrique 0,1 M. Diluer jusqu'à 1000 ml avec de l'eau purifiée.

Tampon pH 6,8

Dissoudre 27,22 grammes de dihydrogénophosphate de potassium R dans 1000 ml d'eau purifiée (dihydrogénophosphate de potassium 0,2 M).

Introduire 250,0 ml de dihydrogénophosphate de potassium 0,2 M dans une fiole jaugée de 1000 ml, ajouter 112,0 ml de soude 0,1 M, et diluer jusqu'à 1000 ml avec de l'eau purifiée.

Milieu gastrique

Le suc gastrique artificiel est préparé selon la [Pharmacopée Européenne, chapitre 5.17.1 "Recommandations relatives à l'essai de dissolution"](#).

Dissolvez 2,0 g de chlorure de sodium R et 3,2 g de poudre de pepsine R dans de l'eau R. Ajoutez 80 ml d'acide chlorhydrique 1 M et complétez à 1000,0 ml avec de l'eau R. La poudre de pepsine peut être omise si nécessaire.

Dans nos essais, la poudre de pepsine n'est pas utilisée.

Milieu FaSSIF (Fasted-State Simulated Intestinal Fluid)

1. Préparation du tampon phosphate (500 millilitres)

Dissoudre dans un récipient de 500 millilitres contenant approximativement 450 millilitres d'eau :

- NaOH (pellets) : 0,21 g
- $\text{NaH}_2\text{PO}_4 \cdot \text{H}_2\text{O}$ (ou NaH_2PO_4) : 1,98 g (ou 1,72 g)
- NaCl : 3,09 g

Ajuster le pH du tampon jusqu'à exactement 6,5 en utilisant soit de la soude (NaOH) à 1 N, soit de l'acide chlorhydrique (HCl) à 1 N et compléter le volume jusqu'à 500 millilitres avec de l'eau.

2. Préparation de 100 millilitres de milieu FaSSIF en utilisant de la poudre Phares SIF

Dans une fiole jaugée de 100 millilitres, dissoudre 0,22 grammes de poudre Phares SIF dans 50 millilitres de tampon phosphate à température ambiante.

Remuer à température ambiante jusqu'à ce que la poudre Phares SIF soit dissoute et quand une solution est obtenue, compléter jusqu'à 100 millilitre avec du tampon phosphate.

Laisser le milieu FaSSIF s'équilibrer pendant 2 heures à température ambiante. Après 2 heures, le milieu FaSSIF à un aspect légèrement opalescent et est prêt à l'emploi.

Le milieu FaSSIF peut être utilisé à température ambiante ou à 37°C. Si vous voulez l'utiliser à 37°C, chauffez-le après l'étape 2.3. Pour minimiser le risque de contamination microbiologique, le milieu FaSSIF doit être utilisé dans les 48 heures à température ambiante ou dans les 24 heures à 37°C. Si le milieu FaSSIF n'est pas utilisé immédiatement après les 2 heures d'équilibration, il doit être stocké à température ambiante (et non pas à 2 – 8°C), protégé de la lumière.

Milieu FeSSIF (Fed-State Simulated Intestinal Fluid)

1. Préparation du tampon acétate (500 millilitres)

Dissoudre dans un récipient de 500 millilitres contenant approximativement 450 millilitres d'eau :

- NaOH (pellets) : 2,02 g
- Acide acétique glacé : 4,33 g
- NaCl : 5,94 g

Ajuster le pH du tampon jusqu'à exactement 5,0 en utilisant soit de la soude (NaOH) à 1 N, soit de l'acide chlorhydrique (HCl) à 1 N et compléter le volume jusqu'à 500 millilitres avec de l'eau.

2. Préparation de 100 millilitres de milieu FeSSIF en utilisant de la poudre Phares SIF

Dans une fiole jaugée de 100 millilitres, dissoudre 1,12 grammes de poudre Phares SIF dans 50 millilitres de tampon acétate à température ambiante.

Remuer à température ambiante jusqu'à ce que la poudre Phares SIF soit dissoute et quand une solution limpide est obtenue, compléter jusqu'à 100 millilitre avec du tampon acétate.

Le milieu FeSSIF qui a une apparence limpide est prêt à l'emploi (aucune période d'équilibration n'est nécessaire).

Le milieu FeSSIF peut être utilisé à température ambiante ou à 37°C. Si vous voulez l'utiliser à 37°C, chauffez-le après l'étape 2.3. Pour minimiser le risque de contamination microbiologique, le milieu FeSSIF doit être utilisé dans les 48 heures. Si le milieu FeSSIF n'est pas utilisé immédiatement, il doit être stocké à température ambiante, protégé de la lumière.

La méthode de dosage du principe actif a été démontrée et validée pour des concentrations de 24 à 36 $\mu\text{g}\cdot\text{ml}^{-1}$ en actif. Compte tenu des solubilités attendues, il faut la démontrer et la valider dans un domaine différent, entre 0,2 et 30,0 $\mu\text{g}\cdot\text{ml}^{-1}$. Les pesées de tous les constituants seront effectuées sur une seule balance, sous hotte à flux laminaire. La balance est sous métrologie et d'une précision de $\pm 0,01$ mg.

1. Protocole 1 : adaptation de la méthode de dosage à l'analyse

1.1 Préparation des solutions de référence

1.1.1 TMOIN DE CONFORMITE DU SYSTEME

Peser 10 mg de principe actif et les dissoudre dans 1,5 ml de diméthyl-acétamide dans une fiole jaugée de 100 ml, puis compléter jusqu'au trait de jauge avec de l'acétonitrile.

Pesée effectuée : 10,26 mg

Introduire 1 millilitre de cette solution dans une fiole jaugée de 100 ml à l'aide d'une pipette semi-automatique, et compléter jusqu'au trait de jauge avec de l'acétonitrile (dilution au 1/100) pour obtenir le témoin de conformité à 1 $\mu\text{g}\cdot\text{ml}^{-1}$.

1.1.2 SOLUTION MERE

Peser 10 mg de principe actif et les introduire dans une fiole jaugée de 100 ml.

Pesée effectuée : 10,11 mg

Dissoudre dans 1,5 millilitre de diméthyl-acétamide, puis compléter jusqu'au trait de jauge avec de l'acétonitrile. Bien agiter pour homogénéiser et obtenir une solution mère SM à 100 $\mu\text{g}\cdot\text{ml}^{-1}$.

1.1.3 SOLUTIONS FILLES

Reproduire les solutions du tableau suivant :

Solution	SM	SF1	SF2	SF3	SF4	SF5	SF6	SF7
Cc° de la solution ($\mu\text{g}\cdot\text{ml}^{-1}$)	100,0	10,0	5,0	2,0	1,4	1,0	0,6	0,2
Solution à prélever	-	SM	SM	SM	SF1	SF1	SF1	SF1
Volume à prélever	-	1 ml	1 ml	1 ml	7 ml	5 ml	3 ml	1 ml
Volume total (acétonitrile)	-	10 ml	20 ml	50 ml	10 ml	10 ml	10 ml	10 ml

Tableau 60 : Protocole d'obtention des solutions filles (Protocole 1)

1.2 Conditions opératoires

Pour commencer, les conditions opératoires sont les même que celles décrites dans la méthode validée mais, en raison de la diminution de concentration d'actif dans la solution à analyser, le volume d'injection est multiplié par 10 afin de conserver une quantité d'actif voisine de celle validée.

Colonne (phase stationnaire)	acier inoxydable à base de silice C18 : Xbridge C18 (Waters) ; 150 x 3.0 mm ; 3.5 µm
Température de la colonne	40°C +/- 3°C
Phase mobile (isocratique)	Formiate d'ammonium 0,01 M (0,63 g.l ⁻¹) tamponné dans l'eau et ajusté à pH 4,0 ± 0,1 avec de l'acide formique : 40 % Acétonitrile + acide formique 0,015 % : 60 %
Débit	0,6 ml.min ⁻¹
Température injecteur	ambiante
Volume d'injection	50 µl
Injecteur phase de rinçage	Acétonitrile/eau (50/50)
Temps d'enregistrement	5 min
Longueur d'onde d'absorption	228 nm

Tableau 61 : Conditions opératoires (Protocole 1)

1.3 Séquence d'injection

Solution			Nombre d'injections	Critères d'acceptation
Blanc (acétonitrile)			1	Absence de pic au temps de rétention du F17636 (≈ 3,2 min)
Témoin de conformité du système			3	Temps de rétention du pic principal : 3,2 min Facteur de symétrie ≤ 1,5 CV des surfaces ≤ 3,0 % 98,0 % ≤ recouvrement ≤ 102,0 %
Gamme de linéarité	0,2 µg.ml ⁻¹	SF7	1	R ≥ 0,998
	0,6 µg.ml ⁻¹	SF6	1	
	1 µg.ml ⁻¹	SF5	1	
	1,4 µg.ml ⁻¹	SF4	1	
	2 µg.ml ⁻¹	SF3	1	
	5 µg.ml ⁻¹	SF2	1	
	10 µg.ml ⁻¹	SF1	1	

Tableau 62 : Séquence d'injection (Protocole 1)

1.4 Résultats et discussion

Tous les échantillons laissent apparaître à l'emplacement supposé du F17636 un pic élargi et non exploitable (Figure 68). Ce pic apparaît même sur les blancs, laissant supposer une contamination.

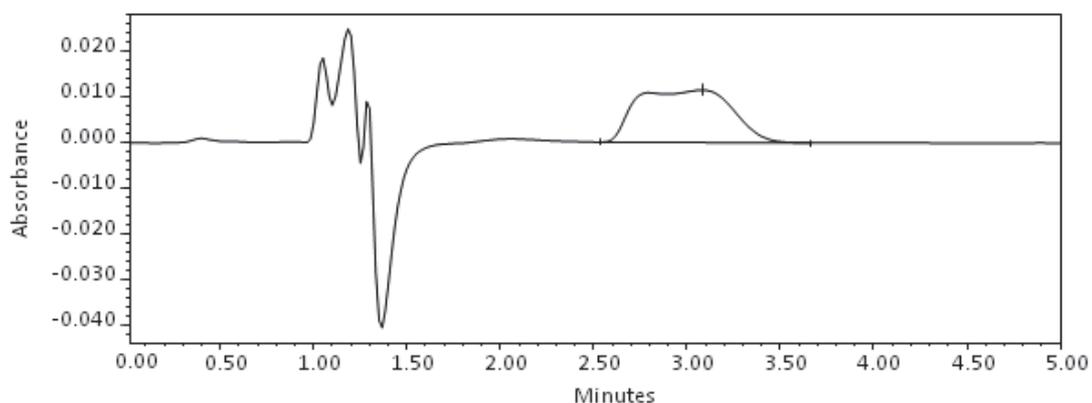


Figure 68 : Chromatogramme du témoin de conformité

Cette forme des pics indique une saturation de la colonne liée à un volume injecté trop important, qu'il sera donc nécessaire de diminuer. Toutefois, les rapports entre les aires des pics de la gamme semblent cohérents et tendraient à démontrer une linéarité de la méthode.

Le dédoublement du pic de F17636 commence pour un volume d'injection de 20 μl (visible en zoom) et est très net à 30 μl . Toutefois, pour des volumes compris entre 5 et 20 μl , les facteurs de symétrie ne sont pas corrects, d'où le choix de rester à un volume d'injection de 5 μl comme dans la méthode d'identification du F17636.

2. Protocole 2 : ajustement des conditions opératoires

Le volume d'injection est le réduit à 5 microlitres pour améliorer la résolution des pics.

Colonne (phase stationnaire)	acier inoxydable à base de silice C18 : Xbridge C18 (Waters) ; 150 x 3.0 mm ; 3.5 μm
Température de la colonne	40°C +/- 3°C
Phase mobile (isocratique)	Formiate d'ammonium 0,01 M (0,63 g.l ⁻¹) tamponné dans l'eau et ajusté à pH 4,0 \pm 0,1 avec de l'acide formique : 40 % Acétonitrile + acide formique 0,015 % : 60 %
Débit	0,6 ml.min ⁻¹
Température injecteur	ambiante
Volume d'injection	5 μl
Injecteur phase de rinçage	Acétonitrile/eau (50/50)
Temps d'enregistrement	5 min
Longueur d'onde d'absorption	228 nm

Tableau 63 : Conditions opératoires (Protocole 2)

	Témoignage de conformité			Gamme de linéarité						
	Inj. 1	Inj. 2	Inj. 3	SF7	SF6	SF5	SF4	SF3	SF2	SF1
RT (min)	3,08	3,08	3,08	3,08	3,08	3,08	3,08	3,08	3,09	3,09
Aire (AU)	43321	43146	42706	8147	24757	41560	52679	82149	198993	409940
Facteur de symétrie	1,3638	1,3596	1,3619	1,3782	1,3862	1,3974	1,3113	1,4003	1,3835	1,3931

Tableau 64 : Données fournies par les chromatogrammes (Protocole 2)

Les pics d'actif sont de meilleure qualité et bien différenciés et le blanc ne laisse plus apparaître de pic aux alentours de 3 minutes.

Le temps de rétention du pic principal est à 3,08 minutes, ce qui est proche de la valeur des conditions d'acceptation (3,2 minutes). De même, le facteur de symétrie est valide car inférieur à 1,5.

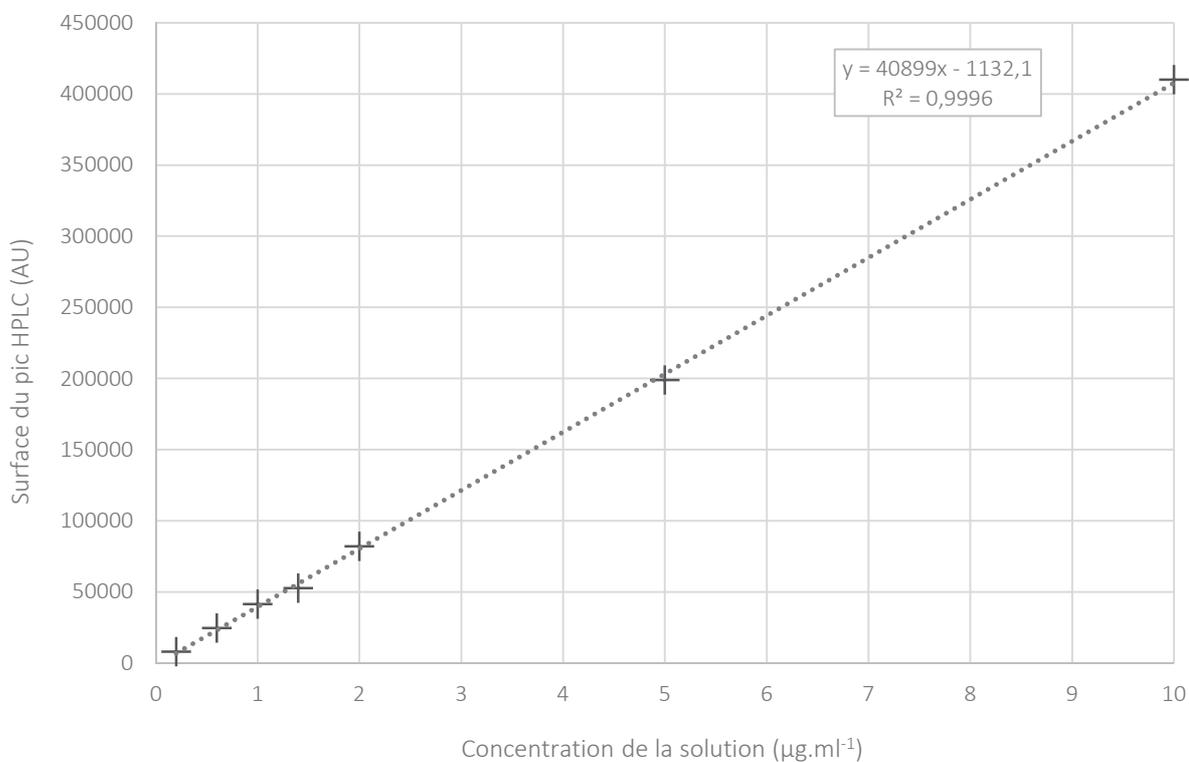


Figure 69 : Courbe de tendance (Protocole 2)

Calcul du coefficient de variation des surfaces témoin :

$$CV = \frac{\text{écart type des aires des témoins}}{\text{Aire moyenne des témoins}} \times 100$$

$$CV = \frac{316,87}{43058} \times 100 = 0,736\%$$

Le coefficient de variation des surfaces est valide car inférieur à 3 %

Calcul du recouvrement des aires :

La courbe de tendance a pour équation : $y = 40899x - 1132,1$, avec y correspondant à l'aire moyenne des témoins. Le coefficient de corrélation R est de 0,9996, valide car supérieur à 0,998.

$$\text{Recouvrement} = \frac{x}{\text{Concentration du témoin}} \times 100$$

$$43058 = 40899x - 1132,1 \Rightarrow x = 1,025$$

$$\text{Recouvrement} = \frac{1,025}{1,026} \times 100 = 99,91\%$$

Le recouvrement est bien compris entre 98,0 et 102,0 %, il est donc valide. Toutes les valeurs expérimentales rentrent dans les conditions d'acceptation. Ce protocole est donc validé.

3. Validation de la méthode

Les paramètres d'acceptation seront calculés avec 3 gammes, issues de 3 pesées différentes. Pour valider la répétabilité du volume d'injection, le coefficient de variation devra être inférieur à 2 %.

3.1 Réalisation des gammes et du témoin

3.1.1 GAMME A REALISER (EXTENSION DU DOMAINE)

Concentration de la solution à analyser ($\mu\text{g}\cdot\text{ml}^{-1}$)	0,2	0,6	1,0	1,4	2,0	5,0	10,0	15,0	20,0	30,0
--	-----	-----	-----	-----	-----	-----	------	------	------	------

Tableau 65 : Gamme à réaliser pour la validation de méthode

La solution mère et le témoin de conformité du système seront préparés comme précédemment dans le protocole 3.

Pesées effectuées :

- Gamme 1 : 100,77 mg
- Gamme 2 : 102,73 mg
- Gamme 3 : 101,98 mg
- Témoin de conformité du système : 111,57 mg

3.1.2 SOLUTIONS FILLES

Réaliser les dilutions du tableau suivant :

Solution	SM2	SF1	SF2	SF3	SF4	SF5	SF6	SF7	SF8	SF9	SF10
Concentration de la solution ($\mu\text{g}\cdot\text{ml}^{-1}$)	100,0	30,0	20,0	15,0	10,0	5,0	2,0	1,4	1,0	0,6	0,2
Solution à prélever	-	SM2	SM2	SM2	SM2	SM2	SM2	SF6	SF6	SF6	SF6
Volume à prélever	-	30 ml	10 ml	15 ml	1 ml	1 ml	1 ml	7 ml	5 ml	3 ml	1 ml
Volume total (ml) (ACN)	-	100	50	100	10	20	50	10	10	10	10

Tableau 66 : Protocole d'obtention des solutions filles (Validation)

3.2 Séquence d'injection

Solution		Nombre d'injections	
Blanc (acétonitrile)		1	
Témoin de conformité du système		6	
Gamme de linéarité	0,2 µg.ml ⁻¹	SF10/ SF10'/ SF10''	1 chacune
	0,6 µg.ml ⁻¹	SF9/ SF9'/ SF9''	1 chacune
	1 µg.ml ⁻¹	SF8/ SF8'/ SF8''	1 chacune
	1,4 µg.ml ⁻¹	SF7/ SF7'/ SF7''	1 chacune
	2 µg.ml ⁻¹	SF6/ SF6'/ SF6''	1 chacune
	5 µg.ml ⁻¹	SF5/ SF5'/ SF5''	1 chacune
	10 µg.ml ⁻¹	SF4/ SF4'/ SF4''	1 chacune
	15 µg.ml ⁻¹	SF3/ SF3'/ SF3''	1 chacune
	20 µg.ml ⁻¹	SF2/ SF2'/ SF2''	1 chacune
	30 µg.ml ⁻¹	SF1/ SF1'/ SF1''	1 chacune

Tableau 67 : Séquence d'injection (Validation)

3.3 Résultats

	Témoin de conformité du système					
	Injection 1	Injection 2	Injection 3	Injection 4	Injection 5	Injection 6
RT (min)	3,4	3,3	3,3	3,2	3,2	3,2
Aire (AU)	40676	38970	149916	42901	42438	43642
Facteur de symétrie	2,2793	1,6866	1,3958	1,7789	1,5093	1,4506

Tableau 68 : Données fournies par les chromatogrammes témoins (Validation)

	Solution	RT (min)	Aire (AU)	Facteur de symétrie
0,2 µg.ml ⁻¹	SF10	3,2	7926	1,4880
	SF10'	3,2	7905	1,4169
	SF10''	3,1	7678	1,4241
0,6 µg.ml ⁻¹	SF9	3,1	23482	1,4403
	SF9'	3,1	23547	1,3997
	SF9''	3,1	23170	1,3996
1 µg.ml ⁻¹	SF8	3,1	39114	1,3855
	SF8'	3,1	40000	1,3976
	SF8''	3,1	38896	1,4287
1,4 µg.ml ⁻¹	SF7	3,1	55270	1,4018
	SF7'	3,1	55237	1,3936
	SF7''	3,1	54761	1,3870
2 µg.ml ⁻¹	SF6	3,1	78452	1,3919
	SF6'	3,1	80096	1,3891
	SF6''	3,1	78300	1,3873
5 µg.ml ⁻¹	SF5	3,1	195919	1,3887
	SF5'	3,1	198085	1,3688
	SF5''	3,1	194213	1,3853
10 µg.ml ⁻¹	SF4	3,1	387984	1,3710
	SF4'	3,1	393325	1,3816
	SF4''	3,1	373512	1,3421
15 µg.ml ⁻¹	SF3	3,1	587427	1,3841
	SF3'	3,1	601643	1,3756
	SF3''	3,1	584393	1,3759
20 µg.ml ⁻¹	SF2	3,1	802628	1,3871
	SF2'	3,1	730585	1,3333
	SF2''	3,1	784358	1,3909
30 µg.ml ⁻¹	SF1	3,1	1180097	1,3810
	SF1'	3,1	1192730	1,3878
	SF1''	3,1	1171685	1,3787

Tableau 69 : Données fournies par les chromatogrammes de la gamme (Validation)

Les injections 1 et 4 des témoins ont un facteur de symétrie faussé à cause d'un décalage de la ligne de base sur le chromatogramme et d'une mauvaise intégration et l'injection numéro 3 de témoin n'est pas exploitable à cause d'une mauvaise résolution du pic (pic dédoublé). Les conclusions sont valides car il faut au minimum 5 témoins.

Le temps de rétention du pic principal est à 3,1 minutes, ce qui est proche de la valeur des conditions d'acceptation (3,2 minutes). De même, le facteur de symétrie est valide car inférieur à 1,5.

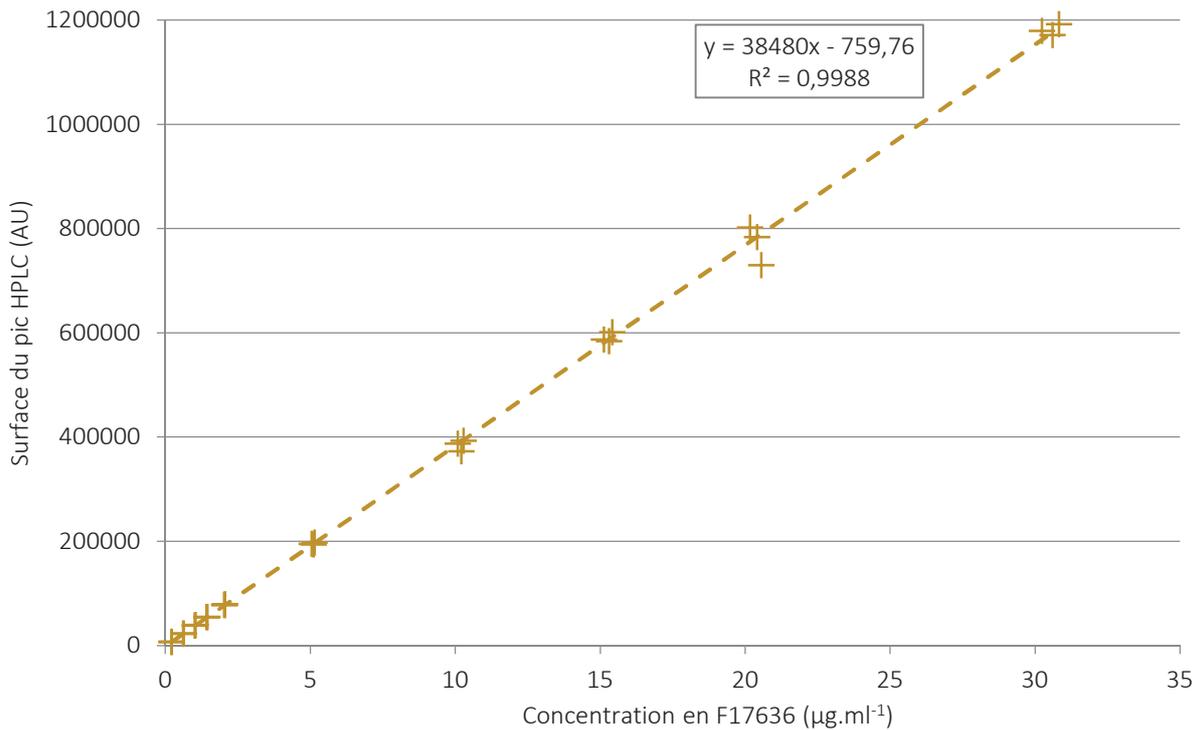


Figure 70 : Courbe de tendance (Validation)

Calcul du coefficient de variation des surfaces témoin :

$$CV = \frac{1887,9}{41725,4} \times 100 = 4,52 \%$$

La répétabilité du volume d'injection n'est pas démontrée à cause du coefficient de variation trop important. Toutefois, elle a déjà été démontrée pour cet équipement.

Calcul du recouvrement des aires :

La courbe de tendance a pour équation : $y = 38480x - 759,76$, avec y correspondant à l'aire moyenne des témoins. Le coefficient de corrélation R est de 0,9996, valide car supérieur à 0,998.

$$\text{Recouvrement} : 41725,4 = 38480x - 759,76 \Rightarrow x = 1,104$$

$$\text{Recouvrement} = \frac{1,104}{1,1157} \times 100 = 98,94\%$$

Le recouvrement est valide et la linéarité est démontrée ($R > 0,995$). L'ordonnée à l'origine de la droite est statistiquement non significativement différente de zéro et la pente est significative (Tableau 70).

Enfin, pour les calculs de concentration à venir, lorsque les concentrations se trouveront hors de ce domaine il s'agira d'estimation, basée sur la supposition de la linéarité de la méthode en dehors du domaine.

Tableau de données		
k	8	n
niveaux	X	Y
concentration	µg/ml	Aire
1	0,20366	7836,33
2	1,0183	39336,67
3	2,0366	78949,33
4	5,0915	196072,33
5	10,183	384940,33
6	15,2745	591154,33
7	20,366	772523,67
8	30,549	1181504,00

Paramètres de la droite	
pente (b)	38506,46
ord origine (a)	-1256,09
coeff corrél (r)	0,9999
N	8

Test de l'ordonnée à l'origine		
t (Student)	0,41325	ordonnée à l'origine non significativement différente de 0 si p > 0,05
p	0,694	
CV Rf (%)	0,96	oui
erreur sur l'intercept (%)		-0,05

Analyse de la variance					
variation	ddl	Q	q	F	p
liaison	1	1,21427E+12	1,21427E+12	34428,82407	0
résiduelle	6	211613236,6	35268872,77	pente significative si p < 0,001	
totale	7	1,21448E+12		oui	

Tableau 70 : Calculs statistiques sur l'ordonnée à l'origine et la pente (Validation)

4. Calculs des limites de la méthode

La limite de détection et la limite de quantification peuvent être calculées par extrapolation des résultats obtenus à la plus faible concentration testée.

Pour cela, il faut faire un rapport du signal sur le bruit S/B :

$$\frac{S}{B} = \frac{2H}{h}$$

Avec H étant la hauteur en centimètres du pic de principe actif concentré à 0,2 µg/ml (plus faible concentration testée) et h la hauteur du bruit en centimètre (distance entre les tangentes au bruit).

Pour la limite de détection, le rapport S/B doit être égal à 3 et pour la limite de quantification (dosage), le rapport S/B doit être égal à 10.

Ici, H est égal à 25,6 cm, et h est égal à 0,55 cm. On a donc le rapport 2H/h qui est égal à 93,1 (pour une concentration de 0,2 µg.ml⁻¹). Les limites se calculent à partir de là par produit en croix :

$$\text{Limite de détection} = \frac{3 \times 0,2}{93,1} = 0,006 \mu\text{g. ml}^{-1}$$

$$\text{Limite de quantification} = \frac{10 \times 0,2}{93,1} = 0,02 \mu\text{g. ml}^{-1}$$

Annexe 3 : Mise au point de la méthode de spectroscopie de masse pour l'analyse des produits de dégradation du F17636

1. Analyse 1

1.1 Méthode

Le système de spectroscopie de masse est mis en série derrière une chaîne HPLC, afin de faciliter l'analyse. Une colonne neuve est utilisée, les phases mobiles ont été refaites avec des solvants purifiés et la phase aqueuse a été filtrée avant utilisation.

Les paramètres utilisés pour la spectroscopie de masse sont les suivants :

Mode	Electro scan positif (ES+)
Capillaire de la sonde ESI (kV)	2,50
Cône d'échantillonnage (V)	55,00
Température de la Source (°C)	150
Température de désolvation (°C)	450
Débit de gaz (azote) au niveau du cône d'échantillonnage (L.h ⁻¹)	50
Débit de gaz (azote) de désolvation (L.h ⁻¹)	900

Tableau 71 : Conditions d'analyse au spectromètre de masse

Pour le principe actif et chaque impureté de synthèse, le m/z a été calculé, m correspondant à la masse molaire mono isotopique du composé. C'est-à-dire que pour le calcul de la masse molaire, la masse molaire des atomes présents ne sera pas moyenne pondérée des différents isotopes mais la masse molaire de l'isotope majoritairement présent à l'état naturel. Par exemple pour le carbone, la masse molaire utilisée est celle du carbone 12 pur. Z correspond à la charge de la molécule après ionisation dans le spectromètre de masse. Comme cette analyse est faite en ionisation positive, le m/z qui sera recherché dans les spectres obtenus sera le m/z calculé + 1.

Composé	Formule brute	M/Z recherché
F17636	C ₂₃ H ₂₀ N ₅ O ₃ S ₂ Br	557,0
Groupe sulfonamide	C ₁₂ H ₁₀ O ₄ N ₂ S	278,0
Groupe pipérazine	C ₁₁ H ₁₂ N ₃ SBr	297,0
6-bromo-2-chlorobenzothiazole	C ₇ H ₃ N ₁ SBrCl	246,9
Dibromobenzothiazopiperazine	C ₁₈ H ₁₄ N ₄ S ₂ Br	507,9

Tableau 72 : Calcul des paramètres pour les différents composés recherchés

1.2 Résultats

1.2.1 BLANC ACÉTONITRILE + DMAc

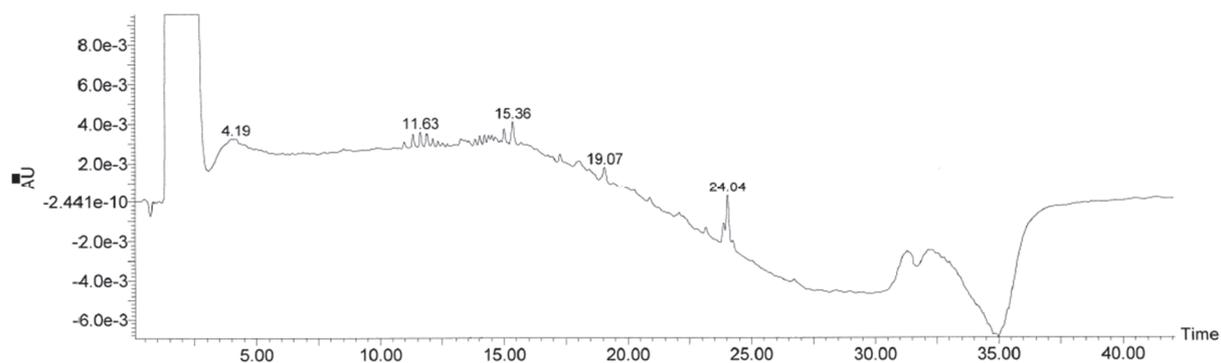


Figure 71 : Analyse HPLC du blanc acétonitrile + DMAc

Cette analyse fait apparaître une génération d'harmoniques entre 10 et 15 minutes (Figure 71). Ces variations sont probablement liées au système HPLC, celui-ci étant différent de celui utilisé pour les autres analyses de cette thèse.

Après changement du filtre et du mélangeur en ligne, ainsi que court-circuitage de la vanne qui divise le flux à l'entrée du spectromètre de masse (le « split »), ces harmoniques sont toujours présentes et génèrent des pics visibles au spectromètre de masse (Figure 72).

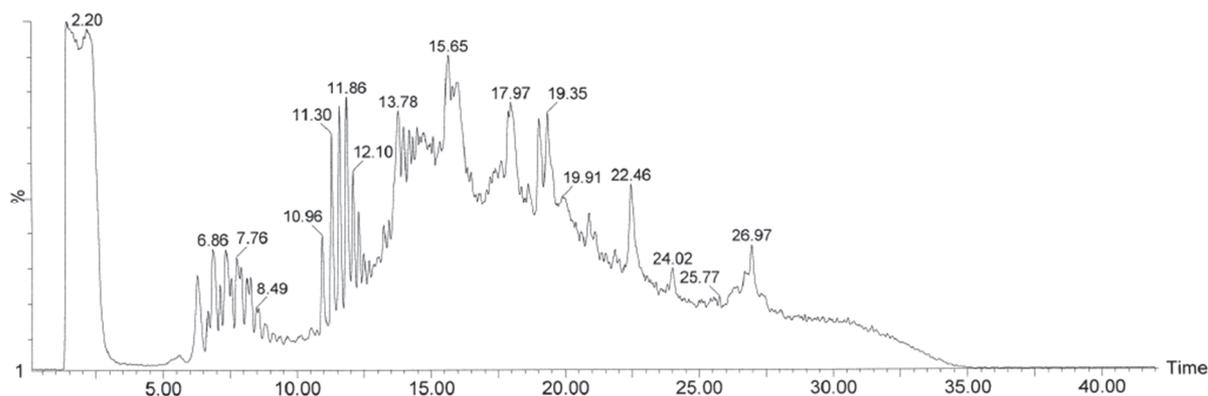


Figure 72 : Analyse de masse du blanc acétonitrile + DMAc

Chaque pic de ces harmoniques génère un pic sur le spectre obtenu par le spectromètre de masse. Chaque pic de masse de ce spectre contient en réalité plusieurs composés, dont les masses m/z sont espacés de 44. Ceci est caractéristique d'une contamination par du PEG, qui dans ce cas provient du filtre utilisé pour filtrer la phase mobile aqueuse utilisée.

1.2.3 ANALYSE DU F17636 DE REFERENCE

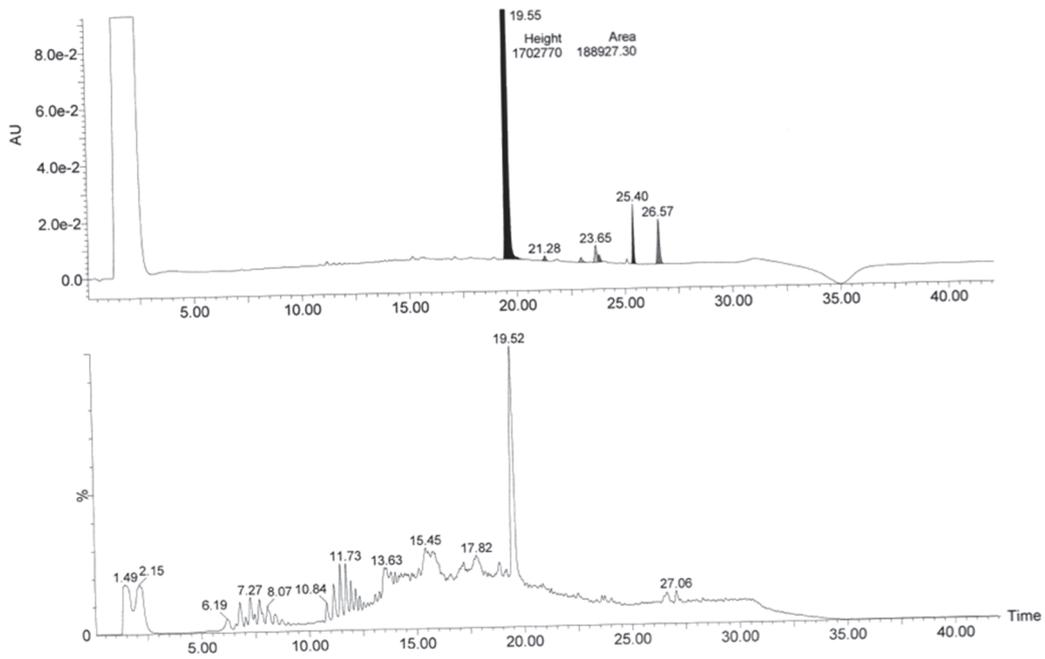


Figure 73 : Analyse en HPLC couplée à un spectromètre de masse d'une solution de F17636 de référence

Le pic de principe actif sort bien individualisé en HPLC et au spectromètre de masse.

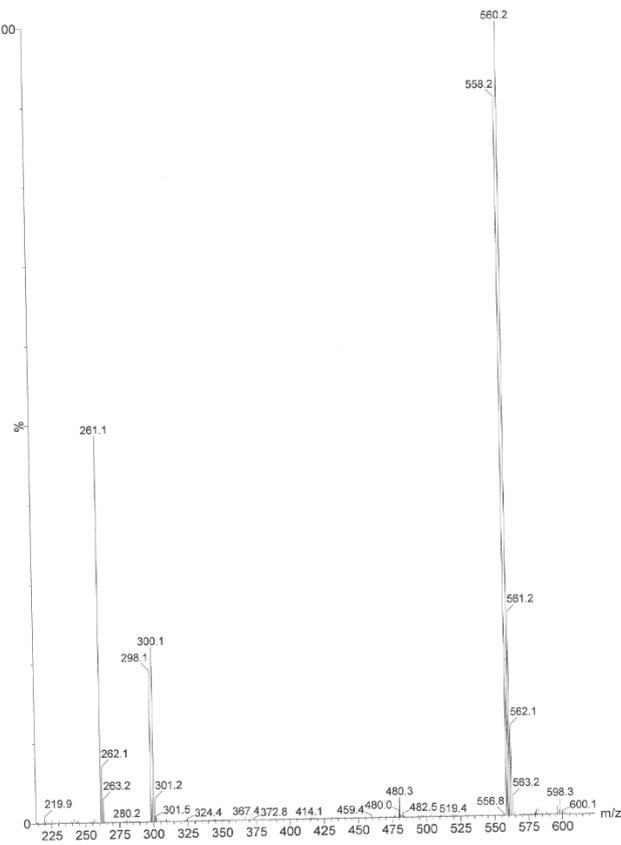


Figure 74 : Masses contenues dans le pic de F17636 obtenu par spectrométrie de masse en Figure 73

Dans le pic correspondant au F17636, plusieurs composés de masses différentes sont visibles (Figure 74). Outre les 5 massifs isotopiques du PA (entre 558,2 et 562,1, générées par les différents isotopes existants des atomes constitutifs), d'autres pics sont remarquables à 261,1 et 300,1. Ceux-ci correspondent respectivement à des groupements sulfonamide et pipérazine, générés par fragmentation du F17636, liée à des conditions d'ionisation trop violente. En effet, normalement ces composés ne sortent pas à ce temps de rétention.

2. Analyse 2

2.1 Méthode

Par rapport à l'analyse précédente, une nouvelle solution référence pour le F17636 à 300 $\mu\text{g}\cdot\text{ml}^{-1}$ a été utilisée, fabriquée à partir de principe actif spécifique pour les études analytiques. De plus, des solutions références contenant les impuretés de synthèse ont été utilisées, fabriquées selon le protocole suivant :

- Dans une fiole jaugée de 20 ml, peser 5 mg de pipérazine. Ajouter 2 ml de DAMc et mélanger jusqu'à dissolution complète. Ajuster au trait de jauge avec de l'acétonitrile (environ 250 $\mu\text{g}\cdot\text{ml}^{-1}$ de pipérazine).
- Dans une fiole jaugée de 20 ml, peser 5 mg de sulfonamide. Ajouter 2 ml de DAMc et mélanger jusqu'à dissolution complète. Ajuster au trait de jauge avec de l'acétonitrile (environ 250 $\mu\text{g}\cdot\text{ml}^{-1}$ de sulfonamide).
- Dans une fiole jaugée de 20 ml, peser 5 mg de 6-bromo-2-chlorobenzothiazole. Ajouter 2 ml de DMAc et mélanger jusqu'à dissolution complète. Ajuster au trait de jauge avec de l'acétonitrile (environ 250 $\mu\text{g}\cdot\text{ml}^{-1}$ de 6-bromo-2-chlorobenzothiazole).
- Dans une fiole de 50 ml, mettre 0,6 ml des trois solutions précédentes et compléter jusqu'au trait de jauge avec la solution référence de F17636 à 300 $\mu\text{g}\cdot\text{ml}^{-1}$.

Les paramètres utilisés pour la spectroscopie de masse sont les suivants :

Mode	Electro scan positif (ES+)
Capillaire de la sonde ESI (kV)	2,50
Cône d'échantillonnage (V)	40,00
Température de la Source (°C)	150
Température de désolvatation (°C)	450
Débit de gaz (azote) au niveau du cône d'échantillonnage (L.h ⁻¹)	50
Débit de gaz (azote) de désolvatation (L.h ⁻¹)	900

Figure 75 : Conditions d'analyse au spectromètre de masse

2.2 Résultats

2.2.1 HPLC

Blancs

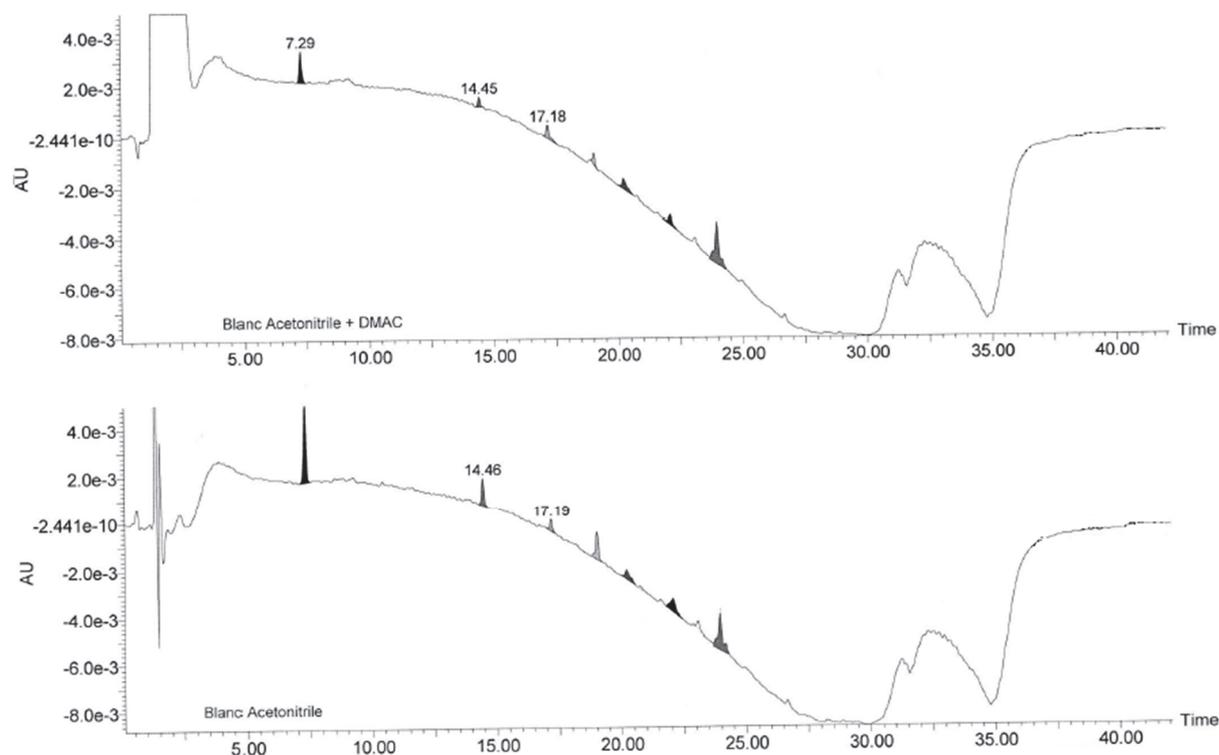


Figure 76 : Analyse en HPLC de blanc acétonitrile + DMAc et de blanc acétonitrile

Même en l'absence de pollution extérieure, les blancs présentent une certaine quantité de petits pics sur leur spectre HPLC. Il faudra bien soustraire ces pics sur les spectres des produits analysés.

F17636 de référence

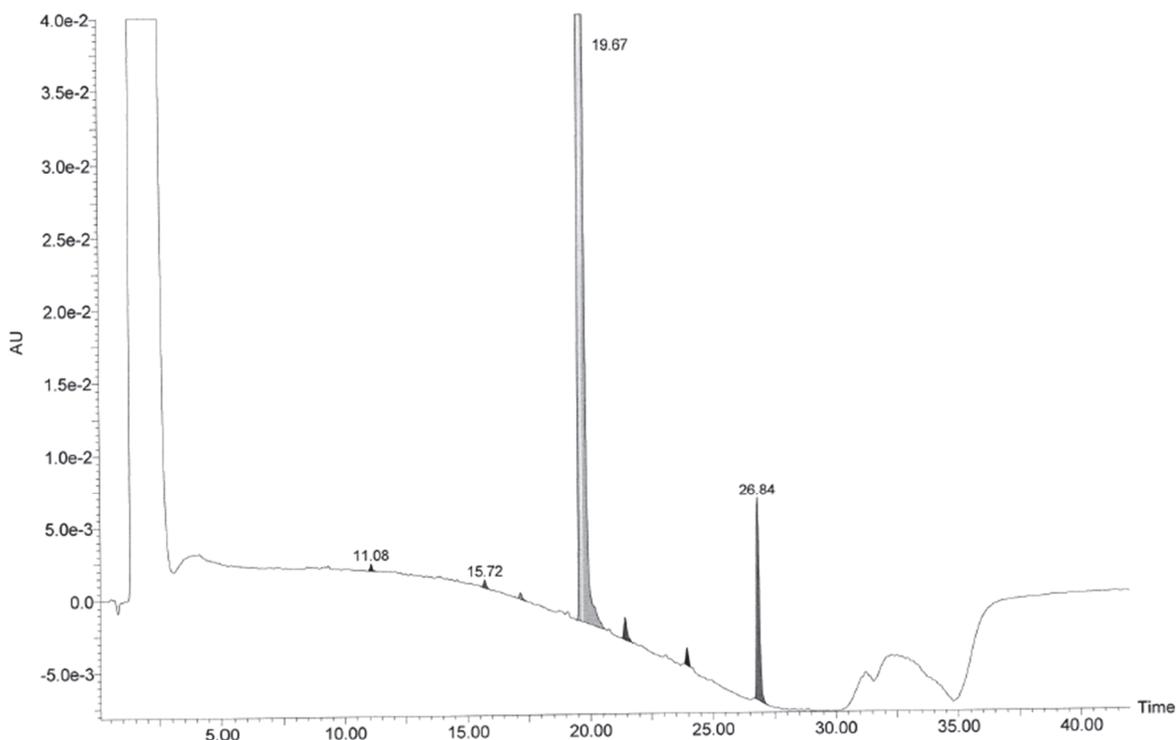


Figure 77 : Analyse en HPLC d'une solution de F17636 de référence

Le F17636 à $300 \mu\text{g}\cdot\text{ml}^{-1}$ sort bien individualisé à 19,67 minutes, avec une aire de 179232 AU (Figure 77). Ce pic est accompagné d'un pic à 26,84 minutes dont l'aire est égale à 1947. Ce pic est (d'après les études déjà menées chez Pierre FABRE), une impureté de synthèse : la dibromobenzothiazopiperazine. Ce composé est présent dans le principe actif utilisé pour les manipulations. N'ayant pas cette impureté pure pour préparer un témoin, celle-ci ne peut être quantifiée dans le principe actif utilisé pour les manipulations.

Impuretés de synthèse

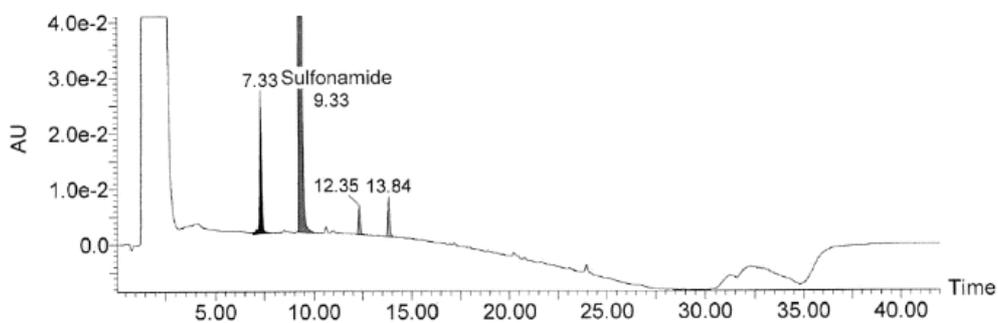


Figure 78 : Analyse en HPLC d'une solution de sulfonamide (impureté de synthèse)

Le sulfonamide dosé à $250 \mu\text{g}\cdot\text{ml}^{-1}$ sort à 9,33 minutes (aire du pic correspondant : 78131), accompagné de 3 petits pics. Dont deux portés par les solvants acétonitrile + DMAc

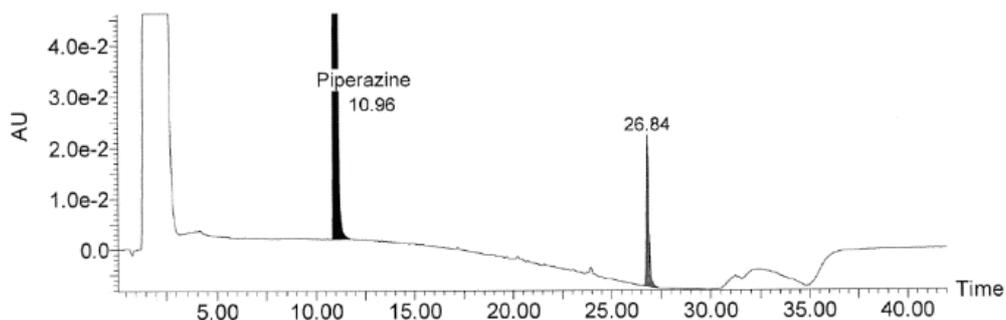


Figure 79 : Analyse en HPLC d'une solution de pipérazine (impureté de synthèse)

La pipérazine dosée à $250 \mu\text{g}\cdot\text{ml}^{-1}$ sort à 10,96 minutes (aire du pic correspondant : 202277), accompagné de 1 pic à 26,84 minute, probablement correspondant à de la dibromobenzothiazopiperazine.

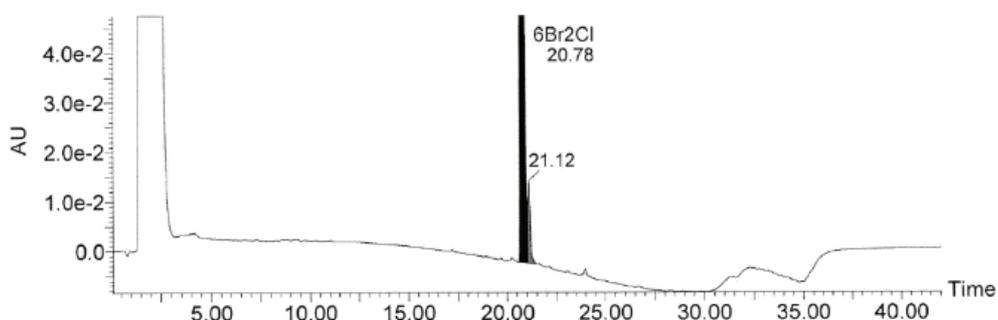


Figure 80 : Analyse en HPLC d'une solution de 6-bromo-2-chlorobenzothiazole (impureté de synthèse)

Le 6-bromo-2-chlorobenzothiazole dosé à $250 \mu\text{g}\cdot\text{ml}^{-1}$ sort à 20,78 minutes (aire du pic correspondant : 186270).

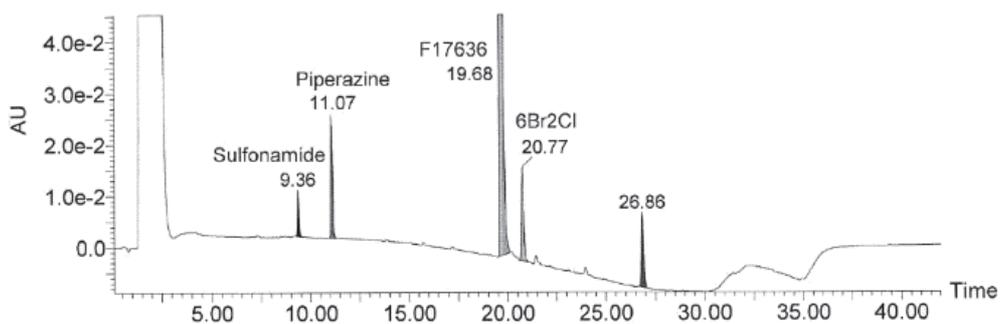


Figure 81 : Analyse en HPLC d'une solution du F17636 additionné des impuretés de synthèse

La solution contenant le principe actif F17636 et les impuretés de synthèse associées donne un spectre HPLC où tous les composés ont une bonne résolution.

Soluplus

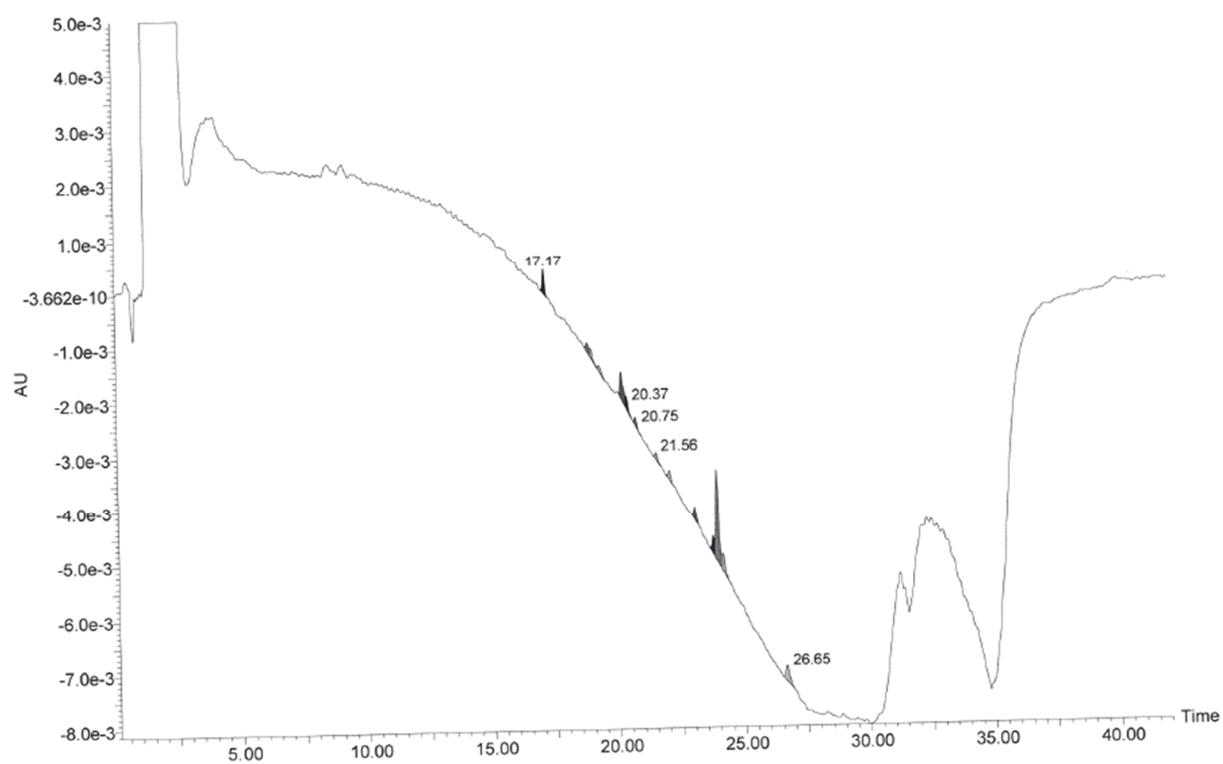


Figure 82 : Analyse en HPLC d'une solution référence de Soluplus®

Lorsque le Soluplus® pur est analysé en HPLC selon cette méthode, il ne donne aucun pic visible. Les seuls pics visibles ici sont liés aux solvants acétonitrile et DMAc.

2.2.2 SPECTROSCOPIE DE MASSE

Blancs

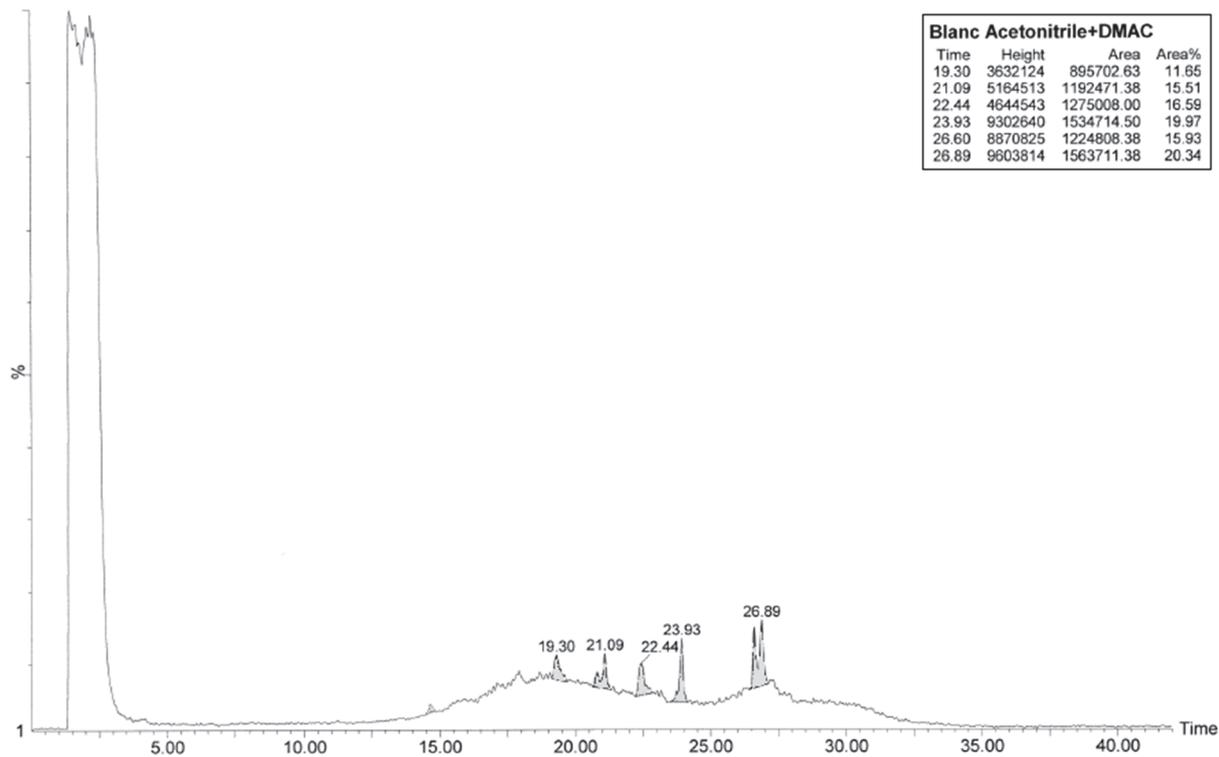


Figure 83 : Spectre de masse obtenu pour l'analyse du blanc acétonitrile + DMAc (4% v/v)

Le blanc laisse apparaître quelques pics en masse qu'il faudra penser à soustraire sur les spectres obtenus pour les échantillons analysés.

F17636 de référence

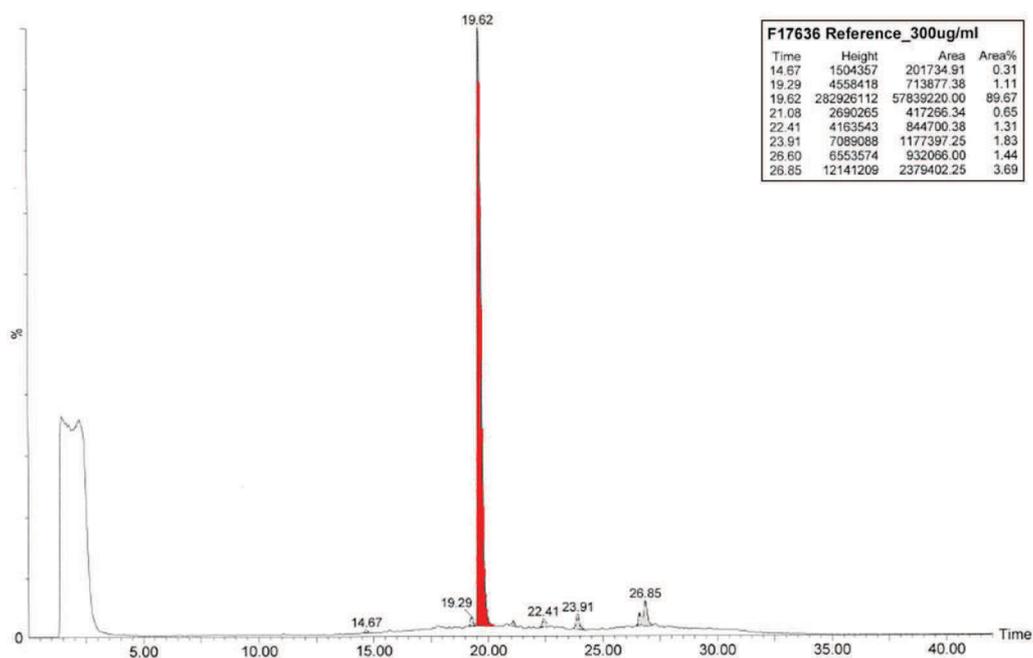


Figure 84 : Spectre de masse obtenu pour l'analyse du F17636 pur à 300 µg.ml⁻¹

Le pic est bien individualisé et d'intensité suffisante.

Impuretés de synthèse

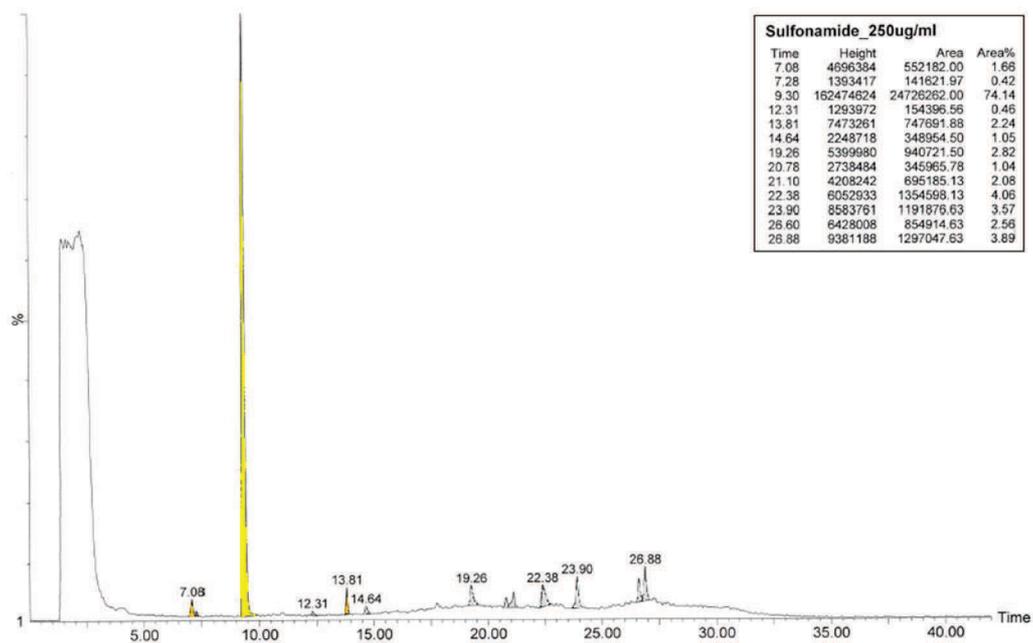


Figure 85 : Spectre de masse obtenu pour l'analyse du sulfonamide pur à 250 µg.ml⁻¹

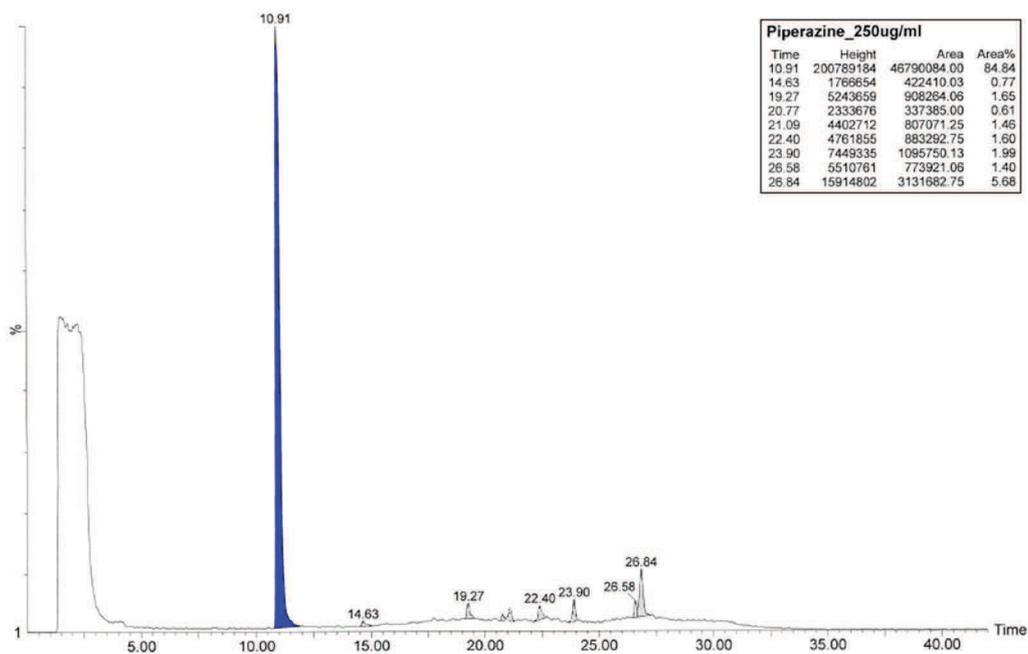


Figure 86 : Spectre de masse obtenu pour l'analyse de la pipérazine pure à 250 $\mu\text{g}\cdot\text{ml}^{-1}$

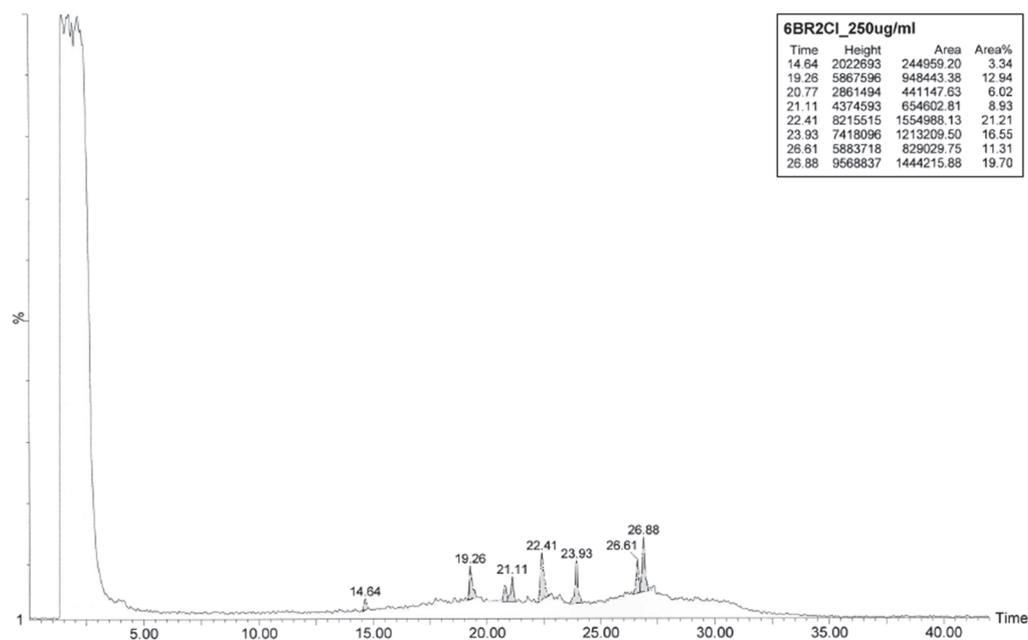


Figure 87 : Spectre de masse obtenu pour l'analyse du 6-bromo-2-chlorobenzothiazole pur à 250 $\mu\text{g}\cdot\text{ml}^{-1}$

Le 6-bromo-2-chlorobenzothiazole n'est pas visible sur le spectre de masse à son temps de rétention (20,78 minutes). Cela veut dire que ce composé n'est pas ionisé dans ces conditions d'analyse.

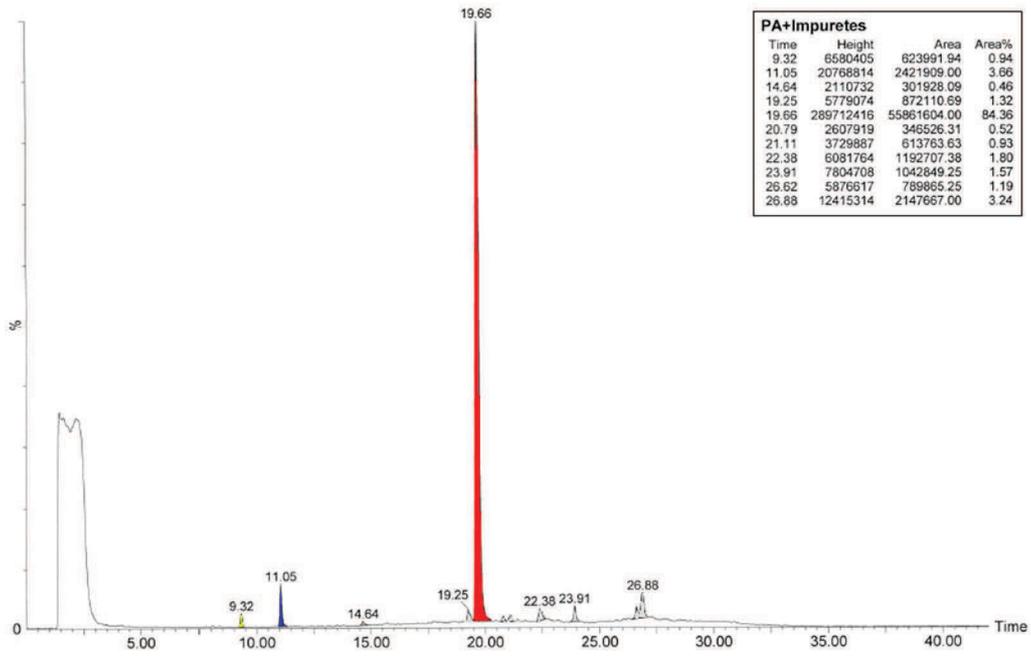


Figure 88 : Spectre de masse obtenu pour l'analyse de la solution contenant le F17636 et les impuretés de synthèse

Soluplus

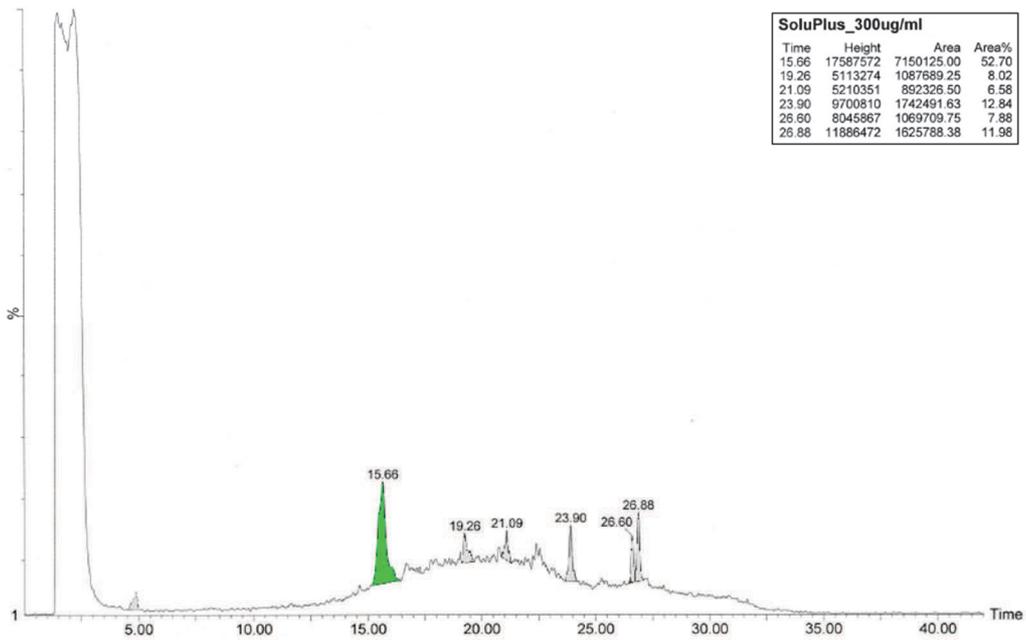


Figure 89 : Spectre de masse obtenu pour l'analyse du Soluplus® à 300 µg.ml⁻¹

Annexe 4 : Courbes de distribution granulométrique

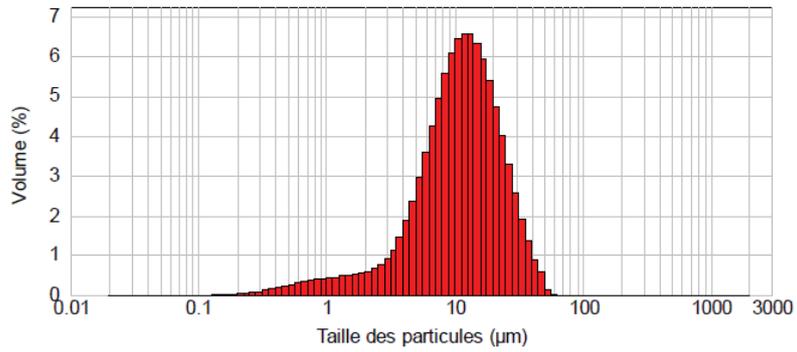


Figure 90 : Granulométrie moyenne du F17363 non micronisé

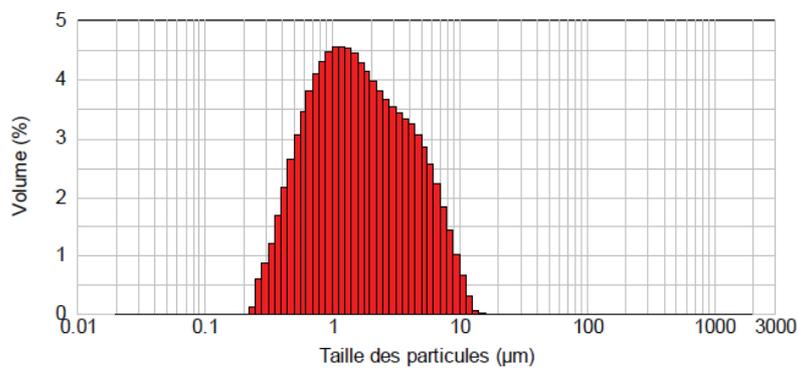


Figure 91 : Granulométrie moyenne du F17363 micronisé

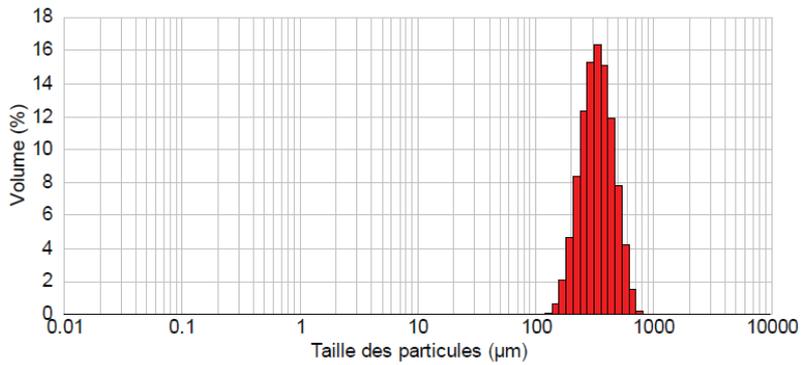


Figure 92 : Granulométrie moyenne du Soluplus®

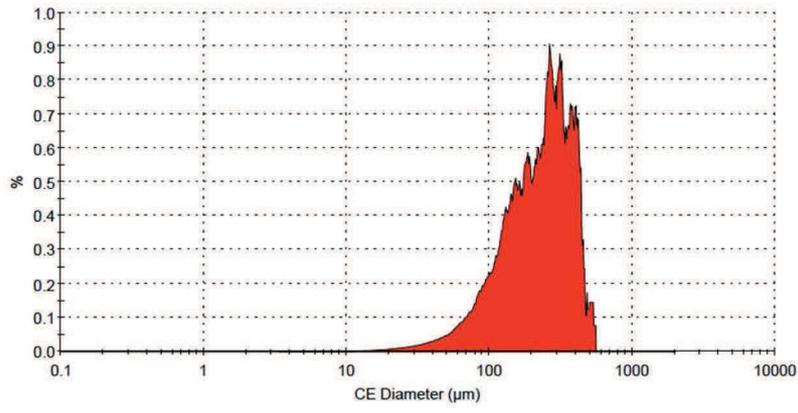


Figure 93 : Diamètre cercle équivalent lissé (lot CFL001T)

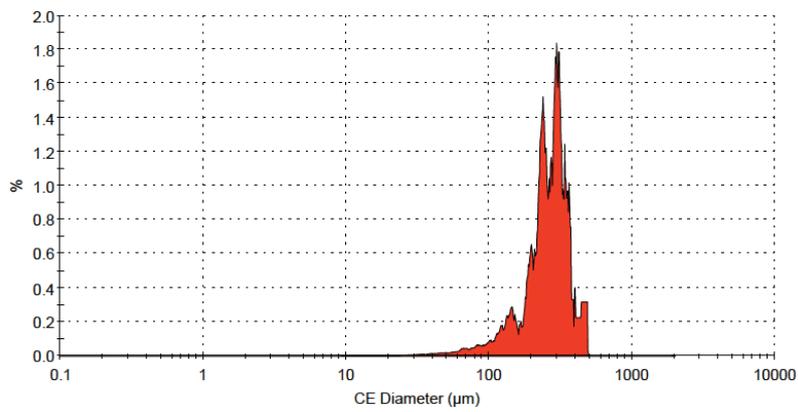


Figure 94 : Diamètre cercle équivalent lissé (CFL003T1)

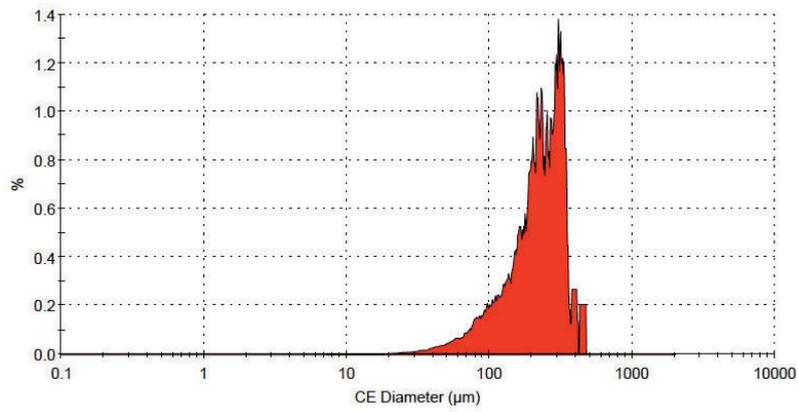


Figure 95 : Diamètre cercle équivalent lissé (CFL003T3)

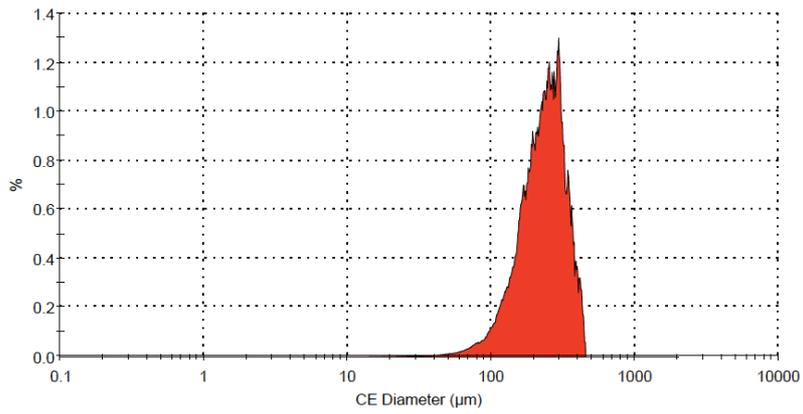


Figure 96 : Diamètre cercle équivalent lissé (CFL003T6)

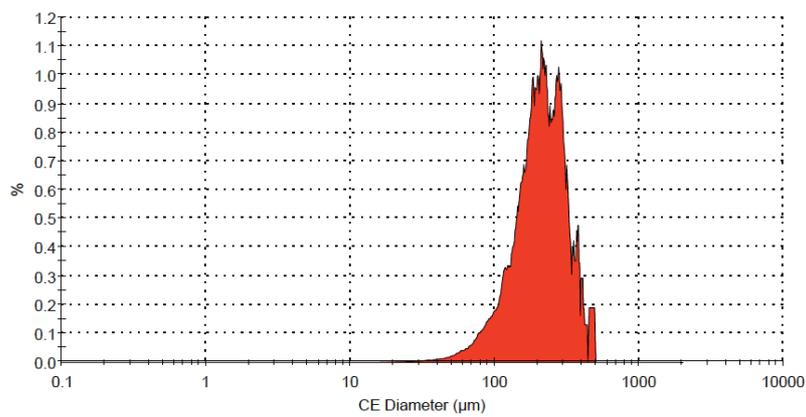


Figure 97 : Diamètre cercle équivalent lissé (CFL003T7)

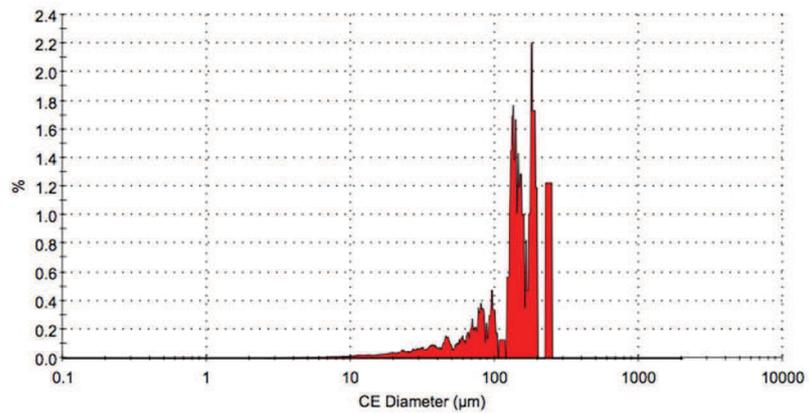


Figure 98 : Diamètre cercle équivalent lissé (CFL005T)

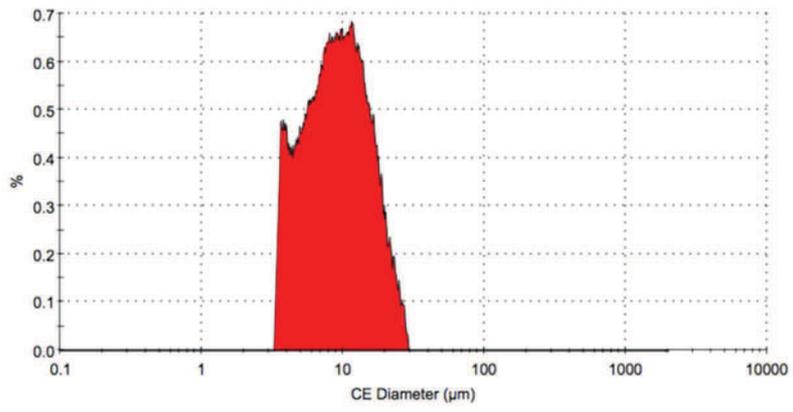


Figure 99 : Diamètre cercle équivalent lissé (CFL006T)

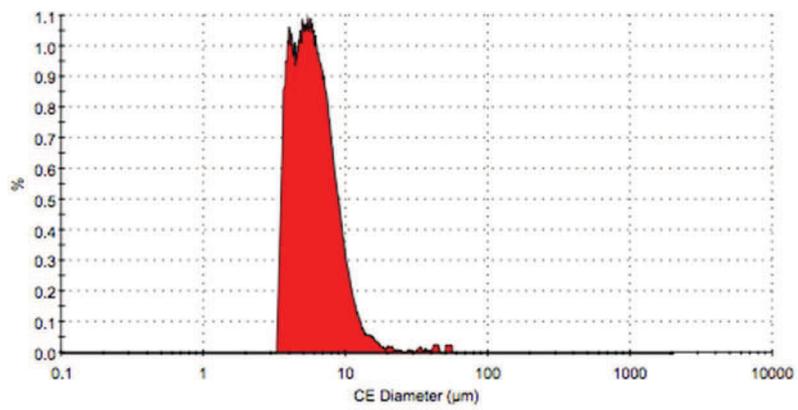


Figure 100 : Diamètre cercle équivalent lissé (CFL007T)

Annexe 5 : Analyse du lot CFL003T en HPLC couplée à un spectromètre de masse pour la détection des produits de dégradation du F17636

Analyse HPLC des échantillons du lot CFL003T

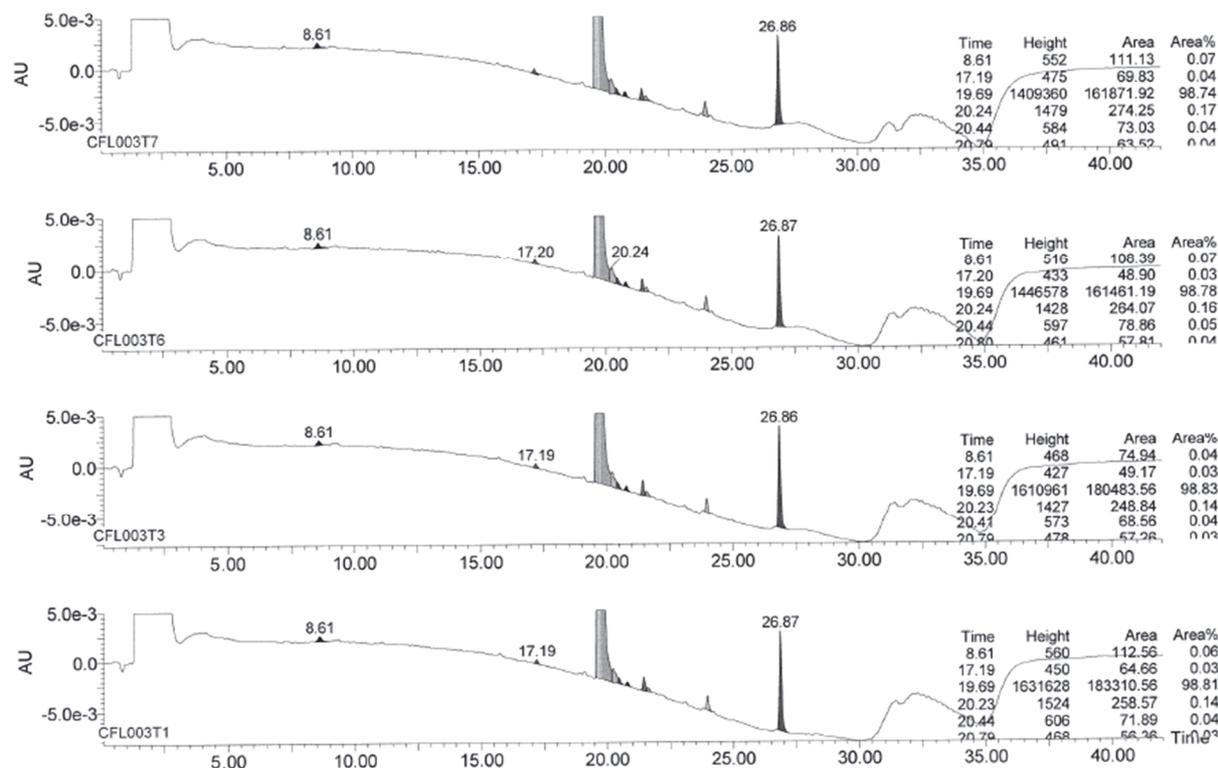


Figure 101 : Spectres HPLC obtenus pour l'analyse des échantillons du lot CFL003T

Sur les spectres HPLC des 4 échantillons du lot CFL003T, aucune différence significative n'est visible.

Analyse au spectromètre de masse des échantillons du lot CFL003T

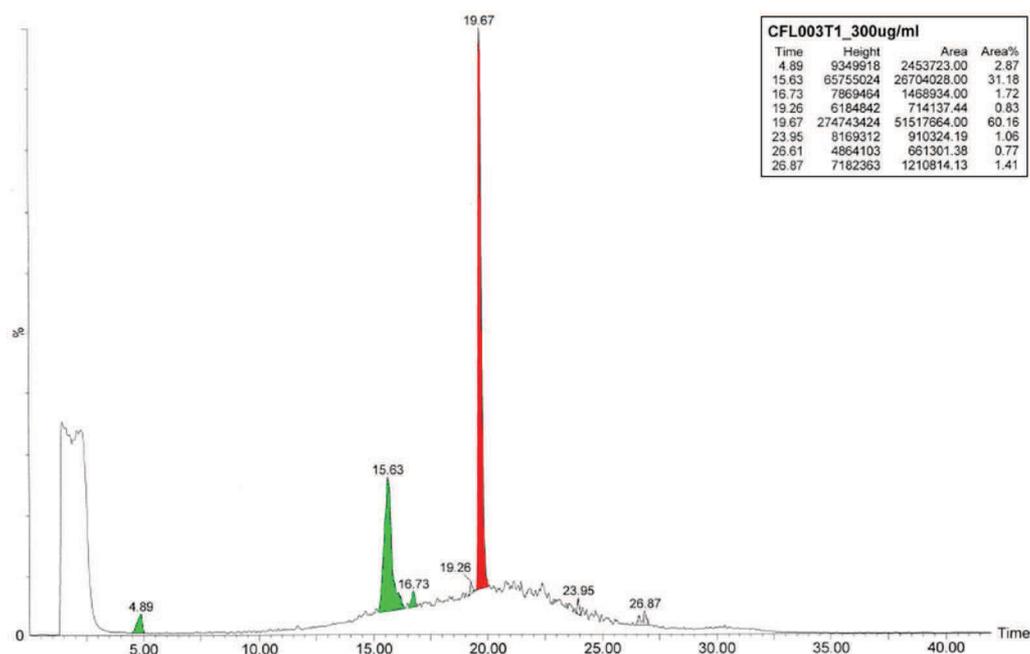


Figure 102 : Spectre de masse obtenu pour l'analyse du lot CFL003T1 dosé à 300 $\mu\text{g}\cdot\text{ml}^{-1}$ de F17636

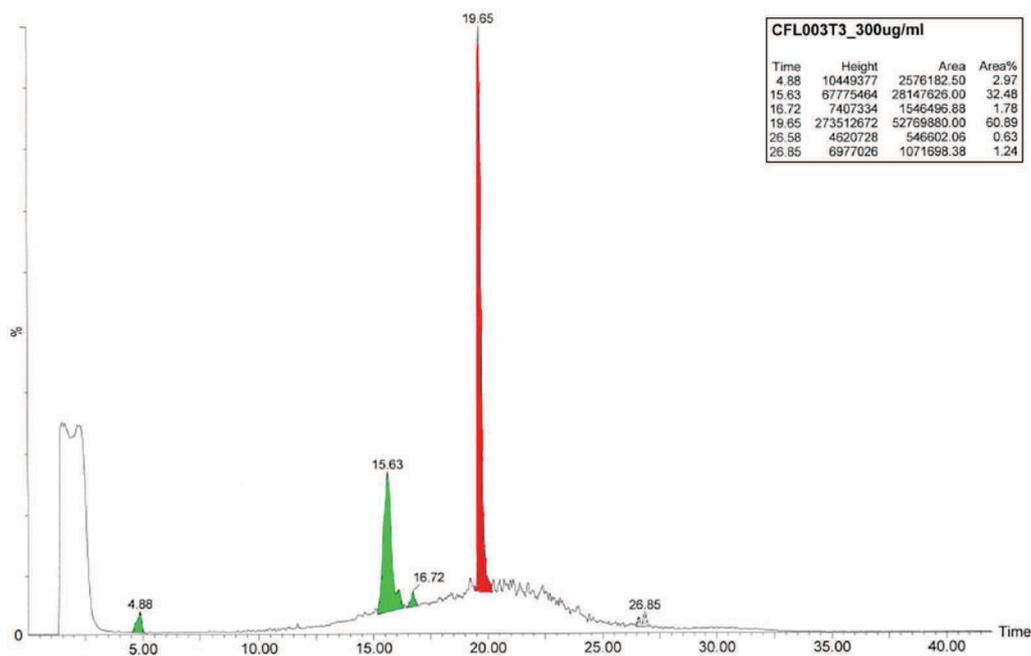


Figure 103 : Spectre de masse obtenu pour l'analyse du lot CFL003T3 dosé à 300 $\mu\text{g}\cdot\text{ml}^{-1}$ de F17636

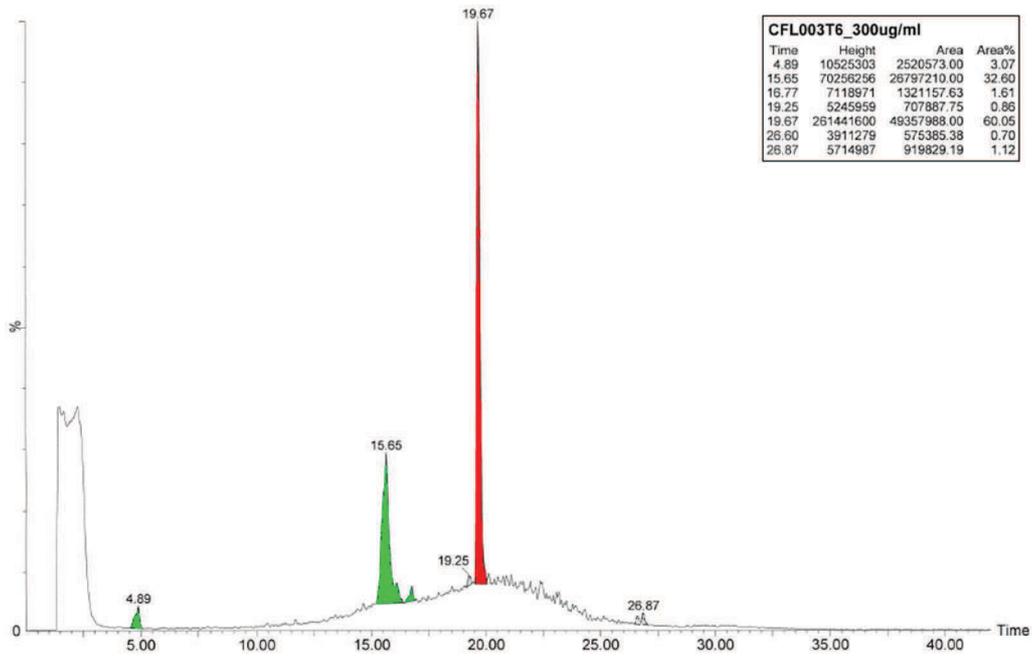


Figure 104 : Spectre de masse obtenu pour l'analyse du lot CFL003T6 dosé à 300 $\mu\text{g}\cdot\text{ml}^{-1}$ de F17636

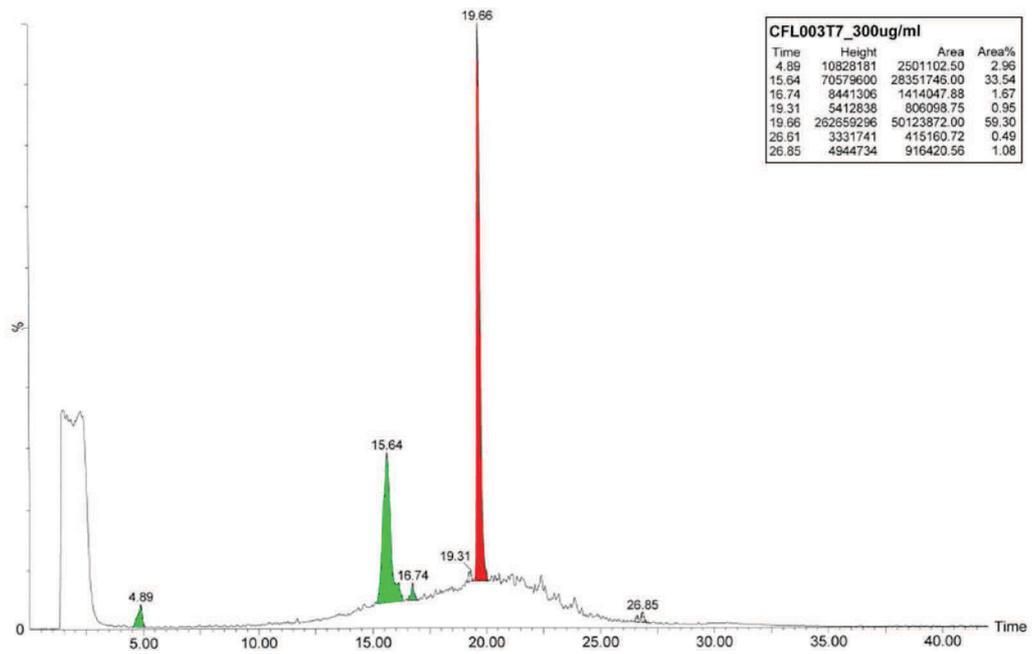


Figure 105 : Spectre de masse obtenu pour l'analyse du lot CFL003T7 dosé à 300 $\mu\text{g}\cdot\text{ml}^{-1}$ de F17636

Aucune différence n'est visible entre les échantillons du lot CFL003T. Ceci voudrait dire qu'ils ont la même composition et que si des produits de dégradation existent, alors ils ne sont pas visibles par cette méthode d'analyse. L'HPLC seule, sur colonne propre reste donc le meilleur moyen d'analyse.

Amélioration de la solubilité de principes actifs BCS classe 2 par obtention de dispersions solides

Résumé

En raison de leur complexité croissante, la solubilité des nouvelles entités chimiques en milieu aqueux est de plus en plus faible. Ainsi, le développement de beaucoup de principes actifs échoue à cause d'une hydrosolubilité insuffisante. De nombreuses technologies existent pour améliorer la solubilité et/ou solubilisation de tels composés. Cette thèse est ciblée sur la formulation de dispersions solides amorphes par extrusion à chaud. En particulier, un principe actif d'intérêt industriel sera formulé en utilisant une extrudeuse bi-vis disponible sur la plateforme Gala®. Cette technologie autorise l'utilisation d'un grand nombre de matrices, ce qui peut nécessiter un grand nombre d'essais expérimentaux. Une attention particulière est donc portée à l'utilisation de méthodes prédictives de la miscibilité entre les composants qui peuvent ainsi permettre une première sélection des matrices. Sur la base de ces résultats, une étude sur le procédé de hot melt extrusion a ensuite été réalisée.

Mots clé : Solution solide ; Dispersion solide ; Hot melt extrusion ; Atomisation ; Amélioration de la solubilité ; Actif pharmaceutique BCS classe 2

Solubility enhancement of poorly soluble API by solid dispersion

Summary

The aqueous solubility of new chemical entities is increasingly weak, due to their complex structure, and many API fail in development due to insufficient solubility. Many technologies exist to enhance the solubility and / or dissolution of such compounds in aqueous media. Among all of these methods, this thesis is focused on the formulation of amorphous solid dispersions by hot melt extrusion. A lot of matrix can be used to formulate with this technology, so few methods to estimate miscibility between API and matrices will also be presented in this thesis. Finally, a study about the hot melt extrusion process will also be presented.

Key-words : Dispersion technology ; Solid dispersion ; Hot melt extrusion ; Atomisation ; Solubility enhancement ; Poorly water soluble drug