



**HAL**  
open science

# SYSTEMES POLYMERIQUES A BASE DE DISPERSION AQUEUSE ADMINISTRES PAR VOIE ORALE POUR LA LIBERATION CONTROLEE DU PRINCIPE ACTIF

Qiaowen Yang

► **To cite this version:**

Qiaowen Yang. SYSTEMES POLYMERIQUES A BASE DE DISPERSION AQUEUSE ADMINISTRES PAR VOIE ORALE POUR LA LIBERATION CONTROLEE DU PRINCIPE ACTIF. Sciences pharmaceutiques. Université du Droit et de la Santé - Lille II, 2009. Français. NNT: . tel-00451556

**HAL Id: tel-00451556**

**<https://theses.hal.science/tel-00451556>**

Submitted on 29 Jan 2010

**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.

**UNIVERSITE LILLE NORD DE FRANCE**  
**ECOLE DOCTORALE BIOLOGIE - SANTE DE LILLE**  
**FACULTE DES SCIENCES PHARMACEUTIQUES ET BIOLOGIQUES**

ANNEE 2009 – 2010

DOCTORAT

**THESE**

pour l'obtention du grade de  
DOCTEUR DE L'UNIVERSITE DE LILLE 2

présentée par

QiaoWen YANG

**SYSTEMES POLYMERIQUES A BASE DE DISPERSION AQUEUSE**  
**ADMINISTRES PAR VOIE ORALE POUR LA LIBERATION**  
**CONTROLEE DU PRINCIPE ACTIF**

soutenue publiquement le 14 décembre 2009

JURY :

Rapporteurs

Monsieur Jean-Paul REMON  
Monsieur Denis WOUESSIDJEWE

Examineurs

Mademoiselle Marie-Pierre FLAMENT  
Madame Catherine HERRY  
Monsieur Bruno LECLERCQ  
Monsieur Pierre TCHORELOFF

# REMERCIEMENTS

*A ma famille,*  
*A ma belle-famille,*  
*A Bertil,*

Ce travail de thèse a été effectué au sein du service Formulation du Département Développement Pharmaceutique chez Ethypharm S.A. (78, Houdan, puis 76, Grand-Quevilly) selon une collaboration de recherche avec le laboratoire public de Pharmacotechnie Industrielle de la Faculté des Sciences Pharmaceutiques et Biologiques (JE 2491, Université Lille 2), ce dernier étant rattaché à l'Ecole Doctorale Biologie et Santé de Lille (EDBSL). La collaboration de recherche a été subventionnée par le dispositif CIFRE (conventions industrielles de formation par la recherche). La CIFRE est intégralement financée par le ministère de l'Enseignement supérieur et de la Recherche. Le travail a aussi fait l'objet d'un soutien financier d'Ethypharm, et dans ce cadre, il a été également réalisé en collaboration avec le laboratoire public Matériaux et santé (EA 401, Université Paris 11, Faculté de Pharmacie de Châtenay-Malabry).

Je voudrais exprimer ici toute ma reconnaissance à Monsieur Pascal Oury, Pharmacien Responsable & Directeur Général Délégué chez Ethypharm, pour son accueil chaleureux dans les services du Développement Pharmaceutique dès le début de mon stage de fin d'études et pour la confiance qu'il m'a témoignée en me donnant la chance d'effectuer mon doctorat au sein de l'entreprise.

Je suis heureuse de remercier Madame Catherine Herry, *PhD* & Responsable du service Formulation chez Ethypharm, d'être présente parmi les membres du jury de cette étude, et pour m'avoir accueillie et fait confiance en me proposant ce sujet de thèse, mais aussi pour son encadrement, sa sympathie, sa disponibilité malgré sa fonction, sa connaissance, ses conseils, et surtout son écoute et ses encouragements dès que j'en avais besoin. Ses qualités humaines, professionnelles et intellectuelles ont contribué au bon déroulement de ce travail. Plus particulièrement, je la remercie pour m'avoir encouragée à la participation de congrès d'envergure internationale et autres séminaires divers, et pour m'avoir permise d'assurer l'encadrement de stagiaires afin de faire progresser mon travail, d'élargir mes connaissances et de m'épanouir dans la diversité des compétences à acquérir. Un grand merci aussi pour la patience et les encouragements lors de ces derniers mois de travail.

Je tiens à remercier Monsieur le Professeur Juergen Siepmann, directeur de l'équipe de recherche JE 2491, pour son accueil toujours souriant au sein de son laboratoire, pour avoir

accepté ce travail en collaboration, pour m'avoir suivie dans la progression de mon travail, et pour m'avoir fait découvrir sa méthodologie de travail en recherche.

Je remercie aussi sincèrement Monsieur le Professeur Pierre Tchoreloff, faisant partie de l'équipe de recherche EA 401 et qui est présent dans le jury de ce travail, pour ses conseils, son soutien, sa disponibilité, mais aussi pour m'avoir donné accès à un certain nombre de techniques et de connaissances, et pour les discussions que nous avons eues.

Je tiens à remercier Mademoiselle Marie-Pierre Flament, Maître de Conférences & HDR, qui est présente dans le jury de cette thèse, pour avoir accepté de diriger ce travail avec spontanéité et enthousiasme, et aussi pour son aide et sa disponibilité, pour m'avoir mise en contact avec les équipes de recherche de l'Université de Lille 1 et pour nos discussions.

Je remercie également Florence Siepmann, Virginie Busignies-Goddin, Bernard Leclerc, Maîtres de Conférences, qui m'ont accompagnée dans ce travail et ont contribué à l'avancement de cette étude. Je les remercie pour leur aide, leur disponibilité et leurs conseils.

Je voudrais aussi remercier Alain Hédoux, Yannick Guinet et Laurent Paccou du laboratoire de Dynamique et Structure des Matériaux Moléculaires (UMR CNRS 8024, Université Lille 1), et Valérie Miri du laboratoire de Structure et Propriétés de l'Etat Solide (UMR CNRS 8008, Université Lille 1) ; pour m'avoir formée à l'utilisation d'équipements innovants de caractérisation des films d'enrobage (Microspectromètre Raman et Microscope à force atomique), pour leur disponibilité en m'accueillant dans leur laboratoire, pour leur intérêt à ce travail et pour les discussions échangées.

Mes remerciements vont également à Messieurs les Professeurs Jean-Paul Remon (Université de Gand, Belgique) et Denis Wouessidjewe (Université Joseph Fourier, Grenoble), qui m'ont fait l'honneur d'être rapporteurs de cette thèse.

J'aimerais aussi remercier Monsieur Bruno Leclercq, Responsable Technique Europe/Asie chez FMC en Belgique, pour avoir accepté de juger ce travail.

J'adresse mes sincères remerciements à tous mes collègues et amis d'Ethypharm :

A ceux qui n'ont pas suivi le déménagement du service Formulation de Houdan à Grand-Quevilly mais qui ont contribué à la mise en service rapide des nouveaux locaux et laboratoires, Valérie Baubet, Marie-Claire Demay, Sabine Grignon, Isabelle Dorin, Sylvie Bachelot, Sary Pen, Ismaël Yavuz, Idrissa Dembele, Marie-Line Decuir, Laure Bonato et Séverine Mathieu-Charlier, pour leur accueil lors de mon arrivée dans la société, leur sympathie à mon égard, leur aide régulière et leurs conseils.

A tous ceux qui ont suivi ce déménagement et aux nouveaux arrivants, Pauline Contamin, Vincent Billoët, Laury Trichard, Laurent Bouché, Céline Dupuis, Sylvie Lainé, Bruno Crière, Emmanuel Dupau, Carine Huon, Aurelie Jolly, Alexandre Picherel, Florence Revert, Yves Dubreuil et Nicole Huguet, pour leur sympathie et/ou aide. Un merci tout particulier va à Anne-Sophie Lagrange, pour sa nature attachante, sa gentillesse, ses conseils et son écoute permanente, même si nous ne nous retrouvions plus dans le même bureau ; et à Joseph Duvochel pour avoir été mon premier parain d'entreprise, son écoute, son aide régulière et sa constante bonne humeur qui fait du bien au quotidien.

A tous ceux qui sont restés moins longtemps dans le service, pour des stages ou un remplacement, mais dont leur passage a contribué à un enrichissement personnel, et plus spécialement à Anne Dusanter et Delphine Ragaud, Marion Gambuto, Sandra Mariette et Gaëlle Weiss. Et un grand merci à Anaïs Lafontaine pour sa contribution dans la réalisation d'une des parties de cette étude.

A toutes les personnes du service Développement des Procédés, pour leur chaleureux accueil à notre arrivée au site de Grand-Quevilly et également lors de mon arrivée dans les bureaux « en bas », et tout particulièrement à Stéphanie Tiquet qui m'a supportée (et/ou que j'ai supportée...) dans les moments difficiles. Merci pour son agréable compagnie dans la dernière ligne droite.

A l'ensemble du personnel chez Ethypharm, de près ou de loin, pour leur sympathie tout au long de cette thèse. Merci à Nadège Tchapa Leukam, qui m'a supportée et encouragée depuis son arrivée chez Ethypharm, et pour nos discussions qui changent les idées, bien avant le début de cette thèse.

Mes remerciements vont également à l'ensemble du personnel universitaire de Lille et Châtenay-Malabry, tous les enseignants, le personnel et les étudiants pour leur accueil et/ou

leur sympathie, ainsi que leur aide. Merci à Mehrez Sghaier pour sa disponibilité, sa formation et la réalisation d'analyses thermiques ; à Susanne Muschert pour sa disponibilité, ses conseils, et nos échanges.

Je tiens à remercier tous mes amis qui m'ont encouragée malgré la distance, notamment Suzy et Bénédicte qui sont venues me voir aussi bien à Paris qu'à Rouen ; à Véronique qui a toujours gardé une pensée très amicale pour moi ; et à Sonia, pour son amitié « exceptionnelle ».

Je voudrais enfin remercier ma famille, mes parents pour leur droiture qui m'ont imprégnée, mes frères et sœurs, mes beaux-frères et belles-sœurs, mes neveux et nièces dont je suis « tata » pour la dixième fois depuis maintenant plus d'un an, pour leur soutien et leurs aides diverses surtout « administrative » dès que j'en ai besoin... Je remercie également toutes les personnes de ma belle-famille, pour leur soutien autant que possible même à distance et leur « compréhension », et une pensée toute particulière chargée d'Amour se tourne vers Bertil pour tout ce qu'il sait !

Enfin, je tiens à remercier profondément tous ceux que j'ai pu oublier, mais avec qui j'ai sans doute partagé cette aventure à un moment ou un autre. Qu'ils veuillent bien ne pas m'en tenir rigueur et accepter mes sincères remerciements.

# TABLE DES MATIERES

<b>LISTE DES FIGURES, TABLEAUX et EQUATIONS</b> .....	7
<b>INTRODUCTION GENERALE</b> .....	14
<b>Chapitre I. PARTIE INTRODUCTIVE : obtention et analyse des films</b> .....	18
<b>I.1. Généralités : Composition et conditions de formation des films</b> .....	18
<b>I.1.1. Composition du film d'enrobage</b> .....	18
I.1.1.1. Formulation d'une dispersion aqueuse de polymère .....	18
I.1.1.2. Dérivé cellulosique : Aquacoat® ECD 30 .....	23
I.1.1.3. Dérivé cellulosique : Surelease® .....	25
I.1.1.4. Dérivé vinylique : Kollicoat® SR 30 D .....	27
<b>I.1.2. Les conditions de formation des films et mécanismes de libération du principe actif</b> .....	29
I.1.2.1. Généralités sur la formation et la stabilité des films .....	29
I.1.2.2. Mécanismes de formation du film et étape de <i>curing</i> .....	31
I.1.2.3. Principaux facteurs influençant la formation et la stabilité du film .....	33
I.1.2.4. Mécanismes contrôlant la libération du principe actif .....	41
<b>I.2. Obtention des films d'enrobage</b> .....	43
<b>I.2.1. Préparation de films libres</b> .....	43
I.2.1.1. Méthode par coulée sur support (ou <i>casting</i> ) .....	44
I.2.1.2. Méthode par pulvérisation (ou <i>spraying</i> ) .....	44
<b>I.2.2. Enrobage de supports pharmaceutiques</b> .....	45
<b>I.3. Caractérisation et Propriétés des films d'enrobage</b> .....	47
<b>I.3.1. Evaluation des caractéristiques générales des films d'enrobage</b> .....	47
I.3.1.1. Examens de surface : contrôle macroscopique .....	47
I.3.1.2. Examens microscopiques : microscopies optique et électronique .....	47
I.3.1.3. Mesure de rugosité de surface .....	48
I.3.1.4. Mesure de l'épaisseur des films .....	49
<b>I.3.2. Analyse gravimétrique</b> .....	49
<b>I.3.3. Perméabilités des films</b> .....	51
<b>I.3.4. Propriétés thermiques des films polymères</b> .....	52



---

<b>I.3.5. Propriétés mécaniques des films</b> .....	54
I.3.5.1. Description des principaux tests retrouvés dans la littérature.....	54
I.3.5.2. Importance de la connaissance des propriétés mécaniques.....	56
<b>I.3.6. Méthodes innovantes de caractérisation des films d'enrobage</b> .....	61
I.3.6.1. Microscopie à force atomique (AFM) .....	61
I.3.6.2. Microspectroscopie Raman.....	63
<b>I.4. Conclusion et objectifs du travail</b> .....	66
<b>Chapitre II. MATERIELS et METHODES</b> .....	68
<b>II.1. Matières premières</b> .....	68
<b>II.1.1. Microgranules montés en principe actif</b> .....	68
<b>II.1.2. Matières premières utilisées pour l'enrobage et/ou la réalisation de films</b> .....	69
II.1.2.1. Dispersions aqueuses de polymère .....	69
II.1.2.2. Plastifiants .....	70
<b>II.2. Méthodes</b> .....	71
<b>II.2.1. Préparation des dispersions aqueuses de polymères</b> .....	71
<b>II.2.2. Préparation des films libres d'enrobage</b> .....	73
II.2.2.1. Les films coulés .....	73
II.2.2.2. Les films pulvérisés .....	74
II.2.2.3. <i>Curing</i> , épaisseur et conservation des films .....	77
<b>II.2.3. Techniques de caractérisation des films libres</b> .....	78
II.2.3.1. Examens macroscopique, microscopique, et mesure d'épaisseur .....	78
II.2.3.2. Cinétiques de prise en eau et/ou éthanol et de perte en masse.....	78
II.2.3.3. Propriétés thermiques .....	79
II.2.3.4. Propriétés mécaniques .....	80
II.2.3.5. Outils statistiques.....	82
II.2.3.6. Microscopie à force atomique (AFM) .....	82
II.2.3.7. Microspectroscopie Raman .....	83
<b>II.2.4. Préparations des microgranules enrobés</b> .....	87
II.2.4.1. Conditions opératoires .....	87
II.2.4.2. <i>Curing</i> , conservation des microgranules enrobés .....	88
<b>II.2.5. Techniques de caractérisation des microgranules enrobés</b> .....	89
II.2.5.1. Dissolution <i>in vitro</i> des microgranules enrobés.....	89

---

II.2.5.2. Etude de stabilité .....	89
II.2.5.3. Analyses mathématiques .....	90
II.2.5.4. Microscopies électronique à balayage et à force atomique .....	91
II.2.5.5. Microspectroscopie Raman .....	92
<b>Chapitre III. RESULTATS et DISCUSSION.....</b>	<b>93</b>
<b>III.1. Microgranules enrobés à base de dispersions aqueuses de polymère : importance</b>	
<b>du taux d'enrobage et du type de plastifiant sur les effets du <i>curing</i> .....</b>	<b>93</b>
Publication 1 (étude publiée dans <i>European Journal of Pharmaceutics and</i>	
<i>Biopharmaceutics, In Press, Accepted Manuscript, Available online 4 November 2009.</i>	
Q.W. Yang, M.P. Flament, F. Siepmann, V. Busignies, B. Leclerc, C. Herry, P. Tchoreloff,	
J. Siepmann) : <i>Curing of aqueous polymeric film coatings: importance of the coating level</i>	
<i>and type of plasticizer. ....</i>	93
<b>Résumé .....</b>	<b>93</b>
<b>Objectifs de l'étude .....</b>	<b>94</b>
<b>Résultats et discussion.....</b>	<b>94</b>
<b>III.1.1. Observation des microgranules montés et/ou enrobés en MEB .....</b>	<b>94</b>
<b>III.1.2. Effets du taux d'enrobage et des conditions de <i>curing</i> .....</b>	<b>96</b>
<b>III.1.3. Effets du type de plastifiant .....</b>	<b>105</b>
<b>III.1.4. Effet de la mise en stabilité .....</b>	<b>108</b>
<b>Conclusion et perspectives.....</b>	<b>111</b>
<b>III.2. Films libres et prédictibilité des enrobages de support pharmaceutique .....</b>	<b>112</b>
Publication 2 (projet de publication) : <i>Suitability of free films as surrogates for aqueous</i>	
<i>polymeric film coatings. ....</i>	112
<b>Résumé .....</b>	<b>112</b>
<b>Objectifs de l'étude .....</b>	<b>113</b>
<b>Résultats et discussion.....</b>	<b>114</b>
<b>III.2.1. Cinétiques de libération du diltiazem à partir de microgranules enrobés au</b>	
<b>Kollicoat®/TEC.....</b>	<b>114</b>

---

<b>III.2.2. Observation macroscopique et microscopique de films libres.....</b>	<b>117</b>
<b>III.2.3. Propriétés mécaniques des films à l'état sec.....</b>	<b>118</b>
<b>III.2.4. Cinétiques de prise en eau et de perte en masse .....</b>	<b>121</b>
<b>III.2.5. Propriétés mécaniques de films libres à l'état hydraté .....</b>	<b>124</b>
<b>III.2.6. Imagerie par microspectroscopie Raman.....</b>	<b>127</b>
<b>III.2.7. Etude sur le Surelease® E-7-19040 .....</b>	<b>130</b>
III.2.7.1. Cinétiques de libération du diltiazem à partir de microgranules enrobés au Surelease® E-7-19040 .....	130
III.2.7.2. Observation macroscopique et microscopique de films libres .....	132
III.2.7.3. Propriétés mécaniques des films libres coulés et pulvérisés à l'état sec .....	133
<b>Conclusion et perspectives.....</b>	<b>136</b>
<b>III.3. Compréhension des mécanismes de libération du principe actif à partir de l'étude des films libres pulvérisés .....</b>	<b>137</b>
Publication 3 (projet de publication) : <i>Understanding drug release mechanisms using     sprayed aqueous free film coatings.</i> .....	137
<b>Résumé .....</b>	<b>137</b>
<b>Objectifs de l'étude .....</b>	<b>138</b>
<b>Résultats et discussion.....</b>	<b>139</b>
<b>III.3.1. Importance du taux d'enrobage et du type de plastifiant sur les effets du curing - Rappels sur la libération du principe actif à partir des microgranules enrobés. ....</b>	<b>139</b>
<b>III.3.2. Etude des effets du curing et de l'importance du type de plastifiant sur la formation de film.....</b>	<b>140</b>
III.3.2.1. Observation de la surface de microgranules enrobés et de films libres en AFM .....	140
III.3.2.2. Cinétiques de prise en eau et de perte en masse des films libres pulvérisés .....	142
III.3.2.3. Analyse de la distribution chimique des films .....	145
III.3.2.4. Analyse des propriétés thermiques des films pulvérisés .....	149
III.3.2.5. Analyse des propriétés mécaniques des films pulvérisés .....	150
<b>III.3.3. Hypothèse de la migration du principe actif .....</b>	<b>158</b>

---

III.3.3.1. Identification du principe actif en surface de microgranules enrobés et de films libres.....	158
III.3.3.2. Quantification de la proportion en PA dans la couche d'enrobage des microgranules.....	161
<b>Conclusion et perspectives</b> .....	163
<b>III.4. Influence de la présence d'éthanol dans le milieu de dissolution de différents systèmes polymères</b> .....	165
Publication 4 (projet de publication) : <i>Effects of hydro-alcoholic media on stable aqueous film coatings</i> .....	165
<b>Résumé</b> .....	165
<b>Objectifs de l'étude</b> .....	166
<b>Résultats et discussion</b> .....	166
<b>III.4.1. Effet de la présence d'éthanol dans le milieu de dissolution sur les cinétiques de libération des microgranules enrobés</b> .....	166
<b>III.4.2. Effet de la présence d'éthanol dans le milieu de dissolution sur les films libres pulvérisés</b> .....	170
III.4.2.1. Cinétiques de prise en eau/éthanol et de perte en masse des films libres d'enrobage.....	170
III.4.2.2. Propriétés mécaniques des films libres pulvérisés .....	173
III.4.2.3. Analyse des constituants du film par microspectroscopie Raman .....	175
<b>Conclusion et perspectives</b> .....	178
<b>CONCLUSION GENERALE ET PERSPECTIVES</b> .....	179
<b>BIBLIOGRAPHIE</b> .....	184
<b>LISTE DES COMMUNICATIONS</b> .....	193
<b>Articles</b> .....	193
<b>Communication orale</b> .....	193
<b>Posters</b> .....	194
<b>ANNEXE</b> .....	195
<b>Annexe 1: publication 1</b> .....	195

---

## LISTE DES ABREVIATIONS

PA	Principe actif
Diltiazem	Chlorhydrate de diltiazem
EC	Ethylcellulose
PVAc	Ployvinyl acétate
TEC	Triéthyl citrate
DBS	Dibutyl sébacate
Myvacet®	Myvacet® 9-45
MCTG	Triglycérides à chaînes moyennes
PVP	Povidone ou polyvinylpyrrolidone
HPMC	Hydroxypropylméthylcellulose ou hypromellose
HR	Humidité relative
MFT	Température minimale de formation du film
Tg	Température de transition vitreuse
TGA	Analyse thermogravimétrique ou <i>Thermo gravimetric Analysis</i>
MFA ou AFM	Microscope de force atomique ou <i>Atomic Force Microscopy</i>
DSC	Analyse thermique différentielle ou <i>Differential Scanning Calorimetry</i>
MEB	Microscope électronique à balayage ou <i>Scanning Electronic Microscopy</i>
LAF	Lit fluidisé
h	Heure
min	Minute
j	Jour

---

## LISTE DES FIGURES, TABLEAUX et EQUATIONS

### FIGURES

<b>Figure 1</b> : Formule de l'éthylcellulose.....	23
<b>Figure 2</b> : Formule de l'unité répétitive de la PVAc .....	27
<b>Figure 3</b> : Facteurs impliqués dans la formation et la stabilité du film .....	29
<b>Figure 4</b> : Schémas des processus de formation du film : A) voie organique et B) voie aqueuse .....	32
<b>Figure 5</b> : Profil de dissolution en fonction de la température de <i>curing</i> (plastifiant utilisé : propylène glycol) (3) .....	34
<b>Figure 6</b> : Effet de la température de <i>curing</i> sur la perméabilité apparente (3).....	35
<b>Figure 7</b> : Film libre d'acétophtalate de cellulose plastifié avec le TEC.....	36
<b>Figure 8</b> : Effet du temps de <i>curing</i> (A. 0-4h ; B. 4-24h) à 50°C sur la libération de l'ibuprofène enrobé avec double couche de polymères (HPMC-Aquacoat®) (tampon à 0,1M pH 7,4) (30) .....	37
<b>Figure 9</b> : Profils de dissolution des granules de diphénhydramine enrobés par la dispersion de Kollicoat® SR 30 D avec ou sans plastifiant (taux d'enrobage de 15 %, m/m), ayant subi ou non un <i>curing</i> (60 °C pendant 16 h) (3). .....	38
<b>Figure 10</b> : Profils de libération obtenus à partir de la formulation « once-a-day » d'hydromorphone (dans un milieu simulant le pH gastrique en présence d'éthanol).....	41
<b>Figure 11</b> : Représentation schématique d'un appareillage (type cylindre tournant) pour la fabrication de films libres pulvérisés (70) .....	45
<b>Figure 12</b> : Représentation schématique du fonctionnement d'un lit fluidisé : A) modèle avec des filtres type chaussette. B) modèle avec des filtres type cartouche.....	46
<b>Figure 13</b> : Profils de libération de la théophylline, en milieux HCl 0,1M (a) et tampon phosphaté pH 7,4 (b) de microgranules enrobés à 20 % (m/m) d'un mélange de polymères (Aquacoat® ECD 30:propylène glycol alginate, 90:10) plastifié au TEC et ayant subi divers conditions de <i>curing</i> comme indiqué sur les graphes, avant (lignes pointillés) et après stockage (lignes pleines) pendant 6 mois à 40 °C et 75 %RH (55). .....	52

---

<b>Figure 14 :</b> Exemple de courbe de contrainte en fonction de la déformation. A, déformation élastique (proportionnelle à la contrainte) ; B, la tension à la limite de l'élasticité ; C, déformation plastique (déformation non linéaire, non observée dans le cas de matériau cassant) ; D, rupture (70).	56
<b>Figure 15 :</b> Courbes de contrainte en fonction de la déformation de films libres pulvérisés d'Aquacoat® ECD 30 plastifié à différents taux de dibutyl sebacate (comme précisé sur le graphe) (48)	57
<b>Figure 16 :</b> Evolution de la force de résistance en fonction de l'élongation du film d'acétophtalate de cellulose plastifié avec le TEC sous différentes conditions de curing (56).	59
<b>Figure 17 :</b> Images en hauteur à gauche et en déflexion à droite issues du mode contact en AFM (mesure effectuée en air ambiant) sur des granules enrobés à (i) 4 % (image de 40 x 40 µm <sup>2</sup> ) et (ii) 7 % (image de 50 x 50 µm <sup>2</sup> ) d'éthylcellulose plastifié au TEC (avec z pour les images en hauteur de 1,6 µm) (86).	63
<b>Figure 18 :</b> Image Raman montrant la distribution des constituants présents en surface des granules enrobés à 4 % d'éthylcellulose plastifié au TEC : les parties blanches correspondent principalement au chlorhydrate monohydraté de remoxipride et les parties noires, principalement à l'éthylcellulose (86).	65
<b>Figure 19 :</b> Formule du Chlorhydrate de Diltiazem	69
<b>Figure 20 :</b> Représentation schématique de l'appareillage permettant la fabrication de films libres pulvérisés	75
<b>Figure 21 :</b> Spectres de spectroscopie Raman des substances de références (a) du système Aquacoat®/plastifiant (TEC ou Myvacet®) et (b) du système Kollicoat®/TEC (comme indiqué sur la figure ; pics/régions caractéristiques des substances signalés par un trait de la couleur correspondante).	85
<b>Figure 22 :</b> Spectres de spectroscopie Raman des références de la couche de montage des microgranules étudiés. Les spectres de l'éthylcellulose et d'un film d'Aquacoat®/Myvacet® ayant subi un curing de 24 h à 60 °C et 75 %HR sont représentés à titre comparatif (comme indiqué sur la figure ; pics/région caractéristiques du diltiazem HCl signalés par un trait de la couleur correspondante).	86
<b>Figure 23 :</b> Images MEB de surfaces et de coupes transversales de (a) microgranules montés en diltiazem HCl et de (b) microgranules montés et enrobés (taux d'enrobage de 5 %, plastifiant = TEC, curing 60 °C pendant 1 h).	95

---

<b>Figure 24 :</b> Effet du taux d'enrobage et des conditions de curing sur les cinétiques de libération du diltiazem HCl à partir de microgranules enrobés par l'Aquacoat® plastifié par le TEC (symboles ou lignes pointillées : points expérimentaux ; lignes pleines épaisses : courbes théoriques) .....	97
<b>Figure 25 :</b> Représentation schématique des modifications structurales observées dans la couche d'enrobage au cours du curing : (a) coalescence des particules de polymère et (b) migration du PA. ....	98
<b>Figure 26 :</b> Effet du taux d'enrobage et des conditions de curing sur les cinétiques de libération du diltiazem à partir de microgranules enrobés par l'Aquacoat® plastifié par le DBS (symboles ou lignes pointillées : points expérimentaux ; lignes épaisses : courbes théoriques). ....	99
<b>Figure 27 :</b> Effet du taux d'enrobage et des conditions de curing sur les cinétiques de libération du diltiazem à partir de microgranules enrobés par l'Aquacoat® plastifié par le Myvacet® (symboles ou lignes pointillées : points expérimentaux ; lignes pleines épaisses : courbes théoriques). ....	101
<b>Figure 28 :</b> Effets du type de plastifiant sur la libération du diltiazem à partir de microgranules enrobés à l'Aquacoat®. Les taux d'enrobage, les conditions de curing et les plastifiants sont indiqués sur la figure. ....	106
<b>Figure 29 :</b> Cinétiques de (a) prises en eau et de (b) pertes en masse des films coulés contenant différents types de plastifiants et ayant subi un curing de 24 h à 60 °C et 75 %HR, après exposition au milieu aqueux HCl 0,1 N. Les plastifiants sont indiqués sur la figure. ....	107
<b>Figure 30 :</b> Effet des conditions de stockage en stabilité accélérée à 40 °C et 75 %HR pendant 6 mois sur les profils de dissolution des différents systèmes d'enrobage étudiés (comme indiqué sur la figure). ....	109
<b>Figure 31 :</b> Effet du taux d'enrobage et des conditions de curing sur les cinétiques de libération du diltiazem à partir de microgranules enrobés par le Kollicoat®/TEC (a) à 10 % et (b) à 20 %.....	115
<b>Figure 32 :</b> Effet du stockage en condition de stabilité accélérée (40 °C – 75 %HR) sur les profils de dissolution de microgranules de diltiazem enrobés par le Kollicoat®/TEC (a) à 10 % et (b) à 20 %.....	115



---

<b>Figure 33 :</b> Images de microscopie optique de la surface libre de films en fonction du curing (25 °C – 24 h et 60 °C-24 h-75 %HR) et des différents modes de préparation (films épais et fins pulvérisés, et films coulés). .....	117
<b>Figure 34 :</b> Effet des conditions de curing, du mode de préparation de films libres (coulés vs. pulvérisés) et de l'épaisseur des films pulvérisés sur les propriétés mécaniques des films à l'état sec : (a) résistance à la déformation de 12 % et (b) énergie à la déformation de 12 %.....	119
<b>Figure 35 :</b> Effet des conditions de curing, du mode de préparation des films libres (coulé vs. pulvérisés) et de l'épaisseur des films pulvérisés sur la cinétique de prise en eau des films (a) sur 2 h ou (b) 16 h d'exposition au milieu de libération HCl 0,1 N. ....	121
<b>Figure 36 :</b> Effet des conditions de curing, du mode de préparation des films libres (coulés vs. pulvérisés) et de l'épaisseur des films pulvérisés sur la cinétique de perte en masse des films (a) sur 2 h ou (b) 16 h d'exposition au milieu de libération HCl 0,1 N. ....	122
<b>Figure 37 :</b> Effet des conditions de curing, du mode de préparation de films libres (coulés vs. pulvérisés) et de l'épaisseur des films pulvérisés sur les propriétés mécaniques des films à l'état hydraté : (a) résistance et (b) énergie à la déformation ou à la rupture*.....	125
<b>Figure 38 :</b> Image et spectre Raman obtenu par traitement en DCLS de films libres coulés ou pulvérisés (curing à 25 °C ou 60 °C – 75 %HR pendant 24 h) (la couleur observée est issue d'un mélange homogène de PVAc rouge, TEC vert et de PVP K 30 magenta) .....	128
<b>Figure 39 :</b> Effet des conditions de curing sur les cinétiques de libération du diltiazem HCl à partir de microgranules enrobés par le Surelease® E-7-19040 à 10 % (plastifiant = chaînes moyennes de triglycérides). .....	131
<b>Figure 40 :</b> Images de microscopie optique de la surface libre des films en fonction du curing et des différents modes de préparation. ....	132
<b>Figure 41 :</b> Effet des conditions de curing et du mode de préparation des films libres de Surelease® (coulés vs. pulvérisés) sur les propriétés mécaniques des films à l'état sec : (a) résistance, (b) énergie et (c) allongement relatif à la rupture. ....	134
<b>Figure 42 :</b> Images AFM de surfaces de (a) microgranules enrobés ; de (b) films fins pulvérisés possédant une couche de montage de diltiazem HCl sous le film d'enrobage ; et de (c) films fins pulvérisés. Les conditions de curing concernés, les plastifiants utilisés avec l'Aquacoat® et les caractéristiques des images sont indiqués sur la figure. ....	141

---

<b>Figure 43 :</b> Effet des conditions de curing et du type de plastifiant sur les cinétiques de (a) prise en eau et de (b) perte en masse des films pulvérisés. ....	143
<b>Figure 44 :</b> Images de microscopie optique de la surface libre de films libres pulvérisés à base d'Aquacoat®/Myvacet®. Les caractéristiques des surfaces observées sont indiquées sur la figure. ....	146
<b>Figure 45 :</b> Images et spectres Raman obtenus par traitement en DCLS de films libres pulvérisés d'Aquacoat®/Myvacet® ayant subi un curing de (a) 1 h à 60 °C et de (b) 24 h à 60 °C et 75 %HR. Les caractéristiques/légendes sont directement signalées sur la figure. ....	147
<b>Figure 46 :</b> Propriétés mécaniques de films libres secs et hydratés d'Aquacoat®/TEC et d'Aquacoat®/Myvacet® (paramètres étudiés et conditions de curing comme indiqué sur la figure). ....	152
<b>Figure 47 :</b> Observation de la surface d'enrobage de film libre pulvérisé d'Aquacoat®/Myvacet® comportant une couche de montage en dessous de celui-ci. Les caractéristiques/légendes sont signalées sur la figure. ....	160
<b>Figure 48 :</b> Profils de la proportion en chlorhydrate de diltiazem dans la couche d'enrobage de microgranules enrobés à l'Aquacoat® (plastifiant = Myvacet® ; taux d'enrobage = 10 % ; curing de 1 h à 60 °C, n = 10). ....	162
<b>Figure 49 :</b> Effet de la présence d'éthanol (EtOH) dans le milieu de libération HCl 0,1 N sur les cinétiques de dissolution du diltiazem HCl à partir des microgranules enrobés par 10 % ou 20 % de film polymère comme indiqué sur la figure (curing de 24 h à 60 °C et 75 %HR ; dispersions aqueuses de polymère = Aquacoat®, Surelease®, Kollicoat® ; plastifiants : TEC=triéthylcitrate, DBS=dibutyl sebacate, Myvacet®=monoglycérides acétylés, MCTG= triglycérides à chaînes moyennes). ....	168
<b>Figure 50 :</b> Cinétiques de (1) prise en eau/éthanol et de (2) perte en masse des films pulvérisés de différents systèmes polymères à base de (A) Aquacoat® et ou de (B) Kollicoat® (association polymère/plastifiant comme indiqué sur la figure avec Aq= Aquacoat® ; curing de 24 h à 60 °C et 75 %HR, épaisseur ~ 65 µm) ....	171
<b>Figure 51 :</b> Influence du type de milieu de dissolution (HCl 0,1 N avec ou sans éthanol absolu) et du type de plastifiant pour les films d'Aquacoat® plastifié (TEC ou Myvacet®).....	176

---

## **TABLEAUX**

<b>Tableau 1 :</b> Caractéristiques générales d'exemples de plastifiants (comme indiqué dans le tableau). .....	20
<b>Tableau 2 :</b> Normes ICH pour la conservation des formes pharmaceutiques .....	39
<b>Tableau 3 :</b> Description des principaux tests de propriétés mécaniques retrouvés dans la littérature.....	55
<b>Tableau 4 :</b> Propriétés mécaniques (élongation et contrainte de résistance à la rupture) des films constitués d'un mélange d'Aquacoat® ECD 30 (+ 20 % plastifiant)/HPMC 606 (70:30) en fonction de la nature du plastifiant, des conditions de curing, comme indiqués dans le tableau, et de stockage (5 jours avec dessiccant) (27). .....	58
<b>Tableau 5 :</b> Propriétés mécaniques de films hydratés et secs d'Aquacoat® plastifié avec différents plastifiants (30 %, m/m) (76) .....	60
<b>Tableau 6 :</b> Propriétés mécaniques de films hydratés et secs d'Eudragit® RS-30D plastifié avec différents plastifiants (20 %, m/m) (76) .....	60
<b>Tableau 7 :</b> Solubilités du diltiazem HCl à 37 °C dans différents milieux .....	69
<b>Tableau 8 :</b> Solubilité des plastifiants étudiés. ....	71
<b>Tableau 9 :</b> Formulations des différents systèmes polymères étudiés .....	72
<b>Tableau 10 :</b> Composition (% , m/m) des films d'enrobage .....	73
<b>Tableau 11 :</b> Paramètre de fabrication des films pulvérisés.....	75
<b>Tableau 12 :</b> Conditions de curing et épaisseurs des différents films analysés.....	77
<b>Tableau 13 :</b> Paramètres opératoires pour l'enrobage des microgranules montés en .....	88
<b>Tableau 14 :</b> Paramètres de modélisation caractérisant les cinétiques de libération du diltiazem à partir de l'ensemble des microgranules enrobés étudiés (en fonction du taux d'enrobage, des conditions de curing, du type de plastifiant et des conditions de stockage). .....	104
<b>Tableau 15 :</b> Températures des transitions vitreuses endothermiques des différents systèmes polymères. Les caractéristiques/légendes sont indiquées dans le tableau. ....	149
<b>Tableau 16 :</b> Comparaison des pourcentages de PA libéré au temps t=2 h entre les milieux HCl 0,1 N seul et HCl 0,1 N/EtOH 20 % des différents systèmes polymères étudiés (comme indiqué sur le tableau). .....	169

---

**Tableau 17** : Effet de la présence d'éthanol absolu dans le milieu de dissolution sur les propriétés mécaniques des films libres pulvérisés à base (a) d'Aquacoat® ou (b) de Kollicoat® plastifié (plastifiant utilisé signalé sur le tableau, curing de 24 h à 60 °C et 75 %HR, épaisseur ~ 65 µm). .....174

## **EQUATIONS**

**Équation 1** : Première loi de Fick de diffusion du principe actif. ....42

**Équation 2** : Rugosité arithmétique (Ra, en nm). ....49

**Équation 3** : Rugosité quadratique moyenne (Rq, en nm). ....49

**Équation 4** : % de prise en eau des films à l'instant t. ....79

**Équation 5** : % de perte en masse des films à l'instant t. ....79

**Équation 6** : % de perte en masse corrigée des films à l'instant t. ....79

**Équation 7** : Résistance à la perforation (P, en MPa). ....81

**Équation 8** : Elongation à la perforation (en % d'allongement relatif). ....81

**Équation 9** : Energie à la perforation par unité de volume ( $\Delta$ , en J/m<sup>3</sup>). ....81

**Équation 10** : Expression mathématique du facteur de similarité f<sub>2</sub>. ....90

**Équation 11** : Equation de la première loi de diffusion de Fick. ....91

---

## INTRODUCTION GENERALE

Le dépôt d'un film autour de granules ou de comprimés, encore appelé enrobage par film ou pelliculage de particules solides de taille se situant entre 0,1 mm et 15 mm est utilisé pour résoudre différents problèmes :

- l'amélioration de l'aspect visuel (ex : enrobage colorant),
- l'amélioration des propriétés physiques et mécaniques du support (ex : effet anti-adhérent lors du conditionnement),
- la protection du principe actif vis-à-vis des conditions extérieures (ex : protection contre l'humidité ou la lumière),
- la protection des muqueuses du patient après ingestion (ex : masquage du goût),
- l'orientation du lieu de dissolution et d'absorption du principe actif (PA) (ex : formule gastro-résistante),
- le contrôle de la vitesse de libération du PA hors de la forme pharmaceutique (ex de profil de libération modifiée : libération différée, libération prolongée) pour limiter les fluctuations des concentrations plasmatiques, réduire les effets secondaires liés aux pics plasmatiques et améliorer l'observance du patient au traitement en réduisant le nombre de prises par jour.

Dans cette étude, seuls les enrobages fonctionnels permettant de contrôler la libération sont considérés. Le but est de maîtriser la vitesse de libération du principe actif hors de la forme pharmaceutique. L'enrobage par un polymère est l'une des méthodes d'obtention d'une forme à libération modifiée et la vitesse de libération du principe actif est, dans ce cas, inversement proportionnelle à l'épaisseur du film (1)(2)(3)(4).

Pour répondre à ces besoins, il existe sur le marché un grand nombre de polymères appelés agents filmogènes susceptibles d'être utilisés. Ils peuvent être classés en fonction du solvant véhiculant le polymère (solvants organiques ou aqueux), en fonction de leur structure chimique (polymères cellulosiques, vinyliques ou acryliques) ou en

fonction de leurs propriétés de dissolution. En pratique, ce dernier point constitue la classification la plus utilisée et les trois catégories suivantes sont retrouvées :

- les polymères gastro-solubles,
- les polymères gastro-résistants ou entéro-solubles,
- les polymères insolubles.

Dans le cadre de cette étude, les polymères considérés appartiennent à la classe des polymères insolubles, formant une membrane ou couche qui contrôle la mise à disposition du principe actif dans l'organisme. Ils peuvent être utilisés sous forme de solutions organiques ou sous forme de dispersions aqueuses. Ces dernières présentent moins d'inconvénients : elles ne nécessitent pas d'installations particulières pour retraiter les solvants, ne présentent pas de risque de toxicité, d'explosion ou de pollution de l'environnement (5). Ces formulations « prêtes à l'emploi » sont peu nombreuses et la présente étude porte sur les deux principaux polymères actuellement commercialisés sous forme de dispersion aqueuse :

- l'éthylcellulose (EC, ex de forme commerciale : Aquacoat® ECD 30),
- le polyvinyl acétate (PVAc, ex de forme commerciale : Kollicoat® SR 30 D).

Ils sont insolubles dans le tractus digestif quel que soit le pH et jouent le rôle d'une membrane perméable. Le film laisse pénétrer l'eau vers l'intérieur du système et diffuser le principe actif vers le milieu extérieur, la libération se faisant progressivement.

La perméabilité qui conditionne la libération du PA à partir de ces formes enrobées, et la stabilité de l'enrobage sont liées à de nombreux paramètres, parmi lesquels la formulation du support, la formulation du liquide d'enrobage et les conditions opératoires lors de l'enrobage et du traitement post-enrobage, surtout lorsque l'enrobage est réalisé à partir d'une dispersion aqueuse de polymère.

Le mécanisme de formation du film est principalement fonction du type de solvant utilisé. La littérature reporte des difficultés à obtenir des produits stables lorsque l'enrobage est réalisé à partir d'une dispersion aqueuse de polymère (6)(7). De même, l'expérience d'Ethypharm montre que des fluctuations entre les différents lots peuvent être observées ainsi qu'une évolution des lots au cours des tests de stabilité. La formation de film à partir d'une dispersion aqueuse est un processus complexe. Généralement, une étape complémentaire de maturation (*curing*) est souvent nécessaire

permettant la coalescence complète des particules de polymère sur la surface d'enrobage sous l'effet d'un traitement thermique (éventuellement en air humide, pendant un temps contrôlé). Cette étape est critique car elle conditionne la stabilisation du profil de dissolution des produits finis. Le processus de formation du film n'est pas encore complètement élucidé, et mérite ainsi une investigation.

L'objectif général de cette thèse a consisté à étudier différents facteurs influençant la formation et la stabilité des microgranules enrobés avec différents systèmes polymères à base de dispersions aqueuses ; de même, des protocoles de fabrications de films libres ont été mis au point. De tels films sont utilisés comme modèles d'études, avantageux pour gagner du temps par rapport à la fabrication de formes pharmaceutiques enrobées. Le travail réalisé s'est également attaché à proposer différentes méthodes d'analyse de ces films permettant une meilleure compréhension de leurs conditions de formation et des mécanismes de libération des principes actifs à travers ces enrobages. Enfin, dans le cadre de l'alerte émise par la FDA en Juillet 2005 concernant l'effet « *dose-dumping* » de la Palladone® (Hydromorpone hydrochloride, forme à libération prolongée à une prise par jour) dû à la consommation concomitante d'alcool et du médicament (8), des essais en présence d'éthanol dans le milieu de dissolution ont été réalisés sur les films stabilisés identifiés lors de l'étude des différents systèmes polymères, afin de vérifier le comportement de ces formules face à la présence d'éthanol et de mieux comprendre ce problème par l'étude des films libres.

Le présent manuscrit est divisé en deux grandes parties. Dans un premier chapitre, une partie introductive bibliographique est présentée sur la constitution et la formation des enrobages à base de dispersions aqueuses de polymères, ainsi que sur les différentes méthodes d'obtention des films d'enrobage et sur leurs principales méthodes de caractérisation.

Les deux autres chapitres sont consacrés aux travaux expérimentaux réalisés au cours de cette thèse, portant sur (i) l'étude de l'importance du taux d'enrobage et du type de plastifiant sur l'effet des conditions de *curing* appliquées sur les microgranules enrobés à base de dispersions aqueuses de polymères, (ii) l'influence du mode de préparation des films libres sur la prédictibilité du comportement des films d'enrobage sur microgranules, (iii) la caractérisation des films libres pour une meilleure compréhension de la formation et de la stabilité des films d'enrobage, et (iv) l'influence

d'un milieu aqueux acido-alcoolique sur les films d'enrobage identifiés comme stables au cours de cette étude.



---

# Chapitre I. PARTIE INTRODUCTIVE : obtention et analyse des films

## I.1. Généralités : Composition et conditions de formation des films

### I.1.1. Composition du film d'enrobage

Les dispersions aqueuses de polymère pour libération prolongée sont généralement constituées d'un polymère filmogène insoluble dans l'eau, un plastifiant et éventuellement d'autres substances appelées additifs. Les dispersions aqueuses de polymères et leur composition (avec additifs et/ou plastifiant) seront présentées de manière générale, puis l'intérêt est porté sur quelques formules commerciales de dispersions colloïdales aqueuses : l'Aquacoat® ECD 30, le Surelease® et le Kollicoat® SR 30 D.

#### I.1.1.1. Formulation d'une dispersion aqueuse de polymère

##### *a) Les polymères insolubles*

Vu leur caractère insoluble, ces polymères entrent majoritairement dans la composition des formes à libération prolongée. Les polymères utilisés dans cette étude sont véhiculés par un solvant aqueux et sont disponibles sous formes de dispersions aqueuses « prêtes à l'emploi » de polymère insoluble (forte concentration de polymère sous la forme de particules colloïdales dont le diamètre moyen est inférieur à 1000 nm) (9). Ces dispersions concernent les polymères insolubles et sont appelées suspensions colloïdales de latex (si la préparation est effectuée à partir des monomères au départ) ou de pseudo-latex (si la préparation est composée de polymères préformés au départ) (1). Ces préparations ont révolutionné le domaine du pelliculage : elles permettent notamment d'éliminer les problèmes liés aux solvants organiques et la réduction des durées d'enrobage grâce à leur concentration élevée en polymère par rapport aux

solutions ou suspensions aqueuses d'enrobage (10). Il faut cependant noter l'apparition d'autres inconvénients tels que la difficulté d'évaporation de l'eau, un coût énergétique élevé et le processus de formation de film qui reste encore délicat (cf. partie I.1.2.).

Les formules commerciales contiennent en plus du polymère insoluble d'autres substances nécessaires pour stabiliser la dispersion et/ou pour jouer le rôle plastifiant.

### ***b) Les plastifiants***

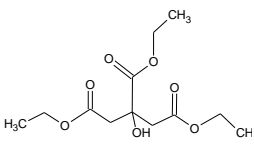
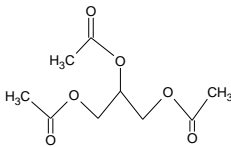
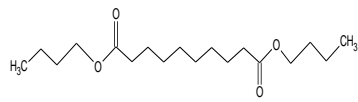
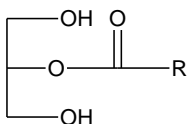
Les plastifiants sont des molécules organiques de faible masse molaire. Une fois incorporé à la dispersion de polymère, le plastifiant détruit partiellement les interactions entre les chaînes responsables de la cohésion mécanique et augmente donc leur mobilité. Le matériau initialement rigide du fait de ces interactions est transformé en matériau souple et flexible quand le plastifiant est ajouté (1)(11).

Le plastifiant est capable de modifier les propriétés mécaniques, physico-chimiques et thermiques du polymère afin de lui conférer l'aptitude à la filmification : il améliore la coalescence des particules de polymère au cours de la formation du film (1)(10).

Les plastifiants diminuent la température de transition vitreuse ( $T_g$ ) et la température minimale de formation du film de polymère (MFT) à des niveaux compatibles avec le procédé d'enrobage. La  $T_g$  et la MFT ainsi que leur condition d'évaluation seront décrits dans le paragraphe I.3.4. Par exemple, l'éthylcellulose seule a une  $T_g$  de l'ordre de 130 °C, l'EC sous forme de dispersion aqueuse d'Aquacoat® ECD 30 a une  $T_g$  d'environ 90 °C, et la même dispersion plastifiée à 24 % (m/m) présente une  $T_g$  de l'ordre de 40 °C. Plus la concentration de plastifiant est élevée et plus la MFT diminue, mais cela augmente aussi le temps de plastification du polymère (temps nécessaire pour obtenir une valeur constante de MFT) (12). La concentration utilisée est fonction du type de plastifiant mais aussi du type de polymère. Hutchings et al. montrent que la libération de PA n'est plus modifiée lorsque la concentration en plastifiant (dibutyl sebacate ou dibutyl adipate) varie de 30 % à 35 % dans la dispersion d'Aquacoat® ECD 30, probablement parce que la saturation est atteinte pour ce type d'enrobage (13). Le temps de plastification recommandé est plus long pour les plastifiants insolubles dans l'eau que pour les plastifiants solubles dans l'eau (12)(14). La détermination du temps de contact entre le polymère et le plastifiant et celle de la  $T_g$  est donc importante pour évaluer la qualité du système plastifié (14)(15).

D'autre part, l'efficacité d'un plastifiant dépend de sa compatibilité avec le polymère et de la permanence du plastifiant dans le film pendant l'enrobage, le stockage et durant son contact avec les fluides biologiques (12)(14)(16)(17). Ces deux propriétés peuvent être évaluées par plusieurs méthodes parmi lesquelles l'analyse thermique qui évalue la réduction de Tg, les déterminations de viscosité intrinsèque du polymère (18) et les tests mécaniques (cf. I.3.). Les plastifiants peuvent être classés en fonction de leur classe chimique ou en fonction de leur solubilité dans l'eau. Cette dernière classification est retenue dans les exemples reportés dans le **Tableau 1** ci-dessous.

**Tableau 1** : Caractéristiques générales d'exemples de plastifiants (comme indiqué dans le tableau).

	Plastifiants solubles		Plastifiants insolubles	
	TEC ou triethyl citrate	Triacétine ou triacétate de glycerol	DBS ou dibutyl sébacate	Myvacet® 9-45 ou mono glycérides acétylés
MM (g/mol)	276	218	314	ND
T°C ébullition	127	258	349	ND
Solubilité (g/L) dans l'eau à 25 °C	65	250	10	ND
Formules				
Remarques particulières	/	Dégradation en présence d'acide acétique, sensibilité à l'hydrolyse	/	Issu d'huile de soja et de palme, ajout d'un tensio-actif non ionique pour sa dispersion dans l'eau
Références	(19)(20)(21)	(22)(23)	(21)(24)	(25)

ND : Non Défini

Les plastifiants solubles peuvent être dissous dans la phase aqueuse des dispersions. Il y a une grande quantité de plastifiant dans la phase aqueuse mais une faible interaction entre polymère et plastifiant. Le temps de plastification affecte très peu les plastifiants solubles (la distribution du plastifiant ne varie pas en fonction du

temps de plastification). L'inconvénient majeur des plastifiants solubles est leur grand potentiel de fuite lors de la mise en contact du film avec l'eau ou les fluides biologiques. La cinétique de libération peut donc être modifiée puisque la composition du film peut varier (21)(26). D'autre part, les films obtenus ont une plus faible stabilité mécanique que les films contenant un plastifiant insoluble (21)(27).

Les plastifiants insolubles sont émulsionnés dans la phase aqueuse des dispersions. Bodmeier et Paeratakul (14)(17) ont étudié la distribution des plastifiants entre la phase aqueuse et la phase colloïdale de polymère, et les facteurs influençant la vitesse de diffusion du plastifiant vers le polymère. Ils recommandent d'introduire le plastifiant insoluble à une dispersion aqueuse de polymère avant dilution de cette dernière pour que la capture des plastifiants soit maximale. Il est nécessaire d'atteindre un temps de plastification minimal pour obtenir un film continu : Frohoff-Hülsmann et al. présentent des temps de plastification d'une dispersion d'Aquacoat® ECD 30 par des plastifiants solubles de moins d'une heure - par exemple de 30 min pour le triéthyl citrate - contre un temps de plusieurs heures dans le cas de plastifiants insolubles - par exemple de 7 h pour le DBS (12). Les plastifiants insolubles ont une affinité pour le film polymérique supérieure à celle pour l'eau environnante et les variations des cinétiques de dissolution sont moins fréquentes (26). Le temps de plastification affecte considérablement la formation d'un film contenant des plastifiants insolubles. Lippold et al ont montré que la MFT diminuait quand le temps de plastification augmente, jusqu'à atteindre un plateau.

### *c) Les autres additifs*

D'autres substances sont ajoutées à la suspension d'enrobage pour stabiliser certaines formules commerciales de dispersion aqueuse (cf. la description des dispersions étudiées dans les paragraphes I.1.1.2. à I.1.1.4.) ou pour faire varier certaines propriétés du film dont, notamment la vitesse de libération des PA (5)(28).

Dans la catégorie des substances insolubles, le talc, le stéarate de magnésium, le mono-stéarate de glycérol et la silice peuvent être cités. Ces substances peuvent être ajoutées juste après l'enrobage (autrement dit juste avant le traitement thermique) pour réduire l'aspect collant du film (18)(29)(30). L'aspect collant du film augmente quand la

concentration en plastifiant augmente et quand la température de procédé ou de *curing* est élevée (18)(31). Il résulte du ramollissement du polymère d'enrobage, survenant surtout lors du *curing*, l'ajout d'une substance insoluble limitant ce phénomène. Elles peuvent également être ajoutées dans la composition du film (par exemple, jusqu'à 10 % de mono-stéarate de glycérol et jusqu'à 50 % de talc, m/m par rapport à la masse de polymère sec) (3)(18)(32). Par leur nature hydrophobe, elles réduisent la perméabilité du film (33). Mais elles peuvent aussi augmenter la libération par une augmentation de la porosité et de l'hétérogénéité du film (23).

Dans la catégorie des substances hydrosolubles, la povidone (PVP ou polyvinylpyrrolidone) peut être utilisée comme pour augmenter la solubilité apparente des PA en formant des complexes solubles (28). Dans la dispersion commerciale de Kollicoat SR 30 D, elle se trouve directement intégrée dans la formule et joue le rôle de stabilisant (32). Un autre exemple de cette catégorie est l'hydroxypropylméthylcellulose (HPMC) qui est un polymère hydrosoluble souvent utilisé pour résoudre les problèmes d'uniformité de l'enrobage dans le cas de faibles taux d'enrobage. Au contact du milieu de dissolution, l'HPMC se dissout et des pores se forment dans le film (c'est un agent porogène). Plus la quantité d'HPMC augmente, plus la libération du principe actif est rapide (34).

Des substances sensibles au pH peuvent être ajoutées aux dispersions aqueuses de polymère pour modifier la libération du PA en fonction du pH du milieu de dissolution. Dans le cas où la libération du principe actif est plus rapide en milieu gastrique qu'en milieu intestinal, un polymère entérique comme l'Eudragit® L 30 D peut être ajouté. Ainsi, à pH 7,4, le polymère entérique se dissout et crée de larges pores dans le film et la libération du principe actif augmente (35).

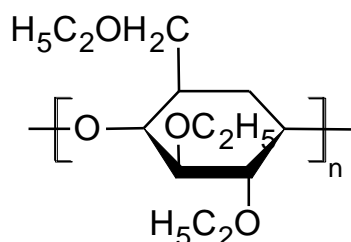
Parmi les dispersions colloïdales aqueuses de polymères insolubles décrites dans la littérature, l'intérêt est porté sur les dispersions à base d'éthylcellulose - l'Aquacoat® ECD 30 (FMC) et le Surelease® (Colorcon) - et à base de polyvinyl acétate - le Kollicoat® SR 30 D (BASF). Ces dispersions allient d'importantes concentrations en matières sèches et de faibles viscosités.

Ces polymères sont perméables à l'eau et aux substances dissoutes. Les fabricants informent que cette perméabilité est indépendante du pH du milieu de dissolution.

### I.1.1.2. Dérivé cellulosique : Aquacoat® ECD 30

Aquacoat® ECD 30 (FMC) est la marque déposée d'une dispersion colloïdale d'éthylcellulose 10 cP (polymère hydrophobe), contenant 30 % de matière solide. Elle a un pH compris entre 9,5 et 11,5 et contient aussi deux stabilisants : le laurylsulfate de sodium et l'alcool cétylique, et un antimousse, le diméthylpolysiloxane (traces) (36).

L'éthylcellulose complètement substitué par des groupements ethoxyl a pour formule :  $C_{12}H_{23}O_6(C_{12}H_{22}O_5)_n C_{12}H_{23}O_5$  (cf. **Figure 1**). Ce polymère est insoluble dans l'eau et sa température de transition vitreuse est comprise entre 129 °C et 133 °C (37). La dispersion d'Aquacoat® ECD 30 seule possède une Tg à 90 °C environ (36)(38) et une MFT de 81 °C (23).



**Figure 1** : Formule de l'éthylcellulose.

Cette dispersion est obtenue par une technique d'émulsion/évaporation de solvant. La taille moyenne des nanoparticules d'éthylcellulose est largement inférieure à un micromètre (environ 0,1 à 0,3  $\mu\text{m}$ ) (39). L'Aquacoat® ECD 30 peut être stockée à température ambiante (20 °C) pendant un an. Les variations de température peuvent conduire à une augmentation de la viscosité, voire à une coagulation irréversible du produit. La dispersion est sensible aux facteurs de coagulation (électrolytes, variations de pH et de température).

L'Aquacoat® ECD 30 est utilisée en suspension diluée à 15 - 25 % de polymère. Pour ajuster le profil de libération, il faut adapter le taux d'enrobage, la quantité et le type de plastifiant, et il est aussi possible d'ajouter des substances hydrosolubles telles

que l'hydroxypropyl methyl cellulose (HPMC) et insolubles dans l'eau (talc, kaolin) (34)(36). La dispersion est utilisée dans plusieurs applications : enrobages à libération modifiée, masquage de goût et protection contre l'humidité extérieure. Dans cette étude, la dispersion est utilisée pour l'obtention de forme à libération prolongée. Pour que les particules d'éthylcellulose contenues dans la dispersion permettent la formation d'un film continu et homogène, il est indispensable d'utiliser un plastifiant. Par exemple, le dibutyl sébacate (DBS) utilisé comme plastifiant à des concentrations de 10 à 30 % par rapport au polymère sec, augmente la mobilité des chaînes de polymère par diminution de la MFT et le gonflement des particules, et favorise ainsi la coalescence des particules entre elles (39)(40). La plastification du polymère diminue la MFT de 81 °C à 20-50 °C et devient optimale lorsque l'agitation du mélange polymère-plastifiant hydrophobe (DBS) atteint 5 à 8 h (12)(39). Dans le cas de plastifiant soluble tel que le triéthyl citrate (TEC), l'étude de Wesseling (20) montre que le temps de plastification (0,5 ou 24 h) n'a pas d'influence sur la cinétique de libération, alors que le *curing* (*uncured* vs. 1 h ou 24 h de *curing* à 60 °C) a un impact important (ralentissement de la vitesse de libération lorsque la durée de *curing* augmente). Comme l'ont montré Bodmeier et Paeratakul (17), la capture du plastifiant soluble (TEC) par les particules de polymère est suffisante en 30 min d'agitation. Tandis que le fabricant recommande un temps de plastification moyen de 0,5 h quel que soit le type de plastifiant utilisé (Myvacet®, DBS, TEC, triacétine) (36), des études montrent que dans le cas de plastifiants insolubles, 0,5 h de plastification n'est pas un temps suffisant pour assurer la capture complète du plastifiant par les particules de polymère (14)(17) et conduit donc à une formation incomplète du film. En effet, l'étude de Wesseling (20) montre qu'un temps long (24 h) de plastification entre l'acétyl tributyl citrate (ATBC, plastifiant insoluble) et l'Aquacoat® ECD 30 conduit à une diminution de la vitesse de libération des microgranules de Théophylline enrobés, et à un film mieux formé qu'après 30 min d'agitation pour le même enrobage étudié. Cependant, cet auteur montre aussi qu'une étape de *curing* adéquate juste après la réalisation de l'enrobage permet d'effacer les différences de cinétique de libération entre les deux temps extrêmes de plastification (0,5 ou 24 h).

Généralement, un *curing* est appliqué immédiatement après que l'enrobage soit réalisé pour l'obtention d'une forme à libération prolongée stable et reproductible avec un film correctement formé. Pour cela différentes recommandations sont retrouvées dans la littérature. Le fournisseur préconise de réaliser systématiquement un *curing* de

2 h à 60 °C juste après enrobage (36). Bodmeier et Paeratakul (30) montrent qu'un *curing* d'au moins 1 h pendant 60 °C est requis. Cependant, ils montrent également que le *curing* n'est pas nécessaire lorsque la dispersion est utilisée avec des concentrations élevées en plastifiant (entre 25 et 35 %). L'étude de Wesseling (20) montre que pour l'obtention d'un film stable et reproductible, le *curing* peut se faire juste après enrobage ou jusqu'à 28 j après enrobage tant qu'un minimum de 8 h de *curing* est appliqué.

Contrairement à l'indication du fournisseur, certains auteurs montrent que la perméabilité du film varie de manière inattendue avec le pH du milieu de dissolution (6)(39)(40). La présence du laurylsulfate de sodium (surfactant anionique totalement dissocié en milieu alcalin) contribue à une plus forte hydratation du film et une vitesse de libération plus rapide, à pH basique, de PA dont la solubilité est indépendante du pH tel que le maléate de chlorphéniramine. Mais la sensibilité du film au pH du milieu de dissolution est réduite quand les granules enrobés subissent un traitement thermique adéquat (8 h à 60 °C) qui ralentit la vitesse de libération du maléate de chlorphéniramine (6).

#### I.1.1.3. Dérivé cellulosique : Surelease®

C'est une dispersion aqueuse ayant un pH compris entre 4 et 7, contenant 25 % de matière solide dont l'éthylcellulose 20 cP (polymère filmogène), l'hydroxyde d'ammonium (stabilisant), l'acide oléique (stabilisant et co-plastifiant) et le DBS ou les triglycérides à chaînes moyennes (plastifiants directement intégrés dans la formule). De plus, elle peut ou non contenir la silice colloïdale selon les formules commerciales qui sont de quatre grands types :

- celui qui contient le DBS comme plastifiant avec une quantité définie de silice colloïdale (formule n° E-7-19030) (41),
- celui qui a la même formule mais ne contient pas d'anti-adhérent (formule n°E-7-19020) (42),
- celui qui contient des triglycérides à chaînes moyennes comme plastifiant sans anti-adhérent (formule n°E-7-19040) (43),
- celui qui contient uniquement l'acide oléique comme plastifiant en plus de son rôle stabilisant (formule n°E-7-19050 et aussi appelé Surelease® NG) (44).



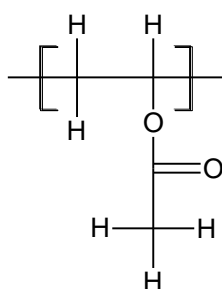
Le fournisseur indique que ces formules de composition légèrement différente ont des propriétés semblables. Surelease® est un pseudolatex préparé par une technique d'inversion de phase. La dispersion obtenue est stable pendant 12 à 24 mois à température ambiante.

Avant utilisation, le Surelease® est dilué afin d'obtenir une dispersion aqueuse à 15 % de matière sèche (2)(45). L'utilisation de cette dispersion est simple car elle ne nécessite pas l'ajout de plastifiant dans la mesure où il est déjà présent dans la dispersion. Le profil de dissolution est généralement ajusté avec l'épaisseur du film, en tenant compte également des interactions possibles entre le principe actif (PA) et les constituants du Surelease®. Sadeghi et al. ont étudié la libération de deux principes actifs de solubilité différente – le chlorhydrate de métoclopramide (PA cationique soluble dans l'eau) et le diclofénac sodique (PA anionique peu soluble dans l'eau) – à partir de microgranules enrobés au Surelease® et/ou l'hydroxypropylmethylcellulose (HPMC) E5 à différents taux d'enrobage (2). Quels que soient l'enrobage et le PA considérés, lorsque le taux d'enrobage augmente, la libération du PA diminue logiquement. Si la comparaison porte sur les 2 types de PA, les auteurs montrent que la libération est plus lente pour le PA insoluble que le PA soluble pour des microgranules enrobés à l'HPMC à un même taux d'enrobage. Ceci est expliqué par la solubilité du PA : le PA hydrosoluble augmente la pression osmotique sous la couche d'enrobage lorsque les microgranules enrobés sont exposés au milieu de dissolution, surtout lorsque la libération du PA est principalement par diffusion à travers un film intact ou poreux (cf. détail sur les mécanismes de libération au paragraphe I.1.2.4). A l'opposé, dans le cas des mêmes microgranules enrobés au Surelease®, la libération du diclofénac sodique (hydrophobe) est plus rapide que celle du métoclopramide HCl (hydrosoluble). Les auteurs l'expliquent par la formation d'un complexe peu soluble dans l'eau entre le métoclopramide HCl et l'oléate d'ammonium, un stabilisant présent dans la dispersion aqueuse. Ce complexe de PA, plus volumineux que le PA seul, contribue à diminuer la libération du PA à travers la couche d'enrobage.

#### I.1.1.4. Dérivé vinylique : Kollicoat® SR 30 D

Le Kollicoat® SR 30 D se présente sous forme d'une dispersion aqueuse d'une teneur en matière sèche de 30 % (m/m). C'est une des dernières dispersions apparues sur le marché et c'est la première à être à base de polymère vinylique insoluble. Elle contient de l'acétate de polyvinyle (PVAc, 27 %) stabilisé avec de la polyvinylpyrrolidone ou povidone (PVP, 2,7 %) et du laurylsulfate de sodium (SDS, 0,3 %) (32). La PVP est également présente comme agent porogène. La dispersion est obtenue par une technique d'émulsification/polymérisation. Elle peut être conservée pendant 18 mois dans les récipients d'origine fermés, à température ambiante (inférieure à 25 °C). Sous l'action de la chaleur, du gel ou du moussage, les dispersions peuvent former des coagulats qui les rendent inutilisables. La PVAc a une température de transition vitreuse de l'ordre de 38 °C (23).

L'unité répétitive constitutive de la PVAc a pour formule  $C_4H_6O_2$  (cf. **Figure 2**).



**Figure 2** : Formule de l'unité répétitive de la PVAc.

Le Kollicoat® SR 30 D ne possède ni groupements chargés, ni groupements ionisables, et convient pour l'obtention de formes à libération prolongée et également pour le masquage de goût (32). Les formulations à libération prolongée obtenues libèrent le PA indépendamment du pH et de la force ionique du milieu. Toutefois, à cause de la présence du surfactant anionique, une légère dépendance au pH peut être observée (29).

La MFT du système est d'environ 18°C (32). Cette faible température est favorable à la coalescence des particules colloïdales de polymères à des faibles températures d'enrobage (comprises entre 30 et 40 °C).

En principe, la dispersion peut être mise en œuvre sans plastifiant (29) ; toutefois, ce dernier peut améliorer la filmification et la souplesse des films. La concentration de plastifiant recommandée (ex : triéthyl citrate, triacétine, 1,2-propylène glycol, polyéthylène glycol) s'élève à 0-10 % par rapport à la matière sèche de polymère. Les films obtenus sans plastifiant sont relativement fragiles à l'état sec mais très flexibles à l'état humide (allongement à la rupture supérieur à 100 %). Ils sont généralement utilisés pour le masquage de goût, en général avec ajout d'additifs hydrophiles (ex : povidone). L'addition d'une faible quantité de plastifiant augmente considérablement la flexibilité du polymère : à concentration égale de plastifiant utilisé, l'allongement à la rupture d'un film de Kollicoat® SR 30 D est beaucoup plus élevé que celui d'un film d'Aquacoat® ECD 30 (11). Par exemple, l'allongement relatif d'un film non plastifié est de l'ordre de 3 %, quelle que soit la dispersion considérée. Tandis que dès l'ajout de 5 % (m/m) de triacétine comme plastifiant l'allongement augmente jusqu'à environ 200 % pour les films à base de Kollicoat® SR 30 D (vs. environ 3 % pour les films d'Aquacoat® ECD 30 plastifié par le même plastifiant à un même taux). Mittwollen (11) indique que les enrobages ne se fendent pas suite à un gonflement prononcé du noyau lors du stockage ou dans les fluides intestinaux *in vivo*. D'autre part, le profil de dissolution est reproductible, même après compression de microgranules enrobés, contrairement à l'enrobage de microgranules à l'Aquacoat® ECD 30 qui se fissure lors de l'application de stress mécanique (11). Le type de plastifiant joue également un rôle sur le profil de dissolution (3).

Un post-traitement thermique (maturation ou *curing*) est en général inutile (29)(32), mais il faut vérifier au cas par cas pour garantir la stabilité de la formule. Par exemple, les études de stabilité des microgranules enrobés de diphénhydramine montrent que l'étape de *curing* est indispensable (3). Après un stockage à 25 °C et 60 % d'humidité relative (HR), les profils de dissolution des microgranules de diphénidramine enrobés au Kollicoat® SR 30 D ne varient pas. En revanche, les cinétiques de libération des mêmes microgranules enrobés ralentissent après un stockage à 40 °C et 75 %HR, et ce dès la première semaine de conservation.

A cause de la faible MFT, des problèmes de collage lors de l'enrobage et du stockage peuvent être observés. L'emploi de talc (jusqu'à 35 %) dans les formules permet d'éviter l'agglomération des petites particules et les phénomènes de collage en lit fluidisé, sans modifier le profil de libération. D'autre part, l'addition de 0,1 à 0,5 %

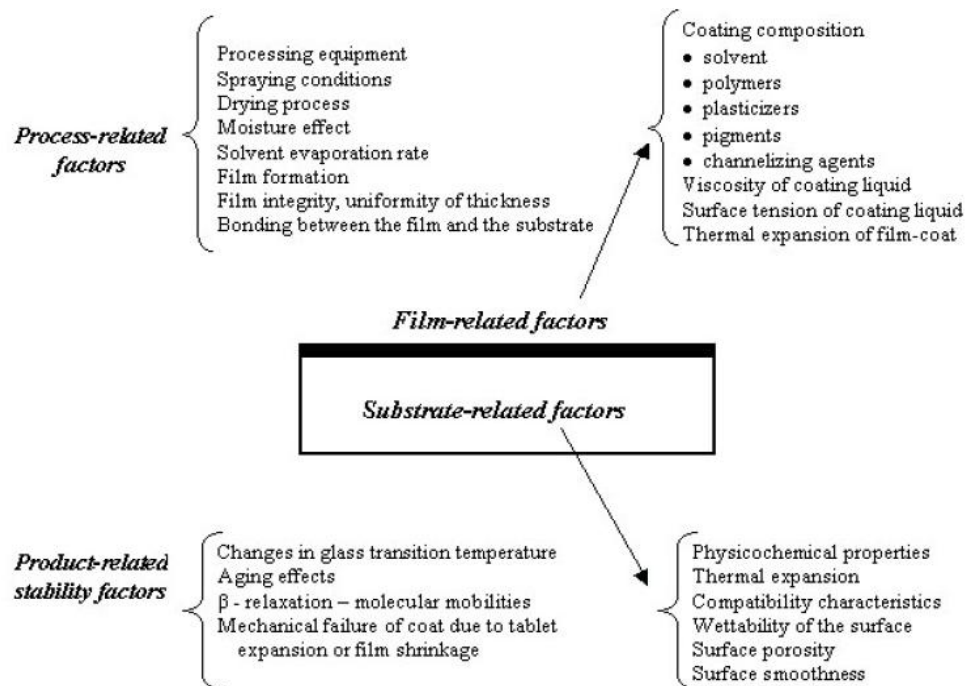
d'Aérosil® 200 aux particules enrobées empêche leur collage au cours du stockage, même à des températures élevées. Ainsi, si l'étape de mûrissement du film s'avère nécessaire, elle est effectuée après ajout de la silice colloïdale (29).

### I.1.2. Les conditions de formation des films et mécanismes de libération du principe actif

#### I.1.2.1. Généralités sur la formation et la stabilité des films

Pour comprendre la stabilité des films obtenus à partir de dispersions aqueuses de polymères, il est important de connaître les mécanismes de formation et les facteurs qui l'influencent.

La **Figure 3** résume les différents facteurs impliqués dans la formation et la stabilité du film (46).



**Figure 3** : Facteurs impliqués dans la formation et la stabilité du film (d'après Missaghi et al., 2004).

Les conditions de formation d'un film continu sont fortement dépendantes du type de polymère étudié, mais aussi du mode de préparation de la dispersion aqueuse (latex ou pseudo-latex) (47). Par conséquent, dans les exemples de la littérature, il n'est pas étonnant de retrouver des conditions opératoires d'enrobage et de *curing* différentes en

fonction du système polymérique étudié. Les conditions opératoires d'enrobage sur microgranules ou sur comprimés ainsi que certains paramètres de formulation (type de noyaux, type de PA, conditions de *curing*) influencent l'uniformité de l'enrobage et la formation du film. Le débit de pulvérisation ainsi que la température de séchage doivent être réglés de façon très précise, pour éviter tout phénomène de poudrage ou de collage.

De manière générale, les considérations à prendre en compte lors du dépôt du liquide d'enrobage suivi de sa solidification sont (10) :

- la mouillabilité d'un solide par un liquide et la notion d'angle de contact (pour apprécier l'étalement du liquide sur le support),
- l'évaporation : il s'agit d'un transfert de matière du solvant de la phase liquide à la phase vapeur,
- l'adhésion : il se produit un durcissement des couches successives de matières déposées (malgré une compétition entre la croissance et les phénomènes d'érosion et d'arrachage des matières déposées),
- le phénomène d'agglomération ou collage : il est favorisé par les forces intragouttelettes plus fortes que les forces de friction ou de frottement générées par le mouvement de la masse (collage plus fréquent avec les microgranules qu'avec les comprimés générant des forces de friction plus fortes).

Ces phénomènes (mouillage, étalement – adhésion et durcissement) intervenant lors de l'enrobage sur le support sont complexes et fonction des :

- propriétés physico-chimiques des constituants de la formulation du liquide d'enrobage (par exemple, temps de contact entre plastifiant et polymère),
- propriétés physiques du support à enrober : état de surface et porosité,
- dispositifs technologiques et conditions opératoires de procédé (pulvérisation ou étalement pour la préparation de film libre, systèmes turbine ou lit fluidisé pour la préparation de granules ou comprimés).

Dans la suite de ce mémoire, l'intérêt est surtout centré sur la formation et la stabilité du film lors de l'étape de *curing*, pour essayer de comprendre les mécanismes de libération de PA.

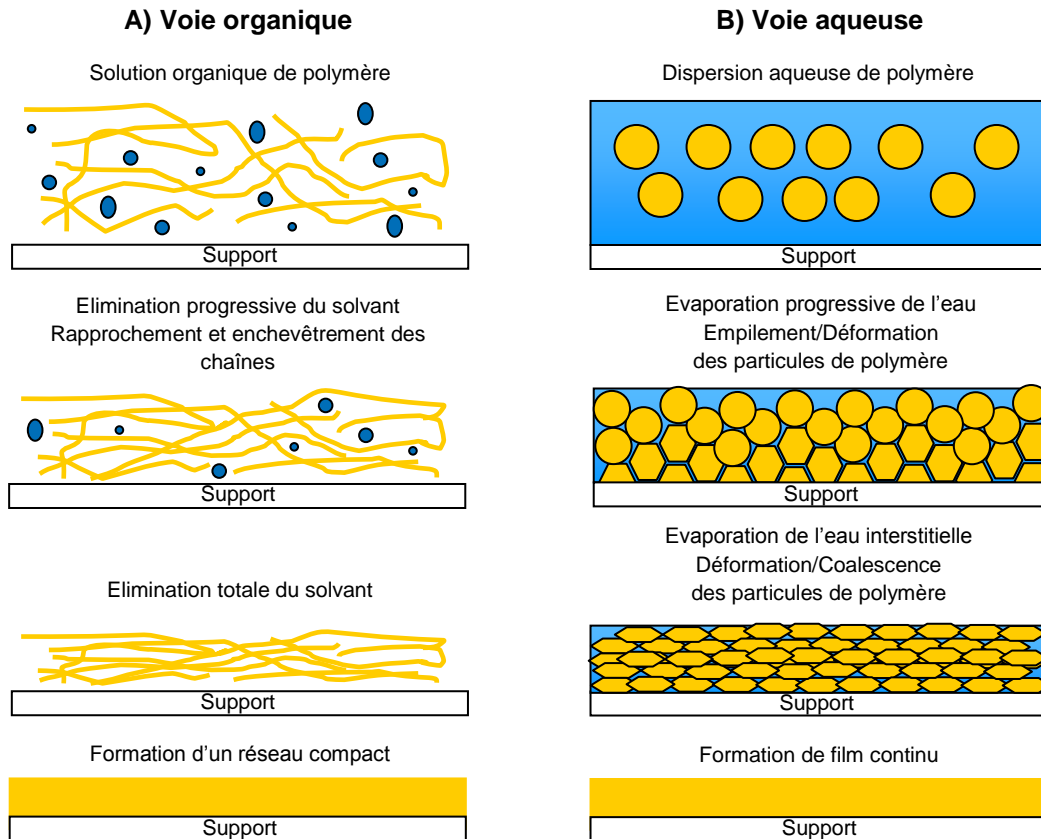
### I.1.2.2. Mécanismes de formation du film et étape de *curing*

Le mécanisme de formation du film à partir d'une dispersion aqueuse de polymère diffère du mécanisme de formation de film à partir d'une solution organique (6)(7)(10) (cf. schémas sur **Figure 4**).

Dans un procédé organique, le polymère est à l'état de solution sous forme moléculaire : l'élimination progressive du solvant provoque le rapprochement et l'enchevêtrement des chaînes polymériques. L'élimination totale du solvant conduit à la densification du film pour former spontanément un réseau continu et compact (7)(10)(48) (**Figure 4-A**).

En dispersion aqueuse, le mécanisme est plus complexe et les films obtenus sont souvent hétérogènes car le polymère se retrouve en microdispersion dans l'eau et non en solution (**Figure 4-B**). Cette tendance à l'hétérogénéité est à l'origine des fluctuations des propriétés des films. Ce mécanisme est étudié par de nombreux auteurs (31)(47)(49)(50)(51). Après dépôt de la dispersion sur le support, l'évaporation de l'eau permet le rapprochement des particules de polymère – initialement bien indépendantes grâce aux forces de stabilisation (électrostatique et/ou stérique) résultantes des charges présentes sur certains groupements des chaînes de polymères ou de la présence de surfactants. Une forte pression capillaire provoque la déformation des particules et la fusion en un film continu (9). La capillarité et la mobilité des chaînes polymériques sont à l'origine de la coalescence complète des particules (51)(52). Le phénomène est donc non spontané, avec un aspect cinétique généralement décrit en trois étapes (53):

- lorsque l'eau commence à s'évaporer, les particules de polymère s'empilent progressivement jusqu'à atteindre une fraction volumique de l'ordre de 0,74. C'est la phase de concentration des particules (54),
- l'évaporation de l'eau interstitielle conduit à la déformation des particules de polymère jusqu'à coalescence complète (ou fusion) des particules, avec formation d'une structure compacte et diminution des contacts eau-particule. C'est la phase de déformation (54),
- la formation du film continu a lieu après mûrissement du film (ou étape de *curing* qui a lieu à une température supérieure à la MFT) : inter-diffusion des chaînes de polymère et disparition des espaces inter-particulaires jusqu'à formation d'un film continu (30)(54).



**Figure 4** : Schémas des processus de formation du film : A) voie organique et B) voie aqueuse

L'étape de coalescence complète des particules nécessaire à une formation correcte du film (i.e., film transparent sans craquelure) est appelée *curing*. Cette étape contribue aussi à réduire la perméabilité du film à la diffusion des petites molécules. La force motrice majeure de cette coalescence est la force de tension interfaciale (50).

La température et l'humidité relative sont deux paramètres majeurs qui influencent à la fois le processus de coalescence des particules et le séchage. Si le polymère a une  $T_g$  élevée ou subit un séchage trop rapide, la coalescence des particules de latex sera incomplète. En revanche, si le polymère a une faible  $T_g$  ou si la cinétique d'évaporation de l'eau est très lente alors la formation d'un film continu peut être observée. Souvent, le film ne se forme pas spontanément après évaporation de l'eau mais progressivement après vieillissement du film « sec ».

Plusieurs problèmes peuvent survenir lors du processus d'enrobage (ex : craquelure de film) ou lors du vieillissement du film polymère (se produisant lorsque la température de travail est inférieure à la MFT). Ces défauts ont une incidence directe sur la stabilité du film d'enrobage et donc sur la cinétique de libération du PA. Le *curing* constitue donc une étape clé dans la formation d'un film de propriétés optimales (46).

Par exemple, au cours de l'enrobage par l'Aquacoat® ECD 30, la coalescence des particules de polymère est partielle. La coalescence devient complète lorsque les microgranules subissent un traitement thermique après enrobage. Ce traitement thermique permet de réduire la rigidité des particules de polymère et d'augmenter leur déformation pour former un film continu. Il est réalisé en étuve, turbine ou parfois en lit fluidisé à la suite de l'enrobage (6)(30). Les conditions de *curing* retrouvées dans la littérature peuvent être variables en fonction des systèmes étudiés par les différents auteurs : par exemple, à température ambiante, 40 °C, 50 °C, et; 60 °C pendant 1 h à 24 h (6) ; 60 à 100 °C pendant 1 h (12) ; ou encore 60 °C avec ou sans humidité relative forcée (75 %HR) pendant 24 à 48 h (55). Le *curing* conduit généralement à un ralentissement de la vitesse de libération par rapport au profil de libération d'une même forme n'ayant pas subi ce traitement thermique (6). Lorsque le *curing* appliqué est optimal, il permet l'obtention d'un film continu et stable.

### I.1.2.3. Principaux facteurs influençant la formation et la stabilité du film

Comme il a été vu dans les paragraphes précédents, il existe plusieurs facteurs pouvant affecter la formation du film et donc sa stabilité et la libération de PA. Pour l'étape du *curing*, les paramètres importants cités dans la littérature sont décrits ci-dessous.

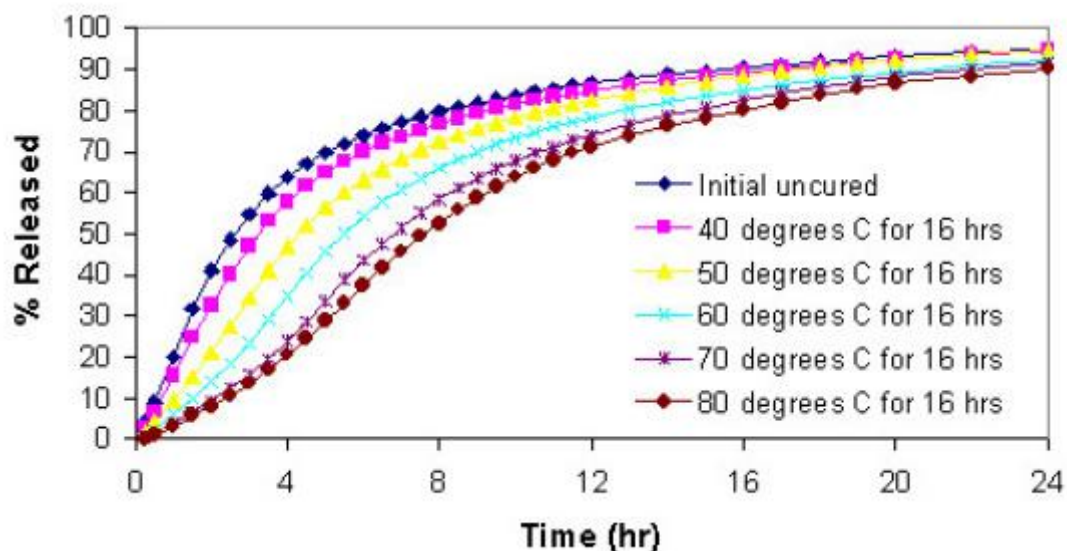
#### ***a) La température et l'humidité relative (HR)***

Afin de se placer dans des conditions optimales de formation du film, il est recommandé de réaliser l'enrobage à une température de 10 à 20°C au-dessus de la MFT. Arwidsson et al. ont étudié la coalescence des particules d'éthylcellulose à différentes températures en utilisant différentes quantités de plastifiants (28). Pour

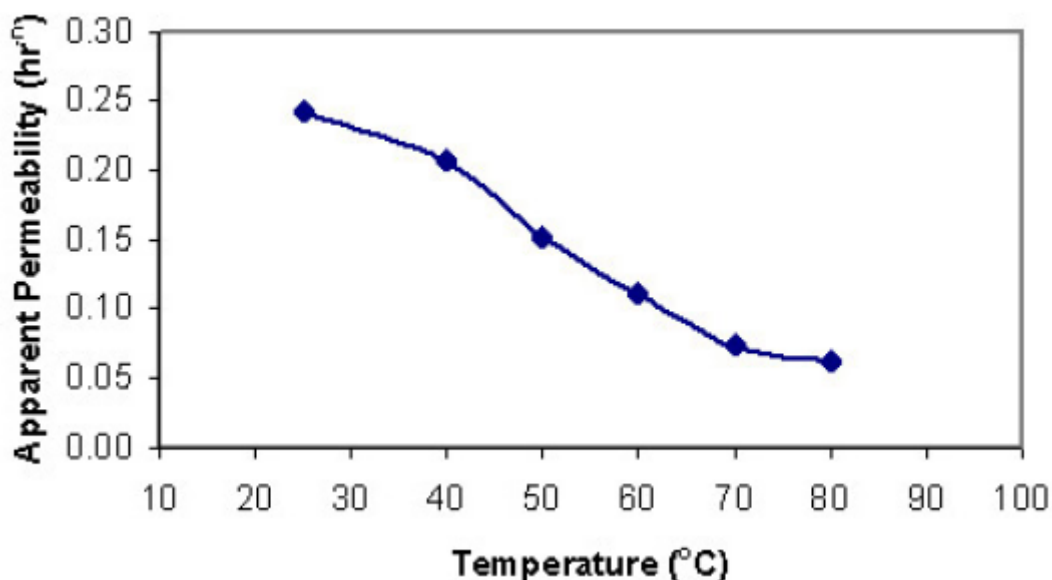


obtenir une coalescence complète des particules de polymère, il faut utiliser une quantité minimale de plastifiant et un traitement thermique pendant une durée minimale. A contrario, un traitement thermique excessif entraîne un phénomène de collage des granules enrobés (18), et une détérioration des films (diminution des propriétés mécaniques lorsque les films subissent un vieillissement à 80 °C) (48). Quand la coalescence est complète, il existe un intervalle de température où les propriétés du film restent constantes. Ce phénomène est observé pour l'association Aquacoat® ECD 30 – TEC, et non observé pour le Surelease® (plastifié au DBS) probablement à cause de la fuite du plastifiant lors du traitement thermique. Le contrôle de la formation du film à base d'Aquacoat® ECD 30 (plastifié avec le TEC) semble plus facile qu'avec le Surelease® (28).

L'étude de granules enrobés de Kollicoat® SR 30 D de Shao et al. (3) montre que l'augmentation de la température de *curing* entraîne un ralentissement de la vitesse de dissolution (**Figure 5**). Ce ralentissement se traduit par une diminution de la perméabilité apparente (**Figure 6**). La diminution de manière non linéaire conduit les auteurs à conclure sur la nécessité d'une évaluation sur des effets du *curing*.



**Figure 5** : Profil de dissolution en fonction de la température de *curing* (plastifiant utilisé : propylène glycol) (3).

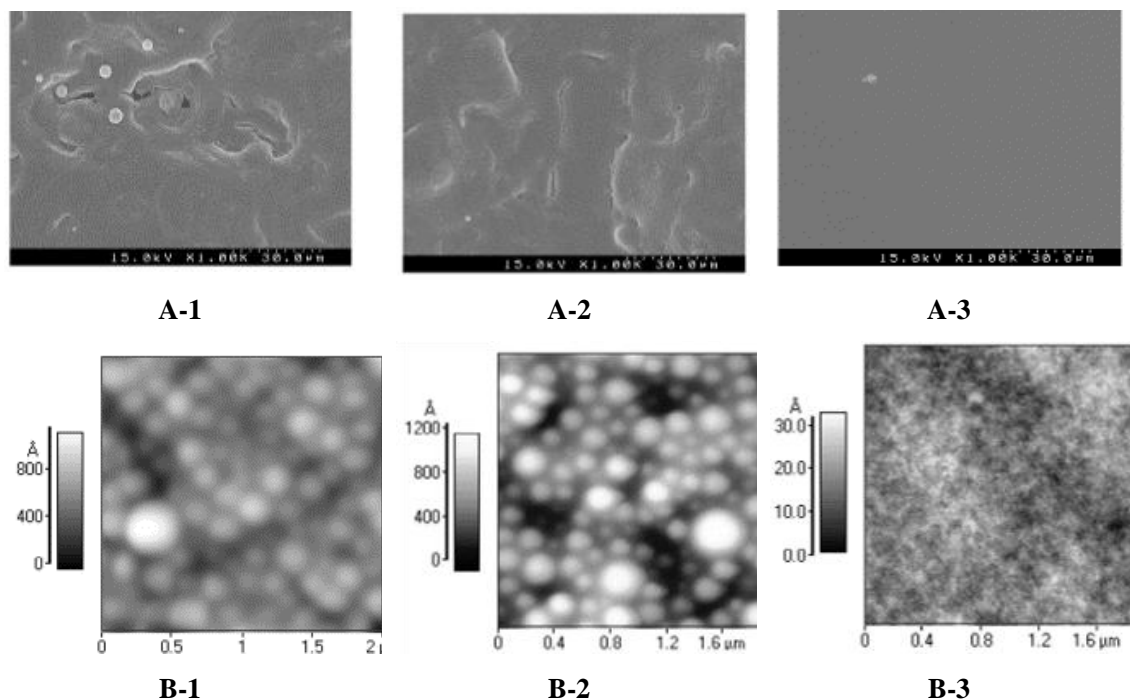


**Figure 6** : Effet de la température de *curing* sur la perméabilité apparente (3).

Plusieurs études montrent que la vitesse de libération de PA des granules enrobés avec des dispersions aqueuses de polymères diminue pendant le stockage dans des conditions ambiantes (dans la même mesure que lorsque le stockage se fait à haute température et haute humidité). Les auteurs expliquent ce phénomène par le vieillissement du film en stockage (12). L'humidité relative réduit la température de transition vitreuse et augmente la mobilité des chaînes polymériques.

Les conditions de haute humidité relative permettent de réduire la  $T_g$  et d'augmenter la mobilité des chaînes de polymère (12). Il y a modification de la structure-même du film (30). Un *curing* réalisé dès la fin de l'enrobage permet d'obtenir un film continu et d'assurer la stabilisation du film, même s'il reste encore difficile de prédire la coalescence complète des particules de polymère (48).

Des études sur films libres d'acétophtalate de cellulose ont mis en évidence l'importance des facteurs température-humidité par rapport au facteur température seul lors du *curing*. Les images de microscopie électronique à balayage (MEB) et de microscopie de force atomique (AFM) montrent ces différences : un film n'ayant pas subi de *curing* ou ayant subi un *curing* en température uniquement est hétérogène, le film ayant subi un *curing* en température et humidité est homogène (cf. **Figure 7**) (56).



**Figure 7** : Film libre d'acétophtalate de cellulose plastifié avec le TEC.

(A) images MEB. (B) images AFM.

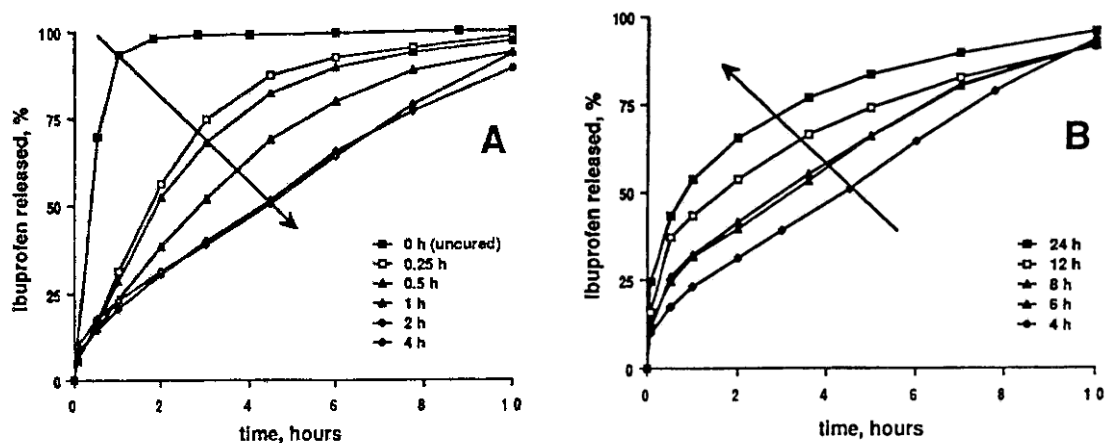
1 : pas de *curing*. 2 : *curing* (température seulement). 3 : *curing* (température et humidité) (56).

### ***b) Nature du principe actif (PA) et durée de curing***

Le *curing* affecte fortement le profil de dissolution des PA. Il peut le ralentir ou l'accélérer en fonction de la nature du PA et des conditions de *curing* à cause des interactions potentielles entre le PA et le polymère d'enrobage lors du *curing*.

Bodmeier et Paeratakul ont étudié l'influence des temps et température de *curing* sur la libération de PA hydrophile (maléate de chlorphéniramine) et lipophile (ibuprofène) en utilisant différentes concentrations de plastifiant (30). Quand les température et durée du *curing* augmentent (à partir d'une durée de curing de 4 h, cf. **Figure 8-B**), l'accélération inattendue de la vitesse de dissolution s'observe avec l'ibuprofène qui migre à la surface des granules enrobés au cours du *curing*, sous forme cristallisée. Ce phénomène est visible sur des images de microscopie électronique à balayage et s'explique par l'affinité du PA pour le polymère et son bas point de fusion (75 - 77 °C). L'augmentation de la température augmente sa solubilité et sa diffusion à travers le polymère. Pour limiter cette migration de PA, les auteurs ont réalisé un enrobage intermédiaire d'HPMC (polymère hydrophile) avant d'appliquer la dispersion

d'éthylcellulose. L'influence de la durée du *curing* sur la libération de l'ibuprofène a été étudiée. L'augmentation de la durée du *curing* jusqu'à 4 heures diminue la vitesse de libération du PA au cours du temps puis de 4 heures à 24 heures de *curing*, la vitesse augmente au cours du temps (cf. **Figure 8-A** et **B**, respectivement). La diminution de la vitesse de libération s'explique par la formation d'un film de meilleure qualité grâce à une coalescence complète des particules de polymère (**Figure 8-A**).



**Figure 8:** Effet du temps de *curing* (A. 0-4h ; B. 4-24h) à 50°C sur la libération de l'ibuprofène enrobé avec double couche de polymères (HPMC-Aquacoat®) (tampon à 0,1M pH 7,4) (30).

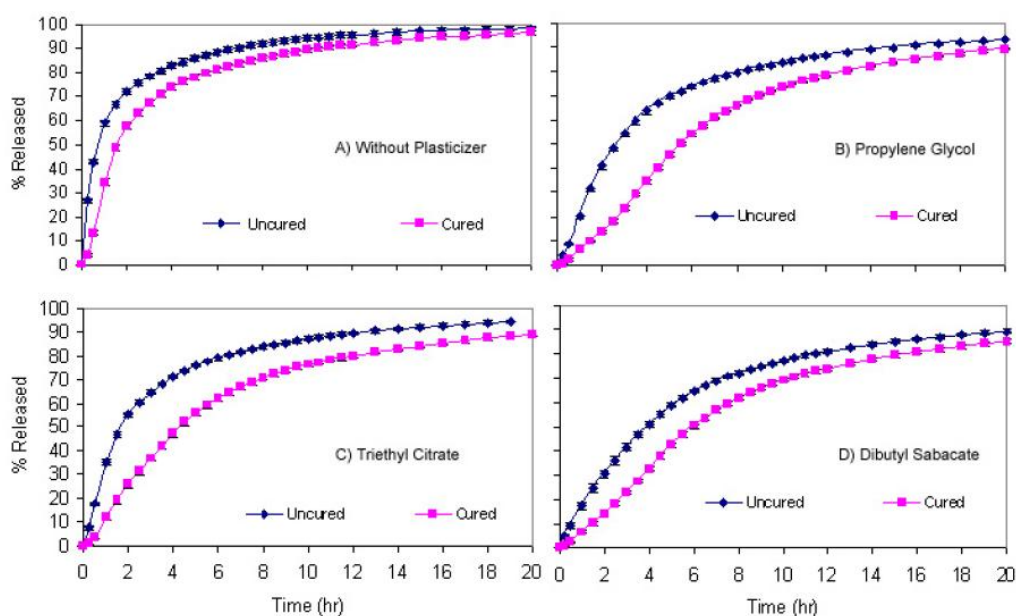
L'étude de mélange de polymères d'enrobage insoluble et soluble (Ethylcellulose : Eudragit® L, 50:50) par Lecomte et al. montre que si la durée du *curing* augmente (de 2 h à 24 h), la vitesse de libération du PA ralentit, l'étape de *curing* permettant la formation d'un film continu et ainsi une diminution de la fuite du polymère hydrophile d'Eudragit® L (21).

Il existe une durée de *curing* optimale à trouver : l'étude de Wesseling et Bodmeier a montré qu'une durée de *curing* de 8 h à 60 °C est suffisante pour obtenir une coalescence complète du film d'Aquacoat® ECD 30 (6).

### c) Nature et concentration du plastifiant

L'étape du *curing* doit être évaluée dès qu'un nouveau système est développé : nouvelle dispersion, nouvelle association de polymère. Et ce, très tôt lors du développement d'un nouveau produit enrobé à l'aide de dispersion aqueuse (3).

L'impact du *curing* varie en fonction du type de formulation (cf. **Figure 9**). Une formulation sans plastifiant n'ayant pas subi de *curing* présente un profil de dissolution proche du même produit ayant subi un *curing* ; ce profil de dissolution est quasiment immédiat, avec 80 % libéré après 2 h, ce qui prouve que le film ne s'est pas formé de façon continue (3). Les profils de dissolution des formulations avec plastifiant et ayant subi un *curing* sont plus lents que ceux des mêmes formulations n'en ayant pas subi : comme il a été dit plus haut, le plastifiant permet de faciliter la déformation des chaînes de polymère, rendant efficace le film formé. Il est enfin intéressant de noter que les profils de dissolution des formulations ayant subi un *curing* sont différents en fonction de la nature du plastifiant utilisé.



**Figure 9 :** Profils de dissolution des granules de diphenhydramine enrobés par la dispersion de Kollicoat® SR 30 D avec ou sans plastifiant (taux d'enrobage de 15 %, m/m), ayant subi ou non un *curing* (60 °C pendant 16 h) (3).

En fonction de la concentration en plastifiant, le *curing* est plus ou moins efficace. Il existe des concentrations limites (minimale et maximale) en plastifiant pour lesquelles les conditions de *curing* ont un effet sur le profil de dissolution des PA. Il est nécessaire d'atteindre une concentration minimale en plastifiant pour abaisser suffisamment la MFT, de telle sorte que l'augmentation de la température du *curing* permette d'obtenir un film continu. Au-dessus d'une concentration limite supérieure, le *curing* a peu d'effet sur le profil de dissolution. Les concentrations élevées en plastifiant sont des conditions

suffisantes pour former un film continu, sans avoir recours au *curing* (30). Mais des taux excessifs en plastifiant entraînent un collage pendant la fabrication ou le stockage des comprimés ou des microgranules ; d'où l'intérêt de trouver la concentration optimale en plastifiant associée aux conditions de *curing* optimales (18)(29).

#### ***d) Etude de stabilité et conservation des formes pharmaceutiques***

En toute logique, il est indispensable pour tout développeur de nouveaux médicaments de s'assurer de la stabilité de toute nouvelle formulation, constituant un critère de sécurité pour le patient. Pour vérifier la stabilité des formulations développées, il existe des normes ICH<sup>1</sup> fixant les conditions de stockage (**Tableau 2**).

**Tableau 2** : Normes ICH pour la conservation des formes pharmaceutiques.

Type d'étude	Conditions de stockage	Durée minimale	Temps de prélèvement
Long terme	25 ± 2 °C / 60 °C ± 5 %HR	12 mois	1, 3, 6, 12 mois
Intermédiaire	30 ± 2 °C / 65 °C ± 5 %HR	12 mois	1, 3, 6, 12 mois
Accélérée	40 ± 2 °C / 75 °C ± 5 %HR	6 mois	1, 2, 3, 6 mois

Dans notre étude, nous allons effectuer une étude en condition de stabilité accélérée à 40 °C et 75 % d'humidité relative pendant 1 à 6 mois pour évaluer l'efficacité de la condition de *curing* appliquée dans les formulations étudiées.

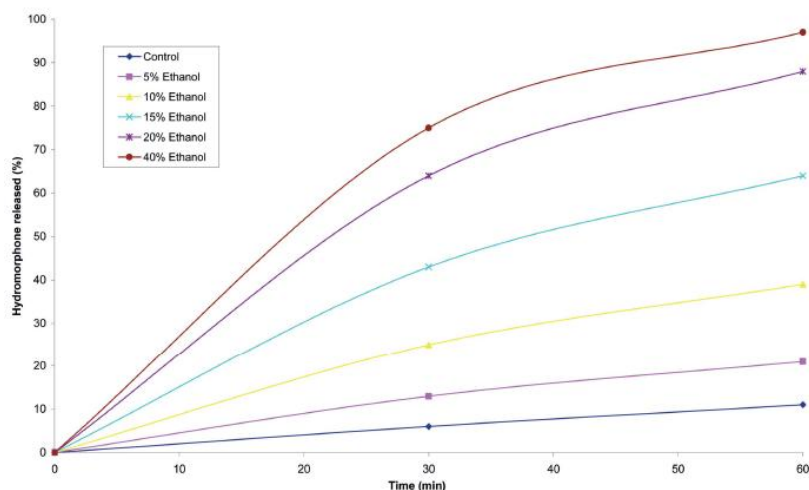
#### ***e) Effet « dose-dumping » des formes à libération prolongée***

L'effet *dose-dumping* se traduit par une libération rapide du PA d'une forme pharmaceutique orale normalement à libération prolongée dans l'organisme. En fonction de l'indication thérapeutique et de la fenêtre thérapeutique du médicament, cet effet peut présenter un risque pour le patient en termes d'efficacité et/ou de sécurité. Généralement, cela est observé lorsque le mécanisme qui contrôle la libération du PA à travers la forme à libération prolongée est altéré, i.e. formulations non stables lors du

<sup>1</sup> International Conference on Harmonisation of technical requirements for registration of pharmaceuticals for human use

développement de médicaments, interactions aliments-PA ou encore interactions PA-PA dans le cas des médicaments déjà mis sur le marché. L'effet *dose-dumping* est largement connu par les autorités depuis près de 20 ans pour certains médicaments à libération prolongée qui sont pris de manière simultanée avec certains aliments ou certains autres médicaments. En revanche, cet effet n'avait jamais fait l'objet d'attention particulière dans le cas où le *dose-dumping* se produit par consommation concomitante de boissons alcoolisées, jusqu'au moment où un incident s'est produit en Juillet 2005 avec la Palladone® (chlorhydrate d'hydromorphone), un puissant narcotique (forme orale à une prise par jour) (8)(57). Ce dernier a conduit au retrait du marché de ce produit par son exploitant Purdue Pharma L.P.

Depuis l'alerte émise par la FDA en Octobre 2005, des études ont été réalisées pour évaluer l'influence de la présence d'éthanol dans les milieux de dissolution sur la libération de certaines formes à libération prolongée, surtout dans le cas où la solubilité des PA concernés est plus forte en milieu hydro-alcoolique qu'en milieu aqueux seul (58)(59). Les profils de dissolution *in vitro* issus de la Palladone® exposée à un milieu acido-hydro-alcoolique sont présentés dans la **Figure 10** ci-dessous d'après l'étude menée par Walden *et al.* (59). Ces résultats montrent une libération plus rapide lorsque la concentration en éthanol augmente dans le milieu de libération (par exemple, près de 100 % de PA libéré dans 40 % d'éthanol contre 10 % de PA libéré dans l'essai sans éthanol au temps 2 h). D'autre part, d'après Walden *et al.* (59), le fait d'exposer *in vitro* une forme pharmaceutique à la concentration de 40 % en éthanol sur une période supérieure à 2 h est considérée comme étant représentative des conditions les plus extrêmes qui pourraient être rencontrées *in vivo*, cette concentration étant équivalente au fait de boire un tiers d'une bouteille de spiritueux dans une période d'approximativement 5 minutes.



**Figure 10** : Profils de libération obtenus à partir de la formulation « *once-a-day* » d'hydromorphone (dans un milieu simulant le pH gastrique en présence d'éthanol).

L'influence de l'éthanol sur la libération *in vitro* de PA à partir des formes enrobées à base de différents systèmes polymères sera systématiquement considérée sur les profils identifiés comme stables de la présente étude.

#### I.1.2.4. Mécanismes contrôlant la libération du principe actif

Le mécanisme de libération des formes enrobées dépend principalement du type de polymère étudié, et plus précisément de sa solubilité dans le tractus gastro-intestinal. Dans le cas présent, les polymères insolubles pour libération prolongée sont considérés. Les étapes du processus de libération du principe actif à partir d'un système à membrane insoluble peuvent se résumer de la manière suivante : tout au long du tractus digestif, il y a :

- 1) Pénétration du milieu de dissolution à travers la membrane,
- 2) Dissolution du principe actif à l'intérieur de la forme galénique,
- 3) Diffusion vers l'extérieur, à travers le film d'enrobage, du principe actif dissous selon plusieurs mécanismes de libération possibles (23)(35)(60) (61)(62)(63). La libération de PA à travers les films d'enrobage peut se faire par l'un des mécanismes discutés ci-après ou par une combinaison de l'un ou plusieurs de ces mécanismes.



**a) Diffusion régie par la première loi de Fick**

La diffusion du PA est régie par la première loi de Fick selon l'équation suivante :

$$\frac{dQ}{dt} = \frac{D}{E} \times K \times S \times (C_s - C)$$

**Équation 1** : Première loi de Fick de diffusion du principe actif.

avec :

$dQ/dt$  = Quantité de principe actif traversant la membrane par unité de temps (en kg/s),

$D$  = Coefficient de diffusion du produit dans la membrane d'épaisseur  $E$  ( $D$  en  $m^2/s$  et  $E$  en  $m$ ),

$K$  = Coefficient de partage du principe actif entre le film et le milieu,

$S$  = Surface de diffusion (en  $m^2$ ),

$C_s$  = Solubilité du principe actif (en  $kg/m^3$ ),

$C$  = Concentration en principe actif dissous dans le milieu à l'instant  $t$  (en  $kg/m^3$ ).

La diffusion est alors directement proportionnelle à l'épaisseur de la membrane et proportionnelle au coefficient de diffusion du PA à travers ladite membrane. Ce mécanisme est prépondérant dans le cas d'un système dans lequel le film est constitué d'une phase continue avec une répartition homogène du plastifiant et/ou additifs divers et/ou avec une forte affinité du PA pour le polymère.

**b) Diffusion à travers les canaux remplis d'eau**

Ce mécanisme concerne surtout les films d'enrobage présentant des pores ou des fissures remplis d'eau (i.e. de milieu de dissolution). Ces derniers peuvent être produits soit lors de l'enrobage (cas des films à base de dispersion aqueuse pour lesquels la coalescence des particules de polymère n'est pas complète ou pour laquelle le temps de plastification est insuffisant créant des canaux riches en plastifiant), soit lors de la fuite des plastifiants/additifs solubles des films non homogènes ou ayant un excès de plastifiant après exposition à un milieu aqueux de libération, ou soit par ajout d'agents

porogènes dans le film (12). C'est un mécanisme qui intervient surtout dans le cas de PA ayant une bonne solubilité dans le plastifiant et qui peut se produire de manière concomitante à la diffusion proprement dite, décrite ci-dessus.

*c) Effets osmotiques liés à la nature du noyau*

Lorsque l'enrobage est poreux, la libération du PA peut également être conduite par la différence de pression qui existe entre le noyau et le milieu de libération (33). La présence d'une source de pression osmotique au niveau du noyau implique un cœur très soluble, des excipients et PA de faible masse moléculaire.

**I.2. Obtention des films d'enrobage**

Deux méthodes d'obtention de film sont principalement retrouvées :

- préparation de films libres : il s'agit d'un modèle expérimental qui permet de comparer des films entre eux et de caractériser notamment leur résistance ; la corrélation des résultats avec ceux obtenus sur produits finis est délicate,
- enrobage de granules ou de comprimés : dans ce cas , l'étude porte sur le produit fini, notamment en terme d'aptitude à libérer un PA, il ne permet par contre pas de caractériser l'ensemble des propriétés mécaniques du film lui-même.

Ces deux méthodes peuvent être menées en parallèle pour avoir une connaissance précise des films considérés.

**I.2.1. Préparation de films libres**

L'intérêt des films libres est de permettre de prévoir les performances de l'enrobage proprement dit. Il existe plusieurs méthodes d'obtention de ces films parmi lesquelles les méthodes décrites ci-dessous (48)(64)(65)(66)(67).

### I.2.1.1. Méthode par coulée sur support (ou *casting*)

#### ***a) par moulage***

Elle est la plus simple à mettre en œuvre et ne nécessite que peu de matériel. C'est une méthode qui consiste à faire couler le liquide d'enrobage sur un support puis à faire évaporer l'eau (conditions de température et d'humidité relative définies) et enfin décoller le film obtenu de son support. En général, le séchage est très lent de manière à éviter que le film ne se rétracte ou que la surface ne se plisse. Cette méthode permet une bonne reproductibilité de l'épaisseur du film car cette dernière dépend de paramètres facilement maîtrisables par l'opérateur tels que la quantité de produit utilisé. Les différentes surfaces utilisables sont : plaque de verre, capsule d'aluminium, moule en Téflon®... L'inconvénient majeur est l'obtention de film d'épaisseur importante (entre 100 et 800  $\mu\text{m}$ ) (15)(66)(68). C'est la méthode la plus couramment retrouvée dans la littérature.

#### ***b) par étalement***

Cette méthode dérive de la méthode par coulée. Le produit d'enrobage est coulé en excès sur un support lisse et horizontal puis étalé avec un applicateur ou avec une plaque de verre. L'épaisseur du film est fixée par la hauteur de l'applicateur. Cette méthode est particulièrement utilisée dans le cas de films polymères à base de solution organique.

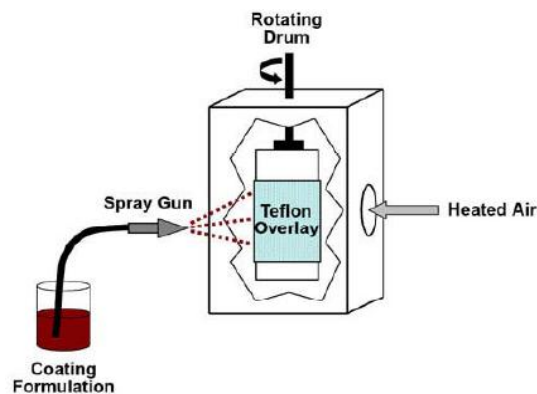
La méthode par coulée est avantageuse par sa facilité de mise en œuvre. Elle présente également de nombreux inconvénients non maîtrisables : possibilité de sédimentation de particules solides présentes dans les liquides d'enrobage lors du séchage, difficulté de préparer des films libres multi-couches (65).

### I.2.1.2. Méthode par pulvérisation (ou *spraying*)

C'est une méthode particulièrement intéressante car elle se rapproche des conditions réelles d'enrobage et permet l'obtention de films de faible épaisseur (jusqu'à

quelques dizaines de micromètres). Mais ce mode de fabrication est délicat car de nombreux paramètres (ex : débit de la solution, distance de pulvérisation, angle de pulvérisation) doivent être contrôlés avec précision puisque les propriétés des films obtenus en dépendent directement (27)(28)(65).

La pulvérisation se fait sur cylindre tournant ou sur plaque fixe en Téflon® à l'aide d'un pistolet à air comprimé (cf. **Figure 11**) (33)(48)(65)(69)(70). Les appareils possèdent un système de chauffage permettant le séchage du film sur le moule.



**Figure 11** : Représentation schématique d'un appareillage (type cylindre tournant) pour la fabrication de films libres pulvérisés (70).

### I.2.2. Enrobage de supports pharmaceutiques

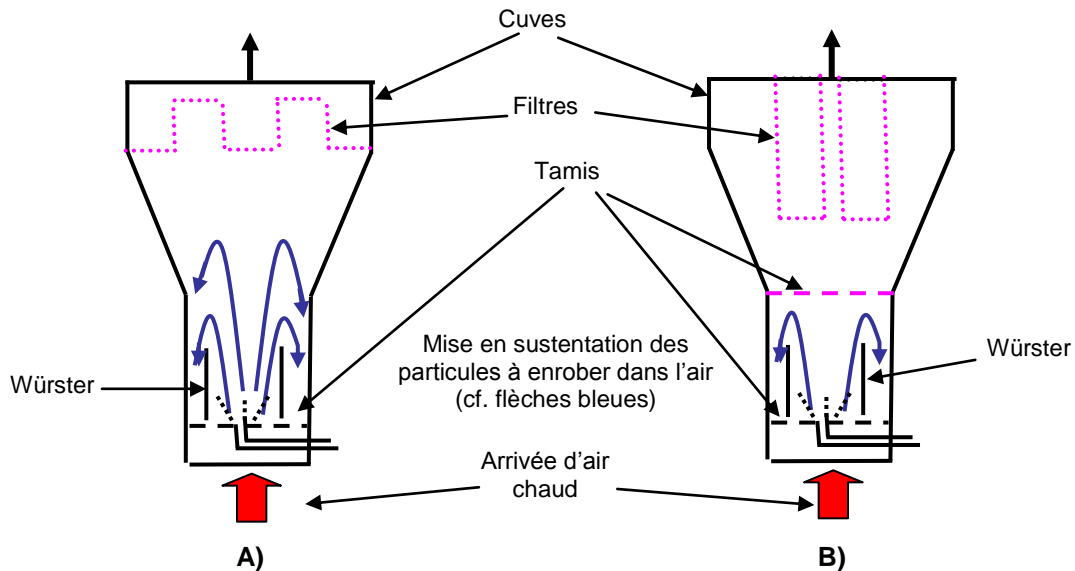
Les différents procédés de pelliculage permettant de déposer la membrane de polymère autour des microgranules chargés en principe actif sont rapidement décrits, l'accent sera mis sur le pelliculage en lit fluidisé (LAF) utilisé dans ce travail.

Le produit fini est obtenu par enrobage dans deux principaux types d'équipement (10) :

- les turbines : trois types (classiques avec séchage peu efficace, améliorées avec bras d'extraction d'humidité ou perforées avec extraction de l'humidité par aspiration),
- les lits fluidisés : trois types en fonction du mode de pulvérisation (par le haut ou *top spray*, le bas ou *bottom spray* ou tangentiellement ou *tangential spray*).

La principale différence entre ces deux dispositifs est le mouvement du support dans la cuve à matière : il y a rotation des particules dans les turbines (obtenue par rotation de la cuve) tandis que le système lit fluidisé met en sustentation les particules dans l'air (cuve à matière fixe) (cf. **Figure 12**).

Il existe deux grands types de LAF : un avec des filtres type « cartouche » et un avec des filtres type « chaussette ». Dans le cas du modèle avec les filtres cartouches, l'appareil dispose d'une grille de tamis comme pré-filtre. L'inconvénient majeur de ce dernier est qu'à fort débit d'air, les microgranules tapent relativement violemment contre la grille de tamis au risque d'abîmer l'enrobage (cf. **Figure 12-B**).



**Figure 12** : Représentation schématique du fonctionnement d'un lit fluidisé : A) modèle avec des filtres type chaussette. B) modèle avec des filtres type cartouche.

Les principaux paramètres de conduite du procédé sont tels que :

- vitesse des particules,
- paramètres de pulvérisation du liquide d'enrobage : débit, distance et pression de pulvérisation ; diamètre d'ouverture des buses... (en général, un faible débit de pulvérisation est utilisé en début de procédé pour limiter le surmouillage et la migration du PA dans le film) (6),
- conditions de température et d'humidité qui influencent l'évaporation de l'eau, le ramollissement et la coalescence des particules de polymère...
- phase de séchage

jouent un rôle important sur les propriétés des films obtenus.

Dans tous les cas, les équipements sont munis d'un pistolet de pulvérisation (généralement, c'est un pistolet à air comprimé dont l'angle de pulvérisation peut être réglable et l'ouverture de buse peut varier de 0,5 à 2 mm) permettant la division du

liquide d'enrobage sous la forme de fines gouttelettes qui se déposeront sur le support. La principale caractéristique de ces pistolets est d'être capable de transformer en fines gouttelettes des liquides d'enrobage contenant jusqu'à 25 % de matière sèche.

### **I.3. Caractérisation et Propriétés des films d'enrobage**

De même que les méthodes d'obtention des films doivent être maîtrisées, il est nécessaire de standardiser les conditions de réalisation des analyses (par exemple conditions de température et d'humidité ou vitesse d'application d'une contrainte).

Les méthodes de caractérisation décrites ci-après concernent aussi bien les films libres que les formes pharmaceutiques enrobées. Cependant, dans le cas de certaines analyses, elles ne concernent que l'un des deux types de films.

#### **I.3.1. Evaluation des caractéristiques générales des films d'enrobage**

##### **I.3.1.1. Examens de surface : contrôle macroscopique**

L'examen à l'œil nu du film permet d'apprécier son homogénéité, son aspect (lisse ou rugueux), sa transparence, la présence d'éventuels défauts (plissements, stries, inclusion de corps étrangers ou de bulles d'air). Il est évident que l'observation de films libres et de films sur supports ne donnent pas le même type d'information (par exemple, l'appréciation de la transparence n'est pas envisageable pour les enrobages sur supports médicamenteux). Cet examen constitue un critère de qualité du film fabriqué.

##### **I.3.1.2. Examens microscopiques : microscopies optique et électronique**

- **Microscope optique** : cet examen complète et améliore l'appréciation des paramètres évalués lors de l'examen macroscopique (15)(66)(67).

- **Microscope électronique à balayage (MEB)** : cet outil rend possible l'étude de la morphologie de surface, de la section des films et permet d'évaluer la mesure de l'épaisseur des films (66)(67)(71). Il permet d'observer la coalescence des particules de polymère, la sédimentation des particules solides. Par ailleurs, des hypothèses sur le

mécanisme de libération peuvent être émises par observation de la morphologie de surface avant et après exposition à un milieu de dissolution (6)(63)(72).

### I.3.1.3. Mesure de rugosité de surface

La rugosité peut constituer un critère d'évaluation de la plus ou moins bonne formation du film suite à des conditions de *curing* différentes. Différentes méthodes sont utilisables pour évaluer ce paramètre (70).

De manière générale, l'analyse optique telle que la microscopie électronique permet une appréciation qualitative de la rugosité de surface d'un film. Un état de surface plus ou moins lisse (i.e. brillant) constitue un critère de rugosité différente (71). D'autre part, il existe d'autres techniques qui permettent une évaluation quantitative de la rugosité de surface (73). Pour cela, la profilométrie et la microscopie à force atomique (MFA, ou *Atomic Force Microscopy*, AFM) peuvent être citées.

La profilométrie permet de mesurer la rugosité d'une surface relativement grande (de l'ordre du  $\mu\text{m}$ ) grâce à l'utilisation d'une tête de mesure mobile (71)(73). Cette méthode se prête à l'analyse de surfaces avec un fort relief. Il est important de s'assurer dans ce type de test que la tête de mesure n'a pas abîmé la surface analysée.

L'AFM a comme principale différence une pointe de mesure très petite et donc permet l'analyse de surfaces relativement petites (de l'ordre du nm à une dizaine de  $\mu\text{m}$ ). L'observation de la coalescence des particules de polymères du film est alors envisageable (cf. **Figure 7**, partie I.1.2.3.). L'AFM présente également moins de risque d'abîmer la surface analysée car il peut s'opérer dans un mode où la pointe de mesure touche la surface que de manière intermittente (mode intermittent ou *tapping*) (cf. description plus détaillée de l'AFM dans la partie 1.3.6).

La quantification de la rugosité (exprimée en unité de longueur) peut se faire par différentes valeurs, parmi lesquelles les plus utilisées sont la rugosité arithmétique ( $R_a$ ) et la rugosité quadratique moyenne ( $R_q$ ) (54)(60)(71)(74)(75).

$R_a$  est la moyenne arithmétique des valeurs absolues des déviations verticales  $Z$  mesurées en dessous et au dessus d'une ligne centrale de référence :

$$R_a = \frac{1}{n} \sum_{j=1}^n |Z_j|$$

**Équation 2** : Rugosité arithmétique ( $R_a$ , en nm).

avec  $n$  = le nombre de points sur la surface analysée et  $j$  le nombre de déviation verticale  $Z$ .

$R_q$  est la racine carré de la moyenne des carrés des déviations verticales  $Z$  mesurées en dessous et au dessus d'une ligne centrale de référence :

$$R_q = \sqrt{\frac{\sum (Z_i)^2}{n}}$$

**Équation 3** : Rugosité quadratique moyenne ( $R_q$ , en nm).

avec  $n$  = le nombre de points sur la surface analysée et  $i$  le nombre de déviation verticale  $Z$ .

#### I.3.1.4. Mesure de l'épaisseur des films

Un « bon » film doit avoir une épaisseur constante et reproductible pour tous les films d'une même préparation. C'est un critère d'évaluation de la qualité de la fabrication. La mesure peut se faire par différents moyens (examen microscopique, jauge magnétique, comparateur micrométrique, mesure de densité aussi appelée grammage). La variation de l'épaisseur doit être inférieure à 10 % par rapport à l'épaisseur moyenne (28). Plus l'épaisseur est fine (quelques  $\mu\text{m}$ ), plus les variations acceptées sont importantes.

#### **I.3.2. Analyse gravimétrique**

Cette analyse consiste en la mesure des capacités d'hydratation des films libres et de leur perte en masse.



Le taux d'hydratation est déterminé par gravimétrie sur films libres incubés dans des solutions aqueuses dans des conditions prédéfinies (7)(14)(21)(26)(72)(76). L'hydratation des films facilite la libération du PA par diffusion. Cette mesure permet donc de déterminer des promoteurs de libération de PA. La mesure de la perte en masse des films permet d'apprécier la fuite de constituants solubles (ex : polymères ou plastifiants hydrophiles) hors du film polymère. Ces résultats permettent d'anticiper la perméabilité des films et/ou le mécanisme de libération de PA des formes orales enrobées.

La vitesse d'hydratation des films est généralement plus élevée quand ils possèdent des constituants hydrophiles. Par exemple, l'étude de mélange de polymères (éthylcellulose et Eudragit<sup>®</sup> L) avec différents plastifiants par Lecomte et al. montre qu'à pH 7,4, les films d'Eudragit<sup>®</sup> L (polymère gastro-résistant) ont une capacité de gonflement et une fuite du polymère entérosoluble plus élevées que ceux d'éthylcellulose (21). La même observation est faite pour les dispersions aqueuses de polymère contenant un plastifiant hydrophile (TEC) par rapport à un plastifiant lipophile comme le DBS. La perméabilité des PA augmente quand le film contient des additifs solubles.

Lecomte et al. (21) montrent la différence de fuite entre les constituants solubles et insolubles par mesure de la perte en masse : la perte en masse est plus importante pour les films plastifiés avec TEC hydrophile qu'avec le DBS lipophile. Cette fuite dépend également de l'affinité du plastifiant pour le polymère, des conditions de préparation du liquide d'enrobage (ex : temps de plastification) et de *curing*. La fuite du plastifiant modifie les propriétés mécaniques des films (par exemple, diminution de la résistance mécanique des films), la stabilité du film et a donc une incidence sur le profil de libération de PA. La quantité de plastifiant ayant migré hors du film pendant la période de gonflement peut être déterminée par chromatographie liquide haute performance (HPLC) : cette mesure se fait sur film après exposition à un milieu de dissolution.

L'étude de Frohoff-Hülsmann et al. montre que les films plastifiés avec les plastifiants solubles ont une plus faible stabilité mécanique que les films plastifiés avec les plastifiants insolubles (12).

La fuite du plastifiant peut se produire pendant l'enrobage, le *curing* et/ou la conservation/stockage (33).

Par ailleurs, la mesure de l'humidité résiduelle des films par analyse thermogravimétrique (TGA) constitue une analyse complémentaire sur les propriétés plastifiantes de l'eau (16). Par exemple, l'humidité résiduelle plus ou moins importante dans les films peut entraîner des modifications de leurs propriétés mécaniques : la diminution de l'humidité résiduelle entraîne une diminution de l'élongation et une augmentation de la force de résistance à la rupture. Cependant, l'eau ne doit pas être considérée comme un plastifiant en tant que telle car c'est une molécule volatile et non permanente (1).

### I.3.3. Perméabilités des films

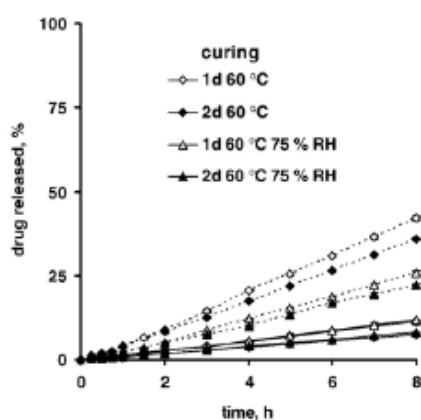
Comme cela a été dit dans l'introduction de ce rapport, les enrobages étudiés permettent surtout de modifier la libération du PA à partir de la forme pharmaceutique. Ces enrobages peuvent également permettre d'améliorer l'apparence externe, mais aussi de protéger les PA sensibles contre les facteurs environnementaux tels que l'humidité et l'oxygène de l'air ambiant. L'évaluation de ces deux derniers paramètres ne sera pas discutée ici puisque l'étude porte essentiellement sur les formes enrobées à libération modifiée de PA. L'étude de la perméabilité des films consiste donc à évaluer la cinétique de libération du PA à travers le film d'enrobage. Cette dernière peut être évaluée sur film libre pour aider à la compréhension du mécanisme de libération du PA ou directement sur microgranules enrobés. Cette dernière est retenue dans le présent travail.

L'essai de dissolution des formes orales enrobées constitue une première approche de la libération *in vivo* du PA en fonction du temps. Cet essai *in vitro* est réalisé dans un appareil à paniers ou à palettes tournants, dans un milieu proche des conditions physiologiques : à 37 °C, tamponné (pH fixé en fonction du PA considéré), le pH du milieu de dissolution pouvant influencer la vitesse de libération du PA. La détection du PA se fait généralement par spectrophotométrie UV (6)(35)(55).

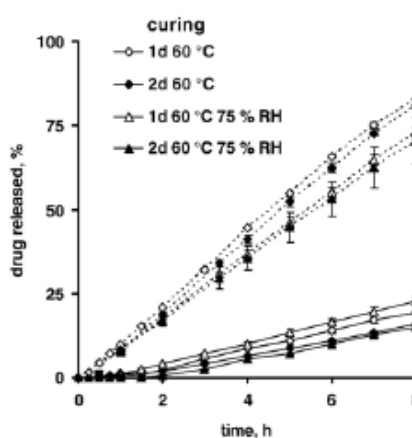
La **Figure 13** présente un exemple d'ensemble de profils de libération obtenus à partir de microgranules enrobés par un mélange d'Aquacoat® ECD 30 et de propylène glycol alginate (90:10) exposés à différents milieux de libération. Les auteurs montrent que la vitesse de libération du PA est fonction de la condition de *curing* appliquée, des

conditions de stockage et aussi fonction du pH du milieu de libération considéré : la libération diminue lorsque les conditions de *curing* sont drastiques, soit pendant 24 h à 60 °C et 75 % d'humidité relative (HR) (vs. 1 h à 60 °C), et ce quel que soit le milieu de libération considéré. De plus, ils montrent qu'aucune des conditions de *curing* étudiées n'est stable : les cinétiques de libération ralentissent après stockage des produits pendant 6 mois en stabilité accélérée à 40 °C et 75 %HR, probablement en raison de la coalescence des particules de polymère lors de la conservation.

a) HCl 0,1 M



b) tampon phosphate pH 7,4



**Figure 13** : Profils de libération de la théophylline, en milieux HCl 0,1M (a) et tampon phosphaté pH 7,4 (b) de microgranules enrobés à 20 % (m/m) d'un mélange de polymères (Aquacoat® ECD 30:propylène glycol alginate, 90:10) plastifié au TEC et ayant subi divers conditions de *curing* comme indiqué sur les graphes, avant (lignes pointillés) et après stockage (lignes pleines) pendant 6 mois à 40 °C et 75 %RH (55).

### I.3.4. Propriétés thermiques des films polymères

Les polymères utilisés sont en général amorphes, peu ou pas cristallins (1)(10)(46). Un polymère est caractérisé par deux températures qui définissent différents comportements thermiques (1)(49)(70) :

- **la température de transition vitreuse** ( $T_g$ , °C) : en-dessous de la  $T_g$ , le polymère est dans un état vitreux caractérisé par une faible mobilité moléculaire (rigide). Etant donnée cette mobilité minimale des chaînes polymériques, la filmification est perturbée. Au-dessus de la  $T_g$ , le polymère est dans un état visco-élastique, voire caoutchouteux caractérisé par une augmentation du volume libre où la mobilité des chaînes et l'élasticité du polymère sont augmentées. Ainsi, la filmification est facilitée.

- **la température minimale de formation du film** (MFT, °C) : cette valeur est dépendante de la Tg du polymère (la MFT est inférieure ou égale à la Tg). La MFT est la température à laquelle le polymère passe d'une forme vitreuse à une forme pour laquelle la mobilité des chaînes polymériques permet la coalescence des particules de polymère. Généralement, il est conseillé de réaliser les enrobages à une température produite de 10 à 20 °C au dessus de la MFT pour assurer une formation du film dans des conditions optimales.

Il existe plusieurs méthodes citées dans la littérature pour la détermination de la Tg. L'analyse thermique différentielle (DSC ou *Differential Scanning Calorimetry*) et l'analyse thermomécanique (TMA) sont les deux méthodes principales. Ces deux méthodes permettent la détermination précise de la Tg d'un polymère sans additif, et de manière moins précise lorsqu'il y a présence d'additifs. L'étude de la Tg est répertoriée dans de nombreuses publications pour déterminer les propriétés du polymère et les interactions entre excipients (de type compatibilités, interactions polymère-plastifiant...) (15)(27). Ces méthodes de caractérisation permettent également de déterminer les points de fusion, détecter un polymorphisme, étudier la miscibilité de polymères et étudier la dégradation forcée en présence d'oxygène (70).

De nombreuses études montrent que la Tg est diminuée par augmentation de la quantité de plastifiant utilisé dans le système polymère. Wagner (23) montre qu'avec le Kollicoat® SR 30 D plastifié la réduction de la Tg est de l'ordre de 1,3 °C/% de plastifiant par rapport à la masse sèche de la dispersion.

Il existe d'autres méthodes permettant la détermination de la Tg, elles assurent une meilleure précision mais elles sont plus complexes et donc moins fréquemment utilisées. Comme exemple, l'analyse mécanique dynamique (DMA) ou encore thermoanalyse dynamique et mécanique (DMTA) peuvent être citées. Elle permet la détermination de la Tg des mélanges de polymères (méthode fiable avec moins d'influence de l'humidité, du solvant...) (15)(16)(70)(77)(78) et permet également d'apprécier le degré de miscibilité de polymères. Elle permet en plus d'étudier les propriétés mécaniques des films.

La MFT peut être obtenue selon la norme ISO 2115/DIN 53787 avec un appareillage appelé *Thermostair BL- MFT 'D'* (possédant un détecteur de gradient de

température) (4)(34)(39). La dispersion polymérique d'enrobage est coulée sur une plaque à gradient de température et la MFT correspond à la plus basse température pour laquelle un film lisse et transparent se forme. De nombreux additifs, et surtout les plastifiants, constituant les dispersions aqueuses de polymère peuvent faire diminuer cette température, améliorant ainsi la coalescence des particules de polymère lors du procédé d'enrobage et aussi les propriétés mécaniques du film d'enrobage. Dans certains cas, la MFT peut être inférieure à la température ambiante (cas du Kollicoat® SR 30 D possédant une MFT de 18 °C contre 77 °C pour l'Aquacoat® ECD 30, (4)(32)(23))

### **I.3.5. Propriétés mécaniques des films**

Un film d'enrobage doit conserver son intégrité physique, et donc être dur et résistant, sans être cassant au cours du process d'enrobage, du conditionnement, du transport et du stockage du produit fini. Le film doit avoir une résistance à la rupture élevée, une extension importante et un module d'élasticité faible. Plus le rapport résistance à la rupture sur module d'élasticité est élevé, moins les films d'enrobage présenteront de défauts et plus le profil de libération est reproductible (28)(66)(79).

Il existe de nombreuses méthodes permettant d'évaluer les propriétés mécaniques des films d'enrobage. Dans le domaine pharmaceutique, les tests les plus utilisés sont le test de résistance à la rupture par traction, le test de résistance à la perforation par une sonde et le test de dureté (indentation ou micro-indentation) (66)(67)(79)(80)(81). Ils permettent une évaluation des propriétés élastiques et visco-élastiques. Les appareils fréquemment utilisés sont de type *Instron model 4201 universal testing* ou *TAXT, Stable MicroSystems* (analyseur de texture).

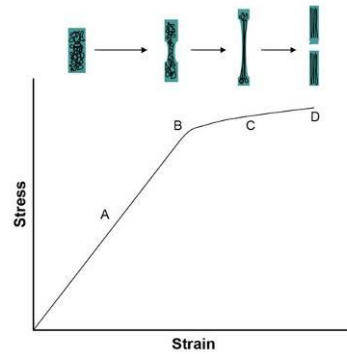
#### I.3.5.1. Description des principaux tests retrouvés dans la littérature

Les principaux tests retrouvés dans la littérature sont répertoriés dans le **Tableau 3** ci-dessous.

**Tableau 3** : Description des principaux tests de propriétés mécaniques retrouvés dans la littérature.

	<b>Test de résistance à la rupture par traction</b>	<b>Test de résistance à la perforation</b>	<b>Test de dureté ou d'indentation</b>
Type d'échantillon analysé	Film libre	Film libre	Comprimés ou microgranules enrobés
Particularités appareillage	Traction verticale d'un morceau de film de longueur définie (éprouvette de film), à vitesse constante jusqu'à sa rupture	Perforation d'une éprouvette de film placée sur un porte-échantillon à l'aide d'une sonde se déplaçant à vitesse constante	Utilisation d'un indenteur généralement sphérique appliqué verticalement sur les systèmes enrobés
Paramètres déterminés	- contrainte à la rupture ( $\sigma$ en MPa) (évalue la résistance du film), - élongation à la rupture ( $\epsilon$ en %) (évalue la ductilité du film), - module d'Young ou module d'élasticité (E en MPa) (évalue la dureté et l'élasticité du film), - ratio entre $\sigma$ et E calculé pour prédire la résistance à la rupture due à la propagation d'un défaut (fissure ou cavité) induit par la déformation (évalue la ténacité).	- élongation à la perforation (en %), - tension à la perforation ou (en MPa), - énergie de perforation (en $J/m^3$ ) (évalue la ténacité du film)	-dureté Brinell (HB) ou dureté de Meyer (HM) (en MPa) -module d'élasticité (E en MPa)
Références	(67)(70)(64)(76)	(14)(21)(64)(67)(76)	(81)(79)(70)

Dans cette étude, nous nous intéresserons essentiellement aux tests de résistance appliqués aux films libres. La force appliquée est enregistrée en continu et permet de tracer un graphique de la force de résistance en fonction de l'élongation (ou encore de courbe de contrainte en fonction de la déformation, comme le montre la **Figure 14**).



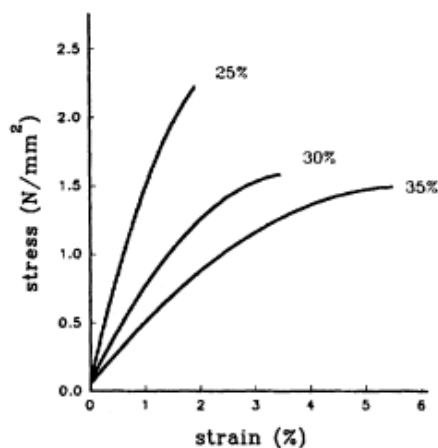
**Figure 14** : Exemple de courbe de contrainte en fonction de la déformation. A, déformation élastique (proportionnelle à la contrainte) ; B, la tension à la limite de l'élasticité ; C, déformation plastique (déformation non linéaire, non observée dans le cas de matériau cassant) ; D, rupture (70).

### I.3.5.2. Importance de la connaissance des propriétés mécaniques

Les propriétés mécaniques des films permettent une évaluation de l'efficacité des plastifiants, de l'influence des conditions de stockage (température, lumière et humidité) mais aussi la détermination des conditions optimales du *curing* et la prévision du mécanisme de libération d'un PA à partir de granules enrobés (27)(48).

Les propriétés mécaniques des films dépendent de leur composition (type de polymère, type et quantité en plastifiant et autres additifs) mais aussi du traitement que ces films subissent (par ex, type de *curing*).

Une augmentation du taux de plastifiant entraîne une augmentation de l'élongation à la rupture et une diminution de la force de résistance à la rupture du film polymérique (cf. **Figure 15**). Il est possible de déterminer le plastifiant efficace d'un polymère et un taux optimal de plastifiant par l'étude des propriétés mécaniques maximales des films. L'intensité de ces modifications varie en fonction du type de plastifiant (27)(48)(66).



**Figure 15** : Courbes de contrainte en fonction de la déformation de films libres pulvérisés d'Aquacoat® ECD 30 plastifié à différents taux de dibutyl sebacate (comme précisé sur le graphe) (48).

L'influence du type et de la quantité de plastifiant sur les propriétés mécaniques des films a été étudiée par Wagner (23) pour des films de Kollicoat® SR 30 D plastifiés par divers plastifiants (triéthylcitrate, acetyltributyl citrate, etc...). L'ajout de plastifiant modifie considérablement la flexibilité du film. Pour un film non plastifié, le film est très cassant (élongation < 1 % et contrainte à la rupture < 1 MPa) ; par opposition à un film plastifié au triéthylcitrate (TEC) à 10 % (par rapport à la masse sèche de la dispersion polymérique), pour lequel l'élongation à la rupture est de l'ordre de 200 % et la contrainte à la rupture de 2,5 MPa. L'analyse des propriétés mécaniques a permis également de déduire que la plastification est optimale pour le TEC à une concentration de 10 %. Si la quantité en plastifiant est augmentée jusqu'à 20 %, l'élongation à la rupture atteint les 300 % et la contrainte à la rupture devient inférieure à 1 MPa. Ce taux de plastifiant est probablement trop élevé pour une application en enrobage car le film risque d'être trop collant au cours du procédé d'enrobage (risque d'agglomération irréversible).

Frohoff-Hülsmann et al. (27) ont étudié la résistance à la rupture de films d'Aquacoat® ECD 30/hypromellose (l'hypromellose ayant le rôle d'agent porogène ajouté en quantité inférieure à 10 %) en fonction des conditions de *curing* : plus la température et le temps de *curing* augmentent et plus l'élongation à la rupture du film augmente. Le polymère plastifié par du triéthylcitrate et subissant un *curing* d'1 h à 70 °C présente une contrainte à la rupture de 7,86 MPa (contre 13,12 MPa pour le même film subissant un *curing* de 2 h à 100 °C) et une élongation à la rupture de 4,80 %



(contre 11,04 %). Les conditions de *curing* ont un effet plus important pour un film plastifié par le TEC que pour un film plastifié par le dibutyl phtalate (cf. **Tableau 4**). Ce phénomène s'explique par une fuite plus importante du TEC hors du film qui augmente la tension à la rupture, diminue la flexibilité du film et réduit donc la stabilité mécanique. Par ailleurs, cette dernière tendance est également observée lorsque les propriétés des mêmes films sont mesurées après 5 jours de stockage (cf. **Tableau 4**).

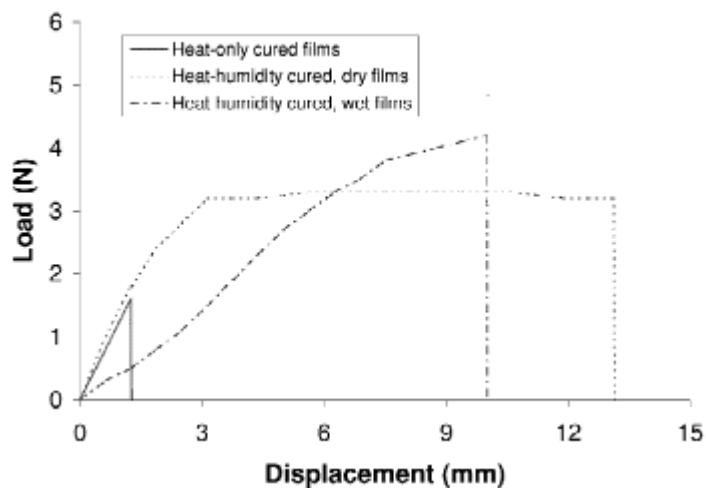
**Tableau 4** : Propriétés mécaniques (élongation et contrainte de résistance à la rupture) des films constitués d'un mélange d'Aquacoat® ECD 30 (+ 20 % plastifiant)/HPMC 606 (70:30) en fonction de la nature du plastifiant, des conditions de *curing*, comme indiqués dans le tableau, et de stockage (5 jours avec dessiccant) (27).

Plasticizer	Curing h-°C	Storage (days)	$\sigma_R$ (MPa)	$\epsilon_R$ (%)
Triethyl citrate	1-70	0	7.86 ± 0.28	4.80 ± 1.18
	2-100	0	13.12 ± 0.91	11.04 ± 1.85
	1-70	5	11.52 ± 2.50	1.97 ± 0.64
	2-100	5	16.97 ± 1.33	4.48 ± 0.69
Dibutyl phthalate	1-70	0	8.41 ± 0.25	8.64 ± 0.70
	2-100	0	Not analysed	Not analysed
	1-70	5	10.69 ± 0.70	6.34 ± 0.94
	2-100	5	12.83 ± 0.27	9.12 ± 0.97

L'étude des propriétés mécaniques sur films hydratés permet de comprendre comment l'eau affecte les propriétés mécaniques des films et donc de prévoir leur comportement en présence des fluides digestifs (23)(64)(66)(76). Dans les études de dissolution *in vitro*, ou dans le tractus gastro-intestinal, *in vivo*, l'eau diffuse dans l'enrobage polymérique qui s'hydrate. Les propriétés mécaniques des films hydratés sont différentes de celles des films secs, d'une part, à cause de l'hydratation du polymère, d'autre part, à cause de la perte possible de plastifiant dans le milieu de dissolution (7)(21)(27)(82). Les essais sont généralement réalisés sur films ayant séjourné pendant un temps déterminé dans une solution aqueuse (ex : HCl 0.1 N) thermostatée à 37 °C, similaire à celle utilisée lors des tests de dissolution *in vitro* ou simulant le milieu physiologique.

L'étude de Lecomte et al. sur film constitué d'un mélange de polymères (éthylcellulose:Eudragit® L) montre une diminution de l'élongation à la rupture suite à la fuite de plastifiant soluble (TEC) (72). Frohoff-Hulsmann et al. (27) ont observé dans leur étude le même effet : l'eau ne joue pas le rôle de plastifiant, mais un rôle physique

en s'intégrant aux canaux du film polymère formé par la fuite de constituants solubles (TEC et HPMC 606), contribuant ainsi à une augmentation de la perméabilité de la membrane. Une étude des propriétés mécaniques de films hydratés et secs d'acétophtalate de cellulose (CAP) montre que, malgré la fuite du TEC, les films humides conservent leurs propriétés mécaniques, probablement grâce à l'effet plastifiant de l'eau (cf. **Figure 16**) (21)(48)(56)(72). Bodmeier et Paeratakul (64)(76) comparent les propriétés mécaniques de films hydratés et secs. Ces auteurs montrent que les propriétés varient en fonction du type de plastifiant : la résistance à la perforation varie de 0,12 MPa pour un film d'Aquacoat® ECD 30 plastifié par la triacétine à 0,30 MPa pour un film d'Aquacoat® ECD 30 plastifié par le tributylcitrate. Pour les mêmes films, le pourcentage d'élongation varie de 0,10 % dans le premier cas, à 2,25 % dans le second. Les propriétés mécaniques de films à base d'Eudragit® RS 30 D sont davantage affectées par la nature du plastifiant. Un film d'Eudragit® RS 30 D plastifié par la triacétine présente une résistance à la rupture de 0,82 MPa et un pourcentage d'élongation de 121 % ; un film d'Eudragit® RS30D plastifié par l'acétyltributyl citrate présente une résistance à la rupture de 4,3 MPa et un pourcentage d'élongation de 78 % (cf. **Tableau 5** et **Tableau 6**).



**Figure 16** : Evolution de la force de résistance en fonction de l'élongation du film d'acétophtalate de cellulose plastifié avec le TEC sous différentes conditions de *curing* (56).

**Tableau 5** : Propriétés mécaniques de films hydratés et secs d'Aquacoat® plastifié avec différents plastifiants (30 %, m/m) (76).

Plastifiant (épaisseur du film, $\mu\text{m}$ )	Résistance à la perforation (MPa)		Elongation (%)	
	Sec	Humide	Sec	Humide
TEC (309)	0,34 (0,11)	0,10 (0,02)	1,34 (0,18)	0,13 (0,02)
Triacétine (302)	0,12 (0,04)	0,03 (0,01)	0,10 (0,05)	0,03 (0,01)
ATBC (314)	0,16 (0,05)	0,19 (0,02)	0,18 (0,09)	1,69 (0,21)
A TEC (323)	0,18 (0,05)	0,06 (0,00)	0,38 (0,15)	0,31 (0,05)
DBP (327)	0,60 (0,02)	0,22 (0,02)	1,21 (0,07)	2,28 (0,09)
DBS (324)	0,19 (0,04)	0,09 (0,01)	0,25 (0,09)	0,30 (0,06)
DEP (324)	0,18 (0,02)	0,11 (0,02)	0,21 (0,12)	0,28 (0,12)
TBC (319)	0,30 (0,06)	0,16 (0,01)	2,25 (0,45)	1,79 (0,66)

avec : TEC : Triéthyl citrate ; ATBC : Acetyltributyl citrate ; A TEC : Acetyltriéthyl citrate ; DBP : Dibutyl phtalate ; DBS : Dibutyl sébacate ; DEP : Diéthyl phtalate ; TBC : Tributyl citrate

**Tableau 6** : Propriétés mécaniques de films hydratés et secs d'Eudragit® RS-30D plastifié avec différents plastifiants (20 %, m/m) (76).

Plastifiant (épaisseur du film, $\mu\text{m}$ )	Résistance à la perforation (MPa)		Elongation (%)		Quantité de plastifiant restant (%)
	Sec	Humide	Sec	Humide	
TEC (309)	1,99 (0,22)	0,93 (0,08)	142,8 (4,3)	38,4 (4,6)	56,29 (1,79)
Triacétine (302)	0,82 (0,38)	0,61 (0,07)	120,9 (6,0)	6,8 (0,6)	35,92 (1,06)
ATBC (314)	4,30 (0,09)	2,11 (0,13)	77,8 (7,6)	85,2 (3,6)	101,84 (1,67)
A TEC (323)	4,04 (0,18)	2,01 (0,02)	86,9 (5,5)	64,3 (8,5)	90,38 (0,05)
DBP (327)	3,36 (0,47)	0,88 (0,19)	93,2 (0,07)	106,9 (9,2)	99,95 (1,88)
DBS (324)	2,37 (0,09)	0,79 (0,04)	91,8 (2,0)	59,7 (3,6)	88,34 (0,66)
DEP (324)	2,47 (0,40)	0,91 (0,03)	91,1 (3,2)	51,0 (3,8)	95,27 (1,53)
TBC (319)	3,37 (0,40)	0,86 (0,03)	113,5 (1,8)	86,6 (3,4)	97,79 (2,06)

avec : TEC : Triéthyl citrate ; ATBC : Acetyltributyl citrate ; A TEC : Acetyltriéthyl citrate ; DBP : Dibutyl phtalate ; DBS : Dibutyl sébacate ; DEP : Diéthyl phtalate ; TBC : Tributyl citrate

Cornilleau décrit une étude sur films libres d'Eudragit® NE30D : il présente l'évolution du pourcentage de déformation des films en fonction des conditions de *curing* (67). Au cours du *curing*, il observe une baisse du pourcentage de déformation qui est plus importante après 6 h de *curing* à 60 °C. Le traitement thermique rend le film moins souple à cause de sa déshydratation (l'eau jouant le rôle de plastifiant). Il existe un compromis entre la rapidité avec laquelle la stabilité est atteinte et la stabilité dans le temps du film : la stabilité est atteinte plus rapidement à 60 °C mais la reprise d'humidité est aussi plus importante par rapport à un *curing* à 40 °C pendant une durée identique. Une déshydratation trop rapide est défavorable à l'obtention de film stable.

### **I.3.6. Méthodes innovantes de caractérisation des films d'enrobage**

A ce jour, les mécanismes impliqués dans la formation du film ne sont pas encore complètement élucidés (47)(53). En parallèle, il existe encore de nombreuses techniques de caractérisation pas encore complètement exploitées dans le domaine des enrobages par film, parmi lesquelles nous décrirons surtout ici la microscopie à force atomique (MFA ou AFM) et la microspectroscopie Raman.

#### I.3.6.1. Microscopie à force atomique (AFM)

La microscopie à force atomique (MFA ou AFM) est une technique dérivée du microscope à effet tunnel (ou STM), de haute résolution (résolution latérale de 30 Å et résolution verticale inférieure à 1 Å) donnant des images tridimensionnelles sans mode de préparation particulière de l'échantillon analysé (83)(84). Cette dernière particularité est un avantage majeur par rapport aux techniques traditionnelles de microscopie telle que la microscopie électronique.

Les applications de l'AFM n'ont cessé de croître ces dernières années dans le domaine des biomatériaux (topographie de surface, propriétés structurales et dynamiques), et la possibilité d'étude de surface a conduit à l'émergence d'une profusion de techniques dérivées utilisant des sondes à interaction locale (microscopie de résonance magnétique, microscopie de module d'élasticité, etc...). La technique est adaptée pour être utilisée dans différents environnements physiques tels que le vide et les fluides par exemple.

Le microscope est constitué d'une pointe miniature (extrémité de la pointe de quelques nanomètres) fixée à l'extrémité d'un stylet. La pointe est proche de la surface de l'échantillon placé sur une platine de déplacement (balayage XYZ). Par ailleurs, une cale piézo-électrique permet d'ajuster finement la distance pointe-échantillon et est utilisée pour asservir l'amplitude de vibration du stylet (fréquence de résonance recherchée de l'ordre de quelques dizaines de kilohertz). Une pointe AFM fonctionne en 3 principaux modes : mode statique (ou continu) ou mode dynamique (ou oscillant) ou mode thermique (pointe utilisée comme détecteur de température en champ proche). Diverses propriétés (par exemple, étude de micro ou nanostructure, de propriétés

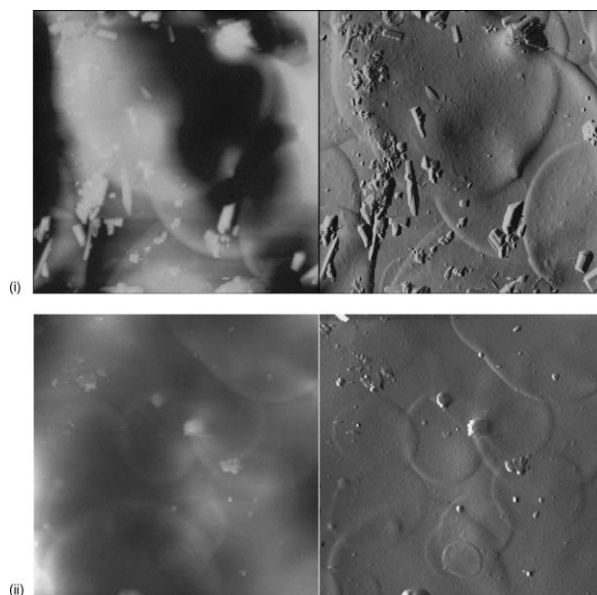
mécaniques) de la surface sont mesurables grâce à la pointe AFM modifiable chimiquement et pouvant faire varier ainsi les interactions entre la pointe et la surface analysée (85).

Parmi les différents modes d'utilisation cités, l'intérêt est surtout porté sur le mode dynamique. Dans le mode statique (mode contact), la pointe est en contact physique permanent avec l'échantillon (pointe pressée contre le matériau par l'élasticité du stylet). Dans le cas d'une surface souple, il y a risque d'endommager la surface de l'échantillon (force de frottement sur l'échantillon), et dans ce cadre, le mode dynamique est plus adapté (oscillation du stylet dans la direction  $Z$ ). Il existe plusieurs modes dynamiques dont les principaux sont le mode à contact intermittent et dans ce mode, les images de hauteur sont intéressantes pour connaître la topographie de surface et les images de phase peuvent être intéressantes pour révéler des hétérogénéités de surfaces correspondant à des propriétés viscoélastiques ou de mouillage différentes.

Le mode intermittent (ou *tapping*) est particulièrement intéressant pour notre étude. Les images générées par le mode *tapping* sont de 2 types : image en hauteur et image en amplitude. L'image en hauteur montre la topographie de surface et elle est générée par ajustement de la cale piezo-électrique qui conserve une déflexion constante du stylet. L'image en amplitude décrit les changements d'amplitude du stylet, et elle est sensible aux changements de relief de la surface. La technique permet d'observer la microstructure lors de la phase de déformation des particules de polymère et la topographie de surface lors du *curing* (cf. I.1.2.3., **Figure 7**). C'est un outil d'analyse quantitative (degré de coalescence des particules de polymère) (51)(54)(56). Dans l'étude de Lin et Meier (51), la cinétique de formation de film de latex de Polyisobutylmethacrylate (PiBMA) est suivie par AFM (mode contact, suivi des changements de caractéristiques de surface, i.e. les pics et vallées entre deux particules adjacentes). Les auteurs montrent que la formation de film est fonction des propriétés rhéologiques du film et que la cinétique de formation est dix fois supérieure dans les conditions humides (vs. condition sec, des mesures en DSC ayant été réalisées au préalable, montrant que l'eau n'avait pas de propriété plastifiante pour ce polymère hydrophobe). La pression capillaire est une force motrice principale à la formation du film.

Dans l'étude de Ringqvist et al. (86), les auteurs montrent qu'il est possible de suivre la morphologie des microgranules enrobés à différents taux d'éthylcellulose,

plastifié avec 10 % (m/m) de TEC en solution organique. L'AFM est une technique puissante pour suivre la topographie de surface de grains secs et hydratés à différents temps de dissolution en air ambiant et de grains en milieu aqueux en cours de dissolution. Cela permet de mieux comprendre les mécanismes de libération du chlorhydrate monohydraté de remoxipride (PA soluble). Ces auteurs ont montré que la surface des microgranules enrobés n'était pas lisse et que des cristaux étaient visibles (avec une quantité plus importante au plus faible taux d'enrobage) (cf. **Figure 17**). Ces cristaux qui disparaissent après 10 min de dissolution sont identifiés par microscopie Raman (cf. paragraphe suivant I.3.6.2). La surface n'évolue plus entre 30 min et 24 h de dissolution.



**Figure 17** : Images en hauteur à gauche et en déflexion à droite issues du mode *contact* en AFM (mesure effectuée en air ambiant) sur des granules enrobés à (i) 4 % (image de 40 x 40  $\mu\text{m}^2$ ) et (ii) 7 % (image de 50 x 50  $\mu\text{m}^2$ ) d'éthylcellulose plastifié au TEC (avec z pour les images en hauteur de 1,6  $\mu\text{m}$ ) (**86**).

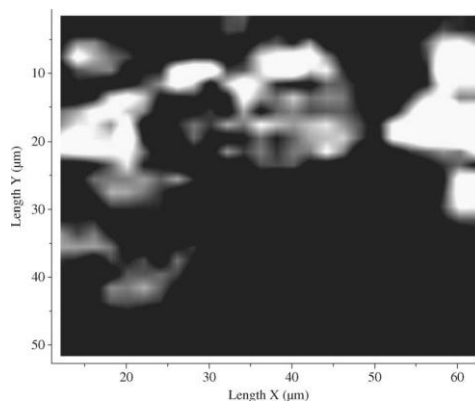
### I.3.6.2. Microscopie Raman

De manière générale, une installation de spectrométrie Raman comprend : une source laser dont le faisceau est focalisé sur l'échantillon à analyser par une optique appropriée ; une platine porte-échantillon ; un spectromètre comprenant une optique de collection de la lumière diffusée et de couplage avec le dispositif d'analyse spectrale, et un système d'analyse spectrale (analyse dispersive ou techniques interférométriques à transformée de Fourier) ; un détecteur de rayonnement très sensible (monocanaux ou

multicanaux photoélectriques) ; une électronique d'acquisition et de traitement des données spectrales (87).

La spectroscopie Raman est principalement utilisée pour identifier des molécules organiques, des polymères ou des composés inorganiques sur une profondeur pouvant atteindre 2  $\mu\text{m}$  (d'où le terme de « microspectroscopie » Raman). L'application des principes de la microscopie confocale a contribué à l'amélioration de la résolution spatiale, particulièrement axiale, de cette méthode. Elle fait appel aux vibrations moléculaires, de façon comparable à la spectroscopie infra-rouge à transformée de Fourier. Un faisceau laser incident sur la surface de l'échantillon interagit avec les photons du système, provoquant ainsi une émission à une autre longueur d'onde par dispersion ou diffusion Raman. La faible puissance du signal produit constitue l'un des défis de la conception d'un bon spectromètre Raman. L'utilisation d'un tel équipement est variée : identification de composition moléculaire en surface et en profondeur, analyse de contamination, analyse de film / couche minces et revêtements, analyses qualitatives et semi-quantitatives (87). C'est une technique adaptée pour l'investigation de micro-échantillons. Les caractéristiques avantageuses de la technique sont les suivantes : technique non destructive, applicable à des régions microscopiques situées à l'intérieur d'un matériau transparent, pas de traitement particulier de l'échantillon analysé, et possibilité de mener l'analyse à l'air libre ou sous atmosphère contrôlée (conditions de température et de pression modifiables à volonté). Par ailleurs, les installations actuelles de spectrométrie Raman permettent d'établir des cartes en deux ou trois dimensions (imagerie spectrale par l'imagerie directe ou par les techniques de reconstruction d'image dont l'imagerie spectrale confocale à balayage), caractéristiques des espèces chimiques présentes dans l'échantillon avec un pouvoir séparateur de l'ordre du  $\mu\text{m}$ .

Dans l'étude de Ringqvist et al. (86), précédemment nous avons montré l'intérêt de l'AFM pour suivre la topographie de surface de microgranules enrobés. Les auteurs ont utilisé en parallèle la microspectroscopie Raman confocale pour confirmer la présence des cristaux de chlorhydrate monohydraté de remoxipride vus sur les images AFM et pour une identification chimique des constituants présents en surface des microgranules enrobés (cf. **Figure 18**).



**Figure 18** : Image Raman montrant la distribution des constituants présents en surface des granules enrobés à 4 % d'éthylcellulose plastifié au TEC : les parties blanches correspondent principalement au chlorhydrate monohydraté de remoxipride et les parties noires, principalement à l'éthylcellulose (86).

Ces deux techniques - AFM et Microspectroscopie Raman - sont complémentaires et seront envisagées dans ce travail pour suivre la surface de films d'enrobage à base de dispersions aqueuses ayant subi différentes conditions de *curing*.



#### **I.4. Conclusion et objectifs du travail**

Cette étude bibliographique montre que les deux grandes familles étudiées de dispersions aqueuses (cellulosiques et vinyliques) permettent de réaliser des enrobages contrôlant la libération de principes actifs à partir de formes pharmaceutiques sans utiliser de solvant organique. Cette revue montre que la reproductibilité et le contrôle des procédés utilisant ces dispersions sont délicats et nécessitent la maîtrise de nombreux paramètres tels que la composition exacte du liquide d'enrobage, les conditions de fabrication (équipement, paramètres de procédé...), les conditions de stockage... L'étude du mûrissement des films est indispensable pour définir les effets de la formation du film sur les propriétés du film d'enrobage et pour caractériser la stabilité dans le temps de ces propriétés.

Dans le travail expérimental qui suit, différents systèmes polymères (i.e. différentes associations de polymères et de plastifiants) couramment retrouvés dans la littérature ont été utilisés pour l'enrobage de microgranules montés en PA dans le but de suivre de manière systématique l'influence de différents facteurs (notamment le type de polymère, le type de plastifiant ; la température, la durée et l'humidité des conditions de *curing* ; le taux d'enrobage ; et les conditions de stabilité) pouvant affecter la formation et la stabilité du film d'enrobage. Cette évaluation porte sur deux classes chimiques de dispersions aqueuses, à base d'éthylcellulose et de polyvinyl acétate, et des plastifiants soluble (triéthyl citrate) et insolubles (dibutyl sébacate et Myvacet® 9-45). Dans un deuxième temps, il a fallu mettre en place un protocole de fabrication de film libre dans les conditions les plus proches possibles des films d'enrobage obtenus sur microgranules enrobés afin d'étudier la formation et la stabilité du film d'enrobage indépendamment de son support. Pour cela, un protocole de fabrication de films libres dits pulvérisés a été standardisé, puis comparé à la méthode dite « coulée » d'obtention de film la plus couramment retrouvée dans la littérature. S'ensuit, le développement et l'optimisation de techniques de caractérisation de ces films (s'adaptant de méthodes couramment décrites et de méthodes plus innovantes de caractérisation de films), permettant une meilleure compréhension des constatations relevées lors de l'étude sur microgranules enrobés. Enfin, l'étude se termine par une meilleure compréhension du

processus de libération de PA à partir d'un système enrobé par des polymères insolubles utilisés en voie aqueuse, face à la présence d'éthanol dans le milieu de libération.

## Chapitre II. MATERIELS et METHODES

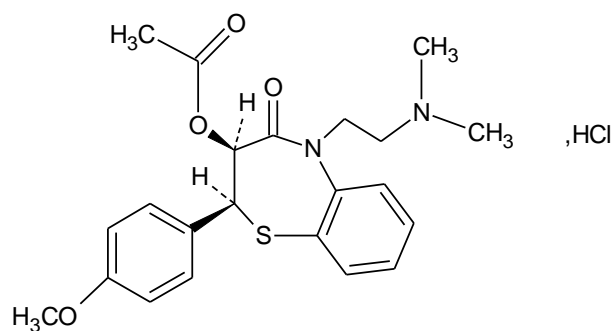
### II.1. Matières premières

Les différents principes actifs et excipients utilisés dans ce travail ont été mis en œuvres tels qu'ils sont commercialisés par les fournisseurs correspondants.

#### **II.1.1. Microgranules montés en principe actif**

Les microgranules montés en principe actif (PA) ont été préalablement préparés à l'échelle industrielle sur le site Ethypharm de Grand-Quevilly (Seine-Maritime, Haute-Normandie). La fabrication consiste en un montage de PA sur supports neutres de sucre et amidon (Suglets® = sphères de sucre ; NP PHARM, Bazainville, France) (taille des granules après montage comprise entre 710-1180 µm ; teneur en PA de l'ordre de 760 mg/g). La solution liante est constituée de polyvinylpyrrolidone K 30 (ou PVP K 30 ; BASF, Limburgerhof, Germany) et de saccharose (USP, Beghin Say-Tereos, Lille, France).

Le PA étudié est le Chlorhydrate de Diltazem (Profarmaco, Milan, Italy), ayant pour formule  $C_{22}H_{26}N_2O_4S, HCl$  (cf. **Figure 19**). Il possède un point de fusion de 213 °C, et est facilement soluble dans l'eau, le chlorure de méthylène, le méthanol, et peu soluble dans l'éthanol pour des températures comprises entre 15 et 25 °C. Sa solubilité est indépendante du pH (88).



**Figure 19** : Formule du Chlorhydrate de Diltiazem.

La solubilité du diltiazem HCl à 37 °C dans différents milieux de dissolution est reportée dans le **Tableau 7** ci-dessous. La solubilité est définie selon l'échelle de solubilité donnée par la Pharmacopée Européenne, 6<sup>ème</sup> édition (89)(90).

**Tableau 7** : Solubilités du diltiazem HCl à 37 °C dans différents milieux.

	<b>Solubilité à 37°C (g/L)</b>	<b>Classification Ph. Eur.</b>	<b>Références</b>
HCl 0,1N	607 ± 11	Facilement soluble	(89)
HCl 0,1N + Ethanol (90:10)	602 ± 15	Facilement soluble	(89)
HCl 0,1N + Ethanol (80:20)	618 ± 6	Facilement soluble	(89)
HCl 0,1N + Ethanol (60:40)	625 ± 6	Facilement soluble	(89)
pH 7.4 (USP 30)	581	Facilement soluble	(90)

## **II.1.2. Matières premières utilisées pour l'enrobage et/ou la réalisation de films**

### II.1.2.1. Dispersions aqueuses de polymère

Les dispersions aqueuses de polymère étudiées sont à base d'éthylcellulose et de polyvinyl acétate. Elles sont additionnées de différents plastifiants.

Pour l'éthylcellulose, deux types de préparations commerciales sont étudiés. Il s'agit de l'**Aquacoat® ECD 30** (noté plus simplement Aquacoat® par la suite et contenant de l'éthylcellulose 10 cP ; FMC, Philadelphia, PA, USA) et du **Surelease®** (contenant de l'éthylcellulose 20 cP ; Colorcon, West Point, PA, USA). La première est

une dispersion aqueuse à 30 % de matière sèche (MS) nécessitant l'ajout d'un plastifiant à hauteur de 24 % en masse de polymère sec, quantité recommandée par la fiche technique du fournisseur (36). La seconde est une dispersion à 25 % de MS pré-plastifiée par des triglycérides à chaînes moyennes (Surelease® E-7-19040) ou du dibutyl sebacate (Surelease® E-7-19020), le mode de plastification faisant intervenir un mélange à chaud entre éthylcellulose et plastifiant avant émulsification dans de l'eau ammoniacquée, l'ammoniaque permettant de stabiliser la dispersion aqueuse (42)(43).

Pour le polyvinyl acétate, la dispersion aqueuse commerciale est sous le nom de **Kollicoat® SR 30 D** (noté plus simplement Kollicoat® par la suite ; BASF, Limburgerhof, Germany). Elle peut être utilisée avec ou sans plastifiant. Cependant, BASF recommande l'emploi de plastifiant à hauteur de 10 % pour l'obtention de propriétés optimales des films en évitant les craquelures et autres défauts pouvant altérer la libération modifiée du produit fini. Même si BASF (91) démontre que le plastifiant optimal est le 1,2-propylène glycol (celui qui démontre les meilleures propriétés d'élongation pour un effet collant minimal lors de sa mise en œuvre), la présente étude s'intéresse à l'utilisation du TEC, un des plastifiants retenus pour l'Aquacoat®, permettant alors une comparaison de l'effet plastifiant en fonction du type de polymère.

Les différents plastifiants retenus dans ce travail sont mentionnés dans le paragraphe suivant (II.1.2.2).

#### II.1.2.2. Plastifiants

Les différents plastifiants testés sont recommandés par le fabricant. Il s'agit du dibutyl sébacate (DBS ; Morflex, Greensboro, NC, USA), du triéthyl citrate (TEC ; Morflex), de monoglycérides acétylés (Myvacet® 9-45 ; Kerry, Tralee, Ireland), dont les solubilités dans l'eau et dans l'éthanol absolu données par le *Handbook of Pharmaceutical Excipients* ou la fiche technique du produit correspondant sont consignées dans le **Tableau 8** suivant selon l'échelle de solubilité de la Pharmacopée Européenne, 6<sup>ème</sup> édition.

**Tableau 8** : Solubilité des plastifiants étudiés.

	<b>Dibutyl sébacate (DBS)</b>	<b>Triéthyl citrate (TEC)</b>	<b>Myvacet® 9-45</b>	<b>Triglycérides à chaînes moyennes</b>
<b>Eau</b>	pratiquement insoluble	soluble	insoluble	insoluble
<b>Ethanol absolu</b>	soluble	miscible	assez soluble*	soluble

\*dans l'alcool à 70%

## II.2. Méthodes

### **II.2.1. Préparation des dispersions aqueuses de polymères**

Les formulations pour la fabrication des films d'enrobage (films libres ou enrobage de microgranules) sont présentées dans le **Tableau 9**. La concentration et le type de plastifiant sont choisis en fonction des recommandations des fournisseurs correspondants (32)(36)(91), excepté pour les dispersions aqueuses de Surelease® pour lesquelles les plastifiants sont pré-intégrés dans la préparation commerciale.

Pour l'Aquacoat®, le temps de plastification 16 h est un temps standard qui permet de préparer la dispersion le soir pour la mettre en œuvre le matin et surtout pour assurer une capture suffisante du plastifiant au sein des macromolécules polymériques quelle que soit la solubilité du plastifiant étudié. Les études précédentes (cf. I.1.1.2) ont montré que la capture complète de plastifiants insolubles dans l'eau par les particules de polymères est plus longue que celle des plastifiants hydrosolubles. Ici, nous avons choisi de standardiser ce temps.

Pour le Kollicoat®, le TEC (plastifiant soluble) est d'abord solubilisé dans l'eau de dilution (environ 5 min d'agitation) puis l'ensemble est ajouté progressivement dans la dispersion aqueuse de Kollicoat® (les essais préliminaires menés avec cette dispersion ont montré que cette précaution était nécessaire pour éviter la formation d'agglomérats dans le liquide d'enrobage, pouvant causer des bouchages fréquents au niveau de la buse de pulvérisation lors de son utilisation), comme cela est recommandé par BASF (91). Le temps de plastification 1 h pour le Kollicoat® est suffisant pour permettre la capture par les particules de polymère car il s'agit ici d'un plastifiant soluble.

Toutes les dispersions plastifiées sont diluées à 15 % (m/m) de matière sèche avant utilisation.

**Tableau 9** : Formulations des différents systèmes polymères étudiés.

	<b>Aquacoat®</b>	<b>Kollicoat®</b>	<b>Surelease®</b>
<b>Type de plastifiant</b>	<b>TEC ou Triacétine ou DBS ou Myvacet®</b>	<b>TEC</b>	<b>DBS (E-7-19020) ou MCTG (E-7-19040)</b>
Concentration en plastifiant, en % par rapport à la matière sèche contenue dans la dispersion	24	10	plastifiant intégré dans la formule commerciale*
Temps de plastification, en h	16	1	-
Manière d'ajouter le plastifiant dans la dispersion	dans la dispersion	dans l'eau de dilution	mélange à chaud* (procédé fabricant)
Temps d'agitation après dilution, en min	30	30	30

\* détails non divulgués : informations confidentielles du fournisseur.

Les liquides d'enrobages sont préparés de la même manière que ce soit pour la préparation des films libres ou celle des microgranules enrobés.

La composition en proportion en masse des différents constituants des films d'enrobage est consignée dans le **Tableau 10**. La quantité en masse sèche des constituants du Surelease® n'est pas indiquée car il s'agit d'une information confidentielle du fabricant.

**Tableau 10** : Composition (% , m/m) des films d'enrobage.

	<b>Aquacoat®</b>	<b>Kollicoat®</b>	<b>Surelease®</b>
Ethylcellulose	74,3 %	/	oui*
Polyvinylacétate (MM = 450000)	/	81,8 %	/
Plastifiant	19,1 %	9,1%	oui*
Alcool cétylique	4,3 %	/	/
Laurylsulfate de sodium	2,3 %	0,9 %	/
Povidone (Kollidon® 30)	/	8,2 %	/
Oléate d'ammonium	/	/	oui*
Total, % masse sèche	100	100	100

\* informations confidentielles du fournisseur.

## II.2.2. Préparation des films libres d'enrobage

### II.2.2.1. Les films coulés

Comme cela a été vu dans le chapitre I introductif, la préparation de films coulés est la plus couramment décrite dans la littérature. Dans notre étude, le support utilisé est un moule en Téflon® (12,5 x 12,5 x 2,5 cm<sup>3</sup>). Ces moules sont constitués d'un papier adhésif comportant une surface téflonée et collé sur une plaque de verre.

Le pouvoir mouillant pour le support en Téflon® des préparations aqueuses à couler est différent en fonction des types de polymères étudiés. Pour la dispersion d'Aquacoat® plastifié, elle possède un faible pouvoir mouillant pour le support en Téflon®, et les films coulés obtenus sont donc épais et variable en épaisseur. Les épaisseurs obtenues et retenues pour notre étude sont de l'ordre de 300 à 600 µm. Par la suite, pour la dispersion de Kollicoat® qui présente aussi un faible pouvoir d'étalement,

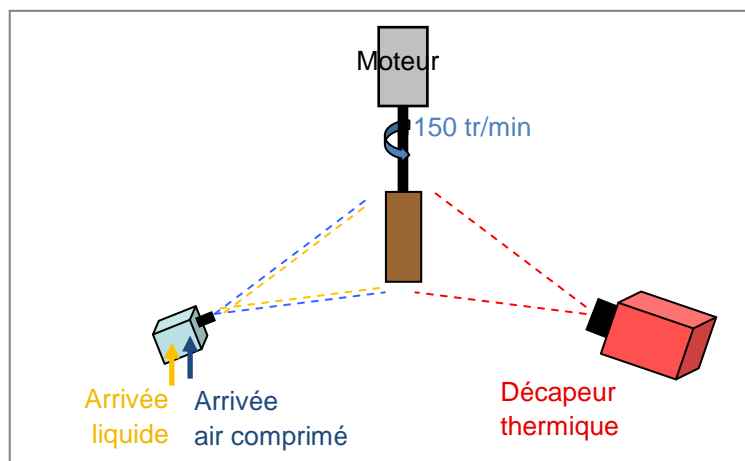


le protocole est optimisé : la surface du Téflon® est volontairement usée au moyen d'une éponge métallique (mouvement avec légère pression pendant 2 min environ) pour améliorer l'adhésion du liquide sur son support. L'épaisseur obtenue est plus régulière et est de l'ordre de 200  $\mu\text{m}$ . Pour la dispersion de Surelease®, le pouvoir d'adhésion est plus important, les films obtenus ont une épaisseur de l'ordre de 65  $\mu\text{m}$ .

Les films coulés sont réalisés en versant dans le moule de Téflon® une masse prédéterminée et standardisée de liquide d'enrobage (22,5 g pour les dispersions d'Aquacoat® et de Kollicoat®, et 8 g pour la dispersion de Surelease®). La masse est déterminée en fonction du degré d'étalement de la dispersion sur le moule. Cette masse est standardisée pour que le film soit d'épaisseur homogène et la plus régulière possible d'un lot à l'autre. Une fois la dispersion étalée sur le moule, l'ensemble est placé en étuve ventilée (Firlabo, modèle SP-BVEHF, Froilabo-Firlabo, Meyzieu, France) pour séchage (qui correspond à l'étape de *curing* des films). Pour obtenir des films homogènes en épaisseur et en aspect, l'horizontalité des moules placés en étuve est vérifiée grâce à l'utilisation d'un niveau à bulle et le bon étalement de la dispersion sur la surface du moule est assuré en effectuant des mouvements circulaires du moule avant et 15 min après la mise en étuve. Les films sont ensuite décollés de leur support au moyen d'une fine spatule. A l'aide d'un petit couteau de précision, les films sont découpés en éprouvettes d'environ 4  $\text{cm}^2$  en attente d'analyse (le bord des films obtenus, comportant des imperfections, est systématiquement ignoré dans toutes les études ultérieures).

#### II.2.2.2. Les films pulvérisés

L'appareillage permettant la fabrication de films pulvérisés est dérivé de la méthode décrite par Obara et McGinity (92) et est illustré dans la **Figure 20**.



**Figure 20** : Représentation schématique de l'appareillage permettant la fabrication de films libres pulvérisés.

Le système de fabrication de film libre comprend un système de pulvérisation, un cylindre tournant (6 x 7,5 cm<sup>2</sup> ; enveloppé du même papier adhésif téfloné que les moules de Téflon® précédemment décrits) et une source de chaleur (décapeur thermique). Le système de pulvérisation est constitué du même pistolet de pulvérisation de liquide d'enrobage que celui qui est utilisé pour l'enrobage de microgranules enrobés en lit fluidisé (cf. II.2.4. ; pistolet Schlick®, Bastuck & Marfaing, Saverdun, France). Le cône de pulvérisation du pistolet est réglé au niveau 1,5 et la distance entre la surface du cylindre et la buse de pulvérisation est de 20 cm, le tout de telle sorte que l'angle de pulvérisation couvre intégralement le rouleau. Les paramètres de fabrication des films sont reportés dans le **Tableau 11**.

**Tableau 11** : Paramètre de fabrication des films pulvérisés.

	Matériel	Réglage
Pulvérisation	Buse Ø : 1,2 mm – cône réglé à 1,5	0,8 bar
Débit de pulvérisation	Pompe péristaltique	0,6 -1,2 g/min
Support	Rouleau Téflon®	150 tr/min
Chauffage		30 – 34 °C
Séchage	Décapeur thermique	37 - 39 °C (~ 1 min)

La température à la surface du rouleau est relevée au moyen d'un thermomètre infrarouge. La surface est pré-chauffée à la température désirée avant la pulvérisation, puis elle est maintenue constante au cours du procédé. L'étape de séchage permet l'élimination de l'humidité résiduelle.

Les liquides d'enrobage sont maintenus sous agitation magnétique pendant toute la durée de la fabrication des films pour éviter la sédimentation des particules de la dispersion. Ils sont pulvérisés sur le rouleau jusqu'à obtention de l'épaisseur désirée. Pour évaluer l'influence de l'épaisseur, deux conditions sont retenues pour les films de Kollicoat® : 65 µm (nommés ensuite films fins) et 200 µm (nommés films épais d'épaisseur équivalente aux mêmes films coulés comparés). De plus, des films d'épaisseur encore plus fine (de l'ordre de 25 µm) sont obtenus pour les films d'Aquacoat®. L'épaisseur de 25 µm et de 65 µm correspond approximativement à un taux d'enrobage de 10 et 20 % respectivement sur les microgranules enrobés étudiés. Le choix de ces différentes épaisseurs étudiées est également retenu en fonction du type d'analyse effectuée (voir explications dans le paragraphe II.2.3). Après pulvérisation, les adhésifs sont décollés du support, puis placés en *curing* en étuve ventilée. Enfin, à l'aide d'un petit couteau de précision, les films sont découpés en éprouvettes d'environ 4 cm<sup>2</sup> en attente d'analyse. La méthode présentée ici est améliorée par rapport à celle décrite par Obara et McGinity, puisqu'ils n'obtenaient pas de films pulvérisés fins d'Aquacoat® plastifié en raison de sa fragilité jusqu'à 200 µm, leur épaisseur minimale retenue étant de l'ordre de 300 µm (92). Une forme pharmaceutique n'est jamais constituée d'un film seul mais aussi de différents ingrédients (principe actif et excipients de montage) qui ont chacun un rôle bien défini (par exemple, aide à la faisabilité ou à la biodisponibilité). Pour essayer de mieux comprendre le comportement de certain film par l'étude des propriétés mécaniques, les films libres d'enrobage sont préparés par pulvérisation de la dispersion aqueuse d'éthylcellulose plastifiée sur une couche de montage en principe actif de même composition que la couche de montage présente sur microgranules (cf. paragraphe II.1.1). Cette couche de montage est pulvérisée en une fine couche (correspondant à un gain en masse d'environ 0,05 g) sur la surface téflonnée juste avant de déposer la couche d'enrobage. Elle permet d'étudier les performances du film d'enrobage dans les conditions encore plus proches de la forme pharmaceutique finale. Le film analysé comporte ainsi une couche de montage similaire à un microgranule enrobé.

### II.2.2.3. *Curing*, épaisseur et conservation des films

Les conditions de *curing* retenues en fonction du type de films analysés sont présentées dans le tableau ci-après. Les épaisseurs sont mesurées au moyen de micromètre numérique ( $\pm 1 \mu\text{m}$  ; Mitutoyo, Roissy, France), sauf pour les films coulés d'Aquacoat® plastifié, la mesure étant faite à l'aide d'un comparateur d'épaisseur ( $\pm 10 \mu\text{m}$  ; Mitutoyo), comme précisé dans le **Tableau 12**.

**Tableau 12** : Conditions de *curing* et épaisseurs des différents films analysés.

	Type de films	Epaisseur obtenue, $\mu\text{m}$	Conditions de <i>curing</i>
Aquacoat® plastifié	pulvérisés	$65 \pm 15 \%$ $25 \pm 20 \%^{**}$	uncured
			60 °C - 1 h
			60 °C - 24 h 60 °C - 24 h - 75 %HR
	coulés	300 – 600*	60 °C - 24 h - 75 %HR
Kollicoat® avec ou sans plastifiant	pulvérisés	Fins : $65 \pm 15 \%$ Epais : $200 \pm 15 \%$	24 h – 25 °C
			24 h – 60 °C – 75 %HR
	coulés	$200 \pm 15 \%$	24 h – 25 °C 24 h – 60 °C – 75 %HR
Surelease® E-7- 19040 (formule plastifiée aux triglycérides à chaînes moyennes)	pulvérisés	$65 \pm 15 \%$	uncured
			40 °C – 24 h 60 °C – 24 h
	coulés	$65 \pm 15 \%$	40 °C – 24 h 60 °C – 24 h

\*mesures effectuées avec le comparateur d'épaisseur.

\*\*films d'épaisseur très fine, utilisés pour analyses en AFM et en microspectroscopie Raman.

NB : Dans le cas des *curings* ayant une humidité relative (HR) non contrôlée, les HR ont été mesurées. Elles sont comprises entre 13 et 22 %HR si l'étuve est réglée à 60 °C et entre 20 et 45 %HR si l'étuve est réglée à 25 °C. L'absence de *curing* correspond à des conditions ambiantes en température (de l'ordre de  $20 \text{ °C} \pm 1 \text{ °C}$ ) et en humidité relative (comprise entre 35 et 75 %HR).

Après l'étape de *curing*, les films sont examinés macroscopiquement (exempt de défauts visuels, appréciation de l'homogénéité de la surface), puis conservés en double sac en polyéthylène (PE), avec une capsule déshydratante. Avant analyse, les films sont conservés au moins une nuit après fabrication et maximum pendant 15 jours.

### **II.2.3. Techniques de caractérisation des films libres**

#### II.2.3.1. Examens macroscopique, microscopique, et mesure d'épaisseur

L'examen à l'œil nu permet de noter l'homogénéité du film et sa transparence. D'éventuels défauts peuvent être trouvés, tels que des plissements, des stries ou des bulles d'air. Si l'un de ces défauts apparaît, l'éprouvette de film est exclue de l'étude.

L'examen au microscope optique (Olympus type BX60, caméra JVC couleur tri CDD type KY-F50E ; Microvision Instruments, Evry, France) améliore et complète l'observation à l'œil. La mise au point du microscope est réalisée sur la surface libre du film (i.e., celle qui n'a pas été en contact avec le support en Téflon®), en lumière directe arrivant sur le dessus de l'échantillon.

L'épaisseur des éprouvettes est mesurée systématiquement sur au moins trois points pour s'assurer de l'uniformité de l'épaisseur des films analysés.

#### II.2.3.2. Cinétiques de prise en eau et/ou éthanol et de perte en masse

Chaque éprouvette de film (18 mm x 22 mm) est placée dans le panier d'un appareil à dissolution (AT7, Sotax, Bâle, Suisse), et déposée au fond des vases de l'appareil (500 mL de milieu de dissolution identique au milieu de libération des microgranules enrobés, 37 °C, 50 tr/min, n = 3). Les milieux HCl 0,1 N et HCl 0,1 N/éthanol à 96 %, v/v (80:20, v/v) sont choisis puisque ce sont ceux qui sont retenus pour réaliser les cinétiques de dissolution à partir des microgranules enrobés étudiés (voir § II.2.5.1). A des temps prédéterminés, les éprouvettes sont retirées du milieu, puis précisément pesées [masse des films en fonction du temps notée masse des films hydratés (t)] (balance de précision, d = 0,001 mg) en retirant préalablement l'excès de liquide au moyen de papier absorbant. Les films sont séchés en étuve à 40 °C jusqu'à

masse constante [masse des films séchés notée masse sèche des films (t)]. Les cinétiques étant de type gravimétrique, il est important de stabiliser au maximum la masse initiale des films secs avant exposition au milieu [masse initiale des films notée masse sèche des films (t=0)]. Pour cela, la masse initiale considérée est celle des films secs ayant séjournés pendant 1 heure dans un dessiccateur. La prise en eau/éthanol et la perte en masse à un instant t sont déterminées en fonction des deux équations suivantes (35) :

$$\% \text{ prise en eau } (t) = \frac{\text{masse des films hydratés } (t) - \text{masse sèche des films } (t)}{\text{masse des films hydratés } (t)} \times 100 \%$$

**Équation 4** : % de prise en eau des films à l'instant t.

$$\% \text{ perte en masse } (t) = \frac{\text{masse sèche des films } (t)}{\text{masse sèche des films } (t = 0)} \times 100 \%$$

**Équation 5** : % de perte en masse des films à l'instant t.

Pour une appréciation plus juste de la perte en masse, elle est corrigée par la perte en masse obtenue pour le temps zéro, comme suit :

$$\% \text{ perte en masse corrigée } (t) = \frac{\text{perte en masse des films } (t)}{\text{perte en masse des films } (t = 0)}$$

**Équation 6** : % de perte en masse corrigée des films à l'instant t.

### II.2.3.3. Propriétés thermiques

#### ***Mesure de la température minimale de formation du film (MFT)***

La MFT est la température la plus basse pour laquelle il y a formation du film (selon observation à l'œil). La MFT des dispersions aqueuses de polymère est déterminée en visualisant la formation de film dans une pièce dans les conditions ambiantes (température contrôlée et mesurée de 20 °C). La dispersion (environ 1,5 g, n = 3) est étalée sur la surface d'une plaque de verre comportant plusieurs moules téflonés de 6 x 6 x 0,5 cm<sup>3</sup>.

Dans notre étude, le film se forme environ 4 h après le dépôt. La MFT des dispersions d'enrobage étudiées est donc inférieure à 20 °C, c'est-à-dire bien inférieure à la température produit lors des procédés de fabrication des films libres et des films d'enrobage des microgranules (II.2.2. et II.2.4, respectivement).

### ***Mesure de la température de transition vitreuse (T<sub>g</sub>)***

La T<sub>g</sub> est déterminée par DSC (*Differential Scanning Calorimetry*) (TA Instruments, New Castle DE USA, Q 1000). Le gaz de purge utilisé est l'azote et le système de refroidissement est *TA refrigerated cooling systems C 40* (permettant de descendre jusqu'à - 40 °C). L'indium est choisi comme référence pour la calibration de l'appareil. Les échantillons étudiés (environ 5 mg) sont placés dans une capsule standard en aluminium hermétiquement scellée et subissent un cycle de chauffe de 10 °C à 110 °C à la vitesse de 20 °C/min. Chaque essai est répété au moins deux fois.

#### II.2.3.4. Propriétés mécaniques

Les propriétés mécaniques des films libres à l'état sec et hydraté sont évaluées à l'aide de l'analyseur de texture (TAXT2i, Stable Micro Systems, Surrey, UK ; logiciel Texture Expert Exceed 5.00). Les éprouvettes de films (2 x 2 cm<sup>2</sup>) sont placées sur un porte-échantillon constitué de deux plaques antidérapantes perforées de trous de 10 mm de diamètre. Le test consiste en la perforation de l'éprouvette de film (n = 4 à 6) à l'aide d'une sonde sphérique (¼ pouce ou 5 mm de diamètre) se déplaçant à vitesse constante (0,1 mm/s), appliquant une contrainte sur le film jusqu'à rupture. Le calibrage du capteur de force de 5 kg est réalisé avec une masse de calibrage de 2 kg.

La résistance du film (en Newton) est alors enregistrée en fonction du déplacement de la sonde (en mm) jusqu'à rupture du film, et cela permet de déterminer les paramètres suivants (35)(64)(93) :

- la résistance à la perforation (P, en MPa) :  $P = \frac{F}{A}$

**Équation 7** : Résistance à la perforation (P, en MPa).

avec F, force maximale appliquée qui provoque la perforation du film (en N),  
 A, aire en coupe transversale du film sollicité (en mm<sup>2</sup>),  
 (A = épaisseur de l'éprouvette x diamètre du trou à travers lequel le film est exposé).

- l'élongation à la perforation (E, en % d'allongement relatif) :  

$$E = \frac{\sqrt{R^2 + D^2} - R}{R} . 100$$

**Équation 8** : Elongation à la perforation (en % d'allongement relatif).

avec R, rayon du film laissé libre au niveau du porte- échantillon (en mm),  
 D, déplacement de la sonde avant rupture (en mm).

- l'énergie de perforation par unité de volume ( $\Delta$ , en J/m<sup>3</sup>) :  $\Delta = \frac{AUC}{V}$

**Équation 9** : Energie à la perforation par unité de volume ( $\Delta$ , en J/m<sup>3</sup>).

avec AUC, aire sous la courbe enregistrée (en mJ),  
 V, volume du film laissé libre (en mm<sup>3</sup>).

Les films hydratés sont des films qui ont séjourné pendant au moins 90 min (temps fixé en fonction du temps à partir duquel un plateau est obtenu lors des essais de prise en eau/éthanol des films) dans un milieu de dissolution équivalent au milieu de libération *in vitro* des microgranules dans un appareil à dissolution à paniers (AT7, Sotax ; 500 mL HCl 0,1 N, 37 °C, 50 tr/min, n = 4 à 6). Les éprouvettes hydratées sont alors retirées de leur milieu de dissolution pour analyse comme décrit ci-dessus, l'excès de liquide étant retiré par imprégnation sur papier absorbant. De plus, comme il n'est pas évident d'avoir une valeur précise de l'épaisseur des films hydratés après exposition au milieu aqueux et avant analyse, en raison de leur possible capacité de gonflement,



l'épaisseur des films secs est utilisée pour le calcul des paramètres qui en dépendent (76).

Lorsque les films étudiés se révèlent très déformables, et même trop déformables, la sonde ne peut pas se déplacer jusqu'à la rupture du film (élongation du film trop importante, sonde enveloppée par le film qui s'étire, modification du contact film/sonde et donc de l'allure des courbes qui devient inexploitable). Les résultats ne sont pas obtenus pour une rupture du film, mais pour une déformation fixée à un déplacement de 2,5 mm de la sonde (correspondant à une élongation d'environ 12 %). Il s'agit dans ce cas de comparer des résistances à la déformation et des énergies de déformation.

#### II.2.3.5. Outils statistiques

Lors de la comparaison des paramètres de propriétés mécaniques et des pourcentages de prise en eau/éthanol et de perte en masse pour des temps définis d'exposition au milieu de dissolution, le test paramétrique d'analyse de variance à un facteur est utilisé (ANOVA) pour évaluer la significativité des différences observées. Les résultats sont jugés différents significativement si la probabilité est d'au moins à 95 % (soit au minimum  $p < 0,05$ ). En préliminaire à ce test, une étude de normalité des distributions analysées est effectuée grâce au test de Shapiro-Wilk (test de normalité pour des populations de 3 à 50 individus). Toutes les P-values étant supérieures à 20 %, les distributions étudiées ne sont donc pas significativement éloignées de la normalité.

#### II.2.3.6. Microscopie à force atomique (AFM)

La morphologie des surfaces libres des films – côté du film qui n'a pas été en contact avec le support de fabrication – a été caractérisée par microscopie à force atomique (MFA) en mode contact intermittent à amplitude constante. Le principe de la MFA consiste à mesurer et contrôler les forces interatomiques entre les atomes d'une pointe et ceux de la surface à analyser (94). Dans le mode contact intermittent à amplitude constante (ou *Tapping mode*), le microlevier au bout duquel se trouve la pointe possède une oscillation sinusoïdale dont la fréquence est légèrement inférieure à la fréquence libre de résonance du microlevier et une amplitude libre de l'ordre de quelques dizaines de nanomètre. Lorsque la surface du film polymérique à analyser

approche de la pointe, celle-ci vient au contact de la surface de façon intermittente. En raison de l'interaction pointe-surface, les caractéristiques de l'oscillation varient (amplitude, phase). Une boucle d'asservissement permet alors de maintenir constante l'amplitude de référence en translatant verticalement l'échantillon par l'intermédiaire d'une cale piézocéramique. Deux types d'images sont alors obtenus :

- une image « hauteur » qui représente pour chaque point de la surface (x, y) les déplacements verticaux de la cale piézocéramique pour maintenir constante l'amplitude de référence. C'est une image qui décrit la topographie de la surface. Les contrastes noirs représentent les parties basses, les contrastes blancs correspondent aux zones hautes de la surface,
- une image « amplitude » qui caractérise les variations de pente de la surface et met en évidence les faibles variations de hauteur.

De l'image brute en mode hauteur est calculée la rugosité Rq ou RMS (en nm).

Les images de 15 et 30  $\mu\text{m}^2$  ont été obtenues à partir d'un MFA de type Multimode de chez Digital Instrument, en mode contact intermittent, en conditions ambiantes sur des échantillons secs. Les pointes utilisées sont en silicium. Elles sont caractérisées par un rayon de courbure inférieure à 10 nm, une raideur de l'ordre de 10 N/m et une fréquence de résonance d'environ 300 kHz. La fréquence de travail est choisie environ 150 Hz au-dessous de la fréquence de résonance.

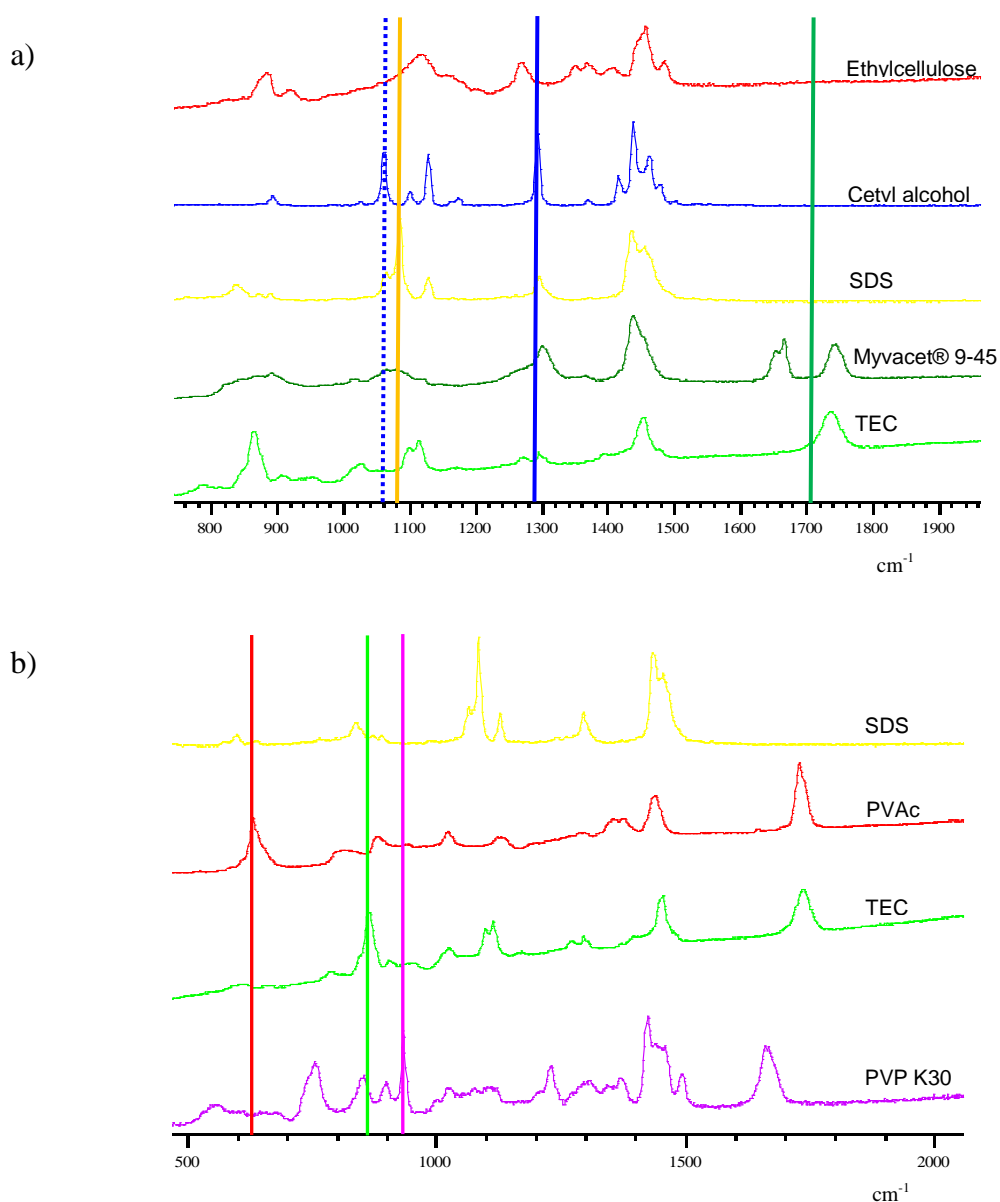
#### II.2.3.7. Microspectroscopie Raman

La microspectroscopie Raman (Renishaw's inVia microscope, Gloucestershire, UK ; logiciel WiRE<sup>TM</sup> 3.0) permet d'étudier la répartition de la composition chimique des films libres. Grâce au mode *Streamline* d'imagerie, elle permet l'analyse des hétérogénéités à l'échelle du micron par la grande résolution spatiale (inférieure 1  $\mu\text{m}$  en latéral) et la cartographie possible d'échantillon (détermination de la distribution chimique). L'échantillon analysé ne nécessite pas de préparation particulière, le film est déposé sur une lame de microscope et les conditions expérimentales appliquées sont les suivantes :

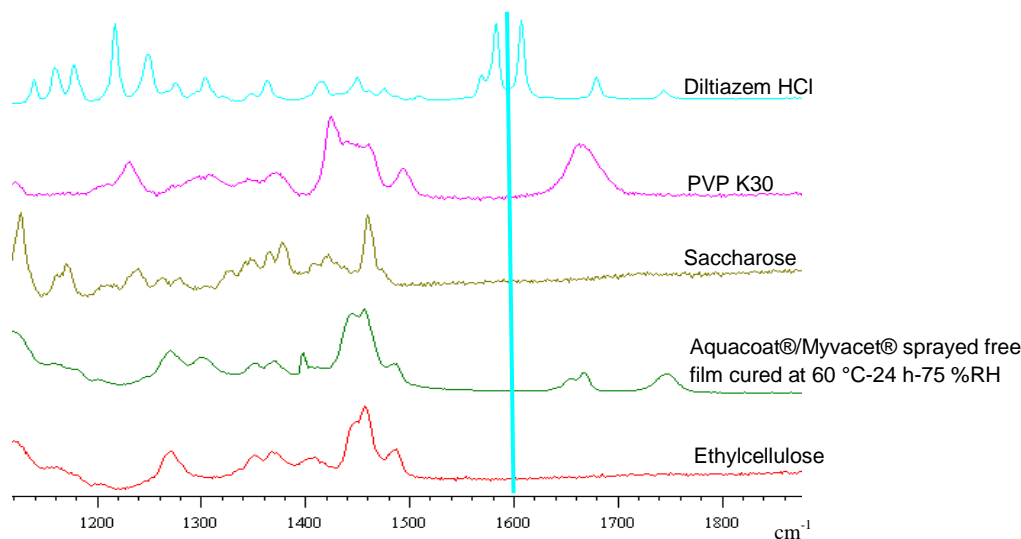
- longueur d'onde du laser : 514,5 nm
- puissance du laser : environ 50 mW

Pour la détermination de la distribution chimique, une étude préliminaire des spectres des substances de référence est nécessaire pour déterminer les régions dans lesquelles il faudra travailler pour discriminer chacun des constituants (cf. **Tableau 10**). Les références subissent un balayage entre 200 et 4000  $\text{cm}^{-1}$  et les régions d'intérêt retenues sont comprises entre 850 et 1600  $\text{cm}^{-1}$ , en fonction de la substance de référence concernée. Les spectres de référence (de 500 à 2000  $\text{cm}^{-1}$ ) sont représentés dans les figures ci-après (**Figure 21** et **Figure 22**). Les substances de référence et leur code couleur associé sur les figures sont listés ci-après :

- le polymère insoluble en rouge : l'éthylcellulose N10 (EC 10 cP ; Hercules, Wilmington, DE, USA) et le polyvinyl acetate (PVAc, MM = 500000 ; Aldrich, Steinheim, Germany),
- l'alcool cétylique en bleu : 1-Hexadecanol, 99 % de pureté ; Aldrich, Steinheim, Germany,
- le laurylsulfate de sodium en jaune : SDS ; VWR, Leuven, Belgium,
- les plastifiants en vert : le triéthylcitrate en vert fluo (TEC ; Morflex, Greensboro, NC, USA) et les monoglycérides acétylés en vert foncé (Myvacet® 9-45 ; Kerry, Tralee, Ireland),
- le chlorhydrate de diltiazem en bleu turquoise : Diltiazem HCl ; Profarmaco, Milan, Italy,
- la povidone en magenta : PVP K 30 ou Kollidon® 30 ; BASF, Limburgerhof, Germany,
- le saccharose en jaune-vert : USP, Beghin Say-Tereos, Lille, France, et,
- le film d'Aquacoat®/Myvacet® ayant subi un *curing* de 24 h à 60 °C et 75 %HR (en vert clair).



**Figure 21 :** Spectres de spectroscopie Raman des substances de références (a) du système Aquacoat®/plastifiant (TEC ou Myvacet®) et (b) du système Kollicoat®/TEC (comme indiqué sur la figure ; pics/régions caractéristiques des substances signalés par un trait de la couleur correspondante).



**Figure 22 :** Spectres de spectroscopie Raman des références de la couche de montage des microgranules étudiés. Les spectres de l'éthylcellulose et d'un film d'Aquacoat®/Myvacet® ayant subi un *curing* de 24 h à 60 °C et 75 %HR sont représentés à titre comparatif (comme indiqué sur la figure ; pics/région caractéristiques du diltiazem HCl signalés par un trait de la couleur correspondante).

Les régions d'intérêt sont différentes en fonction des systèmes polymères analysés. Pour le système Kollicoat®/TEC, elle se situe entre 550 et 1150  $\text{cm}^{-1}$  (**Figure 21-b**). Pour le système Aquacoat® plastifié, elle se situe entre 1200 et 1800  $\text{cm}^{-1}$  (**Figure 21-a**). Le SDS sera un constituant qui ne sera pas pris en compte dans l'interprétation et l'analyse des résultats : d'une part, pour ses faibles proportions dans la constitution du film de Kollicoat® ou d'Aquacoat® plastifié (de l'ordre de 1 %, cf. **Tableau 10**), et d'autre part, pour ne pas interférer dans l'identification des autres substances présentes dans le film lors du traitement des résultats. Cependant, dans le cas du système Aquacoat®, l'identification de l'alcool cétylique (en bleu) peut être confondue avec le laurylsulfate de sodium (en jaune) vers 1300  $\text{cm}^{-1}$  (cf. trait plein en bleu sur la **Figure 21-a**). Pour lever ce doute, une deuxième analyse sera effectuée sur la même zone analysée à une région comprise entre 800 et 1400  $\text{cm}^{-1}$ , pour être ainsi capable de distinguer les deux composants vers 1100  $\text{cm}^{-1}$  (cf. trait pointillé en bleu sur la **Figure 21-a**). Notons que les spectres de références de la couche de montage en diltiazem des microgranules permettent d'affirmer que le principe actif étudié possède des pics caractéristiques par rapport aux autres constituants de l'enrobage à base d'Aquacoat® plastifié (vers 1600  $\text{cm}^{-1}$ , cf. **Figure 22**).

Les images sont balayées sur 15 à 30  $\mu\text{m}^2$ , les spectres Raman sont collectés sur chaque point de l'image. Les spectres obtenus sont améliorés par un logiciel (WiRE Chemometrics, Cosmic Ray Remover) qui élimine les bruits de fond des spectres. L'analyse des spectres est réalisée selon un traitement par DCLS (*Direct Classical Least Square*) (95). Ce traitement est applicable dans le cas où les spectres de référence sont tous disponibles. DCLS peut estimer la concentration par l'approximation des moindres carrés. Cette approximation est traduite par l'intensité du signal obtenu. Cependant, la quantité en valeur absolue n'est pas possible, mais la concentration relative de chaque constituant reste une donnée fiable.

## II.2.4. Préparations des microgranules enrobés

### II.2.4.1. Conditions opératoires

Les microgranules montés sont enrobés dans un système à lit fluidisé (LAF) Ohlmann K équipé d'un Würster en *bottom spray* (pulvérisation par le bas ; Ohlmann, Markt Erlbach, Germany). Concernant l'enrobage par le Kollicoat®/TEC, une étude sur l'influence de l'équipement a été réalisée dans le but d'améliorer le procédé d'enrobage : le LAF Ohlmann K ne permet pas d'obtenir un bon rendement avec le système Kollicoat® plastifié pour lequel le procédé d'enrobage optimum nécessite que les microgranules soient en forte sustentation dans la cuve du LAF. Pour une sustentation équivalente des microgranules dans les deux équipements étudiés, le LAF GPCG-1 (Glatt, Binzen, Germany) est réglé à un débit d'air deux fois moins importante que le LAF Ohlmann K (cf. **Tableau 13** pour les conditions opératoires). Des conditions élevées de sustentation des microgranules sont envisageable en lit fluidisé type GPCG-1 car l'appareil dispose de filtre « chaussette » à la différence du LAF Ohlmann K possédant des filtres « cartouches » séparés de la cuve par une grille de tamis, et permet ainsi aux microgranules en sustentation de ne pas subir de choc violent au niveau de la grille de tamis (cf. **Figure 12**).

**Tableau 13** : Paramètres opératoires pour l'enrobage des microgranules montés en principe actif.

Paramètres opératoires	Aquacoat® + 24 % de plastifiant	Surelease® E-7-19020 ou E-7- 19040	Kollicoat® + 10 % TEC	
			Glatt	Ohlmann
Température de l'air entrant (°C)	41 - 44	42 - 43	41 - 44	41 - 44
Température de produit pendant enrobage (°C)	33 - 35	33 - 35	32 - 33	33 - 36
Température de l'air sortant (°C)	31 - 32	31 - 32	31 - 33	31 - 32
Débit d'air (m <sup>3</sup> /h)	60	60	50-60	60-90
Débit de pulvérisation (g/min)	Jusqu'à 3 - 4	Jusqu'à 4 - 5	Jusqu'à 4	Jusqu'à 4
Diamètre de la buse (mm)	1,2	1,2	1,2	1,2
Temps de séchage & Refroidissement (min)	5 & 5	5 & 5	5 & 5	5 & 5
Température produit en fin de séchage (°C)	39 - 40	39 - 40	39 - 40	39 - 40
Taux d'enrobage (% gain en masse sèche des granules)	5 ; 7,5 ; 10 ; 12,5 et 18	5 et 10	10 et 20	10 et 20
Rendement en masse (%)	96 - 99	98 - 99	97 - 99	80 - 85

Dans chaque cas, la hauteur du Würster par rapport à la plaque perforée est réglée à 2 cm, et la pression de pulvérisation est de 1,2 bar. La taille du lot mise en œuvre est de l'ordre de 900 ± 100 g.

A la fin du procédé, les microgranules enrobés sont tamisés (710 µm – 1180 µm) puis lubrifiés par ajout d'Aérosil® R 972 (silice colloïdale ; Evonik, Essen, Germany) à 0,5 % par rapport à la masse sèche.

#### II.2.4.2. Curing, conservation des microgranules enrobés

Le *curing* des microgranules est réalisé à la fin de l'enrobage juste après lubrification. Cette étape de maturation du film est réalisée en étuve ventilée contrôlée en température et en humidité relative (HR) sur plateaux en aluminium. Les conditions

appliquées sont : absence de *curing* (*uncured*) ; 25 °C-24 h ; 40 °C-24 h ; 60 °C-1 h ; 60 °C-24 h ; 60 °C-24 h-75 %HR.

Les lots enrobés sont conservés à l'abri de la lumière, à température et humidité ambiantes en sac en polyéthylène (PE). Avant analyse, les microgranules enrobés sont conservés au moins une nuit après fabrication et maximum pendant 15 jours.

## **II.2.5. Techniques de caractérisation des microgranules enrobés**

### II.2.5.1. Dissolution *in vitro* des microgranules enrobés

Les essais de libération *in vitro* du principe actif sont réalisés dans un appareil à pales tournantes (type USP<sup>2</sup>, Sotax SMART ou AT7). Les échantillons sont soumis à une agitation constante dans 900 mL de milieu de dissolution constitué de 0,1 N HCl ou 0,1 N HCl/éthanol (80:20, v/v), à une température constante de 37 °C ( $\pm 0,5$  °C). La vitesse de rotation de la pale est fixée à 100 tr/min. Aux temps prédéterminés, le principe actif est dosé par spectrophotométrie UV en continu (Uvikon ; Kontron, Milan, Italy ou Specord 205 ; AnalytikJena, Wembley, UK). Les absorbances sont mesurées à 237 nm. Pour chaque lot, le test est réalisé sur trois vases. A la fin de chaque analyse, le dosage des microgranules est réalisé afin de vérifier le titre réel de chaque lot réalisé (compris entre 97 % et 101 %). La méthode de dissolution dans le milieu HCl 0,1 N a fait l'objet d'une validation selon les requis ICH.

### II.2.5.2. Etude de stabilité

Comme vu dans la partie introductive de ce manuscrit, il est important d'étudier la stabilité des formes développées pour évaluer l'efficacité de la condition de *curing* appliquée dans les formulations étudiées.

Dans notre étude, les microgranules enrobés sont mis en stabilité accélérée à 40 °C et 75 %HR, dans des flacons fermés opaques en HDPE (*High-Density PolyEthylene*, Duma Twist-Off Cap® ; Gerresheimer Plastic Packaging, Vaerloese, Danemark).

---

<sup>2</sup> United States Pharmacopeia



Les essais de dissolution sont effectués après un à six mois de mise en stabilité accélérée, uniquement dans le milieu HCl 0,1 N (tel qu'il est décrit dans le paragraphe précédent II.2.5.1).

### II.2.5.3. Analyses mathématiques

#### ***Test de similarité (fit factor, $f_2$ )***

Les profils de dissolution de deux conditions de *curing* (ou de profils avant et après mise en stabilité) sont comparés par utilisation d'un test de similarité des profils de dissolution (% de PA dissous en fonction du temps). Ce test permet de définir un facteur de similarité  $f_2$  à partir de l'expression mathématique suivante (96)(97) :

$$f_2 = 50 \log \left( \left[ 1 + \frac{1}{n} \sum_{t=1}^n (R_t - T_t)^2 \right]^{-0.5} \times 100 \right)$$

**Équation 10** : Expression mathématique du facteur de similarité  $f_2$ .

avec  $n$  = nombre de points de prélèvement,

$R_t$  = % de PA dissous du produit de référence au temps  $t$ ,

$T_t$  = % de PA dissous du produit test au temps  $t$ .

Ce test est décrit dans les *guidelines* de la FDA depuis 1997 (97). Il est utilisé lors des changements d'échelle (*Scale-Up*) et des changements de site ou d'équipement de fabrication d'un même produit pour vérifier l'absence d'impact de ces modifications sur la cinétique de dissolution, et lors des essais de comparaison de profil *in vivo/in vitro*. Les valeurs du  $f_2$  varient de 0 à 100. Les profils de dissolution sont considérés similaires lorsque la valeur du  $f_2$  est comprise entre 50 et 100.

#### ***Modélisation des cinétiques de libération***

Les cinétiques de libération des systèmes étudiés sont décrites quantitativement grâce à la première loi de diffusion de Fick, qui considère que :

- l'étape déterminante pour la vitesse de libération du PA est la diffusion du PA à travers le polymère,

- la concentration initiale en PA est inférieure à la concentration à saturation du PA dans le réservoir,
- les conditions Sink sont maintenues au cours de l'essai *in vitro*,
- la concentration du PA dans le réservoir du microgranule va diminuer au cours du temps.

Sous ces conditions, l'équation de la première loi de diffusion s'écrit comme suit :

$$M_t = M_0(1 - e^{-k(t-t_0)})$$

**Équation 11** : Equation de la première loi de diffusion de Fick.

avec  $M_t$  = quantité de PA libéré au temps  $t$  (en kg),  
 $M_0$  = quantité de PA au temps  $t=0$  (en kg),  
 $k$  = constante de vitesse (en  $m^3/s$ ),  
 $t$  = temps (en s),  
 $t_0$  = temps de latence avant la libération du PA (ou *lag-time*).

#### II.2.5.4. Microscopies électronique à balayage et à force atomique

##### ***Microscope électronique à balayage (MEB)***

La morphologie de surface et de section de microgranules enrobés ou non est observée par MEB au CRITT à Louviers (27) (S-3000N ; Hitachi Ltd, Tokyo, Japan) en mode pression variable, muni d'un détecteur environnemental ESED (Environmental Secondary Electron Detector). La section des microgranules est réalisée au moyen d'un petit couteau de précision.

##### ***Microscope à force atomique (AFM)***

La caractérisation de la morphologie de surface des microgranules enrobés est réalisée dans les mêmes conditions que les films libres (cf. paragraphe II.2.3.6). Les microgranules analysés sont volontairement non lubrifiés après enrobage pour éviter d'affecter leur qualité de surface. L'étape de *curing* est effectuée par dépôt de quelques microgranules enrobés sur un plateau évitant l'agglomération de ces derniers.

#### II.2.5.5. Microspectroscopie Raman

Au même titre que pour l'analyse des films libres, grâce au mode *Streamline* d'imagerie, cette technique permet l'analyse des hétérogénéités à l'échelle du micron et la cartographie possible d'échantillon (détermination de la distribution chimique). Le microgranule est maintenu sur la lame de microscope grâce à de l'adhésif double-face.

Le mode de sondage en profondeur (*Depth profiling*) est également utilisé dans le cas des microgranules pour une évaluation semi-quantitative du PA en fonction de la profondeur sondée ( $\mu\text{m}$  par  $\mu\text{m}$ ).

## Chapitre III. RESULTATS et DISCUSSION

Ce dernier chapitre est structuré sous la forme d'un recueil de publications. Il est constitué de 4 sous-parties, chacune correspondant à la partie « résultats et discussion » d'une étude publiée ou en vue d'une soumission à publication.

### **III.1. Microgranules enrobés à base de dispersions aqueuses de polymère : importance du taux d'enrobage et du type de plastifiant sur les effets du *curing***

Publication 1 (étude publiée dans *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics, In Press, Accepted Manuscript, Available online 4 November 2009*. Q.W. Yang, M.P. Flament, F. Siepmann, V. Busignies, B. Leclerc, C. Herry, P. Tchoreloff, J. Siepmann) : *Curing of aqueous polymeric film coatings: importance of the coating level and type of plasticizer.*

#### **Résumé**

Le premier objectif de ce travail a consisté à mieux comprendre les effets des conditions de *curing* sur la libération d'un principe actif (PA) à partir de microgranules enrobés avec une dispersion aqueuse de polymère. Le chlorhydrate de diltiazem (noté plus simplement diltiazem par la suite) est utilisé comme principe actif modèle. L'enrobage étudié est à base d'ethylcellulose plastifiée par le triéthyl citrate (TEC), le dibutyl sebacate (DBS) ou des monoglycérides acétylés (Myvacet®). Des variations de l'effet des conditions de *curing* sont observées en fonction du taux d'enrobage appliqué et du type de plastifiant utilisé. Dans le cas d'une plastification par le TEC (plastifiant soluble dans l'eau), la libération du PA ralentit quand la température, la durée et l'humidité relative (HR) pendant le *curing* augmentent, quel que soit le taux d'enrobage appliqué (5 % à 18 %). En revanche dans le cas d'une plastification par le DBS ou le Myvacet® (plastifiants insolubles dans l'eau), cette tendance n'est observée qu'aux faibles taux d'enrobage (5 %). A un taux d'enrobage intermédiaire (7,5 %), les

conditions de *curing* appliquées n'ont pratiquement pas d'effet sur la cinétique de libération du PA. A des taux d'enrobage plus élevés (10 % ou plus), les effets du *curing* sur la libération du diltiazem sont plus complexes : la libération est plus rapide lorsque la durée et la température de *curing* augmentent par rapport à des microgranules n'ayant pas subi de *curing*, et ralentit lorsque l'humidité relative appliquée est augmentée. Une hypothèse est que ce comportement complexe pourrait être attribué à la superposition de deux phénomènes qui entrent en compétition : l'amélioration de la formation du film par coalescence des particules de polymères et la migration du PA à travers la membrane polymérique. Tous les systèmes étudiés présentent des profils qui n'évoluent pas après 6 mois de stockage en condition de stabilité accélérée à 40 °C et 75 %HR, lorsque des conditions de *curing* adéquates sont appliquées (24 h - 60 °C - 75 %HR). D'autre part, lorsque ce *curing* adéquat est appliqué, les profils de libération de principe actif sont similaires quel que soit le type de plastifiant utilisé. Tandis que pour les autres conditions de *curing* étudiées, le type de plastifiant influe sur les profils obtenus. Après 6 mois de stockage en stabilité accélérée, ces différents profils évoluent vers le profil de libération du produit ayant subi un *curing* 60 °C - 24 h - 75 %HR.

### **Objectifs de l'étude**

Les principaux objectifs de cette partie sont de : (i) suivre les effets de la durée, la température et l'humidité relative (HR) du *curing* sur les cinétiques de libération du chlorhydrate de diltiazem des microgranules enrobés par l'Aquacoat® plastifié par différents plastifiants (soluble et insolubles dans l'eau) ; (ii) systématiquement faire varier le taux d'enrobage de chaque système d'enrobage ; (iii) suivre les stabilités en condition de stabilité accélérée ; (iv) de comprendre les mécanismes de libération sous-jacents.

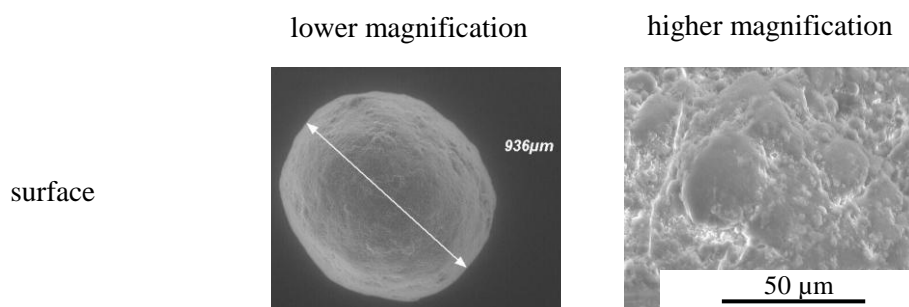
### **Résultats et discussion**

#### **III.1.1. Observation des microgranules montés et/ou enrobés en MEB**

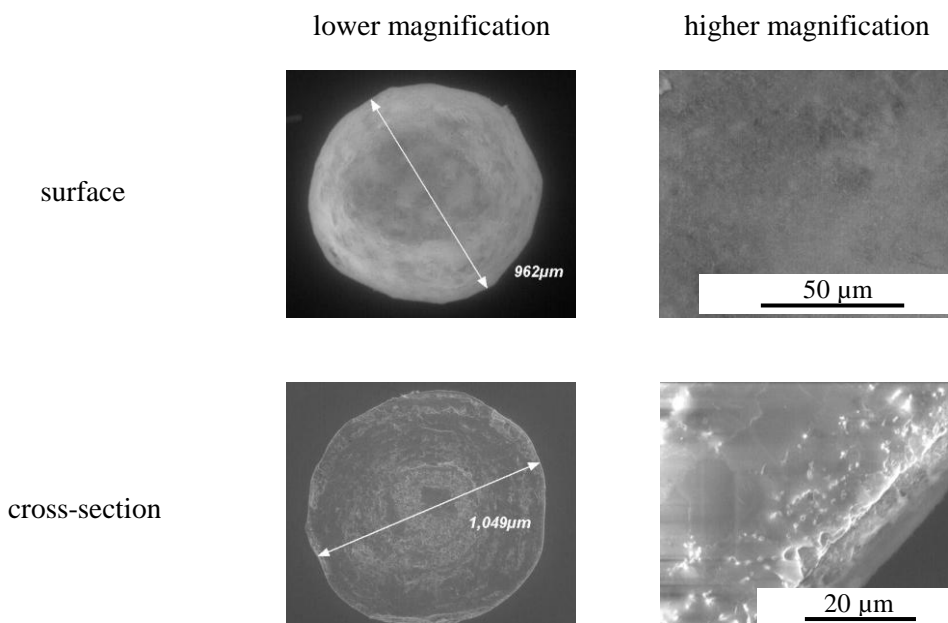
La **Figure 23-a** montre des images obtenues en microscopie électronique à

balayage (MEB) de la surface et de la coupe transversale de microgranules montés en diltiazem à faible et fort grossissement. Sur la **Figure 23-b** sont présentées les images MEB de surface et de coupes transversales de ces microgranules enrobés. A titre d'exemple, les images correspondent à celles des microgranules enrobés à 5 % par l'Aquacoat® plastifié par le TEC.

**(a) Drug-layered starter cores**



**(b) Coated pellets**



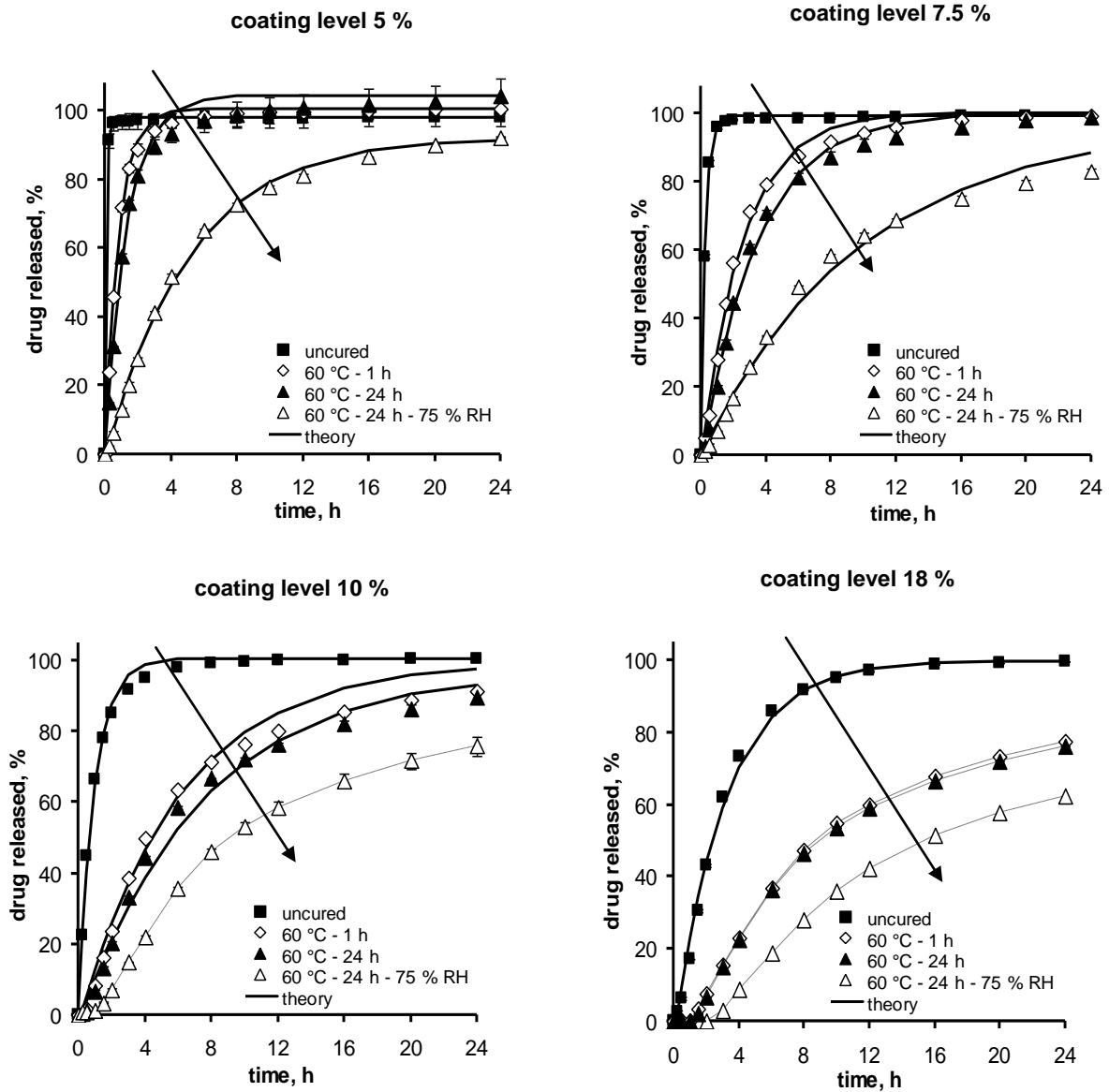
**Figure 23 :** Images MEB de surfaces et de coupes transversales de (a) microgranules montés en diltiazem HCl et de (b) microgranules montés et enrobés (taux d'enrobage de 5 %, plastifiant = TEC, *curing* 60 °C pendant 1 h).

La morphologie interne et externe est similaire pour l'ensemble des microgranules observés. La surface des microgranules montés est rugueuse, tandis que celle des microgranules enrobés est plus lisse. Les coupes transversales de microgranules enrobés permettent de distinguer la couche d'enrobage de la couche de montage en principe actif (**Figure 23-b**).

### III.1.2. Effets du taux d'enrobage et des conditions de *curing*

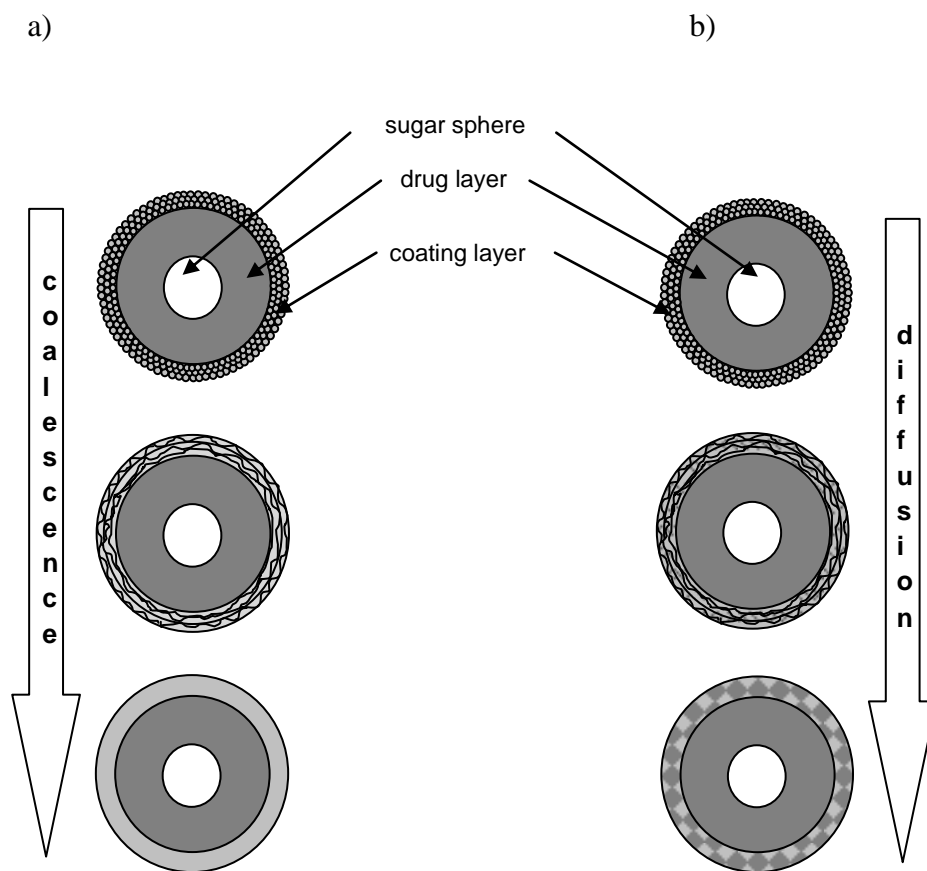
La **Figure 24** montre les effets du *curing* sur les cinétiques de libération du diltiazem à partir de microgranules enrobés à différents taux d'enrobage (5, 7,5, 10 et 18 %). Le plastifiant étudié est le TEC, les conditions de *curing* sont : 60 °C pendant 1 h, 60 °C pendant 24 h, 60 °C et 75 %HR pendant 24 h, ainsi que la condition en absence de *curing* (conditions ambiantes de température et d'humidité relative) à titre comparatif.

Aux différents taux d'enrobage étudiés, les cinétiques de libération ralentissent quand les conditions de *curing* deviennent de plus en plus drastiques en température, durée et humidité relative. Ce phénomène peut être attribué à l'amélioration de la coalescence des particules de polymère au cours du *curing*, contribuant alors à la formation d'une membrane moins perméable pour la diffusion du PA, tel que le schéma de gauche de la **Figure 25** l'illustre. L'augmentation de la température améliore la mobilité des chaînes macromoléculaires, et donc facilite la coalescence des particules adjacentes de polymère. L'augmentation de l'humidité relative favorise les forces capillaires, indispensables lors de la coalescence des particules de polymère (31). Par ailleurs l'eau joue le rôle de plastifiant pour l'ethylcellulose (55)(98). La tendance générale observée est la suivante : la vitesse de libération du PA diminue quand les conditions de *curing* sont de plus en plus drastiques, et ce quel que soit le taux d'enrobage.



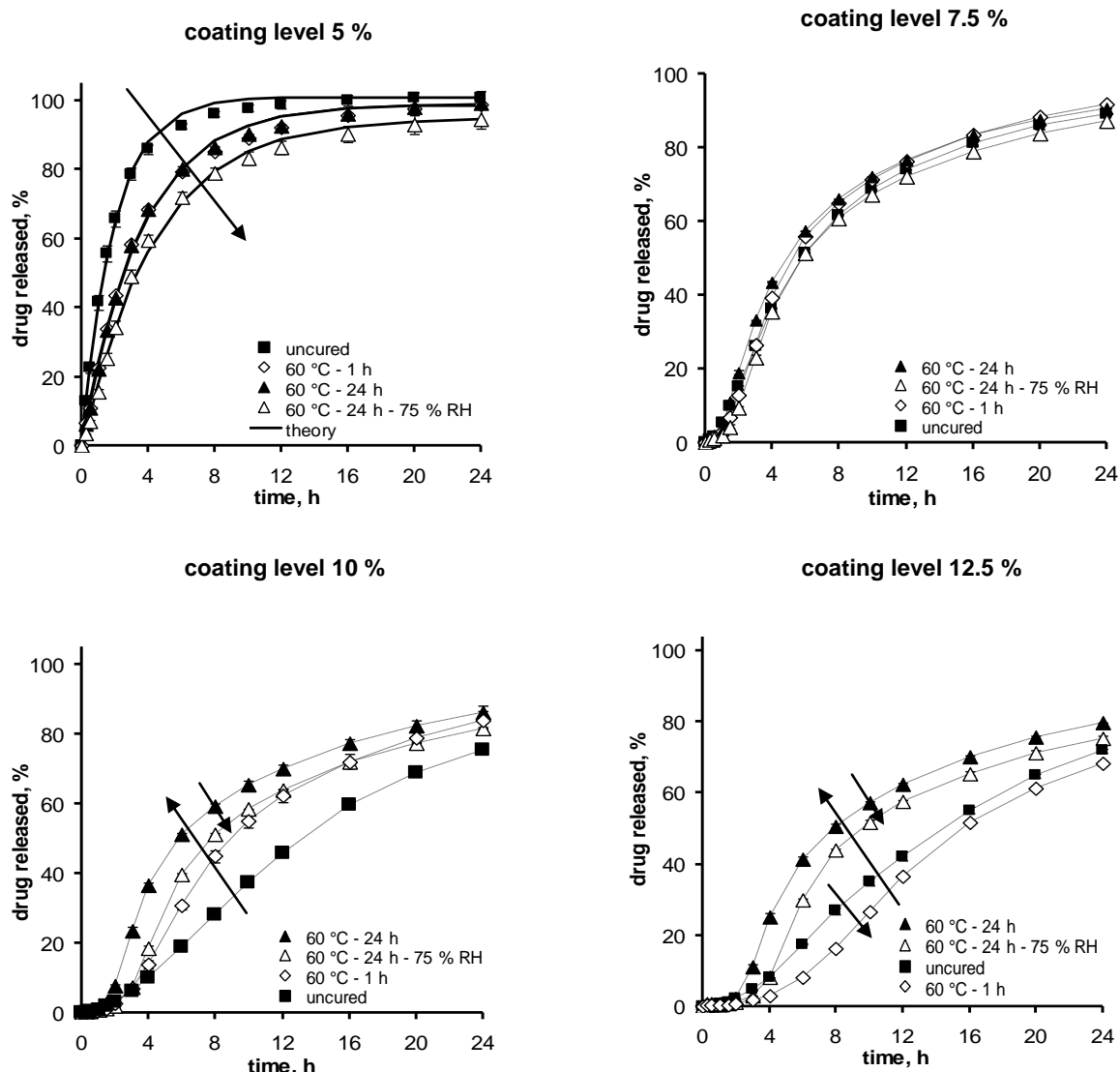
**Figure 24 :** Effet du taux d'enrobage et des conditions de *curing* sur les cinétiques de libération du diltiazem HCl à partir de microgranules enrobés par l'Aquacoat® plastifié par le TEC (symboles ou lignes pointillées : points expérimentaux ; lignes pleines épaisses : courbes théoriques).





**Figure 25 :** Représentation schématique des modifications structurales observées dans la couche d'enrobage au cours du *curing* : (a) coalescence des particules de polymère et (b) migration du PA.

En revanche, un comportement plus complexe est observé lorsque l'éthylcellulose est plastifiée par un plastifiant hydrophobe tel que le dibutyl sébacate (DBS) (**Figure 26**). Il est important de noter que le noyau, les taux d'enrobage et les conditions de *curing* sont les mêmes que dans le cas de l'enrobage à l'Aquacoat®/TEC (**Figure 24**), seul le type de plastifiant est modifié.



**Figure 26** : Effet du taux d'enrobage et des conditions de *curing* sur les cinétiques de libération du diltiazem à partir de microgranules enrobés par l'Aquacoat® plastifié par le DBS (symboles ou lignes pointillées : points expérimentaux ; lignes épaisses : courbes théoriques).

Pour un taux d'enrobage à 5 %, la même évolution que dans le cas de l'enrobage à l'Aquacoat®/TEC est observée : la vitesse de libération du PA diminue quand les conditions de *curing* sont de plus en plus drastiques, et notamment, les profils de dissolution ne sont pas similaires entre la condition en absence de *curing* et la condition de 24 h à 60 °C et 75 % d'humidité relative ( $f_2 = 30$ ).

Cependant, à un taux d'enrobage de 7,5 %, les conditions de *curing* n'affectent pas de manière significative la vitesse de libération du PA ( $68 < f_2 < 77$ ) : les profils de

dissolution sont similaires quelles que soient les conditions de *curing*. Ce résultat est inattendu et signifierait que le *curing* n'est pas nécessaire dans ce cas.

A 10 % d'enrobage, après un *curing* à 60 °C pendant 1 h ou 24 h, les profils de libération sont plus rapides que lorsque les microgranules n'ont pas subi de *curing*. Après un *curing* pendant 24 h à 60 °C et 75 %HR, le profil de libération est plus rapide qu'en absence de *curing* et similaire à celui qui est obtenu après un *curing* de 24 h ou 1 h à 60 °C ( $f_2 > 52$ ).

A un taux d'enrobage de 12,5 %, la vitesse de libération semble diminuer lorsque le produit a subi un *curing* à 60 °C pendant 1 h, mais le test de similarité entre le profil en absence de *curing* et celui ayant subi un *curing* à 60 °C pendant 1 h révèle que les profils sont similaires ( $f_2 = 63$ ). Par contre, un *curing* de 24 h à 60 °C avec ou sans humidité relative de 75 %HR induit une accélération du profil de libération par rapport au produit n'ayant pas subi de *curing* ( $f_2 = 49$  et 42, respectivement). Les profils de libération obtenus à partir de microgranules ayant subi un *curing* de 24 h à 60 °C ou 24 h à 60 °C et 75 %HR sont similaires ( $f_2 = 57$ ).

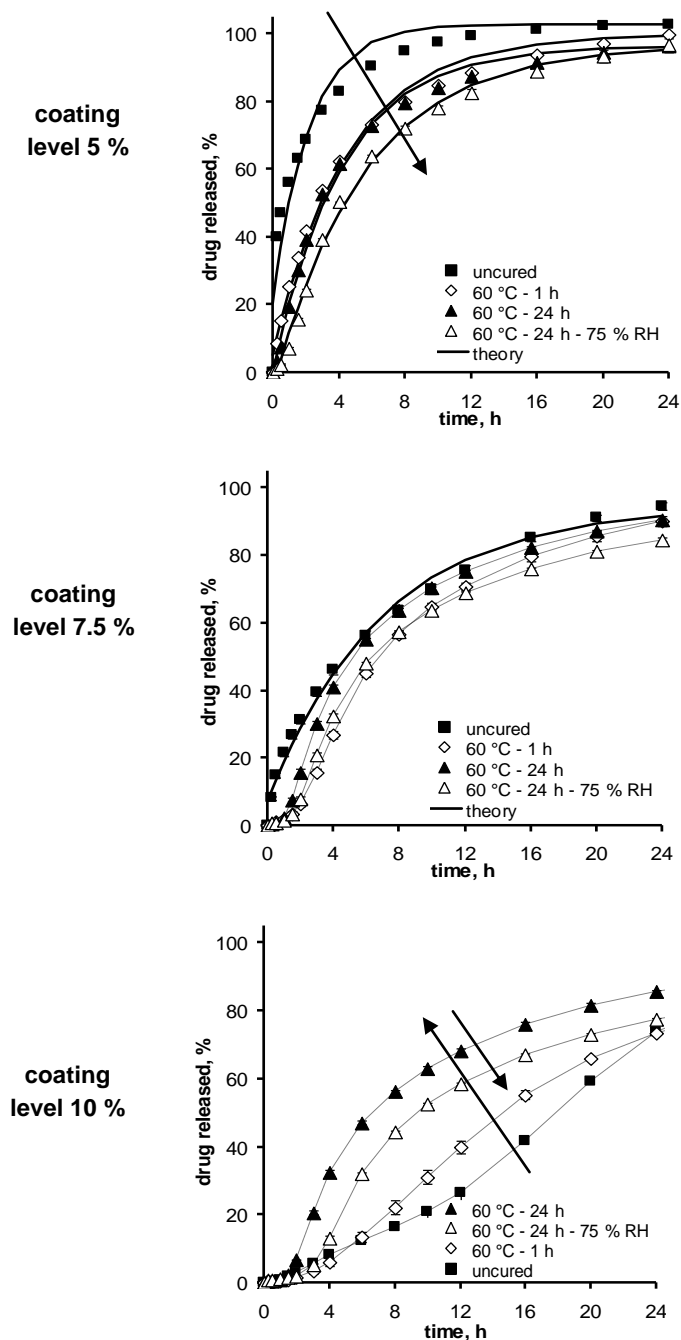
De plus, dans le cas d'un enrobage à l'éthylcellulose plastifiée par le Myvacet®, autre plastifiant insoluble dans l'eau, le même type de résultat est obtenu (**Figure 27**).

- Au faible taux d'enrobage (5 %), la vitesse de libération du PA ralentit lorsque les conditions de *curing* sont de plus en plus drastiques.

- A un taux d'enrobage intermédiaire de 7,5 %, un léger effet *curing* est observé, et plus particulièrement entre la condition sans *curing* et les autres conditions ( $f_2 < 48$ ). La différence réside au niveau des temps de latence (pas de temps de latence pour la condition uncured). Le  $f_2$  est supérieur à 60 entre les profils des microgranules enrobés ayant subi un *curing* à 60 °C– 75 %HR pendant 24 h et ceux ayant subi un *curing* à 60 °C pendant 1 h ou 24 h : les profils sont similaires.

- A 10 % d'enrobage de ce même système polymère, et de la même façon que dans le cas de l'enrobage éthylcellulose/DBS, la libération du PA est plus rapide lorsque les microgranules ont subi un *curing* que lorsqu'ils n'en ont pas subi. Le profil de libération le plus rapide est obtenu lorsque les microgranules ont subi un *curing* de 24 h à 60 °C ( $f_2 = 23$  si la comparaison est effectuée avec le profil de la condition sans *curing*) et  $f_2 = 51$  si la comparaison est effectuée avec le profil de la condition 24 h à 60 °C et 75 %HR). Les profils de libération à partir des microgranules ayant subi un *curing* de

60 °C/24 h et 60 °C/24 h/75 %HR sont similaires ( $f_2 = 51$ ).



**Figure 27** : Effet du taux d'enrobage et des conditions de *curing* sur les cinétiques de libération du diltiazem à partir de microgranules enrobés par l'Aquacoat® plastifié par le Myvacet® (symboles ou lignes pointillées : points expérimentaux ; lignes pleines épaisses : courbes théoriques).

Le comportement des microgranules enrobés à l'Aquacoat® plastifié par le Myvacet® est donc similaire à celui des microgranules enrobés à l'Aquacoat® plastifié par le DBS.

Les comportements complexes en fonction des différents plastifiants pourraient être expliqués comme suit : deux phénomènes se produisent simultanément, l'importance relative de chaque phénomène étant fonction du taux d'enrobage.

- (i) Dans le cas du système Aquacoat®/TEC, une augmentation de la température, de la durée et de l'humidité relative des conditions de *curing*, favorise la coalescence des particules de polymère et, ainsi, améliore la formation du film d'enrobage, ce qui réduit la perméabilité du PA à travers la couche d'enrobage. Ce phénomène est appelé *amélioration de formation du film par coalescence des particules de polymère* sous l'effet du *curing*.
- (ii) Bodmeier et Paeratakul (30) ont montré que le principe actif pouvait avoir une certaine affinité pour le film d'enrobage et ainsi, migrer dans la couche d'enrobage au cours du *curing*. Dans la présente étude, l'hypothèse d'une possible *migration du principe actif* permettrait d'expliquer le comportement complexe décrit précédemment. La présence d'un plastifiant hydrophobe (DBS ou Myvacet®) dans le système d'enrobage semble favoriser la migration du principe actif comparé au système d'enrobage pour lequel le plastifiant TEC soluble dans l'eau est utilisé.

Ces deux phénomènes sont illustrés sur la **Figure 25**. L'amélioration de la formation du film est l'effet dominant aux faibles taux d'enrobage (ralentissement de la vitesse de libération en fonction des conditions de *curing* de plus en plus drastiques ; **Figure 26** et **Figure 27** ; 5 % d'enrobage). Ce phénomène est expliqué comme suit : aux faibles taux d'enrobage, le nombre de couches de polymère est limité, la probabilité que les molécules de principe actif (PA) diffusent à travers les pores ou les canaux remplis d'eau est grande, et la libération du PA est rapide. L'amélioration de la formation du film par la coalescence des particules de polymère contribue à la porosité du film polymérique, et donc, modifie la perméabilité du PA à travers la couche d'enrobage (99)(100)(101).

Par opposition, cet effet est beaucoup moins prononcé à des taux d'enrobage plus élevés, car la probabilité de l'existence de canaux poreux remplis d'eau est plus faible, et ce même avant d'appliquer un *curing* quelconque (dû au plus grand nombre de

couches déposées de particules de polymère). Par conséquent, la meilleure formation du film ne modifiera pas fondamentalement le mode de diffusion du PA à travers la couche d'enrobage. Nous verrons dans le paragraphe III.1.4 concernant l'étude de stabilité que les conditions de *curing* auront un impact sur la stabilité dans le temps des profils de dissolution. L'importance relative de *l'effet d'une meilleure formation du film* diminue lorsque le taux d'enrobage augmente, tandis que l'importance de *l'effet de la migration du PA* n'est pas modifiée. A un taux intermédiaire d'enrobage (7,5 %), les deux phénomènes se compensent l'un l'autre et il résulte donc des profils de libération du PA non modifiés par les effets du *curing*. A un taux d'enrobage plus élevé (10 % ou plus), l'effet de la migration du PA domine, sauf dans le cas d'une amélioration majeure de la formation du film, telle que la condition de *curing* en présence d'une importante humidité relative (75 %HR) (**Figure 26** et **Figure 27**).

Les cinétiques de libération du PA déterminées expérimentalement à partir des microgranules enrobés par les divers systèmes aqueux d'éthylcellulose plastifiée par le TEC, le DBS ou le Myvacet® (symboles ou lignes brisées des **Figure 24**, **Figure 26** et **Figure 27**, respectivement) sont également modélisées selon une équation dérivée de la première loi de diffusion de Fick (**Équation 11**) (lignes pleines épaisses des **Figure 24**, **Figure 26** et **Figure 27**, respectivement). Le modèle utilisé considère que la diffusion du PA est le mode de transport dominant du PA à travers la couche d'enrobage, que la concentration initiale en PA est inférieure à la concentration à saturation du PA dans le réservoir, que les conditions *sink* sont maintenues au cours des essais *in vitro*, et que les propriétés du film d'enrobage sont indépendantes du temps.

Aux faibles taux d'enrobage et quel que soit le type de plastifiant, une bonne corrélation entre la courbe théorique et les points expérimentaux est obtenue, indiquant bien que le transport du PA à travers la couche d'enrobage se fait essentiellement par mécanisme de diffusion du PA à travers la couche d'enrobage. En revanche, à un taux intermédiaire ou élevé d'enrobage, des écarts entre les courbes théoriques issues de la modélisation et les points expérimentaux des cinétiques de libération sont observés dans la majeure partie des cas, témoignant de la complexité du mécanisme de passage du PA à travers la membrane qui ne se limite plus à un phénomène de diffusion. Les paramètres issus de la modélisation sont reportés sur le **Tableau 14** uniquement lorsqu'il n'y a pas d'écart entre la courbe théorique et les points expérimentaux.

**Tableau 14** : Paramètres de modélisation caractérisant les cinétiques de libération du diltiazem à partir de l'ensemble des microgranules enrobés étudiés (en fonction du taux d'enrobage, des conditions de *curing*, du type de plastifiant et des conditions de stockage).

Coating level	Curing conditions	Aquacoat-TEC		Aquacoat-DBS		Aquacoat-Myvacet	
		k (h <sup>-1</sup> )	t <sub>0</sub> (h)	k (h <sup>-1</sup> )	t <sub>0</sub> (h)	k (h <sup>-1</sup> )	t <sub>0</sub> (h)
5 %	uncured	10.5	0	0.51	0	0.45	n.a.
	60 °C-1 h	1.2	0	0.28	0	0.22	n.a.
	60 °C-24 h	0.74	0	0.28	0.02	0.24	0.03
	60 °C-24 h-75 %RH	0.20	0.11	0.23	0.09	0.18	0.3
	after storage* (all conditions)	0.17 (+/-0.00)	0 (+/-0)	0.20 (+/-0.00)	0 (+/-0.00)	0.19 (+/-0.03)	0.16 (+/-0.03)
7.5 %	uncured	3.7	0	n.a.	n.a.	0.14	n.a.
	60 °C-1 h	0.39	0.08	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.
	60 °C-24 h	0.29	0.11	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.
	60 °C-24 h-75 %RH	0.10	0.02	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.
	after storage* (all conditions)	0.11 (+/-0.00)	0.06 (+/-0.06)	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.
10 %	uncured	1.0	0	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.
	60 °C-1 h	0.16	0.18	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.
	60 °-24 h	0.14	0.20	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.
	60 °C-24 h-75 %RH	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.
	after storage* (all conditions)	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.
18 %	uncured	0.32	0.19	---	---	---	---

n.a.: not applicable (the model is also not applicable at a coating level of 12.5 % in the case of Aquacoat-DBS and at a coating level of 18 % in the case of Aquacoat-TEC, except for uncured pellets)

---: drug release not measured

\* mean values of the parameters obtained for uncured and all types of cured pellets (+/- standard deviation)

De manière attendue, dans les cas des enrobages par l'Aquacoat® plastifié par des plastifiants insolubles dans l'eau (DBS et Myvacet®), les écarts entre les courbes théoriques et les points expérimentaux sont plus prononcés que dans le cas des enrobages réalisés à partir de dispersion aqueuse d'éthylcellulose plastifiée par le TEC pour des taux d'enrobage identiques. Cela traduit des mécanismes de libération sous-

jacents plus complexes, en sachant que le modèle mathématique d'ajustement des cinétiques de libération ne tient compte que du mécanisme de diffusion du PA à travers la couche d'enrobage. Ainsi, les modifications structurales ou de propriétés de la couche d'enrobage au cours du temps ne sont pas considérées dans le modèle utilisé. Les mécanismes de libération sous-jacents ne peuvent pas être interprétés par ce type de modélisation. Une telle interprétation doit se baser sur d'autres méthodes de caractérisations de ces différents systèmes d'enrobage (102). Pour cela, une étude sur la caractérisation de ces films d'enrobage sera présentée dans la partie III.3 de ce manuscrit.

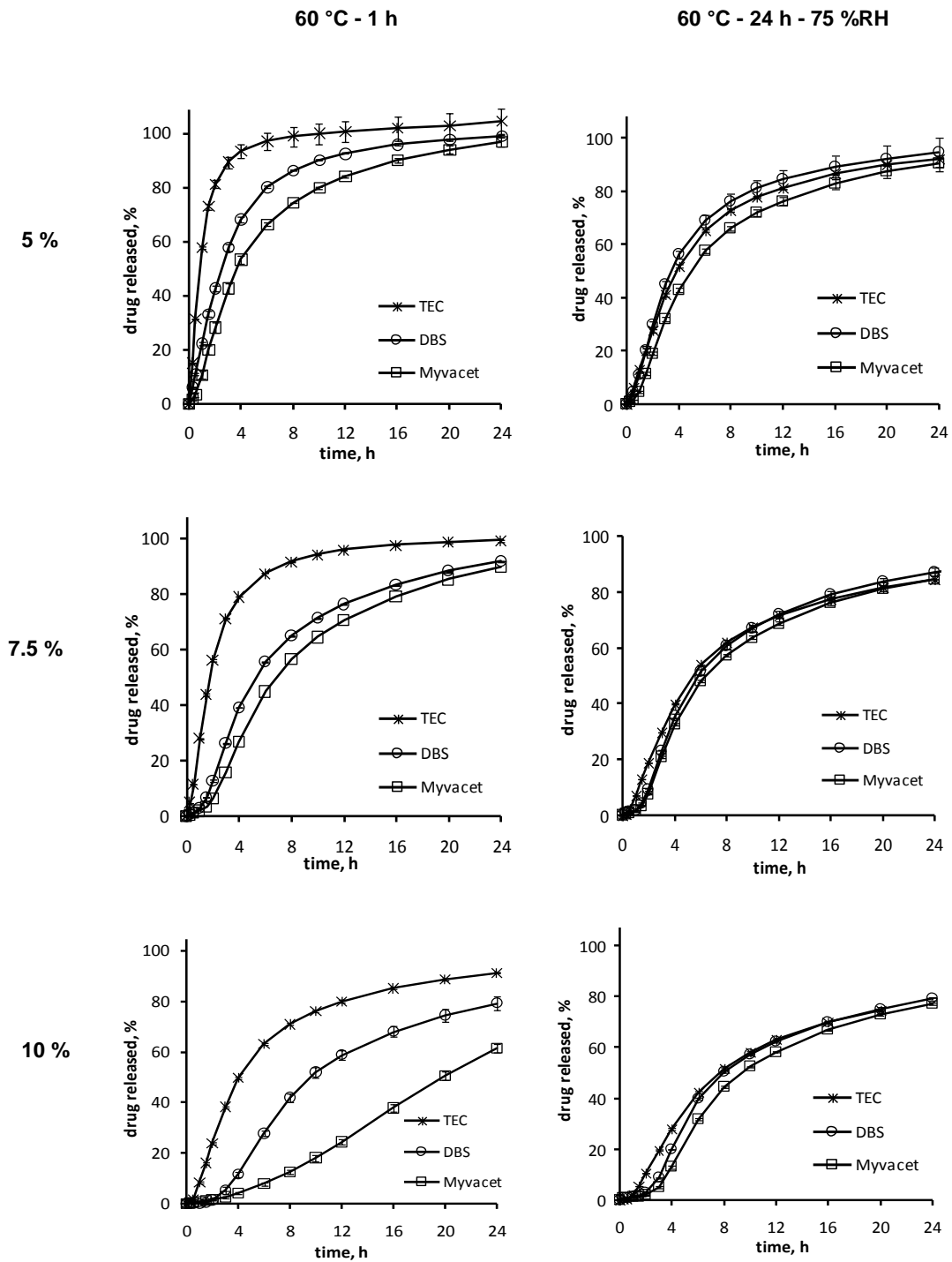
### III.1.3. Effets du type de plastifiant

La **Figure 28** montre la comparaison des cinétiques de libération du principe actif à partir de microgranules enrobés en fonction du type de plastifiant utilisé pour une condition de *curing* donnée. Les différents plastifiants comparés sont le TEC, le DBS et le Myvacet® ; les taux d'enrobage varient de 5 à 10 % (de haut en bas de la figure) et deux conditions de *curing* sont retenues : 60 °C - 1 h et 60 °C - 24 h - 75 %HR (colonnes de gauche et de droite de la figure, respectivement).

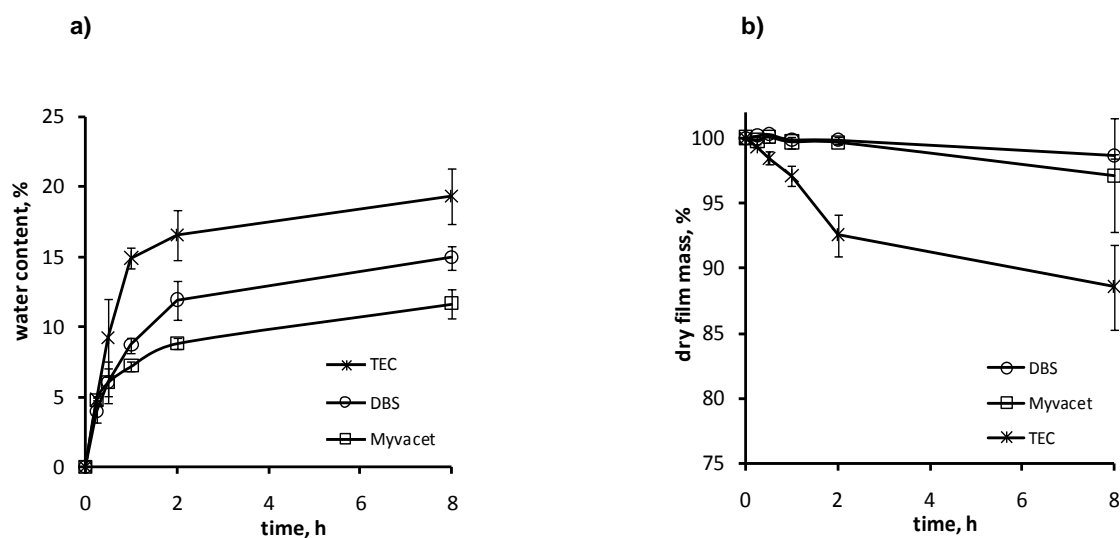
Pour un *curing* à 60 °C pendant 1 h, le type de plastifiant influence fortement les cinétiques de libération du PA avec un profil de libération plus rapide lorsque le plastifiant utilisé est soluble (TEC) que lorsque le plastifiant est insoluble (DBS ou Myvacet®). Dans ces conditions de *curing*, le film ne serait pas complètement formé et la membrane se trouverait dans un état de non-équilibre (de telle sorte que, par exemple, le PA puisse migrer dans les films d'enrobage équivalent à un taux de 10 % et constitués d'Aquacoat®/Myvacet® ou d'Aquacoat®/DBS).

L'étude des caractéristiques de films libres préparés par coulage et de composition identique à celle des enrobages des microgranules étudiés permet de comprendre ce phénomène (**Figure 29**). Les films préparés sont exposés au milieu aqueux de dissolution : HCl 0,1 N à 37 °C. Les cinétiques de prises en eau et de perte en masse sont suivies gravimétriquement.





**Figure 28 :** Effets du type de plastifiant sur la libération du diltiazem à partir de microgranules enrobés à l'Aquacoat®. Les taux d'enrobage, les conditions de *curing* et les plastifiants sont indiqués sur la figure.



**Figure 29** : Cinétiques de (a) prises en eau et de (b) pertes en masse des films coulés contenant différents types de plastifiants et ayant subi un *curing* de 24 h à 60 °C et 75 %HR, après exposition au milieu aqueux HCl 0,1 N. Les plastifiants sont indiqués sur la figure.

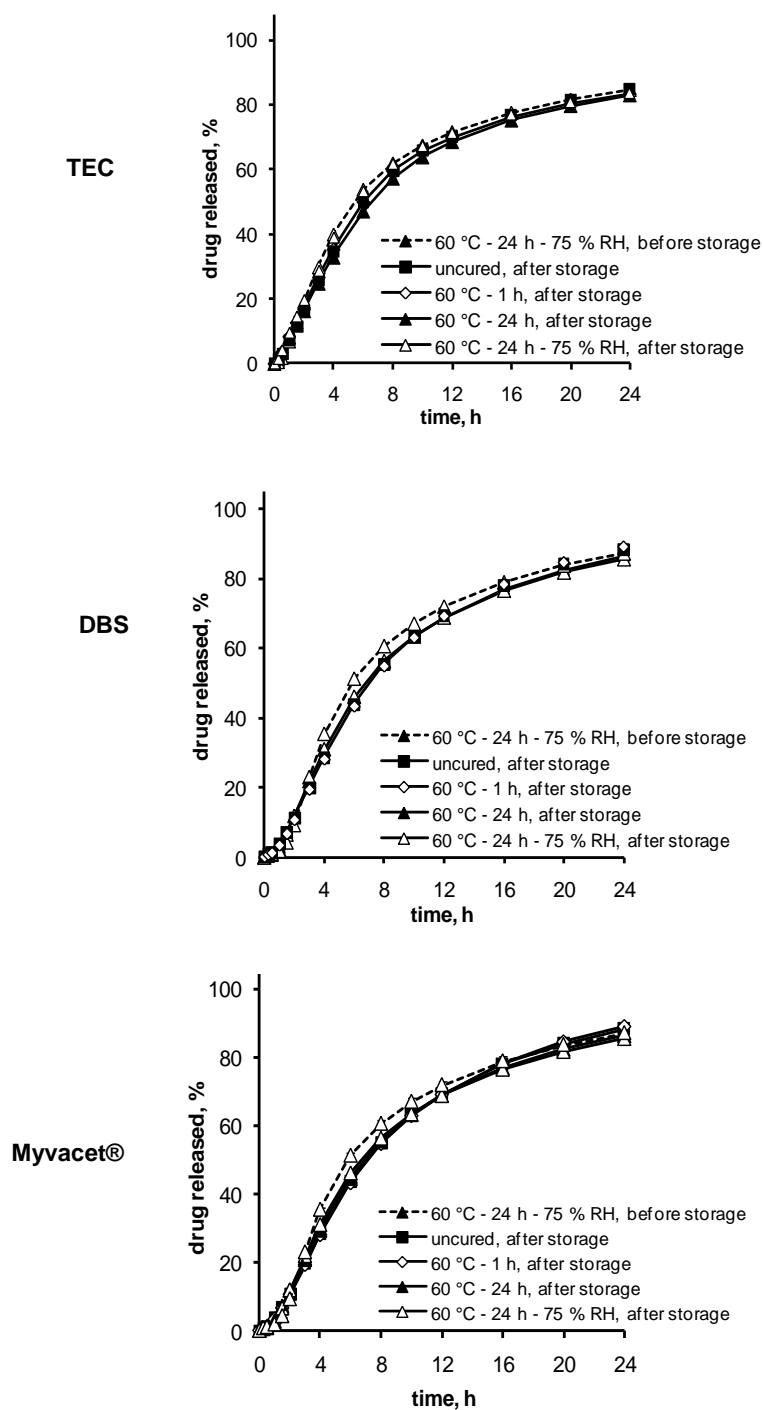
Les films à base d'Aquacoat®/TEC captent plus d'eau et plus rapidement que ceux à base d'Aquacoat®/DBS ou d'Aquacoat®/Myvacet®. En outre, la perte en masse est plus importante et plus rapide dans le cas de films plastifiés par le TEC que ceux plastifiés par le DBS ou le Myvacet®. Ces comportements peuvent être expliqués par la différence de solubilité du plastifiant : le TEC, soluble dans l'eau, a tendance à se solubiliser en présence d'un milieu aqueux, ce qui augmente la perméabilité du film. Par contre, le DBS et le Myvacet®, qui sont insolubles dans l'eau, restent dans le film, même en présence du milieu de dissolution. Ainsi, ce phénomène explique la plus grande perméabilité des molécules de PA à travers la couche d'enrobage à base de plastifiant soluble tel que le TEC. Cependant, ce genre de conclusion doit être établi avec précaution, puisque les épaisseurs et la structure interne entre les films libres et les films d'enrobage présents en surface des microgranules ne sont pas similaires. Nous nous attacherons à l'étude de prédictibilité des films libres pour les enrobages sur systèmes pharmaceutiques dans le chapitre III.2 et nous étudierons en chapitre III.3 l'influence du *curing* sur la formation des films libres d'Aquacoat® obtenus par pulvérisation.

Lorsque les microgranules enrobés sont exposés aux conditions de *curing* les plus drastiques (24 h à 60 °C et 75 %HR), le type de plastifiant ne modifie pas le profil de dissolution obtenu et les profils de dissolution sont similaires pour les systèmes à base de TEC, Myvacet® ou DBS (**Figure 28**, colonne de droite,  $f_2 \geq 56$ ). Ce phénomène d'une grande importance pratique est étonnant et montre que dans ce cas, le film est probablement dans un état d'équilibre. L'étude sur films libres (**Figure 29**) ne révèle aucunement cet effet, mais il faut savoir que les essais sont réalisés sur des films beaucoup plus épais (300 à 600  $\mu\text{m}$ ), et que pour des raisons pratiques des films d'épaisseur comparable n'ont pas pu être produits (principalement des problèmes d'homogénéité du film). D'autre part, la structure interne des films est très probablement différente de celle des films qui entourent les microgranules enrobés, en raison du mode de préparation des films (coulage vs. pulvérisation).

Lorsque les microgranules enrobés ont subi un *curing* à 60 °C pendant 24 h, le type de plastifiant influe également sur les cinétiques de libération du principe actif (données non présentées), mais dans une moindre mesure que les profils obtenus après un *curing* de 60 °C pendant 1 h. Dans ces conditions, l'état d'équilibre des films d'enrobage est probablement non atteint.

#### III.1.4. Effet de la mise en stabilité

La stabilité des formes orales à libération modifiée obtenues par enrobage par les dispersions aqueuses de polymère a toujours posé un problème majeur dans l'industrie pharmaceutique (103). Dans la présente étude, toutes les formulations testées ayant subi un *curing* à 60 °C et 75 %HR pendant 24 h présentent des profils de dissolution stables après 6 mois de stockage en condition de stabilité accélérée à 40 °C et 75 %HR. La **Figure 30** montre, par exemple, les cinétiques de libération du PA à partir de microgranules enrobés à 7,5 % d'éthylcellulose, plastifiée par le TEC, le DBS ou le Myvacet®. Les courbes de libération en lignes pointillées représentent les cinétiques de libération des microgranules enrobés avant stockage et les courbes de libération en traits pleins, les cinétiques après stockage. Dans cette même figure sont également présentés les profils de dissolution des microgranules enrobés à un taux de 7,5 % en absence de *curing* et ceux ayant subi un *curing* à 60 °C pendant 1 h ou 24 h après 6 mois de stockage en condition de stabilité accélérée.



**Figure 30** : Effet des conditions de stockage en stabilité accélérée à 40 °C et 75 %HR pendant 6 mois sur les profils de dissolution des différents systèmes d'enrobage étudiés (comme indiqué sur la figure).

Toutes les courbes présentées se superposent et les profils de libération sont similaires ( $55 < f_2 < 86$ ). Cela indique qu'après 6 mois de stockage à 40 °C et 75 %HR, et ce quelle que soit la condition de *curing*, l'état d'équilibre du film est atteint pour

tous les systèmes étudiés. Des tendances similaires sont observées pour tous les taux d'enrobage étudiés, et ce, dès le temps un mois de stabilité accélérée à 40 °C et 75 %HR : les profils de libération obtenus avant stockage évoluent vers celui des microgranules ayant subi un *curing* de 24 h à 60 °C et 75 %HR (données non présentées).

### **Conclusion et perspectives**

De manière attendue, quand le taux d'enrobage augmente, l'épaisseur de la couche d'enrobage et la distance à parcourir pour le principe actif augmentent, la libération du PA à travers la membrane polymérique est alors ralentie.

L'utilisation des dispersions aqueuses de polymère pour l'obtention de formes à libération prolongée nécessite une grande attention quant à la définition des conditions de *curing* appliquées (choix des paramètres : température, durée et humidité relative). Les effets de ces paramètres sur les cinétiques de libération de principe actif dépendent fortement du type de plastifiant utilisé et surtout du taux d'enrobage appliqué. Ce dernier facteur est souvent ignoré en pratique.

Dans la suite du travail, nous nous attacherons à comprendre l'amélioration de la formation du film sous l'effet des différentes conditions de *curing*, et les mécanismes de migration du principe actif dans la couche d'enrobage. Pour cela, nous nous intéresserons au développement d'un système modèle, et sa caractérisation contribuera à une meilleure compréhension des phénomènes en présence.

### **III.2. Films libres et prédictibilité des enrobages de support pharmaceutique**

Publication 2 (projet de publication) : *Suitability of free films as surrogates for aqueous polymeric film coatings.*

#### **Résumé**

Les observations issues des microgranules enrobés montrent qu'il est parfois difficile de prévoir en pratique le comportement des films d'enrobage en fonction du système étudié (association polymère/plastifiant, conditions de *curing* appliquées, épaisseur du film d'enrobage). Le deuxième objectif de cette étude est d'évaluer l'intérêt des films libres comme modèle d'étude, avantageux pour gagner du temps et de l'argent par rapport à la fabrication de formes pharmaceutiques enrobées. Le chlorhydrate de diltiazem est utilisé comme principe actif (PA) modèle. L'enrobage étudié est une dispersion aqueuse de polyvinylacétate plastifié par le triéthylcitrate (TEC). Deux modèles de films libres sont étudiés : les films libres coulés et les films libres pulvérisés. Le but de cette étude est de déterminer le modèle le plus prédictif des formes pharmaceutiques enrobées. Dans le cas des microgranules enrobés à un taux de 10 % d'enrobage, la cinétique de libération est rapide (80 % libéré en 4 h) et est *curing*-indépendante. A 20 % d'enrobage, la libération du PA est plus lente (environ 40 % libéré en 4 h) et ralentit encore pour la condition de *curing* la plus drastique (60 °C - 24 h - 75 %HR) grâce à la coalescence des particules de polymère pendant le *curing*. L'étude de stabilité accélérée montre que la condition de *curing* permettant d'obtenir des profils de libération stables pour ce système d'enrobage est 60 °C - 24 h - 75 %HR. Pour l'étude des films libres, deux conditions extrêmes de *curing* sont retenues et comparées : la condition déterminée comme stable avec les microgranules enrobés (60 °C - 24 h - 75 %HR) et la condition à température et humidité relative ambiantes (25 °C - 24 h) représentative d'un système n'ayant pas subi de *curing*.

Dans le cas des films coulés, le *curing* a un effet inverse à celui attendu : le gonflement des films ayant subi un *curing* à 60 °C - 24 h - 75 %HR est plus rapide que celui des films ayant subi un *curing* en condition ambiante (la prise en eau maximale est atteinte en moins de 10 min contre environ 1 h, respectivement), alors que la libération du PA des microgranules enrobés ayant subi un *curing* à 60 °C et 75 %HR est plus lente que celle des microgranules ayant subi un *curing* à 25 °C pendant la même durée de

24 h. De même, la perte en masse augmente quand la température et l'humidité relative lors du *curing* sont augmentées, ce qui témoigne d'une modification du film lorsqu'il est exposé au milieu de libération.

Les films pulvérisés de même épaisseur ne présentent pas ces différences entre les conditions de *curing*. Leurs cinétiques de prise en eau et de perte en masse sont plus lentes (prise en eau équivalente atteinte en 2 h contre 10 min à 1 h pour les films coulés). Ce phénomène indique une meilleure constitution du film lorsqu'il est obtenu par pulvérisation. De même, les propriétés mécaniques des films montrent qu'il existe une différence statistiquement significative ( $p < 0,01$ ) de la résistance à la rupture entre les films coulés et pulvérisés ayant subi un *curing* à 60 °C – 24 h – 75 %HR.

L'intérêt des films libres pulvérisés comme modèle d'étude sera également vérifié sur un deuxième système polymère : une dispersion aqueuse d'éthylcellulose dont les triglycérides à chaînes moyennes utilisés comme plastifiant sont directement intégrés dans la préparation commerciale. Dans ce cas encore, les films pulvérisés ont un comportement plus proche des microgranules enrobés que les films coulés d'épaisseur équivalente.

### **Objectifs de l'étude**

Il est connu que les films libres constituent un modèle d'étude et que leur propriétés ne sont pas toujours prédictives de celles des formes pharmaceutiques finales (i.e. microgranules enrobés). Les propriétés des films sont influencées par leur mode de préparation mais aucune étude approfondie n'a été faite sur leur caractère prédictif du système microgranule enrobé. L'étude de l'influence du mode de préparation des films libres (par coulage ou par pulvérisation) sera abordée dans ce travail et sera appliquée sur deux types de dispersions aqueuses : le Kollicoat® SR 30 D et le Surelease® E-7-19040. Les principaux objectifs de cette étude sont de : (i) étudier l'effet des conditions de *curing* et du taux d'enrobage sur les profils de libération de principe actif de microgranules enrobés ; (ii) évaluer les propriétés thermiques, mécaniques et physico-chimiques des films polymériques pouvant expliquer les phénomènes rencontrés sur microgranules enrobés ; et (iii) étudier l'effet du mode de préparation des films (coulés vs. pulvérisés) sur leurs propriétés mécaniques et physico-chimiques.



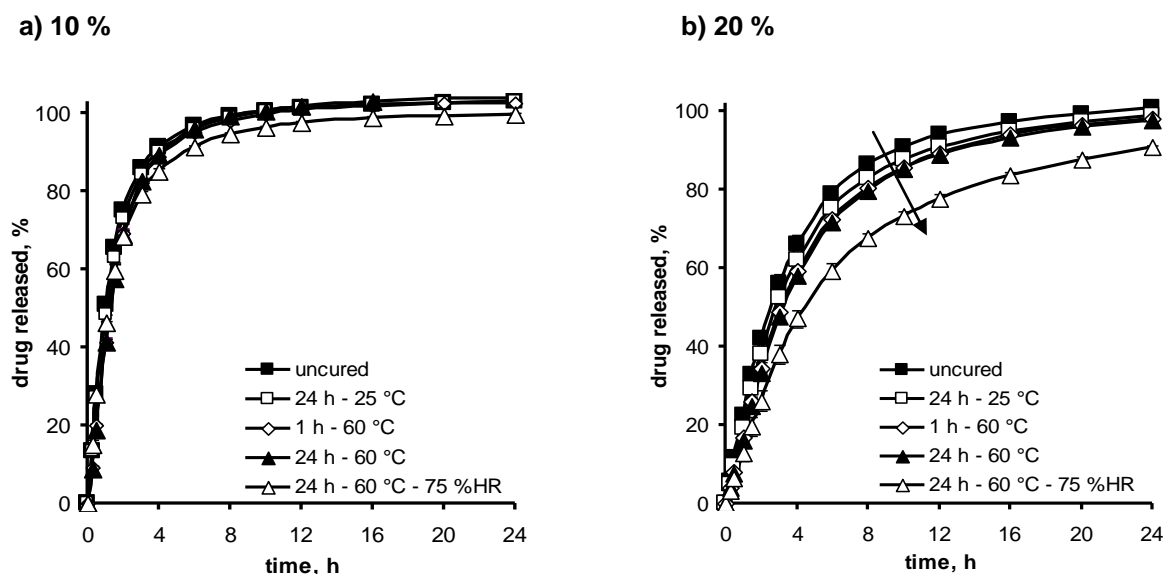
## Résultats et discussion

### III.2.1. Cinétiques de libération du diltiazem à partir de microgranules enrobés au Kollicoat®/TEC

La **Figure 31** montre les cinétiques de libération du diltiazem HCl à partir de microgranules enrobés à 10 et 20 % (m/m) au Kollicoat® plastifié par le TEC. Les conditions de *curing* étudiées sont : 60 °C pendant 1 h ou 24 h (dans les conditions ambiantes d'humidité relative ou contrôlées à 75 %HR), 25 °C pendant 24 h et la condition sans *curing* (*uncured*) dans les conditions ambiantes d'humidité relative. La condition à 25 °C est réalisée pour être comparée à la condition *uncured* afin de vérifier que ces deux conditions ne donnent pas de différence au niveau des profils de libération générés et que la préparation à 25 °C peut être considérée comme une standardisation de la condition dite « sans curing » (standardisation indispensable pour la réalisation de films libres coulés). A 10 et 20 % d'enrobage, il n'y a effectivement pas de différence observée entre la condition *uncured* et la condition à 25 °C, cette dernière condition est donc une des conditions qui sera retenue pour la réalisation de films libres.

A un taux d'enrobage de 10 % (**Figure 31-a**), les cinétiques de libération sont rapides (80 % libéré en 4 h) et la libération est *curing*-indépendante.

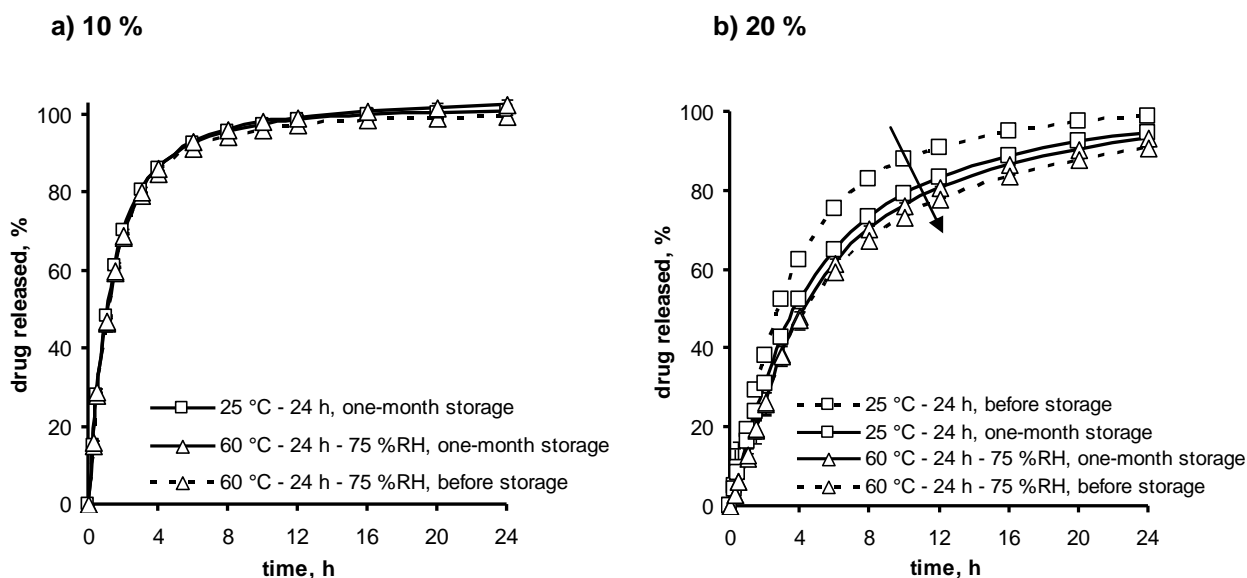
A un taux d'enrobage de 20 % (**Figure 31-b**), la libération du PA est plus lente (environ 40 % libéré en 4 h). Les cinétiques de libération sont similaires ( $58 < f_2 < 73$ ) pour les conditions de *curing* suivantes : *uncured*, 25 °C – 24 h, 60 °C – 1 h et 60 °C – 24 h ; et la libération diminue pour la condition de *curing* la plus drastique (60 °C - 24 h - 75 %HR,  $f_2 = 46$  entre la condition 25 °C – 24 h et la condition 60 °C - 24 h - 75 %HR). La différence de vitesse de libération du principe actif est confirmée par la comparaison des constantes de vitesses calculées selon la modélisation des cinétiques de libération à partir d'une équation dérivée de la première loi de Fick (cf. **Équation 11**) : les constantes de vitesses entre les deux conditions de *curing* comparées (25 °C – 24 h et 60 °C - 24 h - 75 %HR) sont de  $k_{(25\text{ °C})} = 0,24\text{ h}^{-1}$  et de  $k_{(60\text{ °C})} = 0,17\text{ h}^{-1}$ ). Cette différence est due à une meilleure coalescence des particules de polymère. L'eau présente dans l'enceinte climatique lors du *curing* aide à une meilleure formation du film.



**Figure 31** : Effet du taux d'enrobage et des conditions de *curing* sur les cinétiques de libération du diltiazem à partir de microgranules enrobés par le Kollicoat®/TEC (a) à 10 % et (b) à 20 %.

L'étude de stabilité accélérée (**Figure 32**) montre que la condition de *curing* permettant d'obtenir des profils de libération stables pour ce système d'enrobage est 60 °C - 24 h - 75 %HR. A 10 % d'enrobage, la cinétique de libération étant rapide, les effets du *curing* et de la mise en stabilité ne sont pas remarquables.

En revanche, à 20 % d'enrobage, contrairement à l'indication du fournisseur selon laquelle le *curing* n'est pas nécessaire (91), un *curing* à 60 °C pendant 24 h en présence de 75 % d'humidité relative permet l'obtention d'un produit stable dans le temps ( $f_2 = 86$ ), ce qui n'est pas le cas des autres conditions de *curing*. Comme cela avait été vu dans la partie introductive de ce mémoire, Shao et al. avaient déjà noté l'importance du *curing* pour l'enrobage des microgranules de chlorhydrate de diphenhydramine au Kollicoat® plastifié ou non plastifié (3). La nécessité de l'étape de *curing* est en général à vérifier pour chaque nouveau système étudié (nouvelle association système polymère/PA).

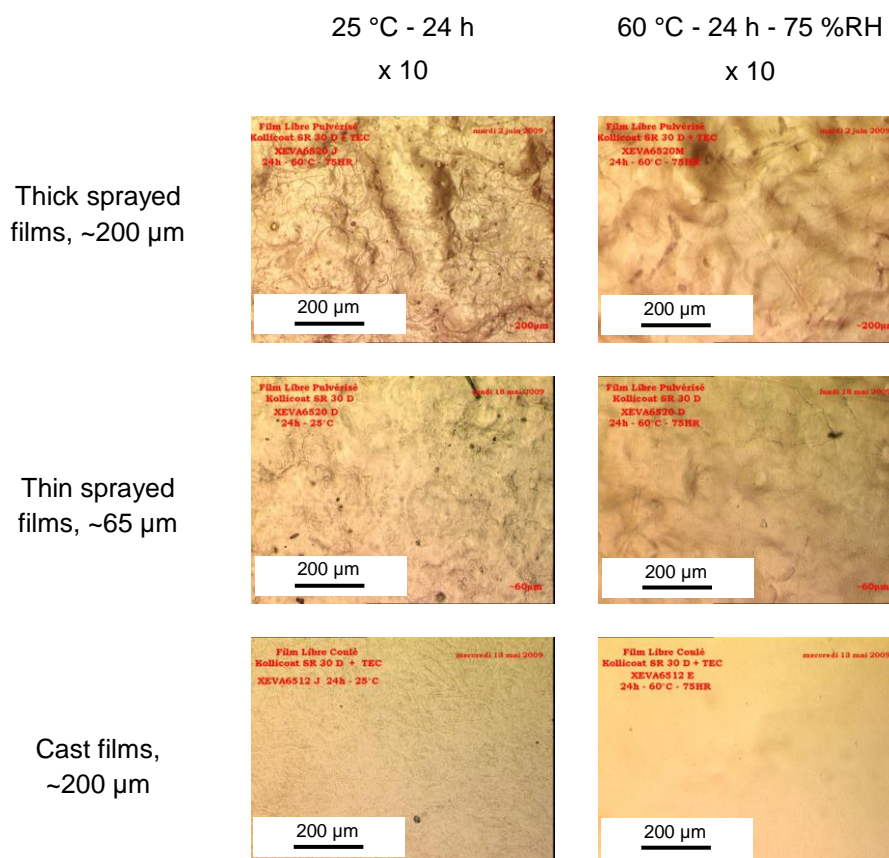


**Figure 32 :** Effet du stockage en condition de stabilité accélérée (40 °C – 75 %RH) sur les profils de dissolution de microgranules de diltiazem enrobés par le Kollicoat®/TEC (a) à 10 % et (b) à 20 %.

Ces observations permettent de fixer les conditions retenues pour la réalisation de films libres d'enrobage afin d'étudier l'intérêt des films libres comme modèle d'étude. Les deux conditions de *curing* retenues sont d'une part 25 °C pendant 24 h (condition standardisée représentative de la condition en absence de *curing* pour la réalisation de films libres coulés notamment), et d'autre part 60 °C pendant 24 h à 75 %RH (conditions stables de ce système d'enrobage appliqué aux microgranules). Les paragraphes suivants seront consacrés à l'évaluation des films libres comme modèle d'étude. Deux modes de préparation sont retenus et comparés : le coulage et la pulvérisation des films. De plus, pour apprécier l'impact de l'épaisseur des films, deux épaisseurs sont retenues : 65  $\mu\text{m}$  (nommés « films fins ») et 200  $\mu\text{m}$  (nommés « films épais »). L'épaisseur des films épais correspond à l'épaisseur minimale qu'il est possible d'obtenir pour les films coulés à base de Kollicoat®, et l'épaisseur des films fins correspond approximativement à un taux d'enrobage de 20 % sur microgranules d'environ 710 à 1180  $\mu\text{m}$ . Les films libres sont de compositions identiques aux films d'enrobage sur microgranules, et leurs propriétés mécaniques, physico-chimiques et thermiques seront déterminées et analysées.

### III.2.2. Observation macroscopique et microscopique de films libres

L'observation en microscopie optique de la surface libre de films libres est présentée sur la **Figure 33**. La surface libre correspond à la surface qui n'est pas en contact avec le support en Téflon® sur lequel est fabriqué le film.



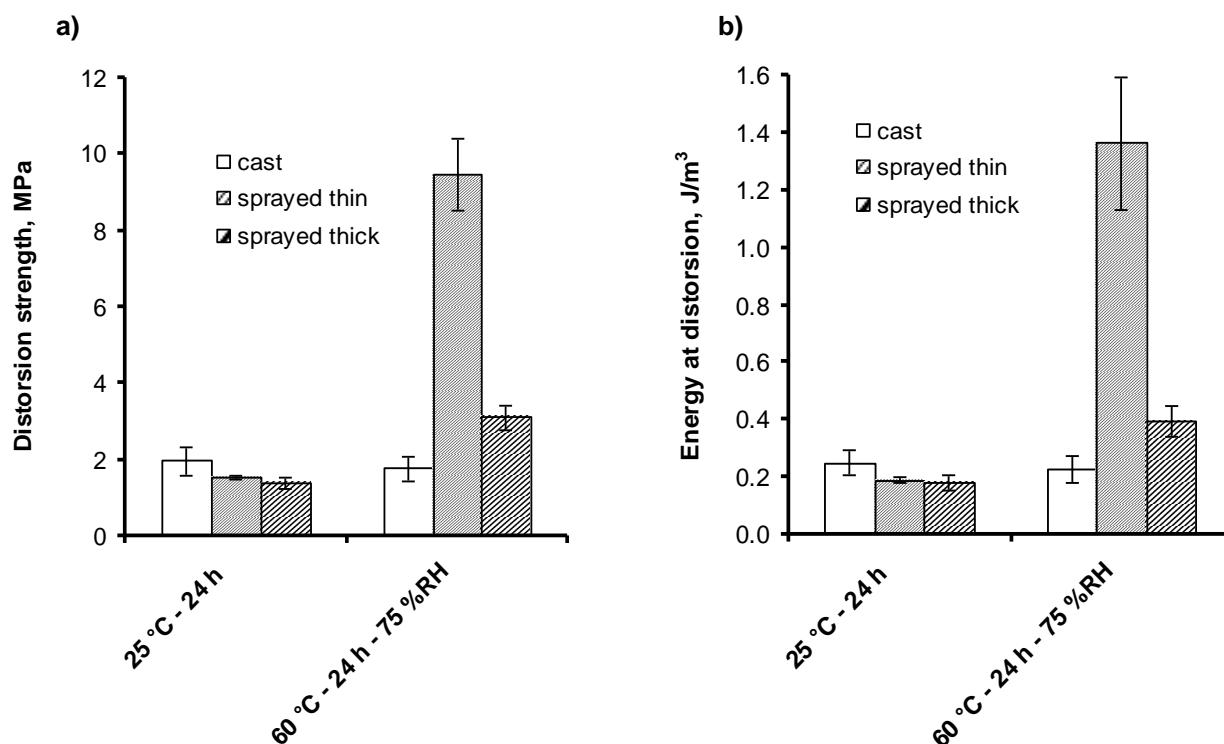
**Figure 33** : Images de microscopie optique de la surface libre de films en fonction du *curing* (25 °C – 24 h et 60 °C-24 h-75 %HR) et des différents modes de préparation (films épais et fins pulvérisés, et films coulés).

L'observation des films libres à l'œil nu ou en microscopie optique met en évidence des différences : les films pulvérisés épais sont plus rugueux et blanchâtres que les films coulés d'épaisseur équivalente qui sont lisses et transparents. La plus grande rugosité est probablement dûe au mode de préparation : la pulvérisation de liquide conduit au dépôt de fines gouttelettes en surface lors de la préparation du film

(92). Le type de *curing* modifie l'aspect de ces mêmes films (épais, préparés par coulage ou par pulvérisation) : un *curing* de 24 h à 60 °C et 75 %HR les rend blanchâtres. Les films pulvérisés fins sont rugueux et transparents et le type de *curing* ne modifie pas leur aspect macroscopique. Au toucher, les films coulés sont collants tandis que les films pulvérisés ne le sont pas.

### III.2.3. Propriétés mécaniques des films à l'état sec

Les effets des conditions de *curing*, du mode de préparation et de l'épaisseur des films pulvérisés sur les propriétés mécaniques des films libres sont illustrés sur la **Figure 34**. Les films libres étant très déformables et ayant tendance à envelopper la sonde sphérique de mesure, les propriétés mécaniques sont étudiées pour une déformation fixe de 2,5 mm (correspondant à un allongement relatif du film de l'ordre de 12 %) et non à la rupture. Cette grande flexibilité des films est expliquée par le rôle plastifiant du TEC. La plastification du polymère est confirmée par l'abaissement de la température de transition vitreuse ( $T_g$ ) des films. Pour l'analyse thermique, des films libres de Kollicoat® sans plastifiant ont été préparés dans les mêmes conditions que les films de Kollicoat® plastifiés au TEC. Quels que soient l'épaisseur et le mode de préparation du film, la  $T_g$  mesurée d'un film de Kollicoat® non plastifié est de l'ordre de 43 °C ( $\pm 1$ ), et celle d'un film de Kollicoat® plastifié de l'ordre de 28 °C ( $\pm 4$ ). Comme précisé dans la brochure technique de BASF (32), les films de Kollicoat® sans plastifiant (température minimale de formation du film ou MFT = 18 °C) sont cassants à l'état sec (vs. déformables dans le cas des mêmes films plastifiés, MFT = 1 °C) et gagnent en flexibilité une fois hydratés grâce au rôle plastifiant de l'eau.



**Figure 34** : Effet des conditions de *curing*, du mode de préparation de films libres (coulés vs. pulvérisés) et de l'épaisseur des films pulvérisés sur les propriétés mécaniques des films à l'état sec : (a) résistance à la déformation de 12 % et (b) énergie à la déformation de 12 %.

Les conditions de *curing* n'ont pas d'influence sur les propriétés des films coulés (différences non significatives jusqu'à  $p < 0,1$ ). En revanche, dans le cas des films pulvérisés, la différence est statistiquement significative ( $p < 0,001$ ). Les propriétés mécaniques des films pulvérisés sont améliorées par un *curing* de 24 h à 60 °C et 75 % d'HR, preuve d'une meilleure formation du film grâce au *curing* appliqué. La différence est la plus nette pour les films fins : la résistance et l'énergie à la déformation sont globalement 5 fois plus élevées pour les films fins ayant subi un *curing* à 60 °C – 75 %HR que dans le cas des films fins ayant subi un *curing* à 25 °C pendant 24 h. L'action combinée de l'humidité relative qui joue le rôle de plastifiant et de la température élevée, qui favorise la mobilité des chaînes macromoléculaires de polymère explique ces propriétés mécaniques améliorées.

L'influence du mode de préparation des films ne sera analysée que pour les films ayant subi un *curing* pendant 24 h à 60 °C et 75 %HR (condition identifiée comme stable sur les microgranules enrobés). Les films pulvérisés épais ont de meilleures propriétés mécaniques (résistance et énergie à la déformation deux fois plus élevées)

que les films coulés de même épaisseur (différence significative,  $p < 0,01$ ), prouve que la formation est différente entre des films coulés et des films pulvérisés. Les films coulés se forment par un séchage dans la masse alors que les films pulvérisés se forment par couches successives séchées au fur et à mesure de leur fabrication. Obara et McGinity (92) avaient déjà souligné que l'obtention de films libres à base de dispersion aqueuse de polymère par coulage n'était pas toujours le mode de fabrication de choix en raison de la possible sédimentation des particules lors du séchage, accompagnée d'une possible inégalité de distribution des constituants du film. Ainsi, l'obtention de film libre par pulvérisation est un mode de fabrication plus souhaitable que celui par coulage.

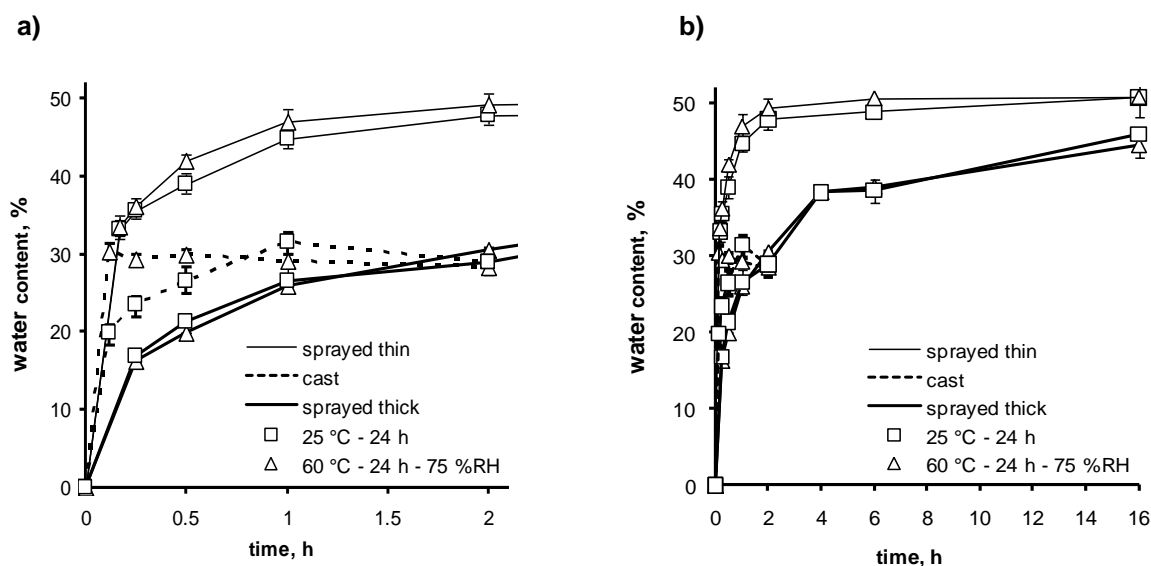
Le *curing* n'a pas d'effet sur les propriétés mécaniques des films coulés, tandis qu'il influe sur celles des films pulvérisés. L'influence du *curing* sur les propriétés mécaniques des films pulvérisés épais indique que les films libres obtenus par pulvérisation représentent mieux le film d'enrobage sur microgranules (cinétique de dissolution plus lente pour un *curing* à 60 °C et 75 %HR pendant 24 h à 20 % d'enrobage, **Figure 31-b**).

Concernant les effets de l'épaisseur des films libres, la comparaison porte également sur les films pulvérisés ayant subi un *curing* à 60 °C et 75 %HR pendant 24 h : curieusement les films fins ont de meilleures propriétés que les films épais alors que les paramètres des propriétés mécaniques calculées sont normalisés à l'épaisseur. L'une des hypothèses permettant d'expliquer ce résultat serait que le séchage des couches successives de polymères n'est pas assez efficace, ce qui rendrait les films fins (constitués de moins de couches) mieux formés que les films épais.

Pour confirmer une éventuelle hétérogénéité des différents constituants du film et/ou une différence au niveau de la constitution du film, des analyses de propriétés mécaniques sur films hydratés (par exposition au milieu HCl 0,1 N de libération du PA), de cinétiques de gonflement et de perte en masse des films, ainsi que des analyses d'imagerie par microspectroscopie Raman sont menées.

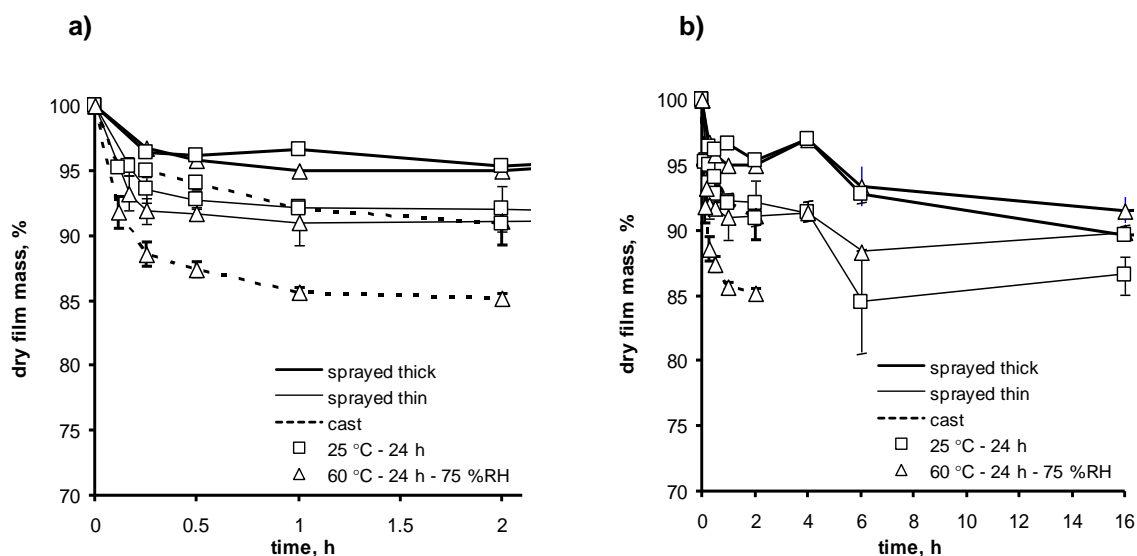
### III.2.4. Cinétiques de prise en eau et de perte en masse

La perméabilité du film polymérique au principe actif est fortement dépendante de la cinétique de prise en eau des films polymères (104). Lorsque la capture en eau des films augmente, la mobilité des chaînes macromoléculaires augmente, et le volume libre disponible pour la diffusion est alors augmenté (35). Les cinétiques de diffusion de l'eau à travers le film d'enrobage, ainsi que les cinétiques de perte en masse des films en fonction des conditions de *curing* et du mode de préparation des films sont illustrées sur les **Figure 35** et **Figure 36**.



**Figure 35** : Effet des conditions de *curing*, du mode de préparation des films libres (coulé vs. pulvérisés) et de l'épaisseur des films pulvérisés sur la cinétique de prise en eau des films (a) sur 2 h ou (b) 16 h d'exposition au milieu de libération HCl 0,1 N.





**Figure 36 :** Effet des conditions de *curing*, du mode de préparation des films libres (coulés vs. pulvérisés) et de l'épaisseur des films pulvérisés sur la cinétique de perte en masse des films (a) sur 2 h ou (b) 16 h d'exposition au milieu de libération HCl 0,1 N.

En fonction du type de films, les effets du *curing* sont différents. Les films coulés ayant subi un *curing* à 25 °C pendant 24 h (pour rappel, condition « sans curing ») présentent une cinétique de prise en eau plus lente que ceux ayant subi un *curing* à 60 °C et 75 %HR pendant la même durée de 24 h. Pour la condition de *curing* à 60 °C, le plateau de prise en eau maximale de l'ordre de 30 % est atteint dès la 7<sup>ème</sup> minute après son exposition au milieu HCl 0,1 N, contre 1 h après son exposition dans le cas du *curing* à 25 °C ( $p < 0,001$ ). Une différence est à noter également concernant l'état du film après exposition au milieu : les éprouvettes de films coulés ayant subi un *curing* à 60 °C semblent être désorganisées au niveau de leur réseau polymérique, les films sont fragiles au toucher par comparaison aux films équivalents ayant subi un *curing* à 25 °C. Cette caractéristique pourra être confirmée lors de la caractérisation des propriétés mécaniques de ces films à l'état hydraté. Ces différences entre les deux conditions de *curing* sont également observées sur les cinétiques de perte en masse : la perturbation du réseau polymérique des films coulés ayant subi un *curing* à 60 °C est également confirmée sur la **Figure 36-a**. Le plateau de 15 % de perte en masse atteint en un quart d'heure pour un *curing* à 60 °C contre une valeur de l'ordre de 5 % pour un *curing* de 25 °C (différence significative à  $p < 0,001$ ). Ces résultats sont en opposition par rapport

au comportement des microgranules enrobés (libération du diltiazem plus lente après un *curing* à 60 °C et 75 %HR pendant 24 h).

Quelle que soit l'épaisseur des films pulvérisés, les conditions de *curing* n'ont pas d'influence sur les cinétiques de gonflement ou de perte en masse des films (**Figure 35-b** et **Figure 36-b**). Pourtant, les cinétiques de libération du PA sont différentes en fonction des conditions de *curing* appliquées ( $f_2 = 46$  entre les deux conditions comparées, cf. **Figure 31**).

L'étude des cinétiques de prise en eau et de perte en masse des films ne semble pas être une méthode sensible de caractérisation pour distinguer les différences liées aux effets du *curing* observées pour ce système polymère.

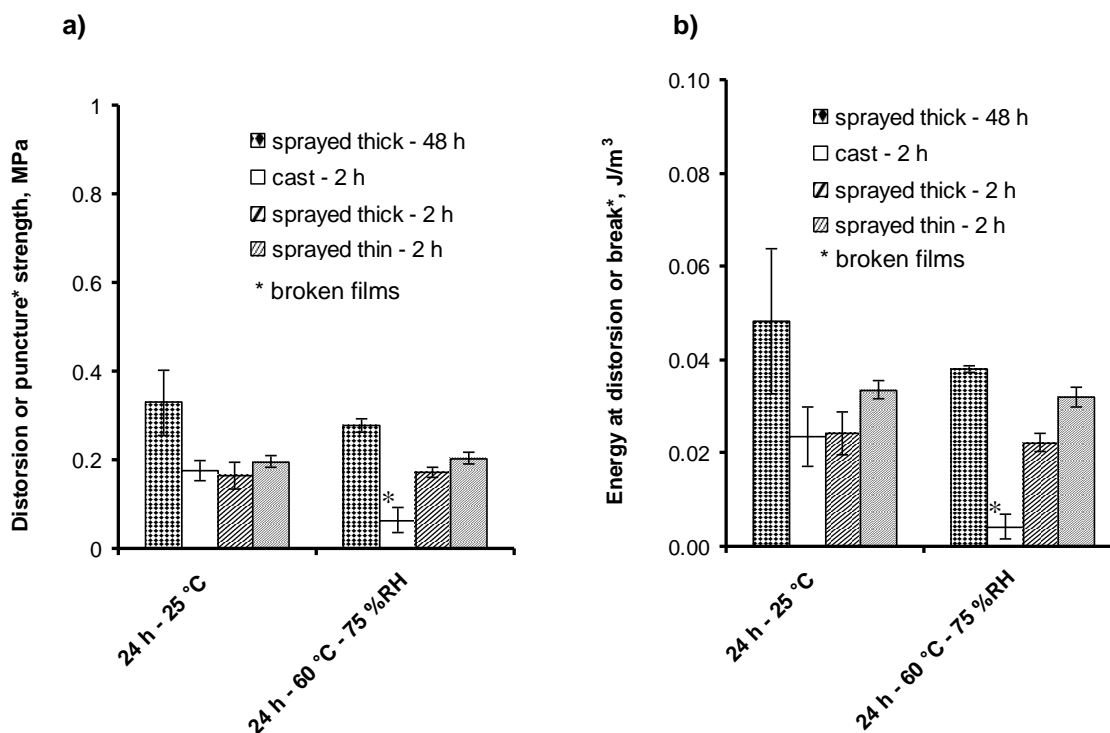
Si la comparaison porte sur les films ayant subi un *curing* pendant 24 h à 60 °C et 75 %HR, les films pulvérisés épais atteignent un plateau de prise en eau plus élevé et plus lentement que les films coulés (de l'ordre de 50 % en 16 h vs. 30 % en 2 h, respectivement), et un plateau de perte en masse plus faible et plus lentement (de l'ordre de 10 % en une durée > 6 h et 15 % en 1h, respectivement) (**Figure 35** et **Figure 36**). Ces pertes en masse dépendent de l'affinité des composants solubles pour le polymère, elles correspondent à la fuite plus ou moins importante en constituants solubles (TEC ou PVP, cf **Tableau 10** sur la constitution des films d'enrobage) (comme discuté dans la partie introductive en I.3.2). Tout comme les propriétés mécaniques des films, ce phénomène peut s'expliquer par un réseau polymérique différemment formé par rapport à celui des films coulés.

Concernant l'influence de l'épaisseur des films pulvérisés, les cinétiques de prise en eau et de perte en masse en dépendent logiquement (**Figure 35-b** et **Figure 36-b**). Les plateaux de l'ordre de 50 % pour la prise en eau et de 10 % de la perte en masse sont identiques, mais leur vitesse pour l'atteindre est différente et fortement liée à leur épaisseur (sachant qu'un point supplémentaire au temps 48 h a été réalisé sur les films épais pour confirmer que le plateau était bien atteint après 16 h d'exposition au milieu HCl 0,1 N). Les films épais s'hydratent plus lentement que les films fins, tout comme la libération du PA se fait plus lentement dans le cas d'un enrobage plus épais (cf. **Figure 31**).

Un nombre de couches plus important pour les films épais contribue à une cinétique plus lente que celle des films fins, tandis que dans le cas de l'analyse de leurs propriétés mécaniques, les tendances sont inversées : les propriétés mécaniques des films fins sont meilleures que celles des films épais. L'explication peut résider dans la façon de réaliser l'essai dans le test de perforation. Il s'agit d'un test pour lequel le film n'est pas sollicité jusqu'à sa rupture en raison de sa forte déformabilité, ainsi les résultats ne s'avèrent pas complètement comparables. Pour rendre comparable les propriétés mécaniques, il faudrait réaliser un test plus adapté tel que le test d'étirement à la rupture (nous pouvons supposer dans ce cas que les pentes des profils de force en fonction du déplacement seraient différentes).

### **III.2.5. Propriétés mécaniques de films libres à l'état hydraté**

Les effets des conditions de *curing*, du mode de préparation et de l'épaisseur des films pulvérisés sur les propriétés mécaniques des films libres à l'état hydraté (obtenu après 2 h d'exposition au milieu de dissolution) sont illustrés sur la **Figure 37**. Pour les films libres très déformables, les propriétés sont étudiées pour une déformation fixe de 2,5 mm (correspondant à un allongement relatif du film de l'ordre de 12 %), et pour les films libres cassants, les propriétés sont étudiées jusqu'à leur rupture.



**Figure 37** : Effet des conditions de *curing*, du mode de préparation de films libres (coulés vs. pulvérisés) et de l'épaisseur des films pulvérisés sur les propriétés mécaniques des films à l'état hydraté : (a) résistance et (b) énergie à la déformation ou à la rupture\*.

Quels que soient la condition de *curing* et le type de films étudiés, les propriétés mécaniques des films hydratés sont altérées par rapport à celles des films à l'état sec pour une déformation fixe équivalente. La résistance à la déformation ou à la rupture est très inférieure à 1 MPa et l'énergie à la déformation ou à la rupture est inférieure à 0,10 J/m<sup>3</sup> (pour des valeurs systématiquement supérieures lorsque les films sont analysés à l'état sec). Par exemple, les films coulés ayant subi un *curing* de 24 h à 60 °C et 75 %HR deviennent cassants lorsqu'ils sont hydratés alors que la rupture n'était pas atteinte pour ces mêmes films à l'état sec. Les films fins préparés par pulvérisation présentent une résistance à la déformation de l'ordre de 0,2 MPa lorsqu'ils sont hydratés contre 9,5 MPa à l'état sec. Pour s'assurer que ces résultats ne dépendent pas de la façon de réaliser le test en condition hydratée, un essai de comparaison pour lequel les films pulvérisés fins hydratés sont analysés soit en immersion dans un milieu de dissolution identique chauffé au préalable à 37 °C, soit en condition hydratée en éliminant au préalable l'excès d'eau en surface par du papier absorbant, est réalisé. Quelle que soit la condition de *curing* étudiée, l'énergie à la déformation des films fins ne présente pas de différence significative (jusqu'à  $p < 0,1$ ) entre ces deux façons de procéder. Ainsi, les

résultats présentés dans la **Figure 37** concernent les essais réalisés sur films hydratés non immergés au cours du test de perforation pour une question de pratique dans la réalisation.

Selon le *curing* subi par les films libres coulés, les propriétés mécaniques des films hydratés sont inverses à celles attendues : les films coulés ayant subi un *curing* à 25 °C pendant 24 h restent déformables (allongement relatif très supérieur à 12 %), tandis que les films coulés ayant subi un *curing* à 60 °C et 75 %HR pendant 24 h sont cassants avec un allongement relatif de 1,74 %. Cette observation est en accord avec celle de l'étude cinétique de prise en eau. Le film qui devient cassant a une perte en masse importante lors de son exposition au milieu aqueux. Cette perte en masse structure le film polymère. Ce phénomène témoigne d'une mauvaise formation des films coulés ayant subi un *curing* à 60 °C et 75 %HR pendant 24 h, ce qui est en opposition avec l'étude des cinétiques de libération du PA sur microgranules (ralentissement de la libération du PA par le *curing* à 60 °C et 75 %HR pendant 24 h).

Les propriétés mécaniques pour une déformation fixe de 2,5 mm des films pulvérisés (fins ou épais) hydratés (quelle que soit la durée d'exposition étudiée, 2 h ou 48 h au milieu aqueux) ne dépendent pas des conditions de *curing* (différence non significative jusqu'à  $p < 0,1$ ) (**Figure 37**). La température de *curing* ne semble pas être un facteur de différenciation pour les propriétés mécaniques de films hydratés à base de Kollicoat®/TEC.

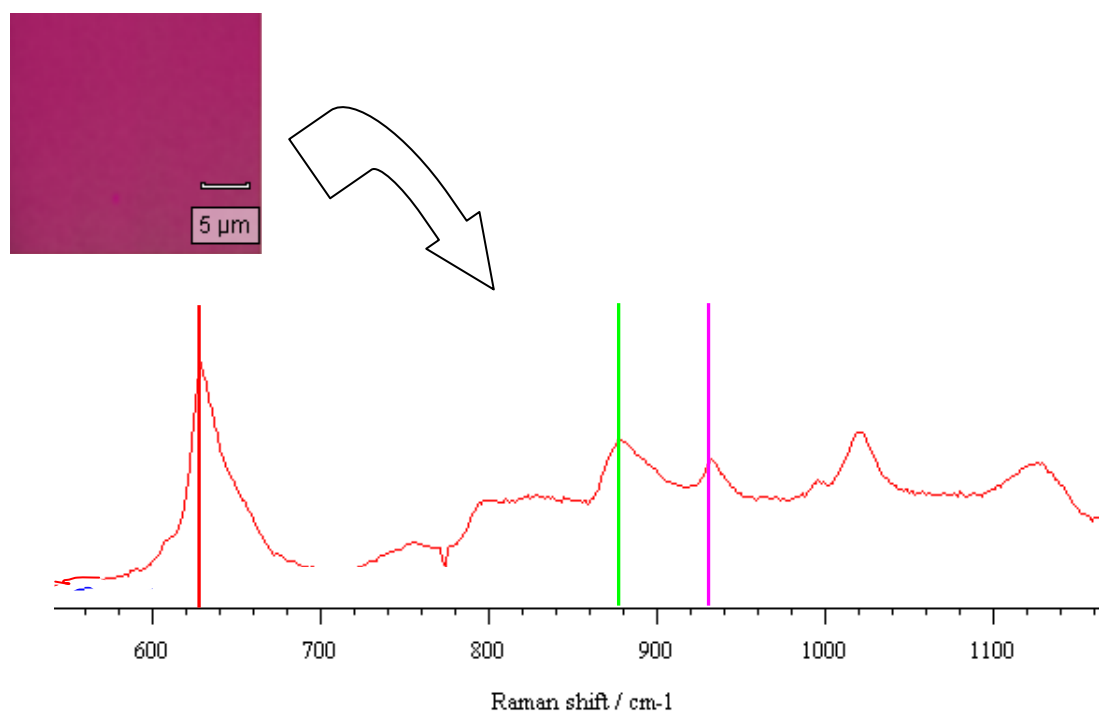
Le comportement des films coulés ayant subi un *curing* à 60 °C et 75 %HR pendant 24 h est très différent des films pulvérisés de même épaisseur (cassants vs. déformables, respectivement). Encore une fois, ces résultats montrent que la formation du film est différente en fonction de leur mode de préparation (coulés vs. pulvérisés).

Concernant les effets de l'épaisseur des films libres ayant subi un *curing* à 60 °C et 75 %HR pendant 24 h, le même phénomène curieux est reproduit sur les propriétés des films pulvérisés hydratés : après 2 h d'exposition au milieu aqueux, les films fins ont de meilleures propriétés mécaniques que les films épais ( $p < 0,01$ ). Pour rendre plus juste la comparaison, les propriétés des films pulvérisés devraient être comparées à leur rupture et non pour une déformation fixe. L'utilisation d'un test mécanique plus adapté (ex : test d'étirement à la rupture) permettrait de comparer plus efficacement les

propriétés des films hydratés en fonction de leur épaisseur. Par ailleurs, ce phénomène pourrait être dû à la différence de pouvoir plastifiant entre l'eau et le TEC. Les films épais après 2 h d'exposition au milieu aqueux sont moins hydratés et ont moins perdu en plastifiant que les films fins : en effet, ces films n'ont pas encore atteint leur prise en eau maximale (cf. **Figure 35-b**). La différence de propriétés mécaniques pourrait être due à un meilleur pouvoir plastifiant de l'eau par rapport au TEC ou à un renforcement du pouvoir plastifiant du TEC par l'eau. Afin de confirmer, les propriétés mécaniques de films épais hydratés pendant 48 h (au lieu de 2 h, durée qui correspond à une prise en eau maximale pour les films fins et les films coulés) ont été évaluées (cf. **Figure 37**) : la prise en eau est maximale à ce temps, l'eau jouant son rôle de plastifiant, les propriétés mécaniques des films épais sont meilleures que celles des films fins ( $p < 0,01$ ).

### **III.2.6. Imagerie par microspectroscopie Raman**

Quels que soient la condition de *curing* et le type de film (coulés vs. pulvérisés), les images obtenues en microspectroscopie Raman (cf. **Figure 38**) ne révèlent aucune hétérogénéité des différents constituants qui pourrait expliquer les différences observées en analyses des propriétés mécaniques et physico-chimiques. Cette observation vient renforcer l'hypothèse d'une mauvaise constitution/formation du film, et non d'une mauvaise répartition des constituants dans le film.



**Figure 38** : Image et spectre Raman obtenu par traitement en DCLS de films libres coulés ou pulvérisés (*curing* à 25 °C ou 60 °C – 75 %HR pendant 24 h) (la couleur observée est issue d'un mélange homogène de PVAc rouge, TEC vert et de PVP K 30 magenta).

En conclusion, le comportement des films coulés est différent de celui des microgranules enrobés par le même système polymère. Les films coulés ont des propriétés inverses à celles des films d'enrobage obtenues sur microgranules : les propriétés mécaniques et physico-chimiques des films ayant subi un *curing* à 60 °C et 75 %HR pendant 24 h sont mauvaises par rapport à celles des mêmes films ayant subi un *curing* à 25 °C pendant 24 h. Ce phénomène est en opposition avec l'étude des cinétiques de libération du PA sur microgranules (ralentissement de la libération du PA par le *curing* de 24 h à 60 °C et 75 %HR). D'autre part, l'épaisseur des films coulés est un paramètre non maîtrisé, elle est fortement dépendante des propriétés d'étalement de la dispersion aqueuse de polymère sur le support utilisé.

En revanche, dans le cas des films pulvérisés, il est possible de maîtriser l'épaisseur des films en fonction de la quantité pulvérisée lors de la fabrication. Concernant les films pulvérisés de même épaisseur que les films coulés, leurs propriétés sont plus prédictives du comportement des films d'enrobage sur microgranules : une amélioration

des propriétés mécaniques est constatée pour un *curing* à 60 °C et 75 %HR contre un *curing* de 25 °C pendant 24 h. Une fois hydratés, les films pulvérisés épais ne présentent pas de différence en fonction du *curing* (différence non significative jusqu'à  $p < 0,1$ , quelle que soit la durée d'exposition au milieu aqueux du film). L'analyse sur des films pulvérisés fins d'épaisseur proche d'un taux d'enrobage de 20 % sur microgranules montre également qu'il n'y a pas de variation en fonction du *curing*. Les faibles différences de vitesse de libération du PA à travers les microgranules enrobés pourraient expliquer la non-prédictibilité par l'étude des films libres pulvérisés.

Pour les films de Kollicoat® plastifiés par le TEC, le coulage des films est un mode de préparation qui n'est pas du tout prédictif des propriétés des films d'enrobage sur microgranules. Pour les films pulvérisés, l'approche est plus réaliste (fabrication plus proche des enrobages réalisés en lit fluidisé) mais elle ne correspond pas parfaitement aux résultats attendus sur microgranules enrobés pour ce système d'enrobage au Kollicoat®/TEC. L'étude sur des systèmes réels d'enrobage ne peut pas être complètement remplacée par les études sur films libres, ces modèles d'étude constituent une aide complémentaire à la formulation de systèmes réels.



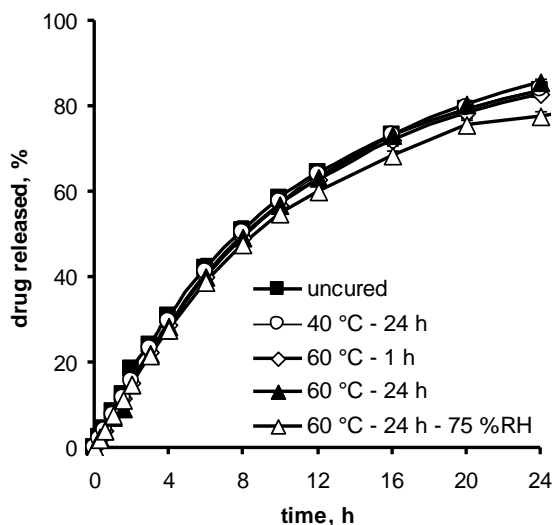
### III.2.7. Etude sur le Surelease® E-7-19040

Une étude sur un deuxième type de dispersion polymérique est menée : le Surelease® E-7-19040 (dispersion aqueuse d'éthylcellulose dont les triglycérides à chaînes moyennes, utilisés comme plastifiant, sont directement intégrés dans la préparation commerciale de Colorcon). Pour ce second système polymère étudié, nous avons également étudié la prédictibilité des films libres (coulés ou pulvérisés) des formes microgranules enrobées. Dans cette partie, nous nous sommes limités à l'analyse des propriétés mécaniques des films libres à l'état sec. Les résultats seront alors comparés avec l'étude des cinétiques de libération du principe actif sur microgranules.

#### III.2.7.1. Cinétiques de libération du diltiazem à partir de microgranules enrobés au Surelease® E-7-19040

La **Figure 39** montre les cinétiques de libération du diltiazem HCl à partir de microgranules enrobés à 10 % (m/m) au Surelease® E-7-19040. Les conditions de *curing* étudiées sont : absence de *curing*, 40 °C pendant 24 h, 60 °C pendant 1 h et 24 h (avec ou sans humidité relative contrôlée à 75 %). Les températures choisies encadrent la température de transition vitreuse d'un tel système, de l'ordre de 50 °C (105). A 10 % d'enrobage, les cinétiques de libération sont *curing*-indépendantes (cf. **Figure 39**). Les constantes de vitesse des cinétiques de libération sont de l'ordre de 0,09 h<sup>-1</sup> (± 0,007) et la comparaison des profils de libération selon le test *f2* indique des valeurs de l'ordre de 80, témoin que les profils sont similaires quelles que soient les conditions de *curing* étudiées. L'analyse des cinétiques de libération des mêmes microgranules enrobés après six mois de stockage en condition de stabilité accélérée (à 40 °C et 75 %HR) indique que les profils n'évoluent pas et sont stables dans le temps.

Ces résultats corroborent les informations du fournisseur selon lequel le *curing* n'est généralement pas une étape nécessaire dans la fabrication de microgranules enrobés au Surelease®.

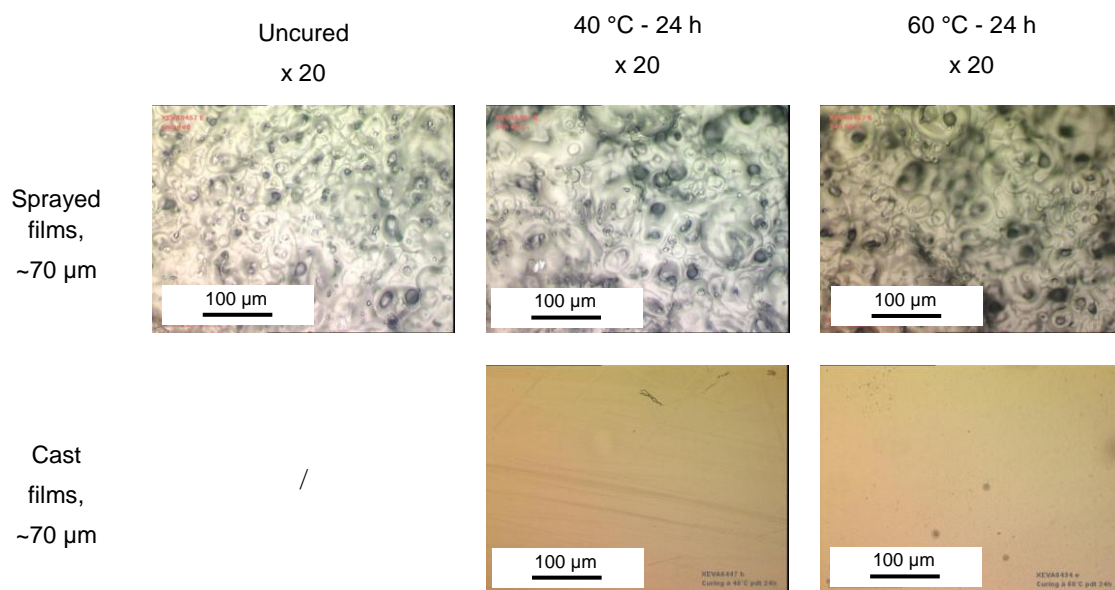


**Figure 39 :** Effet des conditions de *curing* sur les cinétiques de libération du diltiazem HCl à partir de microgranules enrobés par le Surelease® E-7-19040 à 10 % (plastifiant = chaînes moyennes de triglycérides).

Sur la base de ces observations, une étude sur films libres de différents types (coulés vs. pulvérisés) va être menée pour évaluer l'intérêt des films libres comme modèle d'étude, et pour confirmer ou non l'avantage des films pulvérisés par rapport aux films coulés. L'étude sur films libres comprend la réalisation de films libres coulés et de films libres pulvérisés. Comme cela a été précisé dans le chapitre II.2.2.1, le Surelease® a un pouvoir d'étalement sur le moule de Teflon® plus important que le Kollicoat®, la masse coulée est presque 3 fois plus faible et l'épaisseur obtenue correspond à celle des films fins pulvérisés (65 µm). Les propriétés de ces films seront directement comparées à celles des films fins pulvérisés correspondants. Les conditions de *curing* retenues sont : absence de *curing*, 40 °C et 60 °C pendant 24 h. Pour une raison de faisabilité, la condition sans *curing* n'est pas réalisable pour les films coulés. L'influence de la température de *curing* (40 °C et 60 °C) est ainsi évaluée sur les films libres.

### III.2.7.2. Observation macroscopique et microscopique de films libres

L'observation en microscopie optique de la surface libre des films est présentée sur la **Figure 40**. Quel que soit le type de film (coulés vs. pulvérisés), le *curing* n'a pas d'effet visible sur les images de microscopie optique, au même titre qu'en observation macroscopique.



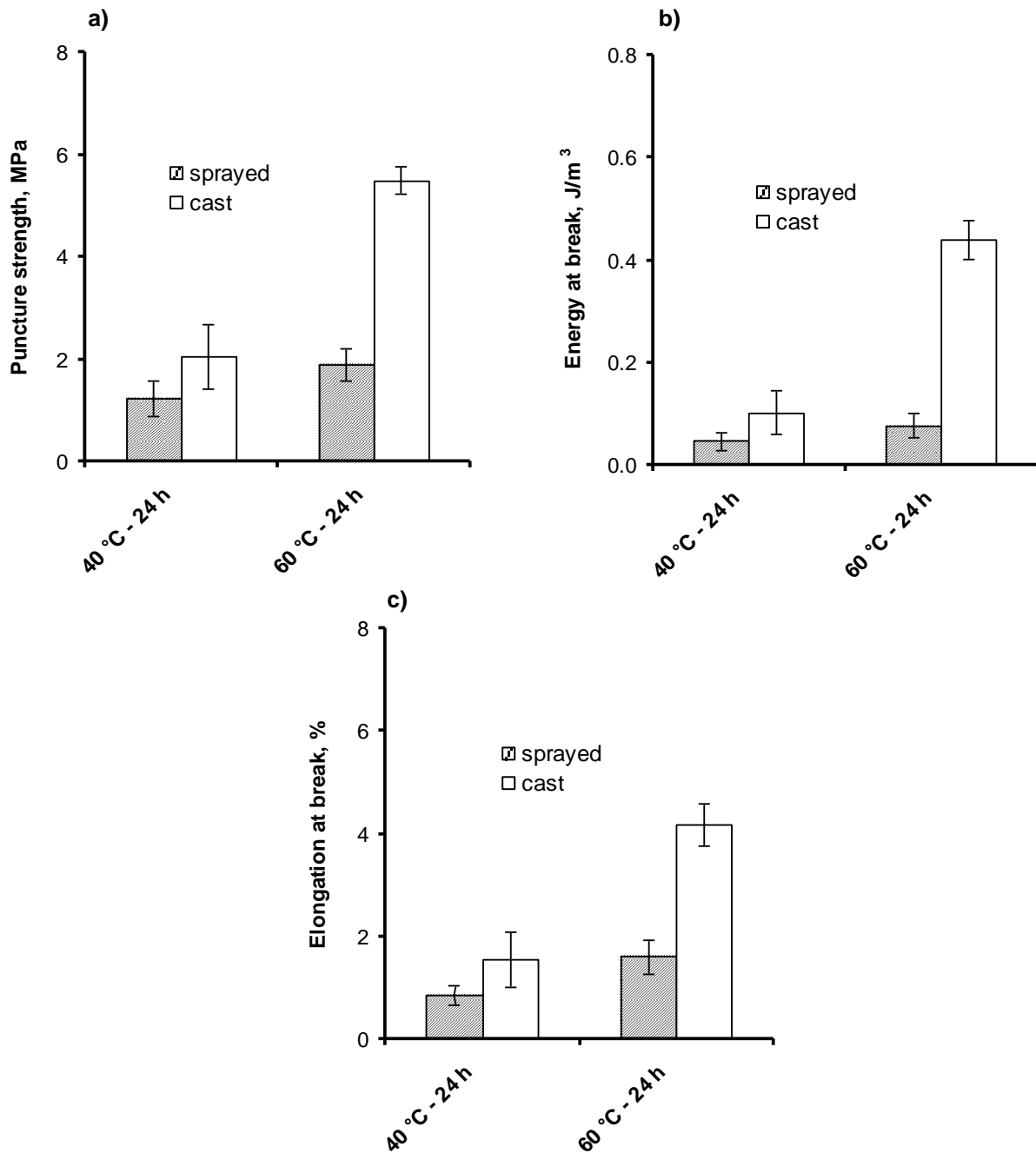
**Figure 40 :** Images de microscopie optique de la surface libre des films en fonction du *curing* et des différents modes de préparation.

Si la comparaison porte sur le mode de préparation du film, les différences sont visibles à l'œil et au microscope. Les films de Surelease® sont souples : les films coulés sont transparents et légèrement jaunâtres, tandis que les films pulvérisés de même épaisseur sont opaques et légèrement blanchâtres. Au toucher et lors de l'observation au microscope, les films pulvérisés semblent plus rugueux que les films coulés. Ce phénomène peut s'expliquer par le mode d'obtention des films pulvérisés qui consiste en un dépôt de couches successives séchées en cours de pulvérisation.

### III.2.7.3. Propriétés mécaniques des films libres coulés et pulvérisés à l'état sec

Les effets des conditions de *curing* (60°C et 40 °C, pendant 24 h) et du mode de préparation (coulés et pulvérisés) sur les propriétés mécaniques des films libres sont illustrés sur la **Figure 41**. Les propriétés des films de Surelease® sont systématiquement étudiées jusqu'à leur rupture.

Quel que soit le mode d'obtention (coulés vs. pulvérisés), les conditions de *curing*, et notamment la température de *curing*, ont une influence sur les propriétés mécaniques des films. Par exemple, la force nécessaire pour rompre un film coulé ayant subi un *curing* à 40°C est plus de deux fois plus faible que dans le cas d'un film ayant subi un *curing* à 60 °C pendant 24 h. Les différences sont significatives à  $p < 0,001$  pour les films coulés et à  $p < 0,01$  pour les films pulvérisés, sauf pour l'énergie à la rupture des films pulvérisés pour laquelle les différences ne sont pas significatives jusqu'à  $p < 0,1$ . Ce phénomène n'est pas logique par rapport aux cinétiques de libération des microgranules enrobés au Surelease® (cinétiques de libération *curing*-indépendantes). Ces résultats sont à nuancer en fonction du mode de préparation du film. Dans le cas des films pulvérisés, la résistance à la rupture d'un film ayant subi un *curing* à 60 °C est à peine 1,5 fois plus grande qu'un même film ayant subi un *curing* à 40 °C pendant 24 h. Dans le cas des films coulés, la résistance à la rupture d'un film ayant subi un *curing* à 60 °C est plus de 2,5 fois plus grande qu'un même film ayant subi un *curing* à 40 °C pendant 24 h. De plus le ratio de l'énergie nécessaire pour rompre les films coulés est de 4, tandis qu'il est quasiment égal à 1 pour les films pulvérisés.



**Figure 41 :** Effet des conditions de curing et du mode de préparation des films libres de Surelease® (coulés vs. pulvérisés) sur les propriétés mécaniques des films à l'état sec : (a) résistance, (b) énergie et (c) allongement relatif à la rupture.

Ces résultats viennent confirmer l'étude réalisée sur film de Kollicoat® plastifié : les films pulvérisés constituent un modèle plus réaliste que les films coulés. L'étude sur système modèle n'est pas suffisante pour complètement prévoir les effets du *curing* d'un système réel enrobé par la même dispersion aqueuse.

Lorsque la comparaison porte sur le mode de préparation du film (coulage vs. pulvérisation), la résistance et l'énergie à la perforation, ainsi que l'élongation à la rupture des films pulvérisés sont plus faibles que celles des films coulés de même épaisseur, quel que soit le type de *curing* (si *curing* à 40 °C pendant 24 h, différence significative à  $p < 0,05$  et si *curing* à 60 °C pendant 24 h, différence significative à  $p \lll 0,001$ ). Ces résultats sont une preuve qu'il existe des différences de mécanisme de constitution entre les films coulés (évaporation de l'eau en fin de fabrication) et les films pulvérisés (évaporation de l'eau au cours du procédé), comme l'avait déjà souligné Obara et McGinity (92). Pour expliquer les différences de mécanismes de constitution entre les films coulés et pulvérisés de ce système polymère, il faudrait envisager des analyses complémentaires telles que les études de perméabilité du principe actif à travers le film polymère.

### **Conclusion et perspectives**

A partir de cette étude, le modèle d'étude « film pulvérisé » semble intéressant et plus avantageux que le modèle « film coulé » pour anticiper le comportement des films d'enrobage sur formes pharmaceutiques. Même si les films coulés sont connus pour être un mode de fabrication plus simple, les mécanismes de constitution et de formation du film semblent être différents des films pulvérisés de même épaisseur (propriétés physico-chimiques et mécaniques différentes). De plus, la fabrication des films par pulvérisation est une meilleure simulation de l'enrobage en lit fluidisé puisque le même type de buse de pulvérisation peut être utilisé. Le modèle « film pulvérisé » est un bon modèle pour les deux types étudiés de dispersion aqueuse de polymère : le Kollicoat® SR 30 D et le Surelease® E-7-19040. Leur comportement est plus proche de celui des microgranules enrobés.

L'étude des films libres peut être envisagée aux étapes précoces d'un développement pour gagner du temps et de l'argent par rapport à l'étude de formes pharmaceutiques enrobées, et ainsi, l'analyse de leurs propriétés permet d'évaluer les effets en cas de gros changement dans la formulation. Ce modèle peut aider à la compréhension de phénomènes tels que l'effet plastifiant de l'eau, mais l'étude de leurs propriétés n'est pas suffisante pour remplacer l'étude de système réel enrobé. Par exemple, l'étude des cinétiques de prise en eau et de perte en masse n'est pas discriminante pour prévoir les effets du *curing* des microgranules enrobés au Kollicoat®/TEC et les propriétés mécaniques du système modèle n'a pas permis de complètement prévoir les effets du *curing* des microgranules enrobés au Surelease® E-7-19040. L'étude des films libres est complémentaire à l'étude de système réel.

### **III.3. Compréhension des mécanismes de libération du principe actif à partir de l'étude des films libres pulvérisés**

Publication 3 (projet de publication) : *Understanding drug release mechanisms using sprayed aqueous free film coatings.*

#### **Résumé**

La confrontation des résultats obtenus sur films libres coulés et pulvérisés a permis de montrer que le modèle le plus prédictif est le film libre obtenu par pulvérisation. Ce modèle est donc privilégié lors des études des enrobages à base de dispersion aqueuse de polymère. Dans cette troisième partie, il s'agit de comprendre les mécanismes de formation du film et de libération du principe actif à travers la couche d'enrobage des différents systèmes polymères étudiés dans la première partie en s'aidant des propriétés des films libres pulvérisés de même composition. Le chlorhydrate de diltiazem est utilisé comme principe actif (PA) modèle. L'enrobage étudié est à base d'éthylcellulose plastifiée par le triéthylcitrate (TEC, plastifiant soluble) ou des monoglycérides acétylés (plastifiant insoluble). L'objectif est de caractériser les films libres pour expliquer les effets des conditions de *curing* observées en fonction du taux d'enrobage appliqué et du type de plastifiant utilisé. Les conditions de *curing* retenues et comparées sont : absence de *curing*, 60 °C - 1 h, 60 °C - 24 h et 60 °C - 24 h - 75 %HR. Quel que soit le type de plastifiant utilisé (soluble ou insoluble), les propriétés mécaniques des films révèlent qu'il y a amélioration de la résistance du film lorsqu'un *curing* de 24 h à 60 °C et 75 %HR est appliqué. De même, le gonflement du film est plus rapide pour un *curing* de 1 h contre 24 h/75 %HR à 60 °C. Ces résultats indiquent que la coalescence des particules de polymère n'est pas complète lorsqu'un *curing* de 1 h à 60 °C est appliqué. Ces résultats sont confirmés par les résultats obtenus par microscopie à force atomique (AFM) : la rugosité est plus prononcée après un *curing* de 1 h à 60 °C. D'autre part, les images obtenues par microspectroscopie Raman montrent également que les films ayant subi un *curing* insuffisant présentent une hétérogénéité de la distribution des constituants du film, et plus particulièrement de l'alcool cétylique, un stabilisant présent dans la dispersion aqueuse d'éthylcellulose. Par ailleurs, lorsqu'un *curing* adéquat est appliqué, les cinétiques de prise en eau et de perte en masse sont similaires quel que soit le type de plastifiant utilisé, comme c'était déjà le cas pour les profils de libération du



diltiazem de microgranules enrobés. Ces résultats viennent conforter l'hypothèse de l'amélioration du film par le *curing*. La deuxième hypothèse, effet de la migration du principe actif à travers la membrane polymérique au cours du *curing*, est également démontrée par les analyses en microspectroscopie Raman : les images obtenues montrent la présence de principe actif en surface des films libres ayant été mis en contact avec une couche de principe actif lors du *curing*.

### **Objectifs de l'étude**

La présente étude est une investigation des propriétés de films libres obtenus par pulvérisation d'une dispersion aqueuse d'éthylcellulose contenant deux types de plastifiants de solubilités différentes. Le principal but est de clarifier les mécanismes de libération à partir de microgranules enrobés d'un film polymérique de même composition. Les objectifs majeurs sont de : (i) suivre les propriétés thermiques, mécaniques et physico-chimiques des films libres avec ou sans couche de principe actif similaire à la couche de montage sur microgranules, et ce en fonction des conditions de *curing* et du type de plastifiant ; (ii) analyser la distribution des différents constituants du film ; et (iii) identifier et/ou quantifier la proportion en principe actif dans la couche d'enrobage de films libres ou de microgranules enrobés.

## **Résultats et discussion**

### **III.3.1. Importance du taux d'enrobage et du type de plastifiant sur les effets du *curing* - Rappels sur la libération du principe actif à partir des microgranules enrobés.**

Comme présenté dans la partie III.1., les conditions de *curing* n'ont pas la même influence sur la libération du chlorhydrate de diltiazem selon le type de plastifiant et le taux d'enrobage (**Figure 24**, **Figure 26** et **Figure 27**).

Lorsque l'éthylcellulose est plastifiée par un plastifiant insoluble (dibutyl sebacate, DBS, ou monoglycérides acétylés, Myvacet®), au faible taux d'enrobage (5 %), la libération du principe actif ralentit quand les conditions de *curing* sont de plus en plus drastiques, tandis qu'à des taux d'enrobage plus élevés ( $\geq 10\%$ ), la tendance inverse est observée. A un taux d'enrobage de 5 %, la diminution de la vitesse de libération quand il y a augmentation de la durée et de l'humidité relative du *curing* peut être attribuée à l'amélioration de la formation du film grâce à la coalescence des particules de polymère au cours du *curing*. L'accélération de la vitesse de libération du diltiazem à partir des microgranules enrobés à 10 % quand il y a augmentation de la durée du *curing* pourrait être attribuée à la migration du principe actif à travers la couche d'enrobage lors du *curing*.

Lorsque l'éthylcellulose est plastifiée par un plastifiant soluble (triéthyl citrate, TEC), l'effet du *curing* sur la libération de principe actif n'est pas modifié en fonction du taux d'enrobage. Dans ce cas, la libération du principe actif ralentit quand les conditions de *curing* sont de plus en plus drastiques, quel que soit le taux d'enrobage (**Figure 24**). La solubilité du plastifiant semble jouer un rôle important sur la stabilisation du film, mais les raisons exactes ne sont pas encore connues.

De plus, lorsque les microgranules enrobés subissent un *curing* à 60 °C pendant 1 h ou 24 h, le type de plastifiant influe sur les cinétiques de libération du principe actif : le profil de libération est plus rapide lorsque le plastifiant soluble (TEC) est utilisé que lorsque le plastifiant est insoluble (Myvacet® ou DBS). Dans ces conditions, l'état d'équilibre des films d'enrobage est probablement non atteint. En revanche, après exposition des microgranules aux conditions de *curing* drastiques (60 °C et 75 %HR

pendant 24 h), il n'y a pas d'influence du type de plastifiant sur les profils de dissolution : les profils de libération sont similaires. Dans ce cas, le film est probablement dans un état d'équilibre.

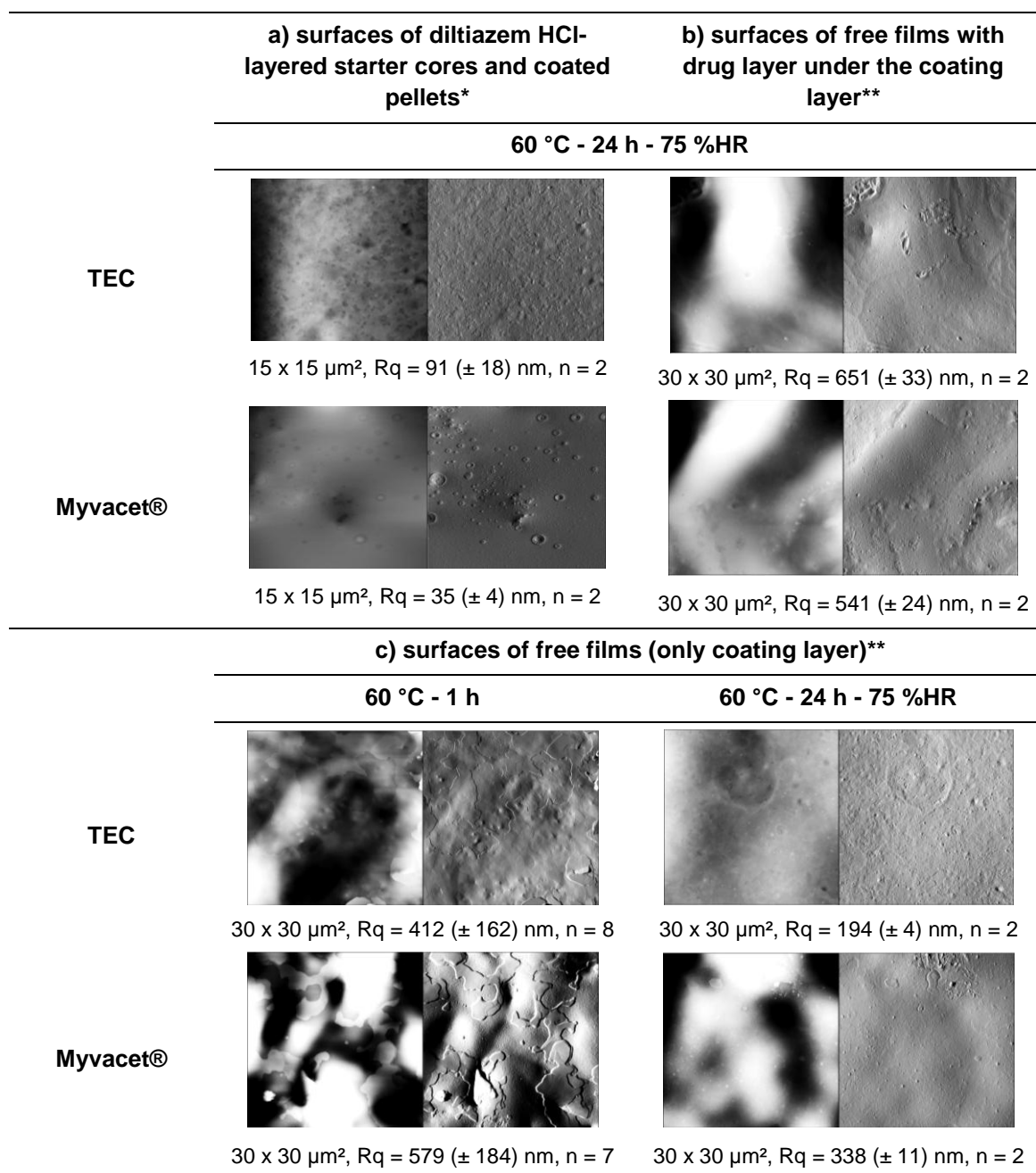
Dans la présente étude, nous tenterons d'expliquer les mécanismes de libération du principe actif à partir de la caractérisation thermique, mécanique et physico-chimique de films libres pulvérisés d'éthylcellulose plastifiée comportant ou non une couche de principe actif équivalente à la couche de montage des microgranules. Nous nous attacherons également à l'analyse de constituants chimiques du film par microspectroscopie Raman. De plus, l'identification et la quantification du principe actif sur films isolés ou microgranules enrobés seront envisagées. Nous nous intéresserons à l'étude de l'éthylcellulose plastifiée par le TEC (plastifiant soluble), comparée à celle de l'éthylcellulose plastifiée par le Myvacet® (plastifiant insoluble).

### **III.3.2. Etude des effets du *curing* et de l'importance du type de plastifiant sur la formation de film**

#### III.3.2.1. Observation de la surface de microgranules enrobés et de films libres en AFM

La **Figure 42** présente des images obtenues en microscopie à force atomique (AFM) de la surface de microgranules enrobés à 10 % par l'Aquacoat®/TEC ou par l'Aquacoat®/Myvacet®, et de la surface libre de films pulvérisés fins, de même composition et de même ordre de grandeur d'épaisseur (~ 25 µm) que la couche d'enrobage sur microgranules.

Lorsque la pointe AFM rencontre un dénivelé trop important, elle se décroche de la surface analysée et l'image ne peut être obtenue. De ce fait, les images de microgranules enrobés concernent des surfaces 15 x 15 µm en raison de la forme sphérique des microgranules (**Figure 42-a**), tandis que les images de films libres concernent des surfaces de 30 x 30 µm (**Figure 42-b**).



\* height (left, z = 500 nm) and amplitude (right, 0.2 V) images

\*\* height (left, z = 1500 nm) and amplitude (right, 0.9 V) images

N.B.: The height difference between the white and black areas in the height images corresponds to the z range.

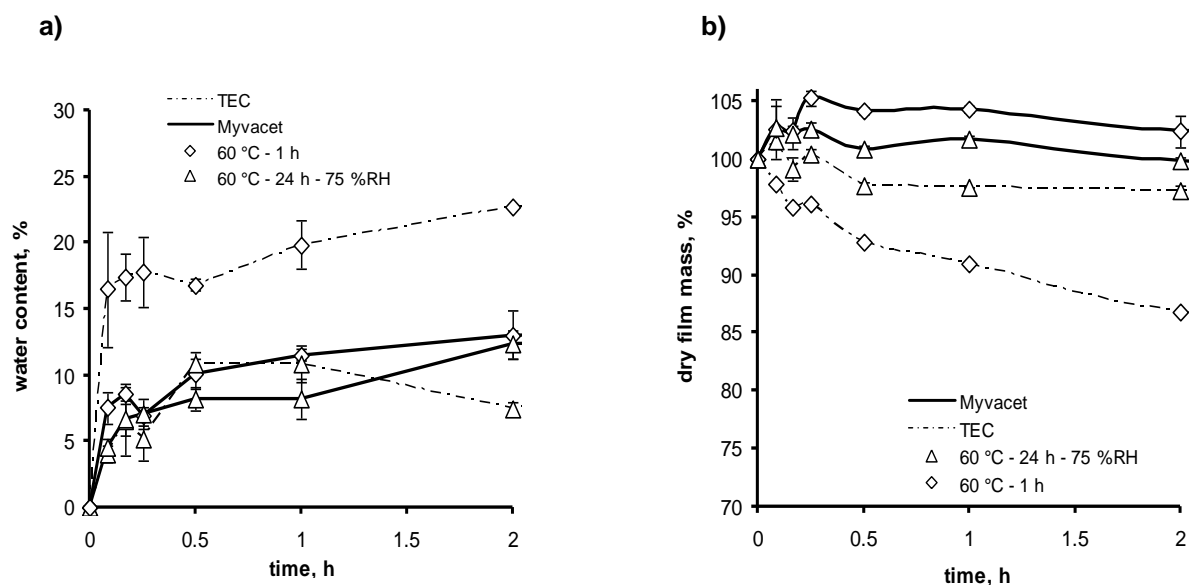
**Figure 42 :** Images AFM de surfaces de (a) microgranules enrobés ; de (b) films fins pulvérisés possédant une couche de montage de diltiazem HCl sous le film d'enrobage ; et de (c) films fins pulvérisés. Les conditions de *curing* concernés, les plastifiants utilisés avec l'Aquacoat® et les caractéristiques des images sont indiqués sur la figure.

Les images de la surface des microgranules et de la surface des films libres comportant une couche de montage de diltiazem HCl, ayant subi un *curing* à 60 °C pendant 1 h ne sont pas disponibles : les surfaces présentent une trop forte rugosité pour la pointe AFM, alors que les surfaces analysées sont issues d'une même production que les films libres ayant subi un *curing* de 24 h à 60 °C et 75 %HR (**Figure 42-a et b**), et que seules les conditions de *curing* subies sont différentes. Nous pouvons donc déduire une amélioration de l'état de surface du film lorsque la durée et l'humidité relative du *curing* augmentent. Cette amélioration peut être attribuée à la coalescence des particules de polymère lors du *curing*, comme la **Figure 42-c** en témoigne : la rugosité diminue lorsque les conditions de *curing* appliquées sont plus drastiques (de l'ordre d'un facteur 2). Liu et Williams III (56) ont également montré l'amélioration de la formation de films pulvérisés d'acétatophthalate de cellulose par AFM : une diminution des paramètres Ra et Rq de rugosité permettait de l'affirmer. Cette amélioration de la formation du film a lieu en partie grâce à la présence de l'humidité relative forcée (75 %HR) lors du *curing*, les forces capillaires étant majeures dans la coalescence des particules de polymère.

Quel que soit le type de plastifiant étudié et le type de support du film (microgranules montés ou surface téflonée avec ou sans couche de montage en diltiazem HCl), les images révèlent un film d'enrobage bien formé après un *curing* à 60 °C et 75 %HR pendant 24 h.

#### III.3.2.2. Cinétiques de prise en eau et de perte en masse des films libres pulvérisés

Les cinétiques de diffusion de l'eau à travers le film d'enrobage, ainsi que les cinétiques de perte en masse des films en fonction des conditions de *curing* (60 °C pendant 1 h ou 24 h/75 %HR) et du type de plastifiant (TEC ou Myvacet®) sont illustrées sur la **Figure 43**. Pour des raisons pratiques liées à la maniabilité des films libres pulvérisés, les films libres analysés ont une épaisseur de l'ordre de 65 µm pour ces essais.



**Figure 43** : Effet des conditions de *curing* et du type de plastifiant sur les cinétiques de (a) prise en eau et de (b) perte en masse des films pulvérisés.

En fonction du type de plastifiant, les effets du *curing* sont différents.

Pour un *curing* à 60 °C pendant 1 h, le type de plastifiant influence fortement la prise en eau maximale des films avec une valeur de l'ordre de 20 % dès 1 h d'exposition au milieu aqueux lorsque le plastifiant soluble (TEC) est utilisé et une valeur deux fois plus faible (~ 10 % après une demi-heure d'exposition au même milieu) lorsque le plastifiant est insoluble (Myvacet®) (différence significative,  $p < 0,001$ ). Notons que pour s'assurer que les plateaux sont correctement atteints lors de cette étude, un point supplémentaire au temps  $t = 4$  h a été réalisé dans chaque cas (20,4 % et 13,2 %, respectivement pour les films plastifiés au TEC et au Myvacet® ayant subi un *curing* de 1 h à 60 °C). Pour un *curing* à 60 °C pendant 1 h, le film ne serait pas complètement formé et la membrane se trouverait dans un état de non équilibre. Ces résultats sont cohérents avec les conclusions obtenues sur les microgranules enrobés d'un film de même composition (cf. III.1.3, **Figure 28**, colonne de gauche). Les films à base d'Aquacoat®/TEC captent plus d'eau que ceux à base d'Aquacoat®/Myvacet® pour un *curing* à 60 °C pendant 1 h. En outre, la perte en masse est plus importante et plus rapide dans le cas de films plastifiés par le TEC (jusqu'à 16,3 % au temps  $t = 4$  h) que ceux plastifiés par le Myvacet® (perte en masse quasi nulle jusqu'au temps  $t = 4$  h). Ces comportements peuvent être expliqués par la différence de solubilité du plastifiant : le TEC, soluble dans l'eau, a tendance à se solubiliser dans le milieu aqueux, ce qui peut

provoquer une instabilité du film. Par contre, le Myvacet®, qui est insoluble dans l'eau, reste dans le film, même en présence du milieu de dissolution. Ainsi, ce phénomène explique la plus grande perméabilité des films d'enrobage à base de plastifiant soluble des molécules de PA à travers la couche d'enrobage à base de plastifiant soluble tel que le TEC lors de notre étude dans la partie III.1.3, cf. **Figure 28**, colonne de gauche. Ce comportement est également largement décrit dans la littérature concernant l'étude d'autres systèmes polymères (103). De plus une différence est également à noter concernant l'état du film hydraté puis séché pour l'évaluation de la perte en masse des films : les éprouvettes de films d'éthylcellulose plastifiée par le TEC ayant subi un *curing* de 1 h à 60 °C semblent présenter une désorganisation de leur réseau polymérique, les films deviennent opaques et blanchâtres, et plus fragiles au toucher par comparaison aux mêmes films plastifiés par le Myvacet®, plastifiant insoluble dans l'eau.

En revanche, pour un *curing* à 60 °C et 75 %HR pendant 24 h, il n'y a pratiquement pas d'influence du type de plastifiant sur les cinétiques de prise en eau (différence non significative,  $p < 0,01$  au temps  $t = 1$  h). De plus, quel que soit le type de plastifiant, la perte en masse des films est quasi nulle, preuve que les films sont bien formés et ont atteint un état d'équilibre. Ces résultats sont logiques par rapport aux conclusions obtenues sur les microgranules enrobés d'un film de même composition qui présentent les mêmes profils de libération quelle que soit la solubilité du plastifiant utilisé (cf. III.1.3, **Figure 28**, colonne de droite).

Dans le cas où le plastifiant est le Myvacet®, les cinétiques de prise en eau et perte en masse sont les mêmes pour les deux conditions de *curing* étudiées. Ce phénomène est logique par rapport aux observations faites sur les microgranules enrobés avec 7,5 % d'Aquacoat®/Myvacet® : le *curing* n'avait alors pas d'influence sur la cinétique de libération du diltiazem. Au contraire, dans le cas où le plastifiant est le TEC, les cinétiques de prise en eau ou de perte en masse sont différentes pour les deux conditions de *curing* retenues : la prise en eau ou la perte en masse sont largement moins importantes lorsque le *curing* est réalisé à 60 °C et 75 %HR pendant 24 h.

L'étude des films libres obtenus par pulvérisation révèle que la structure interne de ce modèle est plus proche de celle des films d'enrobage de microgranules que celle des

films de même composition obtenus par coulage (cf. III.1.3, **Figure 29**) pour lesquelles l'étude ne révélait pas d'état d'équilibre lorsque le film d'enrobage a subi un *curing* à 60 °C et 75 %HR pendant 24 h. Cette conclusion est en accord avec ce qui est déjà dit pour les systèmes Kollicoat®/TEC et Surelease® de la partie III.2 : le film libre obtenu par pulvérisation représente mieux le film d'enrobage de microgranules que le film libre obtenu par coulage.

Pour confirmer l'état de non équilibre des films après un *curing* de 1 h contre un état d'équilibre des films après un *curing* de 24 h à 75 %HR, et ce à 60 °C, une analyse de la distribution des constituants chimiques du film est réalisée par microspectroscopie Raman. La conséquence en termes de propriétés thermiques et mécaniques de ces films sera déterminée et évaluée.

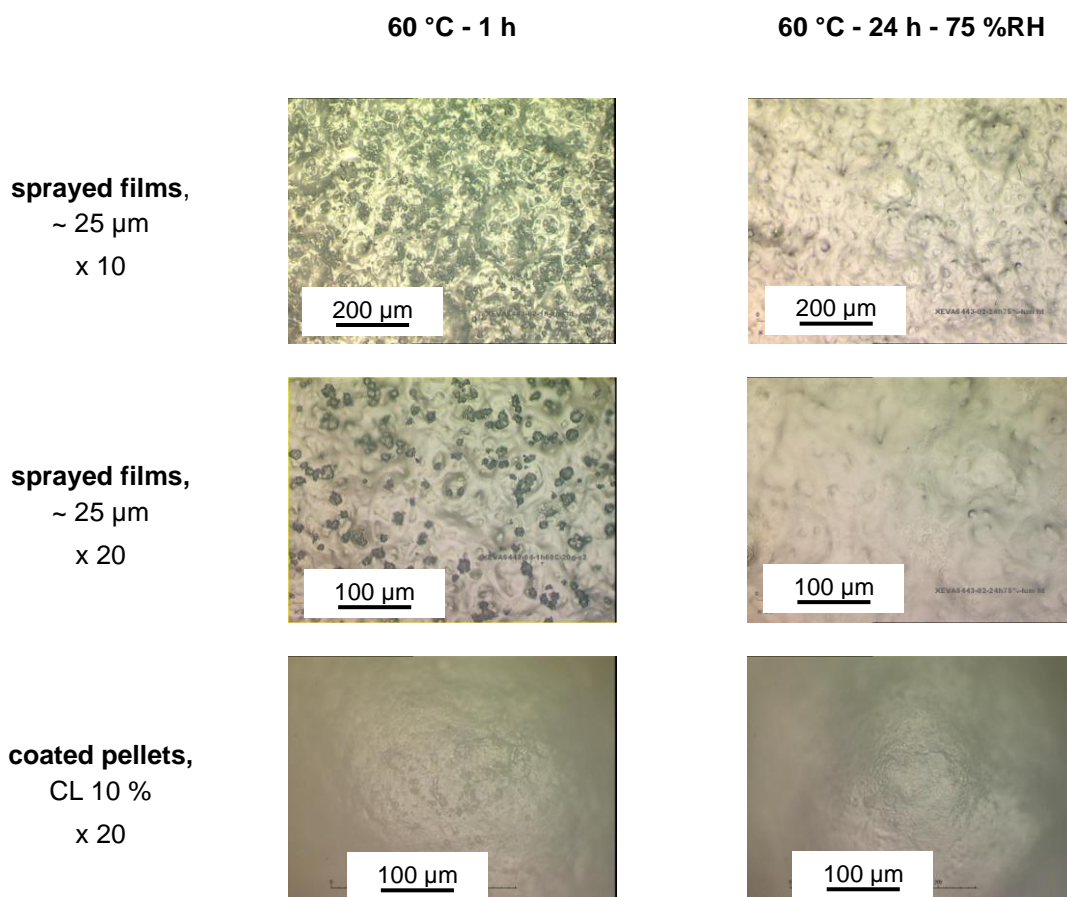
#### III.3.2.3. Analyse de la distribution chimique des films

L'observation de la surface des films libres d'enrobage est réalisée par microscopie optique et par microspectroscopie Raman. Les images de microscopie optique permettent d'observer une large surface (**Figure 44**) et les hétérogénéités éventuelles observées pourront être identifiées grâce à la microspectroscopie Raman. L'instrumentation du Raman est équipée du mode *Streamline* d'imagerie permettant l'analyse des hétérogénéités à l'échelle du micron (**Figure 45**). Pour cet essai, les films observés ont une épaisseur de l'ordre de 25 µm. Pour l'ensemble des échantillons observés, la morphologie de surface est identique quel que soit le type de plastifiant étudié. A titre d'exemple, les images présentées porteront sur le système d'enrobage à base d'Aquacoat® plastifié au Myvacet®, et ayant subi deux conditions de *curing* différentes : 60 °C – 1 h et 60 °C – 24 h – 75 %HR.

Les images de microscopie optique (**Figure 44**) révèlent des hétérogénéités sur toute la surface observée lorsque le film a subi un *curing* de 1 h à 60 °C : des éléments de couleur foncée sont visibles et discernables à l'objectif x 20 du microscope. Ces hétérogénéités sont également visibles, même si moins évidentes, lorsque l'observation porte sur la surface des microgranules enrobés. En revanche, lorsque la durée et l'humidité relative du *curing* augmentent, la surface observée devient plus homogène :



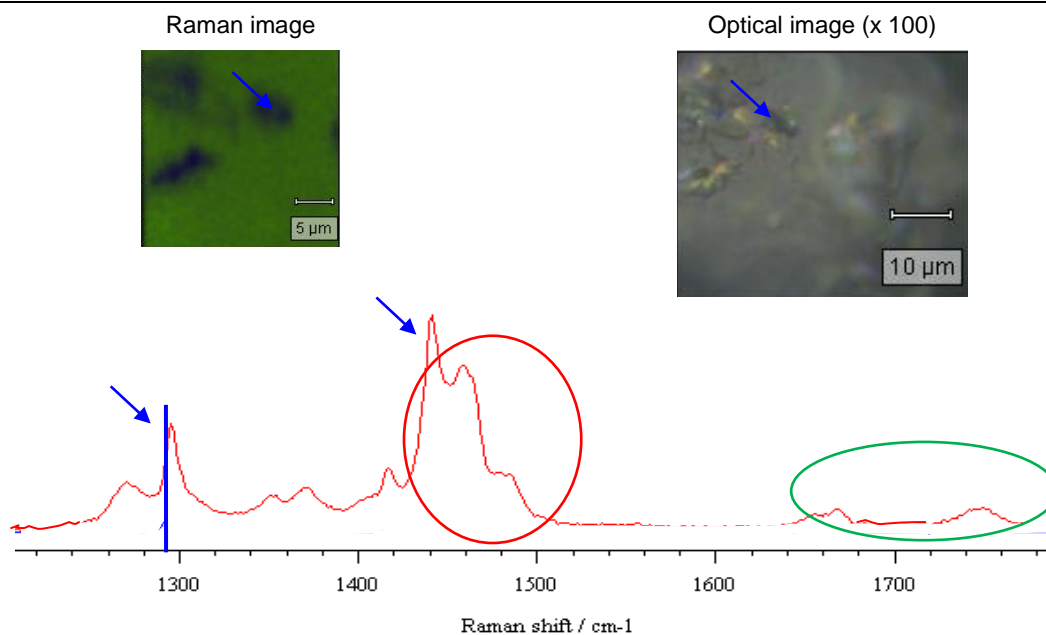
les mêmes éléments noirs sont absents. Le *curing* de 24 h à 60 °C et 75 %RH a permis une amélioration de l'homogénéité du film.



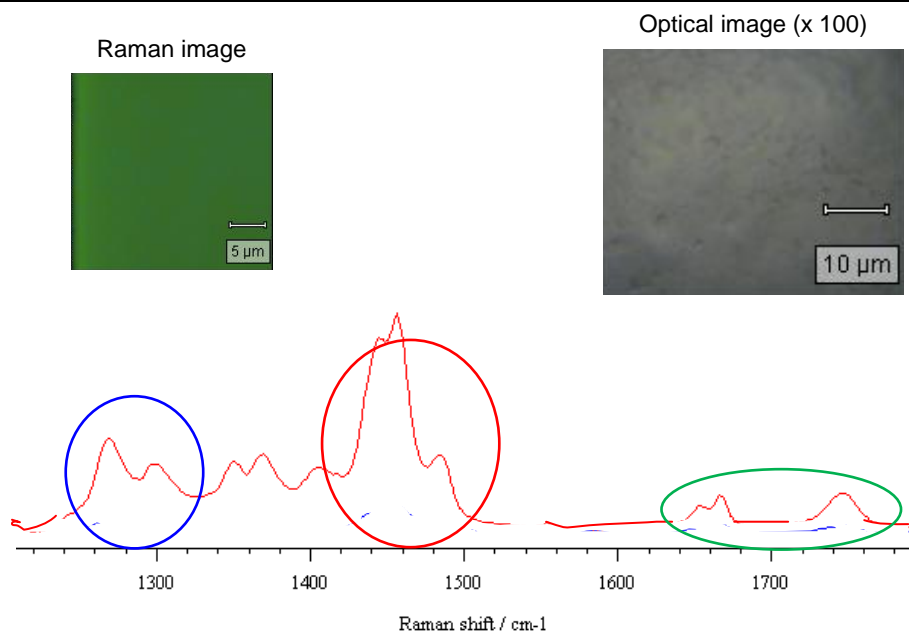
**Figure 44 :** Images de microscopie optique de la surface libre de films libres pulvérisés à base d'Aquacoat®/Myvacet®. Les caractéristiques des surfaces observées sont indiquées sur la figure.

La technique de microspectroscopie Raman permet d'obtenir des informations intéressantes à propos de la distribution des constituants du film en surface en fonction des conditions de *curing*. Les images obtenues par Raman sont présentées sur la **Figure 45** : la figure révèle clairement des modifications structurales pendant le *curing*.

## a) 60 °C - 1 h



## b) 60 °C - 24 h - 75 %RH



-On spectrum: in blue: peak or area feature of cetyl alcohol; in green: peak or area feature of plasticizer (Myvacet®); in red: peak or area feature of ethylcellulose

-On Raman images: in green: homogeneous blend of ethylcellulose in red, cetyl alcohol in blue and plasticizer in green

**Figure 45 :** Images et spectres Raman obtenus par traitement en DCLS de films libres pulvérisés d'Aquacoat®/Myvacet® ayant subi un *curing* de (a) 1 h à 60 °C et de (b) 24 h à 60 °C et 75 %RH. Les caractéristiques/légendes sont directement signalées sur la figure.

Après un *curing* de 1 h à 60 °C, les éléments noirs observés en microscopie optique sont identifiés en Raman comme correspondants à une mauvaise répartition de l'alcool cétylique, un stabilisant présent dans la dispersion commerciale d'Aquacoat®. Le pic correspondant à la position 1300 cm<sup>-1</sup> du spectre de la **Figure 45-a** signe la présence de la forme cristalline de l'alcool cétylique. Comme Schmid et al. (106) l'ont montré dans une précédente étude, l'alcool cétylique se trouve sous forme cristalline lorsqu'il est sous sa forme solide pure alors qu'il est présent dans la dispersion d'Aquacoat® séchée sous forme amorphe (détermination par diffraction des rayons X). La structure cristalline de ce stabilisant disparaît au cours du procédé de fabrication de l'Aquacoat®. Les analyses en microscopie Raman montrent que, dans le cas de films ayant subi un *curing* de 1 h à 60 °C, l'alcool cétylique aggloméré est sous forme cristalline. L'état de non équilibre du film d'enrobage à base d'Aquacoat® plastifié ayant subi un *curing* de 1 h à 60 °C peut être expliqué par la présence de plages d'alcool cétylique cristallin.

Après un *curing* de 24 h à 60 °C et 75 %HR, l'alcool cétylique est sous sa forme amorphe (**Figure 45-b**) avec une répartition homogène dans le film. Le film atteint son état d'équilibre.

Les mêmes observations ont été réalisées sur des films d'Aquacoat® plastifié par le TEC et le même type d'images sont obtenues (données non présentées ici), et les mêmes conclusions sont tirées. Le type de plastifiant n'influe donc pas sur la formation du film lorsque le *curing* approprié est appliqué.

Cette analyse de la distribution chimique des constituants du film d'enrobage a également été réalisée sur des films plus épais de l'ordre de 65 µm, épaisseur qui est retenue dans les essais de cinétiques de prise en eau et de perte en masse (cf. III.3.2.2) et dans les essais de propriétés mécaniques de film décrits dans le paragraphe III.3.2.5. Les résultats obtenus montrent que les conclusions sont identiques pour les deux épaisseurs de films (images non montrées). Cependant pour les films pulvérisés d'Aquacoat® plastifié, les films plus épais (supérieurs à 80 µm) ont révélé une hétérogénéité similaire aux films fins de 25 µm ayant subi un *curing* de 1 h à 60 °C. Cette hétérogénéité n'est pas limitée par un *curing* plus drastique de 24 h à 60 °C et 75 %HR. Les défauts sont visibles également à l'œil : les films de 80 µm ou plus ayant subi un *curing* drastique sont opaques tandis que les films d'épaisseur inférieure à 75 µm sont transparents

lorsque le *curing* drastique de 24 h à 60 °C et 75 %HR est appliqué. Une attention particulière doit être systématiquement portée sur le système modèle retenu : la standardisation du mode de fabrication et du mode d'analyse est un élément clé dans l'étude de système modèle.

Pour confirmer ces différences observées en fonction du type de *curing* appliqué, des analyses thermiques et de propriétés mécaniques sur films secs et/ou hydratés (par exposition au milieu HCl 0,1 N de libération du principe actif) sont menées.

#### III.3.2.4. Analyse des propriétés thermiques des films pulvérisés

Le **Tableau 15** présente les transitions vitreuses endothermiques des différents systèmes polymères étudiés. Les essais portent sur des films pulvérisés de l'ordre de 65 µm d'épaisseur, à base d'Aquacoat® plastifié par le TEC ou le Myvacet® et ayant subi un *curing* de 60 °C – 1 h ou 60 °C – 24 h – 75 %HR.

**Tableau 15 :** Températures des transitions vitreuses endothermiques des différents systèmes polymères. Les caractéristiques/légendes sont indiquées dans le tableau.

<b>Aquacoat®/TEC sprayed free films</b>			
<b>Curing conditions</b>	<b>Minimal onset temperature, °C</b>	<b>Inflection point, °C</b>	<b>Maximal end temperature, °C</b>
60 °C – 1 h	34	36 (2)	39
60 °C – 24 h – 75 %RH	50	53 (1)	55
<b>Aquacoat®/Myvacet® sprayed free films</b>			
<b>Curing conditions</b>	<b>Minimal onset temperature</b>	<b>Inflection point</b>	<b>Maximal end temperature</b>
60 °C – 1 h	30	33 (1)	36
60 °C – 24 h – 75 %RH	49	52 (0)	53

S.D. in parentheses: n = 3-4.

Quel que soit le type de plastifiant étudié, l'analyse thermique révèle que les transitions vitreuses endothermiques ne sont pas différentes d'un système polymère à l'autre, pour une condition de *curing* donnée. Pour un *curing* de 1 h à 60 °C, la température de transition vitreuse (T<sub>g</sub>) définie comme le point d'inflexion de la transition vitreuse est de l'ordre de 35 °C. Pour un *curing* de 24 h à 60 °C et 75 %HR, la

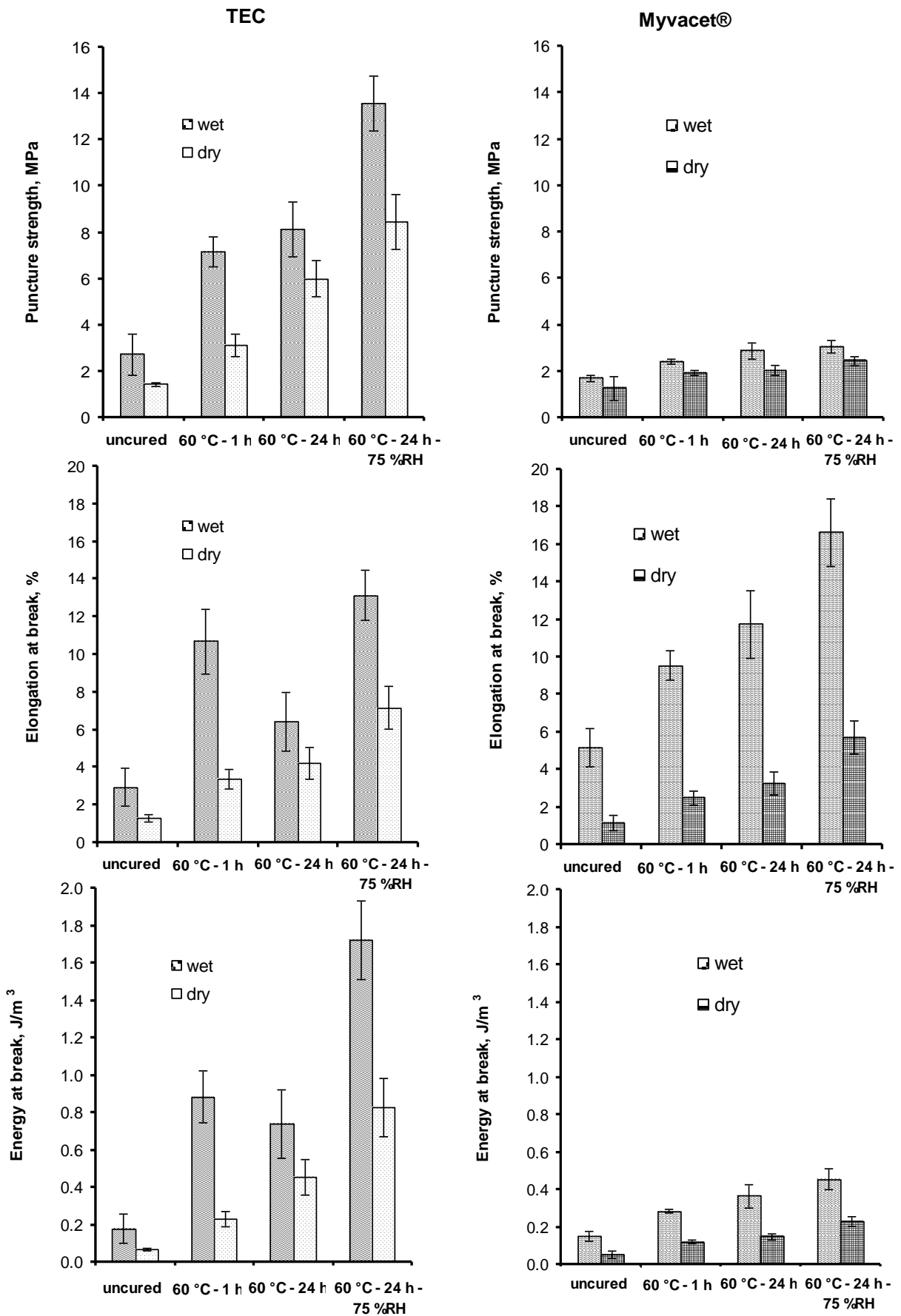
T<sub>g</sub> est de l'ordre de 50 °C (**Tableau 15**). Ces valeurs montrent un abaissement de la T<sub>g</sub> de la dispersion aqueuse d'éthylcellulose plastifiée par rapport à la même dispersion non plastifiée (T<sub>g</sub> de l'ordre de 90 °C, (36)). La littérature reporte des valeurs du même ordre de grandeur (30 °C à 45 °C) pour la même dispersion plastifiée par le TEC ou le Myvacet® ajouté dans les mêmes proportions (36)(60), mais elle ne reporte pas de différence entre les différentes conditions de *curing*, peut-être parce que les études portaient jusqu'à présent sur des films coulés d'Aquacoat® plastifié qui ne représentent pas suffisamment bien les différences de condition de *curing*. Par exemple, selon le fabricant FMC, la température de transition vitreuse de films d'Aquacoat® plastifié par 24 % (m/m) de TEC ou de Myvacet® sont de 32-33 °C et 44-45 °C, respectivement. Les différences de T<sub>g</sub> sont expliquées par le fait que le phénomène de transition vitreuse est une propriété thermodynamique non fondamentale comme peut l'être un point de fusion. La valeur est dépendante des conditions expérimentales de mesure mais aussi des conditions de vieillissement et de traitement du système polymère (107).

Dans notre cas, les différences de transitions constatées en fonction du *curing* sont cohérentes avec les observations effectuées précédemment en analyse de la distribution chimique par microspectroscopie Raman : quel que soit le type de plastifiant, les hétérogénéités du film sont observées en fonction du *curing* (meilleure homogénéité après une exposition au *curing* de 24 h à 60 °C et 75 %HR). Dans ce cas, une meilleure homogénéité se traduit par une valeur de température de transition vitreuse plus élevée. Ce phénomène s'explique par une meilleure cohésion de la structure interne du film polymère (107) : la T<sub>g</sub> résultante d'un film ayant subi un *curing* optimal de 24 h à 60 °C et 75 %HR est augmentée par rapport à celle d'un même film polymère ayant subi un *curing* insuffisant de 1 h à 60 °C.

#### III.3.2.5. Analyse des propriétés mécaniques des films pulvérisés

Les propriétés mécaniques (résistance à la perforation, allongement à la rupture et énergie requise pour perforer le film) des films libres d'Aquacoat®/TEC ou d'Aquacoat®/Myvacet®, à l'état sec ou hydraté, sont présentées sur la **Figure 46**. Les films analysés ont une épaisseur de l'ordre de 65 µm pour une question pratique de meilleure maniabilité du film. Les conditions de *curing* étudiées sont : 60 °C pendant

1 h, 60 °C pendant 24 h, 60 °C et 75 %HR pendant 24 h, ainsi que la condition en absence de *curing* (conditions ambiantes de température et d'humidité relative). Les films hydratés sont obtenus après 90 min d'exposition au milieu de dissolution HCl 0,1 N, durée qui correspond à une prise en eau maximale pour ces films (cf. **Figure 43-a**)



**Figure 46 :** Propriétés mécaniques de films libres secs et hydratés d'Aquacoat®/TEC et d'Aquacoat®/Myvacet® (paramètres étudiés et conditions de *curing* comme indiqué sur la figure).

Les résultats révèlent des différences en fonction des conditions de *curing*. Quels que soient le type de plastifiant étudié et l'état sec ou hydraté du film, les paramètres étudiés ont des valeurs qui augmentent quand les conditions de *curing* augmentent en température, durée et humidité relative : pour les films secs et quel que soit le type de plastifiant considéré, si la comparaison porte sur les films n'ayant pas subi de *curing* (conditions ambiantes en température et humidité relative) et les films ayant subi une condition de *curing* quelconque, les différences sont statistiquement significatives (au moins à  $p < 0,01$ ), quelle que soit la propriété mécanique étudiée. Pour les films à l'état hydraté, la même observation est faite : quel que soit le type de plastifiant, les différences sont significatives à  $p < 0,001$  pour tous les paramètres étudiés entre la condition sans *curing* et les autres conditions. Cette amélioration des propriétés mécaniques peut être attribuée à une meilleure coalescence des particules de polymère au cours du *curing* (**Figure 46**), tout comme c'était le cas lors de l'étude de l'évolution des profils de dissolution en fonction du *curing* sur microgranules enrobés (cf. partie III.1.2). L'augmentation de température augmente la mobilité des chaînes de polymère et l'augmentation de l'humidité relative favorise les forces capillaires.

En outre, quelle que soit la condition de *curing*, les propriétés mécaniques des films d'Aquacoat® à l'état sec et hydraté sont fortement affectées par le type de plastifiant utilisé (soluble vs. insoluble). Ces différences sont expliquées par des différences au niveau de l'efficacité du plastifiant. La plastification contribue à diminuer les forces intermoléculaires entre les chaînes de polymère, diminuant ainsi la température de transition vitreuse ( $T_g$ ) et la résistance à la rupture des films polymères (76). La comparaison des propriétés mécaniques des colonnes de gauche et de droite (TEC et Myvacet® sont utilisés comme plastifiant, respectivement) de la **Figure 46** montre que les propriétés mécaniques sont moins favorables dans le cas des films plastifiés par le Myvacet® : ce plastifiant hydrophobe est un plastifiant plus efficace pour l'éthylcellulose que le TEC, plastifiant soluble dans l'eau. Cette observation est logique par rapport aux résultats des cinétiques de perte en masse : la fuite du plastifiant n'est observée que dans le cas du TEC, plastifiant soluble dans l'eau, et ce, quel que soit le type de film modèle étudié (coulé vs. pulvérisé, cf. respectivement **Figure 29-b** et **Figure 43-b**). La permanence du plastifiant est souvent retenue comme critère de sélection de plastifiant pour un polymère donné (48).



Pour les films d'Aquacoat®/TEC, si la comparaison porte sur les éprouvettes de film ayant subi un *curing* de 1 h vs. 24 h à 60 °C, les résultats révèlent que l'impact de la durée du *curing* sur l'évolution des propriétés mécaniques des films n'est pas toujours statistiquement significatif. La comparaison porte surtout sur les valeurs de résistance et d'énergie à la rupture pour lesquels les calculs sont normalisés à l'épaisseur. Pour les films secs, la différence de propriétés mécaniques entre la condition de *curing* de 1 h vs. 24 h à 60 °C est significative ( $p < 0,01$ ) : le film est mieux formé lorsque la durée du *curing* augmente. En revanche, cette même comparaison pour les mêmes films à l'état hydraté indique une différence statistiquement non significative jusqu'à  $p < 0,1$  (**Figure 46**, colonne de gauche). Ce phénomène est en relation avec les cinétiques de libération obtenues avec ce même système d'enrobage : les profils de dissolution sont similaires entre la condition de *curing* de 1 h et 24 h à 60 °C, et ce, quel que soit le taux d'enrobage (cf. **Figure 24**,  $f_2= 61$  à 69). Mais cette condition de 24 h à 60 °C n'est pas suffisante pour obtenir un profil stable dans le temps (cf. III.1.4), le profil stable étant obtenu pour la condition de *curing* à 60 °C et 75 %HR pendant 24 h.

Si la comparaison porte sur les éprouvettes de film d'Aquacoat®/TEC ayant subi un *curing* de 24 h à 60 °C dans les conditions ambiantes d'humidité relative ( $< 22$  %HR lorsque l'étuve est maintenue à 60 °C) vs. 24 h à 60 °C et 75 %HR, les propriétés mécaniques de ces films à l'état sec ou hydraté révèlent que l'eau présente dans l'enceinte climatique lors du *curing* contribue à améliorer les propriétés mécaniques du film (différence significative, au moins à  $p < 0,01$ ). L'eau favorise les forces capillaires. Ce phénomène vient corroborer les profils de dissolution des microgranules enrobés et ayant subi un *curing* dans les mêmes conditions : les profils de dissolution des produits ayant subi un *curing* à 60 °C pendant 24 h avec ou sans humidité relative forcée (75 %HR) sont différents (cf. **Figure 24**,  $f_2= 19$  à 47).

La comparaison des propriétés mécaniques de ces mêmes films entre l'état sec et l'état hydraté montre que les propriétés des films hydratés sont systématiquement améliorées lorsque les films ont été préalablement exposés au milieu aqueux de dissolution (pendant 90 min avant leur analyse en propriété mécanique). Ces résultats indiquent que l'eau possède un pouvoir plastifiant non négligeable : en effet, les films ayant subi un *curing* de 1 h à 60 °C ont perdu près de 15 % de leur masse correspondant en grande partie à la fuite du plastifiant TEC soluble dans l'eau (cf. **Figure 43-b**), mais

les propriétés mécaniques sont malgré tout améliorées lorsque les films sont hydratés (**Figure 46**).

L'étude des films libres obtenus par pulvérisation révèle que la structure interne de ce modèle est plus proche de celle des films de même composition sur microgranules enrobés que les films coulés. Les résultats de l'étude menée par Bodmeier et Paeratakul (76) appuient la présente conclusion : ils avaient montré sur les films libres coulés à base d'Aquacoat®/TEC que la durée et la température de séchage de ces films (contenant 20 ou 30 % en TEC) n'avaient que peu d'effet sur les propriétés mécaniques des films. Par exemple, ils avaient constaté une légère augmentation de la résistance à la rupture (de l'ordre de 0,20 à 0,30 MPa pour une augmentation de température de séchage de 40 °C à 60 °C pendant 24 h de films à l'état sec) et un allongement relatif à la rupture ne dépassant pas les 1 % (films secs ou hydratés). Dans la présente étude, l'augmentation de la température de *curing* (*uncured* vs. 60 °C pendant 1 h) conduit à une multiplication par plus de deux de la résistance à la rupture (de 1,40 à 3,10 MPa pour des films secs) et un allongement relatif du film de plus de 4 fois supérieure pour les mêmes conditions comparées de films hydratés. Ces mêmes auteurs avaient également montré que la fuite du TEC dans le cas des films préalablement hydratés conduisait à une altération de leurs propriétés mécaniques par rapport aux mêmes films étudiés à l'état sec. Par contre, dans la présente étude, les propriétés mécaniques des films pulvérisés hydratés sont améliorées par rapport aux mêmes films à l'état sec. De plus, les propriétés mécaniques des films d'Aquacoat® plastifiés par divers types de plastifiant ne présentaient pas de différence, tandis que dans la présente étude, les propriétés mécaniques sont clairement différentes comme discuté plus haut. Même si cette étude porte sur des films coulés d'épaisseur très différente de la présente étude sur des films pulvérisés (de l'ordre de 350 µm vs. 65 µm, respectivement), cette comparaison confirme que le film libre pulvérisé est constitué différemment du film coulé.

Pour les films d'Aquacoat®/Myvacet®, un comportement plus complexe est observé.

- Si la comparaison porte sur les films n'ayant pas subi de *curing* (conditions ambiantes en température et humidité relative) et les films

ayant subi une condition de *curing* quelconque, les différences de propriété mécanique sont statistiquement significatives (au moins à  $p < 0,01$ ), quel que soit l'état du film étudié (sec ou hydraté) avec une amélioration des propriétés mécaniques lorsque les conditions de *curing* sont plus drastiques.

- Si la comparaison porte sur les films ayant subi un *curing* à 60 °C pendant 1 h et 24 h, ou ceux ayant subi un *curing* à 60 °C pendant 24 h avec et sans humidité relative forcée de 75 %HR, le comportement est plus complexe : de manière générale, les paramètres étudiés ont des valeurs qui augmentent quand les conditions de *curing* augmentent en température, durée et humidité relative, mais les différences observées sont parfois non significatives statistiquement. Les différences ne sont pas significatives pour le paramètre de résistance à la perforation jusqu'à  $p < 0,1$  et les différences sont significatives au moins à  $p < 0,05$  pour l'énergie requise pour perforer le film, aussi bien à l'état sec qu'à l'état hydraté du film étudié.

Cette complexité du comportement des films libres se retrouve dans le comportement complexe observé sur microgranules enrobés. Les hypothèses émises pour expliquer ce phénomène complexe sont la compétition entre la formation du film et la possible migration du principe actif au cours du *curing* (cf. partie III.1.2, **Figure 25**).

Pour éviter toute interprétation erronée et pour s'assurer que les résultats ne dépendent pas de la façon de réaliser le test en condition hydratée, un essai de comparaison pour lequel les films pulvérisés hydratés sont analysés de deux manières est réalisé : soit en immersion dans un milieu de dissolution HCl 0,1 N chauffé au préalable à 37 °C, soit en condition hydratée par exposition du film au même milieu pendant 90 min en éliminant au préalable l'excès d'eau en surface par du papier absorbant. Les résultats montrent que quelle que soit la condition de *curing* étudiée, l'énergie requise pour rompre le film et la résistance à la rupture ne sont pas significativement différentes (jusqu'à  $p < 0,1$ ) entre les deux façons de procéder (données non montrées). Ainsi, le comportement complexe ne peut pas être expliqué par

la manière de réaliser le test sur films hydratés, comme c'était déjà le cas pour les films de Kollicoat®/TEC.

Une forme pharmaceutique n'est jamais constituée d'un film seul mais aussi de différents ingrédients (principe actif et excipients de montage) qui ont chacun un rôle bien défini (par exemple, aide à la faisabilité ou à la biodisponibilité). Pour essayer de mieux comprendre le comportement d'un film d'Aquacoat®/Myvacet® par l'étude des propriétés mécaniques, les films libres d'enrobage sont préparés par pulvérisation de la dispersion aqueuse d'éthylcellulose plastifiée sur une couche de montage en principe actif de même composition que la couche de montage présente sur microgranules. Cette couche de montage, pulvérisée en une fine couche sur la surface téflonnée juste avant de déposer la couche d'enrobage, permet d'étudier les performances du film d'enrobage dans les conditions encore plus proches de la forme pharmaceutique finale. Le film analysé comporte ainsi une couche de montage similaire à un microgranule enrobé. Les résultats montrent que les effets des conditions de *curing* sur le comportement des films pulvérisés d'Aquacoat®/Myvacet®/PA sont les mêmes que si le film ne comportait pas de couche de montage : de manière générale, si la comparaison porte sur les films n'ayant pas subi de *curing* (conditions ambiantes en température et humidité relative) et les films ayant subi une condition de *curing* quelconque, les différences de propriétés mécaniques sont statistiquement significatives (au moins à  $p < 0,01$ ), quel que soit l'état sec ou hydraté du film étudié (données non montrées) et les propriétés mécaniques sont améliorées lorsque le système subit un *curing*. Pour une condition de *curing* donnée, la présence de la couche de montage altère les propriétés mécaniques du film par rapport aux valeurs mesurées sur films sans couche de PA : par exemple, pour la condition de *curing* de 24 h à 60 °C et 75 %HR, l'énergie requise pour perforer le film à l'état sec est deux fois moins importante lorsque le film comporte une couche de montage que lorsque le film d'enrobage est seul (0,11 vs. 0,23 J/m<sup>3</sup>, respectivement). Cet affaiblissement des propriétés mécaniques des films pourrait être dû aux constituants de la couche de montage qui se dissolvent au moment de la pulvérisation de la couche d'enrobage. Les résultats montrent que l'étude sur les films comportant une couche de PA ne permet pas d'expliquer le comportement complexe des films d'Aquacoat®/Myvacet®. La présence de la couche de montage ne présente pas d'intérêt supplémentaire par rapport à l'étude du film seul.

Pour compléter la compréhension de ce comportement complexe lorsque l'éthylcellulose est plastifiée par un plastifiant insoluble dans l'eau tel que le Myvacet®, il faudrait compléter les essais par des études complémentaires telles que la perméabilité des films à un principe actif (PA) donné ou la quantification du PA dans la couche d'enrobage en fonction des conditions de *curing*.

Dans la présente étude, nous allons tenter de vérifier l'hypothèse de la possible migration du principe actif à travers la couche d'enrobage grâce à l'identification et la quantification de la proportion en principe actif dans la couche d'enrobage de films libres ou de microgranules montés et enrobés, et ce, grâce à la microspectroscopie Raman (cf. le paragraphe III.3.3).

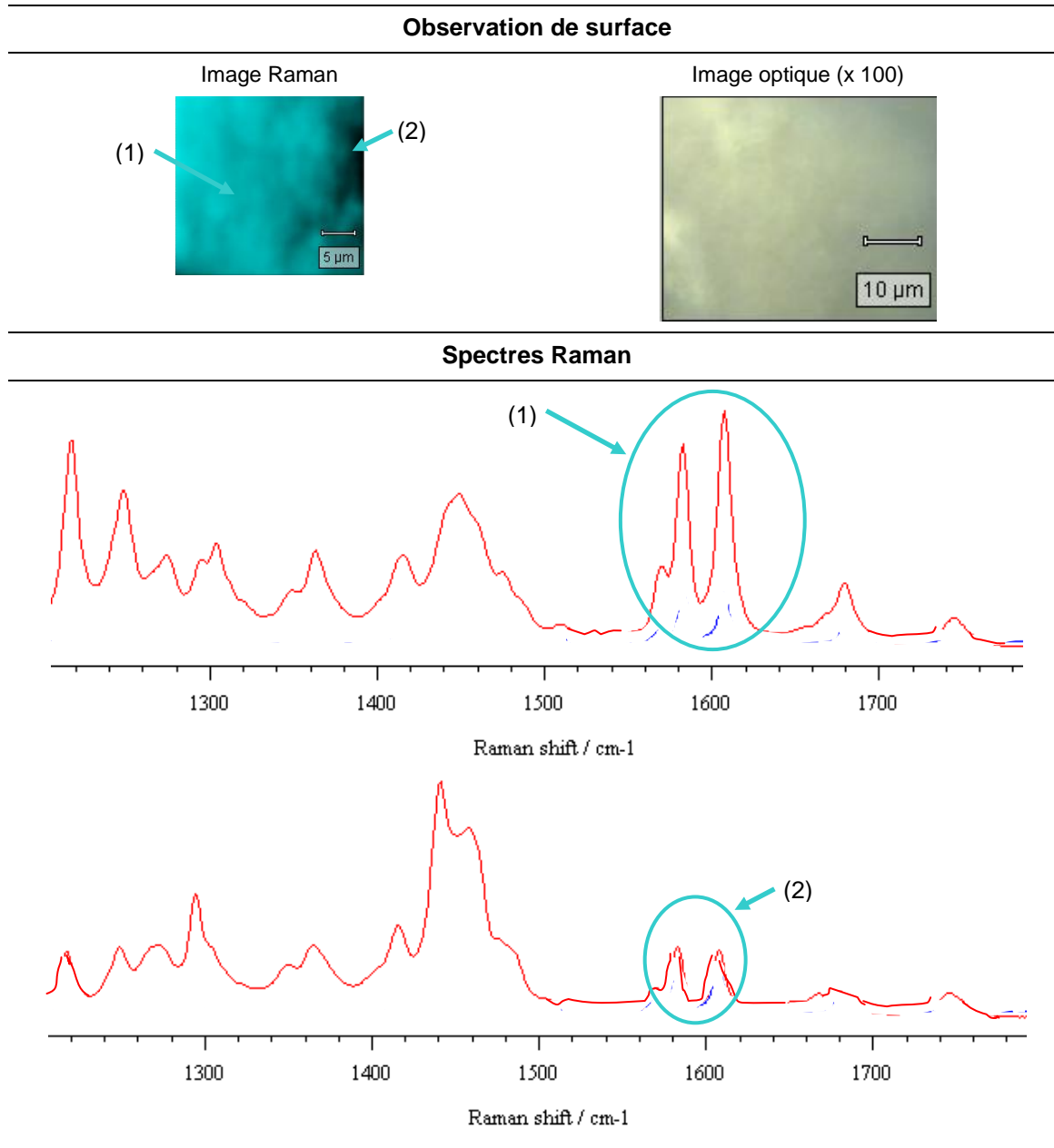
### III.3.3. Hypothèse de la migration du principe actif

#### III.3.3.1. Identification du principe actif en surface de microgranules enrobés et de films libres

Les résultats des essais en microspectroscopie Raman de films libres pulvérisés comportant une couche de montage en principe actif (PA) ou de microgranules montés d'une couche de PA et enrobés d'un film d'enrobage de même composition sont présentés dans ce paragraphe. Les surfaces analysées concernent les films d'enrobage correspondant à une épaisseur équivalente à 25 µm et les microgranules enrobés à un taux d'enrobage de 10 %. Les deux conditions de *curing* étudiées sont : 60 °C pendant 1 h et 60 °C/75 %HR pendant 24 h. La microspectroscopie Raman permet l'identification des espèces en présence, et notamment l'identification du chlorhydrate de diltiazem qui possède deux pics caractéristiques vers 1600 cm<sup>-1</sup> (**Figure 22**).

Les observations de films comportant une couche de principe actif montrent la présence de chlorhydrate de diltiazem, que ce soit sur les surfaces de films libres ou de microgranules enrobés, et ce, quels que soient le plastifiant utilisé dans la dispersion d'enrobage et la condition de *curing* étudiée. A titre d'exemple, la **Figure 47** présente les images Raman et optique de la surface de film libre d'Aquacoat®/Myvacet®. La couleur bleu turquoise correspond à la présence de principe actif en surface. L'absence de couleur indique également la présence du PA, mais dans une quantité moindre,

comme l'intensité des pics le confirme sur le spectre (2) par rapport au spectre (1) (**Figure 47**). Le principe actif présente une certaine affinité pour la couche d'enrobage (30). La migration du principe actif à travers la couche d'enrobage est donc possible. Dans la présente analyse, il n'est pas possible de quantifier la présence de PA en surface et donc il n'est pas possible de caractériser une différence de comportement entre le type de plastifiant utilisé.



-in turquoise blue: peak or area feature of hydrochloride diltiazem

**Figure 47** : Observation de la surface d'enrobage de film libre pulvérisé d'Aquacoat®/Myvacet® comportant une couche de montage en dessous de celui-ci. Les caractéristiques/légendes sont signalées sur la figure.

Pour vérifier si la nature du plastifiant favorise ou non la migration du principe actif à travers la couche d'enrobage, le mode de préparation des films libres comportant une couche de principe actif est légèrement modifié. Il s'agit de préparer une couche de principe actif séparément du film libre d'enrobage. L'idée est de mettre en contact ces

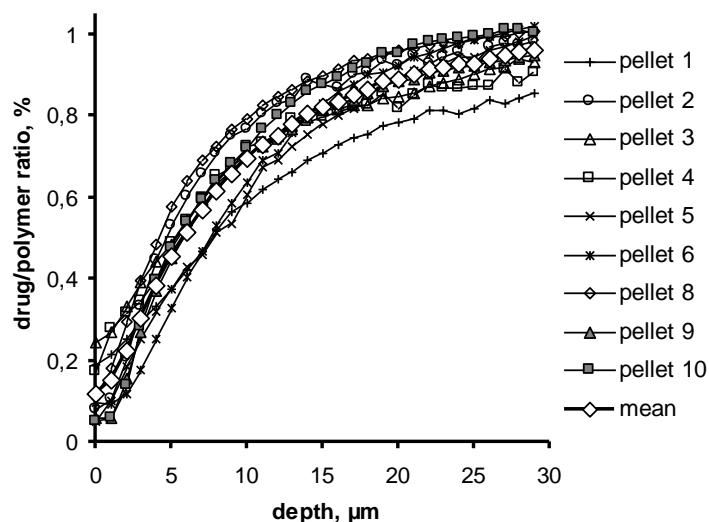
deux couches uniquement lors de la mise en *curing*. En effet, lors de la pulvérisation de la dispersion d'enrobage, il est possible que le PA soluble dans l'eau se dissolve lors de la pulvérisation de la dispersion aqueuse d'éthylcellulose, raison pour laquelle le principe actif est systématiquement présent en surface. Le mode de préparation des films libres comportant une couche de montage de manière non successive permet de savoir si le *curing* favorise ou non la migration du PA, et s'il y a une différence de comportement entre le type de plastifiant utilisé avec l'éthylcellulose. Les résultats (images et spectres non montrés) obtenus indiquent la présence de principe actif en surface des films, quels que soient la condition de *curing* et le type de plastifiant. Le *curing* favorise donc la migration du principe actif dès 1 h à 60 °C. Cependant, contrairement à ce que laisserait croire l'évolution des profils de dissolution des produits enrobés (cf. III.1.2), la présence de plastifiant hydrophobe type Myvacet®, ne semble pas favoriser la migration du PA par rapport à un plastifiant hydrophile, type TEC.

Les observations de surface des microgranules enrobés ou de films libres ne permettent pas de quantifier l'importante migration du PA à travers la couche d'enrobage. Ainsi, une étude sur la quantification de la proportion en PA dans la couche d'enrobage directement sur microgranules enrobés est envisagée.

#### III.3.3.2. Quantification de la proportion en PA dans la couche d'enrobage des microgranules

La **Figure 48** présente l'évolution de la proportion en chlorhydrate de diltiazem par rapport au polymère d'enrobage en fonction de la profondeur dans la couche d'enrobage des microgranules. Il s'agit d'un sondage en profondeur dans l'épaisseur du film d'enrobage micromètre par micromètre grâce à la fonction *Depth profiling* du microspectromètre Raman.





**Figure 48 :** Profils de la proportion en chlorhydrate de diltiazem dans la couche d'enrobage de microgranules enrobés à l'Aquacoat® (plastifiant = Myvacet® ; taux d'enrobage = 10 % ; *curing* de 1 h à 60 °C, n = 10).

A titre d'exemple, la proportion en PA par rapport à l'éthylcellulose en fonction de la profondeur sondée est présentée sur la **Figure 48**, les courbes concernent dix microgranules enrobés à 10 % d'Aquacoat®/Myvacet® ayant subi un *curing* de 1 h à 60 °C. Les profils révèlent systématiquement la présence de principe actif en surface, comme c'était le cas précédemment lorsque l'étude portait sur l'identification du PA en surface des microgranules enrobés ou des films libres comportant une couche de montage. Cependant, l'étude n'a pas permis de révéler une différence de proportion en fonction du type de plastifiant utilisé dans la dispersion d'enrobage (données non montrées) : quels que soient le type de plastifiant et la condition de *curing*, les profils obtenus montrent une augmentation progressive de la proportion en PA par rapport au polymère lorsque la profondeur augmente jusqu'à atteindre la couche de montage soit 100 % de diltiazem HCl. L'épaisseur d'enrobage des microgranules enrobés à 10 % correspond bien à une épaisseur de l'ordre de 25  $\mu\text{m}$ , comme en témoigne les profils de concentration. Pour confirmer une éventuelle migration du PA dépendant de l'affinité du PA pour le type de plastifiant, des méthodes de quantification du PA dans la couche d'enrobage nécessitent encore d'être optimisées.

### **Conclusion et perspectives**

En conclusion, les résultats obtenus dans cette partie confirment le modèle « film pulvérisé » comme bon modèle pour prévoir le comportement des films d'enrobage sur formes pharmaceutiques.

La première hypothèse concernant l'amélioration de la formation du film par coalescence des particules de polymère sous l'effet de la température et de l'humidité relative (HR) du *curing* est confirmée par différentes analyses effectuées sur films libres pulvérisés. L'observation de surface par AFM de microgranules enrobés et, en parallèle, de films libres révèlent une diminution de la rugosité de surface lorsque le *curing* drastique de 24 h à 60 °C et 75 %HR est appliqué (vs. *curing* de 1 h à 60 °C). Les analyses des films ayant subi un *curing* optimal en température et en humidité relative indiquent qu'un état d'équilibre est atteint pour le réseau polymérique, quel que soit le type de plastifiant étudié – TEC, hydrosoluble, ou Myvacet®, hydrophobe. Après un *curing* de 1 h à 60 °C, les films d'Aquacoat®/TEC ou d'Aquacoat®/Myvacet® présentent des hétérogénéités structurelles qui disparaissent après un *curing* de 24 h à 60 °C et 75 %HR. Des amas d'alcool cétylique sous forme cristalline - un stabilisant présent sous forme amorphe dans la dispersion d'Aquacoat® - sont identifiables sur les films plastifiés ayant subi un *curing* de 1 h à 60 °C, identifié comme non optimal par l'étude des microgranules enrobés ayant un profil de dissolution non stable. A ce *curing*, nous observons une moins bonne cohésion de la structure interne qui est confirmée par une température de transition vitreuse plus basse que les films ayant subi un *curing* de 24 h à 60 °C et 75 %HR, identifié comme optimal sur les microgranules enrobés ayant un profil de dissolution stable. De plus, de meilleures propriétés mécaniques sont observées pour les films d'enrobage ayant subi le *curing* drastique de 24 h à 60 °C et 75 %HR, et ce, quel que soit le type de plastifiant considéré.

La deuxième hypothèse – effet de la migration du principe actif à travers la couche d'enrobage – est révélée par deux procédés de caractérisation : la présence de principe actif en surface des films libres ayant été mis en contact avec une couche de principe actif au moment du *curing*, et l'augmentation progressive de la proportion en principe actif par rapport au polymère lorsque la profondeur sur microgranules enrobés augmente jusqu'à atteindre la couche de montage. Cependant, ces essais n'ont pas permis de montrer d'affinité différente du principe actif pour la couche d'enrobage en

fonction du type de plastifiant utilisé comme l'étude sur les microgranules enrobés le suggérait. Pour cela, des méthodes de quantification du principe actif dans la couche d'enrobage nécessitent encore d'être optimisées.

La caractérisation des propriétés thermiques, mécaniques et physico-chimiques de films libres est intéressante : elle permet une meilleure compréhension de la structure interne des films d'enrobage. Par ailleurs, une attention particulière doit être systématiquement portée sur le système modèle retenu : la standardisation du mode de fabrication et du mode d'analyse est un élément clé dans l'étude de système modèle.

### **III.4. Influence de la présence d'éthanol dans le milieu de dissolution de différents systèmes polymères**

Publication 4 (projet de publication) : *Effects of hydro-alcoholic media on stable aqueous film coatings.*

#### **Résumé**

La dernière partie du manuscrit est consacrée à l'étude de l'influence d'un milieu aqueux acido-alcoolique sur les films d'enrobage identifiés comme stable lors des précédentes études des différents systèmes polymères. Depuis l'alerte émise par la FDA en Juillet 2005 concernant l'effet « dose-dumping » de la Palladone® (Chlorhydrate d'hydromorphone, forme à libération prolongée à une prise par jour) dû à la consommation concomitante d'alcool et du médicament, de plus en plus de scientifiques (universitaires, industrie pharmaceutiques ou fournisseurs d'excipients) cherchent à développer des formes pharmaceutiques résistantes à l'alcool. Les autorités de santé internationales demandent aux développeurs de nouveaux médicaments de garantir autant que possible la stabilité des médicaments en présence d'alcool.

Le but de la présente étude est de vérifier le comportement des formules identifiées comme stables en présence d'éthanol et de mieux comprendre ce problème par l'étude des films libres. Le chlorhydrate de diltiazem est utilisé comme principe actif (PA) modèle. L'enrobage étudié est à base d'éthylcellulose ou de polyvinylacétate plastifié par le triéthylcitrate (TEC), le dibutyl sebacate (DBS), les monoglycérides acétylés ou les triglycérides à chaînes moyennes (MCTG). Les cinétiques de libération du PA réalisées en milieu aqueux acide (HCl 0,1 N) sont comparées à celles obtenues en milieu aqueux acido-alcoolique (HCl 0,1 N/EtOH, 80:20, v/v) sur les microgranules enrobés ayant subi un *curing* à 60 °C et 75 %HR pendant 24 h. Systématiquement une accélération de la cinétique de libération est observée (de l'ordre de 20 à 50 % selon le système polymère considéré). L'étude sur films libres montre une tendance identique : le gonflement des films est plus rapide dans un milieu en présence d'alcool (environ 10 à 15 % de plus qu'un milieu aqueux acide sans alcool), la résistance à la rupture des films est quasiment deux fois plus faible après exposition du film au milieu acido-alcoolique (vs. milieu acide seul). Les films sont déstabilisés par la présence d'alcool

dans le milieu environnant.

### **Objectifs de l'étude**

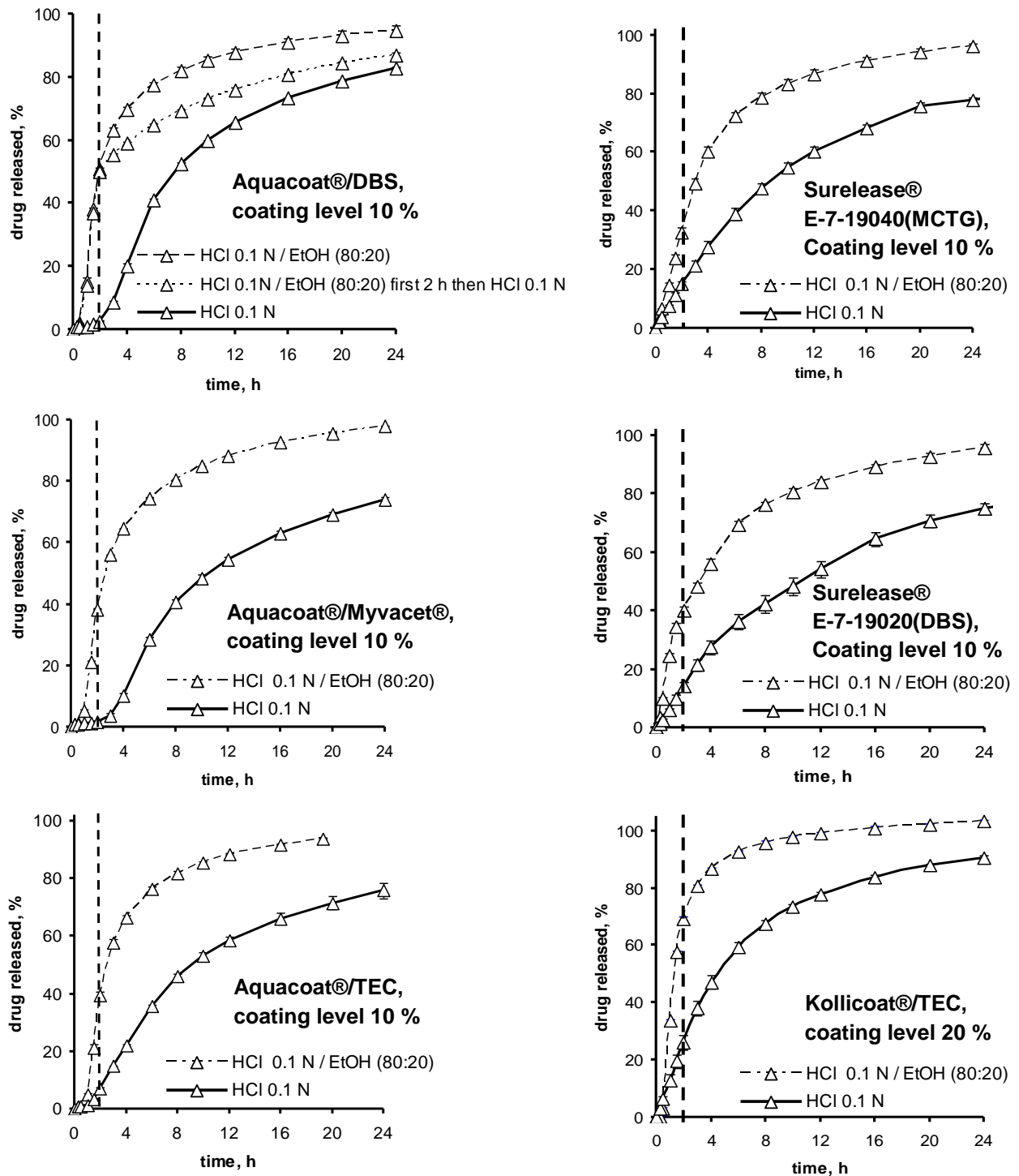
L'évaluation de la résistance à l'alcool de formes à libération prolongée est devenue depuis peu un critère important pour tous nouveaux produits développés, car ce point peut être un problème pour la sécurité des patients. Les principaux objectifs de cette partie sont de : (i) suivre les effets de la présence d'éthanol dans le milieu aqueux HCl 0,1 N sur les cinétiques de libération du chlorhydrate de diltiazem à partir de microgranules enrobés par un film de polymère insoluble (à base d'éthylcellulose ou de polyvinyl acétate) ; (ii) étudier les comportements mécanique et physico-chimique des films libres pulvérisés de composition identique aux films d'enrobage sur microgranules (cinétiques de prise en eau et de perte en masse, propriétés mécaniques après exposition des films au milieu acido-alcoolique) ; et (iii) analyser la distribution des différents constituants du film par microspectroscopie Raman.

### **Résultats et discussion**

#### **III.4.1. Effet de la présence d'éthanol dans le milieu de dissolution sur les cinétiques de libération des microgranules enrobés.**

La FDA (Food And Drug Administration) propose des conditions d'évaluation de la résistance à l'alcool (108)(109). Les tests de dissolution *in vitro* permettent de comparer les cinétiques obtenues dans le milieu HCl 0,1 N (représentatif du pH gastrique) avec les cinétiques obtenues dans le même milieu substitué à 5, 20 et 40 % (v/v) par de l'éthanol. Les pourcentages dissous en fonction du temps sont collectés toutes les 15 minutes sur un total de deux heures. D'après Walden et al. (59), le fait d'exposer *in vitro* une forme pharmaceutique à la concentration de 40 % en éthanol sur une période supérieure à 2 h est considérée comme représentative des conditions les plus extrêmes qui pourraient être rencontrées *in vivo*, cette concentration étant équivalente au fait de boire un tiers d'une bouteille de spiritueux dans une période d'approximativement 5 minutes.

Dans la présente étude, l'effet de l'éthanol sur la libération d'un actif modèle est évalué par des tests conformes à ces propositions. D'après les données de solubilité du diltiazem HCl (cf. **Tableau 7**), les cinétiques de dissolution observées dans les différents milieux ne sont pas dépendantes de la solubilité du PA : pour les formes multiparticulaires étudiées, une concentration intermédiaire de 20 % (v/v) en éthanol est retenue, ce qui équivaut à l'ingestion d'un tiers d'une bouteille de vin cuit dans une période d'approximativement 5 minutes, toujours d'après Walden et al. (59). La **Figure 49** montre les effets de la présence d'éthanol (20 %, v/v) dans le milieu de dissolution contenant une solution aqueuse d'acide chlorhydrique à 0,1 N sur les cinétiques de libération de microgranules enrobés par différents polymères à des taux d'enrobage permettant l'obtention de formes à libération prolongée. Pour les enrobages à base d'éthylcellulose (Aquacoat® plastifié ou Surelease® pré-plastifié), le taux d'enrobage retenu est de 10 % ; et, pour les enrobages à base de polyvinyl acétate (Kollicoat® plastifié), le taux d'enrobage retenu est de 20 %. Les essais sont réalisés sur les produits ayant subi une condition de *curing* optimale de 24 h à 60 °C et 75 %HR, permettant l'obtention de profils stables en condition de stabilité accélérée (à 40 °C et 75 %HR pendant 1 à 6 mois, comme étudié dans les parties III.1 et III.2). L'influence de l'éthanol sur la libération *in vitro* du principe actif à partir de ces formes permet une première évaluation de ce que pourraient être les conséquences *in vivo* de l'ingestion concomitante d'alcool.



**Figure 49 :** Effet de la présence d'éthanol (EtOH) dans le milieu de libération HCl 0,1 N sur les cinétiques de dissolution du diltiazem HCl à partir des microgranules enrobés par 10 % ou 20 % de film polymère comme indiqué sur la figure (*curing* de 24 h à 60 °C et 75 %HR ; dispersions aqueuses de polymère = Aquacoat®, Surelease®, Kollicoat® ; plastifiants : TEC=triéthylcitrate, DBS=dibutyl sebacate, Myvacet®=monoglycérides acétylés, MCTG= triglycérides à chaînes moyennes).

Les profils de dissolution obtenus dans un mélange aqueux acide HCl 0,1 N avec 20 % d'éthanol absolu sont systématiquement plus rapides que ceux des mêmes produits obtenus en présence du même milieu de dissolution sans éthanol : les cinétiques de libération ne sont pas similaires avec des valeurs de  $f_2$  inférieures à 32. Aucun des systèmes étudiés n'est résistant à l'alcool. Par exemple, après 2 h d'exposition au milieu de libération des microgranules enrobés à l'Aquacoat®/DBS, la libération accélère jusqu'à atteindre près de 50 % de différence au temps 2 h entre la libération obtenue dans le milieu HCl 0,1 N seul et celle obtenue dans le mélange HCl 0,1 N/Ethanol absolu concentré à 20 %. Le **Tableau 16** récapitule l'écart existant entre les pourcentages de PA dissous à  $t=2$  h dans le milieu acide seul et le mélange acido-alcoolique.

**Tableau 16 :** Comparaison des pourcentages de PA libéré au temps  $t=2$  h entre les milieux HCl 0,1 N seul et HCl 0,1 N/EtOH 20 % des différents systèmes polymères étudiés (comme indiqué sur le tableau).

Type of aqueous dispersion	Plasticizer	% drug released at $t=2$ h in HCl 0.1 N	% drug released at $t=2$ h in HCl 0.1 N/EtOH (80:20)	Difference between the 2 media in % drug released at $t=2$ h
Aquacoat® ECD 30	DBS	3	51	48
	Myvacet®	2	38	36
	TEC	7	39	32
Surelease® E-7-19040	MCTG	15	33	18
Surelease® E-7-19020	DBS	14	40	26
Kollicoat® SR 30 D	TEC	26	70	44

with DBS=dibutyl sebacate ; Myvacet®=acetylated monoglycerides ; TEC=triethylcitrate ; MCTG=medium chain triglycerides

Cependant, quelle que soit la dispersion d'enrobage considérée, les cinétiques de libération conservent un profil retard lorsque les microgranules enrobés sont exposés à un milieu acido-éthanolique.

L'essai de libération du PA des microgranules enrobés à l'Aquacoat®/DBS



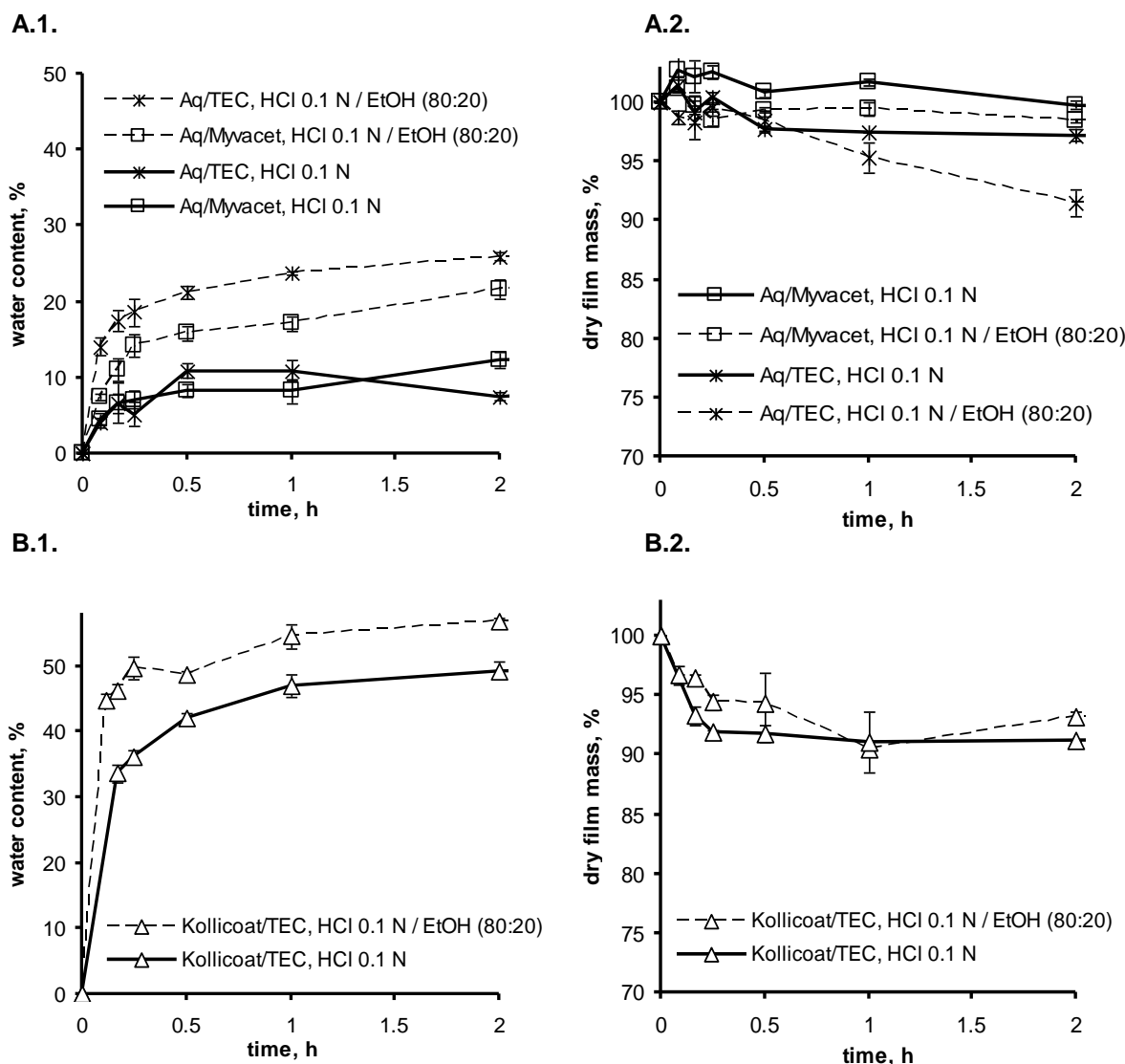
pendant 2 h d'exposition au milieu acido-alcoolique, puis changement du milieu de dissolution pour continuer l'analyse en milieu aqueux acide seul montre de nouveau un ralentissement de la cinétique de libération en milieu HCl 0,1 N seul (avec près de 10 % d'écart entre les deux milieux étudiés à  $t=10$  h, cf. **Figure 49**). Cette observation montre que le film d'enrobage ne semble pas détruit ni solubilisé en présence d'alcool dans le milieu de libération. Il est donc intéressant d'entreprendre des essais dans différents milieux (acide seul vs. acido-alcoolique) sur films libres pulvérisés de même composition afin de comprendre les mécanismes de libération sous-jacents.

#### **III.4.2. Effet de la présence d'éthanol dans le milieu de dissolution sur les films libres pulvérisés**

Les essais sur films libres portent d'une part sur une dispersion aqueuse d'éthylcellulose : l'Aquacoat® plastifié soit par le TEC, plastifiant hydrosoluble, soit par le Myvacet®, plastifiant hydrophobe. D'autre part, l'intérêt sera également porté sur la dispersion aqueuse de polyvinyl acétate, le Kollicoat® plastifié par le TEC. Les dispersions aqueuses plastifiées sont préparées dans les mêmes conditions que les microgranules enrobés. Les films libres étudiés sont obtenus par pulvérisation d'une quantité de dispersion plastifiée permettant d'atteindre une épaisseur équivalente à environ 65  $\mu\text{m}$ . La condition de *curing* appliquée est la même que celle retenue pour l'étude des microgranules enrobés, soit 60 °C et 75 %HR pendant 24 h.

##### III.4.2.1. Cinétiques de prise en eau/éthanol et de perte en masse des films libres d'enrobage

La **Figure 50** illustre les cinétiques de prise en eau et de perte en masse des films pulvérisés en fonction du milieu de libération (HCl 0,1 N avec ou sans éthanol à la concentration de 20 %, v/v) des différentes associations de système polymère (Aquacoat®/TEC, Aquacoat®/Myvacet® et Kollicoat®/TEC). Les films étudiés ont une épaisseur de l'ordre de 65  $\mu\text{m}$  et ont subi un *curing* à 60 °C et 75 %HR pendant 24 h.



**Figure 50 :** Cinétiques de (1) prise en eau/éthanol et de (2) perte en masse des films pulvérisés de différents systèmes polymères à base de (A) Aquacoat® et ou de (B) Kollicoat® (association polymère/plastifiant comme indiqué sur la figure avec Aq= Aquacoat® ; *curing* de 24 h à 60 °C et 75 %HR, épaisseur ~ 65 µm).

Les analyses de gonflement du film sont intéressantes pour évaluer la fuite des composants solubles dans le milieu de libération et apprécier leur cinétique de prise en liquide du milieu (eau et/ou éthanol). Les résultats sont une aide à l'interprétation de la perméabilité des films d'enrobage. Dans la présente étude, le but est d'expliquer et de prévoir les profils de dissolution des microgranules enrobés en fonction de la présence ou non d'éthanol au milieu de libération.

Quel que soit le type de système considéré – à base d'éthylcellulose ou de polyvinyl acétate – le gonflement des films dans un milieu contenant 20 % d'alcool atteint un plateau de 8 à 18 % de plus que le plateau obtenu en présence d'un milieu de

libération ne contenant d'alcool (au temps  $t=2$  h, les différences sont significatives dans chaque cas à  $p < 0,001$ ). Afin de s'assurer que les plateaux sont atteints pour chaque système polymère étudié, un point supplémentaire au temps  $t=4$  h pour les systèmes Aquacoat®/TEC et Aquacoat®/Myvacet® ou 6 h pour le système Kollicoat®/TEC a été réalisé dans chaque cas (prises en eau maximales à 28, 21 et 61 %, respectivement). Ces résultats sont logiques par rapport aux conclusions obtenues sur les microgranules enrobés d'un film de même composition : la libération du principe actif augmente lorsqu'elle a lieu dans un milieu acido-alcoolique.

Les cinétiques de perte en masse sont intéressantes pour évaluer la fuite de composants solubles dans le milieu de libération, phénomène pouvant être cause de perturbation ou d'instabilité du réseau polymérique. De même que les cinétiques de prise en eau, les plateaux de perte en masse de chaque système étudié sont vérifiés par un point supplémentaire au temps  $t=4$  h pour les systèmes Aquacoat®/TEC et Aquacoat®/Myvacet® ou 6 h pour le système Kollicoat®/TEC (pertes en masse maximales à 8, 2 et 6 %, respectivement).

Pour le système Aquacoat®/Myvacet®, la perte en masse est quasi nulle, quel que soit le milieu de libération considéré (0 % et 1 % au temps  $t=2$  h, respectivement dans les milieux acide seul et acido-alcoolique). Le film n'est pas altéré par la présence d'éthanol dans le milieu HCl 0,1 N : il ne semble pas y avoir de modification dans la composition chimique du film. Ce dernier point sera vérifié par analyse en surface des films par microspectroscopie Raman (cf. paragraphe III.4.2.3).

Pour le système Kollicoat®/TEC, la perte en masse d'environ de 8 % au temps  $t=2$  h des films exposés au milieu acide seul n'est pas modifiée par la présence d'éthanol dans le même milieu (plus précisément de 7 % et 9 % au temps  $t=2$  h, respectivement dans les milieux acide seul et acido-alcoolique). Comme déjà dit dans la partie III.2.4, cette perte correspond à la fuite des composants solubles du film présents initialement à hauteur d'environ 18 % (TEC, PVP ou laurylsulfate de sodium, cf. **Tableau 10**). Cette fuite ne contribuait ni à une instabilité, ni à une perturbation dans l'homogénéité du film de Kollicoat®/TEC (cf. partie III.2.4.). Il est probable que le plastifiant soit initialement présent en excès, le fournisseur BASF recommande l'utilisation du plastifiant à un taux optimal de 10 % mais l'utilisation dès un taux de 5 % peut être suffisante (91). De plus, pour certains systèmes polymères, le plastifiant

aide à la coalescence et la formation du film mais ne reste pas totalement intégré au réseau polymérique dans le temps (48)(110).

Dans le cas du système Aquacoat®/TEC, la perte en masse est de l'ordre de 3 % vs. 8 %, respectivement dans le milieu acide seul et le milieu acido-alcoolique. Dans ce cas, la perte en masse semble plus importante en milieu acido-alcoolique qu'en milieu acide seul, pouvant ainsi être cause d'instabilité/perturbation du film. Mais il est difficile de savoir si cette perte est significative. Nous vérifierons par analyse en microspectroscopie Raman si cette perte en masse peut avoir une incidence sur la distribution chimique du film (cf. paragraphe III.4.2.3).

Ces résultats sont cohérents avec les tendances observées sur les cinétiques de libération de principe actif à travers le film d'enrobage : le film ne semble pas altéré par la présence d'éthanol dans le milieu de libération, quel que soit le système polymérique considéré.

#### III.4.2.2. Propriétés mécaniques des films libres pulvérisés

Les propriétés mécaniques des films pulvérisés hydratés des différents systèmes polymères étudiés sont présentées dans le **Tableau 17**. Les essais sont réalisés après 90 min ou 120 min d'exposition dans les milieux acide et acido-alcoolique, respectivement dans les cas des films à base d'Aquacoat® ou de Kollicoat®. Ces durées correspondent à une prise en eau maximale pour les films correspondants, conformément aux résultats présentés dans le paragraphe précédent. Cependant, pour vérifier qu'il n'y a réellement pas d'impact de la durée d'exposition au milieu de libération sur les propriétés mécaniques des films, un essai après 4 h d'exposition au milieu acido-alcoolique est réalisé sur les films d'Aquacoat®/Myvacet®. Les résultats montrent qu'il n'y a pas de différence significative entre les propriétés obtenues à 90 min ou 4 h d'exposition (jusqu'à  $p < 0,05$  au moins) (**Tableau 17-a**). Notons que les essais portant sur les films d'Aquacoat® plastifié sont réalisés jusqu'à leur rupture, tandis que ceux portant sur les films de Kollicoat®/TEC sont réalisés pour une déformation fixe de l'ordre de 12 % (correspondant à un déplacement de 2,5 mm pour la sonde sphérique). Les films de Kollicoat®/TEC sont très déformables, un déplacement de la sonde supérieur à 2,5 mm a tendance à envelopper la sonde au cours de son déplacement et à fausser les interprétations.

**Tableau 17** : Effet de la présence d'éthanol absolu dans le milieu de dissolution sur les propriétés mécaniques des films libres pulvérisés à base (a) d'Aquacoat® ou (b) de Kollicoat® plastifié (plastifiant utilisé signalé sur le tableau, *curing* de 24 h à 60 °C et 75 %HR, épaisseur ~ 65 µm).

**a) Aquacoat® ECD 30**

Medium and time of exposition	Puncture strength, MPa *		Elongation at break, % *		Energy at break per unit volume, J/m <sup>3</sup> *	
	TEC	Myvacet®	TEC	Myvacet®	TEC	Myvacet®
HCl 0.1 N; 90 min	13.6 (1.2)	3.1 (0.3)	13.1 (1.3)	16.7 (1.8)	1.7 (0.2)	0.5 (0.05)
HCl 0.1 N/EtOH 20 %; 90 min	6.7 (0.8)	2.1 (0.2)	9.2 (1.3)	11.5 (2.1)	0.7 (0.1)	0.3 (0.04)
HCl 0.1 N/EtOH 20 %; 4 h	---	1.9 (0.3)	---	13.5 (1.4)	---	0.3 (0.04)

**b) Kollicoat® SR 30 D**

Medium and time of exposition	distortion strength, MPa *	Elongation at distortion, % *	Energy at distortion per unit volume, J/m <sup>3</sup> *
	TEC	TEC	TEC
HCl 0.1 N; 120 min	0.2 (0.01)	11.8 (0.0)	0.03 (0.0)
HCl 0.1 N/EtOH 20 %; 120 min	N.R.	N.R.	N.R.

\* mean values with n = 4 to 6, ± standard deviation in parentheses

---: mechanical properties not evaluated

N.R.: not reported, due to non-feasibility

Dans le cas des films à base d'Aquacoat®, les propriétés mécaniques des films sont altérées après exposition des films au milieu acido-alcoolique (vs. milieu acide seul), quel que soit le type de plastifiant utilisé (hydrophile vs. hydrophobe). Pour les films d'Aquacoat®/TEC, l'altération des propriétés mécaniques est plus importante que dans le cas des films d'Aquacoat®/Myvacet®. Par exemple, la résistance à la rupture et l'énergie requise pour perforer le film sont plus de 2 fois plus importantes en milieu acide seul qu'en milieu acido-alcoolique pour les films à base de plastifiant soluble dans l'eau – le TEC ; tandis qu'elles sont de l'ordre de 1,5 fois plus importantes pour les films à base de plastifiant insoluble dans l'eau – le Myvacet®. Ces résultats sont logiques par rapport à ceux des cinétiques de perte en masse : la perte en masse est plus

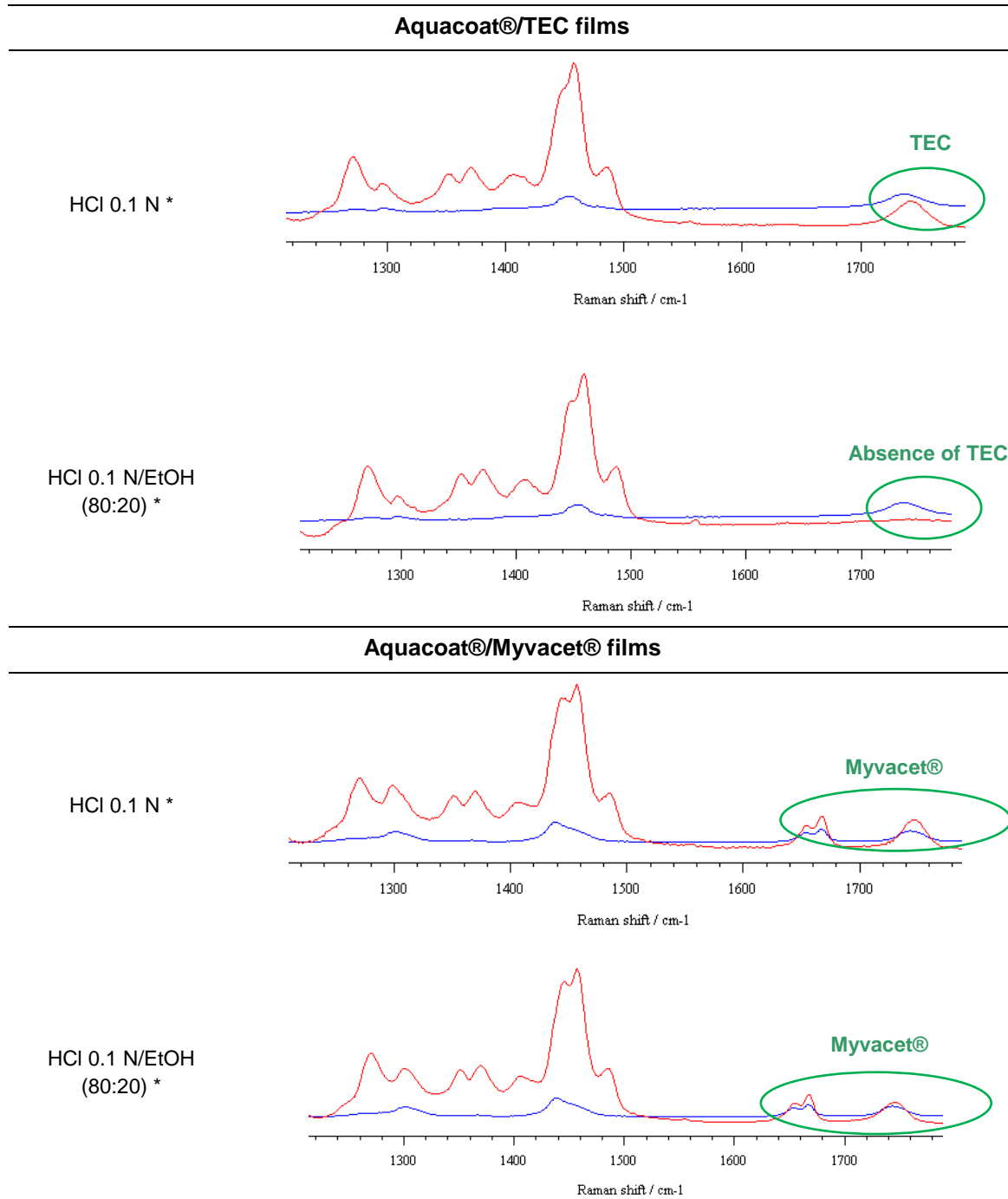
importante pour les films d'Aquacoat®/TEC (différence d'environ 5 % entre les milieux acide et acido-alcoolique), que pour les films d'Aquacoat®/Myvacet® (différence d'environ 1 % entre les milieux acide et acido-alcoolique). Les propriétés mécaniques des films sont diminuées en présence d'éthanol, mais l'ordre d'efficacité des plastifiants reste inchangé : la résistance à la rupture des films à base d'éthylcellulose plastifiée par le Myvacet® est plus de deux fois plus faible que celle des films d'éthylcellulose plastifiée par le TEC. Le Myvacet® est un plastifiant plus efficace pour l'éthylcellulose que le TEC, comme déjà dit dans le paragraphe III.3.2.5. Les différences d'efficacité entre le type de plastifiant utilisé (TEC vs. Myvacet®) seront approfondies par l'étude des films en microspectroscopie Raman dans le paragraphe suivant III.4.2.3.

Dans le cas des films à base de Kollicoat®/TEC, les résultats obtenus dans le milieu acido-alcoolique ne sont pas présentés car ces films après exposition au milieu acido-alcoolique perdent leur dimension initiale : le film très souple s'étire au moment de la mise en place du film sur le support pour la réalisation de l'essai. Cependant, les résultats obtenus mais non présentés sur ces films étirés après exposition au milieu acido-alcoolique indiquent que ces films restent déformables avec un allongement à la déformation bien supérieur à 12 % (comme c'est le cas pour les mêmes films exposés au milieu acide seul), preuve que l'état du film est modifié mais n'est pas altéré par la présence d'éthanol dans le milieu de libération.

Quel que soit le type de polymère considéré, les résultats sont logiques avec ceux observés sur microgranules enrobés : la libération est accélérée mais le système réservoir n'est pas totalement détruit.

#### III.4.2.3. Analyse des constituants du film par microspectroscopie Raman

Les films libres sont analysés par microspectroscopie Raman après exposition aux milieux acide ou acido-alcoolique. Les films analysés sont exposés pendant 2 h en milieu de dissolution, puis séchés en étuve à 40 °C pendant environ 24 h avant analyse. La **Figure 51** présente les spectres obtenus par microspectroscopie Raman sur les films d'Aquacoat® plastifié pour évaluer l'influence du milieu de dissolution (HCl 0,1 N avec ou sans éthanol), et pour apprécier l'efficacité du type de plastifiant (TEC, soluble dans l'eau vs. Myvacet®, insoluble dans l'eau).



\* Upon 2 h exposure to indicated medium, then dried at 40 °C in an oven

Red spectrum = spectrum of the indicated film

Blue spectrum = reference spectrum of indicated plasticizer (peak or area feature surrounded by green)

**Figure 51 :** Influence du type de milieu de dissolution (HCl 0,1 N avec ou sans éthanol absolu) et du type de plastifiant pour les films d'Aquacoat® plastifié (TEC ou Myvacet®).

Les résultats obtenus confirment les tendances observées sur les cinétiques de perte en masse et les essais de propriétés mécaniques.

En milieu HCl 0,1 N seul, comme déjà dit dans le paragraphe III.3.2.2, les films d'Aquacoat® ayant subi un *curing* optimal de 24 h à 60 °C et 75 %HR présentent une perte en masse quasi nulle, quel que soit le type de plastifiant (hydrosoluble vs. hydrophobe). L'analyse des mêmes films après exposition à un milieu aqueux acide indique la présence du plastifiant en surface des films, quel que soit le type de plastifiant étudié.

En milieu aqueux acido-alcoolique, dans le cas des films d'Aquacoat®/TEC, la perte en masse semble plus importante en milieu acido-alcoolique qu'en milieu acide seul. Cette perte en masse est due à la perte des constituants solubles du film, et plus particulièrement du plastifiant soluble dans l'eau - le TEC - dans ce cas. Pour le système Aquacoat®/Myvacet®, la perte en masse est quasi nulle, même en milieu acido-alcoolique. L'analyse par microspectroscopie Raman révèle une absence du TEC sur certaines surfaces du film d'Aquacoat®/TEC après exposition au milieu acido-alcoolique, tandis que cette situation ne se produit pas sur les surfaces des films libres d'Aquacoat®/Myvacet® (**Figure 51**). Cependant, la perte plus importante de TEC en milieu acido-alcoolique ne semblerait pas conduire à une libération plus rapide du principe actif, par exemple avec un écart de libération du principe de 32 % vs. 36 %, respectivement pour les microgranules enrobés à l'Aquacoat®/TEC vs. Aquacoat®/Myvacet®. Tout se passe comme si les molécules d'éthanol contribueraient à jouer le rôle du plastifiant ayant fui. D'autre part, les résultats révèlent aussi que le TEC est un plastifiant moins efficace que le Myvacet®, puisque ce dernier n'a pas tendance à fuir du réseau polymérique (103). Ces différences de fuite peuvent être expliquées par les données de solubilités des plastifiants en milieux aqueux et alcoolique : le TEC soluble dans l'eau est miscible dans l'alcool absolu et le Myvacet® insoluble dans l'eau devient assez soluble dans l'alcool à 70 % (cf. **Tableau 8**).



### **Conclusion et perspectives**

Nous constatons que toutes les formules identifiées comme stables présentent une accélération de leurs cinétiques de libération. Malgré cette augmentation de la libération du principe actif lorsque les microgranules enrobés sont exposés à un milieu acido-alcoolique (vs. milieu acide seul), les profils de dissolution obtenus conservent un profil retard, quelle que soit la dispersion d'enrobage considérée. L'étude sur films libres pulvérisés après exposition aux mêmes milieux de libération que les microgranules, montre une tendance identique. Les résultats obtenus sont logiques par rapport aux conclusions obtenues sur les microgranules enrobés, et laissent suggérer que le film d'enrobage – à base d'éthylcellulose ou de polyvinyl acétate – soit modifié mais ne soit pas détruit par la présence d'éthanol dans le milieu de dissolution.

Les différents polymères étudiés ne permettent pas l'obtention de forme résistante à l'alcool, mais possèdent des propriétés intéressantes pour la formulation de ces dernières.

## CONCLUSION GENERALE ET PERSPECTIVES

Afin de mieux comprendre la maturation (ou *curing*) des films d'enrobage à base de dispersions aqueuses de polymères insolubles dans l'eau, l'étude de différents facteurs influençant leur formation et leur stabilité des formes pharmaceutiques orales à libération prolongée a été entreprise. Pour rappel, notre but était de mieux comprendre la formation et surtout la stabilité dans le temps des films d'enrobage. Nous avons choisi de travailler sur un système réel - microgranules montés en principe actif, puis enrobés – et en parallèle, sur un système modèle – films libres d'enrobage avec ou sans couche de montage en principe actif, de composition identique aux enrobages des microgranules. Pour ce faire, nous avons sélectionné une forme pharmaceutique modèle directement fabriquée à l'échelle industrielle chez Ethypharm, des microgranules montés en chlorhydrate de diltiazem enrobés de diverses dispersions aqueuses commerciales couramment utilisées en industrie pharmaceutique : l'Aquacoat® ECD 30, deux formules différentes de Surelease®, et le Kollicoat® SR 30 D. Ces dispersions sont à base d'éthylcellulose pour les deux premières citées et de polyvinyl acétate pour la troisième citée, et sont utilisées pour enrobage une fois plastifiées. Elles sont fabriquées par trois fournisseurs d'excipients, respectivement FMC, Colorcon et BASF.

Le premier objectif de ce travail consistait à mieux comprendre les effets des conditions de *curing* sur la libération du principe actif à partir de microgranules enrobés avec une dispersion aqueuse de polymère plastifiée. Le premier enrobage étudié était à base d'Aquacoat® ECD 30 plastifié par le triéthyl citrate (TEC), le dibutyl sebacate (DBS) ou des monoglycérides acétylés (Myvacet® 9-45), et était appliqué à différents taux d'enrobage systématiquement. Il s'agissait d'étudier l'effet des conditions de *curing* en fonction du taux d'enrobage et du type de plastifiant sur le mécanisme de libération du principe actif et de suivre les stabilités en condition de stabilité accélérée en fonction du *curing*. Cette étude indique que l'effet des conditions de *curing* sur les cinétiques de libération du principe actif dépend fortement, d'une part, du taux

d'enrobage : différentes tendances ont été observées à faible, moyen et fort taux d'enrobage, illustrant la complexité du mécanisme de libération qui est impliquée dans le cas d'un enrobage à l'Aquacoat® ECD 30/plastifiant hydrophobe (DBS ou Myvacet® 9-45). A l'opposé, la tendance est logique pour un enrobage à l'Aquacoat® ECD 30/plastifiant hydrosoluble (TEC) : la libération est ralentie après un *curing* de plus en plus drastique en température et en humidité relative (HR). D'autre part, pour un taux d'enrobage donné, l'effet de la nature du plastifiant est fortement dépendant du degré de formation du film polymérique d'enrobage : l'effet devient négligeable une fois que le film est bien formé et stable. La condition stable après 6 mois de stockage en condition de stabilité accélérée à 40 °C et 75 %HR, et quel que soit le plastifiant étudié, correspondait au profil du produit ayant subi le *curing* le plus drastique de 24 h à 60 °C et 75 %HR.

La libération du principe actif de microgranules enrobés n'est donc pas seulement conditionnée par l'épaisseur de la couche d'enrobage, mais aussi par la composition du film et par les conditions de maturation appliquées. Le deuxième objectif de l'étude était d'entreprendre une étude approfondie sur le caractère prédictif des films libres du système microgranules enrobés. De tels films sont utilisés comme modèles d'études, avantageux pour gagner du temps par rapport à la fabrication de formes pharmaceutiques enrobés. Pour cela, différents protocoles de fabrications de films libres ont été étudiés : films libres coulés et films libres pulvérisés. Les dispersions aqueuses retenues dans cette étude étaient le Kollicoat® SR 30 D plastifié par le TEC et le Surelease® E-7-19040 – dont le plastifiant pré-intégré est constitué de triglycérides à chaînes moyennes. L'étude portait sur la détermination du modèle de film – coulé vs. pulvérisé – le plus prédictif des microgranules enrobés, en fonction des conditions de *curing* appliquées. Le modèle d'étude « film pulvérisé » est intéressant et plus avantageux que le modèle « film coulé » pour anticiper le comportement des films d'enrobage sur formes pharmaceutiques. La fabrication des films par pulvérisation est une meilleure simulation de l'enrobage en lit fluidisé puisque le même type de buse de pulvérisation peut être utilisé et le mode de séchage (par couches) se rapproche davantage de celui appliqué lors de l'enrobage en lit fluidisé. Les tendances observées sur les propriétés physico-chimiques et mécaniques des films libres pulvérisés sont les mêmes que les tendances observées sur les profils de libération et caractéristiques de

stabilité des microgranules enrobés de films de même composition. Le système modèle aide à la compréhension de phénomènes tels que l'effet plastifiant de l'eau, mais n'est pas suffisant pour remplacer l'étude de système réel enrobé – par exemple, les cinétiques de prise en eau et de perte en masse des films libres de Kollicoat® SR 30 D/TEC ne permettaient pas de correctement conclure sur les effets du *curing*.

L'étude des différents types de films libres a donc permis de montrer que le modèle le plus prédictif est le film obtenu par pulvérisation. Ce modèle est donc retenu pour comprendre les observations faites en première partie sur l'étude de l'Aquacoat® ECD 30 additionné de divers plastifiants : l'amélioration de la formation du film sous l'effet des différentes conditions de *curing*, et les mécanismes de migration du principe actif dans la couche d'enrobage. Dans cette partie, l'enrobage étudié était à base d'Aquacoat® plastifié par le TEC – plastifiant soluble dans l'eau – ou Myvacet® – plastifiant insoluble dans l'eau. Le principal but était de clarifier les mécanismes de libération à partir de microgranules enrobés d'un film polymérique de même composition. L'hypothèse concernant l'amélioration de la formation du film par coalescence des particules de polymère sous l'effet de la température et de l'humidité relative (HR) du *curing* a été confirmée par différentes analyses effectuées sur films pulvérisés. Lorsque le *curing* drastique de 24 h à 60 °C et 75 %HR est appliqué, les images AFM ont montré une diminution de la rugosité de surface, la microspectroscopie Raman a indiqué la disparition des hétérogénéités structurelles de surface et l'analyse thermique a montré une meilleure cohésion de la structure interne qui est logique avec l'amélioration des propriétés mécaniques en fonction des conditions de *curing* de plus en plus drastiques, et ce quel que soit le type de plastifiant étudié. De plus, à ce même *curing* et quel que soit le type de plastifiant étudié, le réseau polymérique semble avoir atteint un état d'équilibre, tout comme c'était le cas lors de l'étude des microgranules enrobés. Ces différentes caractérisations ont également permis de conclure que le Myvacet® était un meilleur plastifiant pour la dispersion d'éthylcellulose.

La deuxième hypothèse – effet de la migration du principe actif à travers la couche d'enrobage – est révélée grâce à la technique de microspectroscopie Raman, mais les résultats n'ont pas pu confirmer d'affinité différente du principe actif pour la couche d'enrobage en fonction du type de plastifiant, alors que l'étude sur microgranules enrobés le suggérait.

En conclusion, la caractérisation des propriétés thermiques, mécaniques et physico-chimiques de films libres est intéressante : elle permet une meilleure compréhension de la structure interne des films membranaires et permet d'anticiper la stabilité des formes enrobées. Par contre, une attention particulière doit être systématiquement portée sur le système modèle retenu : la standardisation du mode de fabrication et du mode d'analyse est un élément clé dans l'étude de système modèle.

Dans notre étude, le modèle « film pulvérisé » est un bon modèle pour prévoir le comportement des films d'enrobage sur formes pharmaceutiques, et il constitue même un meilleur modèle que le modèle « film coulé ». Les films libres obtenus par pulvérisation semblent être un outil efficace pour gagner du temps et de l'argent lors de développement de nouvelles formules d'enrobage. Leurs caractérisations constituent une aide à la formulation et à la transposition d'échelle.

A partir de ce travail, d'autres axes d'études peuvent être proposés pour améliorer la compréhension des systèmes étudiés. Il serait intéressant de compléter l'étude des films libres par des essais de perméabilité des films au principe actif étudié. Cette étude serait particulièrement intéressante pour valider l'intérêt des films libres dans la prévision du comportement des microgranules enrobés. Dans l'optique de mieux comprendre l'éventuelle migration de principe actif à travers la couche d'enrobage, des méthodes de quantification du principe actif dans la couche d'enrobage nécessitent encore d'être optimisées. Par exemple, l'étude de sondage en profondeur directement sur microgranules enrobés par microspectroscopie Raman pourrait être optimisée. En outre, des études sur la détermination du coefficient de diffusion du principe actif à travers des films libres pulvérisés devraient être mises en place afin d'accéder à une meilleure compréhension des mécanismes de libération du principe actif en fonction du *curing*, du type de plastifiant et du taux d'enrobage.

Des essais similaires à ceux réalisés dans cette étude mais utilisant un autre principe actif modèle de solubilité différente - par exemple, un PA insoluble dans l'eau vs. PA hydrosoluble dans le cas présent - et en évaluer les mêmes effets du *curing*. Par ailleurs, l'humidité relative semble jouer un rôle important dans la formation du film, il faudrait optimiser la charge d'eau minimale dans l'air pour un *curing* optimal, par exemple par une étude selon des plans d'expériences pourrait permettre de mieux fixer

la limite inférieure en humidité relative. Un air fortement chargé en eau est un risque de collage et d'agglomération, surtout à grande échelle, des produits enrobés lors du *curing*. De plus, nous avons vu qu'il était possible de classer les plastifiants en fonction de leur efficacité pour le polymère : dans notre étude, le Myvacet® est un plastifiant plus efficace pour l'éthylcellulose que le TEC. Il serait donc intéressant de mener une investigation plus poussée concernant l'efficacité de plastifiant pour les autres dispersions aqueuses existantes sur le marché au moyen de film pulvérisé comme modèle.

Pour finir, nous nous sommes intéressés à l'évaluation de la résistance à l'alcool des formes à libération prolongée identifiées comme stables de notre étude, i.e. les formes enrobées ayant subi un *curing* de 24 h à 60 °C et 75 %HR. En effet, depuis peu, c'est un critère important pour tous nouveaux produits développés : les autorités de santé internationales demandent aux développeurs de nouveaux médicaments de garantir autant que possible la stabilité des médicaments en présence d'alcool. Dans la présente étude, toutes les formules identifiées comme stables présentaient une accélération de leurs cinétiques de libération en présence d'alcool dans le milieu de dissolution. En revanche, les profils de dissolution obtenus en milieu acido-alcoolique conservent un profil retard, quelle que soit la dispersion d'enrobage considérée. Les résultats obtenus sur films libres pulvérisés sont logiques par rapport aux conclusions obtenues sur microgranules enrobés, et indique que le film d'enrobage est modifié mais pas détruit par la présence d'éthanol dans le milieu de dissolution.

Les polymères insolubles étudiés – éthylcellulose ou polyvinyl acétate – possèdent des propriétés intéressantes pour le développement de formes résistantes à l'alcool.

**BIBLIOGRAPHIE**

1. Cole G, Hogan J, Aulton ME. Pharmaceutical coating technology. Informa Health Care; 1995.
2. Sadeghi F, Ford JL, Rajabi-Siahboomi A. The influence of drug type on the release profiles from Surelease-coated pellets. *International Journal of Pharmaceutics*. 2003 Mar 26;254(2):123-135.
3. Shao Z, Morales L, Diaz S, Muhammad N. Drug release from kollicoat SR 30D-coated nonpareil beads: Evaluation of coating level, plasticizer type, and curing condition. *AAPS PharmSciTech*. 2002 Jun 1;3(2):87-96.
4. Dashevsky A, Wagner K, Kolter K, Bodmeier R. Physicochemical and release properties of pellets coated with Kollicoat® SR 30 D, a new aqueous polyvinyl acetate dispersion for extended release. *International Journal of Pharmaceutics*. 2005 Fév 16;290(1-2):15-23.
5. Ghebre-Sellassie I. Multiparticulate oral drug delivery. Informa Health Care; 1994.
6. Wesseling M, Bodmeier R. Drug release from beads coated with an aqueous colloidal ethylcellulose dispersion, Aquacoat®, or an organic ethylcellulose solution. *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics*. 1999 Jan;47(1):33-38.
7. Lecomte F, Siepmann J, Walther M, MacRae R, Bodmeier R. Polymer Blends Used for the Coating of Multiparticulates: Comparison of Aqueous and Organic Coating Techniques. *Pharmaceutical Research*. 2004 Mai 1;21(5):882-890.
8. Robert J. Meyer, M.D., Ajaz S. Hussain, Ph.D. FDA's ACPS Meeting, October 2005; awareness Topic: Mitigating the Risks of Ethanol Induced Dose Dumping from Oral Sustained/Controlled Release Dosage Forms, Office of New Drugs and Office of Pharmaceutical Sciences, CDER, FDA [Internet]. 2005 Oct; Available from: [http://www.fda.gov/ohrms/dockets/ac/05/briefing/2005-4187B1\\_01\\_08-Alcohol-Induced.pdf](http://www.fda.gov/ohrms/dockets/ac/05/briefing/2005-4187B1_01_08-Alcohol-Induced.pdf)
9. Wheatley TA, Steuernagel CR. Latex Emulsions for Controlled Drug Delivery. Dans: *Aqueous Polymeric Coatings for Pharmaceutical Dosage Forms*. 2nd ed., Marcel Dekker; 1997. p. 1-54.
10. Wouessidjewe D. Technologie de l'enrobage : aspect fondamentale de formulation et de procédé - Cours de Master M2 Recherche "Pharmacotechnie et Biopharmacie". Châtenay-Malabry (92), France: 2006.
11. Mittwollen, Jan-Peter. Evaluation of the Mechanical Behaviour of Different Sustained Release Polymers. BASF; 2003.

- 
12. Frohoff-Hülsmann MA, Schmitz A, Lippold BC. Aqueous ethyl cellulose dispersions containing plasticizers of different water solubility and hydroxypropyl methylcellulose as coating material for diffusion pellets: I. Drug release rates from coated pellets. *International Journal of Pharmaceutics*. 1999 Jan;177(1):69-82.
  13. Hutchings D. E., Sakr A. Influence of pH and plasticizers on drug release from ethylcellulose pseudolatex coated pellets. *Journal of pharmaceutical sciences*. 1994;83(10):1386-1390.
  14. Bodmeier R, Paeratakul O. The distribution of plasticizers between aqueous and polymer phases in aqueous colloidal polymer dispersions. *International Journal of Pharmaceutics*. 1994 Fév 25;103(1):47-54.
  15. Chan LW, Ong KT, Heng PWS. Novel Film Modifiers to Alter the Physical Properties of Composite Ethylcellulose Films. *Pharmaceutical Research*. 2005 Mar 1;22(3):476-489.
  16. Bécharde SR, Levy L, Clas S. Thermal, mechanical and functional properties of cellulose acetate phthalate (CAP) coatings obtained from neutralized aqueous solutions. *International Journal of Pharmaceutics*. 1995 Fév;114(2):205-213.
  17. Bodmeier R, Paeratakul O. Plasticizer uptake by aqueous colloidal polymer dispersions used for the coating of solid dosage forms. *International Journal of Pharmaceutics*. 1997 Juin 13;152(1):17-26.
  18. Wesseling M, Kuppler F, Rol, Bodmeier. Tackiness of acrylic and cellulosic polymer films used in the coating of solid dosage forms. *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics*. 1999 Jan;47(1):73-78.
  19. Triethyl citrate. Dans: *Handbook of Pharmaceutical Excipients*. 5ème édition; p. 796-797.
  20. Wesseling M, PhD thesis, Freie University Berlin, Berlin, Germany. Preparation and investigation of coated multiparticulate drug delivery systems. 1999:132.
  21. Lecomte F, Siepmann J, Walther M, MacRae RJ, Bodmeier R. Polymer blends used for the aqueous coating of solid dosage forms: importance of the type of plasticizer. *Journal of Controlled Release*. 2004 Sep;99(1):1-13.
  22. Triacetin. Dans: *Handbook of Pharmaceutical Excipients*. 5ème édition; p. 790-791.
  23. Wagner K, PhD thesis, Freie University Berlin, Berlin, Germany. Aqueous polymer dispersions for extended release dosage forms. 2002:227.
  24. Dibutyl Sebacate. Dans: *Handbook of Pharmaceutical Excipients*. 5ème édition; p. 236-237.
  25. Eastman Chemical Company, *Pharmaceutical Ingredients*. Monoglycérides. 1995;



- 
26. Siepmann J, Paeratakul O, Bodmeier R. Modeling plasticizer uptake in aqueous polymer dispersions. *International Journal of Pharmaceutics*. 1998 Mai 14;165(2):191-200.
  27. Frohoff-Hülsmann MA, Lippold BC, McGinity JW. Aqueous ethyl cellulose dispersion containing plasticizers of different water solubility and hydroxypropyl methyl-cellulose as coating material for diffusion pellets II: properties of sprayed films. *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics*. 1999 Juillet 1;48(1):67-75.
  28. Arwidsson H, Hjelstuen O, Ingason D, Graffner C. Properties of ethyl cellulose films for extended release. II: Influence of plasticizer content and coalescence conditions when using aqueous dispersions. *Acta pharmaceutica nordica*. [Acta pharm. nord.]. 1991;3(2):65-70.
  29. Dashevsky A, Wagner K, Kolter K, Bodmeier R. Physicochemical and release properties of pellets coated with Kollicoat® SR 30 D, a new aqueous polyvinyl acetate dispersion for extended release. *International Journal of Pharmaceutics*. 2005 Fév 16;290(1-2):15-23.
  30. Bodmeier R, Paeratakul O. The effect of curing on drug release and morphological properties of ethylcellulose pseudolatex-coated beads. *Drug Development and Industrial Pharmacy*. 1994;20:1517-1533.
  31. Fukumori Y. Coating of Multiparticulates Using Polymeric Dispersions: Formulation and Process Considerations. Dans: *Multiparticulate Oral Drug Delivery*. Isaac Ghebre-Sellassie; 1994. p. 79-111.
  32. BASF, Technical Information, April 2008. Kollicoat® SR 30 D.
  33. Schultz P, Tho I, Kleinebudde P. A new multiparticulate delayed release system.: Part II: Coating formulation and properties of free films. *Journal of Controlled Release*. 1997 Aoû 4;47(2):191-199.
  34. Gunder W, Lippold BH, Lippold BC. Release of drugs from ethyl cellulose microcapsules (diffusion pellets) with pore formers and pore fusion. *European Journal of Pharmaceutical Sciences*. 1995 Aoû;3(4):203-214.
  35. Lecomte F, PhD thesis, Freie University Berlin, Berlin, Germany. pH-sensitive polymer blends used as coating materials in controlled drug delivery systems. 2004;181.
  36. FMC Corporation. Aquacoat® ECD [Internet]. 1996; Available from: <http://www.fmcbiopolymer.com/Portals/bio/content/Docs/AquaCoat%20ECD%207706%20.pdf>
  37. Ethylcellulose. Dans: *Handbook of Pharmaceutical Excipients*. 5ème édition; p. 237-241.

- 
38. Miller DA, McGinity JW. Aqueous Polymeric Film Coating. Dans: Pharmaceutical Dosage Forms: Tablets. 3rd ed., LL Augsburger, SW Hoag; 2008. p. 399-438.
  39. Lippold BC, Gunder W, Lippold BH. Drug release from diffusion pellets coated with the aqueous ethyl cellulose dispersion aquacoat® ECD-30 and 20% Dibutyl Sebacate as plasticizer: partition mechanism and pore diffusion. *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics*. 1999 Jan;47(1):27-32.
  40. Dressman JB, Derbin GM, Ismailos G, Jarvis C, Ozturk A, Palsson BO, et al. Circumvention of pH-dependent release from ethylcellulosecoated pellets. *Journal of Controlled Release*. 1995 Oct;36(3):251-260.
  41. Colorcon, Product Information, 2006 (4th Rev). Surelease® E-7-19030.
  42. Colorcon, Product Information, 2006 (4th Rev). Surelease® E-7-19020.
  43. Colorcon, Product Information, 2006 (3rd Rev). Surelease® E-7-19040.
  44. Colorcon, Product Information, 2007. Surelease® E-7-19050.
  45. Colorcon, Prepatation & Use Guidelines, Technical Data Sheet, 2006 (3rd Rev). Surelease®.
  46. Missaghi S, Fassihi R. A novel approach in the assessment of polymeric film formation and film adhesion on different pharmaceutical solid substrates. *AAPS PharmSciTech*. 2004 Jun 1;5(2):32-39.
  47. Steward PA, Hearn J, Wilkinson MC. An overview of polymer latex film formation and properties. *Advances in Colloid and Interface Science*. 2000 Juillet 28;86(3):195-267.
  48. Hutchings D, Clarson S, Sakr A. Studies of the mechanical properties of free films prepared using an ethylcellulose pseudolatex coating system. *International Journal of Pharmaceutics*. 1994 Avr;104(3):203-213.
  49. Hogan JE. Film-coating materials and their properties. Dans: *Pharmaceutical Coating Technology*. Graham Cole, Taylor & Francis; 1995. p. 6-52.
  50. Pethrick RA, Hayward D. Real time dielectric relaxation studies of dynamic polymeric systems. *Progress in Polymer Science*. 2002 Nov;27(9):1983-2017.
  51. Lin F, Meier DJ. Latex film formation: atomic force microscopy and theoretical results. *Progress in Organic Coatings*. Sep;29(1-4):139-146.
  52. Paeratakul O, PhD thesis, University of Texas, Austin, USA. *Pharmaceutical applications of aqueous colloidal polymer dispersions*. 1993:312.

- 
53. Keddie JL. Film formation of latex. *Materials Science and Engineering. R, Reports: A review Journal*. 1997;21:101-170.
  54. Butt H-, Kuroпка R, Christensen B. Latex film formation studied with the atomic force microscope: Influence of aging and annealing. *Colloid & Polymer Science*. 1994 Oct 1;272(10):1218-1223.
  55. Siepmann F, Muschert S, Leclercq B, Carlin B, Siepmann J. How to improve the storage stability of aqueous polymeric film coatings. *Journal of Controlled Release*. 2008 Fév;126(1):26-33.
  56. Liu J, Williams RO. Properties of heat-humidity cured cellulose acetate phthalate free films. *European Journal of Pharmaceutical Sciences*. 2002 Oct;17(1-2):31-41.
  57. FDA, Food and Drug Administration. Guidance for Industry, Food-Effect Bioavailability and Fed Bioequivalence Studies [Internet]. 2002 Déc; Available from:  
<http://www.fda.gov/downloads/RegulatoryInformation/Guidances/UCM126833.pdf>
  58. Levina M, Vuong H, Rajabi-Siahboomi A.R. The Influence of Hydro-Alcoholic Media on Hypromellose Matrix Systems. *Drug Development and Industrial Pharmacy*. 2007 Oct 1;33(10):1125 - 1134.
  59. Walden M, Nicholls FA, Smith KJ, Tucker GT. The Effect of Ethanol on the Release of Opioids from Oral Prolonged-Release Preparations. *Drug Development and Industrial Pharmacy*. 2007 Sep 21;33(10):1101 - 1111.
  60. Guo X, PhD thesis, University of Texas, Austin, USA. Physicochemical and Mechanical Properties influencing the drug release from coated dosage forms. 1996 Aoû:411.
  61. Ozturk A, Ozturk S, Palsson B, Wheatley T, Dressman J. Mechanism of release from pellets coated with an ethylcellulose-based film. *Journal of Controlled Release*. 1990 Déc;14(3):203-213.
  62. Nesbitt RU, Mahjour M, Mills NL, Fawzi MB. Effect of substrate on mass release from ethylcellulose latex coated pellets. *Journal of Controlled Release*. 1994 Nov;32(1):71-77.
  63. Dressman JB, Palsson BO, Ozturk A, Ozturk S. Mechanisms of Release from Coated Pellets. Dans: *Multiparticulate Oral Drug Delivery*. Isaac Ghebre-Sellassie; 1994. p. 285-306.
  64. Bodmeier R, Paeratakul O. Dry and wet strengths of polymeric films prepared from an aqueous colloidal polymer dispersion, Eudragit RS30D. *International Journal of Pharmaceutics*. 1993 Juillet 31;96(1-3):129-138.

- 
65. Obara S, McGinity JW. Influence of processing variables on the properties of free films prepared from aqueous polymeric dispersions by a spray technique. *International Journal of Pharmaceutics*. 1995 Déc 29;126(1-2):1-10.
  66. Chenevier P, Thèse d'Exercice, Pharmacie, Université de Paris 5, Paris, France. Etude de films préparés à partir de dispersions aqueuses pour la libération prolongée de principes actifs. 1997:75.
  67. Cornilleau X, Thèse d'Exercice, Pharmacie, Université de Paris 11, Paris, France. Extrapolation du comportement de formulation d'enrobage polymérique à travers l'étude de propriétés physico-chimiques des films libres. 2001;105.
  68. Omari DM, Sallam A, Abd-Elbary A, El-Samaligy M. Lactic acid-induced modifications in films of Eudragit RL and RS aqueous dispersions. *International Journal of Pharmaceutics*. 2004 Avr 15;274(1-2):85-96.
  69. Harris MR, Ghebre-Sellassie I. Aqueous Polymeric Coating for Modified Release Oral Dosage Forms. Dans: *Aqueous Polymeric Coatings for Pharmaceutical Dosage Forms*. James W. McGinity; 1997. p. 81-100.
  70. Felton L. Characterization of coating systems. *AAPS PharmSciTech*. 2007 Oct 1;8(4):258-266.
  71. Aulton ME, Twitchell AM. Film coat quality. Dans: *Pharmaceutical Coating Technology*. Graham Cole, Taylor & Francis; 1995. p. 363-408.
  72. Lecomte F, Siepmann J, Walther M, MacRae RJ, Bodmeier R. pH-Sensitive Polymer Blends Used as Coating Materials to Control Drug Release from Spherical Beads: Elucidation of the Underlying Mass Transport Mechanisms. *Pharmaceutical Research*. 2005 Juillet 1;22(7):1129-1141.
  73. Ruotsalainen M, Heinämäki J, Guo H, Laitinen N, Yliruusi J. A novel technique for imaging film coating defects in the film-core interface and surface of coated tablets. *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics*. 2003 Nov;56(3):381-388.
  74. Digital Instruments/Veeco Mergogy Group Inc. *Nanoscope Command Reference Manual, Version 5.12*.
  75. Provdor T, Kunz B. Application of profilometry and fractal analysis to the characterization of coatings surface roughness. *Progress in Organic Coatings*. Jan;27(1-4):219-226.
  76. Bodmeier R, Paeratakul O. Mechanical Properties of Dry and Wet Cellulosic and Acrylic Films Prepared from Aqueous Colloidal Polymer Dispersions Used in the Coating of Solid Dosage Forms. *Pharmaceutical Research*. 1994 Juin 1;11(6):882-888.

- 
77. Lafferty SV, Newton JM, Podczeck F. Dynamic mechanical thermal analysis studies of polymer films prepared from aqueous dispersion. *International Journal of Pharmaceutics*. 2002 Mar 20;235(1-2):107-111.
  78. Richard J, Wong K. Interdiffusion of Polymer Chains and Molecular Dynamics in Dried Latex Films. *Journal of Polymer Science. Part B. Polymer Physics*. 1995;33(9):1395-1407.
  79. Aulton ME. Mechanical properties of film coats. Dans: *Pharmaceutical Coating Technology*. Graham Cole, Taylor & Francis; 1995. p. 288-362.
  80. Rohera BD, Parikh NH. Influence of type and level of water-soluble additives on drug release and surface and mechanical properties of Surelease® films. *Pharmaceutical Development and Technology*. 2002;7(4):421-432.
  81. Parikh NH, Porter SC, Rohera BD. Aqueous Ethylcellulose Dispersion of Ethylcellulose. I. Evaluation of Coating Process Variables. *Pharmaceutical Research*. 1993 Avr 1;10(4):525-534.
  82. Siepmann F, Siepmann J, Walther M, MacRae R, Bodmeier R. Blends of aqueous polymer dispersions used for pellet coating: Importance of the particle size. *Journal of Controlled Release*. 2005 Jul;105(3):226-239.
  83. Rivoal J, Frétiigny C. Microscope à force atomique (AFM). Dans: *Techniques de l'Ingénieur*. 2005. p. 1-18.
  84. Jandt KD. Atomic force microscopy of biomaterials surfaces and interfaces. *Surface Science*. 2001 Oct 1;491(3):303-332.
  85. Noel O, Brogly M, Castelein G, Schultz J. In situ estimation of the chemical and mechanical contributions in local adhesion force measurement with AFM: the specific case of polymers. *European Polymer Journal*. 2004 Mai;40(5):965-974.
  86. Ringqvist A, Taylor LS, Ekelund K, Ragnarsson G, Engström S, Axelsson A. Atomic force microscopy analysis and confocal Raman microimaging of coated pellets. *International Journal of Pharmaceutics*. 2003 Nov 28;267(1-2):35-47.
  87. Barbillat J, Bougeard D, Delhaye M, Dhamelincourt P, Fillaux F. Spectrométrie Raman. Dans: *Techniques de l'Ingénieur. traité Analyse et Caractérisation*; 1999. p. 1-31.
  88. Chlorhydrate de Diltiazem. Dans: *Pharmacopée Européenne*. p. 1850-1851.
  89. Weiss G, Mémoire de Master M2 Recherche, Pharmacotechnie et Biopharmacie, Pharmacie, Université Paris XI, Châtenay-Malabry, France. Développement de formulations visant à réduire le détournement d'usage des médicaments. 2008.
  90. Muschert S, Siepmann F, Cuppok Y, Leclercq B, Carlin B, Siepmann J. Improved long term stability of aqueous ethylcellulose film coatings: Importance of the type

- 
- of drug and starter core. *International Journal of Pharmaceutics*. 2009 Fév;368(1-2):138-145.
91. Volker Bühler. Kollicoat® SR 30 D. Dans: *Kollicoat® Grades, Functional Polymers for the Pharmaceutical Industry*. 2007. p. 101-154.
  92. Obara S, McGinity JW. Properties of Free Films Prepared from Aqueous Polymers by a Spraying Technique. *Pharmaceutical Research*. 1994 Nov 1;11(11):1562-1567.
  93. Radebaugh GW, Murtha JL, Julian TN, Bondi JN. Methods for evaluating the puncture and shear properties of pharmaceutical polymeric films. *International Journal of Pharmaceutics*. 1988 Juillet;45(1-2):39-46.
  94. Bhushan Bharat. Scanning Probe Microscopy - Principle of Operation, Instrumentation, and Probes. Dans: *Springer Handbook of Nanotechnology*. Springer; 2007. p. 591-636.
  95. Zhang L, Henson MJ, Sekulic SS. Multivariate data analysis for Raman imaging of a model pharmaceutical tablet. *Analytica Chimica Acta*. 2005 Juillet 27;545(2):262-278.
  96. Moore J, Flanner H. Mathematical comparison of dissolution profiles. *Pharmaceutical technology*. 1996;20(6):64-74.
  97. Guidance For Industry, SUPAC-MR, Documentation, September 1997. Modified Release Solid Oral Dosage Forms Scale-Up and Postapproval Changes: Chemistry, Manufacturing and Control; In vitro Dissolution Testing and In Vivo Bioequivalences.
  98. Williams III RO, Liu J. Influence of processing and curing conditions on beads coated with an aqueous dispersion of cellulose acetate phthalate. *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics*. 2000 Mai 2;49(3):243-252.
  99. Zhang G, Schwartz J, Schnaare R. Bead Coating. I. Change in Release Kinetics (and Mechanism) Due to Coating Levels. *Pharmaceutical Research*. 1991 Mar 1;8(3):331-335.
  100. Porter SC, Ghebre-Sellassie I. Key Factors in the Development of Modified-Release Pellets. Dans: *Multiparticulate Oral Drug Delivery*. Isaac Ghebre-Sellassie; 1994. p. 217-284.
  101. Siepmann F, Siepmann J, Walther M, MacRae R, Bodmeier R. Aqueous HPMCAS coatings: Effects of formulation and processing parameters on drug release and mass transport mechanisms. *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics*. 2006 Juillet;63(3):262-269.
  102. Siepmann J, Siepmann F. Mathematical modeling of drug delivery. *International Journal of Pharmaceutics*. 2008 Déc 8;364(2):328-343.

- 
103. Siepmann F, Siepmann J, Walther M, MacRae R, Bodmeier R. Polymer blends for controlled release coatings. *Journal of Controlled Release*. 2008 Jan 4;125(1):1-15.
  104. Siepmann J, Peppas NA. Hydrophilic Matrices for Controlled Drug Delivery: An Improved Mathematical Model to Predict the Resulting Drug Release Kinetics (the “sequential Layer” Model). *Pharmaceutical Research*. 2000 Oct 1;17(10):1290-1298.
  105. Custred M, Vesey C, Rajabi-Siahboomi A, Colorcon, Poster AAPS Annual Meeting, 2008. The Influence of Post Coating Thermal Treatment on Film Properties and Drug Release from Ethylcellulose Barrier Membrane Coating Systems.
  106. Schmid S, Müller-Goymann CC, Schmidt PC. Interactions during aqueous film coating of ibuprofen with Aquacoat ECD. *International Journal of Pharmaceutics*. 2000 Mar 20;197(1-2):35-39.
  107. Andrews R, Grulke E. Glass Transition Temperatures of Polymers. Dans: *Polymer Handbook*. John Wileys and Sons, Inc.; 1999. p. VI/193-277.
  108. FDA Recommendation, Feb 2009. Draft Guidance on Morphine Sulfate.
  109. Chandaroy P, Jiang X, Lee C, Thompson C, Conner D.P, Davit B.M. In Vitro Alcohol-induced Dose-dumping Dissolution Studies of Generic Modified-release Oral Drug Products. OPS, CDER, FDA, Rockville, MD. Poster: Annual Meeting and Exposition, American association of Pharmaceutical Scientists, Atlanta, Georgia, 2008.
  110. Wang YM, Winnik M. Effect of a coalescing aid on polymer diffusion in latex films. *Macromolecules*. 1990;23:4731-4732.

## **LISTE DES COMMUNICATIONS**

### **Articles**

#### ***Article publié***

Yang Q.W., Flament M.P., Siepmann F., Busignies V., Leclerc B., Herry C., Tchoreloff P., Siepmann J. Curing of aqueous polymeric film coatings: importance of the coating level and type of plasticizer. *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics*, In Press, Accepted Manuscript, Available online 4 November 2009 (Cf. Annexe 1).

#### ***Projets de publication***

Projet de publication 1 : *Suitability of free films as surrogates for aqueous polymeric film coatings.*

Projet de publication 2 : *Understanding drug release mechanisms using sprayed aqueous free films coatings.*

Projet de publication 3 : *Effects of hydro-alcoholic media on stable aqueous film coatings.*

### **Communication orale**

Yang Q.W., Flament M.P., Leclerc B., Herry C., Busignies V., Siepmann F., Tchoreloff P., Siepmann J. How the coating level can alter curing effects observed with aqueous polymeric film coatings. *6<sup>th</sup> World Meeting on Pharmaceutics, Biopharmaceutics and Pharmaceutical Technology*, Barcelona, Spain, 7-10 April 2008.



## Posters

Yang Q.W., Flament M.P., Siepmann F., Siepmann J., Herry C., Busignies V., Leclerc B., Tchoreloff P. Polymeric controlled release barriers: suitability of free films as surrogates for coatings. *Pre-Satellite Meeting & 3<sup>rd</sup> Pharmaceutical Sciences World Congress*, Amsterdam, The Netherlands, 20-25 April 2007.

Yang Q.W., Flament M.P., Siepmann F., Busignies V., Leclerc B., Herry C., Tchoreloff P., Siepmann J. Importance of the coating levels and the curing conditions for aqueous polymeric film coatings. *Coating Workshop*, Lille, France, 11 September 2008.

Yang Q.W., Flament M.P., Siepmann F., Busignies V., Leclerc B., Herry C., Tchoreloff P., Siepmann J. Importance of the coating levels and the curing conditions for aqueous polymeric film coatings. *Journée André Verbert 2008* (Colloque annuel des doctorants), Lille, France, 18 September 2008.

Yang Q.W., Flament M.P., Siepmann F., Busignies V., Leclerc B., Herry C., Tchoreloff P., Siepmann J. Importance of the Type of Plasticizer for Drug Release from Pellets Coated with Aqueous Ethylcellulose Dispersion: Impact of the Curing Conditions. *Annual Meeting and Exposition, American association of Pharmaceutical Scientists*, Atlanta, Georgia, 16-20 November 2008.

Yang Q.W., Flament M.P., Tchoreloff P., Guinet Y., Paccou L., Hedoux A., Miri V., Siepmann J. Caractérisation des films d'enrobage par microscopie à force atomique et microspectroscopie Raman. *Forum 2009, Microscopies à sonde locale*, Neufchâtel-Hardelot, France, 16-20 mars 2009.

Yang Q.W., Flament M.P., Herry C., Siepmann F., Leclerc B., Busignies V., Tchoreloff P., Guinet Y., Paccou L., Hedoux A., Miri V., Siepmann J. Characterization of film coatings using AFM and Raman Microspectroscopy. *36<sup>th</sup> Annual Meeting and Exposition of Controlled Release Society*, Copenhagen, Denmark, 18-22 July 2009.

**ANNEXE****Annexe 1: publication 1**

Yang Q.W., Flament M.P., Siepmann F., Busignies V., Leclerc B., Herry C., Tchoreloff P., Siepmann J. Curing of aqueous polymeric film coatings: importance of the coating level and type of plasticizer. *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics*, In Press, Accepted Manuscript, Available online 4 November 2009.

## Accepted Manuscript

Curing of aqueous polymeric film coatings: importance of the coating level and type of plasticizer

Q.W. Yang, M.P. Flament, F. Siepmann, V. Busignies, B. Leclerc, C. Herry, P. Tchoreloff, J. Siepmann

PII: S0939-6411(09)00327-0  
DOI: [10.1016/j.ejpb.2009.10.007](https://doi.org/10.1016/j.ejpb.2009.10.007)  
Reference: EJPB 10616

To appear in: *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics*

Received Date: 24 June 2009  
Revised Date: 15 September 2009  
Accepted Date: 30 October 2009

Please cite this article as: Q.W. Yang, M.P. Flament, F. Siepmann, V. Busignies, B. Leclerc, C. Herry, P. Tchoreloff, J. Siepmann, Curing of aqueous polymeric film coatings: importance of the coating level and type of plasticizer, *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics* (2009), doi: [10.1016/j.ejpb.2009.10.007](https://doi.org/10.1016/j.ejpb.2009.10.007)

This is a PDF file of an unedited manuscript that has been accepted for publication. As a service to our customers we are providing this early version of the manuscript. The manuscript will undergo copyediting, typesetting, and review of the resulting proof before it is published in its final form. Please note that during the production process errors may be discovered which could affect the content, and all legal disclaimers that apply to the journal pertain.



Research article

**CURING OF AQUEOUS POLYMERIC FILM COATINGS:  
IMPORTANCE OF THE COATING LEVEL AND TYPE OF PLASTICIZER**

Q.W. Yang,<sup>1,2,3</sup> M.P. Flament,<sup>1</sup> F. Siepmann,<sup>1</sup> V. Busignies,<sup>3</sup> B. Leclerc,<sup>3</sup> C. Herry,<sup>2</sup>

P. Tchoreloff,<sup>3</sup> J. Siepmann<sup>1\*</sup>

<sup>1</sup>*College of Pharmacy, JE 2491, Univ. Lille Nord de France, 3 rue du Professeur Laguesse,  
59006 Lille, France*

<sup>2</sup>*Ethypharm, R&D Centre, Chemin de la Poudrière B.P.117, 76121 Grand-Quevilly Cedex,  
France*

<sup>3</sup>*College of Pharmacy, EA 401, University of Paris XI, 5 rue J.B. Clément, 92296 Châtenay-  
Malabry, France*

\*correspondence:

Professor Juergen Siepmann, PhD

College of Pharmacy, JE 2491

Univ. Lille Nord de France

3 rue du Professeur Laguesse

59006 Lille, France

Phone: +33-3-20964708

Fax: +33-3-20964942

juergen.siepmann@univ-lille2.fr

**ABSTRACT** The aim of this study was to better understand the effects of the curing conditions on the resulting drug release patterns from pellets coated with aqueous polymer dispersions. Diltiazem HCl was used as model drug, ethylcellulose as polymer, triethyl citrate (TEC), dibutyl sebacate (DBS), and distilled acetylated monoglycerides (Myvacet) as plasticizers. Interestingly, the effects of the curing conditions strongly depended on the coating level and type of plasticizer: In the case of TEC, the drug release rate monotonically decreased with increasing harshness of the curing conditions (time, temperature and relative humidity), irrespective of the coating level. In contrast, in the case of DBS and Myvacet, this type of relationship was only observed at low coating levels (5 %). At intermediate coating levels (around 7.5 %), the curing conditions had virtually no effect on drug release. At high coating levels ( $\geq 10\%$ ), the release rate initially increased and then decreased with increasing harshness of the curing conditions. This more complex behavior might be attributable to the superposition of two competing phenomena: improved film formation and drug migration into the polymeric membrane. Furthermore, it could be shown that the type of plasticizer had a major effect on drug release in not fully coalesced and equilibrated film coatings, whereas the release profiles were similar for all plasticizers in the case of completely formed and equilibrated film coatings. Importantly, the latter systems were long term stable even during storage under stress conditions.

*Keywords:* coating; pellets; plasticizer; aqueous ethylcellulose dispersion; curing

## 1. Introduction

Polymeric film coatings exhibit a great potential for the control of drug release from oral dosage forms (Schultz et al., 1997; Ye et al., 2007; Ensslin et al., 2008; Goole et al., 2008). They can be applied from organic solutions or aqueous dispersions (Guttierrez-Rocca and McGinity, 1993; Fukumori, 1994; Lehmann, 1994). The latter are of steadily increasing importance due to safety, economical and environmental concerns related to the use of organic solvents (Fukumori, 1994; McGinity, 1997). However, the underlying film formation mechanisms are fundamentally different and one of the major remaining challenges associated with aqueous polymer dispersions is to provide long term stability. In not fully coalesced films, polymer particle fusion can continue during storage, resulting in less permeable film coatings and decreasing drug release rates (Wesseling and Bodmeier, 1999; Zheng et al., 2005).

Once sprayed onto the dosage forms' surface, the droplets of the aqueous polymer dispersion form a thin aqueous film. Due to water evaporation, the dispersed polymer particles approach each other and become closely packed. Upon further water evaporation, the (softened) particles deform due to capillary pressure effects (air-water surface tension) and coalesce to form a continuous film (Fukumori, 1994; Keshikawa and Nakagami, 1994; Richard and Wong, 1995; Keddie, 1997). However, in practice, it is often difficult to assure complete film formation during coating. This is why generally a thermal post-treatment (curing step) is required to enhance the degree of polymer particle coalescence (Gilligan and Li Wan Po, 1991; Wesseling and Bodmeier, 1999). Crucial parameters in this processing step include the temperature, relative humidity and time, which need to be optimized. With increasing temperature, the mobility of the macromolecules increases, facilitating polymer particle coalescence. The relative humidity during curing determines the water content of the system, water being mandatory for the capillary forces driving the particles together and

acting as a plasticizer for many polymers (Lecomte et al., 2003). To sufficiently soften the polymer particles, often plasticizers are added, decreasing the glass transition temperature of the polymeric system and, thus, increasing the mobility of the macromolecules (Wesseling and Bodmeier, 1999; Rohera and Parikh, 2002). Several studies have been reported in the literature addressing the importance of the curing step for the resulting drug release rate and storage stability (Bodmeier and Paeratakul, 1994; Keshikawa and Nakagami, 1994). However, so far the importance of the *coating level* for the impact of the curing conditions has been generally ignored and no study has been described taking this parameter systematically into account. Furthermore, the relationships between the type of plasticizer, curing conditions, coating level and drug release kinetics are often not well understood and process optimization is based on time- and cost-intensive series of trial and error studies.

The major aims of this study were: (i) to monitor the effects of the curing time and relative humidity on the resulting drug release kinetics from pellets coated with aqueous ethylcellulose dispersion, plasticized with hydrophilic and lipophilic plasticizers when cured at 60 °C, (ii) to systematically vary the coating level, (iii) to monitor long term stability under stress conditions, and (iv) to better understand the underlying mechanisms. Ethylcellulose was used as polymer, because it offers a great potential for controlled release coatings and is widely used in the pharmaceutical industry (Hogan, 1995). It is generally recognized as safe, odourless, tasteless, nontoxic, non-irritant, and approved for use in food and pharmaceutical products (FMC BioPolymer, 1996). Aquacoat ECD is a commercially available aqueous ethylcellulose dispersion containing 29-32 % solids. Sodium lauryl sulfate and cetyl alcohol are included as emulsifiers and stabilizers (concentration ranges: 0.9-1.7 % and 1.7-3.3 %, respectively) (FMC BioPolymer, 1996). Triethyl citrate (TEC), dibutyl sebacate (DBS) and distilled acetylated monoglycerides (Myvacet) were used as plasticizers and diltiazem HCl as model drug.

## 2. Materials and methods

### 2.1. Materials

Diltiazem HCl-layered sugar spheres (76 % w/w drug loading; Ethypharm, Grand-Quevilly, France); aqueous ethylcellulose dispersion (Aquacoat ECD; FMC, Philadelphia, PA, USA); dibutyl sebacate (DBS; Morflex, Greensboro, NC, USA); distilled acetylated monoglycerides (Myvacet 9-45; Kerry, Tralee, Ireland); triethyl citrate (TEC; Morflex), fumed silica (Aerosil R972; Evonik, Essen, Germany).

### 2.2. Preparation of aqueous polymer dispersions

Aqueous ethylcellulose dispersion was plasticized overnight (16 h magnetic stirring) with 24 % (w/w, based on the dry mass of the aqueous dispersion) water-insoluble (DBS or Myvacet 9-45) or water-soluble (TEC) plasticizers, and adjusted to 15 % (w/w) dry substance content with purified water prior to use. A plasticization time of 16 h was considered to be sufficient in all cases, according to the literature (Bodmeier and Paeratakul, 1997; Siepmann et al., 1998).

### 2.3. Preparation of thin films

Free films were prepared by casting aqueous ethylcellulose dispersions onto Teflon moulds and subsequent controlled drying in an oven (for 24 h at 60 °C and 75 % relative humidity). The thickness of the films was in the range of 300 to 600 µm (measured using a thickness comparator; Mitutoyo, Roissy, France).

### 2.4. Water uptake and dry mass loss studies

Free films were cut into pieces of 18 mm x 22 mm, which were placed into the



baskets of an USP basket apparatus (AT7, Sotax, Basel, Switzerland) (500 mL 0.1 N HCl, 37 °C, 50 rpm, n=3). At pre-determined time points, samples were withdrawn, accurately weighed [wet mass (t)] and dried to constant mass at 40 °C [dry mass (t)]. The water content (%) and dry film mass (%) at time t were calculated as follows:

$$\text{water content (\%)} (t) = \frac{\text{wet mass (t)} - \text{dry mass (t)}}{\text{wet mass (t)}} \cdot 100 \% \quad (1)$$

$$\text{dry film mass (\%)} (t) = \frac{\text{dry mass (t)}}{\text{dry mass (0)}} \cdot 100 \% \quad (2)$$

### 2.5. Preparation of coated pellets

Diltiazem HCl-layered sugar spheres (76 % drug loading, 1 mm diameter) were coated in a fluidized bed coater (Ohlmann K, Markt Erlbach, Germany), equipped with a Wurster column (bottom spray). The process conditions were as follows: inlet air temperature = 41-44 °C; product temperature = 34-35 °C; spray rate = 3-4 g/min; atomization pressure = 1.2 bar; nozzle diameter = 1.2 mm; air flow velocity = 60 m<sup>3</sup>/h. The coating dispersions (of identical composition as those used for the preparation of cast free films) were sprayed onto the diltiazem HCl-layered sugar spheres until a weight gain of 5 to 18 % (w/w) was achieved (batch size = 900 g). The coating efficiency was 99 ± 1 % (w/w) and the total yield was 96-99 % (w/w). After coating, the pellets were further fluidized for 10 min and then sieved (710-1180 μm). The pellets were blended with 0.5 % (w/w) fumed silica as external anti-tacking agent and subsequently cured in an oven for 1 or 24 h at 60 °C and ambient or 75 % relative humidity (as indicated). According to FMC BioPolymer (1996), the glass transition temperature of Aquacoat ECD films, plasticized with 24 % TEC, DBS and Myvacet is equal to 32-33, 40-41 and 44-45 °C, respectively. The minimum film formation temperature (MFT)

of the investigated coating dispersions was  $\leq$  room temperature (20 °C) and, thus, well below the product temperature during coating.

### 2.6. *In vitro* drug release studies

Diltiazem HCl release from the pellets was measured using the USP paddle apparatus (Sotax SMART or AT7, Sotax) in 900 mL 0.1 N HCl at 37 °C (100 rpm, n = 3). At pre-determined time points, samples were withdrawn and their drug content determined by UV spectrophotometry (Uvikon; Kontron, Milan, Italy) at  $\lambda = 237$  nm. The analytical equipment was qualified and the method validated [ICH Q2 (R1)].

### 2.7. *Long term storage stability*

Coated pellets were stored in closed high-density polyethylene bottles (Duma Twist-Off Cap; Gerresheimer Plastic Packaging, Vaerloese, Denmark) under accelerated stability conditions (40 °C and 75 % RH). Drug release from the pellets was measured before and after 6 months storage, as described in *section 2.6*.

### 2.8. *Mathematical analysis*

The similarity of drug release profiles was evaluated using the  $f_2$  factor (Moore and Flanner, 1996; Guidance for industry, 1997):

$$f_2 = 50 \log \left( \left[ 1 + \frac{1}{n} \sum_{t=1}^n (R_t - T_t)^2 \right]^{-0.5} \cdot 100 \right) \quad (3)$$

where n is the number of observations,  $R_t$  denotes the percentage of drug released from the reference formulation and  $T_t$  the percentage of drug released from the test formulation. Drug

release profiles are similar, if the  $f_2$  factor is close to 100 (generally, greater than 50).

Drug release from the coated pellets was quantitatively described using Fick's first law of diffusion, assuming that:

- (i) Drug diffusion is the dominant mass transport step.
- (ii) The initial drug concentration is below drug solubility within the pellets.
- (iii) Perfect sink conditions are maintained throughout the experiment.
- (iv) The film coatings' properties are time-independent.

Under these conditions the following equation can be derived:

$$M_t = M_\infty (1 - e^{-k(t-t_0)}) \quad (4)$$

where  $M_t$  and  $M_\infty$  represent the cumulative amounts of drug released at time  $t$  and  $t=\infty$ , respectively;  $k$  is a constant (being a function of the surface area available for diffusion, the diffusion coefficient of the drug within the membrane and the thickness of the film coating); and  $t_0$  denotes the lag time prior to drug release.

### 2.9. Pellet morphology

The morphology of surfaces and cross-sections of coated and non-coated pellets was studied by scanning electron microscopy (SEM) using an Environmental Secondary Electron Detector (ESED) (S-3000N; Hitachi Ltd, Tokyo, Japan). Cross sections of pellets were obtained using a cutter blade.

### 3. Results and discussion

#### 3.1. External and internal morphology

The upper row in Figure 1 shows SEM pictures of the surfaces of diltiazem HCl-layered starter cores at lower and higher magnification. Below, SEM pictures of surfaces and cross-sections of coated pellets are illustrated at different magnifications. Exemplarily, pellets coated with 5 % ethylcellulose, plasticized with TEC and cured for 1 h at 60 °C are shown. The outer and inner morphology of all other investigated pellets was similar (data not shown). The starter cores as well as all coated pellets were spherical in shape. The surface of the starter cores was rough, that of coated pellets was much smoother. Cross-sections allowed for a distinction between the sugar starter core, the drug layer and the polymer coating (Figure 1, bottom row).

#### 3.2. Effects of the coating level and curing conditions

Figure 2 shows the effects of the curing conditions on diltiazem HCl release from pellets coated with 5, 7.5, 10 and 18 % ethylcellulose, respectively. The plasticizer was the water-soluble TEC, the curing conditions were: (i) 60 °C for 1 h, (ii) 60 °C for 24 h, (iii) 60 °C and 75 % relative humidity (RH) for 24 h, as well as “uncured” for reasons of comparison. Clearly, the resulting drug release rate decreased in all cases with increasing harshness of the curing conditions: increasing time, temperature and relative humidity. This can be attributed to further polymer particle coalescence, rendering the polymeric membranes less permeable for the drug, as schematically illustrated on the left hand side of Figure 3. An increase in temperature increases the mobility of the macromolecules and, thus, facilitates the fusion of neighboring polymer particles. An increase in the relative humidity increases the water content of the system during particle coalescence. Importantly, water is mandatory for

the capillary forces driving the polymer particles together and acts as a plasticizer for ethylcellulose (Williams III and Liu, 2000; Muschert et al., 2008). It has to be pointed out that this tendency: “harshness of the curing conditions  $\uparrow \rightarrow$  drug release rate  $\downarrow$ ” was observed at all the investigated coating levels.

In contrast, more complex behaviors were observed in the case of ethylcellulose coatings, which were plasticized with the more lipophilic dibutyl sebacate (DBS) (Figure 4). The starter cores, coating levels and curing conditions were the same as in the case of pellets plasticized with TEC (Figure 2), only the type of plasticizer was altered. Interestingly, at 5 % coating level, the same tendency as for the water-soluble TEC was observed at all coating levels: Increasing the harshness of the curing conditions led to *decreased* drug release rates. However, at a coating level of 7.5 %, the curing conditions did not significantly affect the resulting drug release rate ( $68 < f_2 < 77$ ). This is of great practical importance. At a coating level of 10 %, the release rate *increased* when increasing the curing temperature to 60 °C and the curing time to 24 h. However, when increasing the relative humidity to 75 % at 60 °C, the release rate *decreased* again. At a coating level of 12.5 %, the release rate first decreased, then increased and finally decreased again when increasing the curing temperature to 60 °C, the curing time to 24 h and the relative humidity during curing to 75 %. Also in the case of the more lipophilic plasticizer Myvacet, a more complex relationship between the harshness of the curing conditions, the coating level and the resulting drug release rate was observed (Figure 5). At low coating levels (5 %), an increase in the harshness of the curing conditions led to *decreasing* drug release rates. At intermediate coating levels (7.5 %), only slight curing effects were observed. At high coating levels (10 %), the release rate first *increased* and then *decreased* with increasing curing temperature, time and relative humidity. Thus, the behavior of aqueous ethylcellulose coatings plasticized with Myvacet is similar to that of aqueous ethylcellulose coatings plasticized with DBS. These more complex behaviors (compared to

the straightforward relationships observed with the water-soluble plasticizer TEC) might be explained as follows: Two phenomena occur simultaneously, the relative importance of each phenomenon being a function of the coating level:

- (i) As in the case of TEC, an increase in the curing temperature, time and relative humidity facilitates polymer particle coalescence and, thus, improves film formation. This results in reduced permeability of the film coating for the drug: “Improved film formation effect”. The type of plasticizer (TEC versus DBS versus Myvacet) can be expected to affect the degree of film formation under the various curing conditions.
- (ii) The drug has a certain affinity to the film coating and migrates into the latter during curing (Bodmeier and Paeratakul, 1994). The presence of the more lipophilic plasticizers DBS and Myvacet in the polymeric systems might favor this drug migration compared to the water-soluble plasticizer TEC: “Drug migration effect”.

Both phenomena are schematically illustrated in Figure 3. The fact that at *low* coating levels the improved film formation effect is dominant (decreasing release rates with increasing harshness of the curing conditions; Figures 4 and 5; 5 % coating level) can be explained as follows: At low coating levels, the number of polymer particle layers is limited. Thus, the probability that a drug molecule can diffuse through water-filled pores/channels from the pellet core to the bulk fluid is relatively high. An improvement of film formation closes these continuous water-filled pathways and, thus, fundamentally alters the resistance for drug release and the resulting drug release (Zhang et al., 1991; Lecomte et al., 2006). In contrast, this effect is much less pronounced at *higher* coating levels, because the probability for the existence of continuous water-filled channels from the pellet core to the bulk fluid during drug release is low even prior to curing (due to the higher number of polymer particle

layers). Thus, improved film formation does not fundamentally alter the type of diffusion pathway. Consequently, the relative importance of the “improved film formation effect” decreases with increasing coating level, whereas the importance of the “drug migration effect” does not. At intermediate coating levels (around 7.5 %), both effects compensate each other, resulting in about unaltered drug release kinetics. At high coating levels (10 % and more), the drug migration effects dominates, except for major improvements in film formation, such as upon increasing the relative humidity to 75 % during curing (Figures 4 and 5).

The experimentally measured drug release kinetics from pellets coated with aqueous ethylcellulose dispersion, plasticized with TEC, DBS and Myvacet (symbols in Figures 2, 4 and 5) were also analyzed theoretically. A solution of Fick’s law of diffusion (Equation 4) was fitted to the various data sets (curves in Figures 2, 4 and 5). The model considers that drug diffusion is the dominant mass transport step, that the initial drug concentration is below drug solubility within the pellets, that perfect sink conditions are maintained throughout the experiments and that the film coatings’ properties are time-independent. At low coating levels, good agreement between theory and experiment was obtained, indicating that drug diffusion is the pre-dominant mass transport step. In contrast, at intermediate and higher coating levels, systematic deviations between the fittings (Equation 4) and the experimental results were observed in most cases. If applicable, the model fitting allowed for the determination of the system specific parameters listed in Table 1. Clearly, in the case of the less water-soluble plasticizers DBS and Myvacet, the deviations from the theory were more pronounced than in the case of the water-soluble plasticizer TEC at identical coating levels. Thus, the underlying drug release mechanisms are more complex. It has to be pointed out that the applied, simple mathematical model only takes into account purely diffusion controlled drug release with constant diffusivities. Time-dependent changes in the film coatings’ composition and, thus, properties are not considered. It was beyond the scope of this study to

elucidate the underlying drug release mechanisms for all types of coated pellets in detail. Such an analysis must be based on a more comprehensive experimental characterization of the respective systems (Siepmann and Siepmann, 2008).

### *3.3. Effects of the type of plasticizer*

Figure 6 shows a direct comparison of the various drug release profiles of diltiazem HCl from pellets coated with aqueous ethylcellulose dispersion plasticized with TEC, DBS and Myvacet. The coating level was varied from 5 to 10 %, and two curing conditions were selected: (i) 1 h at 60 °C (left column), and (ii) 24 h at 60 °C and 75 % relative humidity (right column). Clearly, the type of plasticizer strongly affected the resulting drug release patterns upon curing at 60 °C for 1 h. Under these conditions it can be expected that film formation is not yet complete and the polymeric membrane not yet in equilibrium (e.g., drug can still migrate into Myvacet films at a coating level of 10 %). Figure 7 shows a possible explanation for the observed ranking order in the drug release rates: Thin films of identical composition as the investigated film coatings were prepared and exposed to 0.1 N HCl (at 37 °C). Changes in their water content and dry mass were monitored gravimetrically. Clearly, TEC containing films take up more water and this more rapidly than DBS and Myvacet containing films. Also, the dry mass loss is more pronounced and more rapid in the case of TEC-containing systems compared to DBS- and Myvacet-based films. This can be explained by the higher water-solubility of TEC compared to the more lipophilic DBS and Myvacet. A higher water content and dry mass loss can be expected to result in a higher permeability for the freely water-soluble drug diltiazem HCl. However, some caution needs to be paid when drawing conclusions based on these results, since the thickness and inner structure of the free films and of the films surrounding the pellets are not identical.

In contrast, there was no significant effect of the type of plasticizer, when the pellets



were cured for 24 h at 60 °C and 75 % RH (Figure 6, right column,  $f_2 \geq 56$ ). This is of major practical importance and indicates that the polymeric membranes are likely to be in an equilibrated state. Note that the water uptake and dry mass loss kinetics of the thin films shown in Figure 7 were obtained with systems, which were much thicker than the polymeric coatings: 300 to 600  $\mu\text{m}$ . Films of *comparable* thickness as the film coatings surrounding the pellets could not be used due to practical limitations (homogeneity of the films and gravimetric measurement errors). Furthermore, it has to be pointed out that the inner structure of the free films might be different from those of the film coatings surrounding the pellets, because of the different conditions during film formation (e.g., casting versus spraying).

When the pellets were cured for 24 h at 60 °C and ambient relative humidity, the type of plasticizer also affected the resulting drug release patterns (data not shown), but to a lesser extent than in the case of 1 h curing at 60 °C. Thus, also under these conditions the equilibrium state is probably not reached.

#### 3.4. Storage stability

Long term storage stability is a major challenge when using aqueous polymeric film coatings to control drug release (Siepmann et al., 2008). Importantly, all formulations cured for 24 h at 60 °C and 75 % relative humidity showed *unaltered* drug release upon 6 month storage under stress conditions (40 °C, 75 % RH). Figure 8 shows for example diltiazem HCl release from pellets coated with 7.5 % ethylcellulose, plasticized with TEC, DBS or Myvacet. The dotted curves show drug release from pellets before storage, the solid curves after storage. Additionally, the drug release profiles from uncured pellets as well as from pellets cured for 1 or 24 h at 60 °C are shown after 6 month storage under stress conditions. Interestingly, all curves are virtually overlapping ( $55 < f_2 < 86$ ). This indicates that irrespective of the curing conditions after 6 month storage at 40 °C and 75 % relative

humidity, an equilibrium state seems to be reached for all types of systems. Similar tendencies were obtained for all the investigated coating levels (data not shown).

ACCEPTED MANUSCRIPT

#### 4. Conclusions

When using aqueous polymer dispersions for controlled release coatings great care has to be taken when defining the curing conditions: time, temperature and relative humidity. Importantly, the effects of these parameters on drug release can strongly depend on the type of plasticizer used and to a great extent on the coating level. This fact is often ignored.

**Acknowledgements.** The authors are grateful for the support of this work by the French Ministry (“Bourse CIFRE” for Ms. QiaoWen Yang).

**References**

- Bodmeier, R. and Paeratakul, O., 1994. The effect of curing on drug release and morphological properties of ethylcellulose pseudolatex-coated beads. *Drug Dev. Ind. Pharm.* 20, 1517-1533.
- Bodmeier, R. and Paeratakul, O., 1997. Plasticizer uptake by aqueous colloidal polymer dispersions used for the coating of solid dosage forms. *Int. J. Pharm.* 152, 17-26.
- Ensslin, S., Moll, K.P., Metz, H., Otz, M., Mäder, K., 2009. Modulating pH-independent release from coated pellets: Effect of coating composition on solubilization processes and drug release *Eur. J. Pharm. Biopharm.* 72, 111-118.
- FMC BioPolymer, 1996. FMC Corporation Technical Literature. Aquacoat ECD, FMC Corporation brochure.
- Fukumori, Y., 1994. Coating of multiparticulates using polymeric dispersions. In: Ghebressellassie, I. (Ed.), *Multiparticulate Oral Drug Delivery*, Marcel Dekker, New York, pp. 79-111.
- Gilligan, C.A. and Li Wan Po, A., 1991. Factors affecting drug release from a pellet system coated with an aqueous colloidal dispersion. *Int. J. Pharm.* 73, 51-68.
- Goole, J., Deleuze, Ph., Vanderbist, F., Amighi K., 2008. New levodopa sustained-release floating minitables coated with insoluble acrylic polymer. *Eur. J. Pharm. Biopharm.* 68, 310-318.
- Guidance for Industry, CDER (Center for Drug Evaluation and Research), 1997. SUPAC-MR: Modified Release Solid Oral Dosage Forms Scale-Up and Postapproval Changes: Chemistry, Manufacturing, and Controls; In vitro Dissolution Testing and In Vivo Bioequivalence Documentation (U.S. Department of Health and Human Services – Food and Drug Administration).
- Guttierrez-Rocca, J.C. and McGinity, J.W., 1993. Influence of aging on the physical-

- mechanical properties of acrylic resin films cast from aqueous dispersions and organic solutions. *Drug Dev and Ind. Pharm.* 19, 315-332.
- Hogan, J.E., 1995. Film-coating materials and their properties. In: Cole, G. (Ed.), *Pharmaceutical Technology*, Taylor & Francis, London, pp. 6-52.
- Keddie, J.L., 1997. Film formation of latex. *Mat. Sc. Eng.* 21, 101-170.
- Keshikawa, T. and Nakagami, H., 1994. Film formation with coating systems of aqueous suspensions and latex dispersions of ethylcellulose. *Chem. Pharm. Bull.* 42, 656-662.
- Lecomte, F; Siepmann, J; Walther, M; MacRae, RJ; Bodmeier, R., 2003. Blends of enteric and GIT-insoluble polymers used for film coating: Physicochemical characterization and drug release patterns. *J. Control. Release.* 89, 457-471.
- Lecomte, F., Siepmann, J., Walther, M., MacRae, R.J., Bodmeier, R., 2004. Polymer blends used for the aqueous coating of solid dosage forms: importance of the type of plasticizer. *J. Control. Release.* 99, 1-13.
- Lecomte, F; Siepmann, J; Walther, M; MacRae, RJ; Bodmeier, R., 2006. Aqueous HPMCAS coatings: Effects of formulation and processing parameters on drug release and transport mechanisms. *Eur. J. Pharm. Biopharm.* 63, 262-269.
- Lehmann, K., 1994. Coating of multiparticulates using polymeric solutions. In: Ghebre-Sellassie, I. (Ed.), *Multiparticulate Oral Drug Delivery*, Marcel Dekker, New York, pp. 51-78.
- McGinity, J.W., 1997. *Aqueous Polymeric Coatings for Pharmaceutical Dosage Forms*, 2<sup>nd</sup> ed., Marcel Dekker, New York.
- Moore, J.W. and Flanner, H.H., 1996. Mathematical comparison of dissolution profiles. *Pharm. Tech.* 20, 64-74.
- Richard, J. and Wong, K., 1995. Interdiffusion of polymer chains and molecular dynamics in dried latex films. *J. Polym. Science.* 33, 1395-1407.

- Schultz, P., Tho, I., Kleinebudde, P., 1997. A new multiparticulate delayed release system. Part II: Coating formulation and properties of free films. *J. Control. Release.* 47, 191-199.
- Siepmann, J., Paeratakul, O., Bodmeier, R., 1998. Modeling plasticizer uptake in aqueous polymer dispersions. *Int. J. Pharm.* 165, 191-200.
- Siepmann, F.; Muschert, S; Leclercq, B; Carlin, B; Siepmann, J., 2008. How to improve the storage stability of aqueous polymeric film coatings. *J. Control. Release.* 126, 26-33.
- Siepmann, F., Siepmann, J., Walther, M., MacRae, R.J., Bodmeier, R., 2008. Polymer blends for controlled release coatings. *J. Control. Release.* 125, 1-15.
- Siepmann, J. and Siepmann, F., 2008. Mathematical modeling of drug delivery. *Int. J. Pharm.* 364, 328-343.
- Wesseling, M. and Bodmeier, R., 1999. Drug release from beads coated with an aqueous colloidal ethylcellulose dispersion, Aquacoat, or an organic ethylcellulose solution. *Eur. J. Pharm. Biopharm.* 47, 33-38.
- Williams III, R.O. and Liu, J., 2000. Influence of processing and curing conditions on beads with an aqueous dispersion of cellulose acetate phthalate. *Eur. J. Pharm. Biopharm.* 49, 243-252.
- Ye, Z.-W., Rombout, P., Remon, J.P., Vervaet, C., Van den Mooter, G., 2007. Correlation between the permeability of metoprolol tartrate through plasticized isolated ethylcellulose/hydroxypropyl methylcellulose films and drug release from reservoir. *Eur. J. Pharm. Biopharm.* 67, 485-490.
- Zhang, G., Schwartz, J.B., Schnaare, R.L., 1991. Bead coating. I. Change in release kinetics (and mechanism) due to coating levels. *Pharm. Res.* 8, 331-335.
- Zheng, W., Sauer, D., McGinity, J.W., 2005. Influence of hydroxyethylcellulose on the drug release properties of theophylline pellets coated with Eudragit® RS 30 D. *Eur. J.*

Pharm. Biopharm., 59, 147-154.

ACCEPTED MANUSCRIPT

Table 1

Dependence of the system-specific parameters characterizing diltiazem HCl release from the investigated pellets on the coating level, curing conditions, type of plasticizer and storage time (obtained by fitting Equation 4 to the experimental results shown in Figures 2, 4, 5 and 8).

Coating level	Curing conditions	Aquacoat-TEC		Aquacoat-DBS		Aquacoat-Myvacet	
		k (h <sup>-1</sup> )	t <sub>0</sub> (h)	k (h <sup>-1</sup> )	t <sub>0</sub> (h)	k (h <sup>-1</sup> )	t <sub>0</sub> (h)
5 %	uncured	10.5	0	0.51	0	0.45	n.a.
	60 °C-1 h	1.2	0	0.28	0	0.22	n.a.
	60 °C-24 h	0.74	0	0.28	0.02	0.24	0.03
	60 °C-24 h-75 %RH	0.20	0.11	0.23	0.09	0.18	0.3
	after storage* (all conditions)	0.17 (+/-0.00)	0 (+/-0)	0.20 (+/-0.00)	0 (+/-0.00)	0.19 (+/-0.03)	0.16 (+/-0.03)
7.5 %	uncured	3.7	0	n.a.	n.a.	0.14	n.a.
	60 °C-1 h	0.39	0.08	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.
	60 °C-24 h	0.29	0.11	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.
	60 °C-24 h-75 %RH	0.10	0.02	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.
	after storage* (all conditions)	0.11 (+/-0.00)	0.06 (+/-0.06)	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.
10 %	uncured	1.0	0	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.
	60 °C-1 h	0.16	0.18	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.
	60 °C-24 h	0.14	0.20	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.
	60 °C-24 h-75 %RH	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.
	after storage* (all conditions)	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.
18 %	uncured	0.32	0.19	---	---	---	---

n.a.: not applicable (the model is also not applicable at a coating level of 12.5 % in the case of Aquacoat-DBS and at a coating level of 18 % in the case of Aquacoat-TEC, except for uncured pellets)

---: drug release not measured

\* mean values of the parameters obtained for uncured and all types of cured pellets (+/- standard deviation)



**Figure legends**

- Fig. 1: SEM pictures of surfaces and cross-sections of diltiazem HCl-layered starter cores and coated pellets (coating level = 5%, plasticizer = TEC, curing conditions = 1 h at 60 °C).
- Fig. 2: Effects of the coating level and curing conditions on drug release from diltiazem HCl-layered sugar cores coated with aqueous ethylcellulose dispersion plasticized with TEC (symbols: experiments; solid curves: theory).
- Fig. 3: Schematic representation of the structural changes occurring within the polymeric film coatings during curing: improved polymer particle coalescence and drug migration.
- Fig. 4: Effects of the coating level and curing conditions on drug release from diltiazem HCl-layered sugar cores coated with aqueous ethylcellulose dispersion plasticized with DBS (symbols: experiments; solid curves: theory).
- Fig. 5: Effects of the coating level and curing conditions on drug release from diltiazem HCl-layered sugar cores coated with aqueous ethylcellulose dispersion plasticized with Myvacet (symbols: experiments; solid curves: theory).
- Fig. 6: Effects of the type of plasticizer on diltiazem HCl release from pellets coated with aqueous ethylcellulose dispersion. The coating level and curing conditions are indicated in the figure.
- Fig. 7: Changes in the: (a) water content and (b) dry mass of free (cast) films containing different types of plasticizers (as indicated) upon exposure to 0.1 N HCl.
- Fig. 8: Diltiazem HCl release from pellets coated with 7.5 % Aquacoat, plasticized with TEC, DBS or Myvacet (as indicated) before (dotted curve) and after 6 months storage (solid curves) under stress conditions (40 °C and 75 % relative humidity). The curing conditions are indicated in the diagrams.

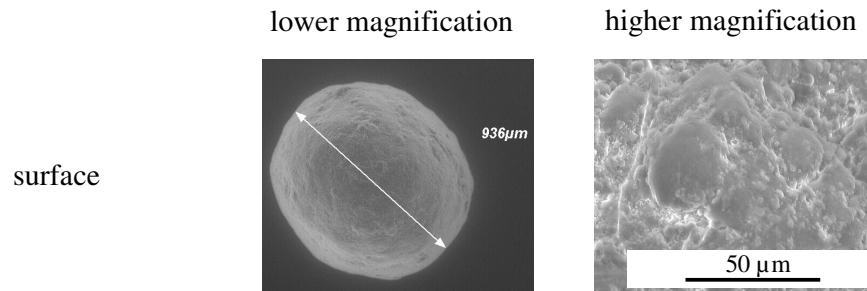
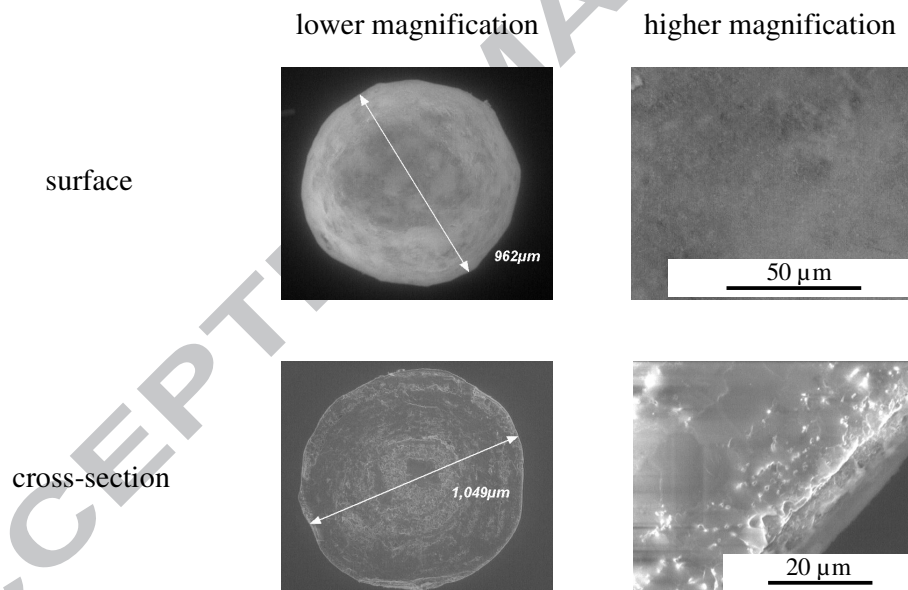
**Drug-layered starter cores****Coated pellets**

Figure 1

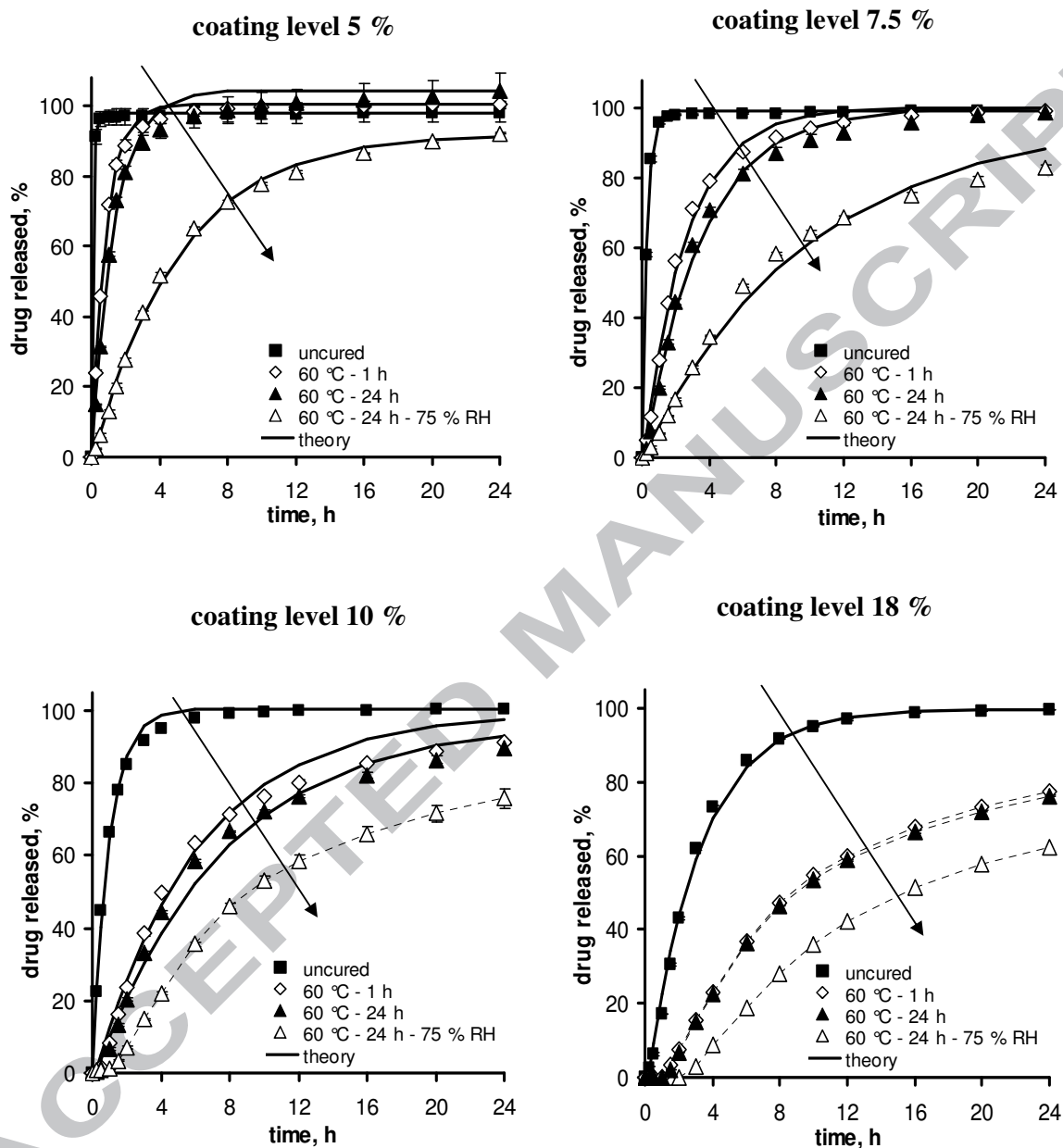


Figure 2

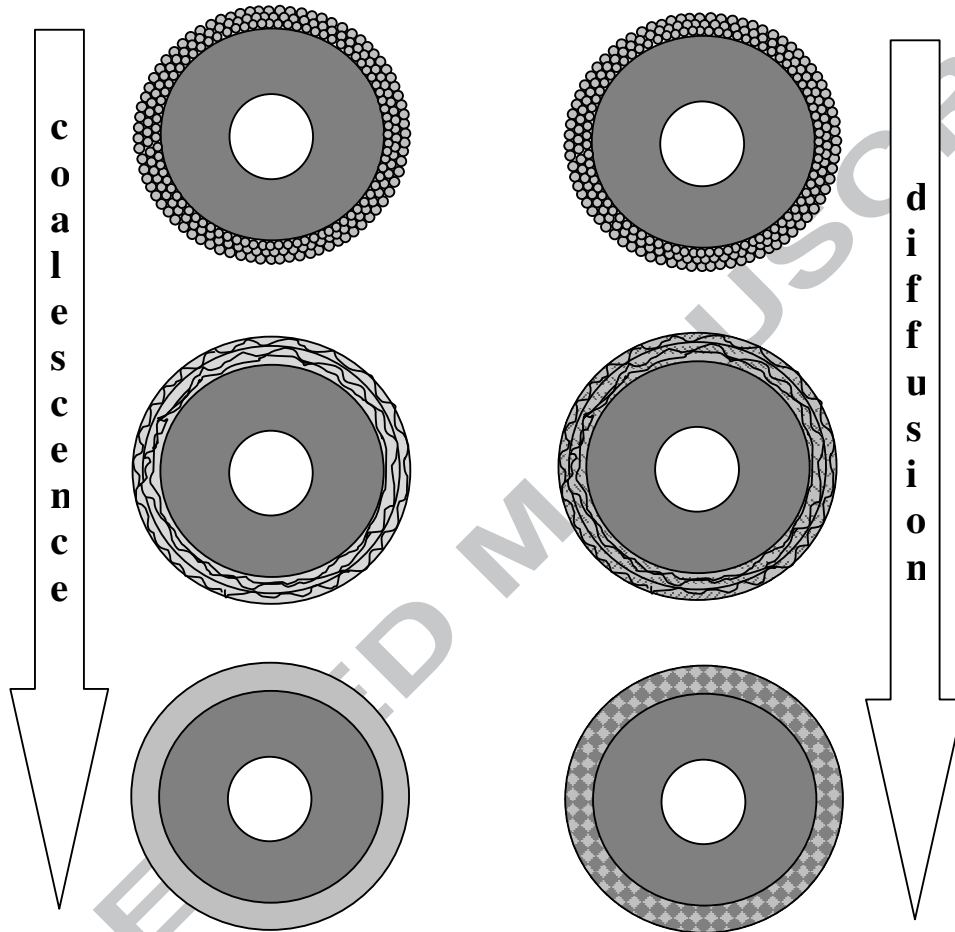


Figure 3

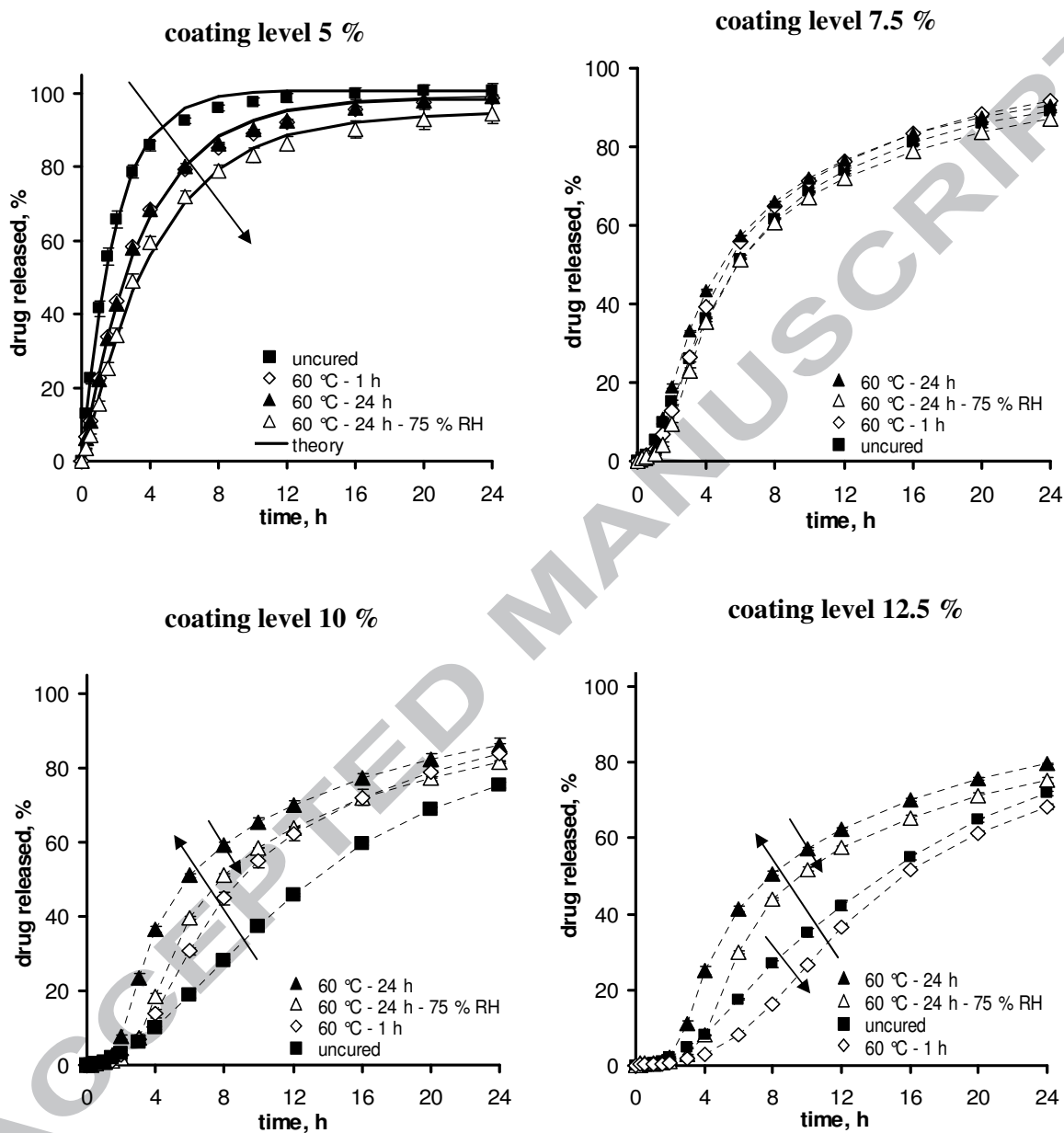


Figure 4

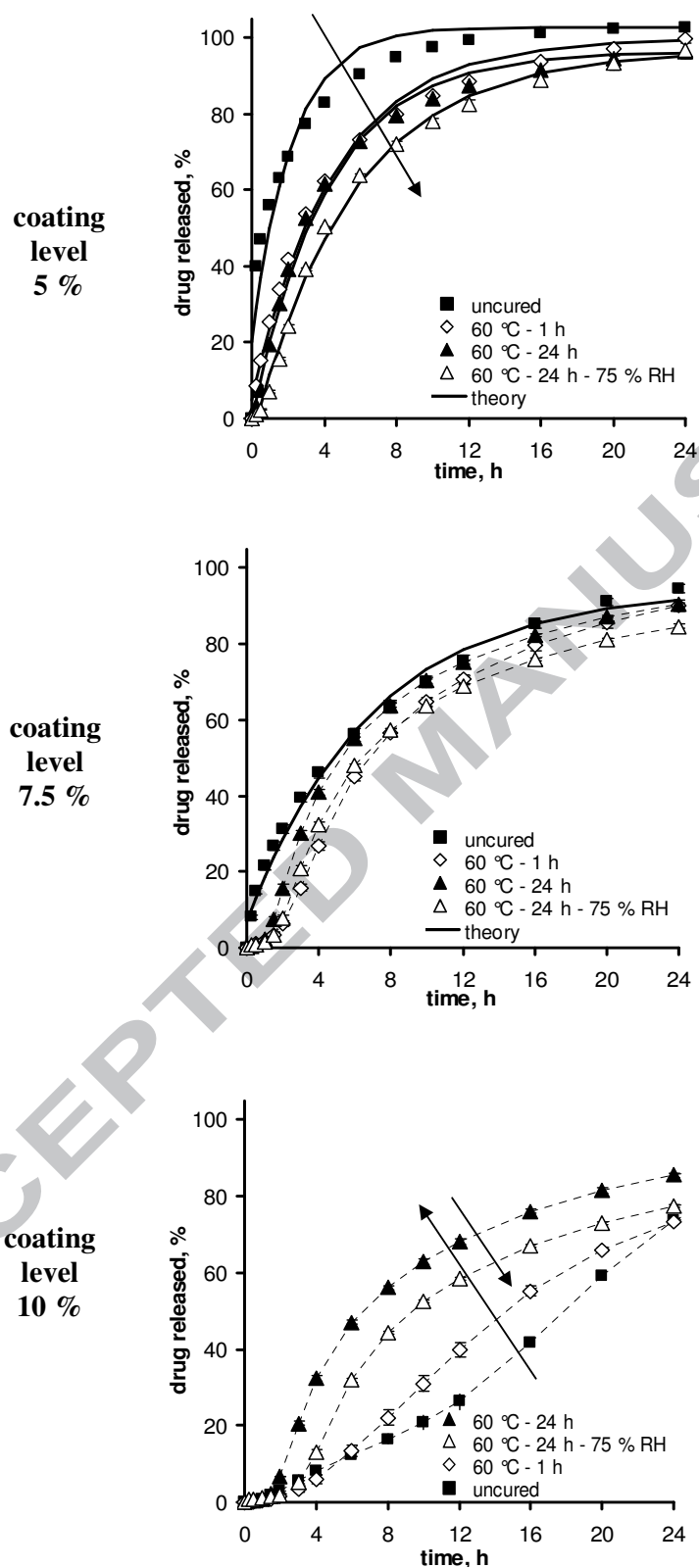


Figure 5

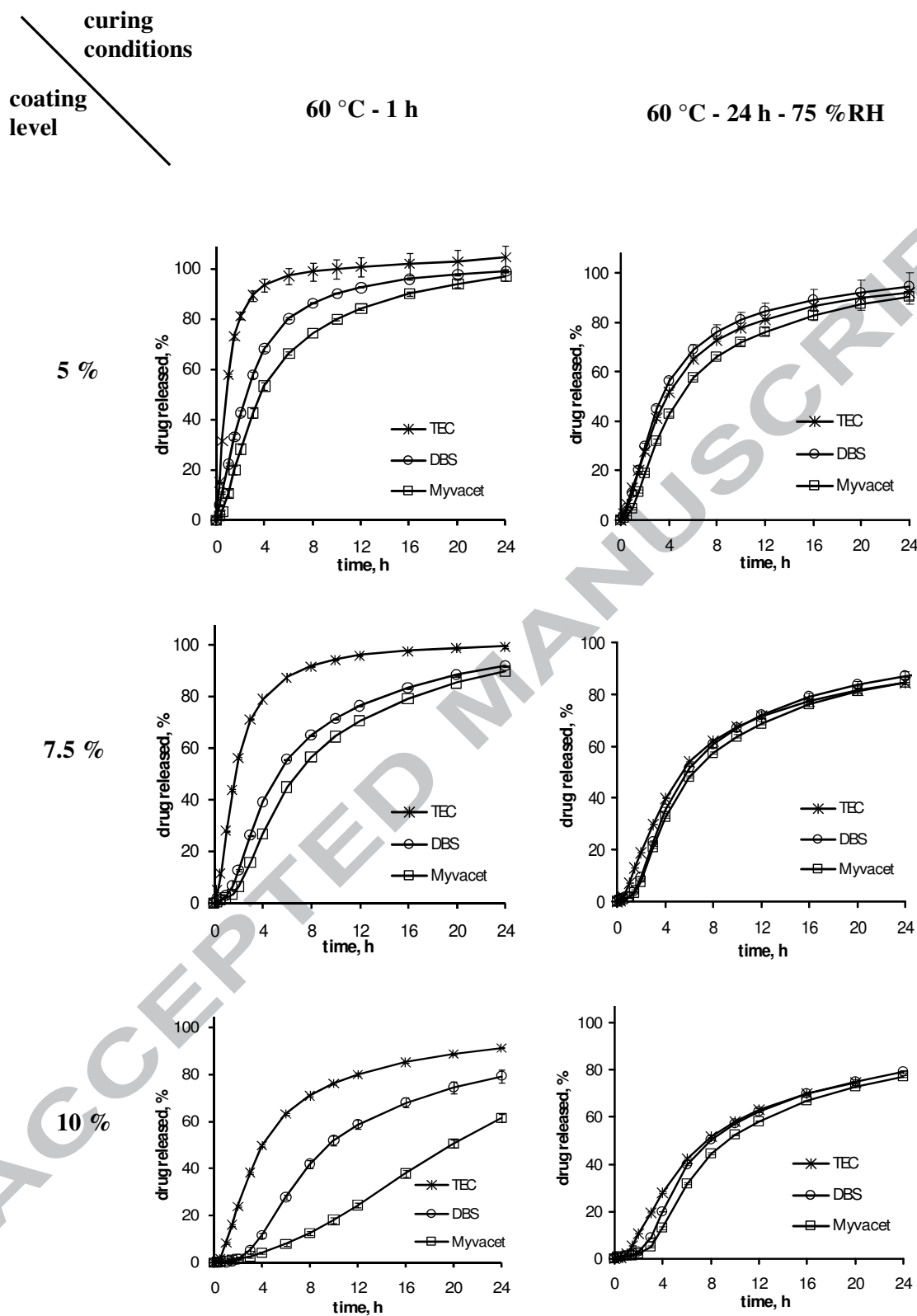


Figure 6

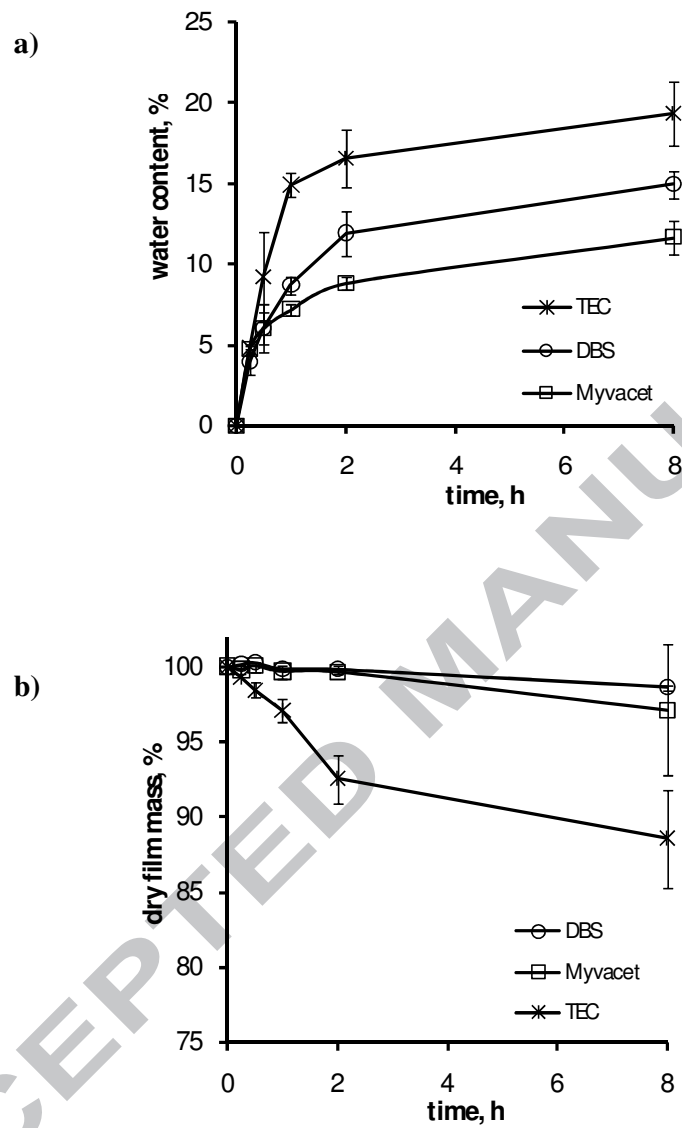


Figure 7



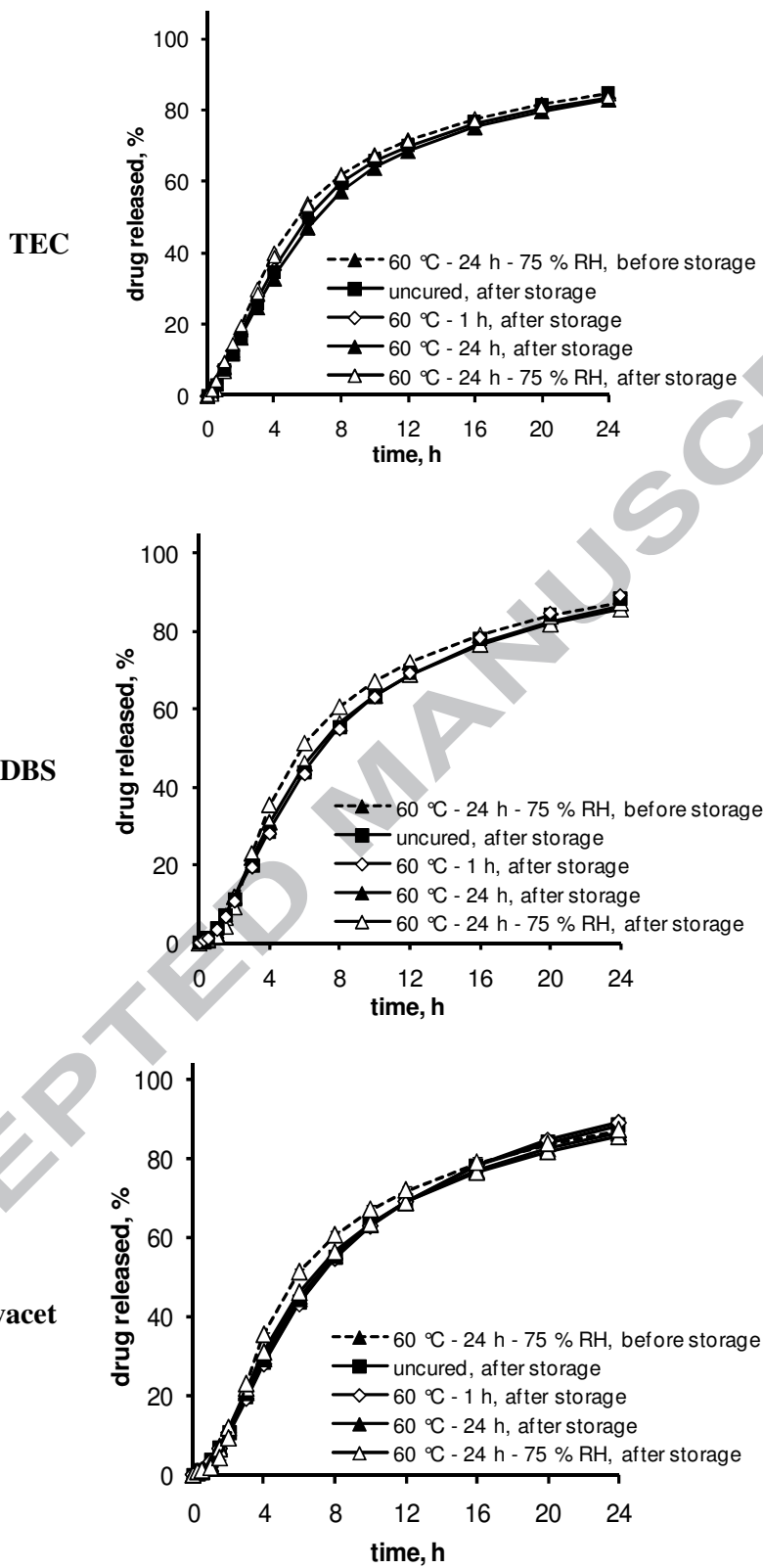


Figure 8

QiaoWen YANG. Systèmes polymériques à base de dispersion aqueuse administrés par voie orale pour la libération contrôlée du principe actif.

## **RESUME**

Les dispersions aqueuses de polymères insolubles sont très largement utilisées pour pelliculer des formes galéniques destinées à la voie orale telles que des microgranules et permettre une libération contrôlée du principe actif. Ces dispersions aqueuses présentent l'avantage d'éviter l'emploi de solvants organiques mais impliquent un mécanisme de formation du film différent et plus complexe. Lors de l'utilisation de dispersions aqueuses de polymères, la formation du film nécessite une étape de maturation complémentaire appelée *curing* (traitement thermique contrôlé avec ou sans humidité relative forcée). Pour une meilleure compréhension de cette dernière, l'étude de différents facteurs influençant leur formation et leur stabilité a été entreprise. Dans cette étude, nous avons choisi de travailler sur un système réel – microgranules montés en principe actif, puis enrobés – et en parallèle, sur un système modèle – films libres d'enrobage avec ou sans couche de montage en principe actif, de composition identique aux enrobages des microgranules.

Le présent travail a permis d'optimiser une méthode de fabrication de film libre dit « pulvérisé » permettant une meilleure compréhension de la structure interne des films membranaires et une meilleure prévision de la stabilité des formes enrobées. La caractérisation de film obtenu par pulvérisation semble être un outil efficace pour gagner du temps et de l'argent lors de développement de nouvelles formules d'enrobage. Elle constitue une aide à la formulation et à la transposition d'échelle.

## **MOTS CLES**

Enrobage polymérique de microgranules, libération prolongée, plastifiants solubles et insolubles, dibutyl sebacate, triéthyl citrate, monoglycérides acétylés, dispersion aqueuse de polymère, éthylcellulose, polyvinyl acetate, maturation ou *curing*, humidité relative, stabilité, taux d'enrobage, films libres pulvérisés, films libres coulés, microspectroscopie Raman, microscopie à force atomique, alcool résistance.